



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

الانتشار والقيمة الإنذارية لفرط البوتاسيوم لدى مرضى التشمع

بحث علمي أُعدّ لنيل درجة الماجستير في الأمراض الباطنة

إعداد طالب الدراسات العليا

د. محمد صالح ابراهيم

بإشراف

الأستاذ المساعد الدكتور

نمير دعبول

2022 م

قرارُ الحُكمِ مع توقيعِ اللّجنةِ

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرّح بعلمي الكامل وقبولي:

1- أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني التزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتني بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل النشر).

2- أنه لا يوجد جزء من هذه الأطروحة اقتبس من عمل آخر أو أُنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أو معهد تعليمي داخل الجمهورية العربية السورية أو خارجها.

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير

أتوجه بجزيل الشكر إلى كل من ساندني في مسيرتي
الدراسية والبحثية
إلى أبي وأمي وإخوتي وأصدقائي الذين لهم الفضل الكبير
فيما وصلت إليه
وإلى كل المحبين الذين كانوا عوناً لي ودعموني أشد الدعم
في مسيرتي
وأخص بالشكر الأستاذ الدكتور نمير دعبول الذي أمدني
بالنصح والإرشاد طيلة فترة الإعداد .

فهرس المحتويات (Table of Contents)

V	قائمة الجداول
VI	قائمة الأشكال والرسوم البيانية
VII	قائمة الاختصارات
VIII	الملخص
1	الباب الأول: القسم التمهيدي
11	الباب الثاني: القسم النظري
12	الفصل الأول: التَّشَمُّع، الفزيولوجيا المرضية والمسببات
12	1-1- مقدمة
14	1-2- الفزيولوجيا المرضية للتَّشَمُّع
16	1-3- مسببات التَّشَمُّع
20	الفصل الثاني: تشخيص التَّشَمُّع، واختلاطات، والإنذار
20	1-2- القصة المرضية والفحص السريري
21	2-2- الدراسة المخبرية
22	2-3- الدراسة التصويرية
24	2-4- اختلاطات التَّشَمُّع
29	2-5- إنذار التَّشَمُّع
32	الفصل الثالث: اضطرابات البوتاسيوم في التَّشَمُّع
32	1-3- مقدمة عن البوتاسيوم
34	2-3- فرط بوتاسيوم الدم
35	3-3- أعراض فرط بوتاسيوم الدم
35	4-3- أسباب فرط بوتاسيوم الدم
39	5-3- علاج فرط بوتاسيوم الدم
42	6-3- اضطراب بوتاسيوم الدم في التَّشَمُّع
45	الباب الثالث: القسم العملي
46	الفصل الأول: هدف البحث وطريقته إجرائه
46	1-1- هدف البحث
46	2-1- خلفية البحث وأهميته

47	3-1-مناهج البحث وأدواته
52	الفصل الثاني نتائج البحث
52	1-2-خصائص مرضى التَّشَمُّع في البحث
61	2-2-نتائج مرضى التَّشَمُّع المقبولين في المستشفى
62	3-2-خصائص مرضى التَّشَمُّع مع فرط بوتاسيوم الدَّم
69	4-2-العلاقة بين فرط بوتاسيوم الدَّم وشدَّة التَّشَمُّع
72	5-2-العلاقة بين فرط بوتاسيوم الدَّم والوفيات في المستشفى
73	الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة بنتائج الدراسات العالمية
77	الفصل الرابع: الخلاصة، المحددات، والتوصيات
77	1-4-الخلاصة
77	2-4-المحددات
77	3-4-التوصيات
78	المراجع
83	الملاحق
85	Abstract

قائمة الجداول List of Tables

رقم الجدول	محتوى الجدول	رقم الصفحة
1	تصنيف Child-Pugh score لشدة المرض الكبدي	30
2	توزع مرضى التشمع وفقاً للفئات العمرية	52
3	توزع مرضى البحث وفقاً للجنس	53
4	توزع مرضى التشمع وفقاً لمُسببات المرض	54
5	توزع مرضى البحث وفقاً لمدة تشخيص التشمع	55
6	المظاهر السريرية (اختلاطات التشمع) لدى مرضى البحث	56
7	توزع مرضى البحث وفقاً لتصنيف Child-Pugh	57
8	توزع مرضى البحث وفقاً للسوابق الدوائية	58
9	متوسط نتائج التحاليل المخبرية لدى مرضى التشمع في البحث	59
10	انتشار الاضطرابات الشاردية لدى مرضى التشمع	60
11	توزع مرضى البحث وفقاً لحدوث الوفاة في المستشفى	61
12	مقارنة متوسط عمر مرضى التشمع وفقاً لمستوى بوتاسيوم الدم	62
13	العلاقة بين مستوى بوتاسيوم الدم وجنس مرضى التشمع	63
14	مقارنة متوسط مدة تشخيص التشمع وفقاً لمستوى بوتاسيوم الدم	64
15	انتشار مسببات التشمع وفقاً لمستوى بوتاسيوم الدم	65
16	العلاقة بين مستوى بوتاسيوم الدم واختلاطات التشمع	66
17	العلاقة بين مستوى بوتاسيوم الدم والسوابق الدوائية	67
18	مقارنة متوسط التحاليل المخبرية وفقاً لمستوى بوتاسيوم الدم	68
19	مقارنة متوسط درجة MELD وفقاً لمستوى بوتاسيوم الدم	69
20	مقارنة متوسط درجة Child-Pugh وفقاً لمستوى بوتاسيوم الدم	70
21	العلاقة بين مستوى بوتاسيوم الدم وفئات مشعر Child-Pugh	70
22	العلاقة بين مستوى بوتاسيوم الدم والوفاة لدى مرضى التشمع	72
23	مقارنة بين نتائج الدراسة الحالية ونتائج بعض الدراسات العالمية	74

قائمة الأشكال والرسوم البيانية List of Figures

رقم الصفحة	محتوى الشكل	رقم الشكل
15	التغيرات الوعائية والهيكلية في التشمع	1
22	صورة توضح الفرق بين الكبد الطبيعي والكبد المتشمع بالتصوير الصدوي	2
23	التعزيز الديناميكي للنسيج المتليف في الكبد المتشمع	3
33	مخطط يظهر العوامل التي تحدّد توازن بوتاسيوم الجسم	4
52	توزع مرضى التشمع وفقاً للفئات العمرية	5
53	توزع مرضى التشمع في البحث وفقاً لجنس المريض	6
54	توزع مرضى التشمع وفقاً لمسببات المرض	7
55	توزع مرضى التشمع في البحث وفقاً لمدة تشخيص المرض	8
56	المظاهر السريرية (اختلاطات التشمع) لدى مرضى البحث	9
57	توزع مرضى البحث وفقاً لتصنيف Child-Pugh	10
58	توزع مرضى البحث وفقاً للسوابق الدوائية	11
60	انتشار الاضطرابات الشاردية لدى مرضى التشمع	12
61	توزع مرضى التشمع في البحث وفقاً لحدوث الوفاة في المستشفى	13
63	العلاقة بين مستوى بوتاسيوم الدم وجنس مرضى التشمع	14
67	العلاقة بين مستوى بوتاسيوم الدم والسوابق الدوائية	15
71	العلاقة بين مستوى بوتاسيوم الدم وفئات مشعر Child-Pugh	16
72	العلاقة بين مستوى بوتاسيوم الدم والوفاة لدى مرضى التشمع	17

قائمة الاختصارات List of Abbreviations

الاختصار	باللغة الإنكليزية	باللغة العربية
ACEi	angiotensin converting enzyme inhibitors	مُثَبِّطَاتُ الإنزيم القالب للأنجيوتنسين
CBC	complete blood count	تعدادُ الدَّمِ الشَّامِل
AST	aspartate aminotransferase	ناقلةُ أمينِ الأسبارتات
ALT	alanine aminotransferase	ناقلةُ أمينِ الألانين
PT	prothrombin time	زمنُ البروثرومبين
INR	international normalized ratio	النِّسْبَةُ الطَّبِيعِيَّةُ الدُّوَلِيَّةُ
MELD	Model for End-Stage Liver Disease score	حرزُ نموذجِ المرضِ الكبدي في المرحلة النهائية
RDI	renal dysfunction index	مشعرُ سوءِ الوظيفة الكلوية
ACLF	acute on chronic liver failure	قصورُ كبدٍ مزمنٍ على حادٍ
AKI	acute kidney injury	أدِيَّةُ كلويَّةٍ حادَّة
AD	acute decompensation	انكسارُ معاوضةٍ حادٍّ
HSC	hepatic stellate cells	الخلايا النجميَّةُ الكبديَّة
NO	nitric oxide	أكسيد النيتريك
ECM	extracellular matrix	المطرُقُ خارجُ الخلوي
HCV	hepatitis C virus	فيروسُ التهابِ الكبدِ C
HBV	hepatitis B virus	فيروسُ التهابِ الكبدِ B
NAFLD	non-alcoholic fatty liver disease	مرضُ الكبدِ الدُّهني غيرُ الكحولي
NASH	non-alcoholic steatohepatitis	التهابُ الكبدِ الدُّهني غيرُ الكحولي
PSC	primary sclerosing cholangitis	التهابُ الطَّرِيقِ الصفراويَّةِ المُصَلِّبِ البدئي
GGT	gamma glutamyl transferase	غاما غلوتاميل ترانسفيراز
CT	computed tomography	التَّصْوِيرُ المقطعي الحوسب
TIPS	transjuular intrahepatic portosystemic shunt	تحويلٌ بابيَّةٌ جهازِيَّةٌ داخلَ الكبدِ عبرَ الوداجي
SBP	spontaneous bacterial peritonitis	التهابُ البريتوان الجرثومي العفوي
HRS	hepatopulmonary syndrome	المتلازمةُ الكبديَّةُ الرئويَّة
HCC	hepatocellular carcinoma	سرطانُ الخليَّةِ الكبديَّة
UNOS	United Network for Organ Sharing	الشَّبْكََةُ المُتَّحِدَةُ لمشاركة الأعضاء
ECG	Electrocardiography	تخطيطُ القلبِ الكهربائي
ARB	angiotensin receptor blockers	حاصراتُ مستقبلاتِ الأنجيوتنسين
MRA	mineralocorticoid antagonists	مضادَّاتُ القشرانيَّاتِ المعدنيةَّة
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs	مضادَّاتُ الالتهابِ غيرُ الستيرويديَّة
FDA	US Food and Drug Administration	إدارةُ الغذاء والدواءِ الأمريكيَّة

المُلخَص

الخلفية: يعاني مرضى التشمع من اضطراب في السوائل والشوارد. تشمل الاضطرابات الشارديّة التي يُبلّغ عنها عادةً نقص صوديوم الدم، ونقص بوتاسيوم الدم، وفرط بوتاسيوم الدم. وُصِفَ فرط بوتاسيوم الدم بوصفه عامل خطرٍ للوفاة في سيناريوهاتٍ سريريّةٍ مختلفةٍ. لا تزال المعلومات حول هذا الاضطراب الشاردي في التشمع محدودةً.

الهدف: تهدف هذه الدراسة إلى تحديد انتشار فرط بوتاسيوم الدم وأهميته الإنذارية في مرضى التشمع المقبولين في المستشفى.

المواد والطرائق: دراسة مقطعيةً مستعرضةً مستقبليّةً، أجريت في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين، دمشق، سوريا بين تشرين الثاني 2021 وتشرين الثاني 2022. شمل البحث 200 مريض مصابين بالتشمع المؤتق من كلا الجنسين بعمر يتراوح ما بين 18 و 70 سنة. سُحِبَ 5 مل من الدم الوريدي في أنبوبين وأُرسل إلى المختبر لقياس المستويات المصلية للبوتاسيوم، والصوديوم، والكرياتينين، والألبومين، والبيليروبين، وAST، وALT، وزمن البروثرومبين. عُرِفَ فرط بوتاسيوم الدم بأنّه مستوى مصلي من البوتاسيوم يتجاوز 5 ميلي مكافئ/لتر.

النتائج: كان متوسطُ عمر المرضى 55.2 ± 10.9 سنة، وكان 69% من المرضى ذكوراً. من بين 200 مريض تشمع، وُجِدَ فرط بوتاسيوم الدم لدى 13% (200/26). مقارنةً بالمرضى من دون فرط بوتاسيوم الدم، كان مرضى التشمع المصابون بفرط بوتاسيوم الدم أكبر سناً، وعانوا من التشمع لمدة أطول، وكان لديهم مستويات أخفض من الألبومين ومستويات أعلى من الكرياتينين والبيليروبين. كان فرط بوتاسيوم الدم أكثر انتشاراً بشكلٍ مهمٍ إحصائياً في المرضى من فئة Child-Pugh C. كان معدل الوفيات في المستشفى أيضاً أعلى بشكلٍ مهمٍ إحصائياً في المرضى المصابين بفرط بوتاسيوم الدم (نسبة الخطر 2.91، فاصل ثقة 95%: 1.1 – 7.4، $P=0.021$).

الاستنتاج: يختبر مرضى التشمع غير المعاض في كثيرٍ من الأحيان اضطراباً في توازن البوتاسيوم. المرضى الذين يعانون ارتفاع كرياتينين الدم، وفرط بيليروبين الدم، ونقص ألبومين الدم يظلون أكثر عرضةً للإصابة بفرط بوتاسيوم الدم، الذي يحمل أهمية إنذارية.

كلمات مفتاحية: التشمع، البوتاسيوم، فرط بوتاسيوم الدم، عوامل الخطر، النتائج.

الباب الأول: القسم التمهيدي

أولاً: المقدمة

يُمثل التشمع (cirrhosis) المسار النسيجي المشترك النهائي لمجموعة متنوعة من أمراض الكبد المزمنة. يُعرف من الناحية النسيجية بأنه حدثية كبدية منتشرة تتميز بالتليف وتحول بنية الكبد الطبيعية إلى عقيدات غير طبيعية بنويًا. قد يحدث ترقّي الأذية الكبدية إلى تشمع على مدى أسابيع إلى سنوات. في الواقع، قد يُعاني مرضى التهاب الكبد C من التهاب كبد مزمن لمدة تصل إلى 40 سنة قبل أن يحدث لديهم تشمع [1]. التشمع هو سبب متزايد للمراضة والوفيات في البلدان الأكثر تقدماً. إنه السبب الرابع عشر من حيث الشيوخ للوفاة بين البالغين في جميع أنحاء العالم، ولكنه السبب الرابع في وسط أوروبا، والتاسع في الولايات المتحدة [2]، ينتج عن التشمع سنوياً 1.3 مليون حالة وفاة في جميع أنحاء العالم [3].

البوتاسيوم هو الشاردة الموجبة الرئيسية داخل الخلايا، يعتمد تنظيم مخزون البوتاسيوم الكلّي في الجسم على التوازن بين المدخول الغذائي والطرح الكلوي والهضمي. تُنظم عدد من الأنظمة الهرمونية الطرح الكلوي والهضمي للبوتاسيوم، بحيث يؤدي تنشيطها إلى نقص بوتاسيوم الدم، ويُسبب تثبيطها فرط بوتاسيوم الدم. يتطلب توازن البوتاسيوم تكاملاً بين أنظمة كلوية (نظام رينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون)، وخارج كلوية (أنسولين، وغلوكاغون، والهرمونات الأدرينالية-بيّنات)، وهضمية (القبط الكبدية ومستشعرات الأمعاء)، وعضلية هيكلية (قبط العضلات)، تشارك هذه الأنظمة بطريقة هرمية ومنظمة للحفاظ على مستويات المصل بين 3.5 و 5 ملي مكافئ/لتر [4]. من المعروف أنّ المستويات التي تقع تحت العتبات المذكورة وأعلى مرتبطة بزيادة معدل الوفيات [4]. ومع ذلك، لم يُدرس الدور الإنذاري لفرط بوتاسيوم الدم في التشمع دراسة كاملة.

يُعرف فرط بوتاسيوم الدم تقليدياً على أنه تركيز بوتاسيوم في المصل يبلغ 5.5 ملي مكافئ/لتر وما فوق. يمكن أن يكون فرط بوتاسيوم الدم خفيفاً (يتراوح من 5 إلى 5.9 ملي مكافئ/لتر)، أو متوسطاً (6-6.4 ملي مكافئ/لتر)، أو شديداً (> 6.5 ملي مكافئ/لتر). في حين تُشير الدراسات الرقابية إلى أنّ الزيادات الصغيرة في تركيز بوتاسيوم الدم ترتبط بزيادة خطر الوفاة، فإنّ البيانات التي تدعم تقليل المخاطر بالعلاج غير متوفرة [5]. من المحتمل أن يكون السياق السريري الذي يتطور فيه فرط بوتاسيوم الدم عاملاً محدداً مهماً للنتائج بنفس أهمية فرط بوتاسيوم الدم في حد ذاته [5].

ثانياً: المشكلة البحثية

يمكن أن يتباين تركيز البوتاسيوم في الدم تبايناً كبيراً في مرضى التشمع غير المُستقرين، مع انتشار أعلى لنقص بوتاسيوم الدم (20%) من فرط بوتاسيوم الدم (12%) في هذه المجموعة [6]. لا تتوفر الكثير من البيانات فيما يتعلق بعوامل الخطر لفرط بوتاسيوم الدم في مرضى التشمع، لكن الدراسات في قصور القلب الاحتقاني والمرض الكلوي المزمن تشير إلى أن التقدم في العمر، وتراجع الوظيفة الكلوية، والوارد الغذائي المرتفع من البوتاسيوم، وانكسار المعاوضة القلبية، واستخدام مُثبطات الإنزيم القالب للأنجيوتنسين (angiotensin converting enzyme inhibitors) (ACEi) هي عوامل الخطر الرئيسية. بالرغم من أن سببيرونولاكتون هو مدر البول الأكثر استخداماً في مرضى التشمع مع حبن، إلا أنه يمكن أن يؤدي إلى فرط بوتاسيوم الدم من خلال آلية مضادة للألدوستيرون، وهذا يؤدي بدوره إلى ارتفاع معدلات المراضة والوفيات لدى هؤلاء المرضى. كذلك لا تتوفر الكثير من البيانات حول الدور الإنذاري لفرط بوتاسيوم الدم في التشمع.

ثالثاً: التساؤلات

نسبة انتشار فرط بوتاسيوم الدم لدى مرضى التشمع؟
القيمة الإنذارية لفرط بوتاسيوم الدم لدى مرضى التشمع المقبولين في المستشفى من حيث علاقته بشدة المرض والوفيات في المستشفى.

رابعاً: هدف البحث

الهدف الرئيسي: تحديد نسبة انتشار فرط بوتاسيوم الدم لدى مرضى التشمع المقبولين في المستشفى
الأهداف الثانوية: دراسة العوامل المترافقة مع فرط بوتاسيوم الدم لدى مرضى التشمع، وعلاقته بشدة التشمع والوفيات في المستشفى.

خامساً: أهمية البحث

يعد فرط بوتاسيوم الدم من الاضطرابات الشارديّة الخطيرة عموماً، تأتي أهمية البحث الحالي من إلقاء الضوء على انتشار هذا الاضطراب، وعوامل الخطر، وتأثيراته في مرضى التشمع في ظل قلة الدراسات المنشورة في هذا الصدد.

سادساً: مناهج البحث وأدواته

تصميم البحث: دراسة مقطعية مُستعرضة (Cross –sectional study) في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين في دمشق بين شهري تشرين الأول 2021 وتشرين الأول 2022. أجريت الدراسة وفق المعايير التالية:

معايير الاشتمال:

- المرضى من كلا الجنسين المُشخصين بالتشمع الناجم عن أيّة سببٍة المقبولين في المستشفى
- العمر أكبر من 18 سنة
- موافقة المريض

معايير الاستبعاد:

- المرضى الذين تقلُّ أعمارهم عن 18 سنة أو تزيد عن 70 سنة
- المرضى مع سرطان خلية كبدية
- وجود مرض خارج كبدٍ شديدٍ أو خباثة
- الإقامة في المستشفى لمدة أقل من 48 ساعة
- القصور الكلوي المزمن
- تلقي مثبطات الإنزيم القالبٍ للأنجيوتنسين (ACEi)
- المرضى غير الراغبين في المشاركة في الدراسة (الذين رفضوا الموافقة).

كانت عينة البحث النهائيّة مؤلفة من 200 مريض تشمّع من المقبولين في المستشفى وذلك اعتماداً على موقع Open Epi.

أُجريت الدّراسة على المرضى المقبولين في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين في مدة الدّراسة المذكورة، كان جميع المرضى في هذه البحث على دراية تامة بالإجراء، وقد أُخذت موافقتهم الخطيّة المُستتيرة على المشاركة بعد تلقّي المعلومات الكافية.

استند تشخيص التشمع إلى خزعة الكبد أو على مشاركة العلامات السريريّة والشذوذات الكيميائية الحيويّة والموجودات التصويريّة (كبد صغير عقدي وضخامة الطحال)، ووجود دوالي المري أو اعتلال المعدة بفرط التوتر البابي بالتّظهير الهضمي. قُوم جميع المرضى لوجود التهاب الكبد B وأضداد التهاب الكبد C. عُدّ المرضى كحوليين في حال تناول أكثر من 60 غ/يومياً للنساء، وأكثر من 80 غ/يومياً للرجال.

عُدَّ التشمع مجهول السبب "cryptogenic" عندما لم يُسفرُ التقييم المكثف عن مُسبباتٍ محدّدة. صُنِفَ المرضى وفقاً لسبب التشمع إلى 5 مجموعات:

- تشمع بسبب التهاب الكبد B
- تشمع بسبب التهاب الكبد C
- تشمع كحولي
- تشمع مجهول السبب
- أسباب متنوعة مثل المناعة الذاتية... الخ

❖ التقييم السريري:

شمل أخذ قصة سريرية مفصلة وإجراء فحص سريري وتوثيق المعلومات التالية:

- العمر
- الجنس
- السوابق المرضية
- مدّة المرض
- السوابق الدوائية: استبعد جميع المرضى الذين تلقوا ACEi

اختلاطات التشمع:

- الحبن
- الاعتلال الدماغي الكبدي
- نزف الدوالي
- الخمج الجرثومي

❖ التقييم المخبري:

أُجريت التحاليل الدُموية التالية لجميع مرضى التشمع عند القبول:

- صوديوم الدّم (عُرِفَ نقص صوديوم الدّم بأنه تركيز صوديوم > 135 ميلي مكافئ/لتر)
- بوتاسيوم الدّم (عُرِفَ فرط بوتاسيوم الدّم بأنه تركيز بوتاسيوم < 5 ميلي مكافئ/لتر، ونقص بوتاسيوم الدّم بأنه تركيز بوتاسيوم > 3.5 ميلي مكافئ/لتر)

- ناقلة أمين الأسبارتات (aspartate aminotransferase) (AST)، وناقلة أمين الألانين (alanine aminotransferase) (ALT)، والبيروبين الكلي، وألبومين المصل
- زمن البروترومبين (prothrombin time) (PT) والنسبة الطبيعية الدولية (international (INR) (normalized ratio)
- الكرياتينين

❖ تصنيف شدة التشمع:

صُنِفَت شدة التشمع باستخدام درجة Child-Pugh كما هو موضح في الجدول (1) ^[7] من الفصل الثاني للقسم النظري من البحث، ودرجة نموذج المرض الكبدي في المرحلة النهائية (Model for End-Stage Liver Disease score) (MELD) ^[8].

❖ النتائج:

شدة المرض والوفيات في المستشفى.

سابعا: الدراسات المرجعية

1- دراسة Maiwall ^[9]

عنوان الدراسة:

Prevalence and prognostic significance of hyperkalemia in hospitalized patients with cirrhosis

وهي دراسة أجراها Maiwall وزملاؤه في الهند ونشرت عام 2015 في مجلة Journal of Gastroenterology and Hepatology. كان الهدف من الدراسة تقييم انتشار فرط بوتاسيوم الدم وأهميته الإنذارية في مرضى التشمع المقبولين في المستشفى وتطوير نموذج تنبؤي يتضمن البوتاسيوم للتنبؤ بالوفاة المرتبطة بالكبد لدى هؤلاء المرضى. كان جزء من الدراسة بأثر رجعي وشمل 1160 مريضاً (المجموعة A)، وجزء منها استقبالي وشمل 2681 مريضاً (المجموعة B).

وُجِدَ فرط بوتاسيوم الدم في 14.1% من المجموعة A وفي 12% من المجموعة B. كان المرضى مع فرط بوتاسيوم الدم أكبر عمراً، ولديهم تعداد كريات بيض ودرجة MELD أعلى، وانتشار أكبر للاعتلال الدماغى الكبدى. أظهر بوتاسيوم الدم ارتباطاً مهماً مباشراً مع الكرياتينين ($P < 0.001$) والبولية الدموية ($P < 0.001$) وارتباطاً عكسياً مع صوديوم الدم ($P < 0.001$). كان معدل الوفيات أيضاً أعلى علواً ملحوظاً في المرضى الذين يعانون فرط بوتاسيوم الدم (نسبة الخطر 1.3. فاصل الثقة 95%: 1.11-1.57, $P = 0.0015$).

جُمِعَ بين بوتاسيوم الدم وصوديوم الدم والكرياتينين والبولية الدموية في نموذج تنبؤي هو مشعر سوء الوظيفة الكلوية (renal dysfunction index) (RDI)، الذي توقع الوفيات بشكل أفضل من مكوّناته الفردية. جُمِعَ أيضاً بين مشعر سوء الوظيفة الكلوية والعلامات الإنذارية المعروفة الأخرى (مثل بيليروبين الدم، وINR، والألبومين، والاعتلال الدماغى الكبدى، والحبس) في نموذج "K" الذي توقع الوفيات قصيرة الأجل وطوليتها بدقة ممتازة. كان النموذج "K" متفوقاً على نموذج MELD، ونموذج MELD-Na، ودرجة Child-Pugh. خلصت الدراسة إلى أنه في كثير من الأحيان، يعاني مرضى التشمع من اضطراب توازن البوتاسيوم، الذي له أهمية إنذارية. يرتبط مستوى بوتاسيوم الدم طردياً بمستوى كرياتينين الدم والبولية الدموية، وعكسياً بمستوى صوديوم الدم. يمكن للنموذج الذي يشتمل على بوتاسيوم المصل الذي طُوّر في هذه الدراسة (نموذج "K") أن يتنبأ بالوفيات في حالات التشمع المتقدمة بدقة ممتازة.

2- دراسة Cai [10]

عنوان الدراسة:

Characteristics, Risk Factors, and Adverse Outcomes of Hyperkalemia in Acute-on-Chronic Liver Failure Patients

وهي دراسة بأثر رجعي أجراها Cai وزملاؤه في الصين ونُشرت عام 2019 في مجلة BioMed Research International. شملت الدراسة 650 مريضاً بتشخيص قصور كبد مزمن على حاد (acute on chronic liver failure) (ACLF). خلّلت عوامل الخطر المرتبطة بفرط بوتاسيوم الدم وعلاقته بالوفيات ضمن 90 يوماً باستخدام نماذج الانحدار متعدّد المتغيرات.

وُجِدَ فرط بوتاسيوم الدَّم لدى 12.2% من المرضى في أثناء العلاج في المستشفى. كانت مستويات بوتاسيوم الدَّم المرتفعة عند القبول ووجود أذية كلوية حادة (AKI) (acute kidney injury) من عوامل الخطر المستقلة لفرط بوتاسيوم الدَّم. كان معدّل انتشار فرط بوتاسيوم الدَّم لدى المرضى الذين يعانون AKI 23.6% ومن دون AKI 4.6% ($P < 0.001$). كان فرط بوتاسيوم الدَّم مؤشراً إلى الوفيات في المرضى مع AKI ومن دونها. بلغ معدّل الوفيات ضمن 90 يوماً في المرضى من دون AKI مع فرط بوتاسيوم 44.4% ومن دون فرط بوتاسيوم 24.7% ($P < 0.001$), وفي مرضى AKI مع فرط بوتاسيوم 80.3% ومن دون فرط بوتاسيوم 56.6% ($P < 0.001$). كانت عوامل الخطر المستقلة التي تنبأت بالوفاة ضمن 90 يوماً هي: الاعتلال الدماغي الكبدي، والنزف الهضمي، وAKI، وفرط بوتاسيوم الدم، وارتفاع قيم البيليروبين الكلي وINR، وارتفاع مشعر MELD. خلصت الدراسة إلى أنّ فرط بوتاسيوم الدَّم يزيد معدّل الوفيات ضمن 90 يوماً في مرضى ACLF. يرتبط فرط بوتاسيوم الدَّم بـ AKI. كانت النتائج الأسوأ لدى المرضى الذين يعانون AKI وفرط بوتاسيوم الدم.

3- دراسة Khan [11]

عنوان الدراسة:

Risk factors for hyperkalemia in cirrhotic patients receiving spironolactone

وهي دراسة وصفية مقطعية عرضية أجراها Khan وزملاؤه في باكستان ونشرت عام 2020 في مجلة The Professional Medical Journal. شملت الدراسة 150 مريضاً يعانون التشُّع المؤثّق، ويتلقون سبيرونولاكتون ممّن استوفوا معايير الاشتمال. سُجِبَ 5 مل من الدم في أنبوبين مختلفتين، وُضِعَ 2 مل في أنبوب EDTA لقياس زمن البروثرومين (PT) و 3 مل في أنبوب متخثر لقياس تركيز البوتاسيوم والصوديوم والكرياتينين والبولية الدُموية والألبومين والبيليروبين في المصل بعد الطرد المركزي. قيس مستوى البوتاسيوم في (اليوم 0) ثمّ بعد أسبوعين من تلقي سبيرونولاكتون.

وُجِدَ ارتفاع بوتاسيوم الدَّم (< 5 ميلي مكافئ/لتر) لدى المرضى الذين يعانون ارتفاع كرياتينين الدَّم (< 1.3 مغ/دل) وفرط بيليروبين الدَّم (< 2.8 مغ/دل). كذلك، وُجِدَ فرط بوتاسيوم الدَّم أكثر لدى المرضى الذين يتلقون جرعات عالية من سبيرونولاكتون (< 100 مغ/يوم). كان هؤلاء المرضى يعانون التشُّع غير المعاوز كما يتضح من فئة Child-Pugh C ونقص ألبومين الدم نقصاً كبيراً.

خلصت الدراسة إلى أن مرضى التشمع غير المعاوض مع ارتفاع كرياتينين الدم وفرط بيليروبين الدم ونقص ألبومين الدم الذين يتلقون جرعة عالية من سيبرونولاكتون يظلون أكثر عرضة للإصابة بفرط بوتاسيوم الدم.

4- دراسة Mezzano [12]

عنوان الدراسة:

Hyperkalemia influences the outcome of patients with cirrhosis with acute decompensation (AD) and acute-on-chronic liver failure (ACLF)

وهي دراسة تحليلية أجراها Mezzano وزملاؤه في إسبانيا، ونشرت عام 2020 في مجلة Digestive and Liver Disease. كان الهدف من هذه الدراسة هو معرفة ما إذا كان فرط بوتاسيوم الدم هو عامل خطر للوفاة في مرضى التشمع المقبولين بانكسار معاوضة حاد (AD) (acute decompensation) مع قصور كبد حاد على مزمن (ACLF) أو دونه. كانت الدراسة تحليلاً لقاعدة بيانات (the Chronic Liver Failure Consortium CANONIC) لدى 1314 مريضاً مقبلاً في 29 مركزاً أوروبياً بتشخيص تشمع مع انكسار معاوضة حاد (AD) مع أو بدون ACLF. عُرِف فرط بوتاسيوم الدم بأنه تركيز بوتاسيوم ≤ 5 ميلي مكافئ/لتر. كان لجميع المرضى قيمة بوتاسيوم واحدة على الأقل صالحة من القبول وطوال مدة الاستشفاء.

من بين 1314 مريض تشمع مع انكسار معاوضة حاد، عانى 294 مريضاً ACLF عند القبول. وُجِدَ فرط بوتاسيوم الدم لدى مرضى ACLF أكثر بفرق مهم إحصائياً مقارنة بمرضى AD (22.4% مقابل 8.6%، على التوالي، $P < 0.001$). ترافق فرط بوتاسيوم الدم بزيادة خطر الوفيات خلال 90 و 180 و 360 يوماً لدى مرضى ACLF مقارنة بمرضى AD (الخطر النسبي 10 مقابل 2.3 عند 90 يوماً $p < 0.001$ ، 8.9 مقابل 3.1 عند 180 يوماً $p < 0.001$ ، و 5.8 مقابل 3.8 عند 360 يوماً $P < 0.001$).

في التحليل متعدد المتغيرات، ارتبط وجود فرط بوتاسيوم الدم أثناء في القبول بشكل مستقل بالوفيات ضمن 90 يوماً (الخطر النسبي 2.4). كان تقلب البوتاسيوم بين قياسين صالحين بمقدار ≤ 0.9 مرتبطاً دائماً أيضاً بمعدل وفيات أعلى. أدت إضافة فرط بوتاسيوم الدم إلى درجة MELD (نموذج MELD-K) إلى تحسين دقة التنبؤ بمخاطر الوفيات لمدة 90 يوماً. خلصت الدراسة إلى أن فرط بوتاسيوم الدم

هو عامل خطرٍ مُستقلٍ للوفاة في مرضى التشمع المقبولين بانكسارٍ معاوضةٍ حادٍ وقصورٍ كبدٍ حادٍ على مزمنٍ (ACLF). حسّنت إضافة فرط بوتاسيوم الدّم إلى درجة MELD دقّة التشخيص للتنبؤ بالوفيات ضمن 90 يوماً في مرضى انكسار المعاوضة الحادٍ وACLF.

5- دراسة Gurnani [13]

عنوان الدراسة:

Biochemical Risk Factors Associated With Hyperkalemia in Cirrhotic Patients

وهي دراسة مقطعية عرضية أجراها Gurnani وزملاؤه في باكستان ونُشرت عام 2021 في مجلة Cureus. شملت الدراسة 500 مريض مصاباً بالتشمع بعمر ما بين 18 - 70 سنة. وثقت البيانات الديموغرافية في استبيانٍ منظمٍ ذاتياً. كذلك وثقت درجة مشعر Child-Pugh. بعد أخذ قصة مفصلة، سُحبَ 5 مل من الدّم الوريدي في أنبوبين وأُرسل إلى المختبر لقياس مستويات البوتاسيوم والكرياتينين والألبومين والبيلبروبين في الدّم.

من إجمالي 500 مشارك، وُجدَ فرط بوتاسيوم الدّم لدى 20.1%. كان فرط بوتاسيوم الدّم أكثر انتشاراً بشكلٍ ملحوظٍ لدى المرضى مع فئة Child-Pugh C، ولدى المرضى مع تركيز كرياتينين في الدّم يزيد عن 1.3 مغ/دل. وبالمثل، كان فرط بوتاسيوم الدّم أكثر انتشاراً في المرضى مع مستويات ألبومين تقل عن 2.5 مغ/دل. خلصت الدراسة إلى ارتباط فرط بوتاسيوم الدّم بفئة Child-Pugh C. وله علاقة مباشرة بمستويات كرياتينين الدّم وألبومين الدّم.

ثامناً: مكونات البحث

يتكوّن البحث من ثلاثة أبواب:

الباب الأول: القسم التمهيدي.

الباب الثاني: القسم النظري، ويتحدّث عن الإطار النظري لموضوع الدراسة وعن التعريفات الأساسية ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل، ويتكوّن هذا الجزء من ثلاثة فصول:

- الفصل الأول، التشمع، الفزيولوجيا المرضية والمسببات: ويتحدّث عن تعريف التشمع

وبائيات المرض، ويشرح الفزيولوجيا المرضية للتشمع. ثم يتحدّث الفصل بشيءٍ من التفصيل

عن المسببات وعوامل الخطر.

- **الفصل الثاني، تشخيص التشمع، والاختلاط، والإنذار:** ويتحدث عن التظاهر السريري للمرض والموجودات المخبرية والتصويرية التي تساعد في وضع التشخيص. يشرح الفصل اختلاطات التشمع كتلك الناجمة عن فرط توتر وريد الباب، والاعتلال الدماغي الكبدي، وسرطان الخلية الكبدية، وخثار وريد الباب. يتحدث الفصل عن إنذار التشمع المعاوز وغير المعاوز والنماذج التنبؤية مثل تصنيف Child-Pugh.

- **الفصل الثالث، اضطرابات البوتاسيوم في التشمع:** يتحدث عن القيم الطبيعية لهذه الشاردة الموجبة والعوامل التي تحدّد توازن بوتاسيوم الجسم. يشرح الفصل تعريف فرط بوتاسيوم الدم وأعراضه ويذكر أسبابه بشيء من التفصيل كالطرح الكلوي غير الفعال، وانحلال الخلايا، والتحوّلات عبر الخلايا، وزيادة القبط، وفرط بوتاسيوم الدم الكاذب. يعرض الفصل شرحاً للتدخلات الوقائية والعلاجية لفرط بوتاسيوم الدم. في القسم الأخير من هذا الفصل، نتحدث عن اضطرابات البوتاسيوم لدى مرضى التشمع.

الباب الثالث: القسم العملي، وهو الإطار العملي للدراسة والخطط التي اتبعت في مدّة الدراسة للوصول إلى النتائج في هذا البحث، ويتكوّن هذا الجزء من أربعة فصول:

- **الفصل الأول، هدف البحث وطريقته إجرائه:** ويحوي خلفية البحث وأهميته، وهدف البحث، وموادّ البحث وطرائقه (تصميم الدراسة، وعينة البحث، ومعايير الاشتمال والاستبعاد، وطريقة العمل، وكذلك الدراسة الإحصائية المتبعة ونموذج الموافقة المستنيرة والاستمارة التي استخدمت في البحث).

- **الفصل الثاني، نتائج البحث:** ويحوي عرضاً للنتائج الإحصائية.

- **الفصل الثالث، المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية:** ويحوي مراجعة للنتائج التي توصل إليها ومقارنتها بنتائج الدراسات العالمية المشابهة.

- **الفصل الرابع، الاستنتاجات والتوصيات:** ويحوي خلاصة نتائج البحث والمقترحات المستقبلية لإجراء دراسات حول هذا الموضوع لاحقاً.

الباب الثاني: القسم النظري

يتألف الباب الثاني من ثلاثة فصول:

1- الفصل الأول: التشمع، الفيزيولوجيا المرضية والمسببات

2- الفصل الثاني: تشخيص التشمع، والاختلاطات، والإنذار

3- الفصل الثالث: اضطرابات البوتاسيوم في التشمع

الفصل الأول: التشمع، الفزيولوجيا المرضية والمسببات

1-1 - مقدمة:

يُمثل التشمع (cirrhosis) المسار النسيجي المشترك النهائي لمجموعة متنوعة من أمراض الكبد المزمنة. يُعرف من الناحية النسيجية بأنه حدثية كبدية منتشرة تتميز بالتليف وتحول بنية الكبد الطبيعية إلى عقيدات غير طبيعية بنوياً. قد يحدث ترقّي الأذية الكبدية إلى تشمع على مدى أسابيع إلى سنوات. في الواقع، قد يعاني مرضى التهاب الكبد C التهاب كبد مزمن لمدة تصل إلى 40 سنة قبل أن يحدث لديهم تشمع [1].

تتميز عديد من أشكال أذية الكبد بالتليف، الذي يُعرف بأنه ترسب زائد لمكونات المطرق خارج الخلوي (مثل الكولاجين، والبروتينات السكرية، والبروتينوغليكان) في الكبد. يمكن أن تكون هذه الاستجابة عكوسة في الأذية الكبدية الحادة. على النقيض من ذلك، في معظم المرضى، لا يُعد التشمع حدثية عكوسة. فضلاً عن التليف، تشمل اختلاطات التشمع، على سبيل المثال لا الحصر، ارتفاع توتر وريد الباب، والحب، والمتلازمة الكبدية الكلوية، والاعتلال الدماغي الكبدي [1]. غالباً ما يوجد ارتباط ضعيف بين الموجودات النسيجية للتشمع والصورة السريرية.

يكون بعض مرضى التشمع غير عرضيين تماماً ولديهم متوسط عمر متوقع مقبول. يعاني مرضى آخرون عدداً من الأعراض الأكثر شدة للداء الكبدي في المرحلة النهائية ولديهم فرصة محدودة للبقاء. قد تتجم الأعراض والعلامات الشائعة عن انخفاض وظيفة الكبد التصنيعية (كاعتلال التخثر)، أو انخفاض قدرات الكبد على إزالة السموم (كالاعتلال الدماغي الكبدي)، أو ارتفاع توتر وريد الباب (كنزف الدوالي) [1]. يُشخص المرضى تشخيصاً أساسياً عندما تُحدد التغيرات في تشريح ووظيفة الكبد من خلال الفحص السريري، والاختبارات الكيميائية الحيوية، والتصوير و/أو الموجودات النسيجية [14].

يُعد التشمع مشكلة عالمية وليس معزولاً عن الأمراض المزمنة الأخرى مثل البدانة، والداء السكري، وأمراض القلب. يؤثر التشمع في جميع المجموعات العرقية والأعمار والجنسين ويسبب ارتفاع معدل الاستشارات الطبية، ودخول المستشفيات، والنفقات الصحية، والمرضاة، والوفيات. يُعد التشمع مشكلة صحية عامة، وعادة ما يرتبط بالأمراض الخمجية المعدية مثل التهاب الكبد الفيروسي، واستهلاك الكحول، والمتلازمة الاستقلابية، والحدثيات المناعية الذاتية، وأمراض التخزين، والمواد السامة، والأدوية.

من المعروف أن ما يصل إلى 40% من المرضى يظلون بلا أعراض لأوقات طويلة، مع ذلك، بمجرد ظهور الاختلاطات، يحدث تدهور متروك نتيجة الوفاة إذا لم يخضع المريض لعلاج نهائي وهو زرع الكبد. يموت عدد من المرضى بسبب المرض في العقد الخامس أو السادس من العمر [15].

يُسبب التشمع عبئاً هائلاً على اقتصاد الصحة. تشير بيانات من الولايات المتحدة إلى أن هذا المرض مسؤول عن 150.000 حالة دخول إلى المستشفى سنوياً، ويتسبب في تكلفة سنوية تبلغ 4 مليارات دولار. في أوروبا، قد تصل التكاليف إلى 664.77 يورو لكل مريض شهرياً بسبب هذا المرض [16] [17]. التشمع هو سبب متزايد للمراضة والوفيات في البلدان الأكثر تقدماً. إنه السبب الرابع عشر من حيث الشيوع للوفاة بين البالغين في جميع أنحاء العالم ولكنه السبب الرابع في وسط أوروبا والتاسع في الولايات المتحدة [2]، ينتج عن التشمع سنوياً 1.3 مليون حالة وفاة في جميع أنحاء العالم [3]. يُعد التشمع الاستطباب الرئيسي لـ 5500 عملية زرع كبد كل عام في أوروبا. الأسباب الرئيسية للتشمع في البلدان المتقدمة هي الخمج بفيروس التهاب الكبد C، وإدمان الكحول، وعلى نحو متزايد، الداء الكبدى غير الكحولي. إن الخمج بفيروس التهاب الكبد B هو السبب الأكثر شيوعاً للتشمع في أفريقيا جنوب الصحراء ومعظم أجزاء آسيا. يصعب تقويم انتشار التشمع ورُبما يكون أعلى مما أبلغ عنه، لأن المراحل الأولية غير عرضية ومن ثم لا يُشخص فيها المرض. فُدر الانتشار بـ 0.3% في برنامج المسح الفرنسي، وكان معدّل الحدوث السنوي 15.3 - 132.6 لكل 100 ألف شخص في الدراسات في المملكة المتحدة والسويد [18].

تشمل الاختلاطات الرئيسية نزف دوالي الجهاز الهضمي، والحب، والتهاب البريتوان الجرثومي العفوي، والمتلازمة الكبدية الكلوية، والاعتلال الدماغي الكبدى، وسرطان الخلية الكبدية [9]. الحب هو أحد أكثر اختلاطات التشمع شيوعاً ويتوافق بمعدّل وفيات سنوية يبلغ 20%. تتسبب الأخماج في نسبة وفاة تبلغ 30% خلال شهر واحد، و30% أخرى في غضون عام واحد. أشيع الأخماج تشخيصاً هي التهاب البريتوان الجرثومي العفوي، وأخماج السيل البولي، وذات الرئة، وأخماج الجلد. تحدث دوالي المري في 30-70% من مرضى التشمع، مع خطر حدوث نزف بنسبة 12% سنوياً. عندما يحدث النزف، قد يكون قاتلاً مع معدّل وفيات لا يقل عن 20% في غضون 6 أسابيع. يعدّ تطوّر الاعتلال الدماغي الكبدى علامة تنذر بالسوء في التشمع. نظراً إلى أن معدّل الوفيات المصاحب له يصل إلى 64% في السنة. من الاختلاطات الأخرى سرطان الخلية الكبدية، الذي يُشخص في أكثر من 70% من الحالات بوصفه ورماً غير قابل للاستئصال مع معدّل بقيا سنوية دون علاج سنوياً يبلغ 29% [19].

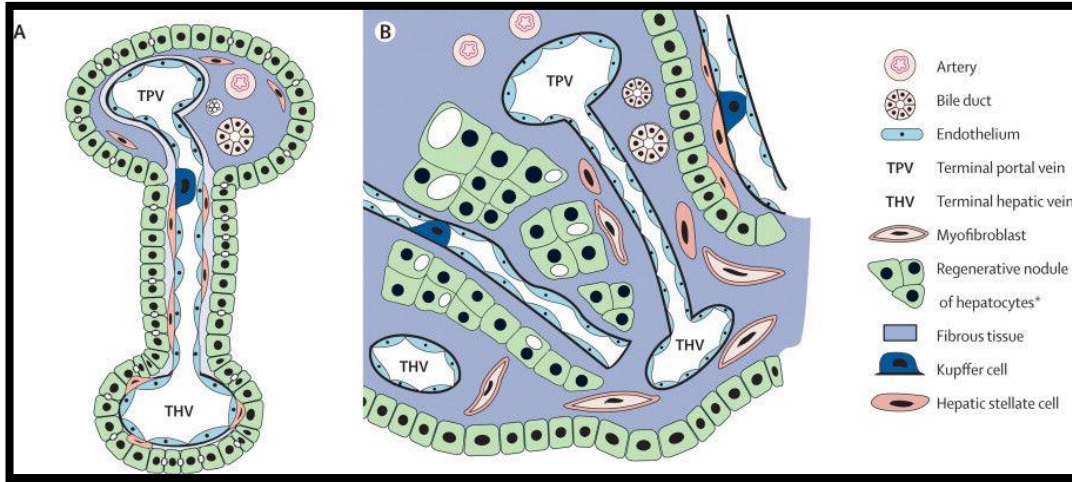
2-1- الفزيولوجيا المرضية للتشمع:

يُصَفُّ التَّلَيُّفُ (fibrosis) تغليفَ (encapsulation) الأنسجة المصابة بندبة كولاجينية أو استبدالها. ينتج تليف الكبد عن استمرار الاستجابة الطبيعية لانتام الجروح ما يؤدي إلى استمرار غير طبيعي في تكوين النسيج الليفي (fibrogenesis) (إنتاج النسيج الضام وترسبه). يتطور التليف بمعدلات متغيرة اعتماداً على سبب المرض الكبدي والعوامل البيئية وعوامل المريض [20].

التشمع هو مرحلة متقدمة من تليف الكبد يصاحبها تشوه في السرير الوعائي الكبدي. يقود إلى تحويل الإمداد الدموي البابي والشرياني مباشرة إلى الأوردة المركزية، وهذا يضر بالتبادل بين أشباه الجيوب الكبدية والبرانشيم الكبدي المجاور (الخلايا الكبدية). تُبَطِّنُ أشباه الجيوب الكبدية بطانة مثقبة (ذات نوافذ) تستقر على طبقة رقيقة من النسيج الضام النفوذ (مساحة Disse) التي تحتوي على الخلايا النجمية الكبدية (hepatic stellate cells) (HSC) وبعض الخلايا وحيدة النواة. يُبَطِّنُ الجانب الآخر من مساحة Disse بخلايا كبدية تقوم بتنفيذ معظم وظائف الكبد المعروفة. في التشمع، تمتلئ مساحة Disse بنسيج ندبي، وتخفي النوافذ البطانية، تدعى هذه الحدثية "تكون الشعيرات الدموية في أشباه الجيوب" (sinusoidal capillarization) [20].

من الناحية النسيجية، يتميز التشمع بجواز ليفية موعاة تربط المسالك البابية ببعضها البعض وبالأوردة المركزية، ما ينجم عنه جزر من الخلايا الكبدية مُحاطة بجواز ليفية وخالية من وريد مركزي (الشكل 1) [20].

يتميز الخل البطاني في التشمع بالإفراز غير الكافي لموسعات الأوعية وأهمها أكسيد النيتريك (nitric oxide) (NO). يُبَطِّط إطلاق أكسيد النيتريك بسبب النشاط المنخفض لمُخَلِّقِ أكسيد النيتريك البطاني (NO synthetase) بالتشارك مع زيادة إنتاج مقبضات الأوعية (بشكل رئيسي التحفيز الأدرينالي، وثرموبوكسان A2، وتفعيل نظام رنين-أنجيوتنسين، والهرمون المضاد للإدرار، والإندوتيلين). إن زيادة المقاومة الكبدية لجريان الدم البابي هي العامل الأساسي الذي يزيد التوتر البابي في التشمع. ينتج عن التشارك بين الاضطرابات الهيكلية المرتبطة بالمرض الكبدي المتقدم (يمثل حوالي 70% من إجمالي المقاومة الوعائية الكبدية) والشذوذات الوظيفية خللًا بطانيًا وزيادة مقوية الأوعية الدموية الكبدية [19] [20]. يسهم توسع الأوعية الحشوية مع الزيادة اللاحقة في جريان الدم إلى الجهاز الوريدي البابي في تقاوم زيادة التوتر البابي. إن توسع الأوعية الحشوية هو استجابة تكيفية للتغيرات في الهيموديناميكية داخل الكبدية في التشمع.



الشكل (1): التغيرات الوعائية والهيكلية في التشمع [20]

يتدفق الدم المساريقي عبر وريد الباب والشريان الكبدي الذي تصل فروعهُ إلى المسارات البوابية الانتهازية. **A، الكبد الطبيعي:** يمر دم المسارات البوابية الانتهازية عبر أشباه الجيوب الكبدية حيث تسمح البطانة المنقبضة (ذات النوافذ) لأشباه الجيوب الكبدية التي تتركز على نسيج ضام رخو (مساحة Disse) بتبادل استقلابي واسع النطاق مع الخلايا الكبدية المفصصة. يُجمع الدم الجببي عبر وريدات (venules) كبدية انتهازية تصب في أحد الأوردة الكبدية الثلاثة وأخيراً في الوريد الأجوف.

B، التشمع: تتكاثر الأرومات الليفيّة العضليّة المنشطّة المُشتقة من الخلايا النجمية الكبدية ما حول أشباه الجيوب الكبدية، وكذلك الأرومات الليفيّة البابية أو الوريدية المركزية ما يؤدي إلى إنتاج زيادة في المطرق خارج الخلوي (ECM) (extracellular matrix). يؤدي ذلك إلى تليف المسار البابي، وتليف الوريد المركزي، وتكون الشعيرات الدموية في أشباه الجيوب، الذي يتميز بفقدان النوافذ البطانية، واحتقان مساحة Disse مع المطرق خارج الخلوي (ECM)، وعزل الجزر الكبدية حول أشباه الجيوب عن جريان الدم الجببي بواسطة الحاجز الكولاجيني. يُحوّل الدم مباشرة من الأوردة والشرايين البابية الانتهازية إلى الأوردة المركزية، مع ما يترتب على ذلك من ارتفاع التوتر البابي (داخل الكبد) واضطراب الوظيفة الاصطناعية للكبد.

في التشمع المتقدم، يكون توسع الأوعية الحشوية شديداً للغاية ويؤدي مع ارتفاع التوتر البابي دوراً رئيسياً في الآلية الإمبراضية للحنين والمتلازمة الكبدية الكلوية. يؤدي التوسع الوعائي الجهازى أيضاً إلى افتراق التهووية/التروية الرئوية التي تقود في الحالات الشديدة إلى المتلازمة الكبدية الرئوية ونقص الأكسجة. يتميز ارتفاع التوتر الرئوي البابي بالتقبض الوعائي الرئوي، الذي يُعتقد أنه ناتج عن سوء الوظيفة البطينية في الدوران الرئوي [20].

ينتج تكون الدوالي وزيادة حجمها عن العوامل التشريحية، وزيادة التوتر البابي وجريان الدم الجانبي، وتكون الأوعية الذي يعتمد على عامل النمو البطاني الوعائي، التي تسهم كلها في حدوث نزف الدوالي [20].

يقود توسع الأوعية المخاطية في المعدة إلى اعتلال المعدة بفرط التوتر البابي. فضلاً عن ذلك، فإن تحول الدم البابي إلى الدوران الجهازى من خلال المفاغرات البابية الجهازية هو محدد رئيسي للاعتلال الدماغى الكبدى، وانخفاض تأثير المرور الأول للأدوية المأخوذة فمويًا، وانخفاض وظيفة الجهاز الشبكي البطاني. ومع ذلك، فإن عملية تكون الشعيرات الدموية في أشباه الجيوب الكبدية والتحويلات داخل الكبدية مهمة أيضاً لأن هذه التغيرات تتداخل مع التروية الفعالة للخلايا الكبدية، وهي محدد رئيسي لقصور الكبد [20].

3-1- مسببات التشمع:

3-1-1- استخدام الكحول:

الكبد هو العضو الأساسي المستهدف للأذية بالإيثانول نظراً إلى أن غالبية استقلابه تحدث في الكبد. يتسبب الإفراط في استهلاك الكحول في ثلاثة أنواع من المرض الكبدى المزمن مثل، التكتس الدهني (steatosis)، والتهاب الكبد الدهني (steatohepatitis)، والتليف والتشمع [21]. يُعد الكحول أحد الأسباب الرئيسية للتشمع وزرع الكبد في العالم. في الولايات المتحدة، كان 40% من إجمالي عدد مرضى التشمع مدمنين على الكحول. سيطور 20% من الكحوليين الذين يتناولون 40-80 غ/يومياً من الذكور و20-40 غ/يومياً من النساء تشمعا في غضون 10 إلى 12 عاماً. في مدمني الكحول، تتدخل عوامل أخرى في التشمع مثل الاستعداد الوراثي، والجنس الأنثوي، والحمى بفيروس التهاب الكبد B أو C، وسوء التغذية [22].

3-1-2- التهاب الكبد C:

يصيبُ الخُمجُ بفيروسِ التهابِ الكبدِ C (hepatitis C virus) (HCV) الكبدَ في المقامِ الأولِ، ويسببُ التهابَ كبدٍ حاداً أو مزمناً. قَدَّرتِ منظَّمَةُ الصَّحَّةِ العالَمِيَّةِ الانتشارَ العالميَّ للخُمجِ بـ HCV بنحو 150 مليون مريضٍ في عام 2008، مع 4 ملايين حالةٍ جديدةٍ في عام 2019. تُقَدَّرُ التَّقَارِيرُ أيضاً نصفَ مليون حالة وفاةٍ سنوياً بسببِ HCV، وأكثرُ المناطقِ التي ينتشرُ فيها المرضُ هي أوروبا، وإفريقيا، وشرق البحر الأبيض المتوسط (1.5% إلى 2.3%). في بقية العالم، تبلغُ نسبةُ الانتشارِ 1% تقريباً [23].

ينتقلُ HCV من خلالِ التَّعَرُّضِ المَبَاشِرِ لِلدَّمِ المَخْمُوجِ كما هو الحالُ في عمليَّاتِ نقلِ الدَّمِ المَلَوَّثِ بالفيروس، أو استخدامِ المحاقنِ لتعاطي المُخَدِّراتِ، أو استخدامِ المَعَدَّاتِ والمَوادِّ الطَبِيعِيَّةِ دونَ تعقيمٍ مناسبٍ. أقلُّ أشكالِ الانتقالِ شيوعاً هو الانتقالُ الجنسيُّ والانتقالُ من الأمِّ إلى الطِّفْلِ في أثناءِ الولادة. في أثناءِ الخُمجِ الحادِ، يكونُ الشِّفاءُ العفويُّ نادرَ الحدوثِ، ويصابُ ما بين 75 و85% بخُمجٍ مزمنٍ. يكونُ 50-85% من مرضى الفيروس دونَ أعراضٍ. التهابُ الكبدِ C المزمنُ هو مرضٌ يترقَّى ببطءٍ ويسببُ التهاباً مُستمرّاً، ويتطوَّرُ 20% منه إلى تشمُّعٍ خلالَ 20 إلى 30 عاماً. بمجردَ أن يترقَّى إلى مرحلةِ التشمُّعِ، لا يمكنُ التَّنَبُّؤُ بالتطوُّرِ، فقد يبقى كامناً لسنواتٍ عديدةٍ حتى تتطوَّرَ بعضُ اختلاطاتِ المرضِ. هناكَ خطرٌ سنويٌّ من 1 إلى 6% لحدوثِ سرطانِ الخليةِ الكبديةِ ومن 3 إلى 6% للتظاهرِ بانكسارٍ معاوضةٍ كبديةٍ [24].

3-1-3- التهاب الكبد B:

يُسببُ الخُمجُ بفيروسِ التهابِ الكبدِ B (hepatitis B virus) (HBV) حالاتٍ تتراوحُ من التهابِ الكبدِ اللايرقاني (anicteric hepatitis) إلى حالاتٍ مُهدِّدةٍ للحياةٍ مثلَ التهابِ الكبدِ الصَّاعِقِ، أو حالةٍ مزمنةٍ تتميزُ بالالتهابِ المستمرِ الذي يمكنُ أن يتطوَّرَ إلى التشمُّعِ أو سرطانِ الخليةِ الكبديةِ [25]. يُعاني نحو 250 مليونَ شخصٍ في جميعِ أنحاءِ العالمِ الخُمجَ بـ HBV المزمن. من بين المناطقِ التي لديها أعلى معدَّلٍ لانتشارِ HBV، بحوالي 10%، الصين، والبرازيل، وجنوب شرق آسيا، وأفريقيا [26]. وفقاً لبياناتِ منظَّمَةِ الصَّحَّةِ العالَمِيَّةِ لعام 2018، يُكتشفُ 4 ملايين حالةٍ جديدةٍ من التهابِ الكبدِ B الحادِ سنوياً، ويموتُ حوالي مليونَ شخصٍ بسببِ التشمُّعِ المرتبطِ بهذا الخُمجِ [27]. في البلدانِ ذاتِ الانتشارِ المرتفعِ، يُصابُ ما بين 70 إلى 90% من المَخْمُوجِينَ بالفيروسِ في سنِّ مُبَكِّرةٍ (دون سن 40 عاماً). يستمرُّ الخُمجُ على شكلِ التهابٍ مزمنٍ لدى 5% فقط من البالغين. من مرضى التهابِ الكبدِ B المزمن، يُطوَّرُ

15 إلى 30% تشمّعاً، ويصاب 6% بسرطان الخلية الكبدية في غضون 5 سنوات. ينتقل HBV بواسطة الاتصال المباشر بالدم أو سوائل الجسم مثل اللعاب، والسائل المنوي، والمفرزات المهبليّة للأشخاص المصابين. ويمكن أن يحدث من استخدام مادة غير مُعقّمة (إبر، أو محاقن، أو أدوات جراحية)، أو بالطريق الجنسي، أو من الأم إلى الطفل في أثناء الولادة [25].

3-1-4 - مرض الكبد الدهني غير الكحولي:

إنّ مرض الكبد الدهني غير الكحولي (non-alcoholic fatty liver disease) (NAFLD) هو حديثة مرضية مُزمنة تشمل حالات حميدة من التكتسب الدهني البسيط، التي لا تؤثر في معدلات المراضة أو الوفيات قصيرة الأجل إلى حين ظهور حالة أكثر خطورة مثل التهاب الكبد الدهني غير الكحولي (non-alcoholic steatohepatitis) (NASH)، وهي دهون مصحوبة بارتشاح التهابي بدرجات مختلفة من التليف، الذي يحمل خطر الترقى إلى التشمع في 3 إلى 8% من الحالات على مدار 5 سنوات. يُعرّف NAFLD بتراكم الدهون في الكبد التي تزيد عن 5% من وزنه مع وجود قطرات سيتوبلازمية من الشحوم الثلاثية في الخلايا الكبدية [28]. يرتبط NAFLD بالبدانة والداء السكري. وفقاً للبيانات الحالية، يوجد في العالم نحو 1.46 مليار بالغ يعانون من البدانة. في الولايات المتحدة، يعاني 6 ملايين شخص من NASH، ويصاب 600 ألف شخص بالتشمع بسبب هذا المرض [19]. في الوقت الحالي، لا يوجد علاج دوائي معتمد لـ NAFLD. يوصى بتغيير نمط الحياة لعكس تطوره.

3-1-5 - الأمراض المناعية الذاتية:

تمثل أقل من 5% من مسببات التشمع، تشمل التهاب الكبد المناعي الذاتي، التهاب الطرق الصفراوية البدئي، والتهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي.

▪ التهاب الكبد المناعي الذاتي:

هو التهاب كبد مزمن يتميز بوجود مستويات مرتفعة من غاما غلوبولين، والأضداد الذاتية، والتهاب الكبد في دراسة التشريح المرضي. في الولايات المتحدة وأوروبا، يُقدّر معدل الانتشار بين 0.1 إلى 1.2 حالة لكل 100 ألف نسمة. وهو مسؤول عن نحو 6% من جميع عمليات زرع الكبد، 80% من المصابين هم من النساء. من المحتمل أن يكون قاتلاً إذا ترك دون علاج، ويموت ما يقرب من 50% من المرضى في غضون 5 سنوات، في حين يموت جميع المرضى تقريباً في غضون 10 سنوات من بداية المرض [29].

■ التهاب الطرق الصفراوية المُصلِّب البدئي:

التهاب الطرق الصفراوية المُصلِّب البدئي (primary sclerosing cholangitis) (PSC) مرضٌ مزمنٌ مجهولُ السببٍ يتميزُ بارتكاسٍ التهابيٍّ وتليفٍ مترقٍ للطرق الصفراوية داخل الكبد وخارجِه. في الولايات المتحدة وأوروبا، يبلغ معدل الانتشار نحو 6.3 حالة لكل 100 ألف نسمة. إنَّ 70% من المصابين هم من الرجال الذين تزيد أعمارهم عن 40 عاماً. تبلغ البقيا من وقت التشخيص 12 عاماً تقريباً [30]. يرتبط PSC ارتباطاً وثيقاً بالداء المعوي الالتهابي إذ يعاني منه نحو 70 إلى 90% من المرضى.

■ التهاب الطرق الصفراوية البدئي:

هو مرضٌ كبديٌّ مناعيٌّ ذاتيٌّ مترقٍ يؤدي إلى ركود صفراويٍّ وتشمعٍ في كثيرٍ من الأحيان. من الناحية النسيجية، يُلاحظُ التخرُّبُ في الطرق الصفراوية الصغيرة ومتوسطة الحجم داخل الكبد. يقودُ إلى اضطراباتٍ في إفراز الصفراء وتليفٍ. فضلاً عن ذلك، أثبت الوجود المُميز لأضداد المتقدِّرات. يحدثُ حدوثاً متكرراً عند النساء بين العقدتين الرابع والسادس من العمر. تطوُّر المرض بطيء نسبياً. يُصاب ما بين 40 إلى 68% من المرضى بالإرهاق والركود الصفراوي في غضون 5 إلى 7 سنوات من بداية المرض. البقيا هي 7 سنواتٍ للمرضى الذين تظهر عليهم الأعراض، وقد يصل إلى 16 سنة في حال عدم ظهور أعراضٍ إذ يكون التشخيص بسبب تطوُّر التشمع واختلاطاته [31].

3-1-6- التشمع مجهول السبب:

يُشخَّص التشمع مجهول السبب بالاستبعاد لمرض كبديٍّ مزمنٍ لا يمكنُ تحديدُ مسبباته بعد إجراء جميع الدراسات السريرية، والمخبرية و/أو النسيجية. يجبُ استبعادُ الأسباب الفيروسية، والكحول، والمناعة الذاتية، والأدوية، والأسباب الجينية، وأمراض الطرق الصفراوية. من المعروف الآن أنَّ معظم الحالات ناتجة عن NAFLD. في مرضى التشمع، تكون 3 إلى 31% من الأسباب مجهولة وتمثِّل ما يصل إلى 14% من عمليات زرع الكبد [32].

3-1-7- أسباب أخرى:

هناك أسبابٌ أخرى غير متواترة، تُشاهدُ في أقل من 5% من المرضى مثل الأمراض القلبية، والأدوية، والأمراض الوراثية كداء ترسُّب الأصبغة الدموية (hemochromatosis)، وداء ويلسون، وعوز ألفا 1 أنتي تريبتسين.

الفصل الثاني تشخيص التشمع، والاختلاطات، والإنذار

التشمع مرض صامت، ويظل معظم المرضى بدون أعراض إلى حين تطوّر مرحلة انكسار المعاوضة. يرجع الاشتباه السريري في معظم الحالات إلى الكشف العارض لسمات المرض الكبدي المزمن بالفحص السريري، أو التغير في التحاليل المخبرية الكبدية، أو عندما يكون هناك انكسار معاوضة للنش مع في أثناء إجراء جراحي (فتح البطن أو تنظير البطن) المستطاب لأسباب أخرى [33].

يجب تقويم المريض المصاب بالتشمع على مراحل تبدأ بقصة مرضية مفصلة تحدّد فيها عوامل الخطر، وفحص سريري دقيق للبحث عن سمات المرض الكبدي المزمن، وانتهاءً بالدراسات التصويرية، المخبرية و/أو التشريح المرضي النسيجي التي تتيح تأكيد التشخيص وتحديد المسببات، فضلاً عن تحديد الخطورة بواسطة مقاييس الإنذار المختلفة [33].

1-2- القصة المرضية والفحص السريري:

عادةً ما تكون غالبية مرضى التشمع دون أعراض، أو مع أعراض غير نوعية مثل الوهن، وفقدان الوزن، وتغير لون البشرة وهذا يؤخّر التشخيص. عندما يصل المريض إلى مرحلة اللأمعاوضة، تتباين الأعراض من انتفاخ في البطن بسبب الحبن وضخامة الكبد، أو الإقياء الدّموي والتعوط الزفقي بسبب الترف الهضمي، أو تغير الحالة العقلية في الاعتلال الدماغي الكبدي، أو نقص أكسجة الدّم في استسقاء الصدر أو المتلازمة الكبدية الرئوية، و/أو اليرقان، وهي الأعراض والعلامات التي ترفع الشك بالمرض الكبدي [1]. من المهم التحقيق في القصة الشخصية بحثاً عن الأمراض التي تهيئ للتشمع كوجود المتلازمة الاستقلابية واضطرابات المناعة الذاتية. يجب تحرّي عوامل الخطر بواسطة قصة مفصلة مع التركيز على السوابق الشخصية والاجتماعية لاستهلاك الكحول. عند أخذ القصة المرضية، يجب التفكير بالعوامل المرتبطة بجمع التهاب الكبد B و C (استخدام الأدوية عن طريق الحقن، أو الجنس غير المحمي، أو الوشم، أو نقل الدم، أو التطعيم)، واستخدام الأدوية السامة للكبد و/أو الأدوية العشبية، والقصة العائلية للأمراض التي لها استعداد وراثي مثل داء ترسب الأصبغة الدموية وداء ويلسون [1]. بالفحص السريري، يمكن العثور على مجموعة متنوعة من المظاهر التي يرفع وجودها من الشبهة بالمرض: كالارتعاش الخافق (asterixis)، والحبن، والدوران الجانبي للبطن، و "رأس قنديل البحر"، والأوردة العنكبوتية وتوسع الشعيرات، والحمامي الرأحية، والتغيرات في الأظافر، وتقع دوبيوتران، والتندي، وضخامة الكبد، وضخامة الطحال، والكدمات، وضمور الخصية، واليرقان [34].

2-2- الدّراسة المخبريّة:

لا يوجدُ فحصٌ مخبريٌّ يمكنه تشخيصُ التّشمعِ بدقّةٍ لأنّ التّحاليلَ المخبريّةَ لا تعكسُ عكساً كافياً عملَ الكبدِ بحدِّ ذاتها. يجري التّشخيصُ بواسطة ربطِ التّحاليلِ المخبريّةِ بالدراساتِ السريريّةِ والنّصوريّةِ. عندما تُتعرّف على حدثيّة مرضيّة كبديّةٍ مُشتبهَةٍ، يجبُ إجراءُ تحاليلٍ كيميائيّةٍ حيويّةٍ كاملةٍ تشملُ عددَ الصّفيحات، وزمنَ البروترومبين، وناقلاتِ الأمين، والبيليروبين، والفوسفاتاز القلويّة، وغامّاً غلوتاميل ترانسفيراز (GGT) (gamma-glutamyl transferase)، والألبومين [35].

يشيرُ تغيّرُ إنزيمِ ناقلةِ أمينِ الأسبارتات (AST) وناقلةِ أمينِ الألانين (ALT) إلى تخربٍ خلويٍّ كبديٍّ وعادةً ما تكونُ مرتفعةً في التّشمعِ، بالرّغمِ من أنّها قد تكونُ ضمنَ القيمِ الطّبيعيّةِ. تُعدّ نسبةُ ALT/AST الأكبرَ من 1 مؤشراً قوياً للتّشمعِ باستثناءِ المرضِ الكبدي الكحولي، وفي المراحلِ المتقدّمةِ، قد تكونُ العلاقةُ معكوسةً [36]. الفوسفاتاز القلويّةُ وغامّاً غلوتاميل ترانسفيراز (GGT) هما إنزيماتُ للرّكودِ الصّفراوي ولها قيمةٌ تشخيصيّةٌ قليلةٌ. يشيرُ ارتفاعُها إلى التهابِ الطّرقِ الصّفراويّةِ البدئي أو التهابِ الطّرقِ الصّفراويّةِ المُصلّبِ البدئي عندَ استبعادِ أمراضِ الطّرقِ الصّفراويّةِ الانسداديّةِ الأخرى. عندما ترتفعُ GGT بمعزلٍ عن غيرها، فإنها تقترحُ تحريضاً إنزيمياً فعّالاً بواسطة بعضِ الأدويةِ [37].

عادةً ما تكونُ قيمُ البيليروبين طبعيّةً في حالةِ المعاوضة، ولكن عندما يترقّى المرضُ فإنّها ترتفعُ تدريجيّاً، لذلك تُعدّ عنصراً أساسياً لتقويمِ وظائفِ الكبدِ في مُشعرِ Child-Pugh. يُنتجُ الألبومين حصرّاً بواسطة الكبدِ، لذلك، فهو واسمٌ يشيرُ إلى سوءِ الوظيفةِ التّصنيعيّةِ للكبدِ. يصنعُ الكبدُ عدداً من عواملِ التّخثرِ التي تتدخلُ في السّبيلِ الخارجيّ للتّخثرِ. عندما يتناولُ زمنُ البروترومبين، فإنّه يعكسُ تغيّراً في الاصطناعِ الكبدي [38].

نقصُ صوديومِ الدّمِ هو من الموجوداتِ الشّائعةِ في مرضى التّشمعِ المُصابينَ بالحبْن، عبرَ احتباسِ الصّوديومِ والماءِ بواسطة الكلية، ويُعدّ علامةً إنذاريّةً سيّئةً [39].

يحدثُ فقرُ الدّمِ بسببِ عدّةِ عواملٍ مثلَ نقصِ حمضِ الفوليك، والانسمامِ الكحوليّ، وفقدانِ الدّمِ المزمنِ وفرطِ الطّحالِيّةِ [39]. تحدثُ قلةُ الصّفيحاتِ مع تعدادٍ يقلُّ عن 150 ألف صفيحة/مم³ نتيجةً لتخربِ الصّفيحاتِ بسببِ ارتفاعِ التوتّرِ البابي مع فرطِ الطّحالِيّةِ وهي من الموجوداتِ الحسّاسةِ والنّوعيّةِ لتشخيصِ ارتفاعِ التوتّرِ البابي [39]. يحدثُ نقصُ الكريّاتِ البيضِ بسببِ ارتفاعِ التوتّرِ البابي مع فرطِ الطّحالِيّةِ [39].

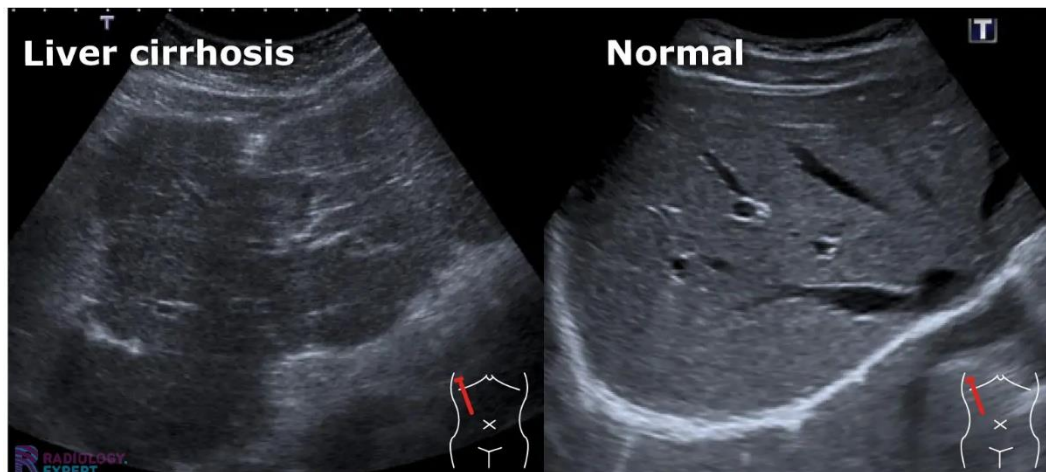
3-2- الدِّراسة التَّصويريَّة:

لا توجد دراسة تصويرية حساسة بدرجة كافية لاستخدامها أسلوباً وحيداً لتشخيص التشمع. الطرق المستخدمة هي:

3-2-1- الأمواج فوق الصوتية للبطن باستخدام دوبلر:

إنها طريقة التشخيص المفضلة بسبب تكلفتها المنخفضة، وهي طريقة تصوير غير غازية وسهلة الوصول إليها. يملك التصوير الصدوي حساسية 91.1% ونوعية 93.5% لتشخيص التشمع. يسمح بتقييم مظهر الكبد وجريان الدم في الوريد البابي والأوردة الكبدية. يمكنه حتى اكتشاف الحبن، وباستخدام الدوبلر، يمكن أن يساعد في اكتشاف علامات ارتفاع التوتر البابي.

يُعدُّ كشف عقيدات، ضخامة الفص المذنب، زيادة الصّدويّة، والضمور البرانشيمي علامات صدوية للتشمع (الشكل 2) [40].



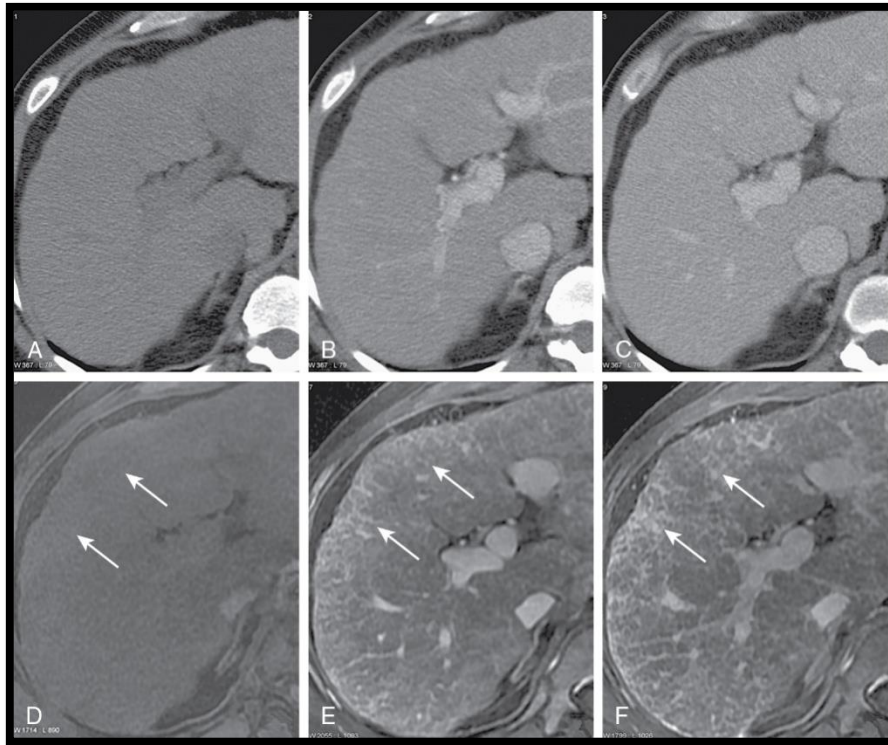
الشكل (2): صورة توضّح الفرق بين الكبد الطبيعي والكبد المتشمع بالتصوير الصدوي [40]

3-2-2- تخطيط المرونة الكبدية (Hepatic elastography):

هي طريقة تصوير تسمح بقياس قساوة وصلابة الأنسجة بحسب سرعة انتشار الأمواج الصوتية. من خلال هذه التقنية يمكن تقدير درجة التليف في مراحل مختلفة بتوافق بنسبة 83% مع الخزعة [41].

3-2-3- التصوير المقطعي والرنين المغناطيسي:

هي دراسات تصويرية ذات فائدة قليلة للكشف عن التليف في المرحلة الأولى. في المراحل المتقدمة من المرض، تسمح باكتشاف التغيرات المورفولوجية مثل العقيدات، الضمور، ضخامة الفص المذنب، الحبن، والدوالي. إنها ليست الطرق المفضلة بسبب تكلفتها المرتفعة والتعرض العالي للإشعاع في حالة التصوير المقطعي المحوسب (CT) (computed tomography). تكمن فائدتها الحالية في تشخيص سرطان الخلية الكبدية [42].



الشكل (3): التعزيز الديناميكي للنسيج المتليف في الكبد المتشمع [42]

صور طبقي محوري تظهر السطح العقدي للكبد المشخص للتشمع: (A): تعزيز التباين الديناميكي، (B): طور وريد الباب غير المعزز، (C): الطور المتأخر.

صور الرنين المغناطيسي التي حصل عليها في نفس مستوى صور CT، التي تظهر تعزيزاً مترقياً للشبكات التليفية نتيجة تراكم الغادولينيوم منخفض الوزن الجزيئي: (D): برانشيم الكبد متجانس، بدون شبكات تليفية أو عقيدات متجددة، (E): طور وريد الباب غير المعزز، (F): الطور المتأخر.

تبين صور الرنين المغناطيسي الديناميكي تعزيز الحاجز اليفي (الأسهم) بوضوح أعلى من CT.

4-2- اختلاطات التشمع:

إن مرضى التشمع معرضون لمجموعة متنوعة من الاختلاطات، ويمكن أن ينخفض متوسط العمر المتوقع لديهم انخفاضاً ملحوظاً. تشمل الاختلاطات الرئيسية للتشمع ما يلي:

- نزف الدوالي
- الحبن
- التهاب البريتوان الجرثومي العقوي
- الاعتلال الدماغي الكبدي
- سرطان الخلية الكبدية
- المتلازمة الكبدية الكلوية
- المتلازمة الكبدية الرئوية

بمجرد تطوّر هذه الاختلاطات، يُعدّ المرضى مصابين بتشمع غير مُعَاوَضٍ. يمكن لعوامل متعدّدة أن تؤهّب لانكسار المعاوضة في مريض التشمع كالنزف، الخمج، تناول الكحول، الأدوية، التجفاف، والإمساك^[43]. فضلاً عن ذلك، فإنّ المرضى البدينين معرضون تعرّضاً متزايداً لخطر انكسار المعاوضة. بمجرد انكسار المعاوضة، يجب التّفكير بزرع الكبد للمرضى.

تشمل الاختلاطات الرئيسية الأخرى للتشمع خثار وريد الباب واعتلال العضلة القلبية. مع ذلك، لا يُعدّ المرضى الذين يخبرون هذه الاختلاطات مصابين بالتشمع غير المُعَاوَضٍ.

4-2-1- اختلاطات ارتفاع التوتّر البابي:

ينجم عدد من اختلاطات التشمع عن ارتفاع التوتّر البابي (زيادة الضّغط داخل الجهاز الوريدي البابي). يمكن أن يؤدّي ذلك إلى تكوّن النّجُمَات الوريدية (الدوالي) وكذلك الاضطرابات الدورانية، الوعائية، الوظيفية، والكيميائية الحيوية التي تسهم في إِمْرَاضِيَّة الحبن والاختلاطات الأخرى. تشمل اختلاطات ارتفاع التوتّر البابي ما يلي: الحبن، الاعتلال الدماغي الكبدي، نزف الدوالي، التهاب البريتوان الجرثومي العقوي، المتلازمة الكبدية الكلوية، اعتلال المعدة الناتج عن ارتفاع التوتّر البابي، مَوَّه الصّدر الكبدي، المتلازمة الكبدية الرئوية، ارتفاع التوتّر البابي الرئوي، واعتلال العضلة القلبية التشمعي.

■ **نزف الدوالي:** عادةً ما يتظاهر مرضى نزف الدوالي بإقياء دموي أو تقيؤ زفقي. يُعالج بربط ساق الدوالي بالتثخير. تشمل العلاجات الأخرى العلاج التصلبي بالتثخير، ووضع تحويلة بابية جهازية داخل الكبد عبر الوداجي (transjuular intrahepatic portosystemic shunt) (TIPS). يترافق نزف الدوالي بارتفاع معدلات الوفيات. سابقاً، كان معدل الوفيات بسبب نزف دوالي واحد 30%، وكان يبقى ثلث المرضى فقط على قيد الحياة لمدة عام واحد. بالرغم من تحسن معدلات البقاء باستخدام التقنيات الحديثة للسيطرة على النزف، إلا أن معدلات الوفيات تظل مرتفعة (15-20% خلال 30 يوماً) [44].

■ **اعتلال المعدة الناتج عن ارتفاع التوتر البابي:** بالرغم من أنه شائع للغاية في مرضى ارتفاع التوتر البابي، إلا أنه سبب غير شائع للنزف المهم عند هؤلاء المرضى. عندما يكون اعتلال المعدة بفرط التوتر البابي هو السبب الوحيد للنزف، يكون هناك نزف مخاطي منتشر مع انعدام آفات أخرى كالدوالي تسبب النزف الهضمي وفقر الدم. يكون الغشاء المخاطي هشاً، ويُفترض أن يحدث نزف عند تمرق الأوعية الدموية التوسعية. ترتبط شدة اعتلال المعدة بمستوى الضغط البابي، مستوى مقاومة الأوعية الدموية الكبدية، ودرجة انخفاض جريان الدم الكبدي.

■ **الحن (ascites):** هو تراكم السوائل داخل جوف البريتوان. وهو أشيع اختلاطات التشمع. تتمثل الخطوة الأولى التي تؤدي إلى احتباس السوائل والحن في نهاية المطاف لدى مرضى التشمع بتطور ارتفاع التوتر البابي. لا يطور المرضى الذين لا يعانون ارتفاع التوتر البابي حناً أو وذمة. يعاني مرضى الحن من اضطرابات دورانية عدة، وعائية، وظيفية، وكيميائية حيوية تساهم في الآلية الإمرضية لاحتباس السوائل. يُعالج الحن عادةً بمشاركة المدرات وتقييد الصوديوم، على الرغم من أن بعض المرضى يحتاجون إلى بزل علاجي متكرر أو وضع TIPS. بين المرضى الذين يعانون من حن مقاوم للعلاج أو التهاب بريتوان جرثومي عفوي، قد يترافق استخدام حاصرات بيتا غير الانتقائية مع زيادة معدل الوفيات [45]. قد يحدث ذلك لأن الفشل في الحفاظ على ضغط دم شرياني وسطي مناسب يرتبط ارتباطاً وثيقاً بالبقاء لدى مرضى التشمع المتقدم.

■ التهاب البريتوان الجرثومي العفوي (spontaneous bacterial peritonitis) (SBP):

هو خمجٌ لسائل الحبن الموجود مُسبقاً دون دليلٍ على وجود مصدرٍ ثانويٍّ للخمج داخل البطن، كانتقَابِ حشويٍّ. غالباً ما يُلاحظُ SBP في سياقِ المرض الكبدى بالمرحلة النهائية. تشملُ المظاهرُ السريريَّةُ لـ SBP الحمى، ألم البطن، المضض البطنى، وتغيُّر الحالة العقلية. يكونُ بعضُ المرضى دون أعراضٍ، ويتظاهرون بشذوذاتٍ مخبريةٍ خفيفةٍ فقط. يجب أن يكون مشعرُ الاشتباه بـ SBP مرتفعاً مع عتبةٍ منخفضةٍ للبرل التشخيصي. يوضُّعُ التشخيصُ بواسطة الزرع الجرثومي الإيجابي لسائل الحبن و/أو ارتفاع العدد المُطلقٍ لكريَّات الدَّم البيضاءً متعدِّدة الأشكال في سائل الحبن (≤ 250 خلية/مم³). دون العلاج المُبكر بالصَّادات الحيوية، يكونُ معدَّلُ الوفياتِ مرتفعاً.

■ **المتلازمة الكبدية الكلوية:** تشيرُ المتلازمة الكبدية الكلوية إلى تطوُّر قصورٍ كلويٍّ لدى مريضٍ مُصابٍ بمرضٍ كبدىٍّ متقدِّمٍ بسبب التشُّع، التهاب الكبد الكحولي الشَّدِيد، قصور الكبد الحادِّ، أو ورمٍ نقيليٍّ. بدلاً من أن تكونَ مرضاً جديداً، تمثِّلُ المتلازمة الكبدية الكلوية عادةً المرحلة النهائية لسلسلةٍ من الانخفاضات في التَّروية الكلوية الناتجة عن زيادة اشتداد الأذية الكبدية. يبدو أنَّ التوسُّع الوعائي الشرياني في الدوران الحشوي، الذي ينجُم عن ارتفاع التوتر البابي، يؤدي دوراً رئيسياً في التغيُّرات الهيموديناميكية وتدهور الوظيفة الكلوية في المتلازمة الكبدية الكلوية.

■ استسقاء الصَّدر الكبدى (Hepatic hydrothorax): يُعرَّف بأنه وجودُ انصبابٍ جنبيٍّ في

مريضٍ مُصابٍ بالتشُّع دون دليلٍ على وجودٍ مرضٍ قلبيٍّ رئويٍّ مستتبطن. ينتجُ عن حركة سائل الحبن إلى الجوف الجنبي من خلال عيوبٍ في الحجاب الحاجز، وعادةً ما يكونُ في الجانب الأيمن. يشملُ العلاجُ المدرَّات وتقييد الصوديوم. قد يحتاجُ المرضى الذين لا يستجيبون للعلاج المحافظ إلى بزل الجنب المتكرِّر أو TIPS. أهمُّ جانبٍ من جوانب التدبير هو تقويم زرع الكبد. لا ينبغي وضعُ مفجِّرٍ للصدر في مريضٍ استسقاء الصَّدر الكبدى. يمكن أن يؤدِّي وضعُ مفجِّرٍ الصَّدر في هذا السياق إلى استفادٍ هائلٍ للبروتين والشوارد، خمج، قصورٍ كلويٍّ، ونزفٍ.

- **المتلازمة الكبدية الرئوية (hepatopulmonary syndrome) (HRS):** تُحدّد من خلال الثلاث التالي: (1) مرض كبدى (2) زيادة المدروج الشرياني السنخي في أثناء تنفس هواء الغرفة (3) دليل على تشوهات وعائية داخل الرئة (توسعات وعائية داخل الرئة). تتراوح تقديرات انتشار HRS بين مرضى الداء الكبدى المزمن من 4 إلى 47%، بحسب معايير التشخيص والأساليب المستخدمة. حتى في أولئك الذين لا يعانون HRS، فإن نقص الأكسجة الخفيف شائع ويُفترض أنه ناجم عن الحبن، وهذا يؤدي إلى ارتفاع الحجاب الحاجز وافتراق التهوية/التروية. لا توجد علاجات دوائية فعالة لـ HRS.
- **ارتفاع التوتر البابي-الرئوي (Porto-pulmonary hypertension):** يشير إلى وجود ارتفاع توتر رئوي في المرضى الذين يعانون ارتفاع التوتر البابي. تبلغ نسبة الانتشار لدى مرضى التشمع حوالي 2% [46]. لا يبدو أن انتشار ارتفاع التوتر الرئوي ولا شدته يرتبطان بدرجة ارتفاع ضغط الدم البابي [46]. قد يتظاهر مرضى ارتفاع التوتر الرئوي بالإرهاق، الزلة التنفسية، الوذمة المحيطية، ألم الصدر، والغشي. يمكن اقتراح التشخيص بواسطة التصوير الصدوي القلبي وتأكيده بواسطة قثطرة القلب الأيمن. يصعب علاج مرضى ارتفاع التوتر الرئوي المتوسط إلى الشديد بالعلاج الدوائي، وإن معدل الوفيات المحيطة بجراحة زرع الكبد مرتفع.
- **اعتلال العضلة القلبية التشمعي:** يعاني ما يصل إلى 50% من مرضى التشمع المتقدم أعراض سوء الوظيفة القلبية. يُستخدم مصطلح "اعتلال العضلة القلبية التشمعي" لوصف هؤلاء المرضى، الذين يتميزون بامتلاك نتائج قلبي وقلوصية طبيعية أو مزداة في أثناء الراحة، ولكن استجابة ضعيفة للجهد الدوائي، الفيزيولوجي، أو المرضي [47]. قد يعاني المرضى أيضاً شذوذات فيزيولوجية كهربائية. يُعتقد أنه مرتبط بكل من ارتفاع التوتر البابي والتشمع. يمكن أن يحدث اعتلال العضلة القلبية من أي سبب من أسباب التشمع، على الرغم من أن المرضى الكحوليين أو المصابين بداء ترسب الأصبغة الدموية قد يملكون أسباباً إضافية تسهم في سوء الوظيفة القلبية.

4-2-2- الاعتلال الدماغي الكبدي:

يصفُ الاعتلالُ الدماغيُّ الكبديُّ مجموعةً من الشذوذاتِ العصبية والنفسية التي يمكنُ عكسها لدى مرضى سوءِ الوظيفةِ الكبدية. يعدُّ الاضطرابُ في نمطِ النَّومِ النهاري (الأرق وفرط النوم) سمةً مبكّرةً شائعةً تسبقُ عادةً العلاماتِ العصبية الصريحة. تشملُ المظاهرُ العصبية الأكثرُ تقدُّماً الارتعاشَ الخافقَ (asterixis)، فرطَ المنعكساتِ الوترية العميقة، والأقلَّ شيوعاً، وضعيفةً فصلِ المخِّ العابرة. تشملُ علاجاتُ الاعتلالِ الدماغيِّ الكبديِّ معالجةَ أيةِ ظروفٍ مؤهبةٍ (كالخمج أو النزف الهضمي)، السكرياتِ الصُّناعية (على سبيل المثال، اللاكتولوز)، والصَّاداتِ الحيوية غير القابلة للامتصاص (على سبيل المثال، ريفاكسيمين).

4-2-3- سرطانُ الخلية الكبدية (hepatocellular carcinoma) (HCC):

يعاني مرضى التشُّع زيادةً ملحوظةً في خطرِ الإصابة بـ HCC. لا يكونُ المرضى الذين يعانون معظم أشكال التهاب الكبد المزمن معرّضين لخطرٍ متزايدٍ إلى أن يحدث التشُّع. يستثنى من هذه القاعدة المرضى المصابون بالتهاب الكبد B المزمن، الذين يمكنُ أن يُصابوا بسرطان الكبد حتى في ظلِّ انعدام التشُّع. يبدو أن بعض أسباب التشُّع تزيد نسبياً من مخاطر الإصابة بسرطان الكبد. يكونُ مرضى التشُّع الناجم عن التهاب الكبد B، التهاب الكبد C، التهاب الكبد الدهني غير الكحولي، وداء ترسُّب الأصبغة الدَّموية هم الأكثرُ عرضةً للخطر، بينما يبدو أنَّ مرضى التشُّع الناجم عن التهاب الكبد المناعي الذاتي وداء ويلسون لديهم مخاطر أقل.

4-2-4- خثارُ وريدِ الباب:

يمكنُ أن يحدث خثارُ وريدِ الباب في مرضى التشُّع، ويُسهَم في تطوُّر ارتفاعِ التوتُّر البابي. في مرضى التشُّع، من المحتمل أن تكون الآليةُ الإِمرَاضيةُ مرتبطةً بالإِرقاء غير المتوازن وبطءِ الجريانِ البابي. غالباً ما يشتملُ العلاجُ على المميعات، على الرُّغم من أنَّ قرارَ التميع يجبُ أن يأخذَ في الحسبان خطرَ تعرُّضِ المريضِ للنزف، ولا سيما في حالة وجودِ دوالي المري.

5-2- إنذار التشمع

إنَّ إنذار التشمع متباينٌ بدرجةٍ كبيرةٍ لأنَّه يتأثرُ بعددٍ من العوامل، بما في ذلك المُسبِّبات، الشدَّة، وجودُ الاختلاطات، والأمراضُ المرافقة. بمجردَ انكسارِ المعاوضة، تكونُ معدَّلاتُ الوفياتِ مرتفعةً.

■ **التشمعُ المُعاوَضُ:** أي انعدام اختلاطاتٍ رئيسية. يبلغُ متوسطُ البقاءِ لمرضى التشمع المُعاوَضِ أكثرَ من 12 عاماً. يُعدُّ مرضى الدوالي الذين لم يَطُورُوا نزفَ دوالٍ مصابينَ بتشمعٍ مُعاوَضٍ، بالرَّغمِ من أنَّ إنذارهم أسوأُ من مرضى التشمع من دونِ دوالٍ (وفيات خلال عام واحدٍ 3.4 مقابل 1%) [48].

■ **التشمعُ غيرُ المُعاوَضِ:** يملكُ هؤلاء المرضى إنذاراً أسوأً من مرضى التشمع المُعاوَضِ. وجدت مراجعةٌ منهجيةٌ أنَّ متوسطَ البقاءِ كان 6 أشهرٍ في مرضى التشمع غير المُعاوَضِ مع درجة Child-Pugh $12 \leq$ [49]. فضلاً عن ذلك، كان لدى مرضى التشمع غير المُعاوَضِ الذين قُبِلُوا في المستشفى بسبب نزفِ الدوالي أو التهاب البريتوان الجرثومي العفوي متوسطُ بقاء $6 \geq$ أشهرٍ إذا كانت درجة Child-Pugh $12 \leq$.

إنَّ الضغطَ الشرياني الوسطي هو عاملٌ مهمٌ في البقاء. في دراسةٍ شملت 139 مريض تشمع مع حبن، كان الضغطُ الشرياني الوسطي $82 \geq$ مم زئبقي مؤشراً مهماً للبقاء [50]. من بين المرضى مع ضغطٍ شرياني ووسطي $82 \geq$ مم زئبقي، كانت نسبة البقاء 20% بعد سنتين و0% بعد 4 سنين (مقارنة بـ 70% و50%، على التوالي، للمرضى مع ضغط شرياني ووسطي $82 <$ مم زئبقي).

عاملٌ آخرٌ قد يترافقُ مع البقاء هو وجودُ قصورٍ نسبيٍّ في الغدَّةِ الكظرية. في دراسةٍ أجريت على 143 مريضاً أُدخلوا إلى المستشفى بسبب تشمعٍ غير مُعاوَضٍ، وُجِدَ قصورٌ نسبيٍّ في الغدَّةِ الكظرية لدى 37 مريضاً (26%) [51].

تشملُ العواملُ الأخرى المرتبطةُ بضعفِ البقاء في مرضى التشمع غير المُعاوَضِ المتلازمة الكبدية الرئويَّة، المتلازمة الكبدية الكلويَّة سريعة التَّرقِي، القبولُ في وحدةِ العناية المُركَّزة لاختلاطاتِ المرض الكبدِي إلى جانبِ انخفاضِ ضغطِ الدَّم الذي يتطلبُ الدَّواعِمَ، كرياتينين المصل < 1.5 مغ/دل، أو اليرقان. غالباً ما يحتاجُ مرضى التشمع غير المُعاوَضِ إلى زرع كبدٍ.

النماذج التنبؤية:

حاولت دراسات متعددة التنبؤ بإنذار مرضى التشمع بناءً على المعلومات السريرية والمخبرية. استُخدم تصنيف Child-Pugh (الجدول 1) لتقويم مخاطر العمليات غير التحويلية في مرضى التشمع [7]. إنَّه تعديل لتصنيف Child-Turcotte الذي تضمّن خمسة متغيّرات صُممت لتصنيف مخاطر جراحة التحويلة البابية الأجوفية في مرضى التشمع. تضمّنّت المتغيّرات ألبومين وبيليروبين المصل، الحبن، الاعتلال الدماغي، والحالة التغذوية. يستبدل تصنيف Child-Pugh الحالة التغذوية بزم البروترومبين. تتراوح النقاط من 5 إلى 15.

الجدول (1): تصنيف Child-Pugh score لشدة المرض الكبدي [7]

المشعر	النقاط		
	1	2	3
الحبن	غائب	قليل	متوسط
البيليروبين (مغ/دل)	$2 \geq$	3-2	$3 <$
الألبومين (غ/دل)	$3.5 <$	3.5-2.8	$2.8 >$
زمن البروترومبين (ثانية)	3-1 ثا	6-4 ثا	$6 <$ ثا
INR	$1.8 >$	2.3-1.8	$2.3 <$
الاعتلال الدماغي	لا يوجد	درجة 1-2	درجة 3-4
تفسير النتائج			
الدرجة		النقاط	
A (تشمع معاوض)		6-5	
B (تراجع وظيفي هام)		9-7	
C (تشمع غير معاوض)		15-10	

نموذج المرض الكبدي في المرحلة النهائية (Model for End-Stage Liver Disease score) (MELD) [8]. إنَّ MELD score هو نظام تسجيل نقاط لتحديد شدة المرض الكبدي المزمن جرى تطويره والتحقّق منه بصورة استقبالية (prospectively) يضمّ ثلاثة مُتغيّرات مخبرية هي البيليروبين الكلي، وINR، والكرياتينين. في المرضى الذين يعانون مرضاً كبدياً مزمنًا، ترتبط درجة MELD المتزايدة بزيادة شدة سوء الوظيفة الكبدية وخطر الوفاة ضمن ثلاثة أشهر [52].

نظراً إلى دقته في التنبؤ بالبقاء قصيرة الأمد لدى مرضى الداء الكبدي الانتهائي، اعتمد MELD score من قبل جمعية الزرع في الولايات المتحدة لتحديد أولويات المرضى الذين ينتظرون زرع الكبد. عُدلت MELD score تعديلاً طفيفاً منذ اقتراحه أول مرة بحيث لم تعد مسببات المرض الكبدي مُدرجة إدراجاً روتينياً في النموذج.

يُحتسب نموذج MELD المستخدم حالياً بواسطة الشبكة المتحدة لمشاركة الأعضاء (United Network for Organ Sharing) (UNOS) في تحديد أولويات زرع الكبد وفقاً للمعادلة التالية^[8]:

$$\text{MELD} = 3.8 [\log \text{bilirubin serum (mg/dL)}] + 11.2 [\log \text{INR}] + 9.6 [\log \text{Creatinine (mg/dL)}] + 6.4$$

الفصل الثالث: اضطرابات البوتاسيوم في التَّشَمُّع

1-3- مقدمة عن البوتاسيوم:

البوتاسيوم هو الشاردة الموجبة الرئيسيَّة داخل الخلايا، ولا يوجد منه سوى جزء صغير في الحيز خارج الخلية ($\pm 2\%$ من إجمالي مخزون الجسم). تُعدُّ تركيزات المصل التي تتراوح ما بين 3.5 و 5.5 ميلي مكافئ/لتر طبيعيَّة. الانحرافات فوق هذا المجال وتحت شائعة، ولا سيما لدى المرضى المقبولين في المستشفى [53].

يَعتمدُ تنظيمُ مخزون البوتاسيوم الكلِّي في الجسم على التَّوازن بين المدخول الغذائي والطَّرح الكلوي والهضمي (الشكل 4). يُنظَّم عدد من الأنظمة الهرمونيَّة الطَّرح الكلوي والهضمي للبوتاسيوم، بحيث يؤدي تنشيطها إلى نقص بوتاسيوم الدَّم، ويُسبِّب تشبُّطها فرط بوتاسيوم الدَّم. قد تكون هذه الآليات داخلية أو خارجية (مثل الأدوية). أهمُّ المحاور الهرمونيَّة التنظيميَّة هي نظام الرِّنين-أنجيوتنسين-الدوستيرون والهرمونات الأدرينالية-بيتا [4].

بدلاً من مخزون البوتاسيوم الكلِّي في الجسم، فإنَّ تركيز بوتاسيوم الدَّم هو المُهمُّ سريريّاً. يعدُّ مدرؤج التركيز بين الحيز داخل الخلية والحيز خارج الخلية مسؤولاً إلى حدٍّ كبير عن كمون (potentials) غشاء الخلايا في الرَّاحة، التي تعدُّ ضروريَّة في الخلايا القابلة للاستثارة (كالعضلات المُخطَّطة وعضلة القلب) للوظيفة الانقباضية. لهذا السَّبب فإنَّ كلاً من فرط بوتاسيوم الدَّم ونقص بوتاسيوم الدَّم يمكن أن يؤدي إلى ضعف العضلات أو لا نظميات قلبية.

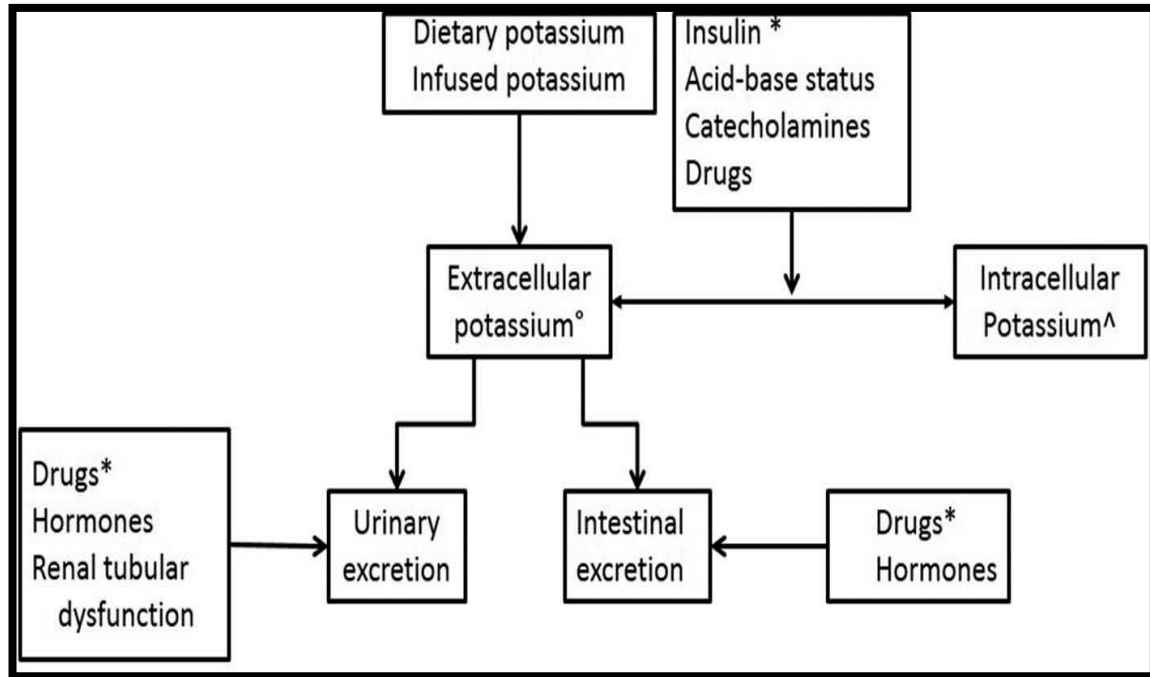
لا يُنظَّم تركيز بوتاسيوم الدَّم من خلال القبط والإطراح فحسب، بل يعتمد أيضاً على آليتين إضافيتين (الشكل 4):

- حركة البوتاسيوم عبر غشاء الخلية، الذي يتأثر بحد ذاته بعواملٍ مثل الحالة الحمضية القلوية أو الكاتيكولامينات أو الأنسولين (الانتقال عبر الخلايا) (transcellular shifts) [54]

- المحافظة على التَّوازن الكهربائي السُّكوني داخل الجسم. لكلِّ شاردة سالبة تدخل أو تخرج من الجسم (مثل Cl^-) يجب توفير شاردة موجبة مضادَّة (مثل K^+) لتحقيق التَّكافؤ الكهربائي السُّكوني (على سبيل المثال، شاردتين سالبتين أحاديتين التَّكافؤ من

أجل شاردة موجبة ثنائية التكافؤ (Ca^{++}). في حين أنَّ الصُّوديوم هو أكثر الشوارد الموجبة وفرة في المصل للقيام بهذا الدور، يكون البوتاسيوم أكثر عرضةً لتغيرات التركيز في حالة فقد الشوارد السالبة الإجباري (مثل الطرح الكلوي للبicarbonات أو الخلون في القلاء أو الحماض الخلوني) بسبب مخازنه الصغيرة جداً خارج الخلية.

في حال انعدام الانتقال عبر الخلايا، يتوافق التغير في تركيز بوتاسيوم الدم بمقدار 0.3 ميلي مكافئ/لتر مع تغير في إجمالي مخازن الجسم بحوالي 100 ميلي مكافئ. نظراً إلى أنَّ آليات الإطراح الكلوي تحتاج إلى بضع ساعات للتكيف، تعتمد الصيانة قصيرة الأمد للبوتاسيوم خارج الخلية على الآليات خارج الكلية، ولا سيما الانتقال عبر الخلايا، التي تستجيب في غضون دقائق. تسمح الآليات التي تنظم تركيز بوتاسيوم الدم بالحفاظ عليه في نطاق تركيز فيزيولوجي ضيق.



الشكل (4): مخطط يُظهر العوامل التي تحدّد توازن بوتاسيوم الجسم [53]

2-3- فرط بوتاسيوم الدم:

2-3-1- التعريف:

يُعرَّف فرط بوتاسيوم الدم تقليدياً على أنه تركيز بوتاسيوم في المصل يبلغ 5 ميلي مكافئ/لتر وما فوق. يمكن أن يكون فرط بوتاسيوم الدم خفيفاً (يتراوح من 5 إلى 5.9 ميلي مكافئ/لتر)، أو متوسطاً (6.0-6.4 ميلي مكافئ/لتر)، أو شديداً (> 6.5 ميلي مكافئ/لتر). في حين تُشير الدراسات الرقابية إلى أن الزيادات الصغيرة في تركيز بوتاسيوم الدم ترتبط بزيادة خطر الوفاة، فإن البيانات التي تدعم تقليل المخاطر بالعلاج غير متوفرة [5]. من المحتمل أن يكون السياق السريري الذي يتطور فيه فرط بوتاسيوم الدم عاملاً محدداً مهماً للنتائج بنفس أهمية فرط بوتاسيوم الدم في حد ذاته [5].

يؤدي كل من الارتفاع السريع في مستوى بوتاسيوم الدم، ووجود أدوية كلوية حادة مرافقة إلى زيادة خطر حدوث الاختلاطات. وكذلك الشخوخة، والأمراض القلبية الوعائية، أو العلاج بالديجوكسين [5]. على العكس من ذلك، اقترحت إحدى الدراسات الرقابية أن خطر الأحداث العكسية يبدو أنه يتراجع مع تقدّم مراحل الداء الكلوي المزمن [55].

على الرغم من أنه من المقبول عموماً أن تغيرات تخطيط القلب الكهربائي (ECG) (electrocardiography) (تطاؤل الوصلة PR، وزيادة عرض المركب QRS، وتأثف الموجة T) [56]، هي سمة مميزة للمخاطر، إلا أن العلاقة بين درجة فرط بوتاسيوم الدم وتغيرات ECG ليست مباشرة [57]، ويمكن أن تتعدّل الموجودات التخطيطية بتغيرات تركيز الشوارد الأخرى (ولا سيما الكالسيوم والصوديوم) أو اضطراب التوازن الحمضي القلوي [57]. ومن ثم، فإن غياب تغيرات ECG غير كافٍ لاستبعاد خطر فرط بوتاسيوم الدم، بينما، بالعكس، قد تشير تغيرات ECG مع فرط خفيف فقط في بوتاسيوم الدم إلى حالة إسعافية بغض النظر عن تركيز بوتاسيوم الدم [53].

يُعد من الحكمة إخضاع الحالات الشديدة من فرط بوتاسيوم الدم لمراقبة تخطيطية لصيقة، للسماح بالتدخل في الوقت المناسب عند حدوث اضطراب نظم.

3-3- أعراض فرط بوتاسيوم الدَّم:

غالباً ما يكون فرط بوتاسيوم الدَّم بدون أعراضٍ ويُكتشف بالصدفة عند إجراء اختبار الدَّم لأسبابٍ أخرى. ومع ذلك، مع ارتفاع تركيز البوتاسيوم، قد يؤدي ذلك إلى الشعور بالتعب (malaise) أو آلام العضلات أو ضعف العضلات أو التَّميل (numbness) أو الخفقان. يمكن أن يكون الخفقان تظاهراً نموذجياً لاضطرابات النظم القلبية، التي يمكن أن تؤدي في أشد الحالات إلى توقُّف القلب والموت. العلامات السريرية الأخرى المحتملة هي الإسهال والألم البطني.

3-4- أسباب فرط بوتاسيوم الدَّم:

4-3-1- الطَّرح الكلوي غير الفعَّال:

قصور الكلية:

يعدُّ انخفاض الطَّرح الكلوي من الأسباب الرئيسية لفرط بوتاسيوم الدَّم. يمكن أن يحدث في كلٍّ من الدَّاء الكلوي المزمن وأذية الكلية الحادة، ولا سيما إذا لم يكن هناك صادرٌ بوليٌّ. في حالة الانحلال العضلي (rhabdomyolysis) المتزامن، قد يحدث فرط بوتاسيوم الدَّم بسرعة [58]. إنَّ فرط بوتاسيوم الدَّم هو أحد الأسباب الرئيسية التي تُحتم بدء التَّحالِ الدَّموي في أذية الكلية الحادة [59]. أيضاً في المرضى الذين يخضعون للتَّحالِ الدَّموي المنتظم، يكون خطر حدوث فرط بوتاسيوم الدَّم كبيراً، ولا سيما إذا تشارك مع عواملٍ أخرى مثل زيادة المدخول الغذائي، وقد يتطلب تحالاً إضافياً [60]. يزداد خطر فرط بوتاسيوم الدَّم في الدَّاء الكلوي المزمن عند تناول عدد من الأدوية التي تحبس البوتاسيوم. قد يكون لوجود الآفات الخلالية الأنبوبية التي تمنع طرح البوتاسيوم من الأنبوب البعيد والانسداد البولي تأثير أكثر أهمية نسبياً ممَّا يمكن توقُّعه من انخفاض معدَّل الرَّشح الكبيبي المرتبط بهما. أخيراً، يسبِّب انخفاض توصيل الصوديوم إلى الأنابيب البعيدة (كما في قصور القلب الاحتقاني والتَّشَمُّع) أيضاً فرط بوتاسيوم الدَّم.

الأدوية:

قائمة الأدوية التي تؤدي إلى فرط بوتاسيوم الدَّم طويلة وتشمل كلاً من الأدوية التي تُنَبِّط طرح البوتاسيوم وتسبِّب انتقالاً عبر الخلايا. يزداد الخطر ولا سيما عند مشاركة عدد من هذه الأدوية [61]، أو إذا أعطيت لمرضى يعانون حالات تزيد من خطر الإصابة بفرط بوتاسيوم الدَّم (مثل الدَّاء الكلوي المزمن، أو أذية الكلية الحادة، أو الدَّاء السكري). تعمل الأدوية التي تقلِّل الطَّرح الكلوي للبوتاسيوم على حصار نظام

الرينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون مثل مُثَبِّطَاتِ الإنزيمِ القالبِ للأنجيوتنسين (ACEi)، وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARB) (angiotensin receptor blockers)، ومضادات القشرانيات المعدنية (MRA) (mineralocorticoid antagonists)، ومضادات التهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) (non-steroidal anti-inflammatory drugs). فضلاً عن ذلك، تُسبب عدد من الأدوية اضطراب الطرح الأنبوبي الكلوي للبوتاسيوم بآليات مختلفة مثل: مُثَبِّطَاتِ الكالسيوم (سيكلوسبورين، تاكروليموس)، ومدّرات البول الحابسة للبوتاسيوم (أميلوريد، تريامتيرين)، والصّادات الحيوية مثل تريميثوبريم (خاصةً عند الجرعات العالية، على سبيل المثال لعلاج المُتَكَبِّساتِ الرئوية الجروفية) والبنتاميدين، واستثنائياً، الهيبارين والليثامين [61].

على الرغم من أنّ الأدوية المُثَبِّطَة لنظام الرنين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون ترتبط ارتباطاً بديهيّاً بخطر فرط بوتاسيوم الدّم، إلّا أنّها في الواقع نادرًا ما تُسبب فرط بوتاسيوم الدّم إذا ما أُعطيت علاجاً وحيداً في المرضى مع وظيفة كلوية طبيعية. ومع ذلك، تزداد المخاطر عند استخدامها علاجاً مزدوجاً، ولا سيما علاجاً مزدوجاً في المرضى مع داء كلوي مزمن [62].

الاضطرابات التي تؤثر على نظام رنين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون:

ينجم عن الخلل في محور الرنين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون فرط بوتاسيوم الدّم، يحدث ذلك بسبب قصور الكظر، وداء أديسون، ونقص رنين الدّم، وعوز عدد من الإنزيمات المشاركة في إنتاج الكورتيزول أو الألدوستيرون أو كليهما (فرط تنسج الكظر الخلقي)، والنمط الرابع من الحماض الأنبوبي الكلوي (مقاومة الألدوستيرون على مستوى الأنابيب الكلوية، كما يُلاحظ غالباً في الداء السكري) [53].

4-3-2- انحلال الخلايا (Cell lysis):

في حال التخرب أو النخر المفرط للخلايا، فإن إطلاق البوتاسيوم من الخلايا التالفة هو سبب مُحتمل لفرط بوتاسيوم الدّم، ولا سيما إذا اقترن بحماض استقلابي أو قصور كلوي، مثلما هو الحال في انحلال العضلات [50]. الأسباب الشائعة الأخرى هي متلازمة الانحلال الورمي التي تكون شائعة شيوفاً خاصاً في الخلايا الدُموية مثل لمفوما بوركيت أو الالبيضا، ولكن يمكن أن تحدث مع أي ورم خبيث. كذلك في النزف الهضمي، قد يؤدي هضم خلايا الدّم في الأمعاء إلى زيادة حمل الجسم من البوتاسيوم [53].

4-3-3- الانتقال عبر الخلايا (Transcellular shifts):

في الحمض الاستقلابي، قد تُسبَّب البروتونات الزائدة التي تحل محل البوتاسيوم داخل الخلية فرط بوتاسيوم الدم، يحدث ذلك حدوثاً أساسياً في الحمض الناتج عن الأحماض غير العضوية وأقل بكثير في الحمض التنفسي والحمض الناتج عن الأحماض العضوية [53].

يمكن أن يُسبَّب نقص الأنسولين، الذي يحدث حدوثاً رئيسياً في الداء السكري، فرط بوتاسيوم الدم. كما أن ارتفاع سكر الدم وفرط الأوزمولية من الأسباب المحتملة لفرط بوتاسيوم الدم، بواسطة استخراج الماء الحوي على البوتاسيوم من الخلايا. ومن ثم، فإن الداء السكري، بغض النظر عن سوء وظيفة الكلية، يهيئ لفرط بوتاسيوم الدم، ولكن قد تُفَعِّق هذه الآلية بالإقياء المصاحب كما هو الحال في الحمض الخلوي. الحالات الأخرى التي تقلل من إفراز الأنسولين هي الصيام وإعطاء سوماتوستاتين (somatostatin) أو نظيره الصناعي أوكترىوتايد (octreotide) [53].

تميل حاصرات بيتا-الأدرينالية إلى إخراج البوتاسيوم من الخلية. نظراً إلى أن تأثيرها يكون ضعيفاً، فهي نادراً ما تُسبَّب فرط بوتاسيوم الدم مهماً، لكنها يمكن أن تفعل ذلك عندما تقترب أسباب أخرى. يقتصر التأثير أيضاً اقتصاداً أساسياً على حاصرات بيتا ذات الانتقائية المنخفضة (بروبرانولول، لابتيتولول، نادولول)، ويقل الاحتمال مع حاصرات بيتا 1-الانتقائية (أتينولول، ميتوبرولول، بيزوبرولول أو نيبيفولول) [53].

يزيد التمرين من إطلاق البوتاسيوم من الخلايا، الذي عادة ما يظل دون أعراض. يكون أقل وضوحاً في الأفراد المدربين جسدياً، ويُستعاد مستوى بوتاسيوم الدم في غضون بضع دقائق بعد انتهاء التمرين. الشلل الدوري بفرط بوتاسيوم الدم هو مرض وراثي جسدي سائد إذ يجرى بعد التمرين منع عودة البوتاسيوم إلى داخل الخلية، وهذا يُسبَّب فرط بوتاسيوم الدم في بعض الحالات وليس كلها. بجانب التمرين، قد تؤدي الأطعمة الغنية بالبوتاسيوم والتوتر والإرهاق وتغيرات الطقس والصيام ودخان السجائر أيضاً إلى تفاقم المرض [53].

المصادر الأخرى لإطلاق البوتاسيوم الخلوي هي مينوكتيديل، ومانيتول، وسكسينيل كولين، والعديد من الأدوية العشبية، والأحماض الأمينية الوريدية، والديجيتال والفلورايد في حالة التسمم الحاد [63].

4-3-4 - زيادة القبط:

نادراً ما تكون زيادة حمل البوتاسيوم سبباً لفرط بوتاسيوم الدم بحد ذاتها، لأن المرونة الوظيفية للكلية السليمة تسمح بالتخلص من كميات كبيرة من البوتاسيوم بواسطة البول، ولا تؤدي إلى فرط بوتاسيوم الدم إلا إذا اقترنت بسبب آخر أو أكثر. يزداد عدد من الأدوية العشبية من عبء البوتاسيوم، فضلاً عن الأملاح المحتوية على البوتاسيوم، وينبغي تجنبها في المرضى المعرضين لخطر فرط بوتاسيوم الدم. تجدر الإشارة إلى أن بعض محاليل التسريب مثل رينجر لاكتات تحتوي على البوتاسيوم، ومن الأفضل تجنبها أيضاً في المرضى المعرضين للخطر. تحمل عمليات نقل الدم مخاطر متزايدة للإصابة بفرط بوتاسيوم الدم بما يتناسب مع زمن تخزينها. تحتوي بعض الأدوية على K^+ بوصفها شاردة مضادة (مثل البنسلين G). تحتوي محاليل الحفظ للأعضاء المزروعة على تركيزات عالية من البوتاسيوم، وقد حملت أحياناً مسؤولية فرط بوتاسيوم الدم بعد زرع الكلية. أخيراً، الإمساك هو سبب لفرط بوتاسيوم الدم، بسبب إعاقة طرح البوتاسيوم في الأمعاء [53].

4-3-5 - مزيج من العوامل:

في حين قد تكون العوامل المفردة غير كافية للتسبب في فرط بوتاسيوم الدم، في كثير من الحالات ولاسيما عند كبار السن، يتشارك عدد من الأسباب المحتملة، مثل القصور الكلوي، والداء السكري، والحماض، وإعطاء ACEi، وARB، وMRA، وحاصرات بيتا، ومدرات البول الحابسة للبوتاسيوم، وNSAIDs. يجب توخي الحذر توخياً خاصاً لفحص بوتاسيوم الدم وتصحيحه عند وصف هذه المشاركات [53].

4-3-6 - فرط بوتاسيوم الدم الكاذب:

فرط بوتاسيوم الدم الكاذب هو خطأ في المختبر ناتج عن الرض الميكانيكي أو التثبيت بقبضه اليد في أثناء سحب الدم، ولكنه يحدث أيضاً مع تخزين الدم لأوقات طويلة قبل فصل الخلايا عن المصل/البلازما للتحليل، واستخدام EDTA مضاداً للتخثر في أنابيب أخذ العينات أو تبريد عينات الدم [55]. يجب الاشتباه بهذه الحالة بشكل خاص إذا لم يكن لدى الشخص أية شكايات، وظل ECG طبيعياً. يحدث حدوثاً متكرراً في حال زيادة عدد الصفيحات أو الكريات البيض [53]. إذا لم تُعَرَف الطبعة الزائفة لفرط بوتاسيوم الدم الكاذب، فقد يؤدي العلاج إلى نقص بوتاسيوم الدم والاختلالات الملزمة لهذه الحالة.

5-3- علاج فرط بوتاسيوم الدَّم:

على الرُّغم من وجود إجماعٍ حول المبادئ العلاجية لفرط بوتاسيوم الدَّم، إلا أنَّ هناك خلافاً حول الجرعات والعتبات الحديثة والأهداف [64]. تعتمد المقاربات العلاجية على إسعافية الحالة. يمكن تقسيمها إلى مقاربات وقائية، وتحت حادّة، وحادّة. المقاربات الحادّة مطلوبة فقط في حالة فرط بوتاسيوم الدَّم المصحوب بأعراض، أو الذي يتطوّر بسرعة، أو وجود تغييرات ECG، أو وجود أمراضٍ مرافقة تزيد من المخاطر [5]. تتكوّن المقاربات من استعادة استثارة العضلة القلبية، وإحداث انتقال في البوتاسيوم من خارج الخلية إلى الحيز داخل الخلوي. ومع ذلك، فإنّ مثل هذه الإجراءات لا تدوم طويلاً ولا تُعَدّل من مخازن البوتاسيوم في الجسم. ومن ثمّ فمن المُستحسن أن يتمّ تتبّع في الحالات الأكثر خطورة أو تعقيداً بالتدخلات التي تؤدي إلى خفض بوتاسيوم المصل بشكل أكثر استدامة من خلال الإزالة. عادةً ما تستغرق هذه التدخلات وقتاً لتكون فعّالة، باستثناء النّحال الدّموي [53].

5-3-1- التّدخلات الوقائية:

يمكن الوقاية من فرط بوتاسيوم الدَّم بواسطة تقييد المصادر الغذائية للبوتاسيوم، وتقييد أو حظر الأدوية التي تُسبّب فرط بوتاسيوم الدَّم، أو استخدام المُدرّات الطّارحة للبوتاسيوم (إن لم يكن هناك مضادّ استطباب)، أو استبدال المُدرّات الحابسة للبوتاسيوم بالمُدرّات الطّارحة له (فوروسيميد، الثيازيدات). الجانب السّلبّي للأنظمة الغذائية قليلة البوتاسيوم هو أنّها تجعل المريض يقيّدون الأطعمة المفيدة للصّحة عموماً. قد يؤدي إيقاف الأدوية المُحفّزة لفرط بوتاسيوم الدَّم (مثل حاصرات نظام الرينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون) إلى تقليل تأثيراتها القلبية والكلىة [65].

5-3-2- التّدخلات العلاجية:

استعادة استثارة العضلة القلبية:

▪ الكالسيوم: (إمّا مع الكلور أو الغلوكونات) لديه القدرة على الاستعادة السريعة للفجوة بين عتبة كمون خلية العضلة القلبية وكمون الراحة للغشاء. الكمية الموصى بها هي في الغالب حوالي 10 مل من كلوريد الكالسيوم 10% أو 10-30 مل من غلوكونات الكالسيوم 10%). يبدأ التأثير في غضون بضع دقائق ويستمرّ حوالي 30 إلى 60 دقيقة. نظراً إلى أنّه مادة كاوية

للوريد، يُعطى كلوريد الكالسيوم من خلال خطٍّ مركزيٍّ، على عكس الغلوكونات. لا يُستطبُّ الكالسيوم في حالة انعدام تغيُّراتٍ في ECG [53].

- **المحلول الملحي مُفرطُ التوتر (2-3%)**: نوقش بوصفه نهجاً لتصحيح فرط بوتاسيوم الدَّم. على الرُّغم من أنَّه يُزعمُ استعادة كُمون الغشاء، إلا أنَّ فرطُ التوتر الذي قد ينتج عنه يتسبَّب أيضاً في انتقال البوتاسيوم إلى خارج الخلية. يجبُ التَّفكيرُ به فقط في المرضى الذين يعانونُ نقصاً مرافقاً في صوديوم الدَّم [66].

إحداث انتقال البوتاسيوم عبر الخلايا:

- **الأنسولين**: ينجمُ عن إعطاء الأنسولين (10-15 وحدة وريدياً) بالتَّشارك مع 50 مل من الدكستروز 50% لتجنُّب نقص سكر الدَّم، انتقال البوتاسيوم إلى الحيز داخل الخلوي. نظراً إلى أنَّ الأنسولين يُطرح عن طريق الكلية، تحتاجُ جرعاتُ الأنسولين إلى تعديلٍ في حال تراجع وظيفة الكلية [67]. يظهرُ التأثيرُ في غضون 10-15 دقيقة ويستمرُّ لبضع ساعات.
- **مقلِّدات β_2 الأدرينالية**: إنَّ إعطاء ألبيتيرول، أو سالبوتامول، أو سالميتيرول عبر البخاخات أو الوريد هو وسيلة أخرى لانتقال البوتاسيوم إلى داخل الخلايا. يبدأ التأثيرُ بعد بضعة دقائق ويستمرُّ لعدَّة ساعات، اعتماداً على الجرعة وطريقة الإعطاء. قد يكونُ تأثيرُ الإعطاء الوريدي أبكر وأكثر ثباتاً من البخاخات ولكنَّه أيضاً أكثرُ عرضةً للآثار الجانبية (الخفقان بشكل رئيسي). تصلُ الجرعة إلى 8 أضعاف الجرعة المعيارية لتوسيع القصبات [53].
- **البكربونات**: على الرُّغم من ربط شذوذ بوتاسيوم الدَّم بالاضطرابات الحمضية القلوية، فإنَّ الآراء حول دور إعطاء البكربونات لتصحيح فرط بوتاسيوم الدَّم مختلفة [63]، لم تُظهر بعض الدراسات أيَّ تأثيرٍ على الإطلاق في الحالات الحادة [68]. يُزعمُ أنَّ للبكربونات تأثيراً طفيفاً على توزيع البوتاسيوم عبر الخلايا ولا سيما في الداء الكلوي الانتهائي. من ناحية أخرى، أشارت مراجعة منهجية إلى أدلة محدودة تدعمُ إنقاص بوتاسيوم الدَّم عبر بركربونات الصوديوم، لكن التأثير كان أقلَّ وضوحاً من تأثير سالبوتامول أو الأنسولين المُشارك بالغلوكوز [69].

التَّحال:

إذا كان لا يمكنُ تصحيح فرط بوتاسيوم الدَّم الشَّدِيد بسرعةٍ من خلال التدابير المحافظة، ولا سيما عندما يكونُ هناك انخفاض كبير في وظائف الكلية، يمكنُ استخدامُ التَّحال الدَّموي علاجاً لإنقاذ الحياة. عادةً ما يكونُ العلاجُ عبر التَّحال البريتواني والعلاج الكلوي المُعيض المستمرَّ بطيئاً جداً في الحالات

الإسعافية. نظراً إلى أن بدء التَّحَالٍ غالباً ما يتأخَّر، تكون الإجراءاتُ الحادَّةُ الأخرى الموضَّحة أعلاه ضروريَّةً لسدِّ الوقتِ حتى يمكنُ بدءَ التَّحَالِ [53].

نظراً إلى أن جزءاً صغيراً فقط (نحو 2%) من البوتاسيوم موجودٌ في المصل، ولأنَّ التَّحَالِ يتيحُ إزالةَ البوتاسيوم فقط من المصل، يؤدِّي التَّحَالُ إلى ارتفاعٍ ارتداديٍّ في تركيزِ البوتاسيوم بعد النهاية. ومن ثم، لا ينبغي عدَّ انخفاضِ مستوى البوتاسيوم في الدم بعد نهاية التَّحَالِ مباشرةً حالةً إسعافيةً لنقص بوتاسيوم الدم، ولا ضماناً لتصحيحِ مطوَّلٍ لفرط بوتاسيوم الدم. في بعضِ الحالاتِ الإسعافيةِ الشَّديدة، مثل انحلال العضلات المصحوبِ بأذيةٍ كلويَّةٍ حادَّةٍ، قد يستلزمُ الأمرُ تطبيقَ التَّحَالِ أكثرَ من مرَّةٍ كلَّ 24 ساعة [53].

مدرات البول:

تملكُ مدرَّاتُ العروَةِ (فوروسيميد، توراسيميد، بوميتاميد) والمدراتُ التيازيديَّةُ (كلورتاليدون، هيدروكلورتيازيد، كلوروتيازيد، إنداباميد) تأثيراً طارحاً للبوتاسيوم. تأثيرها في الحالاتِ الحادَّةِ محدودٌ ولكنها قد تقدِّمُ مساعدةً إضافيَّةً، ويقلُّ تأثيرها (مدراتُ العروَةِ) أو يغيبُ (التيازيديات) في القصورِ الكلوي [53].

القشرياتُ المعدنية:

يمكنُ أن يؤدِّي العلاجُ بفلودروكورتيزون إلى زيادةِ الطَّرحِ الكلوي للبوتاسيوم ولكنَّ تأثيره موضعٌ جدلٍ، ربَّما بسببِ استخدامِ جرعاتٍ منخفضةٍ جداً في عددٍ من الدِّراساتِ [5]. من حيثِ المبدأ، فهو فعَّالٌ فقط في المرضى الذين يعانون نقصَ الألدوستيرون، وقد يؤدِّي إلى احتباسِ السوائل وارتفاعِ ضغطِ الدَّم.

الراتنجاتُ المبادلة:

أُستخدمت سلفونات البوليسترين (kayexalate resonium، إمَّا ملح صوديوم أو كالسيوم)، لسنواتٍ عديدةٍ خالِباً يمتصُّ البوتاسيوم. يمكنُ إعطاؤه فمويّاً (الأكثرُ فعاليَّةً) أو حقنةً شرجيَّةً. في الدِّراساتِ المحكمةِ المعشَّاةِ مقابلِ السَّوَغِ، ثُبِتَ أنَّ البوليسترين يقلِّلُ تَقْلِيلًا فعَّالاً من بوتاسيوم الدَّمِ بمعدَّلٍ حوالي 1 ميلي مكافئ/لتر [70]. يتأخَّرُ ظهورُ التأثيرِ إلى 1-2 ساعةٍ بعدَ الإعطاء. هناكُ تقاريرُ حالةٍ تربطُ هذه المادَّةَ بالنَّخرِ المعويِّ [71]. لهذا السَّببِ، أوصت إدارةُ الغذاءِ والدَّواءِ الأمريكيَّةُ (US Food and Drug Administration) (FDA) بعدمِ استخدامِ هذا العلاجِ في المرضى الذين يعانون انسدادِ الأمعاء أو نقصِ التروية، بعد الجراحة، والإمساكِ [53].

6-3- اضطراب بوتاسيوم الدم في التشمع:

يمكن أن يتباين تركيز البوتاسيوم في الدم تبايناً كبيراً في مرضى التشمع غير المستقرين، مع انتشار أعلى لنقص بوتاسيوم الدم (20%) من فرط بوتاسيوم الدم (12%) في هذه المجموعة [6].

6-3-1- نقص بوتاسيوم الدم:

فيما يتعلق بنقص بوتاسيوم الدم، هناك مخزون منخفض من البوتاسيوم في الجسم لدى مرضى التشمع، وهذا يؤهبهم للتظاهر بمستوى منخفض من البوتاسيوم في الدم خاصة في سياق سوء التغذية، أو فرط الألدوستيرونية الثانوي، أو فقدان البوتاسيوم المعوي (الإسهال)، أو نضوب المغنيزيوم، أو الحمض الأنبوبي الكلوي، أو مدرات العروة [9]. ومع ذلك، فإن زيادة النشاط العصبي الودي هي أحد أهم العوامل في التسبب في نقص بوتاسيوم الدم في مرضى التشمع، بسبب انتقال البوتاسيوم إلى داخل الخلايا الناجم عن الإبينفرين. لا ينجم هذا النشاط الودي الزائد عن التشمع بحد ذاته فحسب، بل يسهم فيه النزف الحاد أو متلازمة الانسحاب لدى مرضى التشمع الكحولي [72]. تشمل الأسباب الأخرى لنقص بوتاسيوم الدم الثانوي لتحول البوتاسيوم إلى داخل الخلايا في التشمع ما يلي: القلاء، علاج فقر الدم كبير الأرومات، ومتلازمة إعادة التغذية [6].

من الجدير بالذكر أن تيرليبريسين (terlipressin)، الذي يُستخدم عادةً لعلاج نزف دوالي المري، ولتحسين وظائف الكلية في المتلازمة الكبدية الكلوية، يمكن أن يسبب نقص بوتاسيوم الدم بآليات مختلفة. أولاً، يُحفز تيرليبريسين تقبضاً وعائياً شريانياً ملحوظاً، يؤدي تحسين الهيموديناميكية الجهازية إلى تثبيط نشاط أنظمة مقبضة للأوعية، وهذا يؤدي بدوره إلى تحسين معدل الرشح الكبيبي ويقود إلى زيادة طرح البوتاسيوم. ثانياً، يتحول تيرليبريسين ببطء إلى ليسين فاسوبريسين الذي يحفز طرح البوتاسيوم في البول. فضلاً عن ذلك، يمكن أن يحفز فازوبريسين تأثير الألدوستيرون على طرح البوتاسيوم في الأنابيب الجامعة [6]. نظراً إلى ذلك، يمكن استخدام تيرليبريسين لعلاج فرط بوتاسيوم الدم المرتبط بالمتلازمة الكبدية الكلوية، وذلك لمحاولة تجنب التّحال [73]. يمكن أن يؤدي نقص بوتاسيوم الدم إلى الدُهل (stupor) والسبات الاستقلابي، حيث إن تركيز البوتاسيوم خارج الخلية هو الذي يتحكم في إنتاج الأمونيا الكلوية في التشمع [6].

6-3-2- فرط بوتاسيوم الدم:

لقد ثبت أن هناك تحملاً مُنخفضاً لتحميل البوتاسيوم الخارجي في مرضى التشمع. خلال أول ثلاث إلى ست ساعات بعد الحمل الحاد للبوتاسيوم، ينتقل الجزء الأكبر من البوتاسيوم انتقالاً طبيعياً إلى الحيز داخل الخلايا. الكبد والعضلات هما نظام التخزين المؤقت الرئيسي في توزيع البوتاسيوم بين الأحيار الذي يتوسطه الأنسولين جزئياً. ومع ذلك، فقد وثقت زيادة أعلى في بوتاسيوم الدم بعد تحميل البوتاسيوم بواسطة الفم في مرضى التشمع مقارنة بالأشخاص الأصحاء على الرغم من طرح الكلوي المتشابه، وعلى الرغم من زيادة استجابة إفراز الأنسولين في هذه الفئة من الأفراد [6].

يمكن أن يتدخل انخفاض كتلة العضلات الهيكلية وانخفاض قبط الكبد للبوتاسيوم في تراجع القدرة على التعامل مع تحميل البوتاسيوم في مرضى التشمع. فضلاً عن ذلك، يسهم سوء الوظيفة الكبدية في تقليل قبط خلايا الكبد للبوتاسيوم بالرغم من وجود فرط إفراز الأنسولين. نظراً إلى أن الأنسولين يُحفز قبط الخلايا للبوتاسيوم من خلال عمله على مضخة صوديوم-بوتاسيوم-ATPase، وكذلك على تبادل الصوديوم والهيدروجين عبر غشاء الخلية، فقد افترض وجود نوع من مقاومة الأنسولين لتفسير عدم تحمل البوتاسيوم لدى مرضى التشمع. أُبلغ عن مستوى أنسولين في مرضى التشمع أعلى إلى حد كبير من الأشخاص الطبيعيين. وثق انخفاض الطرح الكبدى للأنسولين وتحسين إفراز الأنسولين، بسبب انخفاض التثبيط الرجعي السلبي عن طريق الأنسولين الدوراني، في التشمع. ومع ذلك، لم تُحدد بعد المسارات الخلوية المشاركة في آلية "المقاومة" لتأثير الأنسولين في نقل البوتاسيوم وارتباطها المحتمل بمقاومة استقلاب الجلوكوز [74].

غالباً ما يُعالج مرضى التشمع المتقدم بأدوية حابسة للبوتاسيوم كميثبات الإنزيم الغالب للأنجيوتنسين (ACEi) وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARB) وحاصرات بيتا. يجب توخي الحذر عند تناول بعض الأطعمة التي تحتوي على نسبة عالية من البوتاسيوم، مثل البرتقال (344 مغ) أو الموز (275 مغ) أو الزنجبيل (1343 مغ)، لأنها يمكن أن تؤدي إلى فرط بوتاسيوم الدم [75].

يحتاج مرضى التشمع في بعض الأحيان إلى استخدام أدوية متزامنة لها تأثير مضاد في الطرح الكلوي للبوتاسيوم، كما هو الحال مع فوروسيميد وسبيرونولاكتون. ومع ذلك، فقد جرى بالفعل توثيق أنه في هذا السياق الدوائي هناك زيادة صافية في طرح البوتاسيوم في البول، ولا يمكن اكتشاف هذه الظاهرة إلا من خلال مشعر مدروج البوتاسيوم عبر الأنبوب [74].

ترتبط مستويات بوتاسيوم الدم ارتباطاً مباشراً بكرياتينين المصل واليوريا، وعكسياً مع صوديوم المصل في التشمع. يمكن للنموذج الذي يشتمل على بوتاسيوم المصل (نموذج K) أن يتنبأ بالوفاة في حالات التشمع المتقدمة بدقة ممتازة [9]. جرى توثيق أن بوتاسيوم الدم الذي يتجاوز 4.8 ميلي مكافئ/لتر يرتبط بالوفيات ضمن عام من الاستشفاء لدى مرضى التشمع مع حبن [75]. تعكس درجة MELD الوظائف الكبدية والكلى المستبطن، وهي مؤشر مثبت صحته للبقيا في أمراض الكبد. يشتمل المشعر على ثلاثة قياسات مخبرية متاحة على نطاق واسع، بما في ذلك النسبة الطبيعية الدولية (INR)، ومستويات الكرياتينين في الدم، ومستويات البيليروبين [76]. أظهر المشعر أداءً تنبؤياً أقوى لبوتاسيوم الدم المرتفع من كرياتينين الدم أو معدل الرشح الكبيبي كلاً على حدة. فضلاً عن ذلك، أظهرت درجة MELD أداءً تنبؤياً جيداً لفرط بوتاسيوم الدم المرتبط بـ ARB بين المرضى المقبولين في المستشفى [76].

فرط بوتاسيوم الدم الناتج عن مضادات القشرانيات المعدنية أكثر شيوعاً لدى مرضى قصور القلب منه لدى مرضى التشمع، باستثناء المرضى الذين يستخدمون حاصرات بيتا غير الانتقائية (مثل بروبانولول) لعلاج فرط توتر وريد الباب [77]. نظراً إلى أنه يتخلص من حاصرات مستقبل الأنجيوتنسين تخلصاً أساسياً عبر الكبد والكلى، فإن الجرعات المنخفضة مطلوبة لتحقيق نفس التأثيرات الدوائية الحركية ولتجنب فرط بوتاسيوم الدم. ومع ذلك، فقد ثبت أن الحرائك الدوائية لـ irbesartan لم تتغير في المرضى الذين يعانون من قصور الكلى أو التشمع [76]. أظهرت نتيجة MELD أنها مفيدة في التنبؤ بفرط بوتاسيوم الدم الثانوي لـ ARB، لذلك قد تشير درجة MELD المرتفعة إلى انخفاض التخلص من حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين من المصل، ويجب توخي الحذر في وصف جرعة ARB [76].

يمكن أيضاً أن يحدث فرط بوتاسيوم الدم في مرضى التشمع بسبب القصور الكلوي (على سبيل المثال، المتلازمة الكبدية الكلوية)، وقصور الغدة الكظرية، والخماض، وارتفاع السكر في الدم، والانحلال الخلوي عالي الدرجة (على سبيل المثال، انحلال الدم، وانحلال العضلات) [6].

الباب الثالث: القسم العملي

يتألف الباب الثالث من أربعة فصول:

4- الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه

5- الفصل الثاني: نتائج البحث

6- الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع الدراسات السابقة

7- الفصل الرابع: الخلاصة، المُحدّثات، والتوصيات

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه

1-1- هدف البحث:

الهدف الرئيسي: تحديد نسبة انتشار فرط بوتاسيوم الدم لدى مرضى التشمع المقبولين في المستشفى.

الأهداف الثانوية: دراسة العوامل المترافقة مع فرط بوتاسيوم الدم لدى مرضى التشمع، وعلاقته بشدة التشمع والوفيات في المستشفى.

1-2- خلفية البحث وأهميته:

يُمثل التشمع (cirrhosis) المسار النسيجي المشترك النهائي لمجموعة متنوعة من أمراض الكبد المزمنة. يُعرف من الناحية النسيجية بأنه حدثية كبدية منتشرة تتميز بالتليف وتحول بنية الكبد الطبيعية إلى عقيدات غير طبيعية بنيوية. قد يحدث ترقّي الأذية الكبدية إلى تشمع على مدى أسابيع إلى سنوات. في الواقع، قد يعاني مرضى التهاب الكبد C التهاب كبد مزمنًا لمدة تصل إلى 40 سنة قبل أن يحدث لديهم إلى تشمع^[1]. التشمع هو سبب متزايد للمراضة والوفيات في البلدان الأكثر تقدمًا. إنه السبب الرابع عشر من حيث الشيوخ للوفاة بين البالغين في جميع أنحاء العالم ولكنه السبب الرابع في وسط أوروبا والتاسع في الولايات المتحدة^[2]، ينتج عن التشمع سنويًا 1.3 مليون حالة وفاة في جميع أنحاء العالم^[3].

البوتاسيوم هو الشاردة الموجبة الرئيسية داخل الخلايا، يعتمد تنظيم مخزون البوتاسيوم الكلّي في الجسم على التوازن بين المدخول الغذائي والطرح الكلوي والهضمي. تُنظّم عديد من الأنظمة الهرمونية الطرح الكلوي والهضمي للبوتاسيوم، بحيث يؤدي تنشيطها إلى نقص بوتاسيوم الدم، ويسبب تثبيطها فرط بوتاسيوم الدم. يتطلب توازن البوتاسيوم تكاملاً بين أنظمة كلوية (نظام رينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون)، وخارج كلوية (أنسولين، وغلوكاغون، والهرمونات الأدرينالية-بيئية)، وهضمية (القبط الكبدي ومستشعرات الأمعاء)، وعضلية هيكلية (قبط العضلات)، تشارك هذه الأنظمة بطريقة هرمية ومنظمة للحفاظ على مستويات المصل بين 3.5 و5 ملي مكافئ/لتر^[4]. من المعروف أنّ المستويات التي تقع تحت العتبات المذكورة وأعلى منها مرتبطة بزيادة معدل الوفيات^[4]. ومع ذلك، لم يُدرس الدور الإنذاري لفرط بوتاسيوم الدم في التشمع دراسة كاملة.

يُعرف فرط بوتاسيوم الدم تقليدياً على أنه تركيز بوتاسيوم في المصل يبلغ 5.5 ميلي مكافئ/لتر وما فوق. يمكن أن يكون فرط بوتاسيوم الدم خفيفاً (يتراوح من 5 إلى 5.9 ميلي مكافئ/لتر)، أو متوسطاً (6-6.4 ميلي مكافئ/لتر)، أو شديداً (> 6.5 ميلي مكافئ/لتر). في حين تشير الدراسات الرقابية إلى أن الزيادات الصغيرة في تركيز بوتاسيوم الدم ترتبط بزيادة خطر الوفاة، فإن البيانات التي تدعم تقليل المخاطر بالعلاج غير متوفرة [5]. من المحتمل أن يكون السياق السريري الذي يتطور فيه فرط بوتاسيوم الدم عاملاً محدداً مهماً للنتائج بنفس أهمية فرط بوتاسيوم الدم في حد ذاته [5].

يمكن أن يتباين تركيز البوتاسيوم في الدم تبايناً كبيراً في مرضى التشمع غير المستقرين، مع انتشار أعلى لنقص بوتاسيوم الدم (20%) من فرط بوتاسيوم الدم (12%) في هذه المجموعة [6]. لا تتوفر الكثير من البيانات فيما يتعلق بعوامل الخطر لفرط بوتاسيوم الدم في مرضى التشمع، لكن الدراسات في قصور القلب الاحتقاني والمرض الكلوي المزمن تشير إلى أن التقدم في العمر، وتراجع الوظيفة الكلوية، والوارد الغذائي المرتفع من البوتاسيوم، وانكسار المعاوضة القلبية، واستخدام مثبطات الإنزيم القالب للإنجيوتنسين (ACEi) هي عوامل الخطر الرئيسية. بالرغم من أن سبيرونولاكتون هو مدر البول الأكثر استخداماً في مرضى التشمع مع حبن، إلا أنه يمكن أن يؤدي إلى فرط بوتاسيوم الدم من خلال آلية مضادة للألدوستيرون، وهذا يؤدي بدوره إلى ارتفاع معدلات المراضة والوفيات لدى هؤلاء المرضى. كذلك لا تتوفر كثير من البيانات حول الدور الإنذاري لفرط بوتاسيوم الدم في التشمع.

يعد فرط بوتاسيوم الدم من الاضطرابات الشارديّة الخطيرة عموماً، تأتي أهميّة البحث الحالي من إلقاء الضوء على انتشار هذا الاضطراب، وعوامل الخطر، وتأثيراته في مرضى التشمع في ظل قلة الدراسات المنشورة في هذا الصدد.

3-1-1- مناهج البحث وأدواته:

3-1-1- مكان الدراسة وزمنها:

المكان: مستشفى الأسد والمواساة الجامعيان بدمشق.

الزمن: بين شهري تشرين الأول 2021 وتشرين الأول 2022.

3-1-2- تصميم البحث:

دراسة مقطعية مُستعرضة (Cross-sectional study)

3-1-3- معايير الاشتمال والاستبعاد:

شملت الدراسة المرضى بعمر 18 سنة وما فوق من كلا الجنسين المقبولين في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين المشخصين بالتشمع الناتج عن أية سببية، الذين وافقوا على دخول الدراسة.

معايير الاستبعاد من الدراسة:

- استبعد المرضى عند وجود أحد المعايير التالية:
- المرضى الذين تقل أعمارهم عن 18 سنة أو تزيد عن 70 سنة
- المرضى مع سرطان خلية كبدية
- وجود مرض خارج كبدي شديد أو خباثة
- الإقامة في المستشفى لمدة أقل من 48 ساعة
- القصور الكلوي المزمن
- تلقي مثبطات الإنزيم القالب للأنجيوتنسين (ACEi)
- المرضى غير الراغبين في المشاركة في الدراسة (الذين رفضوا الموافقة).

كانت عينة البحث النهائية مؤلفة من 200 مريض تشمع من المقبولين في المستشفى، وذلك اعتماداً على موقع Open Epi.

3-1-4- طريقة الدراسة:

أجريت الدراسة على المرضى المقبولين في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين في مدة الدراسة المذكورة، كان جميع المرضى في هذه البحث على دراية تامة بالدراسة، وقد أخذت موافقتهم الخطية المستتيرة على المشاركة بعد تلقي المعلومات الكافية.

❖ **التقويم السريري:** شمل أخذ قصة سريرية مفصلة وإجراء فحص سريري وتوثيق المعلومات

التالية:

- العمر
- الجنس
- السوابق المرضية
- مدة المرض

- السوابق الدوائية: استبعد جميع المرضى الذين تلقوا ACEi
- اختلاطات التشمع:
 - الحبن
 - الاعتلال الدماغي الكبدي
 - نزف الدوالي
 - الخمج الجرثومي
- سبب التشمع: قُوم جميع المرضى لوجود التهاب الكبد B وأضداد التهاب الكبد C. عُدَّ المرضى كحوليين في حال تناول أكثر من 60 غ/يومياً للنساء، وأكثر من 80 غ/يومياً للرجال. وعُدَّ التشمع مجهول السبب "cryptogenic" عندما لم يُسفر التَّقيُّمُ المُكثَّفُ عن مُسبِّباتٍ محدَّدة. صُنِّفَ المرضى وفقاً لسبب التشمع إلى 5 مجموعات:
 - تشمع بسبب التهاب الكبد B
 - تشمع بسبب التهاب الكبد C
 - تشمع كحولي
 - تشمع مجهول السبب
 - أسباب متنوعة مثل المناعة الذاتية... الخ
- ❖ التَّقيُّمُ المخبري: أُجريت التَّحاليلِ الدَّمَوِيَّةِ التَّالِيَةِ لجميع مرضى التشمع عندَ القبول:
 - صوديوم الدَّم (عُرِفَ نقصُ صوديومِ الدَّمِ بأنَّه تركيزُ صوديوم > 135 ميلي مكافئ/لتر)
 - بوتاسيوم الدَّم (عُرِفَ فرطُ بوتاسيومِ الدَّمِ بأنَّه تركيزُ بوتاسيوم < 5 ميلي مكافئ/لتر، ونقصُ بوتاسيومِ الدَّمِ بأنَّه تركيزُ بوتاسيوم > 3.5 ميلي مكافئ/لتر)
 - ناقلة أمين الأسبارتات (AST)، وناقلة أمين الألانين (ALT)، والبيليبروبين الكلي، وألبومين المصل
 - زمن البروترومبين (PT) والنسبة الطَّبِيعِيَّةُ الدُّوَلِيَّةُ (INR)
 - الكرياتينين

3-1-5- تعريف البحث:

تشخيص التشمع: استند تشخيص التشمع إلى خزعة الكبد، أو على مشاركة العلامات السريرية والشذوذات الكيميائية الحيوية والموجودات التصويرية (كبد صغير عقدي وضخامة الطحال)، ووجود دوالي المري أو اعتلال المعدة بفرط التوتر البابي بالتظير الهضمي.

تشخيص فرط بوتاسيوم الدم: عُرِف فرط بوتاسيوم الدم بأنه تركيز بوتاسيوم < 5 ميلي مكافئ/لتر

النتائج (Outcomes):

- **شدة التشمع:** صُنِفَت شدة التشمع باستخدام درجة Child-Pugh كما هو موضَّح في الجدول (1) من الفصل الثاني للقسم النظري من البحث [7]، ودرجة نموذج المرض الكبدي في المرحلة النهائية (MELD) (Model for End-Stage Liver Disease score) [8].
- **الوفيات في المستشفى:** الوفاة التي حدثت بعد أكثر من 48 ساعة من القبول وقبل النخروج من المستشفى.

3-1-6- الميزانية:

لم يكن هناك أي ميزانية أو كلف إضافية.

3-1-7- المحددات الأخلاقية:

تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواء كانوا من الزملاء الباحثين أو المشاركين في البحث، أو المستهدفين في البحث، وتتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عامةً قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر، وينبغي أن تكون هاتان القيمتان ركيزتي الاعتبارات الأخلاقية في أثناء عملية البحث. وفي بحثنا هذا، س يلتزم بالاعتبارات الأخلاقية من المصادقية، والثقة، والالتزام بسرية المعلومات بالعودة إلى سجلات المرضى والحصول على النتائج دون إلحاق الأذى بهم.

3-1-8- تحليل البيانات:

أجري التحليل باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (Statistical Package for the Social Sciences) (SPSS) (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) (النسخة

(20) وكذلك برنامج Excel 2010. عُدت القيمة التنبؤية الأقل من 0.05 ($P \text{ value} < 0.05$) مهمة إحصائياً.

الإحصاء الوصفي (Description Statistical): للمتغيرات الفئوية، قمنا بالاعتماد على التكرار، والنسب المئوية، والأشكال البيانية. للمتغيرات المتواصلة، استُخدمت مقياس النزعة المركزية (المتوسط الحسابي والانحراف المعياري، والمجال).

الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical): بالنسبة إلى اختبار العلاقات الإحصائية بين الخصائص القاعدية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية:

- ❖ اختبار ت - ستودنت (t -test): لاختبار الفروق القاعدية في المتغيرات المرضية بين المجموعات (مقارنة بين متوسطين حسابيين).
- ❖ اختبار كاي مربع (X^2 -test): لاختبار الفروق القاعدية في المتغيرات الفئوية بين المجموعات.

3-1-9 - الاستبيان والموافقة المستنيرة:

أدرجا في الملاحق في نهاية البحث.

الفصل الثاني: نتائج البحث (Results)

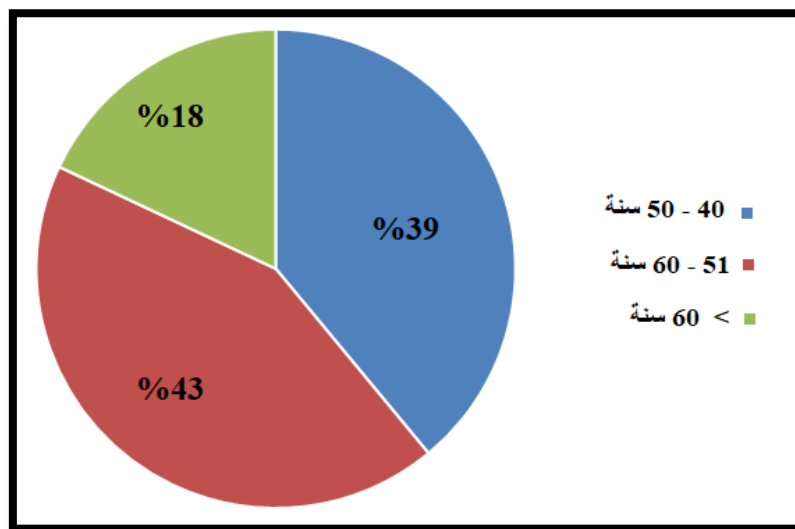
1-2- خصائص مرضى التشمع في البحث:

1-2-1- العمر:

بلغ متوسط عمر مرضى التشمع في البحث 55.2 سنة، بانحراف معياري قدره 10.3، وبمجال تراوح ما بين 40 - 67 سنة. كان الجزء الأكبر من مرضى البحث ضمن العقد السادس من العمر. يوضح الجدول (2) والشكل (5) توزع مرضى التشمع وفقاً للفئات العمرية.

الجدول (2): توزع مرضى التشمع وفقاً للفئات العمرية

النسبة المئوية	العدد	الفئة العمرية
%39	78	40 - 50 سنة
%43	86	51 - 60 سنة
%18	36	< 60 سنة
%100	200 مريض	المجموع



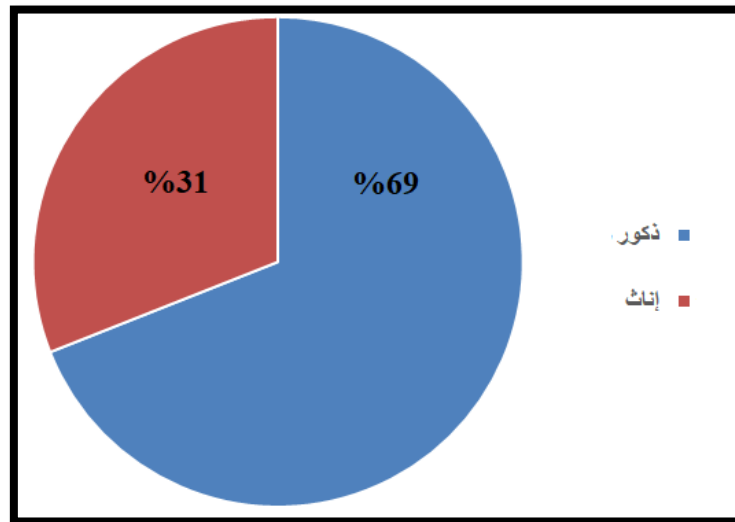
الشكل (5): توزع مرضى التشمع وفقاً للفئات العمرية

1-2-2- الجنس:

بلغ عدد الذكور 138 مريضاً بنسبة 69%، والإناث 62 مريضةً بنسبة 31% كما هو موضَّح في الجدول (3) والشكل (6).

الجدول (3): توزُّع مرضى البحث وفقاً للجنس

الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكور	138	69%
إناث	62	31%
المجموع	200 مريض	100%



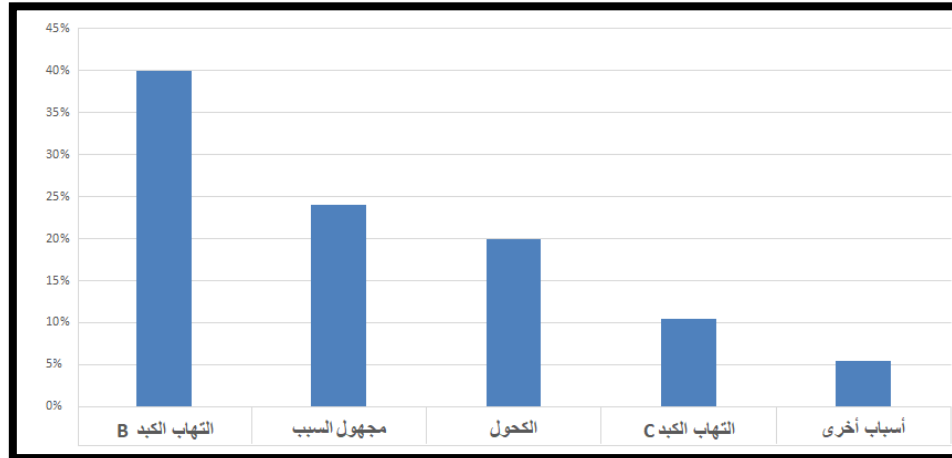
الشكل (6): توزُّع مرضى التَّشَمُّع في البحث وفقاً لجنس المريض

1-2-3- سببُ التَّشَمُّع:

شكَّل التهابُ الكبد B القسمَ الأكبرَ من مُسبِّباتِ التَّشَمُّع في مرضى البحث (40%). يوضِّحُ الجدولُ (4) والشكلُ (7) توزُّعَ مرضى التَّشَمُّع وفقاً لمُسبِّباتِ المرضِ.

الجدول (4): توزُّعُ مرضى التَّشَمُّع وفقاً لمُسبِّباتِ المرضِ

سببُ التَّشَمُّع	العدد	النسبة المئوية
التهاب الكبد B	80	40%
مجهول السبب	48	24%
الكحول	40	20%
التهاب الكبد C	21	10.5%
أسباب أخرى	11	5.5%



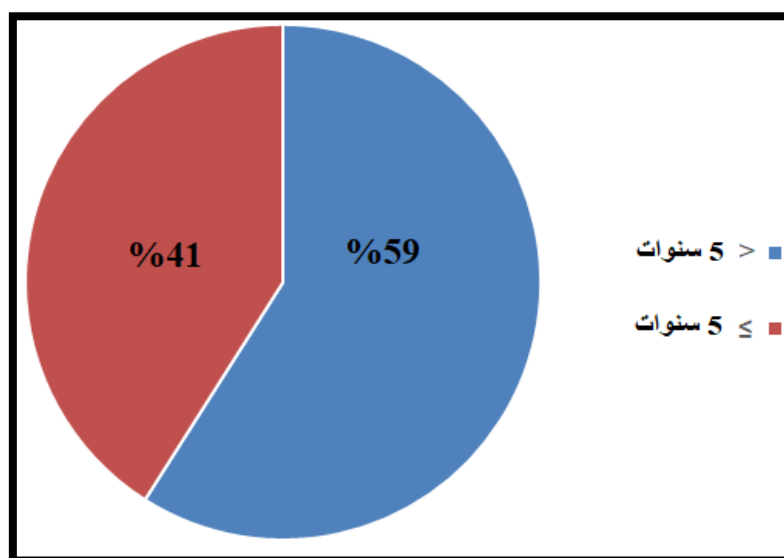
الشكل (7): توزُّعُ مرضى التَّشَمُّع وفقاً لمُسبِّباتِ المرضِ

1-2-4- مدّة تشخيص التشمع:

بلغ متوسط مدّة تشخيص التشمع للمرضى في البحث 4.9 ± 4 سنة بمجال تراوح ما بين 6 شهور حتى 10 سنوات يوضّح الجدول (5) والشكل (8) توزّع مرضى البحث وفقاً لمدّة تشخيص التشمع.

الجدول (5): توزّع مرضى البحث وفقاً لمدّة تشخيص التشمع

مدّة تشخيص التشمع	العدد	النسبة المئوية
$5 >$ سنوات	118	59%
$5 \leq$ سنوات	82	41%
المجموع	200 مريض	100%



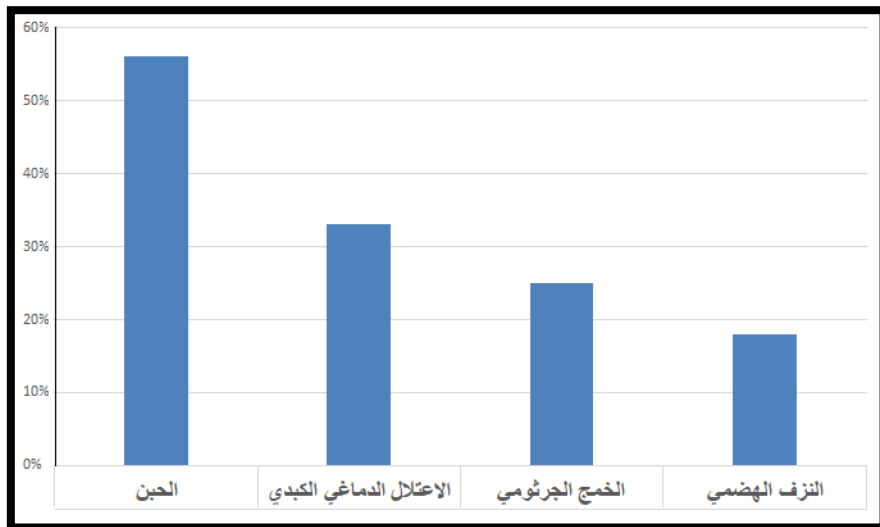
الشكل (8): توزّع مرضى التشمع في البحث وفقاً لمدّة تشخيص المرضى

1-2-5- المظاهر السريرية (اختلاطات التَّشَمُّع):

كانَ الحَبْنُ هو أشيعُ اختلاطاتِ التَّشَمُّعِ لدى مرضى البحث (56%)، يليه الاعتلالُ الدِّماغي الكبدي، والخمج الجرثومي، وأخيراً النَّزفُ الهضمي، كما هو موضَّحُ في الجدول (6) والشكل (9).

الجدول (6): المظاهر السريرية (اختلاطات التَّشَمُّع) لدى مرضى البحث

النسبة المئوية	العدد	المظاهر السريرية
56%	112	الحبن
33%	66	الاعتلال الدماغي الكبدي
25%	50	الخمج الجرثومي
18%	36	النزف الهضمي



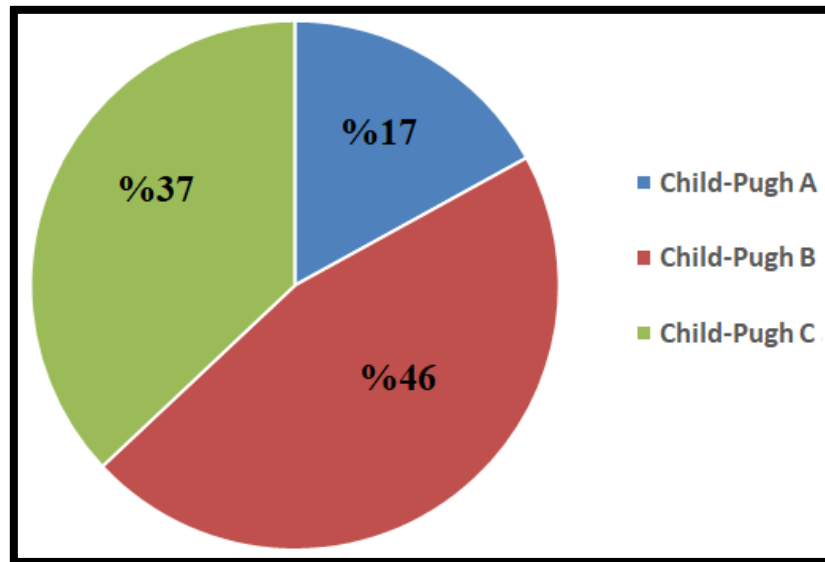
الشكل (9): المظاهر السريرية (اختلاطات التَّشَمُّع) لدى مرضى البحث

1-2-6- شدة المرض الكبدي:

بلغ متوسط مُشعر MELD لجميع مرضى البحث 20.1 بانحرافٍ معياريٍّ قدره 7.2. وبلغ متوسط مُشعر Child-Pugh 9.8 بانحرافٍ معياريٍّ قدره 2.5، وكان غالبية المرضى ضمن الفئة B من تصنيف Child-Pugh. يوضح الجدول (7) والشكل (10) توزع مرضى التشمع وفقاً لتصنيف Child-Pugh.

الجدول (7): توزع مرضى البحث وفقاً لتصنيف Child-Pugh

النسبة المئوية	العدد	تصنيف Child-Pugh
17%	34	A
46%	92	B
37%	74	C
100%	200 مريض	المجموع



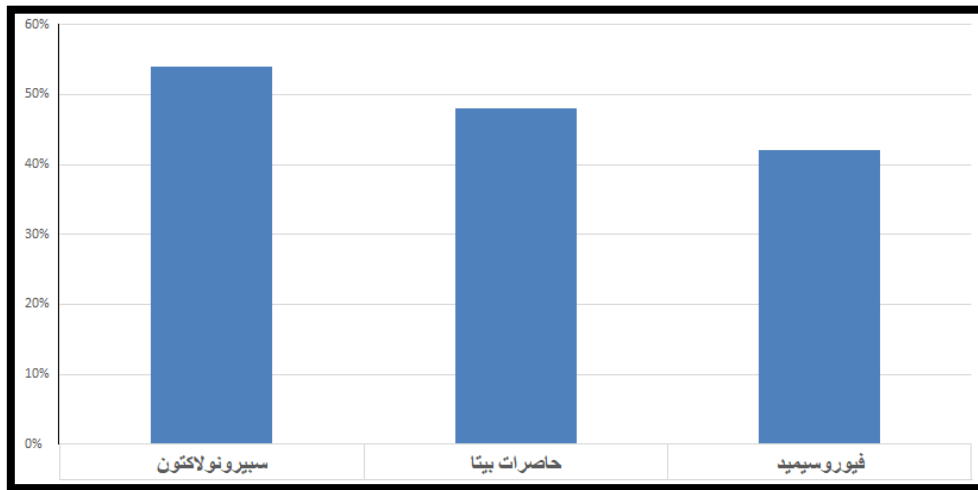
الشكل (10): توزع مرضى البحث وفقاً لتصنيف Child-Pugh

1-2-7- الأدوية:

يوضح الجدول (8) والشكل (11) توزع مرضى التشمع وفقاً للسوابق الدوائية.

الجدول (8): توزع مرضى البحث وفقاً للسوابق الدوائية

السوابق الدوائية	العدد	النسبة المئوية
سبيرونولاكتون	108	54%
حاصرات بيتا	96	48%
فيوروسيميد	84	42%



الشكل (11): توزع مرضى البحث وفقاً للسوابق الدوائية

1-2-8- التحاليل المخبرية:

يوضح الجدول (9) متوسط نتائج التحاليل المخبرية لدى مرضى التشمع في البحث

الجدول (9): متوسط نتائج التحاليل المخبرية لدى مرضى التشمع في البحث

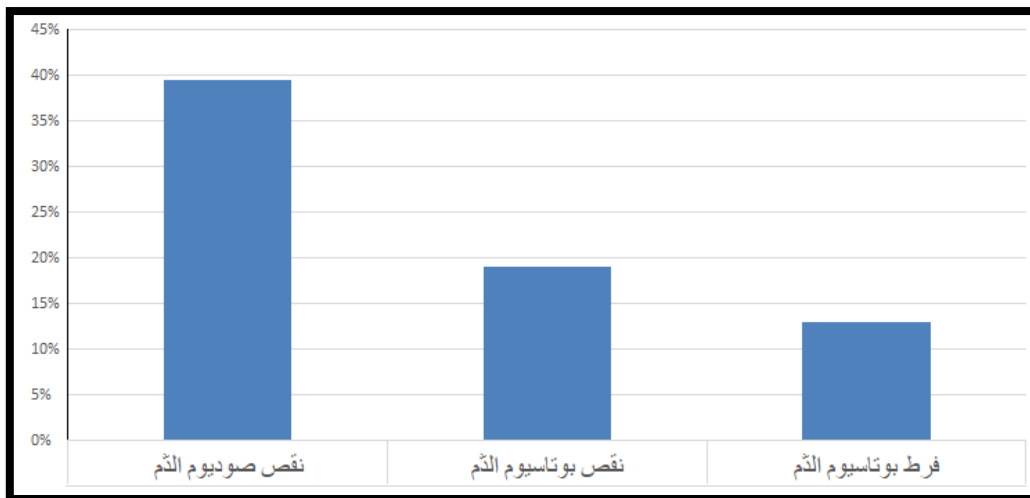
التحليل	المتوسط	الانحراف المعياري
البيليروبين الكلي (مغ/دل)	5.9	7
AST (وحدة دولية/ل)	72	45.6
ALT (وحدة دولية/ل)	56	32
ألبومين المصل (مغ/دل)	2.9	0.6
PT (ثانية)	17.2	5
INR	1.7	0.8
كرياتينين (مغ/دل)	1.09	0.55
صوديوم (ميلي مكافئ/لتر)	134.7	5.6
بوتاسيوم (ميلي مكافئ/لتر)	4.3	0.5

1-2-9- الاضطرابات الشاردية لدى مرضى التشمع:

كانَ نقصُ صوديومِ الدَّم هو الاضطرابُ الشَّارديُّ الأكثرُ شيوعاً لدى مرضى البحث (39.5%). وُجِدَ نقصُ بوتاسيومِ الدَّم لدى 19% من المرضى، وفرطُ بوتاسيومِ الدَّم لدى 13% كما هو موضَّحُ في الجدول (10) والشكل (12).

الجدول (10): انتشارُ الاضطراباتِ الشَّارديَّةِ لدى مرضى التشمع

الاضطراباتُ الشَّارديَّةُ	العدد	النسبة المئوية
نقص صوديوم الدَّم	79	39.5%
نقص بوتاسيوم الدَّم	38	19%
فرط بوتاسيوم الدَّم	26	13%
المجموع	200 مريض	100%



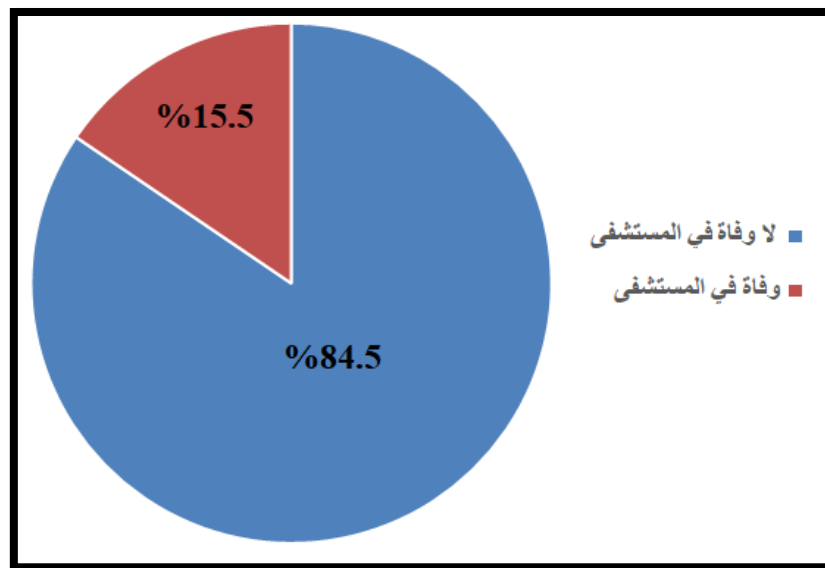
الشكل (12): انتشارُ الاضطراباتِ الشَّارديَّةِ لدى مرضى التشمع

2-2- نتائج مرضى التَّشَمُّع المقبولين في المستشفى:

حدثت الوفاة في المستشفى لدى 31 مريضاً (15.5%) من مرضى التَّشَمُّع في البحث كما هو موضَّح في الجدول (11) والشكل (13).

الجدول (11): توزُّع مرضى البحث وفقاً لحدوث الوفاة في المستشفى

نتائج مرضى التَّشَمُّع	العدد	النسبة المئوية
وفاة في المستشفى	31	15.5%
لا وفاة في المستشفى	169	84.5%
المجموع	200 مريض	100%



الشكل (13): توزُّع مرضى التَّشَمُّع في البحث وفقاً لحدوث الوفاة في المستشفى

3-2- خصائص مرضى التشُّع مع فرط بوتاسيوم الدَّم:

3-2-1- العمر:

بلغ متوسطُ عمرِ مرضى التشُّع مع فرط بوتاسيوم الدَّم 9 ± 58.7 سنة، والمرضى دونِ فرط بوتاسيوم الدَّم 11 ± 54.6 سنة. يوضِّح الجدول (12) مقارنةً لمتوسطِ عمرِ مرضى التشُّع وفقاً لمستوى بوتاسيوم الدَّم.

الجدول (12): مقارنةً متوسطِ عمرِ مرضى التشُّع وفقاً لمستوى بوتاسيوم الدَّم

المتغير	مرضى التشُّع مع فرط البوتاسيوم (26 مريض)	مرضى التشُّع بدون فرط البوتاسيوم (174 مريض)	t- test	P-value
العمر (سنة) متوسط $\pm$ انحراف معياري	9 ± 58.7	11 ± 54.6	2.10	0.036

كان متوسطُ عمرِ مرضى التشُّع مع فرط بوتاسيوم الدَّم أكبرَ بفرقٍ مهمٍ إحصائياً مقارنةً بالمرضى دونِ فرط بوتاسيوم الدَّم ($P=0.036$).

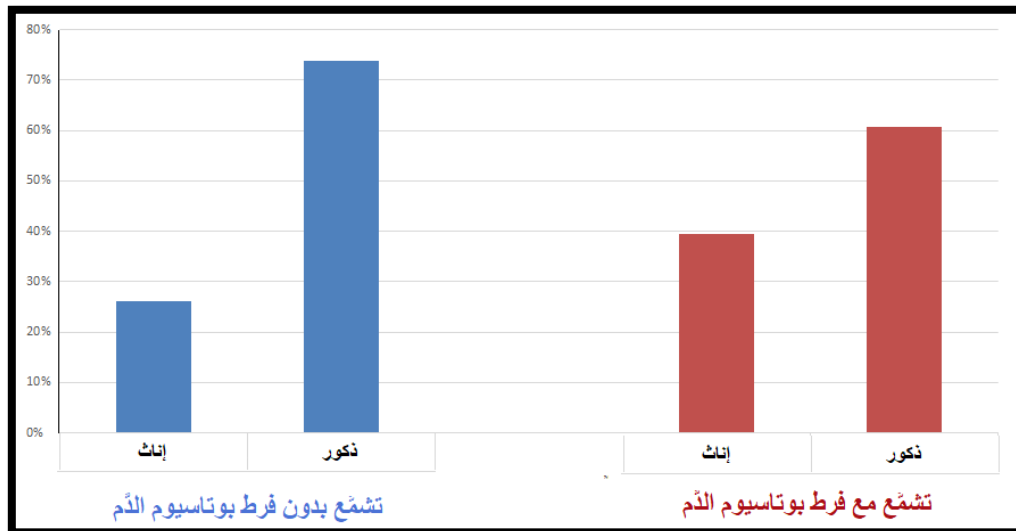
3-2-2- الجنس:

شكّل الذكور 60.6% من مرضى التشمع مع فرط بوتاسيوم الدّم و73.8% من مرضى التشمع دون فرط بوتاسيوم الدّم. يوضّح الجدول (13) والشكل (14) العلاقة بين فرط بوتاسيوم الدّم وجنس مرضى التشمع.

الجدول (13): العلاقة بين مستوى بوتاسيوم الدّم وجنس مرضى التشمع

الجنس	مرضى التشمع مع فرط البوتاسيوم (26 مريض)	مرضى التشمع بدون فرط البوتاسيوم (174 مريض)	X ² - test	P-value
الذكور	16 (60.6%)	122 (73.8%)	1.481	0.223
الإناث	10 (39.4%)	52 (26.2%)		

لم يكن هنالك علاقة ذات دلالة إحصائية بين فرط بوتاسيوم الدّم وجنس مرضى التشمع ($P=0.223$).



الشكل (14): العلاقة بين مستوى بوتاسيوم الدّم وجنس مرضى التشمع

3-2-3 - مدة تشخيص التشمع:

بلغ متوسط مدة تشخيص التشمع للمرضى مع فرط بوتاسيوم الدم 4.2 ± 6.3 سنة، والمرضى دون فرط بوتاسيوم الدم 3.8 ± 4.7 سنة. يوضح الجدول (14) مقارنة لمتوسط مدة تشخيص التشمع وفقاً لمستوى بوتاسيوم الدم.

الجدول (14): مقارنة متوسط مدة تشخيص التشمع وفقاً لمستوى بوتاسيوم الدم

المتغير	مرضى التشمع مع فرط البوتاسيوم (26 مريض)	مرضى التشمع بدون فرط البوتاسيوم (174 مريض)	t- test	P-value
مدة تشخيص التشمع (سنة) متوسط $\pm$ انحراف معياري	4.2 ± 6.3	3.8 ± 4.7	1.975	0.049

كان متوسط مدة تشخيص التشمع للمرضى مع فرط بوتاسيوم الدم أكبر بفرق مهم إحصائياً مقارنة بالمرضى دون فرط بوتاسيوم الدم ($P=0.049$).

3-2-4 - مُسَبِّبَاتُ التَّشْمَعِ:

كان التهاب الكبد B هو أشيع مُسَبِّبٍ للتشمع لدى مجموعتي البحث. يوضّح الجدول (15) العلاقة بين بين مستوى بوتاسيوم الدّم ومُسَبِّبَاتِ التشمع.

الجدول (15): انتشار مُسَبِّبَاتِ التشمع وفقاً لمستوى بوتاسيوم الدّم

مُسَبِّبَاتُ التَّشْمَعِ	مرضى التشمع مع فرط البوتاسيوم (26 مريض)	مرضى التشمع بدون فرط البوتاسيوم (174 مريض)	X ² - test	P-value
التهاب الكبد B	9 (34.6%)	71 (40.8%)	1.302	0.861
مجهول السبب	8 (30.8%)	40 (22.9%)		
الكحول	6 (23.1%)	34 (19.5%)		
التهاب الكبد C	2 (7.7%)	19 (10.9%)		
أسباب أخرى	1 (3.8%)	10 (5.7%)		

لم يكن هنالك أيّ علاقةٍ مهمّةٍ من الناحية الإحصائية بين مُسَبِّبَاتِ التشمع ومستوى بوتاسيوم الدّم (P=0.861).

3-2-5- الموجدات السريئة:

كان الحبن هو أشيع اختلاطات التشمع لدى مجموعتي البحث. يوضح الجدول (16) العلاقة بين مستوى بوتاسيوم الدم واختلاطات التشمع.

الجدول (16): العلاقة بين مستوى بوتاسيوم الدم واختلاطات التشمع

اختلاطات التشمع	مرضى التشمع مع فرط البوتاسيوم (26 مريض)	مرضى التشمع بدون فرط البوتاسيوم (174 مريض)	X ² - test	P-value
الحبن	20 (76.9%)	92 (52.8%)	5.31	0.021
الاعتلال الدماغي الكبدي	10 (38.5%)	56 (32.2%)	0.4	0.525
الخمج الجرثومي	8 (30.7%)	42 (24.1%)	0.531	0.466
النزف الهضمي	7 (26.9%)	29 (16.7%)	1.612	0.204

عموماً ، كانت اختلاطات التشمع أكثر انتشاراً لدى مرضى التشمع المصابين بفرط بوتاسيوم الدم مقارنة بالمرضى دون فرط بوتاسيوم الدم. كان الحبن فقط أكثر انتشاراً مع أهمية إحصائية (P=0.021).

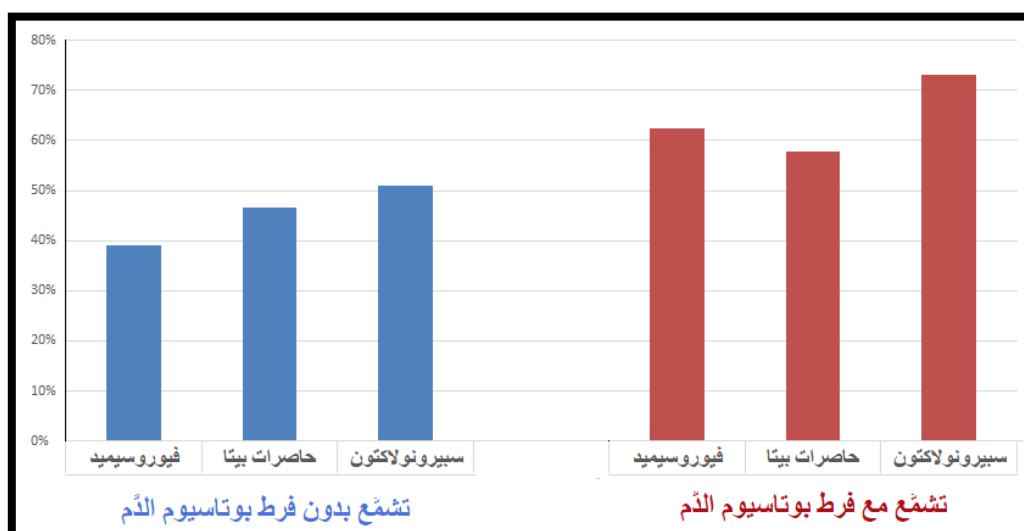
3-2-6- السوابق الدوائية:

يوضح الجدول (17) والشكل (15) العلاقة بين مستوى بوتاسيوم الدم والسوابق الدوائية.

الجدول (17): العلاقة بين مستوى بوتاسيوم الدم والسوابق الدوائية

السوابق الدوائية	مرضى التشمع مع فرط البوتاسيوم (26 مريض)	مرضى التشمع بدون فرط البوتاسيوم (174 مريض)	X ² - test	P-value
سبيرونولاكتون	19 (73.1%)	89 (51.1%)	4.378	0.036
حاصرات بيتا	15 (57.7%)	81 (46.5%)	1.125	0.288
فيوروسيميد	16 (61.5%)	68 (39.1%)	4.683	0.03

كان استخدام المدرات (سبيرونولاكتون وفيوروسيميد) أكثر انتشاراً لدى مرضى التشمع مع فرط بوتاسيوم الدم مقارنة بالمرضى دون فرط بوتاسيوم الدم. لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في استخدام حاصرات بيتا بين مجموعتي البحث (P=0.288).



الشكل (15): العلاقة بين مستوى بوتاسيوم الدم والسوابق الدوائية

3-2-7- التحاليل المخبرية:

يوضح الجدول (18) مقارنةً لمتوسط التحاليل المخبرية وفقاً لمستوى بوتاسيوم الدم

الجدول (18): مقارنةً متوسط التحاليل المخبرية وفقاً لمستوى بوتاسيوم الدم

التحليل	مرضى التشمع مع فرط البوتاسيوم (26 مريض)	مرضى التشمع بدون فرط البوتاسيوم (174 مريض)	t- test	P-value
البilirubin الكلي (مغ/دل)	7 ± 6.4	6.5 ± 5.2	0.869	0.385
AST (وحدة دولية/ل)	43 ± 76	46.3 ± 70	0.621	0.534
ALT (وحدة دولية/ل)	30 ± 65	33 ± 41	3.497	0.0006
ألبومين المصل (مغ/دل)	0.7 ± 2.7	0.6 ± 3.1	3.1	0.002
PT (ثانية)	4.9 ± 17.6	5.1 ± 17	0.562	0.574
INR	0.8 ± 1.71	0.79 ± 1.68	0.18	0.857
كرياتينين (مغ/دل)	0.9 ± 1.87	0.5 ± 0.98	7.47	0.0001 >
صوديوم (ملي مكافئ/لتر)	5 ± 130	5.5 ± 136.8	5.945	0.0001 >
بوتاسيوم (ملي مكافئ/لتر)	0.4 ± 5.6	0.56 ± 3.9	14.9	0.0001 >

كانَ لمرضى التشمع مع فرط بوتاسيوم الدم متوسط ألبومين مصل وصوديوم مصل أخفض مقارنةً بالمرضى دون فرط بوتاسيوم الدم ($P < 0.05$)، ومتوسط كرياتينين و ALT أعلى ($P < 0.05$). لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في متوسط بقية التحاليل المخبرية.

4-2- العلاقة بين فرط بوتاسيوم الدّم وشدّة التشمّع:

4-2-1- درجة MELD:

بلغ متوسط درجة MELD لمرضى التشمّع مع فرط بوتاسيوم الدّم 7 ± 23 ، وللمرضى دون فرط بوتاسيوم الدّم 6.8 ± 18.1 . يوضّح الجدول (19) مقارنةً لمتوسط درجة MELD لمرضى التشمّع وفقاً لمستوى بوتاسيوم الدّم.

الجدول (19): مقارنةً لمتوسط درجة MELD وفقاً لمستوى بوتاسيوم الدّم

المتغير	مرضى التشمّع مع فرط البوتاسيوم (26 مريض)	مرضى التشمّع بدون فرط البوتاسيوم (174 مريض)	t- test	P-value
درجة MELD متوسط $\pm$ انحراف معياري	7 ± 23	6.8 ± 18.1	3.414	0.0008

كان متوسط درجة MELD لمرضى التشمّع مع فرط بوتاسيوم الدّم أكبر بفرقٍ مهمٍ إحصائياً مقارنةً بالمرضى دون فرط بوتاسيوم الدّم ($P=0.0008$).

4-2-2- درجة Child-Pugh:

بلغ متوسط درجة Child-Pugh لمرضى التشمع مع فرط بوتاسيوم الدم 2.1 ± 10.5 ، وللمرضى دون فرط بوتاسيوم الدم 2.4 ± 9.4 . يوضح الجدول (20) مقارنة لمتوسط درجة Child-Pugh لمرضى التشمع وفقاً لمستوى بوتاسيوم الدم.

الجدول (20): مقارنة متوسط درجة Child-Pugh وفقاً لمستوى بوتاسيوم الدم

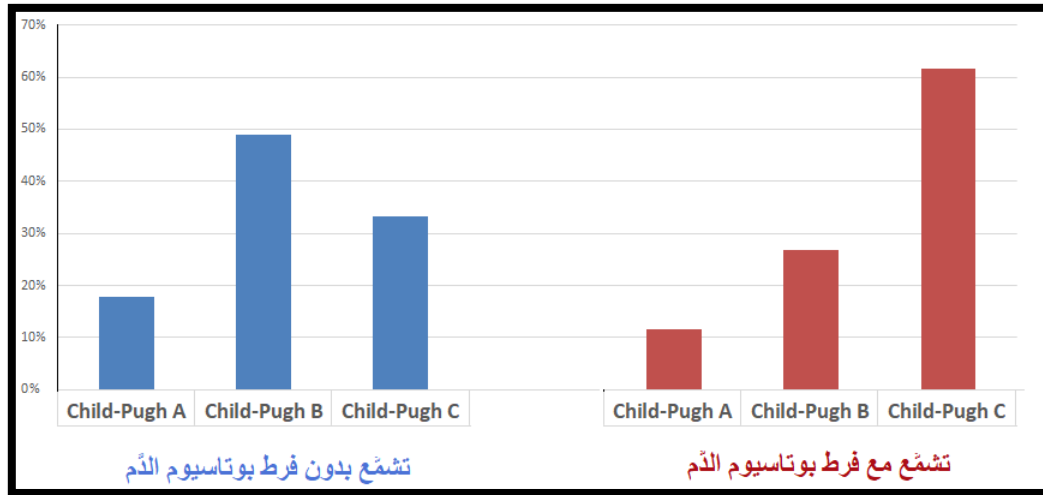
المتغير	مرضى التشمع مع فرط البوتاسيوم (26 مريضاً)	مرضى التشمع بدون فرط البوتاسيوم (174 مريضاً)	t- test	P-value
درجة Child-Pugh متوسط $\pm$ انحراف معياري	2.1 ± 10.5	2.4 ± 9.4	2.212	0.0281

كان متوسط درجة Child-Pugh لمرضى التشمع مع فرط بوتاسيوم الدم أكبر بفرقٍ مهمٍ إحصائياً مقارنةً بالمرضى دون فرط بوتاسيوم الدم ($P=0.0281$). يوضح الجدول (21) والشكل (16) توزيع فئات مشعر Child-Pugh وفقاً لمستوى بوتاسيوم الدم.

الجدول (21): العلاقة بين مستوى بوتاسيوم الدم وفئات مشعر Child-Pugh

Child-Pugh	مرضى التشمع مع فرط البوتاسيوم (26 مريضاً)	مرضى التشمع بدون فرط البوتاسيوم (174 مريضاً)	X ² - test	P-value
A	3 (11.5%)	31 (17.8%)	7.752	0.02
B	7 (26.9%)	85 (48.9%)		
C	16 (61.6%)	58 (33.3%)		

كان الجزء الأكبر (61.6%) من مرضى التشمع مع فرط بوتاسيوم الدم في الفئة Child-Pugh C بينما كان الجزء الأكبر (48.9%) من مرضى التشمع دون فرط بوتاسيوم الدم في الفئة Child-Pugh B. (P=0.02) B



الشكل (16): العلاقة بين مستوى بوتاسيوم الدم وفئات مشعر Child-Pugh

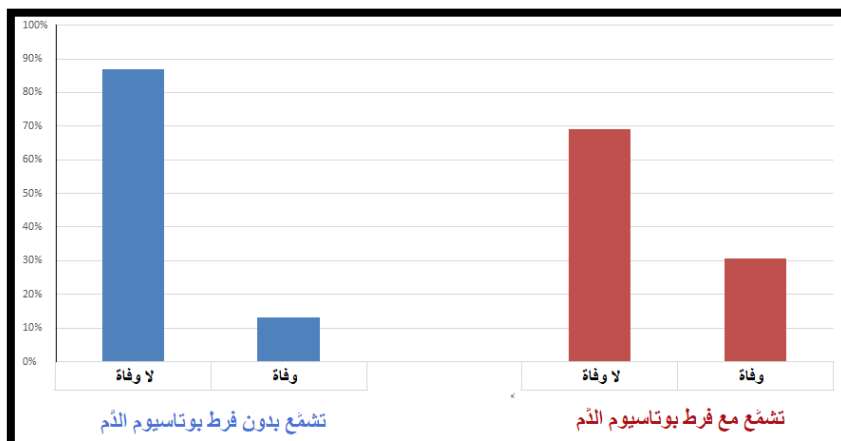
5-2- العلاقة بين فرط بوتاسيوم الدم والوفيات في المستشفى:

توفي في المستشفى 30.8% من مرضى التشمع مع فرط بوتاسيوم الدم، و13.2% من مرضى التشمع دون فرط بوتاسيوم الدم. يوضح الجدول (22) والشكل (17) العلاقة بين فرط بوتاسيوم الدم والوفيات في المستشفى لدى مرضى التشمع.

الجدول (22): العلاقة بين مستوى بوتاسيوم الدم والوفاة لدى مرضى التشمع

المجموعة	وفاة في المستشفى	لا وفاة في المستشفى	نسبة الخطر	فاصل ثقة 95%	P-value
تشمع بدون فرط البوتاسيوم (174 مريض)	23 (13.2%)	151 (86.8%)	-	-	-
تشمع مع فرط البوتاسيوم (26 مريض)	8 (30.8%)	18 (69.2%)	2.91	1.1 - 7.4	0.025

كان معدل حدوث الوفاة في المستشفى لدى مرضى التشمع مع فرط بوتاسيوم الدم أعلى بفرق مهم إحصائياً مقارنة بمرضى التشمع دون فرط بوتاسيوم الدم (نسبة الخطر 2.91، فاصل ثقة 95%: 1.1 - 7.4، P=0.021).



الشكل (17): العلاقة بين مستوى بوتاسيوم الدم والوفاة لدى مرضى التشمع

الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة بالدراسات العالمية

كان الهدف من هذه الدراسة هو تحديد انتشار فرط بوتاسيوم الدم وأهميته الإنذارية لدى مرضى التشمع المقبولين في المستشفى. كان الاضطراب الشاردي الأكثر شيوعاً الذي شوهد لدى مرضى الدراسة هو نقص صوديوم الدم (39.5%)، يليه نقص بوتاسيوم الدم (19%)، وفرط بوتاسيوم الدم (13%). وجدنا أيضاً أن بوتاسيوم الدم كان مرتبطاً بدرجة MELD وتصنيف Child-Pugh. كما هو متوقع، أظهر مرضى التشمع مع فرط بوتاسيوم الدم علامات على مرض كبد أكثر تقدماً يتميز بارتفاع الكرياتينين، وارتفاع البيليروبين الكلي، وانخفاض الألبومين، وارتفاع معدل الوفيات.

يتوافق معدل انتشار فرط بوتاسيوم الدم في مرضى الدراسة الحالية مع ما هو منشور في الأدب الطبي (يتراوح بين 8.6 و 2.4%) (الجدول 23). هدفت دراسة Maiwall وزملائه^[9] في الهند إلى تقييم انتشار فرط بوتاسيوم الدم وأهميته الإنذارية في مرضى التشمع المقبولين في المستشفى، كان جزء من الدراسة بأثر رجعي وشمل 1160 مريضاً (المجموعة A)، وجزء منها استقبالي وشمل 2681 مريضاً (المجموعة B). وُجد فرط بوتاسيوم الدم في 14.1% من المجموعة A وفي 12% من المجموعة B.

في دراسة بأثر رجعي أجراها Cai وزملاؤه^[10] في الصين، اشتمل 650 مريضاً بتشخيص قصور كبد مزمن على حاد (ACLF). وُجد فرط بوتاسيوم الدم لدى 12.2% من المرضى في أثناء العلاج في المستشفى.

أجرى Mezzano وزملاؤه^[12] دراسة تحليلية في إسبانيا عام 2020 بهدف معرفة ما إذا كان فرط بوتاسيوم الدم هو عامل خطر للوفاة في مرضى التشمع المقبولين في المستشفى بانكسار معاوضة حاد مع قصور كبد حاد على مزمن (ACLF) أو دونه. شملت الدراسة 1314 مريضاً مقبلاً في 29 مركزاً أوروبياً. عُرِف فرط بوتاسيوم الدم بأنه تركيز بوتاسيوم ≤ 5 ميلي مكافئ/لتر. وُجد فرط بوتاسيوم الدم لدى مرضى التشمع المقبولين بانكسار معاوضة حاد مع ACLF أكثر بفرق مهم إحصائياً مقارنة بمرضى التشمع المقبولين بانكسار معاوضة حاد بدون ACLF (22.4% مقابل 8.6%، على التوالي، $P < 0.001$). في دراسة Gurnani وزملائه^[13] في باكستان عام 2021، من بين 500 مريض مصاب بالتشمع بعمر ما بين 18 - 70 سنة، وُجد فرط بوتاسيوم الدم لدى 20.1%.

الجدول (23): مقارنة انتشار فرط بوتاسيوم الدَّم بين الدراسة الحالية وبعض الدراسات العالمية

المتغير	الدراسة الحالية	دراسة [9] Maiwall	دراسة [10] Cai	دراسة [12] Mezzano	دراسة [13] Gurnani
زمان الدراسة	2022	2015	2019	2020	2021
مكان الدراسة	سوريا	الهند	الصين	أوروبا	باكستان
طريقة الدراسة	مقطعية مُسْتَعْرِضَة	مجموعة بأثرٍ راجعٍ ومجموعة استقبالية	بأثرٍ راجعٍ	دراسة تحليلية	مقطعية مُسْتَعْرِضَة
العينة	200 مريض تشُّعٌ مقبولين في المستشفى	مجموعتان من مرضى التشُّع المقبولين في المستشفى. مجموعة A: 1160 مريضاً مجموعة B: 2681 مريضاً	650 مريضاً بتشخيص قصور كبد مزمن على حاد (ACLF)	1314 من مرضى التشُّع المقبولين في المستشفى بانكسارٍ معاوضةٍ حادٍّ مع أو بدون قصور كبدٍ حادٍّ على مزمنٍ (ACLF) في 29 مركزاً أوروبياً	500 مريض تشُّعٌ مقبولين في المستشفى
نسبة انتشار فرط بوتاسيوم الدَّم	13%	14.1% من المجموعة A 12% من المجموعة B	12.2%	22.4% من مرضى التشُّع المقبولين بانكسارٍ معاوضةٍ حادٍّ مع ACLF 8.6% من مرضى التشُّع المقبولين بانكسارٍ معاوضةٍ حادٍّ بدون ACLF	20.1%

في الدِّراسة الحالية، لم يُظهر فرط بوتاسيوم الدَّم ارتباطاً بالجنس أو مُسبِّبات التشُّع. كان مرضى التشُّع مع فرط بوتاسيوم الدَّم أكبرَ عمراً وعانوا من التشُّع لمدة أطول مقارنةً بالمرضى دون فرط البوتاسيوم. عموماً، كانت اختلاطات التشُّع أكثر انتشاراً لدى مرضى التشُّع المصابين بفرط بوتاسيوم الدَّم مقارنةً بالمرضى دون فرط بوتاسيوم الدَّم. كان الحبن فقط أكثر انتشاراً مع أهميةٍ إحصائية. أظهرت دراسة Cai وزملائه [10] أنَّ فرط بوتاسيوم الدَّم مرتبطٌ بالتقدُّم في العمر دون ارتباطٍ بالجنس أو مسبِّبات التشُّع. ولكن كان أكثر انتشاراً في حالات الخمج الجرثومي، والاعتلال الدماغي الكبدي، والنزف الهضمي دون فرقٍ في الانتشار لدى المرضى المصابين بالحبن. ومع ذلك، أظهر عدد من الدِّراسات العالمية أنَّ فرط بوتاسيوم الدَّم مرتبطٌ باختلاطات التشُّع كالحبن، والاعتلال الدماغي الكبدي، والنزف الهضمي، والخمج الجرثومي مثل دراسة Maiwall وزملائه [9].

في دراستنا، كان متوسط درجة MELD لمرضى التشمع مع فرط بوتاسيوم الدم أكبر بفرقٍ مهم إحصائياً مقارنةً بالمرضى دون فرط بوتاسيوم الدم. وكان الجزء الأكبر (61.6%) من مرضى التشمع مع فرط بوتاسيوم الدم في الفئة Child-Pugh C بينما كان الجزء الأكبر (48.9%) من مرضى التشمع دون فرط بوتاسيوم الدم في الفئة Child-Pugh B ($P=0.02$). أفادت معظم الدراسات العالمية بأن فرط بوتاسيوم الدم لدى مرضى التشمع مرتبط بالمرض الأكثر شدة. ففي دراسة أجراها Khan وزملاؤه^[11] في باكستان ونشرت عام 2020، وشملت 150 مريضاً يعانون التشمع، كان فرط بوتاسيوم الدم أكثر انتشاراً لدى المرضى في الفئة Child-Pugh C. في دراسة Gurnani وزملائه^[13]، كان فرط بوتاسيوم الدم أيضاً أكثر انتشاراً بشكل ملحوظ لدى المرضى مع فئة Child-Pugh C. في دراسة Maiwall وزملائه^[9]، كان للمرضى مع فرط بوتاسيوم الدم ودرجة MELD أعلى.

في الدراسة الحالية، وجدنا أن معدل حدوث الوفاة في المستشفى لدى مرضى التشمع مع فرط بوتاسيوم الدم أعلى بفرقٍ مهم إحصائياً مقارنةً بمرضى التشمع دون فرط بوتاسيوم الدم (نسبة الخطر 2.91، فاصل ثقة 95%: 1.1 – 7.4، $P=0.021$).

أفادت دراسة Maiwall وزملائه^[9] أن معدل الوفيات كان أعلى علوياً ملحوظاً في المرضى الذين يعانون فرط بوتاسيوم الدم (نسبة الخطر 1.3، فاصل الثقة 95%: 1.11 – 1.57، $P=0.0015$). أظهرت دراسة Cai وزملائه^[10] أن فرط بوتاسيوم الدم مؤشر مستقل للوفيات خلال 90 يوماً. في دراسة Mezzano وزملائه^[12]، ترافق فرط بوتاسيوم الدم بزيادة خطر الوفيات خلال 90 و 180 و 360 يوماً. في التحليل متعدد المتغيرات، ارتبط وجود فرط بوتاسيوم الدم في أثناء القبول بشكل مستقل بالوفيات ضمن 90 يوماً (الخطر النسبي 2.4).

حالياً، تُستخدم درجة MELD لتحديد شدة المرض الكبدي المزمن وتحديد أولوية المرضى لزراعة الكبد، ولكنها تتطلب حساباً معقداً وغير مريح في الممارسة السريرية^[8]. نظراً إلى أن بوتاسيوم الدم هو مشعرٌ مخبريٌّ مفردٌ، فهو متاحٌ بسهولة أكبر وغير مكلفٍ للتقييم مقارنةً بدرجة MELD. من الجدير بالذكر أن مشاركة بوتاسيوم الدم مع درجة MELD في دراسة Huang وزملائه^[78] أدت إلى تحسين دقة الإنذار للنتائج السيئة مقارنةً ببوتاسيوم الدم وحده أو درجة MELD وحدها لدى مرضى التشمع الناجم عن التهاب الكبد B.

يمكن لعدد من الحالات أن تعطل توازن البوتاسيوم في أثناء الاستشفاء، نتيجة للآليات الملزمة للمرض في حد ذاته والتدخلات العلاجية المطلوبة.

أولاً، الكلية هي أحد الأعضاء التي تنظم توازن الشوارد في الدم. من المعروف أن سوء الوظيفة الكلوية هو أحد أكثر اختلالات التشمع شيوعاً ويرتبط بنتائج عكسية^[79]. أشارت النتائج التي توصلنا إليها إلى ارتفاع مستوى كرياتينين الدم (وهو مؤشر لسوء الوظيفة الكلوية) لدى مرضى التشمع مع فرط البوتاسيوم. في دراسة Maiwall وزملائه^[9]، أظهر بوتاسيوم الدم ترفاقاً مهماً مع ارتفاع مستويات الكرياتينين والبولية الدموية. في دراسة Khan وزملائه^[11]، كان فرط بوتاسيوم الدم أكثر انتشاراً لدى المرضى الذين يعانون من ارتفاع كرياتينين الدم (< 1.3 مغ/دل). في دراسة Cai وزملائه^[10] كان وجود أذية كلوية حادة (AKI) عند القبول من عوامل الخطر المستقلة لفرط بوتاسيوم الدم لدى مرضى التشمع. في الأونة الأخيرة، ذكر Chen وزملاؤه^[80] أن ارتفاع مستوى بوتاسيوم الدم كان مرتبطاً بتطور أذية الكلية الحادة (AKI) والإنذار في المرضى المقبولين في وحدة العناية المركزة. قد يؤدي سوء وظيفة الكلية إلى اضطراب في بوتاسيوم الدم، وبدورها قد تؤدي تغيرات بوتاسيوم الدم إلى أذية كلوية، ومن ثم نتائج أسوأ.

ثانياً، استخدام مدرّات البول الحابسة للبوتاسيوم مثل سبيرونولاكتون، التي تُستخدم عادةً في علاج مرضى التشمع، وقد تؤدي إلى ارتفاع مستوى البوتاسيوم في الدم. في دراستنا، كان استخدام المدرّات (سبيرونولاكتون وفوروسيميد) أكثر انتشاراً لدى مرضى التشمع مع فرط بوتاسيوم الدم مقارنةً بالمرضى دون فرط بوتاسيوم الدم. في دراسة Khan وزملائه^[11]، وجد فرط بوتاسيوم الدم أكثر لدى المرضى الذين يتلقون جرعات عالية من سبيرونولاكتون (< 100 مغ/يوم).

ثالثاً، يتميز مرضى التشمع بحالة فرط الألدوستيرونية ثانوية. يعمل الألدوستيرون عن طريق زيادة عدد قنوات الصوديوم المفتوحة، وهذا يؤدي إلى زيادة امتصاص الصوديوم وطرح البوتاسيوم. تماشياً مع هذه الفرضية، كان لمرضى التشمع مع فرط بوتاسيوم الدم في دراستنا متوسط صوديوم مصل أخفض مقارنةً بالمرضى دون فرط بوتاسيوم الدم ($P < 0.05$). تتوافق هذه النتائج مع نتائج دراسة Maiwall وزملائه^[9]، ودراسة Cai وزملائه^[10]، ودراسة Mezzano وزملائه^[12].

الفصل الرابع: الخلاصة، المحددات، والتوصيات

1-4- الخلاصة:

- أظهرت دراستنا أن نسبة انتشار فرط بوتاسيوم الدم لدى مرضى التشمع المقبولين في المستشفى هي 13%.
- ترافق فرط بوتاسيوم الدم مع العمر المتقدم وطول مدة تشخيص التشمع.
- أظهر مرضى التشمع مع فرط بوتاسيوم الدم علامات على مرض كبد أكثر تقدماً يتميز بارتفاع الكرياتينين، وارتفاع البيليروبين الكلي، وانخفاض الألبومين.
- كان معدل حدوث الوفاة في المستشفى لدى مرضى التشمع مع فرط بوتاسيوم الدم أعلى بفرق مهم إحصائياً مقارنة بمرضى التشمع دون فرط بوتاسيوم الدم (نسبة الخطر 2.91، فاصل ثقة 95%: 1.1 – 7.4، $P=0.021$).

2-4- المحددات:

كان هناك عدد من القيود على هذه الدراسة:

- أولاً، العدد القليل نسبياً لعينة البحث.
- ثانياً، لم تُقَسَّ مستويات الشوارد الأخرى (الكالسيوم، والفوسفور)، التي قد تكون مفيدة في تحديد الآلية الكامنة وراء النتائج الحالية.
- ثالثاً، لم يُرصد مستوى بوتاسيوم الدم في أثناء مدة متابعة المرضى أو دراسة تأثير علاج الاضطراب الشاردي في النتائج.

3-4- التوصيات:

- انطلاقاً من هذه النتائج التي توصلنا إليها، يمكن اقتراح استخدام بوتاسيوم الدم عند القبول للتنبؤ بنتائج المرض وتصنيف المرضى.
- نوصي بضرورة إجراء دراسات في المستقبل بحجم عينة أكبر من مراكز مختلفة لتأكيد هذه النتائج التي توصلنا إليها. وكذلك لتحديد دور المراقبة والعلاج في أثناء الاستشفاء في التأثير في النتائج.

المراجع

1. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014 May 17. 383(9930):1749-61.
2. Wong, M.C.S.; Huang, J. The growing burden of liver cirrhosis: implications for preventive measures. *Hepatology international* 2018, 12, 201-203.
3. Stasi, C.; Silvestri, C.; Voller, F.; Cipriani, F. Epidemiology of Liver Cirrhosis. *Journal of clinical and experimental hepatology* 2015, 5, 272.
4. Epstein M, Lifschitz MD. The unappreciated role of extrarenal and gut sensors in modulating renal potassium handling: implications for diagnosis of dyskalemiās and interpreting clinical trials. *Kidney Int Rep*. 2016;1(1):43–56.
5. Montford JR, Linas S. How dangerous is hyperkalemia? *J Am Soc Nephrology: JASN*. 2017;28(11):3155–3165.
6. Musso CG, Juarez R, Glassock RJ. Water, electrolyte, acid-base, and trace elements alterations in cirrhotic patients. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(1):81-89.
7. Ahmed, Z.; Ahmed, U.; Walayat, S.; Ren, J.; Martin, D.K.; Moole, H.; Koppe, S.; Yong, S.; Dhillon, S. Liver function tests in identifying patients with liver disease. *Clinical and experimental gastroenterology* 2018, 11, 301-307.
8. Durand, F. & Valla, D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J. Hepatol*. 2005; 42, S100–S107.
9. Maiwall R, Kumar S, Sharma MK, Wani Z, Ozukum M, Sarin SK. Prevalence and prognostic significance of hyperkalemia in hospitalized patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;31:988–994. doi:10.1111/jgh.13243
10. Cai JJ, Wang K, Jiang HQ, Han T. Characteristics, Risk Factors, and Adverse Outcomes of Hyperkalemia in Acute-on-Chronic Liver Failure Patients. *Biomed Res Int*. 2019; 6025726. doi:10.1155/2019/6025726
11. Khan T, Iqbal S, Yousuf MH, Memon NN, Iqbal S. Risk factors for hyperkalemia in cirrhotic patients receiving spironolactone. *Professional Med J* 2020; 27(2):413-418. DOI: 10.29309/TPMJ/2020.27.2.4475
12. Mezzano G, Cárdenas A, Aguilar F, et al. Hyperkalemia influences the outcome of patients with cirrhosis with acute decompensation (AD) and acute-on-chronic liver failure (ACLF). *Dig Liver Dis*. 2021;53(6):738-745. doi:10.1016/j.dld.2020.12.009
13. Gurnani V, Kumar N, Khan SI, et al. Biochemical Risk Factors Associated With Hyperkalemia in Cirrhotic Patients. *Cureus*. 2021; 13(9): e18356. doi:10.7759/cureus.18356
14. Wiegand, J.; Berg, T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Deutsches Arzteblatt international* 2013, 110, 85-91.
15. Poordad, F.F. Presentation and complications associated with cirrhosis of the liver. *Current medical research and opinion* 2015, 31, 925-937.
16. Collaboration, G.B.o.D.L.C. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *The Global Burden of Liver Cancer 2015*. *JAMA Oncology* 2017, 3, 1683-1691.

17. Rawla, P.; Sunkara, T.; Muralidharan, P.; Raj, J.P. Update in global trends and aetiology of hepatocellular carcinoma. *Contemporary oncology* 2018, 22, 141-150.
18. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013; 58: 593–608.
19. Geong, G.Y.; Kang, S.H.; Lee, C.M. An Updated Review on the Epidemiology, Pathophysiology, Etiology and Diagnosis of Liver Cirrhosis. *Preprints* 2019, 2019030128. doi: 10.20944/preprints201903.0128.v1.
20. Detlef Schuppan and Nezam H. Afdhal. Liver Cirrhosis. *Lancet*. 2008 March 8; 371(9615): 838–851.
21. Askgaard, G.; Gronbaek, M.; Kjaer, M.S.; Tjonneland, A.; Tolstrup, J.S. Alcohol drinking pattern and risk of alcoholic liver cirrhosis: a prospective cohort study. *Journal of hepatology* 2015, 62, 1061-1067.
22. Hagström, H. Alcohol Consumption in Concomitant Liver Disease: How Much is Too Much? *Current hepatology reports* 2017, 16, 152-157.
23. Thrift, A.P.; El-Serag, H.B.; Kanwal, F. Global epidemiology and burden of HCV infection and HCV-related disease. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology* 2017, 14, 122.
24. Millman, A.J.; Nelson, N.P.; Vellozzi, C. Hepatitis C: Review of the Epidemiology, Clinical Care, and Continued Challenges in the Direct-Acting Antiviral Era. *Current epidemiology reports* 2017, 4, 174-185.
25. Terrault, N.A.; Bzowej, N.H.; Chang, K.M.; Hwang, J.P.; Jonas, M.M.; Murad, M.H. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016, 63, 261-283.
26. Schweitzer, A.; Horn, J.; Mikolajczyk, R.T.; Krause, G.; Ott, J.J. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *The Lancet* 2015, 386, 1546-1555.
27. Lavanchy, D.; Kane, M. Global epidemiology of hepatitis B virus infection. In *Hepatitis B virus in human diseases*, Springer: 2016; pp. 187-203.
28. Buzzetti, E.; Pinzani, M.; Tsochatzis, E.A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016, 65, 1038-1048.
29. Czaja, A.J. Global disparities and their implications in the occurrence and outcome of autoimmune hepatitis. *Digestive diseases and sciences* 2017, 62, 2277-2292.
30. Lazaridis, K.N.; LaRusso, N.F. Primary sclerosing cholangitis. *New England Journal of Medicine* 2016, 375, 1161-1170.
31. Liver, E.A.f.t.S.o.t. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Journal of hepatology* 2017, 67, 145-172.
32. Henry, Z.; Argo, C.K.; Caldwell, S.H. Cryptogenic Cirrhosis. In *Clinical Epidemiology of Chronic Liver Diseases*, Springer: 2019; pp. 331-349.
33. Fukui, H.; Saito, H.; Ueno, Y.; Uto, H.; Obara, K.; Sakaida, I.; Shibuya, A.; Seike, M.; Nagoshi, S.; Segawa, M. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2015. *Journal of gastroenterology* 2016, 51, 629-650.
34. Schuppan, D.; Afdhal, N.H. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008, 371, 838-851, doi:10.1016/s0140- 6736(08)60383-9.

35. Ahmed, Z.; Ahmed, U.; Walayat, S.; Ren, J.; Martin, D.K.; Moole, H.; Koppe, S.; Yong, S.; Dhillon, S. Liver function tests in identifying patients with liver disease. *Clinical and experimental gastroenterology* 2018, 11, 301-307.
36. Giannini, E.G.; Testa, R.; Savarino, V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2005, 172, 367-379.
37. McLernon, D.J.; Donnan, P.T.; Sullivan, F.M.; Roderick, P.; Rosenberg, W.M.; Ryder, S.D.; Dillon, J.F. Prediction of liver disease in patients whose liver function tests have been checked in primary care: model development and validation using population-based observational cohorts. *BMJ open* 2014, 4, e004837-e004837.
38. Walayat, S.; Martin, D.; Patel, J.; Ahmed, U.; N Asghar, M.; Pai, A.U.; Dhillon, S. Role of albumin in cirrhosis: from a hospitalist's perspective. *Journal of community hospital internal medicine perspectives* 2017, 7, 8-14.
39. Marks, P.W. Hematologic manifestations of liver disease. *Seminars in hematology* 2013, 50, 216-221.
40. Kelly, E.M.M.; Feldstein, V.A.; Parks, M.; Hudock, R.; Etheridge, D.; Peters, M.G. An Assessment of the Clinical Accuracy of Ultrasound in Diagnosing Cirrhosis in the Absence of Portal Hypertension. *Gastroenterology & hepatology* 2018, 14, 367-373.
41. Song, J.E.; Lee, D.W.; Kim, E.Y. Endoscopic Ultrasound Real-Time Elastography in Liver Disease. *Clinical endoscopy* 2018, 51, 118-119.
42. Huber A, Ebner L, Heverhagen JT, Christe A. State-of-the-art imaging of liver fibrosis and cirrhosis: A comprehensive review of current applications and future perspectives. *Eur J Radiol Open*. 2015;2:90-100.
43. Liao WC, Hou MC, Chang CJ, et al. Potential precipitating factors of esophageal variceal bleeding: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:96.
44. D'Amico G, De Franchis R, Cooperative Study Group. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003; 38:599.
45. Ge PS, Runyon BA. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2014; 60:643.
46. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991; 100:520.
47. Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, et al. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:539.
48. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44:217.
49. Salpeter SR, Luo EJ, Malter DS, Stuart B. Systematic review of noncancer presentations with a median survival of 6 months or less. *Am J Med* 2012; 125:512.e1.
50. Llach J, Ginès P, Arroyo V, et al. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology* 1988; 94:482.

51. Acevedo J, Fernández J, Prado V, et al. Relative adrenal insufficiency in decompensated cirrhosis: Relationship to short-term risk of severe sepsis, hepatorenal syndrome, and death. *Hepatology* 2013; 58:1757.
52. [D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. J Hepatol 2006; 44:217.](#)
53. Vanholder R, Van Biesen W, Nagler EV. Treating potassium disturbances: kill the killers but avoid overkill. *Acta Clin Belg.* 2019;74(4):215-228.
54. Unwin RJ, Luft FC, Shirley DG. Pathophysiology and management of hypokalemia: a clinical perspective. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(2):75–84.
55. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med.* 2009;169(12):1156–1162.
56. Durfey N, Lehnhof B, Bergeson A, et al. Severe hyperkalemia: can the electrocardiogram risk stratify for short-term adverse events? *West J Emerg Med.* 2017;18(5):963–971.
57. Montague BT, Ouellette JR, Buller GK. Retrospective review of the frequency of ECG changes in hyperkalemia. *Clin Journal Am Soc Nephrology: CJASN.* 2008;3(2):324–330.
58. Vanholder R, Sever MS, Ereke E, et al. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrology: JASN.* 2000;11(8):1553–1561.
59. Vanmassenhove J, Vanholder R, Van Biesen W, et al. Haste makes waste-Should current guideline recommendations for initiation of renal replacement therapy for acute kidney injury be changed? *Semin Dial.* 2018;31(3):204–208.
60. Bleyer AJ, Hartman J, Brannon PC, et al. Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006;69(12):2268–2273.
61. Currie G, Taylor AH, Fujita T, et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on proteinuria and progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2016;17 (1):127.
62. Xie X, Liu Y, Perkovic V, et al. Renin-angiotensin system inhibitors and kidney and cardiovascular outcomes in patients with CKD: a bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(5):728–741.
63. Evans KJ, Greenberg A. Hyperkalemia: a review. *J Intensive Care Med.* 2005;20(5):272–290.
64. Lehnhardt A, Kemper MJ. Pathogenesis, diagnosis and management of hyperkalemia. *Pediatr Nephrology.* 2011;26(3):377–384.
65. Vanholder R, Van Laecke S, Glorieux G, et al. Deleting death and dialysis: conservative care of cardio-vascular risk and kidney function loss in Chronic Kidney Disease (CKD). *Toxins.* 2018;10(6): 33.
66. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(3):G1– 47.
67. Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial.* 2004;17 (5):365–370.
68. Kim HJ. Combined effect of bicarbonate and insulin with glucose in acute therapy of hyperkalemia in endstage renal disease patients. *Nephron.* 1996;72 (3):476–482.
69. Batterink J, Cessford TA, Taylor RAI. Pharmacological interventions for the acute management of hyperkalaemia in adults (review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;10(10):1–59.
70. Lepage L, Dufour AC, Doiron J, et al. Randomized clinical trial of sodium polystyrene sulfonate for the treatment of mild hyperkalemia in CKD. *Clin Journal Am Soc Nephrology: CJASN.* 2015;10 (12):2136–2142.

71. Gerstman BB, Kirkman R, Platt R. Intestinal necrosis associated with postoperative orally administered sodium polystyrene sulfonate in sorbitol. *Am J Kidney Dis.* 1992;20(2):159–161.
72. Marchi S, Cecchin E. Acute metabolic alkalosis with hypokalemia and azotemia following massive upper gastrointestinal hemorrhage in a 54-year-old alcoholic man with cirrhosis. *Am J Nephrol.* 1988; 8:433–434
73. Kalambokis G, Milionis H, Elisaf M, Tsianos EV (2005) Terlipressin avoids hemodialysis in the treatment of refractory hyperkalemia associated with renal dysfunction in cirrhosis. *Am J Med* 118(9):1051–1052.
74. Musso CG, Casciato P, Gaite L, Vilas, Navarro M, Martinez B, Rivera H, Luxardo R, Algranati L, Gadano A. Assessment of the tubular handling of potassium in cirrhotic patients treated with a combination of furosemide + spironolactone. *Electron J Biomed.* 2011; 3:39–43
75. Rivero Fernandez M, Moreira Vicente V, Ledo Rodríguez A, del arbol Ruiz, Olmos L. Severe hyperpotasemia in a cirrhotic patient in relation with ginger consume. *Med Clin (Barc).* 2007; 129(10):397–399.
76. Wallerstedt S, Simrén M, Wahlin S, Loof L, Hultcrantz R, Sjöberg K, Gertzén HS, Prytz H, Almer S, Odén A. Moderate hyperkalemia in hospitalized patients with cirrhotic ascites indicates a poor prognosis. *Scand Gastroenterol.* 2013; 48(3):358–365.
77. Schrier RW. Use of diuretics in heart failure and cirrhosis. *Semin Nephrol.* 2011; 31(6):503–512.
78. Huang J, Cai M, He X. Serum potassium levels and prognosis in HBV-associated decompensated cirrhosis. *J Clin Lab Anal.* 2021;35(6):e23775.
79. Amin AA, Alabsawy EI, Jalan R, Davenport A. Epidemiology, pathophysiology, and management of hepatorenal syndrome. *Semin Nephrol.* 2019;39:17-30.
80. Chen DN, Du J, Xie Y, Li M, Wang RL, Tian R. Relationship between early serum sodium and potassium levels and AKI severity and prognosis in oliguric AKI patients. *Int Urol Nephrol.* 2021;https:// doi.org/10.1007/s1125 5-020- 02724-3

الملاحق

الملحق رقم (1): الموافقة المستنيرة:

نحن بصدد إجراء بحثٍ علميٍّ عن الانتشار والقيمة الإنذارية لفرط البوتاسيوم لدى مرضى التشمع، وندعوك للمشاركة في هذا البحث ولك مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك، لكن قبل أن تتخذ قرارك نرجو منك أن تقرأ بعناية المعلومات التالية:

- في حال الموافقة على الاشتراك، سيتم سحب عينة من الدم الوريدي لإجراء تحاليلٍ مخبريةٍ لوظيفة الكبد والكلية والشوارد وغيرها من التحاليل كجزءٍ من التقييم الشامل لمرضى التشمع.
- سوف يُساعد ذلك على اتخاذ القرار المناسبٍ لعلاجك.
- سيتم الاطلاع على المعلومات من ملفك الطبي من قبل الباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم إدارة المستشفى.
- لن يتم نشر أية معلوماتٍ متعلقة بك ذات طابعٍ شخصيٍّ.
- أخيراً، يجب أن تعلم أن عدم موافقتك على الاشتراك في هذه الدراسة، لن يؤثر على تدبير مرضك.
- في حال موافقتك على الاشتراك يرجى التوقيع أدنى هذه الورقة.

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه وكان لدي الفرصة لأطرح الأسئلة وحصلت على إجاباتٍ مُفيدةٍ لذا أعلن موافقتي على الاشتراك في الدراسة.

اسم المشرف: الأستاذ المساعد الدكتور نمير دعبول

التوقيع:

اسم الباحث: د. محمد إبراهيم

التوقيع:

اسم المشارك أو من ينوب عنه:

توقيع المشارك أو من ينوب عنه:

الملحق رقم (2): استمارة البحث:

الانتشار والقيمة الإنذارية لفرط البوتاسيوم لدى مرضى التشمع

د. محمد إبراهيم

الاسم:	العمر:	المهنة:
الجنس:	رقم الإضابة:	رقم الهاتف:
مدة تشخيص التشمع:		
سبب التشمع:		
السوابق الدوائية:		
المظاهر السريرية:		
حبن: اعتلال دماغي كبدي: نزف هضمي: إنتان جرثومي:		
التحاليل المخبرية:		
الصوديوم:	AST:	
البوتاسيوم:	ALT:	
البيليروبين الكلي:	PT:	
ألبومين المصل:	INR:	
كرياتينين:		
شدة المرض الكبدي:		
Child-Pugh:		
MELD:		
النتائج:		
وفاة في المستشفى:		
لا وفاة في المستشفى:		

Abstract

Background: Patients with cirrhosis suffer from fluid and electrolyte imbalance. The usually reported electrolyte disorders include hyponatremia, hypokalemia, and hyperkalemia. The presence of hyperkalemia in different clinical scenarios has been described as a risk factor for mortality. Information about this electrolyte disorder in patients with cirrhosis is limited.

Aim: This study aims to determine the prevalence and prognostic significance of hyperkalemia in hospitalized patients with cirrhosis.

Materials and methods: A prospective cross – sectional study, conducted at Al-Assad and Al-Mouassat University Hospitals, Damascus, Syria during the period between November 2021 and November 2022. Two hundred patients with documented cirrhosis, of either gender and between the ages of 18 and 70 years were enrolled in the study. Five mL of venous blood was drawn in two vials via phlebotomy and send to the laboratory to measure serum potassium, sodium, creatinine, albumin, bilirubin, AST, ALT, and prothrombin time. Hyperkalemia was defined as serum potassium > 5.0 mEq/L.

Results: The mean age was 55.2 ± 10.9 years and 69% of patients were males. Among 200 patients with cirrhosis, 13% (26/200) had hyperkalemia at admission. Compared to cirrhotic patients without hyperkalemia, patients with hyperkalemia were older, had a prolonged cirrhosis, and had lower levels of albumin and sodium; they also had higher levels of creatinine and bilirubin. Hyperkalemia was significantly more prevalent in participants with Child-Pugh C class. In-hospital mortality was also significantly higher in patients with hyperkalemia ($P=0.025$, Hazard Ratio 2.91, 95% confidence interval 1.1–7.4).

Conclusion: Decompensated cirrhotic patients frequently have impaired potassium homeostasis. Patients with raised serum creatinine, hyperbilirubinemia, and hypo-albuminemia remain at higher risk of developing hyperkalemia, which has a prognostic significance.

Keywords: Cirrhosis, Potassium, Hyperkalemia, risk factors, Outcomes

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education and Scientific
Research
Damascus University
Faculty of Medicine
Internal Medicine Department



Prevalence and Prognostic Significance of Hyperkalemia in Patients with Cirrhosis

Scientific research prepared to obtain a post-graduate certificate
subspecialized in Internal Medicine

Graduate student preparation

Mohammad Saleh Ebraheem

Supervisor

Assistant Prof. Nomir Daaboul

2022