الجمهوريَّة العربيَّة السوريَّة
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كليَّة الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

نقصُ الصُّوديومِ كمُشعرٍ إنذاريٍّ للوفيَّاتِ والاختلاطاتِ عندَ مرضى التَّشمُّعِ

بحثٌ علميٌّ أُعدَّ لنَيلِ درجةِ الماجستيرِ في الأمراضِ الباطنةِ العامَّةِ

إعدادُ طالبةِ الدِّراساتِ العُليا
د. يارا عبد الله العموري

بإشراف
الأستاذ المساعد
نمير دعبول

2023 م

قرارُ الحُكمِ مع توقيعِ اللَّجنةِ

تصريحٌ خطيٌّ

أنا المُوقّعُ أدناهُ أصرّحُ بعلمي الكامل وقبولي:

1- أنَّ كلَ ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكيَّةٌ فكريَّةٌ وماليَّةٌ بالتشـاركِ مع جامعةِ دمشـق، وأنَّني التزمُ بأخذِ موافقةِ الجامعةِ في حالِ رغبتي بنشـرِ البحثِ أو الأطروحةِ أو جزءٍ منها نصَّـاً أو مضـموناً خارجَ إطارِ الجامعةِ (من دورِ نشرٍ أو مكتباتٍ أو مواقع الكترونيَّةٍ وغيرها من وسائلِ النَّشرِ).

2- أنَّهُ لا يوجدُ جزءٌ من هذهِ الأطروحةِ تمَّ اقتباسهُ من عملٍ آخرَ أو أُنجِزَ للحصولِ على شهادةٍ أخرى في جامعةِ دمشق أو أيَّةِ جامعةٍ أو معهدٍ تعليميٍّ داخلَ أو خارجَ الجمهوريَّةِ العربيَّةِ السُّوريَّةِ.

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير

فهرس المحتويات (Table of Contents)

قائمةُ الجداولِ	V
قائمةُ الأشكالِ والرسومِ البيانيَّةِ	VI
قائمة الاختصاراتِ	VII
الملخَّص	VIII
الباب الأوَّل: القسمُ التَّمهيديُّ	1
الباب الثاني: القسمُ النظريُّ	13
الفصلُ الأوَّل: مقدِّمةٌ عن التَّشمُّعِ	14
1-1-تعريف	14
1-2-مسبِّباتُ التَّشمُّعِ والتَّصنيف	15
1-3-التَّظاهرُ السَّريريُّ للتَّشمُّع	16
الفصلُ الثَّاني: الموجوداتُ المخبريَّةُ والتَّصويريَّةُ، والتَّشخيصُ	**20**
2-1-النتائجُ المخبريَّةُ	20
2-2-دراساتُ التَّصوير	23
2-3-التَّشخيص	25
الفصلُ الثَّالثُ: اختلاطاتُ التَّشمُّعِ، والتَّدبيرُ العامُّ، والإنذارُ	**27**
3-1-اختلاطاتُ التَّشمُّع	27
3-2-التدبيرُ العامُّ للتَّشمُّع	31
3-3-إنذارُ التَّشمُّع	36
الفصلُ الرَّابعُ: نقصُ صوديومِ الدَّمِ في التشمُّع	**39**
4-1-نقصُ صوديوم الدَّمِ	39
4-2-نقصُ صوديوم الدَّمِ في التَّشمُّع	40
4-3-الآليَّةُ الإمراضيَّةُ لنقصِ صوديوم الدَّمِ في التَّشمُّع	41
4-4-التداعياتُ السَّريريَّةُ لنقصِ صوديوم الدَّمِ في التَّشمُّع	46
4-5-تدبيرُ نقصِ صوديوم الدَّمِ في التَّشمُّع	50
البابُ الثَّالثُ: القسمُ العملي	54

الفصلُ الأوَّلُ: هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائِهِ	**55**
1-1-هدفُ البحثِ	55
1-2-خلفيَّةُ البحثِ وأهميَّتهُ	55
1-3-مناهجُ البحثِ وأدواتهُ	56
الفصلُ الثَّاني: نتائجُ البحثِ	**61**
2-1-الخصائصُ القاعديَّةُ لمرضى التَّشمُّع	61
2-2-خصائصُ مرضى التَّشمُّع وفقاً لمستوى صوديوم الدَّمِ	67
2-3-العلاقةُ بينَ شدَّةِ التَّشمُّعِ ونقصِ صوديوم الدَّمِ	72
2-4-العلاقةُ بينَ الوفيَّاتِ في المستشفى ونقصِ صوديومِ الدَّمِ	75
الفصلُ الثَّالثُ: المناقشةُ والمقارنةُ بنتائجِ الدِّراساتِ العالميَّةِ	**76**
الفصلُ الرَّابعُ: الخُلاصةُ، والمُحدِّداتُ، والتَّوصياتُ	**81**
4-1-الخُلاصةُ	81
4-2-المُحدِّداتُ	81
4-3-التَّوصياتُ	82
المراجعُ	83
الملاحقُ	89
Abstract	91

قائمةُ الجداول List of Tables

رقم الجدول	محـــــــتـوى الجـــــــدول	رقم الصفحة
1	تصنيفُ Child–Pugh score لشدّة المرض الكبدي	37
2	توزُّعُ مرضى التَّشمُّع وفقاً للفئاتِ العمريَّةِ	61
3	توزُّعُ مرضى البحثِ وفقاً للجنسِ	61
4	توزُّعُ مرضى التَّشمُّع وفقاً لمُسبِّبات المرض	62
5	اختلاطاتُ التَّشمُّعِ لدى مرضى البحث	63
6	توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لدرجاتِ مشعرِ MELD	64
7	توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لتصنيفِ Child–Pugh	64
8	متوسِّطُ نتائجِ التَّحاليلِ المخبريَّةِ لدى مرضى التَّشمُّعِ في البحث	65
9	توزُّعُ مرضى التَّشمُّع وفقاً لتركيزِ صوديومِ الدَّمِ	66
10	مقارنةُ متوسِّط العمرِ وفقاً لمستوى صوديومِ الدَّمِ	67
11	توزُّعُ الفئاتِ العمريَّةِ لمرضى التشمُّع وفقاً لمستوى صوديومِ الدَّمِ	67
12	العلاقةُ بين مستوى صوديومِ الدَّمِ وجنس مرضى التشمُّع	68
13	انتشارُ مُسبِّباتِ التشمُّعِ وفقاً لمستوى صوديومِ الدَّمِ	69
14	مقارنةُ متوسِّطِ التحاليلِ المخبريَّةِ وفقاً لمستوى صوديومِ الدَّمِ	70
15	العلاقةُ بين مستوى صوديومِ الدَّمِ واختلاطاتِ التَّشمُّع	71
16	مقارنةُ متوسِّط درجةِ MELD وفقاً لمستوى صوديومِ الدَّمِ	72
17	العلاقةُ بين مستوى صوديومِ الدَّمِ وفئاتِ مشعرِ Child–Pugh	73
18	تأثيرُ نقصِ صوديومِ الدَّمِ على وجودِ درجة Child–Pugh C	74
19	تأثيرُ نقص صوديوم الدَّمِ على الوفاةِ في المستشفى لدى مرضى التشمُّع	75
20	مقارنةٌ بين نتائجِ دراستنا ونتائجِ بعضِ الدراساتِ العالميَّةِ	80

قائمةُ الأشكالِ والرسومِ البيانية List of Figures

رقم الشكل	محـــــــتـوى الشـــــكل	رقم الصفحة
1	خزعةٌ من الكبدِ بالإبرةِ	26
2	لوغاريتميَّةُ تشخيصِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ في التَّشمُّعِ	42
3	الفزيولوجيا المرضـــيَّةُ لتوسُّـــعِ الأوعيةِ الحشـــويَّةِ عن طريقِ تفعيلِ نظامِ الرِّينين–أنجيوتنسين–ألدوستيرون والجهازِ العصبيَّ الوديَّ وتحريرِ ADH	43
4	الفزيولوجيا الكلويَّةُ الطَّبيعيَّةُ لتوازنِ الصُّـــوديومِ والماءِ والتَّغيُّراتُ الكلويَّةُ في ارتفاعِ ضـغطِ الدَّمِ البابي التي تسـبِّبُ انخفاضَ طرحِ الماءِ. آليَّاتُ الامتصـاصِ المفرطِ للماءِ بوساطة ADH	45
5	لوغاريتميَّةُ تدبيرِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ في التَّشمُّعِ	50
6	توزُّع مرضى التَّشمُّع وفقاً لمُسبِّبات المرضِ	62
7	اختلاطاتُ التَّشمُّع لدى مرضى البحث	63
8	انتشارُ نقصِ صوديومِ الدَّمِ لدى مرضى التشمُّعِ	66
9	العلاقةُ بين مستوى صوديومِ الدَّمِ وجنسِ مرضى التَّشمُّع	68
10	العلاقةُ بين مستوى صوديومِ الدَّمِ وفئاتِ مشعرِ Child–Pugh	73
11	العلاقةُ بين مستوى صوديوم الدَّمِ والوفاةِ لدى مرضى التشمُّع	75

قائمةُ الاختصاراتِ List of Abbreviations

الاختصار	باللغة الإنكليزية	باللغة العربية
AST	aspartate aminotransferase	ناقلةُ أمين الأسبارتات
ACLF	acute-on-chronic liver failure	قصورُ الكبدِ الحادِّ على أرضيَّةِ المزمنِ
ADH	antidiuretic hormone	الهرمونُ المُضادُّ لإدرارِ البولِ
AKI	acute kidney injury	أذيَّة كلويَّة حادَّة
ALT	alanine aminotransferase	ناقلةُ أمين الألانين
CT	computed tomography	التَّصويرُ المقطعيُّ المُحوسَبُ
FDA	Food and Drug Administration	إدارةُ الغذاءِ والدَّواءِ
FSH	follicle stimulating hormone	الهرمونُ المُنبِّه للجُريب
GGT	gamma-glutamyl transpeptidase	غامَّا–غلوتاميل–ترانسببتيداز
HCC	hepatocellular carcinoma	سرطانُ الخليَّةِ الكبديَّةِ
HRS	hepatopulmonary syndrome	المتلازمةُ الكبديَّةُ الرِّئويَّةُ
INR	international normalized ratio	النسبةُ الطبيعِية الدُّوليَّةُ
IVC	inferior vena cava collapsibility	قابليَّةُ انخماصِ الوريدِ الأجوفِ السُّفلي
LFTs	liver function tests	اختباراتُ وظائفِ الكبدِ
MELD	Model for End-Stage Liver Disease score	درجةُ نموذجِ المرض الكبدي في المرحلة النهائية
MRA	magnetic resonance angiography	تصويرُ الأوعيةِ بالرَّنينِ المغناطيسي
MRI	magnetic resonance imaging	التَّصويرُ بالرَّنينِ المغناطيسي
NAFLD	non-alcoholic fatty liver disease	مرضُ الكبدِ الدُّهني غيرِ الكحولي
PPCD	postparacentesis circulatory dysfunction	سوءُ الوظيفةِ الدَّورانيَّةِ بعدَ البزلِ
PT	prothrombin time	زمن البروترومبين
PVR	pulmonary vascular resistance	المقاومةُ الوعائيَّةُ الرئويَّةُ
RAAS	renin-angiotensin-aldosterone system	نظامُ الرِّينين–أنجيوتنسين–ألدوستيرون
SBP	spontaneous bacterial peritonitis	التهابُ البريتوان الجرثومي العفوي
SVR	sustained virologic response	الاستجابةُ الفيروسيَّةُ المُستدامةُ
TIPS	transjuular intrahepatic portosystemic shunt	التحويلةُ البابيَّةُ الجهازيَّةُ داخلَ الكبدِ عبرَ الوداجي
UNOS	United Network for Organ Sharing	الشَّبكةُ المُتَّحدةُ لمشاركةِ الأعضاءِ

المُلخَّصُ

الخلفيَّة: نقصُ صوديومِ الدَّمِ مظهرٌ بارزٌ ومصدرُ رئيسيٍّ للقلق في التَّشمُّعِ. وعاملٌ تنبؤيٌّ مهمٌّ لشدَّةِ التَّشمُّع واختلاطاته ويترافقُ بضعفِ البقيا. نقصُ صوديومِ الدَّمِ في التَّشمُّعِ موضوعُ نقاشٍ حادٍّ داخلَ المجتمع العلمي.

الهدف: تحديدُ العلاقةِ بين نقصِ صوديومِ الدَّمِ وشدَّةِ التَّشمُّعِ واختلاطاتهِ والوفاةِ داخلَ المستشفى.

الموادُّ والطُّرقُ: دراسةٌ مقطعيَّةٌ–مستعرضةٌ مستقبليَّةٌ أُجريَت في مستشفيي الأسد والمواساة الجامعيَّين بدمشق، سوريا خلالَ الفترةِ ما بين آذار 2022 وآذار 2023. شملتِ الدِّراسةُ 160 مريضاً بالغاً مصاباً بالتَّشمُّعِ الموثَّقِ. قوِّمت شدَّةُ التَّشمُّعِ باستخدام درجة Child Pugh ونموذج المرض الكبدي في المرحلة النهائية (MELD). عُرِّفَ نقصُ صوديومِ الدَّمِ على أنَّهُ مستوياتُ الصوديوم في الدم ≥ 130 ملي مكافئ/لتر. رُبِطَ نقص صوديوم الدم بشدَّةِ التَّشمُّع و اختلاطاته والوفيات داخل المستشفى. أجريَ التحليل الإحصائي باستخدامِ اختبار Chi–Square، واختبار t–student، وتقدير نسبة الأرجحية.

النَّتائجُ: لوحظ نقص صوديوم الدم (≥ 130 ميلي مكافئ/لتر) في 54 مريضاً (33.7%). وُجِدَ أنَّ كلاً من الاعتلال الدماغي الكبدي (p=0.027)، والتهاب البريتوان الجرثومي العفوي (P=0.023)، والمتلازمة الكبدية الكلوية (p=0.012)، بشكلٍ أكثرَ شيوعاً بين مرضى نقص صوديوم الدم مقارنة مع أولئك الذين لا يعانون من نقص صوديوم الدم. كان متوسط درجة MELD أعلى بشكلٍ مهمٍّ إحصائيّاً لدى المرضى الذين يعانون من نقص صوديوم الدم. من بين المرضى الذين يعانون من نقص صوديوم الدم، كان 49 (90.7%) ينتمون إلى Child Pugh C. ارتبطَ نقصُ صوديوم الدَّمِ مع درجةِ Child Pugh C بدلالةٍ مهمَّةٍ (نسبة أرجحية 4.83، فاصل ثقة 95% 1.7–13.2، P=0.002). كان ارتباطُ نقصِ صوديومِ الدَّمِ مع الوفيات داخل المستشفى ذا دلالةٍ مهمَّةٍ إحصائيّاً (نسبة أرجحية 2.46، فاصل ثقة 95% 1–6، P=0.048).

الاستنتاج: مرضى التَّشمُّعِ الذين يعانون من انخفاض مستويات الصوديوم في الدم لديهم درجات أعلى من MELD وChild Pugh. يرتبط انخفاض مستويات صوديوم الدم بمرضٍ كبديٍّ أكثرَ شدَّةً واختلاطاتٍ أكثرَ وزيادة الوفاة. نتيجةً لذلك، نحثُّ على فحص مستويات صوديوم الدم دوريّا" في مرضى التشمع.

الكلمات المفتاحيَّة: التَّشمُّع، نقص صوديوم الدم، Child Pugh، معدل الوفيات، الإنذار.

البابُ الأوَّلُ: القسمُ التَّمهيدي

أولاً: المقدِّمةُ

يُمثِّلُ التَّشـمُّعُ (cirrhosis) المسـارَ النَّسـيجيَّ المُشـتركَ النهائيَّ لمجموعةٍ متنوِّعةٍ من أمراضِ الكبدِ المزمنةِ. يُعرَّف من الناحيَةِ النَّسيجيَّةِ بأنّهُ حدثيَّةٌ كبديَّةٌ منتشرةٌ تتميّزُ بالتليُّفِ وتحوُّلِ بُنيةِ الكبدِ الطبيعيَّةِ إلى عقيداتٍ غيرِ طبيعيَّةٍ بنيويَّاً. قد يحدثُ ترقّي الأذيَّةِ الكبديَّةِ إلى تشمُّعٍ على مدى أسابيعَ إلى سنواتٍ. في الواقعِ، قد يُعاني مرضـى التهاب الكبد C من التهاب كبدٍ مزمنٍ لمدَّةٍ تصـلُ إلى 40 سـنةٍ قبلَ أن يتطوَّرَ لديهم تشمُّعٌ [1]. التشمّعُ هو سببٌ متزايدٌ للمراضـةِ والوفيَّاتِ في البلدانِ الأكثرِ تقدّماً. إنّهُ السَّببُ الرَّابعَ عشـرَ من حيثِ الشُّـيوعِ للوفاةِ بين البالغين في جميعِ أنحاءِ العالمِ ولكنّهُ السَّـببُ الرَّابعُ في وسـطِ أوروبا والتَّاسـعُ في الولاياتِ المتَّحدةِ [2]، ينتجُ عن التشـمُّعِ سـنويَّاً 1.3 مليون حالةِ وفاةٍ في جميعِ أنحاءِ العالمِ [3].

تنتجُ المظاهرُ السَّـريريَّةُ للتَّشـمُّعِ عن تغيُّراتٍ فيزيولوجيَّةٍ مرضـيَّةٍ وتعكسُ أيضـاً شـدَّةَ المرضِ بغضِّ النَّظرِ عن المُسبِّباتِ. يُعدُّ ارتفاعُ ضـغطِ الدَّمِ البابي من الاختلاطاتِ الرَّئيسيَّةِ للتَّشمُّعِ الذي يؤدِّي إلى تطوُّرِ الحبنِ ودوالي المري [22]. تشـملُ الاختلاطاتُ الرَّئيسـيَّةُ الأخرى نزفَ الدَّوالي، والاعتلال الدِّماغي الكبدي، والتهابَ البريتوان الجرثومي العفوي، والمتلازمةَ الكبديَّةَ الكلويَّةَ. اضـطِّراباتُ الشَّـواردِ مثلَ نقصِ صوديومِ الدَّمِ ونقصِ بوتاسيومِ الدَّمِ هي مظاهرٌ متكرِّرةٌ للتَّشمُّعِ غيرِ المُعاوِضِ [4].

نقصُ صـوديومِ الدَّمِ (hyponatremia) هو أكثرُ الشُّـذوذاتِ الشَّـارديَّةِ شـيوعاً لدى المرضـى المقبولينَ في المستشفى [5]. يُعرَّف نقصُ صوديومِ الدَّمِ في التَّشمُّعِ حاليَّاً على أنَّهُ مستوى صوديومٍ في المصـلِ يقلُّ عن 130 ميلي مكافئ/لتر [6]. في دراسـةٍ من أوروبا تضـمَّنت كلًّا من مرضـى التَّشـمُّعِ الخارجيين والمقبولين في المستشفى، كانَ لدى 21.6% من المرضـى صـوديوم دمٍ أقلُّ من 130 ميلي مكافئ/لتر، ولدى 5.7% صـوديومُ دمٍ أقلُّ من 125 ميلي مكافئ/لتر، ولدى 1.2% صـوديومُ دمٍ أقلُّ من 120 ميلي مكافئ/لتر [7].

قد يُصابُ مرضـى التَّشمُّعِ بنقصِ صوديومِ الدَّمِ إمَّا بسببِ نقصِ حجمِ الدَّمِ (فقدانُ السَّوائلِ خارج الخليَّةِ بسـببِ مدرَّاتِ البولِ) أو فرطِ حجمِ الدَّمِ (زيادةُ حجمِ السَّـائلِ خارج الخلوي بسـببِ عدمِ قدرةِ الكليةِ على إطراحِ الماء الخالي من الذَّائبةِ بما يتناسبُ مع كميَّةِ الماءِ الحرّ الواردِ). يعاني مرضـى التَّشمُّعِ مع نقصِ صـوديومِ الدَّمِ من تشـمُّعٍ غيرِ معاوِضٍ عادة ، وربَّما يكونُ نقصُ صـوديومِ الدَّمِ قبل زراعةِ الكبدِ علامةً تنبؤيَّةً مُهمَّةً في فترةِ ما بعدَ الزَّرعِ [8]. على الرُّغمِ من أنَّ نقصَ صـوديومِ الدَّمِ هو اضـطِّرابٌ

شـارديٌّ شـائعٌ يواجهُهُ الأطبَّاءُ في الممارسـةِ السَّـريريَّةِ، إلا أنَّ تدبيرَهُ في حالةِ التَّشـمُّعِ المُتقدِّمُ يمكنُ أن يكونَ صعباً.

ثانياً: المشكلةُ البحثيَّةُ

نقصُ صـوديومِ الدَّمِ شائعٌ نسبيَّاً في التَّشمُّعِ ويحدثُ لدى نحوِ نصفِ المرضـى المقبولينَ في المستشفى و40% من المرضى الخارجيين [5]. يبدو أنَّ لنقصِ صوديومِ الدَّمِ العديدَ من الآثارِ السَّريريَّةِ في التَّشمُّعِ، حيث يرتبطُ بزيادةِ نقاطِ مشـعر (Child Pugh Score)، والحبنِ الشَّـديدِ، والمتلازمةِ الكبديَّةِ الكلويَّةِ، والاعتلالِ الدِّماغي الكبدي، والتهابِ البريتوان الجرثومي العفوي [9]. معدَّلُ وفيَّاتِ مرضـى التَّشـمُّعِ الذين يعانونَ من نقصِ صـوديومِ الدَّمِ مرتفعٌ مقارنةً بالمرضـى الذين لديهم مستوياتٌ طبيعيَّةٌ من صـوديوم الدَّمِ [10].

على الرُّغمِ من أنَّ الأدبَ الطبيَّ يدعمُ دورَ صـــوديومِ الدَّمِ كعاملٍ تنبؤيٍّ في التَّشـــمُّعِ، ما تزالُ الأهميَّةُ السَّـريريَّةُ لمسـتوياتِ صـوديومِ الدَّمِ وارتباطُها باحتماليَّةٍ أكبرَ لاختلاطاتٍ معيَّنةٍ في التَّشـمُّعِ غيرَ معروفةٍ. أُجريَ عددٌ قليلٌ من الدِّراساتِ لدراسةِ العلاقةِ بين مستوياتِ صـوديومِ الدَّمِ وحدوثِ الاختلاطاتِ وشـدَّةِ المرض. لذلكَ، أُجريَت الدِّراسـةُ الحاليَّةُ للتَّحقيقِ في مسـتوياتِ صـوديوم الدَّمِ لدى مرضـى التَّشـمُّعِ وتحديدِ علاقتها بشدَّةِ المرضِ، والاختلاطاتِ، والوفيَّاتِ في المستشفى.

ثالثاً: التَّساؤلات

ما هي نسبةُ انتشارِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ لدى مرضى التَّشمُّعِ؟

ما هي القيمةُ الإنذاريَّةُ لنقصِ صـوديومِ الدَّمِ لدى مرضـى التَّشـمُّعِ المقبولينَ في المسـتشـفى من حيثِ علاقتهِ بشدَّةِ المرضِ، وحدوثِ الاختلاطاتِ، والوفيَّاتِ في المستشفى.

رابعاً: هدفُ البحث

تحديدُ العلاقةِ بينَ نقصِ صوديومِ الدَّمِ لدى مرضى التَّشمُّعِ وكلٍّ ممَّا يلي:

- حدوثِ الاختلاطاتِ
- شدَّةِ المرضِ
- الوفيَّاتِ في المستشفى

خامساً: أهميَّةُ البحث

نقصُ صـوديومِ الدَّمِ هو مؤشِّـرٌ على انخفاضِ معدَّلِ البقيا في مرضــى التَّشـمُّعِ المصــابين بالحبن [11] بغضِّ النَّظرِ عن المُســبِّباتِ المرضــيَّةِ وهو عاملُ خطرٍ كبيرٍ لحدوثِ الاختلاطاتِ المهدِّدةِ للحياةِ مثلَ المتلازمةِ الكبديَّةِ الكلويَّةِ والاعتلالِ الدِّماغي الكبدي [12]. لذلكَ، فإنَّ الاكتشــافَ المُبكِّرَ والتَّدبيرَ السَّــليمَ أمرٌ ضروريٌّ من منظورِ العلاجِ.

سادساً: مناهجُ البحث وأدواتهُ

تصميمُ البَحثِ: دراسةٌ مقطعيَّةٌ مُستعرِضَةٌ (Cross –sectional study) في مستشفيي الأسدِ والمواساةِ الجامعيَّين في دمشق ما بين شهري آذار 2022 وآذار 2023. أجريت الدراسة وفق المعايير التالية:

معاييرُ الاشتمالِ:

- المرضى من كلا الجنسين المُشخَّصينَ بالتشمُّعِ النَّاجمِ عن أيَّةِ سببيَّةٍ المقبولينَ في المستشفى
- العمرُ أكبر من 18 سنة
- موافقةُ المريض أو ذويه

معايير الاستبعاد:

- المرضى الذينَ تقلُّ أعمارهم عن 18 سنة
- القصور الكلوي المزمن
- قصور القلب
- المرضــى المعالجين بأدويةٍ تُغيِّرُ مســتوياتِ صــوديومِ الدَّمِ مثلَ المدرَّاتِ التيازيديَّةِ، أو مثبِّطاتِ قبطِ الســيروتونين الانتقائيَّة، أو مضــادَّاتِ الاكتئابِ ثلاثيَّةِ الحلقةِ، أو مثبطاتُ أوكســيداز وحيد الأمين (monoamine oxidase inhibitors)
- المرضى مع سرطان خليَّة كبديَّة
- وجودُ مرضٍ خارجِ كبديٍّ شديدٍ أو خباثةٍ
- الإقامة في المستشفى لمدَّةٍ أقلَّ من 48 ساعةٍ
- المرضى غيرُ الراغبينَ في المشاركةِ في الدراسة (الذين رفضوا الانضمام للعيّنة).

طريقةُ العملِ:

أُجريَتِ الدِّراسةُ على المرضى المقبولين في مستشفيي الأسدِ والمواساةِ الجامعيَّين في مدة الدِّراسةِ المذكورةِ، كان جميعُ المرضى في هذه البحثِ على درايةٍ تامةٍ بالإجراء، وقد أُخِذَت موافقتَهُم الخَطيَّةُ المُستنيرةُ على المشاركةِ بعدَ تلقِّي المعلوماتِ الكافيَةِ.

استندَ تشخيصُ التَّشمُّعِ إلى خزعةِ الكبدِ أومشاركةِ العلاماتِ السَّريريَّةِ والشُّذوذاتِ الكيميائيَّةِ الحيويَّةِ والموجوداتِ التَّصويريَّةِ (كبد صغير عقدي وضخامة الطحال)، ووجودُ دوالي المري أو اعتلال المعدة بفرط التوتُّر البابي بالتَّنظيرِ الهضمي. قُوِّمَ جميعُ المرضى لوجودِ التهاب الكبد B (شُخِّص التهابُ الكبد B المزمن بإيجابيَّةِ المستضدِّ السَّطحي بفيروس التهاب الكبد B) والتهاب الكبد C (شُخِّص التهابُ الكبد C المزمن بإيجابيَّةِ أضدَّادِ فيروس التهاب الكبد C). اعتُبِرَ التَّشمُّعُ ناجماً عن الكحول في حال تناولِ أكثر من60 غ/يوم للنساء، وأكثر من 80 غ/يوم للرجال لأكثر من 10 سنواتٍ في غيابِ عواملٍ سببيَّةٍ أخرى مثل الأدويةِ أو الأدلَّةِ على الإنتان الفيروسي. اعتُبِرَ التَّشمُّعُ مجهولَ السَّببِ "cryptogenic" عندما لم يُسفِرُ التَّقييمُ المكثَّفُ عن مُسبّباتٍ محدّدةٍ. صُنِّفَ المرضى وفقاً لسببِ التَّشمُّعِ إلى خمسِ مجموعاتٍ:

- تشمُّع بسبب التهاب الكبد B
- تشمُّع بسبب التهاب الكبد C
- تشمُّع كحولي
- تشمُّع ناجم عن أسبابٍ أخرى (مثل المناعة الذاتية....)
- مجهولُ السَّببِ

❖ التَّقويم السَّريري:

شمل أخذ قصَّةٍ سريريَّةٍ مُفصَّلةٍ وإجراءَ فحصٍ سريريٍّ وتوثيقَ المعلوماتِ التاليةِ: العمر، والجنس، والسَّوابقُ المرضيَّةُ، ومدَّةُ المرضِ، والسَّوابقُ الدَّوائيَّةُ

اختلاطات التَّشمُّع:

- الحبن
- نزف الدوالي

- الاعتلال الدماغي الكبدي: شُـــخِّصَ على أســـاسِ اضـــطِّراباتِ الكلامِ، وتغيُّراتِ الشَّخصيَّةِ، والاضطِّراباتِ المعرفيَّةِ، والرُّعاشُ الخافق [13]
- المتلازمةُ الكبديَّةُ الكلويَّة: شُـــخِّصـــت بناءً على تعريفِ International Ascites Club [14]
- التهابُ البريتوان الجرثومي العفوي: يُعرَّفُ بأنَّهُ إنتانٌ في ســـائلِ الحبنِ، بعدَ اســـتبعادِ انثقابِ الأحشـــاءِ، أو الخرَّاجِ داخل البطن، أو التهاب البنكرياس الحاد، أو التهاب المرارة. يجبُ أن يكونَ عددُ العدلاتِ في ســـائلِ الحبن أكثرَ من 250 خلية/مم و/أو يجب أن يكون الزرع الجرثومي لسـائلِ الحبن إيجابيَّاً ويُظهِرُ عاملاً ممرضـاً واحداً من أجلِ تشخيصِ التهابِ البريتوان الجرثومي العفوي [10].

❖ التَّقييمُ المخبريُّ:

أجريَت التَّحاليلُ الدَّمويَّةُ التَّاليةُ لجميعِ مرضى التَّشمُّعِ عندَ القبول:

- صوديوم الدَّم: قُسِّمَ المرضى إلى مجموعتين وفقاً لتركيزِ صوديومِ الدَّم [6]:
  - نقصُ صوديومِ الدَّمِ: تركيز صوديوم ≥ 130 ميلي مكافئ/لتر
  - لا نقص في صوديومِ الدَّمِ: تركيز صوديوم > 130 ميلي مكافئ/لتر
- ناقلة أمين الأســـبارتات (aspartate aminotransferase) (AST)، وناقلةُ أمين الألانين (alanine aminotransferase) (ALT)، والبيليروبين الكلي، وألبومين المصل
- زمن البروترومبين (prothrombin time) (PT) والنســبةُ الطبيعِية الدُّوليَّةُ (international normalized ratio) (INR)
- الكرياتينين

❖ تصنيفُ شدَّةِ التَّشمُّعِ:

صُنِّفت شدَّةُ التَّشمُّعِ باستخدام درجةِ Child-Pugh، ودرجةِ نموذجِ المرض الكبدي في المرحلة النهائية (Model for End-Stage Liver Disease score) (MELD).

❖ النتائج:

شدَّةُ المرضِ وارتفاعُ نسبةِ الوفيَّاتُ في المستشفى.

سابعاً: الدِّراساتُ المرجعيَّةُ

1- دراسةُ Ennaifer [15]

عنوانُ الدِّراسةِ:

Hyponatremia in cirrhosis: risk factors and prognostic value

وهي دراسةٌ راجعةٌ أجرتها Rym Ennaifer وزملاؤُها في تونس ونُشِرَت عام 2016 في مجلَّةِ LA TUNISIE MEDICALE. كانَ هدفُ الدِّراسةِ هو البحثَ في العواملِ المُنبِئةِ بنقصِ صوديومِ الدَّمِ في التَّشمُّعِ وتقويمِ أهميَّتِهِ الإنذاريَّةِ.

تكوَّنتِ الدِّراسةُ من 143 مريضاً مُصاباً بالتَّشمُّعِ مقبولينَ في المستشفى، دُرِسَت خصائصُهم وحُدِّدَ مستوى صوديومِ الدَّمِ عندَ القبولِ. اختِيرَ مستوى صوديومِ الدَّمِ عندَ 130 ميلي مكافئ/لتر كقيمةٍ حديَّةٍ (cutoff point) لأنَّها مقبولةٌ على نطاقٍ واسعٍ لتعريفِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ في التَّشمُّعِ. قُوِّمَت العواملُ المنبئةُ بحدوثِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ وتأثيرِهِ على النَّتائجِ (اختلاطاتِ التَّشمُّعِ والبُقيا).

بلغَ متوسِّطُ عمر مرضى التَّشمُّع 58 سنةً، وشكَّلَ الذُّكورُ نسبةَ 53.1% من عيِّنةِ البحثِ. كانَ المُسبِّبُ الفيروسيُّ هو أكثر أسبابِ التَّشمُّعِ شيوعاً لدى مرضى البحث (56.7%). كانَ 41.2% من المرضى في المرحلةِ B من تصنيفِ Child–Pugh، في حين كانَ 25.9% في المرحلةِ C. بلغَ متوسِّطُ درجةِ MELD 15 وتراوَحَ بين 6 و40. كانَ مُعدَّلُ انتشارِ نقصِ صوديوم الدَّمِ المعرَّفِ بتركيزِ صوديومِ المصلِ ≥130 ميلي مكافئ/لتر هو 10.5%، والمُعرَّفِ بتركيزِ صوديومِ المصلِ ≥135 ميلي مكافئ/لتر هو 31.4%. ارتبطَ مستوى صوديومِ الدَّمِ ≥130 ميلي مكافئ/لتر بشدَّةِ ضعفِ وظائفِ الكبدِ التي حدَّدتها المرحلةِ C من تصنيفِ Child–Pugh (نسبة أرجحيَّة= 7.84، P<0.001)، ودرجةُ MELD > 16 (نسبة أرجحيَّة= 6.76، P=0.001). انخفضتِ البقيا بدونِ اختلاطاتٍ في المرضى الذين يعانونَ من نقصِ صوديومِ الدَّمِ ولكنَّ ذلكَ كان مُهمَّاً إحصائيَّاً فقط عندما عُرِّفَ نقصُ صوديومِ الدَّمِ بأنَّهُ تركيزُ صوديومٍ في المصل ≥135 ميلي مكافئ/لتر (P=0.0123). انخفضَ معدَّلُ البقيا بدونِ اعتلالٍ دماغيٍّ كبديٍّ وبدونِ متلازمةٍ كبديَّةٍ كلويَّةٍ بشكلٍ مهمٍّ إحصائيَّاً في المرضى الذين يعانون من نقص صوديومِ الدَّمِ (P<0.001).

انخفضَ معدَّلُ البقيا الكليَّةِ لعامٍ واحدٍ أيضاً في المرضى الذين يعانونَ من نقصِ صوديومِ الدَّمِ: 22.5% مقابل 68.7%، وكذلك متوسِّطُ مدَّةِ البقيا الكليَّةِ: 8.3 شهر مقابل 32.8 شهر (P <0.0001).

خَلُصَت الدِّراسةُ إلى ارتباطِ انخفاضِ مستوى صوديومِ الدَّمِ مع شدَّةِ التَّشمُّعِ. كانَ نقصُ صوديومِ الدَّمِ عاملاً إنذاريًّاً سلبيًّاً مرتبطاً بزيادةِ معدَّلِ الوفيَّاتِ على المدى القصير.

2- دراسةُ Cardenas [16]

عنوانُ الدِّراسةِ:

Hyponatremia influences the outcome of patients with acute-on-chronic liver failure: an analysis of the CANONIC study

وهي دراسةٌ تحليليَّةٌ أجراها Andres Cardenas وزملاؤهُ في إسبانيا ونُشِرَت عام 2014 في مجلَّةِ Critical Care. كانت الدِّراسةُ تحليلاً لقاعدةِ بياناتِ CANONIC لـــ Chronic Liver Failure Consortium بهدفِ تقويمِ ما إذا كانَ لنقصِ صوديومِ الدَّمِ قيمةٌ إنذاريَّةٌ في مرضى قصورِ الكبدِ الحادِّ على أرضيَّةِ المزمنِ (acute–on–chronic liver failure) (ACLF)، وهي متلازمةٌ تتميَّزُ بانكسارِ معاوضةٍ حادٍّ للتَّشمُّعِ، وقصورٍ عضويٍّ، وارتفاعِ معدَّلِ الوفيَّاتِ على المدى القصير.

شملتِ الدِّراسةُ 1341 مريضاً مُتتالياً ممَّن قُبِلوا في 29 مركزاً أوروبيًّاً يعانونَ من انكسارِ معاوضةٍ حادٍّ للتَّشمُّع (بما في ذلكَ الحبن، أو النَّزفِ الهضمي، أو الاعتلال الدِّماغي الكبدي، أو الإنتانِ الجرثومي)، مع أو بدونِ ACLF مرافقٍ. من بين 301 مريض مع ACLF، عانى 24.3% من نقصِ صوديومِ الدَّمِ عندَ القبولِ مقارنةً بـ 12.3% من 1040 مريضاً بدون ACLF (P<0.001).

كانت درجةُ MELD، ومشعرُ Child–Pugh، ومشعرُ SOFA أعلى إحصائيًّاً في مرضى ACLF مع نقصِ صوديومِ الدَّمِ مقارنةً بغياب نقصِ الصوديوم. كان نقصُ صوديومِ الدَّمِ (عند القبولِ أو في أثناءِ الاستشفاءِ) عاملاً تنبُّئيًّاً للبقيا في مرضى التَّشمُّعِ سواءً مع ACLF أو بدونهِ. وُجِدَ أنَّ لنقصَ صوديومِ الدَّمِ وACLF تأثيرٌ مُستقلٌ على البقيا لمدَّةِ 90 يوماً بعدَ ضبطِ عواملِ الإرباكِ المُحتَملةِ.

ضاعفَ نقصُ صوديومِ الدَّمِ في المرضى الذين لا يعانون من ACLF من خطرِ الوفاةِ تقريباً (الخطر النسبي 1.81) لمدَّةِ 90 يوماً. ومعَ ذلكَ، عندَ وجودِ ACLF ونقصِ صوديومِ الدَّمِ كانَ الخطرُ النِّسبي للوفاةِ لـ 90 يوماً أعلى إحصائيًّاً (6.85) مقارنةً بالمرضى بدونِ ACLF وبدونِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ.

خلُصَت الدِّراسةُ إلى أنَّ نقصَ صوديومِ الدَّمِ عاملٌ تنبؤيٌّ مستقلٌّ للبقيا في مرضى قصورِ الكبد الحادِّ على أرضيَّةِ المزمن (ACLF). في التَّشمُّعِ، تعتمدُ نتائجُ مرضى ACLF على ترافقهِ بنقصِ صوديومِ الدَّمِ.

3- دراسةُ Chaudhary [17]

عنوانُ الدِّراسةِ:

Dysnatremia in patients with chronic liver disease: a cross-sectional observational study

وهي دراسةٌ مقطعيَّةٌ-مُستعرضةٌ أجراها Ram Dev Chaudhary وزملاؤهُ في نيبال، ونُشرَت عام 2022 في مجلَّةِ International Journal of Advances in Medicine. كانَ الهدفُ من الدِّراسةِ تقويمَ مستوياتِ صوديومِ الدَّمِ لدى مرضى الدَّاءِ الكبدي المزمنِ وتحديدَ علاقتهِ مع شدَّةِ المرضِ.

شملتِ الدِّراسةُ 96 مريضاً بالغاً مُصاباً بالدَّاءِ الكبدي المزمنِ وقِيسَت مستوياتُ شواردِ المصلِ لديهم. قُوِّمَت شدَّةُ المرضِ الكبدي باستخدامِ درجةِ Child Pugh ودرجةِ MELD. صُنِّفَ المرضى وفقاً لمستوى صوديومِ الدَّمِ إلى ثلاثِ مجموعاتٍ:

- المجموعةُ A: مستوياتُ صوديومِ المصل ≥ 130 ميلي مكافئ/لتر
- المجموعةُ B: مستوياتُ صوديومِ المصل ما بين 131 إلى 135 ميلي مكافئ/لتر
- المجموعةُ C: مستوياتُ صوديومِ المصل ≤ 136 ميلي مكافئ/لتر

وُجِدَ أنَّ الاعتلالَ الدِّماغيَّ الكبديَّ ($p<0.01$)، والمتلازمةَ الكبديَّةَ الكلويَّةَ ($p<0.01$)، واعتلالَ التَّخثُّرِ ($p<0.01$) أكثرُ شيوعاً إحصائيَّاً بين مرضى المجموعة A، مقارنةً بالمرضى من المجموعةِ B أو C. كان متوسِّطُ MELD ودرجةِ Child Pugh والوفيَّاتِ أعلى إحصائيَّاً بين مرضى المجموعة A.

خلصت الدِّراسةُ إلى أنَّ مرضى الدَّاءِ الكبدي المزمنِ الذين يعانونَ من انخفاضِ مستوياتِ صوديومِ الدَّمِ لديهم درجةُ MELD ودرجةِ Child Pugh أعلى بكثيرٍ. يرتبطُ انخفاضُ مستوياتِ صوديومِ الدَّمِ بمرضٍ كبديٍّ أكثرَ شدَّةً واختلاطاتٍ أكبرَ وزيادةً في الوفيَّاتِ. نتيجةً لذلكَ، يؤكِّدُ الباحثونَ في هذهِ الدِّراسةِ على فحصِ مستوياتِ صوديومِ الدَّمِ بشكلٍ مُتكرِّرٍ في المرضى الذين يعانونَ من الدَّاءِ الكبدي المزمنِ.

4- دراسةُ Barakat [18]

عنوانُ الدراسةِ:

Impact of hyponatremia on frequency of complications in patients with decompensated liver cirrhosis

وهي دراسةٌ استقباليَّةٌ أجراها Ashraf Abd El-Khalik Barakat وزملاؤهُ في مصر ونُشرَت عام 2015 في مجلَّةِ Electronic Physician. كانَ الهدفُ من الدِّراسةِ تقويمَ تأثيرِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ على حدوثِ كلٍّ من الاختلاطاتِ المُرتبطةِ بالكبدِ، وسوءِ الوظيفةِ القلبيَّةِ الوعائيَّةِ الهيموديناميكيَّةِ.

شملتِ الدِّراسةُ 74 مريضاً يعانون من التَّشمُّعِ. قُسِّمَ المرضى إلى ثلاثِ مجموعاتٍ وفقاً لمستوى صوديومِ الدَّمِ كما يلي:

- المجموعةُ الأولى: صوديومُ المصل أعلى من 135 ميلي مكافئ/لتر (30 مريض)
- المجموعةُ الثانيةُ: صوديومُ المصل ما بين 125 و135 ميلي مكافئ/لتر (24 مريض)
- المجموعةُ الثالثةُ: صوديومُ المصل أقلُّ من 125 ميلي مكافئ/لتر (20 مريض)

أُجريَ الفحصُ السَّريريُّ، والتَّحاليلُ المخبريَّةُ، والأشعَّةُ السِّينيَّةُ للصَّدرِ، وتخطيطُ القلبِ الكهربائيِّ، وإيكو البطن، وإيكو القلب لجميعِ المرضى.

وُجدَ نقصُ صوديومِ الدَّمِ في 59.46% من مرضى التَّشمُّعِ، وأظهرَ هؤلاءِ المرضى زيادةً مهمَّةً إحصائيَّاً في درجةِ MELD، والوصلةِ QTc، والمقاومةِ الوعائيَّةِ الرئويَّةِ (Pulmonary vascular resistance) (PVR)، وقابليَّةِ انخماصِ الوريدِ الأجوفِ السُّفلي (inferior vena cava collapsibility) (IVC)، وانخفاضِ المقاومةِ الوعائيَّةِ الجهازيَّةِ، وقطرِ الوريدِ الأجوفِ السُّفلي. كذلكَ كانَ كلٌّ من الاعتلالِ الدِّماغي، والحبن، والقصورِ الكلوي، والاختلاطاتِ الإنتانيَّةِ، وانصبابِ الجنبِ أكثرَ شيوعاً إحصائيَّاً عند مرضى التَّشمُّعِ مع نقصِ صوديومِ الدَّمِ.

خلصت الدّراسةُ إلى أنَّ نقصَ صوديومِ الدَّمِ في التَّشمُّعِ أكثرُ شيوعاً في سوءِ الوظيفةِ القلبيَّةِ الوعائيَّةِ الشَّديدِ ويرتبطُ بزيادةِ خطرِ الإصابةِ بالاعتلالِ الدِّماغي الكبدي، والحبن، ودرجاتِ شدَّةِ المرضِ ،والقصورِ الكلوي، والاختلاطاتِ الإنتانيَّةِ، وانصبابِ الجنبِ.

5- دراسةُ Nareddy [19]

عنوانُ الدراسةِ:

Clinical Significance of Serum Sodium Levels in Liver Cirrhosis: A Cross-sectional Observational Study

وهي دراسةٌ مقطعيَّةٌ-مستعرضةٌ رقابيَّةٌ أجراها Sandeep Reddy Nareddy وزملاؤهُ في الهندِ ونُشرَت عام 2020 في مجلَّةِ Journal of Clinical and Diagnostic Research. هدفت الدِّراسةُ إلى تحديدِ ارتباطِ مستوياتِ صوديومِ الدَّمِ بشدَّةِ التَّشمُّعِ واختلاطاتهِ.

شملت هذهِ الدِّراسةُ 95 مريضاً من البالغين الذين شُخِّصت إصابتُهم بالتَّشمُّعِ بين عامي 2016 و2018 وقُبلوا في المستشفى. قوِّمَت مستوياتُ صوديومِ الدَّمِ عندَ القبول ورُبِطت بدرجةِ Child Pugh واختلاطاتِ التَّشمُّعِ.

بلغَ متوسِّطُ عمرِ المرضى 48.4 ± 11.8 سنةٍ وكانت غالبيَّةُ المرضى في الفئةِ العمريَّةِ 41-50 سنة (35.8%). لوحِظَ نقصُ صوديومِ الدَّمِ (≥130 ميلي مكافئ/لتر) لدى 34.7% من المرضى. من بين المرضى الذين عانوا من نقصِ صوديومِ الدَّمِ، كان 87.9% في الفئةِ C من تصنيفِ Child Pugh. كان ارتباطُ نقصِ صوديومِ الدَّمِ مع الفئةِ C من تصنيفِ Child Pugh مهمَّاً إحصائيّاً (نسبة أرجحيَّة: 3.987، p=0.029).

وُجِدَ ارتباطٌ إيجابيٌّ بين مستوياتِ صوديومِ الدَّمِ المُنخفضةِ (≥130 ميلي مكافئ/لتر) والاختلاطاتِ مثلَ التهابِ البريتوان الجرثومي العفوي (نسبة أرجحيَّة: 4.667، P=0.004) والمتلازمةِ الكبديَّةِ الكلويَّةِ (نسبة أرجحيَّة: 5.357، P=0.034).

خَلُصَت الدِّراسةُ إلى أنَّ انخفاضَ مستوياتِ صوديومِ الدَّمِ في التَّشمُّعِ ذو ارتباط إيجابيٍّ بشدَّةِ المرضِ، والمتلازمةِ الكبديَّةِ الكلويَّةِ، والتهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي.

ثامناً: مكوّناتُ البحث

يتكوَّنُ البحثُ من ثلاثةِ أبوابٍ:

البابُ الأوَّلُ: القسمُ التَّمهيدي.

البابُ الثاني: القسمُ النظريُّ، ويتحدَّثُ عن الإطارِ النَّظري لموضوعِ الدراسةِ، وعنِ التَّعريفاتِ الأساسيَّةِ ليكونَ لدى القارئِ الإلمامُ الكاملُ، ويتكوَّنُ هذا الجزءُ من أربعةِ فصولٍ:

- **الفصلُ الأوَّلُ، مقدِّمةٌ عن التَّشمُّعِ:** ويتحدَّثُ عن تعريفِ المرضِ ،ووبائيَّاتِ انتشارِهِ ،وعبئِهِ على الصَّحَّة. يعرضُ الفصلُ المسبِّبات الشَّائعةَ وغيرَ الشَّائعةِ للتَّشمُّعِ وتصنيفَ التَّشمُّع. يتحدَّثُ الفصلُ أيضاً عن التَّظاهراتِ السَّريريَّةِ للتَّشمُّعِ من ناحيةِ الأعراضِ وموجوداتِ الفحصِ السَّريري.
- **الفصلُ الثَّاني، الموجوداتُ المخبريَّةُ والتَّصويريَّةُ، والتَّشخيصُ:** يتحدَّثُ عن النتائجِ المخبريَّةِ التي يمكن مشاهدتها في مرضى التَّشمُّعِ بوصفها اختباراتِ وظائفِ الكبدِ، والاختباراتِ الكيميائيَّةِ المصليَّةِ، والشُّذوذاتِ الدَّمويَّةِ، وغيرها من الاضطراباتِ المخبريَّة. يشرحُ الفصلُ أيضاً عن الدِّراساتِ التصويريَّةِ في التَّشمُّعِ كالتَّصويرِ بالأمواجِ فوقِ الصَّوتيَّةِ، والتَّصويرِ المقطعيّ المُحوسَبِ، والتَّصويرِ بالرَّنينِ المغناطيسي، وغيرها. يشرحُ الفصلُ كذلك منهجيَّةَ تشخيصِ التَّشمُّعِ ودورَ خزعةِ الكبدِ.
- **الفصلُ الثَّالثُ، اختلاطاتُ التَّشمُّعِ، والتَّدبيرُ العامُّ، والإنذارُ:** يتحدَّثُ بالتفصيل عن اختلاطاتِ التَّشمُّعِ والخطوطِ الرَّئيسيَّةِ لتدبيرِ مرضى التَّشمُّعِ مثلَ إبطاءِ أو عكسِ ترقّي المرضِ الكبدي، والوقايةِ من الأذيَّاتِ المُتراكبةِ على الكبدِ، وتحديدِ الأدويةِ التي تتطلَّبُ تعديلَ جُرعاتها أو التي يجبُ تجنُّبها تماماً، وتدبيرِ الأعراضِ والشُّذوذاتِ المخبريَّةِ، والوقايةِ من اختلاطاتِ التَّشمُّعِ وتحديدِها وعلاجِها في حالِ حدوثها، وتحديدِ مدى ملاءمَةِ زراعةِ الكبدِ والتَّوقيتِ الأمثلِ. كذلكَ يتحدَّثُ هذا الفصلُ عن المشعراتِ الإنذاريَّةِ في التَّشمُّعِ، والنَّماذجِ التنبؤيَّةِ مثلَ مشعرِ Child–Pugh ومشعرِ MELD.
- **الفصلُ الرَّابعُ، نقصُ صوديومِ الدَّمِ في التشمُّع:** يتحدَّثُ عن نقصِ صوديومِ الدَّمِ عموماً وفي التَّشمُّعِ بشكلٍ خاصّ. يشرحُ الفصلُ الآليَّةَ الإمراضيَّةِ لحدوثِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ في التَّشمُّع والتَّداعياتِ السَّريريَّةِ لنقصِ صوديومِ الدَّمِ في التَّشمُّع. يعرضُ الفصلُ الخطوطَ الرَّئيسيَّةَ في المقاربةِ العلاجيَّةِ لنقصِ صوديومِ الدَّمِ في التَّشمُّع.

البابُ الثَّالثُ: القسـمُ العمليُّ، وهو الإطارُ العمليُّ للدِّراسـةِ والخططُ التي اتُّبِعَت خلالَ مدَّةِ الدِّراسـةِ للوصولِ إلى النَّتائجِ في هذا البحثِ، ويتكوَّنُ هذا الجزءُ من أربعةِ فصولٍ:

- **الفصـلُ الأوَّلُ، هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائِهِ:** ويحوي خلفيَّةَ البحثِ وأهميَّتَهُ، وهدفَ البحث، وموادَّ وطُرُقَ البحثِ (تصـميمَ الدِّراسـةِ، وعيّنةَ البحثِ، ومعاييرَ الاشـتمالِ والاسـتبعادِ، وطريقةَ العملِ وكذلكَ الدِّراسـةَ الإحصـائيَّةَ المُتَّبعَةَ،، ونموذجَ الموافقةِ المُسـتنيرةِ، والاسـتمارةَ التي استُخدِمت في البحث).
- **الفصلُ الثَّاني، نتائجُ البحثِ:** ويحوي عرضاً للنَّتائجِ الإحصائيَّةِ.
- **الفصلُ الثَّالثُ، المُناقشةُ والمقارنةُ مع الدِّراساتِ العالميَّةِ:** ويحوي مراجعةً للنتائجِ التي توصَّلُ إليها، ومقارنتُها مع نتائجِ الدِّراساتِ العالميَّةِ المُشابهةِ.
- **الفصلُ الرَّابعُ، الاستنتاجاتُ والمُحدِّداتُ والتَّوصياتُ:** ويحوي خلاصـةَ نتائجِ البحثِ والصُّعوباتِ في الدِّراسةِ أو عيوبها، والمُقترحاتِ المستقبليَّةَ لإجراءِ دراساتٍ حول هذا الموضوع لاحقاً.

البابُ الثَّاني: القسمُ النَّظري

يتكوَّن هذا البابُ من أربعةِ فصولٍ:

1- **الفصل الأوَّل:** مقدِّمةٌ عن التَّشمُّعِ

2- **الفصلُ الثَّاني:** الموجوداتُ المخبريَّةُ والتَّصويريَّةُ، والتَّشخيصُ

3- **الفصلُ الثالثُ:** اختلاطاتُ التَّشمُّعِ، والتَّدبيرُ العامُّ، والإنذارُ

4- **الفصلُ الرَّابعُ:** نقصُ صوديومِ الدَّمِ في التشمُّع

الفصلُ الأوَّلُ: مقدِّمةٌ عن التَّشمُّعِ

1-1-تعريفٌ:

يُمثّلُ التَّشـــمُّعُ (cirrhosis) مرحلةً متأخّرةً من تليُّفٍ كبديٍّ مُترقٍّ يتميّزُ بتخرُّبِ بُنيةِ الكبدِ الطبيعيَّةِ وتحوُّلِها إلى عقيداتٍ غيرِ طبيعيةٍ بنيويًّا. يُعدُّ التَّشـمُّعُ غيرَ عكوسٍ في مراحلهِ المتقدِّمةِ والتي يكونُ فيها الخيارُ العلاجيُّ الوحيدُ هو زرعُ الكبدِ. ومعَ ذلكَ، فقد وُثِّقَ التَّشـــمُّعُ العكوسُ (في مراحلهِ المبكّرةِ) في العديدِ من أشكالِ الأمراضِ الكبديَّةِ بعدَ علاجِ السَّببِ المُستبطِنِ. قد يحدثُ ترقّي الأذيَّةِ الكبديَّةِ إلى تشمُّعٍ على مدى أسابيعَ إلى سنواتٍ. في الواقعِ، قد يُعاني مرضـى التهاب الكبد C من التهاب كبدٍ مزمنٍ لمدَّةٍ تصلُ إلى 40 سنةٍ قبلَ أن يتطوَّرَ لديهم تشمُّعٌ [1].

يُسبِّبُ التَّشمُّعُ عبئاً هائلاً على اقتصادِ الصَّحَّةِ. تشيرُ بياناتٌ من الولاياتِ المتَّحدةِ إلى أنَّ هذا المرضَ مسؤولٌ عن 150.000 حالةِ دخولٍ إلى المستشفى سنويًّا ويتسبَّبُ في تكلفةٍ سنويَّةٍ تبلغُ أربعةَ مليارات دولارٍ. في أوروبا، قد تصلُ التَّكاليفُ إلى 664.77 يورو لكلِّ مريضٍ شهريًّا بسبب هذا المرض [20] [21]. التشمّعُ هو سببٌ متزايدٌ للمراضةِ والوفيَّاتِ في البلدانِ الأكثرِ تقدّماً. هو السَّببُ الرَّابعُ عشرَ من حيثِ الشُّيوعِ للوفاةِ بين البالغين في جميعِ أنحاءِ العالمِ ولكنّهُ السَّببُ الرَّابعُ في وسطِ أوروبا والتَّاسعُ في الولاياتِ المتَّحدةِ [2]، ينتجُ عن التشـــمُّعِ ســـنويًّا 1.3 مليون حالةِ وفاةٍ في جميعِ أنحاءِ العالمِ [3]. يُعدُّ التَّشمُّعُ الاستطبابَ الرَّئيسي لـــ 5500 عمليَّةِ زرعِ كبدٍ كلَّ عامٍ في أوروبا. الأسبابُ الرئيسيَّةُ للتشمُّعِ في البلدان المتقدِّمةِ هي الخمجُ بفيروس التهاب الكبد C، وإدمانُ الكحول، وعلى نحو متزايدٍ، الداءُ الكبديُّ غيرُ الكحوليّ. الخمجُ بفيروسِ التهابِ الكبدِ B هو السَّـببُ الأكثرُ شـيوعاً للتشـمُّعِ في أفريقيا جنوبِ الصَّـحراءِ ومعظمِ أجزاءِ آسـيا. يَصـعبُ تقييمُ انتشـارِ التشـمُّعِ وربُّما يكون أعلى ممَّا تمَّ الإبلاغُ عنهُ، لأنَّ المراحلَ الأوّليَّةَ غيرُ عرضـيَّةٍ، فلا يُشـخَّص فيها المرضُ. قُدِّرَ انتشـارُ التَّشـمُّعِ بـــ 0.3% في برنامج المَسـحِ الفرنسـي، وكان معدَّلُ الحدوثِ السـنوي 15.3 – 132.6 لكلِّ 100 ألف شـخصٍ في الدِّراسـات في المملكة المتَّحدةِ والسويد [2].

الحبنُ هو أكثرُ اختلاطاتِ التشـمُّعِ شـيوعاً، ويترافقُ بمعدَّلِ وفيَّاتٍ سـنويَّةٍ يبلغ 20%. تتسـبَّبُ الأخماجُ في نسـبةِ وفاةٍ تبلغُ 30% في خلالَ شـهرٍ واحدٍ و30% أخرى في غضـونِ عامٍ واحدٍ. أشـيعُ الأخماجِ تشـخيصـاً هي التهابُ البريتوان الجرثومي العفوي، وأخماجُ السَّـبيلِ البولي، وذاتُ الرئةِ، وأخماجُ الجلدِ. تحدثُ دوالي المري في 30 –70% من مرضـى التَّشـمُّعِ، مع خطرِ حدوثِ نزفٍ بنسـبةِ 12%

سـنويَّاً. عندما يحدثُ النَّزفُ، قد يكون قاتلاً مع معدَّلِ وفيَّاتٍ لا يقلُّ عن 20% في غضـونِ 6 أسـابيعٍ. يعدُّ تطوُّرُ الاعتلال الدَّماغي الكبدي علامةً تنذرُ بالسُّوءِ في التَّشمُّعِ؛ نظراً لأنَّ معدَّلَ الوفيَّاتِ المصاحبِ لهُ يصلُ إلى 64% في السَّنةِ. من الاختلاطاتِ الأخرى سرطانُ الخليَّةِ الكبديَّةِ، الذي يُشخَّصُ في أكثر من 70% من الحالات كورمٍ غيرِ قابلٍ للاستئصالِ مع معدَّلِ بقيا سنويَّةٍ بدونِ علاج سنويَّاً يبلغُ 29% [23].

2-1-مُسبّاتُ التَّشمُّعِ والتَّصنيفُ:

هناكَ أسـبابٌ عديدةٌ لأمراضِ الكبدِ التي يمكن أن تؤدِّي إلى التَّشـمُّعِ، إمَّا عن طريقِ التَّسـبُّبِ في التهابِ الكبدِ المزمنِ أو الرُّكودِ الصَّـفراوي. الأسـبابُ الأكثرُ شـيوعاً للتَّشـمُّعِ في الولاياتِ المتَّحدةِ الأمريكيَّةِ هي التهابُ الكبدِ C، وأمراضُ الكبدِ المرتبطةُ بالكحولِ، وأمراضُ الكبدِ غيرُ المرتبطةِ بالكحولِ، التي شـكَّلت معاً ما يقربُ من 80% من المرضى في قائمةِ انتظارِ زراعةِ الكبدِ بين عامي 2004 و2013 [24].

في البلدانِ المُتقدِّمةِ، تشملُ الأسبابُ الشَّائعةُ للتَّشمُّعِ ما يلي [25]:

- التهابُ الكبدِ الفيروسي المزمن (التهاب الكبد B، C)
- أمراضُ الكبدِ المرتبطةُ بالكحولِ
- داءُ ترسُّبِ الأصبغةِ الدَّمويَّةِ (Hemochromatosis)
- مرضُ الكبدِ الدُّهني غيرِ الكحولي (non-alcoholic fatty liver disease) (NAFLD)

تشملُ الأسبابُ الأقلُّ شيوعاً ما يلي:

- التهابُ الكبدِ المناعي الذَّاتي
- التَّشمُّعُ الصَّفراويُّ البدئيُّ والثَّانويُّ
- التهابُ الطُّرقِ الصَّفراويَّةِ المُصلِّبُ البدئيُّ
- الأدوية (مثلَ الميثوتريكسات وإيزونيازيد)
- داءُ ويلسون
- عوزُ ألفا-1 أنتي تريبسين
- الدَّاءُ الزُّلاقي
- قِلَّةُ الأقنيَّةِ مجهولةُ السَّببِ في مرحلةِ البلوغِ (Idiopathic adulthood ductopenia)
- مرضُ الكبدِ الحبيبومي

- التَّليُّفُ البابيُّ مجهولُ السَّببِ
- مرضُ الكبدِ مُتعدِّدُ الكيساتِ
- الإنتانُ (مثل داءِ البروسيلات، والزهري، وداءِ المُشوَّكات)
- قصورُ القلبِ الأيمنِ
- توسُّعُ الشُّعيراتِ الدَّمويَّةِ الوراثيُّ النَّزفيُّ
- المرضُ الوريديُّ الانسداديُّ

صُنِّفَ التَّشمُّعُ تاريخيَّاً من النَّاحيةِ الشَّكليَّةِ على أنَّهُ صغيرُ العُقيداتِ (micronodular)، أو كبيرُ العُقيداتِ (macronodular)، أو مُختَلَطٌ [26]. يُعتقَدُ أنَّ التَّشمُّعَ صغيرَ العُقيداتِ، الذي يَتَّسمُ بالعُقيداتِ التي يقلُّ قطرُها عن 3 مم، ناتجٌ عن الكحولِ، وداءِ ترسُّبِ الأصبغةِ الدَّمويَّةِ، والأسبابِ الصَّفراويَّةِ للتَّشمُّعِ، وانسدادِ الجريانِ الوريدي الكبدي. يُعتقَدُ أنَّ التَّشمُّعَ كبيرَ العُقيداتِ، الذي يتميَّزُ بالعُقيداتِ ذاتِ الأحجامِ المُختلفةِ التي يزيدُ حجمُها عن 3 مم، ثانويٌّ لالتهابِ الكبدِ الفيروسي المزمنِ.

وعلى الرُّغمِ من أهميَّتِهِ من منظورٍ تَاريخيٍّ، إلا أنَّ لنظامَ التَّصنيفِ الشَّكلي (المورفولوجي) عددٌ من القيودِ لذا تُخلّى عنهُ إلى حدٍّ كبيرٍ. أوَّلاً، هو غيرُ نوعيٍّ نسبيَّاً فيما يتعلَّقُ بالمُسبِّباتِ. ثانياً، قد يتغيَّرُ المظهرُ المورفولوجيُّ للكبدِ مع تقدُّم المرضِ الكبدي. عادةً ما يتطوَّرُ التَّشمُّعُ صغيرُ العُقيداتِ إلى التَّشمُّعِ كبيرِ العُقيداتِ [27]. ثالثاً، الواسماتُ المصليَّةُ المُتاحةُ اليوم أكثرُ نوعيَّةً من المظهرِ المورفولوجي للكبدِ لتحديدِ مُسبِّباتِ التَّشمُّعِ. ومثالٍ على ذلكَ، فإنَّ أضدَّادَ الميتوكوندريا لها نوعيَّةٌ بنسبةِ 98% لالتهابِ الطُّرقِ الصَّفراويَّةِ البدئي [28]. أخيراً، لا يمكنُ إجراءُ تقويمٍ دقيقٍ لمورفولوجيا الكبدِ إلَّا في الجراحةِ، أو تنظيرِ البطنِ، أو تشريحِ الجثَّةِ، بينما في الممارسةِ السَّريريَّةِ الحاليَّةِ توجدُ وسائلٌ أقلُّ غزواً لتشخيصِ المسبِّباتِ.

3-1- التَّظاهرُ السَّريريُّ للتَّشمُّعِ:

3-1-1- الأعراضُ:

قد يكونُ مرضى التَّشمُّعِ المعاوضِ بدونِ أعراضٍ أو قد يُبلغونَ عن أعراضٍ غيرِ نوعيَّةٍ، مثلَ فقدانِ الشَّهيَّةِ، وفقدانِ الوزنِ، والضَّعفِ، والتَّعبِ. قد يتظاهرُ مرضى التَّشمُّعِ غيرِ المعاوضِ باليرقانِ، والحكَّةِ،

وعلاماتِ نزفِ الجهاز الهضـــمي العلوي (الإقياء الدَّموي، التغوُّط الزفتي، التغوُّط المدمَّى)، وانتفاخٍ في البطنِ من الحبنِ، أو تخليطٍ ذهنيٍّ بســببِ الاعتلالِ الدِّماغي الكبدي. قد يعاني مرضـــى التَّشـــمُّعِ من تقلُّصاتٍ عضليَّةٍ يمكنُ أن تكونَ شديدةً [29].

يجب أن يُسألَ المرضـى عن التَّعبِ، وسـهولةِ التَّكدُّمِ، ووذمةِ الأطرافِ السُّفليَّةِ، والحمَّى، وفقدانِ الوزنِ، والإسـهالِ، والحكَّةِ، وزيادةِ مُحيطِ البطنِ، والتَّخليطِ الذِّهني، أو اضـطِّراباتِ النَّومِ (ربما تشـيرُ إلى اعتلالٍ دماغيٍّ). قد يكونُ سـببُ الإسـهال لدى مرضـى التَّشـمُّعِ متعدِّدَ العواملِ (على سـبيل المثال، التَّغيُّراتُ في حركـةِ الأمعـاءِ الـدَّقيقـةِ، وفرطُ النُّمو الجرثومي في الأمعـاءِ الـدَّقيقـةِ، والتَّغيُّراتُ في نفوذيَّـةِ الأمعاءِ ونقصِ الحمضِ الصَّفراوي) [30].

عندَ النِّساءِ، يكونُ انقطاعُ الإباضـةِ المزمنِ شائعاً، قد يَظهرُ على شكلِ انقطاعِ الطَّمثِ أو نزفٍ طمثيٍّ غيرِ مُنتظَمٍ. قد تكونُ بعضُ الشذوذاتِ ناتجةً عن اختلافاتٍ في مستوياتِ هرمونِ التستوستيرون، والإسـتراديول، والبرولاكتين، والهرمون الملوتن (luteinizing hormone) (LH) في مريضـاتِ التَّشـمُّعِ مقارنةً بالشَّواهدِ [29].

قد يُصـابُ مرضـى التَّشـمُّعِ الرِّجالُ بقصـورِ الغددِ التَّناسـليَّةِ. يتجلَّى ذلكَ في الضَّـعفِ الجنسـي، والعقمِ، وفقدانِ الدَّافعِ الجنسـي، وضـمورِ الخصـيةِ. يشـاهَدُ ذلكَ غالباً في مرضـى التشـمُّعِ الكحولي وداءِ ترسُّـــبِ الأصـــبغةِ الدَّمويَّةِ. يبدو أنَّ هناكَ أكثرَ من آليَّةٍ واحدةٍ مُتورِّطةٍ. في بعضِ الحالاتِ، يبدو أنَّ إصـــابةَ الغددِ التَّناســليَّةِ الأوَّليَّةِ أكثرَ بروزًا، كما هو مقترحٌ من خلالِ زيادةِ التَّركيزاتِ المصـــليَّةِ للهرمون المُنبِّه للجُريب (follicle stimulating hormone) (FSH) والهرمون الملوتن (LH)، بينما في حالاتٍ أخرى، يبدو أنَّ لتثبيطِ وظيفةِ الوطاءِ أو النُّخامى دوراً أســاســيّاً، كما هو مقترحٌ من خلالِ تركيزاتِ LH المصليَّةِ غيرِ المرتفعةِ. قد تسهمُ التَّأثيراتُ السَّامَّةُ للكحولِ أو الحديدِ أيضاً في تَطوُّرِها [29].

قد يعاني مرضـــى التَّشـــمُّعِ أيضـــاً من مجموعةٍ متنوِّعةٍ من العلاماتِ والأعراضِ التي تعكسُ الدَّورَ المحوريَّ للكبدِ في توازنِ العديدِ من وظائفِ الجســمِ المُختلفةِ. إضـــافةً إلى ذلك، قد يكون لديهم مظاهرٌ تتعلَّقُ بالسَّببِ الكامنِ وراءَ التَّشمُّعِ مثلَ وجودِ الغلوبولينـاتِ القريَّةِ في الدَّمِ (cryoglobulinemia) النَّاتجِ عن التهابِ الكبدِ C، أو الدَّاءِ السُّكري واعتلالِ المفاصـلِ في مرضـى داءِ ترسُّـبِ الأصـبغةِ الدَّمويَّةِ، أو الأمراضِ المناعيَّةِ الذَّاتيَّةِ خارجَ الكبدِ (مثلَ فقرِ الدَّمِ الانحلالي أو التهابِ الدَّرقِ) في مرضـــى التهابِ الكبدِ المناعي الذَّاتي [29].

3-1-2- الفحصُ السَّريريُّ:

وُصِفَ عددٌ من الموجوداتِ الجسديَّةِ في مرضى التَّشمُّعِ، بما في ذلكَ اليرقانُ، والعنكبوتُ الوعائيُّ، والتَّثدي، والحبنُ، وضخامةُ الطُّحالِ، والحمامى الرَّاحيَّةُ، وتبقرُطُ الأصابعِ، والارتعاشُ الخافقُ.

- **انخفاضُ ضغطِ الدَّمِ:**

مع تقدُّمِ التَّشمُّعِ، غالباً ما يُعاني المرضى من انخفاضٍ في متوسِّطِ ضغطِ الدَّمِ [31]. يسهمُ الانخفاضُ في متوسِّطِ الضَّغطِ الشَّرياني في تطوُّرِ المُتلازمةِ الكبديَّةِ الكلويَّةِ وهي مؤشِّرٌ مُهمٌّ للبقيا.

- **الموجوداتُ الجلديَّةُ:**

كثيراً ما يطوِّرُ مرضى التَّشمُّعِ اليرقانَ والعنكبوتَ الوعائيَّ. اليرقان هو لونٌ أصفرٌ للجلدِ والأغشيةِ المخاطيَّةِ ينتجُ عن زيادةِ البيليروبين في الدَّمِ.لا يمكنُ اكتشافهُ عادةً حتَّى يزيدَ البيليروبين من 2 إلى 3 مغ/دل. قد يتسبَّبُ فرطُ بيليروبين الدَّم أيضاً في ظهورِ البولِ داكناً [32].

العنكبوتُ الوعائيُّ (spider angiomata) (يُشارُ إليهِ أيضاً باسمِ توسُّعِ الشَّعيراتِ العنكبوتي) عبارةٌ عن آفاتٍ وعائيَّةٍ تتكوَّنُ من شريانٍ مركزي مُحاطٍ بعددٍ من الأوعيةِ الصَّغيرةِ. توجد في أغلب الأحيانِ على الجذعِ، والوجهِ، والأطرافِ العلويَّةِ. لا تُفهَمُ الآليَّةُ المرضيَّةُ للعنكبوتِ الوعائي بشكلٍ كاملٍ، لكن يُعتَقَدُ أنَّهُ ناتجٌ عن تغيُّراتٍ في استقلابِ الهرموناتِ الجنسيَّةِ [32]. العنكبوتُ الوعائيُّ المُكتَسبُ ليس خاصاً بالتَّشمُّعِ لأنَّهُ يُشاهَدُ أيضاً أثناءَ الحملِ وفي المرضى الذين يعانونَ من سوءِ التَّغذيَةِ الشَّديدِ.

- **الموجوداتُ بفحص الصَّدر:**

يُشاهَدُ التَّثدِّي عندما يصلُ إلى ثلثي مرضى التَّشمّعِ. قد يُطوِّرُ الرِّجالُ أيضاً سماتٍ أخرى تعكسُ التَّأنيثَ، مثلَ فقدانِ شعرِ الصَّدرِ أو الإبطِ وانعكاسِ نمطِ شعرِ العانة الذَّكري الطَّبيعي. يُعرَّفُ التَّثدي من النَّاحيةِ النَّسيجيَّةِ على أنَّهُ تكاثرٌ حميدٌ للأنسجةِ الغديَّةِ للثدي الذَّكري ويشخَّصُ عندَ الفحصِ على أنَّهُ كتلةٌ مجسوسةٍ من الأنسجةِ (عادةً ما تكونُ أسفلَ الحلمةِ) [29].

- **الموجوداتُ البطنيَّةُ:**

تشملُ الموجوداتُ بفحصِ البطنِ ضخامةَ الكبدِ، وضخامةَ الطُّحالِ، والحبن، ورأسَ المدوسة (caput medusae)، ونفخةَ Cruveilhier–Baumgarten.

- الحبن (ascites): هو تراكمُ السَّوائلِ في جوف البريتوان. تشملُ الموجوداتُ الجسديَّةُ في مرضى الحبن انتفاخَ البطنِ، وموجةَ السَّوائلِ، وأصميَّةَ الخاصرةِ بالقرعِ. دقَّةُ الموجوداتِ الجسديَّةِ متغيّرةٌ، تعتمدُ جزئيّاً على كميَّةِ السَّوائلِ الموجودةِ، والتَّقنيَّةِ المُستخدَمةِ لفحصِ المريضِ، والسِّياقِ السَّريري (على سبيل المثال، قد يكونُ الكشفُ أكثرَ صعوبةً في المرضى البدناء). في إحدى الدِّراساتِ، كان عدمُ وجودِ أصميَّةِ الخاصرةِ المؤشِّرَ الأكثرَ دقَّةً ضدَّ وجودِ الحبن. كان احتمالُ وجودِ الحبن أقلَّ من 10% في هؤلاءِ المرضى [29]. ومع ذلكَ، يجب أن يكونَ هناك ما يقربُ من 1500 مل من السَّوائلِ للكشفِ عن أصميَّةِ الخاصرةِ.
- ضخامةُ الكبدِ: قد يتضخَّمُ الكبدُ المُتشمِّعُ أو يكون بحجمهِ الطَّبيعي أو صغيراً. في حينِ أنَّ وجودَ كبدٍ مجسوسٍ قد يشيرُ إلى مرضٍ كبدي، فإنَّ الكبدَ غيرَ المجسوسِ لا يَستبعدُ. عندما يكونُ مجسوساً، يكونُ للكبدِ المُتشمِّعِ قوامٌ ثابتٌ وعقيديٌّ. الكبدُ هو أكبرُ عضوٍ داخليٍّ في الإنسانِ ويمتدُّ عادةً من 21 إلى 23 سم أفقيّاً و14 إلى 17 سم عموديّاً. يختلفُ حجمُ الكبدِ الطَّبيعي وفقاً للجنسِ، والطُّولِ، وهيئةِ الجسمِ [29].
- ضخامةُ الطُّحال: شائعةٌ،ولاسيّما في مرضى التَّشمُّعِ غيرِ الكحولي. يُعتقَدُ أنَّهُ ناتجٌ بشكلٍ أساسيٍّ عن احتقانِ اللُّبِ الأحمرِ النَّاجمِ عن ارتفاعِ ضغطِ الدَّمِ البابي. ومع ذلكَ، لا يرتبطُ حجمُ الطُّحالِ بشكلٍ جيّدٍ بالضُّغوطِ البابيَّةِ، ممَّا يشيرُ إلى تورّطِ عواملٍ أخرى.
- رأسُ المدوسة (caput medusae): عادةً ما تَصُبُّ أوردةُ جدارِ البطنِ السُّفلي في النِّظامِ الحرقفي الفخذي، بينما تَصُبُّ أوردةُ جدارِ البطن العلوي في أوردة جدارِ الصَّدرِ والإبطِ. عندما يحدثُ ارتفاعٌ في ضغطِ الدَّمِ البابي نتيجةً للتَّشمُّعِ، قد ينفتحُ الوريدُ السِّريُّ الذي عادةً ما يُطمَسُ في بدايةِ العمرِ. يُحوَّل الدَّمِ من الجهازِ الوريدي البابي عبرَ الأوردةِ حولَ السُّرَّةِ إلى الوريدِ السري وفي النِّهايةِ إلى أوردةِ جدارِ البطنِ، ما يجعلُها بارزةً.

- **الموجوداتُ العصبيَّةُ:**

يُلاحَظُ الارتعاشُ الخافقُ (asterixis) (حركاتٌ ارتعاشيَّةٌ ثنائيَّةُ الجانبِ ولكن غيرُ متزامنةٍ للأيدي الممدودةِ والظَّهريَّةِ) في المرضى الذين يعانون من الاعتلالِ الدِّماغي الكبدي. يمكن أيضاً رؤيةُ الارتعاشِ الخافقِ في المرضى الذين يعانون من اليوريميا وقصورِ القلبِ الحادِّ [29].

الفصلُ الثَّاني: الموجوداتُ المخبريَّةُ والتَّصويريَّةُ، والتَّشخيصُ

1-2-النَّتائجُ المخبريَّةُ:

يمكنُ مشاهدةُ عددٍ من الشُّذوذاتِ المخبريَّةِ في التَّشمُّعِ، وقد تكون الشُّذوذاتُ المخبريَّةُ أوَّلَ مُؤشِّرٍ على إصابةِ المريضِ بالتَّشمُّعِ. تشملُ الشُّذوذاتُ الشَّائعةُ ارتفاعَ مستوى بيليروبين الدَّمِ، ومستوياتِ ناقلاتِ الأمينِ غيرِ الطَّبيعيَّةِ، وارتفاعَ نسبةِ الفوسفاتازِ القلويَّةِ/غاما-غلوتاميل ترانسببتيداز، وتطاولَ زمنِ البروثرومبين/ارتفاعَ النسبةِ الطبيعِية الدَّوليَّةِ (INR)، ونقصَ صوديومِ الدَّمِ، ونقصَ الصُّفيحاتِ.

1-2-1- اختباراتُ وظائفِ الكبدِ:

على الرُّغمِ من شيوع استخدامِ مُصطَلحِ "اختباراتِ وظائفِ الكبدِ" "liver function tests" (LFTs)، إلَّا أنَّهُ غيرُ دقيقٍ لأنَّ العديدَ من الاختباراتِ التي تعكسُ صِحَّةَ الكبدِ ليست مقاييساً مباشرةً لوظائفِهِ. تشملُ المقاييسُ المخبريَّةُ الأكثرُ شيوعاً المُصنَّفةُ على أنَّها اختباراتُ وظائفِ الكبد (LFTs) اختباراتِ الإنزيم (بشكلٍ أساسيٍّ ناقلاتِ الأمينِ المصليَّةِ، والفوسفاتازِ القلويَّةِ، وغامًا غلوتاميل ترانسببتيداز)، وبيليروبين المصل، واختباراتِ الوظيفةِ التصنيعيَّةِ (تركيز ألبومين المصل وزمن البروثرومبين).

- **ناقلاتُ الأمين:** عادةً ما تكونُ ناقلةُ أمينِ الأسبارتات (AST) وناقلةُ أمين الألانين (ALT) مرتفعَتين بشكلٍ متوسِّطٍ عند مرضى التَّشمُّعِ. غالباً ما تكونُ AST مرتفعةً أكثر من ALT. ومعَ ذلكَ، لا تستبعدُ مستوياتُ ناقلاتِ الأمينِ الطَّبيعيَّةُ تشخيصَ التَّشمُّعِ [33]. في معظمِ أشكالِ التهابِ الكبدِ المزمنِ، بخلافِ المرضِ الكبديِّ الكحولي، تكونُ نسبةُ AST إلى ALT أقلَّ من واحد. ومعَ ذلكَ، مع ترقِّي التهابِ الكبدِ المزمنِ إلى تشمُّعٍ، قد تنعكسُ نسبةُ AST إلى ALT [34].

- **الفوسفاتازُ القلويَّةُ:** عادةً ما ترتفعُ الفوسفاتازُ القلويَّةُ في سياقِ التَّشمُّعِ، ولكن تكونُ أقلَّ من ضعفينِ إلى ثلاثةِ أضعافِ الحدِّ الطَّبيعيِّ الأعلى. قد تُشاهدُ مستوياتٌ أعلى في المرضى الذينَ يعانونَ من مرضِ الكبدِ الصَّفراوي المستبطن مثل التهابِ الطُّرقِ الصَّفراويَّة المُصلِّبِ البدئي أو التَّشمُّعِ الصَّفراوي البدئي.

- **غامَّا-غلوتاميل-ترانسببتيداز (gamma-glutamyl transpeptidase) (GGT):** ترتبطُ مستوياتُ GGT ارتباطاً جيّداً مع الفوسفاتازِ القلويَّةِ في أمراضِ الكبدِ ولكنَّها غيرُ نوعيَّةٍ. عادةً ما تكونُ مستوياتُ GGT أعلى بكثير في أمراضِ الكبدِ المُزمنةِ النَّاجمةِ عن الكحولِ مقارنةً بالأسبابِ الأخرى. قد يكون ذلكَ نتيجةً لـ GGT الكبدي الميكروسومي المُسبَّبِ بالكحولِ أو بسببِ الكحول الذي يؤدّي إلى تسرُّبِ GGT من خلايا الكبدِ [35].

- **البيليروبين:** قد تكونُ مستوياتُ البيليروبين طبيعيَّةً في التَّشمُّعِ المُعاوِضِ بشكلٍ جيّدٍ. ومعَ ذلكَ، فإنَّها ترتفعُ مع ترقّي التَّشمُّعِ. في مرضى التَّشمُّعِ الصَّفراوي البدئي، يُنبِئُ ارتفاعُ البيليروبين في الدَّمِ بسوءِ الإنذارِ [29].

- **الألبومين:** يُصطَنعُ الألبومين حصريَّاً في الكبدِ. تنخفضُ مستوياتُ الألبومين مع انخفاضِ الوظيفةِ الاصطناعيَّةِ للكبدِ مع تفاقُم التَّشمُّعِ. لذا يمكنُ استخدامُ مستوياتِ ألبومين الدَّمِ للمساعدةِ في تصنيفِ شدَّةِ التَّشمُّعِ. لا يقتصرُ نقصُ ألبومينِ الدَّمِ على أمراضِ الكبدِ، حيث يُشاهَدُ في العديدِ من الحالاتِ الطبيَّةِ الأخرى مثل قصورِ القلبِ أو المتلازمةِ الكلويَّةِ أو اعتلالِ الأمعاءِ المضيعِ للبروتين أو سوءِ التَّغذيةِ [29].

- **زمن البروثرومبين:** تُنتَجُ معظمُ البروتيناتِ المُشاركةِ في عمليَّةِ التَّخثُّرِ في الكبدِ. وبالتَّالي، فيعكس زمنَ البروثرومبين درجةَ سوءِ الوظيفةِ الاصطناعيَّةِ الكبديَّةِ. يزدادُ زمنُ البروثرومبين مع تضاؤُلِ قدرةِ الكبدِ المتشمّعِ على اصطناعِ عواملِ التَّخثُّرِ.وَّ يرتبطُ تفاقمُ اعتلالُ التَّخثُّرِ مع شدَّةِ الخللِ الكبدي [29].

1-2-2- كيمياءُ المصلِ:

يُعدُّ نقصُ صوديومِ الدَّمِ شائعاً في مرضى التَّشمُّعِ والحبنِ ويرتبطُ بعدمِ القدرةِ على طرحِ الماءِ الحرِّ. ينتجُ هذا في المقامِ الأوَّلِ عن مستوياتٍ عاليةٍ من إفراز الهرمونِ المضادِّ لإدرارِ البولِ [6]. غالباً ما يُصبِحُ نقصُ صوديومِ الدَّمِ شديداً مع ترقّي التَّشمُّعِ إلى المرحلةِ النِّهائيَّةِ من المرضِ الكبدي [8].

مع تفاقُم التَّشمُّعِ، قد يُصابُ المرضى بالمتلازمةِ الكبديَّةِ الكلويَّةِ، مع ارتفاعٍ تدريجيٍّ في كرياتينين المصل.

1-2-3- الشُّذوذاتُ الدَّمويَّةُ:

عادةً ما يعاني مرضى التَّشمُّعِ من عددٍ من الشُّذوذاتِ الدَّمويَّةِ، بما في ذلكَ درجاتٌ متفاوتةٌ من قلَّةِ الكريَّاتِ البيضِ. قلّةُ الصُّفيحاتِ هي الشُّذوذُ الدَّمويُّ الأكثرُ شيوعاً، بينما يتطوَّرُ نقصُ الكريَّاتِ البيضِ وفقرُ الدَّم لاحقاً في مسارِ المرضِ [36]. تنتجُ قلَّةُ الصُّفيحاتِ بشكلٍ رئيسيٍّ عن ارتفاعِ ضغطِ الدَّمِ البابي مع الضَّخامةِ الطُّحاليَّةِ الاحتقانيَّةِ المُصاحبةِ. يمكن أن تؤدِّي ضخامةُ الطُّحالِ إلى عزلٍ مؤقَّتٍ لما يصل إلى 90% من كتلةِ الصُّفيحاتِ الدَّمويَّةِ في الدَّورانِ الدَّموي. ومعَ ذلكَ، من غيرِ الشَّائعِ أن ينخفضَ عددُ الصُّفيحاتِ الدَّمويَّةِ إلى أقلَّ من 50000/مل، وما لم يكن هناكَ اختلاطٌ باعتلالِ تخثُّرٍ مرافقٍ، نادراً ما يشكِّلُ مشكلةً سريريَّةً [36]. يُسهم انخفاضُ مستويات الثرومبوبويتين أيضاً في قلَّةِ الصُّفيحاتِ. عادةً ما يكونُ فقرُ الدَّمِ مُتعدِّدَ العواملِ في الأصلِ، قد يسهمُ فقدانُ الدَّمِ المعدي المعوي الحادُّ والمزمنُ، ونقصُ حمض الفوليك، والسُّميَّةُ المباشرةُ بسببِ الكحولِ، وفرطُ الطُّحاليَّةِ، وتثبيطُ نقي العظمِ (كما هو الحال في فقر الدم اللَّا تنسُّجي المرتبطِ بالتهابِ الكبدِ)، وفقرُ الدَّمِ النَّاتجِ عن الأمراضِ المزمنةِ (الالتهاب)، وانحلالُ الدَّمِ. تنتجُ قلَّةُ الكريَّاتِ البيضِ وقلَّةُ العدلاتِ عن فرطِ الطُّحاليَّةِ [36].

1-2-4- شذوذاتٌ أخرى:

تميلُ الغلوبولياناتُ إلى الزِّيادةِ في مرضى التَّشمُّعِ. قد يكون هذا ثانويَّاً لتحويلِ المُستضدَّاتِ الجرثوميَّةِ في الدَّمِ الوريدي البابي بعيداً عن الكبدِ إلى الأنسجةِ اللِّمفاويَّةِ، ممَّا يُحفِّزُ إنتاجَ الغلوبولين المناعي. قد تكونُ الارتفاعاتُ الملحوظةُ في IgG دليلاً على وجودِ التهاب الكبد المناعي الذاتي. توجد مستوياتٌ متزايدةٌ من IgM في 90 إلى 95% من مرضى التَّشمُّعِ الصَّفراوي البدئي. بالإضافةِ إلى نقصِ بروتيناتِ التَّخثُّرِ، قد يُصابُ المرضى بدرجاتٍ متفاوتةٍ من التَّخثُّر المُنتشرِ داخل الأوعيةِ، وانحلالِ الفيبرين، ونقصِ فيتامين K، وخللِ فيبرينوجين الدَّم، وقد تُسهمُ جميعُها في النَّزفِ [36].

غالباً ما يكونُ لدى المرضى نتائجٌ مخبريَّةٌ تتعلَّقُ بالدَّاءِ السُّكري. يظهرُ الدَّاءُ السُّكري في 15 إلى 30% من مرضى التَّشمُّعِ [37]. توجدُ مقاومةُ الأنسولين في العديدِ من مرضى الدَّاءِ الكبدي الدهني غير الكحولي. قد يكون الدَّاءُ السُّكريُّ أيضاً شائعاً لدى مرضى التهاب الكبد C. ومن المُحتَمَلِ أن يكونَ المرضُ مُرتبطاً بُمقاومةِ الأنسولين وعدمِ كفايَةِ إفرازِ الأنسولين من خلايا بيتَّا في البنكرياسِ. يمكنُ أيضاً مُشاهدةُ الدَّاءِ السُّكري في المرضى الذين يعانونَ من داءِ ترسُّبِ الأصبغةِ الدَّمويَّةِ [37].

2-2-دراساتُ التَّصويرِ:

عادةً ما تُطلَبُ دراساتُ تصويرِ البطن في المرضى المُشتَبَهِ في إصابتهم بالتَّشمُّعِ، على الرُّغمِ من أنَّ التَّصويرَ الشُّعاعيَّ وحدهُ ليسَ حسَّاساً بشكلٍ كافٍ أو نوعيَّاً لتشخيصِ التَّشمُّعِ. يجبُ النَّظرُ إلى النَّتائجِ في ضوءِ علاماتِ التَّشمُّعِ الأخرى، مثل الفحص السَّريري أو نتائجِ الفحوصِ المخبريَّةِ.

2-2-1- التَّصويرُ بالأمواجِ فوقِ الصَّوتيَّةِ:

يُستخدَمُ التَّصويرُ بالأمواجِ فوقِ الصَّوتيَّةِ روتينيَّاً أثناءَ تقويمِ التَّشمُّعِ. هو إجراءٌ غيرُ غازٍ، وجيِّدُ التَّحمُّلِ، ومتوفِّرٌ على نطاقٍ واسعٍ، ويقدِّمُ معلوماتٍ قيِّمةً. في التَّشمُّعِ المُتقدِّمِ، قد يظهرُ الكبدُ صغيراً وعُقيديَّاً. تتوافقُ عُقيديَّةُ السَّطحِ وزيادةُ الصَّدويَّةِ مع مناطقِ ذاتِ مظهرٍ غيرِ مُنتَظمٍ مع التَّشمُّعِ، ولكن يمكنُ رؤيتُها أيضاً مع التَّنكُّسِ الدُّهني (steatosis) الكبدي [38].يكونُ هناكَ ضمورٌ في الفصِّ الأيمنِ وضخامةٌ في الفصِّ المُذنَّبِ أو الفص الأيسرِ عادةً. حاولَ الباحثونَ استخدامَ نسبةِ عرضِ الفصِّ المذنَّبِ إلى عرضِ الفصِّ الأيمنِ بوصفه معياراً صدوياً لتشخيصِ التشمُّعِ. ومع ذلكَ، فإنَّ الحساسيَّةَ ضعيفةٌ [39].

في إحدى الدِّراساتِ التي أُجريَت على الأمواجِ فوقِ الصَّوتيَّةِ عاليةِ الدِّقَّةِ في المرضى المُشتَبَهِ في إصابتهم بالتَّشمُّعِ الذين خضعوا لخزعةِ الكبدِ، كانت حساسيَّةُ الأمواجِ فوقِ الصَّوتيَّةِ 91% والنَّوعيةُ 94% للتَّشخيصِ [40]. يمكنُ أيضاً استخدامُ التَّصويرِ بالأمواجِ فوقِ الصَّوتيَّةِ بوصفه اختباراً لمسحِ سرطانِ الخلايا الكبديَّةِ وارتفاعِ ضغطِ الدَّمِ البابي. يتطلَّبُ اكتشافُ العقيداتِ في التَّصويرِ بالأمواجِ فوقِ الصَّوتيَّةِ مزيداً من التَّقويمِ لأنَّهُ يمكنُ أن يكونَ للعقيداتِ الحميدةِ والخبيثةِ مظاهرٌ صدويَّةٌ مماثلةٌ. تشملُ موجوداتُ ارتفاعِ ضغطِ الدَّمِ البابي زيادةَ قطرِ الوريدِ البابي، ووجودَ الأوردةِ الجانبيَّةِ، وانخفاضَ الجريانِ داخلَ الدَّورانِ الدَّموي البابي بالدُّوبلر [38]. يعدُّ التَّصويرُ بالأمواجِ فوقِ الصَّوتيَّةِ مفيداً أيضاً في الكشفِ عن ضخامةِ الطُّحالِ والحبنِ وخثارِ وريدِ البابِ.

2-2-2- التَّصويرُ المقطعيُّ المُحوسَبُ (computed tomography) (CT):

لا يُستخدَمُ التَّصويرُ المقطعيُّ المُحوسَبُ روتينيَّاً في تشخيصِ التَّشمُّعِ وتقويمه. يوفِّرُ معلوماتٍ مماثلةً للتَّصويرِ الصَّدوي، ولكن على حسابِ التَّعرُّضِ للإشعاعِ والمادةِ الظَّليلةِ. تشيرُ موجوداتُ CT مثلَ العقيداتِ الكبديَّةِ، أو ضمورِ الفصِّ الأيمنِ، أو ضخامةِ الفصِّ المذنَّبِ أو الفصِّ الأيسرِ، أو الحبن، أو

الدَّوالي إلى وجودِ التَّشمُّعِ، لكنَّها ليست مشخِّصةً. يمكنُ إثباتُ سلوكيَّةِ وريد الباب من خلالِ تصويرِ الطَّورِ البابي بالأشعَّةِ المقطعيَّةِ، ولكن لا يمكنُ تحديدُ اتِّجاهِ جريانِ الدَّمِ [41].

2-2-3- التَّصويرُ بالرَّنينِ المغناطيسي (magnetic resonance imaging) (MRI):

دورُ MRI في تشخيصِ التَّشمُّعِ غيرُ واضحٍ. على الرُّغمِ من الحماسِ الكبيرِ حولَ إمكاناتِ MRI في تقويمِ مرضى التَّشمُّعِ، إلَّا أنَّ استخدامَهُ محدودٌ بسببِ التَّكلفةِ وضعفِ التَّحمُّلِ للفحصِ من قبل بعضِ المرضى وإمكانيَّةِ الحصولِ على المعلومات التي يُوفِّرها MRI عبرَ وسائلٍ أخرى. يُفيدُ بعضُ المؤلِّفين أنَّ MRI يمكن أن يُشخِّصَ التَّشمُّعَ بدقَّةٍ ويرتبطُ مع شدَّتِهِ. وجدت إحدى الدِّراساتِ أنَّ حساسيَّةَ نظامَ تسجيلِ MRI ونوعيّته في تمييزِ التَّشمُّعِ من الدَّرجةِ A من Child-Pugh عن الدَّرجاتِ الأخرى بنسبةِ 93 و82% على التَّوالي [42]. قد يكشفُ MRI أيضاً عن فرطِ حملِ الحديدِ ويقدِّمُ تقديراً لتركيزِ الحديدِ في الكبدِ [42].

يعدُّ تصويرُ الأوعيةِ بالرَّنينِ المغناطيسي (magnetic resonance angiography) (MRA) أكثرَ حساسيَّةً من التَّصويرِ بالأمواجِ فوقِ الصَّوتيَّةِ لتشخيصِ اختلاطاتِ التَّشمُّعِ، مثلَ خثارِ وريدِ البابِ [43]. على خلاف الطَّورِ البابي بالتَّصويرِ المقطعي المُحوسَب، يمكنُ لـ MRA تحديدُ حجمِ جريانِ الدَّمِ واتجاهه في وريدِ البابِ.

2-2-4- تخطيطُ المرونةِ (Elastography):

تترافقُ زيادةُ تندُّبِ الكبدِ بزيادة "تصلُّبِ" الأنسجة. طوِّرت عدَّةُ طرقٍ لتقويمِ تصلُّبِ الكبدِ.

2-2-5- الدِّراساتُ النَّوويَّةُ:

يمكن أن يكونَ اختبارُ النكليوتيداتِ المُشعَّةِ مفيداً في اقتراحِ تشخيصِ التَّشمُّعِ. يُقبَطُ 99mTc غروانيُّ الكبريتِ عادةً من قِبَلِ خلايا النِّظامِ الشَّبكي البطاني. في مرضى التَّشمُّعِ، قد يكونُ هناكَ عدمُ تجانسٍ في امتصاصِ 99mTc99 غروانيِّ الكبريتِ من قِبَلِ الكبدِ وزيادةُ امتصاصِ الطُّحالِ ونقي العظم. الحساسيَّةُ والنَّوعيَّةُ الدَّقيقتان لهذهِ النَّتائجِ في تشخيصِ التَّشمُّعِ غيرُ معروفةٍ. نظراً للاستخدامِ واسعِ النِّطاقِ لطرائقِ التَّصويرِ الأخرى، نادراً ما يُجرى هذا الاختبارُ في الممارسةِ السَّريريَّةِ [44].

3-2- التَّشخيصُ:

المرضى المُشتَبَهِ بإصابتهم بالتَّشمُّعِ، يُجرَى تصويرُ البطنِ (عادةً بالأمواجِ فوقِ الصَّوتيَّةِ) لتقويمِ برانشيمِ الكبدِ واكتشافِ المظاهرِ خارجِ الكبديَّةِ للتَّشمُّعِ. تُطلب خزعةُ الكبدِ لتأكيدِ التَّشخيصِ بشكلٍ نهائيّ. ومعَ ذلكَ، فهي ليست ضروريَّةً عموماً إذا كانت البياناتُ السَّريريَّةُ والمخبريَّةُ والشُّعاعيَّةُ تشيرُ بقوَّةٍ إلى وجودِ التَّشمُّعِ ،ولن تغيّرَ الموجوداتُ الباثولوجيَّةُ تدبيرَ المريضِ.

3-2-1- الاشتباهُ بالتَّشمُّع:

غالباً ما يُشتَبَهُ في التَّشمُّعِ لدى المرضى الذين يعانون من [45]:

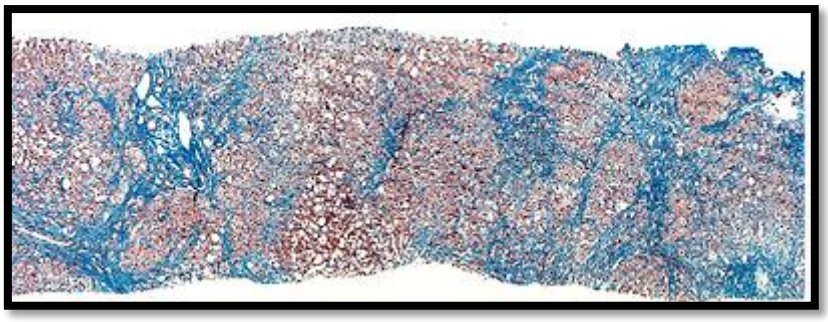
- العلاماتِ الواسمةِ للمرضِ الكبدي المزمن بالفحصِ السَّريري.
- دليلٍ على التَّشمُّعِ في الفحوصاتِ المخبريَّةِ أو الشُّعاعيَّةِ أو بالرُّؤيةِ المباشرةِ أثناءَ الخضوعِ لعمليَّةٍ جراحيَّةٍ.
- دليلٍ على تشمُّعٍ غيرِ معاوضٍ الذي يتميَّزُ بوجودِ اختلاطاتٍ خطيرةٍ ومُهدِّدةٍ للحياةِ، مثل نزف الدَّوالي، والحبن، والتهابِ البريتوان الجرثومي العفوي، أو الاعتلال الدماغي الكبدي.

وجدَ تحليلُ تلوي أنَّ العواملَ ذاتَ القدرةِ الأفضلِ على التَّنبُّؤِ بالتَّشمُّعِ لدى البالغين المصابين بأمراضِ الكبدِ المعروفةِ أو المُشتَبهِ بها تشمل [46]:

- وجودَ الحبنِ (نسبةُ الاحتماليَّة 7.2)
- عددَ الصُّفيحات الدَّمويَّة <160 ألف/مم^3 (نسبةُ الاحتماليَّة 6.3)
- الورم الوعائي العنكبوتي (نسبةُ الاحتماليَّة 4.3)

3-2-2- خزعةُ الكبدِ:

المعيارُ الذَّهبيُّ لتشخيصِ التَّشمُّعِ هو فحصُ الكبدِ المُستأصَلِ، إمَّا عندَ تشريحِ الجثَّةِ أو بعدَ زرعِ الكبدِ، لأنَّهُ يمكنُ تقديرُ بنيةِ الكبدِ بالكاملِ. في الممارسةِ السَّريريَّةِ، يُشخَّصُ التَّشمُّعُ من خلالِ خزعةِ الكبدِ (الشكل 1)، حيث يتمُّ الحصولُ على عيّنةٍ من الكبدِ إمَّا عن طريقِ الجلدِ، أو عبرَ الوداجي، أو بتنظيرِ البطنِ، أو بالإبرةِ الرَّفيعةِ الموجَّهةِ بالأشعَّةِ. تعتمدُ طريقةُ الحصولِ على الخزعةِ على السِّياقِ السَّريري. تتراوحُ حساسيَّةُ خزعةِ الكبدِ للتَّشمُّعِ من 80 إلى 100%، اعتماداً على الطَّريقةِ المُستخدَمةِ، وحجمِ العيّناتِ التي تمَّ الحصولُ عليها وَ عَددها [47].



الشكل (1): خزعةٌ من الكبدِ بالإبرةِ. يوضِّحُ التَّلوينُ ثلاثيُّ الألوان تليُّفاً جسريَّاً (اللَّون الأزرق)، وارتشاحاً التهابيَّاً حول بوابي وتنكُّساً دهنيَاً ملحوظاً. تتوافقُ هذهُ النَّتائجُ مع تشمُّع ثانوي لـ NASH [47]

ومعَ ذلكَ، فإنَّ خزعةَ الكبدِ ليست ضروريَّةً إذا كانتِ البياناتُ السَّريريَّةُ والمخبريَّةُ والشُّعاعيَّةُ تشيرُ بقوَّةٍ إلى وجودِ تشمُّع، وإذا كانت النَّتائجُ لن تُغيِّرَ تدبيرَ المريضِ. مثالٌ على ذلكَ؛ مريضٌ لديه قصَّةُ تعاطي الكحول بكثرة ويعاني من الحبن، واعتلال التخثر الحاد، وكبد متقلص يبدو عقيدية في التصوير بالموجات فوق الصوتية [47].

إضافةً إلى إثباتِ وجودِ التَّشمُّعِ، يمكن أن تشيرَ خزعةُ الكبدِ أحياناً إلى السَّببِ. ينطبق هذا بشكلٍ خاصٍّ على الأسبابِ الاستقلابيَّةِ للتَّشمُّعِ مثلَ داءِ ترسُّبِ الأصبغةِ الدَّمويَّةِ الوراثي، والتهابِ الكبدِ الدُّهني غيرِ الكحولي، وداءِ ويلسون، وعوزِ ألفا-1 أنتي تربسين [47].

الفصلُ الثَّالثُ: اختلاطاتُ التَّشمُّعِ، والتَّدبيرُ العامُّ، والإنذارُ

1-3- اختلاطاتُ التشمُّعِ:

مرضى التَّشمُّعِ معرَّضونَ لمجموعةٍ متنوَّعةٍ من الاختلاطاتِ، ويمكنُ أن ينخفضَ متوسِّطُ العمرِ المتوقَّعِ لديهم بشكلٍ ملحوظٍ. تشملُ الاختلاطاتُ الرَّئيسيَّةُ للتشمُّعِ:

- نزفُ الدَّوالي
- الحبَنُ
- التهابُ البريتوانِ الجرثوميُّ العفويُّ
- الاعتلالُ الدِّماغيُّ الكبديُّ
- سرطانُ الخليَّةِ الكبديَّةِ
- المتلازمةُ الكبديَّةُ الكلويَّةُ
- المتلازمةُ الكبديَّةُ الرّئويَّةُ

عند تطوُّرِ هذه الاختلاطاتِ، يُعدُّ المرضى مصابين بتشمُّعٍ غيرِ مُعَاوضٍ. يمكنُ لعواملَ متعدِّدةٍ أن تؤهِّبَ لانكسارِ المعاوضةِ في مريضِ التشمُّعِ كالنَّزفِ، والخمجِ، وتناولِ الكحولِ، والأدويةِ، والتَّجفافِ، والإمساكِ. فضلاً عن ذلكَ، فإنَّ المرضى البدناءَ معرَّضونَ بشكلٍ متزايدٍ لخطرِ انكسارِ المعاوضةِ. عند انكسارِ المعاوضةِ، يجبُ التَّفكيرُ بزرعِ الكبدِ للمرضى. تشملُ الاختلاطاتُ الرَّئيسيَّةُ الأخرى للتشمُّعِ خثارَ وريدِ البابِ واعتلالِ العضلةِ القلبيَّةِ. مع ذلك، لا يُعدُّ المرضى الذين يختبرونَ هذه الاختلاطاتِ مصابينَ بالتشمُّعِ غيرِ المعاوضِ [48].

1-3-1- اختلاطاتُ ارتفاعِ التَّوترِ البابي:

تنجمُ العديدُ من اختلاطاتِ التشمُّعِ عن ارتفاعِ التوتُّرِ البابي (زيادةُ الضَّغطِ داخلَ الجهاز الوريدي البابي). يمكنُ أن يؤدِّي ذلكَ إلى تكوُّنِ التَّجمُّعاتِ الوريديَّةِ (الدَّوالي) وكذلكَ الاضطِّرابات الدَّورانيَّةِ، والوعائيَّةِ، والوظيفيَّةِ، والكيميائيَّةِ الحيويَّةِ التي تسهمُ في إمراضيَّةِ الحبنِ والاختلاطاتِ الأخرى. تشملُ اختلاطاتُ ارتفاعِ التوتُّرِ البابي ما يلي: الحبَنَ، والاعتلالَ الدماغيَّ الكبديَّ، ونزفَ الدَّوالي، والتهابَ البريتوانِ الجرثومي العفوي، والمتلازمةَ الكبديَّةِ الكلويَّةَ، واعتلالَ المعدةِ النَّاتجِ عن ارتفاعِ التوتُّرِ البابي،

واستسقاءِ الصَّدرِ الكبدي (hepatic hydrothorax)، والمتلازمةَ الكبديَّةَ الرئويَّةَ، وارتفاعَ التوتُّرِ البابي الرِّئوي، واعتلالَ العضلةِ القلبيَّةِ التَّشمُّعي [49].

- **نزفُ الدَّوالي:** عادةً ما يتظاهرُ مرضى نزفِ الدَّوالي بإقياءٍ دمويٍّ أو تغوُّطٍ زفتيٍّ. يُعالجُ عن طريقِ ربطِ ساقِ الدَّوالي بالتَّنظيرِ. تشملُ العلاجاتُ الأخرى العلاجَ التَّصليبيَّ بالتَّنظيرِ ووضعَ تحويلةٍ بابيَّةٍ جهازيَّةٍ داخلَ الكبدِ عبرَ الوداجي (transjuular intrahepatic portosystemic shunt) (TIPS). يترافقُ نزفُ الدَّوالي بارتفاعِ معدَّلاتِ الوفيَّاتِ. سابقاً، كان معدَّلُ الوفيَّاتِ بسببِ نزفٍ دوالي واحدٍ 30%، بقي ثلثُ المرضى فقط على قيدِ الحياةِ لمدَّةِ عامٍ واحدٍ. بالرُّغمِ من تحسُّنِ معدَّلاتِ البقيا باستخدامِ التِّقنيَّاتِ الحديثةِ للسَّيطرةِ على النَّزفِ، إلَّا أنَّ معدَّلاتِ الوفيَّاتِ تظلُّ مرتفعةً (15–20% في غضونِ 30 يوماً) [50].

- **اعتلالُ المعدةِ النَّاتجِ عن ارتفاعِ التَّوتُّرِ البابي:** بالرُّغمِ من أنَّهُ شائعٌ للغايةِ في مرضى ارتفاعِ التوتُّرِ البابي، إلَّا أنَّهُ سببٌ غيرُ شائعٍ للنَّزفِ المهمِّ عندَ هؤلاءِ المرضى. عندما يكونُ اعتلالُ المعدةِ بفرطِ التوتُّرِ البابي هو السَّببُ الوحيدُ للنَّزفِ، يكونُ هناكَ نزفٌ مخاطيٌّ مُنتشرٌ مع عدمِ وجودِ آفاتٍ أخرى كالدَّوالي تُسبِّبُ النزفَ الهضميَّ وفقرَ الدَّمِ. حينها الغشاءُ المخاطيُّ هشَّاً، ويُفترَضُ أن يحدثَ نزفٌ عند تمزُّقِ الأوعيةِ الدَّمويَّةِ التَّوسعيَّةِ. ترتبطُ شدَّةُ اعتلالِ المعدةِ بمستوى الضَّغطِ البابي، ومستوى مقاومةِ الأوعيةِ الدَّمويَّةِ الكبديَّةِ، ودرجةِ انخفاضِ جريانِ الدَّمِ الكبدي [49].

- **الحبَن (ascites):** هو أشيعُ اختلاطاتِ التَّشمُّعِ. تَتمثَّلُ الخطوةُ الأولى التي تؤدّي إلى احتباسِ السَّوائلِ والحبنِ في نهايةِ المطافِ لدى مرضى التَّشمُّعِ بتطوُّرِ ارتفاعِ التوتُّرِ البابي. لا يُطوِّرُ المرضى الذين لا يعانون من ارتفاعِ التوتُّرِ البابي حبناً أو وذمةً. يعاني مرضى الحبنِ من عدَّةِ اضطِّراباتٍ دورانيَّةٍ، ووعائيَّةٍ، ووظيفيَّةٍ، وكيميائيَّةٍ حيويَّةٍ تسهمُ في الآليَّةِ الإمراضيَّةِ لاحتباسِ السَّوائلِ. يُعالَجُ الحبنُ عادةً بمشاركةِ المُدرَّاتِ وتقييدِ الصُّوديوم، على الرُّغمِ من أنَّ بعضَ المرضى يحتاجونَ إلى بزلٍ علاجيٍّ متكرِّرٍ أو وضعِ TIPS. بين المرضى الذين يعانونَ من حبنٍ مقاومٍ للعلاجِ أو التهابِ بريتوان جرثومي عفوي، قد يترافقُ استخدامُ حاصراتِ بيتَّا غيرِ الانتقائيَّةِ مع زيادةِ معدَّلِ الوفيَّاتِ. قد يحدثُ ذلكَ لأنَّ الفشلَ في الحفاظِ على ضغطِ دمٍ شريانيٍّ وسطيٍّ مناسبٍ يرتبطُ ارتباطاً وثيقاً بالبقيا لدى مرضى التشمُّعِ المُتقدِّم [51].

- **التهابُ البريتوان الجرثومي العفوي (spontaneous bacterial peritonitis) (SBP):** هو خمجٌ لسائلِ الحبنِ الموجودِ مُسبقاً دونَ دليلٍ على وجودِ مصدرٍ ثانويٍّ للخمجِ داخلَ البطنِ، كانثقابٍ حشويٍّ. غالباً ما يُلاحَظُ SBP في سياقِ المرض الكبدي بالمرحلةِ النِّهائيَّةِ. تشملُ المظاهرُ السَّريريَّةُ لـ SBP الحمَّى، وألمَ البطن، والمضضَ البطنيَّ، وتغيُّرَ الحالةِ العقليَّةِ. يكونُ بعضُ المرضى بدونِ أعراضٍ ويتظاهرون بشذوذاتٍ مخبريَّةٍ خفيفةٍ فقط. يجب أن يكون مشعرُ الاشتباهِ بـ SBP مرتفعاً مع عتبةٍ منخفضةٍ للبزلِ التَّشخيصي. يوضَعُ التَّشخيصُ من خلالِ الزَّرعِ الجرثوميّ الإيجابي لسائلِ الحبنِ و/أو ارتفاعِ العددِ المُطلَقِ لكريَّاتِ الدَّمِ البيضاءِ متعدِّدَةِ الأشكالِ في سائلِ الحبنِ (≤ 250 خلية/مم^3). بدونِ العلاجِ المُبكِّرِ بالصَّاداتِ الحيويَّةِ، يرتفع معدَّلُ الوفيَّاتِ [52].

- **المتلازمةُ الكبديَّةُ الكلويَّةُ:** تشيرُ المتلازمةُ الكبديَّةُ الكلويَّةُ إلى تطوُّرِ قصورٍ كلويٍّ لدى مريضٍ مُصابٍ بمرضٍ كبديٍّ متقدِّمٍ بسببِ التشمُّعِ، أو التهابِ الكبدِ الكحولي الشَّديدِ، أو قصورِ الكبدِ الحادِّ، أو ورمٍ نقيليٍّ. بدلاً من أن تكونَ مرضاً جديداً، تمثِّلُ المتلازمةُ الكبديَّةُ الكلويَّةُ عادةً المرحلةَ النهائيَّةَ لسلسلةٍ من الانخفاضات في التَّرويةِ الكلويَّةِ الناتجةِ عن زيادةِ اشتدادِ الأذيَّةِ الكبديَّةِ. يبدو أنَّ التوسُّعَ الوعائيَّ الشَّريانيَّ في الدورانِ الحشوي، الذي ينجمُ عن ارتفاعِ التوتُّرِ البابي، يؤدي دوراً رئيسيَّاً في التغيُّرات الهيموديناميكيَّةِ وتدهورِ الوظيفةِ الكلويَّةِ في المتلازمةِ الكبديَّةِ الكلويَّةِ [49].

- **استسقاءُ الصَّدرِ الكبدي (Hepatic hydrothorax):** يُعرَّفُ بأنَّهُ وجودُ انصبابٍ جنبيٍّ في مريضٍ مُصابٍ بالتشمُّعِ دونَ دليلٍ على وجودِ مرضٍ قلبيٍّ رئويٍّ مستبطنٍ. ينتجُ عن حركةِ سائل الحبنِ إلى الجوفِ الجنبي من خلالِ عيوبٍ في الحجابِ الحاجزِ، وعادةً ما يكونُ في الجانبِ الأيمنِ. يشملُ العلاجُ المدرَّاتِ وتقييدَ الصُّوديوم. قد يحتاجُ المرضى الذين لا يستجيبونَ للعلاجِ المحافظِ إلى بزلِ الجنبِ المتكرِّرِ أو TIPS. أهمُّ جانبٍ من جوانبِ التَّدبيرِ هو تقويمُ زرعِ الكبد. لا ينبغي وضعُ مفجِّرٍ للصَّدرِ في مرضى استسقاء الصَّدرِ الكبدي. إذ يمكن أن يؤدِّي وضعُ مفجِّرِ الصَّدرِ في هذا السِّياقِ إلى استنفادٍ هائلٍ للبروتينِ والشَّوارِدِ، وخمجٍ، وقصورٍ كلويٍّ، ونزفٍ [49].

- **المتلازمةُ الكبديَّةُ الرِّئويَّةُ (hepatopulmonary syndrome) (HRS):** تعرَّفُ من خلالِ الثَّالوثِ التالي: مرضٌ كبديٌّ، وزيادةُ المدروجِ الشَّرياني السِّنخي أثناءَ تنفُّسِ هواءِ الغرفةِ، ودليلٌ

على تشوُّهاتٍ وعائيَّةٍ داخلَ الرئةِ (توسُّعاتٍ وعائيَّةٍ داخل الرئة). تتراوحُ تقديراتُ انتشارِ HRS بين مرضى الدَّاءِ الكبدي المزمن من 4 إلى 47%، وفقاً لمعاييرِ التَّشخيصِ والأساليبِ المُستخدَمةِ. حتى لدى المرضى الذين لا يعانونَ من HRS، فإنَّ نقصَ الأكسجةِ الخفيفِ شائعٌ ويُفترَضُ أنَّهُ ناجمٌ عن الحبن، ممَّا يؤدِّي إلى ارتفاعِ الحجابِ الحاجزِ وافتراقِ التَّهويةِ/التَّرويةِ. لا توجدُ علاجاتٌ دوائيَّةٌ فعَّالةٌ لـ HRS [49].

- **ارتفاعُ التَّوتُّر البابي–الرِّئوي (Porto–pulmonary hypertension):** يشيرُ إلى وجودِ ارتفاعِ توتُّرٍ رئويّ عند المرضى الذين يعانون من ارتفاعِ التوتُّرِ البابي. تبلغُ نسبةُ الانتشارِ لدى مرضى التشمُّعِ نحوَ 2%. لا يبدو أنَّ انتشارَ ارتفاعِ التوتُّرِ الرئوي ولا شدَّتَهُ يرتبطانِ بدرجةِ ارتفاعِ ضغطِ الدَّمِ البابي. قد يتظاهرُ مرضى ارتفاعِ التوتُّرِ الرئوي بالإرهاقِ، والزلَّةِ التنفسيَّةِ، والوذمةِ المحيطيَّةِ، وألمِ الصَّدرِ، والغشي. يمكن اقتراحُ التَّشخيصِ عن طريق التصويرِ الصَّدوي القلبي وتأكيدهُ عن طريقِ قثطرةِ القلبِ الأيمنِ. يصعبُ علاجُ مرضى ارتفاعِ التوتُّرِ الرئوي المتوسِّطِ إلى الشَّديدِ بالعلاج الدَّوائيّ، ونلحظ أنَّ معدَّلَ الوفيَّاتِ المُحيطةِ بجراحةِ زرعِ الكبدِ مرتفعة [53].

- **اعتلالُ العضلةِ القلبيَّةِ التَّشمُّعي:** يعاني ما يصلُ إلى 50% من مرضى التشمُّعِ المتقدِّمِ من أعراضِ سوءِ الوظيفةِ القلبيَّةِ. يُستخدَمُ مصطلحُ "اعتلالِ العضلةِ القلبيَّةِ التَّشمُّعي" لوصف هؤلاء المرضى، الذين يتميَّزونَ بنتاجٍ قلبي وقلوصيَّةٍ طبيعيَّةٍ أو مزدادةٍ أثناءَ الرَّاحةِ، ولكن استجابةٍ ضعيفةٍ للجهدِ الدوائي، أو الفيزيولوجي، أو المرضي. قد يُعاني المرضى أيضاً من شذوذاتٍ فيزيولوجيَّةٍ كهربائيَّةٍ. يُعتقدُ أنَّهُ مرتبطٌ بكلٍّ من ارتفاعِ التوتُّرِ البابي والتَّشمُّعِ. يمكنُ أن يحدثَ اعتلالُ العضلةِ القلبيَّةِ من أيِّ سببٍ من أسباب التشمُّعِ، على الرغم من أنَّ المرضى الكحوليين أو المصابين بداءِ ترسُّبِ الأصبغةِ الدَّمويَّةِ قد يملكونَ أسباباً إضافيَّةً تسهمُ في سوءِ الوظيفةِ القلبيَّةِ [49].

1-3-2- الاعتلالُ الدِّماغيُّ الكبديُّ:

يصفُ الاعتلالُ الدِّماغيُّ الكبديُّ مجموعةً من الشُّذوذاتِ العصبيَّةِ والنفسيَّةِ التي يمكنُ عكسُها لدى مرضى سوءِ الوظيفةِ الكبديَّةِ. يُعدُّ الاضطرابُ في نمطِ النَّومِ النهاري (الأرق وفرط النوم) سمةً مبكِّرةً شائعةً تسبقُ عادةً العلاماتِ العصبيَّةَ الصريحةَ. تشملُ المظاهرُ العصبيَّةُ الأكثرُ تقدُّماً الارتعاشَ

الخافقَ، وفرطَ المنعكساتِ الوتريَّةِ العميقةِ، والأقلُّ شيوعاً، وضعيَّةَ فصلِ المخِّ العابرةَ. تشملُ علاجاتُ الاعتلالِ الدِّماغيِّ الكبديِّ معالجةَ أيّةِ ظروفٍ مؤهِّبةٍ (كالخمجِ أو النَّزفِ الهضمي)، والسُّكرياتِ الصُّنعيَّةَ (على سبيل المثال، اللاكتولوز)، والصَّادَّاتِ الحيويَّةَ غيرَ القابلةِ للامتصاصِ (مثلَ ريفاكسيمين) [13].

1-3-3- سرطانُ الخليَّةِ الكبديَّةِ (hepatocellular carcinoma) (HCC):

يعاني مرضى التَّشمُّعِ من زيادةٍ ملحوظةٍ في خطرِ الإصابة بـــ HCC. لا يكونُ المرضى الذين يعانون من معظمِ أشكالِ التهابِ الكبدِ المزمنِ معرَّضينَ لخطرٍ متزايدٍ إلى أن يحدثَ التشمُّعُ. يُستثنى من هذهِ القاعدة المرضى المصابون بالتهابِ الكبد B المزمن، الذين يمكنُ أن يُصابوا بسرطان الكبد حتَّى في ظلِّ عدمِ وجودِ تشمُّعٍ. يبدو أن بعضَ أسبابِ التَّشمُّعِ تزيدُ نسبيَّاً من مخاطرِ الإصابةِ بسرطانِ الكبدِ. يكونُ مرضى التَّشمُّعِ النَّاجمِ عن التهابِ الكبدِ B، والتهابِ الكبدِ C، والتهابِ الكبدِ الدُّهني غيرِ الكحولي، وداءِ ترسُّبِ الأصبغةِ الدَّمويَّةِ هم الأكثرُ عرضةً للخطرِ، بينما يبدو أنَّ مرضى التَّشمُّعِ النَّاجمِ عن التهابِ الكبدِ المناعي الذَّاتي وداءِ ويلسون لديهم مخاطرٌ أقلُّ [54].

1-3-4- خثارُ وريدِ البابِ:

يمكنُ أن يحدثَ خثارُ وريدِ البابِ في مرضى التشمُّعِ ،ويُسهمَ في تطوُّرِ ارتفاعِ التوتُّرِ البابي. لدى مرضى التَّشمُّعِ، من المُحتَمَلِ أن تكونَ الآليَّةُ الإمراضيَّةُ مرتبطةً بالإرقاءِ غيرِ المتوازنِ وبطءِ الجريانِ البابي. غالباً ما يَشتملُ العلاجُ على المُميِّعاتِ، على الرُّغمِ من أنَّ قرارَ التَّمييعِ يجبُ أن يَأخُذَ في الحسبان خطرَ تعرُّضِ المريضِ للنَّزفِ،ولاسيما في حالةِ وجودِ دوالي المري [49].

2-3-التَّدبيرُ العامُّ للتَّشمُّعِ:

تشملُ الأهدافُ الرَّئيسيَّةُ لتدبيرِ مرضى التَّشمُّعِ ما يلي:

- إبطاءَ أو عكسَ ترقِّي المرضِ الكبدي
- الوقايةُ من الأذيَّاتِ المُتراكبةِ على الكبدِ
- تحديدُ الأدويةِ التي تتطلَّبُ تعديلَ جُرعاتها أو التي يجبُ تجنُّبها تماماً
- تدبيرُ الأعراضِ والشُّذوذاتِ المخبريَّةِ
- الوقايةُ من اختلاطاتِ التَّشمُّعِ، وتحديدُها وعلاجُها في حالِ حدوثها

- تحديدُ مدى ملاءمَةِ زراعةِ الكبدِ والتَّوقيتِ الأمثلِ لها.

2-3-1- إبطاءُ أو عكسُ ترقّي المرضِ الكبدي:

على الرُّغمِ من أنَّ التَّشـــمُّعَ يُعدُّ عموماً غيرَ قابلٍ للعلاجِ في مراحلهِ المُتقدِّمةِ، فإنَّ النِّقطةَ الدَّقيقةَ التي يصـبحُ عندها غيرَ عكوسٍ ليسـت واضـحةً. تسـتجيبُ بعضُ أمراضِ الكبدِ المُزمنةِ للعلاجِ حتَّى عندما يترقَّى مرضُ الكبدِ إلى تشمُّع. لذا يجبُ وضـعُ علاجاتٍ محدَّدةٍ موجَّهةٍ ضدَّ السَّببِ الكامنِ وراءَ التَّشمُّعِ. كأمثلةٍ [48]:

- مرضـى التهابِ الكبدِ C مع تليُّف كبدٍ أو تشمُّعٍ متقدِّم الذين يُحقِّقونَ استجابةً فيروسيَّةً مُستدامةً (sustained virologic response) (SVR) مع العلاجِ المُضـادِّ للفيروسـات لديهم مخاطرٌ أقلُّ للوفيَّاتِ المُرتبطةِ بالكبدِ مقارنةً بالمرضـى الذين لا يحقِّقونَ SVR.
- يحسِّنُ الامتناعُ عن الكحولِ إلى حدٍّ كبيرٍ البقيا في حالةِ التَّشمُّعِ الكحولي.
- يمكنُ للعلاجِ النَّاجحِ لالتهاب الكبدِ الفيروسـي المزمنِ أن يُحسِّـنَ النَّتائجَ طويلةَ المدى وقد يؤثِّرُ على التَّليُّفِ. في دراســةٍ أجريت على 91 مريضــاً مُصــاباً بالتهابِ الكبدِ C المزمنِ والتَّليُّفِ الكبيرِ اسـتناداً إلى تصـويرِ المرونةِ للكبدِ، كان للمرضـى الذين حقَّقوا SVR انخفاضٌ كبيرٌ في تصلُّبِ الكبد (وبالتالي التَّليُّفِ المُفترَضِ) بعد 24 أسبوعاً من نهايةِ العلاجِ [55].

دُرِسَــت حاصــراتُ بيتَّا غيرُ الانتقائيَّةِ لدورِها المُحتَمَلِ في الوقايةِ من ترقّي المرضِ لدى مرضــى التَّشمُّعِ المعاوضِ، لكنَّ الآثارَ المُترتِّبةَ على الممارسـةِ السَّريريَّةِ غيرُ مؤكَّدةٍ. في تجربةٍ شملت 201 من مرضـى التَّشـمُّعِ المُعاوِضِ وارتفاعِ ضـغطِ الدَّمِ البابي (مدروج الضَّـغط الوريدي الكبدي ≤ 10 مم زئبقي) مع متابعةٍ لمدَّةِ 37 شـهراً، كان لدى المرضـى الذين عولجوا بحاصـراتِ بيتَّا غيرِ الانتقائيَّةِ معدَّلاتٌ أقلُّ من التَّشــمُّعِ غيرِ المعاوضِ (المُحدَّدِ بوجودِ الحبنِ، أو النَّزفِ، أو الاعتلالِ الدِّماغي) أو الوفاةِ مقارنةً بالسُّواغِ (16% مقابل 27%) [56]. هناك حاجةٌ إلى مزيدٍ من الدِّراسـةِ لإنشـاءِ طريقةٍ غيرِ غازيةٍ لتحديدِ المرضـى الذين يعانون من ارتفاعِ ضـغطِ الدَّمِ البابي لأنَّ قياسَ مدروج الضَّـغط الوريدي الكبدي لا يُجرى روتينيَّاً [57]. فضـلاً عن ذلكَ، من الممكن ألا يتحمَّلُ بعضُ المرضـى استخدامَ حاصراتِ بيتَّا على المدى الطويل بسببِ الآثارِ الجانبيَّةِ (التَّعب، والدوخة).

2-3-2- الوقايةُ من الأذيَّاتِ المُتراكبةِ على الكبدِ

- اللُّقاحاتُ: يمكنُ للتَّلقيحِ ضدَّ عدوى فيروس التهاب الكبد A وB للمرضى غيرِ المُحصَّنين بالفعلِ أن يُساعِدَ في الوقايةِ من الأذيَّاتِ المتراكبةِ على الكبد. يوصى أيضاً باللُّقاحاتِ الأخرى، مثل التَّطعيمِ السَّنوي ضدَّ الإنفلونزا. يمكن للمرضى الذين يعانون من مرض الكبدِ المزمنِ تلقِّي لقاح COVID-19
- تجنُّبُ السُّمومِ الكبديَّةِ: يجبُ على مرضى التَّشمُّعِ تجنُّبُ الأدويةِ والموادِّ الأخرى التي ترتبطُ عادةً بأذيَّةِ الكبدِ. يشملُ ذلكَ الموادَّ مثل الكحولِ، والأدويةِ السَّامَّةِ للكبدِ بدونِ وصفةٍ طبيَّةٍ، والأدويةِ الموصوفةِ ذاتِ الآثارِ الجانبيَّةِ السَّامَّةِ للكبدِ، وبعضِ العلاجاتِ العشبيَّةِ.
- تعديلاتُ الأدويةِ: يتعرَّضُ مرضى التَّشمُّعِ لخطرٍ متزايدٍ من الآثارِ الجانبيَّةِ لكثيرٍ من الأدويةِ بسببِ ضعفِ الاستقلابِ الكبدي أو الإطراحِ الكلوي. تتطلَّبُ عدة أدوية تعديلَ الجرعةِ أو يجبُ تجنُّبُها تماماً [58].

2-3-3- تدبيرُ الأعراضِ والشُّذوذاتِ المخبريَّةِ:

- تقلُّصاتُ العضلاتِ: قد يعاني مرضى التَّشمُّعِ من تقلُّصاتٍ عضليَّةٍ (مثلَ تقلُّصاتِ السَّاقِ)، والتي يمكن أن تكونَ شديدةً. السَّببُ غيرُ مفهومٍ تماماً، على الرغم من أنَّهُ قد يكون مرتبطاً بانخفاضِ حجمِ البلازما الدَّوراني الفعَّالِ، وسوءِ وظيفةِ الأعصابِ، والتَّغيُّراتِ في استقلابِ الطَّاقةِ [59]. يجبُ قياسُ شواردِ الدَّمِ ومستوياتِ الكالسيوم روتينيَّاً في مرضى التَّشمُّعِ.

- الفتقُ السريُّ: يُشكِّلُ الفتقُ السريُّ معضلةً لدى مرضى التَّشمُّعِ، حيث أنَّهُ غالباً ما يتطوَّرُ في المرضى مع مرضٍ كبديٍّ شديدٍ وحبن ومَن هم أكثرُ عرضةً لاختلاطاتِ الإصلاح الجراحي. أُبلِغَ عن تدبيرٍ ناجحٍ باستخدامِ مجموعةٍ متنوِّعةٍ من التقنيَّاتِ الجراحيَّةِ قليلةِ الغزو [60].

- قلَّةُ الصُّفيحاتِ أو ارتفاعُ INR: غالباً ما يعاني مرضى التَّشمُّعِ من انخفاضِ عددِ الصفيحات الدموية وارتفاعِ INR. لأنَّ الكبدَ يصنعُ عواملَ التَّخثُّرِ بالإضافةِ إلى البروتيناتِ المضادَّةِ للتَّخثُّرِ، يمكن أن يؤدِّي المرضُ الكبدي إلى حالةِ نقصِ تخثُّرٍ أو حالةِ فرطِ تخثُّرٍ. لا ينعكسُ التَّوازنُ النسبيُّ أو عدمُ التَّوازنِ لهذهِ العواملِ في المُشعراتِ التَّقليديَّةِ للتَّخثُّرِ، مثلَ زمنِ البروثرومبين أو زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المنشط أو INR. يحتاجُ المرضى عادةً إلى علاجِ قلَّةِ الصُّفيحاتِ فقط إذا خُطِّطَ لإجراءٍ غازٍ يحملُ خطراً متوسِّطاً أو مرتفعاً للنَّزفِ، أو في حالةِ حدوثِ نزفٍ فعَّالٍ. من المعقولِ استهدافُ عددِ الصُّفيحاتِ الدَّمويةِ بما لا يقلُّ عن

50000/ميكرولتر في أثناءَ إجراءٍ متوسّط الخطرِ وما لا يقلُّ عن 50000/ميكرولتر في أثناءَ الإجراءاتِ عاليةِ الخطرِ أو في حال وجودِ نزفٍ فعَّالٍ [48]. نظراً إلى أنَّ المُشعراتِ التَّقليديَّةَ للتَّخثُّرِ ليست مفيدةً في تحديدِ خطرِ نزفِ المريض، فقد يحتاجُ المرضى الذين يخضعونَ لإجراءٍ غازٍ يحملُ خطراً متوسّطاً أو مرتفعاً للنَّزف إلى اختباراتٍ إضافيَّةٍ، مثل تحديدِ مستوياتِ الفيبرينوجين، وتخطيطِ المرونةِ التَّخثريَّةِ (thromboelastography)، أو thromboelastometry لتوجيهِ التَّدبيرِ. في حين تُعطَى البلازما بشكلٍ شائعٍ للمرضى الذين يعانون من أمراض الكبد المزمنة وارتفاعِ INR، فقد يكون تسريبَ البلازما له آثارٌ سلبيَّةٌ على ضغطِ وريد البابِ والجريان الوعائي الجانبي. علاوةً على أنّه، من غيرِ المُحتَمَلِ أن تؤدّي الجرعةُ التَّقليديَّةُ المُكوَّنةُ من وحدتين من البلازما إلى تغييرِ مستويات عواملِ التَّخثُّرِ بشكلٍ كبيرٍ [48].

2-3-4- الوقايةُ من اختلاطاتِ التَّشمُّعِ، وتحديدُها وعلاجُها في حالِ حدوثها

يُراقَبُ المرضى لمعرفةِ تطوُّرِ الاختلاطاتِ، وعند الإمكان، تُستَخدَمُ استراتيجيَّاتٌ لمنعِ تطوُّرها.

- **التَّدابيرُ العامَّةُ:** تشملُ التَّدابيرُ العامَّةُ لتقليلِ مخاطرِ حدوثِ الاختلاطاتِ الاستخدامُ الحكيمُ لإدرارِ البولِ، وتجنُّبُ مُثبِّطاتِ مضخَّةِ البروتون في المرضى الذين ليس لديهم استطباباتٌ واضحةٌ لاستخدامِها، وعلاجُ الإنتاناتِ، وتجنُّبُ المُهدِّئاتِ، وعلاجُ نقصِ بوتاسيومِ الدَّمِ ونقصِ صوديومِ الدَّمِ، وتجنُّبُ الأدويةِ السَّامَّةِ للكليةِ وإدرارِ البولِ العنيفِ، واستخدامُ القثطرةِ البوليَّةِ والتَّهويةِ الميكانيكيَّةِ والخطوطِ المركزيَّةِ فقطَ عند الاستطبابِ الضَّروري.

- **التهابُ البريتوان الجرثوميُّ العفويُّ (SBP):** يمكنُ الحدُّ من خطرِ SBP من خلالِ الجهودِ المبذولةِ لإدرارِ البولِ لأنَّ المُدرَّاتِ تُركِّزُ سائلَ الحبن، ونتيجةً لذلك تزيدُ من النَّشاطِ الطَّهائي (opsonic) لسائلِ الحبنِ. يمكنُ أن يُساعِدَ التعرُّفُ المُبكِّرُ والعلاجُ المكثَّفُ للإنتاناتِ الموضعيَّةِ (مثلَ التهابِ المثانةِ والتهابِ النَّسيجِ الخلوي) أيضاً على منعِ تجرثُمِ الدَّمِ وSBP. ارتبطَ استخدامُ مُثبِّطاتُ مضخَّةِ البروتون بزيادةِ خطرِ الإصابةِ بـــ SBP، لذلك يجبُ إعطاءُ مثبِّطاتِ مضخَّةِ البروتون فقط للمرضى الذين لديهم استطبابٌ واضحٌ لاستخدامها. أخيراً، للصَّادَّاتِ الحيويَّةِ الوقائيَّةِ التي تهدفُ إلى تطهيرِ القناةِ الهضميَّةِ دورٌ في ظروفٍ سريريَّةٍ محدَّدةٍ [52].

- **الاعتلالُ الدِّماغيُّ الكبديُّ:** يجبُ تقويمُ مرضى التَّشمُّعِ بانتظامٍ لاعتلالِ الدِّماغ الكبدي، الذي يمكنُ أن تكونَ مظاهرهُ المُبكِّرةُ خفيَّةً. تشملُ الأحداثُ التي يمكن أن تُعجِّلَ من اعتلالِ الدِّماغِ الكبدي تطوُّرَ نزفِ الدَّوالي، والإنتانَ (مثل SBP)، وإعطاءَ المُهدِّئاتِ، ونقصَ بوتاسيومِ الدَّمِ، ونقصَ صوديومِ الدَّمِ، وينبغي تصحيحُها/تجنُّبُها جميعها كلَّما أمكنَ ذلكَ.

- **خثارُ الوريدِ البابي:** تركِّزُ الوقايةُ من خثارِ الوريدِ البابي عند مرضى التَّشمُّعِ على تحسينِ وظائفِ الكبدِ وتقليلِ الضَّغطِ الوريدي البابي.

- **المتلازمةُ الكبديَّةُ الكلويَّةُ:** ينبغي تجنُّبُ الأدويةِ السَّامَّةِ للكليةِ (مثل الأمينوغليكوزيدات) وإدرارُ البولِ الشَّديدُ في مرضى التَّشمُّعِ لأنَّها يمكنُ أن تُسبِّبَ القصور الكلوي.

- **نقصُ المناعةِ المُرتبطُ بالتَّشمُّعِ:** يعاني مرضى التَّشمُّعِ من حالةِ نقصِ مناعةٍ معروفةٍ باسمِ نقصِ المناعةِ المُرتبطِ بالتَّشمُّعِ [61]. تُعرِّضُ هذهِ الحالةُ هؤلاءِ المرضى للإنتاناتِ الشَّائعةِ بما في ذلكَ الإنتانُ البوليُّ، وذاتُ الرِّئةِ، وSBP. المرضى أيضاً أكثرُ عرضةً للإصابةِ بإنتاناتٍ أخرى مثلَ التهابِ السَّحايا بالمكوَّراتِ الخفيَّةِ.علاوةً على ذلكَ، فإن مرضى التَّشمُّعِ مع فرطِ حملِ الحديدِ أكثرُ عرضةً للإصابةِ بعدوى اليرسينيا الكولونية وVibrio vulnificus.

- **الإنتاناتُ الثَّانويَّةُ:** غالباً ما يُصابُ مرضى التَّشمُّعِ الذين يدخلونَ المستشفى بالإنتانِ أثناءَ وجودِهم في المستشفى. تشملُ العواملُ المترافقةُ بالإنتاناتِ الثَّانويَّةِ المُكتسبةِ في المستشفى لدى مرضى التَّشمُّعِ استخدامَ القثطرةِ البوليَّةِ، والتَّهويةَ الميكانيكيَّةَ، ووضعَ خطوطٍ مركزيَّةٍ [62]. تُجرَى هذهِ التَّدخُّلاتِ روتينيَّاً (مثلَ وضعِ القثطرةِ البوليَّةِ لقياسِ الصَّادرِ البولي). ومعَ ذلكَ، يقلِّلُ تجنُّبِ هذهِ التَّدخُّلاتِ ما لم تكن ضروريَّةً للغايةِ من خطرِ الإصابةِ بالإنتان في أثناءَ وجود المريض في المستشفى. في دراسةٍ أجريت على 207 مرضى مصابينَ بالتَّشمُّعِ ممَّن قُبِلوا بسببِ الإنتانِ أو أُصِيبوا بالإنتانِ في أثناءَ العلاجِ في المستشفى، أُصيبَ 24% بإنتانٍ ثانٍ في أثناءَ الاستشفاءِ [62]. كانت إنتاناتُ الجهاز التنفسي هي الأكثرُ شيوعاً (14 مريضاً)، تليها الإنتاناتُ البوليَّةُ (13 مريضاً)، ثمَّ المطثيَّاتُ العسيرةُ. كانت 46% من الإنتاناتِ البوليَّةِ مرتبطةً باستخدامِ قثاطر المثانةِ. شملت العواملُ الأخرى المُرتبطةُ بالإنتانِ الثاني دخولَ وحدةِ العنايةِ المركَّزةِ، واستخدامَ الخطوطِ المركزيَّةِ، والتَّهويةَ الميكانيكيَّةَ، والرضَّ، والعلاجَ الكلويَّ البديلَ، والاعتلالَ الدِّماغيَّ الكبديَّ. كان معدَّلُ الوفيَّاتِ الإجمالي 39%، لكنَّه كانَ 48% لأولئكَ الذين أصيبوا بإنتانٍ عدوى ثانٍ أثناءَ القبولِ.

2-3-5- زراعةُ الكبدِ:

زراعةُ الكبدِ هي العلاجُ النِّهائيُّ لمرضى التَّشمُّعِ غيرِ المعاوضِ. من المُهمّ تحديدُ ما إذا كان المرضى مؤهَّلينَ للزِّراعةِ وإحالتهم إلى مركزِ زراعةِ الأعضاءِ للتَّقويمِ. تتوافَرُ إرشادات عدة تساعِدُ في تحديدِ الوقت المناسب لزراعةِ الكبدِ. يعتمدُ قرارُ المضي قُدُماً في زراعةِ الكبدِ على شدَّةِ المرضِ، ونوعيَّةِ الحياةِ، وغيابِ مضادَّاتِ الاستطبابِ.

3-3- إنذارُ التَّشمُّعِ

إنذارُ التشمُّعِ متباينٌ بدرجةٍ كبيرةٍ لأنَّهُ يتأثَّرُ بعددٍ من العواملِ، بما في ذلكَ المُسبِّباتُ، الشدَّةُ، وجودُ الاختلاطاتِ، والأمراضُ المرافقةُ. بمجرَّدِ انكسارِ المعاوضةِ، تكونُ معدَّلاتُ الوفيَّاتِ مرتفعةً.

- **التشمُّعُ المُعَاوِضُ:** أي عدمُ وجودِ اختلاطاتٍ رئيسيةٍ. يبلغُ متوسِّطُ البقيا لمرضى التشمُّعِ المُعاوِضِ أكثرَ من 12 عاماً. يُعدُّ مرضى الدوالي الذينَ لم يطوِّروا نزفَ دوالي مصابينَ بتشمُّعٍ مُعاوِضٍ، بالرُّغمِ من أنَّ إنذارهَم أسوأُ من مرضى التشمُّعِ بدونِ دوالي (وفيَّات خلالَ عام واحدٍ 3.4 مقابل 1%) [63].

- **التشمُّعُ غيرُ المُعَاوِضِ:** يملكُ هؤلاء المرضى إنذاراً أسوأَ من مرضى التشمُّعِ المُعاوِضِ. وجدت مراجعةٌ منهجيَّةٌ أنَّ متوسِّط البقيا كان ستَّةَ أشهرٍ في مرضى التشمُّعِ غيرِ المُعاوِضِ مع درجة Child–Pugh ≤ 12 [64]. بالإضافة إلى ذلكَ، كان لدى مرضى التشمُّعِ غيرِ المُعاوِضِ والذين قُبلوا في المستشفى بسبب نزف الدوالي أو التهاب البريتوان الجرثومي العفوي متوسِّطُ بقيا ≥ 6 أشهرٍ إذا كانت درجة Child–Pugh ≤ 12.

إنَّ الضغطَ الشرياني الوسطي هو عاملٌ مهمٌ في البقيا. في دراسةٍ شملت 139 مريضاً تشمُّع مع حبن، كان الضغطَ الشرياني الوسطي ≥ 82 مم زئبقي مؤشراً مهمَّاً للبقيا [65]. من بينِ المرضى مع ضغطٍ شرياني وسطي ≥ 82 مم زئبقي، كانت نسبة البقيا 20% بعد سنتين و0%بعد 4 سنين (مقارنة بـ 70% و50%، على التوالي، للمرضى مع ضغط شرياني وسطي < 82 مم زئبقي).

قد يترافقُ عاملٌ آخر مع البقيا هو وجودُ قصورٍ نسبيٍّ في الغدَّةِ الكظريَّةِ. في دراسةٍ أجريت على 143 مريضاً أُدخلوا إلى المستشفى بسبب تشمُّعٍ غيرِ مُعاوِضٍ، وُجِدَ قصورٌ نسبيٌّ في الغدَّةِ الكظريَّةِ لدى 37 مريضاً (26%) [66].

تشملُ العواملُ الأخرى المرتبطةُ بضعفِ البقيا في مرضى التشمُّعِ غيرِ المُعاوِضِ المتلازمةَ الكبديَّةَ الرئويَّةَ، المتلازمةَ الكبديَّةَ الكلويَّةَ سريعةَ التَّرقي، القبولَ في وحدةِ العنايةِ المُركَّزةِ لاختلاطاتِ المرضِ الكبدي إلى جانبِ انخفاضِ ضغطِ الدَّمِ الذي يتطلب الدَّواعمَ، كرياتينين المصل> 1.5 مغ/دل، أو اليرقان. غالباً ما يحتاجُ مرضى التشمُّعِ غيرِ المُعاوِضِ إلى زرعِ كبدٍ.

النَّماذجُ التَّنبؤيَّةُ:

حاولت دراساتٌ متعدِّدةُ التنبُّؤَ بإنذارِ مرضى التشمُّع بناءً على المعلوماتِ السريريَّةِ والمخبريَّةِ. استُخدِمَ تصنيفُ Child–Pugh (الجدول 1) لتقويم مخاطر العمليَّاتِ غير التحويليَّةِ في مرضى التشمُّع [67]. إنَّهُ تعديلٌ لتصنيفِ Child–Turcotte الذي تضمَّنَ خمسةَ متغيِّراتٍ صُمِّمت لتصنيفِ مخاطرِ جراحة التحويلة البابية الأجوفية في مرضى التشمُّع. تضمَّنتِ المتغيِّراتُ ألبومين وبيليروبين المصل، الحبن، الاعتلال الدماغي، والحالة التغذوية. يستبدل تصنيف Child–Pugh الحالة التغذوية بزمن البروترومبين. تتراوحُ النقاطُ من 5 إلى 15.

الجدول (1): تصنيفُ Child–Pugh score لشدّة المرض الكبدي [67]

المشعر	النقاط		
	1	2	3
الحبن	غائب	قليل	متوسط
البيليروبين (مغ/دل)	≥ 2	3–2	> 3
الألبومين (غ/دل)	> 3.5	3.5–2.8	< 2.8
زمن البروترومبين (ثانية)	1–3 ثا	4–6 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 (تشمّع معاوض)		5–6	
B (تراجع وظيفي هام)		7–9	

C (تشمّع غير معاوض)	15-10

نموذجُ المرض الكبدي في المرحلة النهائية (Model for End-Stage Liver Disease score) (MELD) هو نظامُ تسجيلِ نقاطٍ لتحديد شدَّةِ المرضِ الكبدي المُزمنِ تمَّ تطويرهُ والتَّحقُّقُ منهُ بصورةٍ استقباليَّةٍ (prospectively) يضمُّ ثلاثةَ مُتغيّراتٍ مخبريَّةٍ هي البيليروبين الكلي، وINR، والكرياتينين. في المرضى الذين يعانون من مرضٍ كبديٍّ مزمنٍ، ترتبطُ درجةُ MELD المتزايدةُ بزيادةِ شدَّةِ سوءِ الوظيفةِ الكبديَّةِ وخطرِ الوفاةِ خلالَ ثلاثةِ أشهرٍ [63]. نظراً لدقَّتهِ في التَّنبُؤِ بالبقيا قصيرةِ الأمدِ لدى مرضى الدَّاءِ الكبدي الانتهائي، تمَّ اعتمادُ MELD score من قِبَلِ جمعيَّةِ الزَّرعِ في الولاياتِ المُتَّحدةِ لتحديدِ أولويات المرضى الذين ينتظرون زرعَ الكبدِ. عُدِّلَ MELD score بشكلٍ طفيفٍ منذ اقتراحه أوّل مرةٍ بحيث لم تعد مُسبِّباتُ المرضِ الكبدي مُدرَجةً بصورة روتينيّةٍ في النَّموذجِ. يُحتَسبُ نموذجُ MELD المُستخدمِ حاليَّاً بوساطةِ الشَّبكةِ المُتَّحدةِ لمشاركةِ الأعضاءِ (United Network for Organ Sharing) (UNOS) في تحديدِ أولويَّاتِ زرعِ الكبدِ وفقاً للمعادلةِ التَّاليةِ [68]:

MELD = 3.8 [log bilirubin serum (mg/dL)] + 11.2 [log INR] + 9.6 [log Creatinine (mg/dL)] + 6.4

الفصلُ الرَّابعُ، نقصُ صوديومِ الدَّمِ في التشمُّع

1-4-نقصُ صوديومِ الدَّمِ:

يُعرَّفُ نقصُ صوديومِ الدَّمِ (Hyponatremia) عموماً بأنَّهُ تركيزُ الصُّوديومِ في المصل أقلَّ من 135 ميلي مكافئ/لتر، وهوَ أكثر الاضطراباتِ الشَّارديَّةِ المُشاهَدةِ في المُمارسةِ السَّريريَّةِ شيوعاً، يمكنُ أن يحدثَ بشكلٍ معزولٍ، كما هو الحالُ في أغلبِ الأحيانِ، كاختلاطٍ لأمراضٍ أخرى مثل قصورِ القلبِ، وقصورِ الكبدِ، وقصورِ الكليةِ، وذاتِ الرِّئةِ [69].

يتراوحُ تركيزُ صوديومِ الدَّمِ الطَّبيعيّ بين 135-145 ميلي مكافئ/لتر. تُصنِّفُ الإرشاداتُ الأوروبيَّةُ المشتركةُ نقصَ صوديومِ الدَّمِ عند البالغين وفقاً للتَّركيزِ الدَّموي، على النَّحوِ التَّالي [69]:

- نقصُ صوديوم خفيف: 130-134 ميلي مكافئ/لتر
- نقصُ صوديوم متوسِّط: 125-129 ميلي مكافئ/لتر
- نقصُ صوديوم شديد: < 125 ميلي مكافئ/لتر

يختلفُ تصحيحُ نقصِ صوديومِ الدَّمِ حسبَ مصدرِهِ، وشدَّتِهِ، ومدَّتِهِ. عند المرضى الذين يعانونَ من نقصِ صوديومِ الدَّمِ لمدَّةٍ معروفةٍ تزيدُ عن 48 ساعةٍ، يجبُ مُعايرةُ العلاجِ لتجنُّبِ متلازمةِ زوالِ النُّخاعين التَّناضُحي، والتي قد تَنتُجُ عن التَّصحيحِ السَّريعِ للغايةِ.

يشيرُ نقصُ الأوزموليَّةِ (أزموليَّةُ المصلِ < 280 ملي أوزمول/كغ) دائماً إلى زيادةِ كميَّةِ الماءِ في الجسمِ نسبةً إلى الموادِّ المُذابَةِ أو زيادةِ كميَّةِ الماءِ بالنِّسبةِ إلى الذَّائبةِ في السَّائلِ خارجِ الخليَّةِ، حيثُ يتحرَّكُ الماءُ بحريَّةٍ بينَ الأجزاءِ داخلِ الخلويَّةِ وخارجِ الخلويَّةِ. قد يكونُ هذا الخللُ ناتجاً عن نضوبِ الذَّوائبِ، أو تمديدِ الذَّوائبِ، أو مزيجٍ من الاثنينِ معاً.

في الظُّروفِ الطَّبيعيَّةِ، فإنَّ المُعالَجةَ الكلويَّةَ للماءِ كافيةٌ لطرحِ ما يصلُ إلى 15-20 لتراً من الماءِ الحُرِّ يوميًّاً. فضلاً على أنّ استجابةَ الجسمِ لانخفاضِ الأوزموليَّةِ هي انخفاضُ العطشِ. مما يؤدي إلى حدوث نقصُ في صوديومِ الدَّمِ فقط عندما تؤدِّي بعضُ الحالاتِ إلى إعاقةِ إطراحِ الماءِ الحُرِّ [69].

يُعدُّ نقصُ صوديومِ الدَّمِ عموماً ذا أهميَّةٍ سريريَّةٍ فقط عندما يعكسُ انخفاضاً في أوزموليَّةِ الدَّمِ، التي تُقاسُ مباشرةً عن طريقِ قياسِ التَّناضُحِ أو حسابها من المعادلة التالية:

أوزموليَّةِ الدَّمِ = X2 (تركيز الصوديوم) + تركيز الغلوكوز/18 + 2.8/BUN

اليوريا ليسَت أوزمولاً فعَّالاً، لذلكَ عندما تكونُ مستوياتُ اليوريا عاليَةً جدَّاً، ينبغي تصحيحُ الأوزموليَّةِ المُقاسةِ نظراً لمُساهمةِ اليوريا. تعتمدُ توصياتُ علاجِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ على الفهمِ الحاليّ لتكيُّفِ الجهازِ العصبيّ المَركزيّ مع الأوزموليَّةِ المصليَّةِ المُتغيِّرةِ. في حالةِ حدوثِ انخفاضٍ حادٍّ في أوزموليَّةِ الدَّمِ، يحدثُ تورُّمُ الخلايا العصبيَّةِ بسببِ تَحوُّلِ الماءِ من الحَيِّزِ خارجِ الخلويّ إلى الحَيِّزِ داخلِ الخلويّ (أي قوى ستارلينغ). يؤدّي تورُّمُ خلايا الدِّماغِ إلى الاستجابتين التاليتين في التَّنظيمِ التَّناضُحي [69]:

- يُثبّط إفراز أرجينين فازوبريسين من الخلايا العصبيَّةِ في الوطاءِ ومركزِ العَطشِ الوطائيّ. يؤدّي ذلكَ إلى التخلُّصِ من الماءِ الزَّائدِ مثلَ البولِ المُخفَّفِ.
- هناكَ تكيُّفٌ خلويٌّ فوريٌّ مع فقدِ الشَّـــواردِ، وخلالَ الأيَّامِ القليلةِ التَّاليةِ، هناكَ المزيدُ من الفقدِ التَّدريجيّ للأوزمولات العضويَّةِ داخلِ الخلويَّةِ.

لذلكَ، يجبُ أن يأخُذَ تصحيحُ نقصِ صوديومِ الدَّمِ في الاعتبارِ إزمانَ الحالةِ. يمكنُ تصحيحُ نقصِ صوديومِ الدَّمِ الحَادِّ (المدَّةُ أقلُّ من 48 ساعةٍ) بأمانٍ بسرعةٍ أكبرَ من نقصِ صوديومِ الدَّمِ المُزمنِ. يمكنُ أن يؤدّي التَّصحيحُ السَّريعُ جدَّاً لصوديومِ الدَّمِ إلى حدوثِ اختلاطاتٍ عصبيَّةٍ شديدةٍ. يترافقُ نقصُ صوديومِ الدَّمِ الشَّديدِ (أقلُّ من 125 ميلي مكافئ/ليتر) بمعدَّلِ وفيَّاتٍ مُرتفعٍ. في المرضى الذين يقلُّ مستوى صوديومِ الدَّمِ لديهم عن 105 ميلي مكافئ/ليتر، خاصَّةً مدمني الكحول، تزيدُ نسبةُ الوفيَّاتِ عن 50% [4]. يتعرّض مرضى التَّشمُّعِ الذين يعانونَ من حبنٍ مُعنِّدٍ ومستوى صوديومِ دمٍ مُنخفضٍ إلى مخاطر وفاةٍ عاليَةٍ . العواملُ الإنذاريَّةُ المُستقلَّةُ –الحبنُ ونقصُ صوديومِ الدَّمِ–هي موجوداتٌ تدلُّ على عدمِ معاوضةٍ دورانيَّةٍ [70].

2-4- نقصُ صوديومِ الدَّمِ في التَّشمُّع:

نقصُ صوديومِ الدَّمِ هو أكثرُ الشُّذوذاتِ الشَّارديَّةِ شيوعاً لدى المرضى المقبولينَ في المستشفى [5]. يُعرَّف نقصُ صوديومِ الدَّمِ في التَّشمُّعِ حاليّاً على أنَّهُ مستوى صوديومٍ في المصلِ يقلُّ عن 130 ميلي

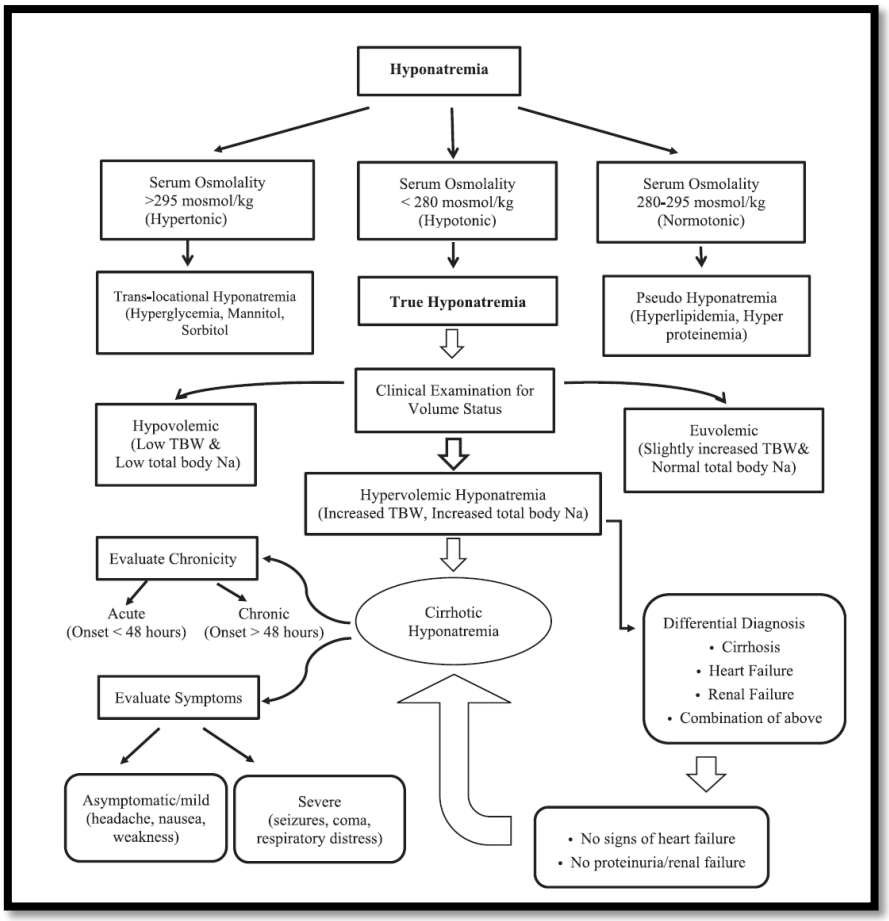
مكافئ/ليتر [6]. في دراسةٍ من أوروبا تضمَّنت كلاً من مرضى التَّشمُّعِ الخارجيين والمقبولين في المستشفى، كانَ لـ 21.6% من المرضى صوديوم دم أقل من 130 ميلي مكافئ/ليتر، و5.7% صوديوم دم أقل من 125 ميلي مكافئ/ليتر، و1.2% صوديوم دم أقل من 120 ميلي مكافئ/ليتر [7].

قد يُصابُ مرضى التَّشمُّعِ بنقصِ صوديومِ الدَّمِ إمَّا بسببِ نقصِ حجمِ الدَّمِ (على سبيل المثال: فقدانِ السَّوائلِ خارج الخليَّةِ بسببِ مدرَّاتِ البولِ) أو فرطِ حجمِ الدَّمِ (زيادةُ حجمِ السَّائلِ خارج الخلوي بسببِ عدمِ قدرةِ الكليةِ على إطراحِ الماء الخالي من الذَّائبةِ بما يتناسبُ مع كميَّةِ الماءِ الحرّ الواردِ). غالباً ما يعاني مرضى التَّشمُّعِ مع نقصِ صوديومِ الدَّمِ من تشمُّعٍ غيرِ معاوِضٍ، وربَّما يكونُ نقصُ صوديومِ الدَّمِ قبل الزّراعةِ علامةً تنبؤيَّةً مُهمَّةً في فترةِ ما بعدَ الزَّرعِ [8]. على الرُّغمِ من أنَّ نقصَ صوديومِ الدَّمِ هو اضطِّرابٌ شارديٌّ شائعٌ يواجهُهُ الأطبَّاءُ في الممارسةِ السَّريريَّةِ، إلا أنَّ تدبيرهُ في حالةِ التَّشمُّعِ المُتقدِّمُ يمكنُ أن يكونَ صعباً.

3-4-الآليَّةُ الإمراضيَّةُ لنقصِ صوديومِ الدَّم في التَّشمُّع:

الفزيولوجيا المرضيَّةُ لنقصِ صوديومِ الدَّمِ في التَّشمُّعِ مُعقَّدةٌ ومُتعدِّدةُ العواملِ. نقصُ صوديومِ الدَّمِ في مرضى التَّشمُّعِ هو في الغالبِ ناجمٌ عن نقصِ الحجمِ أو فرطِ الحجمِ. في أقلَّ من 10% من الحالاتِ، يكونُ نقصُ صوديومِ الدَّمِ ناجماً عن الاستخدامِ المُفرِطِ لمدرَّاتِ البولِ أو الفقدِ الهضميّ مثلَ الإسهالِ (نقصُ صوديوم بنقصِ الحجمِ) [71]. بالمقابلِ، يُعزَى نقصُ صوديومِ الدَّمِ بفرطِ الحجمِ إلى ضعفِ الكليةِ في التَّخلُّصِ من الماءِ الحرّ، ممَّا يؤدّي إلى تراكمٍ غيرِ مُتناسبٍ للماءِ نسبةً للصوديومِ [6]. في حالاتٍ نادرةٍ، يمكنُ أن يكونَ انخفاضُ صوديومِ الدَّمِ بسببِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ الكاذبِ كما هو الحالُ في فرطِ الشُّحومِ الثُّلاثيَّةِ (> 1500 مغ/دل) أو بسببِ بروتيناتِ المصلِ العالية (> 10 غ/دل)، أو بسببِ ارتفاعِ سكَّرِ الدَّمِ، أو بسببِ تسريبِ المانيتول.

في نقصِ صوديومِ الدَّمِ الحقيقي، تكونُ أوزموليَّةُ الدَّمِ أقلَّ من 280 ميلي أوزمول/كغ، بينما في نقصِ صوديومِ الدَّمِ الكاذبِ، تكون أوزموليَّةُ الدَّمِ طبيعيَّةً (280-295 ميلي أوزمول/كغ) وفي نقصِ صوديومِ الدَّمِ الانتقالي، تكون أوزموليَّةُ الدَّمِ أكثرَ من 295 ميلي أوزمول/كغ (الشكل 2) [72].

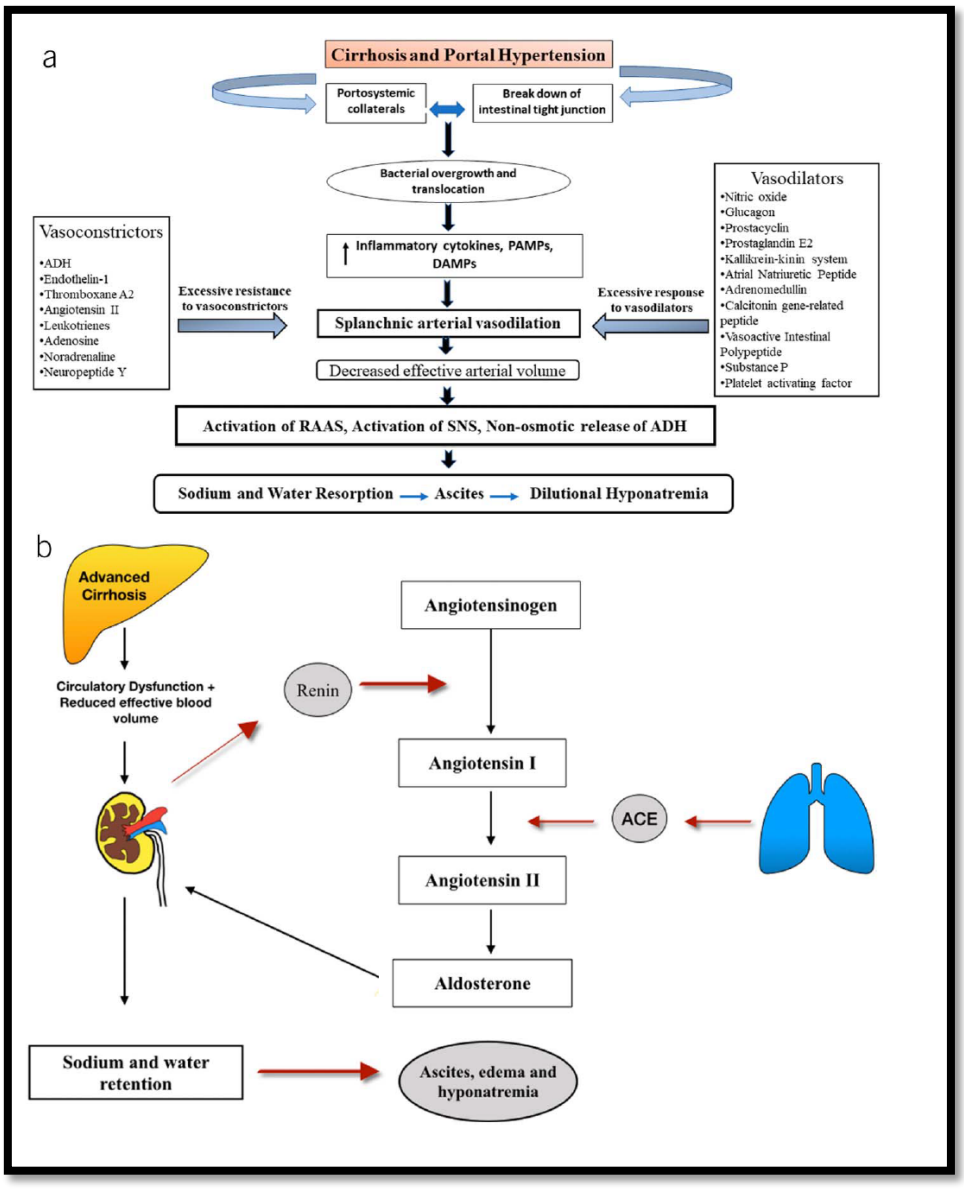


الشكل (2): لوغاريتميَّةُ تشخيصِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ في التَّشمُّعِ [72]

3-4-1- توسُّعُ الأوعيةِ الحشويَّةِ:

يؤدّي توسُّعُ الأوعيةِ الحشويَّةِ، وهو سمةٌ مُميَّزةٌ للتَّشمُّعِ المتقدِّمِ وارتفاعِ ضغطِ الدَّمِ البابي، إلى انخفاضِ حجمِ الدَّمِ الشَّـــرياني الفعَّالِ الذي لا يُحرِّضُ إفرازَ الهرمونِ المُضـــادِّ لإدرارِ البولِ (antidiuretic hormone) (ADH) فحســب، بل يُنشِّــطُ أيضــاً نظامَ الرِّينين–أنجيوتنســين–ألدوســتيرون (renin–angiotensin–aldosterone system) (RAAS) والجهازَ العصبيَّ الوديَّ (الشكل 3) [72]. يُشارِكُ عددٌ كبيرٌ من العواملِ في إمراضـيَّةِ توسُّـعُ الأوعيةِ الشَّـريانيَّةِ الحشـويَّةِ، وأهمُّ وسـيطٍ هو أكسـيد النِّيتريك المُنطَلِقِ من الخلايا البطانيَّةِ [5]. تشـملُ العواملُ الأخرى الببتيدَ المعويَّ الفعَّالَ وعائيَّاً، والمادَّةَ P، وعاملَ تنشـــيطِ الصَّـــفيحاتِ الدَّمويَّةِ، وأول أكســـيد الكربون، والبروســـتاســـكلين، وكبريتيد الهيدروجين، والإندوكانابينويد، والأدرينوميدولين، وعاملَ فرطِ الاستقطابِ المُشتَّقَ من البطانةِ [73]. من المعروفِ أيضاً أن الانتشـارَ الجهازيَّ للمنتجاتِ الجرثوميَّةِ التي تتحرَّرُ بسـببِ الالتهابِ، وموتِ الخلايا المُبرمَجِ، ونخرِ خلايا الكبدِ تؤدّي دوراً رئيسيَّاً في هذهِ العمليَّةِ [74]. يؤدي الانتقالُ الجرثوميُّ والتَّنشيطُ الهرمونيُّ العصبيُّ

في النِّهايةِ إلى توسُّعِ الأوعيةِ الشَّريانيَّةِ الحشويَّةِ وتضيُّقِ الأوعيةِ الكلويَّةِ واحتباسِ الصُّوديومِ والماءِ ممَّا يؤدِّي إلى نقصِ صوديومِ الدَّمِ. يُعدُّ نقصُ النَّشاطِ خارجِ الكبدِ لعواملِ مضيّقةٍ للأوعيةِ مثل ثرموبوكسان A2، وأنجيوتنسين 2، وADH، وإندوثليين 1 سمَةً مُميَّزةً أخرى في التَّشمُّعِ المُتقدِّمِ ويمكنُ أن تُسهِمَ في توسُّعِ الأوعيةِ الحشويَّةِ [72].

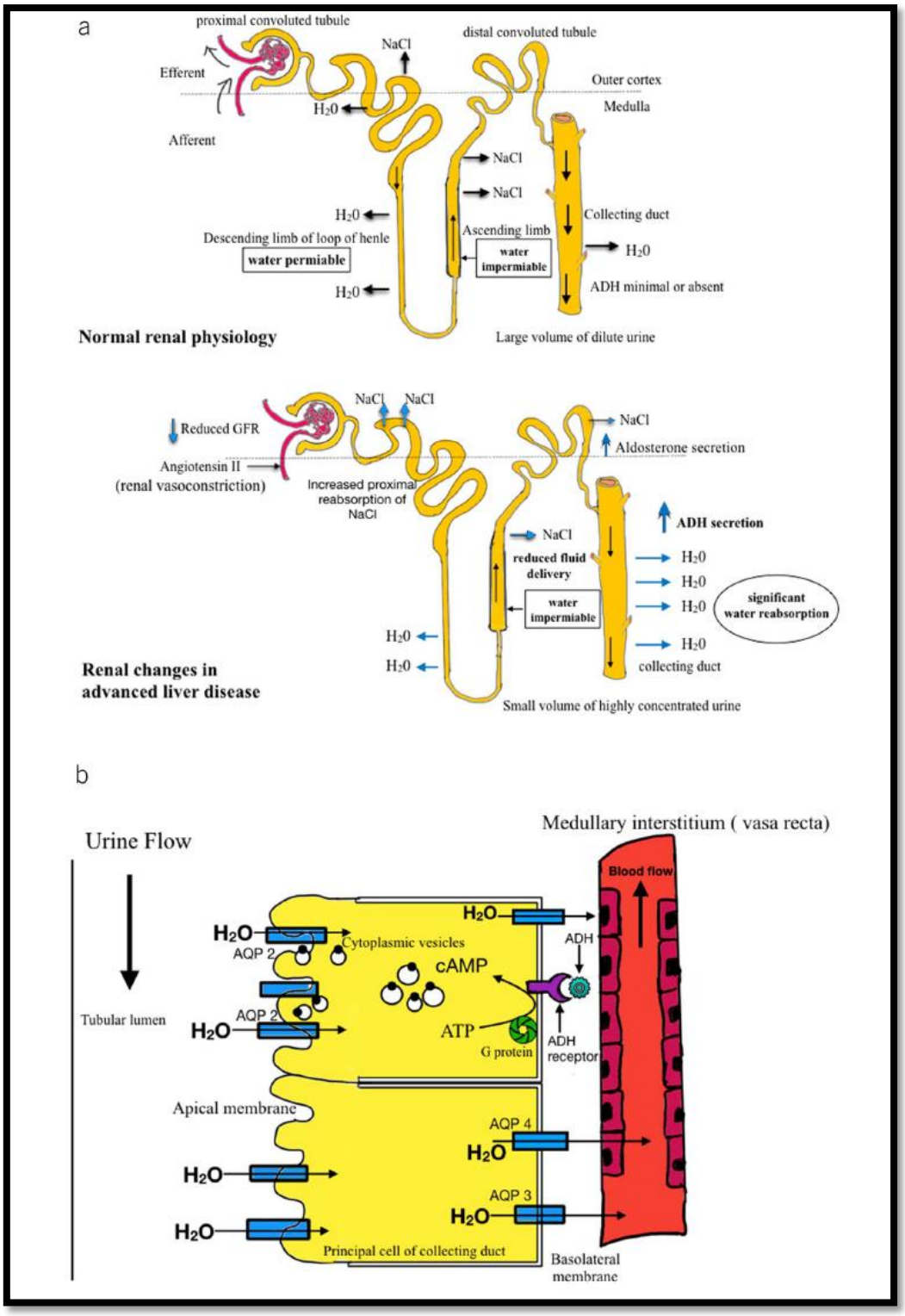


الشكل (3): الفزيولوجيا المرضيَّةُ لتوسُّعِ الأوعيةِ الحشويَّةِ عن طريقِ تفعيلِ نظامِ الرِّينين–أنجيوتنسين–ألدوستيرون (RAAS) والجهازِ العصبيِّ الوديِّ وتحريرِ ADH [72]

3-4-2- دورُ ADH:

أحدُ العواملِ الرَّئيسيَّةِ لنقصِ صوديومِ الدَّمِ في التَّشمُّعِ هو الهرمونُ المضادُّ لإدرارِ البول (ADH)، وهو عديدُ ببتيدٍ يُصطَنعُ في الوطاءِ ويخزَّنُ في الغدَّةِ النُّخاميَّةِ الخلفيَّةِ. يُنظَّمُ إفرازُ الهرمونِ المضادِّ لإدرارِ البولِ من الغدَّةِ النُّخاميَّةِ العصبيَّةِ من خلالِ التَّغيُّراتِ في الحجمِ داخلَ الأوعيةِ الدَّمويَّةِ وأوزموليَّةِ المصل. في ظلِّ الظُّروفِ الفزيولوجيَّةِ الطَّبيعيَّةِ، تتفاعلُ المُستقبلاتُ التَّناضحيَّةُ السَّليمةُ في الوطاءِ مع الأنابيبِ الكلويَّةِ لتنظيمِ حجمِ البولِ والحفاظِ على إجمالي ماءِ الجسمِ ضمنَ نطاقٍ ضيّقٍ (1.5-3 لتر/يوم)، على الرُّغمِ من أنَّهُ في ظلِّ الظُّروفِ القاسيةِ، يمكن أن يتراوحَ الصَّادرُ البوليُّ من 0.5 لتر إلى 20 لتراً اعتماداً على الواردِ من الماءِ والمفقودِ منهُ [6]. تؤدّي المُحفِّزاتُ التَّناضحيَّةُ وغيرُ التَّناضحيَّةِ إلى إفرازِ ADH الذي يبدأُ شلَّالاً من الأحداثِ في القنواتِ الجامعةِ ممَّا يؤدّي إلى زيادةٍ ملحوظةٍ في نفوذيَّتها للماءِ مقارنةً بحالتها القاعديَّةِ (الشكل 4).

تقومُ المُحفِّزاتُ غيرُ التَّناضحيَّةِ (نقصُ حجمِ الدَّمِ)، التي يبدو أنَّها تؤدي دوراً سائداً (على عكسِ المُحفِّزاتُ التَّناضحيَّةِ في ظلِّ الظُّروفِ الفزيولوجيَّةِ العاديَّةِ) في التَّشمُّعِ غيرِ المعاوِضِ، بتنشيطِ مستقبلاتِ الضَّغطِ الموجودةِ في الأذينةِ، والبطينِ، وقوسِ الأبهر، والجيبِ السُّباتي عبرَ المسارِ نظيرِ الودّي [5] [6]. تؤدّي سلسلةُ الأحداثِ هذه إلى إطلاقِ ADH الذي يرتبطُ بعدَ ذلكَ بمُستقبلِ V2 على الغشاء القاعدي للقنوات الجامعةِ ومن ثمَّ زيادة المستوياتِ داخل الخلايا من الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي وبروتين كيناز A. هذا يؤدي إلى انتقالِ الحويصلات السّيتوبلازميَّةِ التي تحملُ بروتينَ قناةِ الماءِ (AQP2) إلى الغشاءِ القمّي للقناةِ الجامعةِ ممَّا يجعلها نفوذةً لكميَّاتٍ كبيرةٍ من الماءِ، ما يؤدّي إلى زيادةِ محتوى الماءِ الكُلي بالجسم وما يتلوهُ من نقصِ صوديومِ الدَّمِ بفرطِ الحجمِ (hypervolemic) أو التَّمدُّدي (dilutional) [5] [6].



الشكل (4): (a) الفزيولوجيا الكلويَّةُ الطَّبيعيَّةُ لتوازنِ الصُوديومِ والماءِ (اللوحة العلوية) والتَّغيُّراتُ الكلويَّةُ في ارتفاعِ ضغطِ الدَّمِ البابي التي تسبِّبُ انخفاضَ طرحِ الماءِ (اللوحة السفلية). (b) آليَّاتُ الامتصاصِ المفرطِ للماءِ بوساطة إطلاق الهرمون المضادِّ لإدرارِ البولِ (ADH) [72]

4-4-التَّداعياتُ السَّريريَّةُ لنقصِ صوديومِ الدَّمِ في التَّشمُّعِ:

من المُهمّ أن يُدركَ الأطبَّاءُ أنَّه بدلاً من الانخفاضِ المُطلَقِ في صـــوديومِ الدَّمِ، فإنَّ ســـرعةَ انخفاضِ الصُّـوديومِ هي التي تُحدِّدُ النَّتائجَ السَّـريريَّةَ لدى هؤلاء المرضـى. ومعَ ذلكَ، من الصَّـعبِ تحديدُ عواقبِ نقصِ صـوديومِ الدَّمِ في حدِّ ذاتهِ بدقَّةٍ في التَّشـمُّعِ المُتقدِّمِ لأنَّهُ غالباً ما يكونُ تمييزُ مظاهرِهِ عن مظاهرِ الاعتلالِ الدِّماغي الكبدي صـــعباً. تكونُ الأعراضُ عادةً غيرَ نوعيَّةٍ وتشـــملُ الغثيانَ، وفقدانَ الشَّـــهيَّةِ، والضُّـعفَ الإدراكيَّ المُعتدلَ، والصُّـداعَ، واضـطِّرابَ المشـي، والسُّـقوطَ. تحدث عند المرضـى مع تركيزِ صـوديوم أكثر من 125 ميلي مكافئ/لتر بدونِ أعراضٍ، وتظهرُ الأعراضُ عندما ينخفضُ صـوديومُ الدَّمِ إلى ما دونِ هذا المستوى [75]، ومن المعروفِ أيضاً أنَّ هؤلاءِ المرضى يعانونَ من انخفاضِ جودةِ الحياةِ ودخولِهم المسـتشـفى بشـكلٍّ مُتكرِّرٍ بسـببِ ارتفاعِ معدَّلِ الاختلاطاتِ المتعلِّقةِ بالكبد. فضـلاً عن ذلكَ، أظهرت دراسـةٌ صـغيرةٌ أنَّ تصـحيحَ نقصِ صـوديومِ الدَّمِ يرتبطُ بتحسـينِ الإدراكِ ونوعيَّةِ الحياةِ المُتعلِّقةِ بالصَّـحَّةِ [76]. أظهرت دراسـةٌ استقباليَّةٌ مُتعدِّدةُ المراكزِ قوَّمت عدداً كبيراً من مرضـى التَّشـمُّعِ أنَّ نقصَ صـــوديومِ الدَّمِ مرتبطٌ بانتشـــارٍ أعلى للحبنِ المُقاومِ للعلاجِ، وحاجةٍ أكبرَ للبزلِ كبيرِ الحجمِ، وفترةٍ زمنيَّةٍ أقصـرَ بين جلسـاتِ البزلِ. كانت هناك أيضـاً نسـبةٌ أعلى من الإصـابةِ بالاعتلالِ الدِّماغي الكبدي، والتهابِ البريتوانِ الجرثومي العفوي (SBP)، والمتلازمةِ الكبديَّةِ الكلويَّةِ في هذهِ المجموعةِ من المرضـى [7]. وجدت دراسـةٌ أخرى أجريت على مرضـى التَّشـمُّعِ الحرجين أنَّ صـوديومَ الدَّمِ الذي يقلُّ عن 135 ميلي مكافئ/لتر في يومِ الاستشفاءِ، كانَ عاملَ خطرٍ مُستقلٍّ لكلٍّ من الوفيَّاتِ داخل المستشفى والوفيَّاتِ لمدَّةِ ستَّةِ أشهرٍ [77].

4-4-1- العلاقةُ بين الاعتلالِ الدَّماغي الكبدي ونقصِ صوديومِ الدَّمِ:

ينتجُ عن نقصِ صـــوديومِ الدَّمِ منخفضِ التَّوتُّرِ انتقالُ الماءِ من الحيِّزِ خارجَ الخليَّةِ إلى الخلايا النَّجميَّةِ (astrocytes) للحفاظِ على التَّوازنِ التَّناضُـحي ما يؤدِّي إلى تورُّمِ الخلايا النَّجميَّةِ. بالنَّظرِ إلى المساحةِ التَّشـريحيَّةِ المُغلَقةِ للجُمجمةِ، يكونُ توسُّـعُ خلايا الدِّماغِ محدوداً، لذلكَ فإنَّها تتأقلَمُ عن طريقِ طردِ المَوادِّ المُذابةِ داخلَ الخلايا في الاتِّجاهِ المُعاكِسِ لتقليلِ الأوزموليَّةِ داخلَ الخلايا [6]. هذهِ عمليَّةٌ من خطوتين تبدأُ بحركةِ الشَّـــواردِ الموجبةِ مثلَ البوتاســـيومِ عبرَ غشـــاءِ الخليَّةِ، تليها الأوزمولات (osmolytes) العضـــويَّةُ مثل الميونوزيتول، والغلوتامين، والكولين، والتورين [6]. يُعدُّ تنظيمُ حجمِ الدِّماغِ من خلالِ هذهِ العمليَّةِ والمحاولةُ اللَّاحقةُ للتَّوازنِ التَّناضُـحي الرَّئيسي أمراً وثيقاً لمنعِ الاختلاطاتِ العصبيَّةِ الشَّديدةِ التي يمكنُ أن تنجمَ عن نقصِ صوديومِ الدَّمِ. تتطلَّبُ هذهِ الآليَّةُ التَّكيفيَّةُ الدِّفاعيَّةُ للخلايا النَّجميَّةِ وقتاً وتُشاهَدُ

في نقصِ صوديومِ الدَّمِ المُزمنِ، وليسَ في نقصِ صوديومِ الدَّمِ الحادِّ لأنَّ الخلايا النَّجميَّةِ لا تحصلُ على وقتٍ للتَّكيُّفِ مع التَّغيُّرِ السَّريعِ في صوديومِ الدَّمِ.

اقتُرِحَ أنَّ الوذمةَ الدِّماغيَّةَ مُنخفضةَ الدَّرجةِ التي تظهرُ في نقصِ صوديومِ الدَّمِ يكون لها دورٌ في إمراضيَّةِ الاعتلالِ الدِّماغي الكبدي [72]. يؤدِّي فرطُ أمونيا الدَّمِ (زيادةُ الغلوتامين)، والشدَّةُ التَّأكسديَّةُ، والسِّيتوكيناتُ الالتهابيَّةُ المُرتبطةُ بالتَّشمُّعِ المُتقدِّمِ إلى تنشيطِ مُستقبلات N-methyl-D-aspartate glutamate ممَّا يؤدِّي إلى تورُّمِ الخلايا النَّجميَّةِ وخللٍ في مسارِ الاتِّصالِ العصبيِّ الدَّبقي [72]. يفاقمُ نقصُ صوديومِ الدَّمِ تورُّمَ الخلايا النَّجميَّةِ ويُشكِّلُ ضربةً ثانويَّةً لتطوُّرِ الاعتلالِ الدِّماغي الكبدي الصَّريح.

وجدت دراسةٌ في إسبانيا أنَّ نقصَ صوديوم الدَّمِ (أقل من 130 ميلي مكافئ/ليتر) كانَ مؤشِّراً قويّاً ومُستقلّاً لتطوُّرِ الاعتلال الدِّماغي الكبدي في مرضى التَّشمُّعِ مع نسبةِ خطورةٍ تبلغُ 8.36 [78]. فضلاً عن ذلكَ، وجدوا أنَّ المرضى الذين انخفضَ تركيزُ صوديومِ الدَّمِ عندهم بما لا يقلُّ عن 5 ملي مكافئ/ليتر خلالَ الأشهُرِ الثَّلاثةِ الأولى من الدِّراسةِ معرّضون للإصابةِ بالاعتلالِ الدِّماغي الكبدي أكثر من المرضى الذين لم ينخفض مستوى الصُّوديوم عندهم بمقدارِ 5 ملي مكافئ/ليتر [78]. أظهرت دراساتٌ مُتعدِّدةٌ أيضاً أنَّ التَّركيزَ الدِّماغيَّ للميونوزيتول (myoinositol) والمُركَّباتِ المحتويَةِ على الكولين ينضبُ عند مرضى التَّشمُّعِ مع نقصِ صوديومِ الدَّمِ، فَيزيدُ من تعطيلِ آليَّاتِ الدِّفاعِ التَّنظيمي للحجمِ الطَّبيعي ويُفاقِمُ أعراضَ اعتلالِ الدِّماغ الكبدي [72]. ومعَ ذلكَ، نظراً إلى حقيقةِ أنَّ نقصَ صوديومِ الدَّمِ في التَّشمُّعِ هو عمليَّةٌ مزمنةٌ، فعادةً ما تكونُ الاختلاطاتُ العصبيَّةُ الحادَّةُ غيرَ شائعةٍ.

4-4-2- الحبنُ المقاومُ للعلاجِ والقصورُ الكلويُّ ونقصُ صوديومِ الدَّم:

يتطوَّرُ الحبنُ المُقاومُ للعلاجِ في 5-10% من مرضى التَّشمُّعِ. يتميَّزُ الحبنُ المقاومُ للعلاجِ بحبنٍ شديدٍ (درجة 3) يتطلَّبُ في كثيرٍ من الأحيانِ البزلَ المُتكرِّرَ بالرُّغمِ من استخدامِ المدرَّاتِ بحدِّها الأقصى أو الذي يتحمَّلهُ المريضُ (سبيرونولاكتون 400 مغ/يوم وفوروسيميد 160 مغ/يوم) وتقييدِ الصُّوديومِ، أو نكسٍ مبكِّرٍ لحبنٍ من الدَّرجةِ 2 أو 3 على الرُّغمِ من البزلِ كبيرِ الحجمِ [79]. من الشَّائعِ مشاهدةُ الاختلاطاتِ التي تُسبِّبها المدرَّاتُ مثلَ اعتلالِ الدِّماغِ الكبدي، والقصورِ الكلوي، ونقصِ صوديومِ الدَّمِ، ونقصِ/فرطِ بوتاسيومِ الدَّمِ في الحبنِ المُقاومِ للعلاجِ. تشملُ إمراضيَّةُ الحبنِ المُقاومِ للعلاجِ مساراتٍ مماثلةً لنقصِ صوديومِ الدَّمِ. هو مرحلةٌ نهائيَّةٌ من توسُّعِ الأوعيةِ الحشويَّةِ التَّدريجي الذي يؤدِّي إلى نقصِ امتلاءِ الشَّرايين والتَّفعيل اللَّاحقِ لنظامِ الرِّينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون (RAAS) والجهازِ العصبيِّ الودِّي والهرمونِ المضادِّ لإدرارِ البولِ (ADH) [79]. يقودُ ذلكَ إلى احتباسٍ شديدٍ للصُّوديوم في

الأنابيبِ الملتويةِ الدَّانيةِ وعدمِ القدرةِ على طرحِ الماءِ الحر ما يؤدّي إلى فرطِ حجمِ الدَّمِ، فضلاً عن ذلكَ، تقودُ مشـاركةُ انخفاضِ الضَّـغطِ الجرمي (الثانوي لنقصِ ألبومين الدَّمِ) وزيادةِ نفوذيَّةِ الشُّـعيراتِ الدَّمويَّةِ المعويَّةِ إلى تراكمُ السَّـوائلِ بشـكلٍ هائلٍ في جوفِ البريتوان. يُفاقِمُ انخفاضُ التَّرويَةِ الكلويَّةِ والقصـورُ الكلويُّ اللَّاحقُ الحبنَ عن طريقِ تقليلِ فعاليَّةِ المدرَّاتِ، مُسبِّباً حبناً مقاوماً للعلاجِ.

يتطوَّرُ الحبنُ المُقاومُ للعلاجِ بمعدَّلٍ أعلى عند المرضـى الذين يعانون من نقصِ صـوديومِ الدَّمِ (29.4% مع صـوديوم < 130 ميلي مكافئ/ليتر مقابل 18.5% مع صـوديوم 131–135 ميلي مكافئ/ليتر) [6]. يترافقُ الحبنُ المُقاومُ للعلاجِ بإنذارٍ سـيِّئٍ للغايةِ، وفي دراسـةٍ واحدةٍ من إسـبانيا تابعت 263 مريضَ تشـمُّعٍ مع حبن لمدَّةِ 41 شـهراً، وُجِدَ أنَّ احتماليَّةَ حدوثِ الحبنِ المُقاومِ للعلاجِ لمدَّةِ خمسِ سـنواتٍ كانت 11.4% فقط ولكن كانت البقيا لمدَّةِ عامٍ واحدٍ هي فقط 31.6% بينَ المرضـى الذينَ طوَّروا الحبنَ المُقاومَ للعلاجِ [80].

بناءً على الفيزيولوجيا المرضـيَّةِ للحبنِ ونقصِ صـوديومِ الدَّمِ، من المُتوقَّع أن تُطوِّرَ مجموعةٌ فرعيَّةٌ من هؤلاءِ المرضـى أذيَّةً كلويَّةً حادَّةً (acute kidney injury) (AKI) أو متلازمةً كبديَّةً كلويَّةً. تتراوحُ احتماليَّةُ الإصـابةِ بالمتلازمةِ الكبديَّةِ الكلويَّةِ في الحبنِ ما بين 11 و40%، ونقصُ صـوديومِ الدَّمِ هو عاملُ خطرٍ مُسـتقلٌ للقصـورِ الكلوي لدى مرضـى الحبن [80]. القصـورُ الكلويُّ أكثرُ شـيوعاً عند المرضـى الذين يعانونَ من نقصِ صـوديومِ الدَّمِ مع الحبن (28% مع صـوديوم < 130 ميلي مكافئ/ليتر، و33.6% مع صـوديوم 131–135 ميلي مكافئ/ليتر، و405% مع صـوديوم < 130 ميلي مكافئ/ليتر) [6]. على الرُّغمِ من أنَّ العلاقةَ ليسـت خطيَّةً، إلا أنَّ الحبنَ، ونقصَ صـوديومِ الدَّمِ، وسـوءَ الوظيفةِ الكلويَّةِ مترابطةٌ وهي انعكاسٌ لتوسُّـعِ الأوعيةِ الحشـويَّةِ التَّدريجي والآليَّاتِ المعاوضـةِ. قد تؤدّي المؤثِّراتُ الإضـافيَّةُ مثلَ SBP، والإنتاناتِ، والنَّزفِ الهضـمي، والأدويةِ بما في ذلكَ المدرَّاتُ إلى زيادةٍ أو تَفاقُمِ وظائف الكليةِ. يمكن أن يؤدّي البزلُ ذو الحجمِ الكبيرِ عند مرضـى الحبنِ المقاومِ للعلاجِ إلى مزيدٍ من الانخفاضِ في حجمِ الشَّرايينِ الفعَّالِ، ما قد يتسبَّبُ بحالةٍ تُعرَفُ بسوءِ الوظيفةِ الدَّورانيَّةِ بعدَ البزلِ (postparacentesis circulatory dysfunction) (PPCD) [72]. يتميَّزُ PPCD بالقصـورِ الكلوي، ونقصِ صـوديومِ الدَّمِ، والاعتلالِ الدِّماغي الكبدي، وانخفاضِ البقيا. أظهرَ تمديدُ حجمِ البلازما بالألبومين الخالي من الملحِ وريديَّاً بجرعةِ 8 غ لكلِّ لتر من سـائلِ الحبن، عندَ إزالة أكثر من 5 لترات من سائلِ الحبن في أي جلسةٍ واحدةٍ، أنه يمنعُ PPCD ونقصَ صوديوم الدَّمِ والوفيَّاتِ [72].

4-4-3- نقصُ صوديومِ الدَّمِ في قصورِ الكبدِ الحادِّ على أرضيَّةٍ مزمنةٍ:

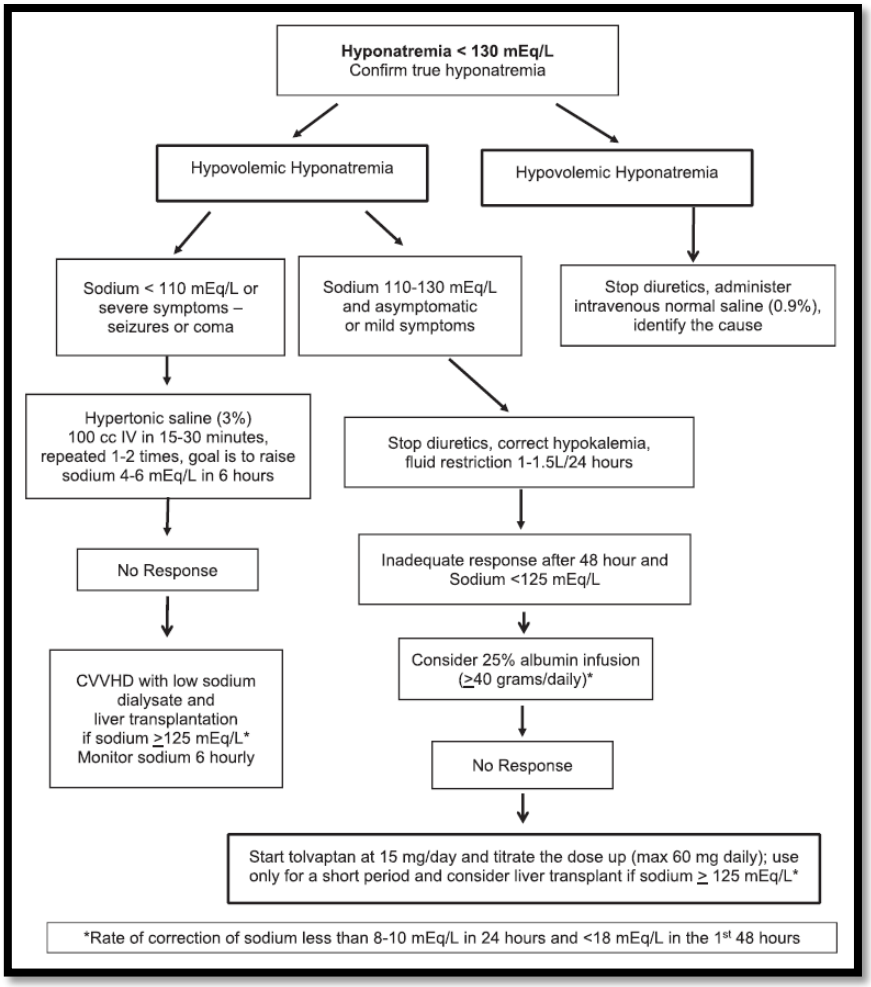
يؤدي قصـــورُ الكبدِ الحادِّ على أرضـــيَّةٍ مزمنةٍ (acute on chronic liver failure) (ACLF) إلى قصـــورِ كبدٍ ســـريعِ التَّرقي عند المرضـــى الذين يعانونَ من أمراضِ الكبدِ المُزمنةِ المؤكَّدةِ ممَّا يؤدّي إلى قصـورِ أعضـاءٍ متعدّدٍ ومعدَّلِ وفيَّاتٍ مُرتفعٍ للغايةِ على المدى القصـير. نقصُ صـوديومُ الدَّمِ، الذي يُلحظ في 22-24% من مرضـــى ACLF، هو مؤشِّـرٌ للإنذارِ السَّـيءِ لدى هؤلاءِ المرضـــى [81]. في إحدى الدِّراساتِ التي أجريت على 1341 مريضاً في المستشفى يعانونَ من التَّشمُّعِ مع انكسارِ معاوضةٍ حادة، كان انتشـارُ نقصِ صـوديومِ الدَّم أعلى مرتين في أولئك الذين يعانون من ACLF مقارنةً بأولئك الذين لا يعانون من ACLF (24.3% مقابل 12.3%، P<0.001) [81]. كان المرضـــى الذين يعانون من ACLF ونقص صوديومِ الدَّمِ أكثرَ مرضاً مع معدَّلٍ أقلَّ للبقيا لمدَّةِ 90 يوماً (35.8% مقابل 58.7%) مقارنة مع الذين لا يعانونَ من نقصِ صوديومِ الدَّمِ [81]. أظهرت دراسةٌ صغيرةٌ أخرى أنَّ نقصَ صوديومِ الدَّمِ هو عاملُ خطرٍ مُسـتقلٍّ للتَّرقي إلى ACLF شـديدٍ والوفاةِ في المرضـى المقبولينَ في المسـتشـفى بتشـمُّعٍ وإنتانٍ جرثوميٍّ (SBP، أو إنتان بولي، أو ذات رئة، أو التهاب نسـيج خلوي). طوَّرَ 70% من المرضـى في هذه المجموعة الذين يعانون من نقصِ صـوديومِ الدَّمِ القاعدي ودرجةِ MELD أعلى قصـورَ الكبدِ الحادِّ على أرضيَّةٍ مزمنةٍ (ACLF) [82].

على الرُّغمِ من أنَّ الجمعيَّةَ الأمريكيَّةَ لدراسةِ أمراضِ الكبدِ توصي بتسريبِ الألبومين بعدَ البزلِ كبيرِ الحجمِ فقط عندما يُفرَّغ أكثر من خمســـةِ لترات من ســـائلِ الحبن، وقد تكونُ هذهِ العتبةُ أقلَّ في أولئك الذين يعانون من ACLF [83]. في دراسةٍ عشوائيَّةٍ، ترافقَ البزلُ (< 5 لتر) للحبن درجة 3 في المرضـى الذين يعانون من ACLF بدونِ تســريب الألبومين بزيادةِ حدوثِ نقصِ صـــوديومِ الدَّمِ (67.5% مقابل 22.5%)، وأذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ (AKI) (62.5% مقابل 30%)، والوفيَّاتِ داخل المسـتشـفى (62.5% مقابل 27.5%) مقارنةً مع المرضـى الذين تلقَّوا الألبومين. على الرُّغمِ من أنَّها كانت دراسـةً صـغيرةً، إلَّا أنَّها تُعزِّزُ أهميَّةَ الحفاظِ على الحجمِ الدَّقيقِ داخلَ الأوعيةِ الدَّمويَّةِ عند مرضـى التَّشمُّعِ المُتقدِّم [83].

5-4-تدبيرُ نقصِ صوديومِ الدَّم في التَّشمُّع:

من الضَّروري التَّمييزُ بينَ نقصِ صوديومِ الدَّمِ بفرطِ الحجمِ ونقصِ صوديومِ الدَّمِ بنقصِ الحجمِ قبلَ بدءِ العلاجِ. نادراً ما يُلاحَظُ نقصُ صوديومِ الدَّمِ بنقصِ الحجمِ عند مرضى التَّشمُّعِ ويترافقُ مع الاستخدامِ المُفرطِ لمدرَّاتِ البولِ أو الفقدِ الهضميّ للسوائلِ بسببِ الإسهالِ والإقياءِ. يتميَّزُ نقصُ صوديومِ الدَّمِ بنقصِ الحجمِ، على عكسِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ بفرطِ الحجمِ، بغيابِ الحبنِ والوذمةِ. يشملُ العلاجُ إيقافَ المدرَّاتِ والبدءَ بمحلولٍ ملحيٍّ في الوريدِ لتوسيعِ حجمِ البلازما [72].

يُعدُّ علاجُ نقصِ صوديومِ الدَّمِ بفرطِ الحجمِ أكثرَ صعوبةً (الشكل 4). يمكن أن يكونَ إيقافَ المدرَّاتِ أمراً صعباً في مرضى التَّشمُّع لأنَّ ذلكَ غالباً ما يترافقُ بتفاقمِ الحبنِ الذي يتطلَّبُ بزلاً متكرِّراً. هناكَ أدلَّةٌ تشيرُ إلى أنَّهُ يمكنُ تحسينُ نوعيَّةِ الحياةِ من خلالِ التَّدبيرِ النَّاجحِ لنقصِ صوديومِ الدَّمِ [84].



الشكل (5): لوغاريتميَّةُ تدبيرِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ في التَّشمُّعِ [72]

4-4-1- تقييدُ الماءِ:

تقليديَّاً يعدُّ تقييدُ السَّوائلِ (1-1.5 لتر/يوم) الخيارَ الأوَّلَ لعلاجِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ المُرتبَطِ بالتَّشمُّعِ. لكي يكونَ العلاجُ فعَّالاً، يجب أن يقتصرَ تناولُ السَّوائلِ على 500 مل/يوم أقلَّ من مجموعِ الصَّادرِ البولي على مدار 24 ساعةٍ والفقدِ غيرِ المحسوسِ [5]، والهدفُ هو تحقيقُ حالةٍ من توازنِ الماءِ السَّلبي. يجب أن يستمرَّ تقييدُ الصُّوديومِ جنباً إلى جنبٍ مع تقييدِ السَّوائلِ، ومع ذلكَ، غالباً ما يكونُ الالتزامُ بالحدِّ الصَّارمِ للماءِ أمراً صعباً بسببِ ضعفِ امتثالِ المريضِ، وقد يُطلَبُ من المرضى امتصاصُ رقائقِ الثَّلجِ للمُساعدةِ في إخمادِ الإحساسِ بالعطشِ النَّاتجِ عن زيادةِ ADH [5]. على الرُّغمِ من شيوعِ ممارستهِ والتَّوصيةِ بهِ، أظهرت الدِّراساتُ السَّريريَّةُ فعاليَّةً محدودةً مع تقييدِ السَّوائلِ وحدَه، وإذا لم يكن هناك تحسُّنٌ في صوديومِ المصلِ في أوَّلِ 24-48 ساعةً، وينبغي النَّظرُ في الخياراتِ الأخرى [72].

4-4-2- إيقافُ المدرَّاتِ وتصحيحُ نقصِ بوتاسيومِ الدَّمِ:

يشملُ تدبيرُ نقصِ صوديومِ الدَّمِ بفرطِ الحجمِ أيضاً الإيقافَ المؤقَّتَ للمدرَّاتِ والتَّصحيحَ الحذرَ لنقصِ بوتاسيومِ الدَّمِ. الصُّوديومُ والبوتاسيومُ النَّشطانِ تناضحيَّاً قابلانِ للاستبدالِ، ومع دخولِ البوتاسيومِ المُضافِ إلى الخلايا، ينزاحُ الصُّوديومُ داخلَ الخلايا في الاتِّجاهِ المُعاكسِ ما يؤدِّي إلى ارتفاعِ صوديومِ الدَّمِ حتَّى بدونِ إعطاءٍ خارجيٍّ. يمكنُ أن يؤدِّي تصحيحُ نقصِ بوتاسيومِ الدَّمِ دونَ احتسابِ ارتفاعِ صوديومِ الدَّمِ إلى تصحيحٍ مفرطٍ سريعٍ لنقصِ صوديومِ الدَّمِ ما يؤدي إلى متلازمةِ زوالِ النُّخاعين [85]. ومن المعروفِ أيضاً أنَّ نقصَ بوتاسيومِ الدَّمِ يؤدِّي إلى تعجيلِ وتفاقُمِ الاعتلالِ الدِّماغي الكبدي من خلالِ زيادةِ اصطناعِ الأمونيا في الكليةِ عن طريقِ إنتاجِ الغلوتاميناز الكلوي، ما يؤكِّدُ أهميَّةَ تدبيرِ هذا الاضطرابِ الشَّاردي تدبيراً مناسباً [5].

4-4-3- الألبومين:

يُعدُّ تسريبُ الألبومين خياراً علاجيَّاً آخرَ قد يُحسِّنُ نقصَ صوديومِ الدَّمِ المُرتبطِ بالتَّشمُّع. على الرُّغمِ من أنَّ الآليَّةَ الدَّقيقةَ غيرُ معروفةٍ، إلَّا أنَّهُ يُفترَضُ أنَّ الألبومين الوريدي يمكنُ أن يزيدَ الطَّرحَ الكلويَّ للماءِ الحرِّ من خلالِ زيادةِ الحجمِ داخلَ الأوعيةِ الدَّمويَّةِ، ما يؤدِّي إلى ارتفاعٍ في صوديومِ الدَّمِ [86]. أفادت دراسةٌ حديثةٌ راجعةٌ مُتعدِّدةُ المراكز لمرضى التَّشمُّعِ مع نقصِ صوديومِ الدَّمِ (< 130 ميلي مكافئ/لتر) عندَ دخولِ المستشفى، عن معدَّلٍ أعلى لشفاءِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ في المرضى الذين تلقَّوا الألبومين الوريدي مقارنةً بمن لم يتلقَّوه (69% مقابل 61%) [86]. أظهرت هذه الدِّراسةُ أيضاً أنَّ تسريبَ الألبومين في مرضى التَّشمُّعِ، بغضِّ النَّظرِ عن استطبابهِ الرَّئيسي (SBP، أو AKI، أو بعد بزلٍ كبيرِ الحجمِ، أو

نقصِ صـوديومِ الدَّمِ دون اختلاطاتٍ أخرى)، كان مرتبطاً بتحسُّنِ مستوياتِ صـوديومِ الدَّمِ. فضـلاً عن ذلكَ، ترافقَ تصحيحُ نقصِ صوديومِ الدَّمِ مع بقيا أفضلٍ لمدَّةِ 30 يوماً [86].

في تجربةٍ سريريَّةٍ معشَّاةٍ أخرى في إيطاليا حلَّلت تأثيرَ إعطاءِ الألبومين على المدى الطويل لمرضى التَّشمُّع مع حبنٍ معنّدٍ على العلاجِ غير مختلطٍ، لوحِظت أيضاً نتائجٌ إيجابيَّةٌ في تصحيحِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ. في هذهِ الدِّراسةِ، قُسِّمَ المرضى بشكل عشوائي إلى مجموعتين: العلاج الطبي القياسي الذي يتكون من مضـادَّاتِ الألدوستيرون والفوروسيميد، والعلاج الطبي القياسي إضافةً إلى تسريبِ الألبومين وتقويمِ النَّتائجِ بعد 18 شـهراً [87]. تلقَّى المرضـى الألبومين بجرعة 40 غ مرتين أسـبوعيَّاً خلال الأسـبوعين الأولين، ثم 40 غ أسبوعياً بعد ذلك، وفي نهاية التَّجربةِ وجدوا أنَّ معدَّلَ حدوثِ نقصِ صـوديومِ الدَّمِ في مجموعةِ الألبومين أقلُّ من مجموعةِ العلاج الطبي القياسـي مع خطر نسـبي للحدوث يبلغ 0.51. وُجِدَ أيضـاً لدى المرضـى الذين تلقَّوا الألبومين مع العلاج الطبي القياسـي تحسُّـناً في البقيا ونوعيَّةِ الحياةِ، وانخفاضـاً في عددِ حالاتِ الدُّخولِ إلى المسـتشـفى، ومعدَّلِ جلسـاتِ البزلِ، والحبنِ المقاومِ للعلاجِ، وSBP، والاعتلال الدِّماغي الكبدي [87]. على الرُّغمِ من أنَّ نتائجَ هذهِ الدِّراسـةِ واعدةٌ، إلَّا أنَّ تسـريبَ الألبومين على المدى الطويل هو طريقةُ علاجٍ باهظةُ الثَّمنِ ومرهقةٌ.

4-4-4- المحلولُ الملحي مُفرِطُ التَّوتُّرِ (3% Na):

لا يُنصَـحُ عادةً باسـتخدامِ المحلولِ الملحي مُفرِط التَّوتُّرِ (صـوديوم 513 ميلي مكافئ/ليتر) لنقصِ صـوديومِ الدَّمِ التَّمديدي المرتبطِ بالتَّشـمُّعِ لأنَّ المحتوى العالي من الملح يمكن أن يفاقمَ الحبنَ أو الوذمة أو وذمة الرئة، والأهم من ذلك أنَّ التَّصحيحَ المُفرِط السَّريع لصوديوم المصل قد يؤدي إلى متلازمةِ زوالِ النُّخاعين. يخصَّـصُ المحلولُ الملحيُّ مُفرِطُ التَّوتُّرِ للمرضـى الذين يعانون من نقصٍ شـديدٍ في صـوديوم الدَّم (أقلَ من 110 ميلي مكافئ/ليتر) أو الحالاتِ المصـحوبةِ بأعراضٍ مثل الاختلاجات أو الضَّـائقةِ القلبيَّةِ الرِّئويَّةِ أو السُّبات [5]. قد يكون أيضـاً خياراً في المرضـى الذين يعانون من نقص صـوديوم الدم الشَّديدِ الذين ينتظرونَ زراعةَ الكبدِ في غضونِ أيَّامٍ قليلةٍ [5].

يمكنُ علاجُ نقصِ صـوديومِ الدَّمِ الحادِّ (مدَّتهُ أقل من 24 سـاعة) المترافقِ بأعراضٍ بجرعةِ 100 سم^3 من محلول ملحي 3% (خلال 15-30 دقيقة)، ويمكن تكرار ذلك حتى ثلاثِ مرَّاتٍ (إجمالي 300 سـم^3) إذا اسـتمرَّتِ الأعراض [88]. في الحالاتِ الحادَّةِ، لا يؤدِّي تسـريبُ المحلولِ الملحي مفرط التوتر تحت المراقبة الدقيقة عادةً إلى مضاعفاتٍ عصبيَّةٍ، على الرغم من ضرورة توخي الحذر الشديد. الهدف هنا هو رفع مصـل الصـوديوم بمقدار 4-6 ميلي مكافئ/ليتر في أول سـتِّ سـاعاتٍ. في حالة نقص

صـوديوم الدم المزمن الذي يكون إمَّا مصـحوباً بأعراضٍ أو شـديداً (أقل من 110 ميلي مكافئ/ليتر)، يمكن إعطاء محلول ملحي مفرط التوتر من خلال التسريب المستمر بمعدل 15–30 سم^3/ساعة [88]. يجب ألا يزيد صـوديوم المصـل في مثل هذه الحالات بأكثر من 8 ميلي مكافئ/لتر يوميَّاً، خاصَّـةً في أوَّلِ 24 ساعة. نظراً إلى أنَّ التَّصحيحَ المُفرِطَ السَّريعَ يشكِّلُ خطراً لحدوثِ متلازمةِ زوالِ النخاعين في حالة نقص صـوديوم الدم المزمن، فمن المهم أن يتوقَّعَ الأطبَّاءُ حدوثَ إدرارٍ للماءِ الحرِّ الذي قد ينجم بعد إعطاء محلول ملحي مفرط التوتر ويمكن أن يرفع صـوديوم المصـل بسـرعة [88]. قد يكون Desmopressin خياراً في مثل هذه الحالات ويمكن أن يساعد في مواجهة التصحيح الزائد السريع [5].

4-4-5- مضادَّاتُ مُستقبلاتِ الفازوبريسين (Vasopressin):

مضـادَّاتُ مُسـتقبلاتِ الفازوبريسـين هي فئةٌ من الأدويةِ غيرِ الببتيديَّةِ التي تمنعُ عملَ ADH على مستقبلاتِ V1 وV2. دُرِست هذهِ الأدويةُ على نطاقٍ واسعٍ على مدى العقدين الماضيين لإمكانيَّةِ زيادةِ تركيزِ صـوديومِ الدَّمِ في نقصِ الصُّـوديومِ سـويِّ الحجمِ ومفرطِ الحجمِ. بالرُّغمِ من وجودِ مُسـتقبلاتِ V1 على خلايا العضـلاتِ الملسـاءِ الوعائيَّةِ، إلا أنَّ مُسـتقبلاتِ V2 تقعُ على الغشـاءِ القاعدي الجانبي للقناةِ الجامعةِ الكلويَّةِ وينتجُ عن حصارِ هذهِ المُستقبلاتِ طرحُ بولٍ ممدَّدٍ وارتفاعٌ لاحقٌ في صوديومِ الدَّمِ [72].

وافقَت إدارةُ الغذاءِ والدَّواءِ (Food and Drug Administration) (FDA) على اسـتخدامِ Conivaptan، وهو مُضادٌّ لمُستقبلاتِ الفازوبريسين غيرُ انتقائيٍّ يحاصرُ مستقبلاتِ V1 وV2 في عام 2004. ومع ذلكَ، يترافقُ عملهُ على مُسـتقبلِ V1 بانخفاضِ ضـغطِ الدَّمِ ونزفِ الدَّوالي، ممَّا يحدُّ من استخدامهِ في التَّشمُّعِ [89]. Tolvaptan هو مُضـادٌّ مُستقبلاتِ الفازوبريسين الوحيدُ المُتاحُ فمويَّاً ويعملُ حصـريَّاً على مُستقبِلات V2. في التَّجارُبِ المُعشَّاةِ المحكمةِ، ترافقَ استخدامُ Tolvaptan بآثارٍ جانبيَّةٍ غيرِ مُهدِّدةٍ للحياةِ مثلَ العطشِ وتعدُّدِ البيلاتِ والإرهاقِ في 3–10% من الأشـخاصِ المُعالَجين [72]. على الرُّغمِ من ندرةِ حدوثِ اختلاطاتٍ خطيرةٍ مثل متلازمةِ زوالِ النُّخاعين الأوزموليَّةِ، فقد أبلغَ أيضاً عن القصـور الكلوي الحاد والنزف الهضـمي. ومع ذلكَ، فقد حدَّت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) من اسـتخدامِ Tolvaptan لمدَّةٍ لا تزيدُ عن 30 يوماً وتوصـي بعدم اسـتخدامهِ عند المرضـى مع إصـابتهم بتشمُّعٍ مستبطنٍ [72]. تحذِّرُ إرشاداتُ المُمارسةِ السَّريريَّةِ للرَّابطةِ الأوروبيَّةِ لدراسةِ الكبدِ المُتعلِّقةُ بتدبير مرضى التَّشمُّعِ غيرِ المعاوضِ من الاستخدام الروتيني لـ Tolvaptan في نقص صوديوم الدم وتوصي باستخدامه فقط في التجارب السريرية الخاضعة للرقابة [90].

البابُ الثَّالثُ: القسمُ العمليُّ

يتألَّف البابُ الثَّالثُ من أربعةِ فصولٍ:

- **الفصلُ الأوَّلُ:** هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائِهِ
- **الفصلُ الثَّاني:** نتائجُ البحثِ
- **الفصلُ الثالثُ:** المناقشةُ والمقارنةُ مع الدِّراساتِ السَّابقةِ
- **الفصلُ الرَّابعُ:** الخلاصةُ، المُحدِّداتُ، التَّوصياتُ

الفصلُ الأوَّل: هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائهِ

1-1-هدفُ البحثِ:

تحديدُ العلاقةِ بينَ نقصِ صوديومِ الدَّمِ لدى مرضى التَّشمُّعِ وكلٍّ ممَّا يلي:

- حدوثِ الاختلاطاتِ
- شدَّةِ المرضِ
- الوفيَّاتِ في المستشفى

1-2-خلفيَّةُ البحثِ وأهميَّتهُ:

يُمثّلُ التَّشمُّعُ (cirrhosis) المسارَ النَّسيجيَّ المُشتركَ النهائيَّ لمجموعةٍ متنوّعةٍ من أمراضِ الكبدِ المزمنةِ. يُعرَّف من الناحيَةِ النَّسيجيَّةِ بأنّهُ حدثيَّةٌ كبديَّةٌ منتشرةٌ تتميّزُ بالتليُّفِ وتحوُّلِ بُنيةِ الكبدِ الطبيعيَّةِ إلى عقيداتٍ غيرِ طبيعيَّةٍ بنيويًّا [1]. التشمّعُ هو سببٌ متزايدٌ للمراضةِ والوفيَّاتِ في البلدانِ الأكثرِ تقدّماً. إنّهُ السَّببُ الرَّابعَ عشرَ من حيثِ الشُّيوعِ للوفاةِ بين البالغين في جميعِ أنحاءِ العالمِ ولكنّهُ السَّببُ الرَّابعُ في وسطِ أوروبا والتَّاسعُ في الولاياتِ المتَّحدةِ [2]، ينتجُ عن التشمُّعِ سنويًّا 1.3 مليون حالةِ وفاةٍ في جميعِ أنحاءِ العالمِ [3]. تنتجُ المظاهرُ السَّريريَّةُ للتَّشمُّعِ عن تغيُّراتٍ فيزيولوجيَّةٍ مرضيَّةٍ ،وتعكسُ أيضاً شدَّةَ المرضِ بغضِّ النَّظرِ عن المُسبّباتِ. يُعدُّ ارتفاعُ ضغطِ الدَّمِ البابي من الاختلاطاتِ الرَّئيسيَّةِ للتَّشمُّعِ الذي يؤدّي إلى تطوُّرِ الحبنِ ودوالي المري [4]. تشملُ الاختلاطاتُ الرَّئيسيَّةُ الأخرى نزفَ الدَّوالي، والاعتلال الدِّماغي الكبدي، والتهابَ البريتوان الجرثومي العفوي، والمتلازمةَ الكبديَّةَ الكلويَّةَ. اضطِّراباتُ الشَّواردِ مثلَ نقصِ صوديومِ الدَّمِ ونقصِ بوتاسيومِ الدَّمِ هي مظاهرٌ متكرّرةٌ للتَّشمُّعِ غيرِ المُعاوِضِ [4].

نقصُ صوديومِ الدَّمِ (hyponatremia) هو أكثرُ الشُّذوذاتِ الشَّارديَّةِ شيوعاً لدى المرضى المقبولينَ في المستشفى عموماً، ويحدثُ لدى نحوِ نصفِ مرضى التَّشمُّعِ المقبولينَ في المستشفى و40% من المرضى الخارجيين [5]. يُعرَّف نقصُ صوديومِ الدَّمِ في التَّشمُّعِ حاليًّا على أنَّهُ مستوى صوديومٍ في المصلِ يقلُّ عن 130 ميلي مكافئ/لتر [6]. قد يُصابُ مرضى التَّشمُّعِ بنقصِ صوديومِ الدَّمِ إمَّا بسببِ نقصِ حجمِ الدَّمِ (فقدانُ السَّوائلِ خارجِ الخليَّةِ بسببِ مدرَّاتِ البولِ) أو فرطِ حجمِ الدَّمِ (زيادةُ حجمِ السَّائلِ خارجِ الخلوي بسببِ عدمِ قدرةِ الكليةِ على إطراحِ الماءِ الخالي من الذَّائبةِ بما يتناسبُ مع كميَّةِ الماءِ الحرِّ الواردِ). يعاني مرضى التَّشمُّعِ مع نقصِ صوديومِ الدَّمِ من تشمُّعٍ غيرِ معاوِضٍ عادةً ، وقد يكونُ

نقصُ صـــوديومِ الدَّمِ قبل زراعةِ الكبدِ علامةً تنبؤيَّةً مُهمَّةً في فترةِ ما بعدَ الزَّرعِ [8]. على الرُّغمِ من أنَّ نقصَ صـوديومِ الدَّمِ اضـطِّرابٌ شـارديٌّ شـائعٌ يواجههُ الأطبَّاءُ في الممارسـةِ السَّـريريَّةِ، إلا أنَّ تدبيرَهُ في حالةِ التَّشـــمُّعِ المُتقدِّمُ يمكنُ أن يكونَ صـــعباً. يبدو أنَّ وجودَ نقصِ صـــوديومِ الدَّمِ له العديدُ من الآثارِ السَّريريَّةِ في التَّشمُّعِ، إذ يرتبطُ بزيادةِ نقاطِ مشعر (Child Pugh Score)، والحبنِ الشَّديدِ، والمتلازمةِ الكبديَّـةِ الكلويَّـةِ، والاعتلالِ الدِّمـاغي الكبـدي، والتهـابِ البريتوان الجرثومي العفوي [9]. معدَّلُ وفيَّـاتِ مرضـــى التَّشـــمُّعِ الذين يعانونَ من نقصِ صـــوديومِ الدَّمِ مرتفعٌ مقارنةً بالمرضـــى الذين لديهم مســـتوياتٌ طبيعيَّةٌ من صوديوم الدَّمِ [10].

على الرُّغمِ من أنَّ الأدبَ الطبيَّ يدعمُ دورَ صـــوديومِ الدَّمِ كعاملٍ تنبؤيٍّ في التَّشـــمُّعِ، ما تزالُ الأهميَّةُ السَّـريريَّةُ لمسـتوياتِ صـوديومِ الدَّمِ وارتباطُها باحتماليَّةٍ أكبرَ لاختلاطاتٍ معيَّنةٍ في التَّشـمُّعِ غيرَ معروفةٍ. أُجريَ عددٌ قليلٌ من الدِّراساتِ لدراسةِ العلاقةِ بين مستوياتِ صـوديومِ الدَّمِ وحدوثِ الاختلاطاتِ وشـدَّةِ المرض. لذلكَ، أُجريَت الدِّراسـةُ الحاليَّةُ للتَّحقيقِ في مسـتوياتِ صـوديوم الدَّمِ لدى مرضـى التَّشـمُّعِ وتحديدِ علاقتها بشدَّةِ المرضِ، والاختلاطاتِ، والوفيَّاتِ في المستشفى.

3-1- مناهجُ البحثِ وأدواتهُ:

3-1-1- مكانُ الدِّراسةِ وزمنُها:

المكانُ: مستشفيا الأسدِ والمواساةِ الجامعيَّان بدمشق.

الزَّمن: في الفترةِ ما بين شهري آذار 2022 وآذار 2023.

3-1-2- تصميمُ البحثِ:

دراسةٌ مقطعيَّةٌ مُستعرِضَةٌ (Cross -sectional study)

3-1-3- معاييرُ الاشتمالِ والاستبعادِ:

شملتِ الدِّراسةُ المرضى بعمرِ 18 سنة فما فوق من كلا الجنسين المقبولينَ في مستشفيي الأسدِ والمواساةِ الجامعيين المُشخَّصينَ بالتشمُّعِ النَّاجمِ عن أيَّةِ سببيَّةٍ، الذينَ وافقوا على دخولِ الدِّراسةِ.

معاييرُ الاستبعادِ من الدِّراسة:

تمَّ استبعادُ المرضى عندَ وجودِ أحدِ المعاييرِ التَّاليةِ:

- المرضى الذينَ تقلُّ أعمارهم عن 18 سنة
- القصور الكلوي المزمن
- قصور القلب
- المرضى المعالجين بأدويةٍ تُغيّرُ مستوياتِ صوديومِ الدَّمِ مثلَ المدرَّاتِ التيازيديَّةِ، أو مثبِّطاتِ قبطِ السيروتونين الانتقائيَّة، أو مضادَّاتِ الاكتئابِ ثلاثيَّةِ الحلقةِ، أو مثبطاتُ أوكسيداز وحيد الأمين (monoamine oxidase inhibitors)
- المرضى مع سرطان خليَّة كبديَّة
- وجودُ مرضٍ خارجِ كبديٍّ شديدٍ أو خباثةٍ
- الإقامة في المستشفى لمدَّةٍ أقلَّ من 48 ساعةٍ
- المرضى غيرُ الراغبينَ في المشاركةِ في الدراسة (الذين رفضوا الانضمام للعيّنة).

3-1-4- حجمُ عيّنةِ الدّراسةِ:

كانت عيّنةُ البحثِ النّهائيَّةِ مؤلَّفةً من 160 مريضاً بالاعتماد على معادلة ريتشارد جيجر لحساب حجم العينة.

$$n = \frac{\left(\frac{z}{d}\right)^2 \times (0.50)^2}{1 + \frac{1}{N}\left[\left(\frac{z}{d}\right)^2 \times (0.50)^2 - 1\right]}$$

حيث:

n: حجمُ العيّنة

N: حجم المجتمع المستهدف

Z: الدرجة المعيارية المقابلة لمستوى الدلالة 0.95

d: نسبة الخطأ

3-1-5- طريقةُ الدّراسةِ:

أُجريَتِ الدّراسةُ على المرضى المقبولين في مستشفيي الأسدِ والمواساةِ الجامعيَّين في مدة الدّراسةِ المذكورةِ، كان جميعُ المرضى في هذه البحثِ على درايةٍ تامةٍ بالإجراء، وقد أُخِذَت موافقتَهُم الخَطيَّةُ المُستنيرةُ على المشاركةِ بعدَ تلقّي المعلوماتِ الكافيَةِ.

استندَ تشخيصُ التَّشمُّعِ إلى خزعةِ الكبدِ أو مشاركةِ العلاماتِ السَّريريَّةِ والشُّذوذاتِ الكيميائيَّةِ الحيويَّةِ والموجوداتِ التَّصويريَّةِ (كبد صغير عقدي وضخامة الطحال)، ووجودُ دوالي المري أو اعتلال المعدة بفرط التوتُّر البابي بالتَّنظيرِ الهضمي. قُوِّمَ جميعُ المرضى لوجودِ التهاب الكبد B (شُخِّص التهابُ الكبد B المزمن بإيجابيَّةِ المستضدِّ السَّطحي بفيروس التهاب الكبد B) والتهاب الكبد C (شُخِّص التهابُ الكبد C المزمن بإيجابيَّةِ أضدَّادِ فيروس التهاب الكبد C). اعتُبِرَ التَّشمُّعُ ناجماً عن الكحول في حال تناولِ أكثر من60 غ/يوم للنساء، وأكثر من 80 غ/يوم للرجال لأكثر من 10 سنواتٍ في غيابِ عواملٍ سببيَّةٍ أخرى مثل الأدويةِ أو الأدلَّةِ على الإنتان الفيروسي. اعتُبِرَ التَّشمُّعِ مجهولَ السَّببِ "cryptogenic" عندما لم يُسفِرُ التَّقييمُ المُكثَّفُ عن مُسبّباتٍ محدّدةٍ. صُنِّفَ المرضى وفقاً لسببِ التَّشمُّعِ إلى خمسِ مجموعاتٍ:

- تشمُّع بسبب التهاب الكبد B
- تشمُّع بسبب التهاب الكبد C
- تشمُّع كحولي
- تشمُّع ناجم عن أسبابٍ أخرى (مثل المناعة الذاتية أو مجهول السَّببِ وغيرها)
- مجهولُ السَّببِ

❖ التقييم السريري:

شمل أخذ قصَّةٍ سريريَّةٍ مُفصَّلةٍ وإجراءَ فحصٍ سريريٍّ وتوثيقَ المعلوماتِ التاليةِ: العمر، والجنس، والسَّوابقُ المرضيَّةُ، ومدَّةُ المرضِ، والسَّوابقُ الدَّوائيَّةُ

اختلاطات التَّشمُّع:

- الحبن
- نزف الدوالي
- الاعتلال الدماغي الكبدي: شُخِّصَ على أساسِ اضطِّراباتِ الكلامِ، وتغيُّراتِ الشَّخصيَّةِ، والاضطِّراباتِ المعرفيَّةِ، والرُّعاشِ الخافق [13]
- المتلازمةُ الكبديَّةُ الكلويَّة: شُخِّصت بناءً على تعريفِ International Ascites Club [14]

- التهابُ البريتوان الجرثومي العفوي: يُعرَّفُ بأنَّهُ إنتانٌ في ســـائلِ الحبنِ، بعدَ اســـتبعادِ انثقابِ الأحشـــاءِ، أو الخرَّاجِ داخل البطن، أو التهاب البنكرياس الحاد، أو التهاب المرارة. يجبُ أن يكونَ عددُ العدلاتِ في ســـائلِ الحبن أكثرَ من 250 خلية/مم و/أو يجب أن يكون الزرع الجرثومي لسائلِ الحبن إيجابيَّاً ،ويُظهِرُ عاملاً ممرضـاً واحداً من أجلِ تشخيصِ التهابِ البريتوان الجرثومي العفوي [10].

❖ **التَّقييمُ المخبريُّ:**

أجريَت التَّحاليلُ الدَّمويَّةُ التَّاليةُ لجميعِ مرضى التَّشمُّعِ عندَ القبول:

- صوديوم الدَّم: قُسِّمَ المرضى إلى مجموعتين وفقاً لتركيزِ صوديومِ الدَّم [6]:
  - نقصُ صوديومِ الدَّمِ: تركيز صوديوم ≥ 130 ميلي مكافئ/لتر
  - لا نقص صوديومِ الدَّمِ: تركيز صوديوم > 130 ميلي مكافئ/لتر
- ناقلة أمين الأســـبارتات (AST)، وناقلةُ أمين الألانين (ALT)، والبيليروبين الكلي، وألبومين المصل
- زمن البروترومبين (PT) ونسبةُ التَّطبيعِ الدُّوليَّةُ (INR)
- الكرياتينين

النتائجُ (Outcomes):

- **شـدَّةُ التشـمُّعِ:** صُـنِّفت شـدَّةُ التَّشـمُّع باسـتخدام درجة Child–Pugh كما هو موضَّـحٌ في الجدول (1) من الفصـلِ الثَّالثِ للقسـمِ النَّظري من البحث [67]، ودرجةِ نموذجِ المرض الكبدي في المرحلة النهائية (MELD) [68].
- **الوفيَّات في المسـتشـفى:** الوفاة التي حدثت بعدَ أكثر من 48 سـاعةٍ من القبولِ وقبلَ التَّخريجِ من المستشفى.

3-1-6- الميزانيَّة:

لم يكن هناكَ أيُّ ميزانيَّةٍ أو كلفةٍ إضافيَّةٍ.

3-1-7- المُحدِّداتُ الأخلاقيَّةُ:

تقتضي أخلاقيَّاتُ البحثِ العلميّ احترامَ حقوقِ الآخرين وآرائهِم وكرامتهِم سواءً كانوا من الزُّملاءِ الباحثين أم المشاركين في البحثِ أو المُستهدفِين في البحثِ، وتتبنَّى مبادئُ أخلاقيَّاتِ البحثِ العلميّ عامَّةً قيمتي العملِ الإيجابيّ وتجنُّبِ الضَّـــررِ، وينبغي أن تكونَ هاتان القيمتان ركيزتيّ الاعتباراتِ الأخلاقيَّةِ خلالَ عمليَّةِ البحثِ. وفي بحثنا هذا، سيتمُّ الالتزامُ بالاعتباراتِ الأخلاقيَّةِ من المصداقيَّةِ، والثِّقةِ، والالتزامِ بِسريَّةِ المعلوماتِ من خلالِ العودةِ إلى سجلَّاتِ المرضى والحصولِ على النتائجِ دونَ إلحاق الأذَى بهم.

3-1-8- تحليلُ البيانات:

أُجريَ التَّحليلُ باستخدامِ برنامجِ الحِزمة الإحصـائيَّةِ للعلومِ الاجتماعية (Statistical Package for the Social Sciences) (SPSS) (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) (النسـخة 20) وكذلكَ برنامجَ Excel 2010. أُعتبرَت القيمةِ التنبؤيَّةِ الأقلَّ من 0.05 (P value < 0.05) مهمّة إحصائيّاً.

الإحصـاءُ الوصـفيُّ (Description Statistical): للمتغيّراتِ الفئويَّةِ، قمنا بالاعتمادِ على التَّكرارِ، والنِّسبِ المئويَّةِ، والأشكالِ البيانيَّةِ. للمتغيّراتِ المتواصلةِ، استُخدِمَت مقاييسُ النَّزعةِ المركزيَّةِ (المتوسّطُ الحسابي والانحراف المعياري، والمجالُ).

الإحصـاءُ الاسـتدلاليُّ (Inferential Statistical): بالنسـبةِ لاختبارِ العلاقاتِ الإحصـائيَّةِ بينَ الخصائصِ القاعديةِ قمنا باستخدامِ الأساليبِ الإحصائيَّةِ التاليةِ:

- ❖ اختبار ت – سـتودنت (t-test): لاختبارِ الفروقِ القاعديَّةِ في المتغيَّراتِ المرضـيَّةِ بين المجموعاتِ (مقارنة بين متوسّطين حسابيَّين).
- ❖ اختبار كاي مربع (X^2-test): لاختبارِ الفروقِ القاعديَّةِ في المتغيَّراتِ الفئويَّةِ بين المجموعات.
- ❖ نسـبةُ الأرجحيَّةِ (odds ratio) بفواصـل ثقة 95% لتحديدِ تأثيرِ نقصِ صـوديوم الدَّمِ على درجة Child-Pugh والوفيَّات.

3-1-9- الاستبيانُ والموافقةُ المستنيرةُ:

أُدرِجا في الملاحقِ في نهايةِ البحثِ.

الفصلُ الثَّاني: نتائجُ البحثِ (Results)

1-2-الخصائصُ القاعديَّةُ لمرضى التَّشمُّع:

1-2-1- العمر:

بلغَ متوسِّطُ عمرِ مرضى التَّشمُّع في البحث 57.9 ± 11 سنةً، وبمجالٍ تراوحَ ما بين 42 – 72 سنة. كان الجزءُ الأكبرُ من مرضى البحثِ ضمنَ الفئةِ العمريَّةِ ما بين 51 –60 سنة. يوضِّحُ الجدولُ (2) توزُّعَ مرضى التَّشمُّع وفقاً للفئاتِ العمريَّةِ.

الجدول (2): توزُّعُ مرضى التَّشمُّع وفقاً للفئاتِ العمريَّةِ

الفئةُ العمريَّةُ	العدد	النسبة المئوية
40 –50 سنة	54	%33.8
51 – 60 سنة	75	%46.8
> 60 سنة	31	%19.4
المجموع	**160 مريض**	**%100**

1-2-2- الجنس:

بلغ عددُ الذُّكورِ 103 مرضى بنسبةِ 64.4%، والإناثِ 57 مريضةً بنسبةِ 35.6% كما هو موضَّحٌ في الجدولِ (3).

الجدول (3): توزُّعُ مرضى البحثِ وفقاً للجنسِ

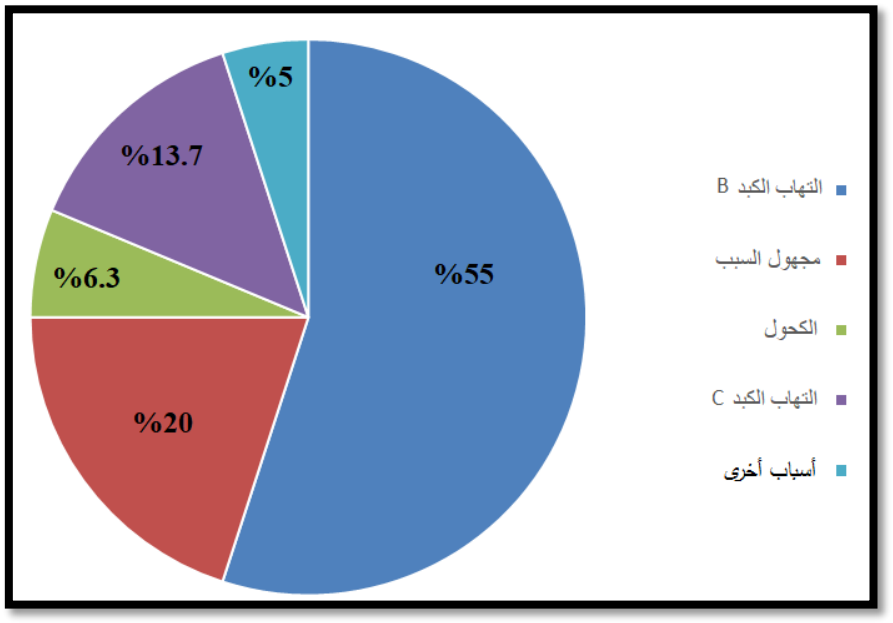
الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكور	103	%64.4
إناث	57	%35.6
المجموع	**160 مريض**	**%100**

1-2-3- سببُ التَّشمُّع:

شكَّلَ التهابُ الكبد B القسمَ الأكبرَ من مُسبِّباتِ التشمُّع في مرضى البحث (55%). يوضّحُ الجدولُ (4) والشَّكلُ (6) توزُّعَ مرضى التَّشمُّع وفقاً لمُسبِّبات المرضِ.

الجدول (4): توزُّعُ مرضى التَّشمُّع وفقاً لمُسبِّبات المرض

سببُ التَّشمُّع	العدد	النسبة المئوية
التهاب الكبد B	88	%55
مجهول السبب	32	%20
الكحول	10	%6.3
التهاب الكبد C	22	%13.7
أسباب أخرى	8	%5



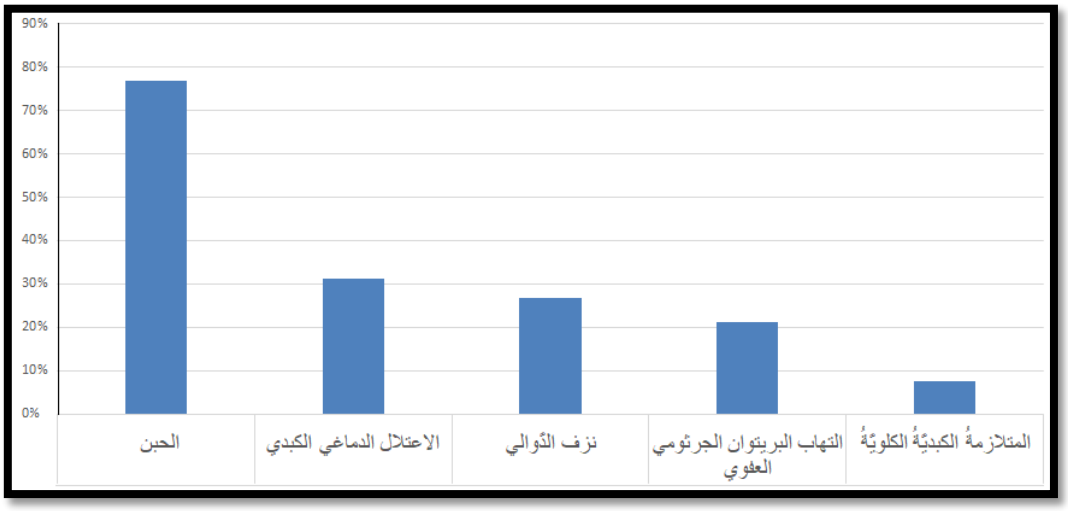
الشكل (6): توزُّع مرضى التَّشمُّع وفقاً لمُسبِّبات المرضِ

1-2-4- اختلاطاتُ التَّشمُّع:

كانَ الحبنُ هو أشيعُ اختلاطاتِ التَّشمُّعِ لدى مرضى البحث (76.8%)، يليهِ الاعتلالُ الدِّماغي الكبدي (31.3%)، ونزفُ الدَّوالي (26.8%)، والتهابُ البريتوان الجرثومي العفوي (21.3%)، وأخيراً المتلازمةُ الكبديَّةُ الكلويَّةُ (7.5%)، كما هو موضَّحٌ في الجدولِ (5) والشَّكلِ (7).

الجدول (5): اختلاطاتُ التَّشمُّعِ لدى مرضى البحث

اختلاطاتُ التَّشمُّعِ	العدد	النسبة المئوية
الحبن	123	%76.8
الاعتلال الدماغي الكبدي	50	%31.3
نزف الدَّوالي	43	%26.8
التهاب البريتوان الجرثومي العفوي	34	%21.3
المتلازمةُ الكبديَّةُ الكلويَّةُ	12	%7.5



الشكل (7): اختلاطاتُ التَّشمُّع لدى مرضى البحث

1-2-5- شدَّةُ المرضِ الكبدي:

❖ **مشعرُ MELD:**

بلغَ متوسِّطُ مُشعرِ MELD لمرضى التَّشمُّعِ في البحث 21.9 ± 7.7. يوضِّحُ الجدولُ (6) توزُّعَ مرضى البحثِ حسب درجات مشعر MELD.

الجدول (6): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لدرجاتِ مشعرِ MELD

درجاتُ مُشعرِ MELD	العدد	النسبة المئوية
10 ≥	5	%3.2
20 – 11	40	%25
20 <	115	%71.8
المجموع	**160 مريض**	**%100**

❖ **مشعرُ Child-Pugh:**

كانت غالبيَّةُ مرضى التَّشمُّعِ في البحثِ ضمنَ الفئةِ C من تصنيفِ Child-Pugh. يوضِّحُ الجدولُ (7) توزُّعَ مرضى التشمُّع وفقاً لتصنيف Child-Pugh.

الجدول (7): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لتصنيفِ Child-Pugh

تصنيف Child-Pugh	العدد	النسبة المئوية
A	7	%4.3
B	33	%20.6
C	120	%75
المجموع	**160 مريض**	**%100**

1-2-6- التَّحاليلُ المخبريَّةُ:

يوضِّحُ الجدولُ (8) متوسِّطَ نتائجِ التَّحاليلِ المخبريَّةِ لدى مرضى التَّشمُّعِ في البحث.

الجدول (8): متوسِّطُ نتائجِ التَّحاليلِ المخبريَّةِ لدى مرضى التَّشمُّعِ في البحث

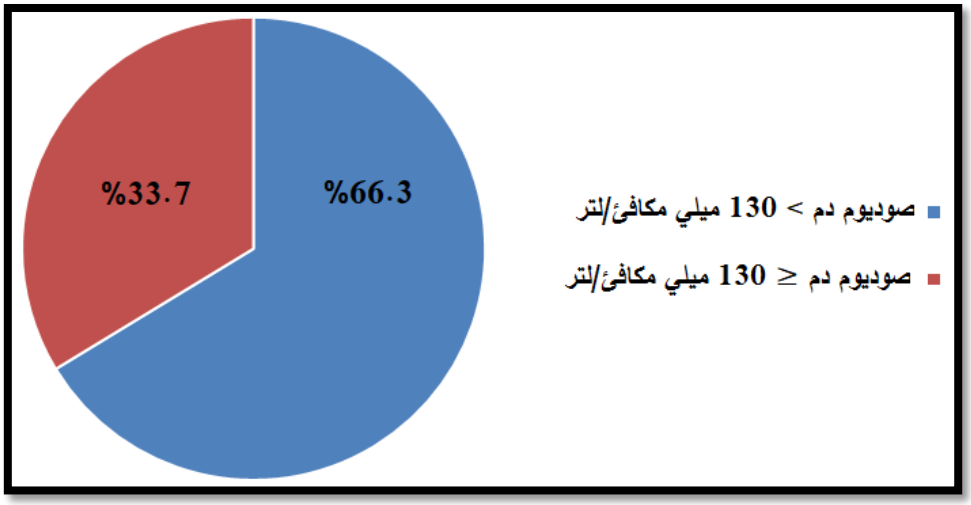
التحليل	المتوسِّط	الانحراف المعياري
البيليروبين الكلي (مغ/دل)	3.9	2
البيليروبين المباشر (مغ/دل)	1.8	1.5
AST (وحدة دولية/ل)	74.7	44.5
ALT (وحدة دولية/ل)	61	28.4
ألبومين المصل (مغ/دل)	3.1	0.71
INR	1.6	0.79
كرياتينين (مغ/دل)	1.12	0.56
صوديوم (ميلي مكافئ/ليتر)	133.7	5.7

1-2-7- قياسُ صوديومِ الدَّمِ لدى مرضى التَّشمُّع:

وُجِدَ نقصُ صوديومِ الدَّمِ المعرَّفُ بأنَّهُ صوديوم دم ≥ 130 ميلي مكافئ/لتر لدى 54 مريضاً (33.7%) كما هو موضَّحٌ في الجدولِ (9) والشَّكلِ (8).

الجدول (9): توزُّعُ مرضى التَّشمُّع وفقاً لتركيزِ صوديومِ الدَّمِ

قياسُ صوديومِ الدَّمِ	العدد	النسبة المئوية
≥ 130 ميلي مكافئ/لتر	54	%33.7
131-135 ميلي مكافئ/لتر	48	%30
< 135 ميلي مكافئ/لتر	58	%36.3
المجموع	**160 مريض**	**%100**



الشكل (8): انتشارُ نقصِ صوديومِ الدَّمِ لدى مرضى التشمُّعِ

2-2-خصائصُ مرضى التَّشمُّع وفقاً لمستوى صوديومِ الدَّمِ:

2-2-1- العمر:

بلغَ متوسِّطُ عمر مرضى التَّشمُّعِ مع نقصِ صوديومِ الدَّمِ 60 ± 10.8 سنة، ومرضى التَّشمُّعِ بدونِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ 57.2 ± 11.1 سنة. يوضِّحُ الجدولُ (10) مقارنةً لمتوسِّطِ العمرِ بينَ مرضى التَّشمُّعِ وفقاً لمستوى صوديومِ الدَّم.

الجدول (10): مقارنةُ متوسِّط العمرِ وفقاً لمستوى صوديومِ الدَّمِ

المتغير	مستوى صوديوم الدَّمِ		t-test	P-value
	≥ 130 ميلي مكافئ/لتر (54 مريض)	< 130 ميلي مكافئ/لتر (106 مرضى)		
العمر	60 ± 10.8	57.2 ± 11.1	1.522	0.129

لم يكن هنالكَ فرقٌ مهمٌّ إحصائيَّاً في متوسِّطُ العمرِ بين مرضى التَّشمُّعِ مع نقصِ صوديومِ الدَّمِ والمرضى بدونِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ (P=0.129). يوضِّحُ الجدولُ (11) مقارنةً لتوزُّعِ الفئاتِ العمريَّةِ لمرضى التشمُّع وفقاً لمستوى صوديومِ الدَّمِ.

الجدول (11): توزُّعُ الفئاتِ العمريَّةِ لمرضى التشمُّع وفقاً لمستوى صوديومِ الدَّمِ

الفئاتُ العمريَّةُ	مستوى صوديوم الدَّمِ		X^2-test	P-value
	≥ 130 ميلي مكافئ/لتر (54 مريض)	< 130 ميلي مكافئ/لتر (106 مرضى)		
40 – 50 سنة	(%27.8) 15	(%36.8) 39	1.372	0.503
51 – 60 سنة	(%50) 27	(%45.3) 48		
> 60 سنة	(%22.2) 12	(%17.9) 19		

لم يكن هنالكَ فرقٌ مهمٌّ إحصائيَّاً في التوزُّعِ على الفئاتِ العمريَّةِ بين مرضى التَّشمُّعِ مع نقصِ صوديومِ الدَّمِ والمرضى بدونِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ (P=0.503).

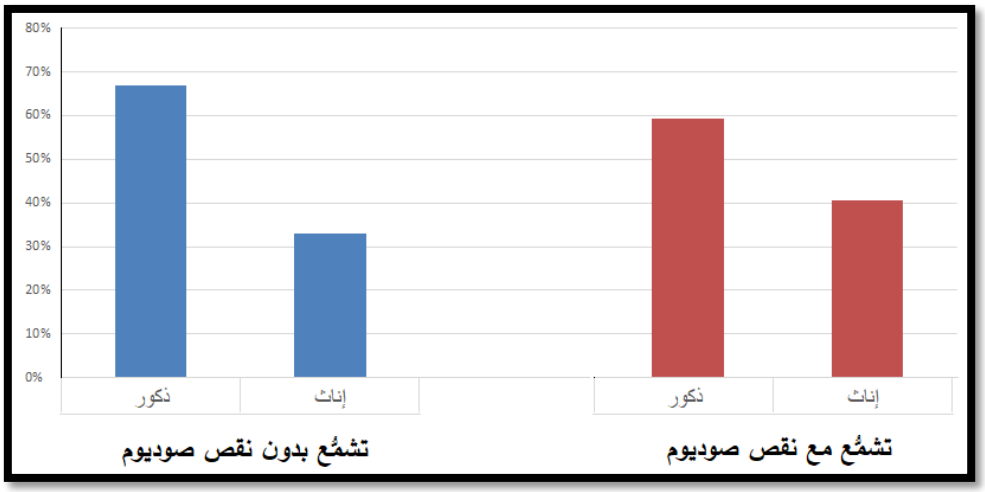
2-2-2- الجنس:

شـكَّل الذكورُ 59.3% من مرضـى التَّشـمُّعِ مع نقصِ صـوديومِ الدَّمِ و67% من المرضـى بدونِ نقصِ صـوديومِ الدَّمِ. يوضِّـحُ الجدولُ (12) والشـكل (9) العلاقةَ بين مسـتوى صـوديومِ الدَّمِ وجنسِ مرضـى التشمُّع.

الجدول (12): العلاقةُ بين مستوى صوديومِ الدَّمِ وجنس مرضى التشمُّع

الجنس	مستوى صوديوم الدَّمِ		X^2-test	P-value
	≥ 130 ميلي مكافئ/ليتر (54 مريض)	< 130 ميلي مكافئ/ليتر (106 مرضى)		
ذكور	(%59.3) 32	(%67) 71	0.93	0.334
إناث	(%40.7) 22	(%33) 35		

لم يكن هنالكَ علاقةٌ ذاتُ دلالةٍ إحصائيةٍ بين نقصِ صوديومِ الدَّمِ وجنسِ مرضى التَّشمُّع (P=0.334).



الشكل (9): العلاقةُ بين مستوى صوديومِ الدَّمِ وجنسِ مرضى التَّشمُّع

2-2-3- مُسبِّباتُ التشمُّع:

كان التهابُ الكبد B هو أشيعُ مُسبِّبٍ للتشمُّعِ لدى مجموعتي البحث. يوضِّحُ الجدول (13) العلاقةَ بين بين مُسبِّباتِ التشمُّع ومستوى صوديومِ الدَّمِ.

الجدول (13): انتشارُ مُسبِّباتِ التشمُّعِ وفقاً لمستوى صوديومِ الدَّمِ

مسببات التَّشمُّع	مستوى صوديوم الدَّمِ		X^2-test	P-value
	≥ 130 ميلي مكافئ/ليتر (54 مريض)	< 130 ميلي مكافئ/ليتر (106 مرضى)		
التهاب الكبد B	(%50) 27	(%57.5) 61	0.823	0.364
التهاب الكبد C	(%16.7) 9	(%12.3) 13	0.585	0.44
الكحول	(%7.4) 4	(%5.7) 6	0.186	0.666
أسباب أخرى	(%25.9) 14	(%24.5) 26	0.037	0.847

لم يكن هنالكَ أيَّةُ علاقةٍ مهمَّةٍ من الناحيةِ الإحصائيَّةِ بين مُسبِّباتِ التشمُّعِ ومستوى صوديومِ الدَّمِ (P>0.05 لجميعِ المسببات).

2-2-4- التَّحاليلُ المخبريَّةُ:

يوضِّحُ الجدولُ (14) مقارنةً لمتوسِّط التحاليلِ المخبريَّةِ وفقاً لمستوى صوديومِ الدَّمِ.

الجدول (14): مقارنةُ متوسِّطِ التحاليلِ المخبريَّةِ وفقاً لمستوى صوديومِ الدَّمِ

التَّحليل	مستوى صوديوم الدَّمِ		t-test	P-value
	≥ 130 ميلي مكافئ/ليتر (54 مريض)	< 130 ميلي مكافئ/ليتر (106 مرضى)		
البيليروبين الكلي (مغ/دل)	1.9 ± 4.2	2 ± 3.7	1.52	0.13
البيليروبين المباشر (مغ/دل)	1.5 ± 2.3	1.2 ± 1.5	3.65	0.0003
AST (وحدة دولية/ل)	43 ± 82.1	45 ± 56	3.72	0.0002
ALT (وحدة دولية/ل)	30 ± 64	27 ± 59	1.14	0.254
ألبومين المصل (مغ/دل)	0.7 ± 2.7	0.72 ± 3.6	7.99	0.0001 >
INR	0.8 ± 1.9	0.7 ± 1.6	2.624	0.009
كرياتينين (مغ/دل)	0.6 ± 1.2	0.52 ± 1.09	1.29	0.197

كانَ لمرضى التَّشمُّعِ مع نقصِ صوديومِ الدَّمِ متوسِّطُ ألبومينِ أخفض مقارنةً بالمرضى بدونِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ (P<0.0001)، ومتوسِّطُ بيليروبين مباشر، وAST، وINR أعلى (P<0.05). لم يكن هنالك فرقٌ مهمٌّ إحصائيًّاً في متوسِّط بقيَّةِ التحاليلِ المخبريَّةِ.

3-2- العلاقةُ بينَ اختلاطاتِ التَّشمُّع ومستوى صوديومِ الدَّمِ:

كان الحبنُ هو أشيعُ اختلاطاتِ التشمُّعِ لدى مجموعتي البحثِ. يوضِّحُ الجدول (15) العلاقةَ بين مستوى بوتاسيومِ الدَّمِ واختلاطاتِ التَّشمُّع.

الجدول (15): العلاقةُ بين مستوى صوديومِ الدَّمِ واختلاطاتِ التَّشمُّع

اختلاطاتُ التَّشمُّع	مستوى صوديوم الدَّمِ		X^2-test	P-value
	≥ 130 ميلي مكافئ/ليتر (54 مريض)	< 130 ميلي مكافئ/ليتر (106 مرضى)		
الحبن	(%81.5) 44	(%74.5) 79	0.973	0.323
الاعتلال الدماغي الكبدي	(%42.6) 23	(%25.5) 27	4.881	0.027
نزف الدَّوالي	(%27.8) 15	(%26.4) 28	0.034	0.853
التهاب البريتوان الجرثومي العفوي	(%31.5) 17	(%16) 17	5.099	0.023
المتلازمةُ الكبديَّةُ الكلويَّةُ	(%14.8) 8	(%3.8) 4	6.287	0.012

لم يكن هنالكَ فرقٌ مهمٌّ إحصـــائيَّاً في انتشـــارِ الحبن أو نزف الدَّوالي بين مجموعتي البحث. من ناحيةٍ أخرى، كان الاعتلالُ الدماغيُّ الكبديُّ، والتهابُ البريتوانِ الجرثومي العفوي، والمتلازمةُ الكبديَّةُ الكلويَّةُ أكثرَ انتشاراً مع أهميَّةٍ إحصائيَّةٍ لدى مرضى التشمُّعِ المصابينَ بنقصِ صوديومِ الدَّمِ مقارنةً بالمرضى بدونِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ.

4-2-العلاقةُ بينَ شدَّةِ التشمُّعِ ونقصِ صوديومِ الدَّمِ:

4-2-1- درجةُ MELD:

بلغَ متوسِّطُ درجةِ MELD لمرضى التَّشمُّعِ مع نقصِ صوديومِ الدَّمِ 24.16 ± 7.8، ولمرضى التَّشمُّعِ بدونِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ 19.2 ± 7.5. يوضِّحُ الجدولُ (16) مقارنةً لمتوسِّط درجةِ MELD لمرضى التشمُّع وفقاً لمستوى صوديومِ الدَّمِ.

الجدول (16): مقارنةُ متوسِّط درجةِ MELD وفقاً لمستوى صوديومِ الدَّمِ

المتغير	مستوى صوديوم الدَّمِ		t-test	P-value
	≥ 130 ميلي مكافئ/ليتر (54 مريض)	< 130 ميلي مكافئ/ليتر (106 مرضى)		
درجةُ MELD	24.16 ± 7.8	19.2 ± 7.5	4.159	< 0.0001

كان متوسِّطُ درجةِ MELD لمرضى التَّشمُّعِ مع نقصِ صوديومِ الدَّمِ أكبرَ بفرقٍ مهمٍّ إحصائيّاً مقارنةً بالمرضى بدونِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ (P<0.0001).

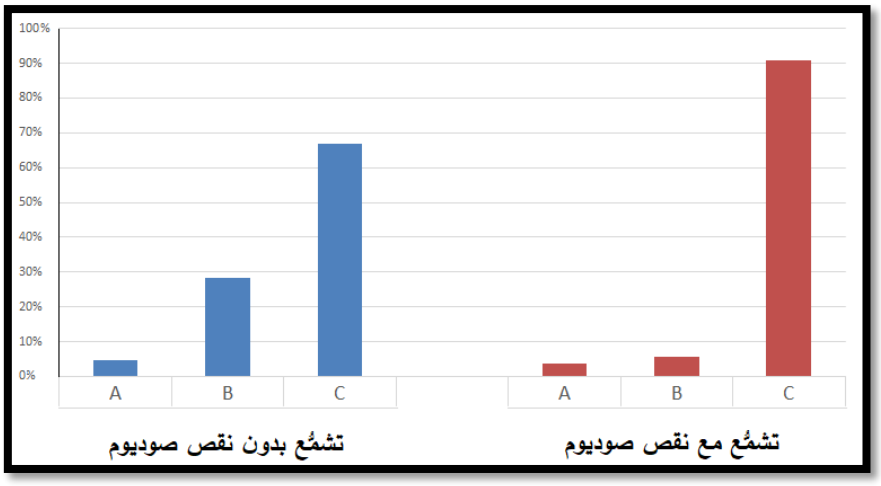
4-2-2- درجةُ Child-Pugh:

كان 90.7% من مرضى التَّشمُّعِ مع نقصِ صوديومِ الدَّمِ في الدَّرجةِ C من تصنيف Child-Pugh، مقارنةً بـ 67% من المرضى بدونِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ. يوضِّحُ الجدولُ (17) والشكل (10) توزُّعَ فئاتِ مشعرِ Child-Pugh وفقاً لمستوى صوديومِ الدَّمِ.

الجدول (17): العلاقةُ بين مستوى صوديومِ الدَّمِ وفئاتِ مشعرِ Child-Pugh

Child-Pugh	مستوى صوديوم الدَّمِ		X^2-test	P-value
	≥ 130 ميلي مكافئ/ليتر (54 مريض)	< 130 ميلي مكافئ/ليتر (106 مرضى)		
A	(%3.7) 2	(%4.7) 5	11.75	0.0028
B	(%5.6) 3	(%28.3) 30		
C	(%90.7) 49	(%67) 71		

كانت شدَّةُ المرضِ الكبدي أكبرَ لدى مرضى التَّشمُّعِ مع نقصِ صوديومِ الدَّمِ حيثُ كانت غالبيَّةُ المرضى (90.7%) في هذهِ المجموعةِ في الدَّرجةِ C من تصنيف Child-Pugh (P=0.0028).



الشكل (10): العلاقةُ بين مستوى صوديومِ الدَّمِ وفئاتِ مشعرِ Child–Pugh

يوضِّحُ الجدولُ (18) تأثير نقص صوديومِ الدَّمِ على وجودِ درجةِ Child–Pugh C.

الجدول (18): تأثيرُ نقصِ صوديومِ الدَّمِ على وجودِ درجة Child–Pugh C

المجموعة	درجة C (120 مريض)	درجة A و B (40 مريض)	نسبة الخطر	فاصل ثقة 95%	P–value
لا نقص صوديوم (106 مرضى)	(%) 71	(%) 35	–	–	–
نقص صوديوم (54 مريض)	(%) 49	(%) 5	4.83	13.2 – 1.7	0.002

زادَ انخفاضُ تركيزِ صوديومِ الدَّمِ تحتَ القيمةِ الحديَّةِ (127 ميلي مكافئ/ليتر) من خطرِ درجةِ Child–Pugh C بنسبةٍ أرجحيَّةٍ 6 (فاصل ثقة 95%: 2 – 17.9) (P=0.0013).

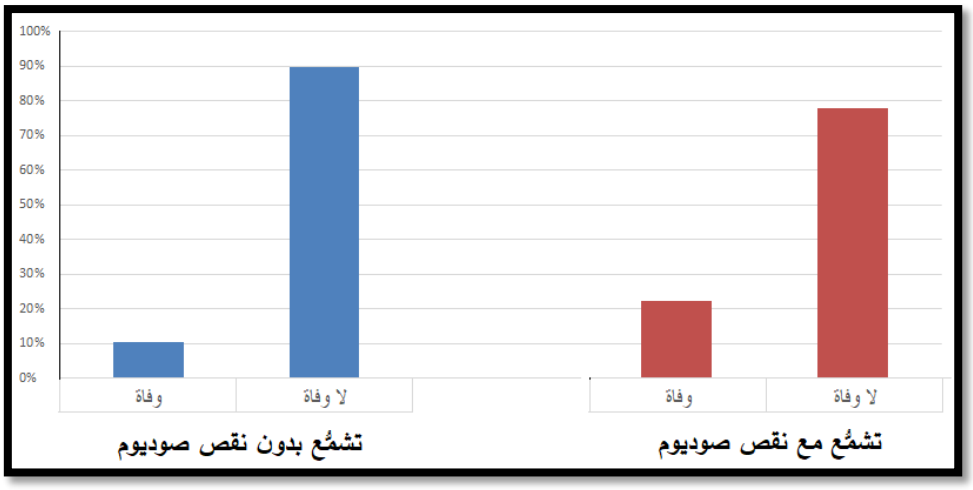
5-2-العلاقةُ بين الوفيَّاتِ في المستشفى ونقصِ صوديومِ الدَّمِ:

حدثت الوفاةُ في المستشفى لدى 22.2% من مرضى التَّشمُّعِ مع نقصِ صوديومِ الدَّمِ و10.4% من مرضى التَّشمُّعِ بدونِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ. يوضِّحُ الجدولُ (19) والشَّكلُ (11) تأثيرَ نقصِ صوديومِ الدَّمِ على الوفيَّاتِ في المستشفى لدى مرضى التَّشمُّعِ.

الجدول (19): تأثير نقص صوديوم الدَّمِ على الوفاةِ في المستشفى لدى مرضى التشمُّع

المجموعة	وفاة في المستشفى	لا وفاة في المستشفى	نسبة الخطر	فاصل ثقة 95%	P-value
لا نقص صوديوم (106 مرضى)	11 (10.4%)	95 (89.6%)	-	-	-
نقص صوديوم (54 مريض)	12 (22.2%)	42 (77.8%)	2.46	1 - 6	0.048

كان معدَّلُ حدوثِ الوفاةِ في المستشفى لدى مرضى التَّشمُّعِ مع نقصِ صوديومِ الدَّمِ أعلى بفرقٍ مهمٍّ إحصائيًّاً مقارنةً بمرضى التَّشمُّعِ بدونِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ (نسبة الخطر 2.46، فاصل ثقة 95%: 1-6، P=0.048).



الشكل (11): العلاقةُ بين مستوى صوديوم الدَّمِ والوفاةِ لدى مرضى التشمُّع

الفصلُ الثَّالثُ: المناقشةُ والمقارنةُ بالدِّراساتِ العالميَّةِ

يعدُّ انخفاضُ مستوياتِ صوديومِ الدَّمِ ≥ 130 ميلي مكافئ/لتر لدى مرضى التَّشمُّعِ في الوقتِ الحاضرِ نقصاً في صوديوم الدم (hyponatremia) [6]. نقصُ صوديومِ الدَّمِ هو من الموجوداتِ الشَّائعةِ للتَّشمُّع والحبن ويرتبط أيضاً بارتفاعِ خطرِ المراضةِ والوفاة، وقد أصبحت أهميَّتُه أكثرَ وضوحاً [7]. كان الهدفُ من هذهِ الدِّراسةِ هو تحديدُ انتشارِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ ،وأهميَّتِهِ الإنذاريَّةِ لدى مرضى التشمُّعِ المقبولينَ في المستشفى من حيث ارتباطهِ بشدَّةِ المرضِ الكبدي واختلاطاتِ التَّشمُّعِ، والوفاةِ في المستشفى.

شملت الدِّراسةُ 160 مريضاً مقبولاً في المستشفى بتشخيصِ التَّشمُّع. كانَ 64.4% من مرضى البحثِ ذكوراً، وكان 66.2% في العقدين السادس أو السَّابع من العمر. تُشيرُ الدِّراساتُ السَّابقةُ إلى أنَّ الذُّكورَ أكثرُ عرضةً للإصابة بأمراضِ الكبدِ من الإناث بستِّ مرَّاتٍ. كانَ التهابُ الكبدِ الفيروسي هو أشيعُ أسبابِ التَّشمُّعِ في دراستنا. في العالم الغربي، يعدُّ إدمان الكحول السَّببَ الرَّئيسيَّ للتَّشمُّع، ما يجعله رابعَ أكبرَ سببٍ للوفيات عند الرجال في الولايات المتحدة [91].

في الدِّراسةِ الحاليَّةِ لوحِظَ نقصُ صوديومِ الدَّمِ (≥ 130 ميلي مكافئ/لتر) لدى 54 مريضاً (33.7%). يتوافقُ معدَّلُ انتشارِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ في مرضى الدَّراسةِ الحاليَّةِ مع ما هو منشورٌ في الأدبِ الطبي (الجدول 20).

في دراسةِ Chaudhary وزملائهِ [17] في نيبال عام 2022 والتي شملتِ 96 مريضاً بالغاً مُصاباً بالدَّاءِ الكبدي المزمنِ، لوحِظَ نقصُ صوديومِ الدَّمِ (≥ 130 ميلي مكافئ/لتر) لدى 32.2%. في دراسةِ Nareddy وزملائهِ [19] في الهند عام 2020 التي شملتِ 95 مريضاً بالغاً مُصاباً بالتَّشمُّعِ ممَّن قبلوا في المستشفى، لوحِظَ نقصُ صوديومِ الدَّمِ (≥ 130 ميلي مكافئ/لتر) لدى 34.7% عندَ القبول.

أشارت دراساتٌ إلى معدَّلاتٍ أعلى لنقصِ صوديومِ الدَّمِ في التَّشمُّع، فقد لاحظ Elkady وزملاؤه [92] في دراستهم في مصر عام 2016 التي شملت 200 مريض مصابٍ بالتَّشمُّع أنَّ 43.5% لديهم مستويات صوديوم في الدم ≥ 125 ميلي مكافئ/لتر.

من ناحيةٍ أخرى، أشارت دراساتٌ إلى معدَّلاتٍ أقلَّ لنقصِ صوديومِ الدَّمِ في التَّشمُّع. في دراسةِ Ennaifer وزملائها [15] في تونس عام 2016 والتي شملت 143 مريضاً مُصاباً بالتَّشمُّعِ مقبولينَ في المستشفى، لوحِظَ نقصُ صوديومِ الدَّمِ لدى 10.5%. درسَ Umemura وزملاؤُه [93] في اليابان عام 2015 معدَّلَ الوفيَّاتِ لدى 171 من مرضى التَّشمُّعِ المعالجين بالمدرَّاتِ التقليدية، واكتشفوا وجود روابطٍ بين مستوياتِ صوديوم الدَّمِ والمظاهرِ السَّريريَّة. في دراستهم، كان لدى 15.2% من المرضى صوديوم أقلَّ من الحدِّ الأدنى للمجالِ الطَّبيعي (135 ميلي مكافئ/لتر)، وكانَ لدى 4.7% فقط صوديوم ≥ 130 ميلي مكافئ/لتر. وفقاً لهذهِ الدِّراسةِ، فإنَّ انتشارَ نقصِ صوديومِ الدَّمِ في مرضى التَّشمُّعِ منخفضٌ في المجتمع الياباني. قد يكون هذا بسبب الاختلافاتِ في اختيارِ المريضِ، أو التباين في حجم العينة، أو التنوع العرقي.

في الدِّراسةِ الحاليَّةِ، تبيَّنَ أنَّ الاعتلال الدِّماغي الكبدي أكثرُ انتشاراً لدى مرضى التَّشمُّعِ مع نقصِ صوديومِ الدَّمِ منه في المرضى بدونِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ (< 130 ميلي مكافئ/ليتر). وفقاً للأدبيَّاتِ، اقتُرِحَ أنَّ الوذمةَ الدِّماغيَّةَ مُنخفضةَ الدَّرجةِ التي تظهرُ في نقصِ صوديومِ الدَّمِ تؤدي دوراً في إمراضيَّةِ الاعتلالِ الدِّماغي الكبدي [72]. يؤدّي فرطُ أمونيا الدَّمِ (زيادةُ الغلوتامين)، والشدَّةُ التَّأكسديَّةُ، والسِّيتوكيناتُ الالتهابيَّةُ المُرتبطةُ بالتَّشمُّعِ المُتقدِّمِ إلى تنشيطِ مُستقبلات N-methyl-D-aspartate glutamate ما يؤدّي إلى تورُّمِ الخلايا النَّجميَّةِ وخللٍ في مسارِ الاتِّصالِ العصبيِّ الدَّبقي [72]. يفاقمُ نقصُ صوديومِ الدَّمِ تورُّمَ الخلايا النَّجميَّةِ، ويُشكِّلُ ضربةً ثانويَّةً لتطوُّرِ الاعتلالِ الدِّماغي الكبدي الصَّريح. في دراسةِ Chaudhary وزملائهِ [17]، كانَ الاعتلالُ الدِّماغي الكبدي أكثرَ لدى مرضى التَّشمُّعِ مع نقصِ صوديومِ الدَّمِ منه في المرضى بدونِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ. وجدت دراسةٌ في إسبانيا أنَّ نقصَ صوديوم الدَّمِ كانَ مؤشِّراً قويّاً ومُستقلّاً لتطوُّرِ الاعتلال الدِّماغي الكبدي في مرضى التَّشمُّعِ مع نسبةِ خطورةٍ تبلغُ 8.36 [78]. وجد Elkady وزملاؤه [92] أن 91% من المرضى مع صوديوم دم <

125 ميلي مكافئ/ليتر قد عانوا من الاعتلال الدماغي الكبدي. ومع ذلك، في دراسةِ Nareddy وزملائهِ [19]، لم يكن هنالكَ ارتباطٌ مهمٌّ إحصائيَّاً بين مستويات صوديوم الدم والاعتلال الدماغي الكبدي. فسَّر المؤلِّفونَ هذهِ النَّتيجةَ بحجمِ العينة الصغير.

من النَّتائجِ المُهمَّةِ الأخرى في الدِّراسةِ الحاليَّةِ العلاقةُ الإيجابيَّةُ بين انخفاضِ مستوياتِ صوديومِ الدَّمِ والمتلازمةِ الكبديَّةِ الكلويَّةِ. تتوافق هذه النتيجة مع دراساتٍ عديدةٍ كدراسةِ Nareddy وزملائهِ [19]، ودراسةِ Chaudhary وزملائهِ [17]. ومع ذلك فإنَّ النَّتائج التي توصَّلت إليها هذه الدراسة تتعارضُ مع دراسةٍ سابقةٍ من كوريا الجنوبيَّةِ [94]. بالمقارنة مع كرياتينين الدم، يعدُّ انخفاضُ مستوياتِ الصُّوديومِ علامةً أكثرَ حساسيَّةً لضعفِ وظائفِ الكلية [95]. يُعتقد أنَّهُ مقدِّمةٌ لتطوُّرِ المتلازمةِ الكبديَّةِ الكلويَّةِ. بناءً على الفيزيولوجيا المرضيَّةِ للحبنِ ونقصِ صوديومِ الدَّمِ، من المُتوقَّع أن تُطوِّرَ مجموعةٌ فرعيَّةٌ من هؤلاءِ المرضى أذيَّةً كلويَّةً حادَّةً (AKI) أو متلازمةً كبديَّةً كلويَّةً. تتراوحُ احتماليَّةُ الإصابةِ بالمتلازمةِ الكبديَّةِ الكلويَّةِ في الحبنِ ما بين 11 و40%، ونقصُ صوديومِ الدَّمِ هو عاملُ خطرٍ مُستقلٍّ للقصورِ الكلوي لدى مرضى الحبن [80]. على الرُّغمِ من أنَّ العلاقةَ ليست خطيَّةً، إلا أنَّ الحبنَ، ونقصَ صوديومِ الدَّمِ، وسوءَ الوظيفةِ الكلويَّةِ مترابطةٌ وهي انعكاسٌ لتوسُّعِ الأوعيةِ الحشويَّةِ التَّدريجي والآليَّاتِ المعاوضةِ. قد تؤدِّي المؤثِّراتُ الإضافيَّةُ مثلَ SBP، والإنتاناتِ، والنَّزفِ الهضمي، والأدويةِ بما في ذلكَ المدرَّاتُ إلى زيادةِ أو تَفاقُمِ وظائف الكليةِ.

كانت النَّتيجةُ الأكثرُ أهميَّةً من النَّاحيةِ السَّريريَّةِ هي ارتباطُ مستوياتِ صوديومِ الدَّمِ المنخفضةِ بالتهاب البريتوان الجرثومي العفوي. وهي نتيجةٌ تتماشى مع الدِّراساتِ السَّابقةِ كدراسةِ Nareddy وزملائهِ [19]، ودراسةِ Kim وزملائهِ [94]. يرتبطُ نقصُ صوديومِ الدَّمِ بزيادةِ تراكُمِ السَّوائلِ وبالتَّالي الحاجةَ المُتكرِّرةَ للبزلِ. نتيجةً لذلكَ، تكونُ فرَصُ الإصابةِ بالتهاب البريتوان الجرثومي العفوي أعلى لدى هؤلاء المرضى [72].

تشيرُ نتائجُ الدِّراسةِ إلى عدمِ وجودِ علاقةٍ مهمَّةٍ إحصائيَّاً بين نزفِ الدَّوالي ونقصِ صوديومِ الدَّمِ. تتوافقُ بذلكَ مع نتائجِ دراسةِ Nareddy وزملائهِ [19]، ودراسةِ Kim وزملائهِ [94]، ودراسةِ Chaudhary وزملائهِ [17]. يرتبطُ تطوُّرُ الدَّوالي في تَشمُّعِ الكبد بالعقيدات الكبدية المُتجدِّدةِ التي تضغطُ على الأوردةِ ،وجزئيَّاً بالالتهابِ أو التليف حول البابي الذي يؤدي إلى انسدادِ الأحيازِ المحيطةِ بالجيوبِ. لا يعتمدُ تكوُّنُ الدَّوالي على فائضِ ماءِ الجسمِ. ومعَ ذلكَ، هناكَ مجالٌ كبيرٌ لمزيدٍ من التَّقدُّمِ في تحديدِ العلاقةِ بين نقصِ صوديومِ الدَّمِ ووجود الدوالي.

في دراستنا، كانَ لمرضى التَّشمُّعِ مع نقصِ صوديومِ الدَّمِ متوسِّطُ ألبومينِ منخفض مقارنةً بالمرضى بدونِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ (P<0.0001)، ومتوسِّطُ بيليروبين مباشر، وAST، وINR أعلى (P<0.05). اكتشف Chaudhary وزملاؤهُ [17] أن مستويات البيليروبين المباشر، وALT، وAST، والفوسفاتاز القلوية كانت أعلى بكثير عند مرضى التَّشمُّعِ مع نقصِ صوديومِ الدَّمِ.

من ناحيةٍ أخرى، وجد Meganathan وزملاؤه [95] أنَّ ALT وAST والفوسفاتاز القلوية لم تكن مرتبطةً ارتباطاً مهمَّاً إحصائيَّاً بمستويات الصوديوم في الدم. ولم يجد Elkady وزملاؤه [92] أيضاً أيَّ ارتباطٍ بين الفوسفاتاز القلوية وAST وAST والبيليروبين من جهةٍ ونقص صوديوم الدم من جهةٍ أخرى.

في الدِّراسةِ الحاليَّةِ، كان متوسِّطُ درجةِ MELD لمرضى التَّشمُّعِ مع نقصِ صوديومِ الدَّمِ أكبرَ بفرقٍ مهمٍّ إحصائيَّاً مقارنةً بالمرضى بدونِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ. وكان 90.7% من مرضى التَّشمُّعِ مع نقصِ صوديومِ الدَّمِ في الدَّرجةِ C من تصنيف Child–Pugh، مقارنةً بـــ 67% من المرضى بدونِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ (P<0.05). أفادت معظمُ الدِّراساتِ العالميَّةِ بأنَّ نقصَ صوديومِ الدَّمِ لدى مرضى التَّشمُّعِ مرتبطٌ بالمرضِ الأكثرِ شدَّةً.

وجد Elkady وزملاؤه [92] أيضاً أنَّ المرضى مع صوديوم < 125 ميلي مكافئ/لتر لديهم متوسط درجة MELD قدره 18.19 ± 5.3، مقارنة بـــ 16.17 ± 6.2 في المرضى مع صوديوم ≤ 125 ميلي مكافئ/لتر. فضلاً عن ذلك، في دراستهم، كان 61% من مرضى نقص صوديوم الدم في الدَّرجةِ C من تصنيف Child–Pugh. في دراسةِ Nareddy وزملائهِ [19]، كان 87.9% من مرضى التَّشمُّعِ مع نقصِ صوديومِ الدَّمِ (≤ 130 ميلي مكافئ/ليتر) في الدَّرجةِ C من تصنيف Child–Pugh، مقارنةً بـ 64.5% من المرضى بدونِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ (P<0.05). في دراسةِ Chaudhary وزملائهِ [17]، كان متوسِّطُ كلٍّ من درجةِ MELD وChild–Pugh لمرضى التَّشمُّعِ مع نقصِ صوديومِ الدَّمِ أكبرَ بفرقٍ مهمٍّ إحصائيَّاً مقارنةً بالمرضى بدونِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ

من ناحيةٍ أخرى، فشلت دراسة أجريت في بنغلاديش في إثباتِ أيِّ علاقةٍ بين مستويات الصوديوم وشدَّةِ التَّشمُّعِ [97]. سببُ ذلكَ غيرُ واضحٍ ولكن قد يكون بسبب صغر حجم عينة الدراسة الأخيرة. قد تدعم الملاحظة من الدراسة الحالية الفرضيَّةَ القائلةَ بأنَّ نقصَ صوديومِ الدَّمِ في التَّشمُّعِ هو علامةٌ على الشدَّةِ، وهو أكثر انتشاراً في Child Pugh C.

في الدِّراسةِ الحاليَّةِ، كان معدَّلُ حدوثِ الوفاةِ في المستشفى لدى مرضى التَّشمُّعِ مع نقصِ صوديومِ الدَّمِ أعلى بفرقٍ مهمٍّ إحصائيَّاً مقارنةً بمرضى التَّشمُّعِ بدونِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ (نسبة الخطر

2.46، فاصل ثقة 95%: 1 – 6، P=0.048). في الدِّراساتِ العالميَّةِ، ترافقَ نقصُ صوديومِ الدَّمِ في التَّشمُّعِ مع الوفيَّاتِ في المستشفى وعلى المدى القصير.

في دراسةِ Chaudhary وزملائهِ [17]، حدثت الوفاةُ في المستشفى لدى 25.9% من مرضى نقصِ صوديومِ (≤ 130 ميلي مكافئ/ليتر) ولدى 4.3% من المرضى بدونِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ. في دراسةِ Cardenas وزملائهِ [16] في إسبانيا عام 2014، ضاعفَ نقصُ صوديومِ الدَّمِ في المرضى الذين لا يعانون من ACLF من خطرِ الوفاةِ تقريباً (الخطر النسبي 1.81) لمدَّةِ 90 يوماً. ومعَ ذلكَ، عندَ وجودِ ACLF ونقصِ صوديومِ الدَّمِ كانَ الخطرُ النِّسبي للوفاةِ لـــ 90 يوماً أعلى بشكلٍ مهمٍّ إحصائيَّاً (6.85) مقارنةً بالمرضى بدونِ ACLF وبدونِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ. في دراسةِ Ennaifer وزملائها [15]، كانَ نقصُ صوديومِ الدَّمِ عاملاً إنذاريَّاً سلبيَّاً مرتبطاً بزيادةِ معدَّلِ الوفيَّاتِ على المدى القصير (خلال عامٍ واحدٍ).

الجدول (20): مقارنةٌ بين نتائجِ دراستنا ونتائجِ بعضِ الدراساتِ العالميَّةِ

المُتغيِّر	الدراسة الحالية	دراسةُ Chaudhary [17]	دراسةُ Nareddy [19]	دراسةُ Ennaifer [15]
زمان الدراسة	2023	2022	2020	2016
مكان الدراسة	سوريا	نيبال	الهند	تونس
طريقة الدراسة	مقطعيَّةٌ مُستعرِضَةٌ	مقطعيَّةٌ مُستعرِضَةٌ	مقطعيَّةٌ مُستعرِضَةٌ	راجعةٌ
العينة	160 مريض	96 مريض	95 مريض	143 مريض
نسبة انتشار نقص صوديوم الدَّم	%33.7	%32.2	%34.7	%10.5
العلاقة بين نقص الصوديوم والاختلاطات	ارتباط مع HE، وSBP، والمتلازمة الكبديَّة الكلوية	ارتباط مع HE، وSBP، واعتلال التخثر	ارتباط مع HE وSBP	–
العلاقة بين نقص الصوديوم وشدَّة المرض	مشعر MELD أعلى ونسبة أكبر من Child–Pugh C لمرضى التَّشمُّع مع نقصِ صوديومِ الدَّمِ	مشعر MELD وChild–Pugh أعلى لمرضى التَّشمُّعِ مع نقصِ صوديومِ الدَّمِ	نسبة أكبر من Child–Pugh C لمرضى التَّشمُّعِ مع نقصِ صوديومِ الدَّمِ	مشعر MELD أعلى ونسبة أكبر من Child–Pugh C لمرضى التَّشمُّعِ مع نقصِ صوديومِ الدَّمِ

العلاقة بين نقص الصوديوم والوفيَّات	22.2% من مرضى نقصِ الصوديومِ مقابل 10.4% من المرضى بدونِ نقصِ الصوديومِ (P<0.05)	25.9% من مرضى نقصِ الصوديومِ مقابل 4.3% من المرضى بدونِ نقصِ الصوديومِ (P<0.05)	-	كانَ نقصُ صوديومِ الدَّمِ عاملاً إنذاريًّاً سلبيًّاً مرتبطاً بزيادةِ معدَّلِ الوفيَّاتِ على المدى القصير (خلال عامٍ واحدٍ).

HE: اعتلال دماغي كبدي

SBP: التهاب بريتوان جرثومي عفوي

الفصلُ الرابعُ: الخلاصةُ، المحدِّداتُ، والتَّوصياتُ

4-1-الخلاصة:

- أظهرت دراستنا أنَّ نسبةَ انتشارِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ لدى مرضى التَّشمُّعِ المقبولينَ في المستشفى هي 33.7%.
- تبيَّنَ أنَّ الاعتلال الدِّماغي الكبدي، والتهابَ البريتوان الجرثومي العفوي، والمتلازمة الكبديَّة الكلوية أكثرُ انتشاراً لدى مرضى التَّشمُّعِ مع نقصِ صوديومِ الدَّمِ منه في المرضى بدونِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ (> 130 ميلي مكافئ/لتر).
- أظهر مرضى التَّشمُّعِ مع نقصِ صوديومِ الدَّمِ علاماتٍ على مرضٍ كبديٍّ أكثرِ تقدُّماً. حيث كان متوسِّطُ درجةِ MELD لمرضى التَّشمُّعِ مع نقصِ صوديومِ الدَّمِ أكبرَ بفرقٍ مهمٍّ إحصائيًّاً. وكان 90.7% من مرضى التَّشمُّعِ مع نقصِ صوديومِ الدَّمِ في الدَّرجةِ C من تصنيف Child-Pugh، مقارنةً بـ 67% من المرضى بدونِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ (P<0.05).
- كان معدَّلُ حدوثِ الوفاةِ في المستشفى لدى مرضى التَّشمُّعِ مع نقصِ صوديومِ الدَّمِ أعلى بفرقٍ مهمٍّ إحصائيًّاً مقارنةً بمرضى التَّشمُّعِ بدونِ نقصِ صوديومِ الدَّمِ (نسبة الخطر 2.46، فاصل ثقة 95%: 1 – 6، P=0.048).

4-2- المحددات:

كان هناكَ عدد من القيودِ على هذه الدراسة:

- أولاً، العددُ القليلُ نسبياً لعينة البحث.
- ثانياً، كانت متابعةُ المرضى فقط في أثناءَ إقامتهم في المستشفى ،ولم تجرى المتابعةُ على مدى أطول.
- ثالثاً، لم يُرصَد تغيُّراتُ مستوى صوديومِ الدَّمِ خلالَ فترةَ متابعةِ المرضى أو يُدرس تأثيرُ علاجِ الاضطرابِ الشاردي على النتائجِ.

4-3-التوصيات:

- انطلاقاً من هذه النتائج التي توصَّلنا إليها، يمكنُ اقتراحُ استخدامِ صوديومِ الدَّمِ عندَ القبولِ للتنبُّؤِ بنتائجِ المرضِ وتصنيفِ المرضى.
- نوصي بضرورةِ إجراءِ دراساتٍ في المستقبلِ بحجمِ عينةٍ أكبرَ من مراكزٍ مختلفةٍ لتأكيد هذه النتائجِ التي توصَّلنا إليها.

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. Bacon BR. Cirrhosis and its complications. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's principles of internal medicine. 19th ed. New York: McGraw Hill, Health Professions Division; 2015, p. 2058.
5. John S, Thuluvath PJ. Hyponatremia in cirrhosis: Pathophysiology and management. World J Gastroenterol 2015; 21(11): 3197-3205
6. Ginés P, Berl T, Bernardi M, Bichet DG, Hamon G, Jiménez W, Liard JF, Martin PY, Schrier RW. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. Hepatology 1998; 28: 851-864
7. Angeli P, Wong F, Watson H, Ginès P. Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. Hepatology 2006; 44: 1535-1542
8. Londoño MC, Guevara M, Rimola A, et al. Hyponatremia impairs early post transplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. Gastroenterology 2006;130:1135–43.
9. Oeltzschner G, Butz M, Wickrath F, Wittsack HJ, Schnitzler A. Covert hepatic encephalopathy: Elevated total glutathione and absence of brain water content changes. Metab Brain Dis. 2016;31(3):517-27.
10. Pedersen JS, Bendtsen F, Møller S. Management of cirrhotic ascites. Ther Adv Chronic Dis. 2015;6:124-37.
11. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al,. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. N Engl J Med 2008 Sep 4; 359(10):1018-26.
12. Gines P, Guevara M. Hyponatremia in Cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. Hepatology 2008 Sep; 48(3):1002-10.
13. Amodio P. Current diagnosis and classification of hepatic encephalopathy. J Clin Exp Hepatol. 2018;8(4):432-37.
14. Facciorusso A. Hepatorenal Syndrome type 1: Current challenges and future prospects. Ther Clin Risk Manag. 2019;15:1383.
15. Ennaifer R, Cheikh M, Romdhane H, et al. Hyponatremia in cirrhosis: Risk factors and prognostic value. Tunis Med. 2016;94(5):401-405.
16. Cárdenas A, Solà E, Rodríguez E, et al. Hyponatremia influences the outcome of patients with acute-on-chronic liver failure: an analysis of the CANONIC study. Crit Care. 2014;18(6):700.

17. Ram Dev Chaudhary, Kirti Kumari Sah, Ram Prabodh Chaudhary. Dysnatremia in patients with chronic liver disease: a cross-sectional observational study. Int J Adv Med. 2022 Oct;9(10):995-1000
18. Barakat AA, Metwaly AA, Nasr FM, El-Ghannam M, El-Talkawy MD, Taleb HA. Impact of hyponatremia on frequency of complications in patients with decompensated liver cirrhosis. Electron Physician. 2015;7(6):1349-1358.
19. Sandeep Reddy Nareddy, Akshatha Rao Aroor, Archana Bhat. Clinical Significance of Serum Sodium Levels in Liver Cirrhosis: A Cross-sectional Observational Study. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2020;14(11): 23-26.
20. 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 2015The Global Burden of Liver Cancer 2015The Global Burden of Liver Cancer 2015. JAMA Oncology 2017, 3, 1683-1691.
21. Rawla, P.; Sunkara, T.; Muralidharan, P.; Raj, J.P. Update in global trends and aetiology of hepatocellular carcinoma. Contemporary oncology 2018, 22, 141-150
22. 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.
23. 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.
24. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. Gastroenterology 2015; 148:547.
25. Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. Am Fam Physician 2006; 74:756.
26. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, et al. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. J Clin Pathol 1978; 31:395
27. Fauerholdt L, Schlichting P, Christensen E, et al. Conversion of micronodular cirrhosis into macronodular cirrhosis. Hepatology 1983; 3:928.
28. Van de Water J, Cooper A, Surh CD, et al. Detection of autoantibodies to recombinant mitochondrial proteins in patients with primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 1989; 320:1377.
29. Tapper EB, Parikh ND. Diagnosis and Management of Cirrhosis and Its Complications: A Review. JAMA. 2023;329(18):1589-1602.
30. Kalaitzakis E. Gastrointestinal dysfunction in liver cirrhosis. World J Gastroenterol 2014; 20:14686.
31. Ge PS, Runyon BA. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. J Hepatol 2014; 60:643.
32. Bhandari A, Mahajan R. Skin Changes in Cirrhosis. J Clin Exp Hepatol. 2022;12(4):1215-1224.
33. Canivet CM, Boursier J. Screening for Liver Fibrosis in the General Population: Where Do We Stand in 2022?. Diagnostics (Basel). 2022;13(1):91.

34. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. Am J Gastroenterol 1998; 93:44.
35. Cho EJ, Jeong SM, Chung GE, et al. Gamma-glutamyl transferase and risk of all-cause and disease-specific mortality: a nationwide cohort study. Sci Rep. 2023;13(1):1751.
36. E Halleys Kumar, A Radhakrishnan. Hematological Abnormalities in Decompensated Chronic Liver Disease, J Res Med Dent Sci, 2021, 9(6): 360-367
37. Elkrief L, Rautou PE, Sarin S, Valla D, Paradis V, Moreau R. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management. Liver Int. 2016;36(7):936-948. doi:10.1111/liv.13115
38. Kelly EMM, Feldstein VA, Parks M, Hudock R, Etheridge D, Peters MG. An Assessment of the Clinical Accuracy of Ultrasound in Diagnosing Cirrhosis in the Absence of Portal Hypertension. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2018;14(6):367-373.
39. Giorgio A, Amoroso P, Lettieri G, et al. Cirrhosis: value of caudate to right lobe ratio in diagnosis with US. Radiology 1986; 161:443.
40. Simonovský V. The diagnosis of cirrhosis by high resolution ultrasound of the liver surface. Br J Radiol 1999; 72:29.
41. Sangster GP, Previgliano CH, Nader M, Chwoschtschinsky E, Heldmann MG. MDCT Imaging Findings of Liver Cirrhosis: Spectrum of Hepatic and Extrahepatic Abdominal Complications. HPB Surg. 2013;2013:129396.
42. Ramalho M, Matos AP, AlObaidy M, Velloni F, Altun E, Semelka RC. Magnetic resonance imaging of the cirrhotic liver: diagnosis of hepatocellular carcinoma and evaluation of response to treatment - Part 1. Radiol Bras. 2017;50(1):38-47.
43. Barr, Daniel C. MD; Hussain, Hero K. MD. Magnetic Resonance Imaging in Cirrhosis: What's New? Topics in Magnetic Resonance Imaging, 2014; 23(2): 129-149
44. Matesan M.M., Bowen S.R., Chapman T.R., Miyaoka R.S., Velez J.W., Wanner M.F. Assessment of functional liver reserve: old and new in 99mtc-sulfur colloid scintigraphy. Nucl. Med. Commun. 2017;38(7):577–586.
45. Runyon BA. A Primer on Detecting Cirrhosis and Caring for These Patients without Causing Harm. Int J Hepatol 2011; 2011:801983.
46. Udell JA, Wang CS, Tinmouth J, et al. Does this patient with liver disease have cirrhosis? JAMA 2012; 307:832.
47. Chowdhury, A.B., Mehta, K.J. Liver biopsy for assessment of chronic liver diseases: a synopsis. Clin Exp Med (2022). https://doi.org/10.1007/s10238-022-00799-z
48. Mansour D, McPherson S. Management of decompensated cirrhosis. Clin Med (Lond). 2018;18(Suppl 2):s60-s65. doi:10.7861/clinmedicine.18-2-s60
49. Madhumita Premkumar, Anil C. Anand. Overview of Complications in Cirrhosis. Journal of Clinical and Experimental Hepatology. 2022;12(4): 1150–1174.
50. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2017;65:310–335.

51. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2018 Aug;69(2):406–460.
52. Sanglodkar U, Jain M, Venkataraman J. Predictors of immediate and short-term mortality in spontaneous bacterial peritonitis. Indian J Gastroenterol. 2020;39:331–337.
53. Machicao VI, Balakrishnan M, Fallon MB. Pulmonary complications in chronic liver disease. Hepatology. 2014;59:1627– 1637.
54. Kumar A, Acharya SK, Singh SP, et al. INASL Taskforce on Hepatocellular Carcinoma. 2019 update of Indian National Association for Study of the Liver Consensus on Prevention, Diagnosis, and Management of Hepatocellular Carcinoma in India: the Puri II recommendations. J Clin Exp Hepatol. 2020;10:43–80.
55. Hézode C, Castéra L, Roudot-Thoraval F, et al. Liver stiffness diminishes with antiviral response in chronic hepatitis C. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34:656.
56. Villanueva C, Albillos A, Genescà J, et al. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2019; 393:1597.
57. Abraldes JG, Bureau C, Stefanescu H, et al. Noninvasive tools and risk of clinically significant portal hypertension and varices in compensated cirrhosis: The "Anticipate" study. Hepatology 2016; 64:2173.
58. Lewis JH, Stine JG. Review article: prescribing medications in patients with cirrhosis - a practical guide. Aliment Pharmacol Ther 2013; 37:1132.
59. Mehta SS, Fallon MB. Muscle cramps in liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2013; 11:1385.
60. Belli G, D'Agostino A, Fantini C, et al. Laparoscopic incisional and umbilical hernia repair in cirrhotic patients. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2006; 16:330.
61. Campbell KA, Trivedi HD, Chopra S. Infections in Cirrhosis: A Guide for the Clinician. Am J Med 2021; 134:727.
62. Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, et al. Second infections independently increase mortality in hospitalized patients with cirrhosis: the North American consortium for the study of end-stage liver disease (NACSELD) experience. Hepatology 2012; 56:2328.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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

67. 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
68. Durand, F. & Valla, D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. J. Hepatol.2005; 42, S100–S107
69. Sahay M, Sahay R. Hyponatremia: A practical approach. Indian J Endocrinol Metab. 2014;18(6):760-771. doi:10.4103/2230-8210.141320
70. Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines. J Am Soc Nephrol. 2017 May. 28 (5):1340-1349
71. Attar B. Approach to hyponatremia in cirrhosis. Clin Liver Dis 2019;13: 98–101.
72. Alukal JJ, John S, Thuluvath PJ. Hyponatremia in Cirrhosis: An Update. Am J Gastroenterol. 2020;115(11):1775-1785. doi:10.14309/ajg.0000000000000786
73. Iwakiri Y. Pathophysiology of portal hypertension. Clin Liver Dis 2014; 18(2):281–91.
74. Claria J, Stauber RE, Coenraad MJ, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. Hepatology 2016;64(4):1249–64.
75. Adrogu´e HJ, Madias NE. Hyponatremia. N Engl J Med 2000;342:1581–9.
76. Ahluwalia V, Wade JB, Thacker LR, et al. Differential impact of hyponatremia and hepatic encephalopathy on health related quality of life and brain metabolite abnormalities in cirrhosis. J Hepatol 2013;59: 467–73.
77. Jenq CC, Tsai MH, Tian YC, et al. Serum sodium predicts prognosis in critically ill cirrhotic patients. J Clin Gastroenterol 2010;44(3):220–6.
78. Guevara M, Baccaro ME, Torre A, et al. Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: A prospective study with time-dependent analysis. Am J Gastroenterol 2009;104(6):1382–9.
79. Fortune B, Cardenas A. Ascites, refractory ascites and hyponatremia in cirrhosis. Gastroenterol Rep (Oxf) 2017;5(2):104-112.
80. Planas R, Montoliu S, Ballest´e B, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4(11):1385-1394.
81. Pereira G, Baldin C, Piedade J, et al. Combination and sequential evaluation of acute-on-chronic liver failure (ACLF) and hyponatremia and prognosis in cirrhotic patients. Dig Liver Dis 2020;52(1):91–7
82. Lopes-Secundo TM, Sev´a-Pereira T, Correa BR, et al. Serum sodium, model for end-stage liver disease, and a recent invasive procedure are risk factors for severe acute-on-chronic liver failure and death in cirrhotic patients hospitalized with bacterial infection. Eur J Gastroenterol Hepatol 2018;30(9):1055–9.
83. Arora V, Vijayaraghavan R, Maiwall R, et al. Paracentesis-induced circulatory dysfunction with modest-volume paracentesis is partly ameliorated by albumin infusion in ACLF. Hepatology 2019. doi:10.1002/ hep.31071.
84. Cardenas A, Riggio O. Correction of hyponatremia in cirrhosis: Treating more than number!. J Hepatol 2015;62:13–4.
85. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: Expert panel recommendations. Am J Med 2013;126(10 suppl 1):S1–S42.

86. Bajaj JS, Tandon P, O'Leary JG, et al. The impact of albumin use on resolution of hyponatremia in hospitalized patients with cirrhosis. Am J Gastroenterol 2018;113(9):1339.
87. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): An open-label randomized trial [published correction appears in Lancet. 2018;392(10145):386]. Lancet 2018;391(10138):2417–29.
88. Sterns RH. Disorders of plasma sodium–causes, consequences, and correction. N Engl J Med 2015;372(1):55–65.
89. Lehrich RW, Greenberg A. Hyponatremia and the use of vasopressin receptor antagonists in critically ill patients. J Intensive CareMed2012;27: 207–18.
90. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol 2018;S0168-8278(18):31966–4.
91. Juan P. Arab, Juan P. Roblero, Jose Altamirano, Fernando Bessone. Alcohol-related liver disease: Clinical practice guidelines by the Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH). Clinical Practice Guideline/Annals of Hepatology. 2019; 18: 518–535
92. Elkady MS, El-Toukhy NE, Rashed SE. Serum Sodium Concentration Profile in Cirrhotic Patients and its Effect on the Prognostic Value of the MELD Score. SAS J. Surg. 2016;2(6):266-77.
93. Umemura T, Shibata S, Sekiguchi T, Kitabatake H, Nozawa Y, Okuhara S et al. Serum sodium concentration is associated with increased risk of mortality in patients with compensated liver cirrhosis. Hepatol Res. 2015;45(7):739-44.
94. Kim JH, Lee JS, Lee SH, Bae WK, Kim NH, Kim KA, et al. The association between the serum sodium level and the severity of complications in liver cirrhosis. Korean J Intern Med. 2009;24:106-12. DOI: 10.3904/kjim.2009.24.2.106
95. Freitas Ac, Rampim At, Nunes Cp, Coelho Jc. Impact of meld sodium on liver transplantation waiting list. ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo). 2019;32(3). https://dx.doi.org/10.1590/0102-672020190001e1460.
96. Meganathan A, Kumar VS. Hyponatremia in cirrhosis- prevalence and correlation with the complications of cirrhosis. J Evol Med Dental Sci. 2018;7(18):2197-202.
97. Mamun AA, Mridha MJ, Alam K, Asraf MS, Ferdoushi S, Majid F. Correlation between the serum sodium and the severity of liver disease in cirrhotic patients. Bangladesh Medical Journal. 2013;42(3):73-77.

الملاحق

المُلحق رقم (1): الموافقةُ المُستنيرةُ:

نحنُ بصدَدِ إجراءِ بحثٍ علميٍّ عن نقصِ الصُّوديومِ كمُشعرٍ إنذاريٍّ للوفيَّاتِ والاختلاطاتِ عندَ مرضى التَّشمُّعِ، وندعوكَ للمشاركةِ في هذا البحثِ ولكَ مُطلَقُ الحريَّةِ في قبولِ أو رفضِ ذلكَ، لكن قبلَ أن تتَّخِذَ قرارَكَ نرجو منكَ أن تقرأ بعنايةٍ المعلوماتِ التالية:

- سيتمّ الاطِّلاعُ على المعلوماتِ من ملفِّكَ الطِّبيّ من قبلِ الباحثين المشاركين في هذهِ الدِّراسةِ وذلكَ بعلمِ إدارةِ المُستشفى.
- لن يتمَّ نشرُ أيَّةِ معلوماتٍ متعلِّقةٍ بكَ ذاتِ طابَعٍ شخصيٍّ.
- أخيراً، يجبُ أن تعلَمَ أنَّ عدمَ موافقتكَ على الاشتراكِ في هذه الدِّراسةِ، لن يؤثِّرَ على تدبيرِ مرضِكَ.
- في حالِ موافقتكَ على الاشتراكِ يُرجى التوقيعُ أدنَى هذهِ الورقةِ.

لقد قرأتُ المعلوماتِ الواردةَ أعلاهُ وكانَ لديَّ الفرصةُ لأطرَحَ الأسئلةَ وحصلتُ على إجاباتٍ مُقنِعَةٍ لذا أعلنُ موافقتي على الاشتراكِ في الدِّراسةِ.

اسم المشرف: الأستاذ الدكتور نمير دعبول

التوقيع: .....

اسم الباحث: د. يارا عبد الله العموري

التوقيع: .....

اسم المشارك أو من ينوب عنه: .....

توقيع المشارك أو من ينوب عنه: .....

الملحق رقم (2): استمارةُ البحث:

نقصُ الصُّوديومِ كمُشعرٍ إنذاريٍّ للوفيَّاتِ والاختلاطاتِ عندَ مرضى التَّشمُّعِ

د. يارا العموري

الاسم:	العمر:	المهنة:
الجنس:	رقم الإضبارة:	رقم الهاتف:
سبب التشمُّع:		
السَّوابقُ الدَّوائيَّة:		
التحاليل المخبرية:		
الصوديوم:	AST:	
البيليروبين الكلي:	ALT:	
البيليروبين المباشر:	INR:	
ألبومين المصل:	كرياتينين:	
شدَّة المرض الكبدي:		
Child–Pugh:		
MELD:		
اختلاطاتُ التَّشمُّع		
حبن:		
اعتلال دماغي كبدي:		
نزف دوالي:		
التهاب بريتوان جرثومي عفوي:		
متلازمة كبديَّة كلويَّة:		
النتائجُ:		
وفاة في المستشفى:		
لا وفاة في المستشفى:		

المُلخَّص باللُّغةِ الإنكليزيَّةِ (Abstract)

Background: Hyponatremia is a dominant feature and is of primary concern in cirrhosis. It is an important prognostic factor for the severity and complications of cirrhosis associated with poor survival. The issue of hyponatremia in cirrhosis has been the subject of intense debate within the scientific community.

Aim: To determine the association of hyponatremia with the severity, complications, and in-hospital mortality of cirrhosis.

Materials and methods: A prospective cross – sectional study, conducted at Al-Assad and Al-Mouassat University Hospitals, Damascus, Syria during the period between March 2022 and March 2023. The study included 160 adult patients with documented cirrhosis. The severity of cirrhosis was assessed using Child Pugh score and model for end stage liver disease (MELD). Hyponatremia was defined as serum sodium levels ≤ 130 mEq/L. Hyponatremia was correlated with severity, complications of cirrhosis, and in-hospital mortality. Statistical analysis was done by Chi-Square test, t-student test and Odds Ratio (OR) estimation.

Results: Hyponatremia (≤ 130 mEq/L) was noted in 54 patients (33.7%). Hepatic encephalopathy (p=0.027), spontaneous bacterial peritonitis (P=0.023), and hepatorenal syndrome (p=0.012), were found to occur significantly more common among patients with hyponatremia as compared to those without hyponatremia. Mean MELD score was significantly higher among patients with hyponatremia. Among the patients with hyponatremia, 49 (90.7%) belonged to Child Pugh C. The association of hyponatremia with Child Pugh C was highly significant (OR 4.83; CI 1.7-13.2; p=0.002). The association of hyponatremia with in-hospital mortality was highly significant (OR 2.46; CI 1-6; p=0.048).

Conclusion: Patients with lower serum sodium levels had a substantially higher MELD and Child Pugh scores. Low serum sodium levels were linked to more severe liver disease, greater complications, and increased death. As a result, we urge that serum sodium levels be checked on a frequent basis in patients with chronic liver disease.

Keywords: Cirrhosis, Hyponatremia, Child Pugh, Mortality, Prognosis

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

Hyponatremia as a prognostic indicator for mortality and complications in patients with cirrhosis

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

Graduate student preparation

Yara Al-Amouri

Supervisor

Assistant Prof. Dr. Nomir Daboul

2023