الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

التهاب البريتوان العفوي : دراسة جرثومية وعلاجية

Spontaneous Bacterial Peritonitis : Bacterial and Therapeutic Study

بحث علمي أعد لنيل شهادة الماجستير في الأمراض الباطنة

بإشراف

أ.م.د.أيمن علي

برئاسة

أ.د.ميسون قدسي

إعداد:د.نواره محمد وجيه القباني

2016 م

الدراسة النظرية

الباب الاول : تشمع الكبد : لمحة و تعريف

تصنيفاته

الأسباب

الألية الإمراضية

مراحله ودرجاته

التشخيص

الإنذار

التظاهرات السريرية : قصور الخلية الكبدية

فرط توتر وريد الباب

المخبريات

الباب الثاني : الحبن : تعريفه و اسبابه

الأليه الإمراضية

التظاهرات السريرية

أنواعه وتشخيصه (المقاربة)

العلاج

الإنذار

الاختلاطات

الباب الثالث : التهاب البريتوان العفوي : تعريفه وتصنيفاته

الألية الإمراضية

عوامل الخطورة

الجراثيم والزروعات

التظاهرات السريرية

التشخيص و المقاربة

العلاج والحساسية للصادات

الوقاية

الإنذار

التوصيات

الدراسة العملية : هدف الدراسة

تصميمها

مراحل العمل

الدراسة الإحصائية: نتائج الدراسة

1 -معطيات عامة عن مرضى الدراسة
2 -نتائج الزرع وتأثيرها على سير وتحسن المرض
3 -العلاقة بين نتائج الزرع وعوامل منبئة محتملة
4 -معايير انكسار المعاوضة وعلاقتها بالاختلاطات
5 -الوفيات لدى مرضى الدراسة

المناقشة

ميزات ومعوقات الدراسة

الخلاصة النهائية

المقترحات والتوصيات

المراجع

الدراسة النظرية

الباب الأول: تشمع الكبد:

التعريف:

استخدم مصطلح التشمع للمرة الأولى من قبل الطبيب الفرنسي Laennec عام 1826 وهو مشتق من المصطلح اليوناني scirrhus الذي يشير للون البرتقالي أو الأصفرالآجري للكبد والمشاهد عيانياً بتشريح الجثة. (1)

يمثل التشمع cirrhosis المرحلة الأخيرة من التليف الكبدي المستمر التي تتصف بتشويه الهندسة الكبدية وتشكيل عقيدات التجدد، والتي غالبا ما تكون غير قابلة للتراجع في المراحل المتقدمة ويكون الحل الوحيد بزراعة الكبد(2)

إن التشمع عملية غير عكوسة إلا أن عكوسية التليف ظهرت عند علاج حالات معينة مثل التهاب الكبد HCV _ انسداد صفراوي _ فرط حمل حديد _ NASH. (3)

التشمع هو المرض الثامن المسبب للوفيات في امريكا و على الرغم من أن التشمع يعتبر المرحلة النهائية للأمراض الكبدية المزمنة إلا أن تزايد الدراسات المتعلقة بنجاح علاج العديد من عوامل الخطورة وخاصة الانتانات الفيروسية دعمت مبدأ عكوسية التليف والتشمع .(3)

تصنيفاته:

يمكن أن يصنف **سريرياً**:

- معاوض يشخص عادة صدفة خلال فحص روتيني واختبارات كيميائية أو من خلال جراحة لسبب ما أو بأعراض غير نوعية مثل التعب وعسر الهضم ونقل الوزن أو عدم ارتياح بطني, يبقى 30-40% من المرضى دون أعراض سريرية , تنكسر المعاوضة بمعدل 10% سنويا ونسبة البقيا بمعدل 50% خلال 10 سنوات.

- غير معاوض: يتظاهر باحد مما يلي: يرقان، حبن، اعتلال دماغي كبدي، نزف دوالي نسبة البقيا 50% لمدة 18 شهر. (3)

يمكن ان يصنف **نسيجياً:** صغير العقيدات مثل الكحولي تقريبا 1 ملم أو كبير العقيدات تصل إلى عدة سنتيمترات أو مختلط. (4)

أسباب التشمع :

1- الكحول

2- التهاب كبد مزمن NAFLD _ C _ B

3- مناعي (التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي ، التهاب الطرق الصفراوية المناعي الذاتي)

4- الصفراوي (تشمع بدئي صفراوي ، تشمع صفراوي ثانوي ، تليف كيسي)

5- وراثي (هيماكروماتوز ، ويلسون ، عوز aأنتي تريبسين)

6- Cryptogenic (غير معروف السبب 15% من الحالات)

7- أسباب وعائية مثل انسداد المجرى الوريدي المزمن

8- أي مرض كبدي مزمن قد ينتهي بالتشمع .(4)

23.27 Causes of cirrhosis

- Alcohol
- Chronic viral hepatitis (B or C)
- Non-alcoholic fatty liver disease
- Immune
  - Primary sclerosing cholangitis
  - Autoimmune liver disease
- Biliary
  - Primary biliary cirrhosis
  - Secondary biliary cirrhosis
  - Cystic fibrosis
- Genetic
  - Haemochromatosis
  - Wilson's disease
  - α_1-antitrypsin deficiency
- Cryptogenic (unknown – 15%)
- Chronic venous outflow obstruction
- Any chronic liver disease

الشكل (1) جدول يوضح أسباب التشمع

الآلية الإمراضية للتشمع:

هي وجود حجب تليفية منتشرة بالكبد ترسم عقد برانشيمية بقياسات مختلفة.

في سياق الأذية الكبدية المستمرة تتفعل الخلايا النجمية المتواجدة في مسافة ديس بواسطة الستيوكينات المنتجة من خلايا كوبفر والخلايا الكبدية, حيث تتحول الخلايا النجمية إلى

myofibrablast like cell القادرة على إنتاج الكولاجين والستيوكينات قبل الالتهابية وغيرها من الوسائط التي تحرض تخرب الخلايا الكبدية وتليف الأنسجة . (4)

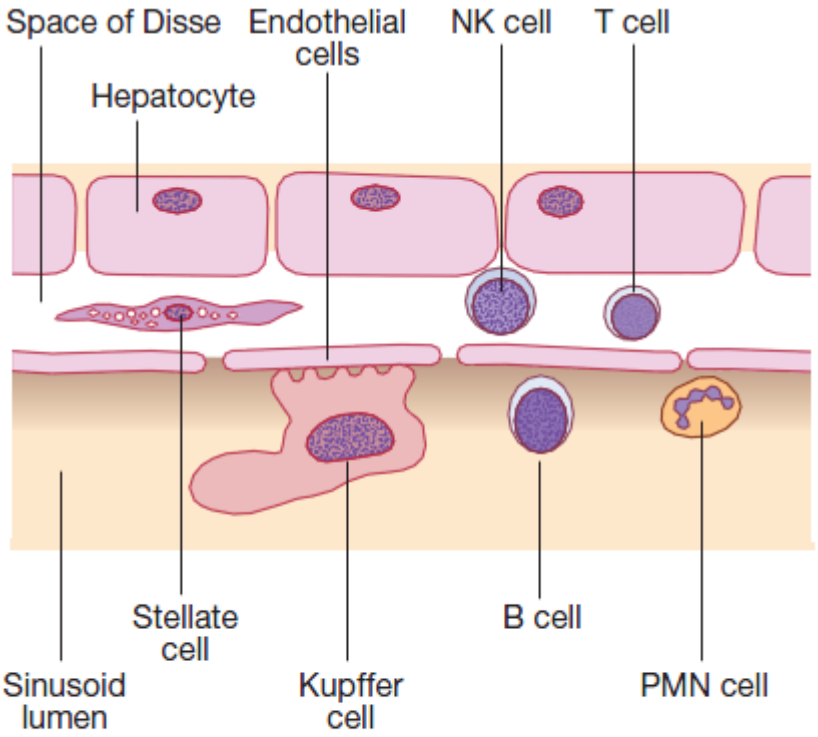


Fig. 23.3 Non-parenchymal liver cells. (B = B lymphocytes; NK = natural killer cells; PMN = polymorphonuclear leucocytes; T = T lymphocytes).

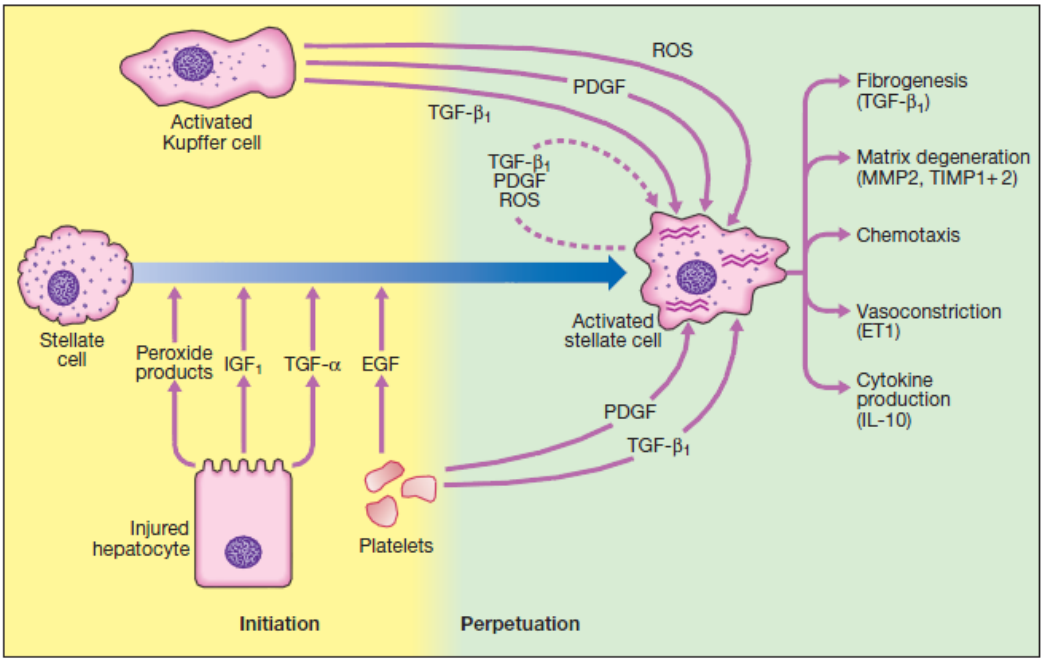


Fig. 23.4 Pathogenic mechanisms in hepatic fibrosis. Stellate cell activation occurs under the influence of cytokines released by other cell types in the liver, including hepatocytes, Kupffer cells (tissue macrophages), platelets and lymphocytes. Once stellate cells become activated, they can perpetuate their own activation by synthesis of transforming growth factor-beta (TGF-β_1,) and platelet-derived growth factor (PDGF) through autocrine loops. Activated stellate cells produce TGF-β_1, stimulating the production of collagen matrix, as well as inhibitors of collagen breakdown. The inhibitors of collagen breakdown, matrix metalloproteinase 2 and 9 (MMP2 and MMP9), are inactivated in turn by tissue inhibitors TIMP1 and TIMP2, which are increased in fibrosis. Inflammation also contributes to fibrosis, with the cytokine profile produced by Th2 lymphocytes, such as interleukin-6 and 13 (IL-6 and IL-13). Activated stellate cells also produce endothelin 1 (ET1), which may contribute to portal hypertension. (EGF = epidermal growth factor; IGF_1 = insulin-like growth factor 1; ROS = reactive oxygen species).

الشكلان (2+3) يوضحان الخلايا الموجودة في الكبد والآلية الإمراضية للتشمع

إن العملية التشمعية معقدة نسبياً حيث تتطلب وجود أفة التهابية نخرية تؤدي الى انتاج وتراكم النسيج خارج الخلوي (ECM)وإعادة توزيع وعائي تعكس حدوث شنت وعائي داخل كبدي. (3)

هذه التغيرات هي:

1-التليف (تراكم مكونات النسيج خارج الخلوي): يلاحظ التجمع داخل الكبدي ل(ECM) في أماكن متعددة من البرانشيم وتتركز بشكل رئيسي في مسافة ديس والمسافات البابية .

يزداد ترسب مكونات ECM مع شدة التليف, حيث تتراوح من < 3% في الكبد الطبيعي إلى< 15% في الكبد المتشمع) .(3).
ينتج ECM من تفعيل وتكاثر خلايا ليفية قادرة على إنتاج وإفراز عناصره ومكوناته الأساسية (الكولاجين وخاصة النمط 1 و 3 و 5 , الغليكوبروتين , البروتيوغليكان).(3,1)
تتضمن هذه الخلايا الليفية المنتجة: الخلايا النجمية الكبدية التي تستجيب ل fat_storingcell المتوضعة في المسافة حول الجيوب, والخلايا الليفية البابية portal fibroblaste .(3)
هذه الخلايا النجمية تتفعل لخلايا منتجة للكولاجين عبر العديد من العوامل والسيتوكينات المطلقة من الخلايا الكبدية وخلايا كوبفر وبطانة الجيوب الكبدية بعد حدوث الاذية الكبدية. ومن هذه العوامل و السيتوكينات connective tissue growth factor (CTGF), و

transforming growth factor beta1 (TGF-beta1) المشاهد عند مرضى HCV والتشمع والذي يحرض الخلايا النجمية على انتاج الكولاجين نمط1(5,3)
تكون أنماط وأشكال التليف مختلفة وذلك وفقا لمصدرها و شدتها حيث تبدأ عادة من المسافات البابية وحولها في مختلف الحالات مثل (التهابات مزمنة – مناعية – صفراوية) بينما تجتاح باكراً المناطق الفصية المركزية في (الكحولية و NASH وانسداد المجرى الوريدي). (3)

2 - الوعائي: ترتبط التغيرات الوعائية داخل الدوران الكبدي مباشرة مع درجة التليف. (3)

أ- يؤدي تشكل الأوعية المحدث بسبب نقص الأكسجة عبر انتاج عامل النمو البطاني الوعائي VEGF, إلى زيادة في البنية الوعائية وبالتالي زيادة الشنت .(3)

ب- أدى توضع الكولاجين الزائد في مسافات ديس ونقصان حجم المنافذ للخلايا البطانية إلى تشعر الجيوب capillarization, وخاصية الخلايا النجمية المفعلة التقلصية, تؤدي هذه التشعرات وتقبض الجيوب المحدث بسبب الخلايا النجمية إلى حدوث مقاومة وعائية وبالتالي فرط توتر بابي .(1)

3 - العقيدات البرانشيمية: إلى جانب التعديلات بالهندسة البنيوية الملحوظة في التشمع, هناك مجال واسع من المظاهر النسيجية البدئية التي ممكن أن تلاحظ , ومن بينها فوضى ملحوظة في الحواجز(التربيق) الخلوية الكبدية مع سماكة موضعة في صفائح الخلايا الكبدية. تظهر هذه التغيرات بوضوح عند استخدام تلوين الفضة لبروتين الريتيكولين .نسيجيا قد تظهر خلايا الكبد بشكل منتظم كخلايا متعددة الأضلاع محبة للحمض، ويمكن أن تخفي عسرة تصنع وتنسج (dystrophic , dysplastic) مؤدية الى عدم انتظام في الشكل والحجم, تلاحظ هذه التغيرات في المستوى المجهري فقط وتكون عادة كمجموعات من الخلايا الكبدية الموصوفة بالكبيرة أو الصغيرة (3)

قد تغيرت نظرتنا إلى طبيعة التاريخ المرضي للتشمع خلال السنوات الأخيرة حيث يجب ألا يصنف التشمع بعد الآن كنهاية غير عكوسة لأمراض الكبد المزمنة .(3) فيعكس حدوث التليف الكبدي تغير في العمليات المتوازنة عادة من إنتاج النسيج خارج الخلوي وانحلاله, لذلك ستركز استراتيجيات الأدوية في المستقبل لمنع التليف على الحد من التهاب الكبد، تثبيط تفعيل الخلايا النجمية، تثبيط فعالية التليف للخلايا النجمية، وتحفيز التحلل النسيجي (1)

مراحل التشمع:

تعتمد على تقييم العديد من المظاهر النسيجية بما فيها تقييم مدى ECM وتوضعاتهم ضمن الفص الكبدي والتغيرات في الهندسة المعمارية للفص , ثم يتم دمج هذه المظاهر في نظام تقييم شبه كمي, هناك العديد من الأنظمة المختلفة والتي استخدمت سريرياً بشكل واسع, يؤدي هذا أخيراً إلى تطوير نهج أكثر شمولا لتقييم أمراض الكبد المزمنة المتقدمة.هناك درجات مختلفة للآفات الالتهابية النخرية(grading) (تتضمن تنخر تدريجي والتهاب نخري فصي) التي تعكس عدوانية المرض والمراحل(staging)التي تعكس مدى التليف وبالتالي شدة المرض . (3)

Table 4.1 Scoring systems used in chronic viral hepatitis: grading.

Grading systems	Pathologic features	Scale	Overall grade
Sheuer (1991)	Portal/periportal activity	0–4	Sum of individual scores (0–8)
	Lobular activity	0–4	
Batts and Ludwig (1995)	Piecemeal necrosis	No, minimal, mild, moderate, severe	Grade determined by severity of lesions
	Lobular activity	No, minimal, mild, moderate, severe	
Ishak (1995)	Piecemeal necrosis	0–4	Sum of individual scores (0–18)
	Confluent necrosis	0–6	
	Focal necrosis and inflammation	0–4	
	Portal inflammation	0–4	
Metavir (1996)	Piecemeal necrosis	0–3	Algorithm A0–A3
	Lobular necrosis	0–2	

Table 4.2 Scoring systems used in chronic viral hepatitis: staging.

Staging system	Sheuer (1991)	Batts and Ludwig (1995)	METAVIR (1996)	Ishak (1995)
Stage 0	No fibrosis	No fibrosis	No fibrosis	No fibrosis
Stage 1	Enlarged PT	Portal fibrosis	Portal fibrosis without septa	Portal fibrosis of some PT with or without short septa
Stage 2	Periportal fibrosis or portal septa	Periportal fibrosis	Portal fibrosis with rare septa	Portal fibrosis of most PT with or without short septa
Stage 3	Fibrosis with architectural distorsion	Septal fibrosis with architectural distorsion	Numerous septa without cirrhosis	Portal fibrosis of most PT with occasional bridging
Stage 4	Cirrhosis (probable or definite)	Cirrhosis	Cirrhosis	Portal fibrosis of most PT with marked bridging
Stage 5	—	—	—	Incomplete cirrhosis
Stage 6	—	—	—	Cirrhosis (probable or definite)

PT, portal tract.

الشكلان (4+5) تصنيف مراحل ودرجات التبدلات التليفية المستخدم في أمراض الكبد المزمنة

التشخيص:

يعتمد تشخيص التشمع على لوحة متكاملة من المظاهرالقائمة على أسس شكلية وسريرية وبيولوجية وبالنظر إلى الإجراء الغازي للخزعة فان استطبابات خزعة الكبد محدودة. (3)

من الممكن أن تُظهر خزعة الكبد التشمع غير الفعال (التليف وعقيدات التجدد) بدون أي مظاهر نوعية لتحديد السبب, ويمكن أن يكون هناك مظاهر إضافية لأمراض الكبد مثل الكحولية أو التهابات الكبد المزمنة أو NASH أو أسباب نوعية أخرى للتشمع.

تجرى خزعة الكبد عادة عبر الجلد أو عبر تنظير البطن أو عبر الوداجي لدى مرضى الحبن الغزير أو الاضطرابات التخثرية)

المشاركة بين اختبارات الدم العادية الروتينية (PLt _ AST) وكذلك FibroSure test والواسمات المصلية لتليف الكبد (هيالورينك أسيد – amino terminal propeptide of type 3 collagen - tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1)
هي بدائل امنة عن خزعة الكبد لتشخيص أو استبعاد التشمع .
مثلا عند مريض HCV انخفاض fibrosure test يستبعد بشكل موثوق التليف المتقدم , القيم المرتفعة تتوقع التليف المتقدم بشكل موثوق والقيم المتوسطة تكون غير حاسمة. (6)

سنشرح قليلا عن الموضوع:

على الرغم من أن خزعة الكبد تعتبر المرجع الأفضل لتقييم التليف، والتجانس الكبدي، فهي بحد ذاتها ممكن أن تؤثر سلباً لأنها تعتمد على حجم العينة فالخزعة النموذجية يجب أن تكون2-3 سم طولا وتحوي على 11 مسافة بابية. (3)

على كل حال خزعة الكبد هي إجراء غازي مع اختلاطات مهددة للحياة نادرة ولكنها موجودة وتحتمل اخطاء في العينة.
أدت هذه المحددات بالإضافة لتوفر أدوية مضادة للفيروسات حديثة إلى خفض استخدام خزعة الكبد وخاصة في التهابات الكبد الفيروسية وإلى تطوير أدوات غير غازية لتقييم التليف.

ومن بين الطرق الحالية المتوفرة غير الغازية هناك طريقتين متميزتين:
1- biologic approach : تعتمد على كمية الواسمات المصلية للتليف .

2- physical approach : يعتمد على قياس صلابة الكبد باستخدام تخطيط المرونة العابر transient elastography .

على الرغم من التكامل بين الطريقتين إلا أنهما يعتمدان على مفاهيم مختلفة. حيث تقيسTE صلابة الكبد المتعلقة بمرونة النسيج و تنسجم هذه مع الخواص الفيزيائية الداخلية والحقيقية للبرانشيم الكبدي أما الواسمات المصلية المخبرية فإنها تتشارك مع العديد من المعايرات الدموية غير النوعية للكبد والمحسّنة لتقلد درجات التليف المقيمة بالخزعة.

Biologic approach : من بين الواسمات المقترحة هناك مايسمى direct markers التي تعكس توضع أو زوال النسيج خارج الخلوي(ECM) في الكبد و تتضمن :

Glycoproteins such as serum hyaluronate, laminin, and YKL-40,
Collagens such as procollagen III N-peptide and type IV collagen, collagenases, and their inhibitors such as matrix metalloproteases and tissue inhibitory metalloprotease-1.

وهناك ما يسمى indirect markers والتي تتضمن عوامل ممكن ان تقاس باختبارات الدم الروتينية مثل ALT/AST – plt – PT index والتي تشير لتبدلات الوظيفة الكبدية .

تتشارك نتائج القياسات من direct markers و indirect وتستخدم في التشخيص

Fibrotest هو أول مخطط جمع هذه المعلومات. (3,7,8)

Table 6.1 Proposed serum biomarkers for noninvasive evaluation of cirrhosis in chronic liver disease.

- FibroTest® (α2-macroglobulin, GGT, apolipoprotein A1, haptoglobin, total bilirubin, age, and gender)
- AST : platelet ratio (APRI) (AST and platelet count)
- Enhanced Liver Fibrosis score® (ELF) (age, hyaluronate, MMP-3, and TIMP-1)
- Lok index (platelet count, AST : ALT ratio, and INR)
- Goteborg University Cirrhosis Index (GUCI) (AST, INR, and platelet count)
- Hepascore® (bilirubin, γGT, hyaluronate, α2-macroglobulin, age, and gender)
- Fibrometers® (platelet count, prothrombin index, AST, α2-macroglobulin, hyaluronate, urea, and age)
- Virahep-C model (AST, platelet count, alkaline phosphatase, and age)
- FIB-4 (platelet count, ALT, and AST)
- HALT-C model (hyaluronic acid, TIMP-1, and platelet count)
- NAFLD Fibrosis Score (NFS) (age, BMI, hyperglycemia/diabetes, AST : ALT ratio, platelet count, and albumin)
- BARD score (BMI, AST : ALT ratio, and diabetes)

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; GGT, gamma-glutamyl transpepsidase; INR, international normaized ratio; MMP, matrix metalloproteinase; TIMP, tissue inhibitor of metalloproteinase.

الشكل (6) مخطط Fibrotest

تشمل فوائد هذه الطريقة في قياس التليف إمكانية التطبيق العالية والقدرة الإنتاجية في المخبر بالإضافة الى توفرها الواسع ولكنها ليست نوعية للكبد كما أنها تتأثر بالحالات المرضية وبالتالي تحتاج الى تفسير حاسم للنتائج. (3)

Physical approach قياس قساوة الكبد:

يتم تحديد مرحلة التليف الكبدي عن طريق قياس (transent elastography) TE الذي يقيس سرعة الموجة منخفضة التواتر التي تُجرد المرونة المتكاثرة عبر الكبد (low frequency 50HZ elastic shear wave propagating through the liver)

هذه السرعة تتعلق مباشرة بصلابة النسيج. معادلة المرونة هي E=3PV2

P: كثافة النسيج والتي يفترض أنها ثابتة V: shear velocity

النسيج الأقسى هو الأسرع.
يقيس TE الصلابة في حجم اسطواني الشكل يقيس اسم عرض _ 4 سم طول _ 15-25 سم تحت الجلد .

يُعبر عن هذه النتائج بالكيلو باسكال (KPa) وتتراوح من 2.5 -75 kpa.

القيمة الطبيعية تتراوح حول 5 KPa . (3,9,10)

أثبتت العديد من الدراسات أن هذه الطريقة تحمل قدرة تشخيصية عالية

أظهرت TE أنها طريقة ذات مصداقية لتشخيص التشمع وهي أحسن في استبعاده منها في توقعه. (3)

على سبيل المثال، عندما تتراوح قيم صلابة الكبد بين 7-2.5 كيلو باسكال، من المرجح أن يكون التليف خفيف أو غائب، بينما عندما تكون القيم فوق 13كيلو باسكال،فإن تليف الكبد يكون مرجحاً.(3)

تشمل مزايا TE وقت إجراء قصير(< 5 دقائق) ، نتائج فورية، والقدرة على إجراء الاختبار في السرير أو في العيادات الخارجية –كما أنها ليست صعبة التعلم .ومع ذلك، فإن التفسير ينبغي أن يكون دائما من قبل يد خبيرويجب أن ياخذ بالاعتبار بيئة المرضى، مسببات المرض، والمعلومات المخبرية. (3)

قد تم إحراز تقدم كبير خلال العقد الماضي فيما يتعلق بتقييم التليف الكبدي في المرضى الذين يعانون من مرض كبدي مزمن من حيث زيادة عدد الاختبارات غير الغازية التي أصبحت منتشرة على نطاق واسع مثل TE, Fibrotest.، و لكن بالحقيقة لا يوجد طريقة مثالية , كما زقد زادالوعي بأن خزعة الكبد كمعيار ذهبي ناقصة.

على كل حال , ستقلل الإجراءات غير الغازية -ولكن دون أن تلغي تماماً- الحاجة لخزعة الكبد, ويمكن استخدام هذه الاختبارات لتصنيف المرضى الذين يعانون من تليف الكبد وتخصيصهم في فئات تبعاً لمخاطر النتائج السريرية. (3)

Prognosis الانذار:

إن التعيين الباكر للعوامل التي تنبىء بنتائج سيئة ضروري للبدء بالإجراءات المناسبة باكراً خلال سير المرض . (3)

تم اقتراح 4 درجات لتقييم الإنذار سريرياً عند مرضى التشمع:
درجة 1-2 تمثل تشمع معاوض : الأولى تتصف بغياب الحبن والدوالي– الثانية وجود دوالي غير نازفة ولكن دون حبن .

درجة 3-4 تمثل تشمع غير معاوض : الثالثة تتصف وجود حبن مع/بدون دوالي مري عند مريض لم ينزف سابقا – الرابعة تتصف بوجود نزف دوالي مع/بدون حبن .

بالاعتماد على هذا التصنيف فإن البقيا بالمراجعات العالمية الكبيرة خلال سنة هي 99% - 96.6% - 80% - 43% على التتالي.

إن وجود الاعتلال الدماغي الكبدي هو مؤشر إنذاري سلبي
إن الانتان والقصور الكلوي هي الأسباب الشائعة للوفاة عند مرضى التشمع.

وبالنظر إلى أن معظم الوفيات في المرضى الذين يعانون من التشمع المعاوض هي بسبب تقدم المرض للحالة غير المعاوضة وتطور الاختلاطات التابعة لذلك فإن معرفة خطر هذا التقدم المرضي مهم جداً.(3)

إن انذار التشمع متغير بدرجة كبيرة وذلك نظراً لتأثره بالعديد من العوامل بما في ذلك الآلية الإمراضية , شدة المرض , وجود الاختلاطات , الإمراضيات المرافقة.

وقد حاولت دراسات متعددة توقع انذار مرضى التشمع بناء على المعلومات السريرية والمخبرية .واحد من أقدم النماذج (تصنيف CHILD) ولا يزال يشكل طريقة مفيدة لتقييم شدة المرض ومخاطر العمليات الجراحية، والانذار الشامل. (11)

تصنيف child – turcotte يتضمن 5 متغيرات التي تم تصميمها في البداية لتقيم مخاطر جراحة الشنت الأجوفي البابي عند مرضى التشمع. شملت المتغيرات ألبومين المصل والبيليروبين، الحبن ، الاعتلال الدماغي، والحالة التغذوية.

كما ظهرت نسخ معدلة من هذه المعايير، مثل تصنيف child – pugh وقد استخدمت لتقييم مخاطر العمليات و البقيا للمرضى غير الخاضعين للعمل الجراحي

إن معدلات البقاء على قيد الحياة لمدة سنة لمرضى التشمع child A, B, C هي 100 , 80 , 45 % على التتالي.

تصنيف CHILD – PUGH أيضا قادر على التنبؤ باختلاطات المرض , مثال مرضى التشمع child c أكثر عرضة بكثير لحدوث نزف دوالي مري من مرضى child A. (11)

يزودنا child pugh بمقياس انذاري شامل لمرضى التشمع عند المعاوضين وغير المعاوضين (3,12,13)

يوجد نموذج آخر للتنبؤ بانذار مرضى التشمع هو Model for End Stage Liver Disease (MELD)و يشمل مستويات البيليروبين، والكرياتينين، INR , استخدم بشكل أساسي لتقييم أفضلية المرضى المنتظرين زراعة الكبد وله دور واسع في توقع نتائج المرضى الكبديين في حالات غير الزرع. (11)

تم اقتراح العديد من النماذج لتطوير القدرة الإنذارية لمشعر Meld ومنها – delta meld reweighting component of the meld - meld NA (3)

. أثبتت الدراسات أن مشعر MELD يمكن أن يكون مناسباً أكثر للمرضى الذين لديهم انكسار في المعاوضة الكبدية .
صمم مشعرMELD لتوقع الوفيات قصيرة الأمد أما الوفيات بعيدة الأمد فلا أفضلية له عن مشعر CHILD (3,12,13)

Table 7.1 Prognostic scores in assessment of patients with cirrhosis.

Child–Pugh Score			
	1 point	**2 points**	**3 points**
Total bilirubin (mg/dL)	≤2	2–3	>3
Serum albumin (g/dL)	>3.5	2.8–3.5	<2.8
INR	<1.7	1.7–2.3	>2.3
Ascites	None	Mild	Moderate to severe
Hepatic encephalopathy	None	Grade I–II	Grade III–IV

Points	**Stage**
5–6	A
7–9	B
10–15	C

MELD score [17]

$$\text{MELD score} = 3.8 * \log_e(\text{bilirubin mg/dL}) + 11.2 * \log_e(\text{INR}) + 9.6 * \log_e(\text{creatinine mg/dL}) + 6.4$$

MELD Na [43]

$$\text{MELD Na} = \text{MELD} - \text{Na} - [0.025 \times \text{MELD} \times (140 - \text{Na})] + 140,$$

where the serum sodium concentration (Na) is bound between 125 and 140 mmol/L

ReFit MELD [47]

$$\text{ReFit MELD} = 4.082 * \log_e(\text{bilirubin}) + 8.485 * \log_e(\text{creatinine}) + 10.671 * \log_e(\text{INR}) + 7.432$$

where bilirubin is bilirubin bounded below by 1 mg/dL; creatinine is creatinine capped by 0.8 mg/dL below and 3 mg/dL above, and; INR is INR bounded by 1 below and 3 above. Renal replacement therapy = 3 mg/dL

الشكل (7) جدول Child ,MELD للمعايير الانذارية لمرضى التشمع

23.31 Survival in cirrhosis

Child–Pugh grade	Survival (%) 1 year	5 years	10 years	Hepatic deaths (%)
A	82	45	25	43
B	62	20	7	72
C	42	20	0	85

Based on Powell LW, Mortimer R, Harris OD. Cirrhosis of the liver: a comparative study of the four major aetiological groups. Med J Aust 1971; 1:941–950.

23.32 One-year survival rate depending on MELD score

MELD score	One-year survival (%) No complications	Complications*
< 9	97	90
10–19	90	85
20–29	70	65
30–39	70	50

الشكل(8) معدلات الوفيات حسب Child , MELD

التظاهرات السريرية والاختلاطات:

تكون التظاهرات السريرية للتشمع متغيرة بدرجة كبيرة بعض المرضى غير عرضيين والتشخيص يوضع صدفة بالايكو أو عند الجراحة، البعض يأتون بضخامة طحالية أو أعراض لفرط توتر وريد الباب أو قصور الكبد. (4)

السير السريري معقد ويحدث بغض النظر عن السبب وذلك وفقاً لأمرين:

_ قصور الخلية الكبدية (يرقان – اضطرابات تخثرية – اعتلال دماغي كبدي)

_ فرط توتر وريد الباب واختلاطاته (دوالي مري – حبن – ضخامات كبدية طحالية)

قصور الخلية الكبدية :

1 - يحدث اليرقان ويرتفع نتيجة لتراجع وظيفة إزالة السمية في الكبد

2- وكذلك يحدث نقص في الوظيفة التصنيعية للكبد مؤدية إلى نقص في إنتاج عوامل التخثر وبالتالي اضطرابات تخثرية . (3)
ماعدا العامل الثامن يبقى طبيعي لأنه لا يصنع في الكبد (14)

3 - الاعتلال الدماغي الكبدي: آليته: ما يحدث هو زيادة بالأمونيا بسبب انخفاض بالقدرات الكبدية المضادة للأكسدة,هذه المستويات العليا من الأمونيا تنتشر إلى الدماغ حيث ترتبط مع

الغلوتامات لتشكيل الغلوتامين مما يؤدي إلى توذم الخلايا النجمية ، نقص الصوديوم الشائع عند مرضى التشمع أيضا يحرض توذم الخلايا النجمية وذلك بسبب اختلاف الأزمولية بين الحيز داخل الخلوي وخارج الخلوي ، كما أن وجود الالتهاب الجهازي أو الانتان أو SIRS يجعل المريض أكثر احتمالا لحدوث اعتلال دماغي شديد. (3)

هناك 4 مراحل للاعتلال الدماغي (west haven criteria) :

الدرجة 1 _التخليط - تغييرالمزاج أو السلوك –اضطرابات نفسية .

الدرجة 2 _ نعاس -سلوك غير لائق.

الدرجة 3 _ ذهول ولكن مع خطاب غير واضح وقادر على إطاعة أوامر بسيطة– تخليط واضح.

الدرجة 4_ غيبوبة -غير قادر على أن يبقى متيقظا (15) .

4- قصور الكظر يحدث عند 68% من مرضى التشمع ، الآلية غير واضحة حتى الآن ولكن ممكن أن يكون لها علاقة بانخفاض الجريان الدموي الكظري الذي يحدث في سياق التغيرات الدورانية بالقصور الكبدي وكذلك المستويات العالية من الستيوكينات قبل الالتهابية المشاهدة في القصور الكبدي التي تثبط اصطناع الكورتيزول . (3)

5 -التناسلية :

الرجل : انخفاض الرغبة والقدرة ، فقدان توزع الأشعار الثانوي الجنسي ، التثدي ، ضمور الأقناد

النساء : عقم ، انقطاع الطمث

بالتشمع يحدث نقص في مستقبلات الأندروجين الكبدية وزيادة في مستقبلات الاستروجين وبالتالي زيادة نسبة استروجين/أندروجين . (3)

6 -التغذوية : لأن الكبد يتدخل بشكل رئيسي في تنظيم البروتين واستقلاب الطاقة بالجسم فمن غير المفاجئ أن مرضى الكبد المتقدمين يكونوا بشكل شائع سيئي التغذية . (16)

مجرد أن يحدث التشمع يحدث تقوض أكثر ويستقلب بروتين العضلات .

7 -العظمية : تخلخل العظام شائع بسبب سوء امتصاص فيتامين D وتناقص هضم كلس . (16)

نسبة امتصاص العظم تتجاوز تشكل العظم الجديد في مرض التشمع لذلك يحدث فقدان العظم . (16)

8 -الدموية : نشاهد هنا فقر الدم بسبب أسباب مختلفة منها فرط الطحالية - الانحلال الدموي– عوز الحديد وممكن عوز الفولات وسوء التغذية ونشاهد أيضا عوز بالبيض . (16).

وبالتالي تزداد الانتانات وخاصة بسبب سوء عمل خلايا كوبفر (14)

9 -التظاهرات الجلدية :

- العنكبوت الوعائي (شرين مركزي مع العديد من الأوعية الصادرة عنه تتراوح قياساتها من رأس الإبرة إلى 0.5 سم تتوضع في أماكن الوريد الأجوف العلوي)
- الحمامى الحمراء (3) تحدث بسبب زيادة مستوى الاستراديول (14)
- ابيضاض الأظافر تحدث بسبب نقص الألبومين (3)

- انكماش ديبيوترين dupuytren`s هو انكماش بالعطف بسبب تمسك اللفافة الراحية (3)
- Muehrcke`s nails : أشرطة متفرقة بيضاء أفقية (آليتها غير معروفة قد تكون بسبب نقص ال ALB . (3)
- bier spots بقع ناقصة الصباغ غير منتظمة الشكل على الذراعين والساقين بسبب الركودة الوريدية مرتبطة بالتخرب الوريدي الوظيفي للأوعية الصغيرة (3).
- paper money skin : عند مرضى التشمع الكحولي وعند مرضى التحال(3)
- تبقرط الأصابع (3)
- ضخامة الغدة النكفية (وخاصة في التشمع الكحولي) والغدة الدمعية . (3)
- التقلصات العضلية . (3)
- النتن الكبدي (فرط توتر وريد الباب) (14)

فرط توتر وريد الباب :

تعريفه : هو ارتفاع المدروج الضغطي الوريدي الكبدي > 5 ملم زئبقي .
يحدث فرط توتر وريد الباب بسبب اشتراك آليتين هيموديناميكية تحدث بشكل عفوي :
1- ارتفاع مقاومة الداخل الكبدية لمرور الجريان الدموي عبر الكبد بسبب التشمع وعقيدات التجدد .
2- ارتفاع الجريان الدموي الحشوي بشكل تالي للتوسع الوعائي في السرير الحشوي .

وفرط توتر وريد الباب مسؤول عن أكبر اثنين من اختلاطات التشمع وهي نزف دوالي المري – الحبن . (16)

أسباب فرط توتر وريد الباب يصنف عادة إلى قبل كبدية – كبدية – بعد كبدية .

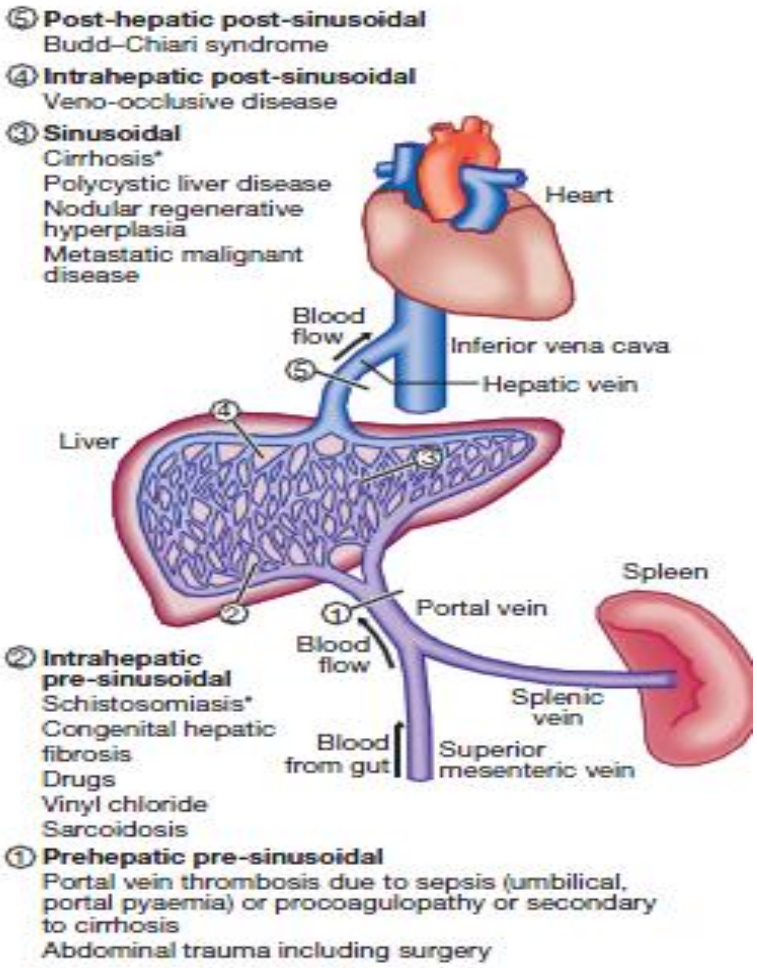


Fig. 23.19 Classification of portal hypertension according to site of vascular obstruction. *Most common cause. Note that splenic vein occlusion can also follow pancreatitis, leading to gastric varices.

الشكل (9) تصنيف فرط توتر وريد الباب حسب مكان الانسداد

تظاهرات فرط توتر وريد الباب : الاختلاطات الثلاثة البدئية هي ضخامة الطحال (فرط طحالية) – حبن – نزف دوالي المري . (16)

الشكل (10) اختلاطات فرط توتر وريد الباب

23.33 Complications of portal hypertension

- Variceal bleeding: oesophageal, gastric, other (rare)
- Congestive gastropathy
- Hypersplenism
- Ascites
- Iron deficiency anaemia
- Renal failure
- Hepatic encephalopathy

1 - ضخامة الطحال : هي تظاهرة جوهرية وأساسية لفرط توتر وريد الباب ونادراً ما يتضخم لأكثر من 5 سم تحت الحافة العضلية (4) ، وكذلك يحدث أيضاً فرط طحالية حيث يتطور لدى المرضى نقص plt ونقص WBC وشعور بألم بالربع العلوي الأيسر للبطن (16)

2 -رائحة النتن الكبدي يحدث نتيجة لشنت جهازي بابي من الدم الذي يسمح بعبور المركابتان mercaptans إلى الرئة مباشرة (4)

3 - التفاغرات الوعائية :الأوعية الجانبية ممكن أن تشاهد على جدار البطن الأمامي وقد يتشعع العديد منها من السرة لتشكل رأس الميدوسا .

الأوعية الجانبية السرية الكبيرة تملك جريان دموي كافي لتعطي همهمة وريدية بالإصغاء (cruveilhier – Baumgarten syndrome)

المفاغرات الأكثر أهمية تحدث في المري والمعدة وهذه تكون مصدراً للنزف، والدوالي الشرجية ممكن أن تسبب نزف ولكن غالباً ما تلتبس مع البواسير (التي لا تحدث بسبب فرط توتر وريد الباب وتشاهد عند الأشخاص الطبيعين) . (4)

تشمل نزوف فرط توتر وريد الباب طيفا واسعا من الحالات تتضمن المري– المعدة – الدوالي الهاجرة واعتلال المعدة بفرط التوتر . (15)

تتوضع دوالي المري على بعد 3-5 سم من الوصل المريئي المعدي .

إن حجم الدوالي ، المنظر التنظيري ، ارتفاع التوتر البابي وقصور الكبد كلها عوامل تؤهب للنزف . (4)

يجب أن يكون الممال الضغطي الوريدي الكبدي لا يقل عن 10 ملم ز حتى تحدث دوالي المري ويكون 12 ملم ز أو أكثر حتى يحدث تمزق لهذه الدوالي.(15)

إن تدبير نزف دوالي المري يتضمن الوقاية الأولية – علاج النزف الفعال - والوقاية الثانوية من عودة النزف

اختيار طريقة الوقاية الأولية تعتمد على ما يفضله المريض وتتضمن الحل الدوائي بحاصرات بيتا BB أو ربط الدوالي وخاصة إذا فشل الحل الدوائي ب BB أو كان غير محمول من قبل المريض . (15)

كل مرضى التشمع يجب أن يخضعوا للمسح لتحري وجود دوالي مري .

حيث تكون خطورة نزف دوالي المري الكبيرة > 5 ملم قطرا مع مرض كبدي متقدم 75%, وبالتالي تستطب الوقاية الأولية لدى مرضى دوالي المري الكبيرة وكذلك لدى مرضى التشمع child c .

إن غياب أو وجود المعالم التنظيرية عالية الخطورة لم تعد تؤثر على قرار بداية العلاج .

ويكون العلاج باستخدام حاصرات B غير الانتقائية من نادولول – بربرانولول

والهدف من العلاج هو تخفيض محال الضغط الوريدي الكبدي إلى ما دون 12 ملم زئبقي أو

20% من القاعدي .
لم يعد يستخدم تصليب دوالي المري بعد الآن واستعيد عنه بالربط . (15)

أفضل علاج للنزف الفعال يكون تنظيريا (15) مع العلاج الدوائي(اوكتريوتايد octreotide هو الأكثر استخداماً وهو يخفف من الجريان الوريدي البابي ومن الاحتقان الحشوي) لمدة5 أيام بعد التنظير لتقليل خطر عودة النزف (15) .

مشاركة العلاج الدوائي والتنظيري مفضل في الوقاية الثانوية(15) التداخل هنا ضروري لأن خطر عودة النزف خلال سنتين هو 80%– الشنت الجراحي أو المفاغرة الجهازية البابية داخل الكبد عبر الوداجي TIPS تعتبر خط ثاني بالعلاج. (15)

إن الآفات المعدية المسببة لنزوف فرط توتر وريد الباب تتضمن دوالي المعدة واعتلال المعدة بفرط التوتر وتوسع الأوعية المعدي.
لا يوجد استراتيجيات معتمدة لتدبيرهذه المصادر النزفية. (15)

4 - المتلازمة الكبدية الكلوية: هي نوع من القصور الكلوي الوظيفي دون وجود آلية إمراضية بالكلية، تحدث عند 10% من مرضى التشمع وقصور الكبد الحاد (16)
HRS تطور نتيجة اضطرابات هيموديناميكية بفرط توتر وريد الباب، في هذه الحالة توسع الأوعية الحشوي يؤدي إلى انخفاض فعال للحجم الشرياني مؤديا إلى تقبض شديد لأوعية الكلية ونقص تروية وتفعيل الجهاز العصبي الودي عبر المنعكس الكبدي الكلوي الذي يعتقد أنه يؤدي دوراً في ذلك, بالإضافة إلى تنبيه التنظيم الذاتي للجريان الكلوي الدموي في مرض HRS ، محاولات لإعادة تنظيم هذه الاضطرابات الدورانية باستخدام المقبضات الحشوية (terlipressin) ومملئات الحجم (ألبومين) تحسن الوظيفة الكلوية بنسبة 40 – 50 % من المرضى فقط. (3,17)

Table 41. Diagnostic Criteria for Hepatorenal Syndrome in Cirrhosis

Liver disease: cirrhosis with ascites
Kidney disease: serum creatinine level >1.5 mg/dL (133 µmol/L)
Kidney function not improved by fluid challenge: diuretics held and albumin 1 g/kg given for 2 days (maximum 100 g/d)
No other etiology for kidney dysfunction: shock not present; no precipitating/current nephrotoxins
No evidence of parenchymal kidney disease (proteinuria, hematuria, or abnormal kidney ultrasound)

Modified from Gut. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. 56(9):1310-1318, PMID: 17389705 Copyright 2008 with permission from BMJ Publishing Group.

الشكل (11) معايير تشخيص المتلازمة الكبدية الكلوية في التشمع

هناك نوعين من المتلازمة الكبدية الكلوية:
Type 1 : تتصف بفشل مترقي للوظيفة الكلوية وانخفاض ملحوظ بالتصفية الكلوية خلال 1 – 2 أسبوع .

Type 2 : تتصف بانخفاض بمعدل الرشح الكبي وارتفاع أرقام cr ولكن بشكل مستقر نسبياً وبإنذار ونتائج أفضل من type 1 .(16)

5 - المتلازمة الكبدية الرئوية: تغيرات غير طبيعية في الغازات الرئوية A-aG >= 15 pao2 <80
حيث يحدث شنت وعائي داخل الرئة دون وجود مرض رئوي داخلي وبالتالي زلة عند القيام . (14)
6 -فرط التوتر الرئوي البابي : غير واضح الآلية ولكن ممكن أن يكون استجابة للبروستاسايكلين أو معاكسات الأندوتيلين .
7 -التغيرات الدورانية : اعتلال قلب وإنخفاض القلوصية وانخفاض الضغط الانقباضي والانبساطي وفرط الحركية الدورانية. (14)
8 -الحبن وستتم دراسته بالتفصيل بالباب الثاني

ومن الاختلاطات الهامة للتشمع حدوث سرطان الخلية الكبدية:

HCC : سادس أشيع سرطان / ثالث سرطان مؤدي للوفاة, 80% من الحالات بسبب HCV/HBV التي يكون فيها الخطر السنوي 3-8% و تزداد الخطورة مع التشمع لأي سبب وبخاصة الفيروسي – الهيماكروماتوز -a1AT-PBC يتظاهر بانكسار المعاوضة الكبدية ,PVT مع خثرات ورمية, يتم المسح كل 6 أشهر بالايكو و AFP . (14)

المخبريات : (14)
ارتفاع PT (لا ينصح بتعويض vit k الخارجي(3)) _ انخفاض ALB |_ ارتفاع بليروبينات _ ارتفاع ALT>AST _ انخفاض Na(بسبب حبس الماء أكثر من الملح بسبب تفعيل ADH بالكلية, شدة انخفاضه مرتبط بشدة التشمع وإنذاره سيئ إذا كان< 130) (3) _ ارتفاع GGT (انتقال المستضدات الجرثومية المعوية من الدوران البابي إلى الجهاز اللمفاوي يحرض الخلايا البلازمية مما يؤدي إلى انتاج الغلوبولينات الدورانية)(3) _ ارتفاع ALP _ فقر دم _ عوز حديد أو فولات _ انخفاض WBC _ انخفاض Plt .

العامل الخامس وميزته أنه يفرق إذا كان المرض متداخل ب Dic حيث أنه يرتفع عند وجود تشمع دون Dic وينخفض بوجود تشمع مع Dic . (3)

الباب الثاني: الحبن:

تعريفه وأسبابه:

هو تراكم السوائل داخل جوف البريتوان. يُعتبر التشمع في العالم الغربي السبب الأساسي للحبن ويشكل أكثر من 75% من الحالات. الأسباب الأقل شيوعاً هي خباثات البريتوان 12% وقصور القلب 5% - سل البريتوان يمثل 2% من الحالات في العالم الغربي ولكن لا يزال سبب مهم في العديد من الدول المتقدمة. (18)

الألية الإمراضية:

وجود فرط توتر وريد الباب هو المسؤول عن تطور الحبن عند مرضى التشمع. هناك زيادة في المقاومة داخل الكبدية مؤدية إلى زيادة الضغط البابي ولكن هناك أيضاً توسع وعائي جهازي حشوي الذي بدوره يؤدي إلى زيادة الجريان الوريدي البابي الذي يَحدث بسبب زيادة nitric oxide

تُؤدي هذه التغيرات الهيموديناميكية إلى احتباس الصوديوم عن طريق تفعيل جملة الرينين أنجيوتنسين مع فرط الألدوسترونية. يُؤدي احتباس الصوديوم إلى تجمع السوائل وزيادة حجم السوائل خارج الخلوية والتي بالنتيجة تؤدي إلى تشكل الحبن والوذمة المحيطية.

يُساهم نقص الألبومين وانخفاض الضغط الجرمي للبلازما أيضاً في فقدان السوائل من الحيز الوعائي إلى جوف البريتوان ويحدث نقص الألبومين بسبب نقص وظيفة التصنيع للكبد المتشمع (16)

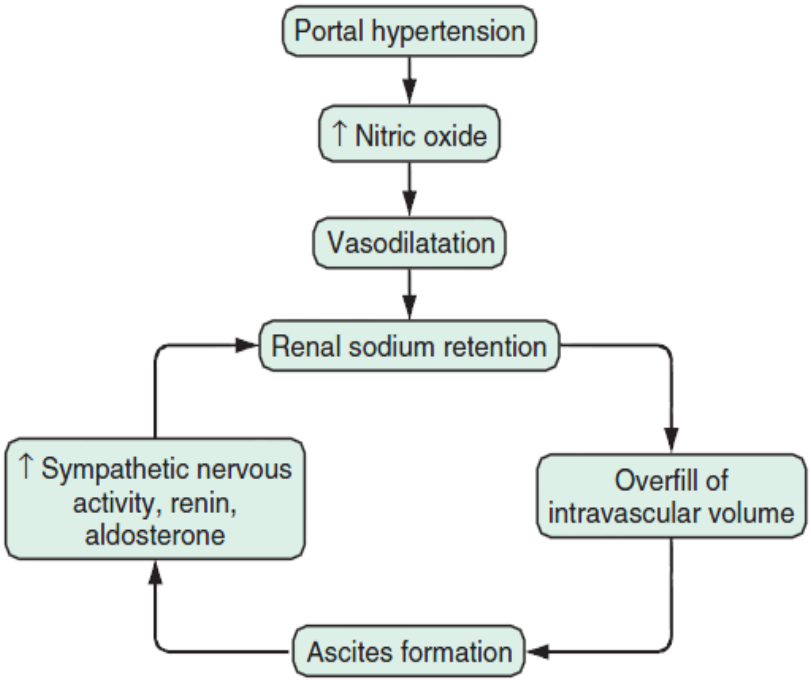


FIGURE 93-1. Pathogenesis of ascites in the setting of cirrhosis.

الشكل (12) آلية تشكل الحبن في مرضى التشمع

التظاهرات والعلامات السريرية:

زيادة حجم البطن – زيادة الوزن – حدوث فتق سريري جديد – ألم بطني – زلة – شبع باكر وغثيان. (14)

أصمية – أو أصمية متنقله

أنواعه وتشخيصه (مقاربته):

يجب إجراء بزل حبن تشخيصي لكل مريض لديه حبن جديد وحساب مدروج الألبومين بين سائل الحبن والدم.

بزل الحبن هو أسرع وأوفر طريقة لتشخيص أسباب الحبن (19)

Etiologies	
Portal hypertension related SAAG ≥1.1	**Nonportal hypertension related SAAG <1.1**
Sinusoidal **cirrhosis** (81%), including SBP acute hepatitis extensive malignancy (HCC or mets) *Postsinusoidal* right-sided CHF incl constriction & TR Budd-Chiari syndrome, SOS *Presinusoidal* (a/w varices > ascites) portal or splenic vein thrombosis, schisto	**Peritonitis:** TB, ruptured viscus (↑ amy) **Peritoneal carcinomatosis** Pancreatitis Vasculitis Hypoalbuminemic states: nephrotic syndrome, protein-losing enteropathy Meigs' syndrome (ovarian tumor) Bowel obstruction/infarction Postoperative lymphatic leak

الشكل (13)

Table 28.2
Ascitic Protein and Serum-Ascites Albumin Gradient (SAAG)

	SAAG, g/dL	
	≥1.1	<1.1
Total protein, g/dL		
<2.5	Cirrhosis	Nephrotic syndrome
	Acute liver failure	Myxedema
≥2.5	Congestive heart failure	Peritoneal carcinomatosis
	Constrictive pericarditis	Tuberculous peritonitis
	Budd-Chiari syndrome	Pancreatic ascites
	Venoocclusive disease	Chylous ascites

الشكل (14)

جدولان يوضح الآليات والتصنيفات

استطبابات بزل الحبن:

لكل مريض لديه حبن جديد

مريض مقبول بالمشفى ولديه حبن تشمعي

من لديه حبن تشمعي مع أي تدهور في وظيفة الكبد مع حرارة أو اعتلال دماغي كبدي أو قصور كلوي

النزف غير شائع لذلك فإن نقل البلازما أو الصفيحات الوقائي قبل البزل غير مُستطب.

يجب إجراء تحليل لسائل الحبن في كل حالات البزل و يشمل تعداد الخلايا مع الصيغة, الزرع الجرثومي على أوساط زرع الدم, ألبومين سائل الحبن والبروتين وكذلك ألبومين الدم المرافق(15).

TABLE 93-2 Ascitic Fluid Laboratory Tests

Routine	Optional	Unusual	Unhelpful
Cell count Albumin Total protein	Amylase Culture in blood culture bottles Glucose Gram stain LDH	Bilirubin Cytology TB smear, culture, and PCR test TG	Cholesterol Fibronectin Lactate pH

الشكل (15) التحاليل المخبرية على سائل الحبن

يفيد تحليل بروتين سائل الحبن (AFTP) ,عندما يكون مدروج الألبومين>أو= 1.1 , في التمييز الحبن تشمعي المنشأ (AFTP > أو = 2.5غ/د.ل)عن الحبن قلبي المنشأ (AFTP < 2.5 غ/د.ل)

يفيد تعداد الخلايا مع الصيغة على سائل الحبن وتلوين غرام والزروعات في تشخيص التهاب البريتوان الجرثومي. ويُطلب الزرع الفطري في حال الاستشفاء المطول – استخدام الصادات. الزرع الدرني و ADA (adenosine deaminase) لنفي تدرن البريتوان.

اختبارات أخرى: أميلاز سائل الحبن (التهاب بنكرياس – انثقاب أمعاء), الشحوم الثلاثية TG(حبن كيلوسي), دراسة خلوية (كارسينوما بريتوان, حساسية 95% عند ارسال 3 عينات) LDH, سكر,واسم ورمي CEA, فوسفاتاز قلوية ALP (انثقاب). (14)

الشكل (16) مخطط يوضح كيفية مقاربة التشاخيص التفريقية للحبن

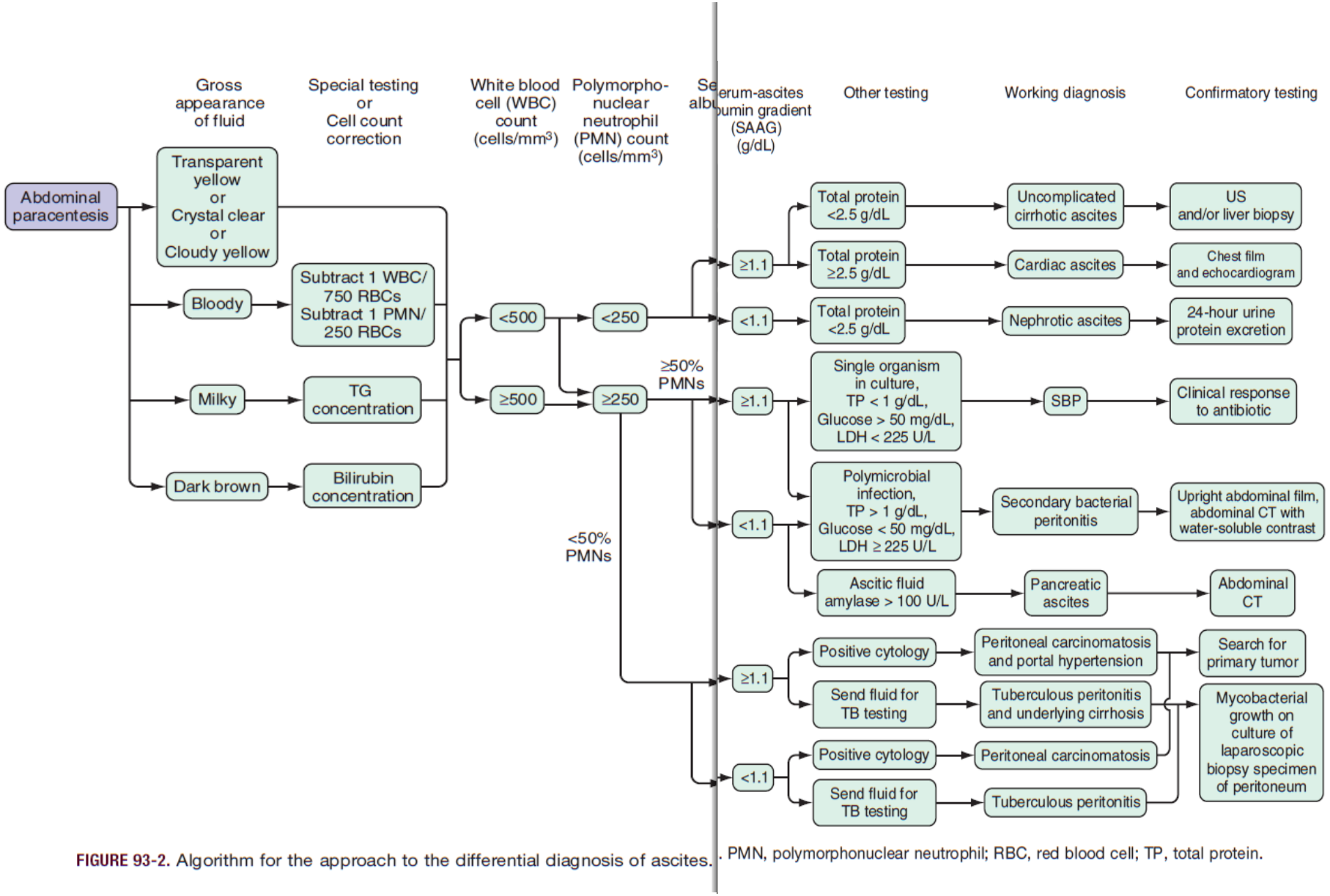


FIGURE 93-2. Algorithm for the approach to the differential diagnosis of ascites. . PMN, polymorphonuclear neutrophil; RBC, red blood cell; TP, total protein.

5% من المرضى مع حبن لديهم حبن مختلط (أي سببين للحبن). معظم هؤلاء المرضى لديهم فرط توتر بابي بسبب التشمع بالإضافة إلى سبب آخر للحبن مثل سل البريتوان أو كارسينوما البريتوان (19), ويبقى الحبن عالي المدروج (14).
لا يعني وجود حبن عالي المدروج وجود تشمع وإنما وجود فرط توتر وريد الباب، ولا يثبت الحبن منخفض المدروج وجود كارسينوما البريتوان مع أنه أشيع سبب للحبن المنخفض المدروج. (19)

علاج وتدبير الحبن:

الحمية: تُسهل حمية قليلة الصوديوم تقريباً 80-120 مل مول/اليوم (بدون إضافة ملح) اطراح الحبن وتؤخر من إعادة تجمعه، والهدف هو تحقيق توازن ملحي سلبي، وتُحقق هذه الحمية اطراح نهائي للحبن عند 10% فقط من المرضى إذا لم تُستخدم المدرات.
حمية عن الماء غير ضرورية إلا في حال مريض زائد الحجم وناقص الصوديوم (Na < 130 مل مول/ل + حبن أو وذمات). (3)
حمية البروتين غير مطلوبة إلا إذا كان لدى المريض اعتلال دماغي كبدي (19)

مرضى الدرجة الأولى من الحبن Grade 1 ليسو بحاجة لعلاج نوعي ولكن يجب أن ينتبهو لغذائهم ويمتنعو عن بعض الأطعمة والكميات الكبيرة من الملح. (3)

الشكل (17) نقاط الممارسة العملية في تدبير وعلاج مرضى الحبن والتشمع

Table 14.1 Management practice points in patients with ascites and cirrhosis.

A Treatment strategy for patients with cirrhosis and moderate-volume (grade 2) ascites Start with a low-sodium diet (90 mmol/day) and spironolactone (50–100 mg/day) to reach goal of weight loss: 300–500 mg/day. If needed, doses to be increased every 7 days up to 400 mg/day spironolactone. Furosemide can be added at a starting dose of 20–40 mg/day and subsequently increased to 160 mg/day if needed
B Treatment strategy for patients with cirrhosis and large-volume (grade 3) ascites Total paracentesis plus intravenous albumin (8 g/L of ascites removed) followed by a low-sodium diet (90 mmol/day) and diuretics if patient tolerated them beforehand
C Treatment strategy for refractory ascites Total paracentesis plus intravenous albumin can be performed as needed. Consider use of TIPS in patients with very frequent recurrent ascites, very rapid recurrence of ascites, and preserved liver function (bilirubin <3 mg/dL, platelet count >75 000, serum sodium level >130 mEq/L, Child–Pugh score <13, model for end-stage liver disease (MELD) score <18), aged <70 years, without hepatic encephalopathy, central or large hepatocellular carcinoma or cardiopulmonary disease

سيتم شرح هذا الجدول تباعاً

الحبن متوسط الكمية (grade 2): تتجمع السوائل لدى هؤلاء المرضى ببطء ويكون الرشح الكبي لديهم طبيعياً وبالتالي تركيز الصوديوم والكرياتنين بالدم سوياً, فيُعالجون كمرضى خارجين ولا حاجة لقبولهم في المشفى إلا إذا كان لديهم اختلاطات أخرى للتشمع.(20) المدرات مُستطبة عند كل مرضى grade 2 والأكثر استخداماً هي معاكسات الألدوسترون وبشكل رئيسي سبيرينولاكتون أو كانرينوات البوتاسيوم (أدوية انتقائية لمعاكسة تأثير الألدوسترون الحابس للصوديوم في الأنابيب الجامعة الكلوية), ومدرات العروة التي تثبط ناقل Na/K/Cl في عروة هائلة. (3)

يستجيب عادة الحبن لأول مرة لدى المريض على 50-100 ملغ من سبيرينولاكتون. يجب أن يَتلقى المرضى الذين يتكرر لديهم تشكل الحبن مشاركة بين سبيرينولاكتون 100 ملغ مع لازكس 40 ملغ وتزاد الجرعة كل 7 أيام بنفس النسبة حتى تحقيق الاستجابة، الجرعة العظمى من سبيرينولاكتون هي 400 ملغ ومن اللازكس هي 160 ملغ.(3)

الهدف من العلاج هو فقدان وزن حوالي 500 غ/باليوم عند المرضى بدون وذمات و800-1000 غ/باليوم عند الذين لديهم وذمات حتى زوال الحبن ثم تُخَفف جرعة المدرات. يجب أن يُجرى قياس صوديوم البول للمرضى الذين لا يستجيبون, والذي يزودنا بتقييم دقيق للاستجابة على المدرات ويساعدنا في اتخاذ قرار زيادة الجرعة.

يجب استخدام المدرات بحذر لأنها ممكن أن تؤدي لاضطرابات بالسوائل والشوارد (نقص Na – تجفاف – ARF – ارتفاع K – نقص K) وممكن أن تُحرض اعتلال دماغي كبدي.(3)

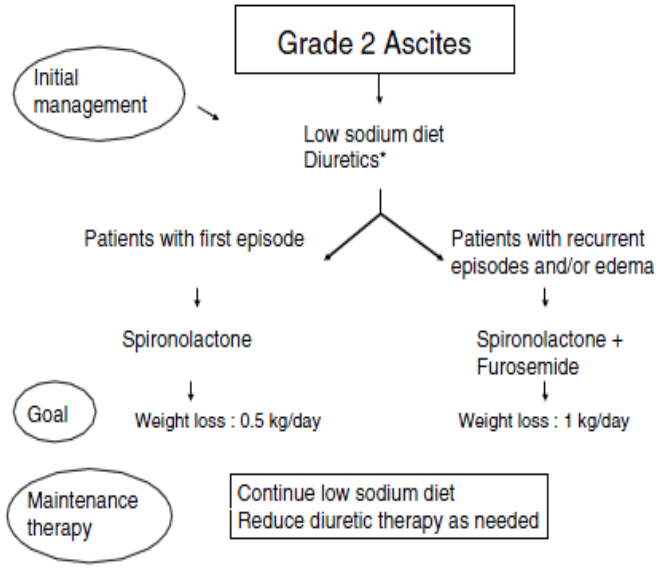


Figure 14.2 Treatment strategy for patients with cirrhosis and grade 2 ascites. *Recommended diuretics are described in Table 14.1.

الشكل (18) استراتيجيات علاج مريض الحبن متوسط الكمية

الحبن كبير الحجم (grade 3): هنا يكون احتباس الصوديوم أعظمي (ويكون صوديوم البول < 10 ممك/ل) ويتجمع الحبن بسرعة حتى مع تطبيق الحمية. ممكن أن يكون الكرياتنين طبيعي أو مرتفع قليلاً – تُقر التوصيات العالمية ببزل الحبن متبوعاً بالمدرات كطريقة مثلى لعلاج كميات الحبن الكبيرة حيث وجدوا أن الإزالة الكاملة للحبن خلال جلسة واحدة من بزل كبير الحجم مع اعاضة الألبومين عن طريق الوريد 8غ لكل ليتر تم سحبه هو أسرع طريقة وأكثر فعالية في السيطرة على الحبن المتوتر مع نسبة أقل من المضاعفات الناتجة عن العلاج التقليدي بالمدرات.(21,22)

ولأن الحبن سينكس بعد البزل فإن البدء أو استكمال المدرات مطلوب لتجنب التوازن الملحي الإيجابي ونكس الحبن.(3)

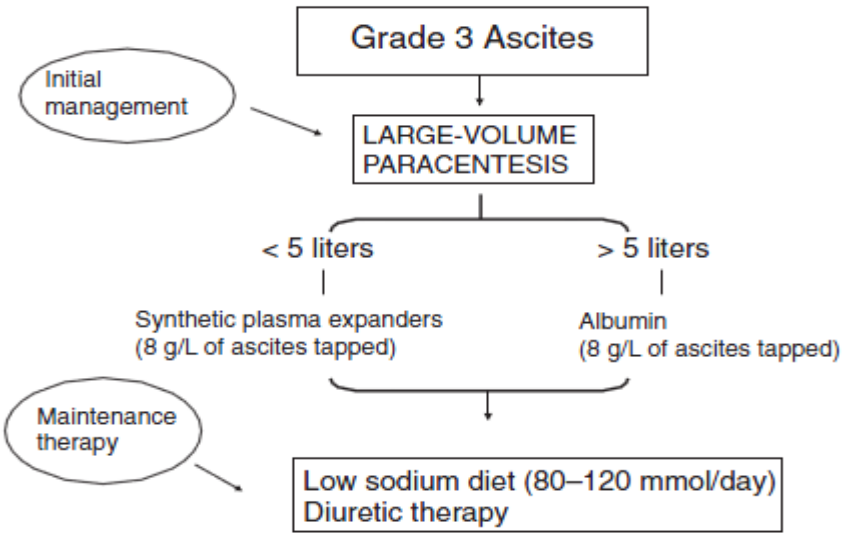


Figure 14.3 Treatment strategy for patients with cirrhosis and grade 3 ascites.

الشكل (19) استراتيجيات علاج مريض الحبن كبير الكمية

يؤدي بزل كميات كبيرة من الحبن الى خلل بالوظائف الدورانية تتصف بانخفاض الحجم الوعائي الشرياني الفعال مع تفعيل تالي للمقبضات الأولية وعوامل مضادة للإدرار. وهذه التبدلات الدورانية بعد بزل الكميات الكبيرة مرتبطة بنسبة عالية من النكس للحبن مع تطور قصور كلوي – نقص صوديوم في 20% من الحالات وانخفاض البقيا.

ممكن تجنب هذه الاضطرابات بإعطاء معيضات المصل. فعندما نبزل < 5 ل من الحبن تكون معيضات المصل الصنعية مثل السيروم كافية بشكل فعال، وعند بزل > 5 ل فإن إعاضة الألبومين مستطبة. (3)

النزف هو من المشاكل والاختلاطات الأخرى لبزل الحبن. فرأى الخبراء والتوصيات العالمية أن اضطرابات التخثر عند مرضى التشمع (تطاول خفيف ب PT و plt < 50 ألف) ليس مضاد استطباب للبزل ولا حاجة لنقل بلازما أو صفيحات قبله.
يجب نقل الصفيحات قبل الإجراء (البزل) للمرضى الذين لديهم نقص صفيحات شديد < 30 ألف, و يجب ألا يخضع مرضى DIC للإجراء. (3, 23)

الحبن المعند refractory ascites: تحدث هذه الحالة تقريبا في 10% من مرضى التشمع والحبن(24,25). فرقها عند الحبن غير المعند بأنه في المرضى الأخيرين يكون اطراح الصوديوم مزداداً مع استخدام المدرات بينما لا يمكن بالحبن المعند أن يزداد اطراح الصوديوم باستخدام المدرات إما بسبب أن المريض لا يستجيب للجرعات العليا من المدرات (400 ملغ سبيرينولاكتون + فورسمايد 160 ملغ) أو بسبب تطور أحد التأثيرات الجانبية لها على جرعات أخفض. (3)

Table 14.2 Definition and diagnostic criteria for refractory ascites in cirrhosis.

Diuretic-resistant ascites: ascites that cannot be mobilized or the early recurrence of which cannot be prevented because of a lack of response to sodium restriction and diuretic treatment

Diuretic-intractable ascites: ascites that cannot be mobilized or the early recurrence of which cannot be prevented because of the development of diuretic-induced complications that preclude the use of an effective diuretic dosage

Requisites:

1. *Treatment duration*: patients must be on intensive diuretic therapy (spironolactone 400 mg/day and furosemide 160 mg/day) for at least 1 week and on a salt-restricted diet of less than 90 mmol/day
2. *Lack of response*: mean weight loss of <0.8 kg over 4 days and urinary sodium output less than the sodium intake
3. *Early ascites recurrence*: reappearance of grade 2 or 3 ascites within 4 weeks of initial mobilization
4. *Diuretic-induced complications*: diuretic-induced hepatic encephalopathy is the development of encephalopathy in the absence of any other precipitating factor. Diuretic-induced renal impairment is an increase of serum creatinine by >100% to a value >2 mg/dL in patients with ascites responding to treatment. Diuretic-induced hyponatremia is defined as a decrease of serum sodium by >10 mEq/L to a serum sodium of <125 mEq/L. Diuretic induced hypo- or hyperkalemia is defined as a change in serum potassium to <3 or >6 mEq/L despite appropriate measures

Adapted from Moore et al., 2003 [17]. Reproduced with permission of John Wiley & Sons.

الشكل (20) تعريف ومعايير تشخيص الحبن المعند عند مرضى التشمع

وفيما يلي ترجمته

الحبن المعند على المدرات: هو الحبن الذي لا يمكن إفراغه أو الذي لا يمكن الوقاية من نكسه الباكر بسبب نقص الاستجابة على حمية الصوديوم و العلاج بالمدرات.

الحبن غير القابل للحل بالمدرات: هو الحبن الذي لا يمكن إفراغه أو النكس الباكر له الذي لا يمكن الوقاية منه بسبب تطور مضاعفات للعلاج بالمدرات تحول دون استخدام الجرعة الفعالة من المدرات.

المعايير:

1- مدة العلاج: يجب أن يكون المريض على علاج مكثف بالمدرات (سبيرينولاكتون 400 ملغ/يوم مع فورسمايد 160 ملغ/يوم) لمدة أسبوع على الأقل مع حمية قليلة الصوديوم < 90 ملمول/يوم.
2- عدم الاستجابة: تعني فقدان الوزن < 0.8 كغ خلال أكثر من 4 أيام وطرح الصوديوم بالبول أقل من الكمية الواردة.
3- نكس الحبن المبكر: عودة ظهور الحبن بالدرجة 2- 3 خلال 4 أسابيع من الافراغ الأولي.
4- المضاعفات المحدثة بسبب المدرات:
   الاعتلال الدماغي الكبدي المُحدث بالمدرات هو تطور اعتلال دماغي في غياب أي عوامل مؤهبة أخرى.
   الفشل الكلوي المُحدث بالمدرات هو زيادة كرياتنين المصل > 100% لقيمة > 2 ملغ/دل في المرضى الذين لديهم بن مستجيب على العلاج.
   نقص الصوديوم المحدث بالمدرات هو بالتعريف انخفاض صوديوم المصل > 10 ممك/ل ليصبح صوديوم المصل < 125 ممك/ل.
   نقص أو فرط البوتاسيوم المُحدث بالمدرات هو بالتعريف تغير في بوتاسيوم المصل إلى < 3 ممك/ل أو > 6 ممك/ل على الرغم من التدابير المناسبة.

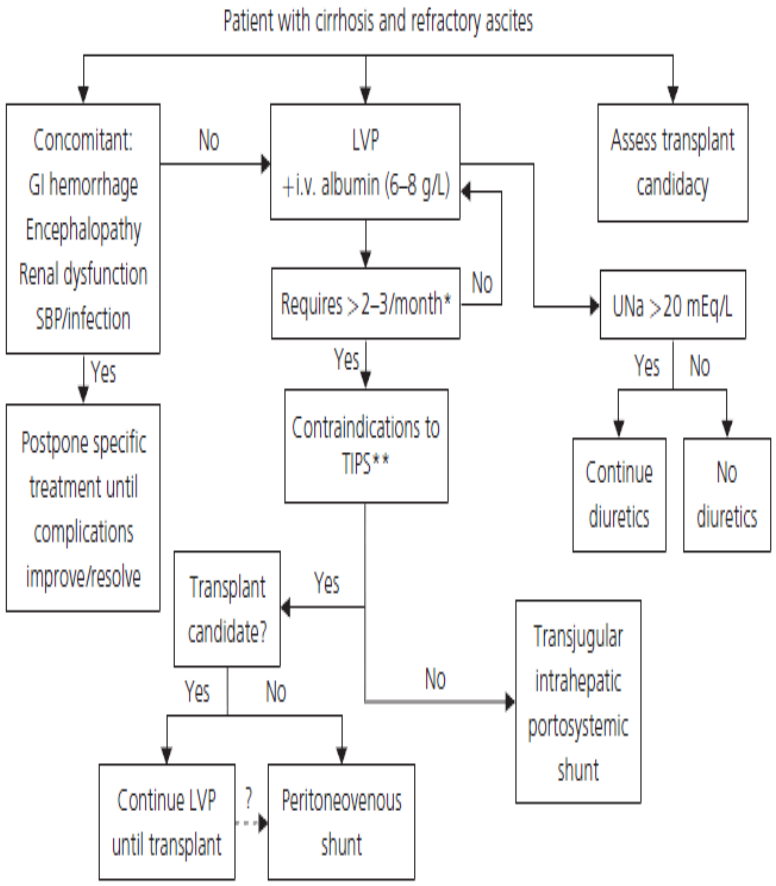


Figure 106.5 Approach to the patient with cirrhosis and refractory ascites. *In patients with MELD <15, TIPS may be considered as soon as ascites becomes refractory to diuretics. **Contraindications to TIPS include serum bilirubin >3 mg/dL, a Child-Turcotte-Pugh score >11, age >70 years, or evidence of heart failure. GI, gastrointestinal; LVP, large-volume paracentesis; SBP, spontaneous bacterial peritonitis; UNa, urine sodium concentration.

الشكل (21) مقاربة مريض التشمع والحبن المعند

خط العلاج الأول للحبن المعند هو بزل كميات كبيرة بشكل متكرر مع إضافة ألبومين إذا كان > 5 ل. لزيادة الوقت بين البزول يجب أن يستمر المريض على العلاج بالجرعات العظمى للمدرات التي تؤمن اطراح لصوديوم البول > 30 ممك/ل وإلا فتوقف المدرات.

TIPS مُستطبة في المرضى الذين يتطلبون أكثر من 2-3 مرات بزل بالشهر أو الذين لديهم حبن محجب, الأدلة على تحسن البقيا باستخدام TIPS عند مرضى الحبن المعند + Meld اقل او يساوي 15 تقترح ان الاستعاضة الباكرة ب TIPS حالما يصبح الحبن معند ممكن ان تكون من افضل الاستراتيجيات.

يجب ألا توضع TIPS (الشنت الجهازي البابي داخل الكبد عبر الوداجي) عند مرضى TB > 3 ملغ/دل ، child > 11، عمر > 70 أو دليل على قصور قلب أو فرط توتر رئوي شديد.

يجب استخدام شبكات مغطاة لتقليل نسبة سوء وظيفة الشنت وتحسين البقيا وتخفيض الاعتلال الدماغي.
الهدف من TIPS تخفيض مدروج الضغط الجهازي البابي إلى أقل من 12 ملم زئبقي (عتبة تشكل الحبن). يحمل الانخفاض الكبير (مستويات أقل من 5 ملم زئبقي) خطر عالي لاعتلال دماغي كبدي بعد TIPS ويجب تجنبه. أثبتت الدراسات أن TB >أو = 1.9 ملغ/دل، Cr >او= 1.3 ملغ/دل، Na < 130 ملغ/دل هي مؤهبات سريرية للاعتلال الدماغي الكبدي بعد TIPS ومعظم الحالات تستجيب للعلاج التقليدي.
من المثير للاهتمام أن سوابق الاعتلال الدماغي الكبدي قبل TIPS ليست من العوامل المؤهبة.
يمكن إجراء PVS شنت وريدي برتيواني عند المرضى الذين يتطلبون بزل حبن متكرر وليسو استطباب لِـ TIPS. (18)

علاجات أخرى: منها ما هو موجه للاضطرابات الفيزيولوجية التي تسبب حبس الماء والملح وهي استخدام لمواد حديثة (معاكسات مستقبلات فازبرسين v2 المعروفة باسم vapants) التي تؤثر على الكلية وتحرض اطراح الماء بدون أملاح وتشارك مع المدرات لعلاج الحبن والوذمات.(3,26,27)
هذه الأدوية لم تأخذ الموافقة بعد على استخدامها في التشمع والحبن .(3)
ومنها ما هو موجه لتحسين الاضطرابات الهيموديناميكية المؤدية لحدوث الحبن هذه الأدوية تستخدم كمقبضات أوعية لعلاج الحبن مثل (terlipressin – midodrine) وممثلات المصل عند مريض التشمع والمتلازمة الكبدية الكلوية. (3)

زرع الكبد:

يبدأ التقييم عندما Meld >= 15 ويُستطب في: اعتلال دماغي كبدي شديد وناكس – حبن معند – SBP(التهاب بريتوان عفوي) - نزف دوالي متكرر – HRS (متلازمة كبدية كلوية)– HPS (متلازمة كبدية رئوية)– HCC(ارسينوما الخلية الكبدية) (اذا كان لا يوجد آفة > 5 سم أو 3بؤر أو أقل أكبرها <او= 3 سم) - قصور كبد حاد.
مضادات الاستطباب: دعم اجتماعي غير كافي - استخدام فعال مفرط للكحول خلال 6 أشهر – انتان – إمراضيات مرافقة (فرط توتر رئوي بابي مع MPAP > 45 ملم زئبقي معند على العلاج) – سرطان خارج كبدي – مريض غير مطاوع.
البقيا خلال أول سنة 90% خلال 5 سنوات 80% . (14)

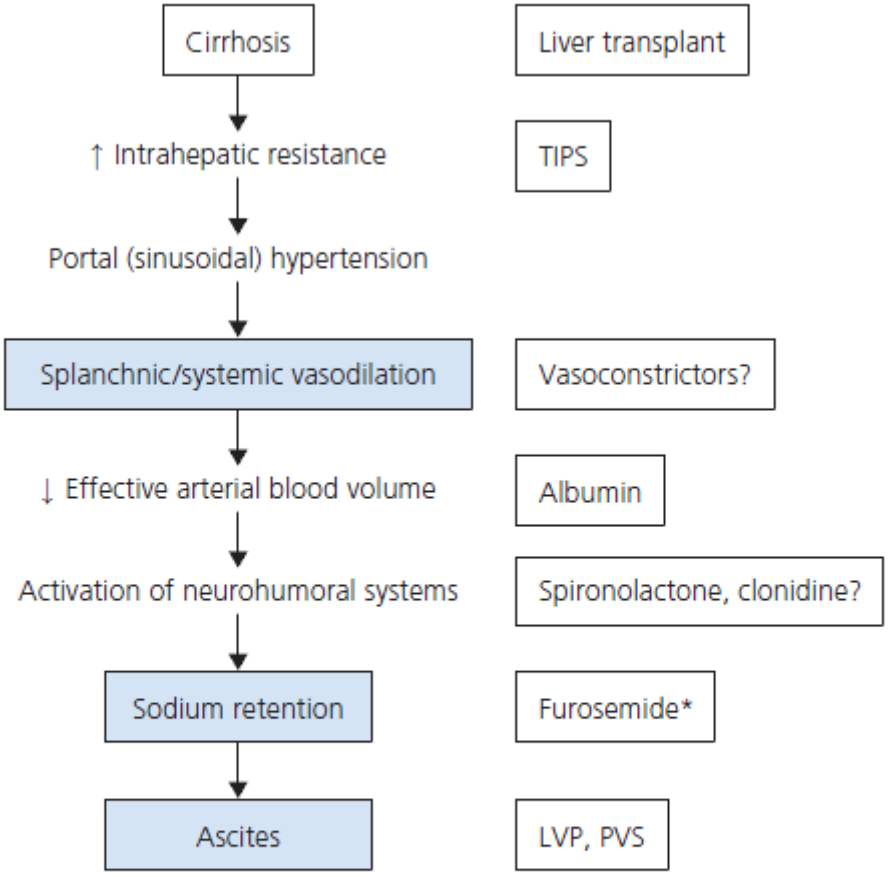


Figure 106.3 Site of action of different therapies for ascites. *Furosemide should only be used in conjunction with spironolactone. LVP, large-volume paracentesis; PVS, peritoneovenous shunt; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

الشكل(22) مخطط يوضح العلاجات المختلفة حسب الألية الإمراضية

إنذار الحبن prognosis:

التشمع المختلط ب حبن مرتبط بوفيات وإمراضيات ملحوظة متعلقة من جهة بشدة المرض الكبدي ومن جهة أخرى بالحبن نفسه.
سيحدث الحبن لدى نصف مرضى التشمع خلال 10 سنوات وعندما يحدث الحبن فإن نسبة الوفيات المتوقعة خلال سنتين هي 50%, تتحسن البقيا بشكل ملحوظ مع زرع الكبد (دراماتيكي). (19)

الاختلاطات:

- ميكانيكة مثل فتق سريري، انصباب جنب
- متلازمة كبدية كلوية
- اضطرابات شاردية
- التهاب بريتوان عفوي سنتحدث عنه بالتفصيل

الباب الثالث : التهاب البريتوان العفوي

SBP : يُعرف بأنه إنتان سائل الحبن بدون مصدر بطني واضح وهو أشيع انتان عند مرضى التشمع (20 – 25 % من كل الانتانات).
إن نسبة انتشاره في المرضى الخارج يين بدون أعراض منخفضة <3% أما في مرضى المشافي تزداد إلى 8-36 %.
تتراواح الوفيات في أول مرة بين 10-25% ومن المهم أن نذكر أن نسبة الوفيات بعد السنة الأولى من أول نوبة SBP تكون على الأقل 30% وذلك على الأرجح بسبب حدوث تدهور متسارع في الوظيفة الكبدية. (3)

تصنيفاته: هناك 5 أصناف لإنتان سائل الحبن وتعتمد على نتائج زروعات السائل وتعداد العدلات ووجود أو غياب مصدر جراحي للإنتان. (19)
يجب بزل الحبن وإجراء تحليل عليه قبل أن يوضع تشخيص أكيد بوجود انتان سائل الحبن.
التشخيص السريري لإنتان سائل الحبن بدون بزل غير كاف. (19)

- التهاب البريتوان العفوي: هناك 3 تحت أنماط: (19)

1 - النموذج البدئي هو SBP: يشخص عندما يكون هناك زرع إيجابي لسائل الحبن وارتفاع لتعداد العدلات المطلق في السائل على الأقل 250/ملم3 بدون وجود مصدر داخل البطن قابل للعلاج الجراحي.
لا يوجد حالات في التهاب البريتوان العفوي بجراثيم متعددة حيث كل المرضى الذين يفترض أن لديهم SBP وكانت نتائج زروعات سائل الحبن أكثر من جرثوم تبين في النهاية أن لديهم التهاب بريتوان جراحي أو نتائج زروعات خاطئة (جرثوم واحد مع تلوث أو صفات شكلية لصنفين من نوع جرثومي واحد).

2 - monomicrobial non-neutrocytic bacterascites (MNB) تجرثم الحبن وحيد الجرثوم: معايير تشخيصه
أ- زرع سائل حبن إيجابي لنوع جرثومي واحد
ب- عدلات سائل الحبن < 250
ج- لا دليل على وجود مصدر انتاني داخل البطن قابل للعلاج الجراحي
صنف قديماً مع SBP أو يسمى تجرثم حبن غير عرضي asymptomatic bacterascites

3 - Culture negative neutrocytic ascites CNNA: يشخص عندما:
أ- يكون الزرع الجرثومي سلبي
ب- عدلات سائل الحبن >أو= 250
ج- لم يعطى أي صاد حيوي.

د- لا يمكن إيجاد أي تفسير أخر لارتفاع العدلات في سائل الحبن (نزف – كارسينوما بريتوان – سل – او التهاب بنكرياس). (19)

قد يكون بسبب تقنيات الزرع الفقيرة أو استخدام سابق للصادات أو ضعف قدرة الطهي في سائل الحبن، وهو نمط شائع ويجب أن يعالج بالصادات. (28)

- التهاب البريتوان الثانوي secondary bacterial peritonitis: يُشخص عندما:

أ- زرع الحبن إيجابي وعادة بعدة جراثيم

ب- العدلات >او= 250

ج- هناك مصدر داخل البطن قابل للعلاج الجراحي (انثقاب أمعاء – خراج حول الكلية) ما يهم في التمييز بين العفوي والثانوي هو الحاجة إلى التداخل الجراحي الإسعافي في الثانوي.

- تجرثم الحبن متعدد الجراثيم polymicrobial bacterascites: يُشخص عبر:

أ- وجود زروعات أو تلوين غرام متعدد الجراثيم

ب- عدلات > 250

يتوقع التشخيص عند وجود بزل رضي أو صعوبة غير عادية بسبب العلوص أو عندما يرتشف البراز أو الهواء في إبرة البزل. (19)

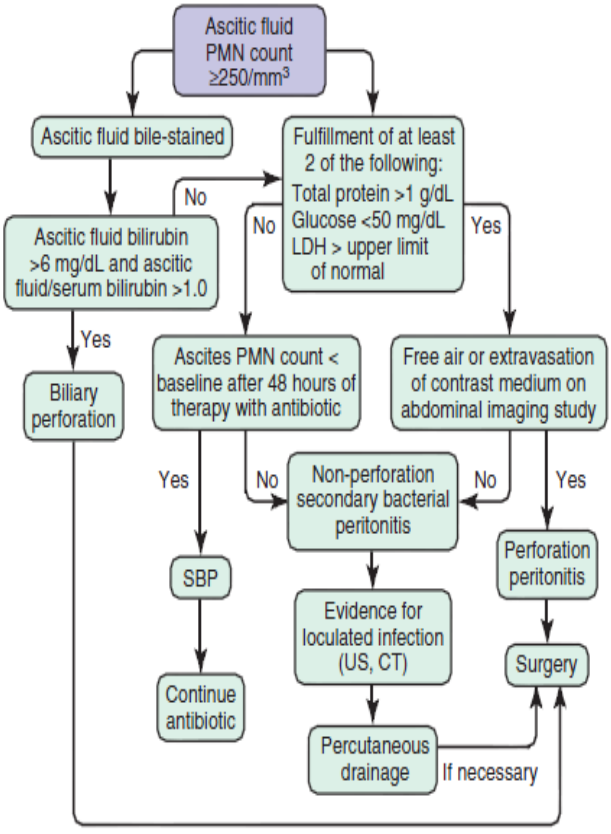


FIGURE 93-3. Algorithm for differentiating SBP from secondary bacterial peritonitis in patients with neutrocytic ascites (i.e., neutrophil count of ≥ 250 cells/mm^3 [0.25 × 10^9]) in the absence of hemorrhage into ascitic fluid, TB, peritoneal carcinomatosis, or pancreatitis. Antibiotic therapy should be started at the time peritonitis (ascitic fluid PMN count ≥ 250 cells/mm^3) is detected. PMN, polymorphonuclear neutrophil. *(From Akriviadis EA, Runyon BA. The value of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. Gastroenterology 1990; 98:127-33. Copyright 1990 by the American Gastroenterological Association, with permission.)*

الشكل (23) مخطط للتمييز بين التهاب البريتوان العفوي والثانوي

الأنماط العفوية من انتان سائل الحبن CNNA-MNB-SBP في سياق أمراض الكبد الشديدة وعادة تكون مزمنة (تشمع) ومن الممكن أن تكون حادة (قصور كبد صاعق) أو تحت حادة (التهاب الكبد الكحولي).
ممكن أن يختلط التشمع بكل أسبابه بإنتان سائل حبن عفوي والأسباب غير التشمعية لالتهاب البريتوان العفوي نادرة. أساساً كل مرضى SBP لديهم ارتفاع بيلروبينات وتطاول PT بسب التشمع المتقدم.
وجود الحبن شرط مسبق لتطور SBP, و من غير المرجح أن يسبق تطور التهاب البريتوان الحبن. عادة ما يتطور الانتان عندما يكون حجم الحبن أعظمياً.
ممكن أن يحدث التهاب البريتوان الثانوي وعديد الجراثيم PMBA في كل أنواع الحبن الشرط الوحيد لحدوثه بالإضافة لوجود الحبن هو وجود مصدر جراحي للإنتان داخل البطن حيث ممكن أن يكون الانتان نتيجة لنفاذ الإبرة إلى الأمعاء أثناء محاولة البزل.(19)

الآلية الإمراضية:

تقترح الأدلة المتوفرة الحديثة أن الأنماط العفوية من انتانات سائل الحبن هي نتيجة فرط نمو عضيات (جراثيم) معينة في الأمعاء. يؤدي نزوح أو انتقال تلك الجراثيم من المعي إلى العقد اللمفية المساريقية إلى تجرثم دم عفوي وبالتالي استعمار لسائل الحبن المهيأ.(19)

عُزِلت الجراثيم المعوية تقليدياً من أكثر من 90% من سوائل التهاب البريتوان العفوي وبذلك فإن مصدر التلوث الجرثومي هو السبيل الهضمي.
أوحى رجحان الجراثيم المعوية بالمشاركة مع وجود ذيفان داخلي في الحبن والدم بفرضية أن SBP يحدث بسبب هجرة مباشرة عبر جدار الأمعاء أو لمعة الجوف, هذه الظاهرة تسمى bacterial translocation النزوح الجرثومي.

تفترض الآلية البديلة التلقيح الجرثومي لسائل الحبن عبر الانتقال الدموي بالتشارك مع ضعف الجهاز المناعي.
لا زالت الآلية الدقيقة للتحرك الجرثومي من السبيل الهضمي إلى سائل الحبن مثار جدل. تساهم عوامل مختلفة في التهاب البريتوان والنمو الجرثومي في سائل الحبن. ممكن أن يكون فرط التكاثر الجرثومي المعوي عند مرضى التمشع من العوامل المؤهبة والذي يعزى بشكل أساسي إلى تأخر زمن العبور المعوي.
يساهم فرط التكاثر الجرثومي المعوي مع وظيفة مختلة للبالعات وانخفاض مستويات المتممة في المصل والحبن وتناقص فعالية الجهاز الشبكي البطاني كلها في زيادة عدد العضيات الجرثومية وينقص من القدرة على تنظيفهم من الدم مؤدية إلى هجرتهم وتكاثرهم داخل سائل الحبن.

ومما يثير للاهتمام أن البالغين الذين لديهم SBP يكون لديهم حبن. أما معظم الأطفال المصابين ب SBP ليس لديهم حبن والسبب والآلية وراء هذا هي مصدر الإستقصاءات والابحاث الحالية(29)

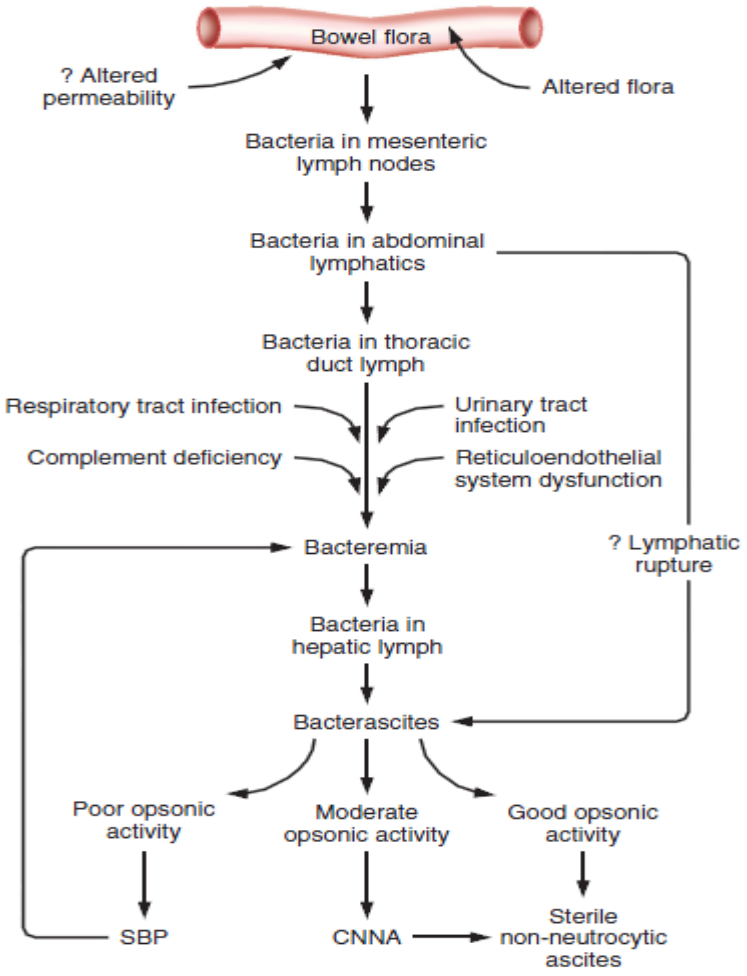


FIGURE 93-4. Proposed pathogenesis of spontaneous ascitic fluid infection. CNNA, culture-negative neutrocytic ascites.

الشكل (24) الآلية الامراضية لحدوث التهاب البريتوان

عندما تدخل البكتريا إلى السائل داخل البطن بأي طريقة ومن أي مصدر تحتدم معركة بين عوامل الفوعة لدى العضيات والدفاعات المناعية للمضيف. (19)

يحدث SBP بشكل أكثر شيوعاً عند المرضى الذين لديهم انخفاض بآليات الدفاع في سائل الحبن مثلاً انخفاض مستويات المتممة في سائل الحبن ولأن مستويات المتممة مرتبطة بمستويات البروتين فإن أحد أهم المؤهبات لحدوث SBP هو انخفاض بروتين الحبن < 1غ / د.ل. (18)

لا يتغير تركيز بروتين سائل الحبن في التهاب البريتوان العفوي ولكن يهيئ انخفاض بروتين سائل الحبن (< 1غ / د.ل) لـِ SBP. تتعلق وترتبط فعالية عوامل الطهي الداخلية ضد الجراثيم

في سائل الحبن بشكل مباشر بتركيز البروتين في السائل.
المرضى الذين لديهم عوز في فعالية سائل الطهي مهيئين لِـ SBP. والذين لديهم هذه الفعالية محميين من الإصابة إذا لم يتعرضوا لجراثيم ذات فوعة خاصة مثل السالمونيلا. (19)

- لماذا ممكن أن يكون ارتفاع البليروبينات مرتبطاً بخطورة أكثر لاكتساب SBP ؟؟
هذا الارتباط غالباً غير مباشر، يتزامن ارتفاع البيليروبينات عادة مع مراحل متقدمة أو شديدة من المرض الكبدي والبيليروبين هو واحد من العلامات الخمسة المستخدمة في تحديد مرحلة شدة المرض حسب child pugh.
كلما ارتفع مقدار على هذا التصنيف زاد خطر حدوث SBP, هذا يُفسر أيضاً لماذا تشاهد 70% من حالات SBP عند المرضى c child.(30)

عوامل الخطورة:

مرضى التشمع لهم خطورة لتطوير التهاب بريتوان عفوي وخاصة ذوي المراحل المتقدمة مع انخفاض تركيز البروتين في سائل الحبن < 1 غ/د.ل. والبليروبين الأعلى من 3.2 ملغ/د.ل، أو النزف الهضمي.(15)

الاحتمالية المتراكمة لحدوث الإنتان خلال أول استشفاء بسبب النزف هي تقريبا 40% وهذا الخطر يبلغ ذروته بعد 48 ساعة من بداية النزف، تتعلق خطورة التجرثم هنا بزيادة الانتقال الجرثومي المحدثة بسبب الصدمة من الأمعاء إلى خارجها. (19)

يكون التشمع مؤهب بسبب عيوب عدة في الدفاعات المناعية، ويعتبر بحد ذاته نوع من أنواع عوز المناعة المكتسب حسب المبدأ الحديث. (19)

وكذلك ترتبط اضطرابات البالعات المتحركة والثابتة بالتشمع وتشكل عامل خطر للإنتانات الجرثومية. (19)

يعتبر البزل بحد ذاته عامل مؤهب لإنتان سائل الحبن ولا يحدث هذا الانتان إلا إذا نفذت الإبرة إلى الأمعاء. (19)

ومن المحتمل أيضاً أن يكون استخدام PPI عند مرضى الحبن من عوامل الخطورة. (6)
يزيد PPI من PH المعدة ويفسد دفاعات الجسم الطبيعية ضد الجراثيم المهضومة ويؤهب لتغير الوسط المعوي. PPI مرتبط بإحداث ذات رئة وموربط بإنتانات اخرى مثل SBP, ويعد عامل خطورة مستقل عند مرضى التشمع المتقدم, ولم تثبت حتى الان اسباب واليات SBP المرتبط بالـ PPI. (28)

ويعتبر كذلك انتان السبيل البولي عامل خطورة. (19,31)

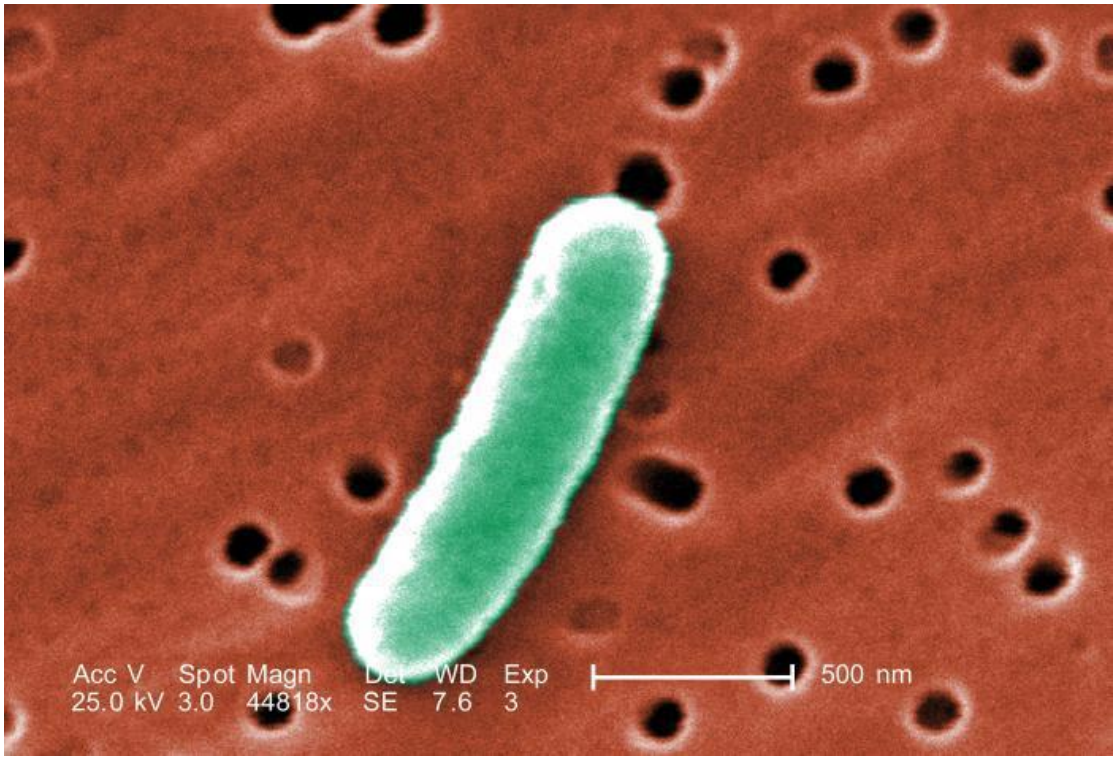
الجراثيم:

كانت Ecoli والمكورات (غالبا الرئوية) والكليبسيلا سبب معظم حالات SBP و MNB في

الماضي عند المرضى الذين لا يتلقون تطهير امعاء (Selective intestinal decontamination)، أصبحت الآن العضيات إيجابية الغرام وسلبية الغرام المعندة هي المعزولة من هذه الحالات. (19,32)

حدثت قديماً 4/3 من حالات SBP بسبب جراثيم سلبية الغرام (50 % منها E coli) والباقي حدث بسبب ايجابية الغرام (19% عقديات). تقترح حالياً الدراسات أن نسبة ايجابيات الغرام في ازدياد. (29)

الشكل (25) صورة لـِ E coli



أظهرت إحدى الدراسات 34.2 % للعقديات لتأتي بالمرتبة الثانية بعد المعويات, العقدية المخضرة (VBS) تشكل 73.8 % من فئة العقديات. (29,33,34)
ذكرت الدراسات القديمة أن اللاهوائيات كانت تقريباً حوالي 6% من SBP وحالات غير مميزة بالثانوي وحالياً وجدت اللاهوائيات في 1% من حالات SBP و MNB. (19,35,36)

ندرة اللاهوائيات بسبب تركيز الاوكسجين العالي في سائل الحبن. لُوحظت جرثومة وحيدة في 92% من الحالات و 8% من الحالات كانت متعددة الجراثيم. (29)

أدى تطهير الامعاء الإنتقائي (Selective intestinal decontamination) والتعرض الحالي للصادات إلى حدوث هذا التغير في زروعات المرضى الذين يطورون التهاب سائل الحبن، وبالتالي قد نواجه عضيات لا نمتلك لها صادات فعالة,(37). لذلك يجب أن يُختبر

تحسس الجراثيم للصادات المسببة للإنتان عند مريض التشمع بشكل دوري في كل مشفى ويُفضل أن توضع التغطية التخبرية بالصادات وفقاً لذلك. (19,32)

TABLE 93-4 Pathogens in Ascitic Fluid Infection

Organism	Frequency (%)*			
	SBP	Monomicrobial Non-Neutrocytic Bacterascites	Secondary Bacterial Peritonitis	SBP with SID
Monomicrobial				
Escherichia coli	37	27	20	0
Klebsiella pneumoniae	17	11	7	7
Streptococcus pneumoniae	12	9	0	29
Streptococcus viridans	9	2	0	0
Staphylococcus aureus	0	7	13	0
Miscellaneous Gram-positive	14	30	0	50
Miscellaneous Gram-negative	10	14	7	7
Polymicrobial	1	0	53	7

*Data are reported as % of total patients in that group.
SID, selective intestinal decontamination.
Data from references 26, 31, 62, and Fernández J, Navasa M, Gómez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: Epidemiologic changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. Hepatology 2002; 35:140-8.

الشكل (26) الجراثيم المتهمة في انتان سائل الحبن

CNNA كما تعريفه سلبي الزرع و PMB كتعريفه متعدد الجراثيم.

أكثر فرق واضح بين الإنتان العفوي والثانوي لسائل الحبن هو أن العفوي يكون دائماً أحادي الجرثوم بينما الثانوي يكون عديد الجراثيم. (35,36,19)

عَزل الجرثوم المسبب لِـ SBP مطلوب للتشخيص وعلى الرغم من استعمال طرق حساسة للزرع متضمنة زرع سائل الحبن على أوساط زرع دم فإن نتائج الزروعات تأتي سلبية في 60% من المرضى الذين لديهم تظاهرات سريرية مع SBP وزيادة العدلات في الحبن. (18)

طرق الزرع التقليدية على أوساط الأغار مثل البول والبراز غير حساسة لكشف الإنتانات وحيدة الجرثوم مع عدد مستعمرات قليل, SBP مثل تجرثم الدم من ناحية عدد الجراثيم الموجودة لذلك يعطي زرع سائل الحبن كما لو أنه دم مستوى أعلى. (35). تعتمد حساسية الزرع لكشف الجراثيم في سائل حبن يحوي عدلات في الحقيقة على طريقة الزرع المستخدمة. وجد أن طرق الزرع القديمة تكشف النمو الجرثومي في 50 % من الحالات بينما يكشف الزرع في أوساط زرع الدم لسائل الحبن النمو في 80%(38). كشفت العديد من الدراسات المستقبلية أفضلية أوساط زرع الدم كطرق للزرع وكذلك فإن الزرع بجانب سرير المريض أفضل من تأخيره ليصل إلى المخبر. (19,39)

أصبحت اختبارات الجينات متوفرة تجارياً للكشف عن تجرثم الدم. ويُؤمل أن تؤدي أيضاً إلى الكشف السريع (30دقيقة) والدقيق عن الكائنات الحية في سائل الحبن. ومع ذلك سوف تستمر الزروعات لتقييم تحسس الجرثوم للصادات الحيوية. (19)

التظاهرات السريرية:

هناك طيف واسع من الأعراض والعلامات المشاهدة في SBP. يجب أن يَشكَ بإلتهاب البريتوان العفوي كل من يعتني بمريض لديه حبن وخاصة في حال حدوث أي تدهور سريري حاد.

الحالات غير العرضية مذكورة في 30 % من الحالات.

تحدث الحرارة والعرواءات في 8 % من الحالات. يحدث الألم البطني وحس عدم الارتياح في 70% من الحالات. (29)

الأعراض والعلامات الأخرى: - حدوث أو تدهور اعتلال دماغي كبدي غير مفسر

-اسهال - علوص - حبن غير مستجيب على المدرات - بداية أو تدهور قصور كلوي.

يمكن أن يُلاحظ بالفحص السريري إيلام أو مضض بطني في 50 % من الحالات, أو هبوط ضغط (5-14 % من الحالات) أو علامات قصور كبد (يرقان - angiomatoma) (29).

يجب أن يُثير اعتلال الدماغ، اليرقان، و/ أو تفاقم القصور الكلوي الشك ب SBP. (18)

TABLE 93-3 Symptoms and Signs of Ascitic Fluid Infection

	Frequency (%)*				
Symptom or Sign	SBP	Bacterascites	CNNA	Secondary Peritonitis	Polymicrobial Bacterascites
Fever	68	57	50	33	10
Abdominal pain	49	32	72	67	10
Abdominal tenderness	39	32	44	50	10
Rebound tenderness	10	5	0	17	0
Altered mental status	54	50	61	33	0

*Data are presented as % of the total number of patients in that group.
CNNA, culture-negative neutrocytic ascites.
Data from references 31 and 62-64.

الشكل (27) الأعراض والعلامات في انتان سائل الحبن

التشخيص والمقاربة:

أظهرت الدراسات أن التقييم السريري غير كاف لتشخيص أو استعباد SBP.
يجب أن يُجرى البزل التشخيصي لكل مريض تشمع مع حبن يأتي للإسعاف ولكل مريض يُتوقع أن يكون لديه SBP. (18)
تشخيص SBP ليس سريرياً ولا يتم دون تحليل سائل الحبن. (28)
تحليل سائل الحبن ضروري لتشخيص التهاب البريتوان العفوي ولكن قد تكون الشكوى السريرية مخاتلة وغير نوعية. يجب أن يُجرى بزل الحبن التشخيصي لكل المرضى المقبولين بالمشفى ولديهم حبن تشمعي ولكل مريض لديه علامات إنتان أو اعتلال دماي كبدي أو تدهور بالوظيفة الكلوية أو نزف هضمي. (15)

يجب أن يتم بزل الحبن التشخيصي دون تأخير وخلال 6 ساعات من تقييم المريض وقبل البدء بالصادات ويجب أن يُشك ب SBP عند أي مريض تبين لدى تقييمه أنه child c مع حرارة وألم بطني واضطراب وعي. (28)

بالإضافة إلى أنه - كما ذكرنا - من الضروري إجراء الزرع على أوساط زرع دم ب 10 مل من سائل الحبن لزيادة احتمالية الزرع الإيجابي. (15)
ما يُهمنا هو تعداد الخلايا في السائل وصيغتها. (28)

يُزودنا عدد PMNالعدلات > 250 خلية بالملم 3 بتشخيص مبدئي وعلى الرغم من أن الزروعات غالباً سلبية ويؤكد الزرع الايجابي نظرياً الـ SBP.

إذا كانت PMN > 250 فان نتائج الزروعات مطلوبة لأنه إذا كان الزرع إيجابي (bacteriascites) فيجب إعادة تحليل تعداد سائل الحبن فإذا كان التعداد بالإعادة > 250 فإن SBP قد تطور ويجب أن يُعالج, أما إذا بقي < 250 فيجب إجراء زرع سائل الحبن مرة ثانية و غالباً سيكون سلبياً ولكن إن بقي الزرع إيجابي بنفس الجرثومة فهذا يعني أن الجراثيم قد بُذرت في السائل من مصدر خارج بطني حتى لو لم تسبب التهاب بريتوان وعليه يجب أن يُعالج تجرثم السائل. (18)
SBP هو أشيع إنتان جرثومي في مرضى المشفى الذين لديهم تشمع وحبن ولا يتلقون أي علاج وقائي بالصادات. يُكتسب SBP في أوضاع سريرية مختلفة مما يؤدي الى اختلاطات سريرية مختلفة: منها المكتسبة بالمجتمع, المشفوية, المرتبطة بالرعاية الصحية, المعندة و الناكسة.(28)

Table 3 | Clinical setting of SBP, related definitions and commentary

Health care-associated (HCA) SBP	Diagnosis within 48 h of hospital admission in patients with any prior 90-day health care contact (e.g. hospitalisation, nursing home, dialysis centres or other health care setting).
Nosocomial SBP	Diagnosis after 48 h of hospital admission.
Community acquired (CA) SBP	Diagnosis within 48 h of hospital admission without any prior 90-day health care contact.
Multi-drug resistant SBP	Increasingly encountered because of prior antibiotic exposure. Treat accordingly and prescribe sensitive antibiotics for prophylaxis based on culture sensitivities. Many antibiotics penetrate ascitic fluid equally well. (Gerding Ann Int Med 1977) If TS and FQ resistance, second-generation cephalosporins, e.g. Cefazolin are an option if sensitive.
Recurrent SBP	Portends greater risk of death compared to initial episode of SBP. Provide antibiotic prophylaxis.

TS, trimethoprim–sulfamethoxazole; FQ, fluoroquinolone.

Aliment Pharmacol Ther 2015; 41: 1116–1131 1119

© 2015 John Wiley & Sons Ltd

الشكل (28)

على الرغم من أن SBP أشيع بـِ 20 ضعف نسبةً لالتهاب البريتوان الجراحي عند مريض الحبن فإن التهاب البريتوان الثانوي يجب ان يُؤخذ بعين الاعتبار عند أي مريض لديه عدلات بالحبن(19). لا تميز الأعراض والعلامات السريرية مرضى العفوي عن الثانوي.(19,40)

يجب أن يُشك بانثقاب الأمعاء ويُتابع إذا كانت عينة الحبن تحتوي عدلات ولدينا 2 من 3 من هذه: 1- TP > 1 غ/د.ل (10 غ/د.ل) 2- سكر > 50 ملغ/د.ل (2.8 ملمول/ل) 3- LDH > الحد الاعلى الطبيعي للمصل.(19,40)

كما ذكرنا سابقاً تكون زروعات سائل الحبن في حالة انثقاب الحشا دائماً بجراثيم متعددة ماعدا عند تمزق المرارة تكون جرثوم وحيد.(19,41)

* يدل سائل حبن بني + بيليروبين > 6 ملغ/د.ل وأعلى من مستوى المصل على تمزق الطرق الصفراوية أو الأمعاء الدقيقة القريبة.(19,41)

* يدل أميلاز سائل الحبن > 5 أضعاف المصل ايضاً على تمزق الأمعاء وليس المرارة. (19,40)

يجب أن يُجرى لمريض إنثقاب الحشا CT للبطن خلال دقائق من اكتشاف وجود عدلات في سائل الحبن وذلك لتأكيد وتحديد مكان الإنثقاب ويجب التداخل جراحياً فوراً لأن الوقت هنا جوهري, فالوفاة تكون مؤكدة بعد حدوث الصدمة الانتانية. أما التهاب البريتوان الثانوي غير

المنثقب فهو أقل إسعافيه فهناك وقت لتقييم استجابة المريض على الصادات من حيث العدلات و زروعات سائل الحبن.(19,42)

من الأفضل إعادة بزل السائل لتقييم الاستجابة على العلاج بعد 48 ساعة من البدء بالصادات حيث تكون قيمة العدلات (PMN) أصبحت أقل من القيمة التي كانت عليها قبل العلاج والزرع يصبح سلبي وخاصة في كل مريض SBP ويعالج بالصاد المناسب. ممكن أن ترتفع قيمة العدلات لقيمة أعلى قبل مُضي 48 ساعة من العلاج وذلك سواء في العفوي أو الثانوي. تبقى الزروعات إيجابية في الثانوي وتصبح سلبية بسرعة في العفوي, وبينما لا تستطيع أن تسيطر الصادات على الالتهاب في الثانوي إلا أنها تعالج العفوي سريعاً. (19,40)

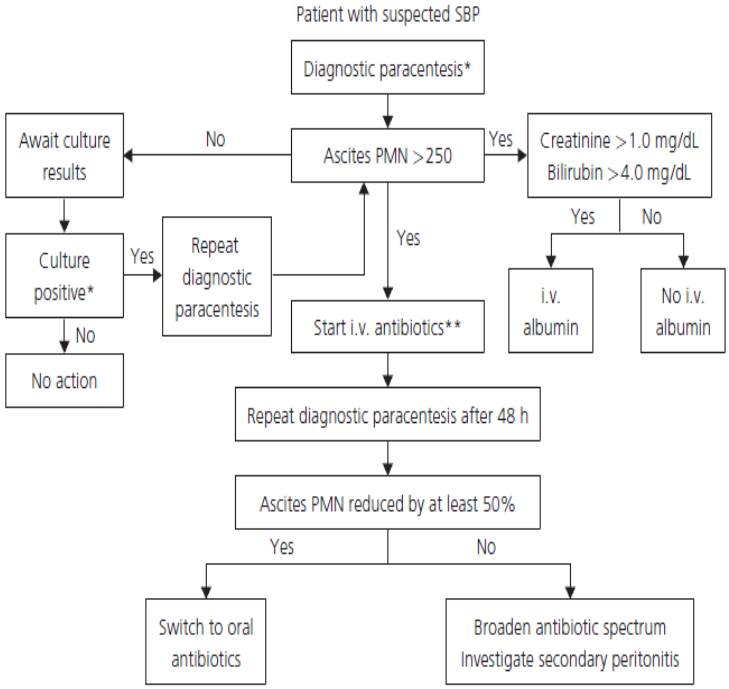


Figure 106.6 Approach to the patient with suspected spontaneous bacterial peritonitis (SBP). *A diagnostic paracentesis should be performed in any patient with symptoms or signs suggestive of SBP, any patient with unexplained renal dysfunction or encephalopathy, and in any hospitalized patient with cirrhosis and ascites. **If community-acquired, a third-generation cephalosporin is recommended; if nosocomial or exposure to antibiotics in last 90 days or prior infection with an antibiotic-resistant organism, a broader spectrum antibiotic (imipenem, meropenem) is recommended. In the latter case, the antibiotic spectrum can be narrowed depending on the organism isolated. PMN, polymorphonuclear leukocytes.

الشكل (29) مقاربة مريض التهاب البريتوان العفوي

العلاج:

1 - **الصادات**:

يجب أن يتلقى المرضى الذين لديهم تعداد PMN >أو = 250 في سائل الحبن مع قصة سريرية تتماشى مع إنتان سائل الحبن علاج تخبري بالصادات.(19,38,43)

لا يتطلب SBP تفجير (تفريغ drainage) على عكس para pneumonic empyema (18)

TABLE 93-5 Treatment of Ascitic Fluid Infection

Diagnosis	Treatment
SBP	5 days of IV antibiotic to which the organism is highly susceptible (e.g., cefotaxime 2 g every 8 hours empirically followed by more specific therapy after susceptibility results are available)
Monomicrobial non-neutrocytic bacterascites	5 days of IV antibiotic to which the organism is highly susceptible, if the patient is symptomatic or persistently culture-positive; not all patients with bacterascites require treatment
Culture-negative neutrocytic ascites	5 days of IV third-generation cephalosporin (e.g., cefotaxime 2 g every 8 hours)
Secondary bacterial peritonitis	Surgical intervention plus = 2 weeks of IV cephalosporin (e.g., cefotaxime 2 g every 8 hours) plus an antianaerobic drug such as metronidazole*
Polymicrobial bacterascites	IV third-generation cephalosporin (e.g., cefotaxime 2 g every 8 hours) plus an antianaerobic drug such as metronidazole* Duration is determined by clinical response and serial ascitic fluid PMN counts and cultures

*Dose of IV metronidazole is 15 mg/kg × 1, then 7.5 mg/kg every 6 hours.
PMN, polymorphonuclear neutrophil.

الشكل (30) علاج أنماط التهاب البريتوان

تَنحل معظم حالات SBP المكتسبة بالمجتمع بالتغطية التخبرية الموصى بها سيفالوسبورين جيل 3 وبشكل تفضيلي سيفوتاكسيم وريدي بجرعة 2 غ كل 8-12 ساعة، و يُعتبر سفترياكسون بجرعة 2 غ كل 24 ساعة خياراً مقبولاً في حال عدم توفر السيفوتاكسيم.

تنخفض الاستجابة لهذه التغطية التخبرية عند مرضى الإنتانات المتعلقة بالرعاية الصحية healthcare associated infection (الإنتانات التي تحدث عند المرضى الذين خضعوا لرعاية صحية خلال 3 أشهر الماضية) و < 50% عند مرضى الإنتانات المشفوية (الانتانات بعد 48 ساعة من الاستشفاء). وهذا بسبب زيادة الإنتانات بعضيات مقاومة على الأدوية Multi

Drug Risestant وخاصة الكليبسيلا المنتجة للبيتالاكتاماز واسعة الطيف و انتيروكوكاس (المكورات المعوية) المعندة على الفانكو, لذلك تحتاج الإنتانات المشفوية أو المتعلقة بالرعاية الصحية صادات ذات طيف أوسع (مثل الفانكو – تازوباكتام – ايمينهم – ايترابينيم) و تعطى هذه مبدئياً ريثما تَظهر نتائج الزروعات وتحسسها للصادات حيث يتم تضييق الطيف. يجب تجنب استخدام الأمينوغليكوزيدات عند مرضى التشمع بسبب ميلهم لإحداث سمية كلوية. (18)

تحدث التغيرات الوبائية في الإنتانات الجرثومية عند الوقاية بالنورفلوكساسين و يجب أن يُؤخذ هذا بعين الاعتبار عند كل مريض. يحدث SBP في 50%من المرضى الذين يتلقون وقاية بنورفلوكساسين و 16% من هؤلاء الذين لا يتلقون وقاية بسبب عصيات سلبية الغرام مقاومة للكينولونات. (15)

يجب تجنب استخدام الفلوروكينولونات كتغطية تخبرية عند المرضى الذين يُشك أن لديهم SBP والذين تَلقوها بشكل وقائي بسبب إمكانية حدوث تعنيد (مقاومة). و لحسن الحظ لا زالت الجراثيم المعزولة من مرضى SBP الذين تلقوا الفلوروكينولونات كوقاية من هذا المرض تتحسس على السفيوتاكسيم. (19,43)

التغطية حسب الجراثيم الشائعة: (44)

E coli, K pneumoniae, and S pneumoniae

Cefotaxime 2 g IV q8h for 5 d or

Ofloxacin 400 mg PO q12h for 5 d

resistant E coli or Klebsiella spp

Doripenem 500 mg IV q8h or

Ertapenem 1 g IV q24h or

Imipenem 0.5-1 g IV q6h or

Meropenem 1 g IV q8h or

Ciprofloxacin 400 mg IV q12h or

Moxifloxacin 400 mg IV q24h

Enterococcus spp

Ampicillin 1-2 g IV q4-6h for 5 d or

Vancomycin 15 mg/kg IV q12h for 5 d or

Linezolid 600 mg IV q12h or

Daptomycin 4-6 mg/kg IV q24h

TABLE 6. TREATMENT OF SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS (SBP)

REF NO.	STUDY DESIGN	METHOD OF RANDOMIZATION AND ANALYSIS	N	RESULTS	P	MORTALITY	P
131	Cefotaxime vs. ampicillin/ Tobramycin for severe infections	Random number table	73	Cure of infection 85% vs 56%	<0.02	Infection-related mortality 19% vs 31% Hospitalization mortality 33% vs 43%	NS
132	Cefotaxime 5 days vs. 10 days For SBP	Sealed opaque envelope Intention to treat	100	Cure 93% vs. 91% Recurrence 12% vs 13%	NS	Infection-related mortality 0% vs 4% Hospitalization mortality 33% vs 43%	NS NS
139	Oral ofloxacin vs. Cefotaxime for SBP	Sealed envelope	123	Resolution 84 vs 85%	NS	Hospitalization mortality 19% vs 19% NS	NS
141	Cefotaxime with or without Albumin for SBP	Sealed envelope Intention to treat	126	Resolution 98% vs 94% Renal failure 10% vs 33%	NS .002	Hospitalization mortality 10% vs 29%	<.01

Abbreviation: NS, not significant

الشكل (31) دراسات احصائية لعلاج التهاب البريتوان العفوي

الأدوية الوريدية البديلة لعلاج SBP: تتضمن

ـ (أموكسيسيللن – كلافولينيك أسيد) الذي تمت مقارنة نتائجه مع cefotaxime – أمبيسيللين – جنتامايسين – فلوروكينولونات.

الخط الثاني من السيفالوسيبورينات الجيل الثالث هو سفترياكسون وهو صاد مرتبط بالبروتين بقوة ولأن هناك نقص اصطناع البروتين بالتشمع فإنه سيكون نظرياً أقل فعالية في علاج SBP ولكن أثبتت الدراسات أنه فعال بجرعة 2 غ باليوم لمدة 5 أيام وكذلك أبدى ليفوفلوكساسين نفس الفعالية مقارنة مع (سيفوتاكسيم وسيفيبيم) ويؤمن تغطية لـ E. coli (70% مقابل 82%) والعنقوديات سلبية المخثراز (90% مقابل 44%). (28)

الصادات الفموية: أثبتت دراسة أن ofloxacin الفموي بنفس فعالية سيفوتاكسيم الوريدي في علاج SBP عند المرضى الذين ليس لديهم إقياء أو صدمة أو نزف أو قصور كلوي (45) و أظهرت دراسة أخرى فعالية سبيروفلوكساسين الوريدي 200 ملغ كل 12 ساعة لمدة يومين ثم 500 ملغ كل 12 ساعة فموي لمدة 5 أيام.(46)

بعد صدور نتائج الزروعات فإن الاستبدال بصادات ذات طيف أقل من الفعالية عادةً يكون

مقبولاً.
يُوصي أخصائيو الانتانية عادةً بالتغطية الإنتانية لمدة 10 – 14 يوم في حالات الإنتانات المهددة للحياة ولكن لا أدلة تدعم هذه المدة في علاج إنتانات سائل الحبن العفوي، حيث تصبح الزروعات عقيمة بعد أول جرعة من السيفوتاكسيم في 86% من المرضى, و تنخفض عادةً قيمة العدلات بعد 48 ساعة إذا كان العلاج التخبري مناسباً, عادةً ما يكون الإنخفاض حوالي 80%, و أظهرت دراسات RCT أن الفعالية نفسها في العلاج لمدة 5 أيام أو 10 أيام لمرضى SBP أو CNNA.(40,19)

مدة العلاج غير محددة بشكل واضح ولكن أبدى العلاج لمدة 5 ايام نجاحاً ويجب الاستمرار لأسبوعين إذا كانت زروعات الدم إيجابية. (44)

تقول التوصيات بأن مدة العلاج بالصادات هي 5 – 7 أيام ولكن يمكن أن تُوجه عبر سير العدلات في سائل الحبن. فعادةً, كما ذكرنا سابقاً, يُجرى بزل ثاني بعد 48 ساعة من العلاج لنرى تحسن SBP ويُعرف أنه انخفاض > 25% من تعداد العدلات في سائل الحبن. إذا كان الانخفاض أقل من 25% فهذا دليل فشل العلاج ويجب إجراء استقصاءات لنفي التهاب البريتوان الثانوي (صورة بسيطة للبطن أو طبقي محوري) ويجب توسيع الصادات لتشمل طيف أوسع من الجراثيم MDR. (18)

علاج باقي أنواع التهاب البريتوان: يجب تغطية مرضى إلتهاب البريتوان الثانوي بصادات أوسع وذلك لاحتمال وجود اللاهوائيات, ويجب تقييم الحاجة لإجراء تداخل جراحي, يُعتبر السيفوتاكسيم و المترونيدازول خيار علاجي مناسب لهذه الحالة.(19,40)
يُعتبر تجرثم الحبن متعدد الجراثيم (بسبب انثقاب الامعاء بالإبرة) جيد التحمل نسبياً. يتطور التهاب البريتوان في 1 من 10 حالات تسرب محتويات الامعاء الى الحبن. يجب ان تشمل التغطية بالصادات اللاهوائيات إذا تم اتخاذ قرار العلاج الانتاني، وفي حال تم البدء بالعلاج أم لا فإن المتابعة بالبزل (بطريقة آمنة) تكون مفيدة وذلك لمراقبة تعداد العدلات في السائل نتائج الزروعات. (47,19)

2 -**الألبومين**:
القصور الكلوي هو المؤهب الأساسي للوفيات في SBP ويتناقص خطر حدوث القصور الكلوي عند استخدام الألبومين. يكون المرضى الذين لديهم إصابة كلوية عند التشخيص (Cr > 1 ملغ/د.ل أو BUN > 30 ملغ/د.ل أو TB > 4 ملغ/د.ل) بخطر أكبر.(18)
يحدث القصور الكلوي في 33% من حالات SBP (48) . يؤدي SBP إلى زيادة إنتاج نتريك أوكسيد داخل البريتوان الذي يؤدي بدوره إلى زيادة توسع الأوعية الجهازية ويؤهب للقصور الكلوي.(19,49)

يُعطي الألبومين وريدياً 1.5 غ/كغ من وزن الجسم عند اكتشاف الإنتان (اليوم الأول) و 1 غ/كغ في اليوم الثالث. هذا يزيد من الحجم داخل الأوعية, و أظهرت دراسة معشاة كبيرة أنه

بالمشاركة مع سيفوتاكسيم يقلل من خطر القصور الكلوي وكذلك يُحسن البقايا بالمقارنة مع السيفوتاكسيم لوحده دون ألبومين.(19,50) .أظهر الألبومين فعالية في إنقاص التوسع الوعائي الجهازي. (19,51)

الوقاية:

الوقاية الثانوية: في المرضى الذين تعافوا من نوبة (هجمة) SBP فإن معدل النكس الـ SBP تراكمي خلال أول سنة وهو حوالي 70% وبالتالي الصادات الوقائية مطلوبة – انخفضت معدلات النكس بشكل ملحوظ مع استخدام نورفلوكساسين بجرعة 400 ملغ فموياً يومياً - يجب أن تستمر الوقاية حتى اختفاء الحبن (مثل مريض التهاب كبد كحولي) أو الموت أو زراعة كبد. (18)

يُزيل نورفلوكساسين الجراثيم سلبية الغرام وبالتالي يُقلل من الإنتانات بالجراثيم سلبية الغرام ولكنه لا يؤثر على باقي الجراثيم والفلورا الهوائية وغير الهوائية. (15)

باكتريم (TMP/SMX double strength tab) وسيبروفلوكساسين لهما أيضاً فعالية في الوقاية, والجرعة اليومية أفضل من الجرعة المتقطعة. (15)

الوقاية الأولية: نوبات النزف الهضمي عند مرضى لديهم تشمع درجة c child أو النزف الهضمي الناكس عند مرضى التشمع هي عوامل مؤهبة للإنتان ولحدوث SBP الذي غالباً ما يكون شديداً, لذلك يجب أن يُعطى سيفوتاكسيم وريدي أو نورفلوكساسين فموي 400 ملغ مرتين يومياً لمدة 7 أيام لكل مرضى التشمع الذين لديهم نزف هضمي. (15)

وجِدَ أن سفترياكسون IV 1 غ يومياً لمدة 7 أيام يكون أكثر فعالية من نورفلوكساسين في حال النزف الهضمي, ويَسمح هذا البروتوكول بإعطاء الصادات عند المرضى الذين لديهم إقياء مدمى حيث لا يُمكن اعطاؤهم الأدوية الفموية. (19,52)

يجب أن تُعطى الصادات الوقائية أيضاً لمرضى التشمع مع بروتين سائل حبن < 1.5 غ/د.ل مع واحد على الأقل مما يلي:

- Cr >أو= 1.2 ملغ/د.ل
- BUN >أو= 25 ملغ/د.ل
- Na <أو= 130 ممك/ل
- Scor CHILD >أو= 9 معTB >أو= 3 ملغ/د.ل(15)

TABLE 7. META-ANALYSES OF TRIALS OF PREVENTION OF SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS (SBP)

REF NO.	TYPE OF TRIALS	NUMBER OF TRIALS/ PATIENTS	RESULTS	P	MORTALITY	P
158	Gastrointestinal bleeding	5/534	32% Reduction in infections	0.01	9.1% Reduction	0.004
161	Primary prophylaxis When AFTP <1.5 g/dL	4/190	OR 0.18 (95% CI 0.10-0.32)	0.000	OR 0.60 (95% CI 0.37-0.97)	0.036
160	Oral prophylaxis	8/647	RR 0.32 (95% CI 0.20-0.51)	0.00001	RR 0.65 (95% CI 0.48-0.88)	0.006

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval; NA, not available; AFTP, ascitic fluid total protein; RR, relative risk.

الشكل (32) نتائج دراسات احصائية في الوقاية من التهاب البريتوان العفوي

لم يُبد استخدام الصادات الوريدية للوقاية من الإنتانات المرتبطة بالتنظير العلاجي مثل الربط او التصليب في المريض غير النازف أي أهمية. كما تَبين في الدراسات السريريةcontrol trial أن النزف وليس العلاج التنظيري هو الذي يعطي خطورة انتان سائل الحبن, ومن ناحية أُخرى فإن الإنتان الجرثومي مرتبط بفشل السيطرة على نزف الدوالي. تُزودنا هذه الملاحظة بالتالي بحافز إضافي لمحاولة الوقاية وكشف وعلاج الإنتانات بشكل جدي وهجومي في هذه الحالة لتقليل الوفيات المرتبطة ليس فقط بالإنتان وإنما ايضاً بالنزف.(54,53,19)

نورفلوكساسين هو أكثر صاد استخدم في الدراسات الواسعة للوقاية من SBP في حالات متعددة منها النزف الهضمي والوقاية الأولية والثانوية من SBP. ويبقى الخيار الأول في التطهير المعوي الإنتقائي selective intestinal decontamination.(28,55,56,57,58,59)

لم يثبت أن مشاركة البروبيوتيك مع الصادات أدى الى تحسن النتائج في العلاج أو في الوقاية. (28,60)

الإنذار:

كانت وفيات SBP بالبداية تتجاوز 90% ولكن مع الانتباه الباكر للمرض والبدء بالعلاج الفوري بالصادات المناسبة أدت إلى انخفاض الوفيات بمعدل 20-30%. (18)

يتراوح معدل الوفيات في مرضى SBP بين 40-70 % في البالغين, وتكون أقل في الأطفال والنفروز. يُظهر مرضى القصور الكلوي المرافق لِـ SBP خطراً أعلى للوفيات من هؤلاء الذين لديهم SBP دون قصور كلوي مرافق. تزيد حاصرات بيتا غير الانتقائية (NSBB) أيضاً من خطر المتلازمة الكبدية الكلوية والوفاة عند مرضى التشمع مع SBP. (61)

أظهرت 3 دراسات أن NSBB لها دور حماية من SBP وخاصةً عند مرضى مرحلتي CHILD A – B من مرضى التشمع، ولكنها تُنقص البقيا عند مرضى التشمع المتقدم والحبن المعند بسبب سوء المعاوضة القلبية عند هؤلاء المرضى.(28,62)

كانت نسبة الوفيات قديماً خلال فترة الاستشفاء عند مرضى SBP تتراوح بين 48-95% على الرغم من العلاج بالصادات. انخفضت نسبة الوفيات في عام 1991 (< 5% إذا استخدمت الصادات في الوقت المناسب) وذلك غالباً بسبب الكشف المبكر والعلاج المناسب للإنتان مع تجنب الصادات السامة كلوياً. هناك بعض المرضى الذين يشفون من الإنتان ولكنهم يموتون بأسباب اخرى للقصور الكبدي أو النزف الهضمي أو شدة المرض الكبدي حيث يُعتبر بالحقيقة الحبن علامة أو واسم للمرحلة النهائية للمرض الكبدي ويعتبر استطباب لزرع الكبد عند المرضى المؤهلين.(19,38,63,64)

من الهام جداً لزيادة نسبة البقيا إجراء بزل الحبن لكل مرضى الحبن عند وصولهم للمشفى وبالتالي يُكشف الانتان باكراً ويُعالج فوراً حيث يجب إعطاء الصادات مباشرةً, وكذلك يجب إجراء البزل خلال الاستشفاء عند ظهور أو تدهور اي مما يلي: ألم بطني – حرارة – تغير الحالة عقلية – قصور كلوي – حماض – ارتفاع الكريات البيض – نزف هضمي. (19)

يُقارب معدل وفيات التهاب البريتوان الثانوي بدون تداخل جراحي 100%, و يُصبح عندما يُشخص باكراً ويُعالج بتنظير البطن الإسعافي بين 50 – 67 %.(19,40,42)

تتطور الأذية الكلوية في 30 -40 % من مرضى SBP وهي أفضل مشعر مخبري للوفيات, وكذلك مشعر child pugh و MELD حيث وجدوا أنها مقاييس ذات مصداقية عند هؤلاء المرضى. (28,62,65,66)

لم تُذكر حالات بقيا لمرضى SBP شُخصوا بعد ارتفاع أرقام الكرياتنين فوق 4 ملغ /د.ل. (19)

بعد التشخيص البدئي لِـ SBP فإن الوفيات بالشهر الأول ثم السادس ثم بعد مرور سنة هي 33% - 50% - ثم 58% على التتالي.(28,67)

التوصيات: Recommendation(68)

يجب أن يخضع مرضى الحبن المقبولين في المشفى لبزل الحبن. ويجب تكرار البزل للمرضى (سواء كانوا بالمشفى أو خارجه) الذين يطورون أي أعراض أو علامات سريرية أو مخبرية للإنتان (الم ومضض بطني, حرارة, اعتلال دماغي, قصور كلوي, حماض أو ارتفاع الكريات البيض). (Class I , Level B)

1 - يجب أن يتلقى مرضى الحبن الذين لديهم تعداد عدلات في سائل الحبن > او = 250 كرية /ملم 3 في الحالات المجتمعية وبدون تعرض سابق حديث للصادات الحيوية مجموعة البيتا لاكتام, تغطية تخبرية مثل سيفالوسبورين جيل ثالث وريدي ويُفضل السيفوتاكسيم 2 غ كل 8 ساعات. (Class I, Level A)

2 - يجب أن يتلقى مرضى الحبن الذين لديهم تعداد عدلات في سائل الحبن > او = 250 كرية /ملم3 في الحالات المكتسبة مشفوياً مع أو بدون تعرض سابق حديث للصادات الحيوية مجموعة البيتا لاكتام, تغطية تخبرية معتمدة على التحسس الجرثومي المحلي لمرضى التشمع. (Class IIa, Level B)

3 - من الممكن اعتبار أوفلوكساسين (ofloxacin) (400 ملغ مرتين يومياً) بديلاً للسيفوتاكسيم الوريدي عند المرضى غير المعرضين سابقا للكينولونات وبدون اقياء أو صدمة أو اعتلال دماغي كبدي درجة 2 أو أكثر أو ارتفاع أرقام الكرياتنين فوق 3 ملغ/دل. (Class IIa ,Level B)

4 - يجب أن يتلقى مرضى الحبن الذين لديهم تعداد عدلات في سائل الحبن > او = 250 كرية /ملم3 مع أعراض وعلامات للإنتان (حرارة أكثر من 100 F, أو ألم أو مضض بطني) تغطية تخبرية مثل سيفوتاكسيم وريدي 2 غ كل 8 ساعات ريثما تظهر نتائج الزروعات. (Class I, Level B)

5 - عندما يَحتوي سائل الحبن في مريض التشمع على عدد عدلات أكثر أو يساوي 250 كرية/ملم3 وهناك شك مرتفع بالتهاب بريتوان ثانوي, يجب أن يُعاير البروتين, LDH, والسكر, تلوين الغرام, CEA, والفوسفاتاز القلوية وذلك للمساعدة في تمييز التهاب البريتوان العفوي عن التهاب البريتوان الثانوي. يجب أن يُجرى أيضاً طبقي محوري. (Class IIa, Level B)

6 - المريض الذي يحتوي سائل الحبن لديه عدلات أكتر أو يساوي 250 كرية/ملم3 في الحالات المكتسبة في المشفي مع أو بدون تعرض حديث للصادات الحيوية مجموعة البيتا لاكتام, لديه أو بدون زرع إيجابي لجراثيم غير نموذجية, و لديه استجابة سريرية غير نموذجية للعلاج, يجب أن يُجرى له متابعة بالبزل وذلك بعد 48 ساعة من بداية العلاج لتقييم الاستجابة بعدد العدلات و الزروعات. (Class IIa, Level C)

7 - يجب أن يتلقى مرضى الحبن الذين لديهم تعداد عدلات في سائل الحبن > أو = 250 كرية /ملم3 مع شك سريري بالتهاب بريتوان عفوي ولديهم كرياتنين > 1 ملغ /دل,

BUN > 30 ملغ/دل, أو بيليروبين > 4ملغ/دل – البومين 1.5 غ لكل كغ من وزن الجسم خلال 6 ساعات من التشخيص و 1 غ /كغ في اليوم 3. (Class IIa , Level B)

8 -يجب أن يُعطى سفترياكسون وريدي لِـ 7 أيام أو نورفلوكساسين مرتين يومياً للوقاية من الإنتانات الجرثومية عند مرضى التشمع مع نزف هضمي. (Class I, Level A) تُعطى الصادات الوريدية أثناء النزف وتُتبع بالفموية بعد السماح بالتناول الفموي لتُصبح 7 أيام بالمجمل، كنظام علاج عملي.

9 -ينبغي أن يَتلقى المرضى الذين نجوا من هجمة التهاب بريتوان عفوي علاجاً وقائياً طويل الأمد ب نورفلوكساسين أو تريميثوبريم/سلفاميثاسوكسازول يومياً (Class I, Level A)

10 -يمكن أن يُبرر الاستخدام طويل الأمد لِـ نورفلوكساسين / أو تريميثوبريم-سلفاميثاسوكسازول عند مرضى التشمع والحبن إذا كان بروتين سائل الحبن أقل من 1.5 g/dl مع اضطراب وظائف الكلية (Cr >أو = 1,2ملغ/دل , BUN >أو = 25, او Na < أو = 130) أو قصور كبدي Child score أكبر أو يساوي 9 مع بيليروبين 3 أو أكثر. (Class I, Level A)

11 -قد تكون الجرعات المتقطعة من الصادات المستخدمة للوقاية من الإنتان الجرثومي أقل فعالية من الجرعات اليومية (بسبب تطور المقاومة البكتيرية) و بالتالي يكون استخدم الجرعات اليومية مُفضل. (Class IIb, Level C)

Levels of Evidence:

IA	Evidence from meta-analysis of randomized controlled trials
IB	Evidence from at least one randomized controlled trial
IIA	Evidence from at least one controlled study without randomization
IIB	Evidence from at least one other type of quasi-experimental study
III	Evidence from non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies, and case-control studies
IV	Evidence from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities, or both

Grades of Recommendations:

A	Directly based on Level I evidence
B	Directly based on Level II evidence or extrapolated recommendations from Level I evidence
C	Directly based on Level III evidence or extrapolated recommendations from Level I or II evidence
D	Directly based on Level IV evidence or extrapolated recommendations from Level I, II, or III evidenc

الشكل (33) مقاربة شاملة في تقييم وتشخيص وتدبير مريض التهاب البريتوان العفوي

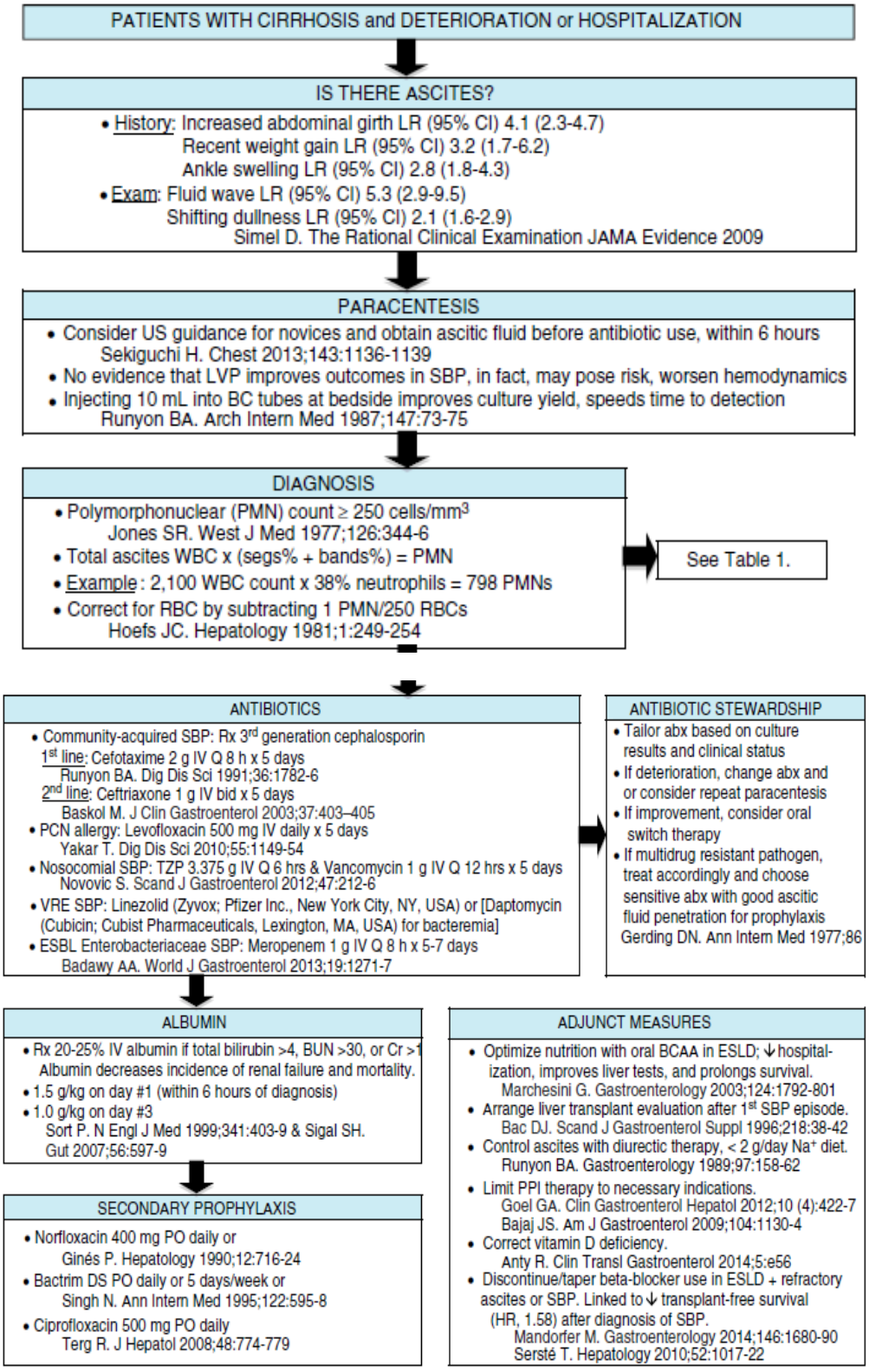


Figure 1 | Evidence-based algorithm for evaluation of at-risk patients, diagnosis and management of SBP. LR, likelihood ratio; CI, confidence interval; US, ultrasound; LVP, large volume paracentesis; BC, blood culture; WBC, white blood cell; segs, segmented neutrophils; bands, young neutrophil; RBC, red blood cells; Rx, prescription; IV, intravenous; Q, every; x, for; PCN, penicillin; TZP, tazobactam–pipercillin; VRE, vancomycin-resistant *Enterococcus*; ESBL, extended spectrum beta-lactamase; abx, antibiotics; BUN, blood urea nitrogen; Cr, creatinine; #, number; BCAA, branched-chain amino acids; ESLD, end-stage liver disease; ↓↓, decrease; Na^+, sodium; PPI, proton pump inhibitor; HR, hazard ratio; DS, double strength; PO, per os.

الدراسة العملية

هدف الدراسة :

معرفة أشيع الجراثيم المسببة لالتهاب البريتوان العفوي، وحساسيتها على الصادات وأهمية الزروعات في العلاج.

تصميم الدراسة :

نمطها: حشدية مستقلية .

مكانها: مشفى الأسد الجامعي – دمشق.

زمنها: 2014- 2015 .

معايير الاستبعاد:

مرضى التهاب البريتوان المتكرر (الموضوعين على تغطية انتانية وقائية لل SBP).

معايير الاشتمال:

تم إدخال جميع مرضى التشمع المشخص لديهم التهاب بريتوان عفوي SBP لأول مرة – المقبولين في مشفى الأسد الجامعي – الشعبة الهضمية والاسعاف.

مراحل العمل:

تمت مشاهدة جميع مرضى التشمع الذين شُخص لديهم التهاب البريتوان العفوي و حساب معياري MELD و Child ، كما تم إجراء زرع وتحسس لسائل الحبن على أوساط زرع دم الهوائية واللاهوائية عند التشخيص والبدء بالعلاج التخبري بأحد الصادات التالية (ciprofloxacin amoxycillin/clavulanic، cefotaxime).أعيد بزل الحبن بعد 48 ساعة للتأكد من فعالية العلاج ، حيث كنا وقتها قد حصلنا على نتائج الزروعات المجراة ، وبالتالي تمكنا من معرفة نوع الجرثوم وحساسيته على الصادات ومدى فعالية العلاج التخبري، وفي حال عدم التحسن السريري والمخبري تم تعديل التغطية الإنتانية حسب نتائج الزروعات التي حصلنا عليها.

الدراسة الإحصائية:

تم تحليل بيانات العيّنة باستخدام برنامج SPSS.V22 واستخدمنا ضمنه الاختبارات التالية:

1. Chi-Square Test
2. Pearson Correlation

3. Normality Tests
4. Frequencies
5. Independent Samples T Test

الحكم الإحصائي:

كانت النتائج (القيم الإحصائيّة) تقارن بالقيمة المعنويّة (0.05) حتّى نستنتج وجود العلاقة أو عدم وجودها، فعندما تكون القيمة الإحصائيّة أكبر من 0.05 فلا يوجد علاقة (لا يوجد فروق إحصائيّة معنويّة هامّة)، أما في حال كانت أصغر عندها تكون العلاقة موجودة والفروق الإحصائيّة واضحة ومعنويّة.

نتائج الدراسة:

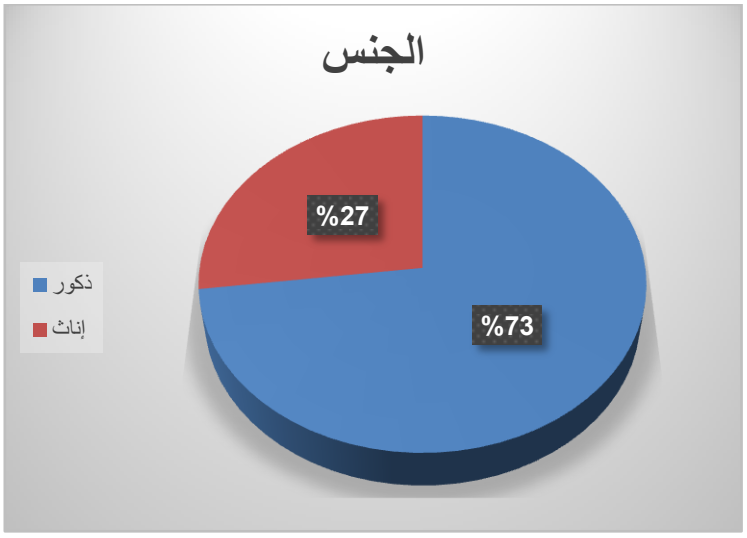
1. معطيات عامة عن مرضى الدراسة
2. نتائج الزرع وتأثيرها على سير وتحسن المرض
3. العلاقة بين نتائج الزرع وعوامل منبئة محتملة
4. معايير انكسار المعاوضة وعلاقتها بالاختلاطات
5. الوفيات لدى مرضى الدراسة

1 ـ معطيات عامة عن مرضى الدراسة

بلغ عدد مرضى الدراسة الكلي 37 مريضاً منهم 27 (73%) من الذكور كما يوضح الجدول رقم (1) والمخطط رقم (1)

الجنس	العدد	النسبة المئويّة
ذكور	27	%73
إناث	10	%27
المجموع	37	%100

الجدول رقم (1) توزع مرضى الدراسة حسب الجنس



المخطط رقم (1) توزع مرضى الدراسة حسب الجنس

تراوحت أعمار مرضى الدراسة بين 14 و83 سنة بمعدل وسطي 52.4 كما في الجدول رقم (2)

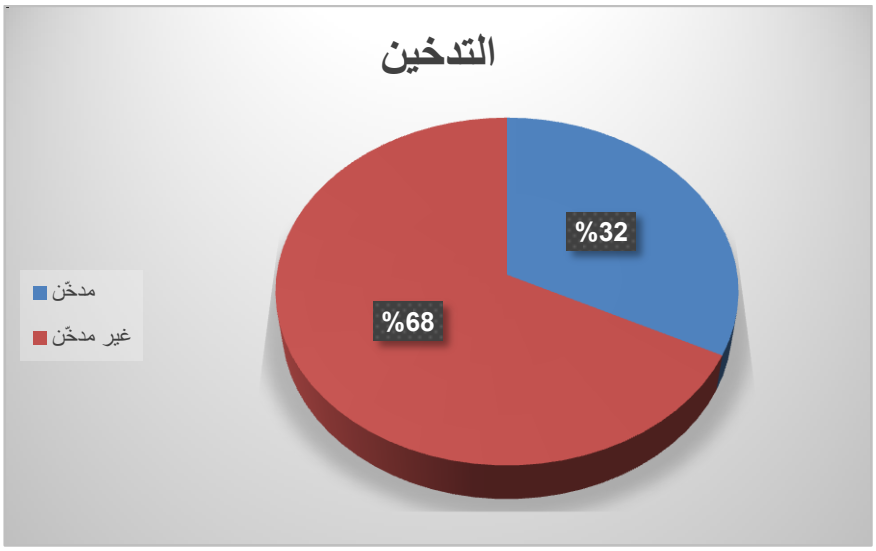
العمر (بالسنة)	المتوسّط	الانحراف المعياري	Max	Min
كامل العيّنة	52.4	16.9	83	14
ذكور	53	16.7	83	14
إناث	50.9	18.2	76	25

الجدول رقم (2) توزع مرضى الدراسة حسب العمر

كانت النسبة الأكبر من مرضى الدراسة من غير المدخنين حيث بلغت 67.6% من مجمل المرضى كما يوضح الجدول رقم (3) والمخطط رقم (2)

التدخين	**العدد**	**النسبة المئويّة**
مدخّن	12	%32.4
غير مدخّن	25	%67.6

الجدول رقم (3) نسبة المدخنين في عينة الدراسة

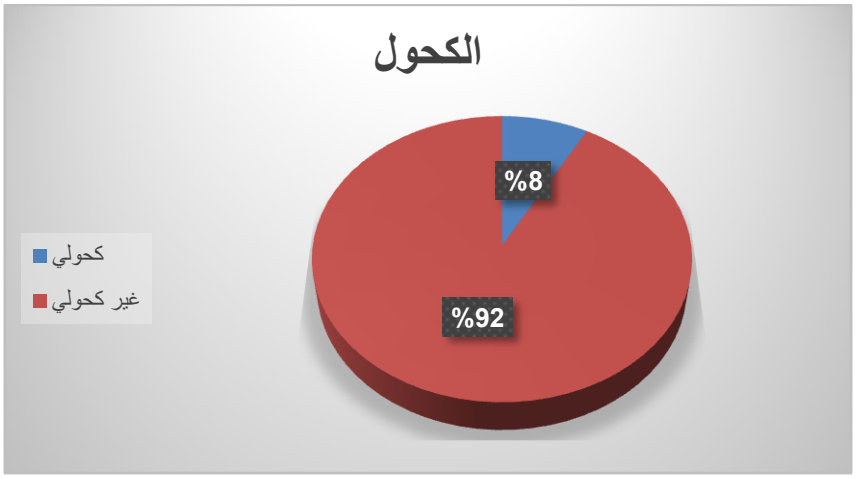


المخطط رقم (2) نسبة المدخنين في العينة

أما بالنسبة للكحولية فبلغ عدد المرضى الكحوليين 3 مرضى فقط بنسبة 8.1% من مجمل مرضى الدراسة كما يبين الجدول رقم (4) والمخطط رقم (3)

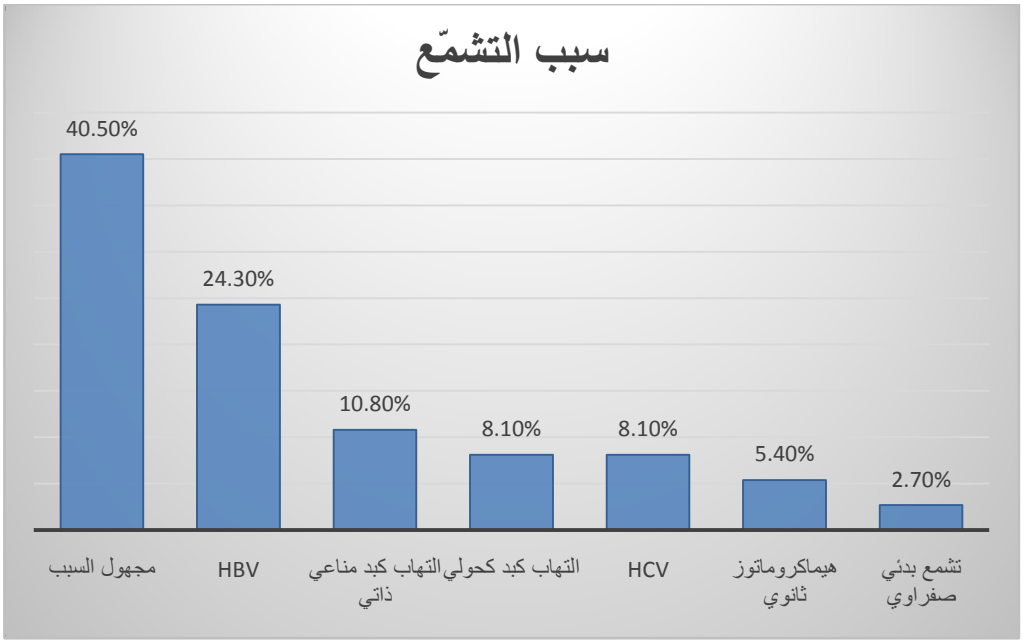
الكحول	العدد	النسبة المئويّة
كحولي	3	%8.1
غير كحولي	34	%91.9

الجدول رقم (4) نسبة الكحولية في عينة الدراسة



المخطط رقم (3) نسبة الكحولية في عينة الدراسة

بالنسبة لأسباب التشمع لدى مرضى عينة الدراسة، كانت أغلب الحالات مجهولة السبب (40.5%) يتلوه التهابات الكبد الفيروسية B وC أما التشمع الصفراوي البدئي فكان السبب الأندر. يبين كل من الجدول رقم (5) والمخطط رقم (4) توزع المرضى حسب سبب تشمع الكبد لديهم.



المخطط رقم (4) أسباب التشمع لدى مرضى الدراسة

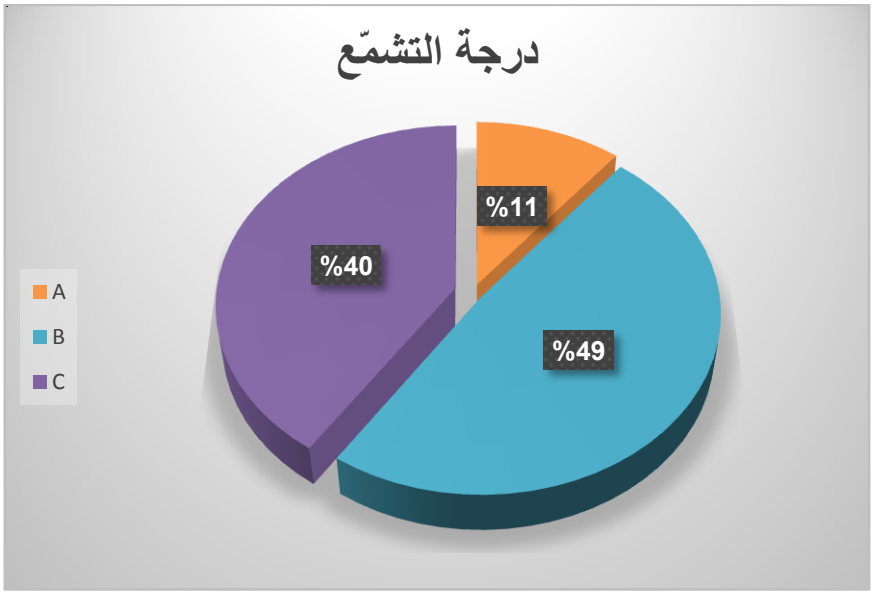
سبب التشمّع	العدد	النسبة المئويّة
HBV	9	%24.3
HCV	3	%8.1
التهاب كبد كحولي	3	%8.1
التهاب كبد مناعي ذاتي	4	%10.8
تشمع بدئي صفراوي	1	%2.7
هيماكروماتوز ثانوي	2	%5.4
مجهول السبب	15	%40.5

الجدول رقم (5) أسباب التشمع لدى مرضى الدراسة

بالنظر إلى درجة انكسار معاوضة التشمع نجد أن أغلب مرضى الدراسة كانوا من مرضى التشمع المتقدم مكسور المعاوضة وذلك قياساً على مشعر تشايلد بوغ حسب الجدول رقم (6) والمخطط رقم (5)

درجة التشمّع	العدد	النسبة المئويّة
A	4	%10.8
B	18	%48.6
C	15	%40.5

الجدول رقم (6) درجة التشمع حسب تشايلد بوغ لدى عينة الدراسة

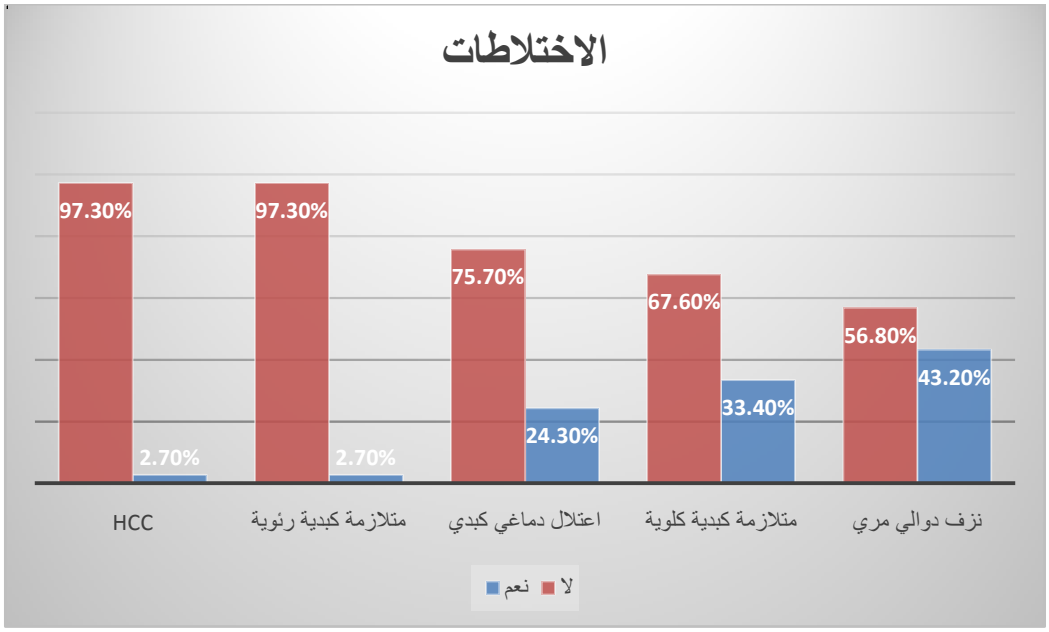


المخطط رقم (5) توزع مرضى الدراسة حسب معيار تشايلد بوغ

أما عن اختلاطات التشمع الحاصلة لدى مرضى الدراسة فكان نزف دوالي المري هو الاختلاط الأشيع الملاحظ حيث بلغت نسبته 43.2% من مجمل المرضى بينما كان كل من المتلازمة الكبدية الرئوية وسرطانة الخلية الكبدية في ذيل القائمة بـ 2.7% كما يلاحظ من الجدول رقم (7) والمخطط رقم (6)

الاختلاطات	نعم		لا	
نزف دوالي مري	16	%43.2	21	%56.8
متلازمة كبدية كلوية	12	%33.4	25	%67.6
اعتلال دماغي كبدي	9	%24.3	28	%75.7
متلازمة كبدية رئوية	1	%2.7	36	%97.3
HCC	1	%2.7	36	%97.3

الجدول رقم (7) اختلاطات التشمع لدى مرضى الدراسة

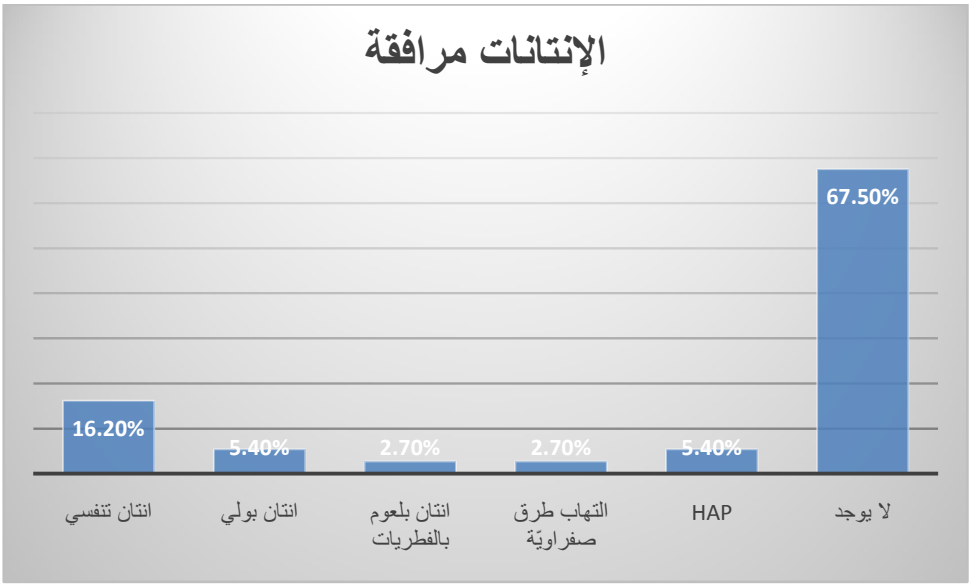


المخطط رقم (6) اختلاطات التشمع لدى مرضى الدراسة

وجد إنتان آخر مرافق لالتهاب البريتوان العفوي لدى حوالي ثلث مرضى العينة وكان أشيع شكل هو الإنتانات التنفسية كما يبين كل من الجدول رقم (8) والمخطط رقم (7)

انتانات مرافقة		العدد	النسبة المئويّة
لا يوجد		25	%67.5
يوجد	**HAP**	2	%5.4
	التهاب طرق صفراويّة	1	%2.7
	انتان بلعوم بالفطريات	1	%2.7
	انتان بولي	2	%5.4
	انتان تنفسي	6	%16.2

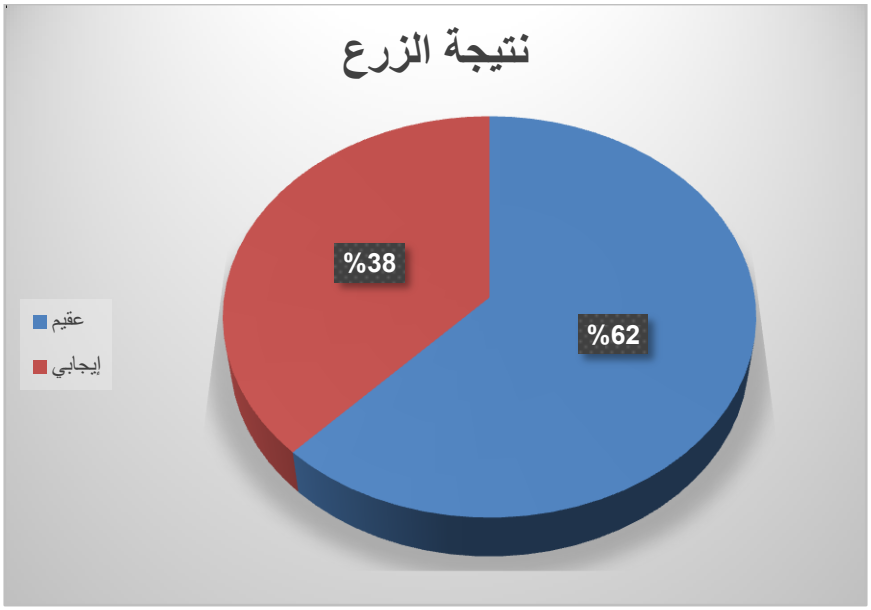
جدول (8) يبيّن الانتانات الحاصلة لدى مرضى الدراسة



مخطط (7) الإنتانات المرافقة لالتهاب البريتوان العفوي لدى مرضى الدراسة

2 ـ نتائج الزرع وتأثيرها على سير وتحسن المرض:

كان الزرع إيجابياً لدى 14 مريض وذلك بنسبة 37.9% من مجمل مرضى الدراسة بينما كان سلبياً لدى باقي المرضى (المخطط رقم 8).

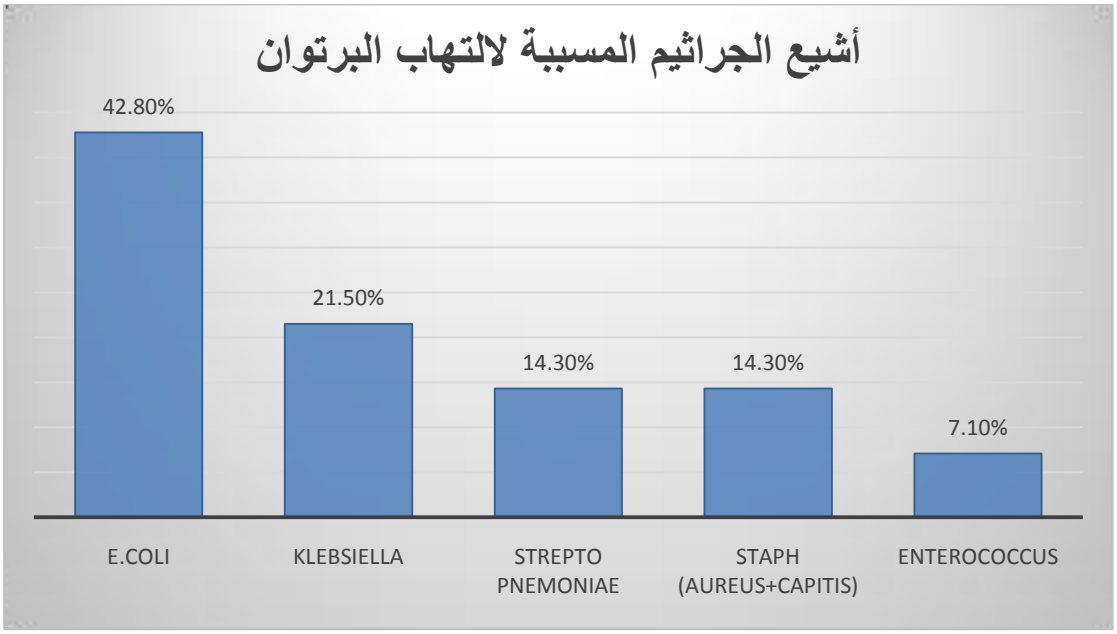


المخطط رقم (8) إيجابية الزرع لدى مرضى الدراسة

ومن بين المرضى إيجابيي نتيجة الزرع فإن الإيشريشية الكولونية E.coli كانت الأشيع وجوداً بنسبة 42.9% بينما المكورات المعوية هي الأقل بنسبة 7.1%. يبين الجدول رقم (9) والمخطط رقم (9) نسب شيوع الجراثيم بالزرع لدى مرضى الزرع الإيجابي

أشيع الجراثيم المسببة لالتهاب البرتوان		العدد		النسبة المئويّة	
سلبيات الغرام	E.coli	6	9	%42.9	%64.3
	Klebsiella	3		%21.4	
إيجابيات الغرام	Staph (Aureus+Capitis)	2	5	%14.3	%35.7
	Strepto Pnemoniae	2		%14.3	
	Enterococcus	1		%7.1	

الجدول رقم (9) أشيع الجراثيم المسببة لالتهاب البريتوان العفوي حسب نتائج الزرع



المخطط رقم (9) أشيع الجراثيم المسببة لالتهاب البريتوان العفوي حسب نتائج الزرع

وجاءت نتائج التحسس الجرثومي على الصادات في الحالات إيجابية الزرع كما يوضح الجدول رقم (10)

الجراثيم	الأدوية الحساسة عليها			
E.coli	mero	Amoxi–clav	imepinem	Levo
	cipro	Amika	tazo	Gento
	cefriaxon	nitroforantion	cefotaxime	
Staph Aureus	Mero		vanco	
Enterococcus	Meronem			
Klebsiella	Cefotaxime	ceftriaxone	levo	ofloxacin
	Mero			

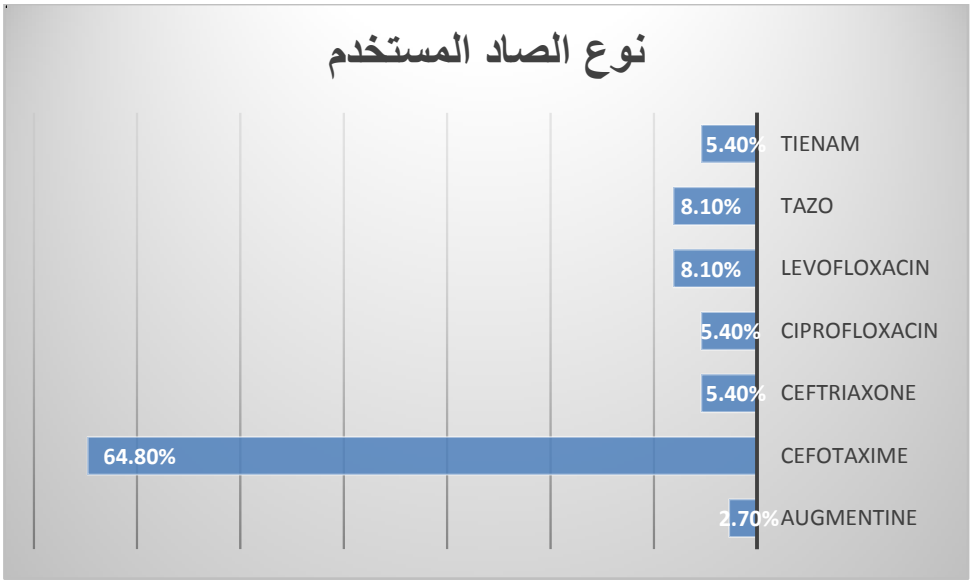
Mero	levo	Vanco	linezolid	**Staph Capitis**
Cefotaxime				
Cefotaxime	mero	ofloxacin	levo	**Strepto Pnemoniae**

الجدول رقم (10) نتائج التحسس الجرثومي بالحالات إيجابية الزرع

تم البدء بالتغطية التخبرية مباشرة لدى المرضى، وكانت أشيع الصادات المستخدمة هي الجيل الثالث من السيفالوسبورينات (Cefotaxime و Ceftriaxone) ثم الفلوروكينولونات (Ciprofloxacin و Levofloxacin) مع إضافة الميترونيدازول إلى عدد من الحالات، كما استخدمت صادات أخرى (Tienam، Tazocin، Augmentin) لبعض الحالات الأخرى وذلك موضح في الجدول رقم (11) والمخطط رقم (10)

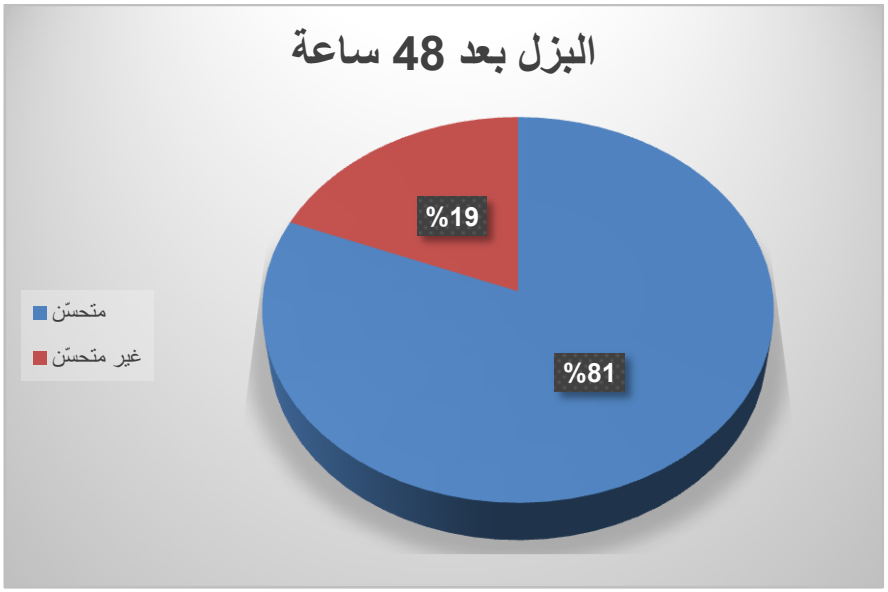
أنواع الصاد المستخدم	**العدد**	**النسبة المئويّة**
Augmentine	1	%2.7
Cefotaxime	24	%64.8
Ceftriaxone	2	%5.4
Ciprofloxacin	2	%5.4
Levofloxacin	3	%8.1
Tazo	3	%8.1
Tienam	2	%5.4
Flagyl (بشكل مشارك مع صاد آخر)	11	%29.7

الجدول رقم (11) أنواع الصادات المستخدمة تخبرياً لدى مرضى الدراسة



المخطط رقم (10) أنواع الصادات المستخدمة تخبرياً لدى مرضى الدراسة

تم إعادة بزل الحبن بعد 48 ساعة من بدء التغطية الإنتانية التخبرية لتحري الاستجابة على العلاج بانخفاض تعداد المعتدلات في السائل إلى أقل من 250/مكرولتر، كانت نسبة الاستجابة على العلاج التخبري هي 81% من مجمل المرضى حيث وجد 7 مرضى لم يستجيبوا للعلاج التخبري أي بنسبة 19% من مجمل المرضى كما يوضح المخطط رقم (11)

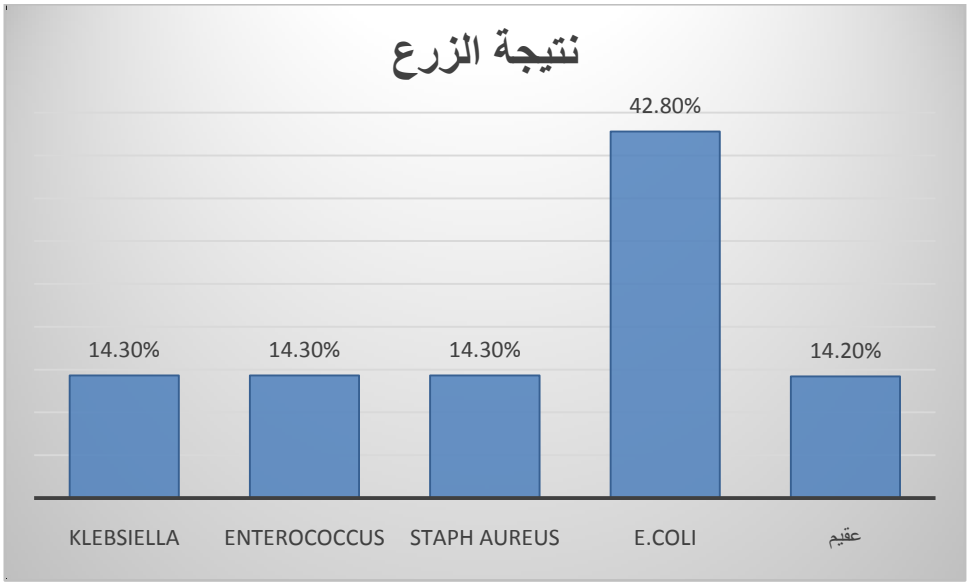


المخطط رقم (11) الاستجابة للعلاج التخبري بعد 48 ساعة حسب البزل

من بين المرضى السبعة الذين لم يتحسنوا مخبرياً بنتيجة البزل بعد 48 ساعة كان الزرع الجرثومي إيجابي لدى 6 مرضى (85.7%) وتم تعديل التغطية لدى هؤلاء المرضى بناء على نتائج الزرع والتحسس الجرثومي (الجدول رقم 12 والمخطط رقم 12)،

نتيجة الزرع			
%14.2	1	**عقيم**	
%85.7	6	**جرثومي**	
%42.8	3	**E.coli**	**جرثومي**
%14.3	1	**Staph Aureus**	
%14.3	1	**Enterococcus**	
%14.3	1	**Klebsiella**	

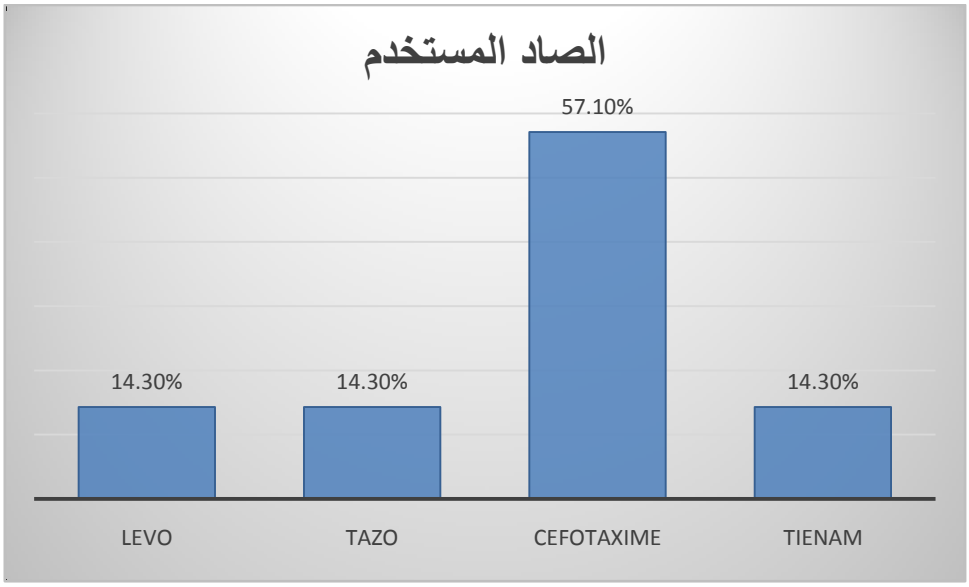
الجدول رقم (12) نتائج الزرع الجرثومي لدى المرضى غير المتحسنين بالبزل بعد 48 سا



المخطط رقم (12) نتائج الزرع الجرثومي لدى المرضى غير المتحسنين بالبزل بعد 48 سا

ومن بين المرضى غير المتحسنين بالبزل بعد 48 ساعة وجد إنتان مرافق لدى مريضين فقط وكلاهما مصاب بإنتان تنفسي أما المرضى الخمسة المتبقين فلم يكن لديهم إنتانات مرافقة غير التهاب البريتوان العفوي.

كان أشيع الصادات المستخدمة لدى المرضى الذين لم يتحسن لديهم التهاب البريتوان العفوي مخبرياً بالبزل بعد 48 ساعة هو Cefotaxime (4 مرضى) يليه كل من Levofloxacin وTazocin وTienam (مريض واحد لكل منها) كما يوضح المخطط رقم (13)

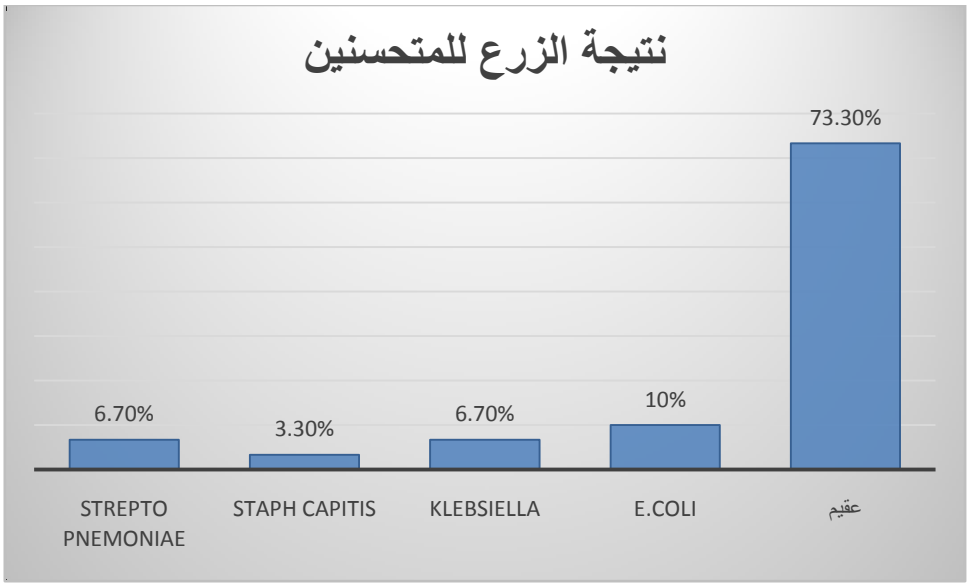


المخطط رقم (13) الصادات المستخدمة لدى المرضى غير المتحسنين مخبرياً

أما بالنسبة للمرضى المتحسنين مخبرياً بالبزل بعد 48 ساعة (30 مريض) فعلى العكس كان الزرع عقيماً في أغلب الحالات (73.3%) ونتائج زرعهم موضحة بالجدول رقم (13) والمخطط رقم (14)

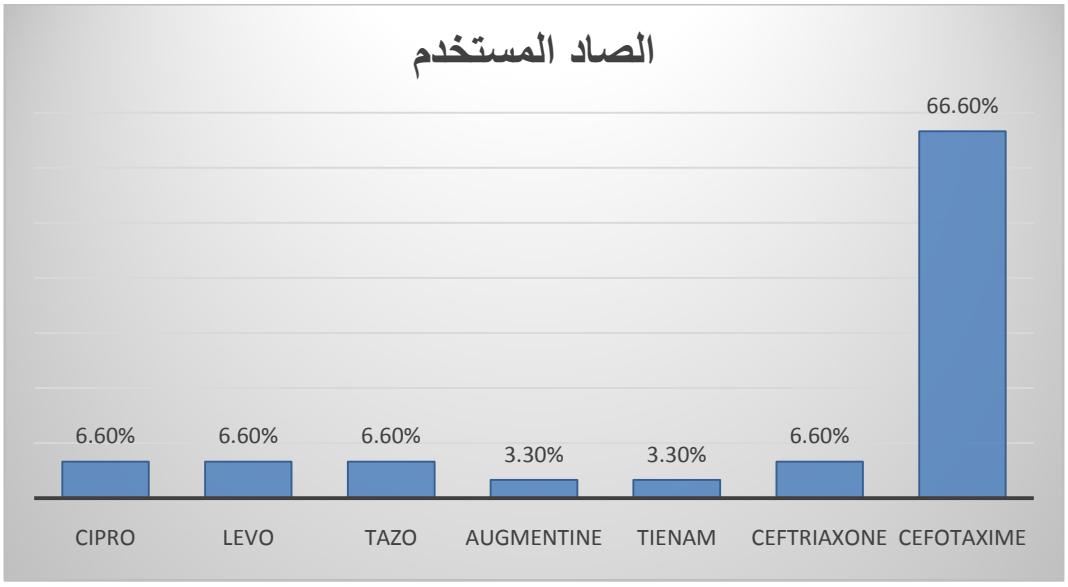
نتيجة الزرع **للمتحسنين** هي:			
عقيم		22	%73.3
جرثومي		8	%26.7
جرثومي	E.coli	3	%10
	Klebsiella	2	%6.7
	Staph	1	%3.3
	Strepto Pnemoniae	2	%6.7

الجدول رقم (13) نتائج الزرع لدى المتحسنين بالبزل بعد 48 سا



المخطط رقم (14) نتائج الزرع لدى المتحسنين بالبزل بعد 48 سا

وكان أكثر صاد تخبري مستخدم لدى مجموعة المرضى المتحسنين بالبزل هو Cefotaxime (66.6%) ثم كل من Ceftriaxone، Tazocin، Ciprofloxacin، Levofloxacin بنسبة (6.6%) لكل منهم يليه Augmentine وTienam بنسبة (3.3%) لكل منهما كما يوضح المخطط رقم (15)



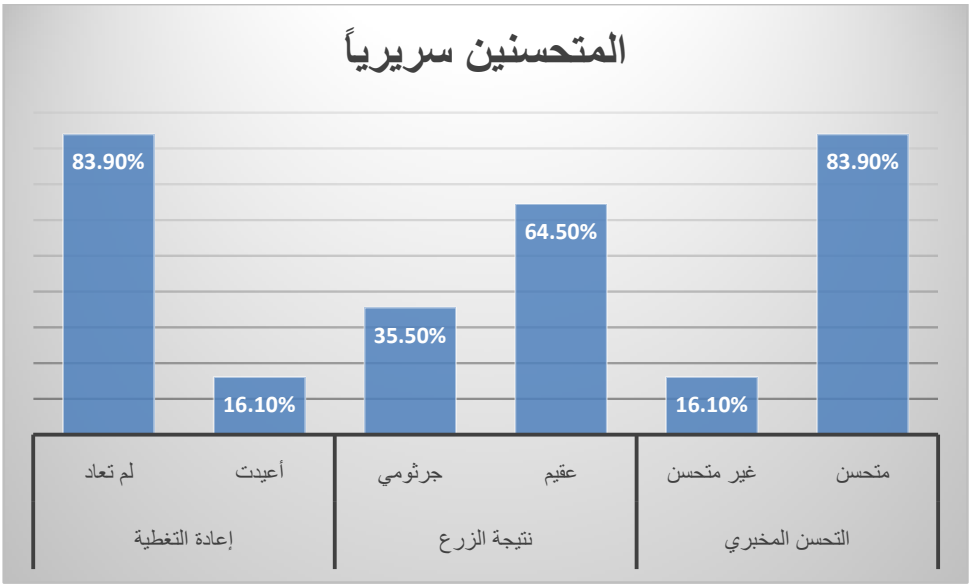
المخطط رقم (15) الصادات المستخدمة في العلاج التخبري لدى المرضى الذين تحسنوا بنتيجة البزل بعد 48 سا

بمرور خمسة أيام بعد بدء العلاج التخبري تم تقييم الاستجابة للعلاج سريرياً من خلال تراجع الترفع الحروري والأعراض العامة وانخفاض المشعرات الالتهابية لدى مرضى الدراسة وجد التحسن السريري لدى 31 مريض (83.8%) بينما غاب لدى 6 مرضى منهم 4 كان لديهم إنتان آخر مرافق واثنان كان عدم التحسن لديهم نتيجة لاختلاط آخر للتشمع.

بالنسبة للمرضى الذين تحسنت حالتهم السريرية يوضح كل من الجدول رقم (14) والمخطط رقم (16) نتائج الزرع لديهم ووجود تحسن مخبري أو تعديل تغطية

		العدد	النسبة المئويّة
المتحسنين سريريا بعد 5 ايام		**31**	**%83.8**
التحسن المخبري	**متحسن**	26	%83.9
	غير متحسن	5	%16.1
نتيجة الزرع	**عقيم**	20	%64.5
	جرثومي	11	%35.5
تعديل التغطية	**عدّلت**	5	%16.1
	لم تعدل	26	%83.9

الجدول رقم (14) معطيات متعلقة بمرضى التحسن السريري بعد 5 أيام

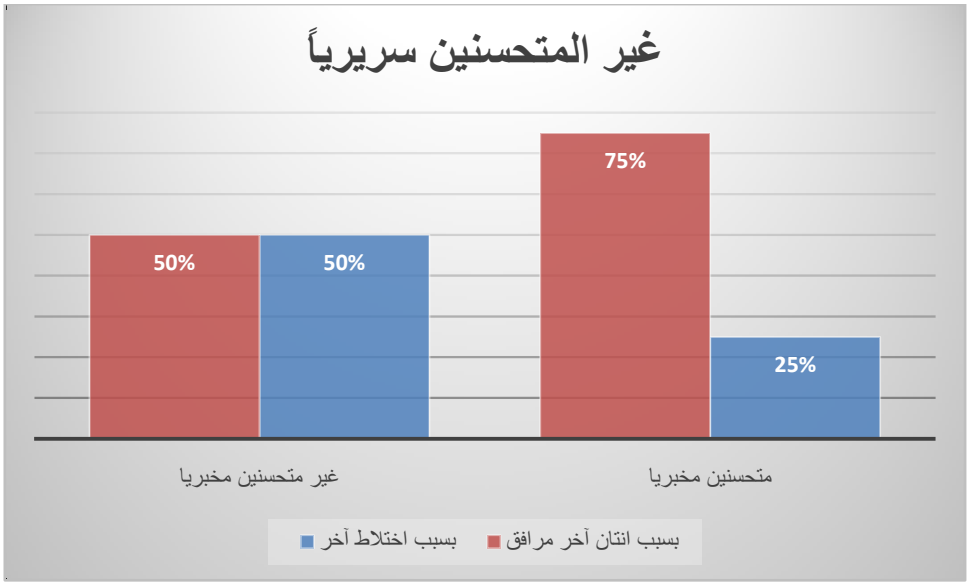


المخطط رقم (16) معطيات متعلقة بمرضى التحسن السريري بعد 5 أيام

أما المرضى الباقين غير المتحسنين سريرياً بعد 5 أيام من التغطية فيوضح كل من الجدول رقم (15) والمخطط رقم (17) نسب وجود التحسن المخبري ووجود إنتانات مرافقة أو اختلاطات تشمع أخرى لديهم

غير المتحسنين سريرياً	**6**	**%16.2**
4 منهم (بنسبة 66.6%) متحسّنين مخبرياً		
3	**%75**	بسبب انتان آخر مرافق
1	**%25**	بسبب اختلاط آخر
2 منهم (بنسبة 33.3%) غير متحسّنين مخبرياً		
1	**%50**	بسبب اختلاط آخر
1	**%50**	بسبب انتان آخر مرافق وكان زرعه عقيم

الجدول رقم (15) معطيات المرضى غير المتحسنين سريرياً بعد 5 أيام من التغطية الإنتانية



المخطط رقم (17) معطيات المرضى غير المتحسنين سريرياً بعد 5 أيام من التغطية الإنتانية

أخيراً بدراسة الصادات المستخدمة في التغطية التخبرية كل على حدى تبين أن الحاجة إلى تعديل التغطية وجدت لدى ثلث المرضى المستخدمين لـ Levofloxacin أو Tazocin ولدى 16.6% من المرضى المعالجين بـ Cefotaxime بينما لم يحتج بقية المرضى تعديل التغطية، وذلك موضح بالجدول رقم (16)

أنواع الصاد المستخدم	العدد	التحسن المخبري		التحسن السريري		التعنيد	
Augmentine	1	%100	1	%100	1	%0	0
Cefotaxime	24	%83.3	20	%83.3	20	%16.6	4
Ceftriaxone	2	%100	2	%100	2	%0	0
Ciprofloxacin	2	%100	2	%100	2	%0	0
Levofloxacin	3	%66.6	2	%100	3	%33.3	1
Tazo	3	%66.6	2	%100	3	%33.3	1
Tienam	2	%50	1	%50	1	%0	0

الجدول رقم (16) أهمية وفعالية الصادات المستخدمة تجريبياً في علاج التهاب البريتوان العفوي

3 -العلاقة بين نتائج الزرع وعوامل منبئة محتملة

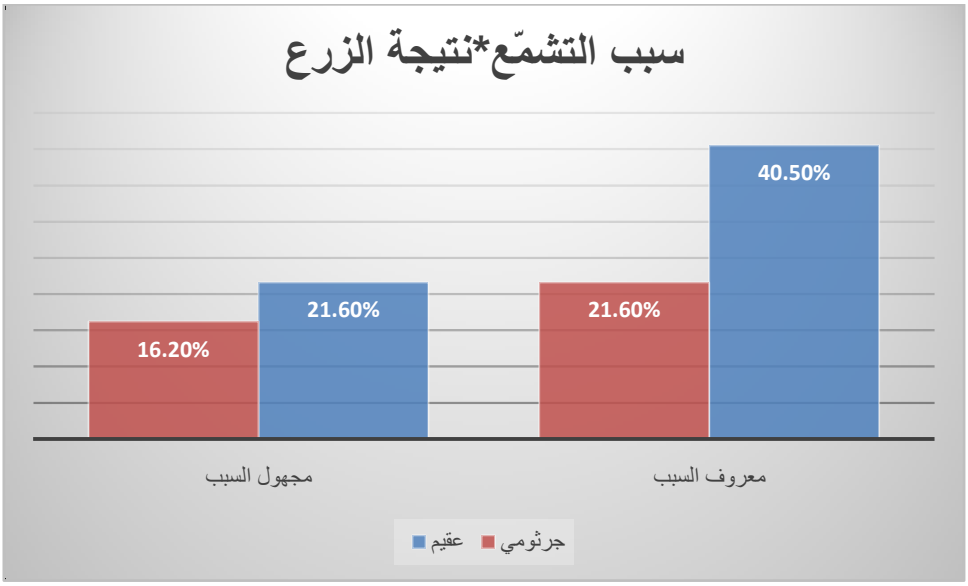
تمت دراسة العلاقة بين وجود نتيجة زرع إيجابي مع عدة عوامل مفترضة، فعلى سبيل المثال درس وجود علاقة بين سبب التشمع (معروف أو مجهول السبب) ووجود نتيجة زرع إيجابية أو سلبية، كان تشمع الكبد كحولي المنشأ هو الوحيد الذي ترافق بنسبة زرع إيجابي أكثر من الزرع العقيم (66.7% مقابل 33.3%) بينما كان الزرع العقيم هو الأشيع ببقية أسباب التشمع، ولم توجد علاقة هامة إحصائياً بين وجود سبب معروف للتشمع وإيجابية الزرع (P>0.05)، كما يوضح كل من الجدولين (17) و(18) والمخطط رقم (18)

سبب التشمّع		العدد	النسبة المئويّة	نتيجة الزرع	العدد	النسبة المئويّة
مجهول السبب		15	%40.5	عقيم	9	%60
				إيجابي	6	%40
معلوم السبب	**HBV**	9	%24.3	عقيم	6	%66.7
				إيجابي	3	%33.3
	HCV	3	%8.1	عقيم	3	%100
				إيجابي	0	%0
	التهاب كبد كحولي	3	%8.1	عقيم	1	%33.3
				إيجابي	2	%66.7
	التهاب كبد مناعي ذاتي	4	%10.8	عقيم	3	%75
				إيجابي	1	%25
	تشمع بدئي صفراوي	1	%2.7	عقيم	1	%100
				إيجابي	0	%0
	هيماكروماتوز ثانوي	2	%5.4	عقيم	0	%0
				إيجابي	2	%5.4

الجدول رقم (17) نتائج الزرع حسب أسباب تشمع الكبد

سبب التشمع	عقيم		جرثومي	
معروف السبب	15	%40.5	8	%21.6
مجهول السبب	8	%21.6	6	%16.2

الجدول رقم (18) العلاقة بين وجود سبب معروف للتشمع ونتيجة الزرع

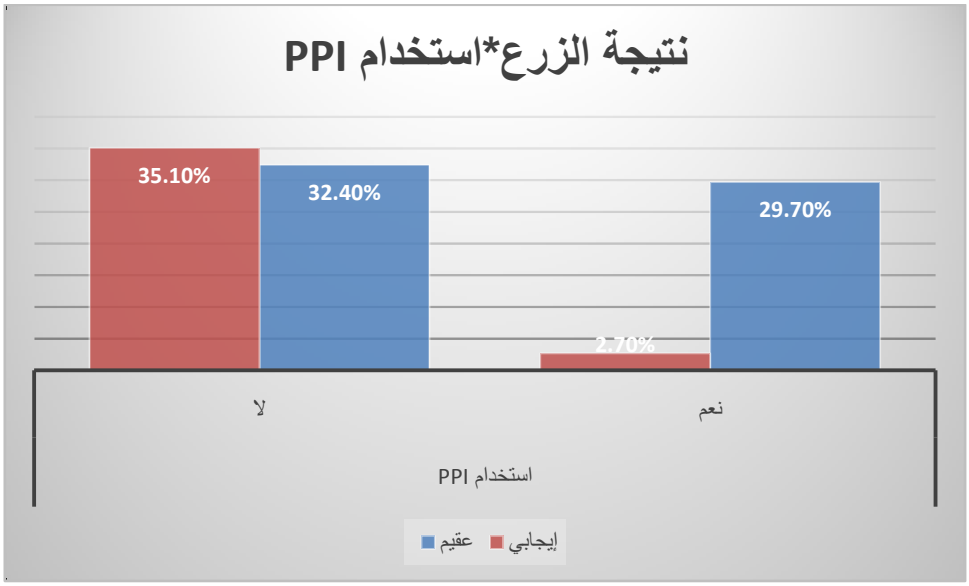


المخطط رقم (18) العلاقة بين وجود سبب معروف للتشمع ونتيجة الزرع

بدراسة العلاقة بين استخدام المرضى لمثبطات مضخة البروتون PPI وبين نتيجة الزرع لسائل الحبن تبين أن إيجابية الزرع تتأثر سلباً بشكل واضح بالاستخدام المسبق للـPPI وبشكل مهم إحصائياً كما يوضح الجدول والمخطط رقم (19)

تعديل التغطية	استخدام PPI			
	نعم		لا	
عقيم	11	%29.7	12	%32.4
إيجابي	1	%2.7	13	%35.1

الجدول رقم (19) العلاقة بين استخدام PPI وإيجابية زرع سائل الحبن

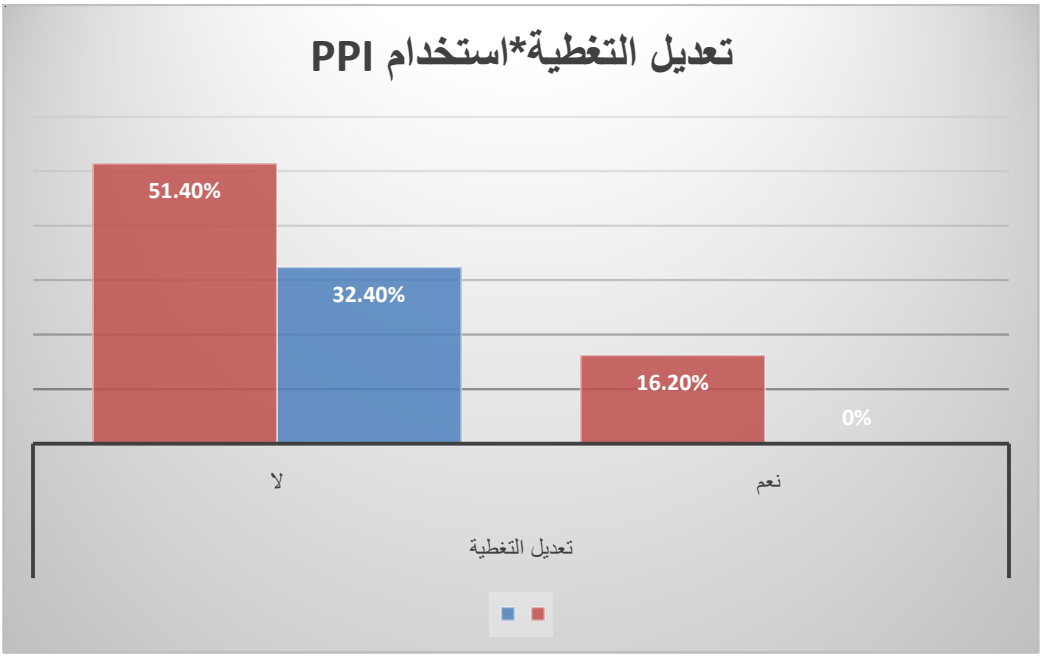


المخطط رقم (19) العلاقة بين استخدام PPI وإيجابية زرع سائل الحبن

أما بدراسة تأثير استخدام PPI على الحاجة لتعديل التغطية فلم يوجد علاقة هامة إحصائياً بين الأمرين حيث لم تكن هناك حاجة غالباً للتعديل سواء بوجود أو غياب استخدام PPI، يوضح كل من الجدول والمخطط رقم (20) العلاقة بين تعديل التغطية واستخدام PPI

تعديل التغطية	استخدام PPI			
	نعم		لا	
تعدلت التغطية	0	%0	6	%16.2
لم تتعدل	12	%32.4	19	%51.4

الجدول رقم (20) العلاقة بين استخدام PPI والحاجة لتعديل التغطية



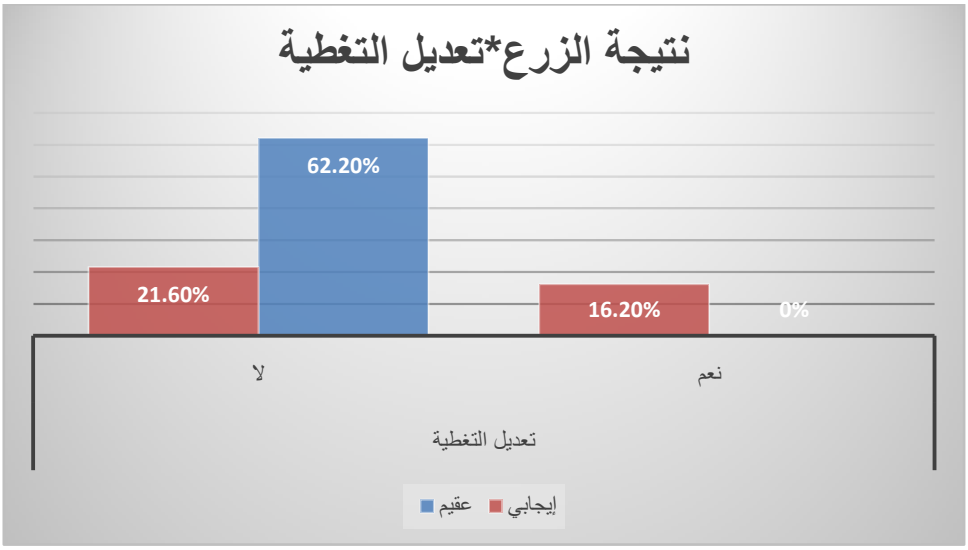
المخطط رقم (20) العلاقة بين استخدام PPI والحاجة لتعديل التغطية

- بدراسة العلاقة بين كل من وجود التدخين أو تناول الكحول وبين نتيجة الزرع الإيجابي أو الحاجة إلى تعديل التغطية فلم توجد علاقة إحصائية هامة بين التدخين ونتيجة الزرع (P = 0.739) أو الحاجة لتعديل التغطية (P= 0.315)، كذلك لم توجد علاقة بين تناول الكحول وإيجابية الزرع (P = 0.283) أو بين تناول الكحول والحاجة لتعديل التغطية (P = 0.4).

- أخيراً بدراسة العلاقة بين إيجابية زرع سائل الحبن والحاجة إلى تعديل التغطية تبين وجود علاقة هامة إحصائية (P = 0.001) كما يوضح الجدول والمخطط رقم (21)

نتيجة الزرع	تعديل التغطية			
	نعم		لا	
عقيم	0	%0	23	%62.2
إيجابي	6	%16.2	8	%21.6

الجدول رقم (21) علاقة إيجابية الزرع مع الحاجة إلى تعديل التغطية



المخطط رقم (21) علاقة إيجابية الزرع مع الحاجة إلى تعديل التغطية

4 -معايير انكسار المعاوضة وعلاقتها بالاختلاطات:

تمت دراسة مشعري MELD وChild-pugh لدى مرضى الدراسة، توزع مرضى الدراسة حسب مشعر تشايلد بوغ على الشكل التالي: 4 مرضى تصنيف A، 18 مريض تصنيف B و15 مريض تصنيف C، وبالتالي كان أغلب مرضى الدراسة مكسوري المعاوضة حسب معيار تشايلد بوغ. أما معيار MELD فتراوحت قيمه لدى مرضى الدراسة بين 7 و48 وبلغ الوسطي للمرضى 21.2 بانحراف معياري بلغ 10.5 مما يشير إلى زيادة في نسبة انكسار المعاوضة لدى مرضى الدراسة.

بدراسة العلاقة بين معيار تشايلد ووجود الاختلاطات تبين وجود ارتباط إيجابي جيد بين معيار تشايلد الرقمي وعدد الاختلاطات الحاصلة لدى المريض حيث بلغ معامل ارتباط بيرسون 0.51 وبقيمة إحصائية هامة سريرياً (P=0.001). أما بالنسبة لمعيار MELD فبلغ معامل الارتباط 0.39 وبقيمة إحصائية غير هامة (P = 0.17).

كذلك بدراسة الارتباط بين المعيارين تبين وجود ارتباط إيجابي جيد بينهما بمعامل ارتباط بيرسون يبلغ 0.55 وبقيمة هامة إحصائياً (P = 0.0004)

يوضح الجدول رقم (22) علاقة تعديل التغطية بانكسار المعاوضة حسب مشعر تشايلد.

		تعديل التغطية		Total
		لا	نعم	
Child-pugh	A	4	0	4
	B	15	3	18
	C	12	3	15
Total		31	6	37

الجدول رقم (22) علاقة تعديل التغطية بانكسار المعاوضة حسب مشعر تشايلد، العلاقة ليست ذات قيمة هامة إحصائياً (P = 0.63)

كما يوضح الجدول رقم (23) علاقة تعديل التغطية بانكسار المعاوضة حسب مشعر MELD

	تعديل التغطية	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
MELD score	نعم	6	19.1667	8.28050	3.38050
	لا	31	21.6129	11.13157	1.99929

الجدول رقم (23) علاقة تعديل التغطية بانكسار المعاوضة حسب مشعر MELD، العلاقة ليست ذات قيمة هامة إحصائياً (P = 0.61)

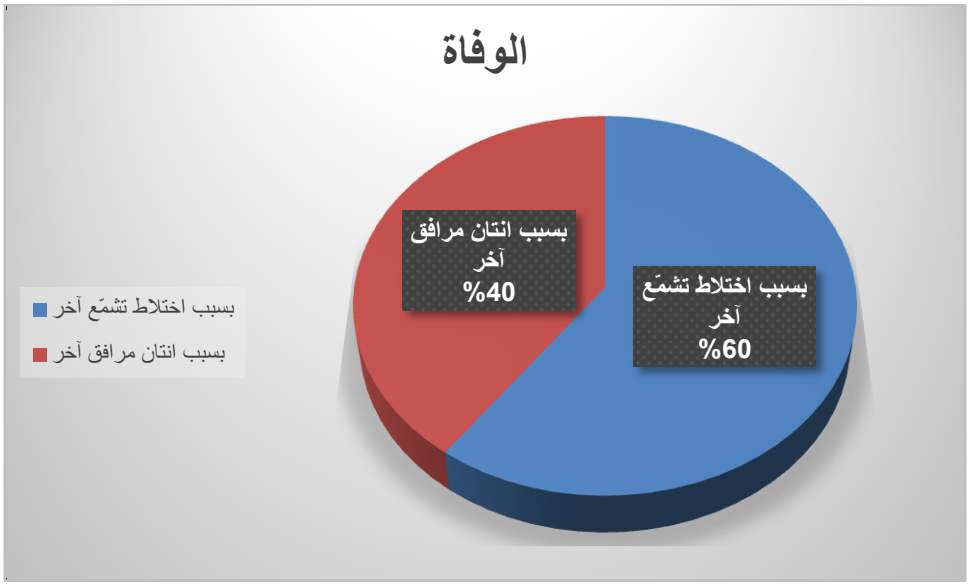
5 -الوفيات لدى مرضى الدراسة:

حدثت الوفاة لدى 5 مرضى من مجمل عينة الدراسة، يبين الجدول رقم (24) معطيات عامة عن المرضى المتوفين

أعمارهم	36.4 سنة	Min=17	Max=53
جنسهم	3 ذكور	2 إناث	
عدد الاختلاطات	كانت عدد الاختلاطات لهؤلاء المرضى أكثر من عرضين		
معيار تشايلد لهم	12	Min=11	Max=13
	A=0	B=0	**C=5**
معيار MELD لهم	37	Min=18	Max=48
نتيجة التحسن السريري	نعم (1)	لا (4)	

الجدول رقم (24) معطيات عامة عن المرضى المتوفين

نلاحظ أن التحسن السريري لم يحدث سوى عند مريض واحد توفي بسبب الاعتلال الدماغي الكبدي أما بقية المرضى فتدهورت حالتهم السريرية بسبب وجود اختلاط أو إنتان آخر (المخطط رقم 22)



المخطط رقم (22) أسباب الوفيات في مرضى الدراسة

بمقارنة المرضى المتوفين وغير المتوفين من ناحية معيار تشايلد بوغ نلاحظ حسب الجدول رقم (25) أن كل المرضى المتوفين كانوا من تصنيف C وذلك بفارق هام إحصائياً عن غير المتوفين (P = 0.014)

		الوفاة		Total
		لا	نعم	
Child-pugh	A	4	0	4
	B	18	0	18
	C	10	5	15
Total		32	5	37

الجدول رقم (25) مشعر Child-pugh لدى المتوفين وغير المتوفين

أما مشعر MELD فكان أعلى لدى المرضى المتوفين منه لدى غير المتوفين دون دلالة إحصائية هامة (P = 0.08)

MELD		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
حدوث الوفاة	نعم	5	29.0000	11.91638	5.32917
	لا	32	20.0000	10.11546	1.78818

الجدول رقم (26) مشعر MELD لدى المتوفين وغير المتوفين

المناقشة:

بمراجعة النتائج الآنفة الذكر التي حصلنا عليها من الدراسة ومقارنتها بنتائج الدراسات العالمية يمكن الوصول إلى الاستنتاجات التالية:

- كان أغلب مرضى الدراسة من الذكور (73%) ولم يكن هناك فوارق إحصائية هامة في العمر بين الذكور والإناث في الدراسة (P = 0.74).
- أكثر أشكال تشمع الكبد شيوعاً في عينة مرضى الدراسة من الناحية السببية هو تشمع الكبد مجهول السبب 40.5%، وهذا الأمر لا يتوافق مع نتائج الدراسات العالمية التي تشير إلى انخفاض نسب التشمع مجهول السبب إلى 10-15%(Charlton MR , 1997).(69)
- كان أغلب مرضى الدراسة (حوالي 90%) بحال انكسار معاوضة حسب مشعر Child-pugh، وهذا الأمر مفسر كون المرضى مصابين بالتهاب بريتوان عفوي الأمر الذي يزيد من نسبة الاختلاطات الأخرى وانكسار المعاوضة السريري والمخبري.
- وجدت الاختلاطات لدى عدد كبير من المرضى وكان أشيعها نزف دوالي المري، الأمر الذي يفسر بنفس التفسير السابق من حيث زيادة احتمال انكسار المعاوضة.
- لدى أغلب المرضى لم يوجد إنتان آخر مرافق، وكانت أشيع الإنتانات المرافقة لالتهاب البريتوان العفوي لدى مرضى الدراسة هو الإنتان التنفسي وذلك بنسبة 16.2% من مجمل المرضى.
- كان زرع سائل الحبن إيجابياً لدى حوالي 40% من مرضى الدراسة، وهذا يقارب النتائج المشاهدة في دراسات مشابهة، حيث تراوحت نسب الزرع الإيجابي في هذه الدراسات من 35% (Syed, 2007) (70)، 65% (Sara ,2014) (71)، وحتى 81% في بعض الدراسات (Jain AP1, 1999)(72)
- شكلت الجراثيم سلبية الغرام القسم الأكبر من الجراثيم المعزولة في العينات إيجابية الزرع حيث بلغة نسبتها 64.3% وهذا مقارب لنتائج الدراسات العالمية التي تحدد نسبة سلبيات الغرام بحوالي 55% من نتائج الزرع (Dever,Review article 2015).(28)
- ومن بين الجراثيم سلبية الغرام كانت الإيشريشية الكولونية هي الأشيع 42.9% وهو أيضاً متوافق مع نتائج الدراسات العالمية التي تحدد نسبتها بـ 33% (نفس الدراسة السابقة)، أما بقية الجراثيم فكانت الكليبسيللا بنسبة 21.4%، العنقوديات 14.3%، العقديات الرئوية 14.3% والمكورات المعوية 7.1%.
- استخدم الجيل الثالث من السيفالوسبورينات في 70% من الحالات والفلوروكينولونات في حوالي 13% من الحالات في العلاج التخبري لالتهاب البريتوان العفوي.
- لوحظ تعنيد على العلاج التخبري لدى حوالي 20% من المرضى وهي أعلى قليلاً من نسب التعنيد في بعض الدراسات العالمية 6% (Syed, 2007) (70)
- كانت نسبة التعنيد على كل من ليفوفلوكساسين وتازوسين عاليةً 33.3% بينما على سيفوتاكسيم 16.6% بعكس بعض الدراسات التي تذكر نسب تعنيد عالية على الجيل الثالث من السيفالوسبورينات (78%) والفلوروكينولونات (69.6%) (Bibi S, 2015)(73) .
- ظهرت فائدة الزرع والتحسس بشكل واضح لدى المرضى المعندين على العلاج التخبري حيث كان الزرع إيجابياً لدى معظم هؤلاء المرضى (6 من أصل 7) وساعد التحسس الجرثومي في تعديل التغطية الإنتانية والتأثير على سير المرض.

- يلاحظ من خلال نتائج الدراسة أن التهاب البريتوان العفوي يشكل اختلاطاً قابلاً للعلاج بشكل فعال وهو قليل التأثير على سير تشمع الكبد حيث أن أغلب المرضى تحسنوا بالعلاج بالصادات (83.8%) ومن لم يتحسن كان السبب وجود إنتان آخر مرافق أو اختلاط آخر للتشمع.
- لم يوجد ارتباط بين سبب تشمع الكبد وبين إيجابية الزرع، فبالرغم من أن الزرع كان إيجابياً بشكل أكبر من الزرع العقيم لدى مرضى تشمع الكبد الكحولي بعكس بقية أنماط التشمع التي كان فيها الزرع عقيماً بشكل غالب إلا أن نتائج هذه المقارنة لم تكن ذات أهمية إحصائية (P = 0.06)
- كذلك لم توجد علاقة إحصائية هامة بين كل من التدخين والكحول مع نتائج الزرع، فبالنسبة للتدخين لم يكن هناك تأثير على ظهور نتيجة إيجابية للزرع (P = 0.739) ولم يكن له تأثير على التعنيد الجرثومي واحتمال تعديل التغطية الإنتانية (P = 0.315)، أما الكحول فكذلك لم يؤثر تناوله على احتمال ظهور إيجابية للزرع الجرثومي لسائل الحبن (P = 0.283) كما لم يؤثر على احتمال التعنيد على العلاج التخبري (P = 0.4) ولم يكن مرتبطاً باحتمال الوفاة (P= 0.475).
- من المثير للاهتمام أن استعمال مثبطات مضخة البروتون PPI كان لها تأثير مباشر على نتيجة الزرع حيث ارتبطت بوجود زرع عقيم لدى 91.6% (11 من 12 مريض) من مستخدمي هذه الزمرة الدوائية وذلك بقيمة ذات دلالة هامة إحصائياً (P = 0.01)، أظهرت الدراسات العالمية زيادة في نسب حدوث التهاب البريتوان العفوي لدى مرضى التشمع المستخدمين لـPPI مقارنة بغير المستخدمين لهذه الزمرة الدوائية (Dever,Review article 2015)(28) ، لكن لا توجد دراسات عن ارتباط نتائج الزرع الجرثومي مع استخدام PPI، قد يكون سبب هذا الارتباط المفترض هو التغير الحادث في الفلورا الجرثومية المعوية لدى مستخدمي PPI بشكل مديد وهو ما أثبتته بعض الدراسات (Jackson, 2016)(74) ، ونظراً لكون الفلورا المعوية هي المصدر الرئيسي المحتمل للجراثيم المسؤولة عن التهاب البريتوان العفوي فإن التغير الحاصل في هذه الفلورا هو المسؤول عن تغير نتائج الزرع وكون الزرع سلبياً في أغلب الحالات، مما يشير إلى أهمية الحد من استخدام PPI لدى مرضى التشمع باستطباباته المحددة.
- لدى دراسة العلاقة بين إيجابية الزرع والتعنيد على العلاج التخبري تبين أن إيجابية الزرع ترتبط بشكل وثيق مع التعنيد على العلاج التخبري والحاجة إلى تعديل التغطية الإنتانية حيث أنه من بين 14 مريض إيجابي الزرع كان 6 مرضى (42.8%) معندين وبحاجة لتعديل التغطية بينما لم يحتج المرضى سلبيو الزرع إلى التعديل مما يشير إلى أهمية الزرع في تحديد الخيارات العلاجية للمرضى المعندين على العلاج التخبري المبدئي.
- كنتيجة جانبية للدراسة تبين أن أغلب مرضى التهاب البريتوان العفوي هم مرضى مكسوري المعاوضة الكبدية حيث أن حوالي 90% هم من تصنيف B أو C حسب تشايلد بوغ كما أن متوسط معيار MELD مرتفع أكثر من 20، كما ظهر ارتباط هام بين معيار تشايلد بوغ وبين عدد الاختلاطات الحاصلة لدى المريض، كما تبين وجود توازٍ في ارتفاع المشعرين لدى المرضى وبقيمة إحصائية هامة.

- بالنسبة للوفاة حصلت لدى 13.5% من مرضى الدراسة وهي نسبة مقبولة مقارنة بالدراسات العالمية التي وجدت نسبة وفيات ضمن الاستشفاء بلغت بين 15 و 28% (Jarcuska 2004)(75), (Poca M 2016) (76)، كما كان ارتفاع مشعرات تشايلد بوغ وMELD عوامل خطر محتملة للوفاة. كانت الوفيات مرتبطة بحدوث اختلاط آخر أو بإنتان آخر مرافق ولم تحدث وفاة بوجود التهاب بريتوان عفوي معزول لدى المريض.

الدراسة	إيجابية الزرع	الجرثوم الأشيع	التعنيد على العلاج التخبري	الوفيات
Chu CM (77)1995	%59.6	-	-	%54
Jain AP (72)1999	%81.8	Staph 44.4%	-	-
Syed VA (70)2007	%35	E.coli 42.8%	%6	%15
Zaman A (78)2011	%42.9	E coli 66.7%	-	-
Kavita 2015 (79)	%20	E coli 60%	%44	%12
M. Poca (76)2016	%44.9	-	%16.9	%28
دراستنا 2016	%40	E coli 42.9%	%20	%13.5

الجدول رقم (27) مقارنة نتائج الدراسة مع نتائج بعض الدراسات العالمية

ميزات ومعوقات الدراسة:

- تكشف الدراسة أهمية إجراء زرع لسائل الحبن لدى مرضى التهاب البريتوان العفوي قبل البدء بالعلاج التخبري.
- أظهرت الدراسة أن أشيع الجراثيم المسببة لالتهاب البريتوان العفوي في بلادنا لا تزال هي سلبيات الغرام.
- كشفت وجود تعنيد على العلاج التخبري التقليدي بنسبة 20%.
- حجم عينة الدراسة قليل قد لا يعبر بشكل كامل عن جمهرة مرضى تشمع الكبد والتهاب البريتوان العفوي.
- لم يكن هناك عينة شاهد للمقارنة وبالتالي لم نستطع دراسة عوامل الخطر المنبئة بحدوث التهاب البريتوان العفوي (مثل قيم تشايلد وMELD أو قيم البروتين الكلي في سائل الحبن أو الاستعمال المسبق للصادات الوقائية).

- لم تدرس بشكل جيد عوامل الخطر المنبئة بالوفاة غير معايير تشايلد وMELD.

الخلاصة النهائية:

- التهاب البريتوان العفوي اختلاط هام من اختلاطات تشمع الكبد يحدث غالباً لدى مرضى التشمع مكسور المعاوضة ويترافق بنسبة قليلة من الوفيات داخل المشفى.
- أشيع أشكال التهاب البريتوان العفوي هو ارتفاع عدلات السائل سلبي الزرع CNNA الذي يشكل تقريباً 60% من الحالات.
- أشيع الجراثيم المسببة لالتهاب البريتوان العفوي إيجابي الزرع في بلادنا هي سلبيات الغرام 64.3% والأشيع من بينها هي الإيشريشية الكولونية بنسبة حوالي 43%.
- العلاج التخبري فعال بنسبة حوالي 80% مع تعنيد بنسبة 20% يؤدي إلى الحاجة إلى تعديل التغطية حسب نتائج الزرع.
- لا يؤثر كل من التدخين أو الكحول على نتائج الزرع أو التعنيد على العلاج التخبري.
- يؤدي الاستخدام المسبق لمركبات مثبطات مضخة البروتون إلى تغير نتائج الزرع والحصول على زرع عقيم بنسبة أعلى مما يكون في حال عدم استعمالها.
- تترافق إيجابية الزرع الجرثومي مع نسبة عالية من التعنيد على العلاج التخبري والحاجة إلى تعديل التغطية الإنتانية.

المقترحات والتوصيات:

- إجراء دراسات أخرى على عينات أكبر من مرضى التهاب البريتوان العفوي مع عينات شاهد من مرضى تشمع الكبد للحصول على معلومات إحصائية أكثر دقة عن نتائج الزرع والتعنيد الجرثومي.
- الاستمرار حالياً بالعلاج التخبري التقليدي المتبع كون نتائجه جيدة ونسب التعنيد قليلة.
- الحد ما أمكن من استخدام مركبات مثبطات مضخة البروتون لدى مرضى تشمع الكبد وحصر استخدامها بالاستطباب المناسب لها.
- متابعة مرضى تشمع الكبد بدقة خاصة مرضى انكسار المعاوضة لاحتمال إصابتهم باختلاطات غير عرضية (كالتهاب البريتوان العفوي) والكشف عنها وعلاجها باكراً للتقليل ما أمكن من نسب الوفيات.

المراجع: references

1. Cirrhosis **:** Author: David C Wolf, MD, FACP, FACG, AGAF, FAASLD; Chief Editor: BS Anand, MD. Medscape 3/Dec /2015.
2. Diagnostic approach to the patient with cirrhosis. Up to date 21.6 ,Authors: Eric Goldberg, MD. Sanjiv Chopra, MD. Section Editor: Bruce A Runyon, MD. Deputy Editor: Anne C Travis, MD, MSc, FACG.2013.
3. Cirrhosis : a practical guide to management / edited by Samuel S. Lee, Richard Moreau, ISBN 978-1-118-27482-8. 1st edition.2015
4. Davidson, Principles and Practice of Medicine , chapter 23, 22th Edition, Elsevier Limited, ISBN-13: 978-0-7020-5035-0 .
5. Dirchwolf M, Podhorzer A, Marino M, et al. Immune dysfunction in cirrhosis: distinct cytokines phenotypes according to cirrhosis severity. *Cytokine*. 2016 Jan. 77:14-25.
6. Current , Medical Diagnosis and Treatment , chapter 16, 2013,The McGraw-Hill Companie, ISBN: 978-0-07-178183-1
7. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2003;38:518–26
8. Fontana RJ, Goodman ZD, Dienstag JL, et al. Relationship of serum fibrosis markers with liver fibrosis stage and collagen content in patients with advanced chronic hepatitis C. Hepatology 2008;47:789–98.
9. Roulot D, Czernichow S, Le Clesiau H, Costes JL, Vergnaud AC, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. J Hepatol 2008;48:606–13
10. Colombo S, Belloli L, Zaccanelli M, et al. Normal liver stiffness and its determinants in healthy blood donors. Dig Liver Dis 2011;43:231–6
11. Overview of the complications, prognosis, and management of cirrhosis. Up to date 21.6. Authors: Eric Goldberg, MD. Sanjiv Chopra, MD. Section Editor: Bruce A Runyon, MD. Deputy Editor: Anne C Travis, MD, MSc, FACG .2013
12. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK. Systematic review: the model for end-stage liver disease: should it replace Child–Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? Aliment Pharmacol Ther 2005;22:1079–89.

13. Said A, Williams J, Holden J, et al. Model for end-stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. J Hepatol 2004;40:897–903.
14. Pocket medicine (Sabatine) Pocket medicine / [edited by] Marc S. Sabatine. — Fifth edition. p. ; cm. Preceded by Pocket medicine / edited by Marc S. Sabatine. 4th ed. c2011.
15. Mayo Clinic gastroenterology and hepatology board review / editor-in-chief, Stephen C. Hauser. – 4th ed. p.; cm. Gastroenterology and hepatology board review. Includes bibliographical references and index.ISBN 978-0-19-982761-9 (alk. paper)
16. Harrison's,Principles of Internal Medicine,18th Edition. chapter 308 John Kretschmer, TheMcGraw-Hill Companies,ISBN: 978-0-07-174890-2
17. Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2006;24:935–44.
18. Yamada's Textbook of Gastroenterology, Sixth Edition. Edited by Daniel K. Podolsky, Michael Camilleri, J. Gregory Fitz, Anthony N. Kalloo, Fergus Shanahan, and Timothy C. Wang. © 2016 John Wiley & Sons, Ltd. Published 2016 by John Wiley & Sons, Ltd. Companion website: www.yamadagastro.com/textbookISBN: 9781118512067. chapter 106 Ascites and its complications: Guadalupe Garcia-Tsao.
19. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease : pathophysiology/diagnosis/management / [edited by] Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Lawrence J. Brandt.—Tenth edition. by Elsevier. Includes bibliographical references and index.ISBN 978-1-4557-4692-7 (2 volume set, hardcover : alk. paper)—ISBN 9996097102 (v. 1 : lk.paper)—ISBN 9996097161 (v. 2 : alk. paper) CHAPTER 93 Ascites and Spontaneous Bacterial Peritonitis. BRUCE A. Runyon.
20. European Association for the Study of the Liver (EASL).EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol 2010;53:397–417.
21. Ginès P, Arroyo V, Quintero E, et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites: results of a randomized study. Gastroenterology 1987;93:234–41.

22. Ginès P, Tito L, Arroyo V, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. Gastroenterology 1988;94: 1493–502.
23. Caldwell S, Hoffmann M, Lisman B, et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. Hepatology 2006;44:1039–46.
24. Arroyo V, Ginès P, Gerbes A, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. Hepatology 1996;23:164–76.
25. Salerno F, Guevara M, Bernardi M, et al. Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis. Liver Int 2010;30:937–47.
26. Fernandez-Varo G, Ros J, Cejudo-Martin P, et al. Effect of the V1a/V2-AVP receptor antagonist, Conivaptan, on renal water metabolism and systemic hemodynamics in rats with cirrhosis and ascites. J Hepatol 2003;38:755–61.
27. Decaux G. Difference in solute excretion during correction of hyponatremic patients with cirrhosis or syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone by oral vasopressin V2 receptor antagonist VPA-985. J Lab Clin Med 2001;138:18–21.
28. AP&T Alimentary Pharmacology & Therapeutics. Review article: spontaneous bacterial peritonitis-bacteriology,diagnosis,treatment,risk factors and prevention. J.B.Dever & M.Y.Shiekh.41:1116-1131.2015
29. Spontaneous Bacterial Peritonitis, Author: Thomas E Green, DO, MPH, FACOEP, FACEP; Chief Editor: Jeter (Jay) Pritchard Taylor, III, MD. Medscape.
30. Pharmacy and Theraputic Journal, spontaneous Bacterial Peritonitis, v34(4);Apr 2009.by pubmed
31. Cadranel J-P, Denis J, Pauwels A, et al. Prevalence and risk factors of bacteriuria in cirrhotic patients: A prospective case-control multicenter study in 244 patients. J Hepatol 1999; 31:464-8.
32. Fernandez J, Acevedo J, Castro M, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: A prospective study. Hepatology 2012;55:1551-61.
33. Bert F, Noussair L, Lambert-Zechovsky N, Valla D. Viridans group streptococci: an underestimated cause of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Sep. 17(9):929-33.

34. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Lahanas A, Xanthaki A, Kontou-Kastellanou C, Archimandritis AJ. Increasing frequency of Gram-positive bacteria in spontaneous bacterial peritonitis. *Liver Int*. 2005 Feb. 25(1):57-61.
35. Runyon BA, Canawati HN, Akriviadis EA. Optimization of ascitic fluid culture technique. Gastroenterology 1988;95:1351-5.
36. Runyon BA. Monomicrobial non-neutrocytic bacterascites: A variant of spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology1990; 12:710-5.
37. Runyon BA. Changing flora of bacterial infections in patients with cirrhosis. Liver Int 2010; 30:1245-6.
38. Runyon BA, AASLD Practice Guidelines Committee.Management of adult patients with ascites due to cirrhosis:An update. Hepatology 2009; 49:2087-107.
39. Runyon BA, Antillon MR, Akriviadis EA, et al. Bedside inoculation of blood culture bottles with ascitic fluid is superior to delayed inoculation in the detection of spontaneous bacterial peritonitis. J Clin Microbiol 1990;8:2811-2.
40. Akriviadis EA, Runyon BA. The value of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. Gastroenterology 1990; 98:127-33.
41. Runyon BA. Ascitic fluid bilirubin concentration as a key to the diagnosis of choleperitoneum. J Clin Gastroenterol 1987; 9:543-5.
42. Soriano G, Castellote J, Alvarez C, et al. Secondary bacterial peritonitis in cirrhosis: A retrospective study of clinical and analytical characteristics, diagnosis and management.J Hepatol 2010; 52:39-44.
43. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: A consensus document. J Hepatol 2000;32:142-53.
44. Spontaneous Bacterial Peritonitis Empiric Therapy. Medscape 2015. Author: Bruce M Lo, MD, CPE, RDMS, FACEP, FAAEM, FACHE; Chief Editor: Thomas E Herchline, MD
45. Navasa M, Follo A, Llovet J, et al. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis.Gastroenterology 1996; 111:1011-7.
46. Terg R, Cobas S, Fassio E, et al. Oral ciprofloxacin after a short course of intravenous ciprofloxacin in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis: Results of a multicenter, randomized study. J Hepatol 2000; 33:564-9.

47. Runyon BA, Canawati HN, Hoefs JC. Polymicrobial bacterascites: A unique entity in the spectrum of infected ascitic fluid. Arch Intern Med 1986; 146:2173-5.
48. .Follo A, Llovet J, Navasa M, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: Incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. Hepatology 1994; 20:1495-501.
49. Such J, Hillebrand D, Guarner C, et al. Nitric oxide in ascitic fluid is an independent predictor of renal impairment in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004;16:1-7.
50. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. N Engl J Med 1999; 341:403-9.
51. Fernandez J, Navasa M, Garcia-Pagan J, et al. Effect of intravenous albumin on systemic and hepatic hemodynamics and vasoactive neurohumoral systems in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. J Hepatol 2004; 41:384-90.
52. Fernandez J, Ruiz del Arbol L, Gomez C, et al. Norfloxacin vs. ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. Gastroenterology 2006; 131:1049-56.
53. Rolando N, Gimson A, Philpott-Howard J, et al. Infectious sequelae after endoscopic sclerotherapy of oesophageal varices: Role of antibiotic prophylaxis. J Hepatol 1993; 18:290-4.
54. Goulis J, Armonis A, Patch D, et al. Bacterial infection is ndependently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. Hepatology 1998; 27:1207-12.
55. Fernandez J, Navasa M, Planas R, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. Gastroenterology 2007; 133: 818–24.
56. Soriano G, Guarner C, Teixid_o M,et al. Selective intestinal decontamination prevents spontaneous bacterial peritonitis. Gastroenterology 1991; 100: 477–81.
57. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila FI, et al. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding (Review). Cochrane Library 2010; 9: 1–67.

58. Novella M, Sol_a R, Soriano G, et al.Continuous versus inpatient prophylaxis of the first episode of spontaneous bacterial peritonitis with norfloxacin. Hepatology 1997; 25:532–6.
59. Grang_e JD, Roulot D, Pelletier G,et al. Norfloxacin primary prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites: a double-blind randomized trial. J Hepatol 1998; 29: 430–6.
60. Pande C, Kumar A, Sarin SK. Addition of probiotics to norfloxacin does not improve efficacy in the prevention of spontaneous bacterial peritonitis: a double-blind placebo-controlled randomized-controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Jul. 24(7):831-9.
61. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsics T, Pfisterer N, Kruzik M. Nonselective ß blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 2014 Jun. 146(7):1680-90.e1
62. Ge PS, Runyon BA. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. J Hepatol 2014; 60: 643–53.
63. Runyon BA. Approach to the patient with ascites. In:Yamada T, Alpers DH, Laine L, et al, editors. Textbook ofgastroenterology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. pp 966-91.
64. Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, et al. Shortcourse vs. long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis: A randomized controlled trial of 100 patients. Gastroenterology 1991; 100:1737-42.
65. Follo A, Llovet JM, Navasa M, et al.Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. Hepatology 1994; 20: 1495–501.
66. Tandon P, Garcia-Tsao G. Renal dysfunction is the most important independent predictor of mortality in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9:260–5.
67. Khan J, Pikkarainen P, Karvonen AL,et al. Ascites: aetiology,mortality and the prevalence of spontaneous bacterial peritonitis. Scand J Gastroenterol 2009; 44: 970–4.
68. AASLD , Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: Update 2012. Practice Guideline. Bruce A.Runyon.
69. Charlton MR, Kondo M, Roberts SK, et al. Liver transplantation for cryptogenic cirrhosis. Liver Transpl Surg 1997; 3:359.

70. Syed VA et al. Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) in cirrhotic ascites: a prospective study in a tertiary care hospital, Nepal. Kathmandu Univ Med J (KUMJ). 2007 Jan- Mar;5(1):48-59
71. Sara Sheikhbahaei et al. Patterns of Antimicrobial Resistance in the Causative Organisms of Spontaneous Bacterial Peritonitis: A Single Centre, Six-Year Experience of 1981 Samples. International Journal of Hepatology 2014
72. Jain AP, Chandra LS, Gupta S, Gupta OP, Jajoo UN, Kalantri SP.Spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis with ascites.J Assoc Physicians India. 1999 Jun;47(6):619-21
73. Bibi S, Ahmed W, Arif A, Khan F, Alam SE .Clinical, laboratory and bacterial profile of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Chronic Liver Disease patients. J Coll Physicians Surg Pak. 2015 Feb;25(2):95-9
74. Proton pump inhibitors. Jackson MA et al alter the composition of the gut microbiota. Gut. 2016 May;65(5):749-56
75. Jarcuska P, Veselíny E, Orolín M, Takácová V, Hancová M. Spontaneous bacterial peritonitis in the patients with liver cirrhosis. Klin Mikrobiol Infekc Lek. 2004 Dec;10(6):265-70.
76. Poca, E. Alvarado-Tapias, M. Concepcion, C. Perez-Cameo, N. Canete, I. Gich,, C. Romero, M. Casas, E. Roman, L. Castells, V. Vargas, J. A. Carrion, C. Guarner& G. Soriano. Predictive model of mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. Aliment Pharmacol Ther. 2016 Sep;44(6):629-37
77. Chu CM[1], Chang KY, Liaw YF. Prevalence and prognostic significance of bacterascites in cirrhosis with ascites.Dig Dis Sci. 1995 Mar;40(3):561-5
78. Zaman A[1], Kareem R, Mahmood R, Hameed K, Khan EM. Frequency of microbial spectrum of spontaneous bacterial peritonitis in established cirrhosis liver. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2011 Oct-Dec;23(4):15-7.
79. Kavita Paul1, Jasmine Kaur, Harbans Lal Kazal. To Study the Incidence, Predictive Factors and Clinical Outcome of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Patients of Cirrhosis with Ascites.Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2015 Jul, Vol-9(7): OC09-OC12

80. ACP, American College of Physicians, Internal Medicine, MKSAP, Medical Knowledge Self Assesment Program,Patrick Alguire,MD, FACP.

مراجع الأشكال:

(1) الشكل: Davidson, (4), page (942)

(3+2) الشكل: Davidson, (4), page (925)

(5+4)الشكل: Cirrhosis, (3), page (40)

(6) الشكل: Cirrhosis, (3), page (54)

(7) الشكل: Cirrhosis, (3), page (65)

(8) الشكل: Davidson, (4), page (944)

(9) الشكل: Davidson, (4), page (945)

(10)الشكل: Davidson, (4), page (945)

(11)الشكل: MKSAP 16 (80), Nephrology, page (73)

(12) الشكل: Sleisenger, (19), page (1554)

(13) الشكل: Pocket Medicine, (14), Ascites.

(14)الشكل: Mayo clinic gastrology, (15), page (318)

(15) الشكل: Sleisenger, (19), page (1557)

(16)الشكل: Sleisenger, (19), page (1558)

(17) الشكل: Cirrhosis, (3), page (154)

(18)الشكل: Cirrhosis, (3), page (156)

(19)الشكل: Cirrhosis, (3), page (157)

(20) الشكل: Cirrhosis, (3), page (157)

(21) الشكل: Yamada, (18), page (2099)

(22) الشكل: Yamada, (18), page (2094)

(23) الشكل: Sleisenger, (19), page (1561)

(24) الشكل: Sleisenger, (19), page (1565)

(25) الشكل:Medscape, (29).

(26) الشكل: Sleisenger, (19), page (1566)

(27) الشكل: Sleisenger, (19), page (1560)

(28) الشكل: AP&T, (28), page (1117)

(29) الشكل: Yamada, (18), page (2101)

(30) الشكل: Sleisenger, (19), page (1568)

(31) الشكل: AASLD, (68), page (76)

(32) الشكل: AASLD, (68), page (79)

(32) الشكل: AP&T, (28), page (1125)