



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري

مستوى البروتين الارتكاسي C كمشعر إنذاري عند مرضى التهاب
البريتوان العفوي

The level of C-reactive protein as a
prognostic index in patients with Spontaneous
Bacterial Peritonitis

بحث علمي أعد لنيل شهادة الماجستير في الأمراض الباطنة

بإشراف الأستاذ الدكتور
نمير دعبول

رئاسة القسم الأستاذ الدكتور
رائد أبو حرب

إعداد الطالبة :

سماح الزعبي

الفهرس

القسم النظري:

١-لمحة تشريحية ووظيفية عن الكبد الطبيعي

٢-تشمع الكبد:

١. التعريف

٢. وبائيات

٣. التشريح المرضي

٤. الآلية الإمراضية

٥. الأسباب

٦. التظاهرات السريرية

٧. الاختلاطات

٨. العلاج

٣-البروتين الارتكاسي C

القسم العملي :

١- ملخص البحث Abstract

٢- الهدف من الدراسة

٣- تصميم الدراسة

٤- مجموعة الدراسة

٥- مكان و زمان الدراسة

٦- طريقة الدراسة

٦- النتائج

٧- المناقشة

٨- المقارنة مع الدراسات العالمية

٩- الاستنتاج

١٠- التوصيات والمقترحات

١١- المراجع

الدراسة النظرية:

أولاً- لمحة تشريحية ووظيفية عن الكبد الطبيعي³⁻¹¹

يُعد الكبد ثاني أكبر عضو بالجسم بعد الجلد، كما يُعد الغدة الأكبر حيث يزن ١٥٠٠ غ. يتوضع الكبد تحت الحجاب الحاجز في المراق الأيمن والشرسوف وجزء صغير في المراق الأيسر، وله شكل مخروطي قاعدته تتجه للأيمن وقمته تتجه للجانب الأيسر، لونه بني محمر وسطحه أملس.

ويُقسم إلى أربعة فصوص Lobes هي: الفص الكبدي الأيمن وهو الأكبر حجماً، والفص الكبدي الأيسر والفص المذنب والفص المربع.

تُقسم الفصوص إلى فصيصات Lobules ذات شكل سداسي يبلغ قطر كل منها ١ سم. ويحوي كل فصيص كبدي وريد مركزي واحد يرفد أوردة الكبد.

التروية الدموية للكبد Blood Supply of the Liver:

للکبد تروية دموية مزدوجة فريدة، تبلغ حوالي ١٥٠٠ مل/د. وتتألف من:

الشريان الكبدي Hepatic Artery: يشكّل ٣٠% من تروية الكبد ويحمل الدم المؤكسج، وينشأ من الجذع الزلاقي وينقسم إلى فرعين أيمن وأيسر قبل دخوله سرة الكبد.

وريد الباب Portal Vein: ويشكّل ٧٠% من الدم الوارد للكبد ويقوم بنقل الدم الوريدي الغني بالمنتجات الهضمية التي تمّ امتصاصها من السبيل المعدي المعوي، ويتشكّل من الوريد المساريقي العلوي الذي يتحد مع الوريد الطحالي.

الأوردة الكبدية :Hepatic Veins

عددها ثلاث أوردة: وريد كبدي أيمن و أوسط وأيسر وتصب في الوريد الأجوف السفلي.

النزح اللمفي للكبد :Lymphatic Drainage of the Liver

تصب الأوعية النازحة للكبد في العقد البابية Portal Nodes، ثم تسير الأوعية الصادرة لتصب في العقد الزلاقية Celiac Nodes.

وهناك أوعية صغيرة تنزح الباحة العارية للكبد تصب في العقد الطحالية المعثكلية ومن خلال الحجاب تنزح إلى العقد اللمفية المنصفية الخلفية.

تعصيب الكبد :Innervation

يتم بواسطة فروع ودية ولا ودية من الضفيرة الزلاقية Celiac Plexus.

النزح الصفراوي للكبد:

تُجمع الصفراء من الكبد عبر قناتين كبديتين يمين ويسرى، وتلتقيان لتشكلا القناة الكبدية المشتركة التي تتحد مع قناة الحويصل الصفراوي لتشكّل القناة الجامعة التي تصب في الوجه الأنسي للقطعة الثانية للعفج بعد مرورها برأس المعثكلة والتقاءها مع القناة الرئيسية المعثكلية.

تشمع الكبد:

التعريف: ٢١

يُعرّف تشمع الكبد بأنه استبدال للنسيج الكبدي ذو البناء الفصيصي المنتظم بنسيج مؤلف من: عقيدات تجديدية مع تليف وتندّب. ويُعتبر التشمع هو نهاية المطاف لأية آفة كبدية تصيب الكبد بشكل مزمن ومستمر.

ويعتبر تشمع الكبد في مراحله المتأخرة غير عكوس، ويكون العلاج الشافي بزرع الكبد، ولكن في المراحل الباكرة فإنّ علاج السبب المؤدّي للتشمع قد يؤدي لتحسّن وربما حتى شفاء التشمع.^{٢٠} وقد يحدث تطور الأذية الكبدية نحو التشمع خلال أسابيع لسنوات.

تعبير التشمع في اللغة الانكليزية Cirrhosis مشتق من كلمة أصلها يوناني Scirrhus وتعني اللون الأصفر الآجري الملاحظ للكبد المتمدشع عند تشريح الجثة. ويعتبر التشمع مصطلح خاص بالكبد، فلا يوجد عضو آخر يتشمع.



وبائيات: ٢٦

يكون مرضى التشمع عرضة للعديد من الاختلاطات، وقد يُنقص ذلك من متوسط العمر المتوقع بشكل ملحوظ.

تُعد الأمراض الكبدية المزمنة والتشمع مسؤولة عن ٣٥٠٠٠ حالة وفاة سنوياً في الولايات المتحدة الأمريكية، حيث تعد السبب التاسع للوفيات.

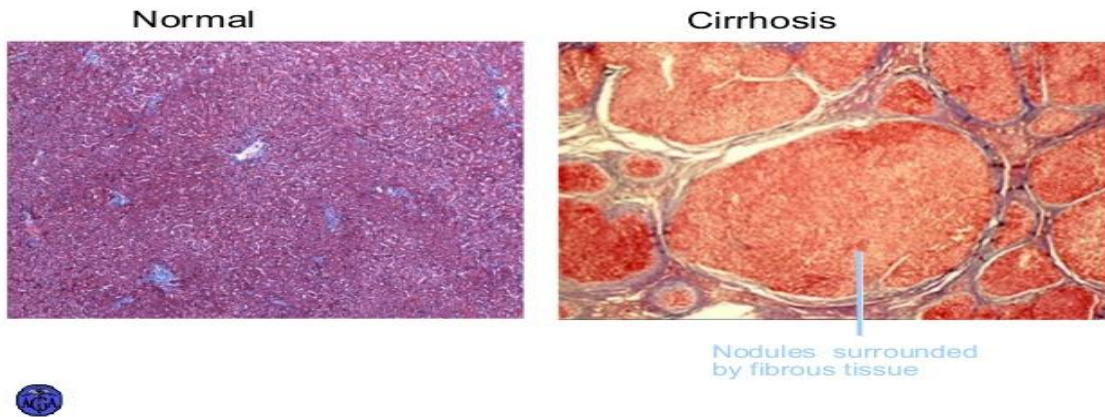
وتحدث معظم حالات الوفاة في العقدين الخامس والسادس من الحياة.

نسيجياً: ٢١-١

آفة منتشرة بكامل الكبد.

تحل العقيدات التجديدية التي تفصل بينها الحجب الليفية بشكل حلقي محل البنية الفصيصية الطبيعية.

ونشاهد ضمن هذا النسيج الليفى قنيات صفراوية حديثة التشكل وذلك لتأمين تصريف الصفراء.



الفيزيولوجيا المرضية للتشمع: 1-2-14-25

التليف الكبدي:

يتألف القالب خارج الخلوي Extracellular Matrix المحيط بالخلايا الكبدية من:

الكولاجين، خاصة الأنماط I,III,V.

بروتينات مخاطية Glycoproteins.

البروتيوغليكان Proteoglycan.

بعد أذية الخلية الكبدية وموتها تتحرر الأنزيمات الحالة من الخلايا، وتطلق السيتوكينات الموجودة في القالب خارج الخلوي ECM.

تقوم السيتوكينات وبقايا الخلايا الميتة بتفعيل خلايا كوبفر Kupffer cells الموجودة في أشباه الجيوب الكبدية، إضافة لتحريض الخلايا الالتهابية (الوحيدات والمحببات واللمفاويات). وتقوم خلايا كوبفر والخلايا الالتهابية المفعلة بإنتاج الستوكينات وعوامل نمو متنوعة، تؤدي إلى تفعيل الخلايا النجمية Stellate Cells.

الخلايا النجمية Stellate cells (كانت تعرف بخلايا ايتو Ito) هي خلايا متوضعة في المسافة ماحول أشباه الجيوب Perisinusoidal space وتقوم بإنتاج المواد خارج الخلوية ECM، وتكون هذه الخلايا في الحالة الطبيعية هاجعة ذات قطيرات دسمة قليلة بداخلها فيتامين A، وتحول لخلايا فعالة منتجة للكولاجين تحت تأثير الأذية الكبدية.

وتتراكم ألياف الكولاجين في مسافة ديس Disse (وهي المسافة بين الخلايا الكبدية وأشباه الجيوب) وتنقص ثقبوب الخلايا البطانية المبطنة لأشباه الجيوب

يؤدي ذلك لتحول النسيج الضام الرخو إلى نسيج ليفي قاسي، ويتشكّل ما يشبه الغشاء القاعدي تحت الخلايا البطانية فيحصل ما يسمى تشرين Capillarization لشبه الجيب الدموي، وبالتالي يحدث إعاقة في مرور الدم من لمعة أشباه الجيوب للخلايا الكبدية، وفرط توتروريد الباب.

أسباب تشمع الكبد: ٢٨-٤٣

التهابات الكبد الفيروسية (C أو B)

الداء الكبدى الكحولى.

تشحم الكبد غير الكحولى.

التهاب الكبد المناعى الذاتى

التشمع الصفراوى البدئى.

تشمع الكبد الصفراوى الثانوى.

التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئى.

الهيموكروماتوز وداء ويلسون.

عوز الفا-١ أنتى تريپسن.

أذية كبدية محدثة بالأدوية: مثل الميثوتركسات والأميودارون.

الأمراض الحبيومية مثل الساركويد.

إعاقة الجريان الوريدي مثل متلازمة بودكياري.

قصور القلب الأيمن المزمن.

وقد يكون مجهول السبب Cryptogenic.

التظاهرات السريرية للتشمع: 31-46-47

يقسم تطور التشمع لمرحلتين:

مرحلة المعاوضة *Compansated Cirrhosis*:

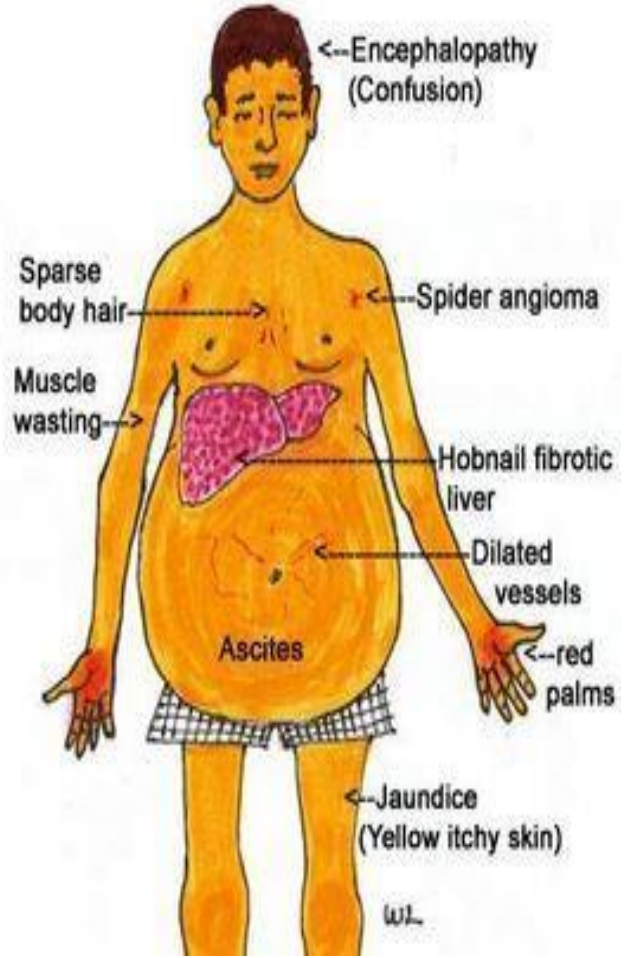
يظهر التشمع نسيجياً بوجود العقيدات التجددية والتليف، لكن دون أعراض سريرية، وقد تدوم من أشهر حتى سنوات، ويُكشف التشمع صدفة.

مرحلة انكسار المعاوضة *Decompansated*:

يكشف التشمع هنا بسبب الأعراض أو الاختلاطات، حيث تنجم عن الآليتين التاليتين: تبدلات هيموديناميكية في الكبد: إعاقة الجريان الدموي الكبدي بسبب التليف الحاصل. القصور الوظيفي للخلايا الكبدية: حيث يحدث نقص في الخلايا الكبدية الفعالة وظيفياً، وتراجع الوظائف الثلاث للخلية الكبدية:

التصنيع Synthesis - التصفية Epuration - الوظيفة الصفراوية Biliary Function.

الأعراض والعلامات العامة للتشمع: 5-27-30



التعب والوهن العام

نقص الشهية

نقص الوزن

ضيق عضلي

تظاهرات جلدية:

- العنكبوت الوعائي Spider angioma

- الحمامي الراحية Palmar erythema

- تبقرط الأصابع Clubbing

- الأظافر البيضاء

- ندرة الأشعار

- الدوران الجانبي

الركودة الصفراوية:

تحدث الركودة الصفراوية بسبب عجز الخلية الكبدية القاصرة عن إفراز الصفراء.

يؤدي ذلك لحدوث متلازمة الركودة الصفراوية Cholestasis داخل الكبد.

وتتظاهر سريراً باليرقان jaundice.

ويكون ارتفاع البيليروبين على حساب المباشر.

تشمع الكبد والأقناد:

يؤدي تشمع الكبد عند الإناث لحدوث انقطاع طمث وعقم.

وعند الذكور يؤدي لحدوث عنانة، ضمور خصيتين وعقم

ويحدث قصور الأقناد بسبب نقص المستوى المصلي لهرمون التستوسترون بسبب نقص

إنتاجه من الخصى التي ضمرت بسبب الوسط السمي، إضافة لارتفاع المستوى المصلي

للبروتين الرابط للتستوسترون SHBP .

مظهر التآنت:

تساقط الأشعار الذكورية وتوزع أشعار أنثوي، بسبب ارتفاع مستوى الاستروجين بآلتين:

تحول الأندروجين لأستروجين تحت تأثير خميرة Aromatase التي ينقص تقويضها في الكبد.

نقص تقويض الاستروجين في الكبد.

مخبرياً: 5-19-44

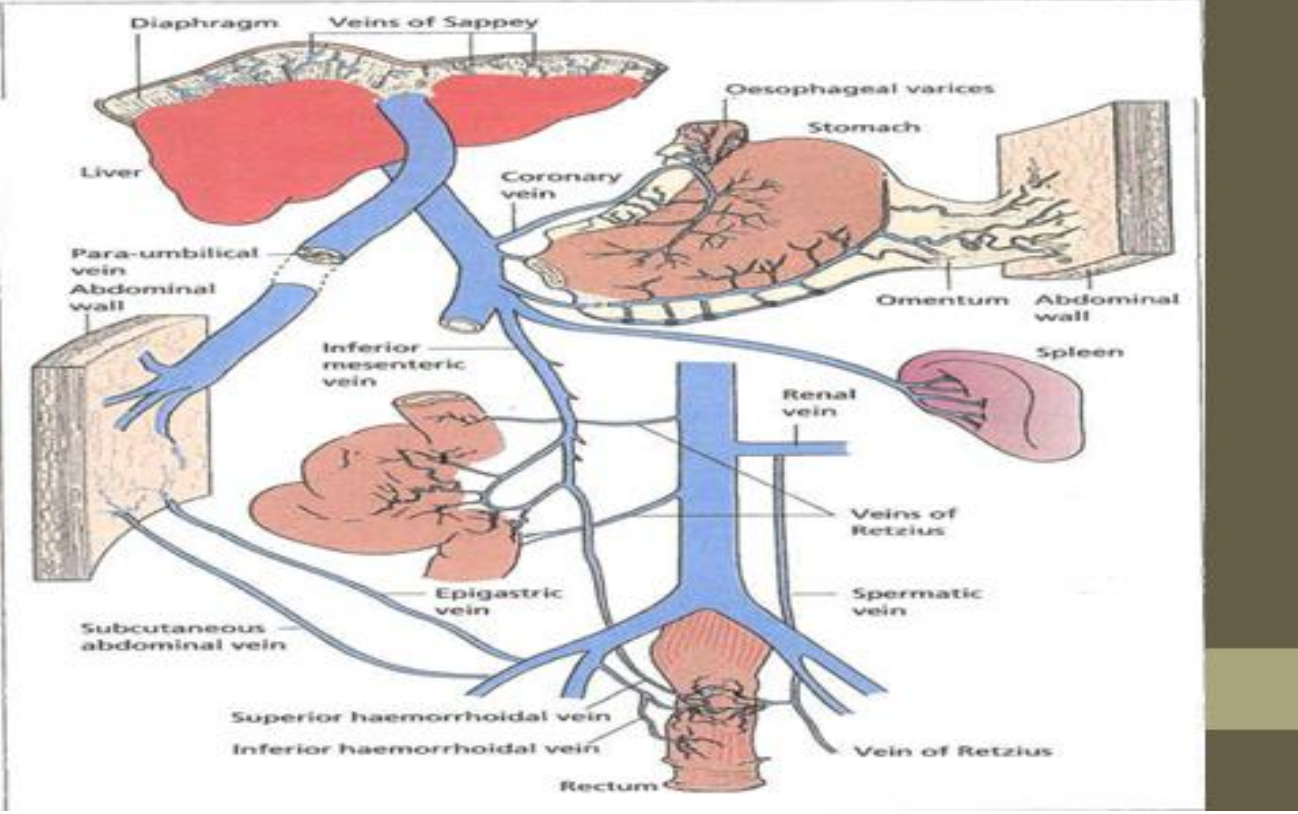
- نقص ألبومين الدم
- ارتفاع البيليروبين
- نقص عوامل التخثر التي يتم اصطناعها بالكبد :
- الفيرينوجين II- العامل V- العامل VII- العامل X: ما يؤدي لتطاول زمن النزف والINR.
- نقص الصفائح: نقص تصنيعها من النقي بسبب الوسط المسموم و/أو زيادة تخرّبها بسبب فرط الطحالية
- فقر الدم، ويحدث بعدة آليات: نقص إنتاجه من النقي، فرط طحالية، قصر عمر الكريات الحمر الوسطي، إضافة للنزف الهضمي.
- نقص سكر الدم
- خمائر الكبد: تكون طبيعية أو مرتفعة بشكل طفيف-AST أكثر ارتفاعاً

اختلاطات تشمع الكبد:

١- فرط توتر وريد الباب Portal Hypertension: 24-30

يحدث فرط توتر وريد الباب الهام سريرياً عندما يتجاوز ضغط وريد الباب ٨-١٠ مم ز (الطبيعي: ٣-٥ مم ز)، مع وجود ممال في الضغط بين جملة وريد الباب والأجوف السفلي (الجملة الجهازية) أكثر من ٥ مم ز. ويؤدي ذلك لانفتاح مفاغرات مغلقة تشريحياً ووظيفياً وعبور جزء من دم الجملة البابية إلى الأجوف السفلي عبر هذه المفاغرات

التظاهرات السريرية لفرط توتر وريد الباب:



(١) الدوران الجانبي بين الجملة البابية والجملة الجهازية:

- دوالي المري: توسعات وريدية تتوضع أسفل المري.
- دوالي قبة المعدة.
- دوالي مستقيمية: حيث تتصل الجملة البابية مع الجملة الجهازية عبر الأوردة الباسورية.
- دوران جانبي حول السرة على جدار البطن الأمامي (رأس الميدوسا Caput Medusa).

(٢) ضخامة طحال: وقد يحدث فرط طحالية.

(٣-) حبن Ascites.

٢-دوالي المري Gastroesophageal Varices: ٣٧-٤٢

إنَّ أكثر من ثلث مرضى التشمع لديهم دوالي مري عند التشخيص.
قد يحدث نزف دوالي المري عند ثلث المرضى وتتنافس بإقياء مدمى أو طحل قهوة مع تغوط زفتي، وقد يكون النزف صاعق مع اضطراب هيموديناميكي.
يتم تشخيص دوالي المري عن طريق التنظير الهضمي العلوي.
تصنف دوالي المري حسب الحجم:

- صغيرة: أصغر من ٥ ملم

- كبيرة: أكبر من ٥ ملم

✓ العلاج:

♣ الوقاية من حدوث النزف:

حاصرات بيتا اللانتيقائية: بروبرانولول Propranolol أو Nadolol: تقي من النزف الأولي بنسبة ٥٠%.

♣ عند حدوث نزف هضمي فعال:

يجب قبول المريض في المستشفى وتأمين الإنعاش اللازم، إضافة للتغطية بالصادات الحيوية وقائياً Ceftriaxone أو Norfloxacin.

وإعطاء الأدوية الفعالة وعائياً: Octreotide لتخفيض الضغط ضمن الأوعية الحشوية.

وإجراء تنظير هضمي علوي مع ربط تنظيري Endoscopic band ligation ويمكن إجراء تصليب الدوالي Sclerotherapy.

ويعد التصليب المعالجة المختارة لدوالي قاع المعدة.

٢٩: Trans jugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) <

- عند وجود نزف هضمي معند أو ناكس يتم وضع مجازة Stent بين الدوران البابي والأوردة الكبدية بهدف إنقاص الضغط في الجملة البابية عبر قنطرة الأوعية الكبدية عن طريق الوريد الوداجي TIPS.
- ويمكن إجراء ذلك عبر الجراحة التقليدية.
-

٣- الحبن Ascites: 20-36

الحبن هو التظاهرة الأكثر شيوعاً لفرط توتروريد الباب.
التظاهرات السريرية للحبن:

- كبر حجم البطن.
- ألم بطني معمم.
- قهم
- زلة تنفسية
- تشكل فتق في جدار البطن.

صفات سائل الحبن عند مريض التشمع:

- يتم إجراء بزل تشخيصي عند تطور الحبن لدى مريض تشمع الكبد.
- يكون سائل الحبن نثعي Transudate.
- لونه: أصفر قشبي رائق.
- يجرى عليه التحاليل التالية:
- تعداد الخلايا: وتكون أقل من ١٠٠ خلية/مل معظمها خلايا ابتليالية.
 - بروتين كلي: يكون أقل من ٢.٥ غ/دل.

- ألبومين: مع حساب مدرّوج الألبومين (SAAG) Serum-Ascites Albumin Gradient:
وتساوي قيمته ≤ 1.1 (نتعي Transudate).

العلاج:

- تحديد الوارد من الصوديوم: أقل ٢ غ/يوم.
- المدرات: Spironolactone ويمكن إشراك مدرعروة معه Furosemide.
- في حالات الحبن الغزير نقوم بإجراء بزل إفراغي Paracentesis مع تسريب وريدي للألبومين (٨ غ لكل لتر من الحبن) وخاصة عند تفريغ أكثر من ٤ لترات.

٤- التهاب البريتوان العفوي Spontaneous Bacterial

Peritonitis SBP

إنّ الحبن الموجود عند مرضى تشمع الكبد عقيم.

تم استخدام مصطلح التهاب البريتوان العفوي SBP لأول مرّة في العام ١٩٦٥ م، ولأنّ

العامل المسبّب للإنتان لم يكن واضحاً فتمت تسميته بالـ "عفوي"⁶.

يعرف التهاب البريتوان العفوي بأنه حدوث إنتان جرثومي للبريتوان دون وجود بؤرة إنتانية

داخل البطن⁶.

الآلية الإمراضية لحدوث التهاب البريتوان العفوي: 10-4-7-8

إنّ حدوث اضطراب في جراثيم الأمعاء وفرط التكاثر الجرثومي وانتشار أحدها خارج السبيل الهضمي هي أحد أبكر العوامل التي تقود لحدوث التهاب البريتوان العفوي SBP، وقد يسبّبه أيضاً اضطراب حركية الأمعاء إضافة لوجود نقص الهيدروكلوريدية المُحدث نتيجة لاستعمال مثبطات مضخة البروتون PPI. وتقوم الجراثيم الموجودة في لمعة الأمعاء باختراق جدار الأمعاء واستعمار العقد اللمفاوية المساريقية، ويحدث تجرثم سائل الحبن إذا تمزّقت العقد اللمفاوية الحاوية على الجراثيم بسبب التدفق والضغط العاليين المترافقين مع فرط توتروريد الباب، أو قد تدخل الجراثيم من العقد المساريقية إلى الدوران الجهازى وتنتقل من خلال الكبد لترشح عبر محفظة غلايسون Glisson's capsule ومنها إلى سائل الحبن. ولاتعد الأمعاء هي المصدر الوحيد للجراثيم المسببة للالتهاب البريتوان العفوي، حيث قد تنتقل الجراثيم من الإنتانات البولية، إنتان الدم بالمكورات الرئوية pneumococcal sepsis، التهاب النسيج الخلوي cellulitis، التهاب البلعوم والخراجات السنية، وسُميّت هذه الإنتانات بالعفوية لأنّها غير جراحية. ويعرّف التهاب البريتوان الثانوي secondary bacterial peritonitis بأنّه حدوث الإنتان بسبب قابل للعلاج الجراحي، مثل انثقاب قرحة عفجية، وتختلف العوامل الممرضة المسببة للالتهاب البريتوان الثانوي عن العوامل الممرضة المسببة للالتهاب البريتوان العفوي.

عوامل الخطورة لحدوث التهاب البريتوان العفوي SBP: 9-12

- معظم مرضى التهاب البريتوان العفوي يكون لديهم تشمّع الكبد بمرحلة متقدمة.
- تركيز البروتين الكلي في سائل الحبن أقل من ١ غ/دل.
- سوابق التهاب بريتوان عفوي.

- تركيز بيلروبين المصل أكثر من ٢.٥ ملغ/دل.
 - نزف دوالي المري.
 - سوء التغذية.
 - استعمال مثبّطات مضخة البروتون Proton Pump Inhibitors.
- إضافة لوجود مجموعة من المشعرات السريرية والمخبرية والتي بترافقها تزداد خطورة حدوث التهاب البريتوان العفوي:
- تركيز البروتين الكلي في سائل الحبن أقل من ١.٥ غ/دل مع:
 - مشعر ≥ 9 Child-Pugh score وبيلروبين المصل أكثر أو يساوي ٣ مغ/دل أو مع:
 - كرياتينين المصل أكثر أو يساوي ١.٢ مغ/دل أو تركيز الصوديوم في البلازما أقل أو يساوي ١٣٠ مك/ل.
- ويُرشح المرضى المحققين لهذه المعايير للتغطية الوقائية بالصادات.

الجراثيم المسببة للالتهاب البريتوان العفوي SBP:¹³

الجراثيم المعوية هي المسبب الأكثر شيوعاً.
على رأس سلبيات الغرام : الاشريشيا كولي E coli والكلبسيلا Klesiella.
وقد تسببه إيجابيات الغرام وخاصة العقديات.

التظاهرات السريرية للالتهاب البريتوان العفوي:¹⁶

تكون أعراض وعلامات التهاب البريتوان العفوي مختلة، وخاصة بالمقارنة مع التهاب البريتوان الثانوي.

يمنع الحبن، الذي يفصل بين الوريقتين الحشوية والجدرية للبريتوان، من تطوّر صمل البطن.

- ♦ الترفع الحروري: هو التظاهرة الأكثر شيوعاً للالتهاب البريتوان العفوي، ويجب الانتباه إلى أنّ مرضى تشمع الكبد المتقدم لديهم انخفاض طفيف في الحرارة، لذلك يجب تحري السبب عند تجاوز الحرارة 37.8°C
 - ♦ الألم أو المضض البطني: يكون معمّم ومستمر.
 - ♦ تبدّلات الحالة العقلية.
- قد يتظاهر باضطراب وظائف الكلية، ارتفاع الكريات البيض، أو الحمّاض.
- قد يكون لاعرضي عند حوالي ١٣% من المرضى.

التشخيص: 17-22

يوضع التشخيص المؤكّد للالتهاب البريتوان العفوي بإجراء بزل حبن، حيث يجب إجراء بزل حبن تشخيصي عند كل مرضى تشمع الكبد المقبولين في المستشفى وإجراء التحاليل على سائل الحبن لتحري SBP.

يشخّص التهاب البريتوان العفوي عند وجود أكثر من ٢٥٠ كرية بيضاء عديدة النوى في الملم ٣ من سائل الحبن.

يجب إجراء تلوين غرام وزرع سائل الحبن.

يجب البدء بالعلاج التجريبي لالتهاب البريتوان العفوي باكراً ما أمكن، فعند وجود الترفع الحروري، الألم أو المضض البطني، أو تبدلات الحالة العقلية يجب البدء بالعلاج مباشرة بعد بزل سائل الحبن وأخذ عينات من الدم والبول للفحص المباشر والزرع والتحسس. ومن المنطقي الانتظار حتى ظهور نتائج التحاليل المخبرية على سائل الحبن عند غياب هذه الموجودات، ولكن يجب ألا تطول مدة الانتظار أكثر من ساعة إلى أربع ساعات من بزل سائل الحبن.

يُكشف لدى بعض المرضى تجرثم في سائل الحبن قبل ارتفاع تعداد العدلات، وهنا يُعالج المريض إذا كان عرضي، وإذا كان غير عرضي تتم إعادة التقييم ببزل سائل الحبن والبدء بالعلاج عندما يصبح تعداد العدلات أكثر أو يساوي ٢٥٠ خلية/ملم³.²⁷

يجب قبول المريض في المستشفى حيث يتم إعطاء الصادات وريدياً Cefotaxim (سيفالو سبورين من الجيل الثالث) بجرعة ٢ غرام كل ثماني ساعات وريدياً لمدة ٥ أيام، حيث أنّ هذه الجرعة بهذا التواتر تنتج تراكيز مناسبة من الصاد الحيوي في سائل الحبن. ويمكن استخدام جرعات أقل أو بتواتر أقل وخاصّة عند وجود اضطراب بالوظيفة الكلوية. ويتم تعديل التغطية الإنتانية حسب نتائج الزرع والتحسس الجرثومي.

يُستخدم الليفوفلووكساسين Levofloxacin (فلوركينولون) عند وجود حساسية للبنسلينات عند المريض، على الرغم من أنّ نفوذه لسائل الحبن أقل من Cefotaxim، ولكن يجب عدم استخدام الكينولونات في علاج التهاب البريتوان العفوي SBP إذا كان المريض يستخدمها بشكل مسبق للوقاية، كما يجب تجنّب الصادات المؤثرة على وظيفة الكلية.

مع ضرورة إعطاء الألبومين في اليومين الأول والثالث للوقاية من المتلازمة الكبدية الكلوية.

الوقاية: 18-33-36

- إعطاء Ceftriaxone لمدة أسبوع عند مرضى نزف دوالي المري.
- إعطاء Norfloxacin مدى الحياة عند المرضى الذين حدث لديهم التهاب بريتوان عفوي.

٥- المتلازمة الكبدية الكلوية HepatoRenal Syndrome: ٢٠-٣٤

- قصور كلوي وظيفي بسبب نقص الصبيب الدموي الكلوي يحدث عند مرضى تشمع الكبد المتقدم.
- ٤-١٠% من مرضى الحبن الغزير تتطوّل لديهم المتلازمة الكبدية الكلوية.

• تتظاهر بما يلي:

- شح في الصادر البولي.
- ترقي أرقام اليوريا والكرياتينين
- نقص صوديوم تمدي.

• العوامل المطلقة:

- النزف الهضمي
- الإنتان
- الإدرار الشديد

- بزل الحبن بكميات كبيرة دون تعويض الألبومين
- قد تحدث في المراحل المتقدمة من تشمع الكبد دون وجود سبب واضح.

• أنماط HRS:

- النمط الأول *Type I*: يحدث فيه ترقى سريع للقصور الكلوي مع تضاعف أرقام الكرياتينين خلال مدة قصيرة، أقل من أسبوعين.
- النمط الثاني *Type II*: يكون القصور الكلوي معتدل الشدة، مترقى وبطيء السير.

• التشخيص:

- $\text{Creatinine} < 1.5$ ملغ/دل أو التصفية الكلوية > 40 مل/د - الصادر البولي > 500 مل/يوم
- مع عدم وجود سبب آخر يفسر اضطراب وظيفة الكلية: مثل الصدمة أو استخدام أدوية سامة للكلية أو أذية برانشيمية كلوية.

• العلاج:

- يعتمد العلاج على ملء السرير الوعائي:
- حيث يتم تسريب الألبومين وريدياً
- ويمكن أن يحسن إعطاء midodrine (مقبّض للأوعية الدموية) و octreotide مع الألبومين من وظيفة الكلية.
- والمعالجة الأساسية هي زرع الكبد.

• الإنذار:

سيء، حيث تبلغ نسبة الوفيات في النمط الأول ٨٠% خلال أسبوعين.

٦- الاعتلال الدماغي الكبدي Hepatic Encephalopathy³⁵⁻⁴⁰

• اعتلال دماغي وظيفي ناجم عن قصور الخلية الكبدية مع وجود شنت بابي جهازية.

• الآلية الإمراضية:

ينجم الاعتلال الدماغي الكبدي عن عبور مواد سامة للجملعة العصبية المركزية

➤ إما مباشرة للدوران الجهازية عبر الشنت البابي الجهازية

➤ أو تعبر دون أن يتم استقلالها وتصفيها من قبل الكبد بسبب قصور الخلية الكبدية.

وأهم هذه المواد:

♦ الأمونيا Ammoniae:

تنجم عن استقلاب البروتينات في لمعة الكولون بوساطة الفلورا المعوية حيث تمتص في

الكولون وترسل للكبد فيحولها إلى بولة Urea وتطرح عن طريق الكلية، تضطرب هذه

الآلية في الكبد المتشمع، وتصل الأمونيا السامة للدوران الجهازية ومنه للدماغ.

♦ (Gamma AminoButyric Acid) GABA:

ناقل عصبي مثبط - يصنع في السبيل الهضمي - ويتم تصفيه في الخلايا

الكبدية الطبيعية و يصل للدوران الجهازية بالآليات السابقة.

• العوامل المؤهبة لحدوث الاعتلال الدماغي الكبدي:

- التجفاف
- النزف الهضمي
- الإنتانات
- اضطرابات الشوارد مثل نقص البوتاسيوم
- الإمساك
- زيادة الوارد البروتيني
- أدوية: مثل البنزوديازيبينات
- مفاغرة جراحية بابية جهازية
- كارسينوما الخلية الكبدية.

• التظاهرات السريرية:

♣ الدرجة ٠ (Grade0): غير واضحة سريرياً، لكن يوجد تبدلات خفيفة بالذاكرة

والتركيز

♣ الدرجة ١ (Grade1): اضطراب نوم - نقص تركيز - هياج اضطرابات نفسية -

بطءة فكرية.

♣ الدرجة ٢ (Grade2): نعاس - خمول - تبدلات نفسية واضحة - تصرفات غير

مناسبة - عدم توجه للزمان خاصة.

♣ الدرجة ٣ (Grade3): نيام - عدم توجه للزمان والمكان - نساوة - تخطيط واضح.

♣ الدرجة ٤ (Grade4): سبات coma مع/دون استجابة للتنبيه الألي.

• إضافة لوجود الرجفان الخافق.

الرجفان الخافق:

- له مركبتين غير متساويتين:
فقد مقوية مفاجئ في مجموعة عضلية بحالة فرط مقوية
و عود مقوية بطيء
- يتصف بأنه:
ثنائي الجانب – غير متناظر – بتواتر ٢-٣ حركات في الثانية
- يكشف سريرياً:
مد الطرفين العلويين بحالة فرط بسط مع مبالغة الأصابع

• تشخيص الاعتلال الدماغي الكبدي:

- يعتبر سريري بالدرجة الأولى
- ارتفاع عيار الأمونيا
- نفي الأسباب الأخرى للتظاهرات العصبية

• العلاج:

- علاج أو تجنب المؤهبات.
- اللاكتولوز Lactulose: وهو سكر غير قابل للامتصاص، يقوم بتسريع عبور الأمونيا ويساهم في إنقاص إنتاجها.
- إعطاء صادات عن طريق الفم غير قابلة للامتصاص Neomycin: تنقص الجراثيم المنتجة للأمونيا.

٧- كارسينوما الخلية الكبدية Hepatocellular Carcinoma HCC ٤١-٣٨

تعتبر كارسينوما الخلية الكبدية السبب السبب الثالث للوفيات المرتبطة بالسرطان عالمياً، وتحدث ٨٠% من HCC على أرضية كبد متشمع.
عوامل الخطورة لحدوث HCC:

- ذكر
- التهاب كبد B أو C
- الكحول
- عوز a1 أنتي تريبسين
- الهيموكروماتوز
- يعتبر الايكو هو وسيلة المسح الأكثر شيوعاً: ويعاد كل ٦ أشهر إذا كان طبيعياً عند البدء.

٤٥-٣٩ : إنذار تشمع الكبد Prognosis

• مشعر CHILD-PUGH Score :

Category	1	2	3
Bilirubin (mg/dL)	< 2	2-3	> 3
Albumin (g/dL)	> 3.5	2.8-3.5	< 2.8
INR	< 1.7	1.7- 2.3	> 2.3
Ascites	Absent	Mild	Moderate
Encephalopathy	0	1-2	3-4

- Class A: 5-6** ➡ Well-compensated disease
- Class B: 7-9** ➡ Significant Functional compromise
- Class C 10-15** ➡ Decompensated disease

مشعر (Model Gor End-Stage Liver Disease) Meld

يتم الحصول على رقم مشعر Meld من خلال معادلة يدخل فيها

Creatinine - INR - Bilirubin

- يفيد في ترتيب المرضى من حيث الأولوية لزرع الكبد.

- لا يطبق على من أعمارهم دون ١٢ عام

Meld Score =

$$10 * ((0.957 * \ln(\text{Creatinine}/88.4)) + (0.378 * \ln(\text{Bilirubin}/17.1)) + (1.12 * \ln(\text{INR}))) + 6.4$$

٣١-٣٢ . علاج تشمع الكبد:

لا يوجد علاج فعال للتليف الكبدي والتشمع في المراحل المتقدمة.

- علاج السبب المؤدي للتشمع
- تجنب العوامل المؤذية للكبد مثل استهلاك الكحول.
- علاج الاختلاطات
- زرع الكبد.

يُعد البروتين الارتكاسي C المصل من بروتينات الطور الحاد تم اكتشافه عام ١٩٣٠ من قبل Tillett و Francis.

وسمي بهذا الاسم لأن تحديده تم بداية كبروتين موجود في مصل المرضى المصابين بالتهاب حاد والذي يتفاعل مع عديد السكريد C للمكورات الرئوية. يقوم دوره الفيزيولوجي على الارتباط بالفوسفوكولين الموجود على سطح الخلايا الميتة وبعض أنواع الجراثيم فيقوم بتفعيل المتمة وله دور في إفراز الستوكينات، ويزيد بلعمة الكريات البيض.

ومع أنه لم يتم التعرف على الآلية الدقيقة لعمل CRP ضمن الجسم خلال الالتهاب، إلا أن هناك دلائل عديدة تشير لدور CRP في التعرف على وإزالة العوامل الممرضة وربما أيضاً المواد السامة الداخلية الناجمة عن الأنسجة المتضررة بمساعدة المناعة الخلطية والخلوية⁵³. حيث يبدأ بالارتفاع خلال ٦ ساعات ويصل للذروة خلال ٤٨ ساعة، ونصف عمره ثابت. وتزداد قيمته بالمصل بسرعة كاستجابة للإنتان، الاحتشاء، الرض، والحالات الالتهابية. كما أن مستوياته الطبيعية في المصل تساعد في نفي الإنتان أو الالتهاب. وتعد قياساته المتتالية أكثر دقة في تقييم الاستجابة للعلاج.⁵⁴

لذا فإن للبروتين الارتكاسي C دور في توجيه تشخيص وعلاج عدد كبير من الحالات الالتهابية كالإنتانات، الأمراض المناعية الذاتية، وأمراض الأوعية الإكليلية. يصنع البروتين الارتكاسي C بشكل أساسي في الكبد كاستجابة للعديد من السيتوكينات الالتهابية، ولأن نصف عمره ثابت، فإن المحدد الأهم في مستوى البروتين الارتكاسي C هو معدل إنتاجه من الكبد.

وبينت دراسة بارك Park et al⁵² أنّ مستوى CRP المصل يزداد حتى عند مرضى تشمّع الكبد على الرغم من وجود اضطراب في وظيفة الكبد، ولكن كلّما كانت شدة المرض الكبدي أكبر، كلّما كان ارتفاع CRP المصل استجابة للإنتان بالاشيريشيا كولي أقل. وذلك يشكّل صعوبة في تفسير قيم البروتين الارتكاسي C عند هؤلاء المرضى. لذا، فإنّ أهميّة البروتين الارتكاسي C عند مرضى تشمّع الكبد لم تُحدّد بشكل واضح حتى الآن. يمكن إجراء تحليل البروتين الارتكاسي C في أغلب المخابر بتكلفة مقبولة، ما يجعله ملائماً لتشخيص الإنتانات وتقييم الاستجابة على العلاج بالصادات الحيوية.

القسم العملي

ملخص البحث:

خلفية وهدف البحث:

هدف هذه الرسالة تحديد الأهمية السريرية للبروتين الارتكاسي C عند القبول عند مرضى التهاب البريتوان العفوي (SBP).

مواد وطرائق البحث:

تم تقييم العلاقة بين مستوى CRP المصل عند القبول والاستجابة على العلاج. اعتمدنا في إعداد هذه الدراسة على نمط الدراسة الحشدية المستقبلية Prospective cohort study، و كانت الجمهرة هي مرضى التهاب البريتوان العفوي، حيث تمت مراقبة الاستجابة على العلاج عند ٩٤ مريض (٦٠ مريض ذكرو ٣٤ مريضة أنثى) مشخص لديهم التهاب بريتوان عفوي قبلوا في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين في الفترة الممتدة ما بين شهر حزيران ٢٠١٦ حتى شهر حزيران ٢٠١٧م، حيث تمّ جمع بيانات عن المرضى كالاسم والعمر والجنس و أسباب تشمّع الكبد وعدد الكريات البيض متعددة النوى في سائل الحبن وقيمة CRP المصل عند القبول، إضافة لتحديد إنذار التشمّع وفق مشعر Child-Pugh و مشعر MELD، وتمت تحديد الاستجابة على العلاج ونسبة الوفيات عند المرضى.

النتائج:

بعد الدراسة الإحصائية بحسب الاختبار المناسب Chi Square test كانت القيمة الاحتمالية P-Value ٠.٠٠٥٩. وهذه القيمة معنوية عند مستوى ثقة ٩٥%، وبذلك نستنتج أنّ ارتفاع CRP المصل عند القبول يترافق مع إنذار أسوأ عند مرضى التهاب البريتوان العفوي.

الاستنتاج:

وجدت هذه الدراسة أنّ ارتفاع مستوى CRP المصل عند القبول يترافق مع استجابة أقل على العلاج ونسبة وفيات أعلى عند مرضى التهاب البريتوان العفوي.

Abstract:

Background/Aims:

The aim of this study is to evaluate the clinical implications of CRP at presentation in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis (SBP).

Methods:

The relationship between serum CRP at presentation and the result of the treatment was assessed.

This was a Prospective cohort study of 94 patients (60 males and 34 females) diagnosed with SBP in Al Asaad and Al Moasat Hospitals between June 2016 and June 2017. Information were collected regarding patient's name, age, sex, causes of cirrhosis, number of PMN in ascites fluid and serum CRP at presentation, in addition to calculate Meld score and Child-Pugh score. Response to antibiotics and death were observed

Results:

After appropriate test (Chi Square test) P-Value was 0.0059 (CI 95%), so we conclude that high serum CRP level at presentation is related to bad prognosis in patients with SBP.

Conclusion:

This study found that serum CRP level at presentation is related to a lower response rate to antibiotics, a higher mortality rate in patients with SBP.

مخطط البحث:

أهمية البحث وخلفيته:

يمكن إجراء تحليل البروتين الارتكاسي C في أغلب المخابر بتكلفة مقبولة، ما يجعله ملائماً لتشخيص الإنتانات وتقييم الاستجابة على العلاج بالصادات الحيوية. يصنع البروتين الارتكاسي C بشكل أساسي في الكبد كاستجابة للعديد من السيتوكينات الالتهابية، ولأن نصف عمره ثابت، فإن المحدد الأهم في مستوى البروتين الارتكاسي C هو معدل إنتاجه من الكبد.

عند مرضى تشمع الكبد يقل إنتاج البروتين الارتكاسي C كاستجابة للإنتانات، ما يشكل صعوبة في تفسير قيم البروتين الارتكاسي C عند هؤلاء المرضى. لذا، فإن أهمية البروتين الارتكاسي C عند مرضى تشمع الكبد لم تُحدد بشكل واضح حتى الآن.

إن التهاب البريتوان العفوي (SBP) Spontaneous Bacterial Peritonitis هو السبب الإنتاني الأكثر شيوعاً المسبب للاستشفاء عند مرضى تشمع الكبد، حيث تبلغ نسبته ٩% من المرضى، و ٢٥% من مجمل الإنتانات.

ويحمل نسبة وفيات حوالي ٢٠% من المرضى.

ويطوّر حوالي ١٠% من مرضى تشمع الكبد مع حبن التهاب بريتوان عفوي خلال سنة. وتعد الحرارة والألم أو المضض البطني إضافة لتبدلات الحالة العقلية هي التظاهرات الأكثر شيوعاً عند مرضى التهاب البريتوان العفوي.

وقد يقتصر التظاهر عند بعض المرضى على ارتفاع الكريات البيض أو الحمض أو تدهور في الوظائف الكلوية، وتبقى نسبة من المرضى تبلغ حوالي ١٣% دون تظاهرات واضحة موجهة

للإنتان، لذا يتوجب بزل الحبن عند مرضى تشمع الكبد المقبولين في المستشفى، وإجراء التحاليل على سائل الحبن لتأكيد أو نفي وجود التهاب البريتوان العفوي لديهم. ويشخص التهاب البريتوان العفوي بوجود أكثر من ٢٥٠ من الكريات البيضاء متعددة النوى في الملم^٣ من سائل الحبن، بعد نفي الإنتان داخل البطن أو الجراحة. وبعد التشخيص يعالج المرضى بالصادات الحيوية حيث يُعطى Cefotaxim وهو سيفالوسبورين من الجيل الثالث حقناً وريدياً بجرعة ٢ غ كل ٨ ساعات لمدة خمسة أيام، إضافة لإعطاء الألبومين وريدياً بجرعة ١.٥ غ لكل كغ من وزن جسم المريض عند التشخيص ثم يُعطى ١ غ لكل كغ من وزن جسم المريض في اليوم الثالث للوقاية من حدوث المتلازمة الكبدية الكلوية. وتُعد الجراثيم المعوية هي العضويات الأشيع المسببة للإنتان وعلى رأس الجراثيم سلبية الغرام المسببة لالتهاب البريتوان العفوي هي الإشريشيا كولي E.Coli والكلبسيلا Klebsiella، وقد تسببه إيجابيات الغرام وخاصة العقديات.

هدف البحث :

تحديد أهمية قيمة البروتين الارتكاسي C في تحديد الاستجابة على العلاج والإنذار عند مرضى تشمع الكبد الذين تم تشخيص التهاب بریتوان عفوي لديهم.

الفرضية البحثية :

يُفترض أن تترافق المستويات المرتفعة من البروتين الارتكاسي C مع نسبة استجابة أقل على الصادات الحيوية، إضافة لنسبة وفيات أكثر.

السؤال البحثي :

هل يمكن الاعتماد على مستوى البروتين الارتكاسي C كمشعر إنذاري عند مرضى التهاب البريتوان العفوي؟

تصميم الدراسة :

دراسة حشدية مستقبلية prospective cohort study .

مكان الدراسة :

مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين بدمشق .

زمن الدراسة :

امتدت 12 شهر من حزيران ٢٠١٦ حتى ٢٠١٧ م.

طرق الدراسة:

مراحل العمل :

بعد قبول مرضى تشمّع الكبد مع حبن وتأكيد تشخيص التهاب البريتوان العفوي لديهم بمعايرة الكريات البيض عديدة النوى في سائل الحبن. وقياس مستويات البروتين الارتكاسي C عند القبول.

وتم تقييم شدة المرض الكبدي لكل مريض وفقاً لتصنيف Child-Pugh، وحساب مشعر MELD(The Model for End-Stage Liver Disease).

واعتبار قيمة البروتين الارتكاسي C ٥ ملغ/ل هي الحد الفاصل حيث قُسم المرضى لمجموعتين: مجموعة مشخص لديهم التهاب بریتوان عفوي مع قيمة CRP < ٥ ملغ/ل عند القبول. والمجموعة الثانية: المرضى المشخص لديهم التهاب بریتوان عفوي مع قيمة CRP ≥ ٥ ملغ/ل عند القبول.

وتم متابعة المرضى بحيث يتم تقييم الاستجابة على العلاج ومراقبة الحالة السريرية للمرضى وحصوله القبول المشفوي.

معايير الإشتمال :

مرضى تشمع الكبد المشخص لديهم التهاب بریتوان عفوي.

معايير الاستبعاد :

المرضى المشخص لهم سرطان خلية كبدية أو في مرحلة الدراسة.

المرضى المشخص لديهم أورام أخرى خارج كبدية.

المرضى الذين لديهم إنتانات أخرى.

المرضى المشخص لديهم أمراض التهابية مزمنة.

المرضى الموضوعين على علاج وقائي بالصادات الحيوية.

التهاب الكبد المناعي الذاتي.

الدراسة الإحصائية :

تم إجراء الدراسة الإحصائية من خلال برنامج spss وتم اعتبار جميع قيم p الأقل من 0.05 ذات قيمة إحصائية بالنسبة للمتغيرات الكمية وحساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري، ثم تم استخدام الاختبار t .

أما بالنسبة للمتغيرات الكيفية فتم حساب النسبة المئوية واستخدام اختبار كاي مربع χ^2 - square .

كما تم الاستعانة بخبير احصائي لإنجاز الحسابات اللازمة.

الاستبيان :

سوف يتم توزيع الاستبيان التالي على المرضى :

اسم المريض :	
جنس المريض :	
عمر المريض :	
رقم الاضبارة :	
سبب تشمع الكبد	
مستوى CRP عند القبول مغ/دل	
تعداد الكريات البيض بالدم :	
عدد الكريات البيض متعددة النوى في سائل الحبن	
البيلروبين الكلي:	
مستوى الألبومين:	
زمن البروثرومين والINR:	
وجود الاعتلال الدماغي الكبدي:	
الكرياتينين:	
وجود سرطان خلية كبدية	
وجود خباثات أخرى خارج كبدية	
وجود أمراض التهابية مزمنة	
وجود إنتانات أخرى	
هل المريض موضوع على علاج وقائي بالصادات	
الحصيلة :	تحسن ☐ مقاومة على العلاج ☐ وفاة ☐

حساب مشعر Child-Pugh و مشعر MELD.

الموافقة المستنيرة :

نحن بصدد إجراء بحث علمي عن مستوى البروتين الارتكاسي C ودوره في التنبؤ بالاستجابة على العلاج عند مرضى تشمع الكبد المشخص لديهم التهاب بريتوان عفوي ندعوكم للمشاركة في هذا البحث ولكم مطلق الحرية بالقبول أو رفض المشاركة .

قبل الموافقة و التوقيع نرجو منكم قراءة ما يلي :

سوف يتم الاطلاع على بعض المعلومات عن ملفكم الطبي من قبل الأطباء و الباحثين المشاركين في هذه الدراسة ، وذلك بعلم إدارة المستشفى ولن يتم نشر أي معلومات ذات طابع شخصي .

وفي حال الموافقة على الدخول في هذه الدراسة سيتم متابعة حالتكم وإجراء بعض التحاليل والاستقصاءات الطبية .

إن عدم الموافقة من قبلكم على الدخول في هذه الدراسة لن يؤثر على تدبير المرض خلال فترة إقامتكم بالمستشفى ، وسيتم اعتماد الخطة المتبعة تقليدياً .

علماً أن مشاركتكم بهذه الدراسة لن تعرضكم لأي مخاطر، حيث سنقوم بإجراء تحليل مخبري سريع و مجاني .

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه ، وكانت لدي الفرصة لأطرح الأسئلة ، وحصلت على إجابات مقنعة لذلك أعلن موافقتي على الدخول بهذه الدراسة .

اسم المشترك :

توقيع المشترك :

نتائج الدراسة:

تشمل هذه الدراسة العملية إحصاءات وصفية (شرح وصفي) لكل المتغيرات التي دخلت في الدراسة، فيما تحتوي أيضاً دراسة إحصائية استدلالية تتمثل بالمقارنات وبالاختبارات والدلالات الإحصائية وذلك باستخدام برنامج التحليل الإحصائي (SPSS v.22).

وصف عينة البحث:

بلغ عدد المرضى في عينة البحث (٩٤) مريضاً من الجنسين تتراوح أعمارهم بين ١٨ و ٨٣ سنة.

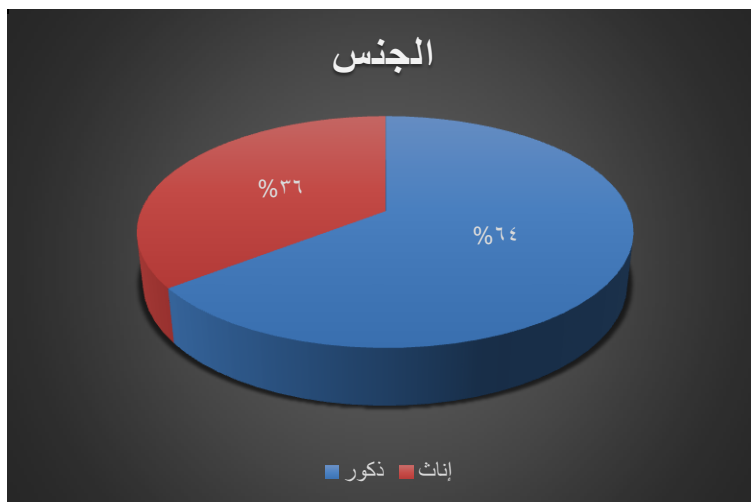
١. توزع مرضى العينة حسب الجنس:

جدول (١) يبين فيه توزع العينة حسب الجنس:

النسبة المئوية	العدد	الجنس
٦٤%	٦٠	ذكور
٣٦%	٣٤	إناث
١٠٠%	٩٤	المجموع

يتبين من خلال الجدول السابق أن عدد أفراد عينة البحث من المرضى الذكور قد بلغ (٦٠) مريضاً بنسبة مئوية قدرها (٦٤%)، وأن عدد أفراد عينة البحث من المرضى الإناث قد بلغ (٣٤) مريضة بنسبة مئوية قدرها (٣٦%).

والشكل البياني التالي يوضح توزيع مرضى العينة حسب الجنس :



مخطط (١).

٢. توزيع مرضى العينة حسب العمر:

جدول (٢) يبيّن المتوسط والانحراف لعمر المرضى:

القيمة العليا	القيمة الصغرى	الانحراف المعياري	المتوسط	العمر
٨٣ سنة	١٩ سنة	١٤ سنة	٥٣ سنة	

نلاحظ أنّ العمر الوسطي للمرضى بلغ (14 ± 53) سنة.

٣. توزع مرضى العينة حسب سبب تشمّع الكبد:

جدول (٣) يبيّن عدد ونسبة أسباب التشمّع لدى مرضى الدراسة:

سبب التشمّع	العدد	النسبة المئوية
HBV	٢١	%٢٢.٣
HCV	١١	%١١.٧
NASH	٣	%٣.١
تشمّع صفراوي	٦	%٦.٣
خثار وريد باب	٢	%٢.١
سبب كحولي	١٠	%١٠.٥
هيموكروماتوز	٢	%٢.١
مجهول السبب	٣٥	%٣٧.٢
داء ويلسون	٢	%٢.١
كبد قلبية	١	%١.٠٦
بود كياري	١	%١.٠٦

نلاحظ من الجدول السابق أنّ التهاب الكبد B هو السبب الأشيع لتشمّع الكبد عند مرضى عينة البحث بنسبة %٢٢.٣، يليه التهاب الكبد C بنسبة %١١.٧، ويليه تشمّع الكبد بسبب الكحول بنسبة %١٠.٥، بينما يبقى تشمّع الكبد مجهول السبب عند %٣٧.٢ من مرضى عينة البحث.

٤. توزع مرضى العينة حسب رقم CRP المصل عند القبول:

جدول (٤) يبيّن المتوسط والانحراف المعياري ل CRP عند القبول:

القيمة العليا	القيمة الصغرى	الانحراف المعياري	المتوسط	CRP عند القبول (ملغ/ل)
٢٠	٠	٤.٩	٦.٣	

نلاحظ من الجدول السابق أنّ متوسط قيمة CRP المصل عند القبول عند مرضى عينة البحث عند القبول بلغ 6.3 ± 4.9 ملغ/ل، وكانت القيمة الصغرى ٠ ملغ/ل بينما بلغت القيمة العظمى ٢٠ ملغ/ل.

٥. توزع مرضى العينة حسب تعداد الكريات البيض بالدم :

جدول (٥) يبيّن المتوسط والانحراف المعياري ل WBC بالدم.

القيمة العليا	القيمة الصغرى	الانحراف المعياري	المتوسط	WBC
٢٨٠٠٠	١٣٠٠	٥١٩٤	٨٧٣٢	

٦. توزع مرضى العينة حسب عدد الكريات البيض متعددة النوى في سائل الحبن:

جدول (٦) يبين المتوسط والانحراف المعياري ل PMN في سائل الحبن.

القيمة العليا	القيمة الصغرى	الانحراف المعياري	المتوسط	PMN كرية/ملم ^٣
١٠٠٠٠	٢٦٠	١٧٢٨	١٣٧٢.٢	

٧. توزع مرضى العينة حسب قيمة بيليروبين المصل :

جدول (٧) يبين المتوسط والانحراف المعياري ل البيليروبين الكلي.

القيمة العليا	القيمة الصغرى	الانحراف المعياري	المتوسط	البيليروبين الكلي مغ/دل
٢٢	٠.٤	٤.٤	٣.٧	

٨. توزع مرضى العينة حسب قيمة ألبومين المصل :

جدول (٨) يبين المتوسط والانحراف المعياري ل الألبومين.

القيمة العليا	القيمة الصغرى	الانحراف المعياري	المتوسط	الألبومين غ/دل
٥	١	٠.٦	٢.٧	

٩. توزع مرضى العينة حسب قيمة كرياتينين المصل :

جدول (٩) يبين المتوسط والانحراف المعياري لـ الكرياتينين.

القيمة العليا	القيمة الصغرى	الانحراف المعياري	المتوسط	الكرياتينين مغ/دل
١٠	٠.٥	١.٢	١.٣	

١٠. توزع مرضى العينة حسب قيمة INR المصل :

جدول (١٠) يبين المتوسط والانحراف المعياري INR.

القيمة العليا	القيمة الصغرى	الانحراف المعياري	المتوسط	INR-PT
٧.٥	١	١	١.٧١	

11. توزع مرضى العينة حسب معيار ميلد :

جدول (١١) يبين المتوسط والانحراف المعياري لمعيار ميلد.

القيمة العليا	القيمة الصغرى	الانحراف المعياري	المتوسط	معيار ميلد
٤١	٦	٧.٦	١٧.١	

١١. توزع مرضى العينة حسب معيار تشايلد :

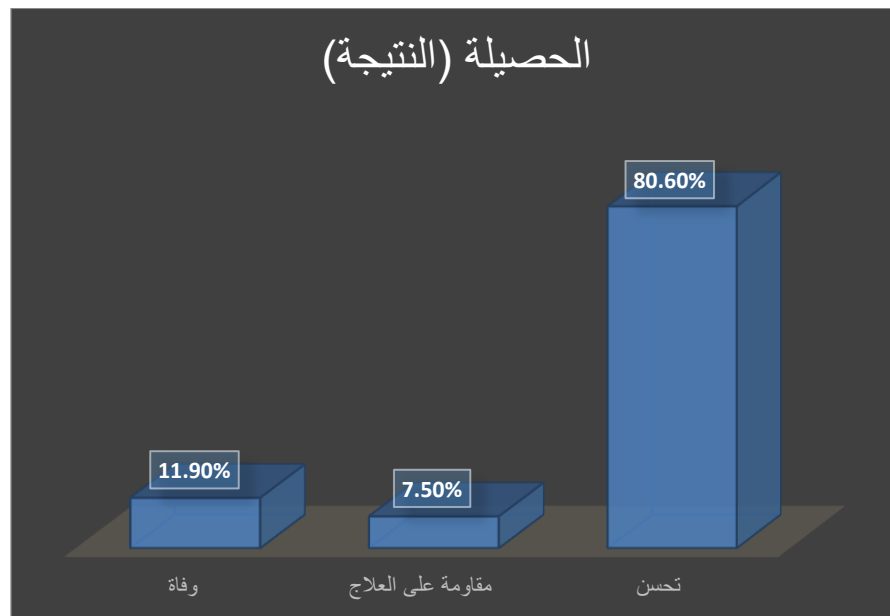
جدول (١٢) توزع العينة حسب معيار تشايلد.

النسبة المئوية	العدد	معيار تشايلد	
%2.1	2	٧	B
%6.3	6	٨	
%18	17	٩	
%31.9	30	١٠	C
%24.4	23	١١	
%14.8	14	١٢	
%2.1	2	١٤	

١٣. توزع مرضى العينة حسب حصيلة القبول المشفوي:

جدول (١٣) يبيّن نتيجة المرضى.

الحصيلة (النتيجة)	العدد	النسبة المئوية
تحسن	٧٥	٨٠.٦%
مقاومة على العلاج	٧	٧.٥%
وفاة	١١	١١.٩%

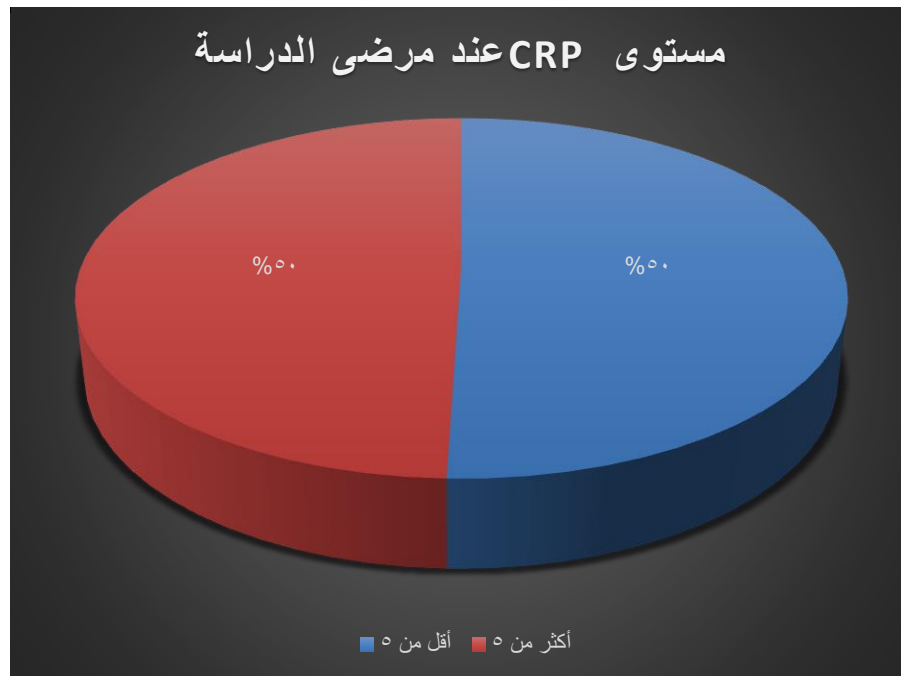


مخطط (٣).

١٣. قيمة CRP المصل عند القبول المشفوي:

جدول (١٤) يبين مستوى CRP عند القبول:

النسبة المئوية	العدد	مستوى CRP عند مرضى الدراسة
٥٠.٥%	٤٧	أقل أو يساوي ٥
٤٩.٥%	٤٦	أكثر من ٥

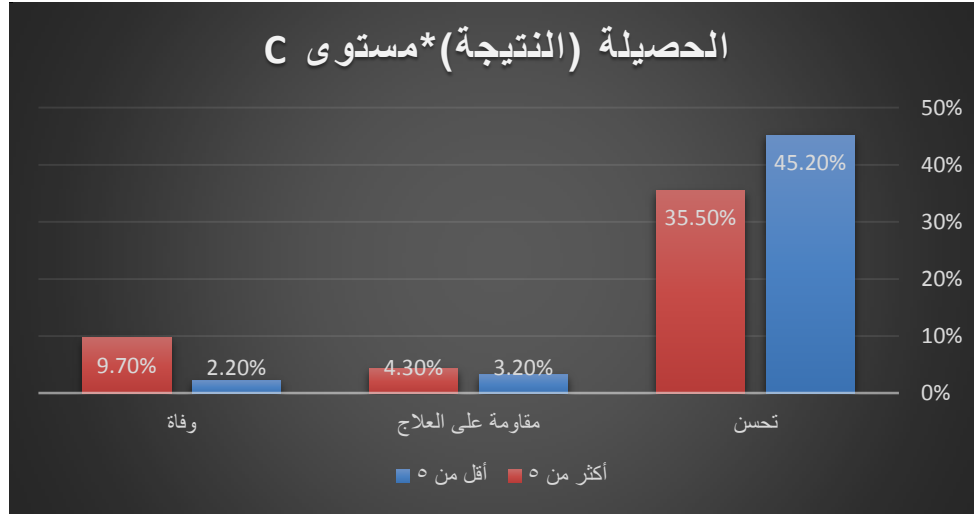


مخطط (٤).

١٥. ارتباط مستوى CRP المصل عند القبول مع حصيلة القبول المشفوي :

جدول (١٥) يدرس ارتباط مستوى CRP مع الحصيلة للمرضى.

أكثر من ٥		أقل من ٥		الحصيلة (النتيجة)* مستوى C
٣٣	٣٥.٥%	٤٢	٤٥.٢%	تحسن
٤	٤.٣%	٣	٣.٢%	مقاومة على العلاج
٩	٩.٧%	٢	٢.٢%	وفاة
P-Value=0.0059				



من الجدول السابق يتبين وبعد الدراسة الإحصائية بحسب الاختبار المناسب (Chi-Square) كانت القيمة الاحتمالية (P-Value=0.0059) وهذه القيمة معنوية عند مستوى ثقة (٩٥%) أي عند مستوى ثقة ٩٥% نستطيع القول أنّ نتيجة مرضى الدراسة (الحصيلة) هي متعلقة بمستوى CRP المصل عند القبول وكلّما ارتفع مستوى CRP ارتفعت نسبة الوفاة وبالتالي العلاقة بينهما (مستوى CRP عند القبول والحصيلة) هي علاقة معنوية وذات دلالة إحصائية

ومنه نستطيع اعتبار مستوى CRP المصل عند القبول وارتفاعه أنّه مشعر إنذاري عند مرضى التهاب البريتوان العفوي.

الحكم الإحصائي:

كانت النتائج (القيم الاحتمالية) تقارن بمستوى المعنوية /0.05/ حتّى نستنتج وجود العلاقة أو عدم وجودها أم وجود الفروق أو عدم وجودها، فعندما تكون القيمة الاحتمالية أكبر من /0.05/ فلا يوجد علاقة (لا يوجد فروق إحصائية معنوية هامة)، وفي حال كانت أصغر عندها تكون العلاقة موجودة والفروق الإحصائية واضحة وذات دلالة معنوية.

المناقشة:

تمّ إجراء هذه الدراسة بهدف تقييم ارتفاع قيمة CRP المصل عند القبول عند مرضى التهاب البريتوان العفوي، حيث وجدنا أنّ ارتفاع CRP المصل عند القبول المشفوي يترافق مع استجابة أقل على الصادات ونسبة وفيات أعلى.

وبالتالي يمكن اعتبار CRP المصل عند القبول مشعر هام لتوقع الاستجابة على العلاج والوفيات داخل المستشفى، حيث أنّ قيمته المرتفعة تشير لوجود التهاب بريتوان عفوي أكثر شدة مع حمل جرثومي أعلى وتعداد كريات بيض أعلى بالدم.

وهذا قد يساعد الأطباء في اتخاذ قرارات أفضل عند تقييم المرضى الذين قد لا يبدون استجابة على العلاج، بما في ذلك استخدام صادات أكثر نفوذية.

وبالمقابل فإنّ التعرف على المرضى ذوي الإنذار الحسن يساعد على اتخاذ إجراءات علاجية مثل استخدام الصادات الفموية بدلاً عن الوريدية، أو تقصير مدة العلاج^{٥٤}.

مع التنويه أنّ لا يمكن الاعتماد على CRP لوحده كمشعر إنذاري، إنّما يجب استخدامه مع مشعرات أخرى مثل Child-Pugh Score أو مشعر ميلد.

وقد تؤثر عوامل أخرى على إنتاج CRP وإنذار التهاب البريتوان العفوي، ولم يكن باستطاعتنا في هذه الدراسة السيطرة على بعض العوامل مثل نوع الجرثوم والحمل الجرثومي، ولكننا قمنا باستبعاد بعض العوامل التي تؤثر على إنتاج CRP أو إنذار التهاب البريتوان العفوي مثل الخباثات سواء الكبدية HCC أو حارج كبدية، إضافة للأمراض المناعية الذاتية أو الإنتانات الأخرى.

بلغ عدد المرضى في هذه الدراسة ٩٤ مريض، منهم ٦٠ مريض ذكر بنسبة (٦٤%) و ٣٤ مريضة أنثى بنسبة (٣٦%)، تتراوح أعمارهم بين ١٩ و ٨٣ عام بمتوسط عمر بلغ (١٤±٥٣) سنة ، قُبلوا في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين وتم تشخيص التهاب بريتوان عفوي لديهم بعد

إثبات وجود < ٢٥٠ كرية بيضاء متعددة النوى في الملم^٣ من سائل الحبن، وتم إجراء تحاليل

CRP - WBC عند القبول إضافة لحساب مشعري MELD و Child-Pugh.

كان متوسط قيمة الكريات البيض 8732 ± 5194 كرية بيضاء.

أما متوسط قيمة CRP المصل عند القبول 6.3 ± 4.9 ملغ/ل وكانت القيمة الصغرى ٠ ملغ/ل بينما بلغت القيمة العظمى ٢٠ ملغ/ل.

وبالنسبة لمشعر تشايلد: كانت النسبة الأكبر من المرضى Child-Pugh Class C حيث

بلغ عدد المرضى Class C (69) مريض بنسبة (73.4%)، أما مرضى Child-Pugh

Class B فكانوا (25) مريض بنسبة (26.5%).

وكان المتوسط الحسابي لمشعر ميلد كان 17.1 ± 7.6 .

كما تم تحديد سبب تشمّع الكبد، حيث كان التهاب الكبد B هو السبب الأشيع حيث بلغ

عدد مرضى HBV (٢١) مريض بنسبة (٢٢.٣%)، يليه التهاب الكبد C وبلغ عدد مرضى HCV

(١١) مريض بنسبة (١١.٧%)، وبلغ عدد مرضى تشمّع الكبد بسبب الكحول (١٠) مريض

بنسبة (١٠.٥%)، بينما بقي تشمّع الكبد عند ٣٥ مريض بنسبة (٣٧.٢%) مجهول السبب.

وتم استبعاد مرضى سرطان الخلية الكبدية إضافة لمرضى الخباثات الأخرى خارج كبدية،

ومرضى الأمراض الالتهابية المزمنة أو المرضى الذين لديهم إنتانات أخرى إضافة للمرضى

الموضوعين على علاج وقائي بالصادات.

وتم تقسيم المرضى لمجموعتين:

مجموعة مشخص لديهم التهاب بریتوان عفوي مع قيمة CRP < 5 ملغ/ل عند القبول.

والمجموعة الثانية: المرضى المشخص لديهم التهاب بریتوان عفوي مع قيمة CRP ≥ 5 ملغ/ل

عند القبول.

النسبة المئوية	العدد	مستوى CRP عند مرضى الدراسة عند القبول
%٥٠.٥	٤٧	أقل أو يساوي ٥
%٤٩.٥	٤٦	أكثر من ٥

وتم متابعة المرضى بحيث يتم تقييم الاستجابة على العلاج، ومراقبة الحالة السريرية للمرضى وحصيلة القبول المشفوي. حيث كانت حصة القبول المشفوي:

النسبة المئوية	العدد	الحصيلة (النتيجة)
%٨٠.٦	٧٥	تحسن
%٧.٥	٧	مقاومة على العلاج
%١١.٩	١١	وفاة

ومن ثمّ تمت دراسة ارتباط حصة القبول المشفوي مع قيمة CRP المصل:

أكثر من ٥		أقل من ٥		الحصيلة (النتيجة)* مستوى C
%٣٥.٥	٣٣	%٤٥.٢	٤٢	تحسن
%٤.٣	٤	%٣.٢	٣	مقاومة على العلاج
%٩.٧	٩	%٢.٢	٢	وفاة
P-Value=0.0059				

من الجدول السابق يتبين وبعد الدراسة الإحصائية بحسب الاختبار المناسب (Chi-Square) كانت القيمة الاحتمالية ($P\text{-Value}=0.0059$) وهذه القيمة معنوية عند مستوى ثقة (٩٥%) أي عند مستوى ثقة ٩٥% نستطيع القول أنّ نتيجة مرضى الدراسة (الحصيلة) هي متعلّقة بمستوى CRP وكلّما ارتفع مستوى CRP ارتفعت نسبة الوفاة وبالتالي العلاقة بينهما (مستوى CRP والحصيلة) هي علاقة معنوية وذات دلالة إحصائية ومنه نستطيع اعتبار مستوى CRP وارتفاعه أنّه مشعر إنذاري عند مرضى التهاب البريتوان العفوي.

المقارنة مع الدراسات العالمية:

الدراسة المجرة في كوريا الجنوبية، سيول.

hsC-reactive Protein Level is an Independent Predictor of Poor Prognosis in Cirrhotic Patients With Spontaneous Bacterial Peritonitis.

المجرة من قبل:

Yuri Cho, MD,* So Youn Park, MD,z Jeong-Hoon Lee, MD, PhD,* Dong Hyeon Lee, MD,*w Minjong Lee, MD,* Jeong-Ju Yoo, MD,* Won-Mook Choi, MD,* Young Youn Cho, MD,* Yun Bin Lee, MD,* Jae Woong Yoon, MD, Jung Hee Kwon, MD,*Eun Ju Cho, MD, PhD,*Su Jong Yu, MD, PhD,* Yoon Jun Kim, MD, PhD,* Jung-Hwan Yoon, MD, PhD,* Chung Yong Kim, MD, PhD,* and Hyo-Suk Lee, MD, PhD*

المجرة في:

Seoul National University Hospital, Seoul, Korea from January 2007 to December 2012.

تظهر الجداول التالية مقارنة بين هذه الدراسة والدراسة الكورية:

الدراسة الكورية	هذه الدراسة	نوع الدراسة	
دراسة استيعادية Retrospective Study	دراسة حشدية مستقبلية prospective cohort study		
مركز واحد	مركزين	تعدد المراكز	
كانون الثاني ٢٠٠٧ حتى كانون الأول ٢٠١٢	من حزيران ٢٠١٦ حتى حزيران ٢٠١٧	مدة الدراسة	
258 (76.8)	٦٠ (٦٤%)	ذكر	الجنس
78 (28.2%)	٣٤ (٣٦%)	أنثى	
60.70±9.87	(١٤±٥٣) سنة	العمر الوسطي للمرضى (سنة)	

HBV HCV كحولي	HBV HCV كحولي	أشيع أسباب تشمّع الكبد
الاشريشيا كولي	لم تتم دراسته	أشيع سبب لالتهاب البريتوان العفوي

الدراسة الكورية	هذه الدراسة		
9.609 ± 6.494	5194 ± 8732	WBC (10 ³ /mL)	
6.41 ± 5.52 ملغ/دل	4.9 ± 6.3 ملغ/ل	CRP عند القبول	
21.79 ± 6.95	7.6 ± 17.1	Meld Score	
83 مريض (24.7%)	25 مريض (26.5%)	Class B	Child-Pugh Score
253 (75.2%)	69 مريض (73.4%)	Class C	

الدراسة التركية		هذه الدراسة		القيمة الحدية لـ CRP المصل	
تتعمد على hs-CRP والقيمة ٥ ملغ/دل.		٥ ملغ/ل			
١٨٢ مريض (٥٤%)		٧٥ مريض (٨٠.٦%)		تحسن	حصيلة القبول المشفوي
		٧ مريض (٧.٥%)		مقاومة على العلاج	
١١٣ (٣٦.٢%)		١١ مريض (١١.٩%)		وفاة	
ارتفاع قيمة الـCRP تتوافق مع زيادة نسبة الوفيات >P-Value ٠.٠١٦ و استجابة أقل على الصادات P- Value >٠.٠٠١		ارتفاع قيمة الـCRP ترتبط مع نسبة وفيات أعلى واستجابة أقل على الصادات P-Value=0.0059		ارتباط حصيلة القبول المشفوي مع قيمة CRP	

الاستنتاج Conclusion:

إن التهاب البريتوان العفوي (SBP) Spontaneous Bacterial Peritonitis هو السبب الإنتاني الأكثر شيوعاً المسبب للاستشفاء عند مرضى تشمع الكبد، ويطوّر حوالي ١٠% من مرضى تشمع الكبد مع حبن التهاب بريتوان عفوي خلال سنة. ويحمل SBP نسبة وفيات حوالي ٢٠% من المرضى. لذلك لابد من الاعتماد على مشعرات إنذارية لتوجيه وتقييم الاستجابة على العلاج ونسبة الوفيات المستشفوية عند مرضى SBP. وتؤكد هذه الدراسة أهمية الـ CRP كمشعر إنذاري عند مرضى التهاب البريتوان العفوي، حيث أن ارتفاع قيمة الـ CRP > ٥ ملغ/ل عند القبول تترافق مع استجابة أقل على الصادات ونسبة وفيات أعلى. ويعتبر قياس قيمة الـ CRP اختبار سهل واقتصادي ويتم إجراؤه بشكل روتيني عند مرضى الإنتانات في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين.

التوصيات والاقتراحات:

أقترح اعتماد قيمة CRP المصل عند القبول كمشعر إنذاري لتحديد الاستجابة على العلاج ونسبة الوفيات عند مرضى تشمع الكبد المشخص لديهم التهاب بريتوان عفوي، وذلك بالإضافة للمشعرات الإنذارية الأخرى عند مرضى تشمع الكبد. كما أقترح أن تكون القيمة الفاصلة للـ CRP هي ٥ ملغ/ل. هناك حاجة لإجراء دراسات تجريبية وسريية موسعة لإثبات ذلك .

المراجع:

- 1- Poynard T, Mathurin P, Lai CL, et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. J Hepatol 2003; 38:257.
- 2- Bataller R, North KE, Brenner DA. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal. Hepatology 2003; 37:493.
- 3- Gray H, Lewis WH. *Gray's Anatomy of the Human Body*. 20th Ed. New York, NY: Bartleby; 2000.
- 4-Bajaj JS, Zadvornova Y, Heuman DM, et al. Association of proton pump inhibitor therapy with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. Am J Gastroenterol 2009; 104:1130.
- 5-Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, et al. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7:689.
- 6-Sheer TA, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. Dig Dis 2005; 23:39
- 7-Scarpellini E, Valenza V, Gabrielli M, et al. Intestinal permeability in cirrhotic patients with and without spontaneous bacterial peritonitis: is the ring closed? Am J Gastroenterol 2010; 105:323.
- 8-Guarner C, Runyon BA, Young S, et al. Intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. J Hepatol 1997; 26:1372.
- 9- Titó L, Rimola A, Ginès P, et al. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. Hepatology 2008; 8:27
- 10-Bauer TM, Steinbrückner B, Brinkmann FE, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. Am J Gastroenterol 2001; 96:2962.
- 11- Agur AMR, Lee MJ, Grant JCB. *Grant's Atlas of Anatomy*. 10th Ed. London, UK: Lippincott Williams and Wilkins; 1999.
- 12- Goel GA, Deshpande A, Lopez R, et al. Increased rate of spontaneous bacterial peritonitis among cirrhotic patients receiving pharmacologic acid suppression. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10:422.

- 13- McHutchison JG, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. In: Gastrointestinal and Hepatic Infections, Surawicz CM, Owen RL (Eds), WB Saunders, Philadelphia 1995. p.455.
- 14-Choi SS, Sicklick JK, Ma Q, et al. Sustained activation of Rac1 in hepatic stellate cells promotes liver injury and fibrosis in mice. *Hepatology* 2006; 44:1267.
- 15-Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:123.
- 16- Obstein KL, Campbell MS, Reddy KR, Yang YX. Association between model for end-stage liver disease and spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:2732.
- 17- Angeloni S, Nicolini G, Merli M, et al. Validation of automated blood cell counter for the determination of polymorphonuclear cell count in the ascitic fluid of cirrhotic patients with or without spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1844.
- 18- Mazer L, Tabber EB, Piatkowski G, et al. Dosing of ceftriaxone for spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2012; 56:947A.
- 19-Udell JA, Wang CS, Tinmouth J, et al. Does this patient with liver disease have cirrhosis? *JAMA* 2012; 307:832.
- 20-Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology*. 1996 Jan. 23(1):164-76. [Medline].
- 21-Conn H, Atterbury C. Cirrhosis. In: Diseases of the Liver, 7th edition, Schiff L, Schiff E (Eds), Lippencott Company, Philadelphia 1993. p.875.
- 22- Runyon BA. The evolution of ascitic fluid analysis in the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1675.
- 23- Soares-Weiser K, Paul M, Brezis M, Leibovici L. Evidence based case report. Antibiotic treatment for spontaneous bacterial peritonitis. *BMJ* 2002; 324:100.
- 24- Cardenas A, Gines P. Pathobiology, Evaluation, and Treatment. In: Portal Hypertension, Sanyal AJ, Shah VH (Eds), Humana Press, 2005. p.65.

25-Riley TR, Taheri M, Schreiber IR. Does weight history affect fibrosis in the setting of chronic liver disease?. *J Gastrointest Liver Dis*. 2009 Sep. 18(3):299-302. [Medline].

26-Vital and Health Statistics Series 13, No. 14.

27- Pirovino M, Linder R, Boss C, et al. Cutaneous spider nevi in liver cirrhosis: capillary microscopical and hormonal investigations. *Klin Wochenschr* 1988; 66:298.

28- Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, et al. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999; 29:664.

29-Ochs A, Rossle M, Haag K, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. *N Engl J Med*. 1995 May 4. 332(18):1192-7.

30-Foutch PG, Sullivan JA, Gaines JA, Sanowski RA. Cutaneous vascular spiders in cirrhotic patients: correlation with hemorrhage from esophageal varices. *Am J Gastroenterol* 1988; 83:723.

31-Gines P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology*. 19⁹⁷ Jan-Feb. 7(1):122-8.

32-Lewis JH, Stine JG. Review article: prescribing medications in patients with cirrhosis - a practical guide. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Jun. 37(12):1132-56.

33-Gines P, Rimola A, Planas R, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 1990 Oct. 12(4 Pt 1):716-24.

34-Appenrodt B, Zielinski J, Brensing KA, Heller J, Sauerbruch T, Schepke M. Degree of hepatic dysfunction and improvement of renal function predict survival in patients with HRS type I: a retrospective analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Dec. 21(12):1428-32

35-Ahboucha S, Pomier-Layrargues G, Butterworth RF. Increased brain concentrations of endogenous (non-benzodiazepine) GABA-A receptor ligands in human hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2004 Dec. 19(3-4):241-51.

36-Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, et al. The North American Study for the Treatment of Refractory Ascites. *Gastroenterology*. 2003 Mar. 124(3):634-41.

37- D'Amico G, De Franchis R, Cooperative Study Group. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003; 38:599.

- 38-Bruix J, Sherman M. AASLD Practice Guideline: Management of hepatocellular carcinoma. Jul 2010. *Hepatology*. 2011 Mar. 53(3):1020-2.
- 39-Freeman RB. Overview of the MELD/PELD system of liver allocation indications for liver transplantation in the MELD era: evidence-based patient selection. *Liver Transpl*. 2004 Oct. 10(10 Suppl 2):S2-3.
- 40-Ahboucha S, Butterworth RF. The neurosteroid system: an emerging therapeutic target for hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2007 Dec. 22(3-4):291-308.
- 41-Marrero JA, Hussain HK, Nghiem HV, et al. Improving the prediction of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with an arterially-enhancing liver mass. *Liver Transpl*. 2005 Mar. 11(3):281-9.
- 42-Cerqueira RM, Andrade L, Correia MR, et al. Risk factors for in-hospital mortality in cirrhotic patients with oesophageal variceal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24:551.
- 43-Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31:929.
- 44-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.
- 45-Albers I, Hartmann H, Bircher J, Creutzfeldt W. Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2000; 24:269.
- 46-Hayes PC, Simpson KJ, Garden OJ. Liver and biliary tract disease. In: Davidson's Principles and Practice of Medicine. 19th ed. Edinburgh, Churchill Livingstone.
- 47-Udell JA, Wang CS, Tinmouth J, et al. Does this patient with liver disease have cirrhosis? *JAMA* 2012; 307:832.
- 48- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Eng J Med*. 1999;340:448–454.
- 49-. Hurlimann J, Thorbecke GJ, Hochwald GM. The liver as the site of C-reactive protein formation. *J Exp Med*. 1966;123:365–378. ٢٤ \. Thabut D, Massard J, Gangloff A, Carbonell N, Francoz C,

50-. Mackenzie I, Woodhouse J. C-reactive protein concentrations during bacteraemia: a comparison between patients with and without liver dysfunction. *Intensive Care Med.* 2006;32:1344–1351.

51-. Cervoni JP, Thevenot T, Weil D, Muel E, Barbot O, Sheppard F, et al. C-reactive protein predicts short-term mortality in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2012;56:1299–304.

52- Park WB, Lee KD, Lee CS, et al. Production of C-reactive protein in *Escherichia coli*-infected patients with liver dysfunction due to liver cirrhosis. *Diagn Microbiol Infect Dis.*

2005;51:227–230.

53- Schultz DR, Arnold PI. Properties of four acute phase proteins: C-reactive protein, serum amyloid A protein, alpha 1-acid glycoprotein, and fibrinogen. *Semin Arthritis Rheum.* 1990;20:129–147.

54-Verhagen DW, Hermanides J, Korevaar JC, et al. Prognostic value of serial C-reactive protein measurements in left-sided native valve endocarditis. *Arch Intern Med.* 2008;168:302–307.