



وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

العلاقة بين المعالجة بمثبطات مضخة البروتون والاصابة بالتهاب
البريتوان العفوي عند مرضى تشمع الكبد

**Association of proton pump inhibitor therapy
with spontaneous bacterial peritonitis in
cirrhotic patients with ascites**

**بحث علمي أُعِدَّ لنيل شهادة الماجستير في الأمراض
الباطنة**

برئاسة

الأستاذة الدكتورة

ميسون قدسي

بإشراف

الأستاذ الدكتور

ميلاد نعمه

إعداد الطالب : د. عمار جوزيف العزام

القسم الأول (النظري)

1. لمحة عن تشمع الكبد.
2. فرط توتر وريد الباب.
3. قصور الخلية الكبدية.
4. التهاب البريتوان العفوي.
5. لمحة عن مثبطات مضخة البروتون.

الفصل الأول

تشمع الكبد

1- تعريف التشمع :

هو المرحلة النهائية لأية أذية كبدية مزمنة مهما كان سبب تلك الأذية والتي تنجم عن أسباب عديدة. التشمع آفة غير قابلة للتراجع، تكون الإصابة منتشرة وليست موضعية، فلا يمكن أن تحدث الأذية المزمنة تشمعاً في فصيص كبدي وتعف عن الفصيصات المتبقية [1,2].

2- كيف يحدث التشمع :

يؤدي العامل المؤذي المزمن إلى تخرب جزء من الخلايا الكبدية ليحل مكان هذه الخلايا نسيج ضام ليفي، مما يؤدي إلى حدوث تليف يحصر خلايا بعضها سليم وبعضها الآخر غير متأذ بشدة، قادرة على التكاثر وتجديد الخلايا مما يؤدي إلى ظهور خلايا لا تتمتع بالصفات التشريحية السليمة (الوعائية والصفراوية) التي تتمتع بها الخلايا الكبدية الطبيعية مشكلة ما يسمى بالعقيدات التجديدية. يتميز التشمع من الناحية التشريحية المرضية بوجود عنصرين :

1- التليف

2- العقيدات التجديدية [1,2].

3- التشريح المرضي :

1-3- عيانياً :

يلاحظ وجود تحديات عديدة على سطح الكبد المصاب بعد أن كان أملس في الحالة الطبيعية، والسبب في ذلك وجود العقيدات التجديدية تحت المحفظة الكبدية.

2-3- حجم الكبد :

يمكن أن يتنوع بين الحالات التالية :

1- طبيعي

2- ضامر

3- متضخم

4- ضموري منتفخ (Atroph-Hypertrophic cirrhosis)، يتميز بوجود ساحات متضخمة متناوبة مع ساحات ضامرة [3].

3-3- الخزعة :

يمكن لخزعة الكبد أن تفيد في أمرين :

1- تأكيد التشخيص

2- يمكن أن توجه نحو سبب التشمع.

3-3-1- تأكيد التشخيص :

تفيد الخزعة الكبدية في تأكيد تشخيص التشمع، حيث نلاحظ العنصرين المميزين للتشمع وهما:

- 1- التليف (نسيج ضام ليفي) الذي حل مكان الخلايا المتخرجة. غالباً ما يأخذ التليف الشكل الحلقي ويحيط بالعقيدات التجديدية، ويمكن أن يرتشح ببعض الخلايا الالتهابية، كما يمكن أن نلاحظ وجود بعض الأقفية الصفراوية حديثة التشكل بغية التصريف.
- 2- العقيدات التجديدية والتي تنتج عن فرط تكاثر الخلايا السليمة المتبقية في محاولة لتعويض الخلايا المتأذية [4].

3-3-2- التوجه نحو السبب:

يمكن لخزعة الكبد أن توجه نحو سبب التشمع ما لم يكن قد وصل إلى المراحل الأخيرة، من الأمثلة على ذلك:

- وجود رشاحة التهابية وحيدة النواة (لمفاوية أو مصورية) يوجه نحو التهاب الكبد الفيروسي (B,C)، أو التهاب الكبد المناعي الذاتي.
- وجود أصبغة الهيموسيدرين يوجه نحو داء ترسب الأصبغة الدموية (هيموكروماتوز).
- وجود تشحم في الخلايا الكبدية قد يوجه نحو الكحول.
- شح وندرة الأقفية الصفراوية يوجه نحو تشمع الكبد الصفراوي البدئي [4-7].

4- تصنيف التشمع:

سابقاً كان يعتمد على حجم العقيدات التجديدية في تصنيف التشمع حيث يقسم إلى :

- تشمع صغير العقيدات: إذا كان حجم العقيدات أقل من 3 ملم (في حالات التشمع الكحولي والهيموكروماتوز).
- تشمع كبير العقيدات: إذا كان حجم العقيدات أكبر من 3 ملم (في الحالات التالية لالتهابات الكبد الفيروسية) [8].

ولكن تبين فيما بعد أن هذا التصنيف:

- لا يدل على سبب التشمع.
 - لا يدل على الإنذار.
 - لا يدل على القدرة الوظيفية المتبقية للخلايا الكبدية.
- لذلك أهمل هذا التصنيف ولم يعد يعتد به والتصنيف المعتمد حالياً هو التصنيف المستند إلى السبب [8,9].

5- الآلية المرضية لحدوث التشمع :

1-5- بنية الكبد الطبيعي :

إن الكبد الطبيعي له سطح أملس وحواف منتظمة ملساء، محاط بمحفظة مكونة من نسيج ضام ليفي تسمى محفظة غليسون تصبح أكثر سماكة عند سرة الكبد وتحيط بوريد الباب والشريان الكبدي والقناتان الكبديتان اليمنى واليسرى، تمتد إلى داخل الكبد في منطقة السرة لتقسمه إلى عدة فصوص. يتكون الفص الكبدي من وحدات وظيفية تسمى فصيصات كبدية، والفصيصات الكبدية تتركب بشكل أساسي من حبال خلايا كبدية بسماكة خلية كبدية واحدة غالباً.

تصطف الخلايا الكبدية بشكل صفوف بين المسافة البابية والوريد المركزي central vein، وتجاور الخلايا الكبدية أشباه الجيوب الدموية Sinusoids.

المسافة البابية تحتوي على القنية الصفراوية داخل الفصيصية Interlobular bile duct وبجانبيها الشريان الكبدي Portal arteriole كما تحتوي على وريد بابي Portal vein.

وللخلية الكبدية قطب تحوي فيه زغيبات مجهرية بهدف زيادة سطح المبادلات التي تجري بين الدم والخلايا الكبدية. [10]

شبه الجيب الدموي مبطن بخلايا بطانية Endothelial cells متباعدة عن بعضها بشكل كاف لتسمح بقدر كبير من المبادلات كما أنه لا يوجد غشاء قاعدي تستند إليه هذه الخلايا، يعلق على الخلايا الإندوتليالية الخلايا البالعة الخاصة بالكبد والتي تدعى خلايا كوبفر Kupffer وهي جزء من الجهاز الشبكي البطاني [10].

المسافة حول شبه الجيب الدموي تسمى مسافة ديس وهي تتوضع بين الخلايا البطانية والخلايا الكبدية ومن هذه المسافة تبدأ الحديثة التليفية. ضمن مسافة ديس توجد خلية هي الخلية الشحمية أو خلية إيتو وتدعى أيضاً بالخلية النجمية [10].

تحوي مسافة ديس إضافة إلى الخلية الشحمية نسيجاً ضاماً رخواً. في الحالة الطبيعية يمر الدم عبر شبه الجيب الدموي من المسافة البابية إلى الوريد المركزي وأثناء مرور الدم تتم المبادلات مع الخلايا الكبدية حيث تمر المواد مجتازة للمسافة بين الخلايا البطانية وبعدها مسافة ديس لتصل إلى الخلايا الكبدية حيث تجد أمامها سطح امتصاص واسع بفضل وجود الزغيبات المجهرية.

2-5- بنية الكبد المتشمع :

تطراً تغيرات على بنية الكبد المتشمع تتناول المستويات التالية:

1- يطرأ عدة تغيرات على الخلايا الشحمية وهي :

أ. يصبح حجم الخلية أكبر وتفقد استطالاتها (التي كانت سبب التسمية بالنجمية)

ب. يزداد عدد هذه الخلايا

ت. ينقص عدد الحبيبات الحاوية على فيتامين A في كل خلية، بالمحصلة تتفعل هذه الخلية الشحمية وتتحول من خلية ميزانشيمة متوسطة هاجعة إلى خلية فعالة مولدة للألياف تسمى Myofibroblast-like وذلك بفعل العديد من العوامل منها السيبتوكينات.

2- يتحول النسيج الضام الرخو الموجود في مسافة ديس إلى نسيج ضام ليفي كثيف وذلك نتيجة تفعيل الخلايا الشحمية وبالتالي تزداد سماكة مسافة ديس وتكون منطلقاً لحدوث التليف.

3- تزول المسافات (Fenestrations) بين الخلايا البطانية المبطنة لأشباه الجيوب وتصبح هذه الخلايا متلاحمة مما يجعل المبادلات أكثر صعوبة.

4- ينقص قطر لمعة شبه الجيب الدموي بسبب ازدياد سماكة مسافة ديس التي تضغط على شبه الجيب فتتقلص من قطره.

5- تصبح أشباه الجيوب الدموية شبيهة بالشعيرات الدموية حيث يصبح لديها غشاء قاعدي بالإضافة إلى زوال المسافات بين الخلايا [11,12].

إن هذه التغيرات تعيق المبادلات بين شبه الجيب الدموي والخلايا الكبدية، وإن بدء حدوث التشمع يكون بمسافة ديس وليس نتيجة تخرب الخلايا وحلول المواد التليفية مكانها. الجدول (1) يبين أهم الفروقات التي يمكن ملاحظتها بين الكبد الطبيعي والكبد المتشمع.

جدول (1): مقارنة بين الكبد الطبيعي والكبد المتشمع

الكبد الطبيعي	الكبد المتشمع	
تحتوي زغيبات	فقدت زغيباتها	الخلية الكبدية
عددها أقل - حجم أقل - هاجعة	أكبر حجماً - أكثر عدداً فعالة مفرزة	الخلية النجمية
نسيج ضام رخو	نسيج ضام كثيف غزير لامتلأه بألياف الغراء	النسيج الضام
توجد فراغات بين الخلايا البطانية	تزول الفراغات بين الخلايا البطانية	أشباه الجيوب الدموية
جيد	ضعيف جداً	مرور المواد بين الخلايا الكبدية إلى أشباه الجيوب

6- أسباب حدوث التشمع :

يختلف السبب الأكثر شيوعاً للتشمع تبعاً للمنطقة الجغرافية، بينما يكون السبب الأشيع للتشمع هو الكحول في بعض البلدان، يكون التهاب الكبد B في بعضها الآخر.

1- التهابات الكبد الشحمية اللاكحولية (Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH :

وتشاهد عند الأشخاص البدنيين والمصابين بداء السكري وارتفاع التوتر الشرياني بالإضافة إلى فرط شحوم الدم، وهو ما يسمى بالمتلازمة الاستقلابية، ويشاهد بخزعة الكبد عند هؤلاء المرضى وجود تشحم كبد على الرغم من كون المريض غير كحولي، وتتطور هذه الحالة في 10-15% نحو التشمع [13-14].

2- أسباب سمية ودوائية :

المواد السمية : يأتي على رأسها الكحول.

الأدوية وأهمها : ميثوتريكسات، ألفا ميتيل دوبا، أميودارون.

هذه الأدوية لا تسبب التشمع مباشرة وإنما بعد فترة من التناول المزمن يمر خلالها الكبد بمرحلة التهاب كبد دوائي مزمن [15].

3- الإنتانات الفيروسية المزمنة :

على رأسها التهابات الكبد الفيروسية B,C أما الفيروسات المسببة لالتهاب الكبد الحاد لا تسبب التشمع [15].

4- أسباب مناعية ذاتية [16].

5- أسباب استقلابية وراثية :

- داء ويلسون.
- داء ترسب الأصبغة الدموية (الهيموكروماتوز).
- عوز خميرة ألفا 1 انتي تربسين.
- التليف الكيسي.
- اضطراب استقلاب السكريات مثل فرط غلوكوز الدم وفرط غالاكتوز الدم.
- اضطراب استقلاب الدسم مثل داء غوشر وعوز البروتينات الشحمية بيتا.
- اضطراب استقلاب الأملاح الصفراوية مثل داء بايلر [17].

6- الآفات الوعائية الاحتقانية :

إن كل ما يؤدي لإعاقة العود الوريدي من الكبد يمكن أن يحدث التشمع مثل:

- قصور القلب الأيمن المزمن.
- قصور القلب الاحتقاني.
- التهاب التامور العاصر.
- خثرة الوريد الأجوف السفلي.
- انسداد أوردة ما فوق الكبد (متلازمة بودكياري).
- متلازمة راندو- أوسلر- ويبر أو داء توسع الشعريات الوعائية الوراثي [18].

7- الانسدادات الصفراوية المزمنة ، سواء داخل الكبد أو خارجه :

داخل الكبد :

- التشمع الصفراوي البدئي.

خارج الكبد :

- التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي.
- تضيق القناة الجامعة بسبب التندب والتليف الحاصل بعد مداخلة جراحية عليها (التهاب الطرق الصفراوية الثانوي)

- كيسات الطرق الصفراوية.
- التهاب البنكرياس المزمن.
- تليف القناة الجامعة.
- انسداد خلقي في الطرق الصفراوية.

8- أسباب نادرة جداً : مثل التهابات الكبد الحبيبية المزمنة.

9- مجهول السبب : 10-20%.

عند عدم معرفة السبب وكان ال (NASH) يشكل النسبة العظمى من هذه الفئة قبل أن تدرس بشكل جيد [15].

7- سير التشمع :

يمر المرضى بمرحلتين:

- 1- مرحلة المعاوضة أو المرحلة اللاعرضية : إن 40% من مرضى التشمع يكونون ضمن هذه المرحلة حيث لا يوجد لدى المريض أية أعراض وإنما يكشف التشمع صدفة نتيجة فحص المريض لشكوى أخرى، حيث أن بقاء 25% من النسيج الكبدي سليم كافٍ للقيام بوظائف الكبد كافة .
- 2- مرحلة انكسار المعاوضة (المرحلة العرضية): وتنتظر بأعراض التشمع التي سنأتي على ذكرها.

8- التظاهرات السريرية:

تتشأ الأعراض نتيجة حدوث أمرين:

- أ- فرط توتر وريد الباب بسبب اضطراب حركية الدم الناجم عن التليف واضطراب البنية الهيموديناميكية للكبد.
- ب- قصور الخلية الكبدية بسبب نقص الكتلة الوظيفية الفعالة للخلايا الكبدية.

الفصل الثاني

فرط توتر وريد الباب

1- الدوران البابي الطبيعي:

يسمى وريد الباب Portal vien اصطلاحاً من كونه الباب Porta أو العتبة التي يدخل من خلالها الدوران الطحالي إلى الكبد، وتمتص العناصر الغذائية من السبيل الهضمي بالإضافة للهرمونات مثل الأنسولين والغلوكاغون التي تفرز من البنكرياس وتصل إلى الكبد بتركيز عالية.

يحمل الجهاز الوريدي البابي الدم من الشعريات في المري (الثلاث السفلي) والمعدة والأمعاء الدقيقة والكولون والبنكرياس والمرارة والطحال إلى الكبد.

يتشكل وريد الباب من اجتماع الوريد الطحالي والوريد المساريقي العلوي خلف عنق البنكرياس بمستوى الفقرة القطنية الثانية ويصب الوريد المساريقي السفلي عادة على الوريد الطحالي في منتصفه، وتتضمن الأوردة المعدية القصيرة إلى الوريد الطحالي عند ذيل البنكرياس [19-20].

الوريد المعدي الأيسر (الإكليلي Coronary) يسير على طول الانحناء الصغير ويتلقى بعض الأوردة المريئية وينضم إلى الطحال في 50% من الحالات ويتحد مع وريد الباب عند منشأه في 50% من الحالات.

يتلقى جذع وريد الباب الوريد المعدي الأيمن (الوريد العفجي البنكرياسي العلوي) والأوردة البوابية. يمتد وريد الباب ضمن الرباط العفجي الكبدي لمسافة 6-8 سم تقريباً ويسير بشكل ظهري بالنسبة للشريان الكبدي والقناة الصفراوية الجامعة.

وريد الباب ليس له صمامات لذلك ينتقل الضغط بسهولة إلى الخلف إلى الأوردة الواردة إليه، والضغط البابي يقاس حوالي 5-10 ملم زئبقي ويبلغ الصبيب الدموي فيه على الريق حوالي 1500 مل/د حيث يشكل ثلثي الصبيب الدموي للكبد ويحمل 50% من أوكسجين الكبد.

ينقسم وريد الباب في سرة الكبد إلى فرعين أيمن وأيسر يرويان الفصين الأيمن والأيسر للكبد ويصب الوريد الكيسي من المرارة في فرع وريد الباب الأيمن، في حين يوجد للوريد الكبدي الأيسر جزء يدعى الوريد السري الذي يكون موجوداً فقط في الحياة الجنينية ويصل الوريد الكبدي الأيسر بالأوردة السرية في جدار البطن الأمامي التي تنزح إلى الوريد الأجوف العلوي أو السفلي. تصب الوريدات البابية في أشباه الجيوب الكبدية والتي تصب بدورها بواسطة الأوردة الكبدية الثلاث في الوريد الأجوف السفلي.

يقسم الكبد إلى قطع وظيفية وفقاً لتوزيع فروع وريد الباب (التي تدعى الفروع القطعية).

يقسم الوريد الكبدي الأيمن إلى أمامي وخلفي وثم كل منها إلى علوي وسفلي، ويعطي الوريد الكبدي الأيسر فروعاً للفص المذنب وقد يتلقى الفص المذنب فروعاً مباشرة من وريد الباب.

يجتمع عادة الوريدان الكبديان المتوسط والأيسر ويصبان معاً في الوريد الأجوف السفلي في حين يصب الوريد الكبدي الأيمن في الوريد الأجوف السفلي بشكل مستقل، ويصب وريد الفص المذنب بشكل منفصل في الأجوف السفلي [19-20].

إن الجهاز الوريدي للكبد الطبيعي جهاز عالي المطاوعة ومنخفض المقاومة بحيث يكون قادراً على التكيف مع حجم دم كبير بدون ازدياد في الضغط. يتلقى الكبد تروية مضاعفة من وريد الباب والشريان الكبدي والتي تشكل 30% من نتاج القلب، يتلاقى الدم الآتي من الشريان الكبدي مع الدم الآتي من وريد الباب في قنوات وعائية ذات خصوصية عالية المطاوعة تدعى أشباه الجيوب الكبدية، وهناك تداخل ديناميكي معروض بين جريان الدم الكبدي المستمد من وريد الباب والمستمد من الشريان الكبدي وبشكل خاص عندما يتأذى جريان الدم الوريدي البابي إلى الكبد كما يحدث في خثار وريد الباب حيث يزداد الجريان الشرياني في محاولة للحفاظ على صبيب دموي كبدي كلي ثابت. بشكل مشابه يزداد الجريان البابي عند انسداد الشريان الكبدي بطريقة معوضة. تهدف هذه الآلية ذاتية التنظيم إلى الحفاظ على الجريان الدموي الكبدي الكلي بمستوى ثابت وتدعى الاستجابة المخففة للصدمة الشريانية الكبدية [19-20].

2- تعريف فرط توتر وريد الباب :

يبلغ توتر وريد الباب عند الشخص السليم البالغ 6-10 ملم زئبقي. نقول أنه لدينا فرط في توتر وريد الباب إذا كان ممال الضغط بين الدوران البابي (وريد الباب) والدوران الجهازي (الوريد الأجوف السفلي) أكثر من 5 ملم زئبقي [19].

الضغط البابي هو نتيجة العلاقة بين حجم الجريان الذي يدخل الجملة البابية والمقاومة لجريان الدم البابي ويعطي التعبير الرياضي لهذه العلاقة بالمعادلة :

$$\Delta P = F \times R$$

حيث ΔP التبدل بالضغط على مسار الوعاء.

وتمثل F جريان الدم.

وتمثل R المقاومة.

تتوضع المقاومة في الكبد الطبيعي بشكل أساسي في الوريدات البابية النهائية وأشباه الجيوب وجذور الوريدات الكبدية [19].

في سياق التشمع يحدث التالي :

أ. تزداد المقاومة نتيجة حدوث التليف وانضغاط أشباه الجيوب الدموية.

ب. يزداد الصبيب الدموي الحشوي (في الجملة البابية) نتيجة تدخل عوامل عصبية وهرمونية بسبب وجود

قصور خلية كبدية مرافق وهذا ما يؤدي إلى حالة فرط حركية قلبية دورانية.

يلاحظ في فرط توتر وريد الباب زيادة في النتاج القلبي نتيجة زيادة العود الوريدي، ونتيجة لذلك يحدث فرط إنتاج لأوكسيد النتريك Nitric Oxide- NO من الخلايا البطانية للأبهر والذي يعتبر الموسع الوعائي الأساسي الذي يسبب فرط الحركية الدورانية [21].

في سياق فرط توتر وريد الباب تحدث الدورانات الجانبية محاولة التغلب على هذا الضغط فمنطقياً يجب أن ينخفض الضغط ولكن ما نراه سريراً هو أن الدورانات الجانبية تفتح والضغط يرتفع والسبب هو أن ازدياد الصبيب الدموي الحشوي بالآلية الهرمونية يفوق ما تقوم به الدورانات الجانبية من محاولة إنقاص الضغط.

إذاً في التشمع تزداد المقاومة للجريان كما يزداد الصبيب الدموي والعاملان يقومان معاً برفع ضغط الجملة البابية. ينتج فرط توتر وريد الباب في التشمع عن تخرب أشباه الجيوب الكبدية. بالمقابل فإن فرط التوتر البابي قد يلاحظ في العديد من الحالات غير التشمعية [21].

1- الأسباب قبل الكبدية :

و تتضمن: خثار الوريد الطحالي، و خثار الوريد البابي. وهذه الحالات تتعلق بشكل شائع بحالات فرط الخثارية والخبثات (مثل الورم البنكرياسي) [22].

2- الأسباب داخل الكبدية :

وتقسم إلى حالات :

- ما قبل أشباه الجيوب Presinusoidal
- متعلقة بأشباه الجيوب Sinusoidal
- ما بعد أشباه الجيوب Postsinusoidal

والسبب الأساسي (الكلاسيكي) لفرط التوتر البابي الناجم عن أشباه الجيوب Sinusoidal cause هو التشمع. وينتج الشكل الأهم لفرط التوتر البابي ما قبل أشباه الجيوب Presinusoidal عن توضع بيوض البلهارسيا في الوريدات البابية ما قبل أشباه الجيوب، مع ما يتبعه من تطور النسيج الحبيبي والتليف البابي. وبعد داء البلهارسيا Schistosomiasis السبب غير التشمعي الأشيع لنزف دوالي المري عالمياً [23].

3- الأسباب بعد الكبدية :

وتتضمن قصور القلب الأيمن، قصور مثلث الشرف، الآفات السادة للأوردة الكبدية والوريد الأجوف السفلي. وهذه الحالات الأخيرة (الآفات السادة) والأعراض التي تنتجها تسمى متلازمة بودكاري. وتتضمن العوامل المؤهبة لحصولها :

- حالات فرط الخثارية
- ورم غاز للوريد الكبدى أو الوريد الأجوف السفلي
- انسداد غشائي للوريد الأجوف السفلي. [23]

3- تظاهرات فرط توتر وريد الباب : [24-26]

1-3- الدوران الجانبي والدوالي :

يتطور الدوران الوريدي الجانبي البابي الجهازى ويتوسع استجابة لارتفاع ضغط وريد الباب. إن جريان الدم الذي يروي بشكل طبيعي الدوران الجانبي بحجم ضئيلة ويسير باتجاه الجملة البابية ينعكس في فرط توتر الباب بسبب ازدياد الضغط ليتجاوز الضغط الوريدي الجهازى، لذلك ينعكس الجريان في الأوعية الجانبية ويجري الدم خارجاً من الدوران البابى باتجاه الدوران الوريدي الجهازى.

ينجم عن الدوران الجانبي حدوث مايلي :

- عبور كمية كبيرة من المواد مباشرة إلى الدوران الجهازى دون المرور بالكبد، ففي الحالة الطبيعية تأتي كل المواد عبر وريد الباب إلى الكبد فيقوم بتصفيته ونزع سميتها إن لزم الأمر لكن مع وجود

دورانات جانبية فإن هذه المواد سوف تتجاوز الكبد إلى الدوران الجهازى مباشرة وقد تسبب اعتلال دماغي كبدي.

- حتى الكمية القليلة من الدم والتي تمر عبر الكبد لا تصفى بالشكل الأمثل بل تبلغ نسبة التصفية نحو 5-10% فقط.

أماكن تشكل الدوران الجانبية :

(1) إن كل منطقة اتصال بين البشرة المالبكية الرصفية والبشرة الأسطوانية يمكن أن تكون مسرحاً لدوران جانبي في سياق فرط توتر وريد الباب وهذه المواقع هي:

- ✓ المستقيم: حيث يتصل الوريد المساريقي السفلي مع الوريد الحياي وينجم عنه دوالي المستقيم.
- ✓ في منطقة اتصال عنق الرحم مع جسم الرحم وينجم عنه دوالي قبة المهبل.
- ✓ نهاية المري وبداية المعدة: حيث تتشكل الدوالي المريئية المعدية والتي تعتبر أضخم دوران جانبي بين الدوران الوريدي البابي والدوران الوريدي الجهازى.

(2) الوريد جانب السري :

وهو وريد يكون فعال في الحالة الجنينية ولكن بعد الولادة يشكل خيطاً ليفاً، ولكن في حال فرط توتر وريد الباب فإن الوريد يعود ويفتح من جديد ويبدو على شكل دوران جانبي يتجه من السرة وحتى الذيل الخنجري والحافة الضلعية (أي من الأسفل إلى الأعلى).

مع استمرار فرط توتر وريد الباب يأخذ الدوران الجانبي شكل أشعة الشمس إذ يتجه من السرة باتجاه الأسفل ليصب عبر الأوردة الحرقفية في الدوران الجهازى. يسمى الدوران الجهازى في هذه المرحلة المتقدمة رأس الميدوزا أو علامة أوديسا.

(3) المفاغرات خلف البريتوان :

تحصل مفاغرات بين الوريد الطحالي والوريد الكلوي الأيسر خلف البريتوان وكذلك بين الأوعية المبيضية والأوردة الحرقفية عند النساء وهذه المفاغرات غير نازفة عادةً.

3-2- النزف الهضمي العلوي :

يمكن أن يحدث النزف الهضمي العلوي نتيجة انتقاب الدوالي المتشكلة في سياق فرط توتر وريد الباب. 3/1 المرضى الذين لديهم دوالي مري معرضون للنزف وفي كل نزف تكون نسبة الوفيات 3/1 ولكن فرصة حدوث النزف أكثر ما تتوافق مع حجم الدوالي.

كما يمكن أن يحدث النزف نتيجة وجود **اعتلال معدة بفرط توتر وريد الباب** وهو توسع وعائي تحت المخاطية يظهر بشكل موزايكي يسبب نز دموي متكرر. ويمكن حدوث النزف نتيجة وجود **توسع وعائي معدي غاري** (GAVE) Gastric Antral Vascular Ectasia ويسمى اعتلال المعدة البطيخي وهو توسع وعائي في المخاطية يظهر بشكل حبال في الغار تمتد نحو البواب.

3-3- ضخامة الطحال :

تتجلى بحس ثقل وألم في المراق الأيسر، يمكن أن تكتشف هذه العلامة بالفحص السريري، يتشكل ضمن الطحال في هذه الحالة بحبرات دموية تحتجز ضمنها عناصر الدم الثلاثة مؤدية إلى نقصها وهو ما يدعى فرط الطحالية.

3-4- اضطراب وظيفة المعدة والأمعاء :

يحدث احتقان وريدي نتيجة فرط توتر وريد الباب، ونتيجة لزيادة الصبيب الدموي يحدث احتقان شرياني، كما يحدث احتقان لمفاوي حيث تتوسع الأوعية اللمفاوية وقد تصبح بشكل كهوف. كل ما سبق يؤدي لحدوث وذمة في جدار الأمعاء ينتج عنها خلل في وظيفة الأمعاء الامتصاصية وخاصة المواد التي تعبر بالطريق اللمفاوي.

3-5- الحبن : [30-27]

لابد من توفر شرطين لحدوث الحبن :

1- فرط توتر وريد الباب.

2- قصور خلية كبدية.

3-5-1- الآلية الامراضية لتشكل الحبن :

في حال قصور الخلية الكبدية، ينقص استقلاب الرنين مما يؤدي لزيادة فعالية جهاز رنين أنجيوتنسين ألدوستيرون، يقوم الألدوستيرون بإعادة امتصاص كميات كبيرة من الماء والملح. تتجمع السوائل في أماكن الضغط العالية، والمتمثلة في البطن (حيث فرط توتر وريد الباب)، مما يؤدي لتشكل الحبن.

3-5-2- صفات سائل الحبن :

- ✓ لونه أصفر رائق مثل لون القش.
- ✓ نتعي أي كمية البروتين فيه أقل من 30 غ/ل.
- ✓ الكريات البيض 100-150 كرية/ساحة.
- ✓ مدروج الألبومين أكثر من 1.1 ملغ/د.ل (حبن عالي المدروج).
- ✓ زرع سائل الحبن عقيم.

3-5-3- اختلاطات الحبن :

- 1- إنتان سائل الحبن العفوي.
- 2- حصول اضطراب شوارد كهبوط صوديوم المصل وارتفاع البوتاسيوم.
- 3- المتلازمة الكبدية الكلوية.
- 4- اختلاطات ميكانيكية :
 - انبثاق السرة.
 - زلة تنفسية.
 - اختناق فتق إربي فخذي.
 - انصباب جنب نتيجة مرور السائل عبر الحجاب الحاجز.

الفصل الثالث

قصور الخلية الكبدية

1- وظائف الخلايا الكبدية :

للخلايا الكبدية بشكل عام ثلاثة وظائف :

1-1- وظيفة التصنيع:

حيث يقوم الكبد بتصنيع جملة من المواد ويفرزها للدوران ومن هذه المواد عوامل التخثر والألبومين فالخلية الكبدية هي الخلية الوحيدة في الجسم التي تصنع الألبومين. في قصور الخلية الكبدية ينقص اصطناع عوامل التخثر مما يؤدي إلى تطاول زمن البروترومين PT وكذلك ينقص اصطناع الألبومين مما يؤدي إلى انخفاض مستوياته في المصل.

2-1- وظيفة التصفية ونزع السمية:

حيث تقوم الخلية الكبدية بتصفية وإطراح المواد الضارة التي دخلت الجسم وذلك عن طريق استقلابها وتحويلها إلى مواد يمكن طرحها عن طريق الكلية أو عن طريق الصفراء. إن نقص هذه الوظيفة في سياق قصور الخلية الكبدية يسبب تراكم الكثير من المواد الضارة في الجسم دون أن تستقلب.

3-1- الوظيفة الصفراوية:

تقوم الخلية الكبدية بامتصاص البيليروبين من قطبها الدموي على شكل بيليروبين منضم. في قصور الخلية الكبدية تتراجع الوظيفة الصفراوية ويتظاهر اللون اليرقاني الأصفر بسبب تراكم صبغ البيليروبين. عند معايرة البيليروبين في قصور الخلية الكبدية نجده مرتفعاً على حساب البيليروبين المنضم والسبب في ذلك أنه في استقلاب البيليروبين تكون مرحلة الضم إلى الحمض الغلوكوروني هي المرحلة ما قبل الأخيرة ثم يتم طرحه في الصفراء من القطب الصفراوي للخلية الكبدية بعملية تحتاج إلى طاقة (ATP).

في قصور الخلية الكبدية يكون هناك بعض الخلايا الباقية التي تقوم بضم البيليروبين والخلل يطال عملية الإفراز الصفراوي أكثر بكثير مما تحتاجه عملية الضم ذلك أن عملية الإفراز تحتاج إلى طاقة أكثر بكثير مما تحتاجه عملية الضم أي تتعرقل عملية إفراز البيليروبين لكن بعد ضمه لذلك يرتفع البيليروبين المنضم ويعطي منظر (يرقان ركودي). إذاً تحدث لدى مرضى قصور الخلية الكبدية متلازمة ركودة صفراوية داخل الكبد بدون وجود انسداد في الطرق الصفراوية. بالإضافة إلى أن مستوى الفوسفاتاز القلوية يبقى ضمن الحدود الطبيعية أو قد يرتفع بشكل طفيف على عكس ما يحدث عندما يكون السبب هو الركودة الصفراوية خارج الكبدية حيث يكون هناك ارتفاع شديد في الفوسفاتاز القلوية مرافق لارتفاع البيليروبين المنضم وذلك لأن الخلية الكبدية أصبحت غير قادرة على اصطناع الفوسفاتاز القلوية بكثرة.

2- أسباب قصور الخلية الكبدية : [31-34]

1- التشمع.

2- أسباب دوائية وسمية (الأسيتامينوفين).

- 3- التهابات الكبد الحادة والمزمنة.
- 4- تشحم الكبد الحاد الحملي.
- 5- الآفات الوعائية مثل تنادر بود كيارى.
- 6- الآفات الوعائية الإقفارية بسبب صدمة نقص حجم أو اضطرابات نظم القلب أو النزوف.
- 7- التهاب الكبد المناعي الذاتي
- 8- الأورام والارتشاحات الدموية الخبيثة.

3- أشكال تطور الأعراض في قصور الخلية الكبدية : [35-37]

- 1- الشكل الحاد : تظهر الأعراض بصورة حادة ويكون القصور الكبدي حاداً وشديداً جداً، أي أن درجة تدني الوظائف الكبدية شديدة، يظهر في الشكل الحاد انخفاض زمن البروترومبين والاعتلال الدماغي الكبدي.
- يشاهد في التهاب الكبد الحاد سواء كان الفيروسي أو السمي الكحولي أو الدوائي، يسمى قصور كبدي صاعق عندما تكون الفترة الفاصلة ما بين ظهور اليرقان وظهور الاعتلال الدماغي الكبدي أقل من 15 يوم.
- 2- الشكل المزمن : تتطور الأعراض خلال أشهر إلى سنوات كما في التشمع.

4- أعراض قصور الخلية الكبدية :

قد لا تظهر الأعراض جميعاً لدى المريض نفسه.

4-1- لا عرضي:

يمكن أن يكون المريض لا عرضياً تماماً ولا توجد أعراض سريرية ظاهرة حيث أن 30-40% من مرضى التشمع لا عرضيون ويكتشف لديهم المرض صدفة. [38-39]

4-2- الوهن والتعب:

شدة الوهن من الأعراض الأساسية التي تقعد المريض في السرير لدرجة أنه لا يستطيع النهوض من التعب. قد يفسر هذا التعب بأنه ناجم عن اعتلال دماغي كبدي إلا أن سببه الفيزيولوجي في سياق قصور الخلية الكبدية غير معروف تماماً ولكن قد يكون هناك دور لاضطراب تصنيع البروتينات في الكبد، واضطراب الوسط الداخلي الذي يصبح ملئاً بالسموم بسبب قصور وظيفة التصفية بالإضافة لنقص إنتاج الطاقة.

4-3- اليرقان:

قد يحدث اليرقان بسبب تراجع الوظيفة الصفراوية للخلية الكبدية فيرتفع البيليروبين المنضم ويظهر اللون اليرقاني بشكل صريح عندما يتجاوز مستوى البيليروبين 3 ملغ/دل.

4-4- الاعتلال الدماغي الكبدي : [40-41]

وهو بالتعريف: التظاهرات السريرية العصبية الدماغية الناتجة عن قصور الخلية الكبدية، أي أن الجملة العصبية تكون سليمة تماماً، وهو علامة تدل على تدني شديد في وظيفة الخلية الكبدية.

إن آلية حدوث الاعتلال الدماغي الكبدي تتجلى في تدني وظيفة التصفية في سياق قصور الخلية الكبدية مما يؤدي إلى تراكم المواد السامة في الجسم وتجتاز الحاجز الدماغي وتصل إلى الجملة العصبية المركزية فتؤدي إلى فعل سمي على الجملة العصبية.

4-4-1- أهم المواد السمية التي تؤدي إلى الاعتلال الدماغي الكبدي:

أ- الأمونيا :

تأتي الأمونيا نتيجة تفسخ بقايا المواد البروتينية حيث تتفسخ هذه البقايا في الكولون تحت تأثير خمائر مفرزة من الفلورا المعوية الكولونية، تمر الأمونيا بعد أن تمتص عبر وريد الباب إلى الكبد وهو في الأحوال الطبيعية يقوم بتحويلها إلى بولة يطرحها مع البول وماء يطرح عن طريق التعرق أو الزفير أو البول.

ولكن في قصور الخلية الكبدية هناك أمران:

- 1- نتيجة الدورانات الجانبية الحاصلة بفعل التشمع وفرط توتر وريد الباب فإن المواد السامة ستعبر عن طريق هذه الدورانات مباشرة إلى الدوران الجهازى متجاوزة العبور الكبدي وبالتالي لن يتم تصفيتها.
- 2- ما يعبر من هذه المواد عبر وريد الباب يدخل أشباه الجيوب الكبدية ليجد خلايا كبدية قاصرة غير قادرة على التصفية.

وبالتالي سوف يرتفع تركيز الأمونيا في الدوران الجهازى وستجتاز الحاجز الدموي الدماغي مسببة سمية للخلايا العصبية الأمر الذي ينتج عنه اعتلال دماغي كبدي.

تمت معايرة الأمونيا في الدم لدى مرضى الاعتلال الدماغي الكبدي فوجدت مرتفعة فاقترح دورها كعامل مسبب لاعتلال دماغي كبدي ولكن وجد عيارها طبيعياً عند فئة من المرضى مصابين بدرجة شديدة من الاعتلال الدماغي الكبدي.

ب- حمض الغاب أمينو بوتيريك (الغاب) GABA :

وهو مادة تفرز من جدار الأمعاء وتنتقل إلى الكبد حيث يتم استقلابها في الحالة الطبيعية ولكن في قصور الخلية الكبدية والتشمع تصاب تصفية الـ (غابا) بالخلل. إن الغابا يلعب دور ناقل عصبي مثبط للجملة العصبية المركزية، وبالتالي فإن ارتفاعه في قصور الخلية الكبدية يكون سبباً في الاعتلال الدماغي الكبدي.

ج- الحموض الأمينية العطرية :

وهي تلعب دور ناقل عصبية كاذبة تمتص من جهاز الهضم ولا تصفى في الكبد فتمر بالدوران وتصل إلى الجملة العصبية وتلعب دوراً في الاعتلال الدماغي الكبدي.

4-4-2- مراحل الاعتلال الدماغي الكبدي:

يقسم الاعتلال الدماغي الكبدي إلى 4 مراحل حسب الأعراض:

المرحلة الأولى:

✓ يكون الوعي طبيعياً.

✓ ظهور الرجفان الخافق يعني بدء دخول المريض في الاعتلال الدماغي الكبدي.

من أهم الصفات الأساسية للرجفان الخافق أنه ثنائي الجانب (تميزاً له عن الرجفان الشقي)، غير

متواقت، غير متناظر بين شقي الجسم، عدد الهزات من 2 إلى 3 في الدقيقة.

إن الرجفان الخافق موجه بشدة للاعتلال الدماغي الكبدي لكنه ليس نوعياً ولا يكفي ظهوره لتشخيص المرض.

يمكن أن يشاهد الرجفان الخافق في اعتلالات الدماغ سواء الاستقلابية منها أو السمية أو الناجمة عن نقص الأكسجة أو فرط ثاني أكسيد الكربون الدموي أو الناجمة عن انخفاض كالسيوم الدم أو فرط البوتاسيوم أو القصور الكلوي.

المرحلة الثانية:

يبقى الرجفان الخافق موجوداً والمريض واعياً لكنه يبدأ بالتخليط وتدني الفعالية الفيزيائية الحركية والنفسية للمريض (80 % من الحالات)، وقد يتظاهر بحالات فرط حركية وحالة تشبه الهوس.

المرحلة الثالثة:

يبدأ المريض بالدخول بسبات سطحي مع علامات عصبية دون علامات توضع عصبي كما تظهر علامة بابنسكي ويزول الرجفان الخافق.

المرحلة الرابعة:

حيث يصبح السبات عميقاً ولا يستجيب المريض حتى على المنبهات الشديدة. يصبح تنفس المريض عميقاً وسريعاً ويدخل في قلاء تنفسي قد يصل لمرحلة الاختلاج وقد يصل المريض لوضعية فصل القشر أو فصل المخ.

3-4-3- الأسباب المؤهبة لحدوث الاعتلال الدماغى:

التلقائي: درجة القصور في الخلية الكبدية شديد، ويحدث الاعتلال بشكل تلقائي.

المعرض:

انكسار معاوضة لدى مريض لديه تشمع غير عرضي وقد يكون السبب في ذلك:

- ✓ حدوث نزف هضمي (انتقاب دوالي، اعتلال غشائي مخاطي معدي بفرط توتر وريد الباب، انتقاب قرحة معدية).
- ✓ وارد عالي من البروتين.
- ✓ استخدام أدوية مثبطة للجملعة العصبية المركزية كالمورفينات ومثبطات السعال المركزية كالكودئين.
- ✓ اضطراب التوازن الشاردي بسبب إعطاء مدرات بشكل غير مدروس.
- ✓ خمج ما في الجسم يؤدي لكسر المعاوضة.
- ✓ وجود مفاغرات جانبية واسعة سواء تلقائية أو جراحية.

5- النتن الكبدي:

وهي رائحة مميزة تشبه رائحة التفاح المتعفن، وهي رائحة نفس المريض ورائحة بوله سببها المواد العطرية التي تمر عبر الدورانات الجانبية دون أن يقوم الكبد بتصفيتها فتصل للدوران العام وهي مواد إما أن تكون طيارة تخرج مع نفس المريض أو منحلة بالماء تطرح مع البول.^[42]

6- التظاهرات الجلدية لقصور الخلية الكبدية:

1-6- العنكبوت الوعائي: [44-42]

وهو عبارة عن توسع شريان تحت الجلد ينتشعب منه بعض الأوعية الدقيقة الصغيرة فيبدو المظهر شبيهاً بالعنكبوت. يتراوح قطر العنكبوت الوعائي بين 1-15 ملم. توضعاته توافق أماكن نضح الوريد الأجوف العلوي (الوجه والعنق- أعلى الصدر- أعلى الظهر- الطرفين العلويين)، ولا يشاهد في الطرفين السفليين أو أسفل الجسم سببه هو فرط الاستروجين الحاصل في سياق قصور الخلية الكبدية وبالتالي فهو ليس وصفاً لأن ذلك لا يقتصر على التشمع وإنما يمكن مشاهدته في كل حالات فرط الاستروجين وهي:

- عند اليافعان والشباب الطبيعيين قد يشاهد بشكل طبيعي.

- عند الحوامل ويزول بعد الولادة.

- في حالة استخدام الأدوية الاستروجينية.

أما العنكبوت الوعائي الذي يكون من منشأ كبدي فإنه يجب أن يحقق الشرطين التاليين حتى تكون له دلالة

شخصية:

1- توضع العنكبوت في أماكن نضح الأجوف العلوي.

2- عددها أكثر من 2-3 على الأقل.

يدخل في التشخيص التفريقي مع العنكبوت الوعائي 4 أمور:

• توسع الشعريات.

• التوسعات الوريدية.

• البقع الياقوتية.

• الفرريات.

6-2- الحمى الراحية أو الراحة الكبدية: [46]

سببها أيضاً توسع الأوعية الشعرية تحت الجلد نتيجة فرط الاستروجين ولها نفس الدلالة التشخيصية والآلية الامراضية للعنكبوت الوعائي.

6-3- ابيضاض الأظافر: [47]

سببه اضطراب تركيب البروتينات في سياق قصور الخلية الكبدية ومن ضمنها البروتينات الظفرية. في الظفر الطبيعي يوجد هلال ظفري بلون أبيض غير شفاف، وبقية الظفر يكون وردياً شفافاً. أما في الظفر المبيض نلاحظ أن كامل الظفر يصبح أبيض غير شفاف وهو الشكل الشائع أو نجد أشرطة بيضاء معترضة غير شفافة تفصل الهلال عن حافة الظفر وهذا الشكل أقل شيوعاً.

6-4- تبقرط الأصابع: [48-49]

يشاهد غالباً في القصورات الشديدة والمزمنة للخلية الكبدية وهو يشبه التبقرط الحاصل في سياق آفة مزرققة أو آفة رئوية مزمنة.

7- أعراض تناسلية: [50-51]

عند الإناث يحصل قصور الأقناد مما يسبب انقطاع الطمث والعقم.

عند الذكور يحدث أمران:

✓ الأول علامات إصابة الأقناد بسبب انخفاض التستوستيرون وبالتالي العنانة وضمور الخصيتين والعقم.

✓ الأمر الثاني علامات تأنيث بسبب ارتفاع الأستروجين وبالتالي تثدي أحادي أو ثنائي الجانب، تساقط الأشعار من النمط الذكري، توزع أنثوي للأشعار.

وينجم نقص التستوستيرون عن سمية بعض المواد للخصيتين فهذه المواد التي لم تستقلب بالكبد تسبب ضموراً في الخصيتين ونقصاً في إطراح النطاف والتستوستيرون.

وأما ارتفاع الأستروجين المسؤول عن التأنيث فهو ينجم عن سببين:

✓ نقص استقلابه الكبدي.

✓ زيادة اصطناعه على حساب الأندروجين الدوراني ويتم بتوسط أنزيم هو Aromatase الذي يوجد في كافة الأنسجة الشحمية في الجسم يحول الأندروجين المحيطي في الدوران إلى استروجين مما يسبب ارتفاع مستواه المصلي الذي يسبب ظهور الحمامي الراحية والعنكبوت الوعائي عند كلا الجنسين كما يسبب ظهور علامات تأنيث عند الذكور.

ما يسبب أيضاً نقص التستوستيرون عند الذكور المصابين بالتنشع هو ازدياد اصطناع الغلوبولين الرابط للهرمون الجنسي وذلك بآلية غير معروفة وبالتالي فإن الكميات الزائدة من هذا البروتين الرابط سترتبط بالكميات الزهيدة المتبقية من التستوستيرون الحر مما يسبب تفاقم الأعراض التناسلية.

8- أعراض متلازمة نزفية: [52]

تتظاهر بكدمات عفوية دون رض أو برض خفيف بالإضافة إلى رعاف تلقائي ونرف لثة ونادراً فرفريات، ومن أهم أسبابها:

✓ نقص إنتاج عوامل التخثر بسبب قصور الخلية الكبدية.

✓ نقص إنتاج الصفائح بسبب السمية المباشرة للمواد غير المصفاة على نقي العظام.

✓ هشاشة وعائية بسبب الوسط السمي.

✓ فرط الطحالية بسبب فرط توتر وريد الباب.

9- فقر الدم: [52]

وله أسباب عديدة:

✓ نقص توليد الكريات الحمر بسبب التأثير السمي للمواد الجائلة بالدوران على نقي العظام.

✓ النزوف الحاصلة في سياق دوالي المري، أو النزف الخفي بسبب اعتلال الغشاء المخاطي المعدي والمعوي بفرط توتر وريد الباب.

✓ انحلال الدم الناجم عن التأثير السمي المباشر للمواد على الغشاء الخلوي للكريات الحمر، مما يؤدي إلى إنقاص عمرها من 120 يوم إلى 60-80 يوم، بالإضافة إلى زيادة تخريبها بسبب فرط الطحالية الحاصل نتيجة فرط توتر وريد الباب.

10- فرط الحركية الدورانية:

يحدث انخفاض في المقاومة الوعائية بسبب انفتاح المصترات ما قبل الشعرية في الدوران المحيطي والذي ينجم عن التأثير السمي المباشر للمواد الجواله على المصترات مسبباً شللاً فيها، وبالتالي زيادة الجريان الدموي المحيطي وانخفاض الضغط الشرياني وبالتالي يحدث لدى المريض:

✓ تسرع قلب: في محاولة منه للمعاوضة عن توسع الشعريات.

✓ يرتفع نتاج القلب.

✓ ينخفض الضغط الشرياني.

11- نقص الأكسجة:

عندما تصل المواد السامة الى الدوران الرئوي ومن ضمنها المواد العطرية تظهر لها عدة تأثيرات حيث يلاحظ عند مريض التشمع نقصاً في الأوكسجين سببه shunt أيمن – أيسر، ولهذه التحويلة سببان:

✓ Shunt فيزيولوجي: على مستوى الأوعية الشعرية المحيطة بالأسناخ الرئوية حيث تتوسع هذه الشعريات تحت تأثير السموم الجواله سامحة بمرور كميات كبيرة من الكريات الحمر والتي لا تكون على تماس صميمي مع الأسناخ وبالتالي لا تجد الفرصة للتخلص من ثاني أكسيد الكربون واخذ الأوكسجين بل تصب مباشرة في الأوردة الرئوية.

✓ Shunt حقيقي: يوجد في الجسم الطبيعي دوماً مفاغرات شريانية وريدية (بين الشريان الرئوي والوريد الرئوي) تكون هذه المفاغرات مغلقة عادة وهي تفتح بسبب السموم الجائلة في حال قصور الخلية الكبدية، ونتيجة لفتحها يتشكل شنت حقيقي يضاف للشنت الفيزيولوجي مما يسهم في تفاقم نقص الأكسجة.

12- المتلازمة الكبدية الرئوية:

هي زلة تنفسية ناتجة عن عدة أمور:

✓ نقص الأكسجة الناتج عن الشنت.

✓ سائل الحبن الذي يضغط على الحجاب الحاجز.

✓ سائل الحبن الذي يضغط على قاعدة الرئة مسبباً صفائح انخماصية فيها بالإضافة إلى تسرب سائل الحبن الى الجنب.

13- التأهب للإنتانات:

تحدث هذه الإنتانات بعوامل ممرضة جرثومية بسبب نقص وظيفة الكريات البيض بسبب السمية المباشرة على نقي العظم وعلى الكريات فتتأثر الوظيفة البلعمية والطاهية للكريات البيض عديدات النوى والتي هي خط الدفاع الأول ضد الجراثيم. نتيجة لذلك تنقص القدرة الدفاعية للجسم وتزداد الإنتانات وخصوصاً انتان سائل الحبن بالإضافة إلى الإنتانات الجلدية والبولية والرئوية، كذلك تنقص القدرة الناعية الخلوية (الخلايا T والبالعة)، مما يزيد التأهب للتدرن مقارنة بباقي الأشخاص. من جهة أخرى، تكون درجة الحرارة لدى مريض التشمع منخفضة نسبياً ونظراً لأن عدد الكريات البيض منخفضة نتيجة فرط الطحالية فإن الإنتان قد يحدث لديه دون حمى ودون ارتفاع تعداد الكريات البيض.

14- نقص سكر الدم:

ينخفض مخزون الخلايا الكبدية من الغليكوجين، ويحدث عادة نقص سكر الدم لدى مرضى قصور الخلية الكبدية الحاد وبشكل خاص الصاعق وتحت الصاعق، أما القصور المزمن كما في التشمع فلا يحدث لديهم إلا بحالتين:

- ✓ حصول إنتان جرثومي، مما يعني أن الجراثيم أصبحت تستهلك كمية من السكر المتاح وبالتالي نقص في سكر الدم.
- ✓ نشوء سرطان خلية كبدية، يكون سبب نقص سكر الدم هو استهلاكه من قبل كتلة الخلايا الورمية المتكاثرة.

15- التغيرات المخبرية الحاصلة في سياق قصور الخلية الكبدية: [59-53]

تتلخص أهم التغيرات المخبرية الملاحظة عند مرضى قصور الخلية الكبدية بمايلي:

1. ارتفاع رقم INR: الذي ينجم عن اضطراب عوامل التخثر وإن إعطاء فيتامين K خارجياً لا يحسن زمن البروترومين بسبب اضطراب وظيفة التصنيع.
2. انخفاض العامل الخامس: وهو مشعر أفضل للدلالة على وظيفة الكبد التصنيعية من الPT لأنه لا يعتمد على فيتامين K للتصنيع ضمن الخلية الكبدية.
3. نقص الألبومين: لأن الكبد هو العضو الوحيد الذي يصنع الألبومين في الجسم.
4. ارتفاع البليروبين على حساب المباشر.
5. ارتفاع الغاماغلوبيولين: في الحالة الطبيعية يعبر الكثير من المستضدات جدار انبواب الهضم إلى الكبد الذي يقوم بفضل وظيفته المناعية المتمثلة بخلايا كوبفر بتصفية هذه المستضدات، مع اختلال وظيفة التصفية تمر هذه المستضدات إلى الدم الجهازى (بوساطة المفاغرات المفتوحة) فيحدث ارتكاس من قبل الجهاز الشبكي البطاني وتعرض رد فعل مناعي يتجلى بتشكيل أضداد متعددة النسيلة ومن مختلف الأنواع وهي ترحل ضمن قمة غاما في مخطط رحلان البروتينات الكهربائي.

الفصل الرابع

التهاب البريتوان العفوي Spontaneous Bacterial peritonitis

1- التعريف: [60]

وجود خمج في سائل الحبن دون وجود مصدر واضح للخمج داخل البطن قابل للعلاج الجراحي. يحدث بشكل رئيسي عند مرضى تشمع الكبد في المراحل المتقدمة.

2- معايير التشخيص: [60]

- 1- زرع سائل الحبن إيجابي.
 - 2- العدد المطلق للعدلات في سائل الحبن أكثر من 250 كرية/ملم³.
- إن الشرط الثاني لوحده كافٍ لوضع التشخيص بشكل افتراضي والبدء بالتغطية الإنتانية التجريبية. الشيء الهام هو تمييز التهاب البريتوان العفوي عن التهاب البريتوان الثانوي والذي ينطبق عليه نفس التعريف السابق مع فارق وجود مصدر للخمج داخل البطن قابل للعلاج الجراحي (انتقاب حشا أجوف مثلاً).

3- الأعراض والعلامات: [61]

تكون الأعراض والعلامات المرافقة لالتهاب البريتوان العفوي مختلة مقارنة مع التهاب البريتوان الثانوي، وذلك يعود لوجود سائل الحبن في التهاب البريتوان العفوي الذي يقوم بإبعاد وريقتي البريتوان الحشوية والجدارية عن بعضهما البعض وهذا يؤدي لعدم حدوث البطن الخشبي المرافق عادة لالتهاب البريتوان الثانوي. يحدث التهاب البريتوان العفوي عند مرضى التشمع في المراحل المتقدمة عادة، كلما ازدادت قيمة مشعر MELD كلما زادت نسبة حدوث التهاب البريتوان العفوي. في عام 1960-1970 كان مشعر وجود التهاب في سائل الحبن منخفض، وعتبة إجراء بزل الحبن عالية، بالنتيجة كان التشخيص يوضع بشكل متأخر في مرحلة الصدمة وكانت نسبة الوفيات عالية، في الوقت الحالي يوضع التشخيص بشكل باكراً ويتم إجراء بزل الحبن لجميع المرضى في حال القبول بالمشفى أو في حال وجود أعراض أو علامات التهاب البريتوان.

4- استطبائات إجراء بزل الحبن: [62]

- 1- حبن مكتشف لأول مرة.
- 2- في كل مرة يتم فيها القبول في المشفى.
- 3- حدوث تدهور سريري:
 - ✓ ارتفاع حرارة.
 - ✓ ألم وتوتر بطني.

✓ تغير في الحالة العقلية.

✓ علوص.

✓ انخفاض توتر شرياني.

4- موجودات مخبرية تشير لوجود التهاب:

✓ ارتفاع تعداد الكريات البيض.

✓ حمض.

✓ ارتفاع ارقام البولة والكرياتينين.

5- نزف هضمي.

الجدول التالي يوضح أهم الاستطابات التي تتطلب إجراء بزل الحبن.

الجدول (2): استطابات بزل الحبن


ications for paracentesis
©2011 UpToDate®
indications for abdominal paracentesis in a patient with ascites
New onset ascites
At the time of each admission to the hospital
Clinical deterioration, either inpatient or outpatient
Fever
Abdominal pain
Abdominal tenderness
Mental status change
Ileus
Hypotension
Laboratory abnormalities that may indicate infection
Peripheral leukocytosis
Acidosis
Worsening of renal function
Gastrointestinal bleeding (a high risk time for infection)

5- الأعراض السريرية: [67-63]

أشيع الأعراض هي الحرارة، الألم البطني، وتغير الحالة العقلية. بعض المرضى تقتصر العلامات عندهم على ارتفاع الكريات البيض، الحمض، وتدهور وظائف الكلية. حوالي 13% من المرضى يأتون بدون أعراض أو علامات (الجدول 3).

5-1- الحرارة:

هي أشيع أعراض التهاب البريتوان العفوي، وبما أن حدوث التهاب البريتوان العفوي غالباً عند مرضى التشمع في المراحل المتقدمة وهؤلاء المرضى تكون حرارتهم غالباً منخفضة، لذلك فإن حرارة تعادل 37.8 مئوية (100 فهرنهايت) أو أكثر يجب أن تؤخذ على محمل الجد بشكل مشابه لمرضى نقص العدلات. كلما تأخر التشخيص والبدء بالعلاج، كلما انخفضت نسبة النجاة وزادت الوفيات بسبب حدوث صدمة إنتانية وقصور أعضاء متعدد، أحد التقارير أشارت إلى انخفاض نسبة النجاة 8% لكل تأخير ساعة في التشخيص والبدء بالعلاج بالصادات في حال حدوث صدمة إنتانية.

5-2- الألم البطني:

الألم البطني المعمم هو العلامة الواسمة لالتهاب البريتوان، قد يكون مختل في حالة التهاب البريتوان العفوي بسبب وجود الحين، يكون الألم البطني منتشر ومستمر، وهو عادة مختلف عن الألم الناجم عن تمدد جدار البطن في حال وجود حبن متوتر (غزير المقدار).

5-3- تغير الحالة العقلية:

تحدث بنسبة 54% (الجدول 3)، وهي عادة مختلة يصعب تمييزها كون الإنتان وقصور معاوضة الكبد المتشمع يمكن أن يحدثاها.

الجدول (3): الأعراض والعلامات عند 489 مريض لحظة تشخيص التهاب البريتوان العفوي.

النسبة المئوية	المظهر السريري
69%	حمى
59%	ألم بطني
54%	تبدل الحالة العقلية
49%	توتر وإيلام بالبطن
39%	اسهال
30%	علوص
21%	هبوط ضغط
17%	انخفاض حرارة

6- الآلية الإمراضية:

عندما استخدم مصطلح التهاب البريتوان العفوي عام 1964، كان السبب لاستخدام كلمة عفوي عدم وضوح الآلية المرضية، وخلال العقود الماضية تم ملئ هذا الفراغ في المعلومات. إحدى الخطوات المبكرة في تطور حدوث التهاب البريتوان العفوي هي اضطراب في فلورا الأمعاء مع فرط نمو وانتشار خارجي لعضويات خاصة أشيعها الإيشريكية الكولونية *E. Coli*.

يؤهب تشمع الكبد لحدوث فرط نمو جرثومي ربما بسبب حدوث ضعف حركية الأمعاء وزيادة النفوذية، بالإضافة لنقص كلور ناجم عن استخدام مثبطات مضخة البروتون PPIs. يبقى دور فرط النمو الجرثومي غير مثبت في الآلية الإمراضية، فقد قامت إحدى الدراسات بمقارنة حركية الأمعاء وفرط النمو الجرثومي عند 20 مريض تشمع لديهم التهاب البريتوان عفوي، مع 20 مريض تشمع دون قصة سابقة أو حالة لالتهاب بریتوان عفوي. النتيجة كانت حدوث فرط النمو الجرثومي عند 70% من المجموعة الأولى مقارنة مع 20% عند المجموعة الثانية، وكان حدوث اضطراب حركية الأمعاء أعلى عند المجموعة الأولى.

بغض النظر عن حدوث فرط نمو جرثومي من عدمه، يمكن للجراثيم أن تعبر جدار الأمعاء وتصل للعقد المساريقية بعملية تبديل مواقع Translocation، ثم تصل الجراثيم لسائل الحبن عند تمزق إحدى العقد المصابة الناجم عن فرط الضغط والجريان بسبب فرط توتر وريد الباب. كما يمكن وبشكل آخر للجراثيم أن تعبر من العقد المصابة إلى الدوران العام ثم تنفذ عبر محفظة غليسون إلى الكبد ثم إلى سائل الحبن.

تم إثبات ظاهرة تبديل المواقع عند الحيوانات، فقد أوضحت عدة دراسات زيادة حدوث هذه الظاهرة عند مرضى التشمع في المراحل المتقدمة، في أحد هذه الدراسات تم أخذ بعض العقد المساريقية من 101 مريض تشمع، مع 35 شاهد، تم إجراء زرع جرثومي للعقد المأخوذة وكانت نتيجة هذا الزرع إيجابي (نمو عضويات معوية) عند 8.6 % عند الشاهد مقارنة مع 3.4، 8.1، 30.6 عند مرضى التشمع A، B، C على الترتيب حسب تصنيف Child Pugh.

بالإضافة إلى الأمعاء، قد يكون مصدر الجراثيم المسببة لحدوث التهاب البريتوان العفوي (البلعوم، الأسنان، السبيل البولي، والرئة) وهي تدرج تحت نفس الاسم (عفوي) لعدم وجود علاج جراحي لها. عندما تدخل الجراثيم إلى سائل الحبن، تنشأ معركة بينها وبين الجهاز المناعي للثوي، تمثل البالعات خط الدفاع الأول، وعندما تفشل بالقضاء على الجراثيم المهاجمة والتي عادة تكون ذات فوعة عالية، تقوم بتفعيل المتممة وإفراز وسائط التهابية تستدعي بدورها البالعات (PMNs). يمثل تشمع الكبد أحد الأشكال الشائعة لنقص المناعة المكتسب حيث ينخفض مستوى المتممة في سائل الحبن بسبب نقص الإصطناع الكبدي، بالإضافة إلى أن سائل الحبن ممدد حتى 10 أضعاف المصل.

1-6- عوامل الخطورة: [68-71]

معظم المرضى لديهم تشمع كبد وبمرحلة متقدمة كما ذكرنا سابقاً، بالإضافة لوجود حد مايلي :

- 1- تركيز البروتين الكلي في سائل الحبن أقل من 1 غ/د.ل.
- 2- هجمة سابقة من التهاب البريتوان العفوي.
- 3- تركيز البيلروبين الكلي في المصل أكثر من 2.5 ملغ/د.ل .
- 4- استخدام مثبطات مضخة البروتون.
- 5- سوء التغذية.
- 6- نزف دوالي.

يمكن أن تزداد خطورة الإصابة بالتهاب البريتوان العفوي بما يستدعي التغطية الانتانية الوقائية في

الحالات التالية: [72-75]

- 1- تركيز البروتين الكلي في سائل الحبن أقل من 1.5 غ/د.ل مع Child Pugh أكثر أو يساوي 9.

- 2- Child Pugh أكثر أو يساوي 9 مع بيلروبين المصل أكثر أو يساوي 3 ملغ/د.ل
- 3- Child Pugh أكثر أو يساوي 9 مع كرياتنين أكثر أو يساوي 1.2 ملغ/د.ل
- 4- Child Pugh أكثر أو يساوي 9 مع بولة أكثر أو يساوي 25 ملغ/د.ل
- 5- Child Pugh أكثر أو يساوي 9 مع صوديوم المصل أقل من 130 ميلي مكافئ/لتر.

2-6- أهم العضويات المسببة: [77-76]

تشكل الجراثيم المعوية أهم العوامل الممرضة وعلى رأسها تأتي *Escherichia coli* والجدول التالي يوضح أهم الأجناس الجرثومية التي تم عزلها عند مرضى التهاب البريتوان العفوي.

الجدول (4): الجراثيم المعزولة من سائل الحبن عند 519 مريض التهاب بریتوان عفوي

النسبة المئوية	العامل الممرض
43	<i>Escherichia coli</i>
11	<i>Klebsiella pneumonia</i>
9	<i>Streptococcus pneumonia</i>
19	Other Streptococcal species
4	<i>Enterobacteriaceae</i>
3	<i>Staphylococcus</i>
1	<i>Pseudomonas</i>
10	Miscellaneous*

7- التشخيص:

التشخيص السريري غير كافي لوحده ويجب دائماً إجراء بزل حبن وإرسال عينات للتحليل والزرع لتأكيد التشخيص وتمييز التهاب البريتوان العفوي عن الثانوي.

بعض الأطباء يتجنبون إجراء البزل عند مرضى الحبن خوفاً من وجود اضطراب نزفي وحدوث نزف، فحوالي 70% من مرض التشمع لديهم تطاول في زمن التخثر (PT) ومع ذلك لا داعي للخوف من إجراء البزل إلا في حال وجود DIC (تخثر منتشر داخل الأوعية) واضح، والذي يحدث بنسبة واحد من كل 1000 بزل حبن.

إن نسبة المرضى الذين يحتاجون لنقل دم بسبب حدوث نزف تالي لإجراء بزل حبن هي 1%، ففي دراسة أجريت على 1100 مريض لديهم حبن، تبين أن معظم المرضى تحملوا إجراء البزل دون الحاجة لنقل بلازما أو صفيحات مع أرقام INR: 8.7, platelet 1900. وبالنتيجة تكون الفائدة من إجراء بزل حبن أكبر بكثير من خطر حدوث الاختلاطات.

7-1- دراسة سائل الحبن

بعد الانتهاء من إجراء البزل، يتم نزع إبرة البزل المستخدمة مباشرة وتستبدل بإبرة عقيمة لمنع حدوث تلوث بفلورا الجلد. يجب أن يتم استخدام أوساط زرع دم وأن تكون جاهزة لإجراء الزرع مباشرة بعد الانتهاء من عملية البزل، وذلك لأن إرسال السيرنج أو الأنبوب إلى المخبر لإجراء الزرع قد ينقص بشكل ملحوظ حساسية الزرع. كما يجب أن يكون حجم العينة كافي (10 مل على الأقل) في كل أنبوب من الأنابيب التالية:

- ✓ أوساط الزرع
- ✓ أنبوب مانع تخثر EDTA (للفحص الخلوي)
- ✓ أنبوب أحمر للفحص الكيماوي
- ✓ أنبوب لإجراء تلوين غرام (إختياري)

7-1-1- تعداد الخلايا : [77-76]

يجب أن يتم إجراء تعداد الكريات البيض والصيغة مباشرة فور وصول العينة إلى المختبر كي لا تتحلل الكريات البيض في حال التأخير. يتم تشخيص التهاب البريتوان العفوي في حال كان التعداد المطلق للعدلات في سائل الحبن أكبر من 250 كرية /مل³، ويتم حساب العدد المطلق للعدلات بإجراء جداء العدد الكلي للكريات البيضاء مع النسبة المئوية للعدلات في الصيغة. يجب الأخذ بعين الاعتبار أن وجود كريات حمر بسبب حدوث نزف أثناء إجراء البزل قد يرفع العدد المطلق للعدلات بشكل خاطئ، وفي هذه الحالة يتم حساب العدد المطلق المصحح للعدلات بحذف واحد من العدد المطلق مقابل 250 كرية حمراء في حال كان سائل الحبن مدمى. تتحلل العدلات بشكل أسرع من الكريات الحمراء لذلك قد نحصل على قيمة سلبية للعدد المطلق المصحح للعدلات في حال كان حدوث النزف قبل إجراء البزل.

7-1-2- البروتين الكلي: [78-80]

إن تركيز البروتين الكلي في سائل الحبن يفيد في التمييز بين التهاب البريتوان العفوي والثانوي، حيث أن تركيزه يتناسب عكسيا مع خطورة تطور التهاب البريتوان العفوي فعندما يكون تركيز البروتين في سائل الحبن أقل من 1 غ /دل ينخفض تركيز المتممة وبالتالي زيادة خطر الالتهاب.

7-1-3- السكر: [81-80]

تقوم العدلات باستهلاك كمية كبيرة من السكر في سائل الحبن ، ففي حال وجود التهاب بريتوان عفوي ترتفع العدلات وبالنتيجة تنخفض قيمة السكر ولكن يبقى عادة فوق 50 ملغ /دل . في حال وجود التهاب بريتوان ثانوي تنخفض قيمة السكر الى أقل من 50 ملغ دل ، وفي حال وجود إنتقَاب حشا أجوف قد تهبط القيمة الى الصفر.

LDH -4-1-7 : [81-80]

تتحرر الـ LDH من العدلات المنحلة في سائل الحبن وبالتالي ترتفع في حال وجود التهاب بریتوان عفوي ، وترتفع أكثر في التهاب البریتوان الثانوي . يختلف الحد الأعلى الطبيعي لنسبة الـ LDH في سائل الحبن بين المخابر وفي الحالة الطبيعية (سائل حبن عقيم) فإن القيمة العليا هي 43 ± 20 وحدة دولية /مل.

5-1-7- الأميلاز : [82-81]

كل قطعة من الأمعاء باستثناء المرارة تفرز أميلاز إلى سائل الحبن في حالة الانتقاب، وبالتالي ارتفاع الأميلاز في سائل الحبن 5 أضعاف قيمته في المصل يدل على التهاب بنكرياس أو انتقاب حشا أجوف.

6-1-7- البيلوروبين : [83]

يتم طلب عياره في حال كان لون سائل الحبن برتقالي غامق أو بني إذا كانت قيمته أعلى من قيمته في المصل و كان أكثر من 6 ملغ \ د.ل والاميلاز طبيعي فإن ذلك يدل على وجود انتقاب مرارة.

8-1-7- اختبار الـ DIPSTIC : [87-84]

إن قياس استراز الكريات البيض في سائل الحبن بواسطة شرائط كاشفة معدة لفحص البول يشكل طريق سهل وسريع لتشخيص SBP. ففي أحد الدراسات كشفت أن الحساسية والنوعية والقيمة التنبؤية للشرائط الكاشفة هي 89%، 99%، 98% على الترتيب. وفي دراسة أخرى تضمنت 2123 عينة أظهرت حساسية 45% فقط لا يزال العمل جاري على تطوير شرائط كاشفة خاصة لسائل الحبن.

8-1-7- الألبومين : [90-88]

إن مدرج الألبومين (Serum Ascites Albumin Gradient (SAAG حاصل طرح قيمة ألبومين سائل الحبن من ألبومين المصل) يقيس بشكل غير مباشر الضغط في وريد الباب .

1- مدرج الألبومين أكبر من 1.1 غ/د.ل : (حبن عالي المدرج)

يوجد فرط توتر وريد الباب بنسبة 97% وهذا ما يحدث في الحالات التالية:

- تشمع الكبد.
- التهاب كبد كحولي.
- قصور القلب .
- نقائل كبدية كتلية.
- تنادر بودكياري .

2- مدرج الألبومين أقل من 1.1 غ/د.ل : (حبن منخفض المدرج)

لايوجد فرط توتر في وريد الباب غالبا وهذا ما يحدث في الحالات التالية :

- سل بریتوان .
- نقائل ورمية إلى البریتوان.
- التهاب بنكرياس .
- التهاب مصليات .
- المتلازمة النفروزية .

المرضى الذين لديهم حبن منخفض المدروج نادرا ما يتطور لديهم التهاب البريتوان عفوي باستثناء مرضى المتلازمة النفروزية .

Classification of ascites by the serum albumin-ascites gradient :

High albumin gradient (SAAG ≥ 1.1 g/dL)
Cirrhosis
Alcoholic hepatitis
Heart failure
Massive hepatic metastases
Heart failure/constrictive pericarditis
Budd-Chiari syndrome
Low albumin gradient (SAAG < 1.1 g/dL)
Peritoneal carcinomatosis
Peritoneal tuberculosis
Pancreatitis
Serositis
Nephrotic syndrome

8- التمييز بين التهاب البريتوان العفوي والبريتوان الثانوي:

التهاب البريتوان العفوي:

هو وجود خمج في سائل الحبن دون وجود مصدر واضح داخل البطن للإنتان قابل للعلاج الجراحي.

ويتم تشخيصه في حال توافر الشرطين التاليين :

1- العدد المطلق للعدلات في سائل الحبن أكثر من 250 كرية / ملم.³

2- زرع سائل الحبن ايجابي .

التهاب البريتوان الثانوي :

وجود إنتان في سائل الحبن مع وجود مصدر داخل البطن قابل للعلاج الجراحي .

مصدر الإنتان قد يكون إنتقاب حشا أجوف (perforating secondary peritonitis)، أو خراج ضمن البطن (Nonperforating secondary peritonitis)

ويتم تشخيصه بتحقيق الشرطين السابقين مع اثبات وجود مصدر للإنتان داخل البطن .

إن التمييز بين المفهومين السابقين هام جدا من حيث التدبير والعلاج، حيث أن نسبة الوفيات تصل الى 100% عند وجود التهاب بریتوان ثانوي عند الإكتفاء بالعلاج الدوائي (الصادات) دون إجراء تداخل جراحي لإستئصال مصدر الإنتان .

نسبة الوفيات تصل الى 80% في حال وجود التهاب بريتوان عفوي في حال اجراء فتح بطن غير ضروري .
من حسن الحظ نسبة حدوث التهاب بريتوان ثانوي قليلة وتعادل 1 الى 20 مقارنة مع العفوي .
من الصعب التمييز بين المفهومين سريريا فقط ، حيث أن وجود حبن يمنع حدوث التفقع (بطن خشبي) لأنه يباعد بين وريقتي البريتوان الجدارية والحشوية .

Runyon's criteria^[91]

في حال وجود عدلات أكثر من 250 كرية /ملم³ في سائل الحبن فإن احتمال وجود التهاب بريتوان الثانوي يكون كبير في حال توافر اثنين من التالي :

1- سكر أقل من 50 ملغ / د.ل (2.8 ممول /ل).

2- بروتين كلي اكثر من 1 غ /د.ل (10 غ/د.ل).

3- LDH اكثر من الحد الأعلى لقيمته في المصل .

أحد الدراسات أجريت على 24 مريض التهاب بريتوان ثانوي مع 106 مريض التهاب بريتوان عفوي أظهرت حساسية ونوعية المعايير السابقة 67%، 96% على الترتيب.

في حال الشك بوجود التهاب بريتوان ثانوي (تحقق شرطين من الشروط الثلاثة السابقة)، يجب اجراء صورة بسيطة للبطن بوضعية الوقوف والتي تظهر علامة (هلال غازي) في حال وجود انتقاب حشا اجوف ، او صورة ظليلة للأمعاء التي تظهر تسريب المادة الظليلة .

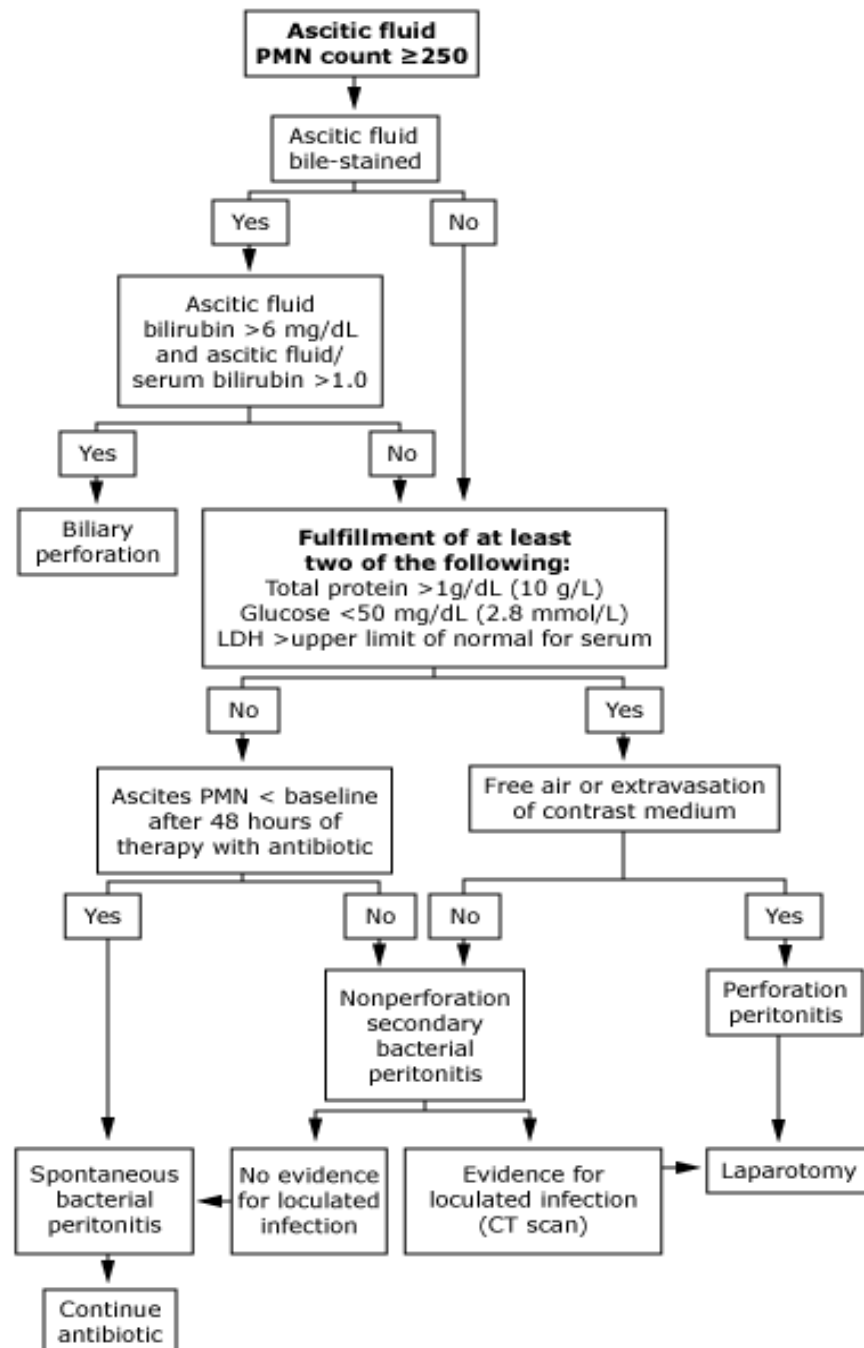
في حال كانت الدراسة الشعاعية سلبية (صورة البطن البسيطة بوضعية الوقوف ، الصورة الظليلة للأمعاء)، لا يمكن اجراء فتح بطن حتى لو كان الشك بوجود التهاب بريتوان ثانوي كبير ،وعندها نقوم بالتغطية الإنتانية التجريبية ونعيد البزل بعد 48 ساعة ونعيد تحليل السائل :

1- في حال كانت العدلات أقل من القيمة الأولى والزرع أظهر وجود نوع واحد من الجراثيم تكون الحالة التهاب بريتوان عفوي ونكمل العلاج بالصادات .

2- في حال كانت العدلات أكبر من القيمة الأولى واطهر الزرع عدة عضويات والدراسة الشعاعية سلبية ،تكون الحالة عندها التهاب بريتوان ثانوي ويجب البحث عن وجود خراج بإجراء طبقي محوري للبطن.^[91-92]

يجب التمييز بين التهاب البريتوان العفوي و**التهاب الكبد الحاد الكحولي** ، حيث أن المريض الذي لديه التهاب كبد حاد كحولي يمكن أن يأتي بأعراض مشابهة لإلتهاب البريتوان العفوي (حرارة ، ارتفاع كريات ببيض، ألم بطني) ، ولكن في هذه الحالة يكون العدد المطلق للعدلات في سائل الحبن أقل من 250 كرية/ملم³.^[93]

Diagnostic approach to the patient with neutrocytic ascites



9- العلاج:

يجب البدء بالعلاج بالصادات بأسرع وقت ممكن، في حال الشك بوجود التهاب بريوتان عفوي، لزيادة فرصة النجاة عند المريض .

9-1- استطبابات العلاج: [94]

في حال وجود واحد أو أكثر ممايلي عند مريض تشمع الكبد والحب:

1- حرارة أكثر أو يساوي 37.8 مئوية (100 فهرنهايت).

2- ألم أو إيلام بطني.

3- تغير في الحالة العقلية.

4- العدد المطلق للعدلات في سائل الحبن ≤ 250 كرية/ملم³.

يجب البدء بالعلاج في حال وجود واحد أو أكثر مما سبق، بعد أخذ عينات للزرع والتحليل (سائل حبن، دم، بول) ويفضل استخدام تغطية انتانية واسعة الطيف حتى تظهر نتيجة الزرع والتحسس.

يعتبر استخدام السيفوتاكسيم وريدي بجرعة 2 غرام /8 ساعات (أو سيفالوسبورين جيل ثالث) هو الخيار المفضل للعلاج .

يمكن استخدام ليفوفلوكساسين في حال وجود حساسية على السيفوتاكسيم ، علما أنه لاينفذ إلى سائل الحبن بنفس درجة السيفوتاكسيم .

أهم تأثير جانبي للسيفوتاكسيم هو حدوث طفح جلدي ولحسن الحظ نسبته قليلة أقل من 1%.

لحسن الحظ المرضى الذين يستخدمون الكينولونات بشكل وقائي ، لديهم استجابة على السيفوتاكسيم بنسبة 94% [95]

9-2- تقييم الإستجابة للعلاج :

يمكن إيقاف العلاج بعد 5 أيام في حال حدوث تحسن سريري واضح ، ولكن في حال عدم التحسن أو نكس الأعراض فإن قرار الإستمرار أو الإيقاف يعتمد على إعادة بزل سائل الحبن :

1- في حال كان العدد المطلق للعدلات أقل من 250 كرية/ملم³ ، يوقف العلاج.

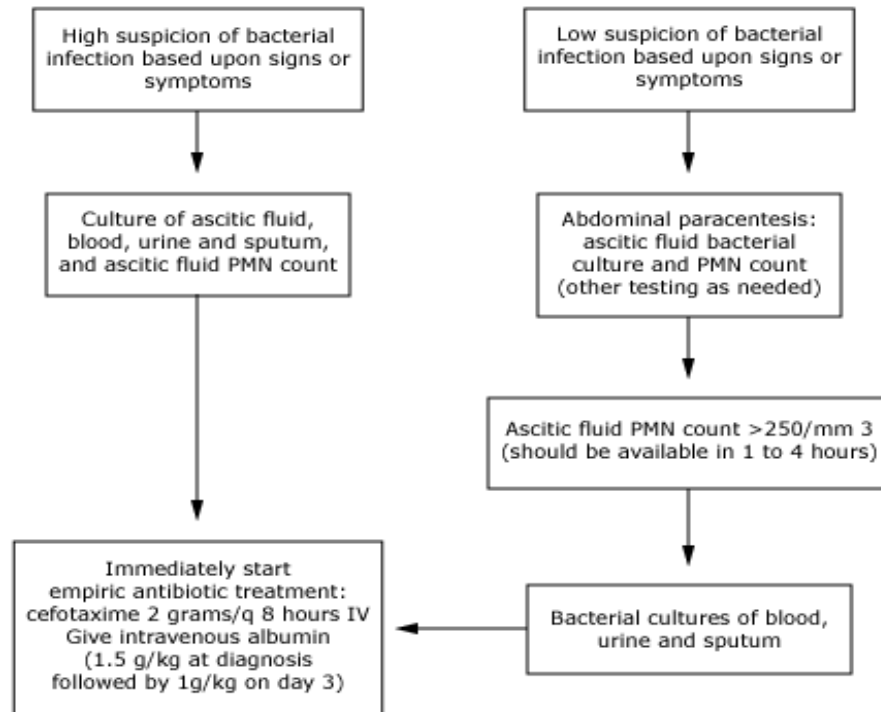
2- في حال ارتفاع العدد المطلق للعدلات عن قيمته في بداية العلاج بشكل كبير، يجب البحث عن سبب جراحي لإلتهاب البريتوان (إلتهاب بريوتان ثانوي) .

3- في حال ارتفاع العدد المطلق للعدلات ولكن أقل من قيمته في بداية العلاج ، نستمر بالتغطية الإنتانية مدة 48 ساعة ونعيد البزل.

9-3- استخدام الألبومين: [96]

يجب استخدام الألبومين بجرعة 1.5 غ/كغ ، في اليوم الأول ، وجرعة 1 غ /كغ في اليوم الثالث للوقاية من حدوث المتلازمة الكبدية الكلوية .

Approach to the management of suspected spontaneous bacterial peritonitis



10- الوقاية:

لا يوجد دراسات حالياً تبين أفضلية استخدام التغطية الانتانية بشكل متقطع أو مستمر عند المرضى عاليي الخطورة للوقاية من حدوث التهاب البريتوان العفوي.

الفصل الخامس

مثبطات مضخة البروتون [99-97]

1- التعريف و التسمية :

مثبطات مضخة البروتون هي مجموعة من العقاقير تعمل على تقليل إفراز حامض المعدة من الخلايا المبطنه للمعدة التي تسمى (الخلايا الجدارية او parietal cells) وهي نوع خاص من الخلايا التي لها القدرة على افراز حامض المعدة كما تحتوي هذه الخلايا على مضخة البروتون و تعمل العقاقير التي تنتمي إلى عائلة (مثبطات مضخة البروتون) على إيقاف عمل (تنشيط) إنزيم مضخة البروتون ، و لهذا تعرف بـ (مثبطات مضخة البروتون) ، و تعرف بالإنجليزية بـ (proton pump inhibitors) و تعرف اختصاراً بـ (PPIs) ، و هي الاحرف الأولى من المصطلح الأنجليزي. العقاقير التي تنتمي إلى عائلة (مثبطات مضخة البروتون) في العادة ما ينتهى اسم العقار بالمقطع برازول (prazole)

2- الخصائص الفارماكولوجية :

1-2- آلية التأثير :

تنشط ال PPI افراز الحمض المعدي عن طريق تثبيط التبادل الفعال للهيدروجين في الخلايا الجدارية للمعدة حيث تؤثر بشكل نوعي على مضخة البروتون ويحجب الخطوة النهائية لانتاج الحمض مما يقلل حموضة المعدة ويرتبط التأثير بالجرعة اليومية (20-40 مغ) .

2-2- الامتصاص :

ترتفع تراكيز ال PPI العظمى مع زيادة الجرعة . يبلغ التوافر الحيوي الجهازى بعد جرعات متكررة 40مغ حوالي 90% مقابل 64% بعد جرعة وحيدة .

3-2- التوزيع :

يبلغ ارتباط الازوميبيرازول ببروتينات البلازما 97% ان هذا الارتباط ثابت في حدود تركيز 2-20 ميكرومول /ليتر .

4-2- الاستقلاب :

يستقلب الازوميبيرازول بشكل واسع في الكبد بواسطة انزيمات السيتوكروم P450 يعتمد الجزء الأكبر لاستقلاب الازوميبيرازول على نظير أنزيم السيتوكروم CYP2C19 واما المتبقي فيعتمد على CYP3A4 .

5-2- الاطراح :

ان نصف عمر اطراح الازوميبيرازول هو حوالي 1-1.5 ساعة . يطرح أقل من 1% من الدواء بدون تغير في البول . يطرح حوالي 80% من جرعة الفموية بشكل مستقلبات غير فعالة في البول أما الباقي فيظهر بالبراز .

3- دواعي استعمال مثبطات مضخة البروتون:

❖ معالجة القلس (الارتداد المعدي المريئي) GERD:

- المعالجة قصيرة الامد لازالة أعراض التهاب المري التآكلي (4-8 أسابيع).

- الوقاية من النكس بعد معالجة التهاب المري التآكلي (المحافظة على زوال الأعراض).
- المعالجة العرضية للارتداد المريئي المعدي .
- ❖ تقليل مخاطر حدوث قرحة معدية مترافقة مع الاستعمال المستمر لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية :
- وذلك عند المرضى الذين هم في خطر الإصابة الذين تبلغ أعمارهم فوق 60 سنة ومن لديهم قرحة معدية مؤكدة في سوابقهم
- ❖ المساعدة في القضاء على جراثيم الملوية البوابية H . PYLORI :
- وذلك لتقليل مخاطر نكس القرحة العفجية بشكل معالجة ثلاثية مع كلاريثرومايسين وأموكسيسيلين
- ❖ المعالجة طويلة الأمد لفرط إفراز الحمض المعدي المرضي المتضمنة متلازمة زولينجر – اليسون .

4- مثبطات مضخة البروتون و التفاعلات مع الأدوية الأخرى :

يمكن ان تتداخل مع امتصاص الأدوية التي يكون لمستوى حموضة المعدة أهمية في تحديد توافرها الحيوي (كيتوكونازول ،أملاح الحديد ،ديجوكسين).

كما تتداخل ال ppi مع أنزيم السيوكروم cyp2c19 كما في استقلاب الديازيبام حيث يؤدي ذلك لانخفاض تصفيته .

كما يجب مراقبة زمن البروترومبين وال INR والانتباه من ارتفاعهما للمرضى الذين يتناولون ال PPI مع الوارفارين .

الفيتامينات والمعادن

• الحديد :

قد تؤثر الادوية المنتمية ل PPI على قدرة الجسم على امتصاص الحديد الذي يتم تناولها في الغذاء .و ذلك يحدث لقدرة الادوية المنتمية لـ PPI على تقليل انتاج حامض المعدة اللازم لامتصاص الحديد (عن طريق تحويله الى صورة سهلة الامتصاص) مما قد يؤدي الى ظهور مشكلات الانيميا IRON DEFICIENCY .

و بالرغم من ان العلاقة بين تناول PPI و الإصابة بانيميا نقص الحديد غير مؤكدة ، الا انه يجب الانتباه الى امكانية حدوث ذلك و خصوصا مع الاستخدام لفترات طويلة.

• الكالسيوم:

قد تؤثر الادوية المنتمية الى PPI على قدرة الجسم على امتصاص الكالسيوم الذي يتم تناوله في الغذاء ، مما قد يهدد الى حدوث امراض مرتبطة بنقص الكالسيوم ، مثل قلة كثافة العظام و بالتالي سهولة تعرضها للكسور و الشروخ.

و بالرغم من ان العلاقة بين تناول PPI و الإصابة بمشكلات في العظام نتيجة تاثر امتصاص الكالسيوم غير مؤكدة الا انه يجب الانتباه الى امكانية حدوث ذلك و خصوصا مع الاستخدام لفترات طويلة.

• الماغنسيوم:

بشكل ما ، غير معروف على وجه الدقة ، قد تؤثر PPI على مستويات الماغنسيوم في الدم مسببة قلة في مستويات الماغنسيوم HYPOMAGNESIMIA و لذلك اوصت FDA ان تتم مراجعة مستويات الماغنسيوم في الدم في المرضى الذين يستخدمون ادوية منتمية. PPI و خصوصا في المرضى الأكثر عرضة للإصابة ب HYPOMAGNESIMIA.

• فيتامين ب 12 او (B12):

تؤثر PPI على امتصاص فيتامين B12 من الاغذية كنتيجة لان ادوية PPI تقلل حمضية المعدة ، مما قد يؤدي الى حالات مرضية نتيجة نقص فيتامين B12 و خصوصا مع استخدام PPI لفترات طويلة.

جدير بالذكر ان PPI لا تؤثر على امتصاص فيتامين B12 الذي يتم تناوله على شكل اقراص من المكملات الغذائية.

5- التأثيرات الجانبية:

شائعة : صداع ،اسهال ،غثيان،ألم بطني ، امساك جفاف فم .
نادرة : شرى ، طفح ، أرق ،ألم عضلات نعاس اضطراب رؤية وتفاعلات تأقية .

6- فرط الجرعه وتدبيرها :

ان تناول 80 مغ ايزوميبرازول بشكل جرعات وحيدة لم يسبب حصول تأثيرات ذات أهمية . لا يوجد ترياق نوعي معروف للدواء . الايزوميبرازول ذو ارتباط بروتيني واسع لذا لا يتوقع أن يزال بواسطة التحال وفي حال فرط الجرعة ينبغي القيام بالمعالجة العرضية مع التدابير الداعمة للمريض

الباب الثاني

القسم العملي

- هدف البحث وأهميته.
- المواد والطرق ومكان الدراسة.
- نتائج الدراسة و المناقشة.
- الخلاصة والتوصيات.
- المراجع.

الدراسة العملية

1- هدف البحث :

دراسة معدل انتشار التهاب البريتوان العفوي عند مرضى تشمع الكبد الذين يستعملون مثبطات مضخة البروتون

2- خلفية البحث وأهميته

يعرف التهاب البريتوان العفوي بأنه التهاب بريتوان جرثومي دون وجود مصدر واضح للانتان ودون وجود تدخل جراحي على البطن حيث يكون شائع بشكل أساسي عند مرضى تشمع الكبد الذين لديهم حبن [100-102]

كما أن التشمع يهيئ ويعزز الاستعمار الجرثومي بسبب احداثه تغير في حركية الأمعاء الدقيقة [103] بالإضافة لحدوث ضعف في مناعة المريض مما يؤهب لتجرثم الدم [104-105]

إن أشيع الجراثيم المسببة لالتهاب البريتوان العفوي (الايشريشيا الكولونية ويليها العقديات الرئوية والمخضرة والزوائف والكلبيسيلا) التي تنتقل بالطريق الدموي أو التي قد تكون من منشأ معوي حيث أن المعالجة بمثبطات مضخة البروتون يؤدي لفرط نمو الجراثيم في السبيل الهضمي العلوي وانتقال هذه الجراثيم لجوف البريتوان وبالتالي الإصابة بالتهاب البريتوان العفوي هذا بالإضافة الى أن مثبطات مضخة البروتون تخضع للاستقلاب الكبدي بشكل كامل [106] وهذا يؤدي الى زيادة العمر النصفى مما يزيد من خطورة تراكم وسمية الدواء عند مرضى تشمع الكبد [107]

3- المواد و الطرق و مكان الدراسة:

3-1- تصميم الدراسة

مستقبلية حشدية تشمل كل حالات تشمع الكبد ولديهم التهاب بريتوان عفوي.

3-2- مكان الدراسة:

1- مستشفى الأسد الجامعي بدمشق.

2- مستشفى المواساة الجامعي بدمشق.

4- زمان الدراسة:

من شهر 8/2013 حتى شهر 8/2014.

5- هدف الدراسة:

إثبات وجود علاقة بين التهاب البريتوان العفوي عند مرضى تشمع الكبد والعلاج بمثبطات مضخة البروتون.

6- طرق الدراسة (مراحل العمل):

تم متابعة المرضى المقبولين بالشعبة الهضمية بقصة تشمع كبد ولديهم التهاب بريتوان عفوي.

كما تم استجواب كل مرضى الدراسة عن:

استخدام سابق لمثبطات مضخة البروتون

اجراء بزل تشخيصي لسائل الحبن مع زرع سائل الحبن

و تم تقسيم المرضى لمجموعتين:

1- المجموعة الأولى : مرضى التهاب البريتوان العفوي ولديهم علاج حالي بمثبطات مضخة البروتون

خلال السبعة أيام الماضية.

2- المجموعة الثانية : مرضى التهاب البريتوان العفوي وليس لديهم استخدام سابق لمثبطات مضخة

البروتون خلال السبعة أيام السابقة .

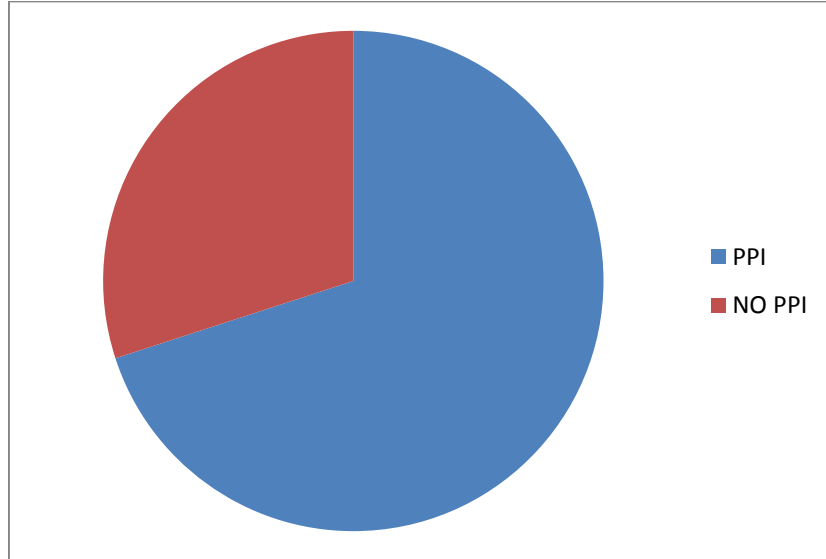
1-6- حجم العينة : 100 مريض

2-6- معايير الاشتمال:

كل مرضى تشمع الكبد المشخص لهم التهاب بريتوان عفوي.

3-6- معايير الاستبعاد:

- 1- المرضى المعالجين بالصادات
 - 2- مرضى السكري
 - 3- المرضى الذين خضعوا لزراعة أعضاء ويأخذون مثبطات مناعة
 - 4- مرضى الإيدز
 - 5- المرضى الذي لديهم نزف هضمي علوي.
- تم اجراء استبيان لتسجيل المعلومات عن كل مريض، كما تم تقييم المرضى من خلال القصة السريرية والفحص السريري الشامل.
- تم اجراء بزل حبن تشخيصي 30 مل من كل مريض بطريقة عقيمة ، كما تم استخدام الأمواج فوق الصوت عند اللزوم.
- تم اجراء التحاليل التالية لسائل الحبن (تعداد خلوي وصيغة ، بروتين ، اليومين ،سكر ، LDH).
- تم حقن 10 مل في كل انبوب زرع دم (هوائي ، لاهوائي)، مباشرة بعد الانتهاء من عملية البزل.
- بعد استجواب المرضى عن استخدام مثبطات مضخة البروتون خلال السبعة ايام الماضية تبين
- مرضى المجموعة الاولى الذين استخدموا مثبطات مضخة البروتون خلال السبعة ايام الماضية كان عددهم 68 مريض .
- مرضى المجموعة الثانية الذين لم يستخدموا مثبطات مضخة البروتون خلال السبعة ايام السابقة كان عددهم 32 مريض
- والمخطط التالي يوضح ذلك

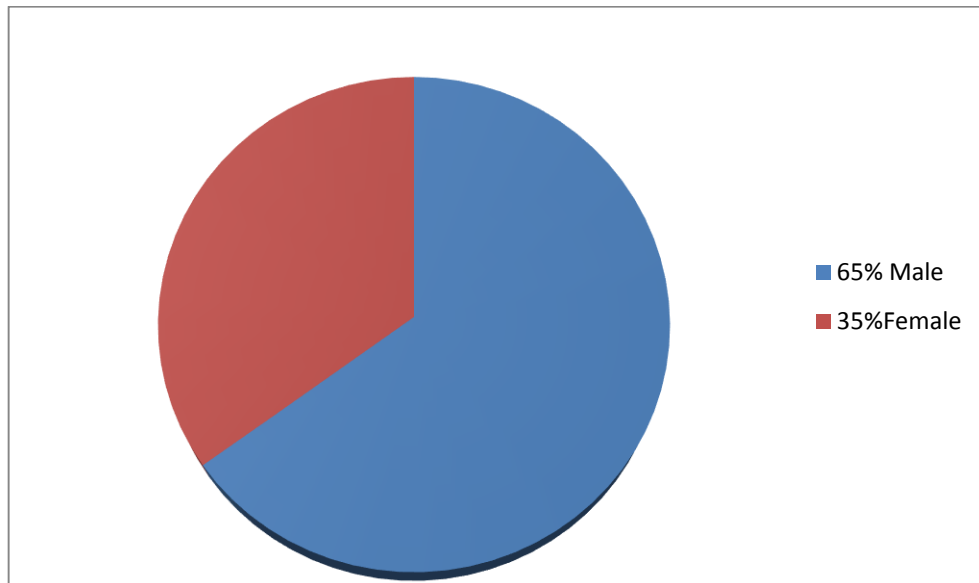


7- النتائج:

بلغ عدد المرضى المقبولين في الدراسة وفق معايير الاشتغال سابقة الذكر والمقبولين في الاسعاف والشعبة الهضمية والعناية/المشددة 100 مريض.

1- الجنس :

بلغ عدد الذكور 65 مريضا والإناث 35 مريضة و المخطط التالي يوضح ذلك:

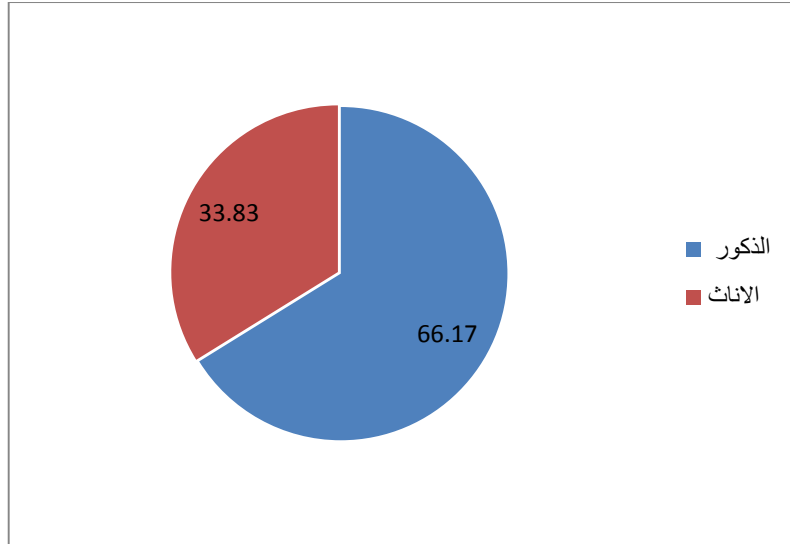


1-1- توزيع المرضى حسب الجنس في المجموعة الأولى :

نلاحظ من الجدول أن نسبة الذكور في المجموعة الأولى 66.17% ، بينما بلغت نسبة الإناث 33.83%.

جدول (1) يبين توزيع المرضى حسب الجنس في المجموعة الأولى:

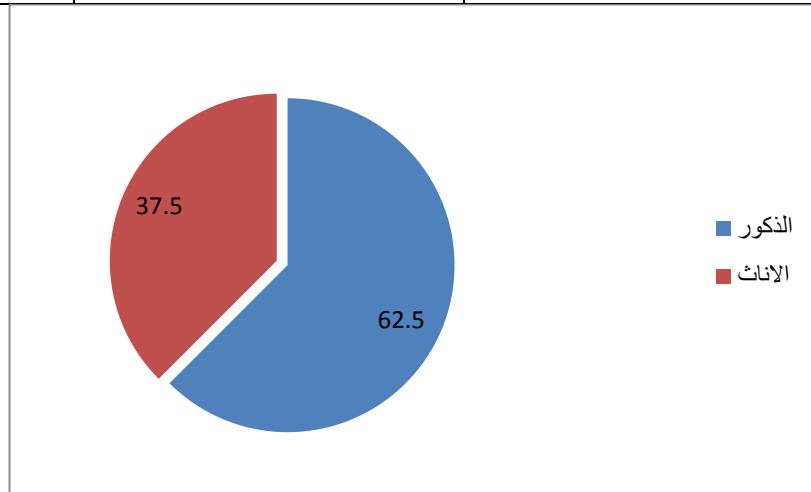
المرضى	العدد	النسبة %
ذكور	45	66.17
إناث	23	33.83
إجمالي	68	100



شكل يمثل توزيع المرضى حسب الجنس في المجموعة الأولى

2-1- توزيع المرضى حسب الجنس في المجموعة الثانية:

المرضى	العدد	النسبة %
ذكور	20	62.5
إناث	12	37.5
إجمالي	32	100



شكل يمثل توزيع المرضى حسب الجنس في المجموعة الثانية

دراسة تأثير جنس المريض في وجود التهاب بریتوان عفوي عند مرضى تشمع الكبد المعالجين بمثبطات مضخة البروتون

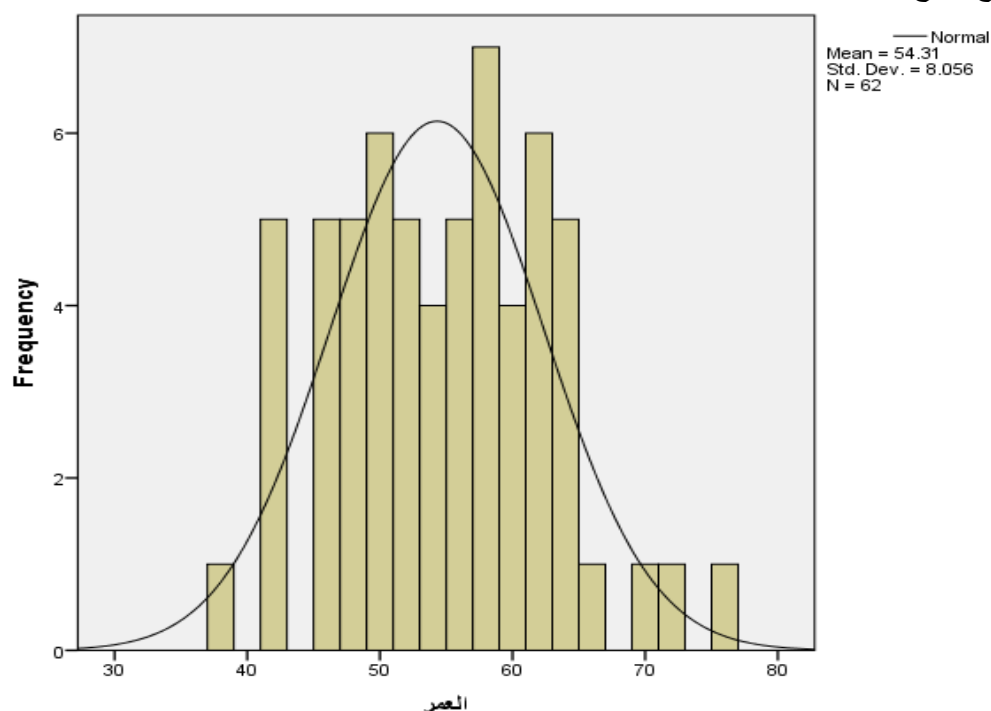
تم اجراء اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات وجود التهاب بریتوان عفوي عند مرضى تشمع الكبد المعالجين بمثبطات مضخة البروتون بين مجموعة الذكور والاناث في عينة البحث كما يلي :

المتغيران المدروسان = وجود التهاب بریتوان عفوي عند مرضى تشمع الكبد المعالجين بمثبطات مضخة البروتون X جنس المريض				
عدد المرضى	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة المقدر	دلالة الفروق
68	0.425	1	0.515	لا توجد فروق دالة

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05 أي أنه عند مستوى الثقة 95 % لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات وجود التهاب بریتوان عفوي عند مرضى تشمع الكبد المعالجين بمثبطات مضخة البروتون بين مجموعة الذكور ومجموعة الإناث في عينة البحث.

2- العمر :

تراوحت أعمار المرضى بين 38 و 75 عاماً مع معدل وسطي للأعمار 54.31 عاماً و المخطط التالي يوضح توزيع الأعمار .



تم إجراء اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات وجود التهاب بریتوان عفوي عند مرضى تشمع الكبد المعالجين بمثبطات مضخة البروتون بين مجموعات الفئة العمرية للمريض (أقل من 40 سنة، من 40 حتى أقل من 50 سنة، من 50 حتى أقل من 65 سنة، من 65 سنة فأكثر) في عينة البحث كما يلي:

نتائج اختبار كاي مربع:

جدول يبين نتائج اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق تكرارات وجود التهاب بریتوان عفوي عند مرضى تشمع الكبد المعالجين بمثبطات مضخة البروتون بين مجموعات الفئة العمرية للمرضى في عينة البحث.

المتغيران المدروسان = وجود التهاب بریتوان عفوي عند مرضى تشمع الكبد المعالجين بمثبطات مضخة البروتون × الفئة العمرية للمريض				
عدد المرضى	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة المقدر	دلالة الفروق
68	3.578	3	0.311	لا توجد فروق دالة

يلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05 ، أي أنه عند مستوى الثقة 95 % لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات وجود التهاب بریتوان عفوي عند مرضى تشمع الكبد المعالجين بمثبطات مضخة البروتون بين مجموعات الفئة العمرية للمريض (أقل من 40 سنة، من 40 حتى أقل من 50 سنة، من 50 حتى أقل من 65 سنة، من 65 سنة فأكثر) في عينة البحث.

3- توزيع المرضى حسب شدة التشمع (تصنيف CHILD PUGH):

تم تقييم شدة التشمع عند المرضى من خلال معايير Child Pugh، حيث تم توزيع المرضى في كلا المجموعتين المدروستين إلى ثلاث فئات A,B,C حسب شدة التشمع .

تصنيف Child Pugh :

المعيار	1	2	3
بيليروبين (مغ/دل)	2>	3 - 2	3 <
ألبومين (غ/ل)	3.2 <	3.2 – 2.8	2.8 >
الحنين	غير موجود	خفيف	شديد
اعتلال دماغي كبدي	غير موجود	خفيف درجة 1-2	شديد درجة 3-4
INR	1.7 >	2.5 – 1.7	2.5 <

حسب المعطيات السابقة يتم تقسيم المرضى الى ثلاث فئات :

المجموع	الفئة	البقيا لمدة سنة	البقيا مدة سنتين
6-5	A	100%	85%
9-7	B	80%	60%
15-10	C	45%	35%

حسب معيار CHILD PUGH تم توزيع المرضى حسب النسب التالية :

فئة A 41 مريض بنسبة 41%.

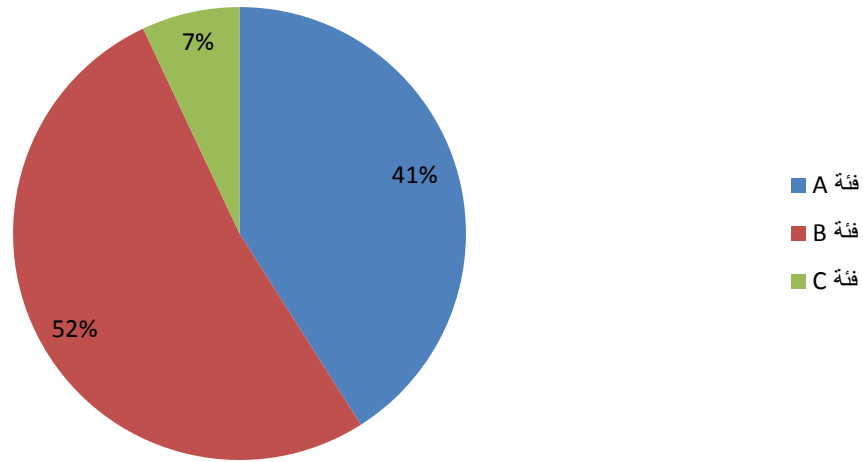
فئة B 52 مريض بنسبة 52%.

فئة C 7 مريض بنسبة 7%.

جدول يمثل توزيع المرضى حسب شدة التشمع (تصنيف CHILD PUGH)

الفئة	العدد	النسبة %
A	41	41
B	52	52
C	7	7
الكلي	100	100

توزيع المرضى حسب شدة التشمع (تصنيف CHILD PUGH)



3-1- توزيع المرضى المجموعة الأولى حسب تصنيف CHILD PUGH :

توزيع المرضى المجموعة الأولى حسب التصنيف CHILD PUGH على النحو التالي:

فئة A 28 مريض بنسبة 41.17%.

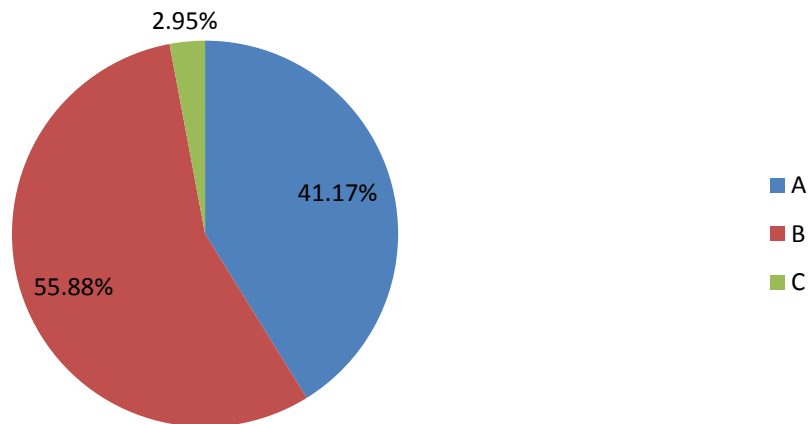
فئة B 38 مريض بنسبة 55.88%.

فئة C 2 مريض بنسبة 2.95%.

الشكل التالي يوضح:

شكل يمثل توزيع المرضى المجموعة حسب التصنيف CHILD PUGH

توزيع المرضى المجموعة الأولى حسب التصنيف CHILD PUGH

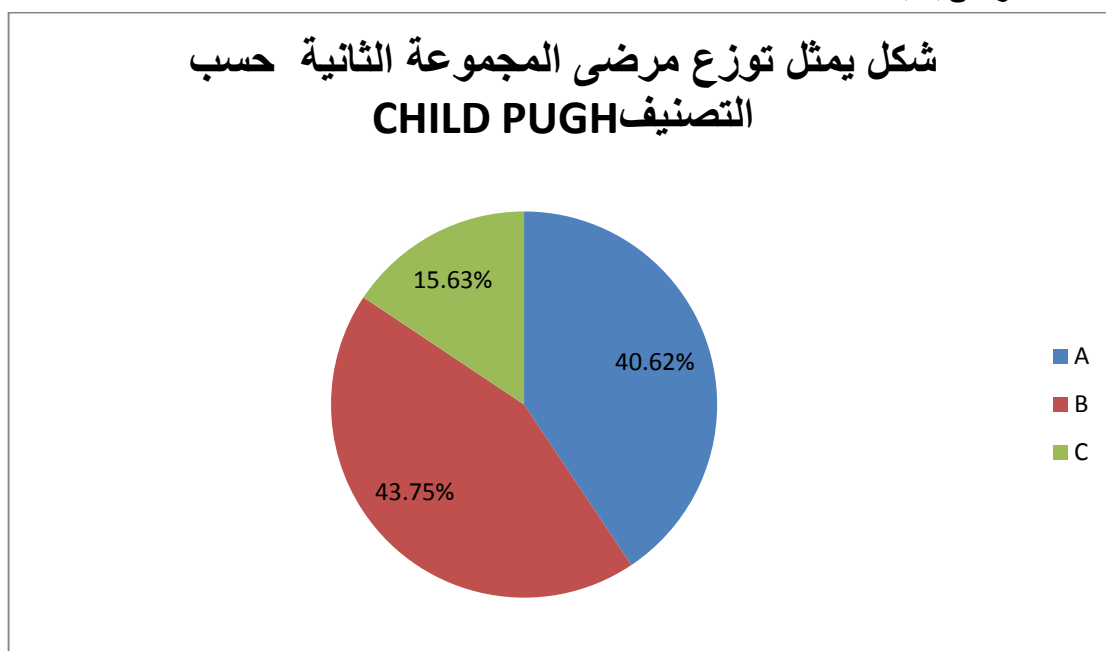


2-3- توزيع مرضى المجموعة الثانية حسب تصنيف CHILD PUGH :

فئة A 13 مريض بنسبة 40.62%.

فئة B 14 مريض بنسبة 43.75%.

فئة C 5 مريض بنسبة 15.63%.



4- توزيع المرضى حسب الأعراض الرئيسية :

جدول يبين توزيع المرضى حسب الأعراض الرئيسية :

الأعراض الرئيسية	العدد	النسبة المئوية
كبر حجم البطن	100	100
ترفع حروري	96	96
ضعف عام	96	96
نقص شهية	80	80
ألم بطني	72	72
نقص وزن	56	56
تغير الحالة العقلية	12	12

نلاحظ من الجدول أن أشيع الأعراض التي يعاني منها مرضى التهاب البريتوان العفوي هي توسع البطن 100 مريض بنسبة 100%، الترفع الحروري والضعف العام 96 مريض بنسبة 96%، الألم البطني 72 مريض بنسبة 72% .

5- توزيع المرضى حسب العضويات المسببة:

النسبة المئوية %	عدد المرضى	العامل الممرض
60	60	Escherichia coli
20	20	Klebsiella pneumonia
13	13	Enterobacteriaceae
7	7	Streptococcus pneumonia

التحليل الاحصائي

أولاً. اختبار التوزيع الطبيعي للبيانات:

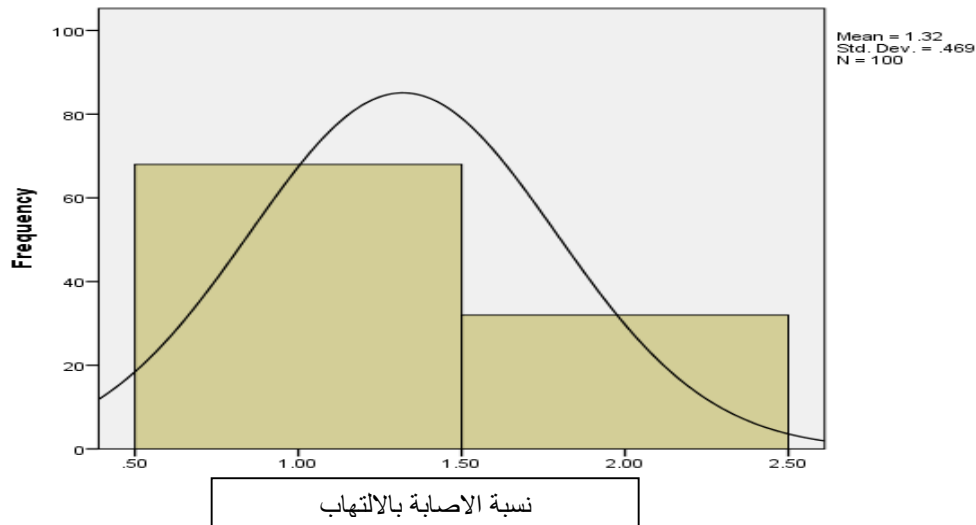
لمعرفة مدى خضوع البيانات للتوزيع الطبيعي سنلجأ لاختباري

(Kolmogorov- Smirnov و Shapiro-Wilk)، كما يُبين الجدول التالي:

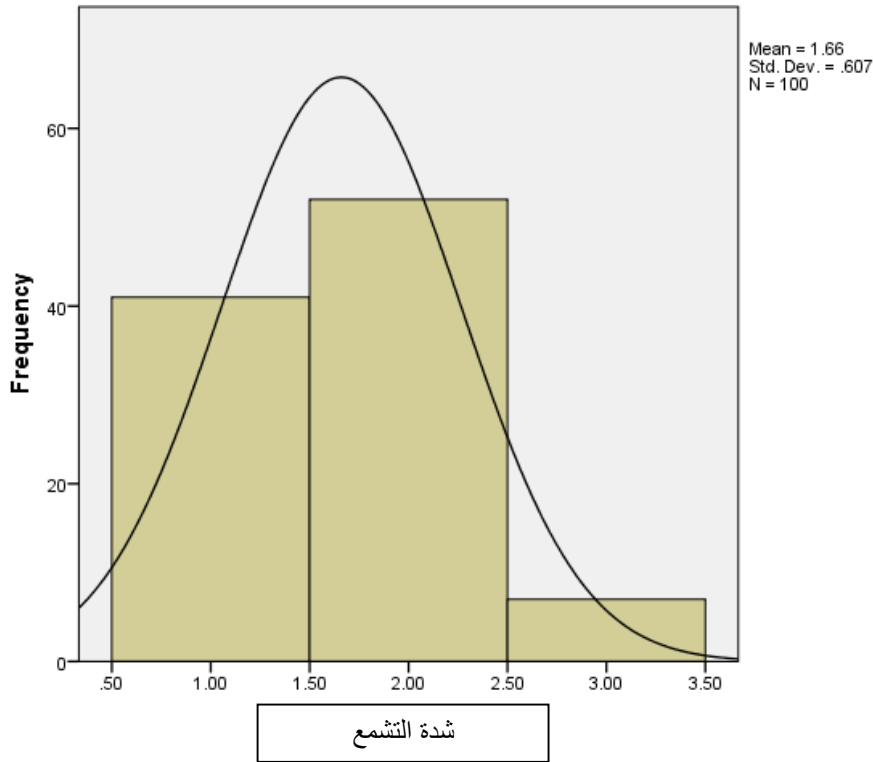
مدى توفر التوزيع الطبيعي في بيانات عيّنة البحث

Shapiro-Wilk			Kolmogorov-Smirnov ^a			
مستوى المعنوية	درجات الحرية	Statistic	مستوى المعنوية	درجات الحرية	Statistic	
.000	100	.587	.000	100	.433	متغير الإصابة بالتهاب البريتوان العفوي بعد المعالجة بمشروبات مضخة البروتون.

نلاحظ من خلال الجدول أن مستويات المعنوية هي ($P < 0.05$) مما يدل على عدم توزع البيانات طبيعياً. وهذا أيضاً ما يبينه الشكلان (1) و (2) التاليان حيث يأخذ المنحنى شكلاً لا يشبه شكل الجرس المتناظر الطرفين



الشكل (1): مدى توزع بيانات الإصابة بالتهاب طبيعياً



الشكل (2): مدى توزع بيانات شدة التشمع طبيعياً.

ثانياً. أساليب التحليل الإحصائي المستخدمة:

كون البيانات غير موزعة طبيعياً فسنلجأ لأساليب الاختبارات اللامعلمية متمثلة باختبارات:

(Binomial.Chi-Square&Monte Carlo).

ثالثاً. اختبار الفرضيات:

1- الفرضية الصفرية:

لا يوجد للمعالجة بمثبطات مضخة البروتون أثر جوهري على توزع مرضى التهاب البريتوان العفوي وأي اختلاف في توزيع مستخدمي المثبط وغير المستخدمين له هو اختلاف عشوائي يعود لأخطاء الحظ والصدفة.

2- الفرضية البديلة:

هناك اختلافات جوهريّة ذات دلالة معنويّة بين توزيع مرضى التهاب البريتوان العفوي يعود لاستخدام مثبطات مضخة البروتون.

لمعرفة هل أن الاختلاف بين عينة من أصيب بالمرض بعد استخدام المثبط وعددهم (68) وعينة من أصيب بالمرض رغم عدم استخدامهم لمثبط مضخة البروتون وعددهم (32) هو اختلاف جوهري أم لا سنلجأ لاختباري

(Chi-Square & Monte Carlo) المبينين في الجدولان التاليان رقم (2) و (3):

الجدول(2): توزع بيانات المرضى المصابين بالتهاب البريتوان العفوي وفقاً لمدى علاجهم بمثبطات مضخة البروتون.

المجموعة	القيم الفعلية	القيم المتوقعة	الفرق بين القيمتين
المرضى المعالجين بالمثبط	68	50.0	18.0
المرضى غير المعالجين بالمثبط	32	50.0	-18.0
Total	100		

يُبين الجدول(2) أنه لو لم يكن للمثبط أثر على الإصابة بالالتهاب لكان عدد المصابين بعد المعالجة بالمثبط يساوي عدد المصابين من دون العلاج بالمثبط وأن الفرق بين (68) و (32) هو فرق ظاهري يعود لأخطاء الحظ والصدف، ولكن الجدول (3) يظهر أن مستوى المعنوية لكل من اختباري (Chi-Square & Monte Carlo هو $P = 0 < 0.001$)

الجدول(3): مدى معنوية الفروق بين مجموعتي الاختبار

12.960 ^a	Chi-Square
1	درجات الحرية
.000	مستوى المعنوية
.000 ^b	Monte Carlo Sig

وعليه فإننا نقبل الفرضية البديلة بوجود اختلافات جوهريّة في نسبة توزع مرض التهاب البريتوان العفوي بعد تلقي مثبط مضخة البروتون ممّا يدل على تأثير استخدام المثبط على زيادة نسبة الإصابة بالتهاب البريتوان العفوي.

وهنا حرّينا أن نقارن بين نتائج ما توصّل إليه اختبارنا ودراستنا مع النسبة العالمية التي تظهر أن تناول المثبط قبل (7) أيام من إجراء الفحص للتأكد من وجود المرض سيؤدي إلى نتيجة مفادها أنّ (71%) سيصابون بالالتهاب في حين أن دراستنا أظهرت أنّ النسبة هي (68%) فهل تتوافق دراستنا مع النسب العالمية؟

للحكم على مدى وجود فروق حقيقية بين النسبتين سنلجأ هنا لاختبار (Binomial) اللامعلمي لمعرفة هل هناك اختلاف بين النسبتين حيث ستكون القيمة المختبر حولها هي (71%) كما يوضح الجدول (4) التالي:

الجدول(4): مدى معنوية الفروق بين نسبتي الإصابة بالالتهاب بعد تلقي العلاج بالمثبط بين دراستنا والنسبة العالمية

Category	عدد الحالات	Observed Prop.	Test Prop.	مستوى المعنوية
Group 1	68	.68	.71	.287 ^a
Group 2	32	.32		
المجموع	100	1.00		

بملاحظة الجدول (4) نجد أن مستوى المعنوية ($P = 0.287 > 0.05$) مما يدل على عدم وجود فروق جوهريّة وذات دلالة معنويّة بين نسبة الإصابة بالالتهاب بعد تلقي العلاج بالمتبّط بين دراستنا والنسب العالميّة وأنّ الفروق طفيفة بسيطة غير دالة معنوياً.

8- النتيجة :

من خلال الدراسة والمقارنة بين المجموعتين تبين ان هناك علاقة بين تناول مثبطات مضخة البروتون والاصابة بالتهاب البريتوان العفوي حيث أن استخدام ال PPI كان مرتبطا مع ما يقرب من ضعفين من زيادة خطر التهاب البريتوان العفوي في المرضى الذين يعانون من تشمع الكبد والحب

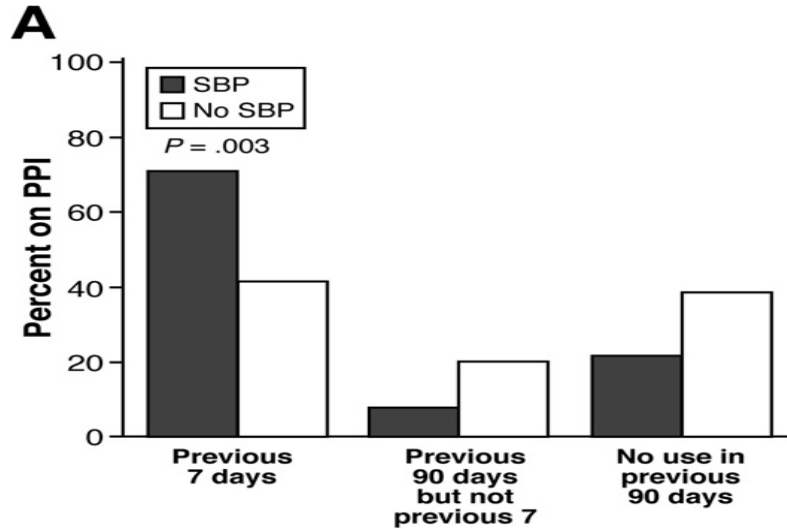
وتظهر الدراسة الاحصائية أن مستوى المعنوية لكل من اختباري (Chi-Square & Monte Carlo) هو ($P = 0 < 0.001$)

مما يدل على أن هناك فروق جوهريّة وذات دلالة معنويّة بين نسبة الإصابة بالتهاب البريتوان العفوي عند مرضى تشع الكبد بعد تلقي العلاج بمثبطات مضخة البروتون و بين المرضى الذين لم يتلقوا العلاج .

. الدراسة العالمية التي أجريت في مدينة كلافيلاند الأمريكية عام 2012 تبين

العلاقة بين استخدام مثبطات مضخة البروتون عند مرضى التشمع وزيادة نسبة

التهاب البريتوان العفوي موضحة في المخطط التالي :



تبين من الدراسة التي أجريناها أن هناك علاقة مؤكدة بين استخدام مثبطات مضخة البروتون PPI وازدياد نسبة الإصابة بالتهاب البريتوان العفوي SBP عند مرضى تشمع الكبد وهذه النتائج تتوافق مع الدراسات العالمية العديدة التي أجريت على هذا الموضوع

فخلال الأعوام الأخيرة أجريت العديد من الأبحاث التي درست العلاقة بين استخدام مثبطات مضخة البروتون PPI وازدياد نسبة الإصابة بالتهاب البريتوان العفوي SBP عند مرضى تشمع الكبد والتي سنذكر البعض منها والنتائج التي خلصت إليها.

أولاً:

دراسة أجرتها ميليسا وزملائها في مونتريال في كندا بين عامي 2004 و 2010 والتي نشرت نتائجها في المجلة الكندية لأمراض جهاز الهضم عام 2014 أجريت هذه الدراسة على مجموعتين من المرضى الأولى كانت معالجة بالـ PPI والأخرى لم تكن موضوعة على علاج بالـ PPI وقد وجدت الدراسة أن نسبة المرضى الذين تطور لديهم التهاب بريتوان عفوي في المجموعة الأولى كانت **60.8%** مقارنة بمرضى المجموعة الثانية الذين تطور لديهم الـ SBP بنسبة **42.2%**.

ثانياً:

دراسة أجراها مين وزملائه في جامعة سينول في كوريا والتي نشرت نتائجها عام 2014 وأجريت على 1554 مريض تشمع كبد مع حبن حيث تم تقسيم المرضى لمجموعتين الأولى موضوعة على علاج بالـ PPI والثانية بدون علاج وبعد متابعة المرضى تبين من دراستهم أن التهاب بريتوان العفوي تطور لدى **10.6%** من مرضى المجموعة الأولى مقابل **5.8%** عند مرضى المجموعة الثانية بزيادة احصائية واضحة في مرضى المجموعة الأولى مقارنة بالثانية.

ثالثاً:

دراسة أجراها جاسموهان وزملائه في فيرجينيا بالولايات المتحدة الأمريكية بين عامي 2002 و 2007 والتي نشرت نتائجها في المجلة الأمريكية لأمراض جهاز الهضم عام 2009 خلصت الدراسة الى أن المرضى الذين تطور لديهم التهاب بريتوان عفوي كانوا موضوعين على علاج بالـ PPI كانت نسبتهم **69%** مقابل **31%** لم يكونوا موضوعين على علاج بالـ PPI. وايضا بزيادة احصائية واضحة في مرضى المجموعة الأولى مقارنة بالثانية.

وبعد البحث بين الدراسات التي أجريت على هذا الموضوع تبين أن نتائج دراستنا خلصت على أن مرضى تشمع الكبد مع حبن والذين يستعملون مثبطات مضخة البروتون PPI لديهم خطورة أكبر للإصابة بالتهاب بريتوان العفوي من أولئك الذين لا يستعملوها وذلك بنسبة الضعفين تقريبا.

- 1- Haellen J, Norden J. Liver cirrhosis unsuspected during life. A series of 79 cases. J Chronic Dis 1964; 17:951.
- 2- Conn H, Atterbury C. Cirrhosis. In: Diseases of the Liver, 7th edition, Schiff L, Schiff E (Eds), Lippencott Company, Philadelphia 1993. p.875.
- 3- Leocardio J. Atrophic-hypertrophic splenomegalic cirrhosis. Folha Med 1949 Jan 25;30(2):14-6.
- 4- Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. N Engl J Med 2001; 344:495.
- 5- Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 1996; 335:1570.
- 6- Ludwig J. New concepts in biliary cirrhosis. Semin Liver Dis 1987; 7:293.
- 7- Moebius U, Manns M, Hess G, et al. T cell receptor gene rearrangements of T lymphocytes infiltrating the liver in chronic active hepatitis B and primary biliary cirrhosis (PBC): oligoclonality of PBC-derived T cell clones. Eur J Immunol 1990; 20:889.
- 8- Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, et al. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. J Clin Pathol 1978; 31:395.
- 9- Fauerholdt L, Schlichting P, Christensen E, et al. Conversion of micronodular cirrhosis into macronodular cirrhosis. Hepatology 1983; 3:928.
- 10- Pinzello G, Simonetti RG, Craxì A, et al. Spontaneous bacterial peritonitis: a prospective investigation in predominantly nonalcoholic cirrhotic patients. Hepatology 1983;3:545-549.
- 11- Vital and Health Statistics Series 13, No. 14
- 12- Berzigotti A, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis. Hepatology 2011; 54:555.
- 13- Charlton MR, Kondo M, Roberts SK, et al. Liver transplantation for cryptogenic cirrhosis. Liver Transpl Surg 1997; 3:359.
- 14- □ Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. Hepatology 2000; 32:689.
- 15- □ Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, et al. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. Hepatology 1999; 29:664.

- 16- □ Roberts SK, Therneau TM, Czaja AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1996; 110:848.
- 17- Fracanzani AL, Fargion S, Romano R, et al. Portal hypertension and iron depletion in patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1995; 22:1127.
- 18- □ Becker CD, Scheidegger J, Marincek B. Hepatic vein occlusion: morphologic features on computed tomography and ultrasonography. *Gastrointest Radiol* 1986; 11:305.
- 19- . George Y. Wu. Clinical Gastroenterology. In: Arun J. Sanyal, Vijay H. Shah, editors. Portal Hypertension, Pathobiology, Evaluation, and Treatment. Totowa: Humana Press Inc; 2005. P.155-162.
- 20- . Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: pathophysiology and clinical consequences. *Hepatology*. Nov 1994;20(5):1359-63
- 21- □ Niederberger M, Ginés P, Martin PY, et al. Comparison of vascular nitric oxide production and systemic hemodynamics in cirrhosis versus prehepatic portal hypertension in rats. *Hepatology* 1996; 24:947.
- 22- Chu CJ, Lee FY, Wang SS, et al. Evidence against a role for endotoxin in the hyperdynamic circulation of rats with prehepatic portal hypertension. *J Hepatol* 1999; 30:1105.
- 23- Belli L, Romani F, Riolo F, et al. Thrombosis of portal vein in absence of hepatic disease. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 169:46.
- 24- Babbs C, Warnes TW, Haboubi NY. Non-cirrhotic portal hypertension with hypoxaemia. *Gut* 1988; 29:129.
- 25- Anand AC, Mukherjee D, Rao KS, Seth AK. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and clinical profile. *Indian J Gastroenterol* 2001; 20:24.
- 26- Martinez-Palli G, Drake BB, Garcia-Pagan JC, et al. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on pulmonary gas exchange in patients with portal hypertension and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol* 2005; 11:6858.
- 27- Runyon BA, AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009; 49:2087.
- 28- Ginés P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; 7:122.

- 29- Chinnock B, Hendey GW. Can clear ascitic fluid appearance rule out spontaneous bacterial peritonitis? *Am J Emerg Med* 2007; 25:934.
- 30- Runyon BA, Akriviadis EA, Keyser AJ. The opacity of portal hypertension-related ascites correlates with the fluid's triglyceride concentration. *Am J Clin Pathol* 1991; 96:142.
- 31- O'Grady, JG, Portmann, B, Williams, R. Fulminant hepatic failure. In: *Diseases of the Liver*, Schiff, L, Schiff, R (Eds), Lippincott, Philadelphia 1993.
- 32- Wright TL, Mamish D, Combs C, et al. Hepatitis B virus and apparent fulminant non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1992; 339:952.
- 33- Bacq Y, Riely CA. Acute fatty liver of pregnancy: the hepatologist's view. *Gastroenterologist* 1993; 1:257.
- 34- Menon KV, Shah V, Kamath PS. The Budd-Chiari syndrome. *N Engl J Med* 2004; 350:578.
- 35- Trey, C, Davidson, LS. The management of fulminant hepatic failure. In: *Progress in Liver Disease*, Popper, H, Shaffner, F (Eds), Grune and Stratton, New York 1970. p.282.
- 36- Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis* 1986; 6:97.
- 37- Lidofsky SD. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:257.
- 38- HAELEN J, NORDEN J. LIVER CIRRHOSIS UNSUSPECTED DURING LIFE. A SERIES OF 79 CASES. *J Chronic Dis* 1964; 17:951.
- 39- Conn H, Atterbury C. Cirrhosis. In: *Diseases of the Liver*, 7th edition, Schiff L, Schiff E (Eds), Lippencott Company, Philadelphia 1993. p.875.
- 40- Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35:716.
- 41- Cadranel JF, Lebiez E, Di Martino V, et al. Focal neurological signs in hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: an underestimated entity? *Am J Gastroenterol* 2001; 96:515.
- 42- Tangerman A, Meuwese-Arends MT, Jansen JB. Cause and composition of foetor hepaticus. *Lancet* 1994; 343:483.
- 43- Pirovino M, Linder R, Boss C, et al. Cutaneous spider nevi in liver cirrhosis: capillary microscopical and hormonal investigations. *Klin Wochenschr* 1988; 66:298.

- 44- Zaman A, Hapke R, Flora K, et al. Factors predicting the presence of esophageal or gastric varices in patients with advanced liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3292.
- 45- Erlinger S, Benhamou J. Cirrhosis: Clinical aspects. In: *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*, McIntyre N, Benhamou J, Rizzetto M, et al (Eds), University Press, Oxford 1991. p.380.
- 46- 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
- 47- Fitzpatrick T, Johnson R, Polano M, et al. *Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology: Common and Serious Diseases*, Second edition, McGraw Hill, Inc, New York 1994.
- 48- Mills PR, Vallance R, Birnie G, et al. A prospective survey of radiological bone and joint changes in primary biliary cirrhosis. *Clin Radiol* 1981; 32:297.
- 49- Epstein O, Dick R, Sherlock S. Prospective study of periostitis and finger clubbing in primary biliary cirrhosis and other forms of chronic liver disease. *Gut* 1981; 22:203.
- 50- Van Thiel DH, Gavaler JS, Schade RR. Liver disease and the hypothalamic pituitary gonadal axis. *Semin Liver Dis* 1985; 5:35.
- 51- van Thiel DH, Gavaler JS, Spero JA, et al. Patterns of hypothalamic-pituitary-gonadal dysfunction in men with liver disease due to differing etiologies. *Hepatology* 1981; 1:39.
- 52- Pratt D, Kaplan M. Evaluation of the Liver A: Laboratory Tests. In: *Schiff's Diseases of the Liver*, Eighth Edition, Schiff E, Sorrell M, Maddrey W (Eds), Lippincott Williams & Wilkens, Philadelphia 1999. p.205
- 53- Ellis G, Goldberg DM, Spooner RJ, Ward AM. Serum enzyme tests in diseases of the liver and biliary tree. *Am J Clin Pathol* 1978; 70:248.
- 54- Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:44.
- 55- Williams AL, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 95:734.
- 56- Goldberg DM. Structural, functional, and clinical aspects of gamma-glutamyltransferase. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1980; 12:1.

- 57- Barouki R, Chobert MN, Finidori J, et al. Ethanol effects in a rat hepatoma cell line: induction of gamma-glutamyltransferase. *Hepatology* 1983; 3:323.
- 58- Krzeski P, Zych W, Kraszewska E, et al. Is serum bilirubin concentration the only valid prognostic marker in primary biliary cirrhosis? *Hepatology* 1999; 30:865.
- 59- Triger DR, Wright R. Hyperglobulinaemia in liver disease. *Lancet* 1973; 1:1494.
- 60- Such J, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis* 1998; 27:669.
- 61- Akriviadis EA, Runyon BA. Utility of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1990; 98:127.
- 62- Runyon BA, AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009; 49:2087.
- 63- Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:1589.
- 64- McHutchison, JG, Runyon, BA. Spontaneous bacterial peritonitis. In: *Gastrointestinal and Hepatic Infections*, Surawicz, CM, Owen, RL (Eds), WB Saunders, Philadelphia 1994. p.455.
- 65- EICHLER M, BESSMAN SP. A double-blind study of the effect of ammonium infusion on psychological functioning in cirrhotic patients. *J Nerv Ment Dis* 1962; 134:539.
- 66- Conn HO. Trailmaking and number-connection tests in the assessment of mental state in portal systemic encephalopathy. *Am J Dig Dis* 1977; 22:541.
- 67- Guarner C, Runyon BA, Young S, et al. Intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *J Hepatol* 1997; 26:1372.
- 68- □ Titó L, Rimola A, Ginès P, et al. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology* 1988; 8:27.
- 69- Llach J, Rimola A, Navasa M, et al. Incidence and predictive factors of first episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites: relevance of ascitic fluid protein concentration. *Hepatology* 1992; 16:724.
- 70- Andreu M, Sola R, Sitges-Serra A, et al. Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 1993; 104:1133.

- 71- Rimola A, Bory F, Teres J, et al. Oral, nonabsorbable antibiotics prevent infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1985; 5:463.
- 72- Runyon BA. Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1986; 91:1343.
- 73- - Fernández 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.
- 74- □ Guarner C, Runyon BA, Young S, et al. Intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *J Hepatol* 1997; 26:1372.
- 75- - Runyon BA, Squier S, Borzio M. Translocation of gut bacteria in rats with cirrhosis to mesenteric lymph nodes partially explains the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1994; 21:792.
- 76- - 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.
- 77- - Runyon BA. The evolution of ascitic fluid analysis in the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1675.
- 78- Runyon BA. Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1986; 91:1343.
- 79- Runyon BA. Patients with deficient ascitic fluid opsonic activity are predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1988; 8:632.
- 80- Runyon BA, Hoefs JC. Ascitic fluid chemical analysis before, during and after spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1985; 5:257.
- 81- Akriviadis EA, Runyon BA. Utility of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1990; 98:127.
- 82- Runyon BA. Amylase levels in ascitic fluid. *J Clin Gastroenterol* 1987; 9:172.
- 83- Runyon BA. Ascitic fluid bilirubin concentration as a key to choleperitoneum. *J Clin Gastroenterol* 1987; 9:543.

- 84- Castellote J, López C, Gornals J, et al. Rapid diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis by use of reagent strips. *Hepatology* 2003; 37:893.
- 85- Nousbaum JB, Cadranet JF, Nahon P, et al. Diagnostic accuracy of the Multistix 8 SG reagent strip in diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2007; 45:1275.
- 86- Mendler, MH, Madrigal, E, Ysushima, M, et al. Developmental phase of a new point of service test for spontaneous bacterial peritonitis (SBP) using a leukocyte esterase method. *Gastroenterology* 2008; 134:A792.
- 87- Sapey T, Mena E, Fort E, et al. Rapid diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis with leukocyte esterase reagent strips in a European and in an American center. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20:187.
- 88- Hoefs JC. Serum protein concentration and portal pressure determine the ascitic fluid protein concentration in patients with chronic liver disease. *J Lab Clin Med* 1983; 102:260.
- 89- Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, et al. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992; 117:215.
- 90- Ackerman Z. Ascites in Nephrotic syndrome. Incidence, patients' characteristics, and complications. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22:31.
- 91- Akriviadis EA, Runyon BA. Utility of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1990; 98:127.
- 92- 23 Runyon BA, Hoefs JC. Ascitic fluid analysis in the differentiation of spontaneous bacterial peritonitis from gastrointestinal tract perforation into ascitic fluid. *Hepatology* 1984; 4:447.
- 93- Antillon MR, Runyon BA. Effect of marked peripheral leukocytosis on the leukocyte count in ascites. *Arch Intern Med* 1991; 151:509.
- 94- Runyon BA, AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009; 49:2087.
- 95- Runyon BA, Akriviadis EA, Sattler FR, Cohen J. Ascitic fluid and serum cefotaxime and desacetyl cefotaxime levels in patients treated for bacterial peritonitis. *Dig Dis Sci* 1991; 36:1782.
- 96- - 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.
- 97- Ackerman Z. Ascites in Nephrotic syndrome. Incidence, patients' characteristics, and complications. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22:31.
 - 98- Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology* 2000; 118:S9.
 - 99- Wo JM, Grist WJ, Gussack G, et al. Empiric trial of high-dose omeprazole in patients with posterior laryngitis: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:2160.
 - 100- Pinzello G, Simonetti RG, Craxì A, et al. Spontaneous bacterial peritonitis: a prospective investigation in predominantly nonalcoholic cirrhotic patients. *Hepatology* 1983;3:545–549.
 - 101- Andreu M, Sola R, Sitges-Serra A, et al. Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 1993;104:1133–1138.
 - 102- Titó L, Rimola A, Ginès P, et al. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology* 1988;8:27–31.
 - 103- . Garcia-Tsao G, Albillos A, Barden GE, et al. Bacterial translocation in acute and chronic portal hypertension. *Hepatology* 1993;17:1081–1085.
 - 104- Fiuza C, Salcedo M, Clemente G, et al. In vivo neutrophil dysfunction in cirrhotic patients with advanced liver disease. *J Infect Dis* 2000;182:526–533.
 - 105- Runyon BA. Patients with deficient ascitic fluid opsonic activity are predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1988;8:632–635
 - 106- McColl KE, Kennerley P. Proton pump inhibitors—differences emerge in hepatic metabolism. *Dig Liver Dis* 2002;34:461–467.
 - 107- Thjodleifsson B. Treatment of acid-related diseases in the elderly with emphasis on the use of proton pump inhibitors. *Drugs Aging* 2002;19:911–927.

