



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري

نسبة تركيز ناقله أمين الأسبارتات إلى عدد الصفائح كمشعر إنذاري
للوفيات عند مرضى تشمع الكبد غير المعاوز

AST to Platelet Ratio Index as a Predictor of Mortality in Hospitalized Patients with Decompensated Liver Cirrhosis

بحث علمي أعد لنيل شهادة الماجستير في الأمراض الباطنة .

بإشراف الأستاذ الدكتور
مازن مصري زادة

رئاسة القسم الأستاذ الدكتور
رائد أبو حرب

إعداد الطالبة
هبة عيسى

الإهداء :

- إلى من وجودهم في حياتي أعطاهما كل الطعم , إلى من كانوا السند والدعم في كل صعب , إلى من استطاعوا ببسمة منهم أن يملؤوا روحي بكل سعادة الكون

- إلى دمي وسندي ومثلي الأعلى أبي

- إلى من آمنت بي عند شك الجميع وكانت صديقة الروح في كل لحظة أمني

- إلى صديقي وحببي ورفيق حياتي علي

- إلى إخوتي وعزوتي في هذه الحياة زكريا ويحيى

- إلى أختي وابنتي وصديقتي صبا

- إلى نور عيوني مايا و آدم

كلمة شكر وامتنان :

إلى الشموع التي ذابت لتتير كل خطوة في دربنا , وأخص بالذكر الأستاذ الدكتور مازن مصري زادة الذي تفضل بإشرافه على البحث , والذي ما بخل يوماً عن تقديم الدعم والمعرفة .

كما أشكر جميع من ساعدني في إتمام هذا العمل .

الفهرس :

الدراسة النظرية : تشمع الكبد

- 1- تعريف التشمع
- 2- التشريح المرضي
- 3- الآلية الإمراضية
- 4- أسباب حدوث التشمع
- 5- سير التشمع
- 6- التظاهرات السريرية للتشمع
- 7- اختلاطات التشمع
- 8- إنذار التشمع
- 9- علاج التشمع
- 10- ناقله أمين الأسبارتات AST
- 11- لمحة عن الصفائح
- 12- لمحة عن مشعر (APRI)

الدراسة العملية :

- 1- ملخص البحث
- 2- الهدف من الدراسة
- 3- تصميم الدراسة
- 4- مجموعة الدراسة
- 5- مكان وزمان الدراسة
- 6- طريقة الدراسة
- 7- النتائج
- 8- المناقشة
- 9- المقارنة مع الدراسات العالمية
- 10- الاستنتاج
- 11- التوصيات والمقترحات
- 12- المراجع

الدراسة النظرية

تشمع الكبد Liver Cirrhosis

تعريف التشمع :

هو المرحلة النسيجية النهائية الأشيع لمجموعة واسعة من الأمراض الكبدية . يعرف التشمع نسيجياً بأنه : آفة مرضية منتشرة بكامل الكبد , حيث تفقد البنية الفصيصة الكبدية الطبيعية , ليحل محلها عقيدات من خلايا كبدية بحالة تجدد تدعى عقيدات التجدد⁽¹⁾ , يفصل بينها حجب ليفية تأخذ في غالبها شكلاً حلقياً .

إذا : الحدثان الأساسيتان اللتان تشكّلان ركيزة تشخيص التشمع هما :

1- التليف Fibrosis

2- عقيدات التجدد Regeneration nodules .

التشريح المرضي :

عيانياً : يأخذ مظهر الكبد الخارجي المصاب بالتشمع مظهر عقيدات , حيث يزول المظهر الأملس لسطح الكبد الطبيعي والسبب في ذلك هو العقيدات التجددية تحت المحفظة الكبدية .

حجم الكبد : يمكن أن يتنوع بين الحالات التالية :

1- طبيعي الحجم 2- ضامر 3- متضخم .

4- تشمع ضموري ضخامي : يتميز بوجود ساحات من الضمور تتعاقب وتتناوب مع ساحات من فرط التصنع .

تصنيف التشمع اعتماداً على حجم عقيدات التجدد :

- تشمع كبير العقيدات **Macronodular Cirrhosis**

عندما تكون العقيدات التجددية أكبر من 3 مم .

- تشمع صغير العقيدات **Micronodular Cirrhosis**

عندما تكون العقيدات التجددية أصغر من 3 مم .

- تشمع مختلط العقيدات **Mixed-nodular Cirrhosis**

يشاهد في آن واحد عقيدات تجددية أكبر وأصغر من 3 مم وبنسبة متعادلة .

ملاحظة : يجب التنويه أن قياس عقيدات التجدد ليس له أي دلالة على سبب التشمع أو على وظيفة الخلايا الكبدية المتبقية أو على إنذار المرض , لذلك أهمل هذا التصنيف ولم يعد يعتد به , والتصنيف المعتمد حالياً هو التصنيف المستند إلى السبب .⁽²⁻³⁾

الآلية الإمراضية : (4-1)

- إن حقيقة ما يحدث في سياق أذيات الكبد المزمنة , مهما كان العامل المسبب المحدث للأذية الكبدية , هو تراكم المواد خارج الخلوية في المستوى الخلوي والنسيجي الذي يبدأ في مسافات ديس , أي المسافات التي تفصل الخلايا البطانية لأشباه الجيوب الكبدية عن الخلايا الكبدية , مما يحول جدر أشباه الجيوب هذه

إلى أوعية تشبه الأوعية الشعرية الدموية , أي يصبح لها ما يشبه الغشاء القاعدي Basal Membrane تحت الخلايا البطانية , بعد أن كانت في الكبد السليم خالية من هذا الغشاء .

- مصدر إنتاج المواد خارج الخلوية المتراكمة في مسافات ديس في سياق التشمع والتبدلات الأخرى المشاهدة على مستوى أشباه الجيوب , مهما كان العامل المؤذي المزمن المحدث للتشمع , هو الخلايا النجمية التي توجد بحالة الكبد السليم بأعداد قليلة وحالة هاجعة , وعند تعرض هذه الخلايا للعوامل المؤذية للكبد ومنها السيتوكينات , تتفعل وتتحوّل من خلايا ميزانشيمية متوسطة هاجعة إلى خلايا فعالة مولدة للليف .

التبدلات الحاصلة على مستوى الخلايا النجمية :

- 1- يصبح حجم هذه الخلايا أكبر وتفقد استطالاتها .
- 2- يزداد عدد هذه الخلايا .
- 3- ينقص عدد الحبيبات الحاوية على الفيتامين A في كل خلية .

أسباب حدوث التشمع :

1- التشمع الكحولي .

- أهم خطوة في تشخيص التهاب الكبد الكحولي هي القصة السريرية (وجود استهلاك مزمن للكحول) .
يتظاهر ب : حمى , يرقان , ضخامة كبدية , نقص شهية .
مخبرياً : يترافق بشكل كلاسيكي مع ارتفاع AST أكثر من ALT وكلاهما أقل من 300 وحدة دولية \ ل .
عادة $AST > ALT$ بضعفين .

خزعة الكبد إن أجريت تبدي ما يلي :

- 1- نخر بالخلايا الكبدية
- 2- أجسام Mallory
- 3- ارتشاح بالعدلات .
- 4- توزع الخلايا الالتهابية حول الأوردة .
- 5- التليف الكحولي يبدأ عادة في المسافة حول المركزية ثم يترقى إلى تليف شامل للفصيصات إذا استمر المريض بتناول الكحول .

2- التشمع التالي لالتهاب الكبد الفيروسي : على رأسها HCV , HBV .

أما الفيروسات المسببة لالتهاب الكبد الحاد فلا تسبب التشمع .

3- التهاب الكبد المناعي الذاتي .

- 4- التشمع التالي للركودة الصفراوية المزمنة : جميع الأمراض التي تحدث إعاقه في الجريان الصفراوي بصورة مزمنة أو انسداداً صفراوياً مزمناً , سواء بالطرق الصفراوية داخل الكبد أو خارجه تؤدي بالنتيجة لحدوث التشمع كما يحدث في التصلب الصفراوي البدئي , وفي التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي .

5- التشمع التالي لاحترقانات الكبد الوعائية : كل ما يؤدي لإعاقه العود الوريدي من الكبد يمكن أن يحدث

التشمع , مثل : قصور القلب الأيمن المزمن والمهمل المعالجة , التهاب التأمور العاصر المزمن , خثار الأوردة فوق الكبد (متلازمة بود كيارى) , الداء الوريدي المركزي الساد , داء توسع الشعريات الوراثي النزفي .

6- التشمع التالي لأمراض كبدية وراثية أو استقلابية :

- ← داء ويلسون .
- ← داء الصباغ الدموي (هيموكروماتوز hemochromatosis) .
- ← عوز خميرة 1α أنتي تربسين .
- ← اضطراب استقلاب السكريات : غليكوجيناز - غالاكتوزيميا - فروكتوزيميا .
- ← اضطراب استقلاب الدسم : مثل داء غوشر , عوز البروتينات الشحمية بيتا .
- ← اضطراب استقلاب الحموض الأمينية : التيروزينيميا .
- ← اضطراب استقلاب البولة الدموية .
- ← اضطراب استقلاب الحموض الصفراوية , كداء بايلر .
- ← اضطراب استقلاب المخاط .
- ← التهاب الكبد النشحي اللاكحولي : NASH .

7- التشمع التالي لآفات كبدية نادرة : مثل التهابات الكبد الحبيبية المزمنة , كالساركويد .

8- التشمع مجهول السبب : إن حالات عديدة من التشمع مجهولة السبب يظهر أنها ناتجة عن تشحم الكبد اللاكحولي (NAFLD) .

سير التشمع :

- 1- مرحلة التشمع المعاوض أو غير المختلط :
يمكن لهذه المرحلة من التشمع أن تستمر من عدة أشهر حتى عدة سنوات منذ بدء التشمع .
خلال هذه المرحلة يتم اكتشاف حالة التشمع صدفة نتيجة فحص سريري روتيني أو استشارة مرضية لسبب مرضي مختلف .
← نسبة المرضى ضمن هذه المرحلة هي (40 %) .

- 2- مرحلة انكسار المعاوضة :
يكتشف التشمع في هذه المرحلة بسبب أعراضه أو أحد اختلالاته .

التظاهرات السريرية :

- تنشأ الأعراض السريرية نتيجة أمرين :
- 1- فرط توتر وريد الباب : بسبب اضطراب حركة الدم الناتجة عن التليف واضطراب البنية الهيموديناميكية للكبد .
- 2- قصور الخلية الكبدية : الناجم عن نقص في كتلتها الفعالة الوظيفية . (5-6)

- التظاهرات هي :

- 1- **الوهن والتعب الشديد .**
- 2- **اليرقان :** هو اصفرار الجلد واللحف (الأغشية المخاطية) , دون وجود أي عائق انسداد في الطرق الصفراوية .
- 3- **الاعتلال الدماغي الكبدي :** تظاهرة تعكس قصور شديد وخطير في وظيفة الخلايا الكبدية , من النادر أن يكون أول تظاهرة للتشمع وغالباً ما يترافق مع اختلالات أخرى .
- 4- **رائحة النتن الكبدي :** هي رائحة مميزة لنفس وبول المريض , تشبه رائحة السمك المتعفن أو المتفسخ , ناجمة عن الحموض العطرية الطيارة والتي يعجز الكبد المتشمع عن استقلابها .

5- التظاهرات الجلدية وتشمل :

- **العنكبوت الوعائي :** شرين متوسع مركزي , سببه فرط الاستروجين لقصور الكبد عن استقلابه , يتوضع تحت الجلد , له تفرعات جانبية دقيقة (إذا ضغطنا عليها تزول التفرعات ولو رفعنا الضغط عنها ستعود وتمتلئ من المركز إلى المحيط) , يتوضع العنكبوت الوعائي في أماكن تصريف الأجوف العلوي فقط .
- **الراحة الكبدية :** احمرار إلية وقاعدة اليد وقاعدة الأصابع , وسببها توسع الأوعية الجلدية الشعرية .
- **تبقراط الأصابع :** يشكل جزءاً من متلازمة الاعتلال العظمي المفصلي الضخامي .
- **الأظافر البيضاء .**

6- التظاهرات التناسلية :

- **تتظاهر عند النساء** بقصور أقناد : انقطاع طمث , عقم .
- **تتظاهر عند الرجال بـ :**
 - ← قصور أقناد : عنانة , عقم , ضمور خصيتين .
 - ← مظاهر تأنت : ضخامة ثديين , تساقط الأشعار المركزية (الشارب واللحية) , توزع الأشعار الأنتوي خاصة في العانة .

7- المتلازمة النزفية : تنجم عن :

- **نقص تصنيع عوامل التخثر (الفيبرينوجين والعامل الثاني والخامس والسابع والعاشر) .**
- **نقص الصفائح بسبب فرط الطحالية .**
- **نقص إنتاج الصفائح من النقي بسبب السموم .**
- وتتظاهر بـ : كدمات جلدية عفوية , رعاف تلقائي , نزوف من اللثة .

8- فقر الدم : وينجم عن :

- **نقص إنتاج الكريات الحمر من النقي بسبب السموم الجوالة التي لا يصفها الكبد المتشمع .**
- **فرط الطحالية .**
- **قصر عمر الكريات الحمر .**
- **النزوف الهضمية الكتلية أو الخفية بسبب اعتلال الغشاء المخاطي المعدي بسبب ارتفاع توتر وريد الباب , أو بسبب القرحة الهضمية .**

9- فرط الحركية الدورانية : تتظاهر ب : زيادة نتاج القلب , تسرع النبض , هبوط الضغط الشرياني الانبساطي .

وهي تنجم عن :

- ارتخاء المصبرات قبل الشعريات في الدوران المحيطي بتأثير المواد السامة المتراكمة في الجسم مما يؤدي إلى نقص المقاومة الوعائية المحيطية .
- ضعف استجابة هذه المصبرات للنورأدرينالين وبالتالي توسعها .

10- التأهب للإنتانات الجرثومية : تعتبر الإنتانات الجرثومية شائعة جداً عند مرضى التشمع , حيث أن الوسط المسموم يؤدي ويضعف وظيفة الضهي والبلعمة للكريات البيض وبالتالي ستتناقص القدرة الدفاعية للجسم ويصبح عرضة للإنتانات الجرثومية .

11- نقص سكر الدم : قد يحدث نقص سكر الدم عند مرضى التشمع بسبب الاستهلاك الشديد له في حالتين هما :

- إنتان جرثومي معمم : لأن الجراثيم تستهلك السكر .
- وجود HCC : لأن الخلايا الورمية ذات استقلال عال للسكر الدموي .

12- الاحتباس المائي الملحي : ينتج عن ارتفاع الرينين في البلازما لسببين :

- توسع الأوعية المحيطية عند مرضى التشمع , ومنه نقص حجم الدم الجوال , وبالتالي تحريض جملة الرينين-أنجيوتنسين .
- نقص تقويض الرينين بسبب قصور الكبد .

أشيع مكان لاحتباس السوائل في جوف البريتوان فيتشكل الحبن , ثم الأطراف السفلية فتحدث الوذمات .

الدوران البابي الطبيعي : (7-8)

يسمى وريد الباب Portal vein بهذا الاسم كونه الباب أو العتبة التي يدخل من خلالها الدوران الطحالي إلى الكبد . (9)

وتمتص المواد الغذائية من السبيل الهضمي بالإضافة إلى الهرمونات مثل الأنسولين والغلوكاغون التي تفرز من البنكرياس وتصل إلى الكبد بتركيز عالية . (9)

يحمل الجهاز الوريدي البابي الدم من الشعريات في المري (الثلث السفلي) والمعدة والأمعاء الدقيقة والكولون والبنكرياس والمرارة والطحال إلى الكبد . (10)

← يتشكل وريد الباب من اجتماع الوريد الطحالي والوريد المساريقي العلوي خلف البنكرياس في مستوى الفقرة القطنية الثانية .

ويصب الوريد المساريقي السفلي عادة على الوريد الطحالي في منتصفه , وتنضم الأوردة المعدية القصيرة إلى الوريد الطحالي عند ذيل البنكرياس . (11)

← إن وريد الباب له صمامات , لذلك ينتقل الضغط بسهولة إلى الخلف إلى الأوردة الواردة إليه , والضغط البابي يقاس حوالي 5-10 مم زئبقي ويبلغ الصبيب الدموي على الريق حوالي 1200 مل/د حيث يشكل ثلثي الصبيب الدموي للكبد , ويحمل 50% من أكسجين الكبد . (9)

← 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 (9) .

← تصب الوريدات البابية في أشباه الجيوب الكبدية والتي تصب بدورها بواسطة الأوردة الكبدية الثلاث في الوريد الأجوف السفلي .

← ينقسم الوريد الكبدي الأيمن إلى أمامي وخلفي وثم كل منهما إلى علوي وسفلي , ويعطي الوريد الكبدي الأيسر فروعاً للفص المذنب , وقد يتلقى الفص المذنب فروعاً مباشرة من وريد الباب (9) .

← يجتمع عادة الوريدان الكبديان المتوسط والأيسر ويصيان معا في الوريد الأجوف السفلي , في حين يصب الوريد الكبدي الأيمن في الوريد الأجوف السفلي بشكل مستقل .

← يصب وريد الفص المذنب بشكل منفصل في الأجوف السفلي .

اختلاطات التشمع :

الاختلاط الأول فرط توتر وريد الباب portal Hypertension :

في الحالة الطبيعية الفيزيولوجية يعادل توتر وريد الباب 3-5 مم زئبقي

← نقول أن لدينا فرط توتر وريد الباب إذا كان HVPC أي ممال الضغط بين الدوران البابي (وريد الباب) والدوران الجهازى (الوريد الأجوف السفلي) أكثر من (5) مم زئبقي .

← إن ارتفاع فارق الضغط بين جملة وريد الباب والوريد الأجوف السفلي يؤدي إلى انفتاح مفاغرات توجد بالحالة الطبيعية بين جملة وريد الباب والأجوف السفلي بصورة مغلقة وظيفياً وتشريحياً .

ولكن عندما يرتفع الضغط ضمن وريد الباب بسبب ارتفاع المقاومة اتجاه جريان الدم في الكبد المتشمع , يحدث انفتاح وتوسع لعدد من المفاغرات التي توجد بين الجملة البابية والوريد الأجوف السفلي , ويمر جزء من دم الجملة البابية إلى الأجوف السفلي عبر هذه التحويلات البابية الجهازية بغاية إنقاص الضغط ضمن الجملة البابية .

لكن على الرغم من انفتاح هذه التحويلات وعبور قسم من دم وريد الباب إلى الوريد الأجوف السفلي فإن ضغط الجملة البابية المرتفع لا ينخفض بل يستمر في الارتفاع بسبب الزيادة المترقية التدريجية في حجم الصبيب الدموي الحشوي الذي يحدث أثناء التشمع , تحت تأثير عوامل هرمونية وعصبية تزداد مستوياتها بفعل التشمع .

التظاهرات السريرية لفرط توتر وريد الباب :

أولاً : نشوء الدورانات الجانبية :

عبور كمية كبيرة من الدم مباشرة إلى الدوران الجهازى دون المرور بالكبد (12) , حتى الكمية القليلة والتي تمر عبر الكبد لا تصفى بالشكل الأمثل بل تبلغ نسبة التصفية نحو 5-10 % فقط .

أماكن الدورانات الجانبية :

- دوالي المري : وهي توسعات وريدية تتوضع أسفل المري فوق منطقة الوصل المريئي المعدي .
- دوالي قبة المعدة : وهي توسعات وريدية تتوضع أسفل الوصل المريئي المعدي .
- دوالي مستقيمية : تتوضع عند اتصال المستقيم مع السين الحرقفي .
- قبة المهبل : في منطقة اتصال عنق الرحم مع جسم الرحم .
- دوران جانبي حول السرة على جدار البطن الأمامي (رأس الميڤوسا) . (14-13-12)

ثانيا : ضخامة طحال :

بسبب احتقانه بالدم الناجم عن إعاقة العود الوريدي الدموي الطحالي .
تتجلى بحس ثقل وألم في المراق الأيسر وتكشف هذه العلامة بالفحص السريري .

ثالثا : حبن . Ascites :

الاختلاط الثاني : دوالي المري (15)

- إن أكثر من ثلث مرضى التشمع لديهم دوالي مري عند التشخيص .

- قد يحدث نزف دوالي المري عند ثلث المرضى وتنتظاهر بإقياء مدمى أو طحل قهوة مع تغيوط زفتي , وقد يكون نزف صاعق مع اضطراب هيموديناميكي .
وفي كل نزف تكون نسبة الوفيات 30% ولكن فرصة حدوث النزف أكثر ما تتوافق مع حجم الدوالي .

ويتم تصنيف دوالي المري حسب الحجم إلى :

← صغيرة : أصغر من (5) مم .

← كبيرة : أكبر من (5) مم .

العلاج :

الوقاية من حدوث النزف : حاصرات بيتا اللاننتقائية مثل Propranolol أو Nadolol : تقي من النزف الأولي بنسبة 50 % .

← عند حدوث نزف هضمي فعال :

A. يجب قبول المريض في المستشفى , وتأمين الإنعاش اللازم , إضافة لتغطية وقائية بالصادات

Ceftriaxone أو Norfloxacin

B. إعطاء الأدوية الفعالة وعائيا : octreotide لتخفيف الضغط ضمن الأوعية الحشوية .

C. إجراء تنظير هضمي علوي مع ربط تنظيري ويمكن إجراء تصليب الدوالي sclero therapy .

ويعد التصليب المعالجة المختارة لدوالي قاع المعدة .

D. 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 الأوردة الكبدية عن طريق الوريد الوداجي TIPS , ويمكن إجراء ذلك عبر الجراحة التقليدية .

الاختلاط الثالث : الحبن (16)

هو تراكم شاذ للسوائل ضمن جوف البريتوان , ويعد اختلاطاً لمرض كبدي أو خارج كبدي .
لتشكل الحبن عند مريض التشمع لا بد من توافر شرطين :
← فرط التوتر وريد الباب .
← احتباس الماء والصوديوم بسبب قصور الخلية الكبدية .

آلية تشكل الحبن :

يؤدي قصور الخلية الكبدية إلى نقص في استقلاب الرنينين وبالتالي تفعيل جملة الرنينين أنجيوتنسين ألدوسترون مما يؤدي إلى تحريض إفراز زائد من هرمون الألدوستيرون , ذي الوظيفة الفعالة في حبس الماء والصوديوم .
يكون هذا الاحتباس المائي الملحي على أشده في البطن ضمن جوف البريتوان بسبب فرط التوتر البائي مما يؤدي إلى تشكل الحبن .

صفات سائل الحبن عند مريض التشمع :

- سائل الحبن عند مريض التشمع غير المختلط يكون بلون أصفر قشي رائق .
- مقدار البروتينات الكلية فيه أقل من 30 غ
- يكون مدروج الألبومين < 11 غ/ل (حبن عالي المدروج) .
- تعداد الخلايا في سائل الحبن أقل من 100 خلية / مل ومعظمها خلايا ميثوتيلالية .
- الحبن التشمعي عقيم من الجراثيم في حال عدم اختلاطه بإنتان .

المظاهر السريرية للحبن :

أعراض الحبن :

- 1- كبر في حجم البطن .
- 2- ألم بطني معمم .
- 3- نقص شهية يتناقض مع وزن المريض بسبب تراكم السوائل في الجسم .
- 4- زلة تنفسية نتيجة انضغاط الحجاب الحاجز وإعاقة حركته بسبب الحبن أو بسبب إعاقة حركة الرئتين نتيجة تسرب سائل الحبن إلى جوف الجنب وحدوث انصباب جنب مرافق .
- 5- وذمات في الطرفين السفليين .
- 6- تشكل فتق في جدار البطن أو زيادة في حجم فتق جداري موجود سابقاً قبل تشكل الحبن .

العلامات السريرية للحبن :

- 1- التوسع البطني .
- 2- أصمية متقلبة .
- 3- علامة التموج والتي تبدو واضحة عند وجود حبن شديد متوتر .

اختلاطات الحبن التشمعي :

- 1- إنتان سائل الحبن العفوي .
- 2- المتلازمة الكبدية الكلوية .

3- اختلاطات ميكانيكية : ← انبثاق في السرة .

← اختناق فتق إربي فخذي موجود سابقاً .

← زلة تنفسية : إما بسبب ضغط الحبن على الحجاب الحاجز وإعاقة حركته , أو بسبب انصباب الجنب المرافق للحبن بسبب تسرب سائل الحبن إلى جوف الجنب .

← يجب إجراء بزل سائل الحبن في الحالات التالية →

- 1- كل حبن متطور حديثاً .
- 2- في حال ساءت الأعراض .
- 3- عند الشك بالتهاب البيرتوان العفوي : ألم بطني , حرارة , ارتفاع تعداد الكريات البيض , أو تطور اعتلال دماغي كبدي .

← التحاليل المجرأة على سائل الحبن →

- روتينيا : تعداد الكريات البيض - الألبومين - البروتين الكلي - الزرع .
- اختياريًا : السكر - LDH - تلوين غرام .
- حالات خاصة : ← مسحة لل TB + زرع درني .
- ← البيليروبين : لنفي وجود تسريب صفراوي عند الاشتباه السريري .
- ← الأميلاز : لنفي تسريب القناة الصفراوية عند الشك السريري .

ملاحظات :

- 1- إن وجود < 250 عدلة \ مم³ من سائل الحبن مع غياب أي مصدر إنتاني وزرع (+) يوجه نحو التهاب البيرتوان العفوي .
- 2- إن وجود ارتفاع شديد في العدلات (< 1000 عدلة / مم³) وخاصة (< 5000 عدلة \ مم³) يتطلب نفي الأسباب الجراحية لالتهاب البيرتوان (مثل انتقاب حشا أجوف , التهاب الزائدة الدودية) .
- 3- إن ارتفاع الكريات البيض على حساب اللمفاويات في سائل الحبن يدل على احتمالية الخبثة أو التدرن , وبشكل مشابه فإن الحبن ذو المظهر المدمى عياناً قد يشاهد في التدرن أو الخبثة .
- 4- هناك معضلة سريرية هامة في تفسير تعداد العدلات بسائل الحبن المدمى , حيث أن هناك توصية بطرح (1) خلية عدلة PMN لكل (250) كرية حمراء في سائل الحبن المدمى لتحقيق التعداد المصحح .
- 5- تزداد فائدة زرع الحبن بوضع الحبن مباشرة في قوارير أوساط الزرع الهوائية واللاهوائية . (16)

علاج الحبن :

إن تطور الحبن كبير الكمية والمعدن على العلاج الدوائي له مقتضيات إنذارية خطيرة مع معدل بقيا 50 % فقط لمدة (6) أشهر . (17)

- 1- تحديد الوارد من الصوديوم : أقل من 2 غ \ يومياً .
ويحتاج بعض المرضى ممن لديهم حبن معدن حمية تحوي أقل من 500 مغ من الصوديوم يومياً .
- 2- المدرات : آ- سبيرونولاكتون : يحصر مستقبل الألدوستيرون في الأنبوب البعيد .
ب- مدرات العروة : حيث يحبس الدواء عود قبط الصوديوم في عروة هائلة , يعطى لوحده أو بالمشاركة مع السبيرونولاكتون . (18)

3- في حال الحين غزير الكمية : نقوم بإجراء بزل إفراغي للحبن .

4- تسريب وريدي للألبومين : 8 غ لكل ليتر من الحبن وذلك عند تفريغ أكثر من (4) ليتر

الاختلاط الرابع : التهاب البريتوان العفوي SBP

هو وجود خمج في سائل الحبن دون وجود مصدر واضح للخمج داخل البطن قابل للعلاج الجراحي . (19)

معايير التشخيص :

- 1- العدد المطلق للعدلات في سائل الحبن ≤ 250 كرية / مم³ .
- 2- زرع سائل الحبن إيجابي .
- << مع عدم وجود مصدر للخمج داخل البطن >>

الأعراض والعلامات : (20)

- 1- الحرارة : هي التظاهرة الأكثر شيوعاً .
- 2- الألم البطني : معمم ومستمر .
- 3- تغير الحالة العقلية .

← بعض المرضى تقتصر العلامات عندهم على ارتفاع الكريات البيض , الحماض , تدهور وظائف الكلية .

عوامل الخطورة لحدوث التهاب البريتوان العفوي : (21-22)

- 1- معظم مرضى التهاب البريتوان العفوي لديهم تشمع كبد بمرحلة متقدمة .
- 2- سوابق التهاب بریتوان عفوي .
- 3- تركيز البروتين الكلي في سائل الحبن أقل من (1) غ \ دل .
- 4- تركيز بيليروبين المصل أكثر من 2,5 مغ \ دل .
- 5- سوء التغذية .
- 6- استعمال مثبطات مضخة البروتون .
- 7- نزف دوالي المري .
- 8- تركيز البروتين الكلي في سائل الحبن < 1.5 غ \ دل مع :
← مشعر Child ≤ 9 وبيليروبين المصل ≤ 3 مغ \ دل
← أو مع كرياتين المصل ≤ 1.2 مغ / دل .
← أو مع تركيز الصوديوم في البلازما ≥ 130 ممك \ ل .

الجراثيم المسببة لالتهاب البريتوان العفوي : (23)

- ← الجراثيم المعوية هي السبب الأكثر شيوعاً .
← على رأس سلبيات الغرام : الإشريشيا كولي , الكليبيسيلا .
← قد تسببه إيجابيات الغرام وخاصة العقديات .

التشخيص: (24)

يوضع التشخيص المؤكد لالتهاب البريتوان العفوي بإجراء بزل حبن , حيث يجب إجراء بزل حبن تشخيصي عند كل مرضى التشمع المقبولين في المستشفى , وإجراء التحاليل على سائل الحبن لتحري SBP , كما يجب إجراء تلوين غرام وزرع سائل الحبن .

استطبابات العلاج :

- في حال وجود واحد أو أكثر مما يلي عند مريض التشمع مع حبن يجب البدء بالعلاج :
- 1- حرارة أكثر أو تساوي 37,8 درجة مئوية .
- 2- ألم أو إيلام بطني .
- 3- تغير في الحالة العقلية .
- 4- العدد المطلق للعدلات في سائل الحبن ≤ 250 كرية / مم³ .

العلاج :

- يجب البدء بالعلاج في أسرع وقت ممكن . (25-26)
- يجب قبول المريض في المستشفى حيث يتم إعطاء الصادات وريدياً (سيفوتاكسيم بجرعة 2 غ / 8 ساعات لمدة (5) أيام حيث أن الجرعة بهذا التوتر تنتج تراكيز مناسبة للصاد الحيوي في سائل الحبن .
- يتم استخدام جرعات أقل أو بتواتر أقل في حال وجود اضطراب في الوظيفة الكلوية .
- يستخدم الليفوفلو كساسين (فلوروكينولون) عند وجود حساسية للبنسلينات عند المريض .

تقييم الاستجابة للعلاج :

- ← في حال وجود تحسن سريري واضح يمكن إيقاف العلاج بعد (5) أيام .
- ← في حال عدم التحسن أو النكس فإن قرارنا يعتمد على إعادة بزل سائل الحبن :
- 1- يوقف العلاج في حال العدد المطلق للعدلات > 250 كرية / مم³ .
- 2- يجب البحث عن سبب جراحي لالتهاب البريتوان في حال ارتفاع العدد المطلق للعدلات بشكل كبير عن قيمته عند بدء العلاج .
- 3- نستمر بالتغطية الإنتانية مدة (48) ساعة ويفيد البزل في حال وجود ارتفاع في العدد المطلق للعدلات عن 250 كرية/مم³ ولكنه أقل من قيمته عند بدء العلاج .

الألبومين : يعطى المريض الألبومين في اليوم الأول بجرعة 1.5 غ\كغ وجرعة 1 غ\كغ في اليوم الثالث للوقاية من حدوث المتلازمة الكبدية الكلوية .

الوقاية: (27-28-29)

ينصح باستخدام وقاية طويلة الأمد لمدة غير محددة عند المرضى خارج المستشفى الذين لديهم قصة سابقة لحدوث التهاب البريتوان العفوي (نورفلوكساسين 400 مغ/يوم , أو تريمتوبريم سلفاميثوكسازول جرعة مضاعفة 980 مغ \ يوم , أو سيبروفلوكساسين 500 مغ/يوم)

← عند مرضى التشمع المقبولين في المستشفى باستطباب نزف هضمي ينصح باستخدام سفترياكسون 1 غ \ يوم بشكل وقائي , ويمكن الانتقال لـ (نورفلوكساسين 400 مغ \ يوم أو تريمتوبريم سلفاميثوكسازول جرعة مضاعفة 980 مغ \ يوم أو سيبروفلوكساسين 500 مغ \ يوم) في حال توقف النزف الهضمي وقدرة المريض على التغذية الفموية .

الاختلاط الخامس : المتلازمة الكبدية الكلوية Hepatorenal Syndrome (30-31)

هو شكل مميز لسوء عمل الكلية الوظيفي في سياق الأمراض الكبدية الحادة أو بشكل أشيع الأمراض الكبدية المزمنة .

العوامل المؤهبة لحدوث المتلازمة الكبدية الكلوية :

- 1- الأخماج الجرثومية الجهازية .
- 2- التهاب البريتوان العفوي .
- 3- الإدرار العنيف وبزل كميات كبيرة من سائل الحبن دون تعويض الحجم .
- 4- النزف الهضمي .
- 5- قد تحدث عند مرضى التشمع المتقدم دون سبب واضح .

تتظاهر سريريا بـ : شح في الصادر البولي مع ترقى أرقام البولة والكرياتينين ونقص صوديوم تمددي .

أنماط المتلازمة الكبدية الكلوية :

النمط I : تتميز ببدا حاد (تتطور خلال أقل من أسبوعين) مع قصور كلوي و شح بول غير مستجيب على تمديد الحجم و تضاعف أرقام الكرياتينين .
النمط II : تتطور ببطء أكثر لكن بدون توقف وغالبا ما يشخص سريريا بوجود حبن معند على المدرات .

المعايير التشخيصية في المتلازمة الكبدية الكلوية :

- 1- نقص معدل الرشح الكبي يشار له بارتفاع كرياتينين المصل < 1.5 مغ/دل أو تصفية الكرياتينين في بول 24 ساعة > 40 مل \ د .
- 2- غياب الصدمة أو خمج جرثومي حالي أو فقد سوائل أو علاج حالي بالأدوية السامة للكلية .
- 3- لا يوجد تحسن مستمر في وظائف الكلية .
- 4- بيلة بروتينية 500 مغ/دل مع عدم وجود دليل صدوي على اعتلال كلية انسدادى أو آفة كلوية برانشيمية .

العلاج :

آ- دوائي : يعتمد على ملء السرير الوعائي عن طريق :

- 1- تسريب الألبومين وريدياً .

- 2- إعطاء مقبضات الأوعية : مشابهات الفازوبريسين , مشابهات السوماتوستاتين octreotide , ومشابهات ألفا الأدرينرجية midodrine والنور إيبين نافرين .
ب - جراحي : عند المرضى المرشحين قد يكون زرع الكبد شافياً .

الاختلاط السادس : الاعتلال الدماغي الكبدي : (32-33)

تظاهرة تعكس قصور شديد وخطير في وظيفة الخلية الكبدية مع وجود شنت بابي جهازى .

الآلية الإمراضية :

ينجم الاعتلال الدماغي الكبدي عن عبور مواد سامة للجملة العصبية المركزية :
← إما مباشرة للدوران الجهازى دون المرور بالكبد وذلك عبر انفتاح المفاغرات الجانبية .
← أو تعبر دون أن يتم استقلالها وتصفيته في الكبد بسبب قصور الخلية الكبدية .

وأهم هذه المواد السامة هي :

- 1- الأمونيا : ينجم عن استقلال البروتينات في لمعة الكولون بواسطة الفلورا المعوية حيث يمتصها الكولون ويرسلها عبر وريد الباب إلى الكبد , فيحولها الكبد السليم إلى بولة Urea تُطرح عن طريق الكلية لأنها تتحلل في الماء .
يعجز الكبد المصاب بالقصور في تحويل الأمونيا السامة , فتدخل الدوران الجهازى عبر الآليتين السابقتين ومنه نحو الدماغ .
- 2- الغابا : ناقل عصبي مثبط , يتم صنعه ضمن لمعة الأمعاء بتأثير الفلورا ويتم تصفيته في الخلايا الكبدية الطبيعية ويصل الدوران الجهازى بالآليات السابقة .

العوامل المؤهبة :

- 1- التجفاف .
- 2- النزف الهضمي .
- 3- الإنتان الجرثومي لا سيما إنتان سائل الحبن .
- 4- الاضطرابات الشاردية مثل نقص البوتاسيوم .
- 5- إجراء مفاغرة جراحية بابية - جهازية .
- 6- تناول أدوية كالمهدئات للجملة العصبية المركزية .
- 7- الإمساك .
- 8- كارسينوما الخلية الكبدية .

التظاهرات السريرية :

- درجة I : غير واضحة سريريا , استثنائية , تبدلات خفيفة بالذاكرة .
درجة II : ميل للنوم , عدم توجه , سلوك غير مناسب .
درجة III : نواام , عدم توجه للزمان والمكان , تخطيط واضح .
درجة IV : سبات مع أو بدون استجابة للمنبه الألمي .
إضافة لوجود الرجفان الخافق .

← الرجفان الخافق : انقطاع مفاجئ قصير المدة في مقوية أي مجموعة عضلية بحالة فرط مقوية فعال .
تتضمن الحركة مركبتين :

- 1- فقد المقوية السريع .
2- عودة المقوية البطيئة .
صفات حركات الرجفان الخافق :

- 1- ثنائية الجانب
2- غير متناظرة
3- غير متوافقة .
4- بتواتر (2-3) حركات بالثانية بفواصل غير منتظمة .

يكشف سريريا ب : مد الطرفين العلويين بحالة فرط بسط مع مبالغة الأصابع .

معالجة الاعتلال الدماغى الكبدى :

- 1- تحديد الوارد البروتينى عن طريق الفم أقل من 20 غرام يوميا .
2- إعطاء بعض السكاكر غير القابلة للامتصاص ومنها اللاكتولوز الذي يحرض عند المريض إسهالاً حلوياً , يزيد حموضة الكولون مما ينقص من امتصاص السموم المعوية , وينقص من إنتاج الأمونيا .
3- استخدام صادات فموية غير قابلة للامتصاص مثل النيومايسين فموي والتي تنقص الجراثيم المنتجة للأمونيا .

الاختلاط السابع : كارسينوما الخلية الكبدية . (34)

تحدث بشكل متكرر أكثر عند مرضى التشمع .

عوامل الخطورة :

- 1- الجنس : أشيع عند الذكور منه عند الإناث
2- التهابات الكبد الفيروسيّة (HBV , HCV)
3- التشمع
4- الكحولية
5- عوز 1 α أنتي تريپسين
6- الهيموكروماتوز .

يعتبر الإيكو وسيلة المسح الأكثر شيوعاً ويعاد كل 6 أشهر إذا كان طبيعياً عند البدء

إنذار التشمع :

مشعر Child-Pugh :

- وضع أولاً عام (1964) من قبل Child و Turcutte للتنبؤ بالخطورة الجراحية عند المرضى المرشحين للشنت البابي الجهازى جراحياً عند مرضى نزف دوالي المري .
- تضمن هذا المشعر المتغيرات التالية : الحبن , الاعتلال الدماغى , الحالة التغذوية , البيليروبين الكلى بالمصل , ألبومين المصل .
- عام (1972) أجرى Pugh تعديلاً على المعايير لتتضمن إضافة زمن البروترومبين (أو INR) وإزالة الحالة التغذوية من المعايير .
- الحد الأدنى للنقاط (5) , والحد الأعلى (15)
- سيئاته : وجد أن هناك مشكلة في التقييم الصحيح والدقيق لمقدار الحبن وكذلك درجة الاعتلال الدماغى .

3	2	1	Category
> 3	2-3	< 2	Bilirubin(mg/dl)
< 2.8	2.8 - 3.5	> 3.5	Albumin (g/dl)
> 2.3	1.7 - 2.3	< 1.7	INR
3-4	1-2	0	Encephalopathy
moderate	mild	absent	Ascites

Class A : 5-6 well compensated disease .

Class B : 7-9 singnificant functional compromise .

Class C : 10-15 decompensated disease .

مشعر MELD :

- - تم وضعه بداية للتنبؤ بالبقيا عند مرضى الشنت البابي الجهازى عبر الوداجى داخل الكبد .
 - يتم الحصول على رقم مشعر MELD من خلال معادلة لوغاريتمية معقدة يدخل فيها :
كرياتينين المصل (مغ/دل) , TB (مغ/دل) , INR ,
- هذه المعادلة :
- $$\text{MELD Score} = 10 * (0,957 * \ln(\text{Kreatinin}) + 0,378 \ln(\text{Bilirubin}) + 1,12 \ln(\text{INR}) + 0,643)$$
- لا يطبق على من أعمارهم أقل من (12) سنة .
 - كان يتضمن في البداية سبب التشمع حيث كان يعتقد أن مرضى التشمع بسبب الكحولية أو الركودة الصفراوية لديهم معدل بقيا أفضل نسبياً من مرضى التشمع لأسباب أخرى لكن تم تعديله فيما بعد ليتضمن فقط المعايير المخبرية المذكورة سابقاً .
 - تم تبني هذا المشعر من قبل مجتمعات زرع الأعضاء في الولايات المتحدة الأمريكية لترتيب المرضى في قوائم الانتظار لزرع الكبد .

علاج التشمع :

- لا يوجد أي علاج دوائي يحسن من القصور في وظيفة الخلية الكبدية .
- علاج السبب المؤدي للتشمع .
- زرع الكبد .

AST : (Aspartate Transaminase)

- هي خميرة ناقلة أمين الأسبارتات , تم وصفها لأول مرة من قبل : Arthur Karmen et al .
- وهي تتواسط النقل العكوس لمجموعة الألفا أمين بين الأسبارتات والغلوتامات .
- تتواجد في الكبد , القلب , الجهاز العضلي الهيكلي , الكلية , الدماغ , كريات الدم الحمراء .
- تشكل مع ناقلة أمين الألانين ALT مشعراً حيوياً لصحة الكبد .
- ارتفاعها أكثر من 1000 وحدة\ل يحدث عادة مع الأذية الكبدية الخلوية الحادة (الأذية الفيروسية , الأذية الدوائية , أذية نقص التروية) .
- أما الارتفاع الخفيف للمتوسط فقد يشاهد في العديد من الحالات (الأذية الكبدية الخلوية الحادة أو المزمنة , الأدوية الارتشاحية , انسداد الطرق الصفراوية)

الصفائح :

- يتم إنتاج الصفائح في نقي العظم من خلايا كبيرة تدعى النواءات , حيث تتحول النواءات إلى صفائح عن طريق تجزؤ السيتوبلازما مباشرة في الجيوب الدموية في النقي .
- يتراوح التعداد الطبيعي للصفائح ما بين 150 - 450 ألف صفيحة \ ميكرو ليتر
- وتتحرك في الدوران بمعدل حياة وسطي 7-10 أيام حيث يتم إزالتها من الدوران عن طريق جهاز البالعات بالية غير مفهومة تماماً .
- يتم تخزين ثلث الصفائح في الطحال في الحالة الطبيعية .
- في الأشخاص الطبيعيين يقدر إنتاج الصفائح اليومي بحوالي 35000 - 50000 صفيحة \ ميكرو ليتر , ويمكن زيادة هذه القيمة حتى (8) أضعاف في حالة زيادة الطلب عليها .

لمحة عن مشعر APRI :

هو نسبة تركيز ناقلة أمين الأسبارتات إلى عدد الصفائح . يتم حسابه حسب المعادلة التالية :

$$AST \text{ (وحدة\ل)} \div \text{القيمة الأعلى للحد الطبيعي } 100 \times$$

عدد الصفائح (10⁹ \ل)

- مع اعتبار القيمة الأعلى للحد الطبيعي 40 وحدة \ل .
- بتحليل (40) دراسة تبين أن قيم (APRI) أكبر من (1) ترافقت مع حساسية (76 %) ونوعية (72%) في توقع التشمع , وقيم (APRI) أكبر من (0.7) ترافقت مع حساسية (77 %) ونوعية (72 %) في توقع تلف كبدي مهم .
- في كشف التشمع كانت قيمة (APRI = 2) قيمة حاسمة ترافقت مع حساسية أكثر من (91 %) ولكن نوعية أقل من (46 %) .
- كلما نقصت قيم APRI (أقل من 0.5) زادت القيمة التوقعية السلبية والقدرة على نفي التشمع , وكلما زادت قيم APRI (أكثر من 1.5) زادت القيمة التوقعية الإيجابية والقدرة على تشخيص التشمع .
- إن مشعر APRI لوحده لا يملك حساسية كافية لنفي التشمع , ولا بد من مشاركته مع مشعرات أخرى (35-36)

القسم العملي

ملخص البحث :

خلفية وهدف البحث :
تهدف هذه الرسالة إلى تقييم إمكانية استخدام نسبة تركيز ناقل أمين الأسبارتات إلى عدد الصفائح كمشعر إنذاري للوفيات عند مرضى التشمع غير المعاوض المقبولين في المستشفى .

مواد وطرائق البحث :

اعتمدنا في إعداد هذه الرسالة على نمط الدراسة الاستيعادية Retrospective . وكانت الجمهرة هي مرضى التشمع غير المعاوض عند 94 مريضاً مشخص لديهم التشمع غير المعاوض قبلوا في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين في الفترة الممتدة ما بين كانون الأول 2014 حتى كانون الأول 2016 , حيث تم جمع بيانات عن المرضى كالاسم والعمر والجنس وأسباب التشمع وتركيز ناقل أمين الأسبارتات وعدد الصفائح عند القبول , إضافة لتحديد إنذار التشمع وفق مشعر Child-Pugh ومشعر MELD , وتم حساب نسبة تركيز ناقل أمين الأسبارتات إلى عدد الصفائح ودراسة فيما إذا ترافق ارتفاع هذه النسبة مع بقيا أقل ونسبة وفيات أعلى .

النتائج :

بعد الدراسة الإحصائية بحسب الاختبار المناسب Chi square test كانت القيمة الاحتمالية ($p\text{-value} = 0.005$) , وهذه القيمة معنوية عند مستوى ثقة 95 % , وبذلك نستنتج أن ارتفاع نسبة تركيز ناقل أمين الأسبارتات إلى عدد الصفائح يترافق مع إنذار أسوأ عند مرضى التشمع غير المعاوض

الاستنتاج :

وجدت هذه الدراسة أن ارتفاع نسبة تركيز ناقل أمين الأسبارتات إلى عدد الصفائح عند القبول يترافق مع بقيا أقل ونسبة وفيات أعلى .

Abstract :

Background/Aims :

The aim of this study is to evaluate the possibility of using APRI to predict mortality in Hospitalized patients with decompensated cirrhosis .

Methods :

This study was a retrospective study of 94 patients diagnosed with decompensated cirrhosis in Al-Assad and Al-Mouassat Hospitals between Dec. 2014 to Dec. 2016 . Information were collected regarding patient's name , age , sex , causes of cirrhosis , AST concentration and Platelet's count , in addition to calculating Mild score , Child-Pugh score and APRI and if elevated APRI was associated with increased severity of liver disease and mortality in hospitalized patients with decompensated cirrhosis .

Results :

after appropriate test (Chi square test) p-Value was 0.0059 (C 95%) , so we conclude that the higher APRI at presentation is associated with a worse prognosis and higher mortality rate in patients with decompensated cirrhosis .

Conclusion :

This study found that the higher APRI at presentation is associated with a worse prognosis and higher mortality rate in patients with decompensated cirrhosis .

ملخص البحث :

خلفية البحث وأهميته : إن عدد الصفائح , تركيز ناقله أمين الأسبارتات هي عبارة عن تحاليل سهلة الإجراء ورخيصة الثمن وفي دراستنا تناولنا نسبة :

(APRI (Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio) وهي نسبة تركيز ناقله أمين الأسبارتات إلى عدد الصفائح ودورها في تحديد نسبة الوفيات عند مرضى التشمع غير المعاوز المقبولين في المستشفى .

هدف البحث : تحديد أهمية نسبة تركيز ناقل أمين الأسبارتات إلى عدد الصفائح في تحديد الإنذار عند مرضى التشمع غير المعاوز المقبولين في المستشفى .

الفرضية البحثية : يفترض أن ارتفاع نسبة تركيز ناقله أمين الأسبارتات إلى عدد الصفائح عند مرضى التشمع غير المعاوز يترافق مع بقيا أقل ونسبة وفيات أعلى .

السؤال البحثي : هل يمكن الاعتماد على نسبة تركيز ناقله أمين الأسبارتات إلى عدد الصفائح كمشرع إنذاري للوفيات عند مرضى التشمع غير المعاوز المقبولين في المستشفى .

تصميم الدراسة : دراسة استعادية Retrospective .

مكان الدراسة : مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين في مدينة دمشق .

زمن الدراسة : تمتد 24 شهراً , من كانون الأول 2014 م حتى كانون الأول 2016 م .

طرق الدراسة :

مراحل العمل :

تبدأ بالعودة إلى أضاير المرضى المقبولين في المستشفى ضمن الفترة المذكورة , والحصول على نتائج الفحوص المخبرية التالية : ألبومين المصل , بيليروبين المصل , كرياتينين المصل , زمن البروترومبين . ويتم تقييم شدة المرض الكبدي لكل مريض وفقاً لتصنيف Child-Pugh ومشر MELD .

سيتم تعريف التشمع غير المعاوز بوجود : حبن أو التهاب بريتوان عفوي , أو اعتلال دماغي كبدي شديد , أو نزف هضمي علوي بسبب دوالي المري .

ثم نقوم بحساب (APRI) وهي نسبة تركيز ناقله أمين الأسبارتات إلى عدد الصفائح كما يلي :

$$\text{AST (وحدة \text{ل}) \text{ القيمة الأعلى للحد الطبيعي } 100 \times} \\ \text{عدد الصفائح (} 10^9 \text{ \text{ل})}$$

تم اعتبار القيمة الأعلى للحد الطبيعي لتركيز ناقله أمين الأسبارتات (40 وحدة \text{ل})

تم تقسيم المرضى إلى ثلاث مجموعات حسب قيمة (APRI)

- الأولى : تضم المرضى مع قيمة APRI أقل من 1
- الثانية : تتراوح قيمة APRI بين (1 و 2)
- الثالثة : تضم المرضى مع قيمة APRI أكثر من 2 .

معايير الاشتغال :

مرضى التشمع غير المعالض البالغين .

معايير الاستبعاد :

- المرضى الذين لديهم كارسينوما خلية كبدية .
- المرضى المشخص لديهم أورام أخرى خارج كبدية .
- المرضى الذين لديهم أمراض التهابية مزمنة أو إنتانات أخرى .
- الأمراض الدموية التي تؤثر على رقم الصفائح .

تم جمع المعلومات التالية من أخصائير المرضى :

اسم المريض :

جنس المريض :

عمر المريض :

رقم الإضبارة :

سبب التشمع :

البيليروبين الكلي :

مستوى الألبومين :

زمن البروترومبين و الـ INR :

وجود الاعتلال الدماغى الكبدى :

وجود الحين :

رقم الكرياتينين :

AST :

تعداد الصفائح :

نسبة APRI :

مشعر Child-Pugh :

مشعر MELD :

الحصيلة : ☐ وفاة ☐ تحسن .

الاعتبارات الأخلاقية :

تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم ,سواء أكانوا من الزملاء الباحثين , أم من المشاركين في البحث , أم من المستهدفين من البحث .

وتتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عامة قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر , وهاتان القيمتان يجب أن تكونا ركيزتي الاعتبارات الأخلاقية خلال عملية البحث .

وخلال بحثنا هذا لن يتم الإخلال بهذه الاعتبارات الأخلاقية , حيث ستتم العودة إلى أضيابير المرضى والحصول على نتائج بعض التحاليل المخبرية المجرة لهم دون إلحاق أي ضرر بهم .

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 فيتم حساب النسبة المئوية واستخدام اختبار كاي مربع .

نتائج الدراسة :

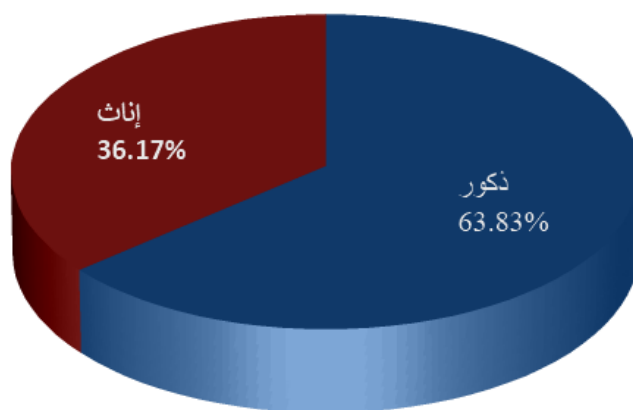
تشمل هذه الدراسة العملية إحصاءات وصفية (شرح وصفي) لكل المتغيرات التي دخلت في الدراسة , كما تحتوي أيضا على دراسة إحصائية استدلالية تتمثل بالمقارنات وبالاختبارات والدلالات الإحصائية وذلك باستخدام برنامج التحليل الإحصائي (SPSS V 22) .

وصف عينة البحث :

1- توزع المرضى حسب الجنس :

الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكور	60	63.83
إناث	34	36.17
المجموع	(94)	100 %

شكل بياني يوضح توزع مرضى العينة الكلي حسب الجنس



تم تصنيف المرضى إلى (3) مجموعات حسب قيمة (APRI)

المجموعة الأولى عندما APRI أقل من (1)

العدد الكلي	عدد الذكور في المجموعة الأولى	النسبة المئوية للذكور في المجموعة الأولى	عدد الإناث في المجموعة الأولى	النسبة المئوية للإناث في المجموعة الأولى
37	21	56.76	16	43.24

المجموعة الثانية عندما قيمة APRI تتراوح ما بين (1) و (2)

العدد الكلي	عدد الذكور في المجموعة الثانية	النسبة المئوية للذكور في المجموعة الثانية	عدد الإناث في المجموعة الثانية	النسبة المئوية للإناث في المجموعة الثانية
30	20	66.67	10	33.33

المجموعة الثالثة عندما قيمة APRI أكبر من (2)

العدد الكلي	عدد الذكور في المجموعة الثالثة	النسبة المئوية للذكور في المجموعة الثالثة	عدد الإناث في المجموعة الثالثة	النسبة المئوية للإناث في المجموعة الثالثة
27	19	70.37	8	29.63

2- توزيع المرضى حسب العمر :

المجموعة الأولى	متوسط العمر (سنة)	الانحراف المعياري (سنة)	القيمة الصغرى (سنة)	القيمة العليا (سنة)
	52.12	14.57	25	95

المجموعة الثانية	متوسط العمر (سنة)	الانحراف المعياري (سنة)	القيمة الصغرى (سنة)	القيمة العليا (سنة)
	56.33	12.06	22	83

المجموعة الثالثة	متوسط العمر (سنة)	الانحراف المعياري (سنة)	القيمة الصغرى (سنة)	القيمة العليا (سنة)
	49.70	14.63	19	73

3- توزع مرضى العينة الكلي حسب سبب التشمع :

سبب التشمع	العدد	النسبة المئوية
HBV	31	32.98
HCV	8	8.51
NASH	8	8.51
تشمع صفراوي بدئي	4	4.26
خثار وريد الباب	لا يوجد أي حالة	
سبب كحولي	8	8.15
هيموكروماتوز	3	3.19
مجهول السبب	19	20.21
داء ويلسون	4	4.26
قصور القلب	1	1.06
بودكياري	2	2.13
مناعي ذاتي	6	6.38
المجموع	94	100.00

4- توزع مرضى العينة حسب قيمة بيليروبين المصل :

المجموعة الأولى	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة الصغرى	القيمة العليا
بيليروبين	1.74	1.16	0.4	5.8

المجموعة الثانية	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة الصغرى	القيمة العليا
بيليروبين	3.22	2.65	0.8	14.2

المجموعة الثالثة	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة الصغرى	القيمة العليا
بيليروبين	7.12	6.26	1.1	22.4

5- توزيع مرضى العينة حسب قيمة ألبومين المصل :

المجموعة الأولى	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة الصغرى	القيمة العليا
	3.14	0.79	1.4	4.5

المجموعة الثانية	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة الصغرى	القيمة العليا
	2.98	0.56	1.9	3.9

المجموعة الثالثة	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة الصغرى	القيمة العليا
	2.53	0.43	1.7	3.5

ملاحظة هامة : تم حساب الانحراف المعياري من العلاقة :

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n}}$$

ولم نقسم البسط على $n-1$ لأن العينة التي نعمل عليها أكبر من 30 مفردة وبالتالي نستعمل قانون الانحراف المعياري المذكور أعلاه ، والذي يستخدم للعينات الكبيرة .

6- توزيع مرضى العينة حسب قيمة (INR) :

المجموعة الأولى	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة العليا	القيمة الصغرى
	1.33	0.79	2.20	1.00

المجموعة الثانية	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة العليا	القيمة الصغرى
	1.40	0.20	1.90	1.00

المجموعة الثالثة	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة العليا	القيمة الصغرى
	1.96	1.10	6.00	1.00

7- توزع مرضى العينة حسب قيمة كرياتينين المصل :

المجموعة الأولى	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة العليا	القيمة الصغرى
	1.05	0.59	3	0.40

المجموعة الثانية	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة العليا	القيمة الصغرى
	1.22	0.94	4.80	0.50

المجموعة الثالثة	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة العليا	القيمة الصغرى
	1.63	1.56	8.50	0.6

8- توزع مرضى العينة حسب قيمة (AST)

المجموعة الأولى	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة العليا	القيمة الصغرى
	36.65	16.81	90.0	13.0

المجموعة الثانية	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة العليا	القيمة الصغرى
	52.87	30.29	166.0	19.0

المجموعة الثالثة	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة العليا	القيمة الصغرى
	116.44	76.89	446.0	37.0

9- توزيع مرضى العينة حسب تعداد الصفحات :

المجموعة الأولى :	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة العليا	القيمة الصغرى
	206	16.81	475	53

المجموعة الثانية :	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة العليا	القيمة الصغرى
	94.33	52.48	240	44

المجموعة الثالثة :	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة العليا	القيمة الصغرى
	74.15	25.26	133	33

10- توزيع مرضى العينة حسب وجود الحبن (نعم / لا) :

المجموعة	لا يوجد حبن	يوجد حبن	المجموع
الأولى	10	27	37
الثانية	9	21	30
الثالثة	6	21	27
المجموع	25	69	94

11- توزيع مرضى العينة حسب وجود اعتلال الدماغ (نعم / لا) :

المجموعة	وجود اعتلال دماغ	لا يوجد اعتلال دماغ	المجموع
الأولى	5	32	37
الثانية	6	24	30
الثالثة	5	22	27
المجموع	16	78	94

12- توزيع مرضى العينة حسب مشعر Child-Pugh (تصنيف A , B , C) :

المجموعة الأولى :

تصنيف (A)	تصنيف (B)	تصنيف (C)	المجموع
10	21	6	37

المجموعة الثانية :

تصنيف (A)	تصنيف (B)	تصنيف (C)	المجموع
4	15	11	30

المجموعة الثالثة :

تصنيف (A)	تصنيف (B)	تصنيف (C)	المجموع
2	5	20	27

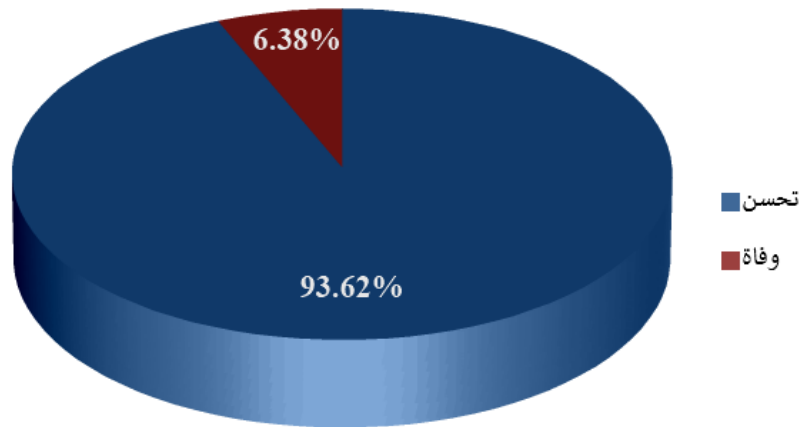
13- توزيع مرضى العينة حسب مشعر MELD :

المجموعة	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة العليا	القيمة الدنيا
الأولى	12.46	3.82	22	6
الثانية	15.57	5.10	33	8
الثالثة	21.70	8.78	38	9

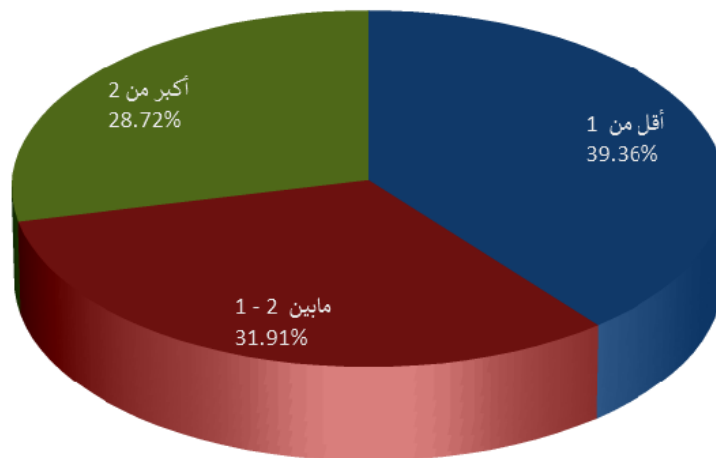
14- توزيع مرضى العينة حسب حصيلة القبول المشفوي :

المجموعة	تحسن	وفاة	المجموع
الأولى	37	صفر	37
الثانية	30	صفر	30
الثالثة	21	6	27
المجموع	88	6	94

شكل بياني يوضح حصيلة القبول المشفوي :



شكل بياني يوضح قيمة APRI عند مرضى العينة



المناقشة :

- تم إجراء هذه الدراسة بهدف تقييم إمكانية استخدام APRI وهي نسبة تركيز ناقله أمين الأسبارتات (AST) إلى عدد الصفائح كمشعر إنذاري عند مرضى التشمع غير المعاوز المقبولين في المستشفى , حيث وجدنا أن ارتفاع هذه النسبة ترافق مع بقيا أقل و نسبة وفيات أعلى .
- وبالتالي يمكن اعتبار APRI مشعر إنذاري هام للوفيات عند مرضى التشمع المقبولين في المستشفى .
مع التنويه أنه لا يمكن الاعتماد على (APRI) لوحده كمشعر إنذاري , إنما يجب استخدامه مع مشعرات أخرى مثل Child Pugh أو مشعر ميلد .

➤ بلغ عدد عينة الدراسة (94) مريضاً , منهم 60 مريضاً ذكراً بنسبة (63.83) % و (34) مريضة أنثى بنسبة (36.17) % .

➤ تم تقسيم عينة الدراسة إلى ثلاث مجموعات :
← المجموعة الأولى : تضم (37) مريضاً بنسبة (39.36) % وهي مجموعة المرضى مع قيمة APRI أقل من (1) .
← المجموعة الثانية : تضم (30) مريضاً بنسبة (31.91) % وهي مجموعة المرضى مع قيم APRI تتراوح بين (1) و (2) .
← المجموعة الثالثة : وتضم (27) مريضاً بنسبة (28.72) % وهي مجموعة المرضى مع قيم APRI أكبر من (2) .

➤ ولقد تراوحت أعمار المرضى بين (19) و (95) سنة .
وكان المتوسط الحسابي لأعمار مرضى المجموعة الأولى (52.12 ± 14.57) وكان المتوسط الحسابي لأعمار المجموعة الثانية (56.33 ± 12.06) أما المتوسط الحسابي لأعمار مرضى المجموعة الثالثة فكان (49.70 ± 14.63) .

➤ بدراسة أسباب التشمع في عينة المرضى فإن أعلى نسبة من المرضى كان لديهم التهاب الكبد B بنسبة : (32.98) % ثم جاء التشمع مجهول السبب في المرتبة الثانية بنسبة (20.21) % , ثم جاء كل من التهاب الكبد (C) و التهاب الكبد الكحولي وال NASH في المرتبة الثالثة بنسبة (8.51) % لكل منهم .

➤ وبالنسبة لمشعر تشيلد Child :
فإن النسبة الأكبر من مرضى المجموعة الأولى كانوا من المرضى Class (B)
والنسبة الأكبر من مرضى المجموعة الثانية كانوا من المرضى Class (B)
والنسبة الأكبر من مرضى المجموعة الثالثة كانوا من المرضى Class (C)
ومنه فإن القيمة الإنذارية لمشعر (APRI) كانت متوافقة مع مشعر Child

➤ وبالنسبة لمشعر (Mild) :
فإن المجموعة الأولى كان المتوسط الحسابي لقيمة مشعر Mild مساوياً لـ (12.46 ± 3.82) مع قيمة عليا 22 وقيمة دنيا (6) .
والمجموعة الثانية كان المتوسط الحسابي لقيمة مشعر Mild مساوياً لـ (15.57 ± 5.10) مع قيمة عليا 33 وقيمة دنيا (8) .

والمجموعة الثالثة كان المتوسط الحسابي لقيمة مشعر Mild مساوياً لـ (21.70 ± 8.78) مع قيمة عليا 38 وقيمة دنيا (9) .
ومنه فإن القيمة الإنذارية لمشعر (APRI) كانت متوافقة مع مشعر . Mild

وتم متابعة المرضى ومراقبة الحالة السريرية للمرضى وحصيلة القبول المشفوي .
حيث كانت حصيلة القبول المشفوي لأفراد العينة : تحسن (88) مريضاً , بنسبة (93.62) % , ووفاة (6) مرضى , بنسبة (6.38) % .

حصيلة القبول المشفوي حسب قيمة (APRI) :

- إن نسبة التحسن عند أفراد المجموعة الأولى كانت 100 %
- كما بلغت نسبة التحسن عند أفراد المجموعة الثانية 100 %
- أما المجموعة الثالثة : فقد ضمت هذه المجموعة 27 مريضاً مع تحسن (21) مريضاً , بنسبة (77.77) % من أفراد المجموعة . ووفاة (6) مرضى , بنسبة (22.22) % من أفراد المجموعة .

مما سبق يتبين وبعد الدراسة الإحصائية بحسب الاختبار المناسب (Chi-Square) كانت القيمة الاحتمالية $p.value = 0.005$.

وهذه القيمة معنوية عند مستوى ثقة (95 %) أي عند مستوى ثقة (95 %) نستطيع القول أن نتيجة مرضى الدراسة (الحصيلة) هي متعلقة بقيمة (APRI) , وكلما ارتفعت قيمة APRI ارتفعت نسبة الوفاة وبالتالي العلاقة بينهما هي علاقة معنوية وذات دلالة إحصائية ومنه نستطيع اعتبار (APRI) وارتفاع قيمتها مشعر إنذاري عند مرضى التشمع غير المعاوز .

المقارنة مع الدراسات العالمية :

الدراسة المجراة في جامعة Zhejiang - الصين :

AST to Platelet Ratio Index Predicts Mortality in Hospitalized Patients with Hepatitis B Related Decompensated Cirrhosis .

المجراة من قبل :

Weilin Mao , MD , Qinqin Sun , MD , Jian Fan , MD , Sha Lin , MD , and Bo Ye , MD .

المجراة في :

Zhejiang University College of Medicine , between August 1 , 2013 and August 1 , 2014 .

تظهر الجداول التالية مقارنة بين هذه الدراسة والدراسة الصينية :

نوع الدراسة	هذه الدراسة	الدراسة الصينية
دراسة استيعابية Retrospective	دراسة حشدية مستقبلية Retrospective cohort study مع متابعة المرضى لمدة (4) أشهر	
تعدد المراكز	مركزين	مركز واحد
مدة الدراسة	24 شهراً تمتد من كانون الأول 2014 حتى 2016	تمتد من (1) آب 2013 حتى (1) آب 2014
الجنس	ذكر 60 مريضاً (63.38 %) أنثى 34 مريضة (36.17 %)	ذكر : (76) مريضاً أنثى : (29) مريضة
العمر الوسطي للمرضى	م 1 : (14.57 ± 52.12) م 2 : (12.06 ± 56.33) م 3 : (14.63 ± 49.70)	م 1 (13.2 ± 54.4) م 2 (11.2 ± 51.7) م 3 (12.1 ± 51)
أشيع أسباب التشمع	المرتبة الأولى : HBV المرتبة الثانية : تشمع مجهول السبب المرتبة الثالثة : كل من HCV - NASH - تشمع كحولي	اقتصرت الدراسة على التشمع لتالي لالتهاب الكبد B
تصنيف المجموعات	تم التصنيف حسب قيمة APRI إلى (3) مجموعات : APRI < 1 APRI بين (1-2) APRI > 2	تم التصنيف حسب قيمة APRI إلى (3) مجموعات : APRI < 1 APRI بين (1-2) APRI > 2
المتوسط الحسابي والانحراف المعياري	AST :	
	م 1 : 16.81 ± 36.65 م 2 : 30.29 ± 52.87	م 1 : 12.6 ± 29.2 م 2 : 26.1 ± 46.6

م 3 : 69.9 ± 82.6	م 3 : 76.89 ± 116.44	
تعداد الصفحات :		
م 1 : 28.2 ± 53.3 م 2 : 54.5 ± 83 م 3 : 76.6 ± 156	م 1 : 16.81 ± 206 م 2 : 52.48 ± 94.33 م 3 : 25.26 ± 74.15	
مشعر Child تصنيف (A , B , C)		
م 1 : 1 / 11 / 14 م 2 : 14 / 13 / 8 م 3 : 21 / 13 / 5	م 1 : 6 / 21 / 10 م 2 : 11 / 15 / 4 م 3 : 20 / 5 / 2	
مشعر MILD :		
م 1 : 6 ± 7.1 م 2 : 7.7 ± 13.3 م 3 : 8.3 ± 17.2	م 1 : 3.82 ± 12.46 م 2 : 5.01 ± 15.57 م 3 : 8.78 ± 21.7	

الدراسة الصينية			هذه الدراسة			
م3	م2	م1	م3	م2	م1	حصيلة القبول المشفوي
9	16	21	21	30	37	تحسن
30	19	5	6	0	0	وفاة

الاستنتاج Conclusion :

لا بد من الاعتماد على مشعرات إنذارية لتوجيه وتقييم الاستجابة على العلاج ونسبة الوفيات عند مرضى التشمع غير المعاوز المقبولين في المستشفى .
وتؤكد هذه الدراسة أهمية (APRI) كمشعر إنذاري للوفيات عند مرضى التشمع غير المعاوز المقبولين في المستشفى , حيث ترافق ارتفاع هذه النسبة مع بقيا أقل , ونسبة وفيات أعلى .

التوصيات والاقتراحات :

أقترح اعتماد (APRI) كمشعر إنذاري للوفيات عند مرضى التشمع غير المعاوز المقبولين في المستشفى , وذلك بالإضافة للمشعرات الإنذارية الأخرى عند مرضى التشمع .

كما أقترح أن يكون تصنيف المرضى حسب قيمة APRI على النحو التالي :

$APRI < 1$; $APRI (1-2)$; $APRI > 2$

مع التذكير أن التحاليل المطلوبة لحساب APRI وهي قيمة AST وتعداد الصفيحات هي تحاليل سهلة وسريعة ورخيصة الثمن .

- 1- Anthony PP , Ischak KG , Nayak NC , Poulsen HE , Scheuer PJ , Sobin LH . The morphology of cirrhosis definition , nomenclature and classification . Bull wordl Org 1977 ; 55 : 521-40 .
- 2- Anthony PP , Ischak KG , Nayek NC , et al . The morphology of cirrhosis and classification by a working group .
- 3- Fauerholdt L , Schlichting P , Christenen E , et al . Conversion of micronodular cirrhosis into macronodular cirrhosis . Hepatology 1983 , 3 : 928 .
- 4- Rockey DC , Weisiger RA : Endothelin induced contractility of stellate cells from normal and cirrhotic rat liver : implications for regulation of portal pressur and resistance . Hepatology 1966 ; 24:233-240 .
- 5- Hayes PC , Simpson KJ , Garden OJ , Liver and biliary tract disease in Davidson's principles and practice of medicine 19th ed. Edinburgh churchil Livingstone .
- 6- Vinay kumar . Abul k. Abbas , Nelson Fausto , Richard Mitche II : Robiins Basic Pathology 8th Edition .
- 7- George Y. Wu. Clinical Gastroenterology . In : Anrung J. Sanyal , Vijay H. Shah , editors . Portal Hypertension , Pathology , Evaluation , and Treatment . Totowa : Humana press Inc. , 2005.p.155-162 .
- 8- 12- Mark Feldman , Lawerence S. Friedman , Lawerence J. Brandt . Portal Hypertension Bleeding In : Vijay H. Shah , Patrik S. Kamath , editors , Sleisenger and Fordtrans , Gastrointestinal and Liver disease . 9th ed. Canada : Elsevier Saunders ; 2010 . p.120-1948 .
- 9- Kumar S. , Sarr MG , Kamath PS : Mesenteric venous Thrombosis . N Eng. J Med 2001 ; 395 : 1683-1688 .
- 10- Shandalakis JE , Shandakis LJ .
- 11- Despande RR , Heaton ND , Rela M : Surgical anatomy of segmental liver transplantation . B J Surg 2002;89 :1078-1088 .
- 12- Vianna A , Hayes PC , Moscoso G : Normal venous circulation of gastroesophageal junction . A route to understanding varices . Gastroenterology 1988;95:434-440 .
- 14- Pirovino M , Linder R , Boss c , et al . Cutaneous spider nevi in Liver cirrhosis : capillary microscopical and hormonal investigations . Klin Wochenschr 1988;66:298 .
- 15- Arroyo V , Ginès 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] .
- 16- Runyon BA , Canawati HN , Akriviadis EA . Optimization of ascites fluid cluture technique . Gastrology . Nov 1988;95 (5) : 1351-5 .
- 17- Ginès P , Quintero E , Arroyo V , et al . Compensated cirrhosis : natural history and prognostic factors . Hepatology . Jan-Feb 1987;7(1) : 122-8 .
- 18- [Best Evidence] Argeli P , Fasolato S , Mayya E , et al . Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in non-ayotaemic patients with cirrhosis : results of an open randomised clinical trial . Gut. Jan 2010 : 59 (1):98-104 .
- 19-Sheer TA , Runyon BA . Spontaneous bacterial peritonitis . Dig Dis 2005;23:39.
- 20-Obstein KL , Campbell MS , Redy KR , Yang YX . Association between model for end-stage liver disease and spontaneous bacterial peritonitis . Am J Gastroenteral 2007;102:2732 .
- 21- Goel GA , Deshpande A , Lopey R , et al . Increased rate of spontaneous bacterial peritonitis among cirrhotic patients receiving pharmacologic acid suppresion . Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:422 .
- 22- Totó L , Rimola A , Ginès P , et al . Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis : frequency and predictive factors . Hepatology 2008;8:27 .
- 23- Mc Hutchinson JG , Runyon BA . Spontaneous bacterial peritonitis . In : Gastrointestinal and Hepatic Infections Surawicz CM , Owen RL (Eds) , WB Saunders , Philadelphia 1995.p.455 .
- 24- Runyon BA . The evaluation of ascitic fluid analysis in the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis . Am J Gastroenteral 2003;98:1675 .
- 25- Soares-Weiserk , Paul M , Breyis M , Leibovici L . Evidence based case report . Antibiotic treatment

for spontaneous bacterial peritonitis . BMJ 2002;324:100 .

26- Salerno F , Navickis RJ , Wilkes MM . Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis Am J Gastroenterol 2007;102:2732 .

27- Mazer L , Tabber EB , Piatkowski G , et al . Dosing of ceftriaxone for spontaneous bacterial peritonitis . Hepatology 2012;56:947A.

28- Ginès P , Rimola A , Planas R , et al . Norfolxacin prevents spontaneous bacteril peritonitis recurrence in cirrhosis : Eur J Gastroenterol Hepatol . 2009 Dec. 21(12):1428-32 .

31- Anboucha S , Pomier - Layargues G , Butterworth RF . Increased brain concentration of endogenous (non-benzodiazepine) GABA-A receptor ligands in human hepatic encephalopathy . Metab Brain Dis . 2004 Dec.19 (3-4): 241-51 .

32- Ahboucha S , Butterworth RF . The neurosteroid system : an emerging therapeutic target for hepatic encephalopathy . Metab Brain Dis.2007 Dec.22 (3-4):291-308 .

33- Bruix J , Sherman M . AASLD Practice Guidline . Management of hepatocellular Carcinoma . Jul 2010 . Hepatology . 2011 Mar. 53(3):1020-2 .

34- Marrero JA . Hussain HK , Neghiem 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 .

35- Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. Hepatology. 2011;53:726-36.

36- Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. Ann Intern Med. 2013;158:807-20.