



جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنية

العلاقة بين مستوى صوديوم المصل وشدة الإختلاطات في تشمع الكبد.

The Association Between the Serum Sodium Level
and the Severity of Complications in Liver Cirrhosis.

بحث علمي أعد لنيل إجازة الماجستير في الأمراض الداخلية

برئاسة

بإشراف

الأستاذ الدكتور

الأستاذ الدكتور

رائد أبو حرب

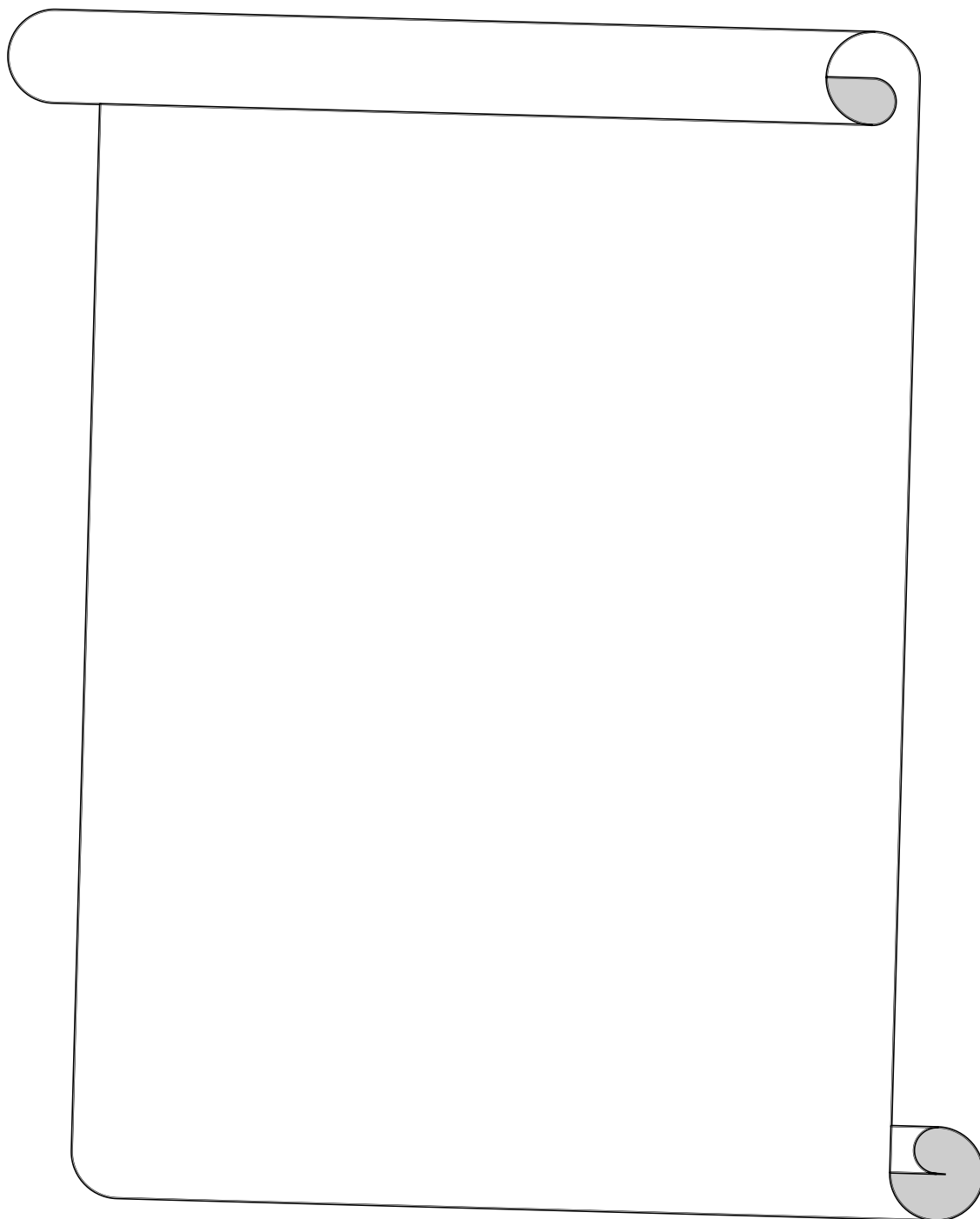
مازن مصري زادة

إعداد

د. فراس لويس الشناعه

2017

الإهداء



إهداء

- إلى والديّ العزيزين من كانا ولا يزالان سندي دائماً و
أبدًا.
- إلى أخوتي الأعزاء على قلبي.
- إلى أصحابي وأحبائي ، ممن لم يخلوا عليّ بالنصح والإرشاد
في الدراسة و طلب العلم.
- إلى كل من أحبني وكل من أحببت.

كلمة شكر

بعد أربع سنوات قضيتها في رحاب مشافي وزارة التعليم العالي
أتوجه بخالص الشكر لجميع الأساتذة الكرام الذين أكرمونا
بالعطاء ...

وأتوجه بالشكر الخاص للأستاذ الدكتور مازن مصري زادة الذي
تفضل مشكوراً بالإشراف على هذه الرسالة وقدم لي العون و
المساعدة العلمية.

أولاً

الدراسة النظرية

تشمع الكبد

Cirrhosis

■ ملحة عامة :

- يمثل التشمع المرحلة النسيجية النهائية الأشيع لمجموعة واسعة من الأمراض الكبدية المزمنة. و مصطلح التشمع Cirrhosis قد استخدم لأول مرة من قبل الطبيب الفرنسي Laennec عام 1826م. و هو مشتق من المصطلح اليوناني Scirrhus الذي يشير للون البرتقالي أو الأصفر الآجري للكبد و المشاهد عياناً بتشريح الجثة.
- يعرف التشمع نسيجياً: بأنه حديثة كبدية مستمرة توصف بحدوث التليف، إضافة لتحول بنية النسيج الكبدي السليمة إلى عقيدات غير سوية بنوياً تدعى عقيدات التجدد.⁽¹⁾ و قد يحتاج تطور الإصابة الكبدية لتصل للتشمع عدة أسابيع إلى سنوات.
- إن العديد من الأذيات الكبدية توصف بحدوث التليف، و الذي يعرف بأنه توضع زائد لمكونات المطرق خارج الخلوي (أي الكولاجين - الغليكوبروتين - بروتيوغليكان) ضمن الكبد. و هذه الاستجابة للأذية الكبدية تعد عكوسة، بينما يعد التشمع في معظم المرضى حديثة غير عكوسة.
- و إضافة للتليف فإن هناك اختلاطات للتشمع تتضمن :
فرط توتر وريد الباب - الحبن - المتلازمة الكبدية الكلوية - و الاعتلال الدماغي الكبدي.
- و هناك عادة ترابط ضعيف بين الموجودات النسيجية للتشمع و الصورة السريرية. و تنشأ الأعراض و العلامات الشائعة من سوء وظيفة التصنيع الكبدية (مثلاً : اعتلال التخثر)، و من تناقص قدرة الكبد على نزع السممية (الاعتلال الدماغي الكبدي)، أو من فرط توتر وريد الباب (نزف دوالي المري).

■ الوبائيات:

- ينتج عن الداء الكبدي المزمن و التشمع سنوياً حوالي 35000 حالة وفاة في الولايات المتحدة. و يعد التشمع السبب التاسع للوفاة في الولايات المتحدة، و هو مسؤول عن 1.2% من كل الوفيات لديهم. و معظم المرضى يموتون في العقد الخامس أو السادس من الحياة.

■ الآلية الإمراضية: (1-3)

- يؤدي العامل الممرض المزمن إلى تخرب جزء من الخلايا الكبدية ليحل مكان هذه الخلايا نسيج ضام ليفي، مما يؤدي لحدوث التليف Fibrosis الذي يحصر خلايا بعضها سليم و بعضها الآخر غير متأذ بشدة، قادرة على التكاثر و التجديد. مما يؤدي إلى ظهور خلايا لا تتمتع بالاتصالات التشريحية السليمة (الوعائية و الصفرواية) التي تتمتع بها الخلايا الكبدية الطبيعية، مشكلة ما يسمى عقيدات التجدد .Regeneative Nodules.

- تحوي مسافة ديس إضافة للخلية النجمية نسيجاً ضاماً رخواً. و هناك صفوف بين المسافة البابية و الوريد المركزي central vein ، و تجاور الخلايا الكبدية أشباه الجيوب الدموية Sinusoids. كما تحوي المسافة البابية على القنية الصفراوية داخل الفصيصية Interlobular bile duct، و بجانبه الشرين الكبدي Portal arteriole، كما تحوي على وريد باي Portal venule.

- التبدلات الحاصلة على الخلايا النجمية:

1. يصبح حجم الخلايا أكبر و تفقد استطالاتها.

2. يزداد عدد هذه الخلايا.

3. ينقص عدد الحبيبات الحاوية على فيتامين A في كل خلية.

بالحصول هذه الخلية النجمية و تتحول من خلية ميزانشيمية متوسطة هاجعة إلى خلية فعالة مولدة للألياف و تسمى (Myofibroblast-like cells)، و ذلك بفعل العديد من العوامل منها السيتوكينات.

- مسافة ديس: يتحول النسيج الضم الرخو إلى نسيج ضام كثيف، و ذلك نتيجة تفعيل الخلايا النجمية.

- أشباه الجيوب:

- تزول المسافات Fenestrations بين الخلايا الإندوثيلالية المبطنة لأشباه الجيوب.

- ينقص قطر اللمعة لشبه الجيب الدموي بسبب ازدياد سماكة مسافة ديس، فتتقصر من قطره.

- تصبح أشباه الجيوب شبيهة بالشعيرات الدموية، حيث يصبح لها غشاء قاعدي.

■ أسباب التشمع:

- برز التهاب الكبد C كالسبب الأول عالمياً لالتهاب الكبد المزمن و التشمع. في حين كان يعد الداء الكبدي الكحولي السبب الأبرز للتشمع في الولايات المتحدة.
- إن حالات عديدة من التشمع مجهول السبب ناتجة عن تشحم الكبد غير الكحولي (NAFLD).
- فعند استعراض حالات التشمع مجهول السبب، يكون هناك العديد من عوامل الخطر المعهودة للـ NAFLD؛ و التي هي: البدانة، الداء السكري، و فرط شحوم الدم (فرط الـ TG)⁽⁴⁾.

- الأسباب الأشيع للتشمع في الولايات المتحدة:

- التهاب الكبد C 26%
- الداء الكبدي الكحولي 21%
- التهاب الكبد C + الداء الكبدي الكحولي 15%
- أسباب مجهولة: 18% . و أغلب هذه الحالات فعلياً تعود للـ NAFLD.
- التهاب الكبد B: و قد يكون متشاركاً مع التهاب الكبد D 15%.
- أسباب أخرى: 5% . و تتضمن التالي :

- الأسباب الأخرى المتنوعة للداء الكبدي المزمن و التشمع :

- التهاب الكبد المناعي الذاتي
- التشمع الصفراوي البدئي
- التشمع الصفراوي الثانوي: المتعلق بحدوث انسداد القناة الصفراوية خارج الكبدية المزمن.
- الهيموكروماتوز
- داء ويلسون
- عوز 1a أنتي تريبسين
- الأدوية الحبيبية: مثلاً الساركوئيد
- أدواء خرن الغليكوجين IV
- الداء الكبدي الحداث بالأدوية: مثلاً الميتوتركسات -α ميتيل دوبا - أميودارون
- انسداد التدفق الوريدي: مثلاً متلازمة بود كيارى - الداء الوريدي الساد VOD.
- قصور القلب الأيمن المزمن
- قصور مثلث الشرف

■ السير السريري:

- 1- المرحلة الأولى للتشمع: مرحلة المعاوضة
يكون المريض لا عرضياً ، تمتد لمدة 10-20 سنة مع معدل بقيا طبيعي للحياة.
نسبة هؤلاء المرضى ضمن هذه المرحلة 40%.
- 2- المرحلة الثانية للتشمع:
مع بدء انكسار المعاوضة لأول مرة. عادةً تظهر الاختلاطات؛ الحبن (الأشيع)، نزوف الدوالي، الاعتلال الدماغى.

■ التظاهرات السريرية:

تنشأ الأعراض نتيجة أمرين:

- 1- فرط توتر وريد الباب: بسبب اضطراب حركية الدم الناجم عن التليف و اضطراب البنية الهيموديناميكية للكبد.
- 2- قصور الخلية الكبدية: بسبب نقص الكتلة الوظيفية الفعالة للخلايا الكبدية.

* * *

فرط توتر وريد الباب (5-6)

Portal Hypertension

- يعرف فرط توتر وريد الباب: بأنه ارتفاع مستمر بالضغط البابى عن الطبيعى، $HVPG \leq 8$ ملم ز ، حيث يبدأ تطور الحبن عندها. تعد قيمة $HVPG = 12$ ملم ز هي القيمة الدنيا لتشكّل المَهم للدوالي.

حيث أن: HVPG : Hepatic vein pressure gradient

القيمة الطبيعية للـ HVPG : 3-6 ملم ز .

إن الضغط البابى العالى قد يؤهب المرضى لزيادة خطر نزف الدوالي. (7)

- ينتج فرط التوتر البابى عن تشارك ازدياد الجريان الوريدى البابى مع ازدياد مقاومة التدفق الدموى البابى.
- يبدو لدى مرضى التشمع عند وجود فرط توتر وريد الباب زيادة الجريان الشريانى الحشوى، و بشكل منسجم زيادة الجريان الوريدى الحشوى إلى الكبد. و يُفسّر زيادة الجريان الحشوى الشريانى بتناقص

المقاومة الوعائية المحيطية PVR و زيادة النتاج القلبي CO عند مريض التشمع. و يعد أوكسد النترت NO القوة الحركة الأكبر لهذه الظاهرة.

- و هناك دليل على وجود توسع وعائي حشوي. و تتضمن الموسعات الوعائية المفترضة : الغلوكاغون، (VIP(Vasoactive Intestinal Peptide ، Substance P ، البروستاسكلين، الحموض الصفراوية، TNF a، و حمض النترت Nitric oxide.
- إن زيادة المقاومة تجاه السرير الوعائي ما حول الجيب الكبدي تعود إلى عوامل ثابتة و عوامل ديناميكية (متحركة). و يمكن أن تُفسر ثلثا المقاومة الوعائية داخل الكبدية بتغيرات ثابتة في البنية التركيبية (الهيكليّة) للكبد. و تتضمن هذه التغيرات: تشكيل عقيدات التجدد، و إنتاج الكولاجين من قبل الخلايا النجمية الفعالة، و ترسب الكولاجين ضمن مسافة ديس.
- بينما تشكل التغيرات الديناميكية (المتحركة) ثلث المقاومة الوعائية داخل الكبدية. حيث تستخدم الخلايا النجمية كخلايا مقبضة (قابلة للانقباض) للخلايا البطانية الكبدية المجاورة.
- إن تناقص الإنتاج الموضعي للـ NO من قبل الخلايا البطانية في التشمع يسمح للخلايا النجمية بالتقبض، مما ينجم عنه التقبض الوعائي لشبه الجيب الكبدي. و هذا مغاير لما هو عليه في الدوران المحيطي، حيث توجد مستويات دورانية عالية من الـ NO عند مريض التشمع.
- و إن زيادة المستويات الموضعية للمواد المقبضة الوعائية كالإندوتيلين قد يساهم أيضاً في حدوث تقبض وعائي لشبه الجيب.

■ الأسباب قبل الكبدية :

و تتضمن: خثار الوريد الطحالي، و خثار الوريد البابي. و هذه الحالات تتعلق بشكل شائع بحالات فرط الخثرارية و الخبثات (مثل الورم البنكرياسي).

■ الأسباب داخل الكبدية:

و تقسم إلى حالات:

○ ما قبل أشباه الجيوب Presinusoidal

○ متعلقة بأشباه الجيوب Sinusoidal

○ ما بعد أشباه الجيوب Postsinusoidal

- و السبب الأساسي (الكلاسيكي) لفرط التوتر البابي الناجم عن أشباه الجيوب sinusoidal cause هو التشمع. و ينتج الشكل الأهم لفرط التوتر البابي ما قبل أشباه الجيوب presinusoidal

عن توضيح يوضع البلهارسيا في الوريدات البابية ما قبل أشباه الجيوب، مع ما يتبعه من تطور النسيج الحبيبي و التليف البابي.و يعد داء البلهارسيات Schistosomiasis السبب غير التشمعي الأشيع لتزف دوالي المري عالمياً.إن الحالة الوصفية لفرط التوتر البابي ما بعد أشباه الجيوب postsinusoidal هو الداء الوريدي الساد VOD.

■ الأسباب بعد الكبدية:

و تتضمن: قصور القلب الأيمن - قصور مثلث الشرف - الآفات السادة للأوردة الكبدية و الوريد الأجوف السفلي.و هذه الحالات الأخيرة (الآفات السادة) و الأعراض التي تنتجها تسمى متلازمة بوركياري.

و تتضمن العوامل المؤهبة لخصولها:

- 1- حالات فرط الخثارية
- 2- ورم غاز للوريد الكبدي أو الوريد الأجوف السفلي
- 3- انسداد غشائي للوريد الأجوف السفلي

■ العلاج:

- إن الاستخدام الواسع للمفاغرة الجهازية البابية داخل الكبدية عبر الوداجي (TIPS) في تسعينيات القرن العشرين لعلاج نزوف الدوالي قاد الأطباء لإعادة الاهتمام بقياس الضغط البابي. حيث أنه خلال تصوير الأوعية، يتم وضع قثطرة بشكل انتقائي من خلال السيل عبر الوداجي أو عبر الفخذي وصولاً إلى الوريد الكبدي.
- عند الإنسان السليم: ضغط الوريد الكبدي الحر = ضغط الوريد الأجوف السفلي

FHVP (Free Hepatic Vein Pressure) = Inferior Vena Cava Pressure

- و يستخدم الـ FHVP كنقطة مرجعية داخلية صفرية Zero point.
- و يقاس ضغط الوريد الكبدي الإسفيني؛ الـ WHVP(Wedge Hepatic Vein Pressure) من خلال نفخ بالون في ذروة القشطار، ساداً بذلك فرع الوريد الكبدي.
- و يزودنا قياس الـ WHVP بقيمة تقريبية قريبة من الضغط البابي، و تعد فعلياً أقل قليلاً من الضغط البابي، بسبب بعض الضياع للضغط في سرير الجيب الكبدي. و يرتفع الـ WHVP و الضغط البابي عند مرضى فرط التوتر وريد الباب المتعلق بأشباه الجيوب الملاحظ في التشمع.

■ ملاحظة:

- يعرف مدرّج الضغط الوريدي الكبدي HVPG :
بأنه الفرق بين ضغط الوريد البابي و ضغط الأجوف السفلي.

$$\text{HVPG} = \text{WHVP} - \text{FHVP}$$

حيث أن:

HVPG : Hepatic vein pressure gradient

WHVP: Wedge Hepatic Vein Pressure

FHVP: Free Hepatic Vein Pressure

* * *

الحبن

Ascites

■ التعريف:

- وهو تجمع سوائل إضافية ضمن جوف البريتوان. و يعد اختلاطاً لمرض كبدي أو غير كبدي.
 - وأشيع 4 أسباب للحبن في أمريكا الشمالية و أوروبا هي:
التشمع - الأورام - قصور القلب الاحتقاني - و التهاب البريتوان السلي.
 - في الماضي، كان يصنف الحبن إلى نتحي exudate أو نتعي transudate.
1. في النتعي Transudate : يقال أن السوائل تعبر من خلال محفظة الكبد، بسبب عدم التوازن (حسب قوانين ستارلينغ).و بشكل عام، يكون بروتين الحبن $2.5 > \text{غ/دل}$ في هذا النمط من الحبن. و يعد فرط توتر وريد الباب التالي للتشمع و قصور القلب الاحتقاني السببان الرئيسان للحبن النتعي.
2. في النتحي Exudate : فإن السوائل تنضح من البريتوان الملتهب أو المثقل بورم. و يكون بروتين الحبن $2.5 < \text{غ/دل}$.و تتضمن الأسباب: كارسينوما البريتوان و التهاب البريتوان السلي.

■ الأسباب غير البريتوانية للحبن:

- إن عزو الحبن لأسباب بريتوانية و غير بريتوانية مفيد جداً. و قد دخل هنا مصطلح مدرج ألبومين المصل للحبن (Serum-Ascites Albumin Gradient) SAAG في الممارسة السريرية للتمييز بين هذه الأسباب.(8) في الأسباب غير البريتوانية يكون $SAAG < 1.1 \text{ غ/دل}$.

أسباب الحبن غير البريتواني	أمثلة
فرط توتر وريد الباب داخل الكبدي	- التشمع - قصور الكبد الصاعق - الداء الوعائي الساد
فرط التوتر البابي خارج الكبدي	- انسداد الوريد الكبدي (متلازمة بود كيارى) - قصور القلب الاحتقاني
نقص ألبومين الدم	- المتلازمة النفروزية - اعتلال الأمعاء المضييع للبروتين
أسباب أخرى متنوعة	- الوذمة المخاطية - الأورام الميضية - الحبن البنكرياسي - الحبن الصفراوي
الحبن الكيلوسى	- ثانوياً للخبثاثة - ثانوياً للرض - ثانوياً لفرط توتر وريد الباب

جدول 1: الأسباب غير البريتوانية للحبن

■ الأسباب البريتوانية للحبن: (9)

و هنا يكون $SAAG > 1.1$ غ/دل.

الأسباب البريتوانية للحبن	أمثلة
الأورام	- ميزوثيليوما البريتوان البدئية - ميزوثيليوما البريتوان الثانوية
التهاب البريتوان الحبيبومي	- التهاب البريتوان السلي - الإنتانات الفطرية و الطفيلية: (المبيضات، الهستوبلاسموز، المستخفيات، البلهارسيا مانسوي، الاسطوانيات، المتحول الزحاري) - الساركويد

- أجسام أجنبية: (مسحوق بودرة الطلق talc، ألياف القطن و الخشب، النشاء، الباريوم)	
- الذئبة الحمامية الجهازية SLE - فرغرية هينوخ شونلاين	التهابات الأوعية
- التهابات المعدة و الأمعاء الإيوزينية - داء وييل - الإندوميتريوز	أمراض متنوعة أخرى

جدول 2: الأسباب البريتوانية للحبن

■ المظاهر السريرية للحبن:

- يقترح وجود الحبن الموجودات التالية بالفحص السريري:
 - التوسع البطني
 - تورم الخواصر
 - الأصمية المتقلبة
 - وضوح علامة البركة (Puddle sign) عند المرضى بموضع الركبة و الكاحل.
 - علامة التموج: تبدو واضحة عند المرضى ممن لديهم حبن شديد متوتر.
- بالمقابل، فإن موجودات الفحص السريري تعد أقل حساسية من الإيكو البطني، الذي يحدد وجود كمية قليلة من السائل حتى 30 ملم. علاوة على ذلك: فالإيكو دوبلر قد يساعد بتقدير سلوكية الأوعية الكبدية.
- تتضمن العوامل التي تسيء للحبن:
 - زيادة الوارد من الملح أو السوائل
 - الحباثة
 - الانسداد الوريدي (متلازمة بودكياري مثلاً)
 - الداء الكبدي المترقى (المستمر)
 - التهاب البريتون العفوي.

* * *

التهاب البريتوان العفوي

Spontaneous bacterial peritonitis (SBP)

- يلاحظ التهاب البريتوان العفوي عند 15-26% من المرضى المقبولين بالمشفى بسبب الحبن. و تزداد نسبة حدوثه عموماً عند المرضى مع حبن منخفض البروتين ($1 > \text{غ/دل}$) و الحاوي على نقص بمستويات المتممة، و المؤدية إلى نقص فعالية الطاهيات.
- يسبب الـ SBP بانتقال البكتريا من السبيل المعدي المعوي عبر جدار الأمعاء، و بالانتشار الدموي للبكتريا. و تعد الإشرشيا كولي العضوية الأشيع المسببة لالتهاب البريتوان العفوي، يتلوها العقديات الرئوية ثم أنواع الكليسيلا، و العضويات سليات الغرام الأخرى. (10)
- يشخص التهاب البريتوان العفوي بوجود زيادة بالعدلات (< 250 من العدلات مفصصة النواة PMNs /م³ من سائل الحبن) مع وجود إيجابية (+) لزرع سائل الحبن. و يلاحظ الحبن سلبى الزرع الحاوي على عدلات بشكل أشيع. و كلا الحالتين تمثلان إنتانات خطيرة تحمل نسبة وفاة 20-30%.
- و التدبير الأكثر استخداماً لالتهاب البريتوان العفوي: سيفوتاكسيم 1-2 غ وريدياً كل 8 ساعات لمدة 5 أيام. (11) و تتضمن الخطة البديلة أوفلوكساسين فموياً، و صادات وريدية أخرى ذات فعالية ضد العضويات المعوية سلبية الغرام.
- تتضمن بعض الخطط العلاجية المستخدمة في الوقاية من الـ SBP: نورفلوكساسين 400 ملغ فموياً مرة يومياً (12) أو TMP/SMX حبة ثنائية الطاق 5 مرات/ بالأسبوع. (13) و بينت إحدى الدراسات أن معدل الحدوث قد تناقص من 37% إلى 10% عند المعالجة بالنورفلوكساسين. (14)
- علاوة على ذلك، فإن وضع كل مريض الحبن منخفض البروتين على تغطية وقائية (نورفلوكساسين 400 ملغ فموياً مرتين يومياً) ما يزال مثار جدل، و ذلك عند القبول المشفوي. حيث أعطى ذلك زيادة بمعدل حدوث التهاب البريتوان العفوي الحاصل بالمشفى. (15)

■ دور بزل سائل الحبن في تشخيص الحبن:

- يعد بزل الحبن أساسياً في تحديد كون الحبن بسبب فرط توتر وريد الباب أو بسبب حديثة أخرى. كما تستخدم دراسة سائل الحبن لنفي الإنتان و الخبائة.
- يجب إجراء بزل الحبن عند كل حبن متطور حديثاً أو حبن ساءت أعراضه. كما يجب إجراؤه عند الشك بالتهاب البريتوان العفوي عند وجود ألم بطني، حرارة، ارتفاع تعداد البيض، أو تطور اعتلال دماغي كبدي.
- هناك بعض الجدل حول وجوب إجراء بزل حبن عند كل مريضى التشمع ممن لديهم حبن وقت دخول المشفى، كون وجود احتمالية مهمة لوجود التهاب بريتوان عفوي لا عرضي . انظر الجدول 3 أدناه.

روتينياً	اختيارياً	في حالات خاصة
تعداد الكريات البيض	السكر (استخدامه قليل)	الخلوية
ألبومين	LDH	مسحة للـ TB + الزرع الدرني
الزرع	تلوين غرام	TG لنفي الحبن الكيلوسي
البروتين الكلي Total Protein		البيلروين (لنفي وجود تسريب صفراوي عند الاشتباه السريري)
		الأميلاز (لنفي تسريب القناة البنكرياسية عند الشك السريري)

جدول 3: التحاليل المجرأة على سائل الحبن

- إن سائل الحبن ذو الأغلبية اللمفاوية يدل على احتمالية حدوث الخبائة أو التدرن. و المظهر المدمى عياناً قد يشاهد في الخبائة أو التدرن. إن الحبن المدمى يشاهد بشكل غير شائع في التشمع غير المختلط.
- هناك معضلة سريرية هامة هي تفسير تعداد الخلايا العدلة PMNs بسائل الحبن في الحبن المدمى. و هناك توصية بطرح 1 خلية عدلة PMN لكل 250 كرية حمراء RBCs في سائل الحبن لتحقيق التعداد المصحح للـ PMNs.

- تزداد فائدة زرع الحبن بوضع سائل الحبن مباشرة في قوارير أوساط الزرع الهوائية و اللاهوائية (بعد أخذها مباشرة وقبل مغادرة سرير المريض).⁽¹⁶⁾

■ العلاج الدوائي للحبن:

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

(1) تحديد الصوديوم:

- يعد تحديد الوارد من الملح الخط الأول للمعالجة. يبدأ المرضى عادةً بحمية تحوي > 2000 ملغ صوديوم يومياً. و يحتاج بعض المرضى ممن لديهم حبن معند حمية تحوي > 500 ملغ من الصوديوم يومياً. بالمقابل، فإنه من المهم ضمان أن المرضى لا يقومون بحميات تجعلهم في محل خطر نقص الوارد من البروتين و الحريات.

(2) المدرات:

- تعتبر المدرات الخط الثاني للعلاج.
- يحصر السيبرينولاكتون (ألدكتور) مستقبل الألدوستيرون في الأنوب البعيد. و يعطى بجرعة 50-300 ملغ مرة واحدة يومياً. و رغم كون الدواء له نصف عمر قصير نسبياً، فإن حصره لمستقبل الألدوستيرون يمتد على الأقل 24 ساعة. و تتضمن تأثيراته الجانبية : فرط البوتاسيوم، الشدي، و درّ الحليب (الإرضاع).
- و يمكن استخدام المدرات الحافظة للبوتاسيوم الأخرى؛ مثل الأميلورايد، تريامتيرين، و خاصة عند مريض يعاني من الشدي.
- الفيروسميد (اللازكس): قد يستخدم لوحده أو بالمشاركة مع السيبرينولاكتون، حيث يحبس الدواء عود قبط الصوديوم في عروة هانلة. و يعطى بجرعة 40-240 ملغ يومياً مقسمة إلى 1-2 جرعة.
- وجدت دراسة إيطالية أجريت من قبل Augeli et al أن الجرعات المتابعة من المدرات الحابسة للبوتاسيوم مع الفيروسميد أفضل لمرضى الحبن متوسط الكمية (بدون وجود قصور كلوي) بالمقارنة مع إعطاء المدرات الحابسة للبوتاسيوم لوحدها. ⁽¹⁸⁾ إن العلاج الشديد بالمدرات عند المرضى المشفويين مع حبن غزير يمكن أن يحرض نقصاً في الوزن بمقدار 0.5-1 كغ يومياً. يضاف أن هؤلاء المرضى يجب مراقبة وظائف الكلية لديهم بحذر. و يجب إيقاف المدرات في حال حدوث: اضطرابات الشوارد، شح المصادر البولي، اعتلال دماغي كبدي.

(3) الألبومين:

- لم يدعم الطب المسند بالدليل حتى الآن بشكل مثبت استخدام الألبومين كعامل مساعد للمدرات عند مرضى التشمع المشفويين. هناك وصف لحالة فردية اقترحت أن الألبومين قد يزيد فعالية و أمان

المدرات. تقول هذه الدراسة و حسب الخبرة عند مرضى التشمع المشفويين ممن لديهم نقص ألبومين الدم بإعطائهم فيروسماید بعد تسريب الألبومين بجرعة 25 غ مريتين يومياً، بالإضافة للعلاج بشكل مستمر بالسبيرينولاكتون. و دعمت دراسة أخرى التسريب المزمن للألبومين لتحقيق الإدراج عند مرضى الحبن المعند على المدرات. (19)

- إن المرضى المتلقين سيفوتاكسيم و ألبومين 1 غ/كغ يومياً لديهم خطر أقل للقصور الكلوي و معدل وفيات أقل ضمن المشفى بالمقارنة مع المرضى المعالجين بسيفوتاكسيم و العلاج بالسوائل الاعتيادي. (20)

(4) حاصرات المستقبل V2 : V2 receptor antagonists

- معاكسات الفازوبرسين (حاصرات المستقبل V2) : هي صنف من العوامل لديها القدرة على زيادة إفراز الماء الحر و تحسين الإدراج و إنقاص الحاجة لبزل الحبن. بالمقابل: لا يوجد أي من هذه العوامل حصل على موافقة منظمة الغذاء و الدواء العالمي (FDA) لهذا الاستطباب.

- يعد التولفابتان Tolvaptan حاصر مستقبل V2 حصل على موافقة الـ FDA عام 2009 فقط لعلاج نقص الصوديوم، لكن هناك تحذير شديد من استخدامه عند المرضى الخارجيين. كذلك فإن له علاقة بزيادة الترف الهضمي العلوي عند مرضى التشمع، لذلك لا ينصح باستخدامه في علاج الحبن في الفترة الحالية.

■ بزل الحبن الإفراغي (كبير الكمية) :

- لا يعد العلاج الشديد بالمدرات فعالاً في السيطرة على الحبن في حوالي 5-10% من المرضى. و مثل هؤلاء المرضى مع حبن غزير قد يحتاجون لبزل حبن إفراغي (كبير الكمية) لتحقيق الارتياح من أعراض الانزعاج البطني، و القهم، و الزلة التنفسية.

- في عام 1987م عرض Gines و زملاؤه أن بزل الحبن كبير الكمية يمكن إجراؤه مع تأثير بسيط أو لا تأثير على الوظيفة الكلوية. (21) و أظهرت هذه الدراسة و دراسات غيرها أنه يمكن سحب 5-15 ليتر من الحبن في الوقت الواحد. يعتقد أن بزل الحبن الإفراغي (كبير الكمية) آمن عند وجود وذمة محيطية و عند المرضى غير المعالجين حالياً بالمدرات.

- هناك جدل حول كون السوائل الغروانية (مثلاً إعطاء 5-10 غ ألبومين لكل ليتر يزال من الحبن) ضرورية لمنع حدوث نضوب الحجم داخل الخلوي عند المرضى الذين يتلقون العلاج بالمدرات.

■ التحويلات البابية الجهازية Portosystemic shunts و التحويلات البابية الجهازية داخل الكبدية عبر الوداجي (TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts):

- إن الاستطباب الرئيس لإجراء جراحة تحويلة بابية أجوفية Portocaval shunts هو علاج نرف الدوالي المعند. و أثبتت الدراسات الطبية أن التحويلات البابية الأجوفية Portocaval shunts قد تحسن من الحبن بإزالة الضغط عن شبه الجيب الكبدي.
- تعد الـTIPS وسيلةً فعالةً في علاج الحبن الغزير المعند. فهي تقلل من ضغط شبه الجيب الكبدي و تنقص قيمة مستويات رنين و ألدوستيرون البلازما، و تحسن من إطراح الصوديوم بالبول. حيث أظهرت إحدى الدراسات أن 74% من مرضى الحبن المعند حققوا هدأة تامة للحبن خلال 3 أشهر من إجراء الـTIPS. (22)
- عرضت دراسات عديدة أن إجراء الـTIPS أفضل من إجراء بزل الحبن كبير الكمية فيما يخص علاج الحبن. (23) و قد عرضت إحدى دراسات التحليل التلوي Meta-analysis تحسناً في مأمول الحياة (بدون زرع كبد) عند مرضى الحبن الغزير ممن عولجوا بالـTIPS بالمقارنة مع بزل الحبن كبير الكمية. (24) لكن بالمقابل، فإن إجراء هذه التحويلة يسيء للاعتلال الدماغى الكبدي في حال وجوده، و تفاقم سوء الوظيفة الكبدية عند مرضى قصور الكبد الشديد. (25)
- إن كون قيمة البيلروبين < 3 ملغ/د.ل قبل إجراء التحويلة TIPS و كون قيمة مشعر MELD < 18 قبل إجراء التحويلة TIPS يزيد معدل الوفيات عند إجراء التحويلة البابية الجهازية TIPS لعلاج الحبن. (26-27) لذلك فإن إجراء التحويلة البابية الجهازية TIPS يجب أن يحتفظ بها لمرضى التشمع من نمط CHILD B أو CHILD C بدون اضطراب تخثري أو اعتلال دماغى.
- في عام 1990م، لوحظ تضيق التحويلة عند نصف الحالات خلال سنة من إجراء التحويلة TIPS، مما استلزم إعادة النظر و المتابعة بإجراء تصوير الأوعية. و رغم أن ظهور المجازات المغلفة قلل حدوث تضيق المجازة، إلا أن المرضى يجب أن يتابعوا بإجراء دوبلر أو تصوير أوعية لتأكيد نفوذية التحويلة TIPS.

■ زرع الكبد:

- إن مرضى الحبن الغزير لديهم معدل بقيا لسنة واحدة أقل من 50%. و يجب اعتبار زرع الكبد كحل إنقاذى، قبل تطور قصور الكبد المعند و غير القابل للحل أو المتلازمة الكبدية الكلوية.

* * *

المتلازمة الكبدية الكلوية

Hepatorenal Syndrome

- تتظاهر هذه المتلازمة باستمرار اضطراب وظائف الكلية والتي يمكن أن تلاحظ عند مرضى التشمع مع حبن مرافق. السبب الكامن وراء هذه المتلازمة هو تقبض شرايين الكلية الكبيرة والصغيرة وضعف الإرواء الكلوي الناتج عن ذلك. (28)
- ويلاحظ عند أغلب مرضى المتلازمة الكبدية الكلوية تبدلات نسيجية صغيرة في الكلى. كما أن وظيفة الكلية تعود للمستوى الطبيعي بعد عملية زراعة الكبد. في الواقع: إن الكلى لمريض توفي ولديه متلازمة كبدية كلوية تعمل عادةً بشكل طبيعي عند إعطائها لمتلقٍ لزرع الكلى.

■ أنماط المتلازمة الكبدية الكلوية: (29)

- النمط الأول:
يرافقه غالباً تطور تدريجي سريع نحو قصور الخلية الكبدية. وإن التحال الدموي يقدم دعماً مؤقتاً هؤلاء المرضى، و يتم إنقاذ هؤلاء المرضى فقط من خلال زراعة الكبد. يستثنى من هذه القاعدة مرضى التهاب الكبد الصاعق FHF و التهاب الكبد الكحولي الشديد.
- النمط الثاني:
يكون المرضى مستقرين أولديهم تطور بطيء لقصور الكلية، والعديد منهم يتطور لديه حبن معند على العلاج بالمدرات.

■ التشخيص:

- يتم تشخيص المتلازمة الكبدية الكلوية عندما تكون تصفية الكرياتينين أقل من 40مل/د أو عندما تكون قيمة الكرياتينين أكثر أو يساوي 1.5ملغ/د.ل، حجم البول أقل من 500 مل يومياً، وقيمة صوديوم البول أقل أو يساوي 10ممك/ل. أزمولية البول أعلى من أزمولية البلازما. و لا يمكن تفسير القصور الكلوي

في المتلازمة الكبدية الكلوية بأمراض الكلية السابقة، شح البول قبل الكلوي، استخدام المدرات، أو التعرض للأدوية السامة للكلية.

- سريراً: يمكن الوصول إلى التشخيص إذا تم تحديد الضغط الوريدي المركزي على أن يكون طبيعياً أو إذا لم يحدث أي تحسن في وظائف الكلية بعد تسريب ما لا يقل عن 1.5 لتر من السوائل الممددة للبلازما.

■ العلاج:

- يجب تجنب الأدوية السامة للكلية مثل الأمينوغليكوزيدات عند مرضى التشمع. و يجب علاج المرضى الذين لديهم متلازمة كبدية كلوية مبكرة بكمية كبيرة من السوائل الوريدية لتعبئة الحجم داخل الأوعية مع الألبومين والبلازما الطازجة المجمدة مع تجنب استخدام المدرات البولية.
- يعمل عدد من الباحثين على مقبضات الأوعية الجهازية في محاولة لمعاكسة تأثير أكسيد النتريت NO في توسيع الأوعية المحيطية. إن الإعطاء الوريدي للـ (terlipressin النظير للفازوبريسين) في أوروبا حسن من وظيفة الكلية عند مرضى المتلازمة الكبدية الكلوية. (30-31)
- أظهرت مشاركة midodrine (مشابه ألفا فموي)، الأوكريوتايد تحت الجلد، وتسريب الألبومين تحسناً في الوظيفة الكلوية في عينة من المرضى - ضمن دراسات حشدية - الذين لديهم متلازمة كبدية كلوية. (32)

الاعتلال الدماغي الكبدي

Hepatic Encephalopathy

■ التعريف:

- هي متلازمة لوحظت عند بعض مرضى التشمع، وتتصف بوجود تغيرات شخصية، تبدلات ذهنية، انخفاض في مستوى الوعي. الشرط الأساسي لهذه المتلازمة هو تسرب الدم من الدوران البابي إلى الدوران الجهازية.
- وفي الواقع، يمكن أن يتطور الاعتلال الدماغي الكبدي دون وجود تشمع كبد وذلك عند المرضى الذين يخضعون لجراحة تحويلية بابية أجوفية portocaval shunt.

■ الإمراضية Pathogenesis :

- يوجد عدة نظريات يمكن أن تفسر إمراضية الاعتلال الدماغي الكبدي عند مرضى التشمع. فقد يكون لدى المرضى طاقة دماغية متبدلة استقلابياً وزيادة في نفوذية الحاجز الوعائي الدماغي. وهذا الأخير يقوم بتسهيل مرور السموم العصبية (neurotoxins) إلى الدماغ. وتشمل هذه السموم: الحموض الدسمة قصيرة السلسلة، المركبات (mercaptans)، النواقل العصبية الكاذبة ؛ مثل: الأمونيا، غاما أمينوبيوتيريك أسيد (GABA) .

فرضية الشادر:

- يتم إنتاج الأمونيا في الجهاز الهضمي بواسطة البكتريا المحللة للأمينات ، الأحماض الأمينية، البورينات purines، و البولة. وبشكل طبيعي يتم إزالة سمية الأمونيا في الكبد عن طريق تحويلها إلى بولة وغلوتامين.
- لا يتم بشكل فعال تحويل الأمونيا إلى بولة في أمراض الكبد أو التحويلة البابية الجهازية portosystemic shunting، مما يؤدي لزيادة مستويات الأمونيا التي تدخل للدوران الجهازية بسبب وجود التحويلة البابية الجهازية.
- للأمونيا آثار عصبية عديدة تشمل تغيراً في عبور الحموض الأمينية والماء والشوارد عبر الغشاء الخلوي للخلايا العصبية، كما أنها تمنع توليد كواامن الفعل المنشطة والمنشطة مابعد المشبكية.
- إن الخطط العلاجية للحد من مستويات الأمونيا في البلازما تؤدي إلى تحسين حالة الاعتلال الدماغي الكبدي، ومع ذلك فإن حوالي 10% من مرضى الاعتلال الدماغي الكبدي لديهم مستوى مصلي طبيعي من الأمونيا. علاوة على ذلك، فإن العديد من مرضى التشمع يكون لديهم ارتفاع في مستويات الأمونيا دون وجود اعتلال دماغي كبدي مرافق.

فرضية Gamma-aminobutyric acid:

- GABA هي عبارة عن مادة مثبطة عصبية، يتم إنتاجها في الجهاز الهضمي، ويفترض أنها تعبر الحاجز الوعائي الدماغي فائق النفوذية لمرضى التشمع ومن ثم تتفاعل مع مستقبلات الـGABA ما بعد مشبكية فائقة الحساسية،⁽³³⁾ ويؤدي هذا التفاعل سريعاً إلى أعراض الاعتلال الدماغي الكبدي. وقد تم لاحقاً اقتراح أن مستويات GABA الدماغية لا ترتفع عند مرضى تشمع الكبد.
- غير أن مستويات الستيروئيدات العصبية (neurosteroids) في الدماغ ترتفع عند مرضى التشمع،⁽³⁴⁾ والتي تكون قادرة على الارتباط مع مستقبلاتها عبر معقدات مستقبلات الـGABA

العصبية مما يؤدي إلى زيادة النواقل العصبية المشبقة. يؤكد بعض الباحثين حالياً أن الستيروئيدات العصبية قد تلعب دوراً هاماً في الاعتلال الدماغي الكبدي.⁽³⁵⁾

■ الأعراض السريرية: Clinical features:

- تتراوح المظاهر السريرية للاعتلال الدماغي الكبدي ما بين خفيفة إلى شديدة، ويمكن أن تلاحظ عند حوالي 70% من مرضى تشمع الكبد.

وتصنف الأعراض حسب المقاييس التالية:

الدرجة	الأعراض السريرية
0	تحت سريرية، الحالة العقلية طبيعية لكن مع تغيرات طفيفة في الذاكرة والتركيز والوظيفة الفكرية والتنسيق.
1	تخليط خفيف، الشفق (euphoria) أو الاكتئاب، نقص الانتباه، تباطؤ القدرة على أداء المهام العقلية، الهياج، اضطراب نمط النوم (أي انقلاب دورة النوم).
2	نعاس (Drowsiness)، وسن، عجز كلي عن أداء المهام العقلية، تغيرات واضحة في الشخصية، سلوك غير لائق، عدم توجه متقطع (عادة للزمان).
3	وسن (Somnolence)، عدم القدرة على أداء المهام العقلية، عدم التوجه للزمان والمكان، تخليط واضح، النساوة (amnesia)، نوبات من الغضب من حين لآخر، الكلام موجود ولكنه غير مفهوم.
4	سبات (Coma) مع أو بدون الاستجابة للمؤثرات الألمية.

■ الاضطرابات المخبرية: Laboratory abnormalities:

- يحصل ارتفاع في مستوى الأمونيا في عينات الدم الشريانية أو الوريدية، و هو يساعد في تحديد التشخيص لمرضى التشمع الذين يعانون من تغيرات في الحالة العقلية. ومع ذلك يعتبر قياس مستوى الأمونيا التسلسلي أقل شأناً من التقييم السريري في معرفة التحسن أو التدهور عند المرضى المعالجين للاعتلال الدماغي الكبدي. لا فائدة ترجى من قياس مستوى الأمونيا عند مرضى التشمع بدون اعتلال دماغي كبدي.

■ الأسباب الشائعة: Common precipitants:

- المؤهبات الشائعة لفرط أمونيا الدم وتدهور الحالة العقلية هي:
العلاج بالمدرات - نقص الحجم - القصور الكلوي - الترف الهضمي-الإنتان- الإمساك .
- و يعتبر زيادة الوارد البروتيني سبباً غير شائع لتدهور الاعتلال الدماغي، كما أن الأدوية ولا سيما المركبات الأفيونية والبتروديازيبينات ومضادات الاكتئاب ومضادات الدهون غالباً ما تسيء إلى أعراض الاعتلال الدماغي الكبدي.

■ التشخيص التفريقي (Differential diagnosis):

- يدخل في التشخيص التفريقي للاعتلال الدماغي الكبدي الحالات التالية:
- الآفات داخل القحف: مثلاً؛ ورم دموي تحت الجافية، نزف دماغي مستبطن، الحوادث الوعائية الدماغية، الأورام والخراجات.
 - الإنتانات: مثلاً؛ التهاب السحايا، التهاب الدماغ، الخراجات.
 - اعتلال الدماغ الاستقلابي: مثلاً؛ نقص سكر الدم، الاضطرابات الشاردية، نقص الأكسجة الدماغية، فرط ثاني أوكسيد الكربون في الدم، اليوريميا.
 - فرط أمونيا الدم لأسباب أخرى: مثلاً؛ أسباب ثانوية لمفاغرة حالبية سينية، اضطراب دورة اليوريا الوراثي.
 - الاعتلال الدماغي بسبب السمية الكحولية:
مثلاً؛ التسمم الحاد، سحب الكحول، اعتلال الدماغ لفريكه (Wernicke Encephalopathy).
 - اعتلال الدماغ السمي بسبب الأدوية: مثلاً؛ المنومات، المسكنات، مضادات الاكتئاب، مضادات الدهون، الساليسيلات.
 - متلازمة الدماغ العضوية (Organic Brain Syndrome):
 - الاعتلال الدماغي بعد الحالة الصرعية (Postseizure Encephalopathy):

■ التدبير Management:

- يجب في البداية استبعاد الأسباب غير الكبدية للأذية الدماغية عند مرضى تشمع الكبد والذين لديهم تدهور بالحالة العقلية، وقد يفيد فحص مستوى الأمونيا بالدم عند مثل هؤلاء المرضى. يجب تجنب المركبات الدوائية والتي تؤثر على الجهاز العصبي المركزي وبشكل خاص البتروديازيبينات، كما يجب إصلاح محرضات الاعتلال الدماغى الكبدى مثل (نقص السكر، الاضطرابات الاستقلابية، التزف الهضمي، الإنتانات، الإمساك).

◀ اللاكتولوز:

- يعد مفيداً عند المرضى الذين لديهم بدء مفاجئ وشديد في أعراض الاعتلال الدماغى الكبدى، وعند المرضى الذين تكون أعراضهم خفيفة ومزمنة. و هو ثنائي سكاريد (disaccharide) غير ممتص يحرص مرور الأمونيا من الأنسجة إلى لمعة الأمعاء ويمنع من زيادة إنتاج الأمونيا داخل الأمعاء.
- الجرعة البدائية للاكتولوز هي: 30 مل فموياً مرة أو مرتين يومياً، ويتم رفع الجرعة تدريجياً حتى الوصول إلى عدد مرات تبرز براز طري 2-4 مرات يومياً.
- في احدى الدراسات، خلص شارمان وآخرون إلى أن استخدام اللاكتولوز يمنع وبشكل فعال من تكرار نوبات الاعتلال الدماغى الكبدى عند مرضى التشمع. حيث تم اختيار مرضى التشمع الذين يعانون من الاعتلال الدماغى الكبدى بصورة عشوائية لتلقي اللاكتولوز وعددهم (61) - أو الذين يتناولون العقار الوهمي placebo وعددهم (64) - وخلال المتابعة حتى 14 شهراً؛ كانت النتيجة (12) مريضاً (19.6%) في مجموعة اللاكتولوز طوروا اعتلالاً دماغياً كبدياً بالمقارنة مع (30) مريض (46.8%) في مجموعة العقار الوهمي. (36)

◀ الصادات الحيوية:

- تعمل على إنقاص تركيز البكتريا المنتجة للأمونيا في الأمعاء، وتعد خطأً ثانياً في العلاج. مثل: (النيومايسين Neomycin، ميترونيدازول، فانكومايسين فموياً، الكينولونات فموياً).
- جرعة النيومايسين الفموية 250-1000 ملغ توزع 2-4 مرات يومياً. ويمكن أن يؤدي العلاج بالنيومايسين إلى السمية الأذنية أو الكلوية.

◀ Rifaximin:

- هو صاد حيوي غير ممتص، حصل على موافقة FDA في عام 2004 في علاج إسهال المسافرين وأخذ الموافقة عام 2010 لإنقاص تكرار الاعتلال الدماغى الكبدى، و استخدم في دراسات علاج متلازمة الأمعاء الهیوجة، وتشير البيانات في أوروبا أن Rifaximin يستطيع إنقاص مستويات البكتريا المنتجة

للأمونيا مع تحسن في أعراض الاعتلال الدماغي الكبدي. بينت دراسة ثنائية التعمية أن الريفاكسيمين يمكن أن يمنع حدوث الاعتلال الدماغي الكبدي. (37) و يظهر أن يكون الريفاكسيمين أكثر فعالية من اللاكتولوز في التجارب التي قارنت الدوائين معاً. (38)

- من المواد الأخرى القادرة على خفض مستويات الأمونيا بالدم: L-ornithine، sodium benzoate، L-aspartate. (39)

◀ تحديد البروتين Protein restriction:

- كانت التوصيات البروتينية في الماضي بحمية منخفضة البروتين عند مرضى تشمع الكبد.
- يمكن أن نتسامح مع شريحة واسعة من المرضى بحمية بروتينية عالية (حتى أكثر من 1.2 غ/كغ يومياً)، والتي تتضمن الدجاج والسّمك و البروتين النباتي والمكملات البروتينية إن لزم. إن تحديد الوارد البروتيني نادراً ما يكون ضرورياً عند المرضى الذين لديهم أعراض اعتلال دماغي مزمن.
- في إحدى الدراسات المعشاة لمرضى المشافي الذين يعانون من اعتلال دماغي كبدي ويتلقون حمية بروتينية طبيعية أو حمية بروتينية منخفضة بالإضافة للعلاجات الدوائية القياسية، تبين أنه لا اختلاف بين المجموعتين في نتائج الاعتلال الدماغي الكبدي. (40)

■ المظاهر الأخرى لتشمع الكبد:

- إن جميع أمراض الكبد المزمنة والتي تؤدي لاحقاً إلى تشمع الكبد تكون مشتركة بالمظاهر النسيجية من التليف الكبدي و عقيدات التجدد.
- وعلى الرغم من ذلك فإن العلامات والأعراض السريرية للمرضى تكون مختلفة اعتماداً على الآلية الكامنة وراء المرض، فعلى سبيل المثال المرضى الذين لديهم مراحل نهائية من أمراض الكبد المسببة بالتهاب كبد C يمكن أن تتطور إلى هزال بالعضلات العميقة، حبن ملحوظ، اعتلال دماغي كبدي شديد، يرقان خفيف. وفي المقابل فإن مرضى المراحل النهائية من تشمع الكبد الصفراوي البدني يكون لديهم يرقان شديد واضح وبدون وجود أذيات عضلية. قد يشكو هؤلاء المرضى من أعراض تعب و حكة وليس لديهم علامات ارتفاع توتر وريد الباب.

◀ المظاهر الجلدية:

- و تشمل: اليرقان، العنكبوت الوعائي spider angiomata، توسع الأوعية الشعرية للجلد (جلد ورق النقود "paper money skin")، همامى راحية، أظافر بيضاء white nails، اختفاء الهليئات disappearance of lunulae، تقطر الأصابع، وبشكل خاص في المتلازمة الكبدية الرئوية.
- و يمكن أن يتطور لدى الرجال الشدي gynecomastia والعنانة impotence. ويلاحظ فقد أشعار الإبط والعانة عند المرضى الرجال والنساء.
- يمكن تفسير العنكبوت الوعائي spider angiomata والحمامى الراحية palmar erythema بفقر إستروجين الدم.

المظاهر الدموية:

- قد ينتج فقر الدم عن عوز حمض الفوليك، انحلال الدم، فرط نشاط الطحال (41).
- يكون عادة نقص الصفيحات ثانوياً لفرط نشاط الطحال وانخفاض مستويات الثرومبوبويتين.
- ينتج اضطراب التخثر عن نقص إنتاج الكبد لعوامل التخثر (II, VII, IX, X).
- كما يمكن أن يعاني مرضى التشمع من انحلال الفيبرين وتخثر منتشر داخل الأوعية DIC.

المظاهر القلبية والرئوية:

- يعاني مرضى التشمع من خلل في وظائف الرئة. يمكن لانصباب الجنب وارتفاع قبة الحجاب الحاجز المسببة بواسطة الحبن الغزير أن تبدل النسبة التهوية-التروية.
- و تعد المتلازمة الكبدية الرئوية hepatopulmonary syndrome (HPS) من الاختلالات التي تتطور بالتدريج و المهددة للحياة لمرضى تشمع الكبد. و تتظاهر بأعراض زلة تنفسية جهدية عند القيام platypnea و موجودات عدم تأكسج جهدي عند القيام orthodeoxia، ويجب أن تقترح هذه المتلازمة عند أي مريض تشمع كبد لديه انخفاض بأرقام إشباع الأوكسجين في الدم.

■ الأمراض الأخرى Other diseases:

- هناك بعض الحالات تظهر بشكل أكبر عند مرضى التشمع ، و تشمل:
الداء القرصي المعدي - الداء السكري - حصيات مرارية.

■ تقييم الشدة في تشمع الكبد :

- يعد نظام Child-Turcotte-Pugh (CTP) أشيع وسيلة إنذارية و لعدة سنوات تستخدم عند مرضى التشمع. قدم Child و Turcotte في البداية مشعرهما في عام 1964م كوسيلة للتنبؤ بالوفيات في العمليات الجراحية ضمن جراحة المفاغرة البابية الأجوافية portocaval shunt surgery. و جاء Pugh عام 1973م و أجرى تعديلاً على هذا النظام، حيث استبدل الألبومين كمتغير نوعي أقل للحالة التغذوية.⁽⁴²⁾ و تم استخدام الـ International Normalized Ratio (INR) في المراجعات اللاحقة بالإضافة إلى زمن البروثرومين.
- أظهرت الدراسات الوبائية بأن CTP score يمكن أن يتنبأ بمعدل البقاء عند مرضى تشمع الكبد المتقدم. فقيمة CTP score أكثر أو يساوي 10 تترافق مع فرصة للوفاة 50% خلال سنة.

انظر الجدول التالي:

Modified Child-Turcotte-Pugh Scoring System			
	Points scored		
	1	2	3
Ascites	None	Easily controlled	Poorly controlled
Encephalopathy	None	Grade 1 or 2	Grade 3 or 4
Bilirubin (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albumin (g/dL)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
PT (sec > control) or INR	<4 <1.7	4-6 1.8-2.3	>6 >2.3
	Classification		
	A	B	C
Total points	5-6	7-9	10-15
1-y survival	100%	80%	45%

جدول 4: مشعر Child-Turcotte-Pugh لتقييم الإنذارية عند مرضى التشمع

- منذ عام 2002 كان برنامج زراعة الكبد في الولايات المتحدة يستخدم نظام MELD: Model for End-Stage Liver Disease (MELD) scoring system لتقييم الشدة النسبية عند مرضى الكبد.
- ويمكن أن يتلقى المرضى 6-40 نقطة من MELD score.
- إحصائيات الوفيات خلال 3 أشهر مترافقة مع حساب MELD score كالتالي:⁽⁴³⁾

الوفيات	قيمة مشعر MELD
%2.9	9 >
%7.7	19-10
%23.5	29-20
%60	39-30
%81	40 <

جدول 5 : معدل الوفيات حسب قيم مشعر MELD

العلاج الدوائي Pharmacologic Treatment:

- يمكن للعلاج النوعي الطبي أن يطبق على العديد من أمراض الكبد من أجل تخفيف الأعراض وللوقاية ولتأخير تطور تشمع الكبد، وتشمل الأمثلة:

◀ البريدنيزون prednisone والأزاثيوبرين azathioprine من أجل التهاب الكبد المناعي الذاتي.

◀ الإنترفيرون interferon و مضادات الفيروسات الأخرى من أجل التهاب الكبد B و C (44).

◀ خزع الوريد phlebotomy للهيموكروماتوز hemochromatosis.

◀ ursodeoxycholic acid من أجل التشمع الصفراوي البدئي.

◀ trientine والزنك و الذي بنسلايين من أجل داء ويلسون.

- وأصبحت هذه المعالجات وبشكل تدريجي أقل فعالية لأمراض الكبد المزمنة فيما إذا تطورت إلى تشمع كبد. وعندما يتطور التشمع يتوجه العلاج نحو تدبير الاختلاطات المرافقة العديدة؛ مثل نزف الدوالي، الحبن، الاعتلال الدماغي الكبدي. ومع ذلك يجب الانتباه دائماً إلى الاختلاطات البنيوية المزمنة.

نقص الصوديوم عند مرضى تشمع الكبد

Hyponatremia in patients with cirrhosis

■ مقدمة Introduction:

- يعتبر نقص الصوديوم مشكلة شائعة عند مرضى تشمع الكبد. ويرتبط السبب في ذلك ارتباطاً مباشراً مع التغيرات الهيموديناميكية وبشكل ثانوي بالتغيرات العصبية الهرمونية التي تحدث، مما يؤدي إلى ضعف القدرة على إفراز الماء المتناول.
- ترتبط شدة نقص الصوديوم بشدة تشمع الكبد. (45)

■ الأمراض Pathogenesis:

- يوجد مجموعة متنوعة من العوامل التي تؤدي إلى حدوث نقص صوديوم المصل عند مرضى التشمع، والعامل الأكثر أهمية لذلك هو توسع الأوعية الدموية الجهازية والتي تؤدي إلى تفعيل العوامل المقبضة للأوعية الذاتية الإفراز بما في ذلك الهرمون المضاد للإدرار (ADH) antidiuretic hormone والذي يحرض حبس الماء وهذا ما يؤدي إلى نقص مستوى الصوديوم بالمصل.

◀ توسع الأوعية الجهازية Systemic vasodilation:

- وهي تلعب الدور الرئيسي في نقص الصوديوم عند مرضى التشمع و الحبن، وهؤلاء المرضى يكون لديهم عادةً نقص في المقاومة الوعائية الجهازية (SVR) systemic vascular resistance وفي الضغط الشرياني الوسطي mean arterial pressure و زيادة في النتاج القلبي. (46-48)
- إن المناطق الوعائية التي يحدث فيها نقص (SVR) الأكثر وضوحاً هو الدوران الحشوي. (49) و وجود توسع بالأوعية في المناطق الأخرى يكون أقل وضوحاً و يخضع للجدل. (50-51)
- و كمثال على ذلك فإن العوامل التي تسبب يمكن أن يكون لها تأثير ثنائي الطور على الدوران الكلوي. ببداءة سير المرض - تشمع الكبد بدون حبن- يمكن أن تؤثر المواد الموسعة للأوعية على الأوعية الدموية في الكلية و معدل الرشح الكبي فيزداد عن القيم الطبيعية (150 مقابل 105 مل/د في إحدى الدراسات) في هذه الحالة. (52) ومع اشتداد المرض يصبح توسع الأوعية الحشوية أكثر وضوحاً مما يؤدي إلى انخفاض الضغط الشرياني المتوسط وانخفاض في التروية الدموية للكلية، مؤدياً عند بعض المرضى إلى متلازمة كبدية كلوية. (50)

- لقد أصبحت الآليات الدقيقة لتوسع الأوعية الدموية في التشمع أكثر وضوحاً مع زيادة إنتاج أوكسيد النترريك nitric oxide و البروستاغلاندين والتي تلعب دوراً هاماً بذلك.
- يحفز إنتاج أوكسيد النترريك بواسطة امتصاص الليفان الداخلي الممتص من الجهاز الهضمي والذي يعد أقل كفاءة في التشمع بسبب المفاغرة البوابية الجهازية و نقص عمل الخلايا الشبكية البطانية. (53-54)

◀ تفعيل العوامل المقبضة للأوعية داخلية الإفراز:

Activation of endogenous vasoconstrictors

- إن النقص في الضغط أو التمدد لمستقبلات الضغط في الشريان السباتي و الكلوي و الناجمة عن توسع الأوعية في التشمع يؤدي إلى تفعيل حبس الماء والصوديوم من خلال الجهاز العصبي الغدي في محاولة لاستعادة ضغط التروية إلى القيم الطبيعية. ويشمل ذلك نظام الرين-أنجيوتنسين، الجهاز العصبي الودي، و الهرمون المضاد للإدرار البولي (الفازوبريسين). و إن إفراز هرمونات نقص الحجم هذه تتناسب مع القصور الهيموديناميكي. (55-57)
- الأثر الجيد هو تعطش الكلية لحبس الماء والصوديوم بسبب وجود نقص حجم فعال لدى المريض بالرغم من تخزين الصوديوم خارج الخلايا، حجم البلازما و الناتج القلبي يزداد.
- إن حبس الصوديوم يؤدي إلى تطور الحبن ما لم يتم التعامل مع المريض بشكل جيد من خلال تحديد الوارد من الصوديوم والعلاج بالمدرات.

◀ حبس الماء Water retention:

- إن إفراز الماء عادةً طبيعي عند مرضى التشمع قبل تطور الحبن، و يترقى الخلل بشكل متزايد مع تقدم المرض الكبدي، و هذا الشذوذ يرتبط إلى حد كبير بزيادة إفراز الهرمون المضاد لإدرار البول (ADH). (55-57)
- إن عدم القدرة على طرح الماء بشكل طبيعي يؤدي إلى نقص الصوديوم. (60) إن مرضى التشمع الذين يعانون من الحبن يحدث لديهم احتباس صوديوم البول مما يؤدي إلى زيادة صوديوم الجسم الكلي ونقص صوديوم المصل التمددي.
- بما أن الزيادة في إفراز (ADH) - وبالتالي زيادة درجة احتباس الماء - تتناسب إجمالاً مع شدة تشمع الكبد، فإن درجة نقص الصوديوم يوازي شدة المرض الكبدي، وهي جنباً إلى جنب مع درجة احتباس الصوديوم، للقيمة الإنذارية.
- إن تركيز الصوديوم أقل من 130 مك/لتر يحمل نسبياً إنذاراً سيئاً، في حين أن القيم الأقل من 125 مك/لتر غالباً تشير إلى متلازمة كبدية كلوية وشبكة الحدوث. (61)

- هنالك عاملان آخرون غير مستويات (ADH) العالية يمكن أن يسهما في حدوث نقص الصوديوم عند مرضى التشمع، و هذان العاملان هما:
- 1. يمكن أن يفاقم العلاج بالمدرات من نقص إرواء الأنسجة، مما يضعف لاحقاً القدرة على إفراز الماء الحر. (62)
- وهذا هو الأكثر احتمالاً في الحدوث مع انتقال السوائل السريع عند المرضى الذين لديهم حبن من دون وجود وذمات محيطية.
- 2. شرب كمية كبيرة من السوائل والبيرة، و بالتالي زيادة الميل إلى نقص صوديوم المصل. (63)

■ الانتشار Prevalence :

- يشيع نقص الصوديوم عند مرضى التشمع، ففي دراسة حشدية عالمية شملت (997) مريضاً في (28) مركز لدراسة أمراض الكبد كان انتشار نقص صوديوم المصل أقل من 120، 125، 130، 135 مل/لتر في مرضى التشمع مع وجود حبن بنسب 1، 1.6، 22، 50 % على التوالي، (64) وكانت نسبة الانتشار عالية عند كل مرضى العيادات والمرضى المقبولين داخل المشفى.

■ المؤشرات الإنذارية السيئة: Predictors of adverse prognosis

- تماشيأ مع الارتباط بين نقص صوديوم المصل والهيموديناميكية الجهازية عند مرضى التشمع فإن وجود نقص صوديوم المصل يترافق وبشكل متدرج مع حبن شديد (معدل عالٍ لحبن متكرر، معدل حبس سوائل أكبر، اللجوء للبزل المتكرر لكميات كبيرة)، خلل في وظائف الكلية، زيادة معدل الاعتلال الدماغي الكبدي، التهاب البريتوان العفوي، والمتلازمة الكبدية الكلوية. (64-65)
- يعتبر نقص صوديوم المصل مؤشراً هاماً للوفيات عند مرضى التشمع مع الحبن والذين هم على قائمة الانتظار لزراعة الكبد. (66-68)
- يستخدم النظام الحالي لتحديد أولويات المرضى على قائمة زراعة الكبد نسبة بيلروبين المصل، كرياتينين المصل، (INR) لحساب MELD score (Model for End-stage Liver Disease) و إن إضافة نقص صوديوم المصل إلى MELD score يعتبر مؤشراً أفضل للوفيات من قياس MELD score لوحده، و بشكل خاص عندما يكون MELD score منخفضاً. (66-69)
- تم تقييم تأثير مستوى صوديوم المصل على إنذار مرضى الكبد بالمراحل النهائية في تقرير على (6769) من المرشحين لإجراء زراعة كبد والذين تم تسجيلهم في مراكز الحصول على الأعضاء وشبكة زراعة الأعضاء

في الولايات المتحدة الأمريكية في عامي 2005-2006، ⁽⁶⁹⁾ وكان معدل الوفيات 1.05 لكل 1 مك/لتر نقص في مستوى الصوديوم عند القيم ما بين 125-140 مك/لتر.

- بالإضافة إلى كونه عامل خطورة للوفيات، فإن نقص مستوى صوديوم المصل (وخاصةً أقل من 130 مك/لتر) يترافق مع زيادة خطر حدوث متلازمة زوال الميلانين التناضحي ODS osmotic (demyelination syndrome) مع وجود أعراض عصبية شديدة بعد فترة قصيرة من زراعة الكبد.

■ المعالجة Treatment:

- يتطور نقص الصوديوم عند مرضى التشمع بشكل بطيء موازاً مع تطور المرض الكبدي، وعادةً لا تظهر الأعراض السريرية حتى يصل مستوى الصوديوم إلى أقل من 120 مك/لتر، والتي حدثت عند مرضى التشمع في سلسلة مراكز متعددة من (997) مريض. ⁽⁶⁴⁾
- لا يحدث نقص الصوديوم عادةً أقل من 120 مك/لتر بشكل عفوي عند مرضى التشمع حتى يشارف هؤلاء على الوفاة أو عند العلاج المفرط بالمدرات البولية كما هو الحال عند إضافة مدر بولي تيازيد إلى جرعات عالية من مدرات العروة (عادةً الفيورسميد furosemide) و السيرونولاكتون. وينبغي إحالة المرضى الذين يصلون لهذه الدرجة المتقدمة من التشمع إلى زراعة الكبد.

◀ قرار المعالجة Decision to treat:

- لا يوجد لتصحيح نقص الصوديوم أي تأثير على الاضطرابات الهيموديناميكية المرافقة للمرض الكبدي الأساسي، و لا توجد معلومات تشير إلى أن زيادة مستوى صوديوم المصل تؤدي إلى تحسين معدل الأمراض والوفيات عند مرضى التشمع.
- و بسبب قلة الفائدة المرجوة للمرضى، والآثار الجانبية المحتملة و تكاليف العلاج، و الإنذار السيئ لمرضى التشمع و الذين لديهم نقص صوديوم شديد و غير المرشحين لزراعة الكبد، فإن بعض الخبراء لا يوصون بشدة لرفع مستوى صوديوم المصل في هذه الحالة.
- إذا كان المطلوب معالجة نقص الصوديوم عند المرضى غير المرشحين لزراعة الكبد أو أن زراعة الكبد لديهم ليست قريبة الأمد، فإن المؤشرات الرئيسة هي الأعراض العصبية و التي يمكن أن تكون بسبب نقص الصوديوم أو مستوى صوديوم المصل أقل من 120 مك/لتر و التي تحدث عند حوالي 1% من مرضى التشمع. ⁽⁶⁴⁾ و عند المرضى الذين لديهم زراعة كبد قريبة فإنه يمكن البدء بالمعالجة عند مستوى صوديوم أقل من 130 مك/لتر.

الطرائق العلاجية Therapeutic modalities:

- عادةً ما يكون رفع مستوى صوديوم المصل عند مرضى التشمع المتقدم بالغ الصعوبة. و يتم العلاج بالبداية بمحلول ملحي مفرط التوتر عند المرضى الذين يعانون من أعراض سريرية تعزى إلى نقص الصوديوم. الخيارات الرئيسية لتحقيق زيادة ملحوظة في مستوى صوديوم المصل هي تحديد السوائل و مضادات مستقبلات الفازوبريسين. بالإضافة لذلك في حال وجود نقص بوتاسيوم مرافق فيجب تصحيحه لأن ذلك يساهم في رفع مستوى الصوديوم.
- يجب تجنب التعويض السريع للصوديوم عند مرضى التشمع المعالجين بسبب إمكانية حدوث أذيات عصبية مرافقة تدعى متلازمة نزع الميلائين التناضحي ODS osmotic demyelination (syndrome)، لذلك يجب أن يكون تعويض الصوديوم أقل من 10مك/لتر خلال أول (24) ساعة وأقل من 18مك/لتر خلال (48) ساعة الأولى.

تحديد السوائل Fluid restriction:

- كثيراً ما يستخدم تحديد كمية السوائل عند مرضى التشمع مع الحبن بسبب المخاوف التي تتعلق بنقص الصوديوم، ولكن لا يتم الاعتماد على هذا من خلال البيانات المتوافرة.
- يعتبر اختيار المريض المناسب من أجل تحديد السوائل أمراً بالغ الأهمية، لأن تحديد السوائل يسبب استنفاداً لدى المريض و العائلة و التمريض و أخصائي التغذية و من دون وجود فائدة مؤكدة. واحدة من القيود الهامة للإلتزام بتحديد السوائل هو حدوث توسع بالأوعية الجهازية والتي تحرض إفراز (ADH) وتعزز الشعور بالعطش.
- هنالك الكثير من الالتباس حول درجة تحديد السوائل، فبعضهم يوصي بتحديد 1000مل أو 1500مل ماء حر يومياً، وبعضهم يشمل كل السوائل.
- لزيادة مستوى صوديوم المصل عن طريق تحديد السوائل يجب أن يكون مجموع السوائل كاملةً أقل من الصادر البولي والذي غالباً ما يكون منخفضاً جداً، و كنتيجة لذلك فإن تحديد السوائل غالباً ما يكون صعباً تحقيقه عند مرضى التشمع ناقص الصوديوم. و قد يكون مص رقائق من الثلج مفيداً عند المرضى الذين يعانون من عطش شديد.
- نحاول دائماً تحديد السوائل عندما يكون مستوى صوديوم المصل أقل من 120مك/لتر و التي تحدث فقط عند حوالي 1% من مرضى التشمع.⁽⁶⁴⁾
- ويمكن أن يبرر تحديد السوائل عندما يكون مستوى صوديوم المصل (120-129)مك/لتر عند المرضى الذين يعانون من اضطرابات ذهنية قد تكون بسبب نقص الصوديوم⁽⁷⁰⁾ أو عند المرضى الذين ينتظرون

زراعة الكبد. و إذا لم يزد مستوى الصوديوم خلال أول (48-72) ساعة فإن درجة تحديد السوائل تكون غير كافية.

◀ تصحيح نقص البوتاسيوم Correction of hypokalemia :

- إن نقص البوتاسيوم عند مرضى التشمع يعود لزيادة الفقد البولي بسبب العلاج بالمدرات البولية، أو زيادة فقدانه من الجهاز الهضمي عند المرضى الذين يعانون من الإسهالات والإقياءات.
- إن نقص البوتاسيوم المرافق للقلاء الإستقلابي يمكن أن يعزز تطور الاعتلال الدماغي الكبدي بآليتين على الأقل:
البوتاسيوم يؤدي إلى زيادة تصنيع الأمونيا من الكلية و التي تنتقل لتضاف إلى الأمونيا في الدوران الجهازى، كما أن القلاء يزيد من نسبة الأمونيا غير المؤينة Unionized في البلازما والتي تخترق الخلايا بسهولة بما في ذلك خلايا الدماغ و التي تؤدي إلى تفاقم الأعراض في الاعتلال الدماغي الكبدي. بالإضافة إلى ذلك وبما أن البوتاسيوم ذو نشاط أوزمولي مثل الصوديوم لذا فإن إعطاء البوتاسيوم سيؤدي إلى رفع مستوى الصوديوم بالمصل.

◀ مضادات مستقبلات الفازوبريسين Vasopressin receptor antagonists :

- توجد عدة مستقبلات للفازوبريسين (ADH) و هي: V1a، V1b، V2 receptors. تتواسط مستقبلات V2 أساساً بالاستجابة المضادة لإدرار البول بينما تسبب مستقبلات V1a، V1b أساساً تقبضاً بالأوعية الدموية وتتوسط بإطلاق الهرمون الموجه لقشر الكظر. (71-72)
- إن مضادات الفازوبريسين تؤدي إلى إدرار بولي انتقائي للماء دون التأثير على إفراز الصوديوم والبوتاسيوم. (71-72) و إن خسارة الماء الحر الذي أعقب ذلك يؤدي إلى تصحيح شاردة الصوديوم عند مرضى تشمع الكبد. (70-73-74)
- يوجد العديد من المستحضرات الفموية مثل: [tolvaptan](#)، [sativaptan](#)، [lixivaptan](#) وهي انتقائية لمستقبلات V2، بينما يوجد مستحضرات وريدية مثل [conivaptan](#) والتي تحصر كلاً من مستقبلات V1a، V2، و فقط [tolvaptan](#)، [conivaptan](#) متاحة حالياً في الولايات المتحدة. و ما يثير القلق هو أن [conivaptan](#) يحصر مستقبلات V1a مؤديةً إلى انخفاض بضغط الدم و الذي يكون مسبقاً منخفضاً عند هؤلاء المرضى، كما أنه يزيد من خطر نزف الدوالي، لذا يعطى الفازوبريسين كعلاج مساعد في نزف الدوالي الفعال. (71)

- إن المعالجة بمضادات V1a يمكن أن تؤثر على وظائف الكلية، حيث أن شادات V1a، terlipressin، تحسن من عمل الكلى عند مرضى تشمع الكبد و الحبن.⁽⁷⁵⁾ وكنتيجة لذلك فإنه يجب استخدام [conivaptan](#) بحذر عند مرضى تشمع الكبد.
- لقد تم إثبات القدرة لمضادات مستقبلات V2 الانتقائية على رفع مستوى صوديوم المصل عند مرضى التشمع و الذين يعانون من نقص صوديوم من خلال اثنين من الاختبارات العشوائية (SALT-1 and SALT-2)، و تم إدراج نقص الصوديوم عند مرضى قصور القلب ومتلازمة الإفراز غير المناسب للهرمون المضاد للإدرار البولي SIADH،⁽⁷³⁻⁷⁰⁾ و كان متوسط مستوى صوديوم المصل في هذه التجارب 127-129 مك/لتر، وقد رفع [tolvaptan](#) الفموي من نسبة صوديوم المصل بشكل هام مقارنةً مع العلاج الوهمي placebo (حوالي 7.0 مقابل 2.5 مك/لتر).⁽⁷⁰⁾
- من بين جميع المرضى في هذه الدراسات (ليس فقط المرضى الذين لديهم تشمع كبد) و الذين لديهم مستوى صوديوم المصل أقل من 130 مك/لتر فإن استخدام [tolvaptan](#) ترافق بتحسين في درجات الحالة العقلية بالمقارنة مع العلاج الوهمي. و بالرغم من أن هذا الاختلاف ذا دلالة إحصائية وعادةً ما تكون غير هامة سريرياً. وعلاوةً على ذلك فإن الفعالية على المدى البعيد غير مؤكدة نظراً لأن مدة المتابعة 30 يوماً فقط.
- في دراسة موسعة لدراسة SALT (تدعى SALTWATER) أجريت على (111) مريض عولجوا بـ [tolvaptan](#) مع متوسط متابعة حوالي سنتين،⁽⁷⁶⁾ وكان متوسط مستوى الصوديوم 135 مك/لتر مقارنةً بـ 131 مك/لتر في الأساس. و كانت استجابة الصوديوم للعلاج بـ [tolvaptan](#) أكثر اعتدالاً عند مرضى التشمع من مرضى قصور القلب و SIADH. و التأثير الجانبي الملاحظ هو تعدد البيلات، العطش، جفاف الفم، التعب، البوال، هذا وقد أدت الأعراض الجانبية والتي تتعلق بـ [tolvaptan](#) إلى التوقف عن العلاج عند (6) مرضى (5.4%).

❖ القيود المفروضة Limitations:

- يوجد نمطان من الآثار الجانبية الرئيسية المترافقة مع استخدام مضادات مستقبلات V2 وهي:
 1. زيادة العطش: و التي من الممكن أن تحد من ارتفاع مستوى الصوديوم في المصل.⁽⁷³⁻⁷⁰⁾
 2. التصحيح السريع لنقص الصوديوم: و الذي يمكن أن يؤدي إلى إصابة عصبية غير عكوسة.
- في دراسات SALT فإن 1.8% من المرضى تجاوز هدف الدراسة من التحديد اليومي للتصحيح إلى 12 مك/لتر.⁽⁷⁰⁾ غير أن التوصيات الأخيرة اقترحت الحد الأقصى من تصحيح نقص الصوديوم بأقل من 10 مك/لتر وليس ≥ 12 مك/لتر، وبالتالي فمن شبه المؤكد أن 1.8% من المرضى المعالجين تجاوزوا المعدل الموصى به من التصحيح. و بسبب هذه المخاطر فإن الاستشفاء داخل المشفى إلزامي للبدء أو استعادة العلاج.

- يوجد عامل آخر يحد من استخدام [tolvaptan](#) ألا وهو السعر العالي والذي يتجاوز \$300 لكل حبة في بعض المناطق (حوالي \$10,000 شهرياً).⁽⁷⁷⁾
- باختصار فإن [tolvaptan](#) وغيرها من مضادات مستقبلات V2 الانتقائية لها دور هام في معالجة نقص الصوديوم عند مرضى تشمع الكبد الذين لديهم مؤشرات على نقص صوديوم المصل.

◀ علاجات أخرى Other:

- إن [Demeclocycline](#) هو مشتق من التتراسيكلين يزيد من إفراز الماء الحر بتضاد جزئي لعمل (ADH)، حيث يتم تقييمها لعلاج نقص الصوديوم عند مرضى تشمع الكبد،⁽⁷⁸⁾ ومع ذلك فإنه لا يستخدم [Demeclocycline](#) عند مرضى تشمع الكبد بسبب إحداثه للسمية الكلوية والتي تعود جزئياً إلى ارتفاع المستويات المصلية لهذا الدواء بسبب نقص الاستقلاب الكبدي له.⁽⁷⁹⁾

◀ المحلول الملحي مفرط التوتر، نزع الميلاين التناضحي، زراعة الكبد:

Hypertonic saline, osmotic demyelination, liver transplantation

- يبرز المحلول الملحي عالي التوتر عند مرضى تشمع الكبد الذين لديهم نقص صوديوم كبير و خلال عدة ساعات من زراعة الكبد. ويفضل التعويض الجزئي للصوديوم قبل زراعة الكبد على التعويض السريع في غرفة العمليات.
- و كما ذكر أعلاه فإن المرضى الذين لديهم نقص صوديوم شديد و غير المرشحين لعمليات زراعة الكبد، فإن العلاج لرفع مستوى الصوديوم عند هؤلاء المرضى له فائدة محدودة لأنهم على وشك الوفاة و لا توجد معلومات تشير بأن رفع مستوى الصوديوم سوف يحسن الإمراضية و الوفيات لديهم.
- و عند التعويض لنقص الصوديوم بالمحلول الملحي مفرط التوتر فيجب أن نتجنب معدل التعويض السريع (أكثر من 10مك/لتر خلال أول 24 ساعة أو أكثر من 18مك/لتر خلال 48 ساعة) للحد من تطور آفات مزيلة للنخاعين المركزية و الاضطرابات العصبية، و التي تدعى متلازمة زوال النخاعين التناضحي (ODS) و كانت تدعى سابقاً تحلل الميلاين الجسري المركزي (central pontine myelinolysis)، و يمكن للتعويض السريع للصوديوم أن يحدث بعد عمليات زراعة الكبد.
- بينت عدة دراسات أن معدل حدوث (ODS) بعد عمليات زراعة الكبد تتراوح بين (5-29)% من المرضى الذين لديهم نقص صوديوم.⁽⁸⁰⁻⁸³⁾ و متوسط الوقت اللازم لتطور (ODS) هي من 5-7 أيام كما أن التطورات المتأخرة خلال 12 يوم نادرة الحدوث.⁽⁸³⁾

ثانياً

الدراسة العملية

الدراسة العملية

وتتضمن ثلاثة فصول:

الفصل الأول: هدف البحث وأهميته.

الفصل الثاني: مادة البحث وطريقته.

الفصل الثالث: عرض نتائج الدراسة.

و يتبعه:

- النتائج والمناقشة.
- المقارنة مع الدراسة العالمية.
- التوصيات والمقترحات.
- المراجع.

عنوان البحث:

العلاقة بين مستوى صوديوم المصل وشدة الاختلالات في تشمع الكبد.

The Association between the Serum Sodium Level and the Severity of Complications in Liver Cirrhosis.

الفصل الأول: هدف البحث وأهميته:

هدف البحث:

يهدف البحث إلى تقييم العلاقة بين مستوى صوديوم المصل عند القبول وشدة الاختلالات عند مرضى تشمع الكبد.

أهمية البحث:

يلاحظ عند مرضى تشمع الكبد المتقدم علامات عديدة مثل الحبن المعند، نقص الصوديوم الشديد، هبوط التوتر الشرياني وتحدث هذه الحالات بسبب ارتفاع مستويات رينين/ألدوستيرون بالنسبة لارتفاع توتر وريد الباب - نقص إستجابة الأوعية للأدوية المحرصة لها - ونقص تصفية ماء حر - أملاح. (84-87)

يحدث نقص الصوديوم نتيجة نقص تصفية ماء حر - أملاح والتي تعد عامل إنذار مهم عند مرضى تشمع الكبد وخاصة "عندما يندمج نقص الصوديوم إلى مقياس MELD SCORE. (88-92)

يعتبر نقص الصوديوم من أشيع الموجودات الغير طبيعية عند حوالي 57% من مرضى المستشفى الذين لديهم أمراض كبد مزمنة وعند 40% من المرضى خارج المستشفى. (93) يلاحظ وجود ارتباط وثيق بين نقص صوديوم المصل مع الإنتانات والحبن عند مرضى التشمع. (94) يعطي إضافة تركيز صوديوم المصل إلى MELD-SCORE توقعاً أدق للموآتة قصيرة الأمد من MELD-SCORE لوحده عند المرضى الموضوعين على لائحة زرع الكبد. (95-96) لا يوجد دراسات كثيرة حول مستوى صوديوم المصل وعلاقته مع شدة الاختلالات والإنذار عند مرضى تشمع الكبد في سورية.

الفصل الثاني: مادة البحث وطريقته ومكان الدراسة:

تصميم الدراسة: دراسة حشدية مستقبلية.

مكان الدراسة: مستشفى المواساة والأسد الجامعين بدمشق.

مدة الدراسة: آب 2013 وحتى آب 2014.

المرضى والطرائق:

حجم العينة:

أجريت الدراسة على 113 مريض من المراجعين للعيادات الهضمية الخارجية أو المحولين من الأطباء للدراسة في الشعبة الهضمية من مستشفى المواساة والأسد الجامعين في دمشق والذين تراوحت أعمارهم ما بين 17 و 74 سنة والمشخص لهم تشمع كبد بناءً على معطيات سريرية أو مخبرية أو تصويرية أو نسيجية في الفترة الممتدة من آب 2013 وحتى آب 2014 حيث تم تسجيل البيانات الواردة في الاستبيان وأخذ موافقة المريض المستنيرة على الدخول في الدراسة أو موافقة الأهل في حال عدم الأهلية. و قد تم استبعاد 9 مرضى بسبب صعوبة الاتصال معهم وعدم التزامهم بمراجعة المشفى وبذلك يصبح عدد المرضى الذين تمت متابعتهم في الدراسة 104 مريض.

■ معايير قبول المرضى:

معايير الاشتمال:

جميع المرضى الذين تتراوح أعمارهم ما بين 17 و 74 سنة والذين لديهم تشمع كبد مهما كان السبب والذين يدخلون المستشفى بسبب اختلاطات تشمع الكبد.

معايير الاستبعاد:

- المرضى الذين لديهم سرطانة خلية كبدية عند القبول أو عند متابعتهم لاحقاً.
- المرضى الذين استعملوا مدرات خلال شهر قبل الدخول.
- المرضى الذين استعملوا مضادات فيروسية في أي وقت سابق.
- المرضى الغير متعاونين.

طريقة الدراسة:

أجري لمرضى تشمع الكبد تقييم سريري ومخبري وشعاعي (ايكو بطن وحوض) وتم إجراء تنظير هضمي علوي بحثاً عن وجود دوالي مري ومعدة. وتم حساب مقياس MELD SCORE ومقياس CHILD. PUGH SCORE وتم تقسيم المرضى إلى ثلاث مجموعات حسب تركيز مستوى صوديوم المصل عند القبول. وتم تسجيل الاختلالات المتعلقة بتشمع الكبد ومن ثم مقارنة وجود هذه الاختلالات وشدة بعضها عند المجموعات الثلاث المقسمة بناءً على مستوى صوديوم المصل .

التقييم السريري:

- العمر.
- الجنس.
- الحالة الاجتماعية.
- السكن.
- العادات الشخصية: التدخين، الكحول.
- السوابق: المرضية والدوائية والجراحية والتحسسية.
- العلامات الحيوية: الضغط، النبض، الحرارة، عدد مرات التنفس، الإشباع، غلاسكو.

التقييم المخبري:

- تعداد الكريات البيض WBC ($10^3 \times$ مم³).
- الخضاب والهيماتوكريت HCT ، HB (غ/دل).
- تعداد الصفيحات PLT ($10^3 \times$ مم³).
- ناقلات الأمين AST ، ALT (وحدة دولية/ل).
- بيليروبين المصل الكلي BIL (ملغ/دل).
- ألبومين المصل ALB (غ/دل).
- كرياتينين المصل CR وال BUN (ملغ/دل).
- صوديوم المصل NA (ممول/ل).
- بوتاسيوم المصل K (ممول/ل).
- زمن البروثرومين PT (%) ، INR (ثانية).
- غلوكوز المصل GLUC (ملغ/دل).

التقييم الشعاعي:

- صورة صدر بسيطة.
- إيكو بطن وحوض.
- إيكو دوبلر للجذلة البابية.

تنظير هضمي علوي:

يتم من خلاله تحري وجود دوالي في المري أو المعدة وتحري وجود نزف هضمي في بعض الأحيان. ويتم من خلاله تحديد درجة دوالي المري بناء على شكل المشاهد في التنظير وحسب التصنيف المذكور لدينا.

مجموعات المرضى حسب مستوى صوديوم المصل:

- المجموعة الأولى: مستوى الصوديوم أقل أو يساوي 130ممول/ل.
- المجموعة الثانية: مستوى الصوديوم ما بين 131ممول/ل وحتى 135ممول/ل.
- المجموعة الثالثة: مستوى الصوديوم أكثر أو يساوي 136ممول/ل.

اختلاطات تشمع الكبد:

- الحبن ASCITES ويتم تقسيمه إلى أربع درجات (أولى، ثانية، ثالثة).
- التهاب البريتوان العفوي SBP .
- الحبن المعند ASCITES INCR ACTBLE.
- المتلازمة الكبدية الكلوية (HRS) HEPATO RENAL SYNDROME.
- الاعتلال الدماغي الكبدي HEPATIC ENCEPHALOPATHY.
- دوالي المري ESOPHAGEAL VARIX ويتم تقسيمها إلى ثلاث درجات (أولى، ثانية، ثالثة).
- دوالي المعدة GASTRIC VARIX.
- نزف الدوالي VARIX BLEEDING.
- الإنتانات INFECTION.
- موه الصدر الكبدي HEPATIC HYDROTHORAX.

طريقة حساب مشعر CHILD - PUGH:

Parameter	Points assigned		
	1	2	3
Ascites	Absent	Slight	Moderate
Hepatic encephalopathy	None	Grade 1-2	Grade 3-4
Bilirubin, mg/dL	<2	2-3	>3
Albumin, g/dL	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Prothrombin time Seconds over control INR	<4 <1.7	4-6 1.7-2.3	>6 >2.3
CPT classification: Child A: score 5-6 (well compensated); Child B: score 7-9 (significant functional compromise); Child C: score 10-15 (decompensated)			

طريقة حساب MELD SCORE:

تم حساب مشعر MELD تبعاً لمعادلة ال UNOS المتاحة على موقعهم الإلكتروني (WWW.UNOS.ORG.COM) على الشكل التالي:

$$\text{Log}_e(\text{creatinine}_{(\text{mg/dl})}) \times 0.957 + 0.378 \times \text{Log}_e(\text{Bilirubin}_{(\text{mg/dl})}) + 1.120 \times \text{Log}_e(\text{INR}) + 0.643 (\text{cause of cirrhosis})$$

مع الأخذ بعين الاعتبار النقاط التالية:

1. يضرب الرقم الحاصل بعشرة ويحول إلى أقرب رقم صحيح.
2. تحول القيم المخبرية الأقل من 1 ملغ/دل إلى رقم 1.
3. في حال كون الكرياتينين أكثر من 4 يحسب الرقم 4 كحد أقصى وذلك لتجنب القيم الأعلى لمقياس MELD في المرضى المصابين بمرض كلوي مشترك.
4. في حال خضوع المريض لجلسة تحال دموي في الأسبوع السابق لعيار الكرياتينين، يحسب الكرياتينين على أساس الرقم 4.

5. يضاف 0.643 لكل المرضى عن سبب التشمع للتمكن من مقارنة الرقم الذي نحصل عليه مع نتائج الدراسات المنشورة مسبقاً في الأدب الطبي والتي كانت تأخذ بعين الاعتبار سبب التشمع

تصنيف درجات الحبن وفق معايير نادي الحبن العالمي إلى:

1. درجة أولى: الحبن الخفيف الملاحظ فقط بالدراسة بالأمواج فوق الصوتية .
2. درجة ثانية: الحبن المتوسط الذي يحدث تبارز متوسط الشدة متناظر في البطن.
3. درجة ثالثة: الحبن الشديد الذي يحدث تبارز شديد في البطن.

الحبن المعند INTRACTABLE ASCITES :

هو عدم أو نقص القدرة على إزالة سائل الحبن أو نكس باكر بعد البزل العلاجي، مع عدم القدرة على الوقاية بواسطة العلاج الدوائي، وهو يشمل تحت مجموعتين مختلفتين:

1. الحبن المقاوم للمدرات Diuretic resistant ascites : هو الحبن المعند للحمية المحددة للصوديوم والعلاج المكثف بالمدرات (سبيرونولاكتون 400mg يومياً و فيوروسميد furosemide 160mg يومياً على الأقل لمدة أسبوع واحد مع حمية قليلة الصوديوم أقل من 90 ممول يومياً (5.2g من الملح يومياً).

2. الحبن المعند على المدرات Diuretic intractable ascites: هو الحبن المعند على العلاج بسبب تطور الاختلاطات المتعلقة بالمدرات والتي تمنع من استخدام الجرعات الفعالة للمدرات.

تصنيف درجات الاعتلال الدماغى الكبدى حسب WEST HAVEN:

1. الدرجة الأولى: فقدان انتباه خفيف، شعور بالنشوة أو القلق، قصر فترة التركيز، ضعف القدرة على الجمع والطرح.
2. الدرجة الثانية: الكسل والخمول، فقدان توجه خفيف للزمان والأشخاص، تغير كامل بالشخصية، سلوك غير مناسب.
3. الدرجة الثالثة: نعاس وحتى الخبل، لكن يستجيب للمنبهات الصوتية، تخليط ذهني، عدم توجه صريح.
4. الدرجة الرابعة: سبات، لا يستجيب للمنبهات الصوتية والألمية.

تصنيف درجات دوالي المري حسب الشكل العياني بالتنظير الهضمي العلوي:

1. الدرجة الأولى: خطية مع قياس صغير.
2. الدرجة الثانية: سبحية مع قياس متوسط.
3. الدرجة الثالثة: عقدية مع قياس كبير.

■ التحليل الإحصائي:

تم إدخال هذه البيانات إلى الحاسوب على شكل جداول في Microsoft Excel 2010 وتم تحليلها بالاعتماد على التحليل الإحصائي باستعمال برنامج (SPSS18) الإحصائي لدراسة قيمة ال P وسيتم اعتماد مستوى الدالة بحيث تساوي 0.05.

■ الاعتبارات الأخلاقية:

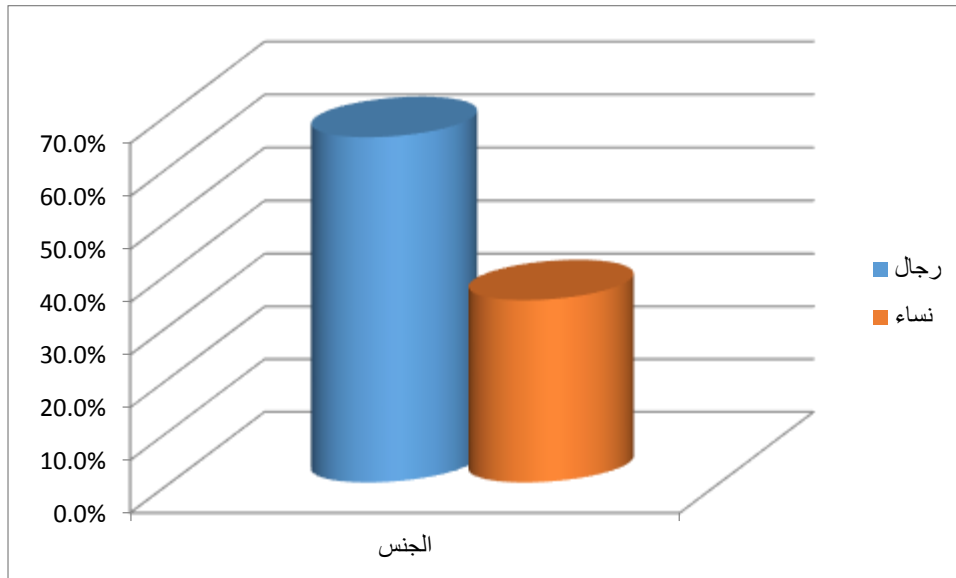
يتم أخذ موافقة المرضى بعد إطلاعهم على نوعية المعلومات التي أود الحصول عليها وطبيعة الدراسة والمتابعة التي ستكون جزءاً منها.

المتغيرات الداخلة في الدراسة:

توزيع المرضى حسب الجنس:

بلغ عدد المرضى المقبولين في الدراسة (104) مرضى، (68) مريض منهم ذكور مايكافئ (65.38%) وبلغ عدد الإناث (36) مريضة مايكافئ (34.61%)، والجدول التالي يبين هذه النسب:

النسبة المئوية %	العدد	الجنس
65.38	68	الرجال
34.61	36	النساء
100	104	العدد الكلي

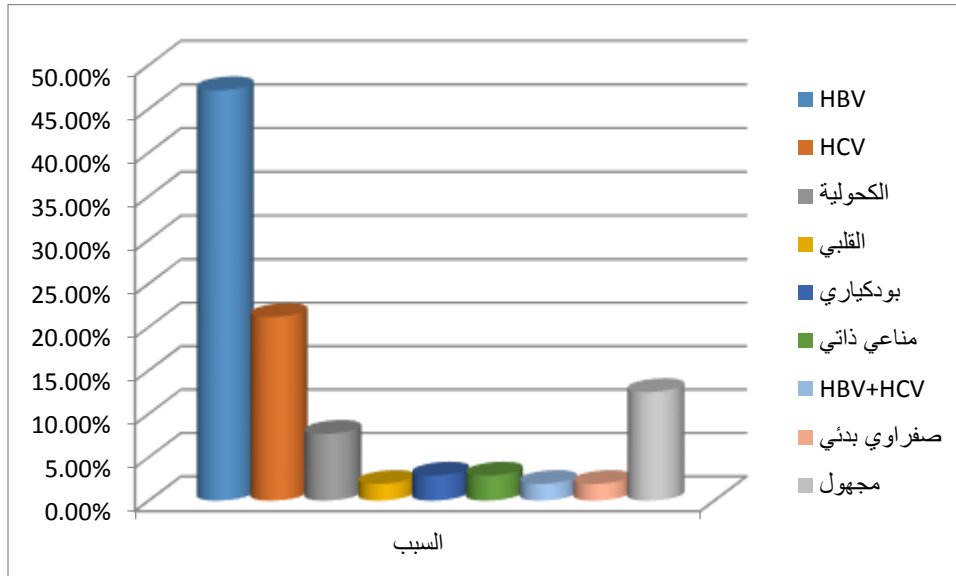


توزيع المرضى حسب السبب:

يبين الجدول التالي توزيع المرضى حسب سبب تشمع الكبد عند كل مريض، ومن الملاحظ أن أعلى نسبة لسبب تشمع الكبد في مرضى الدراسة هو التهاب الكبد B (49) مريض وهو ما يكافئ (47.12%)، مع وجود نسبة عالية لتشمع الكبد مجهول السبب والذي يغلب أن يكون ناجماً عن الـ NASH، مع ملاحظة ندرة تشمع الكبد الكحولي .

النسبة المئوية %	العدد	السبب
47.12	49	HBV
21.15	22	HCV
7.69	8	الكحولية
1.92	2	القلبي
2.88	3	بود كيارى
2.88	3	مناعي ذاتي
1.92	2	HBV+HCV

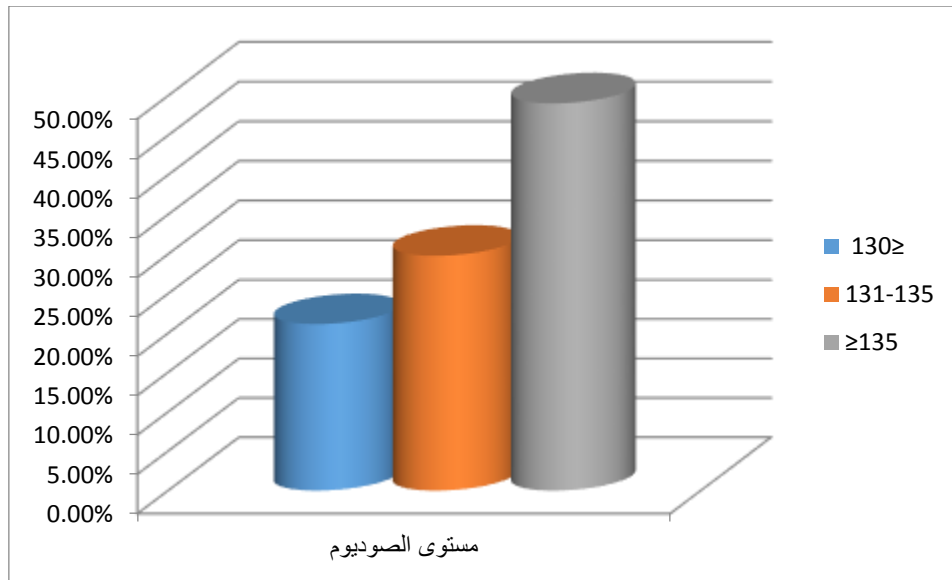
1.92	2	صفراوي بدئي
12.50	13	مجهول
100	104	العدد الكلي



توزيع المرضى حسب مستوى صوديوم المصل:

تم تقسيم مرضى الدراسة إلى ثلاثة مجموعات كما أسلفنا سابقاً وذلك بناءً على مستوى تركيز الصوديوم في المصل، ومن الملاحظ أن أعلى نسبة مرضى لديهم مستوى صوديوم المصل أكثر أو يساوي 136ممول/ل وعددهم في دراستنا (51) مريض أي بنسبة (49.04%)، والجدول التالي يوضح ذلك:

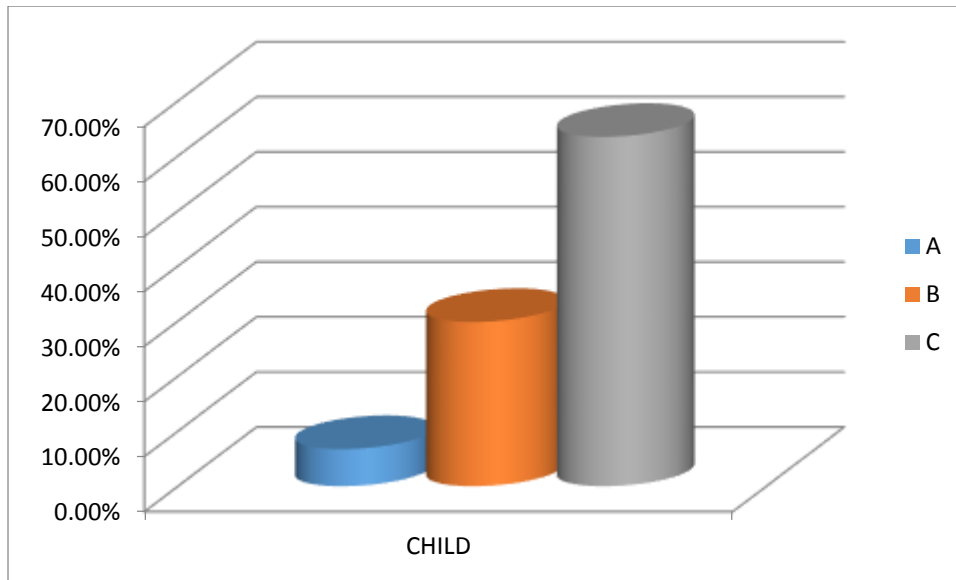
صوديوم المصل	العدد	النسبة المئوية %
130≥	22	21.15
131-135	31	29.81
136≤	51	49.04
العدد الكلي	104	100



توزيع المرضى حسب CHILD PUGH SCOR:

يبيّن الجدول التالي توزيع مرضى الدراسة حسب مؤشر CHILD PUGH ومن خلاله يمكن أن نلاحظ بأن أعلى نسبة مرضى في دراستنا لديهم مرحلة C ويبلغ عددهم (66) مريض مايكافى (63.46%) وأقل نسبة A (7) مرضى أي مايعادل (6.73%)

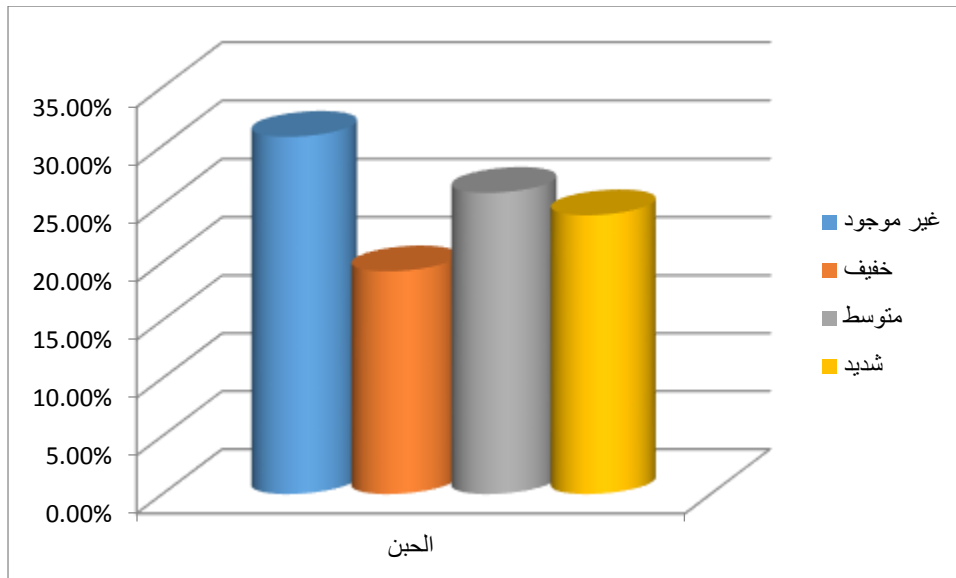
النسبة المئوية %	العدد	CHILD
6.73	7	A
29.81	31	B
63.46	66	C
100	104	العدد الكلي



توزيع المرضى حسب وجود الحبن وحسب درجاته:

يلاحظ وجود الحبن في دراستنا الحالية عند (72) مريض أي بنسبة (69.23%)، وتم تصنيفه إلى ثلاث درجات والتي تم ذكرها سابقاً، والجدول التالي يبين النسب:

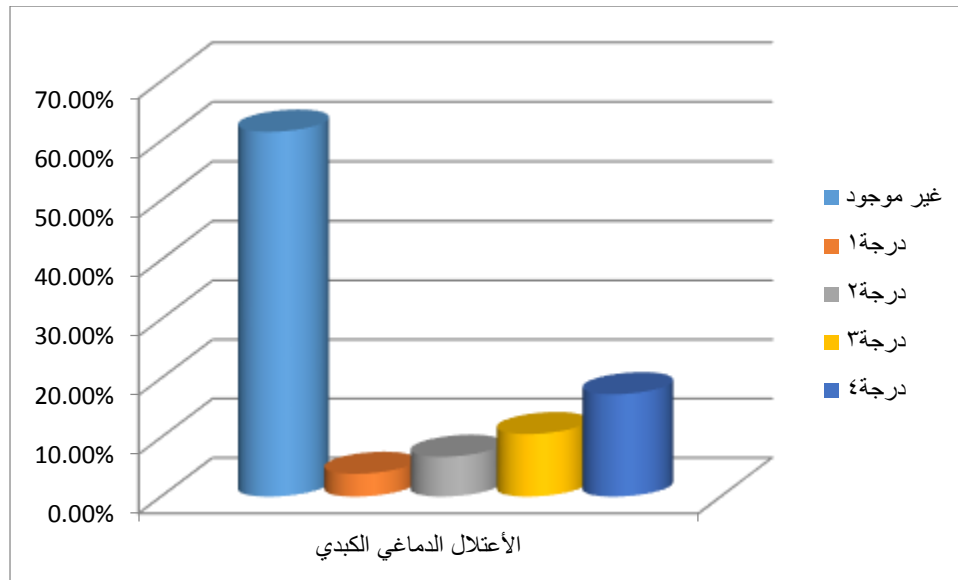
الحبن	العدد	النسبة المئوية %
غير موجود	32	30.77
خفيف	20	19.23
متوسط	27	25.96
شديد	25	24.04
العدد الكلي	104	100



توزيع المرضى حسب الاعتلال الدماغى الكبدى وحسب درجاته:

تم توزيع المرضى حسب وجود الاعتلال الدماغى الكبدى مع ملاحظة أن الاعتلال الدماغى غير موجود عند (64) مريض أي بنسبة (61.54%)، مع وجود درجة رابعة عند غالبية مرضى التشمع الذين لديهم اعتلال دماغى كبدى، والجدول التالى يبين النسب فى دراستنا:

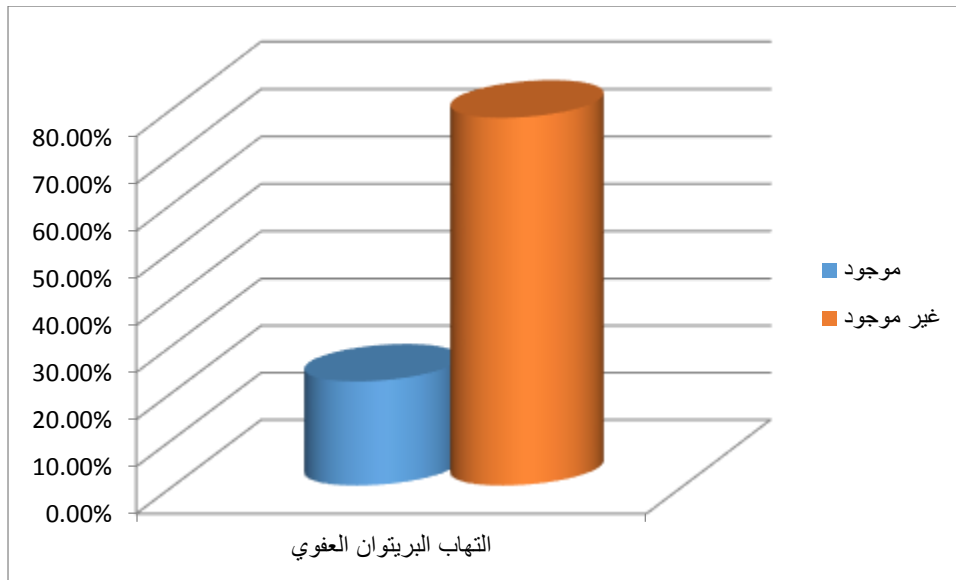
الاعتلال الدماغى الكبدى	العدد	النسبة المئوية %
غير موجود	64	61.54
درجة 1	4	3.85
درجة 2	7	6.73
درجة 3	11	10.58
درجة 4	18	17.31
العدد الكلى	104	100



توزيع المرضى حسب وجود التهاب البريتوان العفوي:

تبين في مرضى الدراسة أن (81) مريض لا يعانون من التهاب بريتوان عفوي أي بنسبة (77.88%)، والجدول التالي يبين النسب لمرضى الدراسة:

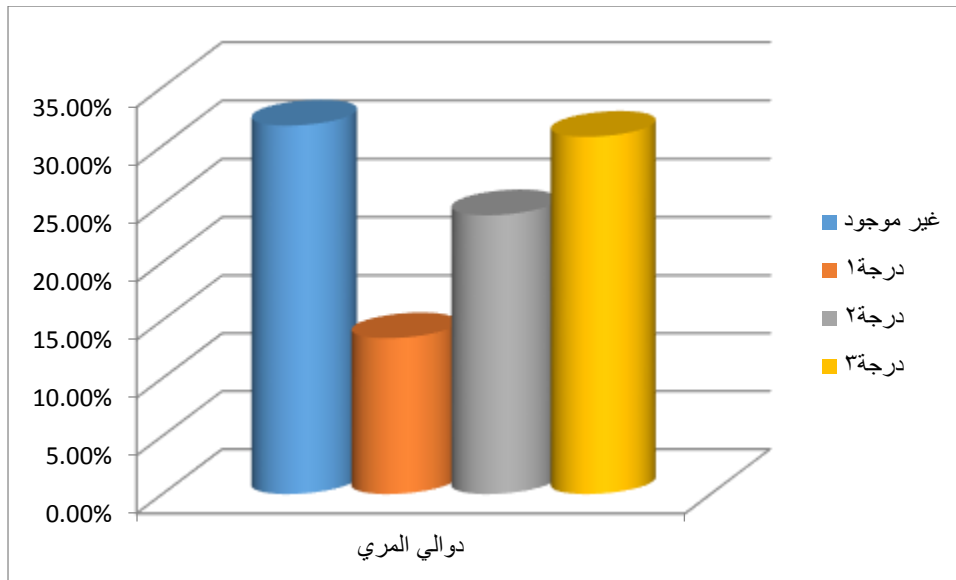
التهاب البريتوان العفوي	العدد	النسبة المئوية %
موجود	23	22.12
غير موجود	81	77.88
العدد الكلي	104	100



توزيع المرضى حسب وجود دوالي المري ودرجته:

لوحظ وجود دوالي المري عند (71) مريض من مرضى الدراسة أي بنسبة (68.27%)، وتم تقسيمها إلى ثلاث درجات حسب الشكل العياني الملاحظ أثناء إجراء التنظير الهضمي العلوي، والجدول التالي يبين النسب المئوية:

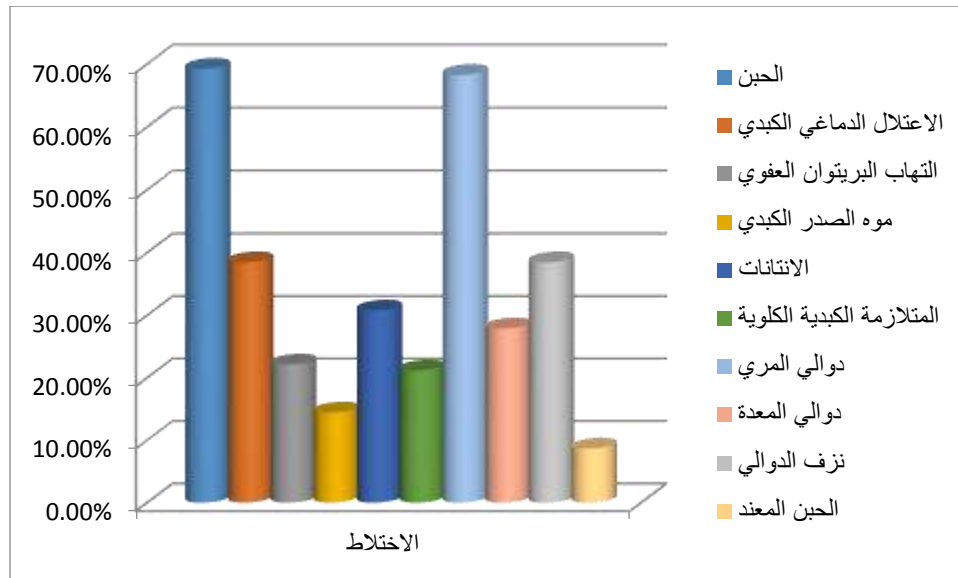
دوالي المري	العدد	النسبة المئوية %
غير موجود	33	31.73
درجة 1	14	13.46
درجة 2	25	24.04
درجة 3	32	30.77
العدد الكلي	104	100



توزيع المرضى حسب اختلاطات التشمع المدروسة:

تم توزيع المرضى حسب اختلاطات التشمع المطروقة لدينا في هذه الدراسة، والجدول التالي يبين نسب التوزيع لكل اختلاط:

الاختلاط	العدد	النسبة المئوية %
الحبن	72	69.23
الاعتلال الدماغى الكبدى	40	38.46
التهاب البريتوان العفوى	23	22.12
موه الصدر الكبدى	15	14.42
الانتانات	32	30.77
المتلازمة الكبدية الكلوية	22	21.15
دوالى المري	71	68.27
دوالى المعدة	29	27.88
نزف الدوالى	40	38.46
الحبن المعند	9	8.65
العدد الكلى	104	100



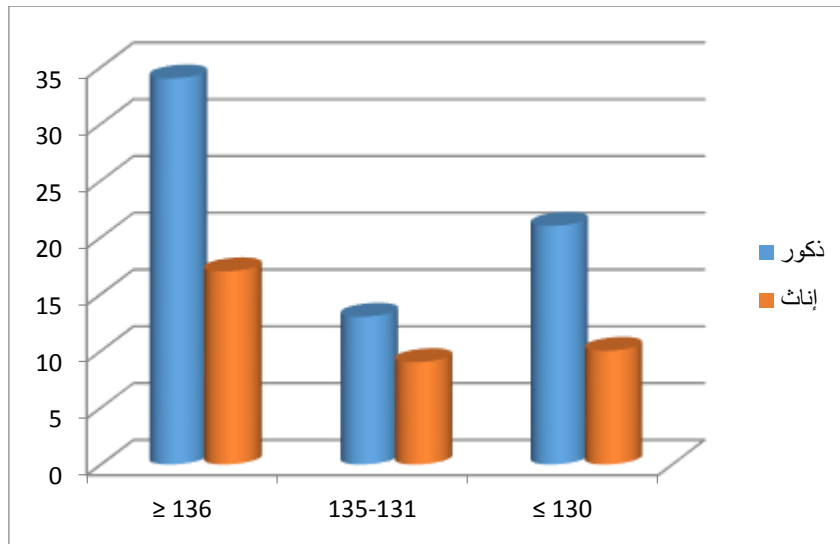
الفصل الثالث: عرض نتائج الدراسة:

لقد تم إجراء الدراسة على (113) مريض وقد تم استبعاد (9) مرضى بسبب صعوبة التواصل معهم وعدم التزامهم بمراجعة المشفى ليصبح عدد المرضى الذين تمت دراستهم (104) مرضى، وتم تقسيمهم إلى ثلاث مجموعات تبعاً لمستوى صوديوم المصل لديهم.

وتم دراسة اختلاطات تشمع الكبد عند هؤلاء المرضى تبعاً لهذه المجموعات ومقارنة النتائج.

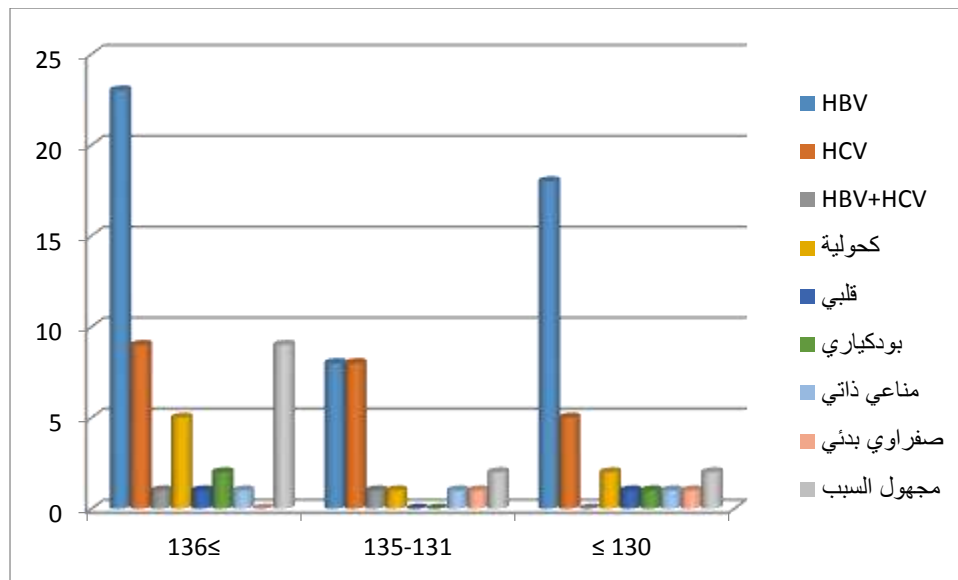
يبين الجدول التالي أنه لا يوجد اختلاف احصائي هام في جنس المريض بين المجموعات الثلاث:

الجنس	≤ 130	135-131	≥ 136	العدد الكلي	PValue
ذكور	21	13	34	68	0.35
إناث	10	9	17	36	
العدد الكلي	31	22	51	104	



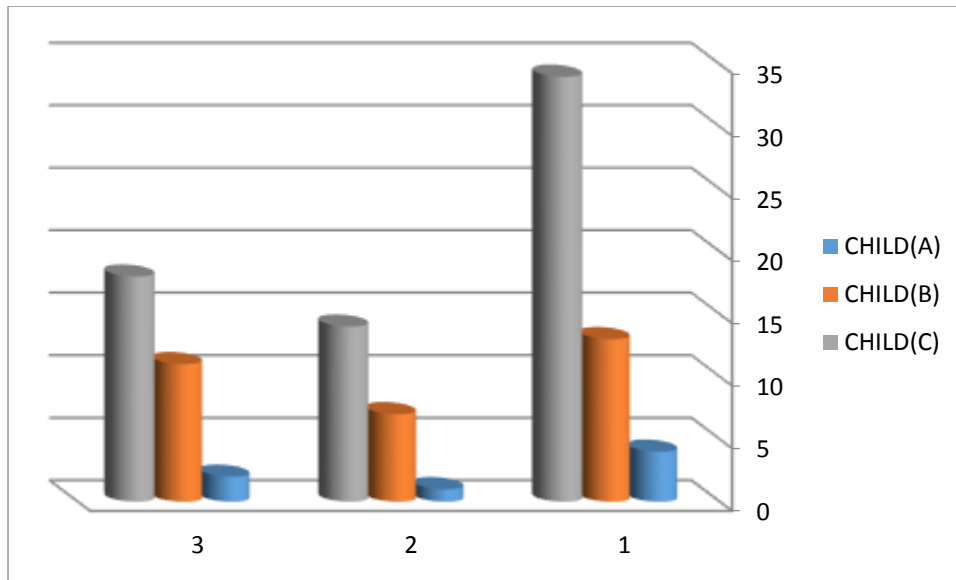
ويبين الجدول التالي أنه لا علاقة احصائية هامة بمسبب تشمع الكبد عند المجموعات الثلاث:

P Value	العدد الكلي	الصوديوم ≤ 136	الصوديوم بين 131-135	الصوديوم ≥ 130	السبب
0.21	49	23	8	18	HBV
	22	9	8	5	HCV
	2	1	1	0	HBV+HCV
	8	5	1	2	كحولية
	2	1	0	1	قلبي
	3	2	0	1	بودكياري
	3	1	1	1	مناعي ذاتي
	2	0	1	1	صفراوي بدئي
	13	9	2	2	مجهول السبب
	104	51	22	31	العدد الكلي



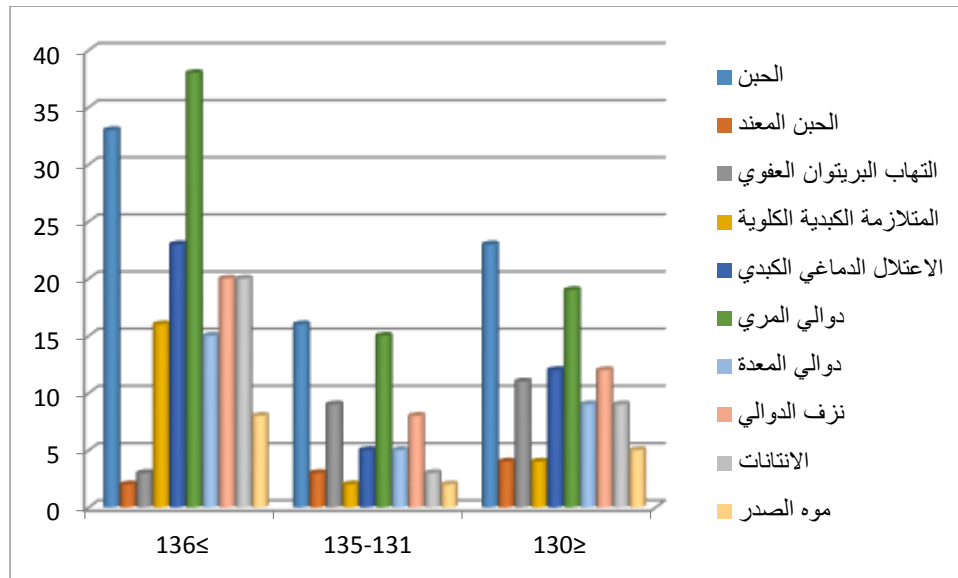
ويبين الجدول التالي مقياس CHILD عند المجموعات الثلاث:

P Value	العدد الكلي	136≤	135-131	130≥	CHILD
<0.0001	7	4	1	2	CHILD(A)
	31	13	7	11	CHILD(B)
	66	34	14	18	CHILD(C)
	104	51	22	31	العدد الكلي



يبين الجدول التالي اختلاطات التشمع عند مرضى المجموعات الثلاث:

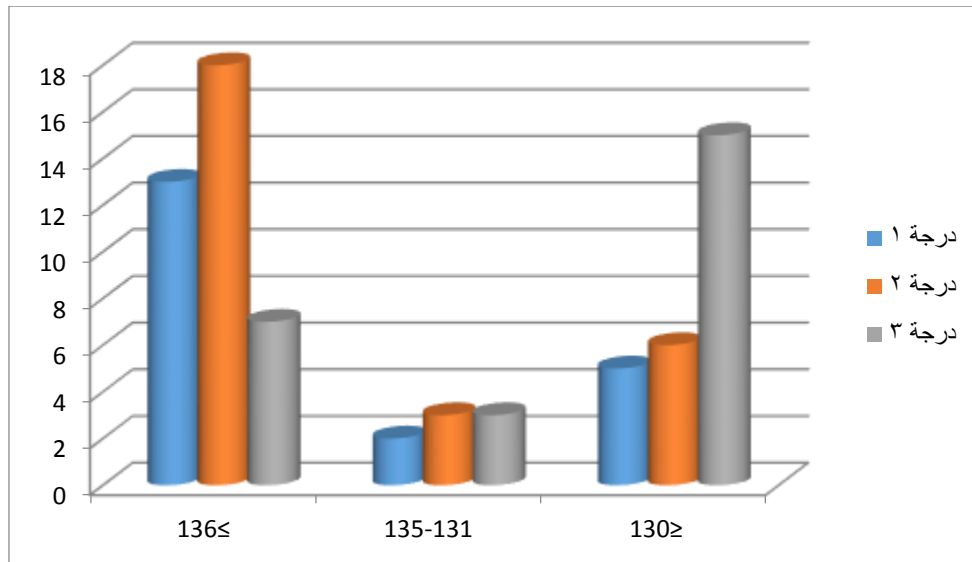
الاختلاط	الصوديوم ≥ 130	الصوديوم بين 131-135	الصوديوم ≤ 136	العدد الكلي	P Value
الحبن	23	16	33	72	0.034
الحبن المعند	4	3	2	9	0.451
التهاب البريتوان العفوي	11	9	3	23	0.015
المتلازمة الكبدية الكلوية	4	2	16	22	0.011
الاعتلال الدماغى الكبدى	12	5	23	40	0.038
دوالي المري	19	15	38	71	0.678
دوالي المعدة	9	5	15	29	0.233
نزف الدوالي	12	8	20	40	0.635
الانتانات	9	3	20	32	0.018
موه الصدر	5	2	8	15	0.023
العدد الكلي	31	22	51	104	



نلاحظ من الجدول السابق أنه يوجد أهمية إحصائية باختلافات معينة بين المجموعات الثلاث وهذه الاختلافات تشمل الحبن والتهاب البريتوان العفوي والمتلازمة الكبدية الكلوية والانتانات، بينما باقي الاختلافات فلم يكن هنالك أهمية إحصائية بين هذه المجموعات في دراستنا الحالية.

ويبين الجدول التالي درجات الحبن عند مجموعات المرضى الثلاث:

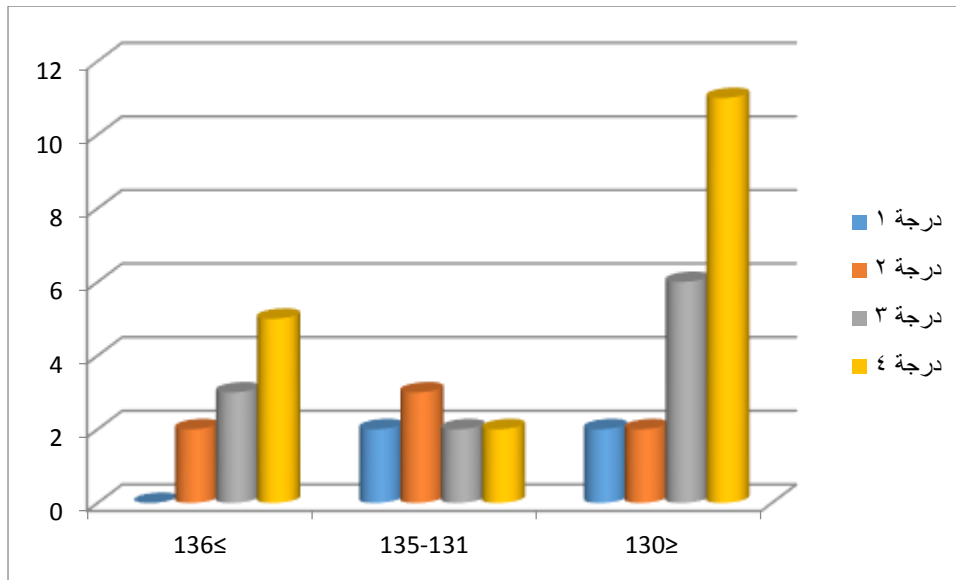
P Value					
0.035	درجة الحبن	الصوديوم 130≥	الصوديوم بين 135-131	الصوديوم 136≤	العدد الكلي
	درجة 1	5	2	13	20
	درجة 2	6	3	18	27
	درجة 3	15	3	7	25
	العدد الكلي				72



ومن خلال الجدول السابق نلاحظ وجود أهمية احصائية لدرجات الحبن عند المجموعات الثلاث حيث أن القيمة P Value أصغر من 0.05

يبين الجدول التالي درجات الاعتلال الدماغى الكبدى عند المجموعات الثلاث:

درجة الاعتلال الدماغى	الصوديوم 130≥	الصوديوم بين 135-131	الصوديوم 136≤	العدد الكلى	P Value
درجة 1	2	2	0	4	0.012
درجة 2	2	3	2	7	
درجة 3	6	2	3	11	
درجة 4	11	2	5	18	
العدد الكلى				40	

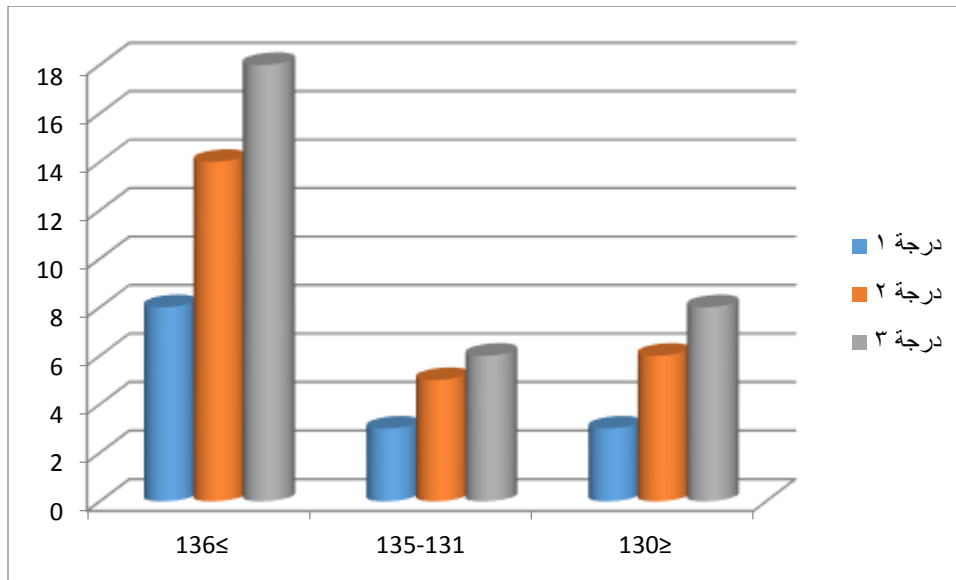


ومن خلال الجدول السابق نجد أن هنالك أهمية احصائية لدرجات الاعتلال الدماغى الكبدى عند مرضى المجموعات الثلاث حيث أن قيمة p Value تساوي 0.012 وهي أقل من القيمة المعيارية 0.05.

يبين الجدول التالي درجات دوالى المري عند مرضى المجموعات الثلاث:

درجة الدوالى	الصوديوم 130≥	الصوديوم بين 135-131	الصوديوم 136≤	العدد الكلى	P Value
درجة 1	3	3	8	14	0.24
درجة 2	6	5	14	25	
درجة 3	8	6	18	32	
العدد الكلى				71	

ومن خلال الجدول السابق نجد أنه لا يوجد أهمية احصائية لدرجات دوالى المري عند المجموعات الثلاث حيث أن قيمة P Value هنا 0.24 وهي أكبر من القيمة المعيارية 0.05.



الفصل الرابع: النتائج والمناقشة:

تم اجراء الدراسة الحالية على (113) مريض بعد استثناء (9) مرضى بسبب صعوبة التواصل معهم وعدم التزامهم بالدراسة وبقاء (104) مريض والذين تتراوح أعمارهم من (27-85) سنة ومؤلفة من (68) رجل و (36) امرأة، وتشمل العوامل المسببة لتشمع الكبد التهاب الكبد B (49) مريض، والتهاب الكبد C (22) مريض، والكحولية (8)، مرضى والتشمع القلبي المنشأ (2) مريض، وبودكياري (3) مرضى، والتهاب الكبد المناعي الذاتي (3) مرضى، والتهاب الكبد المشترك B+C (2) مريض، والتشمع الصفراوي البدئي (2) مريض، والمجهول السبب (13) مريض.

معدل مقياس Child Pugh score تتراوح بين (5-15)، ومعدل مقياس MELD score تتراوح ما بين (4-38)، ومعدل مستوى الصوديوم ما بين (118-143).

وتم تقسيم المرضى إلى ثلاثة مجموعات بناءً على مستوى صوديوم المصل عند القبول بالمشفى : المجموعة الأولى مستوى الصوديوم لديهم أقل أو يساوي 130مول/ل عددهم (22) مريض والمجموعة الثانية لديهم مستوى

الصوديوم يتراوح ما بين (131-135)ممول/لتر عددهم (31) مريض والمجموعة الثالثة أكثر أو يساوي 136 ممول/ل عددهم (51)مريض.

وتم دراسة الاختلاطات عند مرضى التشمع في المجموعات الثلاث والتي تشمل الحبن والحبن المعند والتهاب البريتوان العفوي والمتلازمة الكبدية الكلوية ودوالي المري ودوالي المعدة ونزف الدوالي والاعتلال الدماغي الكبدي والانتانات وموه الصدر، وتم تقسيم الحبن الى ثلاث درجات والاعتلال الدماغي الكبدي الى أربع درجات ودوالي المري الى ثلاث درجات.

لم تكن هنالك فروق ذات دلالة احصائية في الجنس أو العمر أو المسبب لتشمع الكبد بين المجموعات الثلاث.

الحبن والتهاب البريتوان العفوي وموه الصدر والانتانات والمتلازمة الكبدية الكلوية والاعتلال الدماغي الكبدي لها أهمية احصائية بين المجموعات الثلاث بينما الاختلاطات الاخرى وهي الحبن المعند دوالي المري ودوالي المعدة ونزف الدوالي فليس لها أهمية احصائية بين المجموعات الثلاث.

شدة الحبن والاعتلال الدماغي الكبدي بالاعتماد على مستوى الصوديوم لها أهمية احصائية بين المجموعات الثلاث بينما شدة الدوالي بالاعتماد على مستوى صوديوم المصل فليس لها أهمية احصائية بين المجموعات الثلاث.

الفصل الخامس: المقارنة مع الدراسة العالمية:

سنقوم بمقارنة الدراسة الحالية مع دراسة عالمية أجريت في مستشفى Ilsan Paik التابعة لجامعة Inje في كوريا والتي أجريت في عام 2004 وهي دراسة راجعة تم من خلالها دراسة 188 مريض لديهم تشمع كبد وتمت دراسة الاختلاطات لديهم وتقسيم المرضى الى ثلاث مجموعات كما في دراستنا الحالية وعرض النتائج كما في دراستنا.

الجدول التالية تبين المقارنة كاملة بين الدراسة الحالية والدراسة العالمية:

الصفة	الدراسة الحالية	الدراسة العالمية
الذكور	68 (65.38%)	132 (70.2%)
الاناث	36 (34.61%)	56 (29.8%)
AGE(mean±SD)	53.1±10.2	55.8±11.6
HBV	49 (47.12%)	113 (60.1%)
HCV	22 (21.15%)	14 (7.5%)
الكحول	8 (7.69%)	51 (27.1%)
أسباب أخرى	25 (24.03%)	10 (5.3%)
CHILD A	7 (6.73%)	12 (6.4%)
CHILD B	31 (29.81%)	84 (44.7%)
CHILD C	66 (63.46%)	92 (48.9%)
MELD score (mean±SD)	14.2±5.4	15.3±5.1
الصوديوم ≥ 130	22 (21.15%)	51 (27.1%)
الصوديوم بين 131 - 135	31 (29.81%)	39 (20.8%)
الصوديوم ≤ 136	51 (49.04%)	98 (52.1%)
الحن	72 (69.23%)	151 (80.3%)
الاعتلال الدماغى الكبدى	40 (38.46%)	60 (31.9%)
التهاب البريتوان العفوى	23 (22.12%)	45 (23.9%)
موه الصدر	15 (14.42%)	23 (12.2%)
الانتانات	32 (30.77%)	15 (8%)
المتلازمة الكبدية الكلوية	22 (21.15%)	6 (3.2%)
دوالى المري	71 (68.27%)	152 (80.9%)
دوالى المعدة	29 (27.88%)	46 (24.5%)
نزف الدوالى	40 (38.46%)	56 (29.8%)
الحن المعند	9 (8.65%)	10 (5.3%)

P value		الصدور ≤136		الصدور 131-135		الصدور ≥130		الصفة
0.59	0.35	72	34	26	13	34	21	الذكور
		26	17	13	9	17	10	الاناث
0.14	0.16	56.2 ±11.5	58.6 ±10.5	52.6 ±11.5	54.3 ±11.2	57.3 ±11.5	53.2 ±9.4	AGE (mean±SD)
0.16	0.21	51	23	25	8	37	18	HBV
		6	9	4	8	4	5	HCV
		35	5	8	1	8	2	الكحول
		6	14	2	5	2	6	أسباب أخرى
<0.0001	<0.0001	10	4	1	1	1	2	CHILD A
		56	13	16	7	12	11	CHILD B
		32	34	22	14	38	18	CHILD C
<0.0001	<0.0001	13.9 ±4.6	11.5 ±3.8	16.3 ±5.2	16.8 ±3.5	17.2 ±5.1	16.02 ±4.3	MELD score (mean±SD)
0.048	0.034	72	33	34	16	45	23	الحنين
0.018	0.038	24	23	14	5	22	12	الاعتلال الدماغى الكبدى
0.037	0.015	16	3	12	9	17	11	التهاب البريتوان العفوى
0.004	0.023	5	8	6	2	12	5	موى الصدر
0.716	0.018	8	20	2	3	5	9	الانتانات
0.931	0.011	3	16	1	2	2	4	المتلازمة الكبدية الكلوية
0.778	0.678	80	38	30	15	42	19	دوالى المري
0.124	0.233	30	15	7	5	9	9	دوالى المعدة
0.352	0.635	5	20	11	8	13	12	نزف الدوالى
0.232	0.451	4	2	1	3	5	4	الحنين المعند

P value		الصوديوم ≤136		الصوديوم 131-135		الصوديوم ≥130		الصفة
الحبن								
0.044	0.035	28	31	12	5	10	11	درجة 1 ودرجة 2
		44	7	22	3	35	15	درجة 3
دوالي المري								
0.223	0.24	12	8	11	3	17	3	درجة 1
		34	14	7	5	8	6	درجة 2
		34	18	12	6	17	8	درجة 3
الاعتلال الدماغي الكبدي								
0.003	0.012	21	2	12	5	14	4	مرحلة 1 ومرحلة 2
		3	8	2	4	8	17	مرحلة 3 و مرحلة 4

من خلال مقارنة النتائج بين دراستنا الحالية والدراسة العالمية تبين نقاط التوافق والاختلاف بينهما، حيث أننا نجد أنه لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة في الجنس أو السن أو المسبب للتشمع بين المجموعات الثلاث وهي متوافقة بدراستنا الحالية مع الدراسة العالمية.

- وبالنسبة للاختلافات ففي دراستنا الحالية يوجد فرق ذات دلالة إحصائية هامة في اختلالات عديدة مثل الحبن والتهاب البريتوان العفوي والاعتلال الدماغي الكبدي وموه الصدر بين المجموعات الثلاث وهي تشابه الدراسة العالمية، بينما هنالك اختلالات كان لها أهمية إحصائية في دراستنا الحالية ولا توجد هذه الأهمية في الدراسة العالمية وهي المتلازمة الكبدية الكلوية والانتانات.

- ويمكن تفسير هذا الاختلاف كالتالي: بالنسبة للمتلازمة الكبدية الكلوية بالآلية الامراضية للمتلازمة الكبدية الكلوية والتي تتجلى بزيادة ماء الجسم والنتاج عن الخلل في افراز الماء الحُر- الأملاح، كما أنها لم تصل إلى الأهمية الإحصائية بسبب نقص القوة الإحصائية بسبب قلة عدد مرضى المتلازمة الكبدية الكلوية في الدراسة العالمية.

- وبالنسبة للانتانات فلها أهميتها الإحصائية في دراستنا الحالية عكس الدراسة العالمية ويمكن تفسيرها بزيادة قبولات المشافي لدى مرضى نقص الصوديوم وعدم الالتزام بقوانين العزل والوقاية في مشافينا وانتشار الانتانات المتكررة داخل المشفى وعدم التعقيم الجيد. أما بالنسبة لدرجات التشمع والاعتلال الدماغي

الكبدى فلها أهمية احصائية بينما درجات دوالى المري فليس لها أي أهمية احصائية وهذه النتائج متشابهة مع الدراسة العالمية.

التوصيات والمقترحات:

لمستوى صوديوم المصل له أهمية كبيرة عند مرضى تشمع الكبد فعندما يكون مستوى الصوديوم منخفض فهي تشير إلى اختلالات مثل الحبن والتهاب البريتوان العفوي والاعتلال الدماغى الكبدى وموه الصدر والمتلازمة الكبدية الكلوية والانتانات كما أنه يزيد من شدة بعض الاختلالات كالحبن والاعتلال الدماغى الكبدى. لذا وجب تحديد والانتباه إلى قيمة مستوى صوديوم المصل عند مرضى التشمع. وحاليا يتم إضافة مستوى الصوديوم إلى مشعر Meld score ليصبح Meld-Na score كمؤشر للإنذار في التخصيص لزراعة الكبد وللإشارة إلى الوفيات بعد مدة قصيرة. (97-98)

المراجع

هوامش تشمع الكبد:

1. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis: definition, nomenclature and classification. *Bull World Health Org* 1977; 55:521-40.
2. Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Lawrence J. Brandt. Portal Hypertension and Gastrointestinal Bleeding In: Vijay H. Shah, Patrick S. Kamath, editors. *Sleisenger and Fordtrans, Gastrointestinal And Liver Disease*. 9th ed. Canada: Elsevier Saunders; 2010. P.1207-1498.
3. Rockey DC, Weisiger RA: Endothelin induced contractility of stellate cells from normal and cirrhotic rat liver: Implications for regulation of portal pressure and resistance. *Hepatology* 1996; 24:233-240.
4. Riley TR, Taheri M, Schreiber IR. Does weight history affect fibrosis in the setting of chronic liver disease? *J Gastrointest Liver Dis*. Sep 2009; 18(3):299-302.
5. 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.
6. Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: pathophysiology and clinical consequences. *Hepatology*. Nov 1994;20(5):1359-63
7. Genovesi S, Prata Pizzala DM, Pozzi M, Ratti L, Milanese M, Vincenti A, et al. Baroreceptor sensitivity and baroreceptor effectiveness index in cirrhosis: the relevance of hepatic venous pressure gradient. *Liver Int*. Sep 28 2009.
8. 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*. Aug 1 1992;117(3):215-20.
9. Caldwell SH, Battle EH. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, eds. *Schiff's Diseases of the Liver*. 8th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 1999:371-85.
10. Garcia-Tsao G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterol Clin North Am*. Mar 1992;21(1):257-75.
11. Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, et al. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology*. Jun 1991;100(6):1737-42.
12. Gines P, Rimola A, Planas R, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology*. Oct 1990;12(4 Pt 1):716-24.
13. Singh N, Gayowski T, Yu VL, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. Apr 15 1995;122(8):595-8.
14. Soriano G, Guarner C, Tomas A, et al. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology*. Oct 1992;103(4):1267-72.
15. Soriano G, Guarner C, Teixido M, et al. Selective intestinal decontamination prevents spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. Feb 1991;100(2):477-81.
16. Runyon BA, Canawati HN, Akriviadis EA. Optimization of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology*. Nov 1988;95(5):1351-5.
17. Gines 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] Angeli P, Fasolato S, Mazza E, et al. Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in non-azotaemic patients with cirrhosis: results of an open randomised clinical trial. *Gut*. Jan 2010;59(1):98-104.
19. Trotter J, Pieramici E, Everson GT. Chronic albumin infusions to achieve diuresis in patients with ascites who are not candidates for transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Dig Dis Sci*. Jul 2005;50(7):1356-60.
20. 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*. Aug 5 1999;341(6):403-9.
21. Gines P, Arroyo V, Quintero E, et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology*. Aug 1987;93(2):234-41.
22. Ochs A, Rossle M, Haag K, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. *N Engl J Med*. May 4 1995;332(18):1192-7.
23. Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, et al. The North American Study for the Treatment of Refractory Ascites. *Gastroenterology*. Mar 2003;124(3):634-41.
24. Salerno F, Camma C, Enea M, Rossle M, Wong F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology*. Sep 2007;133(3):825-34.
25. Wolf DC, Siddiqui S, Rayyan Y, et al. Emergent stent occlusion for TIPS-induced liver failure. *Dig Dis Sci*. Dec 2005;50(12):2356-8.
26. Russo MW, Sood A, Jacobson IM, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: an analysis of the literature on efficacy, morbidity, and mortality. *Am J Gastroenterol*. Nov 2003;98(11):2521-7.
27. Ferral H, Gamboa P, Postoak DW, et al. Survival after elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: prediction with model for end-stage liver disease score. *Radiology*. Apr 2004;231(1):231-6.
28. Kiser TH, Maclaren R, Fish DN. Treatment of hepatorenal syndrome. *Pharmacotherapy*. Oct 2009;29(10):1196-211.
29. Appenrodt B, Zielinski J, Brensing KA, et al. Degree of hepatic dysfunction and improvement of renal function predict survival in patients with HRS type I: a retrospective analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. Sep 29 2009;
30. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology*. May 2008;134(5):1360-8.
31. Martin-Llahi M, Pepin MN, Guevara M, et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology*. May 2008;134(5):1352-9.
32. Esrailian E, Pantangco ER, Kyulo NL, Hu KQ, Runyon BA. Octreotide/Midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci*. Mar 2007;52(3):742-8.
33. Schafer DF, Jones EA. Hepatic encephalopathy and the gamma-aminobutyric-acid neurotransmitter system. *Lancet*. Jan 2 1982;1(8262):18-20.
34. Ahboucha S, Pomier-Layrargues G, Butterworth RF. Increased brain concentrations of endogenous (non-benzodiazepine) GABA-A receptor ligands in human hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. Dec 2004;19(3-4):241-51.
35. Ahboucha S, Butterworth RF. The neurosteroid system: an emerging therapeutic target for hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. Dec 2007;22(3-4):291-308.
36. [Best Evidence] Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology*. Sep 2009;137(3):885-91, 891.e1.
37. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. Mar 25 2010;362(12):1071-81.
38. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;CD003044.

39. Sushma S, Dasarathy S, Tandon RK, et al. Sodium benzoate in the treatment of acute hepatic encephalopathy: a double-blind randomized trial. *Hepatology*. Jul 1992;16(1):138-44.
40. Cordoba J, Lopez-Hellín J, Planas M, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol*. Jul 2004;41(1):38-43.
41. Gonzalez-Casas R, Jones EA, Moreno-Otero R. Spectrum of anemia associated with chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. Oct 7 2009;15(37):4653-8.
42. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. Aug 1973;60(8):646-9.
43. Organ Procurement and Transplantation Network. 2007 OPTN/SRTR Annual Report.
44. Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Bronowicki JP, Manns MP, Bacon BR, et al. Safety & Efficacy of Boceprevir/Peginterferon/Ribavirin for HCV G1 Compensated Cirrhotics: Meta-Analysis of 5 Trials. *J Hepatol*. Apr 17 2014;

هوامش نقص الصوديوم :

45. Ginès P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology* 2008; 48:1002.
46. KOWALSKI HJ, ABELMANN WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest* 1953; 32:1025.
47. Abelman WH. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a historical perspective. *Hepatology* 1994; 20:1356.
48. Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: pathophysiology and clinical consequences. *Hepatology* 1994; 20:1359.
49. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8:1151.
50. Fernandez-Seara J, Prieto J, Quiroga J, et al. Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure. *Gastroenterology* 1989; 97:1304.
51. Maroto A, Ginès P, Arroyo V, et al. Brachial and femoral artery blood flow in cirrhosis: relationship to kidney dysfunction. *Hepatology* 1993; 17:788.
52. Wong F, Massie D, Colman J, Dudley F. Glomerular hyperfiltration in patients with well-compensated alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1993; 104:884.
53. Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? *Lancet* 1991; 337:776.
54. Guarner C, Soriano G, Tomas A, et al. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology* 1993; 18:1139.
55. Asbert M, Ginès A, Ginès P, et al. Circulating levels of endothelin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993; 104:1485.
56. Henriksen JH, Bendtsen F, Gerbes AL, et al. Estimated central blood volume in cirrhosis: relationship to sympathetic nervous activity, beta-adrenergic blockade and atrial natriuretic factor. *Hepatology* 1992; 16:1163.
57. Arroyo V, Bosch J, Gaya-Beltrán J, et al. Plasma renin activity and urinary sodium excretion as prognostic indicators in nonazotemic cirrhosis with ascites. *Ann Intern Med* 1981; 94:198.
58. Tsuboi Y, Ishikawa S, Fujisawa G, et al. Therapeutic efficacy of the non-peptide AVP antagonist OPC-31260 in cirrhotic rats. *Kidney Int* 1994; 46:237.
59. Sacerdoti D, Bolognesi M, Merkel C, et al. Renal vasoconstriction in cirrhosis evaluated by duplex Doppler ultrasonography. *Hepatology* 1993; 17:219.
60. Arroyo V, Clària J, Saló J, Jiménez W. Antidiuretic hormone and the pathogenesis of water retention in cirrhosis with ascites. *Semin Liver Dis* 1994; 14:44.
61. Papadakis MA, Fraser CL, Arieff AI. Hyponatraemia in patients with cirrhosis. *Q J Med* 1990; 76:675.
62. Sherlock S, Senewiratne B, Scott A, Walker JG. Complications of diuretic therapy in hepatic cirrhosis. *Lancet* 1966; 1:1049.

63. Hilden T, Svendsen TL. Electrolyte disturbances in beer drinkers. A specific "hypo-osmolality syndrome". *Lancet* 1975; 2:245.
64. Angeli P, Wong F, Watson H, et al. Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. *Hepatology* 2006; 44:1535.
65. Runyon, BA. Ascites returns to the spotlight. Clinical Care Options for Hepatitis. www.clinicaloptions.com/hep/jopt/articles.asp?a=Heuman-Hepato-2004-10&page=commentary.
66. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology* 2004; 40:802.
67. Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, et al. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41:32.
68. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, et al. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl* 2005; 11:336.
69. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008; 359:1018.
70. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006; 355:2099.
71. Greenberg A, Verbalis JG. Vasopressin receptor antagonists. *Kidney Int* 2006; 69:2124.
72. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med* 2007; 120:S1.
73. Gerbes AL, Gülbarg V, Ginès P, et al. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. *Gastroenterology* 2003; 124:933.
74. Wong F, Blei AT, Blendis LM, Thuluvath PJ. A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2003; 37:182.
75. Krag A, Møller S, Henriksen JH, et al. Terlipressin improves renal function in patients with cirrhosis and ascites without hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2007; 46:1863.
76. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, et al. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:705.
77. Boyer TD. Tolvaptan and hyponatremia in a patient with cirrhosis. *Hepatology* 2010; 51:699.
78. Forrest JN Jr, Cox M, Hong C, et al. Superiority of demeclocycline over lithium in the treatment of chronic syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *N Engl J Med* 1978; 298:173.
79. Miller PD, Linas SL, Schrier RW. Plasma demeclocycline levels and nephrotoxicity. Correlation in hyponatremic cirrhotic patients. *JAMA* 1980; 243:2513.
80. Yun BC, Kim WR, Benson JT, et al. Impact of pretransplant hyponatremia on outcome following liver transplantation. *Hepatology* 2009; 49:1610.
81. Wszolek ZK, McComb RD, Pfeiffer RF, et al. Pontine and extrapontine myelinolysis following liver transplantation. Relationship to serum sodium. *Transplantation* 1989; 48:1006.
82. Abbasoglu O, Goldstein RM, Vodapally MS, et al. Liver transplantation in hyponatremic patients with emphasis on central pontine myelinolysis. *Clin Transplant* 1998; 12:263.
83. Bonham CA, Dominguez EA, Fukui MB, et al. Central nervous system lesions in liver transplant recipients: prospective assessment of indications for biopsy and implications for management. *Transplantation* 1998; 66:1596.
84. Angeli P, Wong F, Watson H, Gines P. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. *Hepatology* 2006; 44:1535-1542.
85. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology* 2004; 40:802-810.
86. Fernandez-Esparrach G, Sanchez-Fueyo A, Gines P, et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol* 2001; 34:46-52.
87. Ripoll C, Banares R, Rincon D, et al. Influence of hepatic venous pressure gradient on the prediction of survival of patients with cirrhosis in the MELD Era. *Hepatology* 2005; 42:793-801.
88. Arroyo V, Rodes J, Gutierrez-Lizarraga MA, Revert L. Prognostic value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis with ascites. *Am J Dig Dis* 1976; 21:249-256.
89. Llach J, Gines P, Arroyo V, et al. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology* 1988; 94:482-487.

90. Gines P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122-128.
91. Cosby RL, Yee B, Schrier RW. New classification with prognostic value in cirrhotic patients. *Miner Electrolyte Metab* 1989;15:261-266.
92. Fernandez-Esparrach G, Sanchez-Fueyo A, Gines P, et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol* 2001;34:46-52.
93. Gines P, Berl T, Bernardi M, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 1998;28:851-864.
94. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis: recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol* 1978;31:395-414.
95. Moore KP, Wong F, Gines P, et al. The management of ascites in cirrhosis: reports on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38:258-266.
96. Atterbury CE, Maddrey WC, Conn HO. Neomycin-sorbitol and lactulose in the treatment of acute portal-systemic encephalopathy: a controlled, double-blind clinical trial. *Am J Dig Dis* 1978; 23:398-406.
97. Forman LM, Lucey MR. Predicting the prognosis of chronic liver disease: an evolution from child to MELD. *Hepatology* 2001;33:473-475.
98. Wong VW, Chim AM, Wong GL, Sung JJ, Chan HL. Performance of the new MELD-Na score in predicting 3-month and 1-year mortality in Chinese patients with chronic hepatitis B. *Liver Transpl* 2007;13:1228-1235.