



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
كلية الطب البشري – جامعة دمشق
قسم الأمراض الباطنة

مشعر الألبومين – بيليروبين لتقييم الوفيات في المستشفى لدى مرضى التشمع

Albumin_to_bilirubin score for
assessing the in hospital death in
cirrhosis

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا "الماجستير" في الأمراض الهضمية

برئاسة
الأستاذ الدكتور
محمد شحادة آغا

بإشراف
الأستاذ الدكتور
مازن مصري زادة

إعداد الدكتورة
عهد علي الخالد

الفهرس

أولاً: القسم النظري

1- تشمع الكبد:

تعريف التشمع و الآلية المرضية

الأسباب

التظاهرات والموجودات السريرية و المخبرية و الشعاعية

تشخيص التشمع

سير التشمع

2- اختلاطات التشمع:

فرط توتر وريد الباب

الحن

التهاب البريتوان العفوي

المتلازمة الكبدية الكلوية

نزف الدوالي

اعتلال دماغي كبدي

سرطان الخلية الكبدية

المتلازمة الكبدية الرئوية

ارتفاع التوتر الرئوي

اعتلال العضلة القلبية التشمعي

خثار وريد الباب

3- إنذار التشمع:

المشعرات الإنذارية :

مشعر MELD

مشعر Child Pugh

لمحة عن مشعر ALBI

٤- المعالجة.

ثانياً: القسم العملي

ملخص البحث

الهدف من الدراسة

تصميم الدراسة

مجموعة الدراسة

مكان وزمان الدراسة

طريقة الدراسة

النتائج

المناقشة

المقارنة مع الدراسات العالمية

الاستنتاج

التوصيات و المقترحات

المراجع

Abstract

Background

To evaluate the ability of albumin-to-bilirubin (ALBI) score for assessing the in-hospital death in cirrhotic patients.

Methods

Overall, 154 cirrhotic patients admitted between January 2018 and January 2019 were prospectively enrolled. We calculated the Child-Pugh, model for end-stage liver disease (MELD), and ALBI scores. We performed receiver operating characteristic curve (ROC) analyses to assess the in-hospital death. We calculated the area under the ROC curve (AUC).

Results

In the overall analysis, all of the three scores can significantly assess the in-hospital death (Child-Pugh score AUC =0.873, 95% CI: 0.797–0.950, P=0.000; MELD score AUC =0.860, 95% CI: 0.775–0.945, P=0.043; ALBI score AUC =0.896, 95% CI: 0.827–0.965, P=0.000). In the subgroup analysis of hepatitis B virus, (Child-Pugh score AUC =0.844, 95% CI: 0.669–1, P<0.045; ALBI score AUC =0.979, 95% CI: 0.918–1, P=0.01) MELD score (AUC=0.896, 95% CI: 0.750–1, P=0.034). In the subgroup analysis of alcohol abuse, (Child-Pugh score AUC =0.865, 95% CI: 0.637–1, P<0.03; MELD score AUC =0.885, 95% CI: 0.712–1, P=0.029), ALBI score (AUC =0.904, 95% CI: 0.739–1, P=0.04).

Conclusions

ALBI score might be an alternative index for assessing the in-hospital death in patients with liver cirrhosis.

Keywords: Child-Pugh, model for end-stage liver disease (MELD), albumin-to-bilirubin (ALBI), liver cirrhosis, prognosis

القسم النظري

تعريف التشمع Cirrhosis: (١)

التشمع هو مرحلة متأخرة من التليف الكبدي المزمن المترقي تتميز هذه المرحلة بتشوه وتخرّب بنية النسيج الكبدي وتشكل عقيدات التجدد .وهو المرحلة الانتهازية لطيف واسع من الأمراض الكبدية الالتهابية ,الاستقلابية, السمية والاحتقانية, تؤدي هذه الأمراض نسيجياً إلى تشكل أشرطة ليفية تحيط بعقيدات من خلايا متجددة, مما يخرب البنية الفصيصة الطبيعية و يسبب تشويه التشريح الطبيعي للأوعية و دوران الأوعية الصغيرة , حيث تفقد الخلايا اتصالاتها الدموية و الصفراوية الطبيعية , كما أن اضطراب التمايز والتنظيم الخلوي أثناء تشكل الخلايا الكبدية قد يؤدي إلى كارسينوما الخلية الكبدية حيث يحدث زيادة عدد نوى الخلايا و تغير حجم النواة أثناء نمو الخلايا.

و إن الأعراض والعلامات السريرية والاختلالات الناتجة عن التشمع تعزى إلى فرط توتر وريد الباب و سوء وظيفة الخلية الكبدية كما أنها تترافق مع إمراضية ووفيات عالية ويكون زرع الكبد هو الخيار العلاجي الوحيد.

و يعتبر التشمع السبب الثاني عشر للوفاة في الولايات المتحدة , و ينتشر عالمياً بنسبة ٤.٥ % - ٩.٥ % (2)

الآليات الفيزيولوجية المرضية في تطور التشمع :

✚ موت الخلايا الكبدية و فقدان البرانشيم الكبدي .

✚ التليف .

✚ تغيرات في نمو الخلايا (تضخم و تجدد) .

✚ تبدلات في الأوعية الدموية و الدوران الدموي .

و يمكن أن يكون حجم الكبد طبيعى أو متضخم أو ضامر , و قد يكون من النمط الضخامي الضموري (تناوب مناطق من فرط التصنع و الضمور) .

تصنيف التشمع اعتماداً على حجم عقيدات التجدد: (١٠)

• تشمع كبير العقيدات Macronodular Cirrhosis :

عندما تكون العقيدات التجددية أكبر من ٣ مم.

• تشمع صغير العقيدات Micronodular Cirrhosis :

عندما تكون العقيدات التجددية أصغر من ٣ مم.

• تشمع مختلط العقيدات Mixed-nodular Cirrhosis :

يشاهد في آن واحد عقيدات تجددية أكبر وأصغر من ٣ مم وبنسبة

متعادلة.

أسباب التشمع :

هناك العديد من الأمراض الكبدية المزمنة التي تؤدي إلى التشمع إما بآلية التهابية أو ركودية , ولمعرفة سبب التشمع يجب الاعتماد على القصة المرضية والفحص السريري والاختبارات المصلية وقد تلزم الخزعة ببعض الحالات.

تتضمن أشيع أسباب التشمع :

- ❖ التهابات الكبد الفيروسية المزمنة B , C .
- ❖ التهابات الكبد الكحولية .
- ❖ NAFLD (None Alcoholic Fatty Liver Disease) .
- ❖ الداء الصباغي الدموي الوراثي (الهيموكروماتوز) .

الأسباب الأقل شيوعاً :

- التهاب الكبد المناعي الذاتي
- الالتهاب الصفراوي البدئي
- التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي و الثانوي
- الأسباب الدوائية مثل (MTX, Isoniazid , amiodaron, a methyl dopa)

داء ويلسون

عوز إفا ١ انتي تريبيسين

أمراض تخزين الغليكوجين

التيروزيينيميا

عيوب حلقة البولة

الداء الليفي الكيسي

الداء الزلاقي

التهاب الكبد الحبيبيومي

تليف بابي مجهول السبب

الأخماج مثل (Syphilis, Brucellosis, Echinococosis)

الاحتقانات الكبدية الوعائية كقصور القلب الأيمن و التهاب التامور العاصر و خثار الأوردة
فوق الكبد (متلازمة بودكياري) و متلازمة الداء المسد الوريدي .
توسع الشعريات النزفي الوراثي

التهاب الكبد الفيروسي C: C (HCV) (١٣-١٤)

يحدث الإزمان في ٦٥-٨٠% من الحالات.

تتضمن الاختبارات Anti HCV ,PCR (RNA)HCV ويجب إجراء اختبار سنوي لدى مرضى

HIV و لدى متعاطي المخدرات الوريدية ومثليي الجنس و الأشخاص الذين لديهم شركاء
جنسيين متعددين.

ويجب تحديد PCR و التتميط الجيني قبل البدء بالعلاج , و ينصح بتجنب تعاطي الكحول و
إعطاء لقاح التهاب الكبد A, B

التهاب الكبد الفيروسي B : B (HBV) (١٥-١٦)

يحدث الإزمان عند ٨٠-٩٠% من الرضع المصابين خلال السنة الأولى من العمر ,
وعند ٣٠ - ٥٠% من الأطفال المصابين قبل سن ٦ سنوات وعند أقل من ٥% من البالغين .
و إن ٢٠ - ٣٠% من البالغين المصابين المقبولين بالمشفى لديهم تليف الكبد و / أو سرطان
الكبد .

يعتمد التشخيص على وجود المستضد السطحي لأكثر من ستة أشهر بعد التعرض للفيروس و
يتم تحديد الحاجة للعلاج بالاعتماد على نتيجة تحليل HBV (DNA) PCR و HbeAg.

يمكن أن يبطئ العلاج من تطور تليف الكبد ، ويقلل من الإصابة بسرطان الكبد ويحسن البقيا
على المدى البعيد .

توصي منظمة الصحة العالمية باستخدام العلاجات الفموية - تينوفوفير أو إنتيكافير - كأكثر
الأدوية فعالية لقمع فيروس التهاب الكبد B.

داء الكبد التشحمي غير الكحولي : Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) (١٨-١٧)

انتشاره واسع في كامل أنحاء العالم و يصيب كافة الأعمار و يرتبط بالمتلازمة الاستقلابية (عدم تحمل السكر، ارتفاع شحوم الدم، البدانة المركزية و ارتفاع ضغط الدم).

يحدث تشحم في أكثر من ٥% من الخلايا الكبدية و العتبة المحددة لتعاطي الكحول للتمييز بينه و بين الداء الكبدي الكحولي هي للرجال ٣٠ غرام يومياً و للنساء ٢٠ غرام يومياً .

يفيد الإيكو في التشخيص و خاصة في حال BMI أقل من ٤٠ كغ / م^٢ و لا بد من إعادة الإيكو كل ثلاث سنوات للأطفال الذين يعانون من متلازمة استقلابية و لمرضى الداء السكري من النمط الثاني.

من الإجراءات غير الغازية لتحديد وجود التليف مشعر FIB4 ومشعر NFS و تصوير الالاستوغرافي، و تجرى الخزعة بحال الاختبارات غير الغازية لم تكن حاسمة ، و تعاد كل ٥ سنوات ، علماً أن الموجودات النسيجية لايمكنها أن تميز بين الداء الكبدي التشحمي غير الكحولي NAFLD وبين الداء الكبدي الكحولي.

العلاج:

النشاط الفيزيائي بالإضافة إلى الحماية الغذائية ١٢٠٠-١٦٠٠ كيلو كالوري باليوم ، بحيث يكون كمية الدسم قل من ٣٠% و كمية الكربوهيدرات أقل من ٥٠% بهدف تحقيق نقص بالوزن ١٠%

يعطى فيتامين E بجرعة ٨٠٠ وحدة دولية يومياً بحال عدم وجود داء سكري لدى المريض، و يعطى بيوغليتازون بجرعة ٣٠ مغ يومياً ، و تجرى جراحة البدانة لدى المرضى الذين لديهم BMI أكبر من ٣٢.٥ كغ / م^٢ بحال عدم الاستجابة لتعديل نمط الحياة و العلاج الدوائي في إنقاص الوزن .

التهاب الكبد المناعي الذاتي: Autoimmune Hepatitis (٢٢-٢١)

يصيب جميع الأعمار و جميع المجموعات العرقية و قد يترافق مع أمراض مناعة ذاتية أخرى يوجد نمطان لالتهاب الكبد المناعي الذاتي:

النمط الأول يتميز بإيجابية الأضداد ANA, ASMA, ANCA, Anti-actin

النمط الثاني يتميز بإيجابية الأضداد Anti LC1, Anti ALKM1

نسيجياً : يوجد التهاب كبد بيني مع احتمال وجود ارتشاح بالخلايا البلازمية و قد يترافق مع أذية الطرق الصفراوية بحال وجود متلازمة التراكم (ترافق التهاب الكبد المناعي الذاتي مع الالتهاب الصفراوي البدئي أو مع التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي) يتم تحديد المرضى الذين بحاجة إلى علاج بناءً على الأعراض السريرية و التحاليل المخبرية و نتيجة

الخزعة ويعتمد العلاج على البريدنيزولون و مثبطات المناعة (الأزاثيوبرين) ويمكن إيقاف العلاج والبدء بالمراقبة بعد هجوع المرض (سريريا و مخبرياً ونسجياً).

يجب التحري عن فيروس التهاب الكبد ب قبل البدء بالعلاج بمثبطات المناعة وذلك بإجراء تحليل HbsAg, Anti HBC total .

التهاب الطرق الصفراوية المصلب_ البدئي Primary Sclerosing Cholangitis (PSC): (٢٠)

اضطراب ركودي صفراوي مع وجود تضيقات و تليف بالطرق الصفراوية داخل و خارج الكبد ويصيب الأعمار بين ال ٣٠-٤٠ سنة ، ونسبة الذكور إلى الإناث ٢: ١ و ان التعب والحكة من أكثر أعراض المرض شيوعاً و قد يراجع المرضى بأعراض التهاب الطرق الصفراوية الصاعد(الترفع الحروري و اليرقان و الألم بالربع العلوي الأيمن للبطن)

يترافق بشكل شائع مع الداء المعوي الالتهابي (معدل ترافقه مع التهاب الكولون القرصي إلى داء كرون ٦ إلى ١) و يترافق مع زيادة خطر كارسينوما الطرق الصفراوية و سرطان الخلية الكبدية و سرطان المرارة وسرطان الكولون و المستقيم .

يعتمد التشخيص النهائي إلى حد كبير على تصوير (MRCP) وفي حالات قليلة على الخزعة . تقتصر العلاجات الطبية على العلاج العرضي للحكة مثل مضادات الهيستامين , الكوليسترامين, ريفامبيسين , نالتريكسون وسيرترالين في حين يجرى العلاج بالتوسيع أثناء ERCP عند وجود تضيقات مسيطرة.

يجرى زرع الكبد بحال وجود تشمع غير معاوض $MELD > 14$ و عندما تكون الحكة غير مستجيبة على العلاج و عند وجود التهاب الطرق الصفراوية الصاعد المتكرر.

و يحدث النكس بعد الزرع بنسبة ٢٠ %.

الهيموكروماتوز الوراثي: Hereditary Hemochromatosis (٢٣-٢٤)

مرض وراثي ناتج عن طفرة متماثلة اللواقح C282Y أو متغايرة اللواقح C282Y / H63D , و يجب فحص أفراد الأسرة ولا سيما أقارب الدرجة الأولى .

يشك به عند وجود قصة عائلية للتشمع , تصبغات جلدية , داء سكري , نقرس كاذب و اعتلال عضلة قلبية , يؤدي إلى زيادة امتصاص الحديد من الأمعاء و ارتفاع نسبة إشباع الترانسفيرين $< ٤٥\%$, وارتفاع الفيريتين , و إن ارتفاع الفيريتين ليس نوعي للهيموكروماتوز فقد يوجد في أمراض كبدية أخرى مثل داء الكبد التشحمي غير الكحولي و الداء الكبدي الكحولي.

نسجياً يوجد زيادة في مخزون الحديد في الكبد , حيث يكون مشعر الحديد الكبدي أكبر من ١.٩ , و يحسب بتركيز الحديد الكبدي بالميكرومول لكل غرام من الوزن الجاف مقسم على عمر المريض بالسنوات .

و يكون خطر حدوث التشمع منخفض عندما يكون الفيريتين أقل من ١٠٠٠ مكغ/ل .

العلاج يكون بالفصادة المتكررة و يحتفظ بالعلاج بخالبات الحديد للحالات التي لم يحدث فيها تحسن على الفصادة أو حالات عدم تحملها أو بحال وجود ضرر ناتج عن الفصادة كمرضى فقر الدم الشديد أو قصور القلب الاحتقاني .

داء ويلسون Wilson Disease : (٢٥)

مرض عائلي يصيب عادة الأعمار الباكرة (الأصغر من ٤٠ سنة) وقد يكون لدى المرضى أعراض عصبية و نفسية و فقر دم انحلالي و إصابة بالقرنية بالإضافة الى المرض الكبدي .
مخبرياً : يكون السيرولوبلاسمين منخفض لدى ٩٥% من المرضى مع وجود ارتفاع نحاس بول ٢٤ ساعة .
نسيجياً : زيادة تركيز النحاس وقد يتواجد أنماط نسيجية متعددة مثل التشحم والتهاب كبد تشحمي و التهاب كبد مزمن و تشمع .
العلاج : خالبات النحاس (البنسلامين و الترنتينين) ومثبط امتصاص النحاس (الزنك) .

عوز الفا ١ أنتي تريبتسين Alpha 1-antitrypsin deficiency :

يوجد قصة عائلية و قد يترافق مع المرض الرئوي الساد المزمن و يعتمد التشخيص على نمط ألفا ١ أنتي تريبتسين الظاهري أو الجيني .
نسيجياً يوجد الخلايا المحبة للحمض ايجابية PAS و كريات مقاومة على دياستاز و ذلك في الشبكة البطانية للخلايا الكبدية حول البابية.

الالتهاب الصفراوي البدئي Primary Biliary Cholangitis : (١٩)

هو مرض مناعي ذاتي مزمن ركودي صفراوي و أكثر شيوعاً لدى النساء في العقد الخامس أو السادس من العمر وكان يدعى سابقاً "التشمع الصفراوي البدئي" لكن بالتشخيص والعلاج المبكر لا يتطور المرض الى التشمع في العديد من المرضى .

يحدث تدمير التهابي بوساطة الخلايا التائية للقنوات الصفراوية داخل الكبد مؤدياً إلى تسرب الصفراء من خلال القنوات الصفراوية في الكبد يؤدي الى أذية الخلية الكبدية والنخر.

تشمل الأعراض الحكة و التعب العام و اليرقان بالإضافة إلى أعراض الأمراض المناعية الذاتية المرافقة للمرض مثل داء جوغر و داء صلابة الجلد الجهازى أو قد يكون لا عرضي في بداية الإصابة.

يتميز بارتفاع أرقام الفوسفاتاز القلوية و بوجود أضداد الميتوكوندريا AMA و زيادة تركيز الغلوبين المناعي IgM.

اختلاطات PBC : ارتفاع شحوم الدم , أمراض العظام الاستقلابية ، قلة الكريات ، اعتلال الأعصاب المحيطية ، التهاب الأوعية الدموية ، ظاهرة رينو و نقص الفيتامينات المنحلة بالدم

(K, E D,A) و متلازمة سيكا (جفاف العين ، وجفاف الفم ، وجفاف المهبل / عسر الجماع)
العلاج :

UDCA 13-15 مغ /كغ باليوم ومتابعة التحسن على العلاج يعتمد على مراقبة أرقام البيليروبين و الفوسفاتاز القلوية ALP و إن استمرار ارتفاع ALP و البيليروبين بعد ١٢ شهرا من العلاج بـ UDCA يدل على عدم الاستجابة للعلاج و أيضا فإن تطور المرض نحو التليف دليل على عدم الاستجابة على العلاج.

الداء الكبدي الكحولي: (١١-١٢)

الإصابة الكبدية المسببة بتعاطي الكحول تتراوح بين تشحم كبدي كحولي و التهاب كبد كحولي و تشمع كحولي و تطور هذه الأمراض يعتمد على الاستمرار بتعاطي الكحول وعلى عوامل جينية ووجود أمراض كبدية مرافقة.

المستويات الآمنة من الكحول :

بدون وجود مرض كبدي للرجال ٢ مشروب معياري و للنساء مشروب معياري واحد
بوجود مرض كبدي كحولي أو أي مرض كبدي آخر لا يوجد مستويات آمنة من الكحول و يجب التوقف نهائيا عن تعاطي الكحول.

يتطلب حدوث أذية كبد متقدمة مستوى من استهلاك الكحول يقدر ب ٦٠-٨٠ غرام يوميا للرجال نصف الكمية للنساء لعدة سنوات من تعاطي الكحول.

مخبرياً :

ارتفاع ناقلات الأمين لكن تبقى أقل من ٣٠٠ وحدة دولية / ل و يكون AST أكثر من ALT بضعفين أو أكثر .

نسيجياً لا يمكن تمييزه عن داء الكبد التشحمي غير الكحولي ويتم التمييز بينهما بالقصة السريرية.

الأعراض السريرية لدى مرضى التشمع:

التشمع المعاوض:

معظم المرضى لا عرضيين و تكون الأعراض غير نوعية مثل فقدان الشهية وفقدان الوزن والضعف والتعب و عدم الارتياح في الربع العلوي الأيمن للبطن.

التشمع غير المعاوض:

اليرقان والحكة و الحبن و الوذمات المحيطة وأعراض الاعتلال الدماغي الكبدي كالتخليط الدهني و اضطرابات النوم وأعراض النزف الهضمي العلوي كالإقياء المدمى و التغوط الزفطي.

قد يصاب الرجال بالضعف الجنسي والعقم بسبب قمع وظيفة ما تحت المهاد أو الغدة النخامية و الآثار السامة للكحول أو الحديد وعند النساء تعتبر اضطرابات الإباضة شائعة ، و تتظاهر بانقطاع الطمث أو النزيف.

نتائج الفحص السريري:

فرط الحركية الدورانية: تسرع النبض وانخفاض التوتر الشرياني.

الفحص العصبي : الرجفان الخافق و هو رعاش في اليد عند بسط المعصم ثنائي الجانب غير متناظر و غير منتظم و يكون فقد المقوية سريع و عودة المقوية بطيء.

فحص الرأس :

- رائحة النتن الكبدي الناتجة عن زيادة تركيز ثنائي ميثيل السولفيد بالأمعاء بسبب التحويلات البابية الجهازية الشديدة.

- اليرقان و هو تلون الجلد والأغشية المخاطية باللون الأصفر و ينتج عن زيادة البيليروبين في الدم و يمكن اكتشافه سريرياً عندما يصل مستوى البيليروبين إلى ٢ الى ٣ مغ / دل.

- ضخامة الغدة النكفية يظهر خاصة عند مرضى التشمع الكحولي.

فحص الصدر :

- التثدي وعلامات التأنيث مثل فقدان شعر الصدر أو الإبطين.

- العنكبوت الوعائي وهو شرين متوسع مركزي يتوضع تحت الجلد له تقرعات جانبية سببه فرط الاستروجين الناتج عن قصور الكبد في استقلابه , يتوضع في أماكن تصريف الأجوف العلوي فقط.

فحص البطن :

- الحبن.

-ضخامة الطحال و ضخامة الكبد.

- علامة رأس الميدوسا (حيث يتحول الدم الوارد عبر الدوران البابي الى الوريد السري و الذي يكون مغلق بالحالة الطبيعي و بالنهاية إلى أوردة جدار البطن التي تظهر متشعبة من السرة).

فحص اليدين و الأظافر : الحمامي الراحية , تبقرط الأصابع , الأظافر البيضاء و تقفع دوبيتران حيث يحدث تليف في اللفافة الراحية يسبب تحدد بسط الأصابع.

فحص الأطراف السفلية : وذمات محيطية , حمامى قاصية.

- و بفحص الخصيتين قد يشاهد ضمور بالخصيتين.

الموجودات المخبرية لدى مرضى التشمع :

ناقلات الأمين AST,ALT^(٣)

ناقلات الأمين الطبيعية لا تنفي وجود التشمع وعادة ترتفع بشكل طفيف ومع ترقى المرض يصبح $AST/ALT > 1$.

الفوسفاتاز القلوية ALP

ترتفع أكثر من ثلاث أضعاف في الأمراض الركودية كالتهاب الصفراوي البدئي و التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي .

الغاما غلوتاميل ترانسبيتيداز GGT :

تترافق مع ارتفاع الفوسفاتاز القلوية و ترتفع أيضا في الداء الكبدي الكحولي.

البيليروبين الكلي والمباشر وغير المباشر:^(٤)

قد يكون طبيعي في التشمع المعاوز و يلاحظ ارتفاعه مع ترقى المرض.

الألبومين Alb :

يتم تركيبه في الكبد و يتراجع مستواه في المصل بسبب تراجع الوظيفة التركيبية للكبد و انخفاضه غير نوعي للتشمع حيث يشاهد في المتلازمة النفروزية و قصور القلب الاحتقاني و اعتلال الأمعاء المضيع للبروتين وسوء التغذية .

زمن البروترومبين:

يتناول زمن البروترومبين بسبب نقص تركيب عوامل التخثر في الكبد المتشمع.

الغلوبيينات المناعية:

في التهاب الكبد المناعي الذاتي يرتفع IgG.

في الداء الكبدي الكحولي يرتفع IgA.

في التشمع الصفراوي البدئي يرتفع IgM.

نقص الصوديوم :

شائع لدى مرضى التشمع مع حبن و مرتبط بعدم القدرة على طرح الماء الحر و يحدث بسبب المستويات العالية للهرمون المضاد للإبالة .

فقر الدم:

بسبب النزف الهضمي الحاد و المزمن ,فرط الطحالية ,الانحلال ,السمية الكحولية المباشرة ,المرض المزمن و تثبيط نقي الدم .

نقص الصفائح:

بسبب ضخامة الطحال و نقص إنتاج الصفائح من النقي الناتج عن السموم .

نقص الكريات البيض و نقص العدلات:

بسبب فرط الطحالية.

المتلازمة النزفية:

يحدث نقص تصنيع عوامل التخثر الثاني و الخامس و السابع و العاشر و نقص الفيبرينوجين.

التصوير بالأمواج فوق الصوتية :^(٦)

يستخدم بشكل روتيني أثناء تقييم التشمع , من الممكن مشاهدة العقيدات و قد تكون حواف الكبد غير منتظمة وقد يبدو زائد الصدى و غير متجانس , بالنسبة للحجم قد يكون صغيراً أو متضخماً , و قد نجد ضمور في الفص الأيمن مع تضخم بالفص الأيسر و الفص المدنب , ويفيد أيضاً في تحديد قطر وريد الباب ووجود دوران جانبي و ضخامة الطحال والحن و خثار الوريد البابي وأيضاً يفيد في تحري وجود HCC .

الطبقي المحوري:

لا يستخدم روتينياً و يعطي نفس معلومات الإيكو.

التصوير بالرنين المغناطيسي: ^(٧)

يكشف عن الحمل الزائد للحديد في الكبد و يعتبر أكثر حساسية من الايكو لتشخيص اختلالات التشمع مثل خثار وريد الباب حيث يحدد كمية و اتجاه تدفق الدم في وريد الباب .

الدراسة الوضائية :

نادراً ما تستخدم و إنّ الحساسية و النوعية لتشخيص التشمع غير محددة و نلاحظ وجود عدم تجانس في قطب المادة المشعة 99 mtc في الكبد المتشمع مع زيادة القبط في الطحال و نقي العظام.

الإيلاستوغرافي Transiet elastographg :

يستخدم بشكل واسع لتحديد درجة التليف و يحدد مرونة الكبد بوحدة القياس الكيلوباسكال مع حساسية ٨١ % و نوعية ٨٨ % لتحديد التليف في الكبد , و يكون أقل مصداقية عند مرضى البدانة و الحبن و المرضى الكحوليين و مرضى الانسداد الصفراوي خارج الكبد , و بحال أجري أثناء التهاب الكبد الحاد ممكن أن يعطي قيم مرتفعة خاطئة .

لدى مرضى التهاب الكبد المزمن C يعتبر الرقم < 12.5 كيلوباسكال موجه للتشمع (حساسية ٨٧% و نوعية ٩١%).

لدى مرضى التهاب الكبد المزمن B يعتبر الرقم $9 < 12$ كيلوباسكال موجه للتشمع (حساسية ٨٣% و نوعية ٧٨%).

لدى مرضى التشحم الكبدي يعتبر رقم $10.3 <$ كيلوباسكال يدل على عدم وجود تشمع (حساسية ٩٨.٥%) وقيمة $10.3 >$ كيلوباسكال قيمة موجهة لوجود التشمع (حساسية ٥٦%).

خزعة الكبد:

المعيار الذهبي لتشخيص التشمع هو خزعة الكبد ومع ذلك ليست ضرورية إذا كانت الموجودات السريرية و المخبرية و الشعاعية مشخصة و كانت نتائج الخزعة لن تغير من تدبير المريض وتؤخذ الخزعة إما عن طريق الجلد أو عن طريق الوريد الوداجي أو عبر تنظير البطن و حساسية الخزعة في تشخيص التشمع ٨٠-١٠٠% حسب الطريقة المستخدمة و عدد العينات المأخوذة و حجمها.

بالإضافة إلى إثبات وجود تليف الكبد و عقيدات التجدد، يمكن أن تشير خزعة الكبد في بعض الأحيان إلى السبب.

في التهاب الكبد الفيروسي المزمن B يوجد خلايا الزجاج المغشى و تكون هذه الخلايا إيجابية للمستضد السطحي HBsAg بالتلوين المناعي.

في التهاب الكبد الفيروسي المزمن C نشاهد التهاب كبد بابي بالخلايا اللمفاوية مع جريبات لمفاوية و تشحم خفيف.

في الداء الكبدي الكحولي و NASH نشاهد تنكس دهني و مع تطور التليف لا نشاهد التشحم و تكون الخلايا الكبدية منتفخة و متنخرة و نشاهد أجسام مالوري مع ارتشاح بالعدلات و يبدأ التليف حول مركزي و يعطي منظر سلك الدجاج .

في التهاب الكبد المناعي الذاتي يوجد التهاب بيني مع أو بدون وجود خلايا بلازمية.

في الهيموكروماتوز يتوضع الحديد بالخلايا حول البابية و ماكروفاغ الكبدية و الخلايا المبطننة للأقنية الصفراوية و إن الحمل الزائد للحديد لا يقتصر على الهيموكروماتوز إنما يتواجد في معظم الأمراض الكبدية عدا الالتهاب الصفراوي البدئي.

في داء ويلسون يوجد تشحم بالإضافة إلى أجسام مالوري مع ترسب النحاس في الخلايا الكبدية و أيضا نشاهد ترسب النحاس في التشمع الصفراوي وفي أي انسداد صفراوي طويل الأمد.

في عوز الفا ١ انتي تريبيين يوجد كريات داخل الهيولى إيجابية pas مقاومة للدياستاز

و في الالتهاب الصفراوي البدئي يوجد أذية بالأقنية الصفراوية.

في إعاقة العود الوريدي للكبد نشاهد تليف حول الأوردة و توسع أشباه الجيوب بالمنطقة ٣ و فرط تصنع عقدي تجدد.

سير التشمع:

1-مرحلة التشمع المعاوض :

تشمل نسبة ٤١% من المرضى يمكن لهذه المرحلة أن تستمر من عدة أشهر حتى عدة سنوات منذ بدء التشمع و خلال هذه المرحلة يتم اكتشاف حالة التشمع صدفة نتيجة لفحص السريري الروتيني أو الاستشارة الطبية لسبب مرضي مختلف .

2-مرحلة انكسار المعاوضة:

يكتشف التشمع في هذه المرحلة بسبب أعراضه أو أحد اختلاطاته.

اختلاطات التشمع:

فرط توتر وريد الباب :

هو ارتفاع توتر وريد الباب أكثر من ١٥ ملم زئبقي و يكون هناك ارتفاع في ممال الضغط بين الجملة البابية و الجملة الجهازية (الأجوف السفلي) أكثر من ٥ ملم زئبقي.

الآلية: يحدث فرط توتر وريد الباب بسبب زيادة المقاومة لجريان الدم الوريدي نتيجة عوامل ميكانيكية لها علاقة بتخرب البنية الهندسية للكبد بالإضافة إلى الزيادة المترقية تدريجيا في حجم الصبيب الدموي الحشوي والذي يحدث نتيجة لاضطراب وظيفة عوامل هرمونية و عصبية ناتج عن التشمع والذي يؤدي إلى الزيادة الديناميكية الجهازية للدوران وحدوث التوسع الوعائي المحيطي و فرط ديناميكي في الدوران الحشوي وتوسعات وعائية حشوية و بالتالي زيادة الجريان في مستوى الشريينات الحشوية و الأوردة الحشوية مما يفاقم ارتفاع التوتر البابي الموجود أصلاً.

تظاهرات فرط توتر وريد الباب :

أولاً - الدوران الجانبي: عندما يحدث ارتفاع توتر وريد الباب يحدث انفتاح و توسع للمفاغرات بين الدوران البابي و الجهازية التي تكون بالأحوال الطبيعية مغلقة و غير وظيفية و تسبب عبور الدم الى الجملة الجهازية مباشرة دون المرور بالكبد ومناطق الدوران الجانبي هي:

- أماكن اتصال البشرة الرصفية بالبشرة الاسطوانية في الوصل المعدي المريئي (وهو الأشيع مسببا دوالي المري و دوالي قاع المعدة) و بالإضافة إلى الدوالي في المستقيم و قبة المهبل و أيضا تظهر حول فوهات المفاغرة المعوية الجلدية.

- في الوريد السري مسبباً دوران جانبي على جدار البطن (رأس الميدوسا).

- أيضا يحصل مفاغرات بين الوريد الطحالي و الوريد الكلوي الأيسر.

ثانياً - ضخامة الطحال:

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

الحنين: (٢٦)

هو تراكم شاذ للسوائل ضمن جوف البريتوان و يعتبر اختلاط لأمراض الكبد و لأمراض أخرى لا بد لحدوثه من وجود ارتفاع توتر بابي إضافة الى قصور بالخلية الكبدية و يعتبر التشمع مسؤول عن ٧٥% من حالات الحنين.

الآلية: (٢٨-٢٧)

يحدث ارتفاع الضغط السكوني في أشباه الجيوب الكبدية نتيجة التشوه في هندسة الكبد بالإضافة إلى التوسع الوعائي الحشوي و الجهازى الذي يؤدي إلى نقص امتلاء الحجرات الوعائية و تحريض لجملة الرينين -أنجيوتنسين -ألدوستيرون وتحريض الجهاز العصبي الودي و تحرر الهرمون المضاد للإبالة ADH .

بالإضافة إلى نقص تقويض الرينين بسبب قصور الخلية الكبدية يحدث بالنتيجة احتباس للماء و الصوديوم ويكون هذا الاحتباس المائي الملحي على أشده ضمن جوف البريتوان بسبب فرط التوتر البابي مما يؤدي إلى تشكل الحنين.

و أيضا فإن الاستجابة الالتهابية الجهازية تساهم في تطور الحنين حيث أن إطلاق السيتوكينات يزيد من إنتاج أوكسيد النتريت الذي يسبب زيادة في توسع الأوعية الحشوية و بالتالي تطور الحنين .

صفات سائل الحنين عند مرضى التشمع :

لونه اصفر قشي رائق قليل البروتين (البروتين الكلي أقل من ٣٠ غ)عالي المدروج أي < ١.١ملغ/١٠٠مل و تعداد الخلايا لا يتجاوز ١٠٠ خلية/مل معظمها خلايا ميزوتليالية و يكون عقيم من الجراثيم بحال عدم اختلاطه بانتان.

يجب إجراء بزل حنين تشخيصي للمرضى بحال أي حنين حديث الظهور متوسط أو كبير الحجم و أي حنين لدى المرضى المقبولين في المشفى بغض النظر عن سبب الاستشفاء وأيضا بحال الشك بوجود التهاب بريتوان عفوي.

التحاليل المجراة على سائل الحنين:

التعداد العام للخلايا مع تحديد الصيغة ، تلويين غرام، زرع و تحسس و بروتين سائل الحنين و الألبومين لحساب المدروج بالإضافة إلى دراسة خلوية لتحري وجود الخلايا الشاذة حسب التوجه السريري و بحال كان المدروج منخفض يجب إجراء تحاليل إضافية حسب التوجه السريري مثل الأميلاز ، PCR تدرن .

أعراض الحنين: كبر حجم البطن ،ألم بطني معمم ،زلة تنفسية بسبب الضغط على الحجاب الحاجز أو تسرب السائل إلى جوف الجنب ، وذمات طرفين سفليين و تشكل فتق في جدار البطن أو زيادة حجم فتق موجود سابقا .

العلاج :

تحديد الوارد من الصوديوم ٢ غرام يومياً.

استعمال المدرات :

سبيرونولاكتون و نبدأ بجرعة ١٠٠ مغ يومياً و تزداد بمقدار ١٠٠ مغ كل ٧ أيام بجرعة قصوى ٤٠٠ مغ.

فوريسيميد ٤٠ مغ و تزداد ٤٠ مغ كل ٣-٧ أيام و بحد أقصى ١٦٠ مغ.

يجب ألا يكون إنقاص الوزن أكثر من ١ كغ يومياً و يجب التقليل من إعطاء المدرات بمجرد السيطرة على الحبن إلى أقل جرعة فعالة.

- مرضى الحبن الشديد يجرى لهم بزل حجم كبير.

- الحبن المقاوم ويكون عند اتباع حمية كافية عن الصوديوم مع تلقي الجرعة العظمى المحتملة من المدرات لكن دون خسارة الوزن المطلوبة و يكون العلاج ببزل حبن كبير الكمية بشكل متكرر مع تسريب الألبومين ٨ غرام لكل لتر من الحبن و ذلك عند تفريغ أكثر من ٤-٥ لتر مع زيادة الحد من الصوديوم إلى ١ غرام يومياً و الاستمرار بإعطاء المدرات و بحال عدم تحمل البزل يمكن إجراء التحويلة البابية الجهازية عبر الوداجي TIPS عند عدم وجود مضاد استطباب ((درجة تشايلد أكثر من ١١ $INR > 2$, اعتلال دماغي كبدي درجة ثانية أو أكثر ، ارتفاع توتر رئوي معتدل أو شديد ، تخثر وريد الباب و قصور القلب الاحتقاني)).

التهاب البريتوان العفوي: (٢٩-٣٠)

وجود خمج في سائل الحبن دون وجود مصدر واضح لخمج داخل البطن قابل للعلاج الجراحي ويلعب الانتقال البكتيري من الأمعاء إلى العقد الليمفاوية المساريقية دوراً مهماً في هذه العملية .

يجب إجراء بزل الحبن التشخيصي بحال الشك (وجود حبن حديث أو حبن سابق أصبح أسوء -نزف هضمي - عدم استقرار هيموديناميكي -ارتفاع حرارة أو ارتفاع تعداد الكريات البيض - أعراض معدية أو معوية - سوء وظيفة الكبد أو الكلية- اعتلال دماغي كبدي حديث أو أصبح أسوء).

معايير التشخيص:

العدد المطلق للعدلات < ٢٥٠ كرية /مم³

زرع سائل الحبن إيجابي.

عدم وجود مصدر للخمج داخل البطن.

العلاج:

بما أن الجراثيم المسببة الأكثر شيوعاً هي سلبيات الغرام فالخط الأول بالعلاج هو الجيل الثالث من السيفالوسبورينات مثل سيفوتاكسيم ٢ غ / ٨ ساعات وريدياً لمدة ٥ أيام و تشمل الخيارات

الأخرى الأموكسيسيلين/كلافونيك أسيد يعطى وريدياً بالبداية ثم فمويًا لمدة ٥ أيام و الكينولونات مثل سيبروفلوكساسين يعطى وريدياً لمدة يومين ثم فمويًا لمدة ٥ أيام أو أوفلوكساسين فمويًا ٤٠٠ مغ مرتين باليوم لمدة ٨ أيام ومع ذلك لا ينبغي استخدام الكينولونات في المرضى الذين يتناولون هذه الأدوية للوقاية منها.

بحال عدم حدوث التحسن السريري و ارتفاع تعداد العدلات في سائل الحين مقارنة بالتعداد في بداية التشخيص أو انخفاضه بمقدار أقل من ٢٥% بعد ٤٨ ساعة من العلاج فهذا يوجه إلى وجود مقاومة للعلاج و يجب عندها تعديل العلاج بناء على نتيجة الزرع و التحسس أو إعطاء صادات واسعة الطيف و أيضا يجب نفي التهاب البريتوان الجرثومي الثانوي بهذه الحالة.

و يجب إعطاء الألبومين ١.٥ مغ/كغ باليوم الأول و ١ مغ/كغ باليوم الثالث بحال البيلروبين < ٤ مغ /دل أو الكرياتينين < ١ مغ/دل أو البولة أكبر من ٣٠ مغ/دل.

الوقاية:

بحال حدوث نزيف هضمي يعطى سفترياكسون وريدياً لمدة ٧ أيام.

و تعطى الوقاية طويلة الأمد بالصادات بحال بروتين سائل الحين > ١.٥ غ/دل و كان تصنيف تشايلد أكثر من ٩ و بيلروبين المصل أكبر من ٣ مغ/دل أو مستوى كرياتينين المصل أكبر من ١.٢ مغ /دل أو كان مستوى الصوديوم في المصل أقل من ١٣٠ ميلي مكافئ/ل.

الوقاية الثانوية بحال سوابق إصابة بالتهاب بريتوان عفوي طويلة الأمد و تكون الوقاية ب نورفلوكساسين ٤٠٠ مغ/يوم أو سيبروفلوكساسين ٥٠٠ مغ/يوم أو ليفوفلوكساسين ٢٥٠ مغ /يوم أو سلفامتوكسازول تريمتوبريم بجرعته المضاعفة مرة يومياً.

نزف الدوالي: (٣٤-٣٥)

ينتج عن إعاقة الجريان في وريد الباب.

تحدث الإعاقة إما قبل أشباه الجيوب (presinusoidal) خثار وريد الباب و التليف البابي و آفات ارتشاحية , أو بمستوى الجيوب sinusoidal كما في التشمع , أو ما بعد أشباه الجيوب postsinusoidal مثل الداء المسد للوريد ومتلازمة بودكياري.

دوالي المري:

و هي عبارة عن توسعات وريدية تتوضع أسفل المري تنشخص بإجراء تنظير هضمي علوي وبحال عدم وجود دوالي لدى مريض تشمع غير معاوض يعاد التنظير بعد ٢-٣ سنوات و بحال وجود دوالي صغيرة > ٥ ملم يعاد التنظير خلال ١-٢ سنة و بحال كانت الدوالي كبيرة < ٥ ملم أو وجود علامات حمراء يجرى ربط دواي عبر التنظير أو إعطاء حاصرات بيتا غير الانتقائية وبحال حدوث النزف يجب قبول المريض مع الإنعاش بالسوائل و إعطاء صادات و يعالج تنظيرياً بربط دوالي المري و تسريب مشتقات الفازوبريسين أو السوماتوستاتين أو مماثله الصناعي الأوكترينوتايد وبحال وجود نزف معند أو ناكس يتم اللجوء إلى المجازة بين

الدوران الجهازي و الدوران البابي بهدف إنقاص الضغط بالجملة البابية عبر قثطرة الأوردة الكبدية عن طريق الوداجي TIPS وأيضا يمكن إجراء هذه المجازة جراحياً.

دوالي المعدة:

تصنف دوالي المعدة حسب موقعها إلى:

دوالي تشكل استمرارية للمري على طول الانحناء الصغير و الكبير للمعدة تسمى دوالي مريئية معدية نمط ١ و ٢ على الترتيب.

دوالي المعدة المعزولة : في قاع المعدة , و هي أقل تواتراً من الدوالي المريئية المعدية.

و إن النزف من دوالي المعدة المعزولة يحدث بتواتر أكبر من الدوالي المري و تكون الحاجة لنقل الدم أكثر عند مرضى نزف دوالي المعدة ويعد التصليب المعالجة المختارة لدوالي قاع المعدة.

المتلازمة الكبدية الكلوية : (٣١-٣٢)

التعريف:

شكل مميز لسوء عمل الكلية في سياق الأمراض الكبدية الحادة و القصور الكبدي الحاد و التشمع.

المعايير التشخيصية للمتلازمة الكلوية الكبدية:

- تشمع مع حبن

- كرياتينين المصل < 1.5 مغ /دل مع تطور ذلك خلال أيام الى أسابيع.

- عدم التحسن بعد يومين من إيقاف المدرات و إعاضة حجم البلازما بالألبومين ١٠٠ غ يومياً.

- عدم وجود صدمة .

- عدم وجود أدوية سامة للكلية مستخدمة مؤخراً أو حالياً أو موسعات أوعية.

- غياب الداء الكلوي البرانشيمي مع عدم وجود بيلة بروتينية أكثر من ٥٠٠ ملغ يومياً أو بيلة دموية أكثر من ٥٠ كرية في الساحة عالية القوة.

- عدم وجود دليل بالأمواج فوق الصوتية على وجود اعتلال بولي انسدادى.

أنماط المتلازمة الكبدية الكلوية:

النمط الأول هو قصور كلوي مترقي بسرعة و يحدث تضاعف لرقم الكرياتينين إلى قيمة أكبر من ٢.٥ مغ/دل خلال فترة أقل من أسبوعين.

النمط الثاني يترقى القصور الكلوي بسرعة أقل و غالباً ما يتم كشفه بوجود حبن معند على المدرات.

العلاج:

للحالات الحرجة: تسريب الألبومين وريدياً بجرعة ١ غ /كغ يومياً و بجرعة قصوى ١٠٠ غرام يومياً لمدة يومين ثم جرعة ٢٥-٥٠ غرام يومياً مع تسريب نورايبيفرين بجرعة (٠.٥-٣)مغ/سا أو الفازوبريسين بهدف رفع الضغط الشرياني الوسطي بمقدار ١٠ ملم ز.

الحالات غير الحرجة: تسريب الألبومين بنفس الجرعة المذكورة مع تيرليبيرسين في حال توافره و يعطى دفش وريدي ١-٢ مغ كل ٤-٦ ساعات و بحال عدم توافره يعطى الألبومين مع ميدرودرين (٧.٥-١٥ مغ ثلاث مرات يومياً) بالإضافة إلى أوكثريوتايد (١٠٠-٢٠٠ مغ تحت الجلد ثلاث مرات يومياً).

بحال فشل المعالجة السابقة يجرى تحال دموي ريثما يتم إجراء زرع الكبد.

الاعتلال الدماغي الكبدي: (٣٦-٣٧)

يوجد مجال واسع من الشذوذات العصبية و النفسية بسبب القصور الكبدي أو الشنت البابي الجهازى و إما أن يكون الاعتلال الدماغي الكبدي صريح يمكن أن يكشف عن طريق الاختبارات السريرية بجانب السرير ،أو خفيف و لا يمكن تمييزه إلا من خلال اختبارات قياس نفسية محددة.

وإن المستويات المرتفعة من الأمونيا تلعب دوراً هاماً في السمية العصبية التي تسبب تورم الخلايا و حدوث الوذمة الدماغية و فرط توتر داخل القحف و لا ترتبط شدة الاعتلال الدماغي بمستوى الأمونيا بعد نقطة معينة و لا يستطب طلب معايرة الأمونيا للتشخيص. العوامل المسببة الأخرى: ارتفاع مستوى الحموض الصفراوية و نقص استقلاب اللاكتات و أيضاً الإجهاد التأكسدي في حالة الالتهاب الجهازى.

و يعتمد التشخيص على وجود الأعراض السريرية و نفي الأسباب الأخرى. و إن الطبقي المحوري حساسيته ضعيفة لكشف الوذمة الدماغية بينما يكشف الرنين المغناطيسي الوذمة الدماغية و يظهر ازدياد بالكثافة ثنائي الجانب و متناظر يظهر على T1 .

تصنيف درجات الاعتلال الدماغي الكبدي:

الدرجة الأولى: تغيرات في السلوك ، شواش ذهن خفيف ، اضطراب النوم.
الدرجة الثانية : وسن و تخليط ذهني معتدل مع سلوك غير ملائم.
الدرجة الثالثة : ذهول , كلام غير مترابط مع القدرة على الاستجابة للأوامر البسيطة ، نوام لكن يستجيب للمنبهات ،شواش ذهن واضح.
الدرجة الرابعة : سبات و عدم استجابة للمنبهات.
بالإضافة إلى وجود الرجفان الخافق المميز بالفحص السريري.

التدبير:

تحديد العوامل المؤهبة:

- السيطرة على النزف الهضمي بحال وجوده.
- البحث عن أي خمج وعلاجه.
- تجنب المسكنات و المركبات و المنومات.
- إصلاح الاضطرابات الشاردية و نقص السكر و الأعواز الغذائية و الحماض و القلاء.
- علاج الإمساك و الوقاية منه .
- علاج نقص الحجم داخل الأوعية و إيقاف المدرات.

العلاج:

- حمية تحديد بروتين الى (١-١.٢) غرام لكل كيلو من الوزن المثالي وأن تكون البروتينات النباتية أكثر من الحيوانية.

- اللاكتوز بجرعة ٢٥ مل (١٦.٧ مغ) شراب فموي كل ساعة إلى ساعتين حتى يصبح حركتين معويتين لبراز طري ع الأقل, أو عن طريق المستقيم كحقنة شرجية (٣٠٠ مل في ١ لتر من الماء كل ٦ إلى ٨ ساعات) بحال حدوث السبات و عدم القدرة على البلع.

جرعات الصيانة للاكتولوز : بمجرد تحقيق التأثير الأولي للاكتولوز ، يجب أن تعدل الجرعة للحفاظ على وجود ٢ إلى ٣ حركات أمعاء يوميًا.

عادةً جرعة من ١٠ إلى ٣٠ مغ (١٥ إلى ٤٥ مل) ٢ إلى ٤ مرات يوميًا تكون كافية.

الصادات: ريفاكسيمين بجرعة ٥٥٠ مرتان يوميًا ويمكن كبديل عن ريفاكسيمين استعمال نيوماييسين ١ -٤ مغ/يوم مقسمة على جرعات أو ميترونيدازول.

- يمكن إضافة L-ornithine-L-aspartate الوريدي لعلاج مرضى الاعتلال الدماغي الكبدي الذين لم يستجيبوا على العلاج ب اللاكتولوز مع الريفاكسيمين.

وبحال عدم الاستجابة تتم الإحالة لزراعة الكبد.

و إن الوقاية من الاعتلال الدماغي الكبدي المتكرر أو علاج الاعتلال الدماغي الكبدي المستمر يشمل العلاج الدوائي و تجنب العوامل المسببة.

سرطان الخلية الكبدية HCC:(٣٨-٣٩)

عوامل الخطر لحدوث سرطان الخلية الكبدية :

-التشمع بغض النظر عن سببه وتحدث حوالي ٨٠ - ٩٠ % من حالات سرطان الخلية الكبدية بوجود التشمع وإن نسبة حدوث سرطان الخلية الكبدية لدى مرضى التشمع الناتج عن التهاب الكبد المناعي الذاتي وعن داء ويلسون أقل من باقي الأسباب.

-التعرض لمركب أفلاتوكسين الفطري.

- التهاب الكبد ب.

-التأهب العائلي.

-الجنس و يكون أشيع عند الذكور من الاناث.

يجب مراقبة مرضى التشمع بإجراء تصوير بالإيكو كل ٦ أشهر مع أو بدون تحليل aFP .

التدبير:

زرع الكبد في بعض الأحيان عند تحقيق معايير ميلان ,جراحة قطع الكبد ,العلاجات الموضعية و الموضعية الناحية مثل (التخريب بالأمواج الراديوية RFA و حقن الإيثانول و التصميم الكيماوي عبر الشريانTACE و التصميم الشعاعي عبر الشريانTARE) و العلاج الجهازي بالسورافينيب.

المتلازمة الكبدية الرئوية:

يتم تعريف المتلازمة الكبدية الرئوية (HPS) بالثلاثي:

- وجود لأمراض الكبد.
- زيادة الممال السنخي الشرياني أثناء التنفس في هواء الغرفة.
- توسع الأوعية الدموية داخل الرئة.

حتى في الأشخاص الذين لا يعانون من HPS فإن نقص الأكسجة الخفيف شائع ويفترض أنه ناتج عن انصباب الجنب.

لا توجد علاجات طبية فعالة لـ HPS و تقدم زراعة الكبد الوعد الأكبر للعلاج الناجح.

ارتفاع التوتر الرئوي:

يشير إلى وجود ارتفاع ضغط الدم الرئوي في المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم البابي. وتبلغ نسبة انتشاره لدى مرض التشمع حوالي ٢% و لا يبدو أن انتشار ارتفاع ضغط الدم الرئوي أو شدته يرتبطان بدرجة ارتفاع ضغط الدم البابي.

اعتلال العضلة القلبية التشمعي:

انتشاره بين مرضى التشمع ٥٠%.

في أثناء الراحة قد يحدث زيادة في النتاج القلبي أو يبقى طبيعي و لكن الاستجابة للإجهاد الدوائي أو الفيزيولوجي أو المرضي تكون ضعيفة.

يُعتقد أنه مرتبط بكل من ارتفاع ضغط الدم البابي وتليف الكبد و يمكن أن يحدث اعتلال عضلة القلب لأي سبب من أسباب التشمع، على الرغم من أن المرضى الذين يعانون من إدمان الكحول و مرضى الهيموكروماتوز قد يكون لديهم أسباب إضافية تساهم في ضعف القلب.

خثار الوريد البابي:

يمكن أن يحدث خثار الوريد البابي لدى مرضى التشمع ويساهم في تطور ارتفاع ضغط وريد الباب و يرتبط بالإرقاء غير المتوازن والركودة الحاصلة بسبب بطء التدفق في وريد الباب غالباً ما يشتمل العلاج على مضادات التخثر، على الرغم من أن إعطاء مضادات التخثر يجب أن يأخذ بعين الاعتبار خطر تعرض المريض للنزيف ، خاصة بحال وجود دوالي المري.

إنذار التشمع: (٤٠-٤١)

مشعر: Pugh-Child

وضع أولاً عام ١٩٦٤ من قبل Child و Turcotte للتنبؤ بالخطورة الجراحية عند المرضى المرشحين للشنت البابي الجهازى جراحياً.

سابقاً تضمن هذا المشعر المتغيرات التالية : الحبن , الاعتلال الدماغي, البيليروبين الكلي بالمصل , ألبومين المصل و الحالة التغذوية.

تم تعديله عام ١٩٧٢ من قبل Pugh بإضافة INR وإزالة الحالة التغذوية من المعايير.

الحد الأدنى للنقاط ٥ , والحد الأعلى ١٥

توجد محددات لهذا المشعر , حيث يعتمد على مقاييس شخصية لتحديد الحبن و الاعتلال الدماغي الكبير فقد تختلف من فاحص إلى اخر

Category	١	٢	٣
Bilirubin (mg/dL)	< 2	2-3	> 3
Albumin (g/dL)	> 3.5	2.8-3.5	< 2.8
INR	< 1.7	1.7-2.3	> 2.3

Ascites	غائب	خفيف لمتوسط	شديد
Encephalopathy	غائب	مرحلة ١ أو ٢	مرحلة ٣ أو ٤

Class A : 5-6 نقاط

Class B: 7-9 نقاط

Class C: 10-15 نقاط

مشعر MELD (Model for End-Stage Liver Disease)

تم وضعه بداية للتنبؤ بالإندازار و الوفيات عند مرضى الشنت البابي الجهازى عبر الوداجى داخل الكبد و يعتبر المشعر المعتمد لترتيب المرضى على قائمة زرع الكبد ولا يطبق على من أعمارهم أقل من ١٢ سنة.

يتم الحصول على رقم مشعر MELD من خلال معادلة لوغار يتمية يدخل فيها: كرياتينين المصل مقدراً بالواحدة (مغ\دل) , TB مقدراً بالواحدة (مغ\دل) و INR. يتم حسابه من خلال المعادلة التالية :

$$MELD = 3.78 \times \ln[\text{serum bilirubin (mg/dL)}] + 11.2 \times \ln[INR] + 9.57 \times \ln[\text{serum creatinine (mg/dL)}] + 6.43$$

أوجد Ray Kim مشعر MELD Na يتضمن الصوديوم و يستخدم لتحديد مرضى الزرع.

مشعر ALBI:

إن مشعر الألبومين – بيليروبين هو مشعر حديث لتقييم شدة الإصابة الكبدية.

تمكن Johnson وزملاؤه مؤخراً من إثبات قدرة هذا المشعر على تحديد الإنذار لدى مرضى سرطان الخلية الكبدية.

كما أثبتت دراسات أخرى أهمية هذا المشعر للتنبؤ بالإندازار عند مرضى الالتهاب الصفراوي البدئي

و التهاب الكبد B .

إن المشعر بسيط و سهل و يعتمد على البيليروبين و الألبومين مع الاخذ بعين الاعتبار واحدة البيليروبين (μ mol / l) و واحدة الألبومين (g/l)

يتم حساب مشعر الألبومين /بيليروبين عن طريق المعادلة التالية:

$$\text{ALBI score} = (\log^{10} \text{bilirubin} \times 0.66) + (\text{albumin} \times -0.085).$$

يتم تصنيف المشعر إلى:

Grade 1: ALBI score < -2.6

Grade 2: ALBI score > -2.6 to <-1.39

Grade 3: ALBI score > -1.39

علاج التشمع :

❑ لا يوجد أي علاج دوائي يحسن من القصور في وظيفة الخلية الكبدية.

❑ علاج السبب المؤدي للتشمع.

❑ زرع الكبد

البحث العلمي

أهمية البحث وخلفيته :

يعد التشمع سبب شائع للوفيات في العالم ، وإن تقييم الإنذار لدى مرضى التشمع مهم في الممارسة السريرية ، ويعتبر مشعر Child bugh هو الأكثر استخداماً للتنبؤ بالإنذار ، ويتم تحديد درجته بناءً على درجة الحبن ودرجة الاعتلال الدماغي الكبدي بالإضافة الى أرقام البيلروبين و INR و الألبومين و إنه يعتمد على خبرة الفاحص في تحديد درجة الحبن و درجة الاعتلال الدماغي الكبدي، وأيضاً فإن مشعر MELD يعتبر وسيلة معتمدة لتقييم الإنذار ولكن الالتباس في تحديد التصنيف عند وجود اختلاطات مثل الحبن و النزف الهضمي و التهاب البريتوان العفوي والمتلازمة الرئوية الكبدية يحد من الدقة التنبؤية لمشعر MELD.

و حتى الآن يوجد الكثير من الجدل بشأن المقارنة بين مشعر Child bugh و مشعر MELD في الآونة الأخيرة تم اقتراح مشعر ALBI كنموذج جديد وبسيط ومتاح بسهولة لتقييم الإنذار لدى مرضى سرطان الخلية الكبدية و مرضى أمراض الكبد الأخرى و مرضى التشمع.

و في هذا البحث سيتم دراسة مشعر ALBI في المشفى عند مرضى التشمع و تقييم كونه مشعر بديل لتقييم الوفيات في المشفى لدى مرضى التشمع .

الفرضية البحثية :

تفترض الدراسة أن مشعر ALBI يعتبر مشعر بديل لتقييم الوفيات في المشفى لدى مرضى التشمع .

السؤال البحثي :

هل يعتبر مشعر ALBI مشعر بديل لتقييم الوفيات في المشفى لدى مرضى التشمع ؟

هدف الدراسة :

تحديد أهمية مشعر ALBI كمشعر بديل لتقييم الوفيات في المشفى لدى مرضى التشمع .

النتائج المتوقعة :

يعتبر مشعر ALBI مشعر بديل لتقييم الوفيات في المشفى لدى مرضى التشمع .

تصميم الدراسة :

نمط الدراسة: دراسة مستقبلية Prospective study .

مكان الدراسة :

مستشفى المواساة والأسد الجامعي - دمشق - الجمهورية العربية السورية .

زمن الدراسة: مدة عام واحد.

معايير الاشتمال :

جميع مرضى التشمع المقبولين في مستشفى الأسد الجامعي والمواساة بين شهر كانون الثاني ٢٠١٨ وشهر كانون الثاني ٢٠١٩ .

معايير الاستبعاد:

المرضى الذين لديهم خباثات .

المرضى الذين لم يتم لديهم إجراء كامل التحاليل المطلوبة لتحديد المشعرات

ALBI و Child bugh و MELD .

مراحل العمل :

تم اعتبار جميع مرضى التشمع الذين تم قبولهم في المشفى بين الشهر الأول ٢٠١٨ والشهر الأول ٢٠١٩ ، تم تحديد مشعر child bugh و مشعر MELD و مشعر ALBI للمرضى ، وتم تحديد الوفيات في المشفى لدى المرضى وتحديد قدرة المشعرات على التنبؤ بالإندار, ثم تم إجراء تحليل منحنى ROC ، و تم حساب المنطقة تحت المنحنى AUC ، و مقارنة معدل الوفيات داخل المشفى حسب مشعرات ال child bugh و MELD و ALBI لدى جميع مرضى التشمع , ثم مقارنة معدل الوفيات داخل المشفى حسب مشعرات ال child bugh و MELD و ALBI لدى مرضى التشمع الناتج عن التهاب الكبد المزمن B , و من ثم مقارنة مقارنة معدل الوفيات داخل المشفى حسب مشعرات ال child bugh و MELD و ALBI لدى مرضى التشمع الناتج عن مرضى الداء الكبدي الكولي .

الدراسة الإحصائية :

تم إجراء التحليل الإحصائي لبيانات الدراسة باستخدام برنامج SPSS , و تم اعتبار جميع قيم ال P valu الأقل من ٠.٠٥ ذات قيمة إحصائية , تم توصيف المتغيرات الكمية بالمتوسط الحسابي و الانحراف المعياري أو الوسيط , و تم مقارنة هذه المتغيرات بواسطة اختبار t test , أما

بالنسبة للمتغيرات الكيفية تم توصيفها بطريقة التوزيع التكراري , و تم مقارنة هذه المتغيرات بواسطة اختبار كاي مربع .

الموافقة المستنيرة:

نحن بصدد إجراء بحث علمي لإثبات أهمية مشعر ALBI كمشعر بديل لتقييم الوفيات في المستشفى لدى مرضى التشمع و ندعوك للمشاركة في هذا البحث ولك مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك لكن قبل أن تتخذ قرارك نرجو منك أن تقرأ بعناية المعلومات التالية:

سيتم الاطلاع على معلومات من ملفك الطبي من قبل الأطباء والباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم إدارة المستشفى . و لن يتم نشر أي معلومات متعلقة بك ذات طابع شخصي . وفي حال موافقتك على الاشتراك بهذه الدراسة سيتم إجراء مجموعة من التحاليل الدموية والاستقصاءات التشخيصية , علماً أن هذه التحاليل والاستقصاءات تجرى للمراجعين للمستشفى سواء كانوا مشاركين أو غير مشاركين في الدراسة وأخيراً يجب أن تعلم أن عدم موافقتك على الاشتراك في الدراسة , لن يؤثر على تشخيص مرضك خلال إقامتك في المستشفى , وسيتم اعتماد الخطة التشخيصية المتبعة تقليدياً في المستشفى .

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه وكانت لدي الفرصة لطرح الأسئلة وحصلت على إجابات مقنعة, لذلك أعلن موافقتي على الاشتراك بالدراسة.

اسم المشترك: توقيعه :

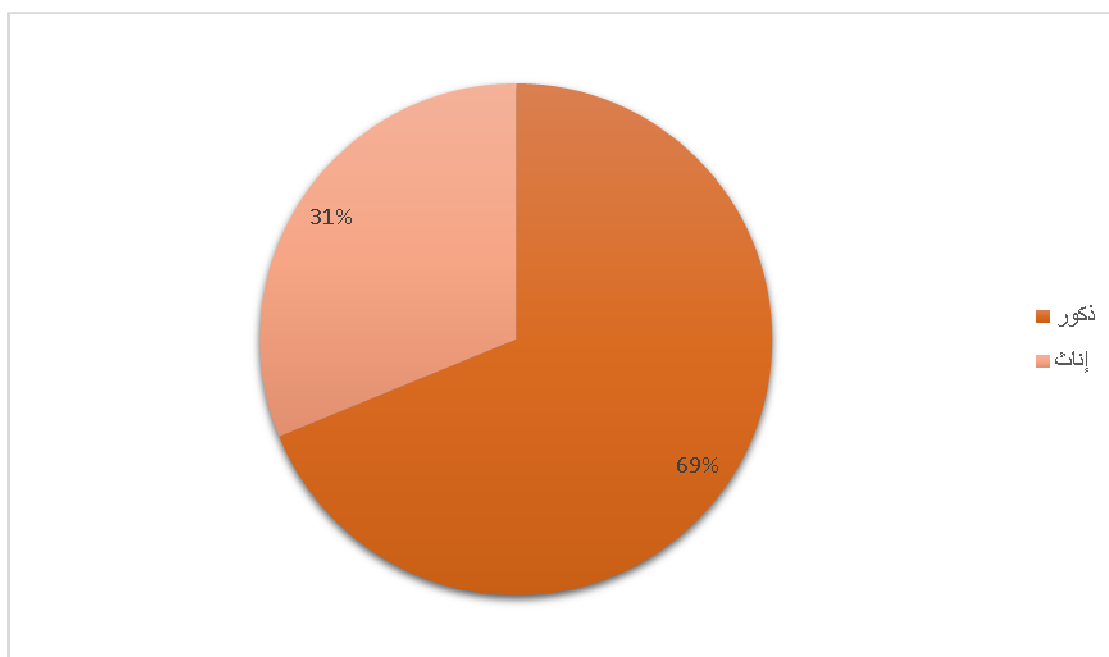
الاستبيان

تم ملء الاستبيان التالي لكل مريض:

	اسم المريض :
	عمر المريض :
	جنس المريض :
	رقم الإضبارة :
	سبب التشمع:
	سبب القبول في المشفى :
	تعداد الكريات البيض بالدم:
	تعداد الكريات الحمر بالدم:
	الخضاب:
	الصفائح:
	بيلروبين المصل الكلي:
	ألبومين المصل:
	زمن البروثرومبين و INR و PTT:
	ALT , AST :
	الكرياتينين المصل و: BUN :
	GGT , ALP :
	صوديوم وبوتاسيوم المصل:
	شدة الحبن :
	درجة الاعتلال الدماغي الكبدي:
الحصيلة	تحسن وفاة

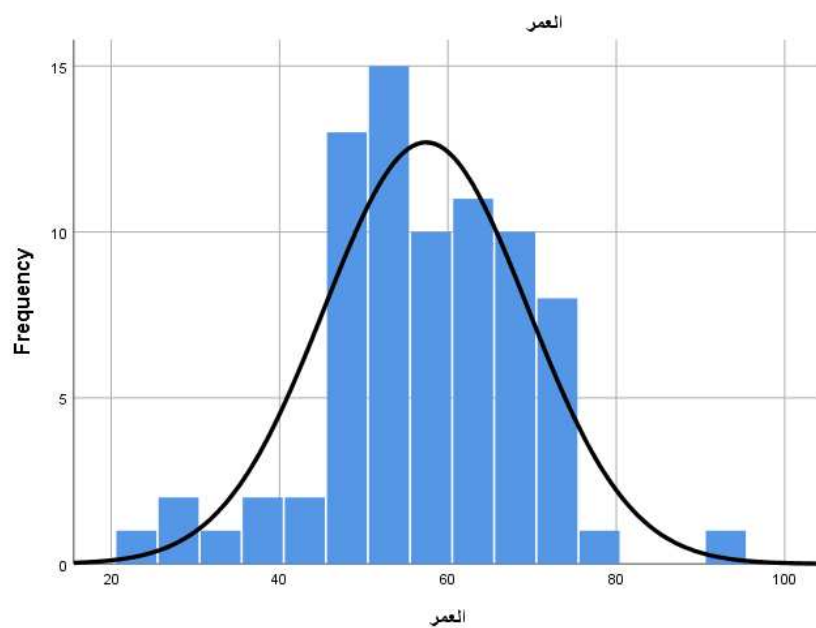
توزيع العينة حسب الجنس:

الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكور	١٠٦	٦٨.٨%
إناث	٤٨	٣١.٢%
المجموع	١٥٤	١٠٠%



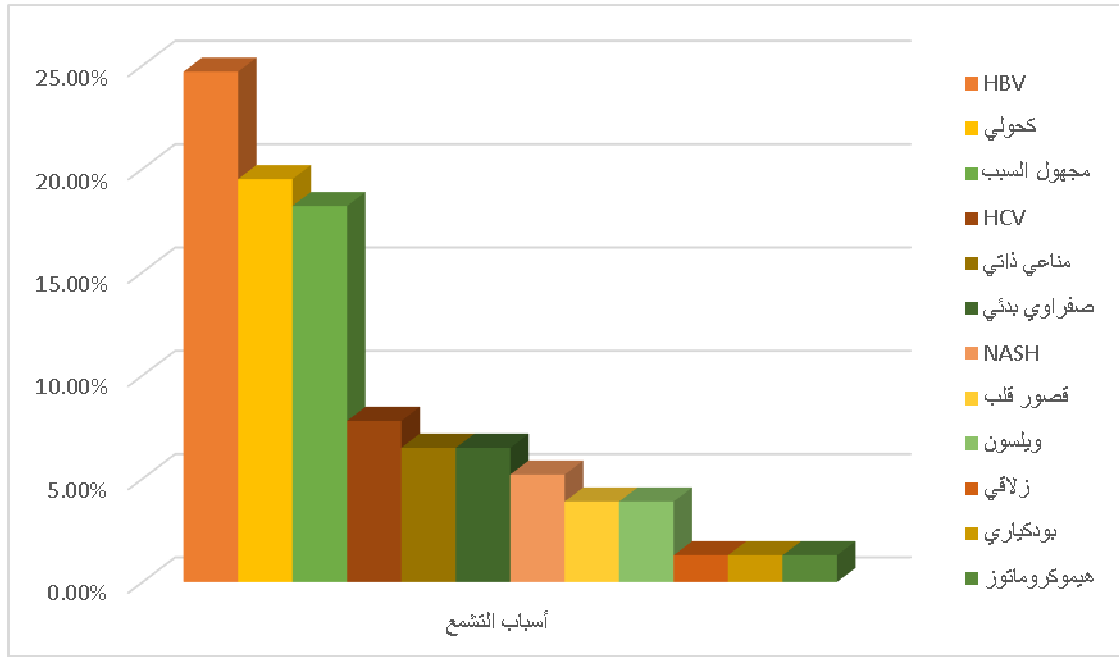
توزع العينة حسب العمر:

العمر	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة الصغرى	القيمة العليا
	٥٧ سنة	١٢.٠٩	٢٣	٩١



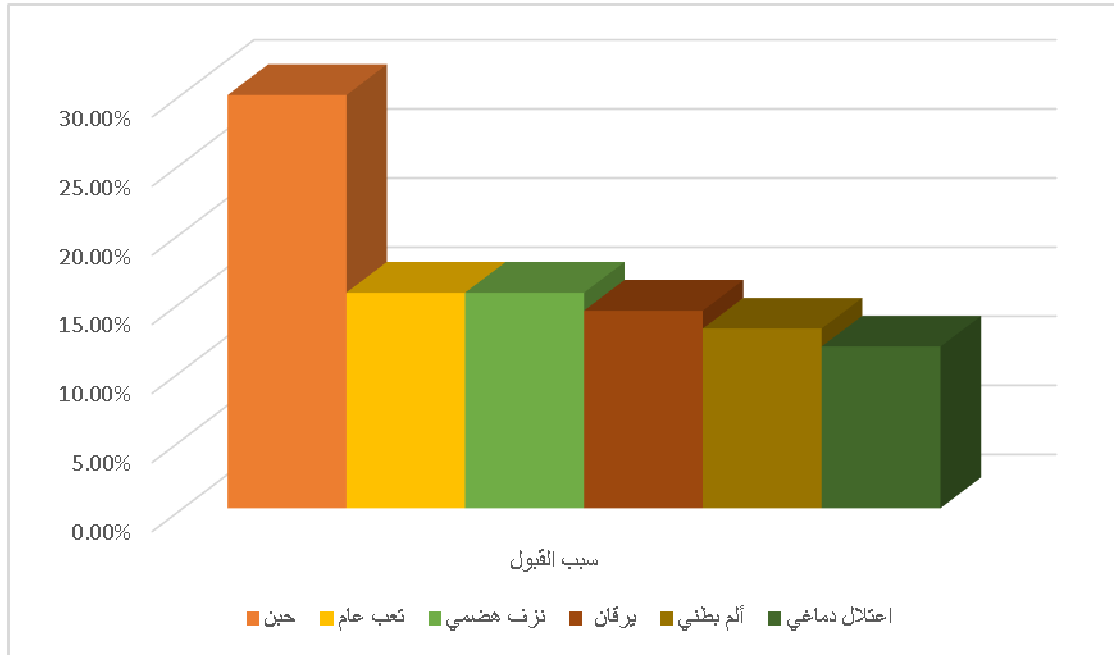
أسباب التشمع :

النسبة	العدد	السبب
%٢٤.٧	٣٨	HBV
%١٩.٥	٣٠	كحولي
%١٨.٢	٢٨	مجهول السبب
%٧.٨	١٢	HCV
%٦.٥	١٠	التهاب كبد مناعي ذاتي
%٦.٥	١٠	التهاب صفراوي بدئي
%٥.٢	٨	NASH
%٣.٩	٦	قصور قلب
%٣.٩	٦	ويلسون
%١.٣	٢	زلاقي
%١.٣	٢	بودكياري
%١.٣	٢	هيموكروماتوز



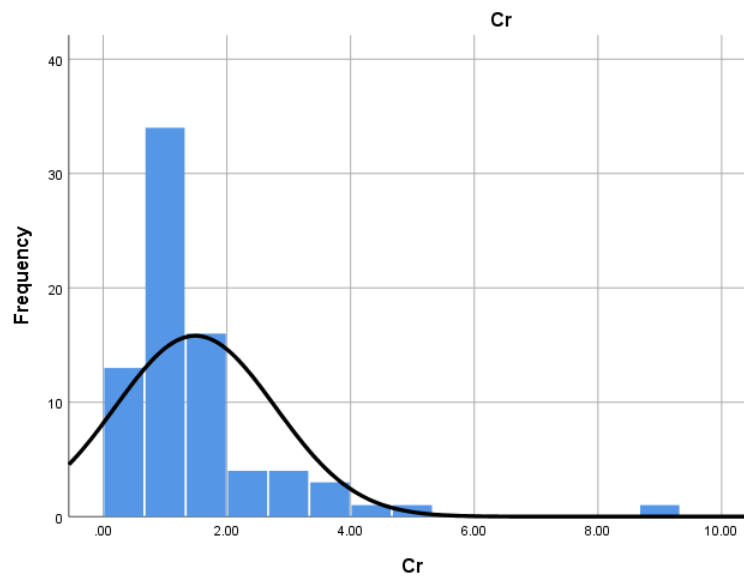
توزع العينة حسب سبب القبول:

سبب القبول	العدد	النسبة
حبن	٤٦	%29.9
تعب عام	٢٤	%١٥.٦
نزف هضمي	٢٤	%١٥.٦
يرقان	٢٢	%١٤.٣
ألم بطني	٢٠	%١٣
اعتلال دماغي	١٨	%١١.٧



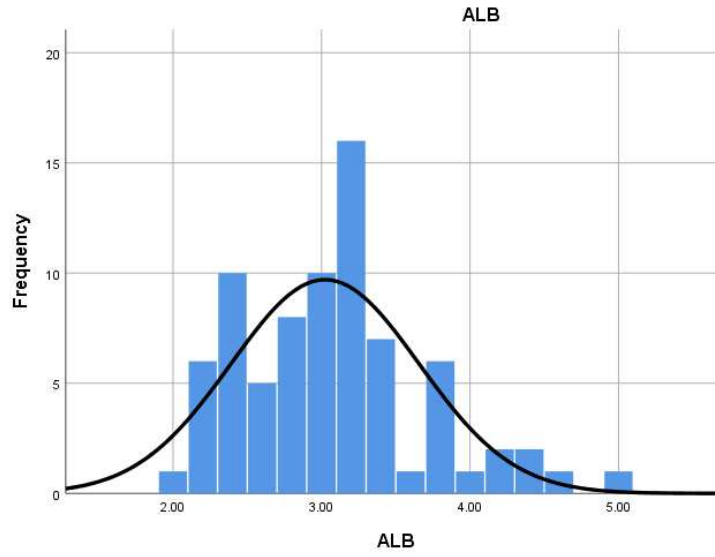
توزع العينة حسب الكريتينين:

الكريتينين	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة الصغرى	القيمة العليا
	١.٤٩	١.٢٩	٠.١٨	٩



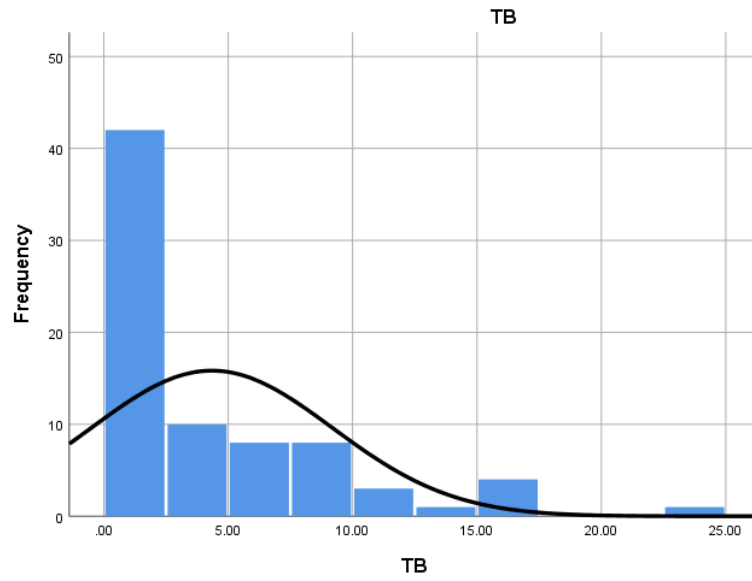
توزع العينة حسب الألبومين:

الألبومين	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة الصغرى	القيمة العليا
	٣.٠٢	٠.٦٣	٢	٤.٩



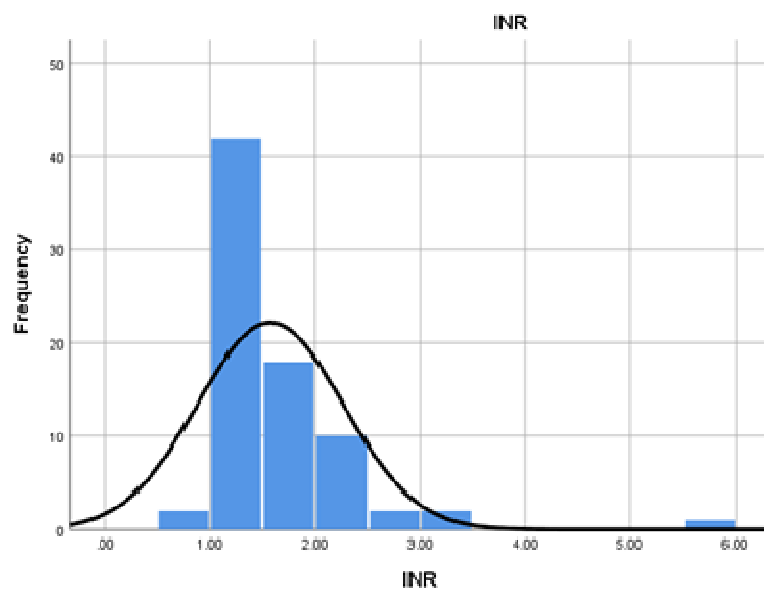
توزع العينة حسب البيلروبين الكلي:

القيمة العليا	القيمة الصغرى	الانحراف المعياري	المتوسط	TB
٢٣	٠.٢٤	٤.٨٥	٤.٣٤	



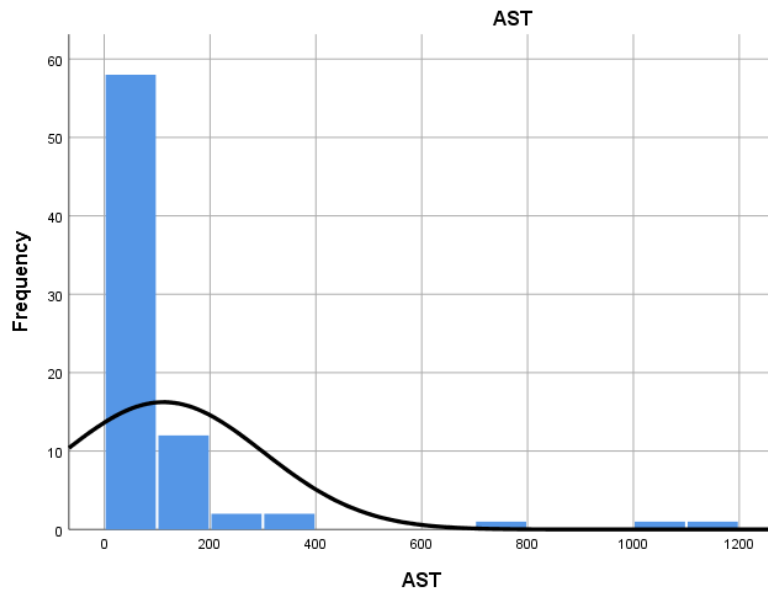
توزع العينة حسب INR:

القيمة العليا	القيمة الصغرى	الانحراف المعياري	المتوسط	INR
٥.٨	٠.٧	٠.٦٩	١.٥٧	



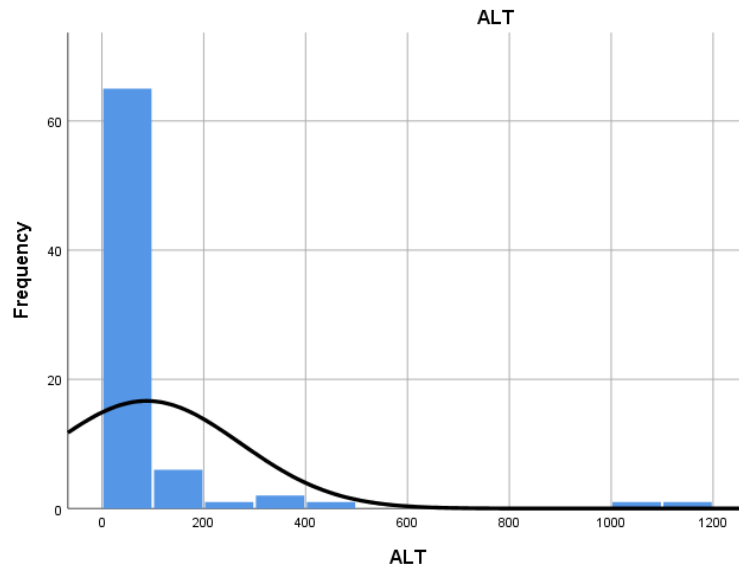
توزع العينة حسب AST:

القيمة العليا	القيمة الصغرى	الانحراف المعياري	المتوسط	AST
١١١٥	١١	١٨٩.١٥	١١٢.٠٣	



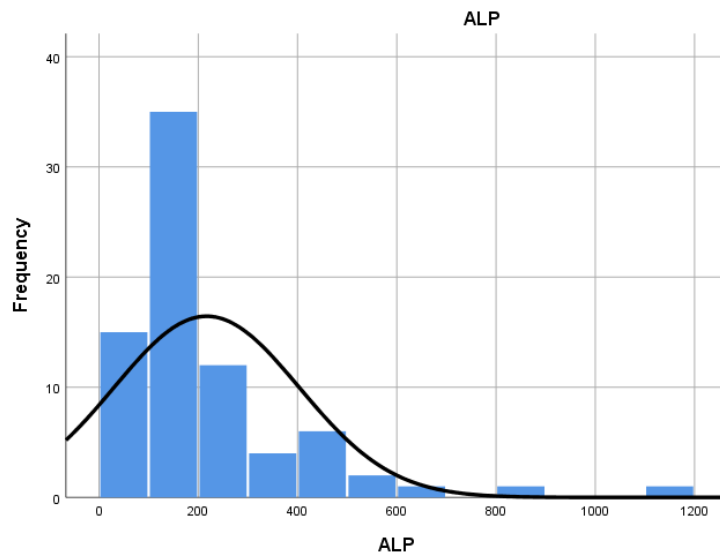
توزع العينة حسب ALT:

القيمة العليا	القيمة الصغرى	الانحراف المعياري	المتوسط	ALT
١١١٥	٨	١٨٤.٤٢	٨٧.٦١	



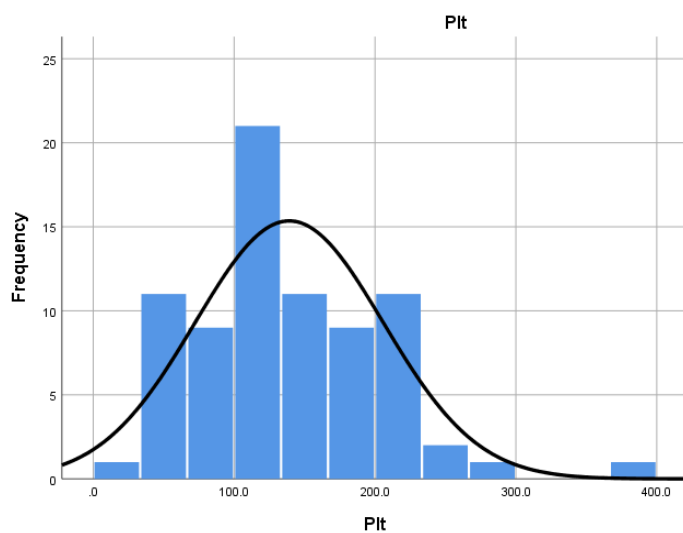
توزع العينة حسب ALP:

ALP	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة الصغرى	القيمة العليا
	٢١٦.٧٨	١٨٦.٧٩	٤٤	١١٩٧



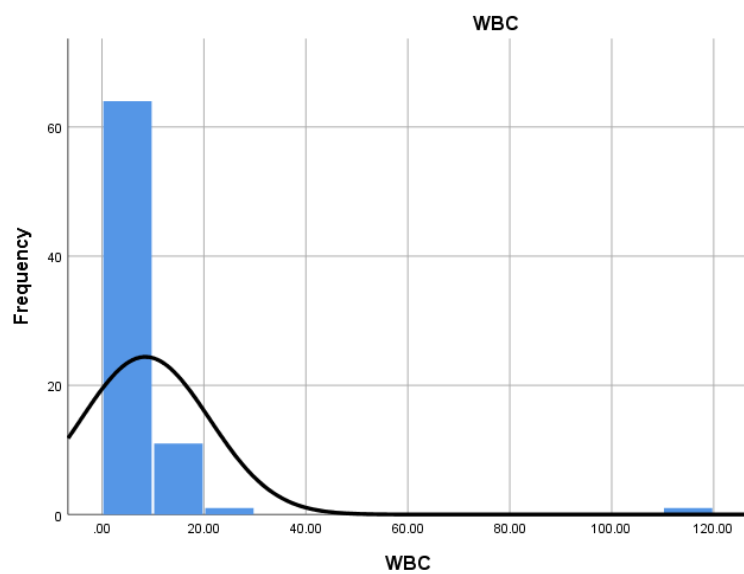
توزع العينة حسب الصفحات:

القيمة العليا	القيمة الصغرى	الانحراف المعياري	المتوسط	PLT
٣٩٨	٢١	٦٦.٧٠	١٩٣.٠٩	



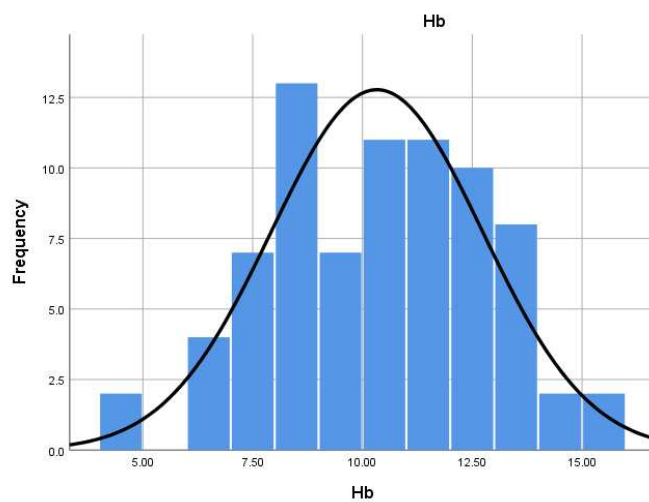
توزع العينة حسب عدد الكريات البيض:

القيمة العليا	القيمة الصغرى	الانحراف المعياري	المتوسط	WBC
١١٢.٨	١.٨٢	١٢.٥٨	٨.٥١	



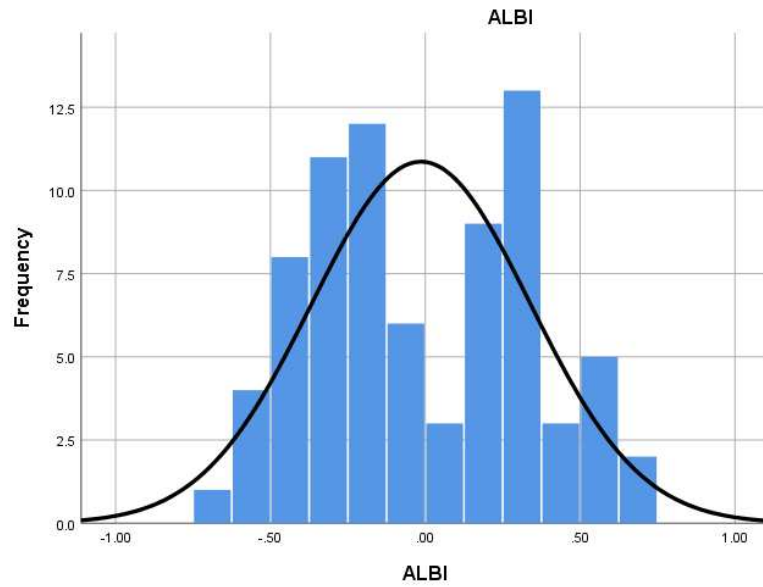
توزع العينة حسب الهيموغلوبين:

Hb	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة الصغرى	القيمة العليا
	١٠.٣٣	٢.٤٠	٤.٤	١٥



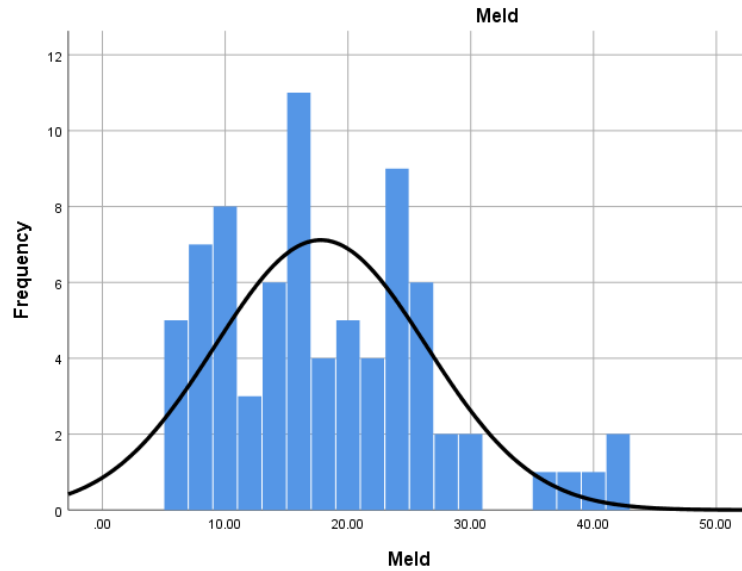
توزع العينة حسب ALBI score:

ALBI	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة الصغرى	القيمة العليا
	٠.٠١٣٩-	٠.٣٥٣	٠.٧٠-	٠.٧٠



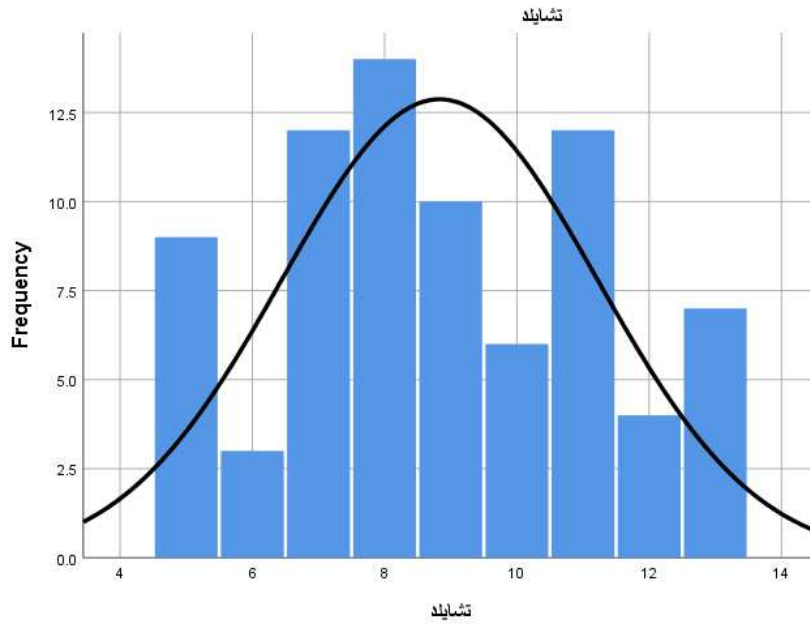
توزع العينة حسب Meld:

Meld	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة الصغرى	القيمة العليا
	١٧.٧٨	٨.٦٣	٦	٤٢

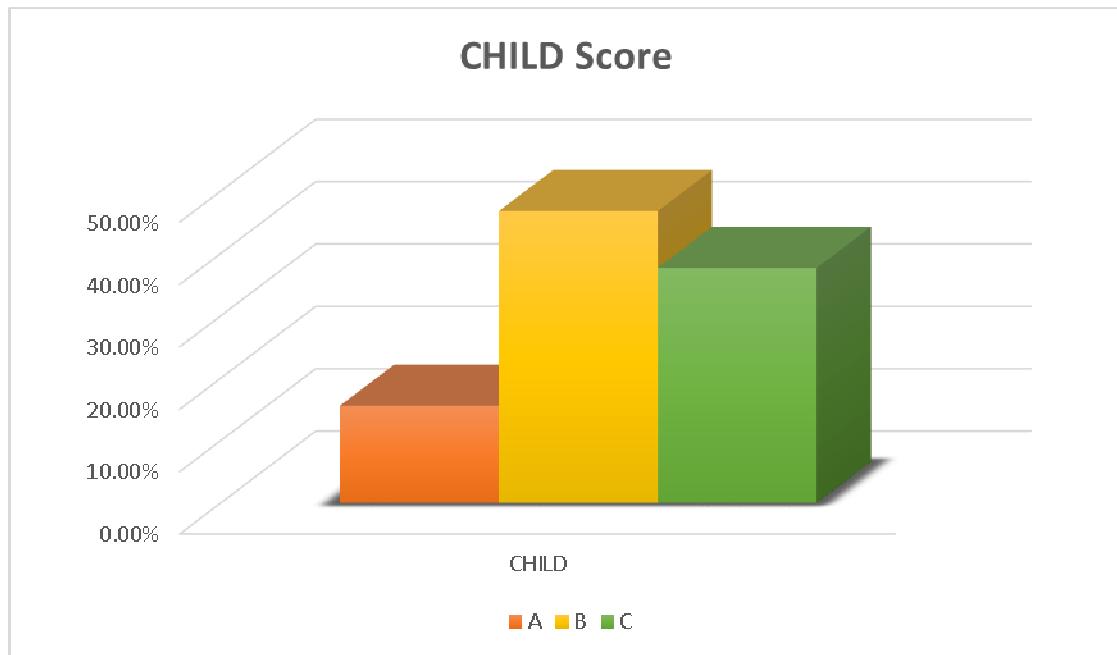


توزع العينة حسب معيار تشايلد:

القيمة العليا	القيمة الصغرى	الانحراف المعياري	المتوسط	Child
١٣	٥	٢.٣٩	٨.٨٣	

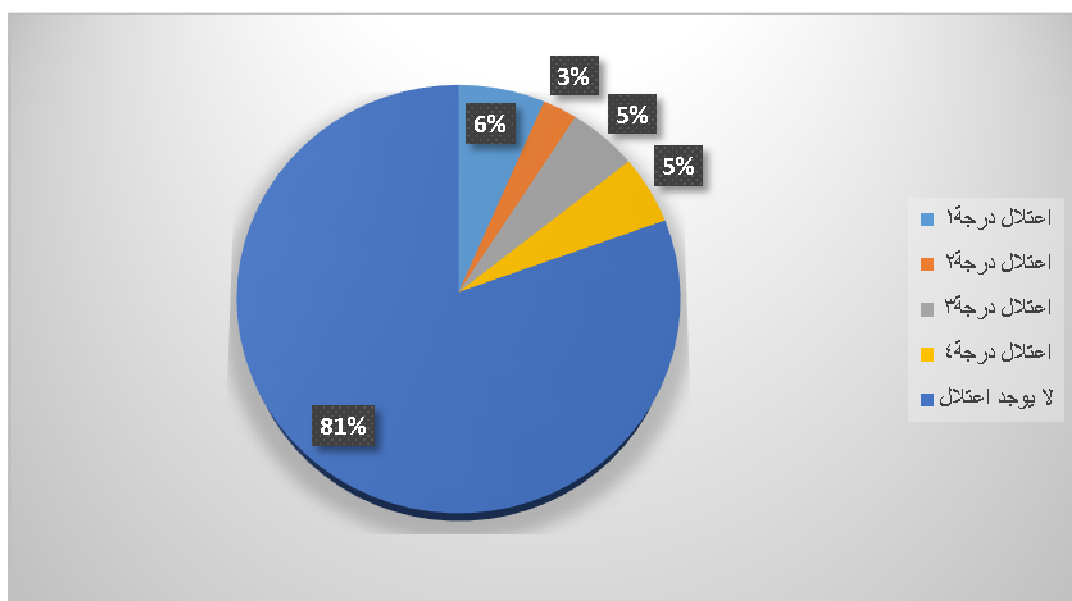


	النسبة المئوية	العدد	معياري تشايلد	
%١٥.٦	%١١.٧	١٨	5	A
	%٣.٩	٦	6	
%٤٦.٨	%١٥.٦	٢٤	7	B
	%١٨.٢	٢٨	8	
	%١٣	٢٠	9	
%٣٧.٧	%٧.٨	١٢	10	C
	%١٥.٦	٢٤	11	
	%٥.٢	٨	12	
	%٩.١	١٤	13	



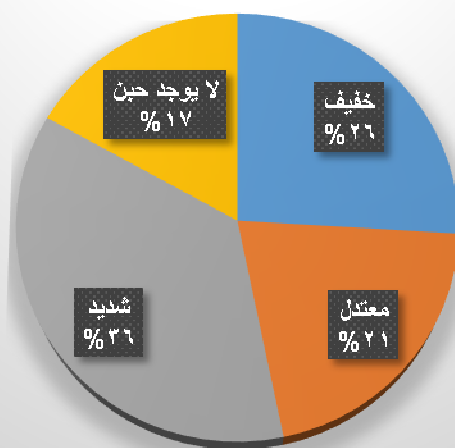
توزع العينة حسب وجود اعتلال دماغي:

لا يوجد	يوجد					
	المجموع	درجة ٤	درجة ٣	درجة ٢	درجة ١	
١٢٤	٣٠	٨	٨	٤	١٠	العدد
%٨٠.٥	%١٩.٥	%٥.٢	%٥.٢	%٢.٦	%٦.٥	النسبة



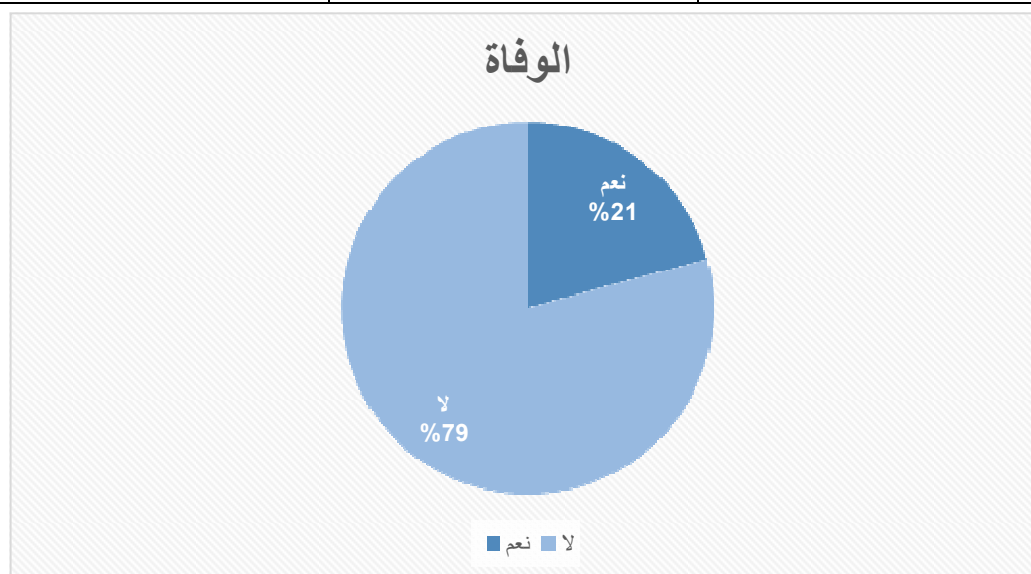
توزع العينة حسب ظهور حبن:

لا يوجد	يوجد				
	المجموع	شديد	معتدل	خفيف	
٢٦	١٢٨	٥٦	٣٢	٤٠	العدد
%١٦.٩	%٨٣	%٣٦.٤	%٢٠.٨	%٢٦	النسبة



توزع العينة حسب عدد الوفيات:

وفاة	العدد	النسبة المئوية
نعم	٣٢	%٢٠.٨
لا	١٢٢	%٧٩.٢



دراسة ارتباط المشعرات مع الوفاة:

١. دراسة ارتباط مشعر ALBI مع الوفاة:

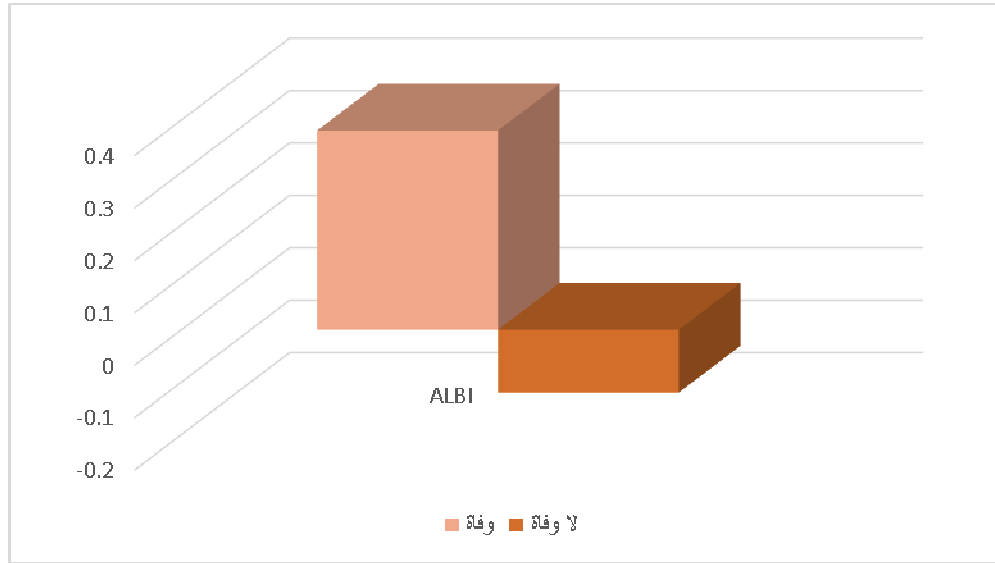
لوحظ أن متوسط ALBI Score عند الوفيات (٠.٣٨) أعلى منه عند غير الوفيات (-٠.١٢)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار T-test:

العدد	الانحراف المعياري	متوسط ALBI Score	
٣٢	٠.١٤	٠.٣٨	وفاة
١٢٢	٠.٣٢	-٠.١٢	لا وفاة

$$p\text{-value}=0.00<0.05$$

وبالتالي يوجد ارتباط بين ALBI والوفاة، حيث بازدياد قيمة ALBI تزداد الوفيات



٢-دراسة ارتباط مشعر MELD مع الوفيات:

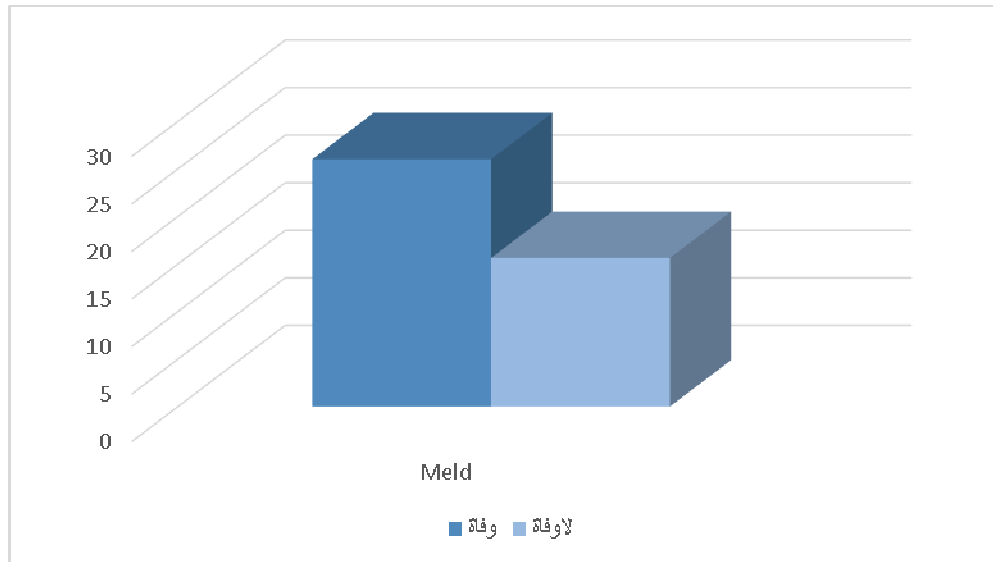
لوحظ أن متوسط Meld Score عند الوفيات (٢٦) أعلى منه عند غير الوفيات (١٥.٦٢) .

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار T-test:

العدد	الانحراف المعياري	متوسط Meld Score	
٣٢	٦.٤٦	٢٦	وفاة
١٢٢	٧.٨٢	١٥.٦٢	لا وفاة

$$p\text{-value} = 0.00 < 0.05$$

وبالتالي يوجد ارتباط بين Meld والوفيات ، حيث بازدياد قيمة Meld تزداد الوفيات .



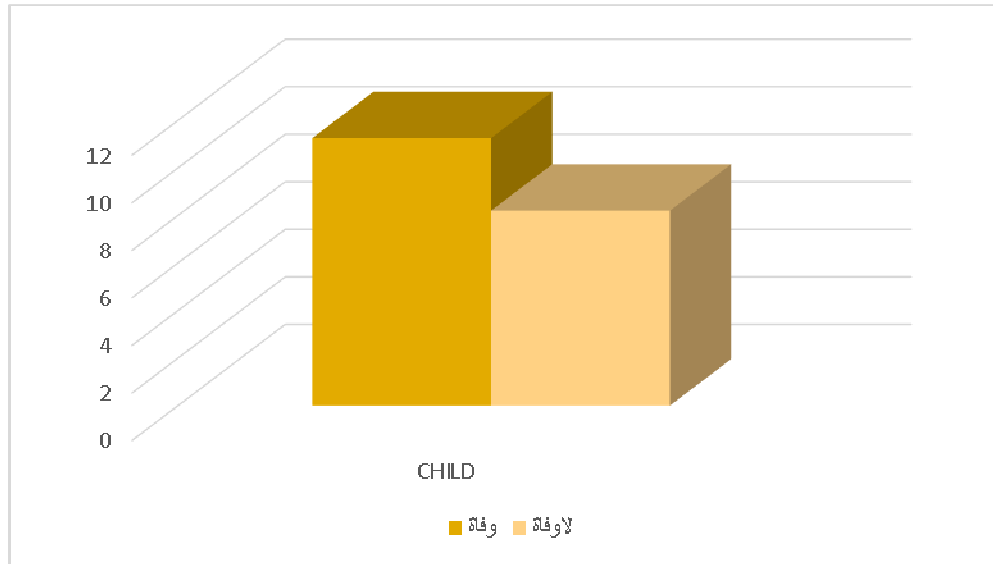
٢. دراسة ارتباط مشعر Child مع الوفيات:
 لوحظ أن متوسط Child Score عند الوفيات (١١.٢٥) أعلى منه عند غير الوفيات (٨.٢).

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار T-test:

العدد	الانحراف المعياري	متوسط Child Score	وفاة
٣٢	١.١٨	١١.٢٥	وفاة
١٢٢	٢.٢١	٨.٢	لا وفاة

$p\text{-value} = 0.00 < 0.05$

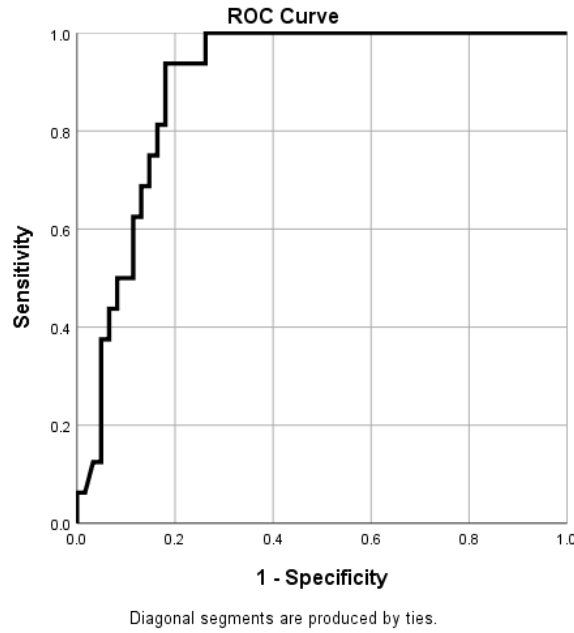
وبالتالي يوجد ارتباط بين Child و الوفيات ، حيث بازدياد قيمة Child تزداد الوفيات .



دراسة ALBI كمشعر إنذاري في التنبؤ عن الوفيات عند مرضى التشمع ومقارنته مع MELD و CHILD :

عن طريق رسم منحنى روك وحساب المساحة تحت المنحني و تحديد القيمة الحدية وحساب حساسية ونوعية الطريقة :

أولاً - ALBI :



المساحة تحت المنحني Area under the curve :

AUC(with CI % 95) = 0.896 (0.827 – 0.965) → good test

p-value = 0.000 < 0.05

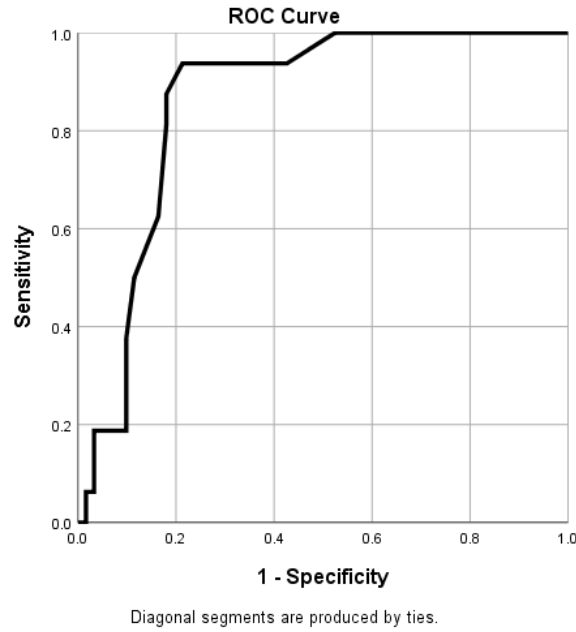
وبالتالي مشعر ALBI عند مرضى التشمع مشعر جيد في التنبؤ عن الوفيات .
وبحساب القيمة الحدية كانت النتيجة عند قيمة ٠.٢٢٥٤ نحقق أعلى حساسية ونوعية معاً

أي إذا كانت قيمة ALBI أكبر أو تساوي ٠.٢٢٥٤ تكون حساسية ونوعية المشعر في التنبؤ عن الوفيات كالتالي:

الحساسية Sensitivity = ٩٣.٨ %

النوعية Specificity = ٨٢ %

ثانياً - MELD :



المساحة تحت المنحني Area under the curve :

AUC(with CI % 95) = 0.860 (0.775 – 0.945) → good test

p-value = 0.043 < 0.05

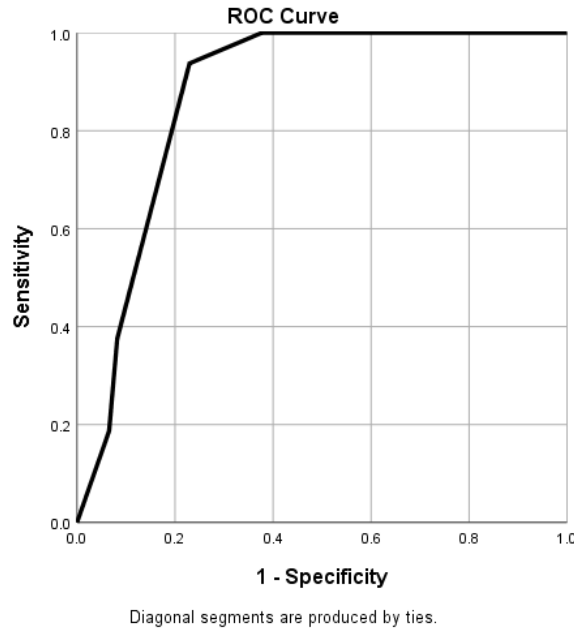
وبالتالي مشعر Meld عند مرضى التشمع مشعر جيد في التنبؤ عن الوفيات .
و بحساب القيمة الحدية كانت النتيجة عندقيمة ٢٠.٥ تحقق أعلى حساسية ونوعية معاً .

أي إذا كانت قيمة Meld أكبر أو تساوي ٢٠.٥ تكون حساسية ونوعية المشعر في التنبؤ عن الوفيات:

الحساسية Sensitivity = ٩٣.٨%

النوعية Specificity = ٧٨.٧%

ثالثاً: CHILD:



المساحة تحت المنحني Area under the curve :

AUC(with CI % 95) = 0.873 (0.797 – 0.950) → good test

p-value = 0.000 < 0.05

وبالتالي مشعر CHILD عند مرضى التشمع مشعر جيد في التنبؤ عن الوفيات

حساب القيمة الحدية:

عند قيمة ٩.٥ نحقق أعلى حساسية ونوعية معاً

أي إذا كانت قيمة CHILD أكبر أو تساوي ٩.٥ تكون حساسية ونوعية المشعر في التنبؤ عن الوفيات:

الحساسية Sensitivity = ٩٣.٨ %

النوعية Specificity = ٧٧ %

إن أعلى رقم لل AUC كان لدى مشعر ALBI ثم مشعر Child Pugh ثم مشعر MELD

وإن الاختلاف بينهم ليس له قيمة إحصائية بالمقارنة

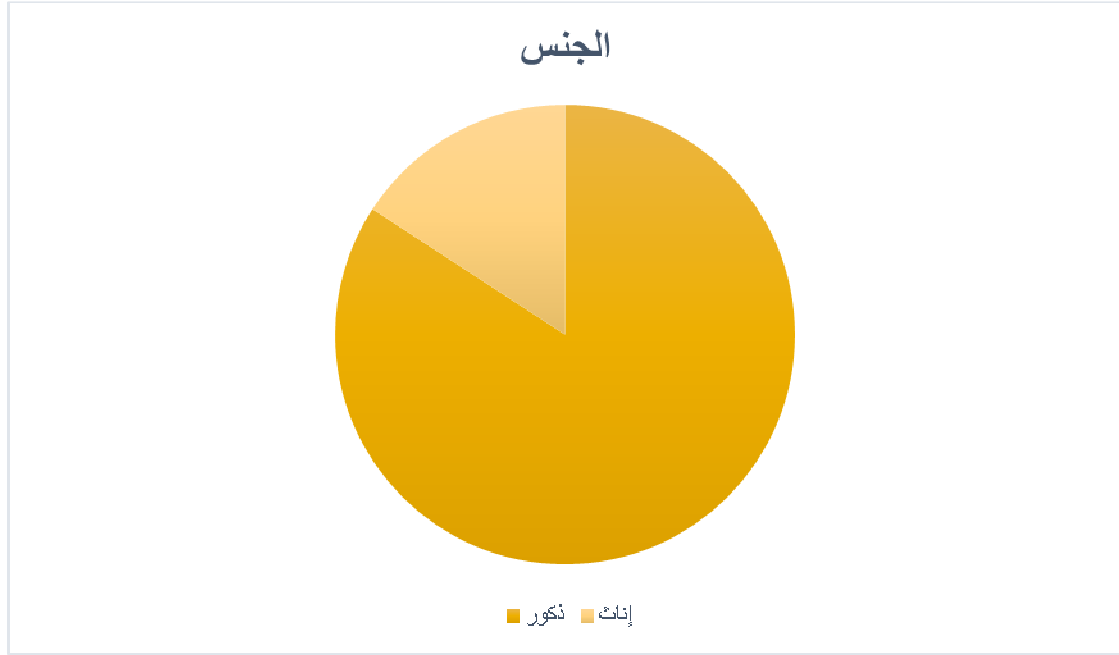
مقارنة بين مشعر ALBI و Child Pugh والاختلاف بينهم كانت قيمة P value= 0.34

و المقارنة بين مشعر ALBI و MELD والاختلاف بينهم كانت قيمة P value= 0.63

و بالتالي لا يوجد قيمة إحصائية للاختلاف بين المشعرات في الدراسة.

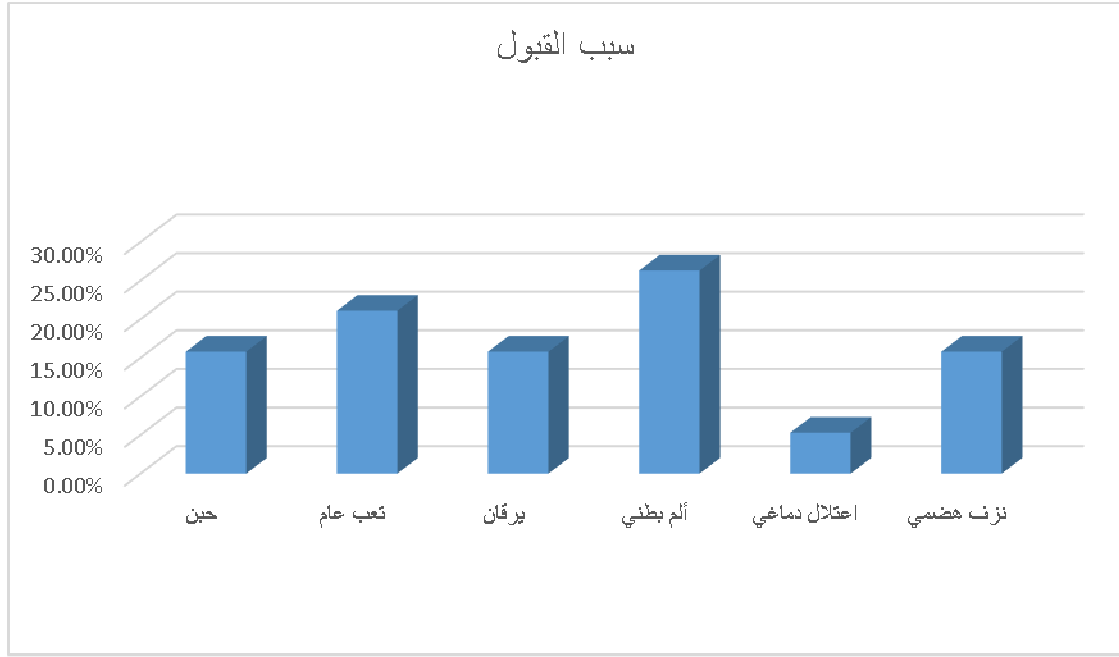
دراسة مرضى تشمع الكبد المسبب بHBV:

HBV		الجنس
النسبة المئوية	العدد	
٨٤.٢%	٣٢	ذكور
١٥.٨%	٦	إناث
١٠٠%	٣٨	المجموع



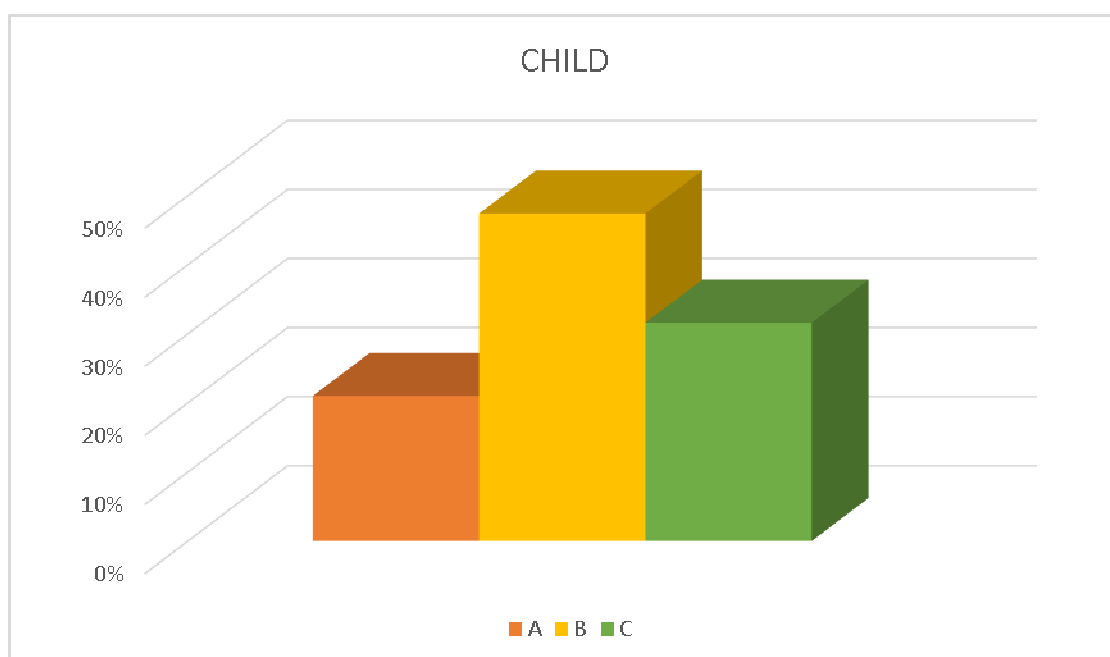
سبب القبول:

HBV		سبب القبول
النسبة	العدد	
١٥.٨%	٦	حبن
٢١.١%	٨	تعب عام
١٥.٨%	٦	يرقان
٢٦.٣%	١٠	ألم بطني
5.3%	2	اعتلال دماغي
15.8%	6	نزف هضمي



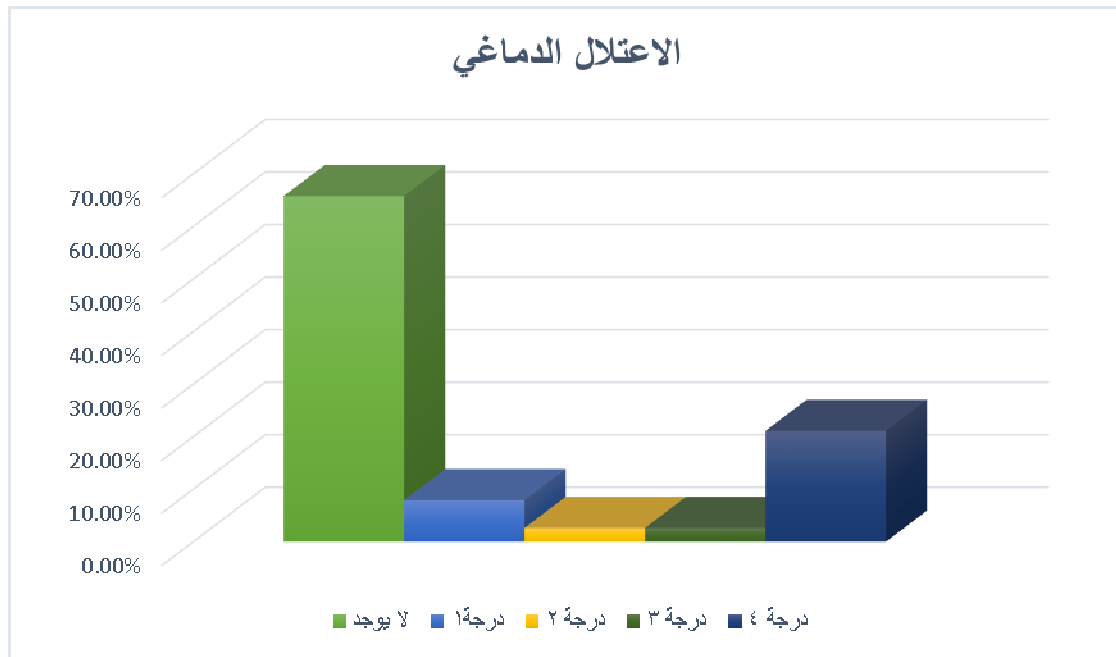
HBV	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة الصغرى	القيمة العليا
العمر	٦٠	١١.٧	٣٨	٩١
كرياتنين	١.٢٦	٠.٦٨	٠.١٨	٣.١
ألبومين	٣.٠١	٠.٦٢	٢.١	٤.١
بيلروبين	٣.١٣	٣.٣١	٠.٥٢	١٢.٤
INR	١.٥٢	٠.٣٤	١	٢.١
AST	٣٢.٩٥	٥٧.٢٩	٣١	٢٦٠
ALT	٥٥.٢٦	٥٢.٦٦	٨	١٨٦
ALP	١٧٨.٦٨	١٠٩.٨٤	٨٣	٤٢٠
PLT	١٣٤.٦٣	٥٨.١	٤٩	٢٤٠
WBC	٦.٨٦	٢.٠٩	٣.٩	١٢.٤
هيمو غلوبين	١٠.٤٤	٢.٧٣	٤.٦	١٤
ALBI Score	٠.٠٦٧-	٠.٢٩	٠.٤٧٦-	٠.٥١٨
Meld	١٦.١٩	٦.٤٤	٦.٤٣	٢٩.٣٢
CHILD	٨.٩٥	٢.١٩	٥	١٣

HBV		CHILD
النسبة	العدد	
%٢١	٨	A
%٤٧.٤	١٨	B
%٣١.٦	١٢	C



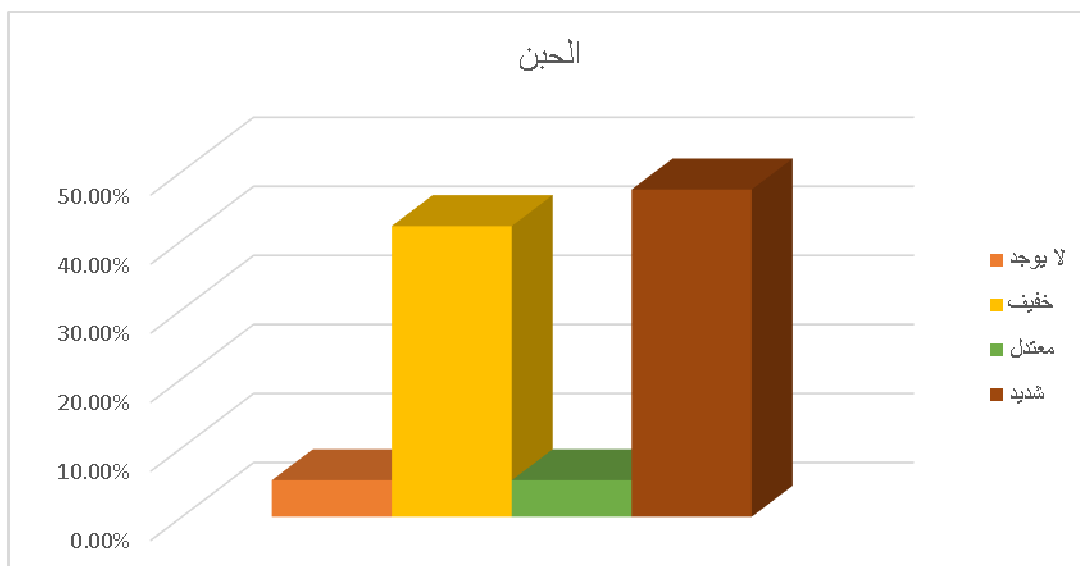
توزع العينة حسب وجود اعتلال دماغي:

لا يوجد	يوجد					HBV	
	المجموع	درجة ٤	درجة ٣	درجة ٢	درجة ١	العدد	النسبة
٢٥	١٣	٨	١	١	٣		
%٦٥.٧٨	%٣٤.٢١	%٢١.١	%٢.٦٣	%٢.٦٣	%٧.٩		



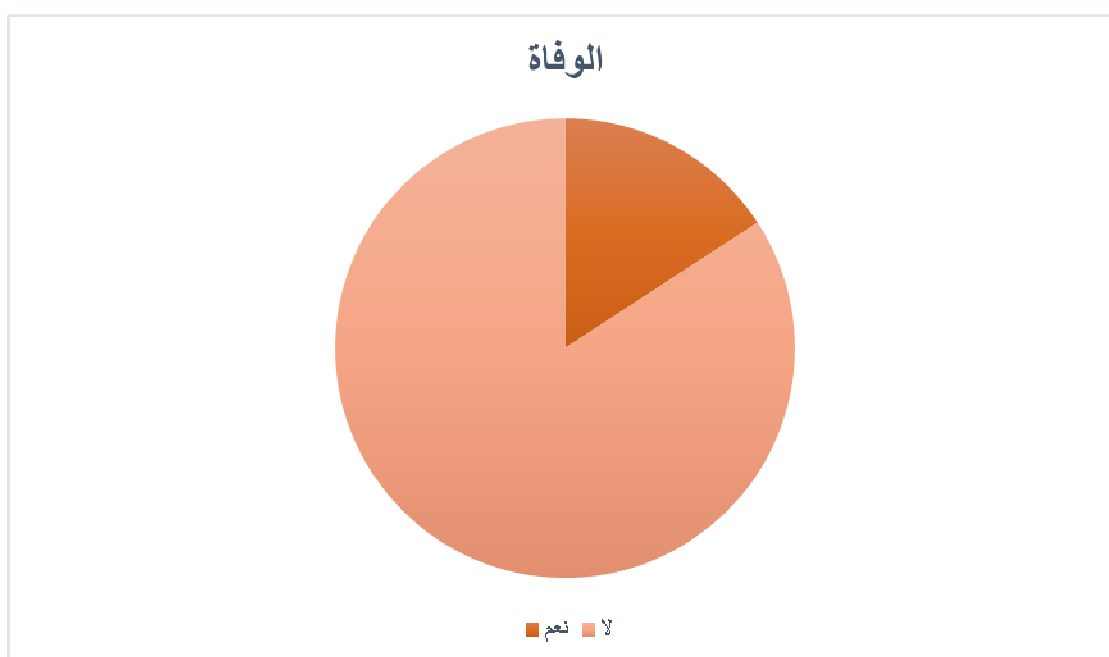
توزع العينة حسب ظهور حبن:

لا يوجد	يوجد				الحبن	
	المجموع	شديد	معتدل	خفيف	العدد	النسبة
٢	٣٦	١٨	٢	١٦		
%٥.٣	%٩٤.٧	%٤٧.٤	%٥.٣	%٤٢.١		



توزع العينة حسب عدد الوفيات:

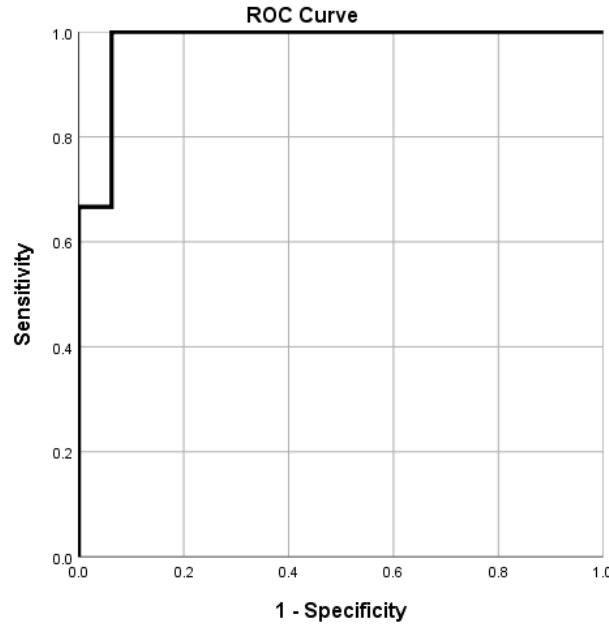
HBV		وفاة
النسبة المئوية	العدد	
%١٥.٨	٦	نعم
%٨٤.٢	٣٢	لا



دراسة ALBI كمشعر إنذاري في التنبؤ عن الوفيات عند مرضى التشمع المسبب بالتهاب الكبد B ومقارنته مع MELD و CHILD:

عن طريق رسم منحنى روك وحساب المساحة تحت المنحني وتحديد القيمة التنبؤية وحساب حساسية ونوعية الطريقة:

أولاً - ALBI :



المساحة تحت المنحني Area under the curve :

AUC(with CI 95%) = 0.979 (0.918 -1) → excellent test

p-value = 0.01 < 0.05

وبالتالي مشعر ALBI مشعر ممتاز في التنبؤ عن الوفيات عند مرضى التشمع المسبب بالتهاب الكبد B

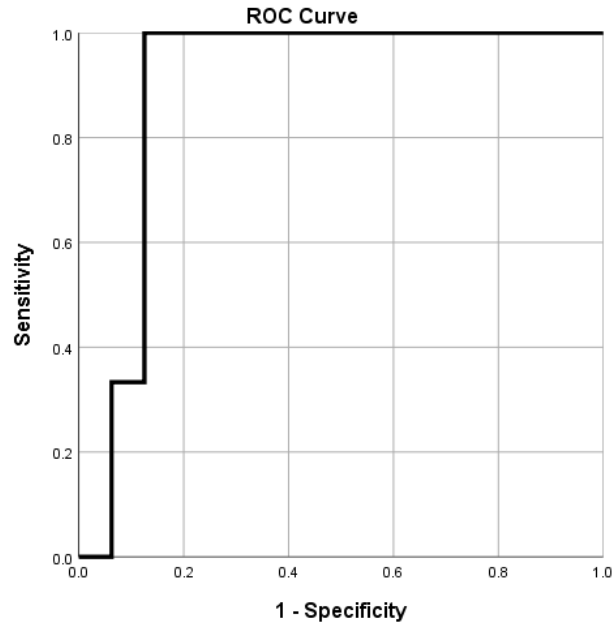
و بحساب القيمة الحدية تبين أنه عند قيمة ٠.٢٤٥ نحقق أعلى حساسية ونوعية معاً .

أي إذا كانت قيمة ALBI أكبر أو تساوي ٠.٢٤٥ تكون حساسية ونوعية المشعر في التنبؤ عن الوفيات:

الحساسية Sensitivity = ١٠٠ %

النوعية Specificity = ٩٣.٧ %

ثانياً – Meld :



المساحة تحت المنحني : Area under the curve

AUC(with CI 95%) =0.896 (0.750 -1) → good test

p-value=0.034<0.05

وبالتالي مشعر Meld مشعر جيد في التنبؤ عن الوفيات عند مرضى التشمع المسبب بالتهاب الكبد B .

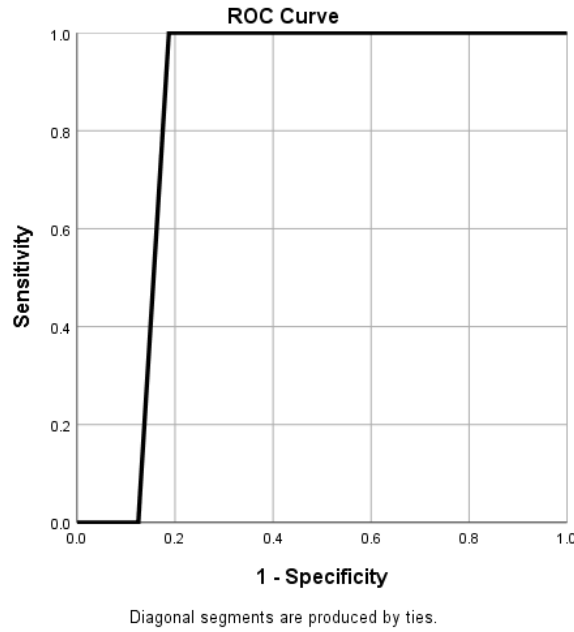
و بحساب القيمة الحدية تبين أنه عند قيمة ٢٠.٥ تحقق أعلى حساسية ونوعية معاً .

أي إذا كانت قيمة Meld أكبر أو تساوي ٢٠.٥ تكون حساسية ونوعية المشعر في التنبؤ عن الوفيات:

الحساسية Sensitivity = ١٠٠%

النوعية Specificity = ٨٧.٥%

ثالثاً – CHILD :



المساحة تحت المنحني : Area under the curve

AUC(with CI 95%) = 0.844 (0.669 - 1) → good test

p-value = 0.045 < 0.05

وبالتالي مشعر CHILD مشعر جيد في التنبؤ عن الوفيات عند مرضى التشمع المسبب بالتهاب الكبد B .

و بحساب القيمة الحدية تبين أنه عند قيمة ١٠.٥ تحقق أعلى حساسية ونوعية معاً .

أي إذا كانت قيمة CHILD أكبر أو تساوي ١٠.٥ تكون حساسية ونوعية المشعر في التنبؤ عن الوفيات:

الحساسية Sensitivity = ١٠٠ %

النوعية Specificity = ٨١.٢ %

إن أعلى رقم لل AUC كان لدى مشعر ALBI ثم مشعر MELD ثم مشعر Child Pugh وإن الاختلاف بينهم ليس له قيمة إحصائية بالمقارنة .

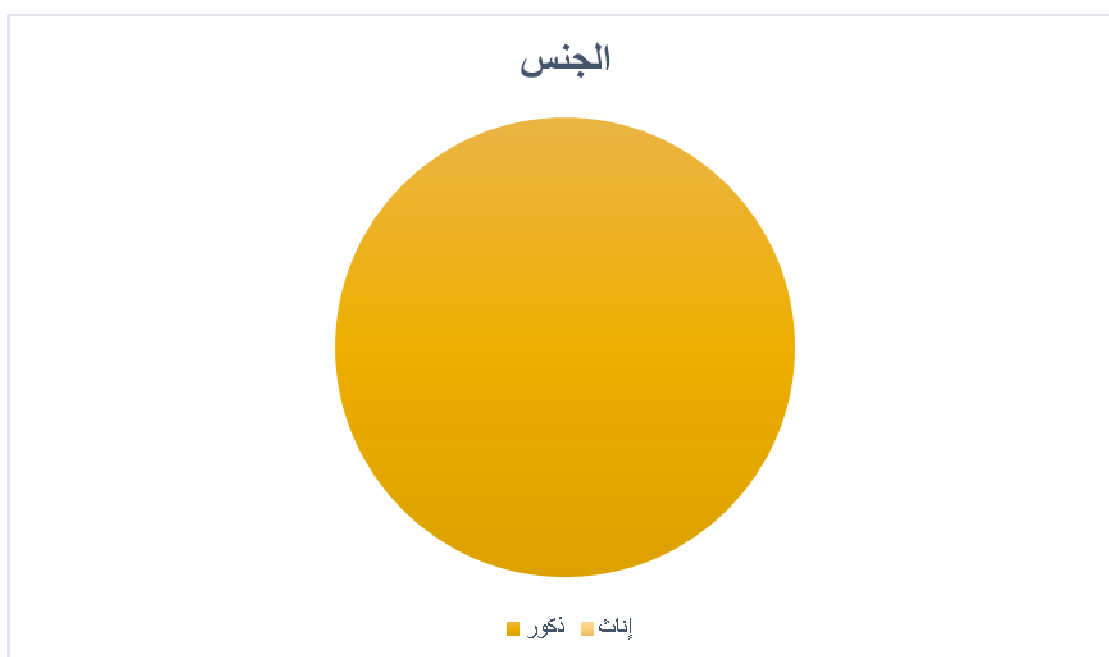
المقارنة بين مشعر ALBI و Child Pugh والاختلاف بينهم كانت قيمة P value= 0.64

و المقارنة بين مشعر ALBI و MELD والاختلاف بينهم كانت قيمة P value= 0.42

و بالتالي لا يوجد قيمة إحصائية للاختلاف بين المشعرات في الدراسة .

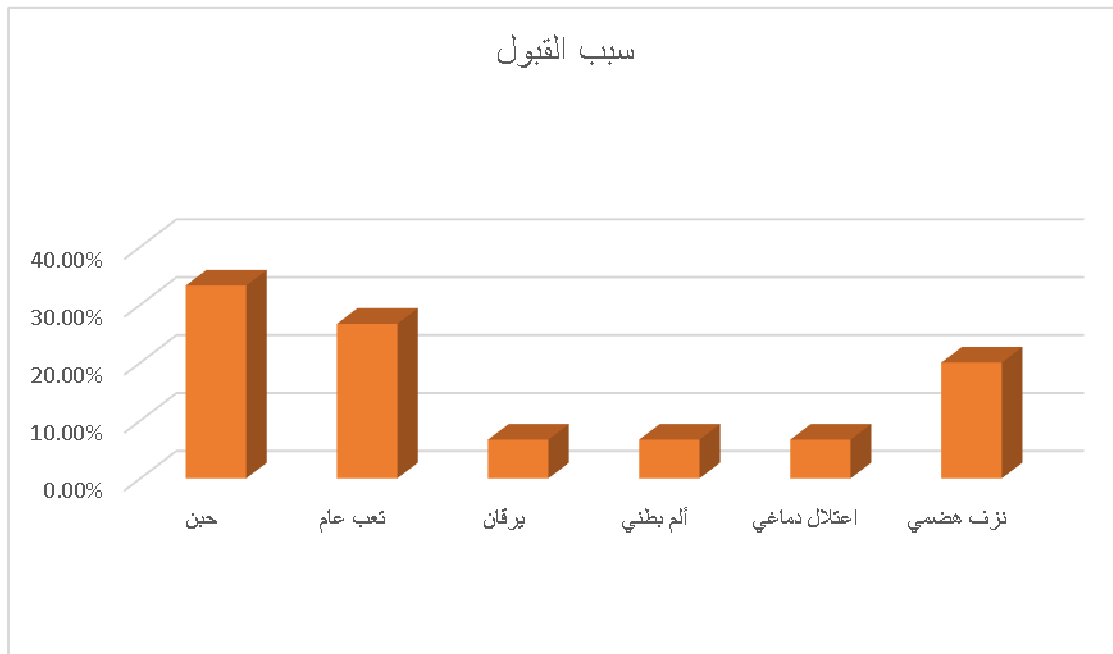
دراسة مرضى التشمع المسبب بالكحول:

الجنس	كحولي	
	العدد	النسبة المئوية
ذكور	٣٠	%١٠٠
إناث	٠	%٠
المجموع	٣٠	%١٠٠



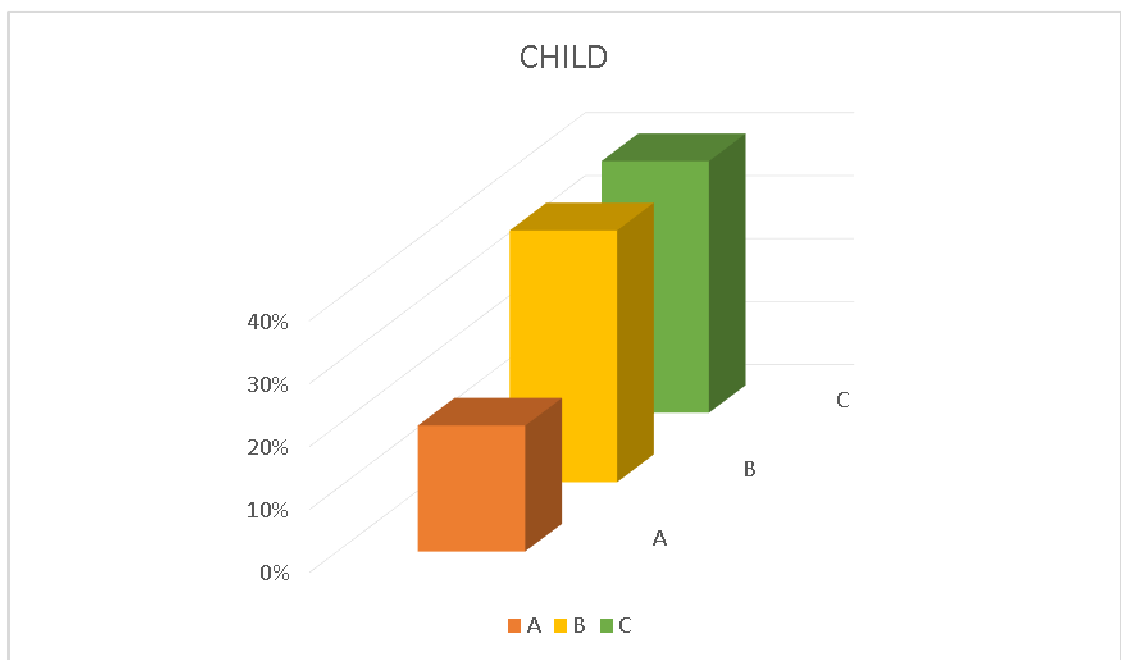
سبب القبول:

كحولي		سبب القبول
النسبة	العدد	
٣٣.٣%	١٠	حبس
٢٦.٧%	٨	تعب عام
٦.٧%	٢	يرقان
٦.٧%	٢	ألم بطني
٦.٧%	٢	اعتلال دماغي
٢٠%	٦	نزف هضمي



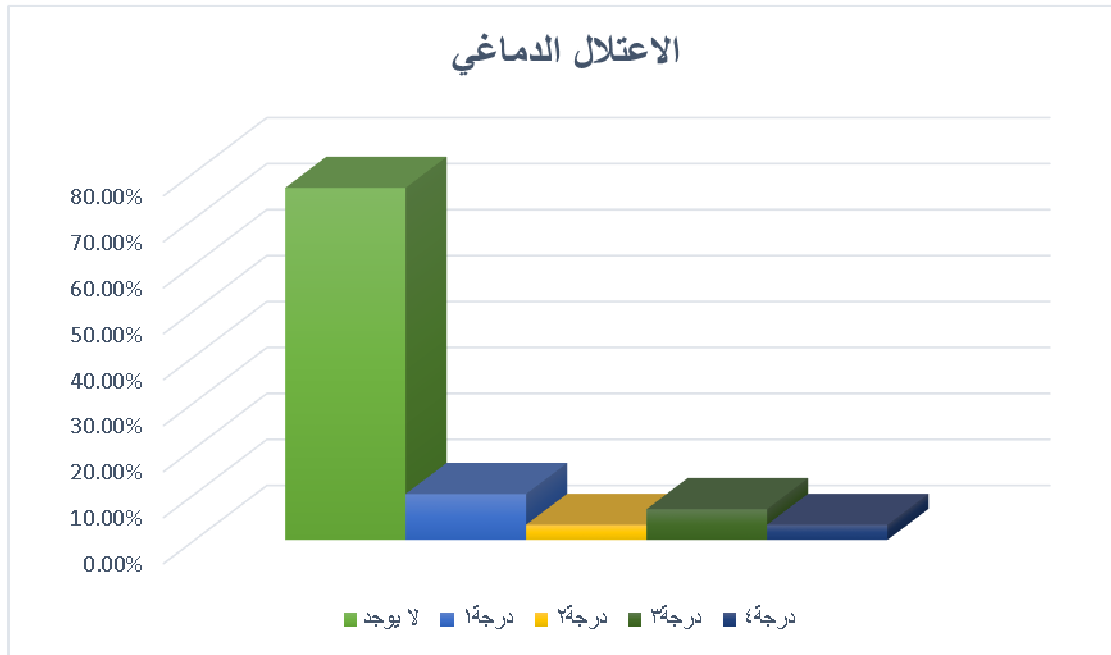
كحولي	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة الصغرى	القيمة العليا
العمر	٥٨	١٠	٤٠	٧٩
كرياتنين	١.٣٤	٠.٩٦	٠.٤٣	٣.٦
ألبومين	٢.٨٤	٠.٥٣	٢.١	٣.٨
بيلروبين	٤.٢٩	٥.٠٦	٠.٦	١٥.٥
INR	١.٨٦	١.٢٩	٠.٩	٥.٨
AST	١٢٧.٨٧	٢٧١.٧٣	١٤	١١١٥
ALT	١٠١.٥٣	٢٧٦.٣٨	١١	١١١٥
ALP	٢٢٨.٤٧	٢٠٢.٨٥	٦١	٨٠٠
PLT	١٥٠.٦	٦٥.٨	٥٤	٢٨٣
WBC	٧.٢٩	٤.٩٤	٢.٣	٢١.٤
هيموغلوبين	١٠.٦٣	٢.٥٢	٤.٤	١٣.٨
ALBI Score	٠.٠٠٠٢	٠.٣٣٨	٠.٤١٨-	٠.٥٧٣
Meld	١٧.٩٢	١٢.٤٨	٦.٤٣	٤١.٧٢
CHILD	٨.٨٧	٢.٨٣	٥	١٣

كحولي		CHILD
النسبة	العدد	
٢٠%	٦	A
٤٠%	١٢	B
٤٠%	١٢	C



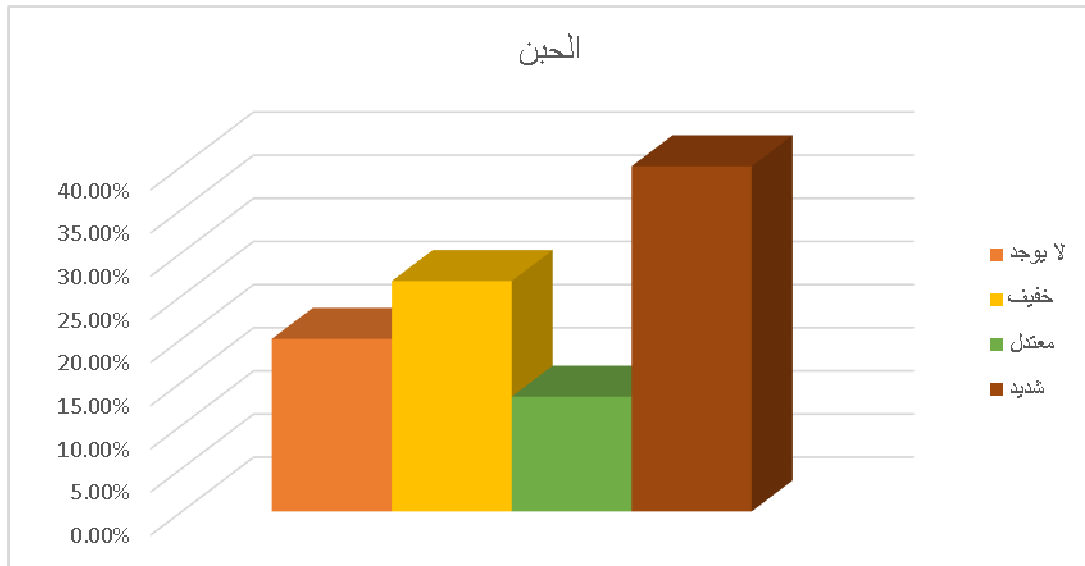
توزع العينة حسب وجود اعتلال دماغي:

لا يوجد	يوجد					العدد النسبة	
	المجموع	درجة ٤	درجة ٣	درجة ٢	درجة ١		
٢٣	٧	١	٢	١	٣		
%٧٦.٦	%٢٣.٣	%٣.٣	%٦.٧	%٣.٣	%١٠		كحولي



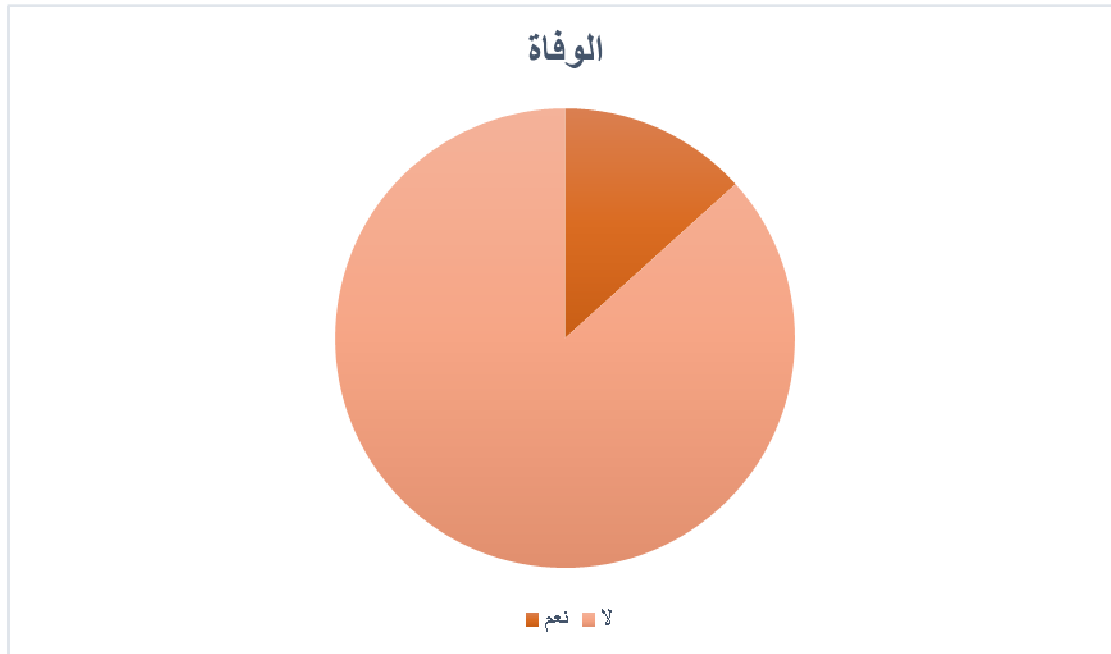
توزع العينة حسب ظهور حبن:

لا يوجد	يوجد					الحبن
	المجموع	شديد	معتدل	خفيف	العدد	كحولي
٦	٢٤	١٢	٤	٨		
%٢٠	%٨٠	%٤٠	%١٣.٣	%٢٦.٧	النسبة	



توزع العينة حسب عدد الوفيات:

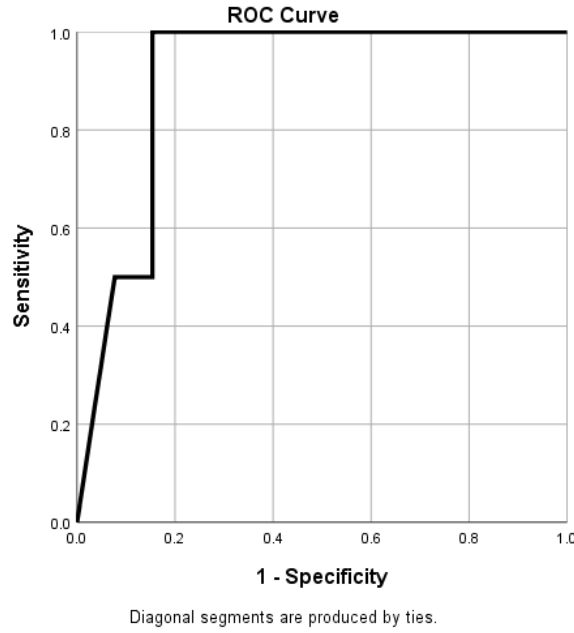
كحولي		وفاة
النسبة	العدد	
١٣.٣%	٤	نعم
٨٦.٧%	٢٦	لا



دراسة ALBI كمشعر إنذاري في التنبؤ عن الوفيات عند مرضى التشمع المسبب بالكحول ومقارنته مع MELD و CHILD:

عن طريق رسم منحنى روك وحساب المساحة تحت المنحنى وتحديد القيمة التنبؤية وحساب حساسية ونوعية الطريقة.

أولاً - ALBI :



المساحة تحت المنحنى Area under the curve :

AUC(with CI 95%) = 0.904 (0.739 - 1) → Excellent test

p-value = 0.04 < 0.05

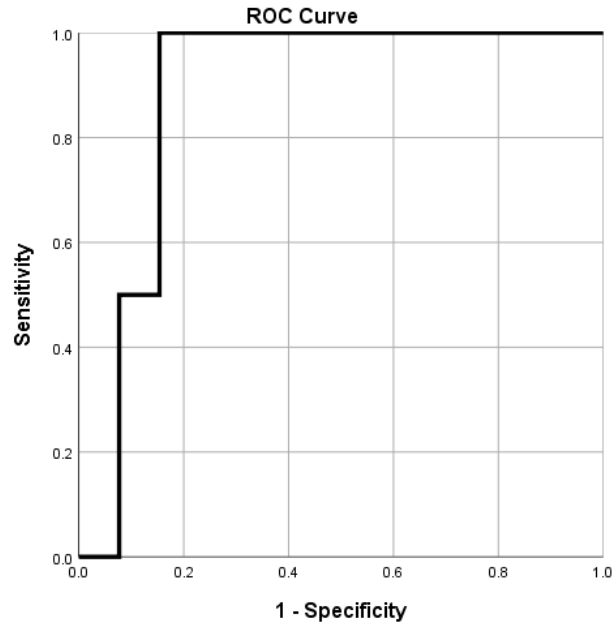
وبالتالي مشعر ALBI مشعر ممتاز في التنبؤ عن الوفيات عند مرضى التشمع المسبب
بالكحول .

و بحساب القيمة الحدية تبين أنه عند قيمة ٠.٢٧٥ نحقق أعلى حساسية ونوعية معاً
أي إذا كانت قيمة ALBI أكبر أو تساوي ٠.٢٧٥ تكون حساسية ونوعية المشعر في التنبؤ عن
الوفيات:

الحساسية Sensitivity = ١٠٠ %

النوعية Specificity = ٨٤.٦ %

ثانياً - Meld:



المساحة تحت المنحني Area under the curve :

AUC(with CI 95%) = 0.885 (0.712 -1) → good test

p-value = 0.029 < 0.05

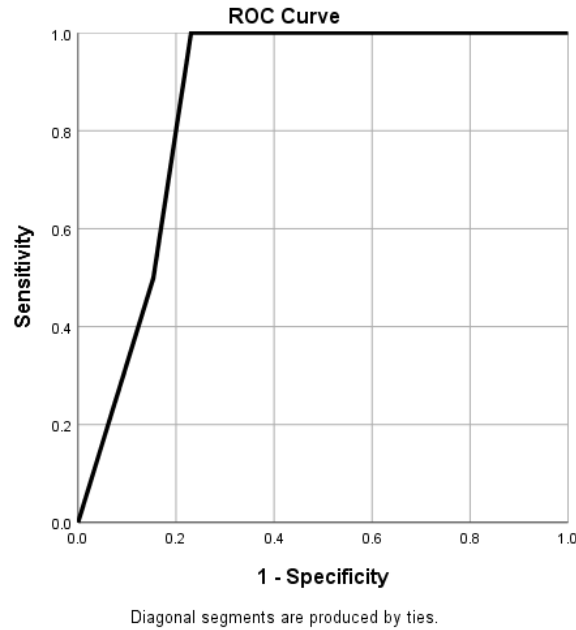
وبالتالي مشعر Meld مشعر جيد في التنبؤ عن الوفيات عند مرضى التشمع المسبب بالكحول.

بحساب القيمة الحدية نجد عند قيمة ٢٠.٥ تحقق أعلى حساسية ونوعية معاً , أي إذا كانت قيمة Meld أكبر أو تساوي ٢٠.٥ تكون حساسية المشعر في التنبؤ عن الوفيات:

الحساسية Sensitivity = ١٠٠ %

النوعية Specificity = ٨٤.٦ %

ثالثاً - CHILD:



المساحة تحت المنحني Area under the curve :

AUC(with CI 95%) = 0.865 (0.673 -1) → good test

p-value=0.03<0.05

وبالتالي مشعر CHILD مشعر جيد في التنبؤ عن الوفيات عند مرضى التشمع المسبب بالكحول

حساب القيمة الحدية:

عند قيمة ١٠.٥ نحقق أعلى حساسية ونوعية معاً :

أي إذا كانت قيمة CHILD أكبر أو تساوي ١٠.٥ تكون حساسية ونوعية المشعر في التنبؤ عن الوفيات:

الحساسية Sensitivity = ١٠٠%

النوعية Specificity = ٧٦.٩%

إن AUC لمشعر ALBI أكبر من مشعر MELD و من ثم مشعر Child Pugh

و الاختلاف بينهم ليس له أهمية إحصائية.

المقارنة بين مشعر ALBI و MELD كانت قيمة P value= 0.09

ومقارنة بين مشعر ALBI و Child Pugh كانت قيمة P value=0.07

المقارنة بين مرضى التشمع مع نزف الدوالي (دوالي المري أو دوالي المعدة) و مرضى التشمع من دون نزف دوالي:

حيث بلغ عدد مرضى نزف الدوالي (٢٤) مريض بنسبة (١٥.٥٨%) و كان المتوسط الحسابي لمشعر ALBI لديهم (٠.٠٦), توفي من بينهم ٩ مرضى , أي نسبة الوفيات بين مرضى التشمع مع نزف الدوالي (٣٧.٥%).

بينما كان المتوسط الحسابي لمشعر لدى مرضى التشمع بدون نزف الدوالي (-٠.٠٤٩), و نسبة الوفيات لديهم (١٧.٦٩%) حيث بلغ عددهم (١٣٠) و توفي من بينهم (٢٣) مريض.

المقارنة بين مرضى التشمع مع التهاب البريتوان العفوي و مرضى التشمع بدون التهاب بريتوان عفوي:

بلغ عدد مرضى التهاب البريتوان العفوي (٤٨) مريض بنسبة (٣١.١٦%) و كان المتوسط الحسابي لمشعر ALBI لديهم (٠.٣٤), توفي من بينهم ١٥ مريض أي نسبة الوفيات بين مرضى التهاب البريتوان العفوي (٣١.٢٥%).

بينما كان المتوسط الحسابي لمشعر ALBI لدى مرضى التشمع بدون التهاب بريتوان عفوي (-٠.٢٥) و نسبة الوفيات لديهم (١٦.٠٣%) حيث بلغ عددهم (١٠٦) و توفي من بينهم (١٧) مريض.

المناقشة :

تمت هذه الدراسة بهدف تحديد قدرة مشعر ALBI على تحديد الوفيات داخل المشفى لدى مرضى التشمع .

حجم العينة في هذه الدراسة ١٥٤ منهم ١٠٦ ذكور بنسبة ٦٨.٨% و ٤٨ إناث بنسبة 31.2% . تراوحت أعمار المرضى بين ٢٣ سنة و ٩١ سنة بمتوسط ٥٧ سنة .

أسباب التشمع كانت أعلى نسبة عند التهاب الكبد المزمن B بنسبة ٢٤.٧% ثم يتلوها الداء الكبدي الكحولي بنسبة ١٩% ثم مجهول السبب بنسبة ١٨.٢% ويتلوها التهاب الكبد C بنسبة 7.8% .

تم حساب المشعرات Child Pugh و MELD و ALBI و كان معظم المرضى Class B حسب تصنيف Child Pugh , والمتوسط الحسابي لمشعر ALBI (-0.0139) و المتوسط الحسابي لمشعر MELD (17.78) .

كما تم حساب الوفيات ودراسة ارتباط المشعرات بالوفيات عن طريق اختبار t test ثم مقارنة نتائج المشعرات حسب منحنى ROC عند مرضى التشمع جميعاً ثم عند مرضى التشمع الناتج عن التهاب الكبد B, و ثم عند مرضى التشمع الناتج عن الداء الكحولي الكبدي , و بالنتيجة وجدنا أن مشعر ALBI مشعر ممتاز في التنبؤ عن الوفيات لدى مرضى التشمع ويعتبر مشعر

بدیل عن مشعر Child Pugh و MELD لتحديد الإنذار والوفيات في المشفى لدى مرضى التشمع .

مقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة :

- دراسة مجرة في الصين أجراها Bing Han ، Lichun Shao على ١٠٦٧ مريض تشمع مقبولين في المشفى بين عام ٢٠٠٩ و عام ٢٠١٤ و هي دراسة رجعية حيث تم تحديد درجة Child-Pugh و MELD و ALBI و تم حساب المنطقة تحت منحنى ROC لتقييم الوفيات في المشفى و كانت النتيجة أنه يمكن اعتماد مشعر ALBI بدیل لتحديد الوفيات في المشفى لدى مرضى التشمع بشكل عام و لدى مرضى التشمع الناتج عن التهاب الكبد B و مرضى التشمع الكحولي .

- دراسة أجراها Si-Zhe Wan, Yuan Nie و آخرون في الصين , و هي دراسة راجعة أجريت على ٤٥٦ مريض تشمع غير معاوض مقبولين في المشفى بين عام ٢٠١٣ و عام ٢٠١٧ حيث تم تحديد درجة ALBI و Child Pugh و MELD و تم تحديد الوفيات خلال ٢٨ يوم و خلال ٩٠ يوم و خلال ٦ أشهر و كانت الوفيات ١١% و ١٦.٦% و ١٩.٩% على التوالي و تم حساب المنطقة تحت منحنى ROC لتحديد قدرة هذه المشعرات على تحديد الوفيات لدى مرضى التشمع غير المعاوض , و النتيجة أن المنطقة تحت منحنى ROC لل ALBI كان أكبر من باقي المشعرات لدى تقييم الوفيات خلال ٢٨ يوم , بينما المنطقة تحت منحنى ROC لمشعر MELD أكبر من باقي المشعرات عند تقييم الوفيات خلال ٩٠ يوم و خلال ٦ أشهر , والنتيجة أن المشعرات الثلاثة أعطت تقييم للوفيات على المدى القريب و البعيد , لكن مشعر ALBI بشكل خاص يفيد في تقييم الوفيات قصيرة الأمد و مشعر MELD يفيد أكثر في تقييم وفيات بعيدة الأمد .

- دراسة أجريت في الباكستان على ١٢٥٤ مريض تشمع مقبولين بالمشفى بين عامي ٢٠١٤ و ٢٠١٧ و أجراها Iftikhar Haider Naqvi و آخرون و هي دراسة راجعة , وأيضاً النتيجة أن مشعر ALBI بدیل لتحديد الوفيات في المشفى لدى مرضى التشمع .

التوصيات و الخلاصة:

إن مشعر ALBI هو مشعر تنبؤي بسيط يمكن حسابه بجانب السرير باستخدام اثنين فقط من التحاليل المخبرية المتوفرة بسهولة , يمكن هذا أن يساعد الأطباء في اتخاذ القرارات الطبية للمرضى و إن التنبؤ القوي والاستخدام السهل يجعله بديلاً مفيداً MELD عن مشعر Child Pugh، وبالتالي يمكن تعزيز تطبيقه على نطاق واسع في ممارستنا السريرية.

يجب إجراء المزيد من الدراسات المستقبلية على مجموعات أكبر في عدة مستشفيات للتحقق من صحة القيمة التنبؤية.

1. Erlinger S, Benhamou J. Cirrhosis: Clinical aspects. In: Oxford Textbook of Clinical Hepatology, McIntyre N, Benhamou J, Rizzetto M, et al (Eds), University Press, Oxford 1991. p.380
2. 2019;14(4):250-257 doi: 10.5114/pg.2019.83872. Epub 2019 Mar 25 The ability of the new ALBI scoring in predicting mortality, complications and prognostic comparison among cirrhotics Iftikhar Haider Naqvi¹, Abu Talib¹, Khalid Mahmood¹, Rida Abidi¹, Saiyeda Nayema Zehra Rizvi²
3. Williams AL, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. Gastroenterology 1988; 95:734.
4. Krzeski P, Zych W, Kraszewska E, et al. Is serum bilirubin concentration the only valid prognostic marker in primary biliary cirrhosis? Hepatology 1999; 30:865.
5. Van de Water J, Cooper A, Surh CD, et al. Detection of autoantibodies to recombinant mitochondrial proteins in patients with primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 1989; 320:1377.
6. Giorgio A, Amoroso P, Lettieri G, et al. Cirrhosis: value of caudate to right lobe ratio in diagnosis with US. Radiology 1986; 161:443.
7. Ito K, Mitchell DG, Hann HW, et al. Viral-induced cirrhosis: grading of severity using MR imaging. AJR Am J Roentgenol 1999; 173:591.
8. Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. Hepatology 2000; 32:689.
9. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. N Engl J Med 2001; 344:495.
10. Fauerholdt L, Schlichting P, Christensen E, et al. Conversion of micronodular cirrhosis into macronodular cirrhosis. Hepatology 1983; 3:928.

11. European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2012; 57:399.
12. Deleuran T, Grønbaek H, Vilstrup H, Jepsen P. Cirrhosis and mortality risks of biopsy-verified alcoholic pure steatosis and steatohepatitis: a nationwide registry-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:1336.
13. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308:2584.
13. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308:2584.
14. Mallat A, Hezode C, Lotersztajn S. Environmental factors as disease accelerators during chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2008; 48:657.
15. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, et al. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007; 45:1056.
16. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008; 49:652.
17. Morita Y, Ueno T, Sasaki N, et al. Comparison of liver histology between patients with non-alcoholic steatohepatitis and patients with alcoholic steatohepatitis in Japan. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29:277S.
17. Morita Y, Ueno T, Sasaki N, et al. Comparison of liver histology between patients with non-alcoholic steatohepatitis and patients with alcoholic steatohepatitis in Japan. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29:277S.
18. Torres DM, Williams CD, Harrison SA. Features, diagnosis, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:837.
19. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, et al. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50:291.

20. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51:2193
21. Czaja AJ. Features and consequences of untreated type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2009; 29:816.
22. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006; 354:54.
23. van Bokhoven MA, van Deursen TB, Swinkels DW. Diagnosis and management of hereditary hemochromatosis. *Br Med J* 2011; 342:218.
24. Pietrangelo A. Non-HFE hemochromatosis. *Hepatology* 2004; 39:21.
25. Roberts EA, Schilsky ML, American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008; 47:2089.
26. Runyon BA, AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009; 49:2087.
27. Iwakiri Y, Groszmann RJ. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. *J Hepatol* 2007; 46:927.
28. Solà E, Ginès P. Renal and circulatory dysfunction in cirrhosis: current management and future perspectives. *J Hepatol* 2010; 53:1135.
29. Runyon, BA. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology/Diagnosis/Treatment, Feldman, M, Friedman, LS, Brandt, LJ (Eds), WB Saunders, Philadelphia 2010. p.1517.
30. Obstein KL, Campbell MS, Reddy KR, Yang YX. Association between model for end-stage liver disease and spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:2732.
31. Francoz C, Glotz D, Moreau R, Durand F. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 52:60
32. Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003; 362:1819.
33. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009; 361:1279.

34. factors associated with esophageal varices in subjects with hepatitis C and advanced fibrosis. *GastrointestEndosc* 2006; 64:855
35. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010; 362:823.
36. Bersagliere A, Raduazzo ID, Nardi M, et al. Induced hyperammonemia may compromise the ability to generate restful sleep in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2012; 55:869.5
37. Montoliu C, Cauli O, Urios A, et al. 3-nitro-tyrosine as a peripheral biomarker of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:1629.
38. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53:1020.
39. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012; 379:1245.
40. Neeff H, Mariaskin D, Spangenberg HC, et al. Perioperative mortality after non-hepatic general surgery in patients with liver cirrhosis: an analysis of 138 operations in the 2000s using Child and MELD scores. *J GastrointestSurg* 2011; 15:1.
41. Telem DA, Schiano T, Goldstone R, et al. Factors that predict outcome of abdominal operations in patients with advanced cirrhosis. *ClinGastroenterolHepatol* 2010; 8:451.
42. Macaron C, Hanouneh IA, Suman A, et al. Safety of cardiac surgery for patients with cirrhosis and Child-Pugh scores less than 8. *ClinGastroenterolHepatol* 2012; 10:535.
- 43-Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013;58:593-608. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 44-Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-128. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

- 45-Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg 1973;60:646-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 46-Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology 2001;33:464-70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 47-Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). Hepatology 2007;45:797-805. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 48-Gambato M, Senzolo M, Canova D, et al. Algorithm for prioritization of patients on the waiting list for liver transplantation. Transplant Proc 2007;39:1855-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 49-compensated viral B and D cirrhosis. Rom J Gastroenterol 2005;14:329-35. [[PubMed](#)]
- 50-Cholongitas E, Marelli L, Shusang V, et al. A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. Liver Transpl 2006;12:1049-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 51-Peng Y, Qi X, Dai J, et al. Child-Pugh versus MELD score for predicting the in-hospital mortality of acute upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis. Int J Clin Exp Med 2015;8:751-7. [[PubMed](#)]
- 52-Chalasani N, Kahi C, Francois F, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) for predicting mortality in patients with acute variceal bleeding. Hepatology 2002;35:1282-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 53-Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. J Clin Oncol 2015;33:550-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 54-Chan AW, Chan RC, Wong GL, et al. New simple prognostic score for primary biliary cirrhosis: Albumin-bilirubin score. J Gastroenterol Hepatol 2015;30:1391-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 55-Chen RC, Cai YJ, Wu JM, et al. Usefulness of albumin-bilirubin grade for evaluation of long-term prognosis for hepatitis B-related cirrhosis. J Viral Hepat 2017;24:238-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 56-Zou D, Qi X, Zhu C, et al. Albumin-bilirubin score for predicting the in-hospital mortality of acute upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis: A retrospective study. Turk J Gastroenterol 2016;27:180-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

57-Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine* (Baltimore) 2016;95:e2877. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]