

REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETII MJEKËSISË, TIRANË
FAKULTETI I SHKENCAVE MJEKËSORE TEKNIKE

DISERTACION

I

PARAQITUR NGA

Znj. PRANVERA KRISTANI

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

DOKTOR

NË MJEKËSI KLINIKE

**TEMA: KOMPLIKACIONET NË TË SËMURËT ME CIRROZË HEPATIKE,
VLERËSIMI I PARAMETRAVE KLINIKE E BIOLOGJIKË, MENAXHIMI DHE
ECURIA E KOMPLIKACIONEVE NË PROGNOZËN E CIRROZËS**

Udhëheqës Shkencor: Prof. Adriana Babameto

REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË
FAKULTETI I SHKENCAVE MJEKËSORE TEKNIKE

DISERTACION

I

PARAQITUR NGA

Znj. PRANVERA KRISTANI

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

DOKTOR

NË MJEKËSI KLINIKE

**TEMA: KOMPLIKACIONET NË TË SËMURËT ME CIRROZË HEPATIKE,
VLERËSIMI I PARAMETRAVE KLINIKE E BIOLOGJIKË, MENAXHIMI DHE
ECURIA E KOMPLIKACIONEVE NË PROGNOZËN E CIRROZËS**

Udhëheqës Shkencor: Prof. Adriana Babameto

MBROHET ME DATE...../....2022 PARA JURISË

1. _____ **KRYETAR**
2. _____ **ANËTAR (OPONENT)**
3. _____ **ANËTAR (OPONENT)**
4. _____ **ANËTAR**
5. _____ **ANËTAR**

Përmbajtja

| | |
|--|----|
| PARATHENIE | 5 |
| FALENDERIME | 6 |
| SHKURTESA | 6 |
| I. HYRJE | 7 |
| 1 Pwrkufizim | 7 |
| 2 Epidemiologjia | 8 |
| 3 Etiologjia e Cirrozws Hepatike | 10 |
| 4 Mekanizma Fizpatologjikë të Cirrozës Hepatike | 12 |
| 4.1 Fzpatologjia e Cirrozës së Kompensuar | 12 |
| 4.2 Fizpatologjia E Cirrozës Së Dekompensuar | 14 |
| 5 Komplikacionet Në Cirrozën Hepatike | 17 |
| 5.1 Asciti | 17 |
| 5.2 Hidrotoraksi Hepatik | 26 |
| 5.3 Hyponatremia | 27 |
| 5.4 Hemorragjia Gastro-Intestinale | 31 |
| 5.5 Peritoniti Bakterial Spontan | 41 |
| 5.6 Sindromi Hepatorenal (HRS) | 46 |
| 5.7 Insufiçienca Hepatike Akute E Mbivendosur Mbi Atë Kronike (Aclf) | 53 |
| 5.8 Kardiomiopatia Cirrotike | 55 |
| 5.9 Encefalopatia Hepatike | 57 |
| 5.10 Sindroma Hepatopulmonare | 61 |
| 5.10.2 Diagnoza | 62 |
| 5.10.3 Trajtimi | 62 |
| II. QËLLIMI DHE OBJEKTIVAT | 62 |
| 2.1 Qëllimi dhe objektivat e studimit | 62 |
| 2.2 Objektivat e përgjithshme | 64 |
| 2.3 Hipotezat e studimit | 65 |
| III METODOLOGJIA | 65 |
| 3.1 Tipi (ose lloji) i studimit | 65 |
| 3.2 Periudha kohore e kryerjes (realizimit) të punimit shkencor | 67 |
| 3.3 Popullata në studim | 67 |
| 3.4 Mbledhja e të dhënave | 68 |

| | | |
|-------------|---|------------|
| 3.5 | <i>Përkufizimi i variablave</i> | 69 |
| 3.6 | <i>Analiza Statistikore</i> | 71 |
| IV | REZULTATET | 72 |
| 4.1 | <i>Përshkrimi i Karakteristikave Demografike të Pacientëve me Komplikacione të Cirrozës Hepatike</i> 72 | |
| 4.2 | <i>Shpërndarja e faktorëve të riskut tek pacientët me Komplikacione të Cirrozës Hepatike</i> | 75 |
| 4.3 | <i>Përshkrimi i Karakteristikave Klinike të Pacientëve me Komplikacione të Cirrozës Hepatike</i> | 81 |
| 4.4 | <i>Komplikacionet e Cirrozës Hepatike si pasojë e dilatacionit arterial dhe qarkullimit hiperdinamik.</i> 85 | |
| V | DISKUTIM | 99 |
| VI | PERFUNDIME | 102 |
| VII | REKOMANDIME | 103 |
| VIII | BIBLIOGRAFIA | 104 |

Parathënie

Arkitektura normale e mëlçisë është e ndërtuar nga trabekula të rregullta të hepatociteve, e hapësirave portale dhe venave centolobulare. Cirroza është përcaktuar si një çorganizim difuz i arkitekturës të mëlçisë, me fibrozë unazore që kufizon noduj me grupe hepatocitesh, të quajtur noduj të rigjenerimit. Në disa raste, nodujt janë më të mëdhenj dhe kjo për makronoduj.

Të gjitha sëmundjet kronike të mëlçisë, pavarësisht nga shkaqet mund të çojnë në formimin e cirrozës nëse ecuria e tyre është e zgjatur. Zakonisht cirroza formohet vetëm pasi të kenë kaluar të paktën 10 deri në 20 vjet të evolucionit të një sëmundjeje kronike. Gjatë ecurisë kronike të sëmundjes së mëlçisë, fibroza shtrihet gradualisht, bëhet arkuate dhe përfundimisht kufizon nodujt e rigjenerimit, të cilët paraqesin pamjen karakteristike në cirrozë. Ajo karakterizohet nga shunte të enëve të gjakut mes degëve të venës porta dhe arteries hepatike nga njëra anë, dhe me venat centrolobulare nga ana tjetër. Përveç kësaj, ekziston një ndryshim i kapilarëve sinusoidalë, të cilët në kushte normale kufizojnë trabekulat hepatocitare. Endoteli humbet fenestrimet dhe kolagjeni depozitohet në hapësirën e Disse, e cila zakonisht kufizohet me trabekulat e hepatociteve dhe endotelin. Si përfundim, kur cirroza është instaluar, hepatocitet humbasin lidhjen e tyre normale me strukturat biliare e vaskulare. Këto modifikime të strukturës së mëlçisë, janë përgjëgjëse për dëmtimet e funksionit të mëlçisë. Në varësi të fazës evolutive dhe shkakut të sëmundjes, madhësia e mëlçisë mund të jetë e rritur, normale ose e ulur (atrofike). Konturet e mëlçisë janë të çrregullta, zonat hipertrofike bashkëekzistojnë me ato atrofike.

Në parim, diagnoza e cirrozës vihet bazuar në ekzaminimin histologjik të indit hepatic. Në praktikë, cirroza mund të diagnostikohet nga ekzaminimi klinik, ekzaminimet e thjeshta biologjike dhe imazheria. Në shumicën e rasteve, diagnoza e cirrozës mund të vendoset kur egzistojnë shenjat e hipertensionit portal dhe insuficienca hepatike, pa patur nevojën e ekzaminimit histologjik.

Falenderime

Së pari, kam kënaqësinë të falenderoj për zemërsisht udhëheqësen time shkencore, Prof. Adriana Babameto për mbështetjen e vazhdueshme profesionale përgjatë gjithë periudhës së këtij studimi shkencor dhe sidomos shkrimit të dizertacionit përfundimtar.

Falenderime edhe për të gjithë kolegët e Shërbimit të Gastroenterologjisë, Spitali Rajonal Durrës si dhe shërbimi Gastroenterologjisë QSUT për mjedisin shumë të favorshëm profesional, njerëzor dhe bashkëpunues, që më kanë inkurajuar dhe stimuluar përgjatë gjithë procesit dhe etapave të këtij studimi shkencor të ndërmarrë në kuadrin e programit të doktoraturës.

Por, falenderimet më të ngrohta dhe më të veçanta i'a kushtoj familjes sime të shtrenjtë, bashkëshortit, fëmijëve, dhe prindërve të mi, të cilët më kanë dhënë një ndihmë dhe mbështetje morale të jashtëzakonshme përgjatë gjithë periudhës së studimit tim shkencor dhe përbushjes me sukses të dizertacionit përfundimtar.

SHKURTESA

| | |
|-------|---|
| DAA | <i>Direct-acting antivirals</i> |
| AADR | <i>Age adjusted death rate</i> |
| NAFLD | <i>Non alcoholic faty liver disease</i> |
| HBV | <i>Hepatit Viral B</i> |
| HCV | <i>Hepatit Viral C</i> |
| NASH | <i>Non alcoholic steatohepatitis</i> |
| HCC | <i>Hepatocarcinoma</i> |
| LSECs | <i>Qelizat endoteliale sinusoidale</i> |
| KCs | <i>Qelizat Kuppfer</i> |

| | |
|-------|--|
| HSCs | <i>Qelizat stellate</i> |
| NF | <i>Faktorin aktiv nuklear</i> |
| RAAS | <i>Renin-angiotensin- aldosteron</i> |
| ACLF | <i>Insuficiencën akute mbi kronike</i> |
| HVPG | <i>Gradienti i presionit venoz hepatic</i> |
| HTP | <i>Hipertensionin portal</i> |
| VEGF | <i>Faktorin vaskular endothelial të rritjes</i> |
| HRS | <i>Sindromi hepatorenal</i> |
| BT | <i>Translokacioni bakterial anormal</i> |
| G-I | <i>Gastrointestinal</i> |
| TIPS | <i>Shuntin transjugular intrahepatik portosistemik</i> |
| KID | <i>Koagulimi intravaskular i diseminuar</i> |
| INR | <i>Raportet të normalizuar ndërkombëtare</i> |
| SBP | <i>Peritonitin Bakterial Spontan</i> |
| LDH | <i>Lactat hidrogjenaza</i> |
| SAAG | <i>Serum albumin ascit</i> |
| CEA | <i>Antigjeni carcinoembryonic</i> |
| PTFE | <i>politetrafluoroetilenit</i> |
| GRF | <i>Ritmi i filtrimit glomerular</i> |
| MELD | <i>Modeli end-stage të sëmundjes së mëlçisë</i> |
| LVP | <i>Large volume paracentezis</i> |
| PPCD | <i>Mosfunksionimi i qarkullimit të gjakut pas paracentezës</i> |
| SIADH | <i>Sindromin e çrregullimit të sekretimit të hormoneve antidiuretike</i> |
| HV | <i>Hemorragjia Variçeale</i> |
| EGD | <i>Ezofago-gastroduodenoskopia</i> |
| AASLD | <i>Shoqata Amerikane për Studimin e Sëmundjeve të Mëlçisë</i> |
| EBL | <i>Ligaturën Endoskopike</i> |
| NSBB | <i>Non-selective beta-blockers</i> |
| HE | <i>Encefalopatia hepaticke</i> |
| HPS | <i>Sindromi Hepatopulmonar</i> |

I. HYRJE

1 PËRKUFIZIM

Cirroza hepaticke përkufizohet si një zhvillim histologjik i nodujve të rigjenerimit, të rrethuar nga shiritat fibroze në përgjigje të një dëmtimi kronik të heparit, gjë e cila con në hipertensionin portal dhe më pas në cirrozën hepaticke të dekonpensuar (end stage liver disease) (1). Arkitektura normale e mëlçisë është e ndërtuar nga trabekula të rregullta të hepatociteve, e hapësirave portale dhe

venave centolobulare. Cirroza është përkufizuar si një çorganizim difuz i arkitekturës normale të mëlçisë, me fibrozë anulare (unazore) që kufizon noduj me grupe hepatocitesh, të quajtur noduj të rigjenerimit. Të gjitha sëmundjet kronike të mëlçisë, pavarësisht nga shkaqet mund të çojnë në formimin e cirrozës nëse ecuria e tyre është e zgjatur. Zakonisht cirroza formohet vetëm pasi të kenë kaluar të paktën 10 deri në 20 vjet të evolucionit të një sëmundjeje kronike. Të gjitha sëmundjet kronike të mëlçisë, pavarësisht nga shkaqet mund të çojnë në formimin e cirrozës nëse ecuria e tyre është e zgjatur. Gjatë ecurisë kronike të sëmundjes së mëlçisë, fibroza shtrihet gradualisht, bëhet arkuate dhe përfundimisht kufizon nodujt e rigjenerimit, të cilët paraqesin pamjen karakteristike në cirrozë (2).

Cirroza hepatike është gjerësisht e përhapur në mbarë botën dhe mund të jetë një pasojë e shkaqeve të ndryshme, sic mund të jenë obeziteti, sëmundja yndyrore joalkolike e mëlçisë, sëmundja alkolike e mëlçisë, hepatiti viral B ose C, hepatiti autoimun, sëmundjet kolestatike dhe mbingarkesa e hekurit ose bakrit. Cirroza zhvillohet pas një perudhe të gjatë të inflamacionit që rezulton në zëvendësimin e parenkimës së shëndetshme të heparit nga indi fibrotik dhe nodulet e rigjenerimit, duke çuar për rrjedhojë në hipertensionin portal. Më pas sëmundja evolon nga faza asimptomatike (*cirroza e kompensuar*) tek një fazë simptomatike (*cirroza e dekompensuar*), komplikacione që shpesh kërkojnë hospitalizim, prishje të cilësisë së jetës dhe mortalitet të lartë. Menaxhimi i cirrozës është përqëndruar në trajtimin e shkaqeve të cirrozës dhe komplikacioneve të saj si dhe transplantit hepatic i cili mund të indikohet për raste të caktuara (4).

Cirroza është një rezultat terminal i sëmundjes kronike të mëlçisë. Vitet e fundit, trajtimi mjekësor për cirrozën hepatike ka shënuar progres. Menaxhimi i cirrozës hepatike ka pësuar ndryshime të rëndësishme. Për shëmbull, terapia antivirale për hepatitin C ka ndryshur ndjeshëm falë ardhjes së antiviralëve të rinj oral (DAA), por menaxhimi i cirrozës ka mbetur një çështje e rëndësishme edhe pas eradicimit të hepatitit C. Gjetje të reja janë raportuar në 5 vitet e fundit përsa i përket trajtimit të cirrozës hepatike virale B me analogët e rinj të acidit nukleik (3).

Cirroza hepatike është potencialisht reversibile përmes menaxhimit të shkakut. Ndërsa sëmundja e mëlçisë progreson, cirroza e kompensuar (asimptomatike) mund të dekompensohet duke shkaktuar ascit, encefalopati hepatike ose hemoragji nga varicet e ezofagut. Cirroza diagnostikohet thjesht me anë të historisë së sëmundjes, egzaminimit fizik dhe testeve joinvazive të cilat përfshijnë testet laboratorike, egzaminimeve imazherike si ekografia, elastografia. Biopsia e heparit mbetet një referencë standarte për cirrozën. Duhet të përdoret kur rezultatet e egzaminimeve joinvazive janë të paqarta, kur etiologjia e sëmundjes së mëlçisë mbetet e panjohur ose kur rezultatet mund të ndikojnë mbi trajtimin (5).

2 EPIDEMIOLOGJIA

Cirroza e mëlçisë është shkaku kryesor i mortalitetit dhe morbozitetit në mbarë botën, është shkaku i 11 kryesor i vdekjeve dhe i 15- ti shkaktar i sëmundshmërisë, duke përfshirë 2.2% të vdekjeve

dhe 1.5% te viteve të jetës të përshtatura me aftësinë e kufizuar në mbarë botën në vitin 2016. Sëmundja kronike e mëlçisë shkaktoi 1.32 milion vdekje në 2117. Afërsisht dy të tretat tek meshkujt dhe një e treta tek femrat (6).

Historikisht hepatiti viral B ka qenë shkaku kryesor etiologjik i cirrozës hepatike. Megjithatë strategjitë e përmirsuara të parandalimit si në rastin e hepatitit B dhe trajtimit, në rastin e hepatitit C, kanë çuar në përmirësimin e trendeve të cirrozës hepatike. Kjo është reflektuar në rënien globale, gjë e cila është vërejtur në shkallën e vdekshmërisë nga cirroza gjatë 30 viteve të fundit. Në mënyrë të veçantë, shkalla e sëmundshmërisë e rregulluar sipas moshës (AADR), nga cirroza hepatike ka rënë nga 21 në 16.5 për 100.000 banore nga viti 1990 deri në 2017(7).

Rajoni i Europës është konsumatori më i madh i pijeve alkolike në botë dhe përpjekjet për të reduktuar konsumin e alkoolit kanë ngecur në shumë vende. Po kështu, obeziteti është rritur pothuajse në çdo vend që nga viti 2013 dhe shkalla e sëmundjes yndyrore jo alkolike (NAFLD) po rritet ndjeshëm vitet e fundit. Në jug dhe lindje të Europës, hepatiti viral B mbetet shkaktari kryesor i vdekshmërisë nga cirroza hepatike (8).

Sëmundja e mëlçisë vret shpejt; dy të tretat e të gjithë viteve potencial të jetës humbasin për shkak se sëmundja kronike e mëlçisë progreson ngadalë përgjatë viteve të jetës. Ky është një kontrast me sëmundjet e tjera, siç është Stroke, ku pjesa më e madhe e vdekjeve ndodhin pas moshës 65 vjeç (9)

Të dhëna mbi prevalencën aktuale dhe historike si dhe vdekshmëria nga burimet e publikuara dhe të dhënat ndërkombetare, sugjerojnë se sëmundja është e kosiderueshme dhe një problem në rritje i shëndetit publik në vendet e Europës.

Disa rajone të Europës janë vlerësuar të kenë më shumë se 1100 raste prevalente të cirrozës dhe sëmundjeve të tjera të mëlçisë për 100.000 banorë (10). Të dhënat europiane të vdekshmërisë tregojnë se mesatarisht dy të tretat e vdekjeve ndodhin në individët përpara moshës 65 vjeç (11).

Rritja e prevalencës në vendet e Europës veriore dhe atë lindore siç është Mbretëria e Bashkuar dhe Rusia duken të jenë të lidhura me përdorimin e alkoolit , me një rritje ekuivalente të sëmundjes kronike të mëlçisë (12). Numri absolut i rasteve të sëmundjes kronike të mëlçisë (duke përfshirë çdo stad të sëmundjes) është afërsisht 1.5 bilion në mbarë botën(13).

Shkaku më i zakonshëm që prevalon është NAFLD (59%), ndjekur nga HBV(29%), HCV (9%), dhe hepatiti autoimun (2%) (14).

Sëmundje të tjera përfshijnë kolangiti biliar primar, kolangiti sklerotizant primar, defiçiti i alfa-1 antitripsines, Morbus Wilson dhe hepatiti autoimun që përbëjnë 1% të rasteve.

Reduktimi i mortalitetit në sëmundjen kronike të mëlçisë varion ndërmjet regjioneve dhe reflekton qasjet e çdo vendi për parandalimin dhe trajtimin e hepatitit viral.

Nga 1980 deri në 2010, mortaliteti u ul sinjifikisht në vënde si Kina (66% reduktim i AADR nga 43 në 16 për 100.000) dhe në Shtetet e Bashkuara (24% reduktim nga 15 në 11 për 100.000 banorë) kjo për shkak të parandalimit të hepatitit B.

Ndërkohë, vende të tjera kanë eksperiencë në uljen sinjifikante të mortalitetit: një shëmbull i tillë është Egjipti me 26 % reduktim të AADR nga 98 në 72 për 100.000 banorë si rezultat i një sforcimi të madh duke trajtuar hepatitin kronik viral C dhe schistosomiasis.

Nga ana tjetër, ka rajone që kanë experiencë në rritjen e mortalitetit si p.sh në Mongoli AADR është rritur në 24% (44-55 për 100.000) dhe në Indi (17-20 per 100.000), për shkak të rritjes së ndjeshme të hepatitit viral dhe konsumimit të alkolit (15).

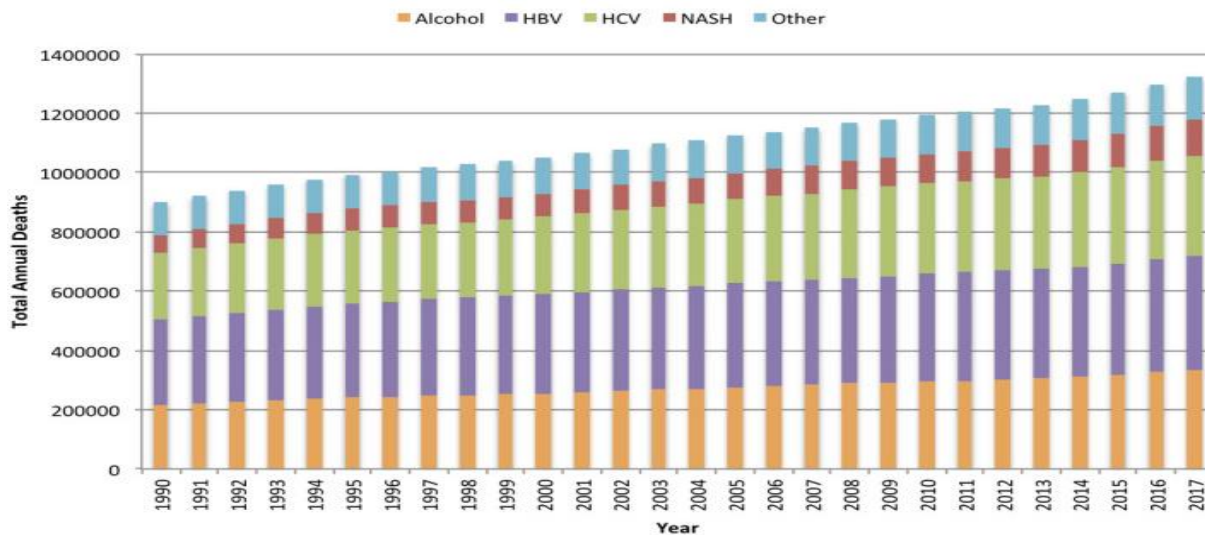


Figura 1. Të dhëna epidemiologjike mbi faktorët predispozues të cirrozës hepatike përgjatë viteve 1990-2017.

3 ETIOLOGJIA E CIRROZËS HEPATIKE

Etiologjia e cirrozës zakonisht mund të identifikohet nga historia e pacientit e kombinuar me vlersimin serologjik dhe histologjik.

Sëmundja alkolike e mëlçisë dhe hepatiti C janë shkaqet më të zakonshme në botën perëndimore, ndërsa hepatiti B prevalon në shumë rajone të Azisë dhe Afrikës sub-sahariane. Pas identifikimit të hepatitit C në 1989 dhe steatohepatitit joalkolik (NASH) në pacientët obezë dhe diabetikë,

diagnoza e cirrozës pa një shkak të dukshëm (cirroza kriptogjene) është vënë rrallë. Është e rëndësishme të njihet etiologjia e cirrozës, pasi mund të parashikojë komplikacionet dhe trajtimin përkatës.

Lejon gjithashtu diskutimin e masave parandaluese, për shëmbull me antarët e familjes së pacientit me cirrozë alkoolike ose hepatiti kronik viral, dhe konsiderimin e testeve gjenetike dhe këshillave parandaluese për të afërmit e pacientit me sëmundje gjenetike, siç është hemokromatoza dhe Morbus Wilson.

Shpeshherë faktorë të shumfishtë etiologjikë kontribuojnë në zhvillimin e cirrozës, siç ilustron në studimet epidemiologjike që identifikuan konsumin e rregullt (të moderuar) të alkoolit, moshën mbi 50 vjeç, seksin mashkull si faktorë rreziku në hepatitin kronik C (16,17); apo obezitetin në moshë të vjetër, insulinorezistencën/diabeti tip 2, hipertensionin dhe hiperlipidemia (të gjitha shenjat e sindromit metabolik në NASH) (18,19).

Për më tepër, studimet kanë raportuar se etiologji të ndryshme kanë tendencë të rezultojnë në komplikime të ndryshme; për shembull, HCC ndodh më shpesh në raste të hepatitit viral në cirrozën hepatike sesa në rastet e alkoolit dhe të cirrozave autoimmune.(20)

Në vendin tonë infeksioni kronik nga virusi i hepatitit B deri disa vite më parë ka qënë shkaku kryesor i cirrozës hepatike. Dy-tre dekadat e fundit si pasojë e ndryshimeve ekonomiko-sociale vërehet rritje e konsumimit të pijeve alkoolike në grupmosha të ndryshme të popullatës, duke bërë që të ndryshojë raporti i faktoreve etiologjike, në pothuaj 50% me 50% në Cirrozat me etiologji Alkoolike dhe atyre Virale (21).

Cirroza mund të arrijë si pasojë e një procesi egzogjen/toksik, infeksioz, toksik/alergjik, imunopatologjik/autoimun ose një defekt i lindur i metabolizmit (22).

Shkaktarët kryesorë të Cirrozës hepatike janë: Alkooli, Hepatiti B, Hepatiti C dhe Steatohepatiti joalkoolik (NAFL). Një numër i shkaqeve më pak të zakonshme të cirrozës përfshijnë Hepatitin autoimun, Kolangitin primar sklerotizant, Hemokromatozën, Morbus Wilson, Çrregullime gjenetike, Medikamente të caktuara, Infeksione të caktuara, Cirrozën biliare primare, Fibrozën Cistike, Deficitin e α -1 antitripsinës, Çrregullime në metabolizmin e karbohidrateve (Galaktozemia dhe sëmundje të depozitimit të Glikogjenit).

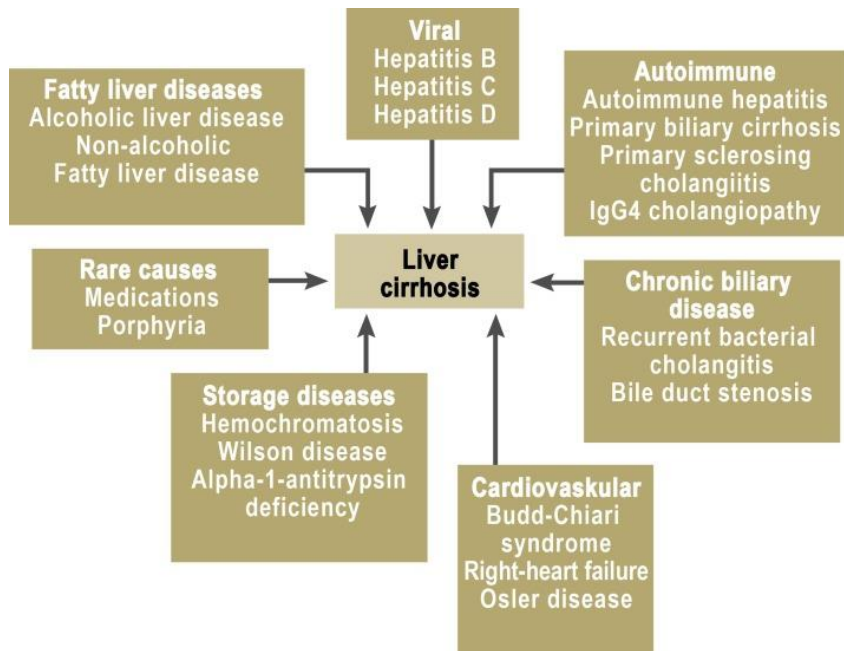


Figura 2. Paraqitje skematike e shkaktarëve të Cirrozës Hepatike

4 MEKANIZMA FIZPATOLOGJIKË TË CIRROZËS HEPATIKE

4.1 FIZPATHOLOGJIA E CIRROZËS SË KOMPENSUAR

Mëlçia është e formuar nga qelizat parenkimale (hepatocitet) dhe qelizat e tjera që zakonisht njihen si qelizat joparenkimale. Muret e sinusoidave hepatike janë të rrethuara nga tre qeliza të ndryshme joparenkimale: qelizat endoteliale sinusoidale (LSECs), qelizat Kuppfer (KCs), dhe qelizat stellate (HSCs). Si qelizat hepatike parenkimale dhe ato joparenkimale janë të përfshira në fillimin dhe progresin e fibrozës dhe më pas të cirrozës (23).

Hepatocitet janë qelizat primare parenkimale, dhe luajnë një rol të komplikuar në procesin e fibrozës dhe cirrozës. Hepatocitet janë target për shumë nga agjentet toksikë, duke përfshirë viruset hepatotrope, metabolitet e alkoolit dhe acidet biliare (24). Sëmundjet kronike të heparit nxisin si apoptozën qoftë rigjenerimin kompensator të hepatociteve (25).

Hepatocitet e dëmtuara çlirojnë sasi oksigjeni reaktiv dhe mediatorët fibrogjenik, indukojnë aktivizimin e HSCs, dhe stimulojnë veprimin fibrogjenik të miofibroblasteve (24). Apoptoza e hepatociteve është një ngjarje në dëmtimin hepatic dhe kontribuon në inflamacionin indor, fibrogjenezën dhe zhvillimin e cirrozës. Steatohepatiti rrit apoptozën e hepatociteve, e cila korrespondon me faktorin aktiv nuklear (NF) dhe severitetin e sëmundjes (26). Si hepatiti viral C edhe konsumi i etanolit nxisin apoptozën hepatike në njerëzit (27). Infeksioni kronik nga HCV mund të dëmtojë funksionin hepatoqelizor dhe kufizojnë rigjenerimin

hepatic (28,29). Në dëmtimin hepatic nga karbon tetrakloridi, apoptoza e hepatociteve fillon në fazë të hershme, e cila ndiqet nga proliferimi konstant dhe nëse persiston cirroza hepatike futet në një stad më të avancuar (30).

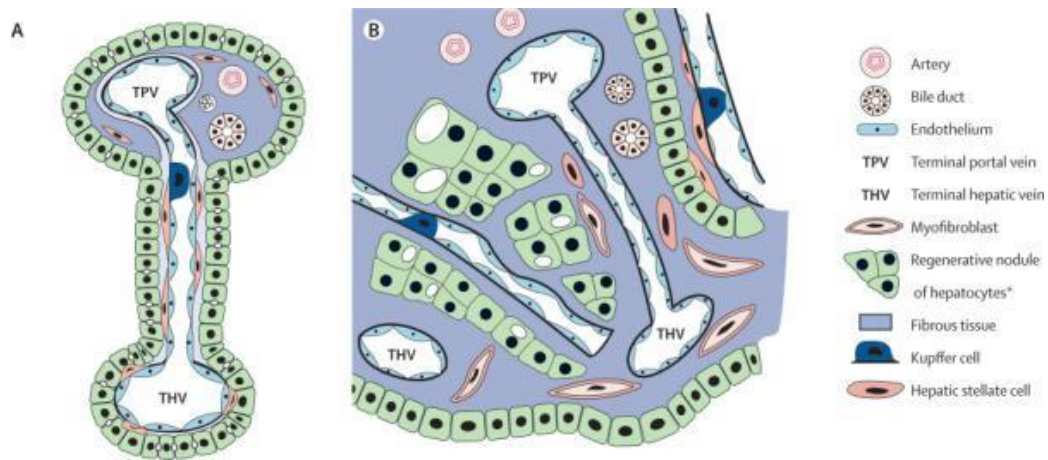


Figura 3. Ndryshimet vaskulare dhe arkitekturore në mikroskopinë e cirrozës hepatike

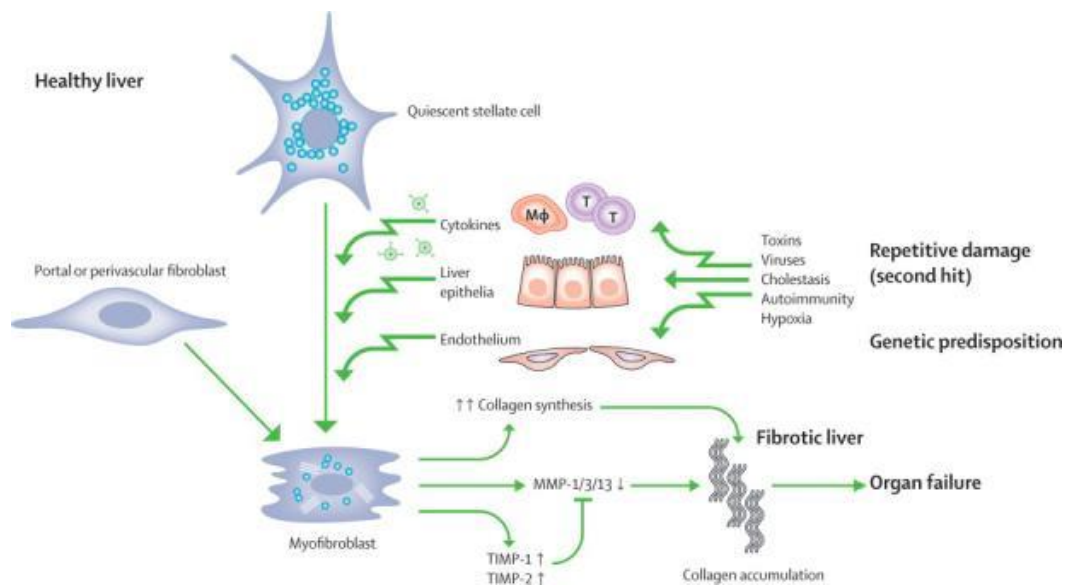


Figura 4 : Mekanizmat fizpatologjikë të zhvillimit të fibrozës hepatike

Fibroza përshkruan inkapsulimin ose zëvendësimin e indit të dëmtuar nga shirita kolagjeni. Fibroza e mëlçisë rezulton nga përshpejtimi i përgjigjes normale të shërimit të indit të dëmtuar që rezulton në një proces anormal të fibrogjenezës (prodhim dhe depozitim i indit lidhor). Fibroza përparon me ritme të ndryshueshme në varësi të shkaktit të sëmundjes së mëlçisë, faktorëve mjedisorë dhe bujtës (31,32).

Cirroza është një fazë e avancuar e fibrozës së mëlçisë që shoqërohet me distorcion të vaskularizimit hepatic. Ajo çon në shunte të furnizimit portal dhe arterial të gjakut direkt në venat centrale duke kompromentuar shkëmbimin midis sinusoideve hepaticke dhe parenkimës hepaticke (hepatociteve). Sinusoidet hepaticke janë të veshura nga endoteli i fenestruar i cili mbështetet në një shtresë indi lidhor të përshkrueshëm (hapësira Disse) e cila pëmban qeliza stelate hepaticke dhe mononukleare. Ana tjetër e hapësirës Disse është e kufizuar nga hepatocitet të cilat janë përgjegjëse për shumicën e funksioneve hepaticke. Në cirrozë, hapësira Disse është e mbushur me ind të dëmtuar dhe fenestrimet endoteliale zhduken, një proces që quhet kapilarizimi sinusoidal (33).

Histologjikisht, cirroza karakterizohet nga septa fibroze të vaskularizuara që lidhin traktin portal me venat centrale, duke çuar në formimin e ishujve hepatic që janë të rrethuar me septa fibrotike dhe janë pa venë centrale. Pasoja më e rëndësishme klinike e cirrozës është funksioni i dëmtuar i hepatociteve, një rritje të rezistencës hepaticke (hipertensioni portal) dhe zhvillimi i karcinomës hepatoqelizore (HCC).

Anomalitë e qarkullimit të përgjithshëm në cirrozë (vazodilatacioni splanknik, vazokonstriksioni dhe hypoperfuzioni renal, retensioni i ujit dhe Na, rritja e hedhjes kardiake) janë të lidhura ngushtësisht me alterimet e qarkullimit hepatic dhe për rrjedhojë në hipertensionin portal. Cirroza dhe distorcioni vaskular që e shoqëron janë konsideruar si të parikthyeshme por të dhënat e fundit sugjerojnë që regresioni në cirrozë mund të jetë i mundur (34,35).

4.2 FIZPATHOLOGJIA E CIRROZËS SË DEKOMPENSUAR

Kalimi nga cirroza e kompensuar asimptomatike në cirrozë të dekompenzuar ndodh në një shkallë prej rreth 5% deri në 7% në vit (36.) Pasi ka ndodhur dekompensimi, cirroza kthehet në një sëmundje sistemike, shoqëruar me insuficiencë multiorganore (37). Në këtë fazë, pacientët bëhen shumë të ndjeshëm ndaj infeksioneve bakteriale për shkak të dëmtimit të sistemit imunitar lidhur kjo me kompleksitetin e cirrozës, përfshirë ktu imunitetin e lindur dhe të fituar (38).

Nga ana tjetër, pacientët me infeksione bakteriale janë të rriskuar nga sëmundje shoqëruese deri në Insuficiencë hepaticke akute dhe vdekshmëri të lartë (38,39.) Për shkak të këtyre ngjarjeve, dekompensimi përfaqëson një pasqyrë prognostike, pasi mbijetesa mesatare bie nga më shumë se 12 vjet për cirrozën e kompensuar deri në rreth dy vjet për cirrozën e dekompenzuar (36).

Për dekada të tëra manifestimet klinike të cirrozës së dekompenzuar janë parë si pasojë e çrregullimit të hemodinamikës. Sindromi i qarkullimit hiperdinamik, që karakterizohet nga vasodilatacioni arterial periferik që ndodh kryesisht në zonën splanike të qarkullimit. Një shtrirje e tillë e vazodilatacionit rrezikon volemënë e efekshtme, dhe çon në hipoperfuzion të organeve periferike, nga te cilat veshka është më e prekura (40). Reduktimi i volemisë së efektshme sjell aktivizimin e mekanizmit vazokonstriktor dhe mekanizmat mbajtës të ujit dhe natriumit, të tilla si renin-angiotensin- aldosteroni (RAAS), sistemin nervor simpatik dhe

sekretimin e argininë-vazopresin. Kjo shpjegon disa nga tiparet kardinale të cirrozës së dekompensuar, të tilla si mbajtja renale e natriumit dhe ujit që çon në formimin e ascitit dhe HRS. Dekompensimi akut në cirrozë karakterizohet nga zhvillimi i komplikacioneve të lidhura me cirrozën, si asciti, encefalopatia hepatike, hemoragjia nga varicet e ezofagut ose infeksionet bakteriale, dhe 30 % e pacientëve progresojnë në insuficiencën multiorganore ekstrahepatike dhe insuficiencën akute mbi kronike (ACLF). Mortaliteti pas 90 ditëve mbetet i lartë, duke variuar nga 14% të dekompensimit akut në 50% në ACLF, kryesisht terapitë janë të pamjaftueshme për të ndaluar avancimin e sëmundjes.

Dekompensimi akut shkaktohet shpesh nga precipitimi i cili përshpejton një kaskadë të proceseve patomekanistike, por afërsisht në 40% të rasteve ngjarja iniciuese nuk mund të identifikohet(41,42.)

Observimet tradicionale fizpatologjike evidentojnë hipertensionin portal me vazodilatacionin splanknik dhe sistematik dhe qarkullimin hiperdinamik si mekanizëm qëndror në procesin e dekompensimit akut hepatic (43). Megjithatë, gjetjet më të fundit përfshijnë konceptin që inflamacioni sistematik, disfunksioni mitokondrial, disfunksioni i stresit oksidativ dhe ndryshimet metabolike mund të çojnë në dëmtim të indit hepatic dhe insuficiencë organore ekstrahepatike (44,45).

4.1.1 Roli i Hipertensionit Portal

Hipertensionin portal është një pasojë e cirrozës dhe një përcaktues i rëndësishëm i dekursit të sëmundjes dhe prognozës së saj(46,48) Në stadin e kompensuar, zhvillimi i hipertensionit portal klinikisht të evidentueshëm, përcaktuar nga gradienti i presionit venoz hepatic (HVPG) prej të paktën 10mmHg, i cili lajmëron formimin e kolateraleve porto-sistematike dhe formimin e variçeve ezofageale dhe gastrike, çka shoqërohet me një prognozë të keqe (49).

Cirroza e dekompensuar është e lidhur me zhvillimin e komplikacioneve, si asciti, hemoragjia nga varicet e ezofagut dhe encefalopatia hepatike, të cilat kërkojnë HVPG të rritur mbi 10mmHg (47). Korigjimi i hipertensionit portal ka një implikim pozitiv në dekursin dhe prognozën e sëmundjes duke provuar kështu terapinë racionale që reduktojnë presionin portal(50).

Hipertensionin portal mund të jetë pasojë e rritjes së fluksit, rritjes së rezistencës vaskulare, ose kombinimi i të dyjave.

Në kushte fiziologjike, volumi portal kalon përmes heparit. Rritja e rezistencës përgjatë ecurisë së sëmundjes kronike të mëlçisë gjithmonë inicion hipertensionin portal në cirrozë e cila çon në kongestionin prehepatik. Rritja e fluksit të gjakut përmes sistemit portal mund të kontribuojë në mënyrë sinjifikative tek hipertensionin portal vetëm kur rritja e HVPG është e lidhur me faktorin vaskular endothelial të rritjes (VEGF) i cili nxit angiogjenezën dhe formimin e sistemit kolateral portal, i cili inicion rritjen e fluksit portal të gjakut. Në cirrozën e dekompensuar, sasia e gjakut të kolateralizuar mund të kalojë 90% të totalit të gjakut portal venoz (51).

Sinusoidat hepatike janë ndjeshëm të reduktuara në cirrozë për shkak të alterimeve fizpatologjike të cilat mund të ndahen në dy komponente kryesor.

I pari është një komponent struktural që përfshin depozitimin e kolagenit, fibrozën e mëlçisë dhe formimin e noduleve, të cilat shtrembërojnë anatominë vaskulare të heparit dhe rrisin ngurtësimin e heparit, kapilarizimin e sinusoidave dhe okluzionin vaskular.

Okluzioni vaskular mund të agravohet nga mikrotrombet, të cilat mund prevenohen nga heparina dhe antikoagulantë të tjerë (52).

Një karakteristike e njohur prej kohësh në cirrozën hepatike të avancuar është qarkullimi hiperdinamik, një anormalitet i sistemit hemodinamik i shkaktuar nga vazodilatacioni periferik arterial (53).

Manifestimet klinike të cirrozës së dekompensuar janë vlerësuar si pasojë e çrregullimit të hemodinamikës.

Sindromi i qarkullimit hiperdinamik, që karakterizohet nga vasodilatacioni arterial periferik që ndodh kryesisht në zonën splankike të qarkullimit. Një shtrirje e tillë e vazodilatacionit rrezikon volemënë e efekshtme dhe çon në hipoperfusion të organeve periferike, nga të cilat veshka është më e prekura (53).

Reduktimi i volemisë së efektshme sjell aktivizimin e mekanizmit vazokonstriktor dhe mekanizmat mbajtës të ujit dhe natriumit, të tilla si renin-angiotensin-aldosteroni (RAAS), sistemin nervor simpatik dhe sekretimin e argininë-vazopresinë.

Kjo shpjegon disa nga tiparet kardinale të cirrozës së dekompensuar, të tilla si mbajtja renale e natriumit dhe ujit që çon në formimin e ascitit dhe HRS.

Megjithëse mekanizmat molekularë përgjegjës për vasodilacionin arterial, karakterizohen nga një prodhim endotelial i rritur i substancave vasodilatuese, të tilla si oksidi nitrik, monoksidi i karbonit, prostaciklinat dhe endokanabinoidët, 11 shkaqet kryesore të këtyre anomalive ishin deri diku të paqartë derisa u bë e qartë se pacientët me cirrozë të avancuar paraqesin një gjendje të inflamacionit kronik, siç dëshmohet nga nivelet në rritje të qarkullimit të citokinave pro-inflamatore dhe kemiokinave (54). Kjo mund të shkaktohet nga përhapja sistemike e baktereve dhe produkteve bakteriale, të quajtur modele molekularë të lidhura me patogjenin (PAMP) si rezultat i një translokacioni bakterial anormal (BT). Ndryshimet në mikrobiomë dhe rritjen e përshkueshmërisë intestinale janë shkaktarë për këtë fenomen.

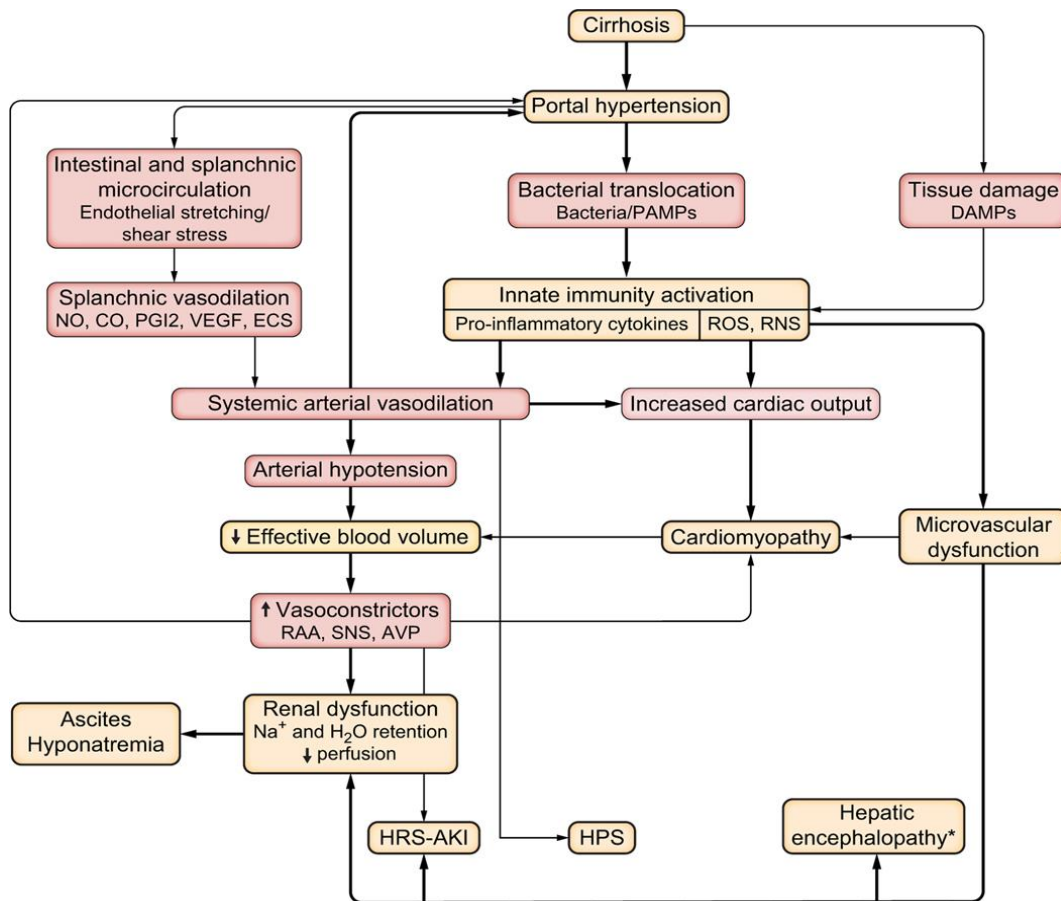


Figura 5. Paraqitje skematike e mekanizimit të formimit të Hipertensionit portal në Cirrozën Hepatike të dekompenruar.

5 KOMPLIKACIONET NË CIRROZËN HEPATIKE

Historia natyrore e cirrozës karakterizohet nga një ecuri e heshtur, asimptomatike derisa presioni portal në rritje dhe përkeqësimi i funksionit të mëlçisë arrijnë të prodhojnë një fenotip klinik tipik të sëmundjes. Në fazën asimptomatike të sëmundjes, e njohur si cirroza e kompensuar, pacientët mund të kenë një cilësi të mirë të jetës, dhe sëmundja mund të përparojë pa u zbuluar për disa vite. Dekompensimi karakterizohet nga zhvillimi i shenjave klinike të dukshme, nga të cilat më të shpeshtat janë Asciti, Hemorragjia G-I, Encefalopatia dhe Ikteri. Pas shfaqjes së parë të ndonjëres prej këtyre, sëmundja zakonisht përparon më shpejt në drejtim të vdekjes ose transplantit të mëlçisë. Kjo fazë e sëmundjes është përcaktuar si "Cirroza e dekompenruar".

5.1 ASCITI

Asciti është një grumbullim patolojik i likidit në kavitetin peritoneal zakonisht i vërejtur në cirrozën hepatike. Shkaqet e tij janë multifaktoriale, por në princip përfshin volumin sinjifikant dhe disrregullimin hormonal në instalimin e hipertensionit portal.

Diagnoza e ascitit në pacientët cirrotik vendoset duke u bazuar në shenjat klinike, laboratorike, dhe përfundimisht e konfirmuar nga egzaminimi fizik, imazheria dhe procedura e paracentezës. Trajtimi i ascitit përfshin kufizimin e natriumit në dietë, terapinë farmakologjike dhe paracentezat terapeutike dhe në raste të veçanta shuntin transjugular intrahepatik portosistemik (TIPS). Asciti është i shoqëruar me komplikacione të shumta duke përfshirë peritonitin bakterial spontan, hepato-hidrotoraxin dhe sindromin hepatorenal (56).

Asciti është shkak më i zakonshëm i dekompensimit në cirrozë, pasi shfaqet në rreth 5% deri në 10% të pacientëve me cirrozë të kompensuar në vit (57).

Mekanizmi i formimit të ascitit është retensioni renal i natriumit për shkak të aktivizimit të sistemeve të mbajtjes së natriumit, si sistemi renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) dhe sistemi nervor simpatik. Reduktimi i volemisë efektive që vjen si rezultat i vazodilacionit splankik është një përcaktues kryesor i këtyre ndryshimeve, por dhe anomalitë e funksionit të veshkave të shkaktuara nga inflamacioni sistemik gjithashtu luajnë një rol, veçanërisht në fazat më të përparuara të cirrozës (58).

Grumbullimi i likidit ascitik në cirrozë rezulton nga një numër faktorësh gjerësisht të përcaktuar si çrregullimi hormonal dhe i citokinave të lidhura me volumin e rritur në sistemin portal.(59) Manifestimi i ascitit është një shenjë e rëndësishme në progresin e cirrozës : 1) është shkak më i shpeshtë për hospitalizim, 2) parashikon rritjen e mortalitetit për një periudhë 1 vjeçare dhe 3) funksionon si një markues risku për transplantin e heparit (59, 60,61).

Asciti në cirrozën hepatike është etiologjia më e shpeshtë e ascitit në përgjithësi, i cili përfshin rreth 85% të të gjithë rasteve (59,60).

Shkaqet e tjera të ascitit (jo-cirrotik) mund të jenë gjerësisht të përcaktuar si origjinë pre-ose post-hepatike.

Shkaqet pre-hepatike mund të përfshijnë : trombozën e venës porta, limfoma, obstruksioni i zorrës, perforacioni, peritoniti tuberkular, ose malinje me diseminim peritoneal.

Shkaqet post hepatike përfshijnë insuficiencën kardiake kongjestive ose insuficiencën kardiake të lidhur me hipertensionin pulmonar, perikarditi kontriktiv, sindromi Bud- Chiari (59,60).

Patogjeneza e ascitit mbetet e pasqaruar plotësisht dhe vazhdon të evoluojë. Një teori hibride së fundmi prevalon ku ka bashkuar teoritë e mëparshme të overflow dhe underflow (59,60,62).

Një paraqitje e shkurtër e këtyre teorive sugjeron si më poshtë:

1) dëmtim i vazhdueshëm mbi hepar si kombinimi i faktorëve egzogjen (hepatiti kronik viral ose alkolik ose steatohepatiti joalkolik NASH,

2) faktorët gjenetik

3) vazhdimi i mikroproçeseve të inflamacionit, nekroza dhe depozitimi/ rigjenerimi i kolagjenit, të gjithë këta mekanizma çojnë në transformimin e mëlçisë nga një sistem me rezistencë të ulur në një sistem me rezistencë të lartë si për shembull një spektër i fibrozës me disfunkcion të muskujve të lëmuar (63).

Ky proces i vazhdueshëm mund të çojë në rritjen e presionit në venën porta. Vena porta është normalisht 8 cm gjatësi dhe zakonisht <13 mm diametër. Hipertensioni portal përcaktohet në vlerën 6 mmHg dhe më sipër, ndërsa asciti formohet zakonisht në vlerat 8 mmHg e lart. Vihet re se dekompensimi i mëtejshëm klinik në formimin e variçeve (10 mmHg), rritja e rriskut të hemoragjisë nga variçet (12 mmHg) dhe rrisku për rihemoragji nga variçet (20 mmHg), korrelojnë me rritjen e hipertensionit portal (64,65).

Me instalimin e hipertensionit portal, kthimi prapa dhe staza e substancave vazodilatatore si oksidi nitrik, fillon të akumulohet (66). Kjo shkakton ndër të tjera vazodilatacion splanknik me hipoperfuzion të sistemit renal e cila nga ana tjetër nxit sistemin renin-angiotenzin-aldosteron duke çuar në retension agresiv të likidit (67,69.)

Shkurtimisht, renina sekretohet nga aparati jukstagromerular pranë nefronit proksimal në përgjigje të ndryshimeve të presionit vaskular, ndryshimeve të Na serik, dhe nga aktivizimi i sistemit nervor simpatik (66.)

Ai nga ana tjetër do të konvertojë angiotensinogjenin (i prodhuar në hepar) në angiotenzin 1, i cili më vonë konvertohet në angiotenzinë 2 nga enzima konvertuese e angiotenzinës (66,68).

5.1.1 Manifestimet klinike të ascitit

Prezantimet klinike të ascitit variojnë: mund të formohet ngadalë siç ndodh në sëmundjet kronike të heparit, ose i menjëhershëm si në obstrukcionin mekanik të venave të mëdha, tromboza e venës hepatike ose venës porta, kompresioni i vena cava inferior nga trauma (hematoma) ose infeksioni, ose insuficienca akute hepatike.

Asciti mund të jetë i padhimbshëm, dhe nëse është i shoqëruar me dhimbje abdominale mundet thjesht të japi diskomfort abdominal nga distendimi mekanik, ose infektimi i likidit ascitik si në rastin e peritonitit bakterial spontan, ose në karcinomën hepatoqelizore (67,70).

Kështu që ndërsa asciti përfaqëson një progresion natyral të cirrozës, shfaqja e tij duhet të nxisi një investigim të kujdesshëm për shkaqe dhe komplikacione të tjera (64).

Asciti mund të klasifikohet në 3 grada të severitetit: grada 1, kur është i diagnostikuar me echo abdominale dhe ka rreth 100 ml likid në abdomen, grada 2, ku sasia e likidit është rreth 1000 ml, i cili mund të zbulohet nëpërmjet egzaminimit fizik përmes shenjave si flanket e varura, vala e likidit, grada 3, manifestohet si një abdomen i distenduar me sasi të mëdha asciti, e cila mund të japi tek pacientët një ndjenjë të diskomfortit të shprehur dhe mund të përshkruhet si asciti i distenduar (64,71,72).

5.1.2 Paracenteza dhe testet laboratorike:

Si çdo procedurë, paracenteza diagnostike duhet të ketë parasysh gjendjen e koagulimit, dhe në fakt në cirrotikët me ascit koagulabiliteti i tyre është i alteruar (73.) Sigurisht, është një deficiet në prodhimin dhe/ose aktivitetin e protrombinës, por ky parametër nuk mat të gjithë faktorët e koagulimit. Idea se këta pacientë janë të antikoagular nuk është e vërtetë, dhe këta të sëmurë mund të jenë në rrezik real për sëmundje tromboembolie (74).

Duke marrë parasysh këtë sfond problematik, duhen parë të dhënat empirike megjithëse të kufizuara, sugjerojnë që paracenteza është toleruar mirë në pacientët me trombocite nën 20000 qeliza/mm³ dhe INR deri në 8.7 (75,76).

Komplikacionet e hematomës së paretit abdominal kërkojnë transfuzion gjaku. Një kundërindikacion i rëndësishëm është koagulimi intravaskular i diseminuar (64). Evidenca për kërkesë të transfuzioneve të produkteve të gjakut, nga shërbime johepatologjike, për të arritur arbitrarisht limitet e INR < 1.5 ose trombocitet > 50000 është e pabazuar, shpenzim i resurseve dhe kohës.

Paracenteza diagnostike, ndryshe nga ajo terapeutike, kërkon afërsisht 30-50 ml ascit dhe është e detyrueshme në të gjitha rastet e ascitit për herë të parë ose ascitit që ndodh në individë me alterim të gjendjes së përgjithshme që përfshin temperaturë, dhimbjen abdominale, përkeqsimi i encefalopatisë hepatike dhe ndonjë shenjë ose simptomë të infeksionit të gjeneralizuar. Paracenteza mund të diagnostikojë peritonitin bakterial spontan (SBP) në pacientët e hospitalizuar jo vetëm për sëmundje të heparit (72,77).

Analiza e likidit ascitik duhet të përfshijë në të gjitha rastet numërimin e qelizave, albuminën dhe proteinën totale si dhe kulturën e likidit (77).

Studime të tjera varen nga situata klinike ose shfaqja e ascitit mund të përfshijë laktat hidrogjenazën (LDH), citologji, amilazë, glukozë, proteinën totale dhe triglyceride (64).

Likidi ascitik që nuk është neutrofitrik as i infektuar duhet të jetë me ngjyrë të verdhë të kthjellët dhe transparent. Në ascitin normal numri i neutrofileve duhet të jetë < 250 qeliza/mm³, ku neutrofilet janë zakonisht prezent si një përqindje e qelizave të bardha të gjakut. Një keqinterpretim i zakonshëm është të lexosh këtë përqindje si numri absolut i neutrofileve, duke rrezikuar diagnozën e SBP. Një rritje e leukociteve është sigurisht indikative për inflamacion dhe zakonisht por jo përfundimisht për infeksionin në SBP (64,77).

Prania e neutrofileve në likid mbi 250 qeliza / mm³ nënkupton Peritonit bakterial spontan (78). Një përqendrim total i proteinave <1.5 g / dl konsiderohet në përgjithësi si një faktor rreziku për SBP. Përlllogaritja e gradientit të albuminës (SAAG) serum-ascit mund të jetë i dobishëm kur shkak i ascitit nuk është menjëherë i dukshëm, pasi SAAG ≥1.1 g / dl tregon se hipertensioni portal është i përfshirë në formimin e ascitit me një saktësi prej rreth 97% (79).

Testet e tjera, të tilla si amilaza, citologjia ose kultura për mykobakteret duhet të udhëhiqen nga diagnoza klinike.

Matja e kolesterolit ascitik së bashku me citologjinë dhe përcaktimi i antigjenit carcinoembryonic (CEA) në mostrat ku përqendrimi i kolesterolit tejkalon 45 mg / dl duket të jetë një metodë me kosto efektive për diagnozën diferenciale midis asciteve të lidhura me shkaqe malinje dhe jo-malinje.(80) Nëse kemi një pamje të ashtuquajtur “milky ascites” sugjeron për një vlerë të lartë të triglycerideve në ascit mbi 100-200mg/dl (asciti kiloz nga dëmtimi i duktuseve limfatik (78).

Shfaqja e ascitit në pacientët cirrotikë është e shoqëruar me një prognozë të varfër, pasi vdekshmëria një dhe dy vjeçare rezulton në 40 dhe 50%, respektivisht. Për këtë arsye pacientët me

ascit në përgjithësi duhet të referohen për transplant hepatic. Hiponatremia, presioni i ulët arterial, norma e filtrimit glomerular (GFR) dhe sekretimi i ulët renal i natriumit janë parashikues të pavarur të vdekshmërisë në cirrozën me ascit (81), pasi këto parametra nuk përfshihen në rezultatin Child-Pugh dhe vetëm kreatinina në serum (SCr) e cila mbivlerëson GFR në cirrozë, është përfshirë në modelin end-stage të sëmundjes së mëlçisë (MELD), modelet më të përdorura prognostike mund të nënvlerësojnë rrezikun e vdekshmërisë në pacientët me ascit (82).

Për këtë arsye janë bërë modifikimet e rezultatit të MELD, të tilla si rezultatet e MELD-Na dhe MELD-Ascit të cilat vetëm pjesërisht kanë bërë tejkalimin e këtij kufizimi (83).

Pra, pacientët me ascit nuk mund të marrin përparësi adekuate në listat e transplantëve, prandaj nevojiten metoda të përmirësuara për të vlerësuar prognozën në këta pacientë.

5.1.3 *Trajtimi i ascitit të pakomplikuar:*

Ascit i pa komplikuar quhet kur është i painfektuar, jorefraktar dhe i palidhur me Sindromin hepatorenal (SHR).

Asciti në sasi të pakët (grada 1) : Nuk ka të dhëna për evolucionin e ascitit të Grades 1 as nuk dihet nëse trajtimi i tij e modifikon historinë e tij natyrore.

Asciti në sasi mesatare (grada 2) : Pacientët të cilët zhvillojnë ascit të Gradës 2 nuk kërkojnë hospitalizim, përveçse nëse janë të pranishme komplikacione të tjera. Ata kanë një ekuilibër pozitiv të natriumit, i cili mund të korrigjohet duke ulur marrjen e natriumit nëpërmjet dietës dhe duke rritur sekretimin renal të natriumit me diuretikë (87).

5.1.4 *Kufizimi i Na:*

Kufizimi profilaktik i kripës në dietën ushqimore në pacientë që nuk kanë pasur asnjëherë ascit nuk mbështetet nga studimet e shumta. Kufizimi i natriumit të dietës mund të çojë në zhdukjen e ascitit në rreth 10% të pacientëve, sidomos në ata me episodin e parë të ascitit (85). Një avantazh i qartë nga përdorimi i dietave të ulëta në natrium të shoqëruar me diuretikë nuk ka rezultuar nga provat klinike duke krahasuar regjimet e ndryshme dietetike (85,86). Kufizimi ekstrem i natriumit favorizon zhvillimin e hiponatremisë të shkaktuar nga diuretikët dhe insuficiencia renale (87). Për më tepër, edhe kufizimi i moderuar i natriumit kur nuk shoqërohet me një shpjegim të saktë dhe adekuat, shpesh lidhet me marrjen e kalorive të reduktuara, dhe mund të pengojë marrjen e vlerave të duhura ushqimore (88). Rekomandimi aktual është se natriumi në dietë duhet të kufizohet vetëm mesatarisht (80-120 mmol / ditë), kryesisht për të shmangur marrjen e tepërt të kripës..

5.1.5. *Diuretikët*

As diuretikët dhe as paracentezat svotuese masive nuk janë të lidhura me një përfitim në mbijetesë, sepse ato veprojnë në të njëjtin drejtim të kaskadës fiziopatologjike, duke qënë terapi simptomatike. Balanca negative e lëngjeve e shkaktuar nga diuretikët nuk duhet të çojë në një humbje të peshës trupore që tejkalon 0.5 kg / ditë në pacientë pa edema periferike dhe 1 kg / ditë në pacientë me prani të edemave periferike për të shmangur reduktimin e volumit plazmatik

qarkullues, që përfundimisht çon në insuficiencë renale dhe hiponatraemi (89), pasi hiperaldosteronizmi dytësor luan një rol kryesor në mbajtjen e natriumit serik në pacientët me cirrozë (90,91). Diuretikët anti-mineralokortikoide (spironolaktoni, kanrenoni ose K-kanrenoate) përfaqësojnë bazën në trajtimin mjekësor të ascitit (91). Katërqind mg në ditë përfaqëson dozën maksimale që zakonisht rekomandohet (92,93). Mekanizmi i veprimit të anti-mineralokortikoideve shpjegon efektin e tyre të ngadaltë. Në fakt, shtegu i aktivizuar i aldosteronit, që përfshin ndërveprimin me një receptor citozolik dhe, më pas, një receptor bërthamor, duhet të përdoret para se të lindë efekti i tyre natriuretik. Prandaj, doza e këtyre barnave nuk duhet të rritet më herët se 72 orë.

Amiloridi, një diuretik që vepron në tubulat kolektore, është më pak efektiv se antimineralokortikoidët dhe duhet të përdoret vetëm në pacientët të cilët zhvillojnë efekte anësore të rënda me antagonistët e aldosteronit (94).

Reabsorbimi tubular proksimal i Na nxit retensionin renal të natriumit përmes mekanizmave të ndryshëm, siç është rritja e prodhimit të angiotensin II, hiperaktiviteti simpatiko-adrenergjik dhe perfuzion të ulur të veshkave (90).

Nëse reabsorbimi tubular proksimal Na bëhet mbizotërues në pacientët me ascit që persiston në kohë, duhet të fillojë përdorimi i diuretikëve të ansës (95,96). Megjithatë, ato duhet të kombinohen, por jo të zëvendësojnë anti-mineralokortikoidet.

Në të vërtetë, pavarësisht nga aktiviteti i tyre i fuqishëm, efekti natriuretik i diuretikëve të ansës mund të eliminohet krejtësisht nga hiperaldosteronizmi i pamposhtur.(97) Nëse trajtimi me diuretik duhet të fillohet vetëm me anti-mineralokortikoidet ose duhet të përfshijë edhe një diuretik të ansës, ky është një debat që ka kohë që vazhdon.

Dy studime kanë adresuar këtë çështje duke dhënë rezultate të dukshme konfliktuale për shkak të dallimeve në popullatën e pacientëve(98,99).

Në të dy studimet, u studiuan efektet e një regjimi diuretik fillimisht të përbërë nga spironolaktoni ose K-kanzoate dhe me dozat rritëse graduale (nga 100/200 në 400 mg / ditë), me furosemidin e shtuar në pacientët që nuk reagojnë, të cilat u krahasuan me ato të kombinimit të anti-mineralokortikoidëve me furosemid (nga 40 në 160 mg / ditë) që nga fillimi i trajtimit.

Kështu, pacientët me ascit për herë të parë mund të trajtohen vetëm me antimineralokortikoidë, pasi ata ka gjasa të zhvillojnë një përgjigje të kënaqshme me disa efekte anësore. Pacientët me ascit të gjatë të përhershëm duhet të marrin terapi të kombinuar, e cila ka gjasa të shkurtojë kohën për të arritur natriurezën dhe ul incidencën e hiperkalemisë.

Pas mobilizimit të ascitit, diuretikët duhet të jenë në dozat më të ulëta në gjendje të mbajnë pacientët me ascit minimal ose pa ascit fare, për të minimizuar efektet anësore. Kurdoherë që është e mundur, duhet të realizohet një trajtim etiologjik i cirozës themelore, pasi kjo lehtëson kontrollin e ascitit në shume raste.

5.1.5.1. Komplikacionet e terapisë me diuretikë.

Gjendja hemodinamike e pacientëve me cirrozë dhe ascit i bën ata të ndjeshëm ndaj reduktimeve të shpejta të volumit të likidit ekstracelular, të cilat kryesisht ndodhin me diuretikët e ansës (100). Kështu, insuficienca renale është komplikacioni më i shpeshtë që shfaqet (101) ashtu siç është dhe encefalopatia hepatike, gjithashtu e favorizuar nga rritja e prodhimit renal të amoniakut. Diuretikët e ansës mund të çojnë gjithashtu në pakesim të kaliumit dhe magnezit. Hiponatremia është një tjetër efekt i zakonshëm i shoqëruar me përdorimin e diuretikeve në cirrozë. Ajo kryesisht, por jo ekskluzivisht, ndodh me diuretikët e ansës, pasi ato pengojnë transportuesin Na-K-Cl. Tkurrja e volumit të plazmës mund të përmirësojë gjithashtu lirim të argininë-vazopresinës. Kështu, hiponatraemia gjithashtu mund të pasojë me administrimin anti-mineralokortikoid, edhe pse rrallë.

Shumica e ekspertëve bien dakord të paktën nderprejen e përkohshme të diuretikëve kur përqendrimi i natriumit në serum ulet nën 120-125 mmol/L.

Hiperkalemia, sidomos në pacientët me perfuzion renal të reduktuar dhe gjinekomastia e dhimbshme janë efektet më të zakonshme anësore të nxitura nga anti-mineralokortikoidet. Dhimbjet e muskujve mund të dëmtojnë cilësinë e jetës në pacientët që marrin diuretikë.

Grada 3 ose asciti në sasi të konsiderueshme: Trajtimi i preferuar për menaxhimin e pacientëve me ascit të Grades 3 përfaqësohet nga paracentezat masive svotuese.

Paracenteza duhet të kryhet nën kushte strikte sterile duke përdorur materiale sterile të disponueshme. Procedura është e lidhur me një rrezik shumë të ulët të komplikimeve lokale, veçanërisht hemorragjisë (102,103). Edhe në pacientë me raporte të normalizuara ndërkombëtare të (INR) > 1,5 dhe numër të trombociteve <50,000 /(104), shfaqja e hemorragjisë ndodhi në dy raste nga 142 paracenteza (102). Pra, nuk ka të dhëna që mbështesin përdorimin profilaktik të plazmës së freskët të ngrirë dhe të masave trombocitare, edhe pse këto janë të përdorura në shumë qendra kur niveli i protrombines është nën 40% dhe numërimi i trombociteve <40,000 (104). Paracenteza masive svotuese duhet të shmanget në prani të koagulimit intravaskular të diseminuar. Janë raportuar kundërindikacione të tjera ndaj LVP (large volume paracentesis).

5.1.6 Kundërindikacionet e paracentezës:

1. Pacienti jobashkpunues
2. Infektim i paretit abdominal në vendin ku do kryhet paracenteza
3. Çrregullime të koagulimit në shtatzani (fibrinolizë, KID)
4. Distendim i theksuar i intestinit

Heqja e vëllimeve të mëdha të likidit ascitik është potencialisht e lidhur me një pakësim të mëtejshëm të volumit të gjakut qarkullues efektiv, një gjendje e njohur si mosfunksionimi i qarkullimit të gjakut pas paracentezës (PPCD) (105.)

Shfaqjet klinike të PPCD janë insuficenca renale, hiponatremia nga hemodiluimi, encefalopatia hepatike dhe zvogëlimi i mbijetesës.

Shtimi i vëllimit të plazmës duhet të kryhet në përfundimin e LVP për të parandaluar këtë ndërlikim. Mbushësit artificialë të plazmës, të tilla si dekstran-70 (8 g / L ascitin e hequr) ose polygeline (150 ml / L), (106) ose perfuzione saline (170 ml / L),(107) tregojnë vetëm një efikasitet të ngjashëm me 20% albumin g / L) kur hiqen më pak se 5 L ascit (106). Megjithatë, polygeline nuk është përdorur më në shumë vende për shkak të rrezikut potencial të transmetimit të prioneve dhe dekstrani mbart rrezikun e reaksioneve të rënda alergjike dhe insuficencës renale.

Një meta-analizë e testeve të randomizuara tregoi se albumina është shumë më e mirë se çdo mbushës tjetër i plazmës ose vazokonstriktor jo vetëm në parandalimin e PPCD, por edhe në pasojat e tij klinike, të tilla si hiponatriemia dhe vdekshmëria (108).

Për më tepër, infuzionet me albumin pas LVP duket të jetë më kosto - efektive sesa një mbushës më i lirë i vëllimit të plazmës, siç është poligelina, për shkak të numrit më të ulët të komplikimeve të mëlçisë dhe shpenzimeve spitalore për një periudhë 30-ditore (109). Paracentezat svotuese masive kombinuar me infuzione të albuminës në pacientët me ascit të Grades 3 janë më efektive dhe më të sigurta sesa diuretikët (110,111).

Megjithatë, LVP nuk modifikon anomalitë themelore patofiziologjike që çojnë në formimin e ascitit. Kështu, pacientët e trajtuar me LVP kërkojnë terapi diuretike për të parandaluar ri-akumulimin e ascitit (112).

5.1.7 Asciti Refraktar

Asciti refraktar përcaktohet si ascit që nuk mund të eliminohet ose prani e likidit që përsëritet në menyrë të herë pas hershme, sasia e të cilit (pra pas Paracentezave masive svotuese) nuk mund të pakësohet në mënyrë të kënaqshme nga terapia mjekësore(92,93) Refraktariteti i ascitit lidhet me një prognozë të dobët, dhe me një mbijetesë mesatare prej rreth gjashtë muaj.(114) Prandaj, nëse një pacient me ascit refraktar ende nuk është konsideruar për Transplant hepatic, ai duhet referuar menjëherë drejt një qendre transplantimi të mëlçisë.

Menaxhimi i ascitit refraktar

Paracentezat svotuese masive: Paracenteza svotuese masive (LVP) është një trajtim efektiv dhe i sigurt i ascitit refraktar, i cili duhet të shoqërohet me administrimin e albuminës për të parandaluar PPCD (92,113).

Diuretikët në pacientët me ascit refraktar.

Sapo të jetë konstatuar refraktariteti i ascitit, diuretikët duhet të ndërpriten. Vetëm kur sekretimi i renal i Na tejkalon 30 mmol / ditë, mund të konsiderohet mbajtja e terapisë diuretike, kur është e tolerueshme (92.)

5.1.8 Shunti transjugular intrahepatik portosistemik (TIPS):

Shunti transjugular intrahepatik portosistemik (TIPS) ul presionin në sistemin portal duke by-pasuar një degë portale intrahepatike me një nga venat hepatike. Aplikimi i saj thekson vasodilacionin periferik arterial por në një periudhë të shkurtër. Megjithatë, brenda 4-6 javëve rezultati i saj është një përmirësim në vëllimin efektiv qarkullues dhe funksionin e veshkave, duke çuar përfundimisht në rritjen e ekstremit renal të natriumit (115,117). Natriureza e nxitur nga TIPS-i mund të vonohet nga mosha e avancuar dhe vlera e pakesuar GFR pre-TIPS (116) si dhe të parandalohen nga sëmundja preekzistuese të veshkave (118). TIPS mund të ushtrojë gjithashtu efekte të dobishme për bilancin e azotit, në nutricion dhe cilësinë e jetës (119,120).

Një ndërlikim i madh pas aplikimit të TIPS është zhvillimi i encefalopatisë hepatike, e cila mund të ndodhë deri në 50% të pacientëve (121,122).

Incidenca e këtij komplikacioni mund të reduktohet ndjeshëm në rreth 18% me përdorimin e politetrafluoroetilenit (PTFE) i cili mbulon graftet e stentit prej 8 mm, një rezultat i konfirmuar nga një studim i kohëve të fundit.

5.1.9 Trajtimi Medikamentoz:

Janë propozuar terapitë që synojnë përmirësimin e funksionit qarkullues të gjakut dhe të veshkave.

5.1.9.1 Midodrina agoniste α 1-adrenergjike

Ka treguar të përmirësojë hemodinamikën sistemike dhe renale tek pacientët me cirrozë dhe ascit të pakomplikuara. (123)

Në një RCT të vogël u krahasua shtimi i midodrinës (7.5 mg tid) në trajtimin diuretik kundrejt vetëm trajtimit me diuretik në pacientët me ascit refraktar ose ascit recidivant për gjashtë muaj, me vetëm një efekt pozitiv transitor në kontrollin e ascitit të parë në muajin e tretë (124). Përdorimi i terlipresinës, një analog i vasopresinës me një efekt vasokonstriktor mbizotërues në fushën e qarkullimit splanchnik në pacientët me ascit refraktar është vlerësuar vetëm në studimet akute.

Në një studim (125), administrimi i terlipresinës (1 deri në 2 mg intravenoz sipas peshës trupore) vetëm rriti sekretimin renal të veshkave kur shoqërohej me faktorin ekzogjen natriuretik atrial.

Në një tjetër studim (118), 2 mg terlipresin çoi në një rritje në GFR, rrjedhjen e plazmës renale dhe sekretimin renal të Na. Megjithatë, në këtë studim u përfshinë vetëm tetë pacientë me ascit refraktar. Nëse një trajtim i zgjatur me terlipresin mund të çojë në një përmirësim klinikisht të rëndësishëm të funksionit renal dhe sekretimit të natriumit në ascitet refraktare efekti nuk është i njohur.

5.1.9.2. Alfapump.

Sistemi i pompave të automatizuara me fluks të ulët të ascitit (Alfapump) përbëhen nga një pompë e programuar me baterinë e lokalizuar subkutane. Ajo lidhet me katetere që transferojnë ascitin nga kaviteti peritoneal në fshikëz, nga e cila eliminohet me urinë.

Pajisja ka sensorë të brendshëm që monitorojnë funksionin e pompës. Në dy studime multicentre të sigurisë dhe efikasitetit (124,125). Alfapump siguroi një reduktim të ndjeshëm të numrit dhe volumit të paracentezës në pacientët me cirrozë të avancuar dhe ascit refraktar. Megjithatë, efektet e dëmshme që lidhen drejtpërdrejt me pajisjen ndodhën në rreth një të tretën deri në gjysmën e rasteve (127). Alfapump nuk kishte efekt mbi mbijetesën dhe ishte shoqëruar me një incidencë dukshëm më të lartë të ngjarjeve serioze të padëshiruara (85.2 vs 45.2%), kryesisht të përfaqësuar nga Insuficiencia renale akute (126).

Pra, edhe pse Alfapump është efektive në zvogëlimin e nevojës për paracentezë në pacientë me ascit refraktar, efektet e saj të shpeshta anësore kërkojnë monitorim të ngushtë të pacientëve.

5.2 HIDROTORAKSI HEPATIK

Hidrotoraksi hepatic është akumulimi i likidit transudativ në hapësirën pleurale në pacientët me cirrozë të dekompenzuar, në mungesë të sëmundjes kardiake, pulmonare ose pleurale. Formimi i tij është sekondar si pasojë e defekteve të vogla diafragmatike, më shpesh të vendosura në anën e djathtë, përmes të cilave asciti lëviz në hapësirën pleurale për shkak të presionit negativ intratorakal të nxitur nga frymemarrja.

Hidrotoraxi hepatic mund të çojë në insuficiencë respiratore dhe mund të komplikohet nga infeksionet spontane bakteriale (empiema).

Prania e këtij komplikacioni shoqërohet me prognozë të dobët, pasi mbijetesa mesatare e pacientëve me hidrotorax hepatic varion nga 8-12 muaj (128,129). Në mënyrë të veçantë, markerat më të shpeshtë prognostike, të tilla si Child-Pugh dhe MELD, duket se e nënvlerësojnë një rezultat të tillë.

5.2.1 *Diagnoza e hidrotoraksit Hepatic:*

Sapo të verifikohet prania e likidit pleural, duhet të përjashtohet prania e sëmundjeve kardiopulmonare dhe pleurale primare.

Torakocenteza diagnostike kërkohet për të përjashtuar infeksionin bakterial, diagnoza e të cilit bazohet në të njëjtat kritere të përshkruara për ascitin. Përmbajtja e proteinave të likidit pleural në hidrotoraxin hepatic të pakomplikuara është e ulët dhe gradienti i albuminës së likidit pleural është më i madh se 1.1 g / dl (130).

Prania dhe shtrirja e defekteve diafragmatike mund të vlerësohen në mënyrë indirekte, nëpërmjet teknikave radioizotope ose direkt nga rezonanca magnetike ose me ultrasonografi me color Doppler (131).

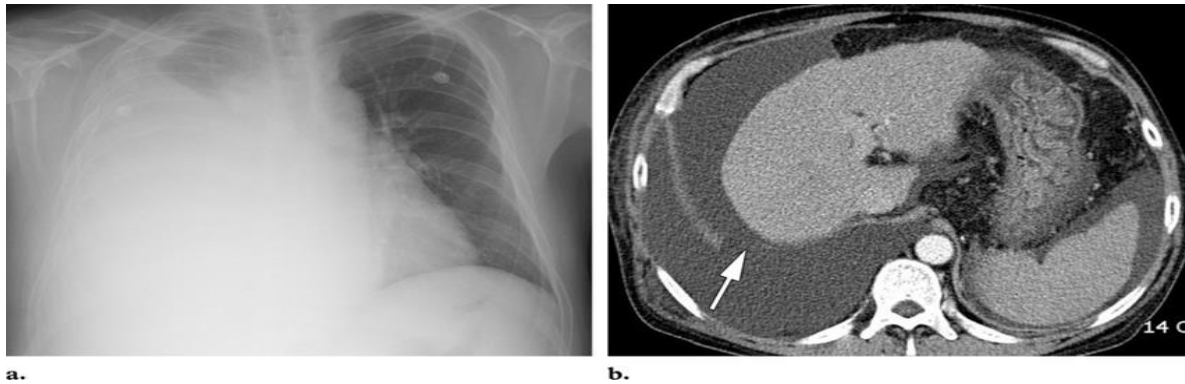


Figura 6: Pamje imazherike nw grafi dhe skaner pulmoni tw hidrotoraxit hepatic

5.2.2 Trajtimi i hidrotoraksit hepatic:

Menaxhimi i linjës së parë mbështetet në trajtimin e ascitit me diuretike dhe / ose transplant hepatic siç u diskutua më herët. Megjithatë, nuk është e rrallë që likidi pleural të vazhdojë të persistojë pavarësisht trajtimit të suksesshëm të ascitit (hidrotoraxi refraktar).

Rekomandohet kryerja e torakocentezës terapeutike për të lehtësuar dispnenë. Efikasiteti i saj në hidrotoraxin hepatic refraktar është i përkohshëm dhe torakocentezat përsëritëse, rrisin rrezikun e komplikimeve të tilla si pneumotoraxi, shfaqjen e infeksionit pleural ose të indeve të buta dhe hemorragjisë (132).

Shfaqja e shpeshtë e këtyre komplikimeve dekurajon aplikimim kronik të drenimit pleural, i cili gjithashtu mund të ndiqet nga insuficensa renale nga humbja e lëngjeve

Kurdoherë që është e mundur dhe e mundshme, Transplanti hepatic paraqet opsionin më të mirë për pacientët me hidrotorax hepatic refraktar, i cili nuk duket se ndikon negativisht në rezultatin e transplantimit (134).

TIPS është përdorur në mënyrë efektive si trajtim përfundimtar ose si nje rrugë e ndërmjetme për transplantim në pacientët me hidrotorax hepatic refraktar, rezultati i të cilit eshte i lidhur me gravitetin e cirrozës themelore (133).

Pleurodezia e shkaktuar nga agjentë të ndryshëm, si talk, tetraciklin, doksiciklin, bleomicin dhe povidoni-jod, është një mundësi që mund t'u ofrohet pacientëve të cilët nuk janë kandidatë për TIPS ose Transplant hepatic.

Një meta-analizë e kohëve të fundit tregoi se pergjigja pozitive pas pleurodezisë ishte 72%. Megjithatë, niveli i komplikimeve në lidhje me këtë procedurë ishte i lartë deri në 82% (135). Së fundmi, riparimi torakoskopik me rrjetë mersileni duket të jetë efektiv në pacientët me defekte diafragmatike të përcaktuara mirë (136).

Sëmundja e mëlçisë së avancuar, siç vlerësohet nga rezultati MELD, dhe mosfunksionimi preoperativ renal duket të ndikojë negativisht në mbijetesën tre-mujore.

5.3 HYPONATREMIA

5.3.1 Përkufizimi dhe fizpatologjia

Hiponatremia është një shfaqje e zakonshme në pacientët me cirrozë të avancuar dhe përcaktohet si përqëndrimi i natriumit në serum më e ulët se 130 mmol / L (146).

Sipas udhëzimeve për hiponatreminë në popullatën e përgjithshme të pacientëve, duhet të merren parasysh një ulje e vlerave nën 135 mmol / L.

Pacientët me shfaqje të hiponatremisë kanë një prognozë të dobët, pasi ajo është e lidhur me vdekshmërinë në rritje dhe praninë e sëmundjeve shoqëruese, sidomos me shfaqjen e komplikacioneve neurologjike, (138,139) dhe mbijetesën e reduktuar pas Transplantit hepatic (145).

Përqëndrimi i Na në serum është përfshirë në rezultatin e MELD, që gjeneron një rezultat të ri (MELD-Na) që siguron parashikime më të sakta të mbijetesës sesa vetëm MELD, sidomos në pacientët me ascit dhe hiponatremi me vlera mesatare të MELD (143).

Në pacientët cirrotikë hiponatremia mund të shfaqet dhe në hipovolemi dhe në hipervolemi. Shfaqja e dytë, është më e zakonshme, dhe karakterizohet nga një shtrirje më e gjërë e volumit të lëngjeve ekstracelulare, shoqëruar me ascit dhe edemë.

Mund të ndodhë në mënyrë spontane, ose për shkak të përdorimit të tepert të likideve hipotonike (dmth., 5% dekstrozë), ose në mënyrë sekondare për shkak të komplikacioneve të cirrozës që çon në një përkeqësim të papritur të volemisë efektive.

Agjentët kryesorë janë hipersekretimi jo-osmotik i vasopresinës dhe reabsorbimi i shtuar i Na në tubulat proximale, të cilat pengojnë prodhimin e lirë të ujit dhe të dyja janë nxitur nga hipovolemia efektive. Në krahasim me hiponatreminë hipervolemike, hiponatremia hipovolemike karakterizohet nga mungesa e ascitit dhe edemave. Ajo është shkaktuar nga një bilanc i zgjatur negativ i natriumit me humbje të dukshme të lëngjeve ekstracelulare shpesh për shkak të terapisë së tepërt diuretike.

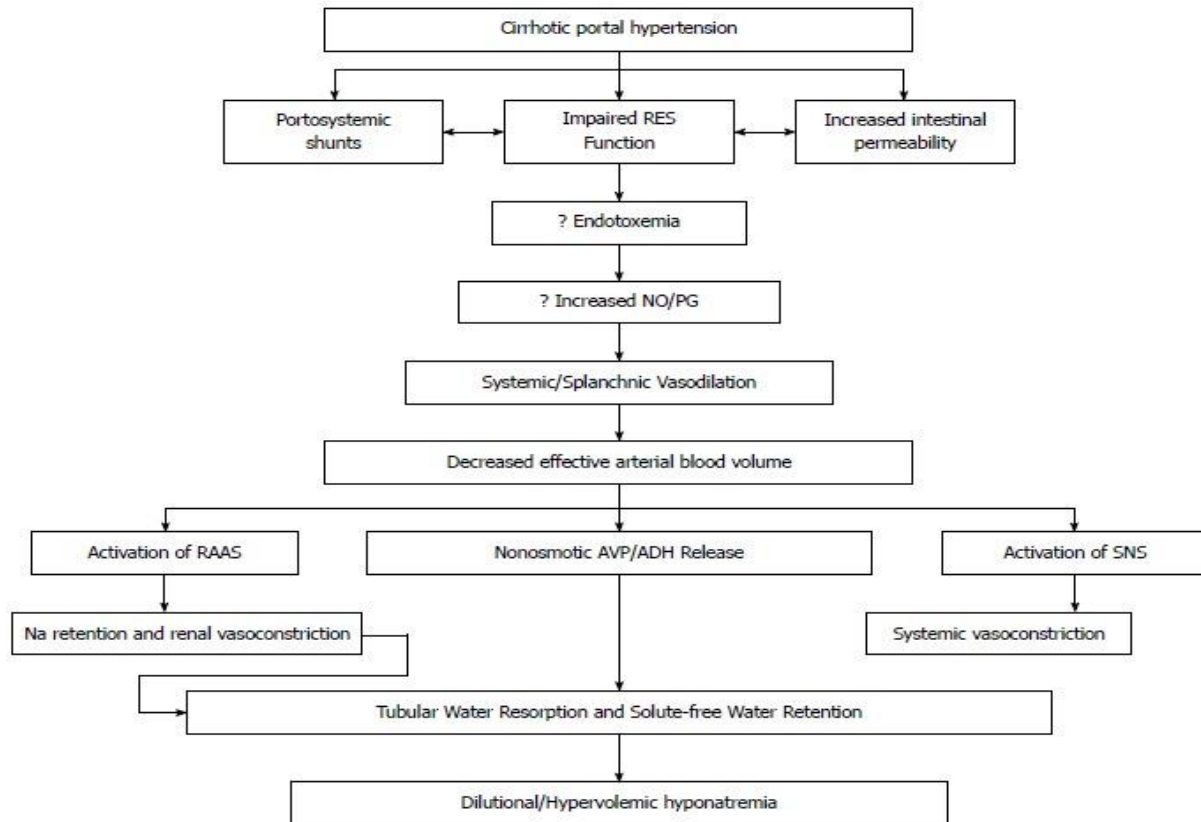


Figura 7. Mekanizmi i propozuar për zhvillimin e hyponatremisë SNS : sistemi nervor simpatik; RAAS: Sistemi Renin- Angiotensin- Aldosteron. NO: oksidi nitric; RES: sistemi retikuloendotelial; PG: Prostaglandin; AVP: Arginin vazopresin; ADH: hormoni antidiuretik.

5.3.2 Trajtimi i hyponatremisë:

Përgjithësisht mendohet se hiponatremia duhet të fillohet të trajtohet kur sasia e Na në serum është më e ulët se 130 mmol / L, megjithëse nuk ka prova të mira lidhur me nivelin e natriumit në serum në të cilin duhet të fillohet trajtimi.

Hiponatremia Hipovolemike kërkon rritjen e vëllimit plazmatik me solucione saline dhe korrigjimin e faktorit shkaktues.

Menaxhimi i hiponatremisë hipervolemike kërkon arritjen e një balanci negativ të ujit.

Kufizimi i lëngjeve jo-osmotike ndihmon në parandalimin e uljes së mëtejshme të niveleve të natriumit të serumit, por është rrallë efektiv në përmirësimin e natremisë.

Administrimi i klorurit të natriumit hipertonic tek pacientët me cirrozë të dekompenzuar mund të përmirësojë natreminë, por rrit mbingarkimin e vëllimit qarkullues dhe përkeqëson sasinë e ascitit dhe edemës.

Prandaj, korrigjimi i hiponatremisë duhet të kufizohet në hiponatreminë e rëndë simptomatike, që përcaktohet nga manifestimet e rrezikshme për jetën, si distresi kardio-respirator, somnolenca

jonormale dhe të thellë, krizat epileptike dhe koma, të cilat nuk ndodhin shpesh në pacientët me cirrozë. Për më tepër, administrimi i klorurit të natriumit hipertonic mund të aplikohet në pacientët me hiponatremi të thellë të cilët pritet të realizojnë transplantim të heparit brenda pak ditësh.

Në këto raste, hyponatremia nuk duhet të korrigjohet krejtësisht dhe shpejt, për të shmangur rrezikun nga mielinoliza pontine qendrore që është me e shprehur në cirrozë të avancuar. Në praktikë, pas një korrigjimi të shpejtë fillestar që synon zbutjen e simptomave klinike (5 mmol / L në orën e parë), përqendrimi i natriumit në serum nuk duhet të rritet më shumë se 8 mmol / L në ditë. Infuzioni i albuminës duket se përmirëson përqendrimin e serumit të natriumit, por nevojitet më shumë informacion (147).

5.3.3 Vaptanet

Vaptanet janë antagonistë selektive të receptorëve V2 të arginin-vazopresinës në qelizat kryesore të tubave kolektore që nxisin ekskretimin e ujit (148).

Në të vërtetë, këto barna janë efektive në përmirësimin e përqendrimit të Na në serum në prani të nivele të larta të vazopresinës, si psh në Sindromin e çrregullimit të sekretimit të hormoneve antidiuretike (SIADH) dhe Insuficiencën kardiake. Efektet e administrimit të vaptanëve tek pacientët hiponatremikë me cirrozë dhe ascit janë vlerësuar në disa studime.

Në të vërtetë, tolvaptani, satavaptani dhe lixivaptani çojnë në një rritje të volumit të urinës, një shtim të ekskretimit të ujit dhe një përmirësim të hyponatremisë në 45-82% të rasteve (148). Sidoqoftë, siguria e vaptanëve është vetëm për trajtime afatshkurtra që zgjasin nga një javë në një muaj.

Kur satavaptani u përdor për një kohë të gjatë, përveç diuretikëve, përkundër përmirësimin të përqendrimit të Na në serum dhe kontrollit të ascitit, u raportua një shkallë më e lartë e vdekshmërisë së nga të gjitha shkaktarët, kryesisht e lidhur me komplikimet e njohura të cirrozës krahasuar me trajtimin mjekësor standard.

Megjithatë, shfaqja e dëmtimit të rëndë të heparit në tre pacientë me sëmundje renale polikistike autosomale dominante të trajtuara me tolvaptan në një provë të kontrolluar, bëri që FDA të konkludojë se ky medikament nuk mund të përdoret në pacientët me sëmundje të mëlçisë (149).

5.3.4 Terlipresina

Për shkak të efektit të saj të fortë në receptorin e vazopresinës V1, ka potencial terapeutik në hemorragjinë nga variçet në hipertensionin portal, si dhe në sindromën hepatorenale.

Terlipresina është gjithashtu një agonist i pjesshëm i receptorëve të vazopresinës renale V2, gjë që çon në një ulje të menjëhershme të Na në serum çka është dokumentuar në pacientët që kanë filluar terapinë me terlipresin (150).

Hyponatremia që rezulton, megjithëse e rëndë në disa pacientë, zakonisht është e rikthyeshme pas ndërprerjes së terapisë me terlipresin. Prandaj nivelet e Na në serum duhet të monitorohen gjatë terapisë me terlipresin.

5.4 HEMORRAGJIA GASTRO-INTESTINALE

Hemoragjia akute nga varicet e ezofagut mund të jetë shoqëruar me ascit dhe encefalopati, hemoragjia akute nga varicet është e shoqëruar me mortalitet të lartë. Për këtë arsye, hemostaza endoskopike adekuate dhe parandalimi i relapsit të hemoragjisë janë shumë të rëndësishme.

Qëllimet e trajtimit për hemoragjinë akute nga varicet janë korigjimi i hipovolemisë, arritja e shpejtë e hemostazës, dhe parandalimi i hershëm i komplikacioneve të rihemoragjisë si përkeqsimi i funksionit hepatic.

Nëse dyshohet hemoragjia nga varicet, trajtimi me vazopresor dhe antibiotik duhet të fillojë menjëherë me mbërritjen në spital.

Për më tepër, për të mbajtur hemodinamikën stabël, niveli i hemoglobinës duhet të mbahet $> 8\text{gr/dl}$, presioni sistolik > 90 deri 100 mmHg, frekuenca kardiake < 100 /min. Kur pacienti është me hemodinamikë stabël, duhet realizuar endoskopia sa më shpejt të jetë e mundur.

Për hemoragjinë nga varicet e ezofagut, realizohet zakonisht ligaturë e variceve dhe për varicet gastrike duhet të realizohet obturimi i variceve fillimisht (151).

Afërsisht 50% e pacientëve të diagnostikuar rishtas me cirrozë hepatike kanë varice ezofagu (152); çdo vit, varice të reja zhvillohen ose ato ekzistuese përkeqsohen në 7% të pacientëve (153) dhe hemoragjia e parë ndodh në 12% të pacientëve çdo vit (154).

Faktorët e rrishtit për hemoragjinë nga varicet përfshijnë madhësinë e varices, shenjat e kuqe mbi sipërfaqen e varices, “red spot” dhe shkallën e dëmtimit të funksionit hepatic (155.) Konsumi i alkolit është gjithashtu një faktor rrishtit për hemoragjinë nga varicet. Në një studim pacientët me varice me red spot dhe gradë F2 e lartë, frekuenca e hemoragjisë pas dy vjetësh ishte 57% në ata që vazhduan alkolin krahasuar me 35% te pacientët që nuk pinin (156).

Hemorragjia Variçeale përkufizohet si gjakderdhje nga një varice ezofageale ose gastrike në kohën e endoskopisë ose prania e variceve të mëdha të ezofagut, me gjak në stomak pa praninë e asnjë shkakut tjetër të njohur të hemoragjisë.

Një episod i hemorragjisë është klinikisht i rëndësishëm kur ka një kërkesë për transfuzion për 2 njësi të gjakut ose më shumë brenda 24 orëve të kohës zero, së bashku me një presion sistolik të gjakut prej < 100 mm Hg ose një ndryshim postural prej > 20 mm Hg dhe / ose shkalla e pulsit > 100 bpm në kohën zero (koha zero është koha e pranimit në spitalin e parë në të cilin merret patient).

5.4.1 Koha e hemorragjisë akute

Episodi i gjakderdhjes akute përfaqësohet nga një interval prej 120h (5 ditë) nga koha zero. Dëshmia e ndonjë gjakderdhjeje pas 120 h është episodi i parë rihemorragjisë.

5.4.2 Dështimi i kontrollit të hemorragjisë aktive

Dështimi për të kontrolluar gjakderdhjen aktive përcaktohet si vdekje ose një nga kriteret e mëposhtme:

-Hematemezë e freskët npr aspirimit nga sonda nazogastrike i ≥ 100 mL gjaku të freskët, ≥ 2 h pas fillimit të terapisë specifike medikamentoze ose procedurës endoskopike.

-Shfaqja e shokut hipovolemik.

-Rënia e vlerës së hemoglobinës me 3 g/dl (rënie e vlerës së hematokritit me 9%) brenda 24 oreve, pa marrë asnjë hemotransfuzion.

5.4.3 *Diagnoza e variçeve gastro-ezofageale*

Deri kohët e fundit, endoskopia është përdorur ekskluzivisht për të diagnostikuar variçet. Metodat jo invazive të shqyrtimit për variçe përfshijnë kapsul endoskopinë, elastografinë e përkohshme dhe përdorimi i gjetjeve laboratorike dhe radiologjike.

5.4.4 *Fiziopatologjia*

Hemorragjia Variçuale (HV) ndodh për shkak të rupturës së paretit të enës varikoze si rezultat i presionit të lartë që ushtrohet mbi paret.

Presioni i paretit të variçes është një forcë e brendshme e murit të enëve që kundërshton forcën e ushtruar nga presioni transmural variceal, i cili varet nga presioni i portës dhe madhësia e enës së gjakut. Mbështetja e indit përreth varices mund të neutralizojë rritjen e presionit dhe madhësisë e enës së gjakut, duke mbrojtur muret nga ruptura (157).

Pas shfaqjes së rupturës së murit të venës varikoze, sasia e hemorragjisë që shfaqet, varet nga presioni transmural (i cili kryesisht varet nga presioni i portës), nga sipërfaqja e zonës së riptuar në muret e enëve dhe nga viskoziteti i gjakut dhe / ose ndryshimet e hemostazës (158). Të gjithë këta faktorë në mund të modifikojmë nëpërmjet terapive medikamentoze.

Terapia e barnave dhe procedurat derivative porto-sistemike, reduktojnë presionin portal (dhe variceal).

Terapitë endoskopike dhe metoda të tjera fizike, të tilla si tamponadat e balonave ose proteza të zgjerueshme, veprojnë thjesht duke ndërprerë rrjedhjen e gjakut në enën varikoze dhe saldimin e murit të enëve të gjakut.

Presioni në venen porta është një faktor kyç që përcakton edhe ripturën në enën varikoze dhe gravitetin e episodit të hemorragjisë (158).

Gjatë hemorragjisë akute, presioni i venës porta mund të rritet për shkak të faktorëve të ndryshëm si transfuzioni ose absorbimi i gjakut nga intestini, të cilat ndikojnë në dështimin e tentativës për të kontrolluar hemorragjinë dhe / ose precipitimin e rishfaqjes së hemorragjisë. Presioni i venës porta zakonisht vlerësohet nga gradienti i presionit hepatic venoz (HVPG).

5.4.5 *Ecuria natyrore e variceve gastro-ezofageale dhe hemorragjise variceale.*

Hemorragjia nga varicet shkakton rreth 70% të të gjitha hemorragjive të sipërme GI në pacientët me hipertension portal, dhe mbetet një ndër komplikimet më të rënda dhe jetëkërcënuese në Hemorragjia nga varicet shkakton rreth 70% të të gjitha hemorragjive të sipërme GI në pacientët me hipertension portal, dhe mbetet një ndër komplikimet më të rënda dhe jetëkërcënuese në pacientët me cirrozë dhe përbën komplikacionin e dytë më të shpeshtë të dekompensimit pas ascitit (159).

Pacientët e dekompenuar kanë hipertension portal klinikisht të rëndësishëm' dhe, rrjedhimisht, një rrezik të lartë për të pasur varice gastro-ezofageale. Në fakt, ndërsa vetëm 42% e pacientëve CHILD A kanë varice gastro-ezofageale, rreth 72% e pacientëve me CHILD B dhe C shfaqin praninë e variceve(160).

Kur zhvillohet dekompensimi, pacientët pa varice në një endoskopi të mëparshme duhet të përsërisin endoskopinë duke marrë parasysh rrezikun e zhvillimit të variceve për shkak të përkeqësimit të hipertensionit portal dhe insuficiencës hepatike.

Në pacientët pa varice në screening, varicet " de novo " zhvillohen me një frekuencë prej 7-8% në vit,(153) që mund të jenë më të larta në pacientët e dekompenuar për shkak të përkeqësimit të hipertensionit portal dhe insuficiencës hepatike.

Shkalla e progresionit nga varice të vogla në ato të mëdha varion deri në 22% në një vit dhe 51% në tre vjet në pacientët me cirrozë CHILD B / C, sidomos në ato me origjinë etilike dhe / ose kur janë të pranishme që në endoskopinë e parë Red Spots krahasuar me 2% dhe 16% respektivisht në pacientët e kompensuar pa këto faktorë rreziku(163).

Studime në vazhdim kanë treguar vazhdimisht se rreziku i Hemorragjise variceale, i vlerësuar përgjithësisht në 5-15% në vit, është i lidhur me madhësinë e variceve (162).

Ky rrezik është përforcuar më tej nga graviteti i insuficiencës hepatike (Child B / C) dhe / ose praninë e Red Spots në varice.

Kështu, jo vetëm varicet e mesme / të mëdha (p.sh. varices që nuk kolabohen nga insufllimi në endoskopi), por edhe varicet të vogla me Red Spots ose në CHILD C duhet të konsiderohen varice me 'rrezik të lartë'.

Përkundër përmirësimit në terapi, vdekshmëria e përgjithshme me secilin episod të Hemorragjise variceale mbetet rreth 15% në 25% në gjashtë javë.

Rreziku i tillë është shumë më i lartë në pacientët të cilët zhvillojnë Hemorragji variceale, të cilët kanë zhvilluar dhe shfaqje të tjera të dekompensimit (mbi 80% në pesë vjet) sesa në ato që paraqesin Hemorragjinë variceale si një episod të izoluar të dekompensimit (20% në pesë vjet) (164).

Rreziku i vdekshmërisë është veçanërisht i lartë kur hemorragjia është e lidhur me AKI dhe / ose infeksionet bakteriale shoqëruese (162, 170).

Pa profilaksinë dytësore, rishfaqja e hemorragjisë ndodh në rreth 60% deri në 70% të pacientëve, zakonisht brenda një deri në dy vjet të ngjarjes hemorragjike të pare.(165)

Duke pasur parasysh prevalencën e lartë të 'variceve me rrezik të lartë' në cirrozën e dekompenzuar, ezofago-gastroduodenoscopia (EGD) duhet të kryhet për të zbuluar praninë , madhësinë e variceve dhe praninë e Red Spots (165).

5.4.6 Parandalimi dhe trajtimi i hemorragjise variceale.

Duke marrë parasysh rrezikun e lartë të vdekjes nga Hemorragjia variceale në pacientët me cirrozë të dekompenzuar, zbatimi i strategjive për të trajtuar në mënyrë adekuate Hemorragjinë variceale dhe për të parandaluar ripërsëritjen e hemorragjisë dhe vdekjen duhet të ndiqet në mënyrë aktive në pacientët me cirrozë dekompenzuar.

5.4.6.1 Profilaxia primare dhe sekondare për Hemorragjinë variceale në pacientët e dekompenzuar

Konsensusi i VI i Baveno (166, 169) dhe Shoqata Amerikane për Studimin e Sëmundjeve të Mëlçisë (AASLD) (167) rekomandojnë kryesisht NSBB (non-selective beta-blockers) për profilaksinë primare të Hemorragjisë variceale në pacientët me cirrozë që kanë varice me rrezikshmëri të lartë(168) dhe gjithashtu, të kombinuara me ligaturën endoskopike (EBL), për profilaksinë sekondare në Hemorragjinë variceale.

Të dy NSBBs dhe EBL kanë treguar të jenë po aq efektive në parandalimin e episodit të parë të hemorragjisë në pacientët me varice me rrezik të lartë. Zgjedhja midis opsioneve varet nga faktorë të tillë si preferencat e pacientit, kundërindikacionet ose ngjarjet e padëshirueshme.

Megjithëse EBL shkakton më pak efekte anësore, ajo është e lidhur me komplikime më të rënda dhe potencialisht kërcënuese për jetën, që rezultojnë nga hemorragjia e ulçeracioneve të EBL. Për më tepër, EBL nuk ndikon në hipertensionin portal. Prandaj, nuk redukton apo parandalon ndërlikimet e tjera dhe kërkon përsëritje të endoskopisë për të zbuluar përsëritjen e variceve, duke mbështetur preferencën e përgjithshme primare për NSBB (171, 172).

Për parandalimin e rishfaqjes së hemorragjisë (profilaksia sekondare) rekomandohet terapi e kombinuar me NSBBs plus EBL sepse terapia e kombinuar ul ndjeshëm probabilitetin e rishfaqjes së hemorragjisë krahasuar me monoterapi duke përdorur ose EBL ose terapi medikamentoze. NSBBs janë elementi kyç i terapisë së kombinuar, sepse një meta-analizë tregon një përmirësim në mbijetesë me shtimin e NSBBs (\pm nitrateve) në EBL, ndërsa shtimi i EBL tek NSBBs (\pm nitratet) nuk ka efekt mbi vdekshmërinë.

NSBBs, të tilla si propranolol dhe nadolol, veprojnë në hipertensionin portal sepse beta-blokada jo-selektive zvogëlon prodhimin kardial dhe rrjedhjen e gjakut splanik, ndërkohë që efekti i

receptorëve alfa-1 adrenergik çon në vazokonstriksionin splanik, duke reduktuar presionin e portal dhe komplikimet e tij pasuese.

Sidoqoftë, normat e reagimit hemodinamik ndaj NSBBs janë modeste: rreth 46% e rasteve sipas meta-analizave, (172) që mbështesin kërkimin e përgjithshëm për opsionin e ri terapeutik.

Karvediloli, një NSBB me aktivitet të receptorit të brendshëm anti-alfa-1 shoqërohet me një zvogëlim më të madh të presionit portal sesa NSBB tradicionale dhe është bërë kështu një alternativë e vlefshme (173).

Veprimi i tij i dobishëm në receptorët alfa-1 redukton rezistencën porto-kolaterale dhe rezistencën intrahepatike, megjithatë, kjo shoqërohet me koston e efekteve më të thella në presionin arterial sistematik, veçanërisht në pacientët e dekompenzuar. Problemi me të gjitha rekomandimet e përmendura deri më tani është se ato bazohen në RCT me kualitet të lartë që zakonisht përjashtojnë pacientët me cirrozë më të avancuar, ndërkohë që gjatë viteve të fundit është shfaqur një polemikë e madhe lidhur me përdorimin dhe sigurinë e NSBBs në pacientët me sëmundje të avancuar, ato me ascit refraktar dhe / ose SBP.

Diskutimi u iniciua nga grupi Clichy, (174) i cili raportoi mbijetesë të dobët dhe rritje të rrezikut të PPCD në mesin e pacientëve me ascit refraktare në terapi NSBB (175).

5.4.7 Trajtimi i hemoragjisë aktive variceale:

5.4.7.1. Trajtimi medikamentoz

Dy klasat kryesore të medikamenteve që janë përdorur në kontrollin e hemorragjisë akute variceale janë vazopresina ose analogët e saj (ose vetëm ose në kombinim me nitroglicerinë) dhe somatostatina ose analogët e saj.

Terlipresina është i vetmi agjent që është treguar të reduktojë vdekshmërinë në provat e kontrolluara me placebo.

Megjithatë, në provat që krahasojnë terlipresinën, somatostatinën dhe octreotide, asnjë ndryshim nuk është identifikuar në efikasitetin e tyre (176).

Antibiotikët si profilaksi mund të rezultojnë në një përfitim të ngjashëm të mbijetesës pas hemorragjisë akute variceale (177).

- **Vasopresina**

Vasopresina redukton fluksin e gjakut në sistemin portal, fluksin e gjakut në sistemin kolateral portal dhe presionin variceal. Sidoqoftë, ajo ka efekte të rëndësishme anësore sistemike siç është rritja e rezistencës periferike, ulja e prodhimit kardiak, frekuencës kardiake dhe fluksit të gjakut në a. koronare.

- **Vasopresina me nitroglicerinë**

Shtimi i nitroglicerines rrit efektin e vazopresinës në presionin e portës dhe redukton efektet anësore kardiovaskulare (178). Meta-analiza e tri studimeve të randomizuara që krahasojnë vetëm vazopresinën me vasopresinë dhe nitroglicerinë treguan se kombinimi ishte shoqëruar me një

reduktim të ndjeshëm në dështimin për të kontrolluar hemorragjinë, ndonëse nuk uarrit asnjë përfitim në mbijetesë.

- ***Terlipresina***

Terlipresina është një analog sintetik i vazopresinës, i cili ka një veprim vasokonstriktor sistematik të menjëhershëm pasuar nga efektet hemodinamike portale për shkak të konvertimit të ngadaltë në vazopresin. (150) Doza e rekomanduar e terlipresinës është 2 mg iv çdo 4 orë, edhe pse shumë njësi e zvogëlojnë dozën deri në 6 orë pasi mund të shkaktojnë vazokonstriksion periferik që manifestohet me duar e këmbë të dhimbshme.

- ***Somatostatina dhe octreotidi***

Somatostatina shkakton vazokonstriksion splanik selektiv dhe redukton presionin e portal dhe fluksin e gjakut në portë (115). Oktreotidi është një analog I somatostatines. Mekanizmi i veprimit të këtyre dy agjentëve nuk është i qartë.

Veprimet e oktreotidit në hemodinamikën hepatike dhe sistemike janë të përkohshme, duke e bërë të nevojshme infuzionin e vazhdueshëm.

Octreotidi jepet si një bolus 50 µg i ndjekur nga një infuzion prej 25-50 µg / h.

Somatostatina jepet si një bolus intravenoz 250 mg i ndjekur nga një infuzion prej 250 mg / h. Somatostatina dhe octreotide janë treguar të efektshme si terlipresina në hemorragjinë akute variçuale.

- ***Antibiotiket***

Antibiotikët që ofrojnë mbulim për Gram-negativët janë një nga ndërhyrjet që ndikojnë pozitivisht në mbijetesë në hemorragjinë variçuale.

Prandaj, antibiotikët afatshkurtër duhet të konsiderohen praktikë standarde në të gjithë pacientët me cirrozë që kanë një hemorragji variçuale, pavarësisht nga prania e infeksionit të konfirmuar. Cefalosporina të gjeneratës së tretë, siç është ceftriaksoni (1 g/iv, në ditë), janë treguar të jenë më efektive në reduktimin e sepsis për Gram-negativët sesa norfloxacinë në rrugë orale (177), por zgjedhja e antibiotikëve duhet të diktohet nga modelet e rezistencës lokale dhe disponueshmëria.

- ***Inhibitorët e pompës protonike***

Nga studimet nuk është parë të luajnë ndonjë rol në ndalimin e hemorragjisë variçuale dhe në mbijetesë.

5.4.7.2. *Terapia endoskopike*

Endoskopia duhet të bëhet brënda 24 orëve të pranimit dhe më herët nëse ka hemorragji të tepërt (179). Ndonëse shumë udhëzime dhe rishikime sugjerojnë që endoskopia duhet të kryhet brenda 12 orëve, studimi i vetëm që shqyrtoi ndikimin e kohës në rezultat nuk arriti të demonstrojë ndonjë avantazh të endoskopisë para 12 h. Koha optimale është pas reanimimit të mjaftueshëm dhe trajtimit farmakologjik, me endoskopinë e kryer nga një ekip i aftë endoskopie, në njësi të reanimacionit të përgjithshëm dhe me mbrojtjen e rrugëve të frymëmarrjes.

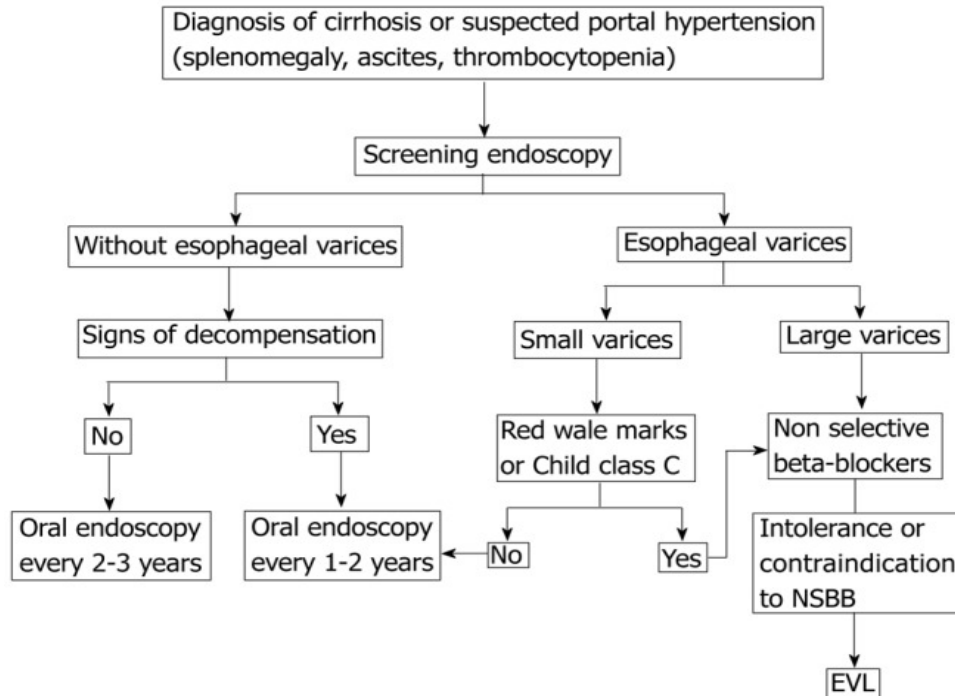


Figura 8. Profilaksia primare e hemoragjisë variceale të ezofagut. NSBB: Beta-bllokues jo selektiv; EVL: Lidhja endoskopike variceale.

Ligatura e variceve

Kjo teknikë është një modifikim i asaj që përdoret për lidhjen elastike të hemorroideve të brendshme. Përdorimi i saj në njerëz u përshkrua për herë të parë në 1989 nga Stiegmann dhe Goff te cilet futen për herë të parë në praktiken klinike ligaturen e variceve të ezofagut me endoskopi (181).

Një meta-analizë e shtatë testeve që krahasonin EVL (endoscopic variceal ligation) me skleroterapinë në gjakderdhje akute treguan se EVL reduktoi rishfaqjen e hemorragjisë nga varicet, vdekshmërinë e reduktuar dhe rezultoi në më pak striktura ezofageale (180).

Numri i sesioneve të kërkuara për të zhdukur varicet ishte më i ulët me EVL.

Në kontrast me skleroterapinë, EVL obliteron varicet duke shkaktuar strangulim mekanik me rripa gome. EVL konsiston në vendosjen e unazave të gomës përgjatë variceve.

Zakonisht eradikimi i variceve kërkon 2 deri në 4 seanca ligature (182).

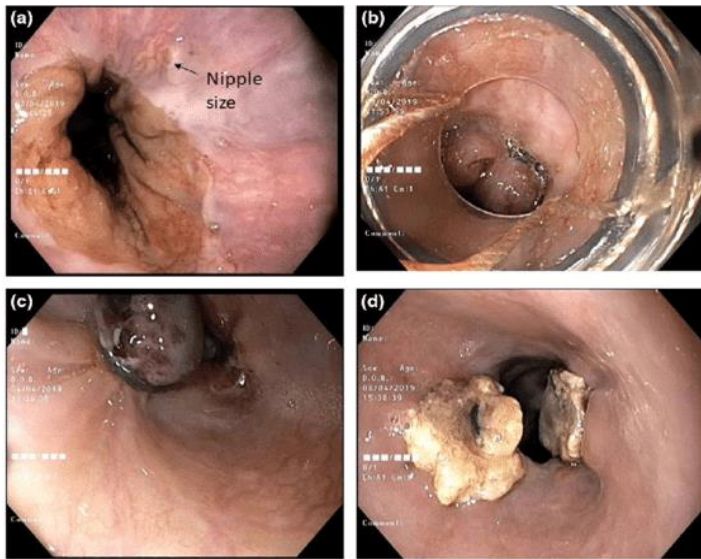


Figura 9. Imazhe të marra gjatë realizimit të ligaturës së variceve ezofageale në rrugë endoskopike.

Skleroterapia

Skleroterapia është zëvendësuar nga VBL dhe nuk duhet të ofrohet si standard i kujdesit në hemorragjine akute variceale.

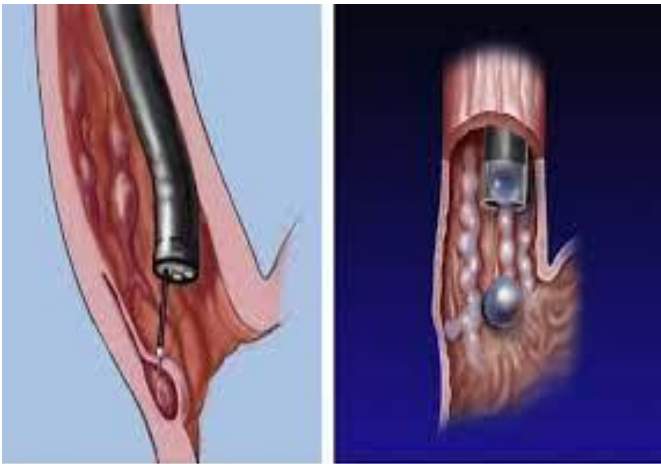


Figura 10. Realizimi i skleroterapisë me endoskopi

Metoda të tjera endoskopike

Cianoacrilate nuk ofroi asnjë përfitim për VBL, me rrezikun shtesë të embolizimit dhe tendencën drejt rishfaqjes së hemorragjise me cianoacrilate (183).

Pluhuri Haemostatic (TC-325; Hemospray; Cook Medical, USA) është përshkruar në një studim të vogël të nëntë pacientëve të cilët kanë marrë trajtim endoskopik me spray për hemorragji akute variceale. Studimi raportoi se kishte rishfaqje të hemorragjisë brenda 24 orëve.

- **Tamponada me balona**

Tamponada me balona është shumë e efektshme dhe kontrollon hemorragjinë akute deri në 90% të pacientëve, ndonëse rreth 50% rishfaqin hemorragji kur balloni është shfryrë (184).

Megjithatë, ajo është e lidhur me komplikime serioze të tilla si ulçeracione ezofageale dhe pneumoni aspirative në deri në 15 -20% e pacientëve (185).

Përkundër kësaj, mund të shpetojë jetën në rastet e hemoragjive masive të pakontrolluara nga variçet në pritje të formave të tjera të trajtimit.

Një tub i vendosur në mënyrë adekuate Sengstaken-Blakemore lejon mundësi për reanimim, transport të sigurt dhe ose endoskopi të përsëritur ose shuntim radiologjik në një pacient me një sistem të qëndrueshëm kardiovaskular. Balona ezofageale kërkohet rrallë, nuk duhet të përdoret më vete dhe duhet të përdoret vetëm nëse ka gjakderdhje të vazhdueshme edhe përkundër një baloni gastrik të fryrë në mënyrë adekuate dhe me tension të përshtatshëm.

Vendosja e tubit endoskopikisht ose nëpërmjet një gide drejtuese mund të zvogëlojë rrezikun e komplikimeve, sidomos rupturën e ezofagut.

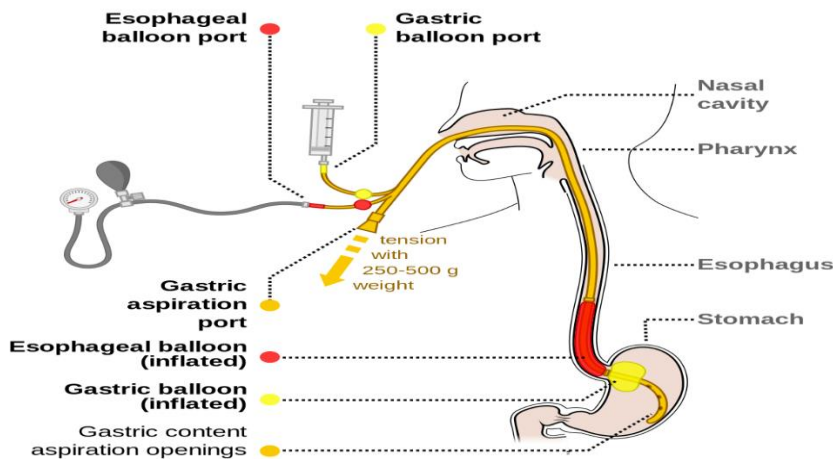


Figura 11. Sonda Blakemore

5.4.7.3. Shunti transjugular intrahepatik portosistemik TIPS

Disa studime të pavarura kanë treguar se TIPS është efektiv në uljen e presionit të rritur portal në pacientët me hemoragji refraktare, ka komplikacione postprocedure dhe mortalitet të pranueshëm, dhe në një minoritet pacientësh përkeqsim të encefalopatisë .

Rekurenca për hemoragji nga variçet pas TIPS është e ulët dhe lidhet me stenozen ose okluzionin e shuntit.(187)

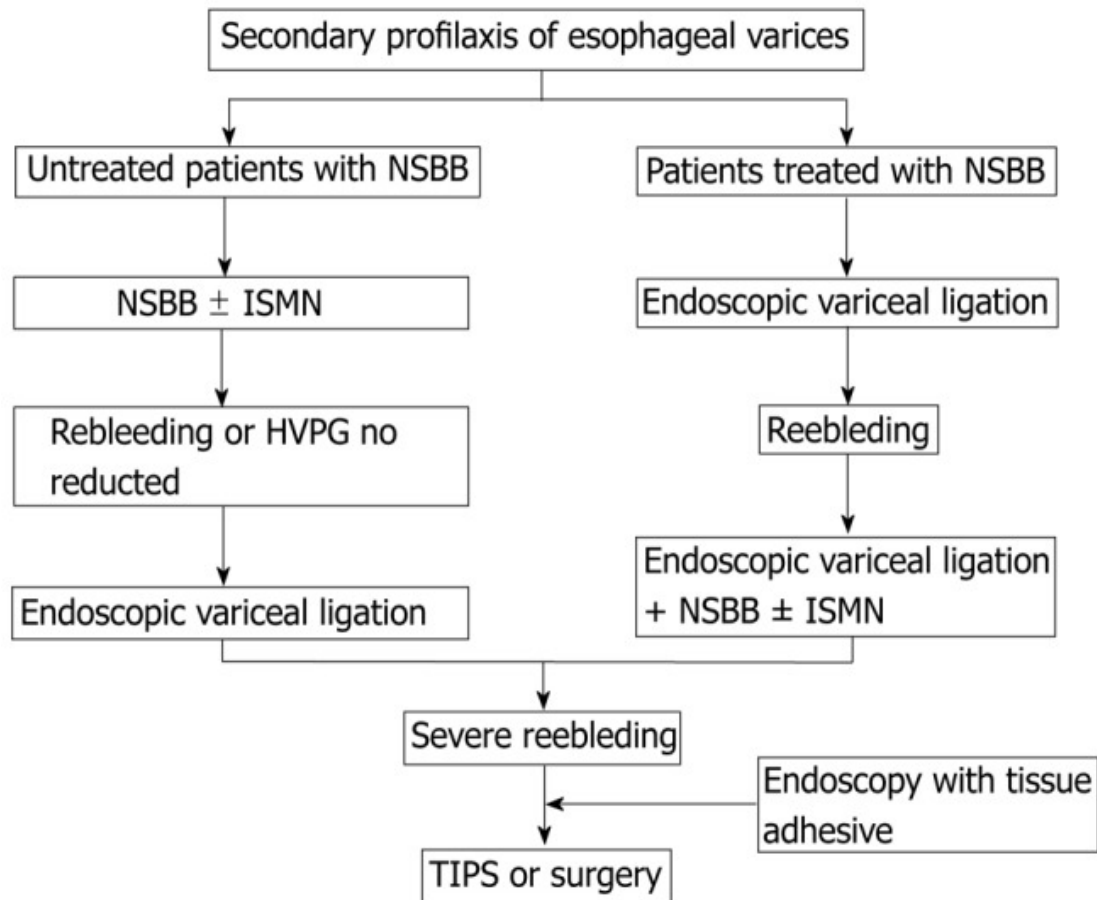


Figura 12. *Profilaksia sekondare për varicet e ezofagut*

5.4.7.4. Stenta ezofageale të lëvizshme

Stenti SX-Ella Danis (ELLA-CS, Hradec Kralove, Republika Çeke) është një stent i rrëshqitshëm metalik i mbuluar që vendoset endoskopikisht në ezofagun e poshtëm pa mbikëqyrje radiologjike (186).

Nuk ka rol në menaxhimin e gjakderdhjes variçeale të stomakut. Këto stentë mund të lihen in situ deri në 2 javë ndryshe nga Sonda Sengstaken-Blakemore e cila duhet të hiqet pas një periudhe maksimumi prej 24-48 h.

5.4.7.5. Transplantimi hepatic

Transplanti ndoshta është i përshtatshëm vetëm për pacientët që kanë hemorragji dhe janë në pritje të transplantimit të mëlçisë. Transplantimi i mëlçisë është një mundësi jashtëzakonisht e rrallë për shumicën dërrmuese të pacientëve, për shkak se nuk është zakonisht i disponueshëm dhe për shkak të mungesave dhe vonesave në prokurimin e organeve. Nuk ka studime mbi transplantimin e mëlçisë në hemorragji të pakontrolluar aktive.

5.5 PERITONITI BAKTERIAL SPONTAN

Peritoniti bakterial spontan (SBP) është një term që përdoret për të përshkruar infeksionin akut të likidit ascitik në pacientët cirrotik pa një burim të identifikueshëm të infeksionit (188,189).

SBP gjithmonë ndodh në pacientët cirrotik me ascit dhe suspektohet kur pacienti paraqet dhimbje abdominale, temperaturë ose alterim të gjendjes mentale.

5.5.1 Etiologjia:

SBP është më së shumti (75%) i shkaktuar nga mikroorganizmat aerob gramnegativ si *Clebsiella pneumoniae* (50% të rasteve).

Mikroorganizmat aerobik gram pozitiv përfshijnë *Streptococcus pneumoniae* (190).

Likidi ascitik ka një tension të lartë të oksigjenit. Për këtë arsye mikroorganizmat anaerobik nuk janë të pranishme.

Në shumicën e rasteve të SBP, vetëm një mikroorganizëm është i përfshirë (92%), pjesa tjetër e rasteve janë raportuar si polimikrobiale.

Pacientët me cirrozë të dekompenzuar janë me rrisht të lartë për të zhvilluar SBP. Mikroorganizmat patogjen origjinojnë nga lumeni i zorrës, nga aty ato kalojnë në limfonodulat mezenteriale.

Faktoret e rrishtit për SBP përfshijnë histori të mëpaeshme të SBP, ulje të titrit të komplementit, reduktimi i sintezës hepatike të proteinave me një rritje të kohës së protrombinës dhe reduktim i proteinave në ascit (më pak se 1gr/dl), përdorimi për kohë të gjatë i PPI i cili rrit pH gastrik dhe nxit rritjen e bakteve të zorrës dhe translokacionin e tyre.

5.5.2 Fizipathologjia:

Pjesa më e madhe e organizmave të izoluar në SBP (90%) janë organizmat enterik gram-negativ si *Escherichia Coli* ose *Clebsiella pneumoniae*, që sugjerojnë që burimi primar i kontaminimit është trakti gastrointestinal.

Një mekanizëm alternativ i kontaminimit përfshin shpërndarjen hematogjene, nga një burim i largët si infeksioni i taktit urinar në pacientët me një sistem të dobësuar imunitar.

Pacientët me cirrozë zakonisht kanë një nivel të rritur të mbipopullimit bakterial të intestinit për shkak të tranzitit të zgjatur intestinal (191).

Pacientët që janë në rrisht të zhvillojnë SBP:

Pacientët me hemoragji gastrointestinale dhe cirrozë.

Pacientët që kanë pasur episode të mëparshme të SBP.

Pacientët cirrotik me ascit në të cilin proteina në likid është <1.5gr/dl së bashku me insuficiencën renale (kreatinina >1.2mg/dl). Pacientët cirrotik të hospitalizuar për një shkak tjetër dhe që kanë një përqëndrim të proteinës në ascit < 1gr/dl.

5.5.3 Diagnoza

Diagnoza e SBP bazohet në paracentezën diagnostike (192,193).

Të gjithë pacientët me cirrozë dhe ascit janë në rrezik për SBP dhe prevalenca e SBP në pacientët ambulatorë është 1.5-3.5% dhe 10% në pacientët e hospitalizuar (194).

Gjysma e episodeve të SBP janë të pranishme në momentin e shtrimit në spital ndërsa pjesa tjetër merret gjatë hospitalizimit.

Pacientët me SBP mund të kenë një të një nga këto shenja: i) simptoma lokale dhe / ose shenja të peritonitit: dhimbje abdominale, sensibilitet abdominal, të vjella, diarre, ileus; ii) shenjat e inflamacionit sistematik: hiper ose hipotermi, dridhje, alterim i numrit të qelizave të bardha të gjakut, takikardi dhe / ose tachypnoea; iii) përkeqësimi i funksionit të mëlçisë; iv) encefalopati hepatike; v) gjendje shoku; vi) insuficiencë renale ; dhe, (vii) hemorragji G-I.

Megjithatë, është e rëndësishme të theksohet se SBP mund të jetë asimptomatike, veçanërisht në pacientët ambulator (195).

Në një studim vëzhgimor në pacientë me SBP, Paracenteza diagnostike e vonuar (> 12 h pas pranimit) ishte shoqëruar me një rritje 2,7-fish në vdekshmërinë e pacieteve.

Infeksioni peritoneal shkakton një reaktion inflamator që rezulton në një numër në rritje të neutrofileve në likidin ascitic.

Pavarësisht përdorimit të metodave të ndjeshme, kultura e ascitit është negative në 60% të pacientëve me klinikë që shkon për SBP dhe me një numër të rritur të neutrofileve në ascit.

Standardi i artë për numërimin e neutrofileve në ascit është mikroskopia manuale, e cila është një punë intensive dhe shoqërohet me ndryshueshmërinë e vëzhguesve, kohën dhe kostot e larta (195).

Në shumicën e vendeve kjo është zëvendësuar me metoda të automatizuara bazuar në citometrinë për numërimin dhe diferencimin e qelizave.

Ndjeshmëria më e madhe për diagnozën e SBP arrihet me një vlerë cutt-off për numrin e neutrofileve prej 250 / mm³, edhe pse specifika më e madhe është të arrihet me një prerje prej 500 neutrofile / mm³. Përdorimi i reagenteve në formë strip nuk rekomandohet për diagnozën e shpejtë të SBP(196).

Kultura e ascitit është thelbësore për të udhëhequr terapinë antibiotike. Pacientët me numërim të neutrofileve të likidit ascitic ≥ 250 qeliza / mm³ dhe kulturë negative kanë kulturë-negative SBP (197).

Prezantimi i tyre klinik është i ngjashëm me atë të pacientëve me kulturë pozitive për SBP dhe duhet të trajtohet në mënyrë të ngjashme. Disa pacientë kanë "ascit bakterial" në të cilat kulturat janë pozitive, por ka numërim normal të neutrofileve në ascit (<250 / mm³) (198). Në disa pacientë, asciti me prani të bakteve janë rezultat i kolonizimit bakterial dytësor të ascitit nga një infeksion extraperitoneal, të cilët zakonisht kanë simptoma të përgjithshme dhe shenjat e infeksionit.

Në pacientë te tjerë kjo vjen për shkak të kolonizimit spontan të ascitit, dhe mund të jenë klinikisht asimptomatik ose të çojë në dhimbje të barkut ose ethe.

Ndërsa në disa pacientë, veçanërisht në ata që janë asimptomatikë, asciti bakterial përfaqëson një kolonizim spontan dhe kalimtar të ascitit, të rikthyeshëm, ndërsa në ata që janë simptomatikë kjo mund të përfaqësojë hapin e parë të zhvillimit të SBP.

5.5.3.1. Empiema bakteriale pleurale spontane

Infeksioni i një hidrotoraxi pre-ekzistues, i njohur si empiemë pleurale spontane bakteriale, është i pazakontë. Një studim ka ndjekur 3,390 pacientë me cirrozë për katër vjet dhe e ka vërejtur atë në 2.4% të popullsisë së përgjithshme dhe 16% të pacientëve me hidrotoraks ekzistues, me një vdekshmëri të lidhur prej 38% (200). Diagnoza bazohet në analizën e likidit pleural të marre nga torakocenteza diagnostikuese. Në studimin më të madh vëzhgimor të raportuar deri më tani, u krijua diagnoza e empiemës bakteriale spontane kur analiza e likidit pleural tregoi një kulturë pozitive dhe më shumë se 250 neutrofile / mm³ ose një kulturë negative dhe më shumë se 500 neutrofile / mm³, në mungesë të një infeksioni pulmonar. Kultura e Likidit Pleural në shishet e kulturës së gjakut ishte pozitiv në 75% të rasteve. Empiema pleurale spontane bakteriale është e lidhur me SBP në 50% të rasteve (199).

5.5.3.2. Peritoniti bakterial sekondar

Një përqindje e vogël (5%) e pacientëve me cirrozë mund të zhvillojnë peritonit për shkak të perforacionit ose inflamacionit të një organi intraabdominal, një gjëndje e njohur si peritonit bakterial sekondar (201). Është e rëndësishme diferencimi i kësaj gjëndje nga SBP. Peritoniti bakterial sekondar duhet të dyshohet tek pacientët të cilët kanë simptoma ose shenja abdominale të lokalizuara, nga prania e organizmave të shumta dhe të ndryshme në kulturën e ascitit, numër shumë të lartë të neutrofileve në ascit dhe / ose koncentrimin e lartë të proteinave në ascit, ose në ato pacientë me një përgjigje të papërshtatshme ndaj terapisë. Pacientët me peritonit bakterial sekondar të dyshuar duhet t'i nënshtrohen shpejtë CT abdomenit dhe ekzaminimit të hershëm kiruegjikal.

5.5.4 Diagnoza diferenciale

1. Perforacioni i viscerave
2. Abscesi perinefrik
3. Pielonefriti
4. Apendisiti
5. Ischemia e mezenterit

5.5.5 Prognoza

Mortaliteti i lidhur me SBP është ulur së fundmi me trajtimin e duhur dhe adekuat. Megjithatë, mortaliteti është gati i lartë në ata pacientë që zhvillojnë sepsis. Por me antibioterapinë e përdorur së fundmi (kinolonet e gjeneratës së tretë), janë arritur rezultate më të mira. Në pacientët e hospitalizuar, mortaliteti i SBP mund të jetë 20-40%, dhe ai pas një dhe dy vjetësh është 70 dhe 80% respektivisht (206).

5.5.6 Komplikacionet :

1. Insuficienca renale
2. Sepsis
3. Insuficienca hepatike
4. Asciti masiv
5. Hemoragjia pas paracentezës
6. Perforacioni i zorrës pas paracentezës
7. Peritoniti spontan fungal

5.5.7 Parandalimi dhe edukimi i pacientit:

1. Trajtimi agresiv i hemoragjise akute gastrointestinale
2. Pacientët me përqëndrim të proteinës në ascit $< 1\text{gr/dl}$ duhet të hospitalizohen.
3. Pacientët që kanë një histori të mëparshme SBP duhet të trajtohen ambulatorisht me antibioterapi orale për një kohë të gjatë (baktrim ose ciprofloksacin/norfloksacin).

5.5.8 Trajtimi, menaxhimi i PBS:

Terapia empirike me antibiotikë, sic është gjenerata e 3të e cefalosporinave e administruar i/v, duhet të jetë standarte e të gjithë pacientëve me SBP të dyshuar dhe me një PMN >250 qeliza/microlitër në analizën e likidit ascitik. Përrjashtime nga ky rregull prfshijnë pacientët me ekspozim së fundmi nga antibiotikët beta-laktamik.

Antibiotikët duhet të zgjidhen duke u bazuar në rezultatet e testeve si kultura e likidit (202,203,204).

Pacientët me likid ascitik me një numër të PMN >500 qeliza/ui, duhet të trajtohen me antibioterapi empirike sa më shpejt të jetë e mundur dhe më pas përshtasim antibiotikët në bazë të kulturës së likidit.

Një analizë e likidit ascitik që numëron PMN duhet të bëhet sa më shpejt për të siguruar që pacienti të marrë antibiotikun e duhur në kohën e duhur.

Mungesa e përmirimit pas 48 orësh të terapisë së filluar mund të sugjerojë për perforimin ose formimin e absesit, sic është peritoniti baterial spontan, i cili kërkon kirurgji.

Në përgjithsi, numri i PMN duhet të reduktohet me të paktën 25% pas 48 orësh të terapisë me antibiotik.

Disa pacientë cirrotik me SBP dhe me kreatinin >1mg/dl, azot >30mg/dl, ose një bilirubin totale >4 mg/dl, duhet ti jepen terapi shtesë si albumina intravenoze.

Kjo ka treguar që ka reduktuar si mortalitetin spitalor dhe dëmtimin renal krahasuar me përdorimin vetëm të antibiotikëve.

Pacientët me rrisht të lartë mund të përfitojnë nga terapia profilaktike ambulatorie duke përfshirë norfloksacinën, ciprofloksacinën ose baktrimën.

Një shqetësim i lidhur me antibioterapinë profilaktike është antibiotikorezistenca, vecanërisht në ata pacientë që përdorin fluorokinolone si profilaksi për SBP.

Në këta pacientë cefotaxima është zgjedhja e duhur (205).

5.5.8.1. Albumina intravenoze në pacientët me Peritonit bakterial spontan

SBP pa shokun septik mund të precipitojë funksionit të qarkullimit të gjakut me insuficiencë të rëndë të heparit, encefalopati hepatike dhe HRS tipi 1 dhe e ka afërsisht 20% vdekshmërinë spitalore pavarësisht zgjidhjes së infeksionit (207).

Një studim i kontrolluar i rastësishëm në pacientët me SBP të trajtuar me cefotaxime tregoi se albumina 1,5 g / kg peshë trupore në diagnozë, e ndjekur nga 1g/kg në ditën e tretë) ulur ndjeshëm incidencën e HRS te llojit 1 (nga 30% në 10%) dhe redukton vdekshmërinë nga 29% në 10% krahasuar vetëm me cefotaxime.

Trajtimi me albumin ishte veçanërisht efektiv në pacientët me bilirubin bazë ne serum ≥ 68 $\mu\text{mol} / \text{L}$ (4 mg / dl) ose SCr ≥ 88 $\mu\text{mol} / \text{L}$ (1 mg / dl).

Është e paqartë nëse Albumina i/v është e dobishme në pacientët me bilirubin bazë <68 $\mu\text{mol} / \text{L}$ dhe kreatininës <88 $\mu\text{mol} / \text{L}$, pasi incidenca e HRS të tipit 1 në pacientët që përmbushin këto kritere ishte shumë e ulët në dy grupet e trajtimit (7% pa albuminë dhe 0% me albumin) (208).

5.5.8.2. Profilaksia e Peritonitit Bakterial Spontan :

Tre grupe të pacientëve janë me rrisht të lartë për të zhvilluar SBP: a) pacientët me hemoragji gastrointestinale, b) pacientët që i kanë mbijetuar një episodi të mëparshëm të SBP dhe c) pacientët me përqëndrim të ulët të proteinës në ascit.

Administrimi parandalues i antibiotikve është i rekomanduar në të dy grupet e para.

Ceftriaxoni venoz për 7 ditë ose norfloxacina 400 mg dy herë në ditë duhet të administrohet për të parandaluar infeksionin bakterial në pacientët me cirrozë dhe hemoragji gastrointestinale. Pacientët që i kanë mbijetuar një episodi të mëparshëm të SBP duhet të marrin terapi profilaktike me norfloxacina 400mg 1 tb /ditë ose baktrim (209).

Në këta pacientë, transplantit hepatic duhet konsideruar pasi letaliteti nga SBP të përsëritura është më i lartë se pas transplantit hepatic (210) nëse transplantit nuk është rekomanduar, terapia me antibiotikë ambulatorisht duhet të vazhdojë gjithë jetën.

Profilaxia primare në pacientët me përmbajtje të ulët të proteinave në likidin ascitik pa histori të mëparshme për SBP. Pacientët cirrotikë me koncentrim të ulët të proteinave në likidin Ascitic (<1 gr) dhe / ose nivele të larta të bilirubinës në serum janë në rrezik të lartë për të zhvilluar një episod të parë të SBP (211,212). Disa studime kanë vlerësuar profilaksinë me norfloxacin në pacientë pa histori të mëparshme të SBP.(202) Shumë pacientë marrin rifaksimimin për të parandaluar episodet e përsëritura të Encefalopatisë hepatike. Megjithatë, rifaksimina mund të jetë gjithashtu efektive kundër SBP-ve të përsëritura (213).

5.6 SINDROMI HEPATORENAL (HRS)

Sindromi Hepatorenal (HRS) përkufizohet si insuficiencë renale e kthyeshme në pacientët me cirrozë të avancuar ose me insuficiencë akute të heparit . Mund të shfaqet shpejt, mbi 48 orë, ose gradualisht, gjatë një ose dy javëve (214).

Incidenca e HRS në pacientët me cirrozë hepatike është rreth 18-20% gjatë vitit të parë dhe rritet në 39% pas 5 viteve (214,215). HRS mund të ndodhë spontanisht.

Në gjysmën e pacientëve me HRS, një ose më shumë faktorë precipitues mund të shkaktojnë HRS, duke përfshirë: infeksionet bakteriale, sidomos peritoniti bakterial spontan (57%), hemorragjia gastrointestinale (36%) dhe paracentezat terapeutike (7%) (214,216).

HRS është ndërlikimi më i zakonshëm në pacientët me cirrozë hepatike dhe ascit, dhe ka shkallë të lartë morbiditeti dhe vdekshmërie (93).

HRS është një kondicion multiorganor që afekton veshkën dhe heparin. Shkaktohet nga dëmtimi akut i veshkës që vihet re zakonisht në cirrozën hepatike dhe insuficiencën akute të heparit. Për herë të parë është përshkruar në 1800.

Në mesin e viteve 1900 kërkime të mëtejshme vërtetuan se insuficiencia renale në cirrozë ishte funksionale.

Kjo u demonstrua në pacientët me sindrom hepatorenal me histologji normale të veshkës dhe mungesë të proteinurisë (214).

5.6.1 Etiologjia :

Hepatiti viral është shkaku më i zakonshëm i insuficiencës hepatike në vendet në zhvillim, kështu edhe HRS. Më së shumti shkaktohet nga virusi B dhe më pak nga virusi C. Në vendet e zhvilluara, shkaqet më të shpeshta janë medikamentet (acetaminophen), alkolizmi kronik ose ndonjë medikament që nxit citokromin p450; Nash. Shkaqe më pak të shpeshtë të insuficiencës hepatike që cojnë në HRS përfshijnë viruse si CMV, HHV6 dhe Parvovirus B19 (215).

5.6.2 Epidemiologjia

Incidenca e sindromit hepatorenal në cirrozën hepatike të dekompenzuar është afërsisht 4%. Shumë nga këta pacientë kanë hipertension portal nga cirroza alkolike ose kanceri metastatik.

Propabiliteti për të zhvilluar HRS në 1 vit është 18%, dhe në 5 vjet 39% në pacientët me cirrozë të dekompensuar.

Pacientët me rrisht më të lartë janë ata me hyponatremi dhe aktivitet të rritur të reninës plazmatike. Një e treta e pacientëve me SBP mund të bëjnë HRS (217). Faktorët më precipitues që zhvillojnë HRS janë peritoniti bakterial spontan, hemorragjia gastrointestinale dhe paracentezat me volum të lartë (LVP) (218).

5.6.3 Fizpatologjia:

Edhe pse patogjeneza e saj nuk është shpjeguar plotësisht, faktori kryesor etiologjik është hipoperfusionimi i veshkave, që rezulton nga vazodilatacioni dhe rezistenca vaskulare në rajonin më të vogël splanknik (220). Është interesante që pamja histologjike e veshkave është normale në sindromën hepatorenale, gjë që e bën këtë sindrom një çrregullim të veçantë patofiziologjik të qarkullimit renal në të cilin nuk ka elemente të dëmtimit morfologjik të veshkave.

Prandaj, insuficienca renale është e kthyeshme dhe kjo ndodh nga çrregullimi funksional i qarkullimit, në vend të dëmtimit të drejtpërdrejtë morfologjik të veshkave, siç dëshmohet nga fakti që pas transplantimit të mëlçisë, funksioni i veshkave kthehet në normale.

Tipi i HRS kryesisht përcakton rezultatin dhe mbijetesën e pacientëve.

Ka dy tipe të sindromës hepatorenale, tipi 1 dhe tipi 2; të dy llojet kanë fiziopatologji të ngjashme, ndërsa karakteristikat klinike dhe prognozatat ndryshojnë (221). Sindromi Hepatorenal i tipit 1 karakterizohet nga reduktimi i shpejtë dhe progresiv i volumit qarkullues efektiv, i cili vjen për shkak të vazodilatacionit ekstrem të arterieve intestinale dhe një ulje të hedhjes kardiake, i cili zakonisht paraprihet nga peritoniti bakterial spontan. Sindromi Hepatorenal i tipit 2 shkaktohet nga një reduktim gradual dhe i qëndrueshëm i shkallës së filtrimit glomerular dhe është e zakonshme në pacientët me funksionin relativisht të paprekur të mëlçisë.

Siç përcaktohet nga Salerno et al, HRS tipi 1 karakterizohet nga një rritje laboratorike e kreatininës serike mbi 133 mmol / l (1.5 mg / dl) në pacientët me cirrozë hepatike dhe ascit në mungesë të shokut hipovolemik, medikamenteve nefrotoksike ose sëmundjeve primare renale. Në HRS tipi 2, niveli i kreatininës në serum është dyfishuar (mbi 100%) krahasuar me normen në më shumë se (2.5 mg / dl) (17, 18). Rritja e kreatininës në serum mund të jetë akute (lloji 1 HRS) ose gradual (lloji 2 HRS) (19). HRS tipi 2 është më i zakonshëm në praktikën klinike sesa tipi 1 (222). Shkalla e pritshme e mbijetesës për HRS të tipit 1 është afërsisht 2 javë, ndërsa kjo periudhë është shumë më e gjatë, rreth 6 muaj, në HRS të tipit 2 (222). Ndërsa mbijetesja e pacientëve me tipin 2 është dukshëm më e gjatë se ajo e pacientëve me tipin 1, është ende më e shkurtër se sa për pacientët që nuk kanë HRS.

Edhe pse HRS si një entitet klinik u përshkrua për herë të parë 50 vjet më parë, patogjeneza e këtij sindromi ende nuk është sqaruar plotësisht (21).

HRS është faza përfundimtare e një sërë çrregullimesh në veshka dhe shoqërohet me përkeqësimin e funksionit të mëlçisë dhe hipertensionit portal (50).

Tipari kryesor i sindromës hepatorenale është vazokonstriksioni renal, edhe pse patogjeneza e këtij procesi nuk është shpjeguar më parë.

Një numër mekanizmash janë të lidhur me këtë sindrom, duke përfshirë aktivitetin e rritur të vazokonstriksionit sistemik dhe renal, duke çuar në uljen e perfuzionit renal dhe uljen e shkallës së filtrimit glomerular.

Në bazë të crregullimit qendron vazodilatacioni i qarkullimit splankik, duke zvogëluar volumin qarkullues efektiv me hipotension dhe me aktivizimin pasues të sistemit simpatik, sistemit renin-angiotensin dhe vazopresin (69,81).

Entotelina, adenosina dhe leukotriene L4 gjithashtu luajnë një rol të rëndësishëm duke qenë vazokonstriktorët kryesorë (sistemi renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) dhe sistemi nervor simpatik). Të gjithë këto vasokonstriktorë çojnë në vazokonstriksion renal. Formimi lokal i vasodilatorëve të veshkave, kryesisht prostaglandina dhe oksid nitrik (NO), dobësohet (81,223). Qarkullimi splankik është rezistent ndaj vazokonstriktorëve për shkak të prodhimit të vazhdueshëm të vazodilatorëve lokalë si NO.

Në qarkullimin splankik, krijimi i vazodilatorëve mbahet në një nivel të lartë dhe përgjigja ndaj efekteve të sistemeve endogjene të vazokonstriktoreve bëhet më e dobët (81)

5.6.4 Klinika

HRS ka simptoma dhe shenja jo specifike, gjë që e bën më të vështirë identifikimin dhe diagnozën e hershme.

Për shkak se shumica e pacientëve me HRS kanë sëmundje kronike të mëlçisë, është e rëndësishme të vleresohen shenjat, duke përfshirë këtu: eritemën palmare, asterixis dhe gishtat e tamburit (dora), ikter ne sclera, angiomas stellare, foetor hepaticus, xantelasmat dhe gjinekomastine, caput medusae, hepatosplenomegaline, ascit dhe herniet paraumbilikale (abdomen), humbje e qimezimit pubik dhe atrofi e testeve (gjenitale), dhe edemë periferike. Simptomat dhe shenjat e sëmundjes në HRS mbivendosen me shenjat e sëmundjes kronike të mëlçisë dhe përfshijnë: hipotensionin arterial (vlerat e presionit arterial mesatar prej përafërsisht 80 mmHg ose më të ulët), oligurine, takikardine, ikterin, encefalopatine hepatiche dhe ascitin.

Në fazën përfundimtare të HRS, pacienti është komatoz dhe hipotensiv me një diureze prej më pak se 100 ml në 24 orë. Në më shumë se 80% të pacientëve, vdekja ndodh pas disa ditësh deri në maksimum 12 javë(225).Shkaku i vdekjes është një demtim i pakthyeshem i qelizave të mëlçisë dhe jo insuficenca renale (226). Analizat laboratorike tregojnë hiponatremine me nivelin serik nën 130 mmol / l me një incidencë prej rreth 21.6% për HRS (227).

Pacientët me cirrozë të mëlçisë dhe hiponatremia janë në rrezik të lartë për zhvillimin e HRS. Disa studime kanë treguar një korrelacion pozitiv midis hiponatemisë dhe encefalopatisë heprike. Niveli i ulët i sodiumit ne serumi dhe rritja e nivelit të amonit çojnë në ndryshime të mëdha

elektroencefalografike, duke rezultuar në zhvillimin e encefalopatisë hepatike (228). Hiponatremia parashikon prognozë të dobët dhe mbijetesë mesatare në pacientët me transplantim të mëlçisë është më pak se 6 muaj (227, 229).

Hiponatremia ndikon në cilësinë e jetës së pacientëve.

Një studim i kohëve të fundit ka treguar se një nivel i ulët i Na⁺ është një faktor i pavarur parashikuese për cilësinë e jetës së pacientëve me cirrozë (229)

5.6.5 Diagnoza

Diagnoza e sëmundjes nganjëherë është jashtëzakonisht e vështirë për shkak të mungesës së një testi specifik ose një markeri patognomonik të sëmundjes.

Diagnoza e sindromës hepatorenale bazohet në përjashtimin e sëmundjeve të tjera që reduktojnë shkallën e filtrimit glomerular në mungesë të shkaqeve të tjera të sëmundjes kronike renale.

Tabela 1 Kriteret për diagnostikimin e HRS - International Ascites Club -2007

| Diagnostic Criteria for Hepatorenal Syndrome |
|--|
| 1) Cirrhosis with ascites |
| 2) Serum creatinine greater than 1.5 mg/dL |
| 3) No improvement in serum creatinine (decrease to or below a level of 1.5 mg/dL) after at least 2 days with diuretic withdrawal and volume expansion with albumin (recommended dose is 1 g/kg body weight per day up to a maximum of 100 g per day) |
| 4) Absence of shock |
| 5) No current or recent treatment with nephrotoxic drugs |
| 6) Absence of parenchymal kidney disease, as indicated by proteinuria greater than 500 mg per day, microhematuria (greater than 50 red blood cells per high power field), and/or abnormal renal ultrasonography |

- Cirrozë hepatike me ascit
- Niveli i Kreatininës në serum > 1.5 mg/dL (133 mmol/l)
- Mungesa e shokut, mungesa e trajtimit të tanishëm ose të përfunduar kohët e fundit me barna nefrotoksike, mungesa e sëmundjeve renale parenkimale dhe humbja e lëngjeve.
- Nuk ka përmirësim të qëndrueshëm në funksionin renal pas së paku 2 ditëve (48 orë) (reduktimi i kreatininës së serumit prej më pak se 1.5 mg / dl ose një rritje në klirencin e kreatininës prej më shumë se 40 ml / min) pas përfundimit të një diuretiku dhe pas aplikimit të albuminës me doze ditore të albumines deri në maksimum 100 g / ditë),
- Proteinuria me pak se 500 mg ne dite,
- Ekografi e sistemit renal ne norme,

- Numri i rruazave të kuqe në urinë është me pak se 50, dhe mikrohematuria.

5.6.6 Faktorët e riskut

Nëse ka faktorë precipitues që çojnë në zhvillimin e HRS, është e nevojshme të eliminohen ato në kohën e duhur.

Këta faktorë përfshijnë peritonitin spontan bakterial, hemorragjinë gastrointestinale, medikamentet nefrotoksike, diuretikët, medikamente anti-inflamatore jo-steroidike dhe hiponatremine.

Faktori më i rëndësishëm i rrezikut për zhvillimin e HRS është infeksioni bakterial, sidomos peritoniti bakterial spontan (207). HRS zhvillohet në rreth 30% të pacientëve që kanë SBP (207).

5.6.7 Trajtimi i SBP

Përfshin infuzione të albuminës dhe antibiotikëve, duke zvogëluar rrezikun e zhvillimit të HRS dhe përmirësimin e mbijetesës. Diuretikët kaliprotektore duhet të përjashtohen nga trajtimi për të shmangur hiperkalemine.

5.6.7.1 Transplanti hepatic

Transplantimi i mëlçisë është metoda e zgjedhur për tipin 1 dhe tipin 2 HRS; shkalla e mbijetesës është rreth 65% për tipin 1 dhe 80% për tipin 2 (230,231).

Niveli i mbijetesës pak më i ulët është vërejtur në krahasim me pacientët me cirrozë pa HRS për shkak të pranisë së insuficencës renale, e cila paraqet një parashikues të madh të një rezultati të pafavorshëm pas transplantimit të mëlçisë (231).

Gjatë shekullit të kaluar, transplantimi i mëlçisë është kryer me sukses vetëm në disa pacientë me HRS, pasi shumica e pacientëve vdisnin para transplantimit për shkak të progresionit të shpejtë të sëmundjes në tipin 1 të HRS.

Mbijetesa njëvjeçare dhe katërvjeçare e pacientëve me HRS që kryejnë transplantim të mëlçisë është 71% dhe 60%, ndërsa në pacientët me transplantim të mëlçisë pa HRS, mbijetesa njëvjeçare dhe katërvjeçare është 83 dhe 70% (230,231).

Megjithatë, 10% e pacientëve kërkojnë dializë pas transplantimit (232).

Sugjerohet një përjasje e re për trajtimin, i cili ka për qëllim zvogëlimin e numrit të vdekjeve të pacientëve gjatë pritjes për transplantim të mëlçisë. Trajtimi konsiston në një kombinim të terlipressin 4-6 mg / në ditë me albumin, e cila mundëson trajtimin në periudhën e pritjes deri në transplantimin e mëlçisë" (234). Megjithatë, pak pacientë me HRS i nënshtrohen transplantimit.

5.6.7.2. Korrigjimi i hipovolemisë renale

Duke pasur parasysh se vlerat laboratorike të HRS janë të ngjashme me ato të azotemisë para-renale, përpjekjet e mëparshme u bënë për të filluar trajtimin e hipovolemisë me infuzione saline

ose dekstran. Për shkak se kjo formë e trajtimit nuk ishte e suksesshme, ajo u braktis. Sot mënyra kryesore e korrigjimit të hipovolemisë është rritja e albuminës në 50 g / ditë në kombinim me administrimin e vazokonstriktorëve (234).

5.6.7.3. Mjekimi medikamentoz

Principi kryesor në trajtimin e HRS është të rregullojë funksionin renal në parametrat normal. Drisa pacienti të jetë gati për transplantin hepatic.

Kështu që, të gjitha ndërhyrjet terapeutike janë njëloj terapi “urë”. Gjatë trajtimit të HRS, etiologjia orienton trajtimin e sëmundjes së heparit siç janë antiviralët për etiologjin virale B ose C.

Pacientët cirrotik me hemoragji gastrointestinale, ascit, infeksione, hypotension arterial dhe hyponatremia e diluimit duhet të monitorohen me kujdes për shkak të rrisht të lartë të HRS (234). Komplikacione si hemoragjia gastrointestinale dhe peritoniti bakterial spontan duhet të parandalohen dhe trajtohen urgjentisht. Paracentezat me volum të madh me dhënie të plazmave ulin incidencën e HRS.

Trajtimi me diuretik mund të nxisi HRS për shkak të uljes së volumit intravaskular nga trajtimi me diuretikë, të cilët duhen ndaluar dhe crregullimet e elektroliteve siç është hyponatremia dhe hypokalcemia duhet të korigjohen. Volumi efektiv qarkullues duhet të korigjohet.

Perfuzionet sol fiziologjik 0.9% ose sintetikët e plazmës, madje edhe me monitorim të presionit qendror venoz, nuk janë të përdorshëm. Është provuar që albumina është më e vlefshme se të gjithë zgjeruesit e volumit të plazmës. Pas përdorimit të albuminës, incidenca e tipit 1 të HRS është parë të ulet (235,236).

Prostaglandinat, dopamina dhe receptoret bllokues të endotelinës ishin vazodilatatorët e parë renal që u përdorën në trajtimin e HRS. Prostaglandinat orale, analogët e misoprostolit ose infuzionet i/v te prostaglandinave nuk kanë provuar një përmirsim sinjifikant të HRS (237,238). Dopamina i/v është investiguar në studime të ndryshme por nuk është parë përmirsim në funksionin renal (239,240.)

Terlipresina dhe albumina janë zgjedhja më e rëndësishme e trajtimit të HRS tipi 1(241). Në studime të shumta është parë që terlipresina është efektive në 40-60% të pacientëve me tipi 1 te HRS.Përgjigja klinike e trajtimit me terlipresin është e ngadaltë por reduktimi i nivelit të kreatininës serike është i vazhdueshëm (242,243).

Terapia me terlipresin është sugjeruar të perdoret në kombinim me albuminën. Ajo mund të jepet bolus i/v (0.5-1mg/4-6 orë ose me perfuzion të vazhdueshëm me një dozë fillestare 2mg/dit.

Albumina jepet për 2 ditë në formën e bolusit me një dozë fillestare 1gr/kg peshë (maksimumi 100gr/ditë)

dhe doza mbajtëse e albuminës duhet të jetë 25-50 gr/ditë derisa terapia me terlipresin të ulet dhe niveli i kreatininës të normalizohet (244).

Efektet anësore më të shpeshta të terlipresinës janë ato kardiovaskulare dhe ichemike dhe janë raportuar afërsisht në 12% të pacientëve (245,246).

Agjentë të tjerë vazokonstriktiv janë përdorur së fundmi në trajtimin e HRS si analogët e somatostatinës(octreotide) agonistët alfa-adrenergjik, midodrina dhe norepinefrina. Efektiviteti i tyre është parë në disa studime, disa kanë gjetur që ato janë më pak efektive se terlipresina. Midodrina është një alfa-adrenergjik që merret nga goja. Efekti i saj është vazokonstriksioni sistematik.

Kur përdoret së bashku me okteotridin dhe albuminën , gjendja hemodinamike sistemike dhe renale përmirsohen ndjeshëm dhe për pasojë kemi ulje të mortalitetit në disa raste (247).

Norepinefrina është një agjent vazokonstriktiv që përdoret gjerësisht n njsite e kujdesit intensiv. Jepet në rrugë venoze me perfuzion të vazhdueshm me një dozë 0.5-3mg/orë. Efektiviteti i norepinefrinës dhe terlipresinës është parë të jetë i ngjashëm, ndërkohë që norepinefrina është më e lirë (248)

Në një studim nga Nazar et.al (249) në pacientët me ulje të nivelit të bilirubinës dhe rritje të presionit arterial, sukcesi i trajtimit ishte 100%.

Në pacientët vetëm me ulje të bilirubinës, frekuenca e suksesit u gjet 53% dhe 25% në pacientët vetëm me rritje të presionit arterial (249).

Qëllimi i të gjithë trajtimeve me vazopresor është të arrijë një rritje me 10-15mmHg të presionit arterial. Rritja e presionit arterial shoqërohet zakonisht me ulje të nivelit të kreatininës (250).

Shunti transjugular intrahepatik portosistematik (TIPS) është raportuar të përmirsoj funksionin renal në pacientët me HRS tipi 1 (251) dhe gjithashtu ka gjetur përdorim në pacientët me ascit refraktar me HRS tipi 2 (252).

Megjithatë TIPS është i mundur në rrethana te limituara.

Komplikacionet madhore të lidhura me TIPS janë encefalopatia hepatiche, përkeqsimi i funksionit hepatic, hemoragjia post procedurë dhe demtimi akut i veshkës nga kontrasti intravenoz gjatë procedurës (253).

Ndërkohë transplantit hepatic është trajtimi më efektiv dhe definitiv i insuficiencës hepatiche dhe HRS, trajtime suportive krkohen derisa LT (Liver Transplant) të realizohet.

Gjatë dekursit të insuficiencës hepatiche, sipas komplikacionit që predominon (HRS, sindromi hepatopulmonar, hiperbilirubinemia) zgjidhet dhe terapia suportive .

Ndërkohë në HRS hemodiafiltracioni venovenoz është zgjedhja e parë e trajtimit. Dializa me fluks të lartë siguron eliminim efektiv të substancave si amoniumi dhe laktatet por jo acidet biliare. Së

fundmi hemodiafiltracioni venovenoz mund të jetë i vlefshëm në pacientët me HRS (254). Hemodializa përdoret në trajtimin e insuficiencës akute renale në pacientët cirrotik (255).

Transplanti renal është trajtimi më i mirë për të dy tipet e HRS (256). Nëse LT realizohet pas përmirsimit të HRS, morbiditeti dhe mortaliteti post transplant ulet ndjeshëm. Tre vite mbijetesë pas transplantit hepatic në pacientët me HRS është 60%, ndërsa 70-80% kur transplantu bëhet para se të zhvillohet HRS (256).

5.7 INSUFICIENCA HEPATIKE AKUTE E MBIVENDOSUR MBI ATË KRONIKE (ACLF)

Insuficienca hepaticke akute e mbivendosur mbi atë kronike (ACLF) është një sindrom i karakterizuar nga dekompensimi akut i sëmundjes kronike të mëlçisë që shoqërohet me insuficiencë të organeve dhe nivel të lartë të vdekshmërisë. Alkooli dhe hepatiti kronik viral janë sëmundjet më të zakonshme të mëlçisë.

Deri në 40% - 50% të rasteve të ACLF nuk kanë një shkak të identifikueshem; në pacientët e mbetur, sepsis, alkoolizmi aktiv dhe riaktivizimi i hepatitit viral kronik janë faktorët më të zakonshëm të precipitimit të raportuar. Një përgjigje e tepruar sistematike inflamatore duket të luajë një rol vendimtar në zhvillimin e ACLF(257)

Duke përdorur një skemë të vlerësimit të insuficiencës të organeve të përshtatur me heparin, është e mundur që të analizohet dhe të behet një prognoze mbi rezultatin e pacientëve me ACLF. Kursi i ACLF është dinamik dhe ndryshon gjatë rrjedhës së pranimit në spital. Shumica e pacientëve do të kenë një prognozë të qartë në mes të ditës 3 dhe 7 të pranimit në spital dhe vendimet klinike të tilla si vlerësimi për transplantin e mëlçisë ose diskutimi mbi qëllimet e kujdesit mund të përshtaten duke përdorur rezultatet klinike.

Sistemet e mbështetjes bioartificiale të mëlçisë, faktorët stimulues të kolonive të granulociteve ose transplantimi i stemcellit janë në horizontin e kujdesit mjekësor të kësaj popullate të pacientëve; megjithatë, të dhënat janë shumë të parakohshme për t'i zbatuar ato si standard i kujdesit.

Koncepti i ACLF ka qënë përdorur gjërësisht për të studiuar pacientët të cilët iu nënshtruan terapi të artificiale mbështetëse si një urë për transplantimin e mëlçisë.

Në vitin 2009, Shoqata aziatike e paqësorit për Studimin e mëlçisë (APASL) realizoi konsensusin e parë për ACLF, që përkufizohet si "një dëmtim akut hepatic i manifestuar me ikter dhe koagulopati, komplikuar brenda 4 javëve nga asciti dhe/ose encefalopatia"(258). Përkufizimi i mëtejshëm i vitit 2014 përfshinte "një shkallë të lartë mortaliteti 28-ditore"

5.7.1 Etiologjia

- ACFL e induktuar nga sepsis

Inflamacioni sistemik dhe zhvillimi i insufiçensës organore i atribuohet infeksionit bakterial në rreth 30% të pacientëve me ACLF. Këta pacientë kanë ACFL të induktuar nga sepsis. Infeksioni më i zakonshëm që shkakton ACFL është peritoniti bakterial spontan (PBS). SBP shkaktohet në përgjithësi nga bakteret Gram-negative që kanë migruar nga lumeni i zorrëve në likidin ascitik nëpërmjet qarkullimit sistemik (259).

- ACFL e induktuar nga hepatiti alkoolik

Hepatiti i rëndë alkoolik (SAH) përfaqëson rreth 25% të rasteve me ACLF. Ashpërsia e tij është e lidhur me zhvillimin e insufiçensës organore.(260) Inflamacioni sistemik mund të shkaktohet nga infeksioni bakterial i cili është prezent në ~30% të pacientëve të pranuar në spital për SAH.

Konsumi i tepërt i alkoolit është i lidhur me disbiozën e zorrëve dhe rritjen e permeabilitetit të zorrëve, që favorizojnë translokacionin e bakterieve.

Kjo mund të shpjegojë pse PBS është infeksioni më i zakonshëm në momentin e pranimin të pacientëve me SAH.

Megjithatë, inflamacioni sistemik është vërejtur edhe në pacientët me SAH pa infeksion bakterial të detektueshëm klinikisht.

Në këtë kontekst, mekanizmat që mund të shpjegojnë inflamacionin sistemik janë të paqartë (260).

5.7.2 Faktorët e riskut:

- Infeksionet bakteriale, virale dhe myket
- Riaktivizimi i Hepatitit B dhe C
- Alkooli
- Mjekimet që dëmtojnë metabolizmin e heparit
- Hemoragjitë gastrointestinale
- Tromboza e venës Porta
- Ndërhyrjet kirurgjikale
- Ishemia
- Hepatiti autoimun

5.7.3 Diagnoza

Kriteret diagnostike të ACLF bazohen mbi prezencën, tipin dhe numrin e insufiçensave organore. Severiteti i ACLF klasifikohet në disa faza mbështetur mbi numrin e insufiçencave organore që shfaqen në ACLF(261) Grada I, Grada II, Grada III dhe mortaliteti i ACLF lidhet me severitetin e tij.

Duhet të theksohet se ACLF mund të shfaqet si në pacientë cirrotikë të kompensuar ose të dekompensuar ashtu dhe në pacientët me hepatopati kronike pa cirrozë (262). Në këtë kontekst ËGO ka propozuar një klasifikim tjetër të ACLF në tre grupe, bazuar mbi patologjinë hepatike:

Tipi A- pacientë me hepatopati kronike jo cirrotikë (263,264)

Tipi B- pacientë me cirrozë të kompensuar
 Tipi C- pacientë me cirrozë të dekompensuar

5.7.4 Menaxhimi i ACLF

Aktualisht, nuk ka një trajtim specifik efektiv në dispozicion për pacientët me ACLF, dhe prandaj trajtimi është bazuar në suportin organor dhe trajtimin e komplikacioneve. Nëse ACLF është e lidhur me një faktor nxitës (p.sh., infeksionet bakteriale, hemorragjia G-I, alkoolizmi, toksiciteti medikamentoz), është thelbësore identifikimi dhe trajtimi i këtij faktori. Megjithatë, kjo nuk mund të parandalojë zhvillimin ose përkeqësimin e sindromit. Veç kësaj, në 40% të pacientëve nuk mund të identifikohet një faktor nxitës (265). Për më tepër, të dhëna tregojnë se edhe pse faktori nxitës mund të jetë shkaktojë të ACLF ai nuk mund të jetë një parashikues thelbësor i prognozës. Në përgjithësi, pacientët me ACLF duhet të pranohen në një qendër të kujdesit intensiv dhe duhet të menaxhohen mundësisht në një qendër transplantit. Funkzioni i organeve duhet të monitorohet shpesh dhe të nisat terapia specifike e hershme me qëllim për të parandaluar një insufiçensë multiorganore (266).

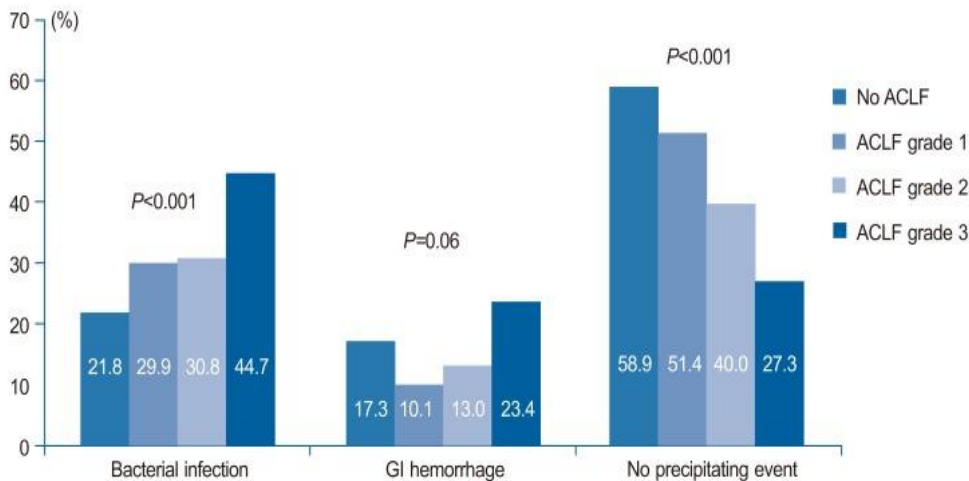


Figura 13. Faktorwt precipitues tw ACLF

5.8 KARDIOMIOPATIA CIRROTIKE

Kardiomiopatia cirrotike është një patologji kardiake e vëzhguar në pacientët me cirrozë pa marrë parasysh etiologjitë. Karakterizohet nga funksioni i dëmtuar sistolik ndaj stresit fizik, insufiçienca diastolike dhe anomalitë elektrofiziologjike, veçanërisht zgjatjen e intervalit QT.

5.8.1 Fizpatologjia dhe klinika

Fiziopatologjia e saj dhe rëndësia klinike kanë qenë në qendër të hulumtuesve të ndryshëm gjatë dekadave të fundit.

Dëmtimi i receptorit β -adrenergik, rritja e kanabinoideve endogjene, prania e kardiosupresoreve si oksidi nitrik dhe citokinat inflamatore janë mekanizmat e propozuar të insufiçences sistolike.

Aktivizimi i sistemit renin-angiotensin kardiake dhe retensioni i Na luajnë rol në zhvillimin e hipertrofisë kardiake dhe funksionin diastolik të dëmtuar.

Zgjatja e intervalit QT, e cila është vërejtur në 40-50% të pacientëve me cirroze, ndodh si pasojë e çrregullimit të fluiditetit së membranës dhe defektit të kanaleve jonike.

Njohja e rritur e kësaj sëmundjeje do të parandalojë ndërlikimet e insuficences kardiake pas procedurave të tilla si (TIPS) dhe transplantimi i mëlçisë.

Kuptimi më i mirë i patogjenezës dhe patologjisë së kardiomiopatisë cirrotike është vendimtare në zhvillimin e mjeteve më të sakta diagnostike dhe trajtimeve specifike të kësaj gjendjeje (267).

Është përshkruar për pothuajse 60 vjet që cirroza është shoqëruar me qarkullim hiperdynamik karakterizuar nga rritja e prodhimit kardiak dhe rezistenca e reduktuar vaskulare periferike. Më vonë u zbulua se mosfunksionimi i mëlçisë jo vetëm që ndikoi negativisht në qarkullimin, por edhe në kontraktimin e zemrës (267).

Kardiomiopatia cirrotike përcaktohet nga disfunksioni kronik kardiak i karakterizuar nga kontraktimi i dëmtuar kardiak në përgjigje të stresit dhe alterimi i relaksimit diastolik me anomalitë elektrofiziologjike në pacientët me cirroza pa sëmundje të tjera të njohura me pare kardiake (268).

Në Kongresin Botëror të Gastroenterologjisë 2005 në Montreal, një grup ekspertësh propozuan kriteret diagnostikuese dhe mbështetëse për kardiomiopatinë cirrotike si vijon:

Dëmtimi i funksionit sistolik: rritja e pandërprerë e prodhimit kardiak në stërvitje, në vëllimet sfiduese ose stimulimet farmakologjike ose fraksioni i ejectionit në qetesi < 55 (269), dëmtimi i funksionit diastolik: raporti i fazës së hershme me atë të fundit (atriale) të mbushjes së ventrikulit ose raporti E / A $< 1,0$ (korrigjuar me moshën), koha e zgjatur e deacelerimit (> 200 ms), ose zgjata së kohës së relaximit izovolumetrik (> 80 ms), (270). Kriteret mbështetëse: anomalitë elektrofiziologjike, reagimi jonormal kronotropik, ndarja / dissinkroni elektromekanik, interval i zgjatur QTc, (273) zgjerimi i atriumi të majtë, rritja e masës së miokardit, rritja e peptidit natriuretik (BNP) dhe pro-BNP ose troponina e rritur (271).

Ka të dhëna të kufizuara në lidhje me prevalencën aktuale të kardiomiopatisë cirrotike për shkak të faktit se sëmundja zakonisht mbetet e heshtur me funksionin normal kardiak, përveç nëse pacientët janë të ekspozuar ndaj stresit.

Është vlerësuar se deri në 50% të pacientëve që kanë kryer transplantim të mëlçisë kanë zhvilluar disa shenja të mosfunksionimit kardiak dhe rreth 7-21% e pacientëve vdiqën nga insuficenca kardiake në periudhën pas transplantimit të mëlçisë (274).

Baik et al. (273) propozoi që shumica e pacientëve të cirrotike në klasën B dhe C të Child-Pugh paraqesin të paktën një tipar të kardiomiopatisë cirrotike dmth zgjatjen e QTc dhe mosfunksionimin diastolik (272).

5.8.2 Diagnoza

Testet diagnostike për mosfunksionim diastolik (p.sh. echocardiogram ose MRI dinamike kardiake) mund të jenë një mjet i dobishëm për zbulimin e kardiomiopatisë cirrotike pasi të

paktën një element i disfunkcionit diastolik është i pranishëm në pothuajse të gjithë pacientët me cirrozë të moderuar.

5.9 ENCEFALOPATIA HEPATIKE

Encefalopatia hepatike është një keqfunksionim i trurit i shkaktuar nga insuficenca hepatike dhe / ose PSS (Shunti porto sistemik); ajo manifestohet si një spekter i gjerë i anomalive neurologjike ose psikiatrike duke filluar nga ndryshimet subklinike deri në koma (275).

Cirroza është shkaku i 12-të i vdekjes në Shtetet e Bashkuara të Amerikës (SHBA), me më shumë se 36,000 vdekje dhe me një normë vdekjeje prej 11,5 për 100,000 në vitin 2013. Encefalopatia hepatike (HE) është një ndër komplikimet më të rënda të cirrozës dhe ndikon rëndë jetët e pacientëve dhe te kujdestarëve të tyre. HE përfaqëson një spektër të anomalive neuropsikiatrike të kthyeshme, të cilat janë parë në pacientët me insuficence hepatike dhe / ose shunt portosystemic (276,277).

5.9.1 Etiologjia :

Faktorët nxiës të HE përfshijnë insuficiencën hepatike, hemoragjinë gastrointestinale (nga variçet e ezofagut), konstipacioni, infeksionet, proteina të larta në dietë, dehidrimi, (diuretikët, diarrea, të vjellat, paracentezat me volum të larë), çrregullimet elektrolite, konsumi i alkolit, ose konsumi i sedativëve të ndryshëm, analgjezikët. Në disa raste, HE mund të ndodhi pas procedurës së TIPS it (278,279).

5.9.2 Epidemiologjia

HE ndodh si një komplikacion i cirrozës hepatike, stadi i avancuar (30-45% e pacienëve me cirrozë, 24-53% e pacienëve me TIPS), e cila mund të jetë akute ose kronike (280).

Në rastin e sëmundjes kronike të heparit, shumë pacienë nuk kërkojnë trajtim derisa në fund të dekursit të sëmundjes, përveçse kur ndodh një komplikacion.

Janë afërsisht 7-11 milion raste të encefalopatisë hepatike në Shtetet e Bashkuara, me afërsisht 150.000 raste të reja të HE të diagnostikuara çdo vit.

Nga pacienët e rinj të diagnostikuar, afërsisht 20% prezantohen me cirrozë.

Pothuajse 60% e rasteve ndodhin në prani të hepatitit C vetëm ose në kombinim me sëmundjen alkolike të mëlçisë (281).

5.9.3 Fizpatologjia:

Neurotoksinat putative që përfshijnë amoniumin, acidet yndyrore me zinxhir të shkurër, neurotransmetuesit fals si tiramina, oktopamina, beta-feniletanolamina, manganezi, dhe GABA (282). Në kushte normale, amoniumi prodhohet nga bakteret e traktit gastrointrstinal (produkte të katabolizmit të aminave, aminoacideve dhe uresë), më pas ndiqet nga metabolizmi dhe kleranca në hepar.

Në rastet e cirrozës ose disfunkcionit hepatic të avancuar, megjytëse ka një numër të reduktuar të

hepatocyteve funksionale, rezultojnë në ulje të klerancës së amoniumit nga hepari dhe për pasojë kemi hiperamonemi.

Ndërkohë që amoniumi kalon barrierën cerebrale, ai ka shume efekte neurotoksike. Këto përfshijnë alterimin në transportin molekular (psh aminoacidet, elektrolitet, uji) në astroцитet dhe neuronet, duke rritur sintezën e glutamines nga glutamati tek astroцитet, inhibimin e frenimi i gjenerimit të potencialit postsinaptik nxitës dhe frenues, metabolizmi i dëmtuar i aminoacideve dhe dëmtimi i energjise si rezultat i rritjes së aktivitetit të GABA.

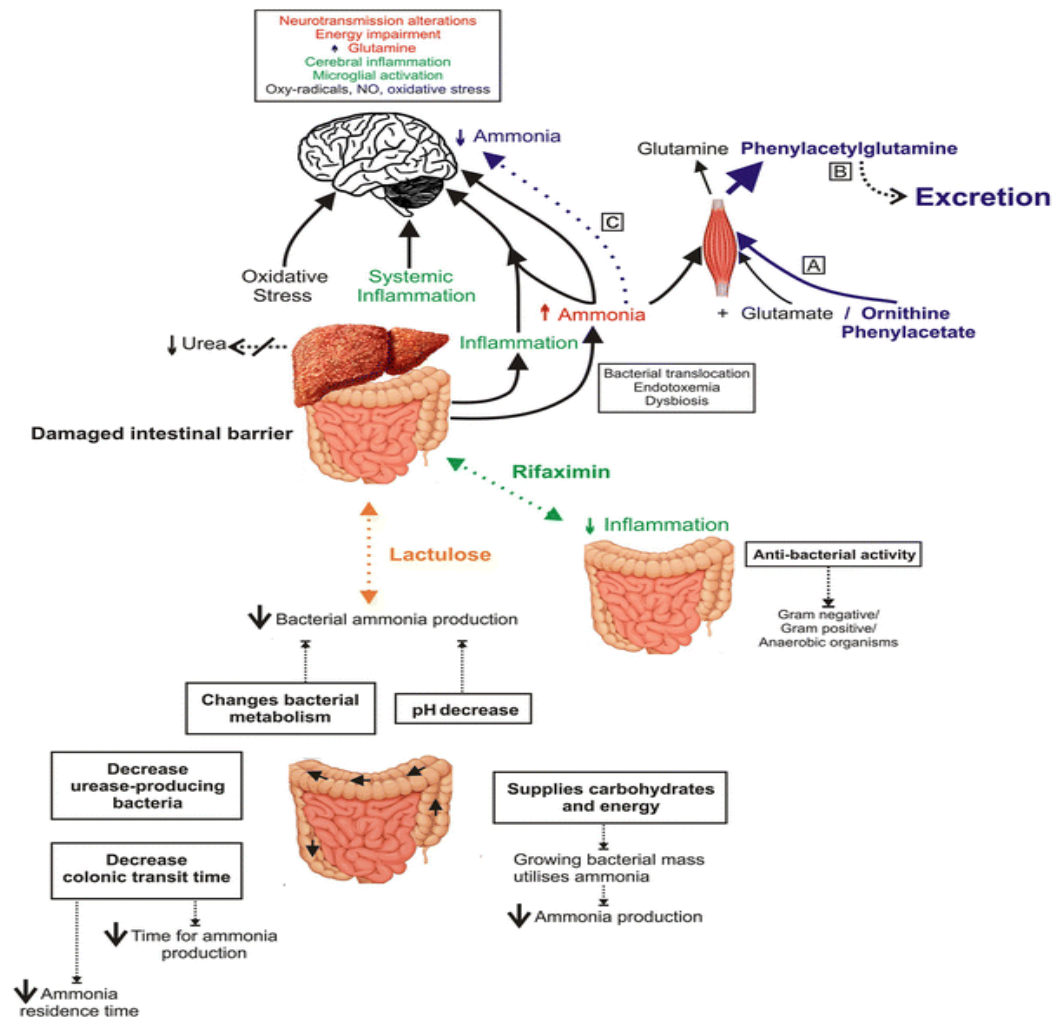


Figura 14 Mekanizmat fizpatologjik tw encefalopatisw hepatike

5.9.4 Diagnoza:

Për të vënë diagnozën e HE, duhet të konfirmohet prezenca e sëmundjes kronike të heparit (alterimi i funksionit hepatic, echografia ose biopsia e heparit që demonstrojnë sëmundjen e heparit) ose prezenca e TIPS, si dhe përjashtimi i shkaqeve të tjerë etiologjik (lezionet intrakraniale, masa tumorale, hemoragjia ose stroke, konvulsionet, encefalopatia post-konvulsionale, infeksionet intrakraniale; ose encefalopatia toksike). Gjatë stadeve intermediare të

HE, shpesh vërehet levizje karakteristike kërcitese e gjymtyrëve (asteriksis). Shenja të tjera fizike përfshijnë hiperreflexin, një shenjë pozitive e Babinski ose shenjat e Parkinsonit (rigiditeti ose tremori).

Diagnoza e HE duhet të përfshijë vlersimin e shenjave vitale dhe të frymëmarrjes, ndjekur nga klasifikimi i simptomave sipas West Haven Criteria. Gjithashtu është e rëndësishme të diferencohet midis prezencës së asteriksit dhe tremorit që mund të jetë në fakt i lidhur me sindromin e abstinencës nga alkoli (283,284,285).

Rritja e nivelit të amonemisë është parë shpesh në pacientët me HE. Është më e përdorshme të vlersohet përmirsimi klinik ose përkeqsimi i pacientit nën trajtim më shumë se monitorimi i vazhdueshëm i amonemisë në gjak. Ndërkohe ndryshime në EEG (valë me amplitudë të lartë, frekuencë e ulur, valë trifazike) mund të vërehen në HE, këto shenja nuk janë specifike për këtë sindrom. Skaneri i kokës ose MRI mund të përdoren për të përjashtuar praninë e lezioneve intrakraniale, masave tumorale, ose hemoragjisë. MRI mund të jetë e vlefshme në demonstrimin e një shenje të zakonshme në HE- hiperintensitet T1 i ganglioneve bazale.

5.9.5 *Diagnoza diferenciale :*

- Lezionet intrakraniale; hematoma subdurale; hemoragjia intrakraniale; tumoret; stroke; abscesi cerebral
- Meningiti
- Encefalopatia metabolike: hypoglicemia, anoksia
- Encefalopatia Wernicke
- Encefalopatia post-konvulsionale
- Antipsikotikët, sedativët, antidepressantët

Pacientët me HE janë në rrisht për episode të përsëritura të encefalopatisë. Reduktimi i proteinave në dietë është i vlefshëm vetëm në pacientët me flare up akut dhe nuk është i justifikuar në rastet kronike. Këta pacientë kanë vovë për ushqyerje pasi kanë një katabolizëm të lartë. Proteinat vegjetale janë më mirë se ato shtazore. Mjekimet duhet të përdoren me kujdes; duhet të evitohet konstipacioni, holluesit e gjakut, dhe profilaksia ndaj peritonitit bakterial spontan.(288) Encefalopatia hepatike mund të klasifikohet sipas West Haven Criteria: një klasifikim semi-kvantitativ i bazuar në gjendjen mentale, bazuar në nivelin e varësisë në terapi dhe dëmtimin në autonomi, sjellje, ndërgegje, funksionin intelektual (289).

Grada 1 :

Mungesa e parëndësishme e vetëdijes
Eufori ose ankth
Ulje e vëmendjes, performancë e dëmtuar në veprime matematikore

Grada 2 :

Letargji ose apati
Dizorientim minimal në kohë dhe hapësirë
Ndryshim i personalitetit
Sjellje e papërshtatshme

Grada 3 :

Somnolencë deri në semi-stupor, por i përgjigjet stimujve verbal
Konfuzion
Dizorientim i rëndë

Grada 4

Koma hepatike

5.9.6 Trajtimi, Menaxhimi:

Trajtimi i HE përfshin identifikimin e duhur dhe trajtimin e shkakut. Antibiotikët (rifaximina, neomocina, metronidazole ose vankomicina) jepen shpesh në mënyrë empirike për shkak të infeksioneve si një shkak thelbësor. Trajtimi shtesë përfshin laktulozën/lactitol (laksativ osmotik jo i absorbueshëm që ndihmon të konvertohet amoniumi në jo të absorbueshëm në traktin gastrointestinal), LOLA (L-ornitin dhe L-aspartat rrit përdorimin e amoniumit në ciklin e uresë për të prodhuar ure.

Pacientët në rrisht për aspirim në rrugët e frymëmarrjes duhet të intubohen dhe monitorohen në njësitë e kujdesit intensiv.

Në rastin e pacientëve me shoqërim të medikamenteve të abstinencës nga alkooli, të cilat frenojnë sistemin nervor qendror (benzodiazepinat) duhet të evitohen.(286,287).

Klasifikimi i HE sipas World Health Congress of Gastroenterology Criteria

Tipi A (akut)

- HE i lidhur me insuficiencën akute hepatike, karakteristike me edemë cerebrale

Tipi B (bypass)

- HE e shkaktuar nga TIPS

Tipi C (cirrhosis)

- HE në pacientët me cirrozë të ndarë në nëngrupe: HE episodike, persistente, dhe encefalopatia minimale

Ndërsa vihet diagnoza e HE, ajo mbart një prognozë të keqe.

Afërsisht 40% e pacientëve vdesin brenda një viti. Për këtë arsye pacienti duhet të referohet në një qendër transplantit.

Me ose pa trajtim, prognoza e HE për shumicën e pacientëve mbetet e varfër. Asnjë nga trajtimet aktuale janë kurative dhe transplantit hepatic nuk është i mundur për shumicën e pacientëve.

Trajtimet e fundit synojnë të lehtësojnë simptomat, të përmirsojnë cilësinë e jetës. Për shkak të kufijve enormë të sëmundjes, rekomandohet një qasje interprofesionale (290)

5.10 SINDROMA HEPATOPULMONARE

Sindromi Hepatopulmonar (HPS) karakterizohet nga triada: sëmundja kronike e mëlçisë, dilatacioni i enëve të gjakut intrapulmonare dhe hipoxemia arteriale. HPS është raportuar të jetë e pranishme në 4% deri në 32% të pacientëve të rritur me sëmundje kronike të mëlçisë në fazën end-stage dhe në 9% -20% të fëmijëve (291).

Shfaqja e HPS në pacientët që janë në pritje të transplantit hepatic shoqërohet me një prognozë të ulët.

Edhe pse është vërejtur në raste pa cirrozë dhe hipertension portal, shumica e pacientëve me HPS kanë cirrozë dhe hipertension portal (292).

5.10.1 Etiologjia

Sindromi Hepatopulmonar rezulton nga formimi i dilatacioneve arteriovenoze intrapulmonare mikroskopike në pacientët me sëmundje kronike të mëlçisë. Mekanizmi është i panjohur, por mendohet se vjen për shkak të prodhimit hepatic të shtuar të vazodilatatorëve dhe pakësimit të klirensit hepatic të tyre.

Dilatacioni vaskular shkakton perfuzion të shtuar në krahasim me ventilimin, duke çuar në hipoksemi, veçanërisht për shkak se pacientët kanë një rritje të prodhimit kardial që rezulton nga vasodilatacioni sistemik.

Për shkak se lezionet janë me të shumta në bazat e mushkerive, sindromi hepatopulmonar mund të shkaktojë dispne dhe hipoksemi, të cilat ndodhin kur pacienti është ulur ose qëndron në këmbë dhe lehtësohen nga qëndrimi shtrirë.

Shumica e pacientëve gjithashtu kanë gjetje karakteristike të sëmundjes kronike të mëlçisë, siç janë angiomat stellare. Rreth 20% e pacientëve prezantohen vetëm me simptoma pulmonare.(293)

5.10.2 Diagnoza

- Oximetri
- Ekokardiografia me kontrast dhe ndonjehere imazheri te tjera.

Sindromi Hepatopulmonar duhet të dyshohet në pacientët me sëmundje të njohur të mëlçisë të cilët raportojnë dispne (veçanërisht platypnea).

Pacientët me simptoma të tilla duhet të kenë vlerësim të vazhdueshëm me puls oksimetër. Nëse simptomat janë të rënda (p.sh., dispneja në pushim), duhet të matet ABG me pacientin që aspiron ajrin e dhomës dhe 100% oksigjen për të përcaktuar fraksionin e shuntit.

Një test i dobishëm diagnostikues është ekokardiografia me kontrast. Mikrobulzat intravenoze nga kripërat e trazuara që bllokohen normalisht në kapilarët pulmonar (dmth brënda 7 rrahjeve të zemrës) kalojnë mushkëritë dhe shfaqen në atriumin e majtë. Në mënyrë të ngjashme, albumina e titulluar technetium-99m mund të përshkojë mushkëritë dhe të shfaqet në veshka dhe ne tru. Angiografia pulmonare mund të zbulojë një konfigurim vaskular difuz dhe si me njolla. Në përgjithësi, angiografia nuk është e nevojshme, përveç nëse dyshohet tromboembolizmi.(294)

5.10.3 Trajtimi

- Oksigjeni suplementar

Trajtimi kryesor është oksigjeni suplementar për simptomat.

Terapitë e tjera, të tilla si somatostatina për të frenuar vazodilatacionin, japin nje përfitim modest në vetëm disa pacientë.

Embolizimi i spirales është pothuajse i pamundur për shkak të numrit dhe madhësisë së lezioneve. Frenuesit e sintezës së oksidit nitrik mund të jenë një opsion i trajtimit në të ardhmen.

Sindromi Hepatopulmonar mund të regresohet pas transplantimit të mëlçisë ose nëse sëmundja e mëlçisë shfaq nje lloj permirsimi.

Proгноza pa trajtim eshte e ulët (mbijetesa <2 vjet) (295).

II. QËLLIMI DHE OBJEKTIVAT

2.1 Qëllimi dhe objektivat e studimit

Qëllimi i studimit tonë është të vlerësojë komplikacionet e cirrozës hepatike dhe modelet e ndryshme të dekompenzimit sipas etiologjisë asciti, hemoragjia nga varicet e ezofagut, encefalopatia hepatike dhe insuficenca akute e mbivendosur mbi atë kronike; ndërlikime këto të cilat e dekompenzojnë cirrozën si dhe rritja e sensibilitetit të diagnostikimit të cirrozës hepatike me anë të modaliteteve diagnostikuese laboratorike dhe imazherike në mënyrë që të përftohet

evidence e nevojshme shkencore për karakterizimin e profilit klinik dhe vendim-marrjen efikase dhe kostoeftive në lidhje me përcaktimin e trajtimit (në pacientët e diagnostikuar me cirrozë dekompenatore) duke mundësuar kështu hartimin e një protokollit të saktë trajtimi dhe menaxhimi të komplikacioneve të cirrozës hepatike.

Në të njëjtën kohë synohet ti kushtohet rëndësi planit të trajtimit për pacientët të cilëve iu mundësohet kryerja e transplantit të heparit jashtë vëndit.

Karakteristikat imazherike dhe laboratorike do të japin informacion rreth insuficencës hepato-qelizore, gradës së fibrozimit të heparit, dëmtimit të sistemit veno-portal, ascitit, variceve ezofageale, hemoragjitë e traktit të sipërm gastrointestinal, çrregullimet funksionale të heparit.

Këto të dhëna na orientojnë drejt menaxhimit sa më të mirë shkencor të protokolleve të trajtimit të komplikacioneve të cirrozës hepatike në pacientët e diagnostikuar.

Kjo do të bëjë të mundur përmirësimin e ecures klinike të pacientit, stilit të jetesës si dhe në raste më të rënda klinike orientimin e pacientit drejt transplantimit të heparit që në fazat e para të sëmundjes në pacientë të cilëve u mundësohet kjo procedurë mjekësore.

Gjithashtu, gjenerimi i evidencës shkencore dhe karakterizimi i profilit klinik të pacientëve me cirrozë hepatike do të ofrojë mundësi për të adresuar me efektivitet, në mënyrë të përshtatshme dhe në kohën e duhur disa kërkesa dhe nevoja madhore të pacientëve të prekur nga kjo patologji e diagnostikuar gjithnjë e më shpesh në vëndin tonë si pasojë e përmirësimit të programeve depistuese, teknikave diagnostikuese por edhe rritjes reale të incidencës së kësaj sëmundjeje.

Në të vërtetë, përfitimi i evidencës shkencore dhe karakterizimi i profilit klinik të pacientëve me cirrozë hepatike ofron mundësi në radhë të parë për të vlerësuar nevojat shumë planëshe të pacientëve të tillë dhe sidomos mundësimin e ndërmarrjes së masave sa më efektive të parandalimit kuaternar që lidhet me kujdesin paliativ për të sëmuarët terminalë dhe që i referohet kujdesit ndaj të sëmurëve të tillë në faza të avancuara.

Nga kjo pikëpamje, në shumë vënde të zhvilluara dhe jo vetëm, prej kohësh shërbimet shëndetësore i kushtojnë rëndësi të vecantë edhe parandalimit katërsor. Ky lloj parandalimi i referohet sëmundshmërisë terminale të individëve. Synimi është që subjektet të cilat kanë cirrozë hepatike të dekompensuar me efekte anësore mjaft të avancuara të kenë mundësi të vdesin me dinjitet, prandaj dhe punonjësit e shëndetësisë trajtohen në mënyrë që të ofrojnë shërbime psiko-rehabilituese për individët fatkeqë.

Në këtë këndvështrim, parandalimi kuaternar i referohet shmangies së degradimit fizik dhe sidomos atij psiko-emocional duke garantuar sa më shumë të jetë e mundur mbështetje dhe shërbim përgjatë kohës së zhvillimit të sëmundjes.

Në tërësinë e tij, ky studim klinik-epidemiologjik ofron evidencë dhe informacion shumë të rëndësishëm dhe të hollësishëm për mjekët gastrohepatologë por edhe për mjekët e familjes dhe mjekët e tjerë specialistë në vëndin tonë që përballen me diagnostikimin dhe ndjekjen e kësaj

patologjie e cila ka një rritje graduale përgjatë viteve të fundit në shumicën e rretheve të vëndit tonë.

Më konkretisht, punimi përcakton specificitetin e disa prej komplikacioneve të cirrozës hepatike përfshirë ascitin dhe varicet ezofageale kundrejt efekteve të tjera më pak të shprehura çrregullime koagulimi, hipoalbuminemi, ikter.

Komplikacionet që cirroza hepatike shfaq janë të njëjta pavarësisht etiologjisë së saj. Ndjekja dhe mbajtja në kontroll e këtyre problemeve me rëndësi të madhe klinike ndihmon në rritjen e specificitetit të diagnozës imazherike dhe laboratorike, të diagnozës diferenciale dhe në ndihmesën praktike në lidhje me trajtimin.

2.2 Objektivat e përgjithshme

- Të vlersojë shpeshtësinë e pacientëve me cirrozë hepatike te dekompenruar
- Të vlersojë modelet e dekompensimit të cirrozës hepatike sipas etiologjisë (alkolike, virale, kriptogjene, autoimmune, etj)
- Të vlersojë shpërndarjen e etiologjisë në varësi të gjinisë.
- Të vlerësojë shpërndarjen e etiologjisë në varësi të grupmoshave.
- Të analizoje shfaqjen e ikterit, ascitit, encefalopatisë hepatike, hemoragjisë nga varicet, HCC, dhe vdekjen në varësi të etiologjisë.
- Të vlerësohet lidhja midis klasifikimit Child-Pugh dhe etiologjisë.
- Të analizohet lidhja e të dhënave demografike (mosha, gjinia) me etiologjinë e cirrozës.
- Të analizohet sensibiliteti dhe specificiteti i testeve laboratorike dhe egzaminimeve imazherike dhe endoskopike.

2.3 Hipotezat e studimit

Në këtë studim u formuluan paraprakisht (para mbledhjes së të dhënave) disa hipoteza, bazuar këto në patimet e metodologjisë së kërkimit shkencor në disiplinat bio-mjekësore, ku hipotezat specifikojnë gjithmonë teorinë e studimit në terma të matshme (sasiore/kuantitative).

Më konkretisht, hipotezat e këtij studimi klinik janë sa më poshtë:

- Ka një diferencë statistikiqisht të rëndësishme në gjininë e pacientëve të diagnostikuar me cirrozë hepatike në vëndin tonë (më pak femra dhe më shume meshkuj)
- Nga ana tjetër, mosha mesatare e zhvillimit të Cirrozës Hepatike dhe komplikacioneve të saj është më e madhe tek meshkujt në krahasim me femrat në pacientët në vëndin tonë.
- Ka një lidhje positive mes moshës së pacientëve dhe zhvillimit të komplikacioneve të cirrozës hepatike.
- Ka një shoqërim pozitiv mes sëmundjeve të mëparshme dhe zhvillimit të cirrozës në pacientët e diagnostikuar me këtë patologji.
- Ka një shoqërim pozitiv ndërmjet ndërlikimeve të Cirrozës si pasojë e dilatacionit arterial dhe qarkullimit hiperdinamik.
- Ka një lidhje positive ndërmjet komplikacioneve si asciti, insuficenca hepatike akute e mbivendosur mbi atë kronike dhe shkaktarit të Cirrozës Hepatike.
- Ka një lidhje positive ndërmjet faktorit etiologjik viral të cirrozës Hepatike të Dekompensuar dhe zhvillimit të Hepatokarcinomës.

III METODOLOGJIA

Në këtë kapitull të punimit trajtohen me hollësi të mjaftueshme të gjitha materialet dhe metodat e përdorura në studimin aktual duke përfshirë të gjithë aspektet metodologjike dhe shkencore si :

- Lloji, tipi i studimit
- Periudha kohore e kryerjes së punimit shkencor
- Popullata në studim dhe procedurat e rekrutimit të pacientëve
- Mbledhja e të dhënave dhe informacionit klinik dhe social-demografik, dhe të gjitha të dhënat e tjera të përfshira në kuadrin e këtij punimi.
- Përkufizimin e të gjitha të dhënave (variablave) të përfshira në studim si dhe
- Analiza statistikore e të dhënave të mbledhura në kuadrin e këtij studimit.

3.1 Tipi (ose lloji) i studimit

Punimi shkencor aktual mund të konsiderohet si një studim rast-seri (“case-series”), meqenëse kishte të bënte me përfshirjen e një kontigjenti (seri rastesh) klinike të diagnostikuar në Spitalin Rajonal Durrës.

Nga pikëpamja metodologjike, studimet rast-seri janë studime që konsistojnë në rekrutimin e një grupi (kontigjenti) pacientësh të cilët kanë të njëjtën karakteristikë qoftë kjo diagnose apo patologji klinike, apo ndonjë karakteristikë tjetër e përbashkët (homogjene) në të gjithë individët e përfshirë në studim (296).

Këto lloj studimesh në fakt nuk kanë grup kontrolli dhe, si të tillë, nuk rreken që të hetojnë lidhje shkakësore mes agjentëve të ndryshëm etiologjikë (faktorëve që ndërhyjnë në etio-patogjenezën e sëmundjeve) dhe pasojave apo ngjarjeve shëndetësore të ndryshme (296).

Gjithsesi, qasjet e tipit rast-seri janë shumë të volitshme dhe mjaftueshmërisht të mira për të vlerësuar shpërndarjen e karakteristikave të ndryshme dhe përcaktimin e profilit klinik në një kontigjent (seri) pacientësh me një sëmundje të caktuar. Pikërisht kjo veti e studimeve rast-seri u shfrytëzua edhe në punimin aktual të udhëhequr në Durrës.

Zakonisht, studimet rast-seri mund të përfshijnë një kontigjent (grup) të njëpasnjëshëm pacientësh, me qëllim që të përjashtojnë ose të shmangin sa më shumë mundësinë e gabimit sistematik të seleksionit (përzgjedhjes).

Ky lloj gabimi sistematik konsiston në pamundësinë e përfundimit të kampioneve probabilitare, si parakusht i vetëm për të garantuar përfaqësueshmëri të pacientëve të përfshirë në studim me të gjithë individët e populates (296).

Nga ana tjetër, studimet rast-seri mund të ndërmerren (kryhen) në një kontigjent (grup) jo të njëpasnjëshëm pacientësh, e lidhur kjo me marrjen (rekrutimin) vetëm të një kampioni të pacientëve përgjatë një periudhe kohore të caktuar.

Gjithsesi, marrja e kampioneve të tilla duhet të jetë probabilitare si premisë themelore për të shmangur gabimin sistematik të përzgjedhjes (seleksionit), me qëllimin final garantimin e përfaqësueshmërisë së kampionit për të gjithë popullatën të cilës i referohen (ekstrapolohen) rezultatet e studimit (296).

Në studimin aktual u përfshi një kampion probabilitar (pra, përfaqësues) nga të gjithë pacientët e hospitalizuar në Spitalin Rajonal Durrës gjatë një periudhe kohore katër vjeçare. Prandaj, ky studim përfshiu një kontigjent (grup)jo të njëpasnjëshëm pacientësh, por një kampion probabilitar (përfaqësues) të tyre.

Fakti që kampioni ishte probabilitar garanton përgjithësim të rezultateve të këtij studimi në të gjithë popullatën referencë (d.m.th., në të gjithë pacientët e diagnostikuar me cirozë hepatike në vendin tonë).

Nga këndvështrimi i qëllimit apo objektit të kërkimit shkencor, studimet rast-seri kanë kryesisht karakter deskriptiv (përshkrues), meqenëse janë studime pa një grup krahasimi (sepse përfshijnë grupe homogjene individësh apo pacientësh me të njëjtën karakteristikë, ose sëmundje të interesit) (296).

Kjo karakteristikë i dallon studimet rast-seri nga të gjitha studimet krahasuese, të cilat kanë karakter kryesisht analitik, sepse zakonisht konsistojnë në rekrutimin e të paktën një grupi tjetër krahasimori cili përqaset me grupin (kontigjentin) e pacientëve të interesit. Studimet krahasimore ose analitike të udhëhequra në individë janë të llojeve të ndryshme bazuar kjo në drejtimin e studimit: drejtim prospektiv ose longitudinal (këtu përfshihen studimet kohort, ose studimet që vlerësojnë incidencën/dinamikën e pasojave/ngjarjeve shëndetësore); drejtim retrospektiv (studimet rast-kontroll); ose studime jo-drejtimore (studimet transversale, ose kros-seksionale) (296).

Pavarësisht nga karakteri kryesisht deskriptiv (përshkrues), studimet rast-seri kanë një përdorim dhe domethënie shumë të madhe në punën kërkimore-shkencore të mjekësisë klinike. Në këtë mënyrë, studime të tilla ofrojnë informacion shumë të vlefshëm i cili gjeneron hipoteza të rëndësishme, por edhe të dhëna që aplikohen në mënyrë të drejtpërdrejtë për përmirësimin e gjendjes shëndetësore të pacientëve dhe/ose përmirësimin e cilësisë së shërbimeve shëndetësore në popullatë.

Megjithatë, këto studime duhen udhëhequr me shumë seriozitet dhe skrupulozitet shkencor që në fazën e rekrutimit (përzgjedhjes) së pacientëve në studim për të garantuar përfaqësueshmëri dhe, në këtë mënyrë, përgjithësim të rezultateve të studimit (296).

Duke përmbledhur të gjitha konsideratat e parashtuara më lart, studimi aktual rast-seri konsistoi në përfshirjen e një kontigjenti (grupi) jo të njëpasnjëshëm por përfaqësues të pacientëve të diagnostikuar me Cirrozë Hepatike në Spitalin Rajonal Durrës gjatë një periudhe kohore të paracaktuar.

3.2 Periudha kohore e kryerjes (realizimit) të punimit shkencor

Ky studim u realizua në Spitalin Rajonal Durrës në periudhën Janar 2011 – Dhjetor 2014 (pra, me një kohëzgjatje prej katër vitesh kalendarik).

3.3 Popullata në studim

Popullata e përfshirë në këtë studim konsistoi në një kontigjent (grup) prej 200 rastesh (pacientësh) të shtruar pranë Spitalit Rajonal Durrës.

Në këtë mënyrë, ky studim shfrytëzoi rastet e paraqitura në spitalin e sëmundjeve gastro-intestinale, në bashkëpunim me mjekët gastrohepatologë, kirurgët abdominalë, shërbimin e

anatomisë patologjike në bazë të një protokollit paraprak bashkangjitur një karteletip për mbledhjen e të dhënave.

Për të të rritur fuqinë e studimit, si dhe duke marrë në konsideratë refuzimet e mundshme të pacientëve për pjesëmarrje në studim (pacientë të cilët mund të ishin shumë të sëmurë ose do t'a kishin të pamundur pjesëmarrjen në studim për arsye të tjera), u vendos që të rekrutoheshin (përfshiheshin) 200 pacientë jo të njëpasnjëshëm që do të diagnostikoheshin me Cirrozë Hepatike pranë Spitalit Rajonal Durrës.

Në total, shkalla e pjesëmarrjes në studim në kampionin e pacientëve ishte e lartë: 200 pacientë.

Kjo pjesëmarrje në studim konsiderohet shumë e lartë dhe është në përputhje edhe me studime të tjera të udhëhequra në vendin tonë dhe duhet theksuar se është shumë më e lartë në krahasim vendet e tjera të rajonit tonë.

Nga 200 pacientë të përfshirë në këtë studim, 39 (19.5%) individë ishin femra kundrejt 161 (80.5%) subjekteve meshkuj.

Në tërësi, moshë mesatare e pacientëve të përfshirë në studim ishte 58 ± 9 vjeç dhe nuk kishte ndryshim domethënës (sinjifikativ) në vlerën e moshës mesatare sipas gjinisë së pacientëve (në meshkuj, moshë mesatare ishte: 58.1 ± 9.2 vjeç, ndërsa në femra moshë mesatare ishte: 58.4 ± 9 vjeç).

Duhet theksuar se, kampioni përfundimtar i pacientëve të të dy gjinive të përfshirë në këtë punim mundësoi plotësisht realizimin e objektivave dhe përmbushjen e qëllimit përfundimtar të studimit.

3.4 Mbledhja e të dhënave

Mbledhja e të dhënave të këtij studimi konsistoi në marrjen e anamnezës, ekzaminimin e hollësishëm klinik, procedurat e ekzaminimeve laboratorike dhe imazherike si dhe në administrimin e një pyetësori të strukturuar tek të gjithë pacientët me komplikacione të cirrozës hepatike të përfshirë në këtë studim.

Kontrolli ose verifikimi i cilësisë së mbledhjes së të dhënave u realizua përmes verifikimit të procedurave të punës dhe konsistoi në vlerësimin e cilësisë së informacionit të përshkruar në kartelat klinike, repertin e plotë diagnostik (imazherik dhe laboratorik), si dhe në vlerësimin e mënyrës së administrimit të pyetësorit tek të gjithë pacientët me cirrozë hepatike të përfshirë në studim. Procedurat kryesore për përcaktimin e diagnozës së Cirrozës Hepatike dhe komplikacioneve të saj në këtë studim konsistuan në ekzaminimet imazherike dhe ato laboratorike.

Ekografia abdominale u realizua pa një përgatitje të vecantë për individët që ishin aktivë dhe në raste të vecanta, u realizua ekografia në shtratin e pacientit për rastet që nuk kishin mundësi për të lëvizur.

Procedura e ekzaminimit me CT skaner u realizua pa lëndë kontrasti, si edhe me kontrast intravenoz. Përgjithësisht, ekzaminimi përmes CT skanerit nuk kërkon përgatitje specifike të pacientëve dhe ky ekzaminim karakterizohet nga një shkallë bashkëpunimi shumë e mirë mes stafit dhe subjekteve të ekzaminuar.

Parimisht, ekzaminimi CT skaner ka sikundër-indikacion ekspozimin ndaj rrezatimit, por në rastet kur dyshohet për një patologji si cirroza hepatike e cila më tej përforcon klinikën me shfaqjen e komplikacioneve të saj duhet të kryhet patjetër.

Fibrogastroskopia është një tjetër ekaminim me vlerë pasi bën të mundur vlerësimin e variceve ezofageale, një komplikacion ky i cirrozës hepatike që në raste të hemoragjive akute mund të rezultojë jetëkërcënues. Gjithashtu me anë të FGS bëhet e mundur edhe trajtimi i variceve ezofageale nëpërmjet procedurës së skleroterapisë së variceve.

Rezonanca Magnetike është një tjetër ekzaminim me vlerë në vlerësimin e Cirrozës Hepatike pasi ka sensitivitet të lartë në diagnostikimin e Hepatokarcinomës në faza të hershme. Në fakt ky modalitet indikohet edhe për vlerësimin e Cirrozës Hepatike por shpeshherë pacientët paraqesin vështirësi për të bashkëpunuar gjaktë realizimit të ekzaminimit si dhe është një ekzaminim me kosto të lartë.

Nga ana tjetër, pyetëtori i studimit përfshiu pyetje bazë të lidhura kryesisht me karakteristikat demografike (mosha dhe gjinia), faktorët e lidhur me mënyrën e jetesës (me fokus kryesor vlerësimin e konsumimit të alkoolit lidhur me kohëzgjatjen, frekuencën, intensitetin dhe sasinë e konsumuar), dhe sidomos profilin klinik të pacientëve (sëmundjeve të tjera shoqëruese, nëse kishte ndonjë të tillë të pranishme).

3.5 Përkufizimi i variablave

Në këtë rubrikë përshkruhet përkufizimi operacional i aplikuar për përcaktimin klinik të diagnozës kryesore, të patologjive të tjera shoqëruese, si dhe i të gjitha karakteristikave klinike, faktorëve të riskut dhe të dhënave social-demografike për të gjithë individët e përfshirë në studim.

Çdo e dhënë apo pjesëz informacioni e përfshirë në një studim shkencor kuantitativ (sasior) emërtohet si “variabël” (ose, “ndryshor”). Edhe në këtë studim u përfshinë disa variable (ndryshorë) social-demografikë, faktorë risku dhe shumë të dhëna klinike me rëndësi për diagnozën, karakterizimin dhe profilizimin klinik të cirrozës hepatike.

Më konkretisht, përkufizimi i këtyre variabëve (ndryshorëve) të përfshirë në studimin aktual paraqitet më poshtë:

- Karakteristikat demografike:

- **Mosha:** u vlerësua sipas vetë-raportimit të datës së lindjes të individëve dhe datës së ekzaminimit, apo vendosjes në kartelën klinike (ose, datës së intervistimit të subjekteve në

raste te caktuara). Në analizën e të dhënave, mosha u trajtua si variabël *numerik*, por edhe si variabël *ordinal* në grup-mosha të ndryshme (≤ 60 , 61-70, dhe ≥ 71 vjeç).

- **Gjinia:** ky është një variabël *nominal* i nën-tipit *binar/dikotomik*– pra, variabël me vetëm dy kategori (meshkuj vs. femra).

- Faktorët e riskut:

- **Konsumimi i alkoolit:** statusi i pijedashës sipas vetë-raportimit të individëve; variabël *dikotomik/binar* (po vs. jo).
- **Periudha e konsumimit të alkoolit:** kohëzgjatja e konsumit të alkoolit (në vite); variabël *numerik* diskret (në vite të plota).
Në analizën e të dhënave, periudha e alkoolizimit u trajtua edhe si variabël *ordinal* në tri kategori të ndryshme (< 10 , 10-20, dhe mbi 20 vjet).
- **Historia familjare:** sipas vetë-raportimit të pacientëve nga anamneza, për histori familjare të patologjive të trashëguara hepatike; variabël *dikotomik/binar* (po vs. jo).

- Të dhëna të tjera nga anamneza:

- **Hepatiete virale B,C,D:** sipas anamnezës së subjekteve në studim; variabël *dikotomik/binar* (po vs. jo).
- **Sëmundje e mëparshme hepatike:** sipas vetë-raportimit të individëve; variabël *dikotomik/binar* (po vs. jo).
- **Lloji i sëmundjeve të mëparshme (të tjera):** vetëm për individët që raportuan sëmundje të mëparshme hepatike ose të trakteve të tjera; variabël *nominal*: Hepatiti kronik viral B,C,D, Hepatiti autoimun, Steatohepatiti jo etilic, Cirroza Kardiake, Sëmundjet metabolike të trashëguara, sëmundje të tjera.
- **Grupi i gjakut:** variabël *nominal*: 0-, 0+, A-, A+, B-, B+, AB.

- Simptomat klinike:

- **Dhimbje:** sipas vetë-raportimit të individëve; variabël *dikotomik/binar* (po vs. jo).
- **Temperaturë:** sipas vetë-raportimit të individëve; variabël *dikotomik/binar* (po vs. jo).
- **Dobësi:** sipas vetë-raportimit të individëve; variabël *dikotomik/binar* (po vs. jo).
- **Dhimbje artikulare:** sipas vetë-raportimit të individëve; variabël *dikotomik/binar* (po vs. jo).
- **Ikter:** sipas vetë-deklarimit të individëve; variabël *dikotomik/binar* (po vs. jo)
- **Yjet vaskulare:** sipas vetë-deklarimit të individëve; variabël *dikotomik/binar* (po vs. jo)
- **Eritemat palmare:** sipas vetë-deklarimit të individëve; variabël *dikotomik/binar* (po vs. jo)

- **Asciti:** sipas vetë-deklarimit të individëve; variabël dikotomik/binar (po vs. jo)
- **Edema periferike:** sipas vetë-deklarimit të individëve; variabël dikotomik/binar (po vs. jo)

3.6 Analiza Statistikore

Të gjitha të dhënat e mbledhura nga kartelat klinike dhe pyetësorët e pacientëve të diagnostikuar me cirrozë hepatike në këtë studim u hodhën në kompjuter në programin Microsoft-Excel, dhe më tej u transferuan në programin SPSS (*Statistical Package for Social Sciences, version 19.0*). Me këtë paketë statistikore (SPSS) u realizua e gjithë analiza e të dhënave.

Testet dhe modelet statistikore të përdorura në analizën e të dhënave të këtij studimi përshkruhen në mënyrë të detajuar më poshtë:

- Për të gjitha variablet (ndryshorët) *numerike* u llogaritën/njehsuan madhësitë e prirjes qendrore (mesatarja aritmetike dhe mediana) dhe madhësitë përkatëse të dispersionit (shmangia standarde dhe largësia interkuartile). Për të dhënat që i nënshtroheshin shpërndarjes normale, u raportuan *mesataret aritmetike ± deviacionet standarde* përkatëse, ndërsa për të dhënat që nuk i nënshtroheshin shpërndarjes normale, u raportua *medianat dhe largësitë interkuartile* përkatëse.
- Për të gjitha variablet (ndryshorët) kategorike (*nominale* përfshi shkallën *binare/dikotomike*, dhe/ose *ordinale*), u raportuan frekuencat/shpeshësitë (numrat absolutë) dhe proporcionet/përqindjet përkatëse.
- Testi “T” i Studentit (test parametrik) u përdor për krahasimin e vlerave mesatare mes dy grupeve, ose kategorive të ndryshme.
- Analiza e Variancës (ANOVA) u përdor për krahasimin e vlerave mesatare mes tre ose më shumë kategorive (grupeve) të ndryshme.
Nëpërmjet kësaj procedure u llogaritën vlerat mesatare të parametrave të grupevetë ndryshme (si dhe vlerat e sinjifikancës/përfillshmërisë statistikore për krahasimin e grupeve përkatëse).
- Testi hi-katror u përdor për krahasimin e proporcioneve (përqindjeve) për variablet kategorike.
- Në të gjitha rastet, u konsideruan si statistikisht sinjifikative (ose, të përfillshme) vlerat e $P \leq 0.05$.

IV Rezultatet

Në këtë kapitull paraqiten në mënyrë të hollësishme të gjitha gjetjet (rezultatet) e studimit aktual sipas renditjes së mëposhtme:

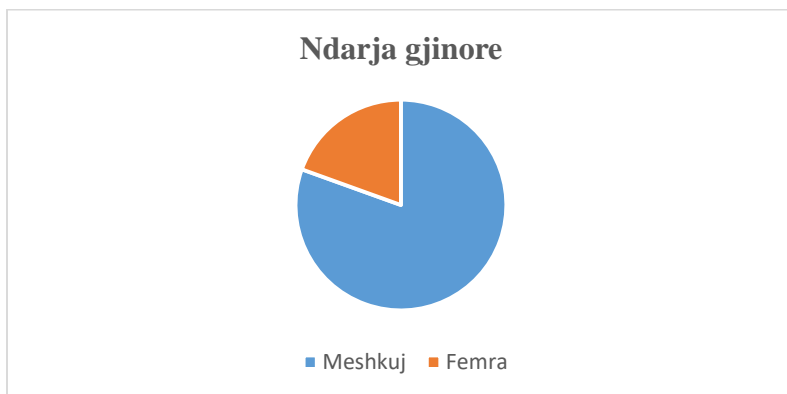
- Përshkrimi i karakteristikave demografike të pacientëve me komplikacione të cirrozës hepatike të përfshirë në studim;
- Shpërndarja e faktorëve të riskut tek pacientët me komplikacione të cirrozës hepatike të përfshirë në studim;
- Përshkrimi i karakteristikave klinike të pacientëve me komplikacione të cirrozës hepatike të përfshirë në studim.
- Komplikacionet e Cirrozës Hepatike si pasojë e dilatacionit arterial dhe qarkullimit hiperdinamik

4.1 Përshkrimi i Karakteristikave Demografike të Pacientëve me Komplikacione të Cirrozës Hepatike

Gjinia

Në këtë punim 49 (19.5%) e rasteve ishin femra dhe 161 (80.5%) ishin meshkuj. Siç vihet re nga rezultatet e studimit tonë kemi një raport të ndjeshëm ndërmjet rasteve me cirrozë hepatike në pacientët meshkuj.

Grafiku nr 1. Ndarja gjinore në popullatën e marrë në studim.



Mosha

Tabela nr 2 përshkruan shpërndarjen e moshës në kontigjentin e pacientëve të përfshirë në studim. Në tërësi, mosha mesatare në kontigjentin e 200 pacientëve të përfshirë në studim ishte 58 ± 9 vjeç. Mediana ishte 61 vjeç. Individu me moshën më të re ishte 27 vjeç, ndërsa subjekti më i moshuar ishte 86 vjeç. Në këtë mënyrë, rangi i vlerave të moshës ishte 59 vjet ($86-27$), vlerë e cila përbënte

edhe modën (vlerën më frekvente, ose të shpeshtë) të këtij vargu numerik. Moshë mesatare tek pacientët e gjinisë mashkullore ishte 58.1±9 vjeç ndërsa moshë mesatare tek pacientët e gjinisë femërore ishte 58.4±9 vjeç.

Tabela nr 2. Shpërndarja e moshës tek pacientët në studim

| | | |
|----------------|-------|------|
| Number | Valid | 200 |
| Mean | | 58.3 |
| Mode | | 59.0 |
| Std. Deviation | | 9.00 |
| Minimum | | 27 |
| Maximum | | 86 |

Nuk ka evidencë të një ndryshimi statistikisht sinjifikativ në vlerën mesatare të moshës sipas gjinive: kështu, vlera e moshës mesatare ishte sinjifikativisht e njëjtë tek meshkujt në krahasim me femrat 58± 9 vjeç (testi T i Studentit: P<0.001;)

Grupmoshat e pacientëve në studim

Për qëllime lehtësimi të studimit u bë e mundur ndarja e pacientëve në grupmosha nga ku u studiua grupmosha me numrin më të lartë të rasteve.

Tabela nr 3 Shpërndarja e grup-moshës së subjekteve në studim.

| Moshë/ Nr rastesh | ≤ 30 vjeç | 31-40 vjeç | 41-50 vjeç | 51-60 vjeç | 61-70 vjeç | 71 e lart |
|-------------------------|-----------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------|
| | 3 raste | 4raste | 42 raste | 78 raste | 38 raste | 35 raste |
| Totali | | | | | | 200 raste |

Kishte evidencë të një ndryshimi statistikisht sinjifikativ në grup-moshën 51- 60 vjeç në individët sipas klasifikimit të grupmoshave në studim (testi hi-katror: P=0.002).

Në tërësi, 127 pacientë ishin me moshë ≤60 vjeç, 38 subjekte ishin me moshë 61-70 vjeç dhe pjesa tjetër prej 35 pacientë ishin me moshë 71 vjeç e lart. Shpeshtësia më e madhe e rasteve i përket grupmoshës 51-60 vjeç. Bazuar në rezultatet e studimit sa i përket grupmoshave me frekuencën më të lartë vihet re një rritje e ndjeshme e rasteve në pacientët mbi 60 vjeç.

Vëndbanimi

Vëndbanimi i pacientëve të marrë në studim u studiua: zonë rurale dhe zonë urbane për të vërtetuar nëse ka një korelacion ndërmjet këtij treguesi me zhvillimin e sëmundjes të marrë në studim.

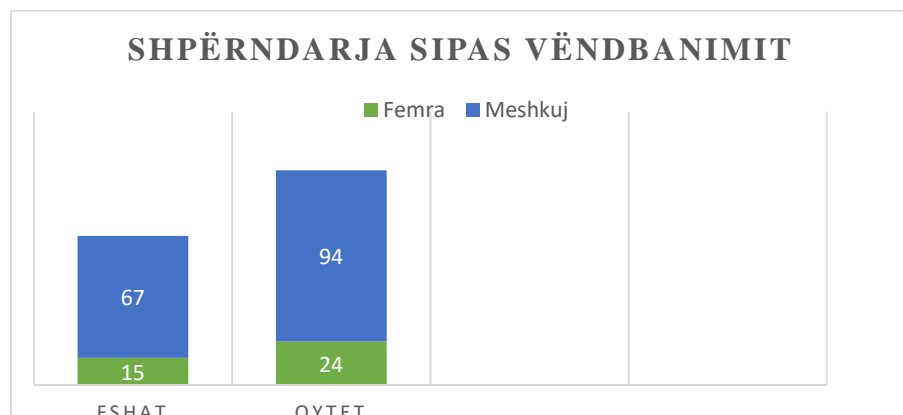
Tabela nr 3 Shpërndarja gjinore e pacientëve sipas vëndbanimit.

| | |
|-------|---------|
| Femra | Meshkuj |
|-------|---------|

| | <i>Nr.</i> | <i>%</i> | <i>Nr.</i> | <i>%</i> | <i>Total</i> |
|---------------------|------------|----------|------------|----------|--------------|
| <i>Fshat</i> | 24 | 62% | 67 | 42% | 91 |
| <i>Qytet</i> | 15 | 38% | 94 | 58% | 109 |
| Total | 39 | 100% | 161 | 100% | 200 |

Në bazë të rezultateve të tabelës vihet re që 62% e rasteve në femra me cirrozë hepatike janë në zonat rurale; ndërsa në meshkuj numri më i lartë i rasteve vjen në individet e marrë në studim të cilët jetojnë në qytet dhe zona të zhvilluara, kryesisht 58% e rasteve.

Grafiku nr 2. Vëndbanimit në zonë rurale dhe urbane.



Kishte evidencë të një ndryshimi statistikiqsh sinjifikativ në individët që jetojnë në zonat rurale me ato në zonat urbane (testi hi-katror: $P > 0.002$).

Mosha mesatare në zonat rurale dhe urbane.

Mosha mesatare e popullatës së diagnostikuar me cirrozë hepatike në total është 58 ± 9 vjeç, nga të cilat mosha mesatare e pacientëve që jetojnë në fshat është 57 vjeç ndërsa rastet që jetojnë në qytet kanë një moshë mesatare 60 vjeç. Siç vihet re nga të dhënat sa i përket moshës mesatare të pacientëve mosha mesatare e femrave që jetojnë në zonat rurale është më e re se në pacientet e së njëjtës gjini që jetojnë në zona urbane. Nga ana tjetër, mosha mesatare në meshkujt të cilët jetojnë në qytet është më i ulët se pacientët e së njëjtës gjini të cilët jetojnë në zona rurale.

Tabela 4 Mosha mesatare e popullatës sipas vendbanimit

| Gjinia | <i>Mosha Mesatare</i> | <i>Devijimi nga mosha mesatare</i> | <i>Fshat</i> | <i>Qytet</i> |
|-----------------|-----------------------|------------------------------------|--------------|--------------|
| <i>F</i> | 58 | 9 | 56 | 61 |
| <i>M</i> | 58 | 9 | 58 | 58 |

| | | | | | |
|------------|----------|----|---|----|----|
| Mosha | mesatare | 58 | 9 | 57 | 60 |
| popullates | | | | | |

Ka evidencë të një ndryshimi statistikiht sinjifikativ në moshën mesatare të popullatës që jetojnë në fshat sipas klasifikimit të vëndbanimit në studim (testi hi-katror: P=0.003).

4.2 Shpërndarja e faktorëve të riskut tek pacientët me Komplikacione të Cirrozës Hepatike

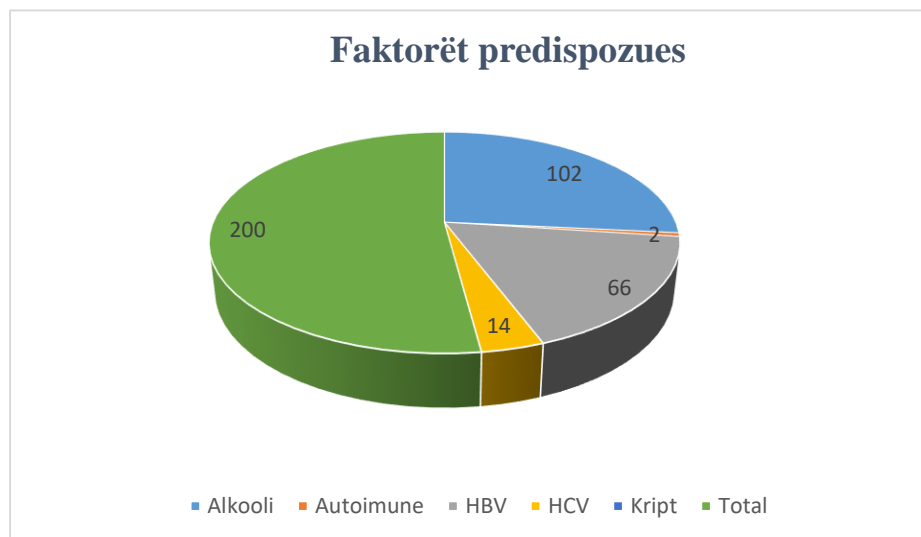
Faktorët predispozues për zhvillimin e Cirrozës Hepatike

Tabela nr 5 evidenton shkaktarët kryesorë që konsiderohen si faktorë risku për zhvillimin e Cirrozës Hepatike në target grupin e pacientëve në studimin tonë. Normalisht spektri i shkaktarëve është më i gjërë por ne do të bazohemi në anamnezën e pacientëve të marrë në studim. Nga të dhënat vihet re që pjesa më e madhe e rasteve 102 (51%) e pacientëve kanë referuar konsumin e alkoolit si factor predispozues, pasuar nga sëmundja virale e Hepatitit B, Hepatiti C etj.

Tabela nr 5. Shpërndarja e popullatës sipas faktorit predispozues për Cirrozë Hepatike

| Shkaku | Nr. | Nr në% |
|--------------------|------------|-------------|
| <i>Alkooli</i> | 102 | 51% |
| <i>Autoimun</i> | 2 | 1% |
| <i>HBV</i> | 66 | 33% |
| <i>HCV</i> | 14 | 7% |
| <i>Kriptogjene</i> | 16 | 8% |
| Total | 200 | 100% |

Grafiku nr 3. Shpërndarja e popullatës sipas shkakut.



Kishtevidencë të një ndryshimi statistikisht sinjifikativ në factorët predispozues në individët në studim (testi hi-katror: $P>0.02$).

Përdorimi i alkoolit në pacientë femra dhe meshkuj

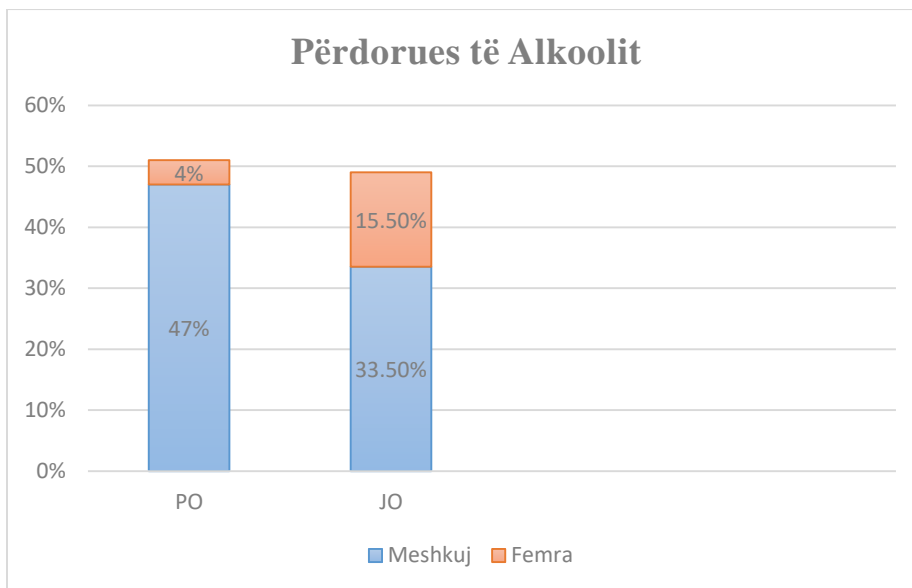
Tabela 6 dhe grafiku 4 paraqesin shpërndarjen e konsumimit të pijeve alkoolike sipas gjinisë së pacientëve të përfshirë në studim.

Prevalenca e konsumimit të alkoolit ishte shumë më e lartë tek meshkujt në krahasim me femrat 51% e popullatës të marrë në studim ka konsumuar alkool, nga të cilët 47% janë pacientë meshkuj dhe 4% paciente femra. Nga ana tjetër në 49% e popullatës alkooli nuk referohet factor predispozues për zhvillimin e patologjisë së marrë në studim. Alkooli si faktor është i lidhur ngushtë me faktorët socio-ekonomikë, kulturorë dhe me nivelin e arsimimit të popullsisë së një vëndi.

Tabela nr 6. Prevalenca e konsumimit të alkoolit sipas gjinisë së pacientëve

| Konsumimi alkoolit | | Seksi | | Total |
|--------------------|------------|---------------|-------------|-------|
| | | Meshkuj Nr(%) | Femra Nr(%) | |
| Po | 94(47%) | 8(4.0%) | 102(51%) | |
| Jo | 67(33.5) | 31(15.5%) | 98(49%) | |
| Total | 161(80.5%) | 39(19.5%) | 200(100.0) | |

Grafiku nr.4 Shpërndarja e popullatës konsumatore sipas gjinisë



Ky ndryshim mes meshkujve dhe femrave në prevalencën e konsumimit të alkoolit ishte statistikisht shumë sinjifikativ (testi hi-katror: $P < 0.001$).

Shpërndarja e sëmundjeve virale infective në pacientët e marrë në studim.

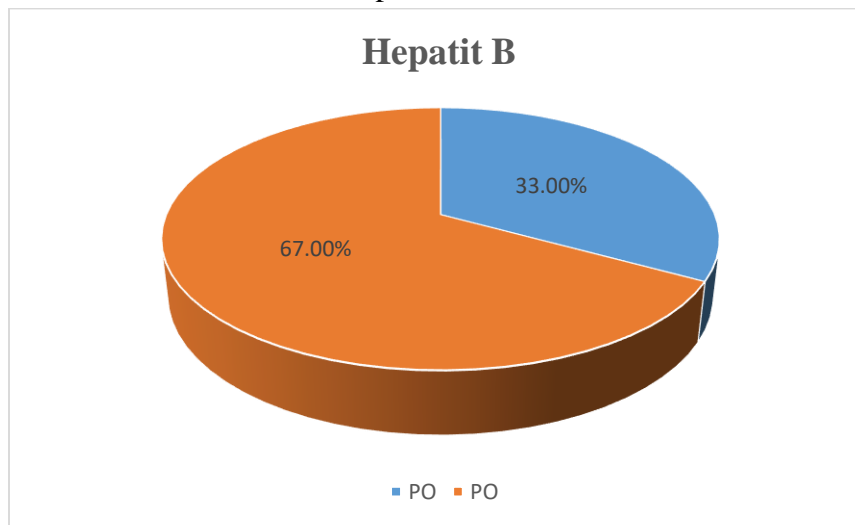
Hepatiti Viral B dhe shpeshtësia e tij në pacientët në studim

Tabela 7 parqet shpërndarjen e Hepatit Viral B në kontigjentin e pacientëve me Cirrozë Hepatike. Në tërësi nga të dhënat e evidentuara 66 pacietë (33%) me diagnozë Hepatit Viral B kanë zhvilluar Cirrozë Hepatike. Nisur edhe nga dëmtimi që Hepatiti B sjell në Hepar si në aspektin funksional ashtu edhe anatomic vihet re që ka një lidhje të drejtë ndërmjet agjentit viral B dhe zhvillimit të sëmundjes së marrë në studim.

Tabela 7 Prevalenca e Hepatit Viral B në Cirrozën Hepatike

| Prania e Hepatitit B | Numri | Përqindja | Përqindja Kumulative |
|----------------------|-------|-----------|----------------------|
| Po | 66 | 33 | 33.0 |
| Jo | 134 | 67 | 100.0 |
| Total | 200 | 100.0 | |

Grafiku nr 5.Rastet e evidentuara me Hepatit B



Kishte evidencë të një ndryshimi statistikisht sinjifikativ në zhvillimin e hepatitit B si factor predispozues në individët në studim (testi hi-katror: $P = 0.02$).

Hepatiti Viral C

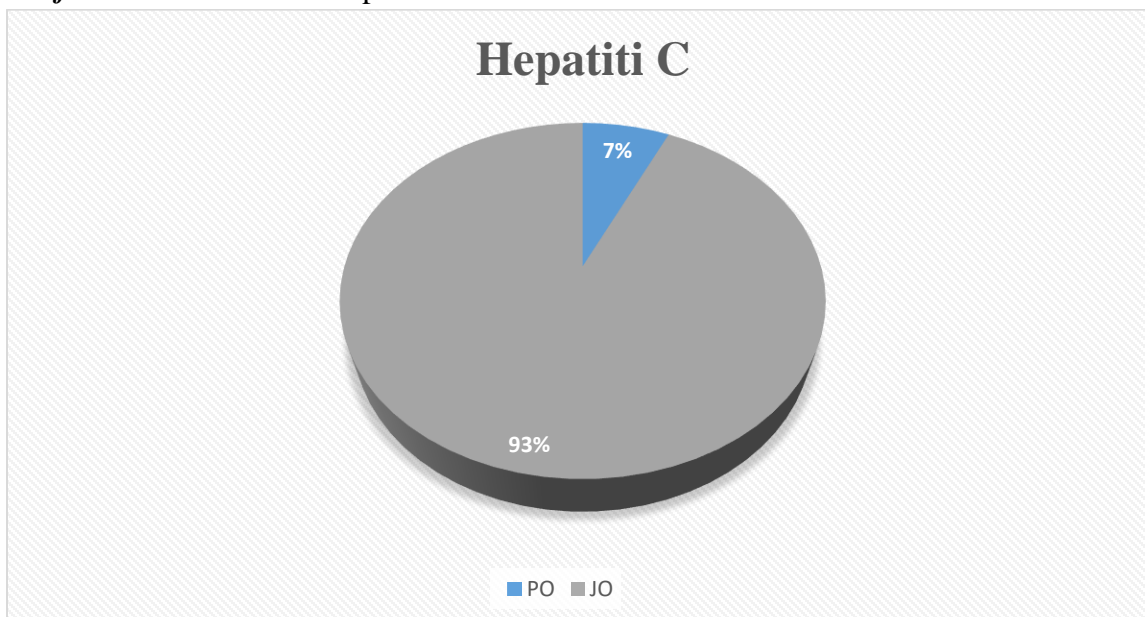
Tabela 8 parqet shpërndarjen e Hepatit Viral C në kontigjentin e pacientëve me Cirrozë Hepatike

Në tërësi nga të dhënat e evidentuara 95 (48%) raste me diagnozë Hepatit Viral C kanë zhvilluar Cirrozë Hepatike.

Tabela nr 8. Prevalenca e Hepatit Viral C në Cirrozën Hepatike

| Prania e Sëmundjeve Hepatike | Numri | Përqindja | Përqindja Kumulative |
|------------------------------|-------|-----------|----------------------|
| Po | 14 | 7% | 7.0 |
| Jo | 186 | 93% | 100.0 |
| Total | 200 | 100.0 | |

Grafiku nr 6. Rastet me Hepatit Viral C



Kishte evidencë të një ndryshimi statistikisht sinjifikativ në vlerësimin e Hepatitit C si factor predispozues në individët në studim (testi hi-katorr: $P > 0.001$).

Cirroza Autoimune

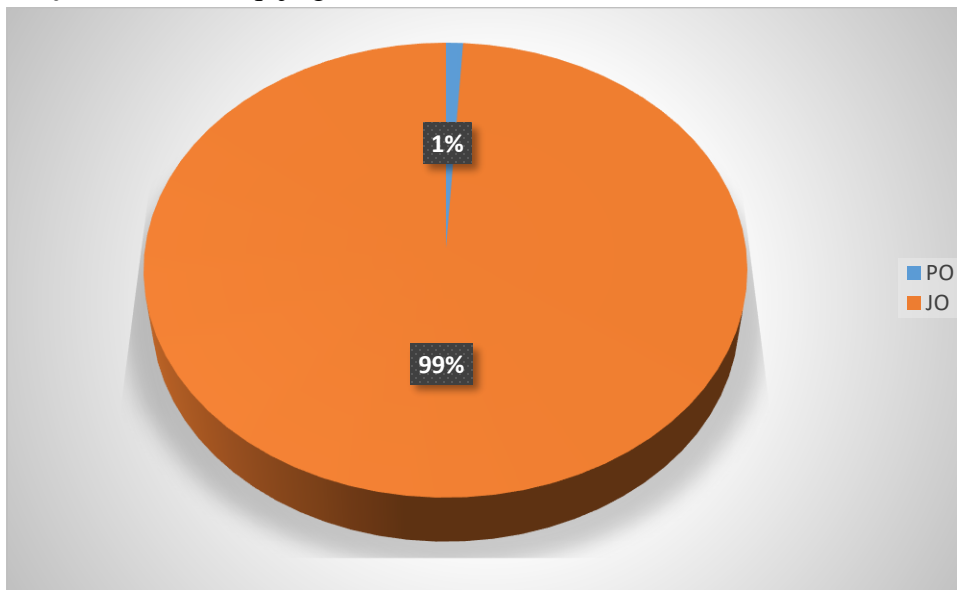
Tabela nr 9 paraqet shpërndarjen e Cirrozës Autoimune në kontigjentin e pacientëve me Cirrozë Hepatike.

Në tërësi nga të dhënat e evidentuara 2 (1%) raste me diagnozë Hepatit Autoimun kanë zhvilluar Cirrozë Hepatike.

Tabela nr 9 Prevalenca e Cirrozës Autoimune në Cirrozën Hepatike

| Prania e Sëmundjeve Hepatike | Numri | Përqindja | Përqindja Kumulative |
|------------------------------|-------|-----------|----------------------|
| Po | 2 | 1 | 1 |
| Jo | 198 | 99 | 100.0 |
| Total | 200 | 100.0 | |

Grafiku nr 7. Paraqitja grafike e rasteve me Cirrozë Autoimune



Kishte evidencë statistikore ndërmjet rasteve me cirrozë autoimune (testi hi-katror: $P=0.1$).

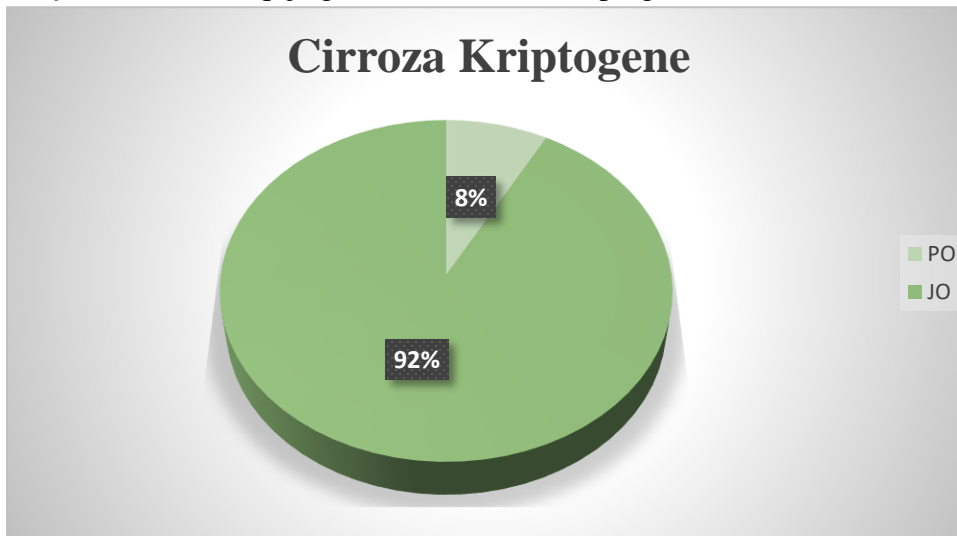
Faktorët Kriptogjenë

Tabela 10 evidenton shpërndarjen e Faktorëve Kriptogjenë në zhvillimin e Cirrozës Hepatike në popullatën e marrë në studim. Kështu, nga të dhënat e evidentuara në popullatën tonë të studimit 16 (8%) rasteve kanë zhvilluar Cirrozë Kriptogjene.

Tabela 10 Prevalenca e Cirrozës Kriptogjene

| Prania e Cirrozës Kriptogjene | Numri | Përqindja | Përqindja Kumulative |
|-------------------------------|-------|-----------|----------------------|
| Po | 16 | 8 | 8 |
| Jo | 184 | 92 | 100.0 |
| Total | 200 | 100.0 | |

Grafiku nr 8 . Paraqitja grafike e Cirrozës Kriptogene



Kishte evidencë statistikore sinjifikative në vlerësimin e cirrozës kriptogene në individët në studim (testi hi-katror: $P < 0.004$).

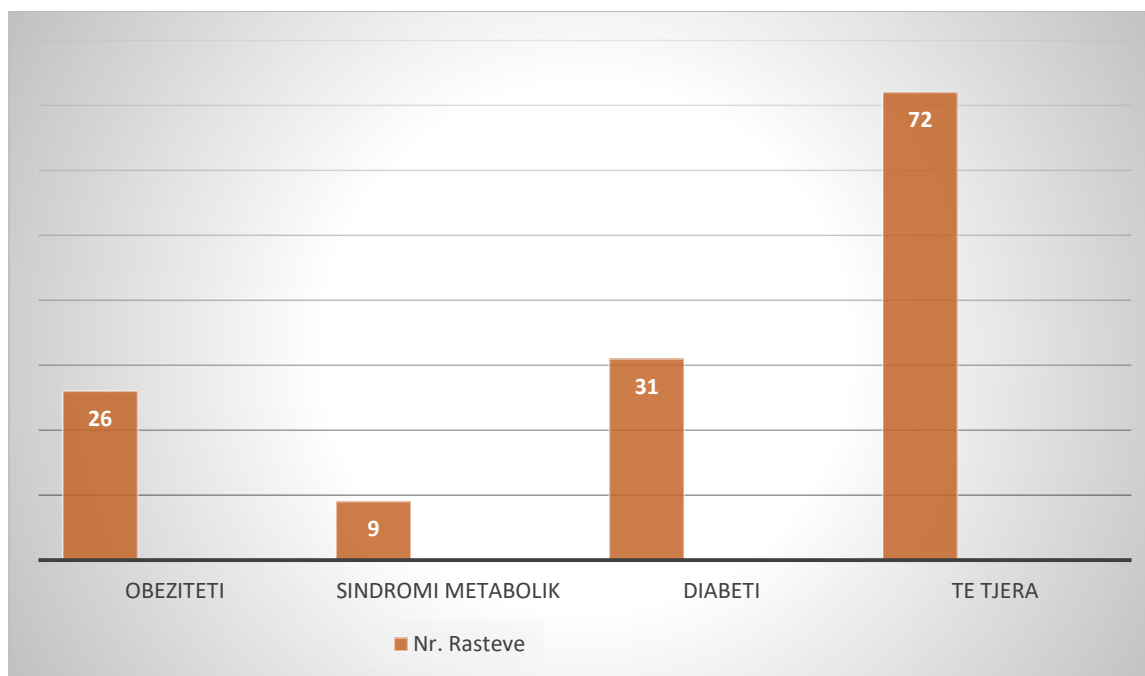
Sëmundje të tjera shoqëruese

Tabela 11 paraqet shpërndarjen e llojeve të ndryshme të sëmundjeve shoqëruese në kontigjentin e pacientëve me Cirrozë Hepatike të përfshirë në këtë punim, me përjashtim të sëmundjeve Hepatike Virale (që u përshkruan më lart).

Tabela 11. Prevalenca e sëmundjeve shoqëruese

| Sëmundjet shoqëruese | Numri | Përqindja |
|----------------------|-------|-----------|
| Obeziteti | 26 | 13.0 |
| Sindromi metabolik | 9 | 4.5 |
| Diabet | 31 | 15.5 |
| Të tjera | 72 | 36.0 |
| Total | 138 | 69 |
| Missing | 62 | 31 |
| Total | 200 | 100.0 |

Grafiku nr 9. Paraqitja grafike e rasteve me sëmundje shoqëruese



Kishte evidencë të një ndryshimi statistikisht sinjifikativ në vlerësimin e sëmundjeve shoqëruese si factor predispozues në individët me komplikacione të cirrozës hepatike (testi hi-katror: $P > 0.002$).

4.3 Përshkrimi i Karakteristikave Klinike të Pacientëve me Komplikacione të Cirrozës Hepatike

Në këtë pjesë të studimit do të studiohen shenjat klinike më të shpeshta të pacientëve me Cirrozë Hepatike duke u mbështetur në rastet klinike reale, të prekshme të studimit tonë. Ndër shenjat klinike me frekuencën më të lartë të hasur në grupin tonë të studimit kemi ikterin, edemat periferike etj.

Ikteri

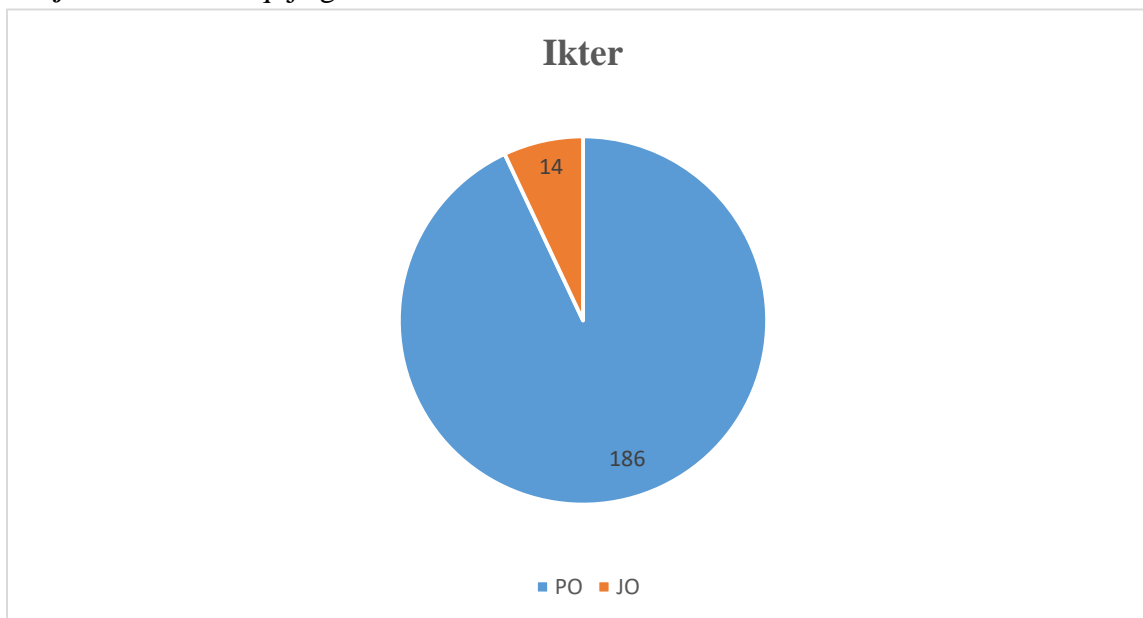
Është shenja klinike me prevalencën më të lartë në rastet tona në studim. Nga kontigjenti ynë prej 200 rastesh 186 (93% raste referojnë të kenë kaluar episode ikterik. Kjo shenjë klinike evidenton një pacient me probleme hepatologjike në proces. Në studimin tonë ikteri është shenja që konsiderohet si këmbanë alarmi për diagnostikimin dhe trajtimin e pacientëve.

Tabela nr 12 evidenton rastet me ikter në popullatën tonë në studim.

Tabela nr 12. Nr rasteve që kanë zhvilluar ikter

| Prezenca e Ikterit | Numri rasteve | Numri rasteve në % | % kumulative |
|--------------------|---------------|--------------------|--------------|
| PO | 186 | 93% | 93.0 |
| JO | 14 | 7% | 100 |
| TOTAL | 200 | 100.0 | |

Grafiku nr.10 Paraqitja grafike e të sëmurëve me Ikter



Kishte evidencë statistikisht sinjifikative në vlerësimin e ikterit si shenjë klinike në individët me komplikacione të cirrozës hepatike (testi hi-katror: $P>0.001$).

Yjet vaskularë

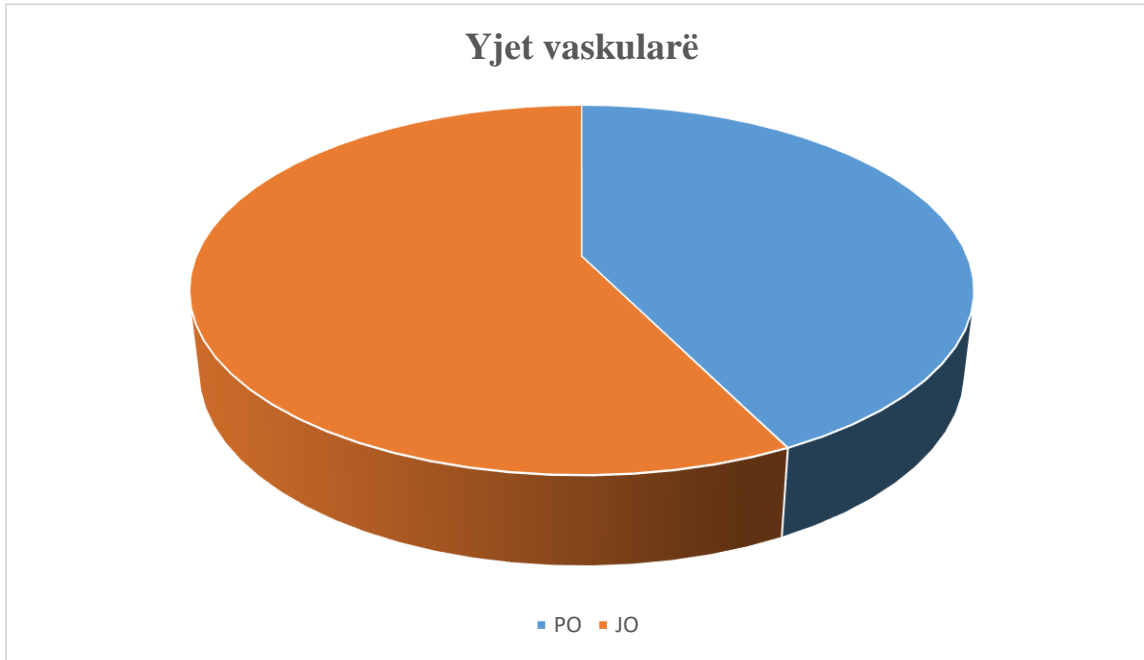
Tabela nr 13 paraqet shpërndarjen e rasteve me yjeve vaskulare në kontigjentin e pacientëve me komplikacione të Cirrozës Hepatike të përfshirë në këtë punim. Nga kontigjenti i 200 rasteve 87 raste paraqiten me zhvillim të yjeve vaskularë si pasojë e crregullimit të qarkullimit të gjakut periferik.

Tabela nr 13. Prevalenca e yjeve vaskularë tek pacientët në studim

| Prevalenca e yjeve vaskularë | Numri | Përqindja | Përqindja Kumulative |
|------------------------------|-------|-----------|----------------------|
| Po | 87 | 43.5 | 43.5 |
| Jo | 117 | 58.5 | 100.0 |
| Total | 200 | 100.0 | |

Në total, vetëm 87 (43.5%) e pacientëve kishin prani të yjeve vaskularë, ndërsa pjesa më e madhe prej 117 (58.5%) e subjekteve nuk kishin yje vaskularë.

Grafiku nr 11. Paraqitja grafike e prevalencës së zhvillimit të yjeve vaskularë.



Kishte evidencë statistikisht sinjifikative në vlerësimin e yjeve vaskulare si shenjë klinike në individët me komplikacione të cirrozës hepatike (testi hi-katror: $P > 0.03$).

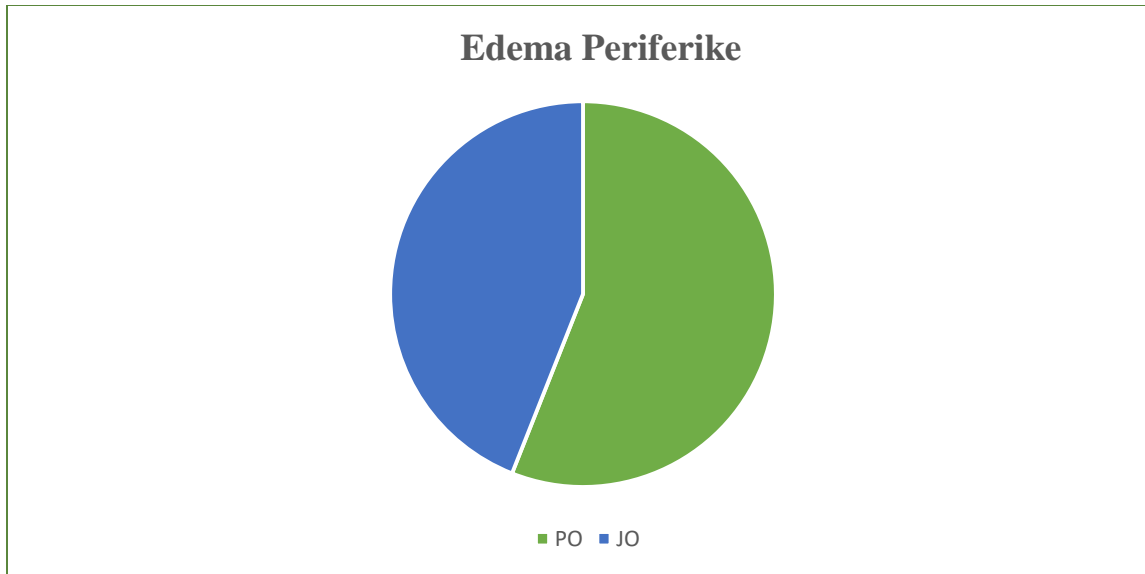
Edemat periferike

Tabela nr 14 paraqet shpërndarjen edemave periferike në kontigjentin e pacientëve me komplikacione të cirrozës hepatike të përfshirë në këtë punim. 112 (56%) referojnë se kanë zhvilluar edemë periferike gjatë zhvillimit të sëmundjes.

Tabela nr 14. Edemat periferike si shenjë klinike e cirrozës hepatike

| Prevalenca e edemave periferike | Numri | Përqindja | Përqindja Kumulative |
|---------------------------------|-------|-----------|----------------------|
| Po | 112 | 56.0 | 56.0 |
| Jo | 88 | 44.0 | 100.0 |
| Total | 200 | 100.0 | |

Grafiku nr 12. Paraqitja grafike e rasteve me edema periferike



Kishte evidencë statistikisht sinjifikative në vlerësimin e edemave periferike si shenjë klinike në individët me komplikacione të cirrozës hepatike (testi hi-katror: $P > 0.02$).

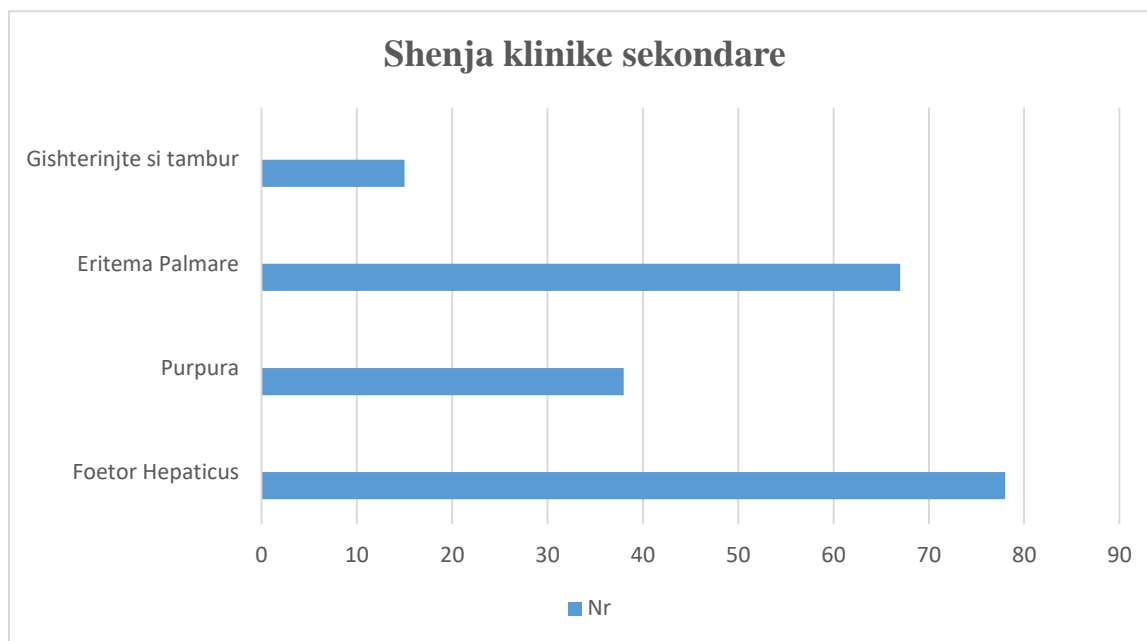
Shenja klinike të tjera

Tabela 15 paraqet shpërndarjen e shenjave klinike pas ekzaminimit fizik në kontigjentin e pacientëve me Cirrozë Hepatike të përfshirë në këtë punim. Në total, 78 (39% e pacientëve me vlera për këtë variabël) kishin prani të foetor hepaticus; 38 (19.0%) pacientë kishin zhvilluar purpura; një kontigjent prej 67 (33.5%) të subjekteve kishin eritema palmare ; dhe vetëm 15 (7.5%) e pacientëve kishin zhvilluar gishtërinjtë si shkop tamburi.

Tabela nr 15. Shenja klinike të tjera

| Shenja Klinike | Numri | Përqindja |
|-------------------------------|-------|-----------|
| Foetor Hepaticus | 78 | 39.0 |
| Purpura | 38 | 19.0 |
| Eritema palmare | 67 | 33.5 |
| Gishtërinjte si shkop tamburi | 15 | 7.5 |
| Total | 198 | 99.0 |
| Missing | 2 | 1.0 |
| Total | 200 | 100.0 |

Grafiku nr 13. Paraqitja grafike e shenjave klinike më pak të zhvilluara.



4.4 Komplikacionet e Cirrozës Hepatike si pasojë e dilatacionit arterial dhe qarkullimit hiperdinamik.

Komplikacionet më të shpeshta në grupin e pacientëve që iu nënshtruan studimit janë asciti, encefalopati hepatike, hemoragji nga varicet ezofageale që do të diskutojmë në këtë sesion të punimit tonë.

Komplikacionet e Cirrozës Hepatike

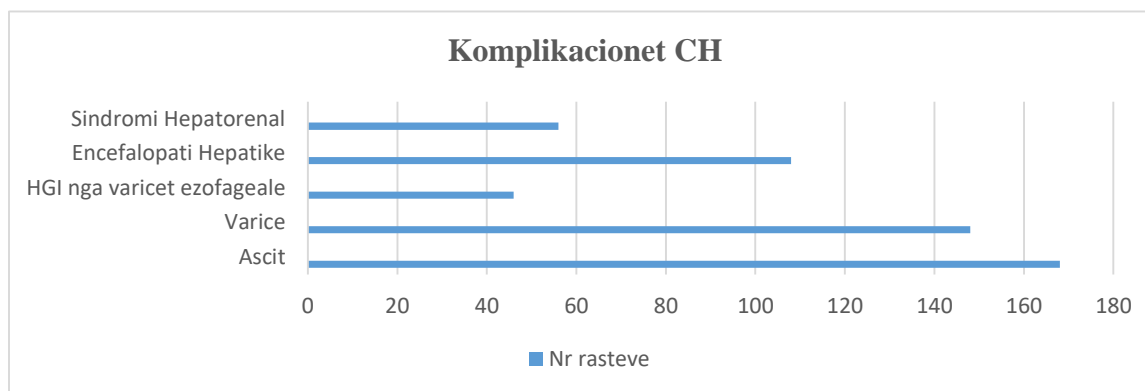
Ndër komplikacionet me frekuencën më të lartë në studimin tonë janë paraqitur asciti, varicet ezofageale, hemoragjia e variceve ezofageale, encefalopatia hepatike, sindromi hepatorenal. Kështu, kemi 168 (84%) të rasteve që janë paraqitur me Ascit, 148 (74%) të rasteve me Variçe Ezofageale, 108 (54%) me Encefalopati Hepatike, Sindromi Hepatorenal ka qënë prezent në 56 (28%) të pacientëve.

Tabela nr 16. Komplikacionet më të shpeshta në Cirrozën Hepatike

| Komplikacioni | Nr rasteve | Nr rasteve në % |
|---------------|------------|-----------------|
| Ascit | 168 | 84 |

| | | |
|--|-----|----|
| Varice ezofageale | 148 | 74 |
| Hemoragji GI nga varicet ezofageale | 46 | 23 |
| Encefalopati hepatike | 108 | 54 |
| Sindromi Hepatorenal | 56 | 28 |

Grafiku nr 14.Paraqitja grafike e komplikacioneve më të shpeshta në Cirrozën Hepatike



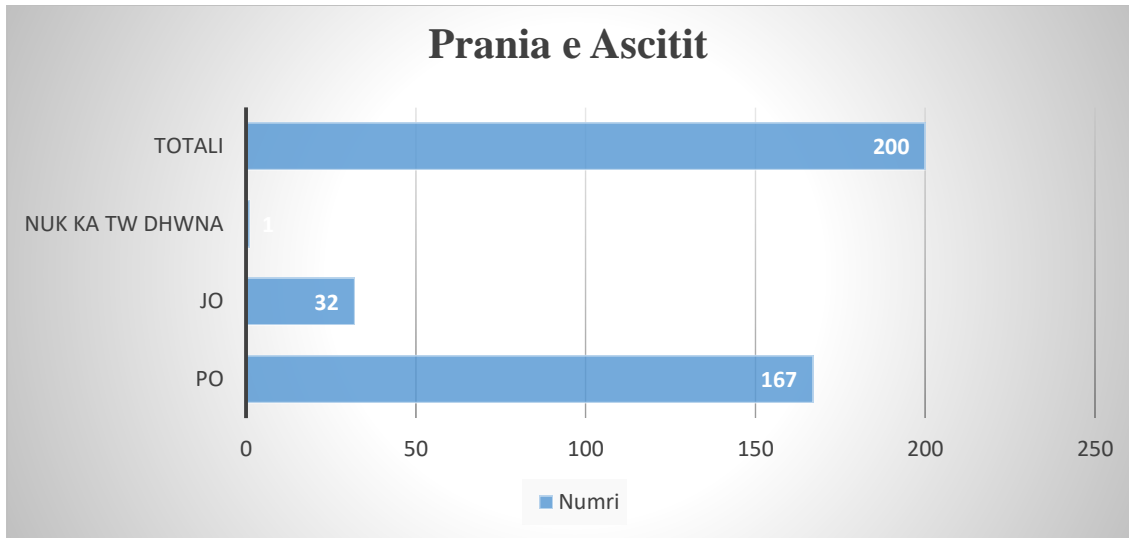
Asciti

Asciti përbën ndërlikimin e parë me frekuencën më të lartë dhe në studimin tonë ky variabël u evidentua në 168 (84%) të rasteve. Shkaktari primar i ascitit është hipertensioni portal dhe dekompensimi i cirrozës hepatike e ka mjaft të shprehur si process.

Tabela nr 17 eidenton prevalencën e pacientëve që kanë zhvilluar ascit

| Prevalenca e Ascitit | Numri | Përqindja | Përqindja kumulative |
|-----------------------------|-------|-----------|----------------------|
| Po | 168 | 84 | 84 |
| Jo | 32 | 16.0 | 100.0 |
| Total | 199 | 99.5 | |
| Missing System | 1 | 0.5 | |
| Total | 200 | 100.0 | |

Grafiku nr 15.Paraqitja grafike e pacientëve me Ascit



Kishte evidencë statistikisht sinjifikative në vlerësimin e ascitit si komplikacion në individët me komplikacione të cirrozës hepatike (testi hi-katror: $P > 0.03$).

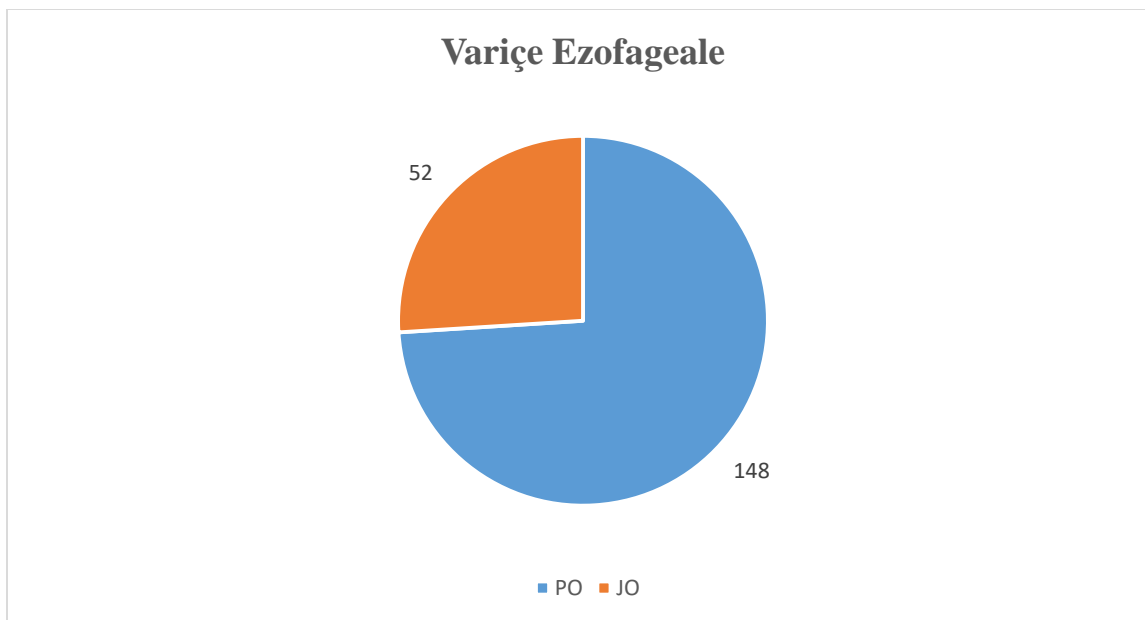
Varicet Ezofageale

Tabela nr18 evidenton prevalencën e pacientëve me Varice Ezofageale, konkretisht në punimin tonë janë evidentuar 148 (74%) të rasteve me këtë komplikacion të rëndë.

Tabela nr 18. Prania e variceve ezofageale

| Prevalenca e Variceve Ezofageale | Numri | Përqindja | Përqindja kumulative |
|----------------------------------|-------|-----------|----------------------|
| Po | 148 | 74.0 | 74.0 |
| Jo | 52 | 26 | 100.0 |
| Total | 200 | 100.0 | |

Grafiku nr 16. Paraqitja grafike e rasteve me variceve ezofageale.



Kishte evidencë statistikisht sinjifikative në vlerësimin e variceve ezofageale si komplikacion në individët me komplikacione të cirrozës hepatike (testi hi-katror: $P > 0.001$).

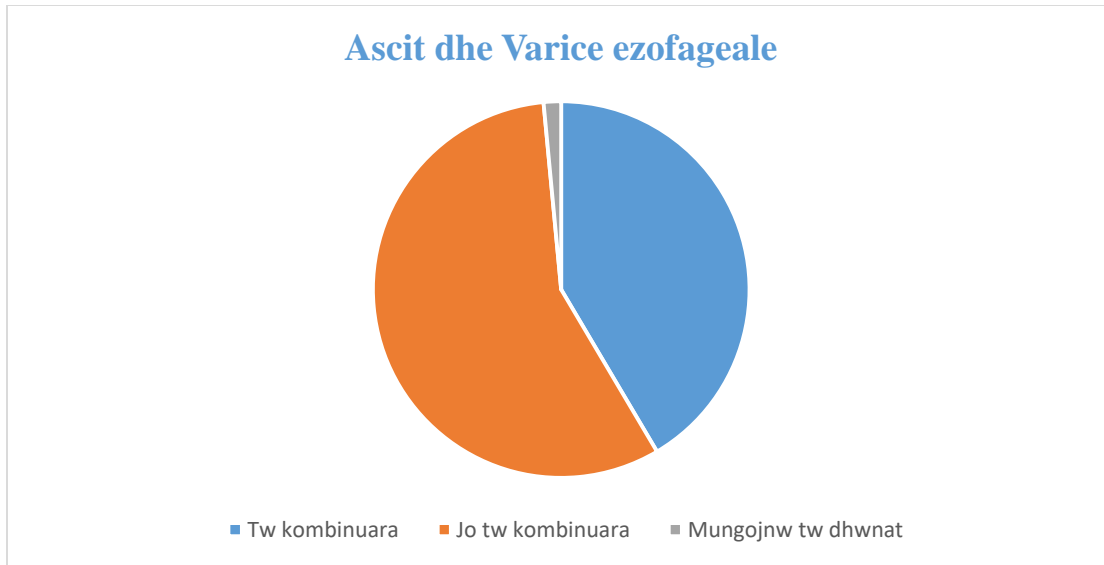
Ascit + Varice Ezofageale

Tabela 20. Evidenton prevalencën e pacientëve që kanë zhvilluar Ascit dhe Varice ezofageale të kombinuara ndërmjet tyre. Me këto variabla janë paraqitur 83 (42%) të rasteve.

Tabela nr 20. Rastet me Ascit dhe Varice Ezofageale.

| Ascit dhe varice ezofageale | Nr | Përqindja | Përqindja kumulative |
|-----------------------------|-----|-----------|----------------------|
| Të kombinuara | 83 | 42 | 42.0 |
| Jo të kombinuara | 114 | 57 | 100.0 |
| Total | 197 | 98.5 | |
| Missing System | 3 | 1.5 | |
| Total | 200 | 100.0 | |

Grafiku nr 17 paraqet rastet me Ascit dhe Varice ezofageale.



Kishte evidencë statistikiisht sinjifikative në vlerësimin e ascit kombinuar me varice ezofageale si komplikacion në individët me komplikacione të cirrozës hepatike (testi hi-katror: P= 0.2).

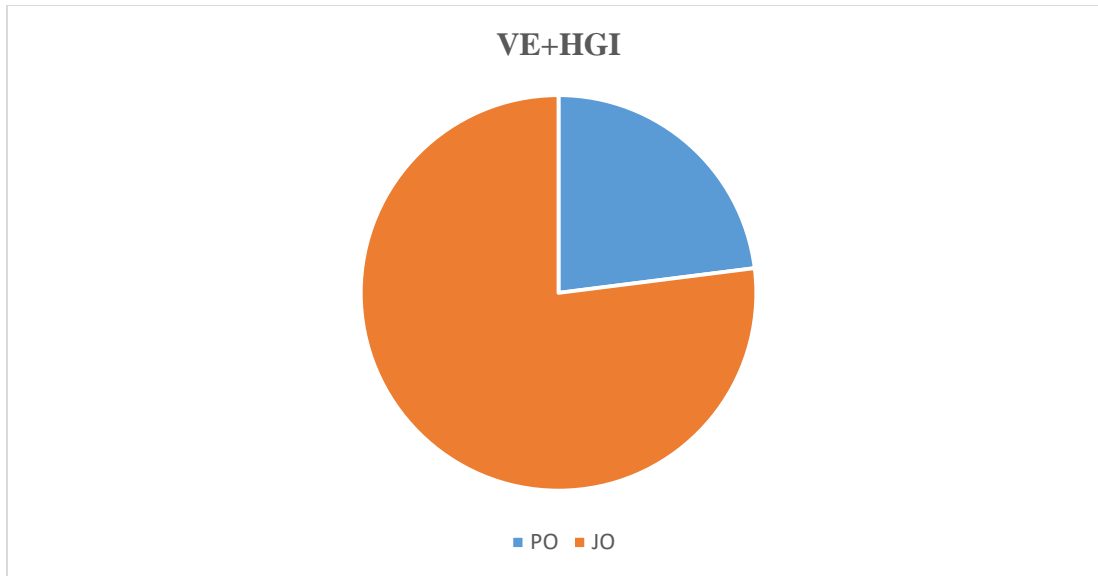
Varice Ezofageale + Hemoragji Gastro Intestinale

Tabela 21 evidenton rastet e pacientëve me Varice Ezofageale dhe Hemoragji Gastro Intestinale. Në studimin tonë janë paraqitur 46 (23%) me Hemoragji GI. Në fakt ky komplikacion akut është serioz dhe kërkon menaxhim të menjëhershëm pasi mund të ketë pasoja fatale për pacientin.

Tabela nr 21. Rastet me VE kombinuar me Hemoragji GI

| Varice Ezofageale + Hemoragji | Nr.rasteve | Nr.rasteve në % |
|-------------------------------|------------|-----------------|
| PO | 46 | 23% |
| JO | 154 | 77% |
| Totali | 200 | 100.0 |

Grafiku nr 18. Paraqitja grafike e rasteve me VE + HGI



Kishte evidencë statistikisht sinjifikative në vlerësimin e variceve ezofageale kombinuar me hemoragji gastrointestinale si komplikacion në individët me komplikacione të cirrozës hepatike (testi hi-katror: $P < 0.01$).

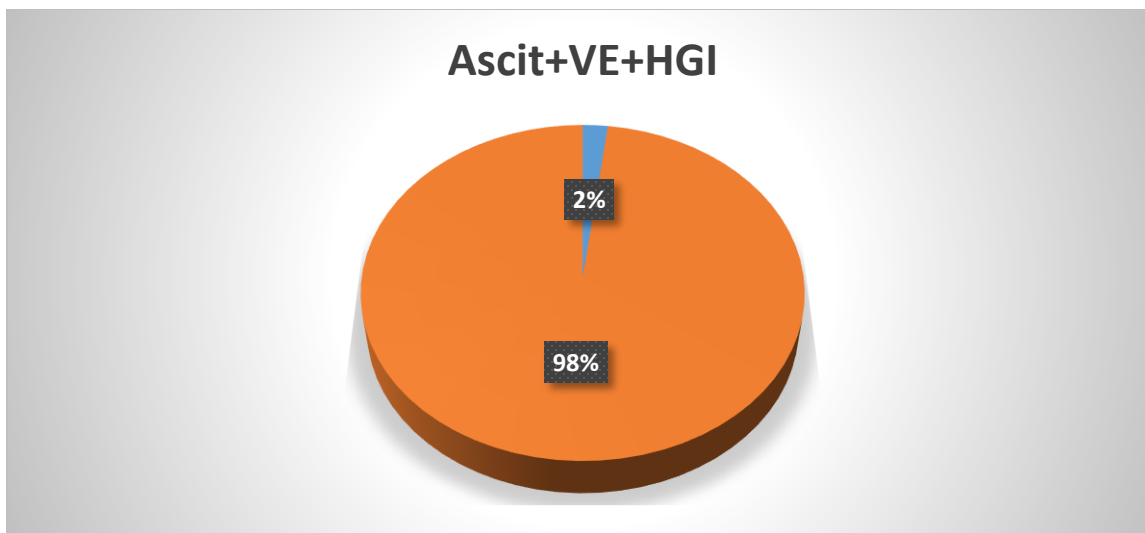
Ascit +Varice Ezofageale+ Hemoragji Gastro Intestinale

Tabela 22 Evidenton rastet të cilat kanë shfaqur ascit dhe varice ezofageale të kombinuara me hemoragji të traktit të sipërm gastrointestinal. Kështu në kontigjentin tonë në studim janë paraqitur me ndërthurje të komplikacioneve 45 (22.5%) të rasteve.

Tabela nr 22.Rastet e pacientëve me Ascit +Varice Ezofageale kombinuar me Hemoragji TGI

| Ascit+ varice ezofageale HGI | Nr | Përqindja | Përqindja kumulative |
|---------------------------------|-----|-----------|----------------------|
| Të kombinuara | 45 | 22.5 | 22.5 |
| Jo | 155 | 77.5 | 100.0 |
| Total | 200 | 100.0 | |

Grafiku nr 20 .Paraqitja grafike e rasteve me kombinim të Ascitit me VE+HGI



Kishte evidencë statistikisht sinjifikative në vlerësimin e ascitit të kombinuar me varice ezofageale me hemoragji gastro-intestinale si komplikacione në individët me cirrozë hepatike (testi hi-katror: $P>0.01$).

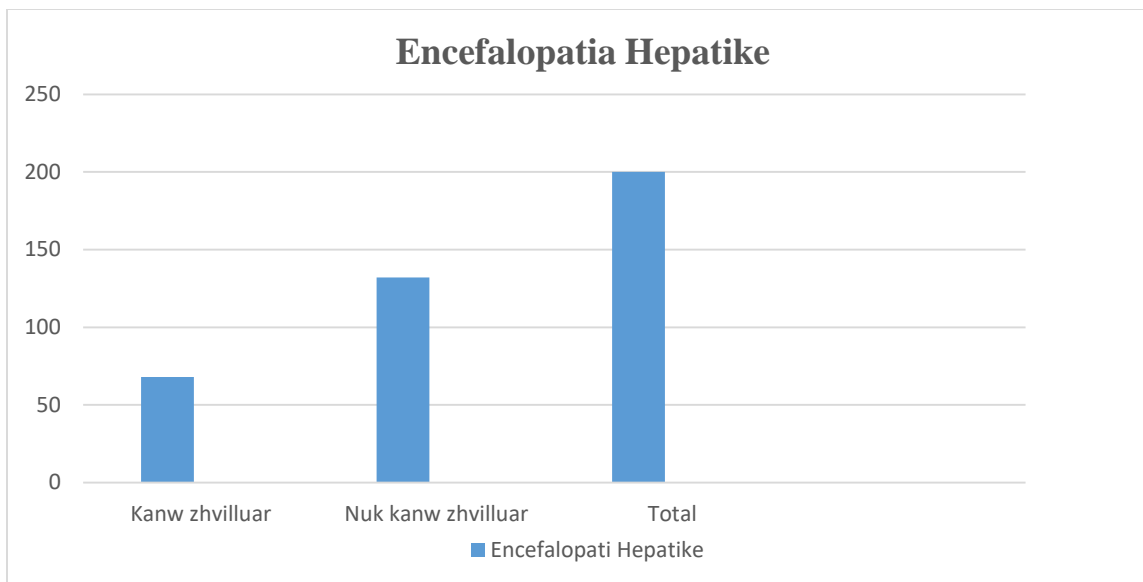
Encefalopati Hepatike

Tabela 23 evidenton prevalencën e pacientëve që kanë zhvilluar Encefalopati Hepatike. Në kontigjentin e rasteve në studim 108 (54%) kanë zhvilluar encefalopati hepatike. Në përgjithsi Encefalopatia Hepatike dhe Asciti vijnë si pasojë e Hipertensionit Portal që nga ana tjetër si proves fizpatologjik nxit formimin e qarkullimit kolateral e më tej rritjen e fluksit splanknik të gjakut.

Tabela nr 23 tregon nr e rasteve që kanë zhvilluar encefalopati hepatike.

| Encefalopati Hepatike | Nr | Përqindja | Përqindja kumulative |
|-----------------------|-----|-----------|----------------------|
| Po | 108 | 54 | 54.0 |
| Jo | 92 | 46 | 100.0 |
| Total | 200 | 100.0 | |

Grafiku nr 21. Paraqitja grafike e Encefalopatisë Hepatike



Kishte evidencë statistikisht sinjifikative në vlerësimin e encefalopatisë hepatike si komplikacion në individët me komplikacione të cirrozës hepatike (testi hi-katror: $P < 0.04$).

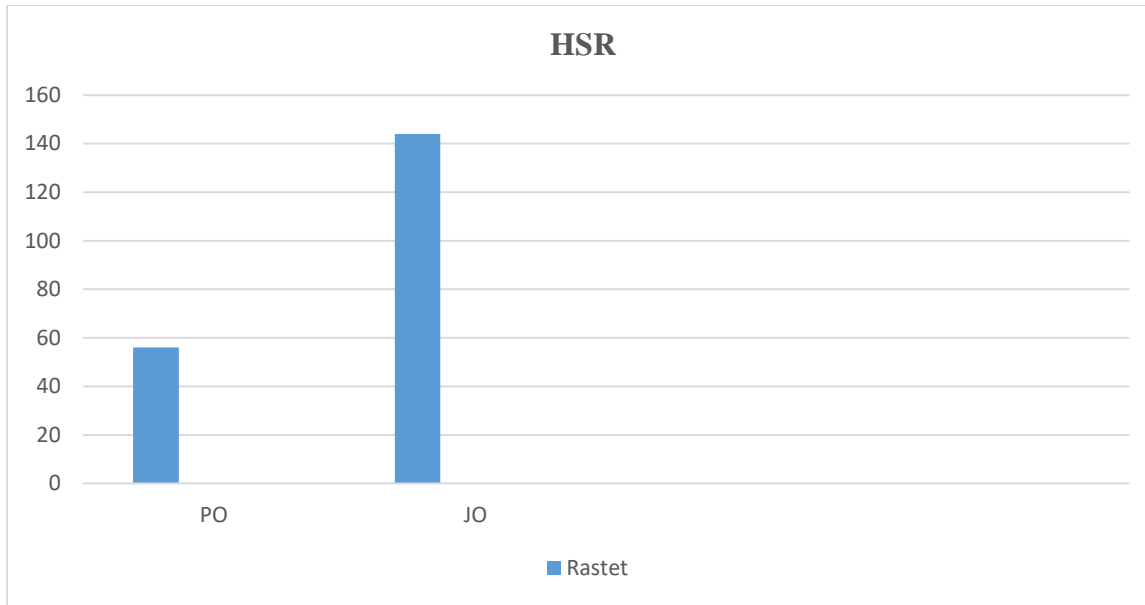
Sindromi Hepatorenal

Në studimin tonë janë paraqitur 56 (28%) raste me komplikacion Sindromi Hepatorenal. HRS është një komplikacion i shpeshtë i pacientëve me cirrozë hepatike dhe kërkon ndjekje në kohë për të parandaluar insuficiencën renale akute.

Tabela 24. Rastet e evidentuara me sindromën hepatorenale në studimin tonë.

| Sindromi Hepatorenal | Nr rasteve | Nr rasteve në % |
|----------------------|------------|-----------------|
| PO | 56 | 28% |
| JO | 144 | 72 |
| Totali | 200 | 100 |

Grafiku nr 22. Paraqitja grafike e shpeshtësisë së HSR



Kishte evidencë statistikisht sinjifikative në vlerësimin sindromit hepatorenal si komplikacion në individët me komplikacione të cirrozës hepatike (testi hi-katror: $P > 0.03$).

Child-Pugh

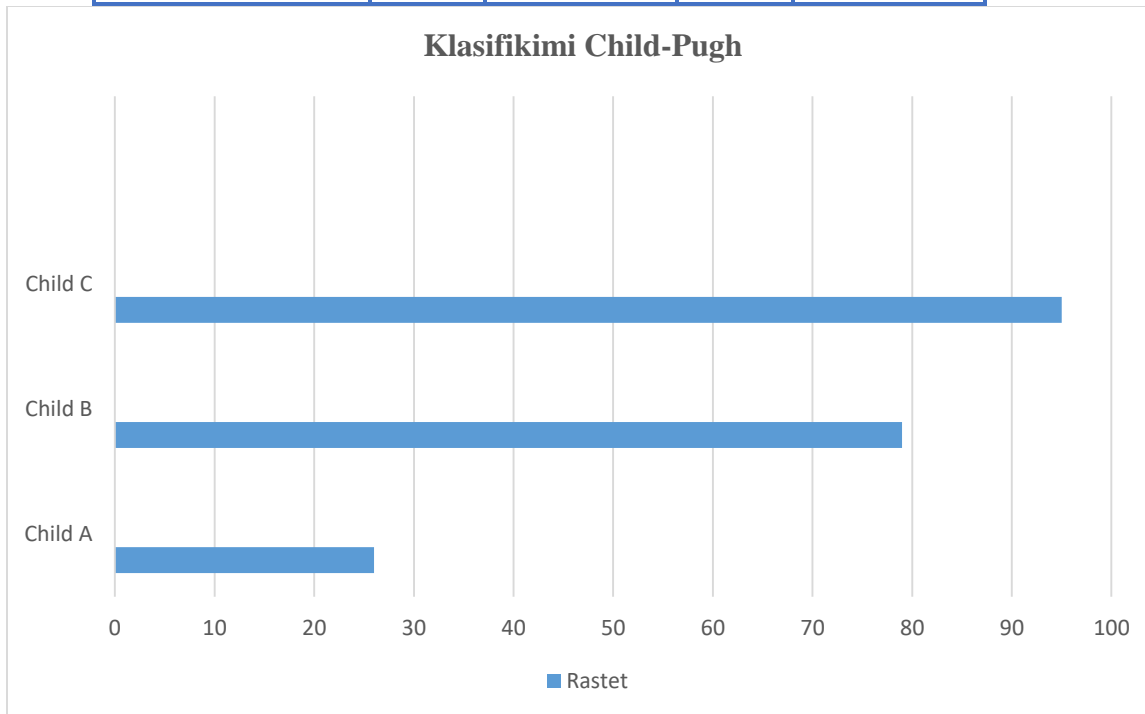
Tabela 25 paraqet analizën sipas sistemit të klasifikimit Child-Pugh për popullatën tonë në studim. Në total ka një mbizotërim të Child C 95 raste me gati gjysmën e pacientëve që është sinjifikante nga ana statistikore ($p < 0.05$ ne chi square)

Tabela 25 paraqet ndarjen e rasteve sipas sistemit Child

| | N | % | p value* |
|----------------------|----|------|----------|
| CHILD Classification | | | 0.001 |
| Child A | 26 | 13 | |
| Child B | 79 | 39.5 | |
| Child C | 95 | 47.5 | |

Grafiku nr 23. Paraqitja grafike e rasteve me Cirrozë Hepatike sipas sistemit Child

| Etiologjia | | | | |
|---------------------|----------|------|-------------|------|
| CHILD Clasification | Alkoolik | | Jo Alkoolik | |
| | n | % | n | % |
| Child A | 15 | 14.7 | 11 | 11.2 |
| Child B | 46 | 45 | 33 | 33.6 |
| Child C | 41 | 40.3 | 54 | 55.2 |



Ne total ka një mbizotërim të Child C me gati gjysmën e pacientëve që është sinjifikante nga ana statistikore ($p < 0.05$ në chi square)

Child-Pugh sipas etiologjisë së Cirrozës Hepatike

Tabela nr 26 tregon shpërndarja sipas e pacientëve sipas etiologjisë dhe klasifikimit Child. Nuk ka ndryshime sinjifikative në shpërndarjen e pacientëve sipas klasifikimit Child dhe etiologjisë së cirrozës. ($p > 0.05$ në chi square). Pra etiologjia e cirrozës nuk duket të ndikojë në ke kategori Child gjendet pacientëve.

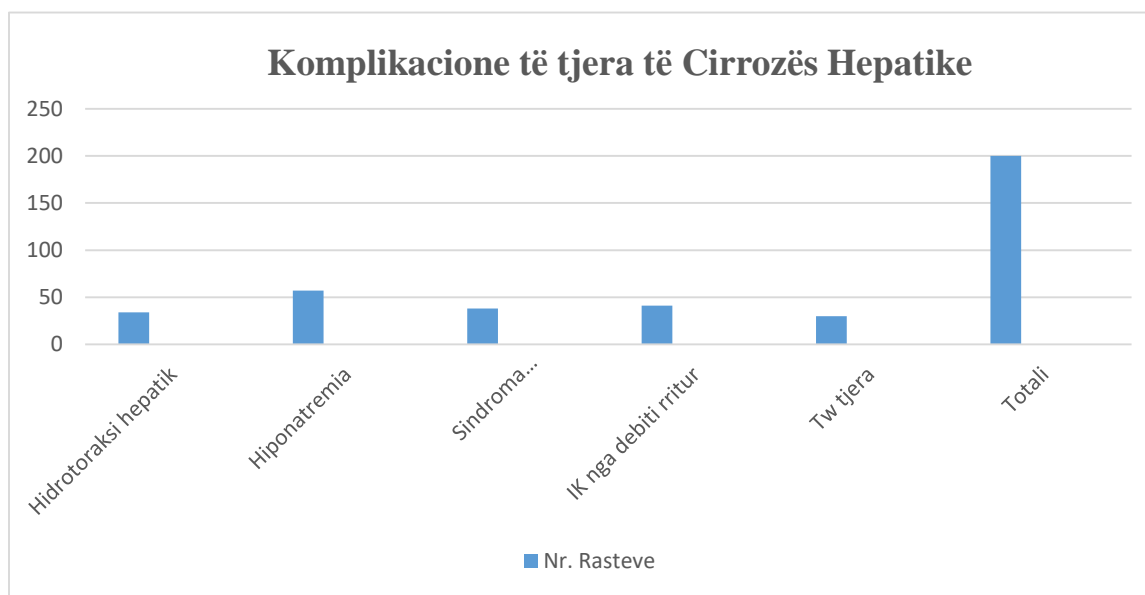
Efekte të tjera të Cirrozës Hepatike

Tabela 27 studion efektet e tjera të cirrozës Hepatike në popullatën tonë në studim. Sipas rezultateve të punimit. Kështu Hidrotoraksi Spontan është paraqitur në 53 raste pasuar nga Hiponatremia me 50 raste.

Tabela nr 27 Efektet sekondare të Cirrozës Hepatike me disa variabla

| Efekte sekondare të Cirrozës Hepatike | Nr | Përqindja |
|---|-----|-----------|
| Hidrotoraksi Hepatik | 53 | 26.5 |
| Hiponatremia | 50 | 25.0 |
| Sindroma Hepatopulmonare | 30 | 15.0 |
| Insuficenca Kardiake nga debiti i rritur | 41 | 20.5 |
| Të tjera | 26 | 13.0 |
| Totali | 200 | 100 |

Grafiku nr 24. Paraqitja grafike e komplikacioneve të Cirrozës Hepatike



Hepatokarcinoma

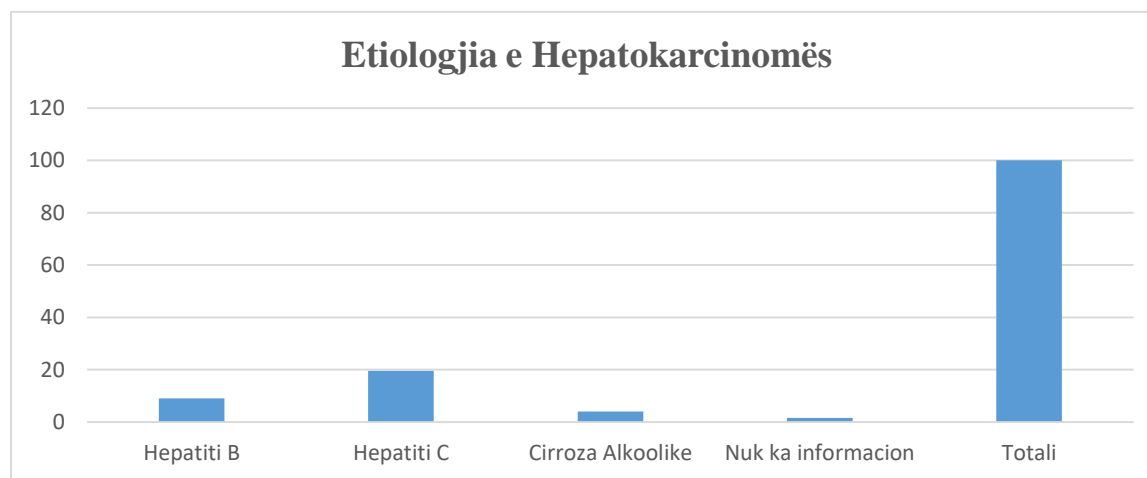
Tabela 28 Evidentimi i rasteve me Hepatokarcinomë në subjektet që janë diagnostikuar me Cirrozë Hepatike. Ky variabël është i lidhur me faktorët etiologjikë të zhvillimit të sëmundjes së Cirrozës Hepatike, kryesisht me Hepatitin B dhe C.

Kështu në punimin tonë rezulton se në total kemi 65 raste me HCC (32.5%) të rasteve; nga këto 18 (9%) raste janë diagnostikuar me Hepatit B dhe 39 (19.5) raste janë diagnostikuar me Hepatit C. Rastet e tjera janë subjekte të cilët nuk kanë zhvilluar Hepatit B apo Hepatit C më parë.

Tabela nr 28. Korelacioni ndërmjet faktorit etiologjik të Cirrozës Hepatike dhe KHC

| Hepatokarcinoma | Nr rasteve | Përqindja |
|------------------|------------|-----------|
| Hepatit B | 18 | 9.0 |
| Hepatit C | 39 | 19.5 |
| Alkoolike | 8 | 4.0 |
| Total | 132 | 66.0 |
| Missing | 3 | 1.5 |
| Total | 200 | 100 |

Grafiku nr 25 .Paraqitja grafike e rasteve të KHC sipas etiologjisë



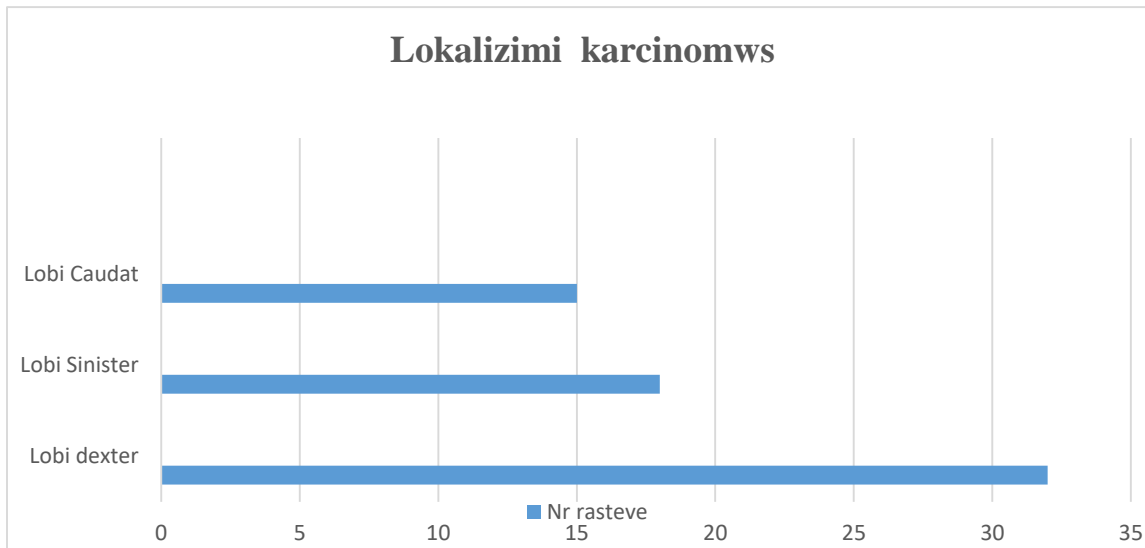
Vëndodhja e KHC në Hepar

Në këtë grup pacientësh, 32(49.1%) individë kishin lokalizim në lobin dexter të masës tumorale, ndërsa 18 (27.7%) e subjekteve kishin lokalizim në lobin sinister të masës tumorale, pasuar nga 15 raste (23%) në lobin caudat.

Tabela 29. Lokalizimi i masës tumorale në ekzaminimin me CT skaner

| Lokalizimi | Numri | Përqindja | Përqindja Kumulative |
|---------------|-------|-----------|----------------------|
| Lobi Dexter | 32 | 49.1 | 49.1 |
| Lobi Sinister | 18 | 27.7 | 100.0 |
| Lobi Caudate | 15 | 23.0 | |
| Totali | 65 | 100 | |

Grafiku nr 26. Paraqitja grafike e rasteve të KHC sipas vëndndodhjes anatomike në Hepar



4.1 Jetëgjatësia e pacientëve me komplikacione të cirrozës hepatike

Jetëgjatësia mesatare

Tabela 36 paraqet jetëgjatësinë mesatare të pacientëve nga momenti i diagnostikimit, ky është një kriter i cili shkon në varësi të disa variablave duke nisur nga faktorët etiologjikë, në komplikacionet e cirrozës hepatike. Në materialin e punimit tonë mesatarja e viteve jetë që një pacient me komplikacione post cirrotike është 6.2 vite jetë. Duhet theksuar që për dy raste nuk kemi informacion mbi vitin e vdekjes por pacienti ka ndërruar jetë, ndërsa për 140 raste nuk ka të dhëna nëse pacienti ka ndërruar jetë apo jo.

Tabela nr 30 paraqet jetëgjatësinë mesatare të pacientëve me cirrozë hepatike

| Nr.Rasteve | Jetëgjatesia nga momenti diagnostikimit (vite) |
|------------|--|
| 0 | 20 |
| 1 | 14 |

| | |
|----------------|------------|
| 2 | 4 |
| 3 | 5 |
| 4 | 3 |
| 5 | 3 |
| 6 | 4 |
| 7 | 3 |
| 8 | 1 |
| 12 | 1 |
| n/a | 140 |
| missing | 2 |
| Totali | 200 |

Nga të dhënat e evidentuara në tabelën 38, kemi 38(19%) të rasteve shikojmë që për pacientët me variabël jetëgjatësie të njohur

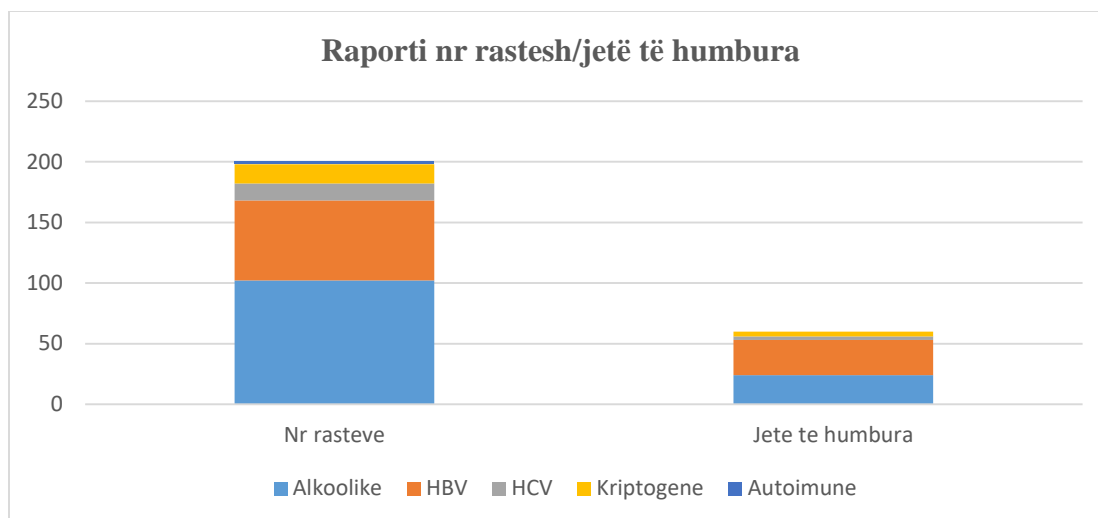
Raporti shkaktar/ jetë të humbura

Tabela 31. paraqet shpërndarjen e rasteve që kanë humbur jetën në korelacion me variablin e shkaktarit të Cirrozës Hepatike sipas ekzaminimit në kontigjentin e pacientëve me cirrozë hepatike të përfshirë në këtë punim. Nisur nga interpretimi të dhënave të evidentuara në tabelën 39 vihet re që kemi 60 (30%) humbje jete nga pacientët që morën pjesë në studim. Nga këto 23.5% e pacientëve me Cirrozë Alkoolike kanë humbur jetën, nuk ka asnjë humbje jete për periudhën e marrë në studim për pacientët me Cirrozë Hepatike Autoimune,; Pacientë me HBV 66 jetë të humbura; HCV 14 jetë të humbura, Faktori Kriptogen vjen me 16 jetë të humbura.

Tabela nr 31 paraqitja e rasteve të jetëve të humbura me shkaktarin e cirrozës hepatike

| Faktor Predispozues | Numri rasteve | Jetë të humbura |
|---------------------|---------------|-----------------|
| Alkoolik | 102 | 24 |
| Autoimun | 2 | 0 |
| HBV | 66 | 29 |
| HCV | 14 | 3 |
| Kriptogjene | 16 | 4 |
| Grand Total | 200 | 60 |

Grafiku nr 27.Paraqitja grafike e jetëve të humbura nga komplikacionet e Cirrozës Hepatike



Raporti vdekjeve sipas moshës mesatare dhe gjinisë

Në tabelën 32 është studiuar raporti vdekjeve në raport me gjininë (femër/mashkull) dhe moshën mesatare të pacientëve. Kanë zhvilluar rezulton se nga totali i jetëve të humbura 60, kemi 6 paciente femra të moshës ± 65 vjeç dhe 54 raste pacientë të gjinisë mashkullore me moshë mesatare ± 60 vjeç.

Tabela nr 32.Mosha mesatare e jetëve të humbura në gjininë F/M

| | Mosha mesatare | Nr | Nr në % |
|-----------------|----------------|----|---------|
| Jetë të humbura | 61 | 60 | 30.5% |
| Femra | 65 | 6 | 10 |
| Meshkuj | 60 | 54 | 90 |

V DISKUTIM

Në këtë kapitull do të përmbliidhen rezultatet kryesore të studimit aktual, do të diskutohen këto gjetje kryesore në raport me raportimet e literaturës ndërkombëtare mbi këtë fushë (d.m.th., lidhur me cirrozën hepatike dhe komplikacionet e saj), si dhe do të shqyrtohen disa nga epërsitë (avantazhet) dhe mangësitë potenciale të këtij studimi të realizuar në vendin tonë.

Ky studim analizon diferencën midis dekompensimit të parë në pacientet me cirrozë në lidhje me etiologjinë (alkoolike dhe joalkoolike), pasi menaxhimi klinik dhe prognoza në pacientët cirrotik mund të ndryshojë në varësi të etiologjisë dhe komplikacioneve të mëtejshme pas dekompensimit

të cirrozës. Pacientët më të rinj me cirrozë hepatike alkoholike predominojnë në mënyrë sinjifikative krahasuar me pacientët me cirrozë joalkolike, si në rastin e studimit tonë, ku cirroza alkoholike u gjend në 51% të pacientëve, etiologjia virale (B+C) në 40% të pacientëve dhe më pak ajo kriptogjene dhe autoimune me 8% dhe 1% të pacientëve respektivisht.

Përshkrimi i karakteristikave demografike në pacientët me komplikacione të cirrozës hepatike.

- Në studimin tonë predominon seksi mashkull me 161 (80.5 %) të pacientëve dhe 49 (19.5%) femra pra raporti meshkuj femra 4.1:1 te ngjashëm me nje studim të autorëve kinezë (300) dhe Indian (317). Përkundrazi në nje studim të autorëve Italian dhe amerikan përqindja meshkuj femra ishte 60% me 40% respektivisht(298, 299).
- Në lidhje me moshën në momentin e diagnozës ne gjetëm 7 pacientë (19.5%) me moshë 25-40 vjeç, 126 pacientë (63%) me moshë 41-60 vjeç,38 pacientë (27.5%) me moshë 61-70 vjeç dhe 35 raste për pacientët mbi 70 vjeç, pra me një predominim të moshës 51-60 vjeç.(302).
- Moshë mesatare e pacientëve në studimin otinë është 58.1 ± 9 vjeç, Moshë mesatare tek pacientët e gjinisë mashkullore ishte 58.1 ± 9 vjeç ndërsa moshë mesatare tek pacientët e gjinisë femërore ishte 58.4 ± 9 vjeç.
- Individit me moshën më të re ishte 27 vjeç , ndërsa subjekti më i moshuar ishte 86 vjeç.
- Në bazë të vëndbanimit vihet re që 24 (62%) e rasteve në femra me cirrozë hepatike janë në zonat rurale; ndërsa në meshkuj numri më i lartë i rasteve vjen në individet e marrë në studim të cilët jetojnë në qytet dhe zona të zhvilluara, kryesisht 94 (58%) e rasteve.
- Moshë mesatare e pacientëve që jetojnë në fshat është 57 vjeç ndërsa rastet që jetojnë në qytet kanë një moshë mesatare 60 vjeç.

Faktorët e riskut në lidhje me komplikacionet e Cirrozës Hepatike

- Sipas shpërndarjes së subjekteve në lidhje me seksin dhe etiologjinë: ne kishim cirrozën alkoholike në 102 pacientë (92 % meshkuj dhe 2% femra). Alkoli ishte etiologjia kryesore në disa studime investiguese të cirrozës (302,303).
- Prevalenca e konsumimit të alkoolit ishte shumë më e lartë tek meshkujt në krahasim me femrat 51% e popullatës të marrë në studim ka konsumuar alkool, nga të cilët 47% janë pacientë meshkuj dhe 4% paciente femra.Nga ana tjetër në 49% e popullatës alkooli nuk referohet factor predispozues për zhvillimin e patologjisë së marrë në studim.
- Cirroza joalkolike (virale, kriptogjene autoimune) u vu re në 98 pacientë (62% meshkuj dhe 38% femra), pra meshkujt predominojnë në cirrozën alkoholike (98% vs 62%), ndërsa femrat kryesisht dominojnë në cirrozën virale dhe kriptogjene apo autoimmune (38% vs 2%) ku $p < 0.05$, një vlerë statikisht sinjifikante.
- Arsytet mjekësore të grupit të cirrozës me etiologji joalkolike janë progresimi i ngadaltë i historisë natyrale të sëmundjes virale të heparit dhe trajtimi efektiv me terapi antivirale, i cili parandalon zhvillimin dhe dekompensimin e cirrozës (304).
- Dy studime të ndryshme (Danez dhe Norvegjez) evidentuan ascitin si dekompensimin e parë dhe kryesor (305,306,307). Gjithashtu një studim spanjoll observoi frekuencë të lartë të ascitit në cirrozën alkoholike(308).

- Në studimin tone, gjithashtu asciti ishte komplikacioni më i shpeshtë i dekompensimit të cirrozës në 83.5% të pacientëve
- Në kontrast me modelin e dekompensimit në cirrozën alkolike, karcinoma hepatoqelizore ishte komplikacioni dominues në cirrozën me etiologji virale. kryesisht me predominim të etiologjisë virale B me 11% të rasteve, cirroza virale C me 1% të rasteve dhe ajo alkolike me 3% të rasteve të totalit me 15% të pacientëve me hepatokarcinomë (311,312).
- Disa autorë nuk kanë vënë re një diferencë në 10 vjet mbijetesë midis cirrozës alkolike dhe asaj me etiologji joalkolike, autorë të tjerë përshkruajnë një mbijetesë më të mirë ose më të varfër për cirrozën alkolike krahasuar me etiologjitë e tjera të cirrozës. Këto ndryshime mund të lidhen me trajtimin në pacientët joalkolik(309).
- Në materialin e punimit tonë mesatarja e viteve jetë që një pacient me komplikacione post cirrotike është 6.2 vite jetë. Mortaliteti nga cirroza hepatike është observuar në disa studime afatgjata folloë-up. Mbijetesa relative 10 vjeçare ishte më e keqe në cirrozën alkolike (34%) ose në cirrozën e paspecifikuar (32%), pacientët me cirrozë përballen me ulje të jetëgjatësisë si pasojë e shkaqeve të ndryshme të vdekjes (309).
- Të dhëna të reja për përcaktimin e rrezikut të HCC janë evidentuar për virusin e hepatitit B, virusit të hepatitit C dhe hepatitit autoimun. Mbikqyrja konsiderohet kosto-efektive nëse rreziku i pritshëm i HCC kalon 1.5% në vit në pacientët me cirrozë virale C dhe 0.2% në cirrozën virale B (311,312)
- Në studimin tonë, alkoli u identifikua si shkak më i shpeshtë i cirrozës (51 %), i ndjekur nga hepatiti B (33%), kriptogjenik (8 %), hepatiti viral C (7 %) i ndjekur nga hepatiti autoimun (1% %).Ndjeshmëria për të zhvilluar cirrozë nga abuzimi nga alkoli ndryshon në vende të ndryshme si dhe nga profili gjenetik i pacientëve siç duket në studimet në vende të ndryshme (311). Në një studim meksikan, faktori kryesor etiologjik në cirrozën hepatike ishte alkoli i ndjekur nga etiologjia virale dhe kriptogjene (313). Në kontrast, Han-Kyung et al., raportuan cirrozën virale B në 73% të rasteve, ndjekur nga alkoli (6.8%) (314). Në një studim tjetër, etiologjia virale u raportua si shkak më i shpeshtë i cirrozës i ndjekur nga alkoli (315).
- Ikteri është shenja klinike me prevalencën më të lartë në rastet tona në studim. Nga kontigjenti ynë prej 200 rastesh 186 (93% raste referojnë të kenë kaluar episode ikterik ; 87 raste paraqiten me zhvillim të yjeve vaskularë si pasojë e çrregullimit të qarkullimit të gjakut periferik; 112(56%) referojnë se kanë zhvilluar edemë periferike;
- Shenja të tjera klinike më pak të zhvilluara në pacientët e përfshirë në studimin tonë janë78 (39% e pacientëve me vlera për këtë variabël) kishin prani të foetor hepaticus; 38 (19.0%) pacientë kishin zhvilluar purpura; një kontigjent prej 67 (33.5%) të subjekteve kishin eritema palmare ; dhe vetëm 15 (7.5%) e pacientëve kishin zhvilluar gishtërinjtë si shkop tamburi.
- Komplikacionet me frekuencën më të lartë në studimin tonë janë paraqitur asciti, variçet ezofageale, hemoragjia e variceve ezofageale, encefalopatia hepatike, sindromi hepatorenal.Kështu, kemi 168 (84%) të rasteve që janë paraqitur me Ascit, 148 (74%) të rasteve me Variçe Ezofageale, 108 (54%) me Encefalopati Hepatike, Sindromi Hepatorenal ka qënë prezent në 56 (28%) të pacientëve. (317).

- Prevalenca e pacientëve që kanë zhvilluar Ascit dhe Varice ezofageale të kombinuara ndërmjet tyre janë paraqitur 83 (42%) të rasteve.
- Rastet e pacientëve me Varice Ezofageale dhe Hemoragji Gastro Intestinale. Në studimin tonë janë paraqitur 46 (23%) raste.
- Në studimin tonë pacientët të cilat kanë shfaqur ascit dhe varice ezofageale të kombinuara me hemoragji të traktit të sipërm gastrointestinal. Kështu në kontigjentin tonë në studim janë paraqitur me ndërthurje të komplikacioneve 45 (22.5%) të rasteve.
- Klasifikimi i Child- Pugh u përllogarit për të gjithë pacientët. Child A rezultoi në 26 pacientë, Child B në 79 pacientë dhe Child C në 25 pacientë në studimin tonë në kontrast me studimet e Varghese et al., dhe Wang X et al., të cilët raportuan që pjesa më e madhe e pacientëve të tyre ishin me cirrozë Child Pugh B (316, 317). Kjo ka të bëjë me neglizhencën e pacientëve tanë dhe diagnostikimin e tyre në faza të avancuara të cirrozës.
- Kemi 60 (30%) humbje jete nga pacientët që morën pjesë në studim. Nga këto 23.5% e pacientëve me Cirrozë Alkoolike kanë humbur jetën, nuk ka asnjë humbje jete për periudhën e marrë në studim për pacientët me Cirrozë Hepatike Autoimune,; Pacientë me HBV 66 jetë të humbura; HCV 14 jetë të humbura, Faktori Kriptogen vjen me 16 jetë të humbura.
- Është studiuar raporti vdekjeve në raport me gjininë (femër/mashkull) dhe moshën mesatare të pacientëve. Kanë zhvilluar rezulton se nga totali i jetëve të humbura 60, kemi 6 paciente femra të moshës ± 65 vjeç dhe 54 raste pacientë të gjinisë mashkullore me moshë mesatare ± 60 vjeç.

VI PERFUNDIME

Ky studim shkencor i udhëhequr në Durrës është një nga punimet shkencore serioze me metodologji rigoroze dhe bashkëkohore për vlerësimin e disa parametrave të rëndësishme klinike në kuadrin e diagnostikimit, ndjekjes dhe trajtimit të komplikacioneve të cirrozës hepatike.

Përftimi i evidencës shkencore dhe karakterizimi i profilit klinik të pacientëve me komplikacione të cirrozës hepatike në këtë studim ofron mundësi për të adresuar me efektivitet në të ardhmen, në mënyrë adekuate dhe në kohën e duhur kërkesat dhe nevojat shumë-planëshe të pacientëve të prekur.

Në këtë studim kliniko-epidemiologjik ofrohet evidencë dhe informacion shumë i rëndësishëm dhe i hollësishëm për specialistët e gastroenterologjisë por edhe për mjekët e familjes dhe mjekët e tjerë specialistë në vendin tonë që përballen me rastet me cirrozë hepatike dhe ndjekjen e dekursit klinik të tyre.

Në mënyrë të vecantë në studim janë vlerësuar modelet e dekompsimit të cirrozës hepatike sipas etiologjisë (alkoolike, virale, kriptomjene, autoimune etj) si dhe është bërë e mundur një korelim i çdo faktori që konsiderohet risku me komplikacionet më të shpeshta të cirrozës hepatike.

Është bërë e mundur studimi i detajuar i formave më të shprehura të komplikacioneve të cirrozës hepatike sipas shpeshtësisë së rasteve dh është bërë një studim i detajuar i secilit prej tyre, duke filluar nga asciti, varicet ezofageale, hemoragjitë gastroezofageale nga varicet e ezofagut, encefalopatia hepatike, sindromi hepatorenal etj dhe rezultatet e studimit tonë korelojnë me ato të literaturave bashkohore ndërkombëtare.

Në tërësi, ky punim do të shërbejë si një material shumë i rëndësishëm referencë për mjekët gastrohepatologë në të gjitha rrethet e vendit tonë gjatë praktikës dhe punës së tyre të përditshme me pacientët që vuajnë nga cirroza hepatike dhe komplikacionet që shfaqin ato.

VII REKOMANDIME

Ky punim i udhëhequr në Durrës ofron një sërë rekomandimish të rëndësishme për mjekët gastrohepatologë, infeksionistë, mjekët e familjes si dhe të gjithë personelin shëndetësor në vendin tonë që përballet me sfidën e madhe të kontrollit, menaxhimit dhe trajtimit adekuat të cirrozës hepatike dhe komplikacioneve të saj.

Gjetjet e këtij studimi i ofrojnë të dhëna klinike shumë të rëndësishme mjekëve gastrohepatologë duke i ndihmuar në praktikën e tyre të përditshme klinike për diagnostikimin dhe trajtimin korrekt të komplikacioneve të cirrozës hepatike tek pacientët e vendit tonë.

Më e rëndësishmja, rezultatet e këtij punimi mundësojnë vendim-marrje racionale për trajtimin e komplikacioneve të cirrozës hepatike dhe hartimin e protokolleve terapeutike në subjektet të cilët klasifikohen të mundshëm për kryerjen e transplantit të mëlçisë.

VIII BIBLIOGRAFIA

1. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008 Mar 8;371(9615):838-51. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60383-9. PMID: 18328931; PMCID: PMC2271178
2. Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011 Apr;25(2):281-90. doi: 10.1016/j.bpg.2011.02.009. PMID: 21497745.
3. Gracia-Sancho J, Maeso-Díaz R, Bosch J. Pathophysiology and a Rational Basis of Therapy. *Dig Dis*. 2015;33(4):508-14. doi: 10.1159/000374099. Epub 2015 Jul 6. PMID: 26159267.
4. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2021 Oct 9;398(10308):1359-1376. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01374-X. Epub 2021 Sep 17. PMID: 34543610.
5. Baumgartner K, Cooper J, Smith A, St Louis J. Liver Disease: Cirrhosis. *FP Essent*. 2021 Dec;511:36-43. PMID: 34855340.
6. Cheemerla S, Balakrishnan M. Global Epidemiology of Chronic Liver Disease. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021 Jun 4;17(5):365-370. doi: 10.1002/cld.1061. PMID: 34136143; PMCID: PMC8177826.
7. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:245-26
8. European Association for the Study of the Liver. BACKGROUND MEDIA INFORMATION, Fast facts about liver disease 2016. 2016.ilc-congress.eu/ep-content/uploads/2016/04/Liver-diseasebackgrounder.pdf.
9. World Health Organization Regional Office for Europe. European Detailed Mortality Database, August 2016.
10. World Health Organization. Health for All Database, August 2017 World Health Organization Regional Office for Europe. European Detailed Mortality Database, August 2016
11. World Health Organization Regional Office for Europe. European Detailed Mortality Database, August 2016
12. Razvodovsky Y. Alcohol Consumption and Liver Cirrhosis Mortality in Russia. 2014
13. Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:2650-2666.
14. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol* 2019;70:151-171.
15. Mokdad AA, Lopez AD, Shahraz S, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med* 2014;12:145.

- Schaffner H, Popper H. Capillarization of the sinusoids. *Gastroenterology*. 1963;44:339–42.–42
16. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997;349:825–32.
17. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, et al. The Dionysos Study Group Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. *Gut*. 1997;41:845–50.
18. Erlinger S, Benhamou J. Cirrhosis: Clinical aspects. In: McIntyre N, Benhamou J, Rizzetto M, Rodes J, editors. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*. University Press; Oxford: 1991. p. 380.
19. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology*. 2006;43(2 Suppl 1):S99–S112.
20. Cheung MCM, Ealker AJ, Hudson BE, Verma S, McLauchlan J, Mutimer DJ, Broën A, Gelson ETH, MacDonald DC, Agarwal K, Foster GR, Irving EL; HCV Research UK. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2016 Oct;65(4):741–747. doi: 10.1016/j.jhep.2016.06.019. Epub 2016 Jul 5. PMID: 27388925.
21. Resuli B, Prifti S, Kraja B, Nurka T, Basho M, Sadiku E. Epidemiology of hepatitis B virus infection in Albania. *World J Gastroenterol*. 2009 Feb 21;15(7):849–52. doi: 10.3748/wjg.15.849. PMID: 19230046; PMCID: PMC2653385.
22. Eiegand J, Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2013 Feb;110(6):85–91. doi: 10.3238/arztebl.2013.0085. Epub 2013 Feb 8. PMID: 23451000; PMCID: PMC3583179.
23. Zhou EC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014 Jun 21;20(23):7312–24. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7312. PMID: 24966602; PMCID: PMC4064077.
24. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest*. 2005;115:209–218.
25. Schattenberg JM, Nagel M, Kim YO, Kohl T, Eörns MA, Zimmermann T, Schad A, Longerich T, Schuppan D, He YE, et al. Increased hepatic fibrosis and JNK2-dependent liver injury in mice exhibiting hepatocyte-specific deletion of cFLIP. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;303:G498–G506.
26. Ribeiro PS, Cortez-Pinto H, Solá S, Castro RE, Ramalho RM, Baptista A, Moura MC, Camilo ME, Rodrigues CM. Hepatocyte apoptosis, expression of death receptors, and activation of NF-kappaB in the liver of nonalcoholic and alcoholic steatohepatitis patients. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1708–1717.
27. Pianko S, Patella S, Sievert E. Alcohol consumption induces hepatocyte apoptosis in patients with chronic hepatitis C infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15:798–805.

28. Marshall A, Rushbrook S, Davies SE, Morris LS, Scott IS, Voëler SL, Coleman N, Alexander G. Relation between hepatocyte G1 arrest, impaired hepatic regeneration, and fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*. 2005;**128**:33–42.
29. Lunz JG, Tsuji H, Nozaki I, Murase N, Demetris AJ. An inhibitor of cyclin-dependent kinase, stress-induced p21^{Waf-1/Cip-1}, mediates hepatocyte mitotic inhibition during the evolution of cirrhosis. *Hepatology*. 2005;**41**:1262–1271.
30. Chen L, Yang Z, Qiu F. Studies on hepatocyte apoptosis, proliferation and oncogene c-fos expression in carbon tetrachloride-induced cirrhotic rat liver. *J Tongji Med Univ*. 1999;**19**:53–55.
31. Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodes J, editors. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*. 2nd Edition Oxford University Press; 1999.
32. Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey EC, editors. *Schiff's Diseases of the Liver*. 9th Edition Lippincott, Williams & Wilkins; Philadelphia: 2003.
33. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008 Mar 8;371(9615):838-51. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60383-9. PMID: 18328931; PMCID: PMC2271178.
34. Desmet VJ, Roskams T. Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth. *J Hepatol*. 2004;**40**:860–7.
35. Eanless IR, Nakashima E, Sherman M. Regression of human cirrhosis. Morphologic features and the genesis of incomplete septal cirrhosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;**124**:1599–607.
36. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006 Jan;**44**(1):217-31. doi: 10.1016/j.jhep.2005.10.013. Epub 2005 Nov 9. PMID: 16298014.
37. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol*. 2015 Nov;**63**(5):1272-84. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.004. Epub 2015 Jul 17. PMID: 26192220.
38. Jalan R, Fernandez J, Eiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, Stadlbauer V, Gustot T, Bernardi M, Canton R, Albillos A, Lammert F, Eilmer A, Mookerjee R, Vila J, Garcia-Martinez R, Eendon J, Such J, Cordoba J, Sanyal A, Garcia-Tsao G, Arroyo V, Burroughs A, Ginès P. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol*. 2014 Jun;**60**(6):1310-24. doi: 10.1016/j.jhep.2014.01.024. Epub 2014 Feb 12. PMID: 24530646.
39. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, Burroughs AK. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology*. 2010 Oct;**139**(4):1246-56, 1256.e1-5. doi: 10.1053/j.gastro.2010.06.019. Epub 2010 Jun 14. PMID: 20558165

40. Schrier RE, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology*. 1988 Sep-Oct;8(5):1151-7. doi: 10.1002/hep.1840080532. PMID: 2971015.
41. Engelmann C, Clària J, Szabo G, Bosch J, Bernardi M. Pathophysiology of decompensated cirrhosis: Portal hypertension, circulatory dysfunction, inflammation, metabolism and mitochondrial dysfunction. *J Hepatol*. 2021 Jul;75 Suppl 1(Suppl 1):S49-S66. doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.002. PMID: 34039492; PMCID: PMC9272511.
42. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144. 1426–1437, 1437 e1421–1429.
43. Berzigotti A. Advances and challenges in cirrhosis and portal hypertension. *BMC Med* 2017;15:200.
44. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman E, Gambino C, et al. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. *J Hepatol* 2020;73(4):842–854.
45. Bernardi M, Caraceni P. Novel perspectives in the management of decompensated cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15:753–764.
46. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010;362:823–832.
47. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017;65:310–335.
48. D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217–231.
49. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:481–488.
50. Bosch J, Groszmann RJ, Shah VH. Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: how changes in paradigm are leading to successful new treatments. *J Hepatol* 2015;62:S121–S130.
51. Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. *J Hepatol* 2008;48(Suppl 1):S68–S92.
52. Cerini F, Vilaseca M, Lafoz E, Garcia-Irigoyen O, Garcia-Caldero H, Tripathi DM, et al. Enoxaparin reduces hepatic vascular resistance and portal pressure in cirrhotic rats. *J Hepatol* 2016;64:834–842.

53. Schrier RÈ, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and ëater retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151–1157.
54. Clària J, Stauber RE, Coenraad MJ, Moreau R, Jalan R, Pavesi M, Amorós À, Titos E, Alcaraz-Quiles J, Oetl K, Morales-Ruiz M, Angeli P, Domenicali M, Alessandria C, Gerbes A, Èendon J, Nevens F, Trebicka J, Laleman È, Saliba F, Èelzel TM, Albillos A, Gustot T, Benten D, Durand F, Ginès P, Bernardi M, Arroyo V; CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium and the European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF-CLIF). Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology*. 2016 Oct;64(4):1249-64. doi: 10.1002/hep.28740. Epub 2016 Aug 25. PMID: 27483394.
55. Ginès P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, Caballería J, Rodés J, Rozman C. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology*. 1987 Jan-Feb;7(1):122-8. doi: 10.1002/hep.1840070124. PMID: 3804191.
56. Moore CM, Van Thiel DH. Cirrhotic ascites review: Pathophysiology, diagnosis and management. *Èorld J Hepatol*. 2013 May 27;5(5):251-63. doi: 10.4254/èjh.v5.i5.251. PMID: 23717736; PMCID: PMC3664283.
57. Schrier RÈ, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and ëater retention in cirrhosis. *Hepatology*. 1988 Sep-Oct;8(5):1151-7. doi: 10.1002/hep.1840080532. PMID: 2971015.
58. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol*. 2015 Nov;63(5):1272-84. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.004. Epub 2015 Jul 17. PMID: 26192220.
59. Ginès P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, Caballería J, Rodés J, Rozman C. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology*. 1987;7:122–128.
60. Planas R, Montoliu S, Ballesté B, Rivera M, Miquel M, Masnou H, Galeras JA, Giménez MD, Santos J, Cirera I, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1385–1394.
61. Arroyo V, Rodés J, Gutiérrez-Lizárraga MA, Revert L. Prognostic value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis ëith ascites. *Am J Dig Dis*. 1976;21:249–256.
62. Guevara M, Cárdenas A, Uriz J, Ginès P. Prognosis in patients ëith cirrhosis and ascites. In: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RÈ, editors. *Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis and treatment*. Malden: Blackëell; 2005. p. 260–270.
63. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchison JG. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med*. 1992;117:215–220.

64. Runyon BA. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9th ed.* Philadelphia, PA: Saunders; 2010.
65. Monescillo A, Martínez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, Sierra A, Guevara C, Jiménez E, Marrero JM, Buceta E, Sánchez J, Castellot A, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology.* 2004;40:793–801
66. Teirstein AS, Judson MA, Baughman RP, Rossman MD, Yeager H Jr, Moller DR; Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) Öriting Group. The spectrum of biopsy sites for the diagnosis of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2005 Jun;22(2):139-46. PMID: 16053030.
67. Schrier RÖ, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and öater retention in cirrhosis. *Hepatology.* 1988 Sep-Oct;8(5):1151-7. doi: 10.1002/hep.1840080532. PMID: 2971015.
68. Henriksen JH, Møller S. Alterations of hepatic and splanchnic microvascular exchange in cirrhosis: local factors in the formation of ascites. In: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RÖ, editors. *Ascites and renal dysfunction in liver disease.* Malden: Blacköell; 2005. p. 174–185
69. Llach J, Ginès P, Arroyo V, Rimola A, Titó L, Badalamenti S, Jiménez Ö, Gaya J, Rivera F, Rodés J. 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 Feb;94(2):482-7. doi: 10.1016/0016-5085(88)90441-6. PMID: 3335320.
70. Cattau EL Jr, Benjamin SB, Knuff TE, Castell DO. The accuracy of the physical examination in the diagnosis of suspected ascites. *JAMA.* 1982 Feb 26;247(8):1164-6. PMID: 7057606.
71. Marcus RG, Messana J, Söartz R. Peritoneal dialysis in end-stage renal disease patients öith preexisting chronic liver disease and ascites. *Am J Med.* 1992 Jul;93(1):35-40. doi: 10.1016/0002-9343(92)90677-4. PMID: 1626571.
72. Runyon BA; AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients öith ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology.* 2009 Jun;49(6):2087-107. doi: 10.1002/hep.22853. PMID: 19475696.
73. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med.* 2011 Jul 14;365(2):147-56. doi: 10.1056/NEJMra1011170. PMID: 21751907.
74. Runyon BA. Paracentesis of ascitic fluid. A safe procedure. *Arch Intern Med.* 1986 Nov;146(11):2259-61. PMID: 2946271.
75. Mannucci PM. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? No. *J Thromb Haemost.* 2006 Apr;4(4):721-3. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01886.x. PMID: 16634735.

76. Pache I, Bilodeau M. Severe haemorrhage following abdominal paracentesis for ascites in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Mar 1;21(5):525-9. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02387.x. PMID: 15740535.
77. Grabau CM, Crago SF, Hoff LK, Simon JA, Melton CA, Ott BJ, Kamath PS. Performance standards for therapeutic abdominal paracentesis. *Hepatology.* 2004 Aug;40(2):484-8. doi: 10.1002/hep.20317. PMID: 15368454.
78. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, Inadomi JM. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol.* 2000 Jan;32(1):142-53. doi: 10.1016/s0168-8278(00)80201-9. PMID: 10673079.
79. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchison JG. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med.* 1992 Aug 1;117(3):215-20. doi: 10.7326/0003-4819-117-3-215. PMID: 1616215.
80. Gerbes AL, Jüngst D, Xie YN, Permanetter E, Paumgartner G. Ascitic fluid analysis for the differentiation of malignancy-related and nonmalignant ascites. Proposal of a diagnostic sequence. *Cancer.* 1991 Oct 15;68(8):1808-14. doi: 10.1002/1097-0142(19911015)68:8<1808::aid-cncr2820680827>3.0.co;2-6. PMID: 1913524.
81. Giudici Cipriani A, Folco U, Colombo P, Menardo G, Cattana A, Barbetti V, Rembado R, Marengo G. Il sistema renina-angiotensina-aldosterone nella cirrosi epatica [The renin-angiotensin-aldosterone system in liver cirrhosis]. *Minerva Med.* 1990 Jan-Feb;81(1-2):45-53. Italian. PMID: 2314615.
82. Caregaro L, Menon F, Angeli P, Amodio P, Merkel C, Bortoluzzi A, Alberino F, Gatta A. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med.* 1994 Jan 24;154(2):201-5. PMID: 8285815.
83. Bernardi M, Gitto S, Biselli M. The MELD score in patients awaiting liver transplant: strengths and weaknesses. *J Hepatol.* 2011 Jun;54(6):1297-306. doi: 10.1016/j.jhep.2010.11.008. Epub 2010 Nov 20. PMID: 21145851.
84. Runyon BA; AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology.* 2009 Jun;49(6):2087-107. doi: 10.1002/hep.22853. PMID: 19475696.
85. Bernardi M, Laffi G, Salvagnini M, Azzena G, Bonato S, Marra F, Trevisani F, Gasbarrini G, Naccarato R, Gentilini P. Efficacy and safety of the stepped care medical treatment of ascites in liver cirrhosis: a randomized controlled clinical trial comparing two diets with different sodium content. *Liver.* 1993 Jun;13(3):156-62. doi: 10.1111/j.1600-0676.1993.tb00624.x. PMID: 8336527.

86. Gauthier A, Levy VG, Quinton A, Michel H, Rueff B, Descos L, Durbec JP, Fermanian J, Lancrenon S. Salt or no salt in the treatment of cirrhotic ascites: a randomised study. *Gut*. 1986 Jun;27(6):705-9. doi: 10.1136/gut.27.6.705. PMID: 3522371; PMCID: PMC1433345.
87. Reynolds TB, Lieberman FL, Goodman AR. Advantages of treatment of ascites without sodium restriction and without complete removal of excess fluid. *Gut*. 1978 Jun;19(6):549-53. doi: 10.1136/gut.19.6.549. PMID: 680588; PMCID: PMC1412015.
88. Morando F, Rosi S, Gola E, Nardi M, Piano S, Fasolato S, Stanco M, Cavallin M, Romano A, Sticca A, Caregaro L, Gatta A, Angeli P. Adherence to a moderate sodium restriction diet in outpatients with cirrhosis and ascites: a real-life cross-sectional study. *Liver Int*. 2015 May;35(5):1508-15. doi: 10.1111/liv.12583. Epub 2014 May 21. PMID: 24811138.
89. Pockros PJ, Reynolds TB. Rapid diuresis in patients with ascites from chronic liver disease: the importance of peripheral edema. *Gastroenterology*. 1986 Jun;90(6):1827-33. doi: 10.1016/0016-5085(86)90249-0. PMID: 3699402.
90. Bernardi M, Trevisani F, Gasbarrini A, Gasbarrini G. Hepatorenal disorders: role of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Semin Liver Dis*. 1994 Feb;14(1):23-34. doi: 10.1055/s-2007-1007295. PMID: 8016659.
91. Bernardi M, Servadei D, Trevisani F, Rusticali AG, Gasbarrini G. Importance of plasma aldosterone concentration on the natriuretic effect of spironolactone in patients with liver cirrhosis and ascites. *Digestion*. 1985;31(4):189-93. doi: 10.1159/000199198. PMID: 4007290.
92. Moore KP, Öng F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, Angeli P, Porayko M, Moreau R, Garcia-Tsao G, Jimenez E, Planas R, Arroyo V. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology*. 2003 Jul;38(1):258-66. doi: 10.1053/jhep.2003.50315. PMID: 12830009
93. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Ring-Larsen H, Schölmerich J. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology*. 1996 Jan;23(1):164-76. doi: 10.1002/hep.510230122. PMID: 8550036.
94. Angeli P, Dalla Pria M, De Bei E, Albino G, Caregaro L, Merkel C, Ceolotto G, Gatta A. Randomized clinical study of the efficacy of amiloride and potassium canrenoate in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Hepatology*. 1994 Jan;19(1):72-9. PMID: 8276370.
95. Angeli P, Gatta A, Caregaro L, Menon F, Sacerdoti D, Merkel C, Rondana M, de Toni R, Ruol A. Tubular site of renal sodium retention in ascitic liver cirrhosis evaluated by lithium clearance. *Eur J Clin Invest*. 1990 Feb;20(1):111-7. doi: 10.1111/j.1365-2362.1990.tb01800.x. PMID: 2108033.
96. Gatta A, Angeli P, Caregaro L, Menon F, Sacerdoti D, Merkel C. A pathophysiological interpretation of unresponsiveness to spironolactone in a stepped-care approach to the diuretic treatment of ascites in nonazotemic cirrhotic patients. *Hepatology*. 1991 Aug;14(2):231-6. PMID: 1860680.

97. Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, Gaya J, Bory F, Rimola A, Rivera F, Rodés J. Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. Relationship between the diuretic response and the activity of the renin-aldosterone system. *Gastroenterology*. 1983 May;84(5 Pt 1):961-8. PMID: 6339312.
98. Angeli P, Fasolato S, Mazza E, Okolicsanyi L, Maresio G, Velo E, Galioto A, Salinas F, D'Aquino M, Sticca A, Gatta A. Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in non-azotaemic patients with cirrhosis: results of an open randomised clinical trial. *Gut*. 2010 Jan;59(1):98-104. doi: 10.1136/gut.2008.176495. PMID: 19570764.
99. Santos J, Planas R, Pardo A, Durández R, Cabré E, Morillas RM, Granada ML, Jiménez JA, Quintero E, Gassull MA. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. *J Hepatol*. 2003 Aug;39(2):187-92. doi: 10.1016/s0168-8278(03)00188-0. PMID: 12873814.
100. Schrier RE, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology*. 1988 Sep-Oct;8(5):1151-7. doi: 10.1002/hep.1840080532. PMID: 2971015
101. Pockros PJ, Reynolds TB. Rapid diuresis in patients with ascites from chronic liver disease: the importance of peripheral edema. *Gastroenterology*. 1986 Jun;90(6):1827-33. doi: 10.1016/0016-5085(86)90249-0. PMID: 3699402.
102. Lin CH, Shih FY, Ma MH, Chiang EC, Yang CE, Ko PC. Should bleeding tendency deter abdominal paracentesis? *Dig Liver Dis*. 2005 Dec;37(12):946-51. doi: 10.1016/j.dld.2005.07.009. Epub 2005 Sep 26. PMID: 16185942.
103. Pache I, Bilodeau M. Severe haemorrhage following abdominal paracentesis for ascites in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Mar 1;21(5):525-9. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02387.x. PMID: 15740535.
104. Iäkiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology*. 2006 Feb;43(2 Suppl 1):S121-31. doi: 10.1002/hep.20993. PMID: 16447289.
105. Ginès P, Titó L, Arroyo V, Planas R, Panés J, Viver J, Torres M, Humbert P, Rimola A, Llach J, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1988 Jun;94(6):1493-502. doi: 10.1016/0016-5085(88)90691-9. PMID: 3360270.
106. Ginès A, Fernández-Esparrach G, Monescillo A, Vila C, Domènech E, Abecasis R, Angeli P, Ruiz-Del-Arbol L, Planas R, Solà R, Ginès P, Terg R, Inglada L, Vaqué P, Salerno F, Vargas V, Clemente G, Quer JC, Jiménez E, Arroyo V, Rodés J. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology*. 1996 Oct;111(4):1002-10. doi: 10.1016/s0016-5085(96)70068-9. PMID: 8831595.

107. Sola-Vera J, Miñana J, Ricart E, Planella M, González B, Torras X, Rodríguez J, Such J, Pascual S, Soriano G, Pérez-Mateo M, Guarner C. Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology*. 2003 May;37(5):1147-53. doi: 10.1053/jhep.2003.50169. PMID: 12717396.
108. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Eilkes MM. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology*. 2012 Apr;55(4):1172-81. doi: 10.1002/hep.24786. PMID: 22095893.
109. Moreau R, Valla DC, Durand-Zaleski I, Bronoëcki JP, Durand F, Chaput JC, Dadamessi I, Silvain C, Bonny C, Oberti F, Gournay J, Lebrec D, Grouin JM, Guémas E, Golly D, Padrazzi B, Tellier Z. Comparison of outcome in patients with cirrhosis and ascites following treatment with albumin or a synthetic colloid: a randomised controlled pilot trial. *Liver Int*. 2006 Feb;26(1):46-54. doi: 10.1111/j.1478-3231.2005.01188.x. PMID: 16420509.
110. Ginés P, Arroyo V, Quintero E, Planas R, Bory F, Cabrera J, Rimola A, Viver J, Camps J, Jiménez E, et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology*. 1987 Aug;93(2):234-41. doi: 10.1016/0016-5085(87)91007-9. PMID: 3297907.
111. Salerno F, Badalamenti S, Incerti P, Tempini S, Restelli B, Bruno S, Bellati G, Roffi L. Repeated paracentesis and i.v. albumin infusion to treat 'tense' ascites in cirrhotic patients. A safe alternative therapy. *J Hepatol*. 1987 Aug;5(1):102-8. doi: 10.1016/s0168-8278(87)80067-3. PMID: 3655306.
112. Fernández-Esparrach G, Guevara M, Sort P, Pardo A, Jiménez E, Ginès P, Planas R, Lebrec D, Geuvel A, Eleçaut A, Adler M, Arroyo V. Diuretic requirements after therapeutic paracentesis in non-azotemic patients with cirrhosis. A randomized double-blind trial of spironolactone versus placebo. *J Hepatol*. 1997 Mar;26(3):614-20. doi: 10.1016/s0168-8278(97)80427-8. Erratum in: *J Hepatol* 1997 Jun;26(6):1430. PMID: 9075669.
113. Runyon BA, Canaëti HN, Akriviadis EA. Optimization of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology*. 1988 Nov;95(5):1351-5. doi: 10.1016/0016-5085(88)90372-1. PMID: 3049220.
114. Salerno F, Borroni G, Moser P, Badalamenti S, Cassarà L, Maggi A, Fusini M, Cesana B. Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. *Am J Gastroenterol*. 1993 Apr;88(4):514-9. PMID: 8470631.
115. Moreau R, Delègue P, Pessione F, Hillaire S, Durand F, Lebrec D, Valla DC. Clinical characteristics and outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Int*. 2004 Oct;24(5):457-64. doi: 10.1111/j.1478-3231.2004.0991.x. PMID: 15482343.
116. Eöng F, Sniderman K, Liu P, Blendis L. The mechanism of the initial natriuresis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gastroenterology*. 1997 Mar;112(3):899-907. doi: 10.1053/gast.1997.v112.pm9041252. PMID: 9041252.

117. Gerbes AL, Gülberg V, Eäggershauer T, Holl J, Reiser M. Renal effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhosis: comparison of patients eith ascites, eith refractory ascites, or eithout ascites. *Hepatology*. 1998 Sep;28(3):683-8. doi: 10.1002/hep.510280313. PMID: 9731559.
118. Ochs A, Rössle M, Haag K, Hauenstein KH, Deibert P, Siegerstetter V, Huonker M, Langer M, Blum HE. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. *N Engl J Med*. 1995 May 4;332(18):1192-7. doi: 10.1056/NEJM199505043321803. Erratum in: *N Engl J Med* 1995 Jun 8;332(23):1587. PMID: 7700312.
119. Plauth M, Schütz T, Buckendahl DP, Kreymann G, Pirlich M, Grüngreiff S, Romaniuk P, Ertl S, Eeiss ML, Lochs H. Eeight gain after transjugular intrahepatic portosystemic shunt is associated eith improvement in body composition in malnourished patients eith cirrhosis and hypermetabolism. *J Hepatol*. 2004 Feb;40(2):228-33. doi: 10.1016/j.jhep.2003.10.011. PMID: 14739092.
120. Gülberg V, Liss I, Bilzer M, Eäggershauer T, Reiser M, Gerbes AL. Improved quality of life in patients eith refractory or recidivant ascites after insertion of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Digestion*. 2002;66(2):127-30. doi: 10.1159/000065593. PMID: 12428073.
121. Casado M, Bosch J, García-Pagán JC, Bru C, Bañares R, Bandi JC, Escorsell A, Rodríguez-Láiz JM, Gilabert R, Feu F, Schorlemer C, Echenagusia A, Rodés J. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation eith hemodynamic findings. *Gastroenterology*. 1998 Jun;114(6):1296-303. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70436-6. PMID: 9609767.
122. Riggio O, Angeloni S, Salvatori FM, De Santis A, Cerini F, Farcomeni A, Attili AF, Merli M. Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt eith polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am J Gastroenterol*. 2008 Nov;103(11):2738-46. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02102.x. Epub 2008 Sep 4. PMID: 18775022.
123. Angeli P, Volpin R, Piovan D, Bortoluzzi A, Craighero R, Bottaro S, Finucci GF, Casiglia E, Sticca A, De Toni R, Pavan L, Gatta A. Acute effects of the oral administration of midodrine, an alpha-adrenergic agonist, on renal hemodynamics and renal function in cirrhotic patients eith ascites. *Hepatology*. 1998 Oct;28(4):937-43. doi: 10.1002/hep.510280407. PMID: 9755229.
124. Singh V, Dhungana SP, Singh B, Vijayverghia R, Nain CK, Sharma N, Bhalla A, Gupta PK. Midodrine in patients eith cirrhosis and refractory or recurrent ascites: a randomized pilot study. *J Hepatol*. 2012 Feb;56(2):348-54. doi: 10.1016/j.jhep.2011.04.027. Epub 2011 Jul 13. PMID: 21749847.
125. Gadano A, Moreau R, Vachier F, Soupison T, Yang S, Cailmail S, Sogni P, Hadengue A, Durand F, Valla D, Lebrec D. Natriuretic response to the combination of atrial natriuretic peptide and terlipressin in patients eith cirrhosis and refractory ascites. *J Hepatol*. 1997 Jun;26(6):1229-34. doi: 10.1016/s0168-8278(97)80456-4. PMID: 9210608.

126. Krag A, Møller S, Henriksen JH, Holstein-Rathlou NH, Larsen FS, Bendtsen F. Terlipressin improves renal function in patients with cirrhosis and ascites without hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2007 Dec;46(6):1863-71. doi: 10.1002/hep.21901. PMID: 18027874.
127. Bellot P, Eelker ME, Soriano G, von Schaeenen M, Appenrodt B, Eiest R, Ehitaker S, Tzonev R, Handshiev S, Verslype C, Moench C, Zeuzem S, Sauerbruch T, Guarner C, Schott E, Johnson N, Petrov A, Katarov K, Nevens F, Zapater P, Such J. Automated low flow pump system for the treatment of refractory ascites: a multi-center safety and efficacy study. *J Hepatol*. 2013 May;58(5):922-7. doi: 10.1016/j.jhep.2012.12.020. Epub 2013 Jan 11. PMID: 23318604.
128. Kinsey GT, Keddissi JI. Hepatic hydrothorax. *Curr Opin Pulm Med*. 2003 Jul;9(4):261-5. doi: 10.1097/00063198-200307000-00003. PMID: 12806237.
129. Chaaban T, Kanj N, Bou Akl I. Hepatic Hydrothorax: An Updated Review on a Challenging Disease. *Lung*. 2019 Aug;197(4):399-405. doi: 10.1007/s00408-019-00231-6. Epub 2019 May 25. PMID: 31129701
130. Roussos A, Philippou N, Mantzaris GJ, Gourgouliannis KI. Hepatic hydrothorax: pathophysiology diagnosis and management. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Sep;22(9):1388-93. doi: 10.1111/j.1440-1746.2007.05069.x. Epub 2007 Jul 20. PMID: 17645471.
131. Gur C, Ilan Y, Shibolet O. Hepatic hydrothorax--pathophysiology, diagnosis and treatment--review of the literature. *Liver Int*. 2004 Aug;24(4):281-4. doi: 10.1111/j.1478-3231.2004.0936.x. PMID: 15287850.
132. Lazaridis KN, Frank JE, Kroenka MJ, Kamath PS. Hepatic hydrothorax: pathogenesis, diagnosis, and management. *Am J Med*. 1999 Sep;107(3):262-7. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00217-x. PMID: 10492320.
133. Conklin LD, Estrera AL, Eeiner MA, Reardon PR, Reardon MJ. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for recurrent hepatic hydrothorax. *Ann Thorac Surg*. 2000 Feb;69(2):609-11. doi: 10.1016/s0003-4975(99)01351-x. PMID: 10735708.
134. Xiol X, Tremosa G, Castellote J, Gornals J, Lama C, Lopez C, Figueras J. Liver transplantation in patients with hepatic hydrothorax. *Transpl Int*. 2005 Jun;18(6):672-5. doi: 10.1111/j.1432-2277.2005.00116.x. PMID: 15910292.
135. Lee EJ, Kim HJ, Park JH, Park DI, Cho YK, Sohn CI, Jeon EK, Kim BI. Chemical pleurodesis for the management of refractory hepatic hydrothorax in patients with decompensated liver cirrhosis. *Korean J Hepatol*. 2011 Dec;17(4):292-8. doi: 10.3350/kjhep.2011.17.4.292. PMID: 22310793; PMCID: PMC3304667.
136. Badillo R, Rockey DC. Hepatic hydrothorax: clinical features, management, and outcomes in 77 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2014 May;93(3):135-142. doi: 10.1097/MD.0000000000000025. PMID: 24797168; PMCID: PMC4632908.

137. John S, Thuluvath PJ. Hyponatremia in cirrhosis: pathophysiology and management. *World J Gastroenterol.* 2015 Mar 21;21(11):3197-205. doi: 10.3748/wjg.v21.i11.3197. PMID: 25805925; PMCID: PMC4363748.
138. Baran D, Hutchinson TA. The outcome of hyponatremia in a general hospital population. *Clin Nephrol.* 1984 Aug;22(2):72-6. PMID: 6478674.
139. Ginès P, Berl T, Bernardi M, Bichet DG, Hamon G, Jiménez E, Liard JF, Martin PY, Schrier RE. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology.* 1998 Sep;28(3):851-64. doi: 10.1002/hep.510280337. PMID: 9731583.
140. Angeli P, Wong F, Eaton H, Ginès P; CAPPS Investigators. Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. *Hepatology.* 2006 Dec;44(6):1535-42. doi: 10.1002/hep.21412. PMID: 17133458.
141. Ginès P, Fernández-Esparrach G, Arroyo V, Rodés J. Pathogenesis of ascites in cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 1997;17(3):175-89. doi: 10.1055/s-2007-1007196. PMID: 9308123.
142. Knepper MA, Eade JB, Terris J, Ecelbarger CA, Marples D, Mandon B, Chou CL, Kishore BK, Nielsen S. Renal aquaporins. *Kidney Int.* 1996 Jun;49(6):1712-7. doi: 10.1038/ki.1996.253. PMID: 8743483.
143. Ginès P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology.* 2008 Sep;48(3):1002-10. doi: 10.1002/hep.22418. PMID: 18671303.
144. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, Williams LM, Stravitz RT, Sanyal AJ, Fisher RA, Mihas AA. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology.* 2004 Oct;40(4):802-10. doi: 10.1002/hep.20405. PMID: 15382176.
145. Londoño MC, Guevara M, Rimola A, Navasa M, Taurà P, Mas A, García-Valdecasas JC, Arroyo V, Ginès P. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology.* 2006 Apr;130(4):1135-43. doi: 10.1053/j.gastro.2006.02.017. PMID: 16618408.
146. Rose BD. New approach to disturbances in the plasma sodium concentration. *Am J Med.* 1986 Dec;81(6):1033-40. doi: 10.1016/0002-9343(86)90401-8. PMID: 3799631.
147. McCormick PA, Mistry P, Kaye G, Burroughs AK, McIntyre N. Intravenous albumin infusion is an effective therapy for hyponatremia in cirrhotic patients with ascites. *Gut.* 1990 Feb;31(2):204-7. doi: 10.1136/gut.31.2.204. PMID: 2311979; PMCID: PMC1378381
148. Gerbes AL, Gülberg V, Ginès P, Decaux G, Gross P, Gandjini H, Djian J; VPA Study Group. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. *Gastroenterology.* 2003 Apr;124(4):933-9. doi: 10.1053/gast.2003.50143. PMID: 12671890.
149. Higashihara E, Torres VE, Chapman AB, Grantham JJ, Bae K, Eaton TJ, Horie S, Nutahara K, Ouyang J, Krasa HB, Czerwiec FS; TEMPOFormula and 156-05-002 Study

Investigators. Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Oct;6(10):2499-507. doi: 10.2215/CJN.03530411. Epub 2011 Sep 8. PMID: 21903984; PMCID: PMC3359559.

150. Solà E, Lens S, Guevara M, Martín-Llahí M, Fagundes C, Pereira G, Pavesi M, Fernández J, González-Abraldes J, Escorsell A, Mas A, Bosch J, Arroyo V, Ginès P. Hyponatremia in patients treated with terlipressin for severe gastrointestinal bleeding due to portal hypertension. *Hepatology*. 2010 Nov;52(5):1783-90. doi: 10.1002/hep.23893. PMID: 20931555.

151. Kim YD. Management of acute variceal bleeding. *Clin Endosc*. 2014 Jul;47(4):308-14. doi: 10.5946/ce.2014.47.4.308. Epub 2014 Jul 28. PMID: 25133116; PMCID: PMC4130884.

152. Kovalak M, Lake J, Mattek N, Eisen G, Lieberman D, Zaman A. Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database. *Gastrointest Endosc*. 2007 Jan;65(1):82-8. doi: 10.1016/j.gie.2006.08.023. PMID: 17185084.

153. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merkel C, Attili AF, Riggio O. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2003 Mar;38(3):266-72. doi: 10.1016/s0168-8278(02)00420-8. PMID: 12586291.

154. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis*. 1999;19(4):475-505. doi: 10.1055/s-2007-1007133. Erratum in: *Semin Liver Dis* 2000;20(3):399. PMID: 10643630.

155. North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med*. 1988 Oct 13;319(15):983-9. doi: 10.1056/NEJM198810133191505. PMID: 3262200.

156. Muntaner L, Altamirano JT, Augustin S, González A, Esteban R, Guardia J, Genescà J. High doses of beta-blockers and alcohol abstinence improve long-term rebleeding and mortality in cirrhotic patients after an acute variceal bleeding. *Liver Int*. 2010 Sep;30(8):1123-30. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02287.x. Epub 2010 Jun 1. PMID: 20536715.

157. Alqahtani SA, Jang S. Pathophysiology and Management of Variceal Bleeding. *Drugs*. 2021 Apr;81(6):647-667. doi: 10.1007/s40265-021-01493-2. Epub 2021 Mar 12. PMID: 33710585.

158. Aggeletopoulou I, Konstantakis C, Manolakopoulos S, Triantos C. Role of band ligation for secondary prophylaxis of variceal bleeding. *World J Gastroenterol*. 2018 Jul 14;24(26):2902-2914. doi: 10.3748/wjg.v24.i26.2902. PMID: 30018485; PMCID: PMC6048424.

159. Staritz M. Epidemiologie und Voraussagbarkeit der Varizenblutung [Epidemiology and predictability of variceal hemorrhage]. *Langenbecks Arch Chir Suppl II Verh Dtsch Ges Chir*. 1990;355-9. German. PMID: 1983572.

160. Lee SM, Eong NE. Survival in hepatitis-B cirrhosis compared to alcoholic cirrhosis in patients with Child's C liver disease: a prospective study of endoscopic sclerotherapy for bleeding oesophageal varices. *Singapore Med J*. 1994 Feb;35(1):53-6. PMID: 8009280.
161. Diaz-Soto MP, Garcia-Tsao G. Management of varices and variceal hemorrhage in liver cirrhosis: a recent update. *Therap Adv Gastroenterol*. 2022 Jun 20;15:17562848221101712. doi: 10.1177/17562848221101712. PMID: 35757384; PMCID: PMC9218432.
162. Yoshida H, Mamada Y, Tani N, Yoshioka M, Hirakata A, Kaeno Y, Mizuguchi Y, Shimizu T, Ueda J, Uchida E. Risk factors for bleeding esophagogastric varices. *J Nippon Med Sch*. 2013;80(4):252-9. doi: 10.1272/jnms.80.252. PMID: 23995567.
163. North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med*. 1988 Oct 13;319(15):983-9. doi: 10.1056/NEJM198810133191505. PMID: 3262200.
164. Merkel C, Bolognesi M, Angeli P, Noventa F, Caregaro L, Sacerdoti D, Gatta A. Prognostic indicators of survival in patients with cirrhosis and esophageal varices, without previous bleeding. *Am J Gastroenterol*. 1989 Jul;84(7):717-22. PMID: 2787099.
165. Muntaner L, Altamirano JT, Augustin S, González A, Esteban R, Guardia J, Genescà J. High doses of beta-blockers and alcohol abstinence improve long-term rebleeding and mortality in cirrhotic patients after an acute variceal bleeding. *Liver Int*. 2010 Sep;30(8):1123-30. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02287.x. Epub 2010 Jun 1. PMID: 20536715.
166. Gaete MI, Díaz LA, Arenas A, González K, Cattaneo M, Fuster F, Henríquez R, Soza A, Arrese M, Barrera F, Arab JP, Benítez C. Baveno VI and Expanded Baveno VI criteria successfully predicts the absence of high-risk gastro-oesophageal varices in a Chilean cohort. *Liver Int*. 2020 Jun;40(6):1427-1434. doi: 10.1111/liv.14373. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31916360.
167. Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Burroughs AK, Pagliaro L, Makuch RE, Bosch J, Stiegmann GV, Henderson JM, de Franchis R, Egnér JL, Conn HO, Rodes J. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. *Hepatology*. 1998 Sep;28(3):868-80. doi: 10.1002/hep.510280339. PMID: 9731585.
168. Brunner F, Berzigotti A, Bosch J. Prevention and treatment of variceal haemorrhage in 2017. *Liver Int*. 2017 Jan;37 Suppl 1:104-115. doi: 10.1111/liv.13277. PMID: 28052623.
169. de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*. 2005 Jul;43(1):167-76. doi: 10.1016/j.jhep.2005.05.009. Erratum in: *J Hepatol*. 2005 Sep;43(3):547. PMID: 15925423.
170. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, Planas R, Arroyo V, Navasa M. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with

advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology*. 2006 Oct;131(4):1049-56; quiz 1285. doi: 10.1053/j.gastro.2006.07.010. PMID: 17030175.

171. Villanueva C, Balanzó J. Variceal bleeding : pharmacological treatment and prophylactic strategies. *Drugs*. 2008;68(16):2303-24. doi: 10.2165/0003495-200868160-00004. PMID: 18973395.

172. Kumar A, Jha SK, Sharma P, Dubey S, Tyagi P, Sharma BC, Sarin SK. Addition of propranolol and isosorbide mononitrate to endoscopic variceal ligation does not reduce variceal rebleeding incidence. *Gastroenterology*. 2009 Sep;137(3):892-901, 901.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2009.05.049. Epub 2009 May 27. PMID: 19481079.

173. Abid S, Ali S, Baig MA, Eäheed AA. Is it time to replace propranolol eith carvedilol for portal hypertension? *Eorld J Gastrointest Endosc*. 2015 May 16;7(5):532-9. doi: 10.4253/ëjge.v7.i5.532. PMID: 25992192; PMCID: PMC4436921.

174. Lebrech D. Long-term management of variceal bleeding: the place of pharmacotherapy. *Eorld J Surg*. 1994 Mar-Apr;18(2):229-32. doi: 10.1007/BF00294406. PMID: 7913784.

175. Eeil D, Cervoni JP, Fares N, Rudler M, Bureau C, Plessier A, Dao T, Pauëels A, Thabut D, Castellani P, Oberti F, Carbonell N, Elkrief L, Di Martino V, Thevenot T; Club Francophone pour l'Etude de l'Hypertension Portale (CFEHTP). Management of gastric varices: a French national survey. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 May;28(5):576-81. doi: 10.1097/MEG.0000000000000560. PMID: 26866524.

176. Fort E, Sautereau D, Silvain C, Ingrand P, Pillegand B, Beauchant M. A randomized trial of terlipressin plus nitroglycerin vs. balloon tamponade in the control of acute variceal hemorrhage. *Hepatology*. 1990 Apr;11(4):678-81. doi: 10.1002/hep.1840110423. PMID: 2109729.

177. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, Inadomi JM. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol*. 2000 Jan;32(1):142-53. doi: 10.1016/s0168-8278(00)80201-9. PMID: 10673079.

178. Tsai YT, Lay CS, Lai KH, Ng Eë, Yeh YS, Eäng JY, Chiang TT, Lee SD, Chiang BN, Lo KJ. Controlled trial of vasopressin plus nitroglycerin vs. vasopressin alone in the treatment of bleeding esophageal varices. *Hepatology*. 1986 May-Jun;6(3):406-9. doi: 10.1002/hep.1840060313. PMID: 3086203.

179. Hsu YC, Chen CC, Eäng HP. Endoscopy timing in acute variceal hemorrhage: perhaps not the sooner the better, but delay not justified. *Am J Gastroenterol*. 2009 Oct;104(10):2629-30; author reply 2630-1. doi: 10.1038/ajg.2009.432. PMID: 19806094

180. . Stiegmann GV, Goff JS, Michaletz-Onody PA, Korula J, Lieberman D, Saeed ZA, Reveille RM, Sun JH, Loëenstein SR. Endoscopic sclerotherapy as compared eith endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. *N Engl J Med*. 1992 Jun 4;326(23):1527-32. doi: 10.1056/NEJM199206043262304. PMID: 1579136.

181. Hall RJ, Lilly JR, Stiegmann GV. Endoscopic esophageal varix ligation: technique and preliminary results in children. *J Pediatr Surg.* 1988 Dec;23(12):1222-3. doi: 10.1016/s0022-3468(88)80349-x. PMID: 3266244.
182. Villanueva C, Colomo A, Aracil C, Guarner C. Current endoscopic therapy of variceal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008;22(2):261-78. doi: 10.1016/j.bpg.2007.11.012. PMID: 18346683.
183. Petersen B, Barkun A, Carpenter S, Chotiprasidhi P, Chuttani R, Silverman E, Hussain N, Liu J, Taitelbaum G, Ginsberg GG; Technology Assessment Committee, American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Tissue adhesives and fibrin glues. *Gastrointest Endosc.* 2004 Sep;60(3):327-33. doi: 10.1016/s0016-5107(04)01564-0. PMID: 15332018.
184. Sarin SK, Nundy S. Balloon tamponade in the management of bleeding oesophageal varices. *Ann R Coll Surg Engl.* 1984 Jan;66(1):30-2. PMID: 6607022; PMCID: PMC2493628.
185. Gossat D, Bolin TD. An unusual complication of balloon tamponade in the treatment of esophageal varices: a case report and brief review of the literature. *Am J Gastroenterol.* 1985 Aug;80(8):600-1. PMID: 3875281.
186. Jain M, Balkrishnan M, Sankar C, Chakraborty S, Ramakrishnan R, Venkataraman J. SXL-Ella Danis stent in massive upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis - a case series. *Clin Exp Hepatol.* 2018 Jun;4(2):97-99. doi: 10.5114/ceh.2018.75959. Epub 2018 May 25. PMID: 29904726; PMCID: PMC6000749.
187. Gaba RC, Omene BO, Podczereński ES, Knuttinen MG, Cotler SJ, Kalléitz ER, Berkes JL, Éalzer NM, Bui JT, Oéens CA. TIPS for treatment of variceal hemorrhage: clinical outcomes in 128 patients at a single institution over a 12-year period. *J Vasc Interv Radiol.* 2012 Feb;23(2):227-35. doi: 10.1016/j.jvir.2011.10.015. Epub 2011 Dec 16. PMID: 22178037.
188. Song DS. [Spontaneous Bacterial Peritonitis]. *Korean J Gastroenterol.* 2018 Aug 25;72(2):56-63. Korean. doi: 10.4166/kjg.2018.72.2.56. PMID: 30145857.
189. Soin S, Sher N, Saleem N. Spontaneous bacterial empyema: an elusive diagnosis in a patient with cirrhosis. *BMJ Case Rep.* 2018 Aug 29;2018:bcr2018224810. doi: 10.1136/bcr-2018-224810. PMID: 30158261; PMCID: PMC6119359.
190. Maraolo AE, Gentile I, Pinchera B, Nappa S, Borgia G. Current and emerging pharmacotherapy for the treatment of bacterial peritonitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2018 Aug;19(12):1317-1325. doi: 10.1080/14656566.2018.1505867. Epub 2018 Aug 2. PMID: 30071176.
191. MacIntosh T. Emergency Management of Spontaneous Bacterial Peritonitis - A Clinical Review. *Cureus.* 2018 Mar 1;10(3):e2253. doi: 10.7759/cureus.2253. PMID: 29721399; PMCID: PMC5929973.

192. Ęang H, Li Y, Zhang F, Yang N, Xie N, Mao Y, Li B. Combination of PCT, sNFI and dCHC for the diagnosis of ascites infection in cirrhotic patients. *BMC Infect Dis*. 2018 Aug 10;18(1):389. doi: 10.1186/s12879-018-3308-1. PMID: 30097024; PMCID: PMC6086035.
193. Yang L, Ęu T, Li J, Li J. Bacterial Infections in Acute-on-Chronic Liver Failure. *Semin Liver Dis*. 2018 May;38(2):121-133. doi: 10.1055/s-0038-1657751. Epub 2018 Jun 5. PMID: 29871019.
194. Enomoto H, Inoue S, Matsuhisa A, Nishiguchi S. Diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis and an in situ hybridization approach to detect an "unidentified" pathogen. *Int J Hepatol*. 2014;2014:634617. doi: 10.1155/2014/634617. Epub 2014 Jul 15. PMID: 25132996; PMCID: PMC4123576.
195. Krastev N, Djurkov V, Murdjeva M, Akrapova P, Karparova T, Penkov V, Kiprin G, Asenov K, Krastev N, Djurkov V, Murdjeva M, Akrapova P, Karparova T, Penkov V, Kiprin G, Asenov K. Diagnosis of spontaneous and secondary bacterial peritonitis in patients Ęith hepatic cirrhosis and ascites. *Khirurgiia (Sofia)*. 2013;(3):20-5. Bulgarian, English. PMID: 24459763.
196. Breda A, Gidoni Guarnieri GL, Moretto F, Freschi P, Pace M, Sanzuol F, Maccioni A. Aspetti diagnostici della peritonite spontanea batterica nella cirrosi epatica con ascite [Diagnostic aspects of spontaneous bacterial peritonitis in hepatic cirrhosis Ęith ascites]. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 1995 Sep;41(3):227-30. Italian. PMID: 8519861.
197. Rubinstein P, Morales M, Pandiani A, Bagattini JC. Peritonitis bacteriana espontĘnea en cirrosis hepĘtica con ascitis: incidencia, bacteriologĘa y mortalidad en Uruguay [Spontaneous bacterial peritonitis in hepatic cirrhosis Ęith ascites: incidence, bacteriology and mortality in Uruguay]. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2001 Oct;31(4):307-12. Spanish. PMID: 11766541.
198. Rimola A, GarcĘa-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, Inadomi JM. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol*. 2000 Jan;32(1):142-53. doi: 10.1016/s0168-8278(00)80201-9. PMID: 10673079.
199. Tu CY, Chen CH. Spontaneous bacterial empyema. *Curr Opin Pulm Med*. 2012 Jul;18(4):355-8. doi: 10.1097/MCP.0b013e328352b50f. PMID: 22450302.
200. Mohamed A, Atef M, Alsebaey A, Musa Elhabshy M, Salama M. Combined spontaneous bacterial empyema and peritonitis in cirrhotic patients Ęith ascites and hepatic hydrothorax. *Arab J Gastroenterol*. 2017 Jun;18(2):104-107. doi: 10.1016/j.ajg.2017.05.010. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28579346.
201. Soriano G, Castellote J, Alvarez C, Girbau A, Gordillo J, Baliellas C, Casas M, Pons C, RomĘn EM, Maisterra S, Xiol X, Guarner C. Secondary bacterial peritonitis in cirrhosis: a retrospective study of clinical and analytical characteristics, diagnosis and management. *J Hepatol*. 2010 Jan;52(1):39-44. doi: 10.1016/j.jhep.2009.10.012. Epub 2009 Oct 23. PMID: 19897273.

202. Moreau R, Elkrief L, Bureau C, Perarnau JM, Thévenot T, Saliba F, Louvet A, Nahon P, Lannes A, Anty R, Hillaire S, Pasquet B, Ozenne V, Rudler M, Ollivier-Hourmand I, Robic MA, d'Alteroche L, Di Martino V, Ripault MP, Pauëls A, Grangé JD, Carbonell N, Bronoëicki JP, Payancé A, Rautou PE, Valla D, Gault N, Lebrech D; NORFLOCIR Trial Investigators. Effects of Long-term Norfloxacin Therapy in Patients With Advanced Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2018 Dec;155(6):1816-1827.e9. doi: 10.1053/j.gastro.2018.08.026. Epub 2018 Aug 23. PMID: 30144431.
203. Singh A, Cresci GA, Kirby DF. Proton Pump Inhibitors: Risks and Rewards and Emerging Consequences to the Gut Microbiome. *Nutr Clin Pract*. 2018 Oct;33(5):614-624. doi: 10.1002/ncp.10181. Epub 2018 Aug 2. PMID: 30071147.
204. Luo EE, Zhang DZ. [Diagnosis and treatment of bacterial infection in patients with end-stage liver disease]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2018 Jan 20;26(1):10-12. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.01.004. PMID: 29804355.
205. Komolafe O, Roberts D, Freeman SC, Eilson P, Sutton AJ, Cooper NJ, Pavlov CS, Milne EJ, Haekins N, Coëlin M, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Antibiotic prophylaxis to prevent spontaneous bacterial peritonitis in people with liver cirrhosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jan 16;1(1):CD013125. doi: 10.1002/14651858.CD013125.pub2. PMID: 31978256; PMCID: PMC6984637.
206. Li H, Eieser A, Zhang J, Liss I, Markhardt D, Hornung R, Neumann-Cip AC, Mayerle J, Gerbes A, Steib CJ. Patients with cirrhosis and SBP: Increase in multidrug-resistant organisms and complications. *Eur J Clin Invest*. 2020 Feb;50(2):e13198. doi: 10.1111/eci.13198. Epub 2020 Jan 21. PMID: 31886517.
207. Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernández J, González M, Navasa M, Monescillo A, Albillos A, Jiménez E, Arroyo V. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 2003 Nov;38(5):1210-8. doi: 10.1053/jhep.2003.50447. PMID: 14578859.
208. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, Castells L, Vargas V, Soriano G, Guevara M, Ginès P, Rodés J. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*. 1999 Aug 5;341(6):403-9. doi: 10.1056/NEJM199908053410603. PMID: 10432325.
209. Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 2001 Feb;120(3):726-48. doi: 10.1053/gast.2001.22580. PMID: 11179247.
210. Altman C, Grangé JD, Amiot X, Pelletier G, Lacaine F, Bodin F, Etienne JP. Survival after a first episode of spontaneous bacterial peritonitis. Prognosis of potential candidates for orthotopic liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol*. 1995 Jan-Feb;10(1):47-50. doi: 10.1111/j.1440-1746.1995.tb01046.x. PMID: 7620107.

211. Cohen MJ, Sahar T, Benenson S, Elinav E, Brezis M, Soares-Èeiser K. Antibiotic prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients ãith ascites, ãithout gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Apr 15;(2):CD004791. doi: 10.1002/14651858.CD004791.pub2. PMID: 19370611.
212. Runyon BA; AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients ãith ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology.* 2009 Jun;49(6):2087-107. doi: 10.1002/hep.22853. PMID: 19475696.
213. Goel A, Rahim U, Nguyen LH, Stave C, Nguyen MH. Systematic review ãith meta-analysis: rifaximin for the prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Dec;46(11-12):1029-1036. doi: 10.1111/apt.14361. Epub 2017 Oct 9. PMID: 28994123.
214. Arroyo V, Terra C, Ginès P. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. *J Hepatol.* 2007 May;46(5):935-46. doi: 10.1016/j.jhep.2007.02.001. Epub 2007 Feb 27. PMID: 17391801.
215. Iãakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology.* 2006 Feb;43(2 Suppl 1):S121-31. doi: 10.1002/hep.20993. PMID: 16447289.
216. Terra C, Mattos ÂZ, Pereira G, Farias AQ, Kondo M, Mattos AA, Medeiros Filho JEM, Strauss E, Dutra FRD, Mazza M, Lopes EP, Pereira TS, Schiavon LL, Carvalho Filho RJ, Fagundes C, Bittencourt PL. Recommendations of the brazilian society of hepatology for the management of acute kidney injury in patients ãith cirrhosis. *Arq Gastroenterol.* 2018 Jul-Sep;55(3):314-320. doi: 10.1590/S0004-2803.201800000-71. PMID: 30540097.
217. Ng CK, Chan MH, Tai MH, Lam CÈ. Hepatorenal syndrome. *Clin Biochem Rev.* 2007 Feb;28(1):11-7. PMID: 17603637; PMCID: PMC1904420.
218. Terra C, Mattos ÂZ, Pereira G, Farias AQ, Kondo M, Mattos AA, Medeiros Filho JEM, Strauss E, Dutra FRD, Mazza M, Lopes EP, Pereira TS, Schiavon LL, Carvalho Filho RJ, Fagundes C, Bittencourt PL. RECOMMENDATIONS OF THE BRAZILIAN SOCIETY OF HEPATOLOGY FOR THE MANAGEMENT OF ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS ËITH CIRRHOSIS. *Arq Gastroenterol.* 2018 Jul-Sep;55(3):314-320. doi: 10.1590/S0004-2803.201800000-71. PMID: 30540097.
219. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006 Jan;44(1):217-31. doi: 10.1016/j.jhep.2005.10.013. Epub 2005 Nov 9. PMID: 16298014.
220. Bolognesi M, Di Pascoli M, Verardo A, Gatta A. Splanchnic vasodilation and hyperdynamic circulatory syndrome in cirrhosis. *Èorld J Gastroenterol.* 2014 Mar 14;20(10):2555-63. doi: 10.3748/øjg.v20.i10.2555. PMID: 24627591; PMCID: PMC3949264.
221. Fabrizi F, Aghemo A, Messa P. Hepatorenal syndrome and novel advances in its management. *Kidney Blood Press Res.* 2013;37(6):588-601. doi: 10.1159/000355739. Epub 2013 Dec 5. PMID: 24356549.

222. Egerod Israelsen M, Gluud LL, Krag A. Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Feb;30(2):236-43. doi: 10.1111/jgh.12709. PMID: 25160511.
223. Bernardi M, Gasbarrini G. The renin-angiotensin-aldosterone system in human hepatic cirrhosis. *Isr J Med Sci*. 1986 Feb;22(2):70-7. PMID: 3512474.
224. Arroyo V, Moreau R, Jalan R, Ginès P; EASL-CLIF Consortium CANONIC Study. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *J Hepatol*. 2015 Apr;62(1 Suppl):S131-43. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.045. PMID: 25920082.
225. Hasan I, Rashid T, Chirila RM, Ghali P, Eadei HM. Hepatorenal syndrome: pathophysiology and evidence-based management update. *Rom J Intern Med*. 2021 Aug 26;59(3):227-261. doi: 10.2478/rjim-2021-0006. PMID: 33544554.
226. Eadei HM. Hepatorenal syndrome: a critical update. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012 Feb;33(1):55-69. doi: 10.1055/s-0032-1301735. Epub 2012 Mar 23. PMID: 22447261.
227. Ennaifer R, Cheikh M, Romdhane H, El Elj R, Ben Nejma H, Bougassas E, Bel Hadj N. Hyponatremia in cirrhosis: Risk factors and prognostic value. *Tunis Med*. 2016 May;94(5):401-405. PMID: 27801493.
228. Guevara M, Baccaro ME, Torre A, Gómez-Ansón B, Ríos J, Torres F, Rami L, Monté-Rubio GC, Martín-Llahí M, Arroyo V, Ginès P. Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a prospective study with time-dependent analysis. *Am J Gastroenterol*. 2009 Jun;104(6):1382-9. doi: 10.1038/ajg.2009.293. PMID: 19455124.
229. Kim ER, Biggins SE, Kremers EK, Eiesner RH, Kamath PS, Benson JT, Edwards E, Therneau TM. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med*. 2008 Sep 4;359(10):1018-26. doi: 10.1056/NEJMoa0801209. PMID: 18768945; PMCID: PMC4374557
230. Modi RM, Patel N, Mettally SN, Mumtaz K. Outcomes of liver transplantation in patients with hepatorenal syndrome. *World J Hepatol*. 2016 Aug 28;8(24):999-1011. doi: 10.4254/wjh.v8.i24.999. PMID: 27648152; PMCID: PMC5002501.
231. Kiser TH, Maclaren R, Fish DN. Treatment of hepatorenal syndrome. *Pharmacotherapy*. 2009 Oct;29(10):1196-211. doi: 10.1592/phco.29.10.1196. PMID: 19792993.
232. McCauley J, Gaynord M, Hrinya M, Starzl TE. Dialysis in liver failure and liver transplantation. *Transplant Proc*. 1993 Apr;25(2):1740. PMID: 8470147; PMCID: PMC2954670.
233. Valerio C, Theocharidou E, Davenport A, Agarwal B. Human albumin solution for patients with cirrhosis and acute on chronic liver failure: Beyond simple volume expansion. *World J Hepatol*. 2016 Mar 8;8(7):345-54. doi: 10.4254/wjh.v8.i7.345. PMID: 26981172; PMCID: PMC4779163.

234. Dunder HZ, Yilmazlar T. Management of hepatorenal syndrome. *World J Nephrol.* 2015 May 6;4(2):277-86. doi: 10.5527/ëjn.v4.i2.277. PMID: 25949942; PMCID: PMC4419138.
235. Arroyo V, Fernández J. Management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *Nat Rev Nephrol.* 2011 Aug 9;7(9):517-26. doi: 10.1038/nrneph.2011.96. PMID: 21826080.
236. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol.* 2010 Sep;53(3):397-417. doi: 10.1016/j.jhep.2010.05.004. Epub 2010 Jun 1. PMID: 20633946.
237. Ginès A, Salmerón JM, Ginès P, Arroyo V, Jiménez E, Rivera F, Rodés J. Oral misoprostol or intravenous prostaglandin E2 do not improve renal function in patients with cirrhosis and ascites with hyponatremia or renal failure. *J Hepatol.* 1993 Feb;17(2):220-6. doi: 10.1016/s0168-8278(05)80042-x. PMID: 8445236.
238. Cleëll JD, Eäalker-Renard P. Prostaglandins for the treatment of hepatorenal syndrome. *Ann Pharmacother.* 1994 Jan;28(1):54-5. PMID: 8123962.
239. Barnardo DE, Baldus EP, Maher FT. Effects of dopamine on renal function in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 1970 Apr;58(4):524-31. PMID: 5438003.
240. Bennett EM, Keefe E, Melnyk C, Mahler D, Rösch J, Porter GA. Response to dopamine hydrochloride in the hepatorenal syndrome. *Arch Intern Med.* 1975 Jul;135(7):964-71. PMID: 1156055.
241. Runyon BA; AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology.* 2009 Jun;49(6):2087-107. doi: 10.1002/hep.22853. PMID: 19475696.
- 242 . Fabrizi F, Aghemo A, Messa P. Hepatorenal syndrome and novel advances in its management. *Kidney Blood Press Res.* 2013;37(6):588-601. doi: 10.1159/000355739. Epub 2013 Dec 5. PMID: 24356549.
243. Solanki P, Chaëla A, Garg R, Gupta R, Jain M, Sarin SK. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003 Feb;18(2):152-6. doi: 10.1046/j.1440-1746.2003.02934.x. PMID: 12542598.
- 244 Mindikoglu AL, Pappas SC. New Developments in Hepatorenal Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 Feb;16(2):162-177.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2017.05.041. Epub 2017 Jun 7. Erratum in: *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jun;16(6):988. PMID: 28602971; PMCID: PMC5831376.
- 245 Dagher L, Moore K. The hepatorenal syndrome. *Gut.* 2001 Nov;49(5):729-37. doi: 10.1136/gut.49.5.729. PMID: 11600480; PMCID: PMC1728492.
- 246 Moreau R, Lebrec D. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type 1 HRS and beyond. *Hepatology.* 2006 Mar;43(3):385-94. doi: 10.1002/hep.21094. PMID: 16496352.

- 247 Kalambokis G, Economou M, Fotopoulos A, Al Bokharhii J, Pappas C, Katsaraki A, Tsianos EV. The effects of chronic treatment with octreotide versus octreotide plus midodrine on systemic hemodynamics and renal hemodynamics and function in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol*. 2005 Apr;100(4):879-85. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.40899.x. PMID: 15784036.
- 248 Duvoux C, Zanditenas D, Hézode C, Chauvat A, Monin JL, Roudot-Thoraval F, Mallat A, Dhumeaux D. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology*. 2002 Aug;36(2):374-80. doi: 10.1053/jhep.2002.34343. PMID: 12143045.
- 249 Nazar A, Pereira GH, Guevara M, Martín-Llahi M, Pepin MN, Marinelli M, Solá E, Baccaro ME, Terra C, Arroyo V, Ginès P. Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2010 Jan;51(1):219-26. doi: 10.1002/hep.23283. PMID: 19877168.
- 250 Velez JC, Nietert PJ. Therapeutic response to vasoconstrictors in hepatorenal syndrome parallels increase in mean arterial pressure: a pooled analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis*. 2011 Dec;58(6):928-38. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.07.017. Epub 2011 Sep 29. PMID: 21962618; PMCID: PMC3251915.
- 251 Guevara M, Ginès P, Bandi JC, Gilabert R, Sort P, Jiménez E, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Arroyo V, Rodés J. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology*. 1998 Aug;28(2):416-22. doi: 10.1002/hep.510280219. PMID: 9696006.
- 252 Ochs A, Rössle M, Haag K, Hauenstein KH, Deibert P, Siegerstetter V, Huonker M, Langer M, Blum HE. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. *N Engl J Med*. 1995 May 4;332(18):1192-7. doi: 10.1056/NEJM199505043321803. Erratum in: *N Engl J Med* 1995 Jun 8;332(23):1587. PMID: 7700312.
253. Rössle M, Gerbes AL. TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update. *Gut*. 2010 Jul;59(7):988-1000. doi: 10.1136/gut.2009.193227. PMID: 20581246.
- 254 Nadim MK, Kellum JA, Davenport A, Eong F, Davis C, Pannu N, Tolèani A, Bellomo R, Genyk YS; ADQI Workgroup. Hepatorenal syndrome: the 8th International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2012 Feb 9;16(1):R23. doi: 10.1186/cc11188. PMID: 22322077; PMCID: PMC3396267.
- 255 Capling RK, Bastani B. The clinical course of patients with type 1 hepatorenal syndrome maintained on hemodialysis. *Ren Fail*. 2004 Sep;26(5):563-8. doi: 10.1081/jdi-200035988. PMID: 15526916.
- 256 Gonèa TA, Morris CA, Goldstein RM, Husberg BS, Klintmalm GB. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal

syndrome--experience in 300 patients. *Transplantation*. 1991 Feb;51(2):428-30. doi: 10.1097/00007890-199102000-00030. PMID: 1994538.

257. Kim TY, Kim DJ. Acute-on-chronic liver failure. *Clin Mol Hepatol*. 2013 Dec;19(4):349-59. doi: 10.3350/cmh.2013.19.4.349. Epub 2013 Dec 28. PMID: 24459638; PMCID: PMC3894433.

258. Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, Chaëla YK, Fan ST, Garg H, de Silva HJ, Hamid SS, Jalan R, Komolmit P, Lau GK, Liu Q, Madan K, Mohamed R, Ning Q, Rahman S, Rastogi A, Riordan SM, Sakhuja P, Samuel D, Shah S, Sharma BC, Sharma P, Takikaëa Y, Thapa BR, Èai CT, Yuen MF. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatol Int*. 2009 Mar;3(1):269-82. doi: 10.1007/s12072-008-9106-x. Epub 2008 Nov 20. PMID: 19669378; PMCID: PMC2712314.

259. Moreno RP, Metnitz B, Adler L, Hoechtl A, Bauer P, Metnitz PG; SAPS 3 Investigators. Sepsis mortality prediction based on predisposition, infection and response. *Intensive Care Med*. 2008 Mar;34(3):496-504. doi: 10.1007/s00134-007-0943-1. Epub 2007 Dec 4. PMID: 18060541.

260. Jalan R, Gines P, Olson JC, Mookerjee RP, Moreau R, Garcia-Tsao G, Arroyo V, Kamath PS. Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol*. 2012 Dec;57(6):1336-48. doi: 10.1016/j.jhep.2012.06.026. Epub 2012 Jun 28. PMID: 22750750.

260 . Olson JC, Kamath PS. Acute-on-chronic liver failure: concept, natural history, and prognosis. *Curr Opin Crit Care*. 2011 Apr;17(2):165-9. doi: 10.1097/MCC.0b013e328344b42d. PMID: 21326095.

261. Artzner T, Michard B, Besch C, Levesque E, Faitot F. Liver transplantation for critically ill cirrhotic patients: Overvieë and pragmatic proposals. *Èorld J Gastroenterol*. 2018 Dec 14;24(46):5203-5214. doi: 10.3748/ëjg.v24.i46.5203. PMID: 30581269; PMCID: PMC6295835.

262. Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. [Guidelines for the diagnosis and management of hepatic encephalopathy in cirrhosis]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2018 Oct 20;26(10):721-736. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.10.001. PMID: 30481878.

263. Steve RJ, Gnanadurai FJ, Anantharam R, Jeyaseelan V, Zachariah UG, Goel A, Chundamannil EE, Abraham P. Expanded diagnostic approach to hepatitis E virus detection in patients ëith acute-on-chronic liver failure: A pilot study. *Indian J Med Microbiol*. 2018 Jul-Sep;36(3):391-396. doi: 10.4103/ijmm.IJMM_18_35. PMID: 30429393.

264. Hernández-Gea V, Procopet B, Giráldez Á, Amitrano L, Villanueva C, Thabut D, Ibañez-Samaniego L, Silva-Junior G, Martinez J, Genescà J, Bureau C, Trebicka J, Llop E, Laleman È, Palazon JM, Castellote J, Rodrigues S, Gluud LL, Noronha Ferreira C, Barcelo R, Cañete N, Rodríguez M, Ferlitsch A, Mundi JL, Gronbaek H, Hernández-Guerra M, Sassatelli R, Dell'Era A, Senzolo M, Abraldes JG, Romero-Gómez M, Zipprich A, Casas M, Masnou H, Primignani

M, Krag A, Nevens F, Calleja JL, Jansen C, Robic MA, Conejo I, Catalina MV, Albillos A, Rudler M, Alvarado E, Guardascione MA, Tantau M, Bosch J, Torres F, Garcia-Pagán JC; International Variceal Bleeding Observational Study Group and Baveno Cooperation. Preemptive-TIPS Improves Outcome in High-Risk Variceal Bleeding: An Observational Study. *Hepatology*. 2019 Jan;69(1):282-293. doi: 10.1002/hep.30182. Epub 2018 Dec 10. PMID: 30014519.

265. Raices M, Czerwonko ME, Ardiles V, Boldrini G, D'Agostino D, Marcó Del Pont J, Pekolj J, Mattera J, Brandi C, Ciardullo M, de Santibañes E, de Santibañes M. Short- and Long-Term Outcomes After Live-Donor Transplantation with Hyper-Reduced Liver Grafts in Eight Pediatric Recipients. *J Gastrointest Surg*. 2019 Dec;23(12):2411-2420. doi: 10.1007/s11605-019-04188-y. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30887299.

266. Lum EL, Cárdenas A, Martin P, Bunnapradist S. Current Status of Simultaneous Liver-Kidney Transplantation in the United States. *Liver Transpl*. 2019 May;25(5):797-806. doi: 10.1002/lt.25444. Epub 2019 Apr 3. PMID: 30861294.

267. Chayanupatkul M, Liangpunsakul S. Cirrhotic cardiomyopathy: review of pathophysiology and treatment. *Hepatol Int*. 2014 Jul;8(3):308-15. doi: 10.1007/s12072-014-9531-y. PMID: 25221635; PMCID: PMC4160726.

268. Öng F. Cirrhotic cardiomyopathy. *Hepatol Int*. 2009 Mar;3(1):294-304. doi: 10.1007/s12072-008-9109-7. Epub 2008 Nov 11. PMID: 19669380; PMCID: PMC2712319.

269. Møller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut*. 2008 Feb;57(2):268-78. doi: 10.1136/gut.2006.112177. PMID: 18192456.

270. Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, Dobrina A, Margiotta D, Van Tassell B, Afeltra A, Sanyal AJ. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Aug 10;56(7):539-49. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.075. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2010 Sep 14;56(12):1000. Van Tassel, Benjamin E [corrected to Van Tassell, Benjamin E]. PMID: 20688208.

271. Öng F, Girgrah N, Graba J, Allidina Y, Liu P, Blendis L. The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut*. 2001 Aug;49(2):268-75. doi: 10.1136/gut.49.2.268. PMID: 11454805; PMCID: PMC1728392.

272. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Öggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Feb;22(2):107-33. doi: 10.1016/j.echo.2008.11.023. PMID: 19187853.

273. Bal JS, Thuluvath PJ. Prolongation of QTc interval: relationship with etiology and severity of liver disease, mortality and liver transplantation. *Liver Int*. 2003 Aug;23(4):243-8. doi: 10.1034/j.1600-0676.2003.00833.x. PMID: 12895263.

274. Sampathkumar P, Lerman A, Kim BY, Narr BJ, Poterucha JJ, Torsher LC, Plevak DJ. Post-liver transplantation myocardial dysfunction. *Liver Transpl Surg*. 1998 Sep;4(5):399-403. doi: 10.1002/lt.500040513. PMID: 9724477.

275. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2019 Jan;70(1):172-193. doi: 10.1016/j.jhep.2018.06.024. Epub 2018 Aug 23. PMID: 30144956; PMCID: PMC6657019.
276. Tajiri K, Shimizu Y. Branched-chain amino acids in liver diseases. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jul 30;3:47. doi: 10.21037/tgh.2018.07.06. PMID: 30148232; PMCID: PMC6088198.
277. Acharya C, Bajaj JS. Altered Microbiome in Patients With Cirrhosis and Complications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan;17(2):307-321. doi: 10.1016/j.cgh.2018.08.008. Epub 2018 Aug 9. PMID: 30099098; PMCID: PMC6314917.
278. Kibrit J, Khan R, Jung BH, Koppe S. Clinical Assessment and Management of Portal Hypertension. *Semin Intervent Radiol*. 2018 Aug;35(3):153-159. doi: 10.1055/s-0038-1660793. Epub 2018 Aug 6. PMID: 30087517; PMCID: PMC6078702.
279. Fiati Kenston SS, Song X, Li Z, Zhao J. Mechanistic insight, diagnosis, and treatment of ammonia-induced hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan;34(1):31-39. doi: 10.1111/jgh.14408. Epub 2018 Aug 19. PMID: 30070387.
280. Poordad FF. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Feb;25 Suppl 1:3-9. doi: 10.1111/j.1746-6342.2006.03215.x. PMID: 17295846.
281. Acharya C, Bajaj JS. Current Management of Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2018 Nov;113(11):1600-1612. doi: 10.1038/s41395-018-0179-4. PMID: 30002466.
282. Levitt DG, Levitt MD. A model of blood-ammonia homeostasis based on a quantitative analysis of nitrogen metabolism in the multiple organs involved in the production, catabolism, and excretion of ammonia in humans. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018 May 24;11:193-215. doi: 10.2147/CEG.S160921. PMID: 29872332; PMCID: PMC5973424.
283. Nardelli S, Ridola L, Gioia S, Riggio O. Management of Hepatic Encephalopathy Not Responsive to First-Line Treatments. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018 Jun;16(2):253-259. doi: 10.1007/s11938-018-0183-1. PMID: 29705917.
284. Kornerup LS, Gluud LL, Vilstrup H, Dam G. Update on the Therapeutic Management of Hepatic Encephalopathy. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018 Apr 11;20(5):21. doi: 10.1007/s11894-018-0627-8. PMID: 29644492; PMCID: PMC5895665.
285. Amodio P. Hepatic encephalopathy: Diagnosis and management. *Liver Int*. 2018 Jun;38(6):966-975. doi: 10.1111/liv.13752. Epub 2018 Apr 24. PMID: 29624860.
286. Oey RC, de Wit K, Moelker A, Atalik T, van Delden OM, Maleux G, Erler NS, Takkenberg RB, de Man RA, Nevens F, van Buuren HR. Variable efficacy of TIPSS in the management of ectopic variceal bleeding: a multicentre retrospective study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Nov;48(9):975-983. doi: 10.1111/apt.14947. Epub 2018 Aug 22. PMID: 30136292; PMCID: PMC6221146.

287. Aggeletopoulou I, Konstantakis C, Manolakopoulos S, Triantos C. Role of band ligation for secondary prophylaxis of variceal bleeding. *World J Gastroenterol*. 2018 Jul 14;24(26):2902-2914. doi: 10.3748/wjg.v24.i26.2902. PMID: 30018485; PMCID: PMC6048424.
288. Umapathy S, Dhiman RK, Grover S, Duseja A, Chaëla YK. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2014 Jul;109(7):1011-9. doi: 10.1038/ajg.2014.107. Epub 2014 Apr 29. PMID: 24777152.
289. Taş A, Yalçın MS, Sarıtaş B, Kara B. Comparison of prognostic systems in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *Turk J Med Sci*. 2018 Jun 14;48(3):543-547. doi: 10.3906/sag-1709-32. PMID: 29914250.
290. Tapper EB, Konerman M, Murphy S, Sonnenday CJ. Hepatic encephalopathy impacts the predictive value of the Fried Frailty Index. *Am J Transplant*. 2018 Oct;18(10):2566-2570. doi: 10.1111/ajt.15020. Epub 2018 Aug 13. PMID: 30019835; PMCID: PMC6166663.
291. Lv Y, Fan D. Hepatopulmonary Syndrome. *Dig Dis Sci*. 2015 Jul;60(7):1914-23. doi: 10.1007/s10620-015-3593-0. Epub 2015 Mar 3. PMID: 25732713.
292. Machicao VI, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012 Feb;33(1):11-6. doi: 10.1055/s-0032-1301730. Epub 2012 Mar 23. PMID: 22447256.
293. Zhang J, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome: update on pathogenesis and clinical features. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012 Sep;9(9):539-49. doi: 10.1038/nrgastro.2012.123. Epub 2012 Jul 3. PMID: 22751459.
294. Soulaïdopoulos S, Cholongitas E, Giannakoulas G, Vlachou M, Goulis I. Review article: Update on current and emergent data on hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol*. 2018 Mar 28;24(12):1285-1298. doi: 10.3748/wjg.v24.i12.1285. PMID: 29599604; PMCID: PMC5871824.
295. Soulaïdopoulos S, Cholongitas E, Giannakoulas G, Vlachou M, Goulis I. Review article: Update on current and emergent data on hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol*. 2018 Mar 28;24(12):1285-1298. doi: 10.3748/wjg.v24.i12.1285. PMID: 29599604; PMCID: PMC5871824.
296. Roshi E, Burazeri G. *Epidemiologjia*. Tiranë; 2008.