

**Diagnostic usefulness of the random urine
Na/K ratio in predicting therapeutic
response to diuretics in cirrhotic patients
with ascites**

Thesis

*Submitted for Partial Fulfillment of Master Degree
In Tropical Medicine*

By

Hesham Mohamed M. Elwakeel
M.B.B.Ch - Ain Shams University

Under Supervision Of

Professor Doctor/ Mohamed Kamal Shaker
*Professor of Tropical Medicine
Faculty of Medicine-Ain Shams University*

Doctor/ Ashraf Mohamad Mahmoud Elbreedy
*Lecturer of Tropical Medicine
Faculty of Medicine-Ain Shams University*

**Faculty of Medicine
Ain Shams University
2011**

الفائدة التشخيصية للنسبة العشوائية بين الصوديوم
والبوتاسيوم في البول لتقييم الإستجابة العلاجية لمدرات
البول في مرضى التليف الكبدى مع الإستسقاء

رسالة

توطئة لنيل درجة الماجستير فى طب المناطق الحارة

مقدمة من

هشام محمد محمود الوكيل

بكالوريوس الطب و الجراحة - كلية الطب – جامعة عين شمس

تحت إشراف

أستاذ دكتور / محمد كمال شاكر

أستاذ طب المناطق الحارة

بكلية الطب – جامعة عين شمس

دكتور / أشرف محمد محمود البريدى

مدرس طب المناطق الحارة

بكلية الطب – جامعة عين شمس

كلية الطب

جامعة عين شمس

٢٠١١

Summary

Ascites is a major complication of liver cirrhosis which carries a poor prognosis. Diuretics are used in treatment of ascites in addition to salt restriction. Monitoring of diuretic response can be achieved by measurement of 24 hours urinary sodium.

The aim of this study is to evaluate the accuracy of using spot urinary sodium/potassium ratio as a reliable alternative to 24 hours urinary sodium in assessment of dietary sodium compliance in patients with liver cirrhosis receiving diuretics .

This study was carried out on 40 patients presenting with liver cirrhosis and ascites, admitted at Ain Shams University Hospitals and Ahmed Maher teaching hospital.

All the patients were subjected to full history taking, clinical examination, laboratory investigations including liver function tests, renal function tests, 24 hours urine sample (for measuring of sodium) and spot urine sample (for sodium and potassium).

The studied patients were divided into 2 groups: diuretic resistant groups (those with 24 hours urinary sodium < 78 mEq) and diuretic sensitive group (with 24 hours urinary sodium > 78 mEq). Patients in diuretic resistant group were 8 patients (20%) and those in diuretic sensitive group were 32 patients (80%).

Acknowledgement

*First of all, all gratitude is due to **Allah** the Almighty who guided and helped me in bringing this thesis to light which would have never been crowned by success without blessing of Allah to whom my faithful loyalty will remain however beyond any compromises.*

*It is a pleasure to express my deepest appreciation, gratitude and sincere thanks to my teacher and supervisor **Prof. Dr. Mohamed Kamal Shaker**, Professor of Tropical Medicine, Faculty of Medicine, Ain Shams University, for his constructive suggestions, excellent guidance and eminent supervision which tided me over difficulties I met throughout this work.*

*I wish to express my deep and extreme appreciation and greatest thanks to **Dr. Ashraf Mohamed Elbreedy**, Lecturer of Tropical Medicine, Faculty of Medicine, Ain Shams University, for his valuable instructions, kind support, continuous help, and giving me unlimited effort for very close supervision throughout this work.*

*With considerable appreciation, I
express my great love to my parents, my
wife, and my son.*

**Diagnostic usefulness of the random
urine Na/K ratio in predicting
therapeutic response to diuretics in
cirrhotic patients with ascites**

Protocol of Thesis

*Submitted for Partial Fulfillment of Master Degree
In Tropical Medicine*

By

Hesham Mohamed M. Elwakeel

M.B.B.Ch - Ain Shams University

Under Supervision Of

Professor Doctor/ Mohamed Kamal Shaker

Professor of Tropical Medicine

Faculty of Medicine-Ain Shams University

Doctor/ Ashraf Mohamad Mahmoud Elbreedy

Lecturer of Tropical Medicine

Faculty of Medicine-Ain Shams University

**Faculty of Medicine
Ain Shams University**

2010

INTRODUCTION

The word ascites is of Greek origin (askos) and means bag or sac. Ascites describes the condition of pathologic fluid collection within the abdominal cavity (*Ginès and Cárdenas, 2008*). Ascites is considered to be the most common of the three major complications of cirrhosis; other complications are hepatic encephalopathy and variceal bleeding. It is estimated that about 50% of patients with compensated cirrhosis will develop ascites within 10 years of observation (*Ginés et al., 1987*). The development of ascites in patients with liver cirrhosis is associated with poor prognosis and an increased risk of mortality, as approximately 50% of patients with ascites are expected to die within 2 years (*D'Amico et al., 1986*).

The development of ascites is secondary to renal retention of sodium and water because of underlying activation of neurohormonal mechanisms (*Yu and Hu, 2001*). Therefore, patients who accumulate ascites have urinary excretion of sodium that is significantly lower than their dietary salt intake. This means that, in order to achieve successful ascites mobilization, patients should have a negative sodium balance. This can be achieved through education regarding dietary sodium restriction, in addition to oral diuretic therapy (*Ginès et al., 2004*).

Limiting sodium intake to 2 grams per day (including all foods and medications) is the most important step. Thus is to counteract the central problem of sodium retention (*Runyon et al., 1989*).

Diet alone is useful only in a small number of patients; hence diuretics are very important for urinary sodium loss of more than 78 meq/day. Most patients with cirrhosis and fluid overload are treated with a combination of dietary sodium restriction and diuretics. This approach is effective in approximately 90% of patients and 10% are considered diuretic-resistant and second-line therapy is indicated for ascites mobilization (*Cárdenas and Ginès, 2005*).

However, patients who are not compliant with diet may also show inadequate response to maximum diuretic doses. Assessment of dietary compliance is important in order to avoid mislabeling patients with refractory ascites, while their problem is inadequate dietary salt restriction (*Ginès and Cárdenas, 2008*).

Monitoring of cirrhotic patients with ascites usually requires 24h urine collection to evaluate urinary sodium secretion. However, the main problem here is that it may be difficult for the patient to accurately collect 24 h urine. Spot urine Na⁺/K⁺ ratio has been proposed as an accurate alternative measurement to detect diuretic-sensitive (DS) patients (excretion > 78 mmol of sodium per day), when the ratio more than a given cut value (one in some studies) is equivalent to 24 h sodium more than 78 mmol Na/day (*Metaxaki et al., 2003*).

AIM OF THE STUDY:

- To evaluate the accuracy of spot urinary Na/K ratio as an alternative to 24 hours urinary sodium in monitoring response to treatment in patients with cirrhosis and ascites treated with diuretics.
- To identify the best cutoff point for Na/K ratio.

PATIENTS AND METHODS:

- The study will be conducted on 40 patients with liver cirrhosis and ascites on diuretic therapy admitted at Tropical Medicine Department in Ain Shams University hospital and Ahmed Maher Teaching hospital.

Exclusion criteria:

- Evidence of intrinsic renal disease.
- Evidence of portosystemic encephalopathy.
- Hyponatraemia (<120 meq/l)
- Ascites to causes other than liver cirrhosis.

Patients will be subjected to the following:

1. Full medical history taking and thorough clinical examination with special stress on:

- Symptoms of liver disease.
- History of ascites and its complications.
- Assessment of compliance to dietary sodium restriction.
- History of diuretics use, type, dosage and duration.
- History of complications related to use of diuretics (mainly encephalopathy).

2. Laboratory investigations including:

- Complete blood picture.

- Liver profile: Aspartate aminotransferase (AST), Alanine aminotransferase (ALT), Alkaline phosphatase (ALP), total and direct bilirubin, total serum protein and albumin, prothrombin time (PT).
- Renal function tests and electrolytes: serum creatinine, blood urea nitrogen (BUN), serum sodium, serum potassium.
- 24 hours urine sample for calculation of total urinary sodium and proteins.
- Spot urine sample for measurement of sodium and potassium and complete urine analysis.
- Ascitic fluid analysis.

3. Abdominal ultrasound

REFERENCES

1. Cárdenas A, Ginès P. Management of refractory ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1187-1191.
2. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 468-475.
3. 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
4. Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004; 350: 1646-1654.
5. Ginès P, Cárdenas A. The management of ascites and hyponatremia in cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2008; 28(1):43-58.
6. Runyon BA, Antillon MR, Montano AA. Effect of diuresis versus therapeutic paracentesis on ascitic fluid opsonic activity and serum complement. *Gastroenterology* 1989; 97: 158-162
7. Metaxaki P, Ligos F, Komnianides K, Artikis V. The role of spot urine Na⁺/K⁺ ratio in the management of ascites in cirrhotic patients. *Gut* 2003; 52 (Suppl VI): A53

**الفائدة التشخيصية للنسبة العشوائية بين
الصوديوم والبوتاسيوم فى البول لتقييم الإستجابة
العلاجية لمدرات البول فى مرضى التليف الكبدى
مع الإستسقاء**

رسالة

توطئة لنيل درجة الماجستير فى طب المناطق الحارة

مقدمة من

هشام محمد محمود الوكيل

بكالوريوس الطب و الجراحة - كلية الطب - جامعة عين شمس

تحت إشراف

أستاذ دكتور / محمد كمال شاكر

أستاذ طب المناطق الحارة

بكلية الطب - جامعة عين شمس

دكتور / أشرف محمد محمود البريدى

مدرس طب المناطق الحارة

بكلية الطب - جامعة عين شمس

كلية الطب

جامعة عين شمس

٢٠١٠

مقدمة

يعتبر الإستسقاء من اكثر مضاعفات التليف الكبدى شيوعاً بجانب الغيبوبة الكبدية ونزيف دوالى المرئ، حيث يتوقع أن يصاب حوالى ٥٠% من مرضى التليف الكبدى بالإستسقاء فى غضون ١٠ سنوات. و حدوث الإستسقاء فى مرضى التليف الكبدى يكون مصحوباً بزيادة معدلات الوفاة، حيث يتوقع أن تحدث الوفاة فى حوالى ٥٠% من مرضى الإستسقاء خلال عامين.

وينشأ الإستسقاء نتيجة الاحتباس الكلوى للصوديوم و الماء، كنتيجة لتنشيط آلية هورمونية عصبية، و على ذلك يحدث فى مرضى الإستسقاء إخراج بولى للصوديوم أقل كثيرا من تناولهم الغذائى للملح، و من ثم فإنه من أجل التخلص الأمثل من الإستسقاء، فإنه يتعين على المريض أن يكون ذو توازن سلبى للصوديوم، ويتحقق ذلك من خلال إرشاد المريض تجاه الحد من تناول الصوديوم فى الغذاء- و الذى يعد الخطوة الأهم- بالإضافة إلى إستخدام مدرات البول، حيث يعتبر الاعتماد على الغذاء عديم الملح مفيدا فقط فى عدد قليل من المرضى، بينما يعتمد الغالبية من المرضى على مدرات البول.

و يعتبر هذا المسلك مفيدا فى حوالى ٩٠% من المرضى، فى حين تعتبر النسبة الباقية غير مستجيبة ، مما يستدعى البحث عن الخطوة البديلة للتخلص من الإستسقاء.

وعلى الرغم من ذلك، فإن بعض المرضى الغير ملتزمين بالإمتناع عن الملح فى الأغذية قد يبدون استجابة بسيطة لمدرات البول، فى حين ان المشكلة الأساسية تكمن فى عدم الإلتزام بالإمتناع عن تناول الملح.

و يتطلب تتبع مرضى التليف الكبدى مع الإستسقاء جمع بول ٢٤ ساعة لقياس الإخراج البولى للصوديوم، و الذى قد يتعذر أحيانا جمعه بدقة. وقد وجد أن قياس النسبة بين الصوديوم و البوتاسيوم فى عينة بول عشوائية قد يعطى بديلا دقيقا لتتبع المرضى ذوى الإستجابة لمدرات البول.

الهدف من الدراسة :

هو تقدير مدى دقة قياس النسبة العشوائية بين الصوديوم و البوتاسيوم فى البول كبديل لقياس الصوديوم فى البول خلال ٢٤ ساعة، لتقييم مدى استجابة مرضى التليف الكبدى مع الإستسقاء، أثناء العلاج بمدرات البول.

المرضى و طرق البحث

سيتم إجراء الدراسة على ٤٠ من مرضى التليف الكبدى مع الإستسقاء، يتم علاجهم بمدرات البول بقسم الأمراض المتوطنة بمستشفى جامعة عين شمس ومستشفى احمد ماهر التعليمى.

شروط الاستبعاد من الدراسة:

- المرضى الذين يعانون من مرض متقدم بالكلى
- المرضى الذين يعانون من الغيبوبة الكبدية
- المرضى الذين يعانون من نقص في نسبة الصوديوم بالدم اقل من ١٢٠ ممول/لتر
- الإستسقاء الناتج عن أسباب أخرى غير تليف الكبد.

حيث سيخضع جميع المرضى للآتي:

١. أخذ التاريخ المرضى كاملا و الفحص الطبى الشامل مع التاكيد على:

- اعراض مرض التليف الكبدى.
- تاريخ حدوث الإستسقاء و مضاعفاته.
- تقييم التزام المريض بتعليمات الإمتناع عن تناول الملح.
- تاريخ استخدام مدرات البول من حيث النوع و الجرعة و مدة الاستخدام.
- تاريخ مرضى لمضاعفات ناتجة عن تناول مدرات البول خاصة الغيبوبة الكبدية.

٢. فحوصات معملية و تشمل:

- صورة دم كاملة.
- وظائف كبد كاملة وتشمل: إنزيمات كبد، فوسفات قلوئى، زمن وتركيز بروترومبين، صفراء كلى ومباشر، ألبومين بالدم، بروتينات كاملة بالدم.
- وظائف كلى وتشمل: يوريا وكرياتينين بالدم، صوديوم و بوتاسيوم بالدم.
- تجميع بول ٢٤ ساعة لقياس الصوديوم والبروتينات.
- عينة بول عشوائية لعمل تحليل بول كامل و قياس النسبة بين الصوديوم والبوتاسيوم.
- تحليل عينة من سائل الإستسقاء.

٣. موجات فوق صوتية على البطن.