

Association between Glomerular Filtration Rate and Liver Function in Cirrhotic Patients

Kambiz Akhavan Rezayat¹,
Abbasali Zeraati²,
Yalda Ravanshad³,
Niloofer Malek⁴,
Seyed Hosein Ahmadi Hoseini⁵

¹ Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology Research Center, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashahad, Iran

² Associate Professor, Department of Internal Medicine, Kidney Transplantation Complication Research Center, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashahad, Iran

³ Assistant Professor, Department of Community Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashahad, Iran

⁴ Internist, Mashhad University of Medical Sciences, Mashahad, Iran

⁵ Associate Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashahad, Iran

(Received June 10, 2017 ; Accepted February 28, 2018)

Abstract

Background and purpose: Serum creatinine and its derived formulae in estimating glomerular filtration rate is not accurate in cirrhotic patients because of decreased muscle mass and secretion and excretion functional impairment of liver. This study aimed at investigating the accuracy of serum cystatin C in determining GFR and examining the relationship between synthetic and excretory liver function with glomerular filtration rate in cirrhotic patients.

Materials and methods: In this cross-sectional study, 35 patients with cirrhosis and 35 age and sex matched healthy controls enrolled. Serum creatinine, LFT, FBS, LDL, HDL, cholesterol, triglycerides, albumin, globulin, and cystatin C and also 24-hour urinary urea and creatinine were measured. GFR was estimated by three measurement methods and the relationship between GFR and Child score was evaluated.

Results: The mean age of participants was 39.15±13.93 years and male patients included 48.57%. The most common cause of cirrhosis was autoimmune cirrhosis. GFR based on creatinine in two different formulas was higher than that in control group but the GFR based on cystatin C was significantly lower in cirrhotic group ($p<0.001$). The secretory and excretory functions of liver were not significantly correlated with GFR in cirrhotic patients ($p>0.05$). Correlation coefficient between GFR (based on cystatin C) and Child-square was 0.199 ($p=0.251$).

Conclusion: GFR based on cystatin C is more accurate in cirrhotic patients. On the other hand, there was a moderate negative correlation between GFR (based on cystatin C) and Child-square that can be helpful in prediction and early detection of renal dysfunction in cirrhotic patients.

Keywords: glomerular filtration rate, cystatin C, cirrhosis, kidney

J Mazandaran Univ Med Sci 2018; 28 (164): 74-82 (Persian).

* **Corresponding Author:** Abbasali Zeraati- Kidney Transplantation Complication Research Center, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashahad, Iran (E-mail: zeraatia@mums.ac.ir)

بررسی ارتباط میزان فیلتراسیون گلومرولی [GFR] با عملکرد کبد در بیماران سیروز کبدی

کامبیز اخوان رضایت^۱

عباسعلی زراعتی^۲

یلدا روانشاد^۳

نیلوفر ملک^۴

سید حسین احمدی حسینی^۵

چکیده

سابقه و هدف: اندازه گیری GFR بر اساس کراتینین در بیماران سیروزی به علت کاهش حجم عضله و اختلال عملکرد کبد، دقیق نمی باشد. هدف این مطالعه بررسی کارایی سطح سرمی سیستاتین C جهت تعیین میزان GFR به عنوان روش جایگزین و نیز ارتباط بین عملکرد سنتتیک و دفعی کبد با میزان GFR بوده است.

مواد و روش ها: در این مطالعه مقطعی در سال ۹۵ و در بیمارستان امام رضای مشهد، ۳۵ فرد سالم با سن و جنس مشابه وارد مطالعه شدند. سطح سرمی کراتینین، LFT، FBS، LDL، HDL، کلسترول، تری گلیسرید، آلبومین و گلوبولین های سرم و سیستاتین C و هم چنین حجم و کراتینین ادرار ۲۴ ساعته اندازه گیری شد. GFR به سه روش اندازه گیری شد و ارتباط GFR با Child در بیماران ارزیابی شد.

یافته ها: میانگین سن افراد شرکت کننده در این مطالعه $39/15 \pm 13/93$ سال بوده و ۴۸/۵۷ درصد بیماران مرد بودند. شایع ترین عامل ایجاد سیروز اتوایمون بود. علی رغم این که مقدار محاسبه شده GFR بر اساس کراتینین با دو فرمول متفاوت در گروه سیروز بالاتر از گروه کنترل بود اما در محاسبه GFR با استفاده از سیستاتین مقدار GFR در گروه سیروز پایین تر بود ($p < 0/001$). در گروه بیماران سیروتیک هیچ کدام از متغیرهای عملکردی و دفعی کبد همبستگی معنی داری با مقدار GFR نداشت. همبستگی بین امتیاز Child و مقدار GFR بر اساس سیستاتین C نشان دهنده ضریب همبستگی $0/199$ ($P = 0/251$) بود. **استنتاج:** GFR محاسبه شده بر اساس سیستاتین C از دقت بالایی در بیماران سیروتیک برخوردار است. امتیاز Child ارتباط معکوس با میزان GFR داشته و می تواند در تشخیص زودهنگام اختلال عملکرد کلیوی در بیماران سیروتیک کمک کننده باشد.

واژه های کلیدی: فیلتراسیون کلیوی، سیستاتین C، سیروز، کلیه

مقدمه

سیروز کبدی غالباً با نارسایی عملکردی کلیه همراهی دارد. این موضوع به دلیل تغییرات همودینامیک و به طور خاص وازودیلاتاسیون محیطی و به دنبال آن فعال شدن سیستم نوروهورمونال و هورمون های

E-mail: zeraatia@mums.ac.ir

مؤلف مسئول: عباسعلی زراعتی - مشهد: بیمارستان امام رضا

۱. استادیار، گروه داخلی، مرکز تحقیقات جراحی سرطان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲. دانشیار، گروه داخلی، مرکز تحقیقات عوارض پیوند کلیه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳. استادیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۴. متخصص داخلی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۵. دانشیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۳/۲۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۶/۴/۴ تاریخ تصویب: ۱۳۹۶/۱۲/۹

وازوکانستریکتور مانند رنین-آلدوسترون، وازوپرسین، اندوتلین و افزایش فعالیت سیستم عصبی سمپاتییک است (۱). به طور معمول اختلالات ایجاد شده در عملکرد کلیه در جریان سیروز به صورت عملکردی است؛ بدین معنا که با تغییرات مورفولوژیکی در کلیه همراه نیست و با درمان طبی در مراحل اولیه می توان این اختلال را رفع نمود (۲). هرچند در مراحل نهایی، نارسایی کلیه (سندروم هپاتورنال) به ندرت قابل برگشت است و پیوند کبد تنها راه درمان اثبات شده محسوب می گردد که می تواند عملکرد کلیه را نیز بهبود بخشد (۳). بنابراین نظارت بر عملکرد کلیه امری مهم و حیاتی است و نشانگرهای اختلال عملکرد کلیه در حد خفیف تا متوسط به لحاظ بالینی اهمیت فوق العاده ای دارند. ارزیابی سرعت فیلتراسیون گلومرولی به صورت بالینی برای ارزیابی میزان درجه آسیب کلیه و پی گیری بیماری استفاده می شود. هرچند GFR هیچ گونه اطلاعاتی در مورد اتیولوژی و عامل بیماری برای ما مشخص نمی کند. استفاده از غلظت کراتینین سرم، به عنوان بهترین متغیر ساده اثبات شده برای تعیین GFR، معایبی دارد که از آن جمله می توان به وابسته بودن میزان آن به جنس و توده عضلانی و این که فقط در صورت کاهش قابل توجه کلیرانس کراتینین دچار افزایش خواهد شد، اشاره کرد (۴). در مورد بیمارانی که مبتلا به سیروز هستند، معایب بیش تری نیز برای این آزمایش مطرح است که از آن جمله: (۱) کاهش تولید کبدی کراتینین، (۲) وضعیت ادماتویی که در بیماری های کبدی end-stage رخ می دهد، موجب توزیع وسیع کراتینین در بدن و در نتیجه کاهش غلظت کراتینین سرمی می شود، (۳) عوارضی نظیر خونریزی از واریس، پریتونیت باکتریال خودبخودی (SBP) یا سپسیس موجب افزایش ترشح توبولار کراتینین می گردد (۵).

سیستاتین C به خاطر اندازه کوچک و pH پایه آن، آزادانه توسط گلومرول فیلتر می شود. این ماده توسط سلول های اپیتلیال لوله ترشح نمی شود اما باز جذب

می شود و متعاقباً به شکلی کاتابولیزه می شود که نمی تواند به جریان خون برگردد (۶). با توجه به این ویژگی ها، سیستاتین C دارای مزایای بیش تری نسبت به کراتینین سرم می باشد. سیستاتین C مستقل از توده عضلانی، سن و جنسیت بوده و مهم تر از همه این که، GFR به صورت متوسط با افزایش سن به مقدار حدوداً 1ml/min/1.73/m²/year بعد از سن ۴۰ سالگی کاهش می یابد و این میزان کاهش بعد از ۶۵ سالگی باز هم افزایش می یابد. بنابراین در سنین بالا، سطح کراتینین سرم به تنهایی یک معیار غیر قابل قبول برای ارزیابی عملکرد کلیه می باشد. دلایل احتمالی این حالت شامل کاهش توده عضلانی و تغذیه نامناسب در سنین بالا می باشد (۷). هم چنین کلیرانس کراتینین که به طور گسترده ای در بیماران بستری در بیمارستان برای برآورد میزان فیلتراسیون گلومرولی مورد استفاده قرار می گیرد، نیازمند جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته بوده و در بیماران سرپایی فاقد اعتبار کافی می باشد. از طرفی سطح سیستاتین C به تنهایی تخمینی از GFR را با صحتی مشابه به سطح کراتینینی که بر اساس سن و جنس و نژاد adjust شده و وابسته به حجم عضلانی نمی باشد، فراهم می کند. به طور خلاصه غلظت کراتینین سرم ممکن است موجب نادیده گرفتن مواردی می شود که اختلال خفیف تری در عملکرد کلیه دارند. کلیرانس اینولین به عنوان استاندارد طلایی تخمین GFR در نظر گرفته می شود ولی به دلیل مخارج و مشکلات اجرایی به ندرت مورد استفاده قرار می گیرد (۸). به هر حال اندازه گیری عملکرد کلیه به روشی قابل اعتماد، غیر تهاجمی و قابل تکرار یک هدف برآورده نشده است. این موضوع در بیماران مبتلا به بیماری های همراه مانند سیروز سخت تر نیز می شود (۵). با توجه به این که اندازه گیری GFR با فرمول cockcroft-Gault براساس Cr در بیماران سیروزی به علت کاهش حجم عضله و اختلال عملکرد ترشحی و دفعی کبد، دقیق نمی باشد در این مطالعه به بررسی کارایی سطح سرمی سیستاتین C جهت تعیین

میزان GFR در بیماران سیروزی و هم‌چنین به بررسی ارتباط بین عملکرد سنتتیک و دفعی کبد با میزان فیلتراسیون گلومرولی در بیماران سیروتیک پرداخته شده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش بررسی مقطعی از ابتدای آذرماه تا انتهای اسفندماه سال ۱۳۹۵ و در بیمارستان امام رضای مشهد، انجام شد. برای محاسبه حجم نمونه از رابطه پوکاک که از آن مقدار سیستماتین سی را در دو گروه بیمار و کنترل استخراج کردیم (۹)، میزان حجم نمونه محاسبه شد:

$$N = 7.8(S_1^2 + S_2^2) / (M_2 - M_1)^2$$

$$N = 33.37$$

$$M_1 = 1.09 \quad \text{در گروه بیماران:}$$

$$S_1 = 0.42$$

$$M_2 = 0.88 \quad \text{در گروه شاهد:}$$

$$S_2 = 0.12$$

برای محاسبه دقیق‌تر و این که احتمال ریزش و عدم تکمیل اطلاعات وجود داشت ۳۵ نفر در هر گروه و در مجموع ۷۰ نفر در نظر گرفته شد. از میان بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک ویژه یا بستری در بیمارستان امام رضا (ع) شهرستان مشهد، ۳۵ نفر از بیمارانی که بر اساس مجموع یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی و تصویربرداری مبتلا به سیروز تشخیص داده شده بودند و به شرکت در این مطالعه علاقه مند بودند، در صورت عدم مشمول شدن در معیارهای خروج، به مطالعه وارد شدند. هم‌چنین تعداد ۳۵ فرد سالم نیز برای گروه مقایسه وارد مطالعه می‌شوند. معیارهای ورود شامل افراد بالای ۱۸ سال، بیماران بستری و سرپایی با مراجعه به کلینیک بیمارستان امام رضا (ع) مبتلا به سیروز کبدی اثبات شده به لحاظ بالینی، سونوگرافی و آزمایشگاهی بود. هم‌چنین معیارهای خروج شامل افراد مبتلا به بیماری‌های سیستمیک (هایپرتشن، دیابت ملیتوس)، شوک، سپسیس، مصرف داروهای نفروتوکسیک و یا بتابلوکرها، انسداد در مجاری ادراری، وجود بیماری کلیوی در

بررسی‌های سونوگرافی، مشاهده RBC بیش از 50/High Power Field در آنالیز ادرار، پروتئینوری بیش‌تر از 500mg/24 hours، بیماری کلیوی شناخته شده قبلی و نارسایی حاد کلیوی (افزایش کراتینین سرم به میزان بیش از 0.3mg/dl/d) بود. افراد سالم داوطلب شرکت در مطالعه با سن و جنس مشابه بیماران شرکت‌کننده، به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شدند. پس از ناشتایی ۱۲ ساعته، از تمام بیماران شرکت‌کننده در این مطالعه نمونه خون وریدی از ورید براکیال گرفته شد تا سطح سرمی کراتینین، PTT، PT، INR، AST، ALT، ALP، بیلی‌روبین (مستقیم و توتال)، FBS، LDL، HDL، کلسترول، تری‌گلیسرید و گلوبولین‌های سرم، آلبومین و سیستماتین C اندازه‌گیری گردید. هم‌چنین آزمایش ادرار ۲۴ ساعته جهت تعیین حجم و کراتینین ادرار برای تمامی افراد شرکت‌کننده در مطالعه انجام شد. تمامی آزمایشات در یک آزمایشگاه اندازه‌گیری شدند. محاسبه GFR بیماران به سه روش متفاوت شامل فرمول cockcroft-Gault، فرمول (Ucr*Uvol)/Pcr و محاسبه بر اساس سطح سیستماتین C انجام شد و Child score نیز برای تمامی بیماران تعیین گردید. آنالیز آماری این مطالعه توسط نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۶ انجام شد.

برای متغیرهای اسمی از آزمون کای اسکوتر و در صورت نیاز از تست دقیق فیشر استفاده شد. برای متغیرهای کمی ابتدا آزمون کولموگرو-اسمیروف از نظر نرمال بودن داده‌های کمی استفاده شد. برای مقایسه داده‌های کمی در دو گروه از تست T مستقل (پارامتریک) و در صورت غیر پارامتریک بودن از آزمون من ویتنی و در چند گروه از آنوا یا کروسکالوالیس استفاده شد. بررسی ارتباط متغیرهای کمی با یکدیگر با بررسی ضریب همبستگی انجام شد. سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۳۵ بیمار مبتلا به سیروز کبدی و ۳۵

فرد سالم مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سن بیماران شرکت کننده در این مطالعه $39/15 \pm 13/93$ سال بود. جوان ترین بیمار ۲۰ و مسن ترین آن ها ۶۹ سال سن داشتند. در مجموع ۳۴ (48/57 درصد) بیمار مرد و ۳۶ نفر (51/43 درصد) زن بودند. در این مطالعه در هر گروه ۱۷ نفر از بیماران مرد و ۱۸ نفر زن بودند و تفاوت معنی داری از نظر سن و جنس بین دو گروه وجود نداشت ($p > 0/05$). شایع ترین عامل ایجاد سیروز در بیماران شرکت کننده در این مطالعه سیروز اتوایمیون بود که در ۱۶ بیمار (45/7 درصد) مشاهده شد. هم چنین سیروز ناشی از هپاتیت B در ۸ بیمار (22/9 درصد)، کلانژیت اسکروزان اولیه (PSC) در ۴ بیمار (11/4 درصد)، هپاتیت C در ۲ بیمار (5/7 درصد) و سایر علل شامل سلیاک، بود کیاری، ویلسون، سیروز صفراوی اولیه (PBC) و عامل کریپتوزنیک هر کدام در یک بیمار مشاهده شد. انسفالوپاتی در ۲ نفر (5/7 درصد) و آسیت در ۶ نفر (17/1 درصد) از بیماران مبتلا به سیروز وجود داشت. همان طور که در جدول شماره ۱ نشان داده شده است در مقایسه انجام شده بین بیماران مبتلا به سیروز و گروه شاهد نتایج تست های عملکرد کبدی شامل AST، ALT و ALP در گروه سیروز به صورت معنی داری بالاتر از گروه کنترل بود ($p < 0/001$) برای AST و ALP و ($p = 0/001$ برای ALT). اما در مورد سطح بیلی روبین توتال و مستقیم بین دو گروه تفاوت معناداری مشاهده نشد (به ترتیب $p = 0/092$ و $p = 0/074$). هم چنین مقدار PT و INR در گروه سیروتیک به صورت معنی داری بالاتر بود ($p < 0/001$) ولی مقدار PTT بین دو گروه تفاوت معنی داری نداشت ($p = 0/1$). در مقایسه الکتروفورز پروتئین های سرم بین دو گروه نیز مشاهده شد که مقدار پروتئین های آلبومین، آلفا ۲ و بتا در گروه سیروز به صورت معناداری پایین تر از گروه کنترل بود ($p < 0/001$). از طرفی مقدار گاما در گروه سیروز به صورت معنی داری بالاتر بود ($p < 0/001$) و در مورد پروتئین آلفا ۱ تفاوت معنی داری بین دو گروه

وجود نداشت ($p = 0/693$). در مورد سطح TG، FBS و HDL نیز تفاوت مشاهده شده بین دو گروه معنادار نبود (به ترتیب $p = 0/295$ ، $p = 0/156$ و $p = 0/113$) در حالی که سطح کلسترول و LDL در گروه کنترل بالاتر از گروه سیروتیک بود (به ترتیب $p = 0/004$ و $p < 0/001$). سطح کراتینین خون بیماران در این مطالعه در گروه سیروز به صورت معنی داری پایین تر از گروه کنترل ($p < 0/001$) و حجم ادرار ۲۴ ساعته این بیماران بیش تر از گروه کنترل بود ($p = 0/021$). در مقایسه GFR دو گروه نیز مشاهده شد که علی رغم این که هم در محاسبه بر اساس فرمول Cockcroft-Gault ($p = 0/007$) و هم فرمول $(Ucr * Uvol) / Pcr$ ($p = 0/822$) مقدار محاسبه شده GFR در گروه سیروز بالاتر از گروه کنترل بود اما در محاسبه GFR با استفاده از سیستماتین مقدار GFR در گروه سیروز به صورت معنی داری پایین تر از گروه کنترل به دست آمد ($p < 0/001$).

جدول شماره ۱: بررسی و مقایسه خصوصیات زمینه ای آزمودنی ها در دو گروه سیروز و کنترل

معنی داری	گروه کنترل N=35	گروه سیروز N=35	خصوصیت
	انحراف معیار	انحراف معیار	
0/592	40/05 ± 13/86	38/25 ± 14/14	سن (سال)
0/675	68/25 ± 11/52	69/14 ± 10/57	وزن (کیلوگرم)
0/001	1/04 ± 0/14	0/9 ± 0/14	کراتینین (میلی گرم در دسی لیتر)
0/001	20/45 ± 5/67	84/45 ± 76/97	AST (واحد در لیتر)
0/001	20/8 ± 11/77	76/02 ± 88/99	ALT (واحد در لیتر)
0/001	222/46 ± 61/55	359/9 ± 155/5	ALP (واحد در لیتر)
0/092	1/04 ± 0/14	2/99 ± 6/71	BILL T (میلی گرم در دسی لیتر)
0/074	0/18 ± 0/07	1/36 ± 3/83	BILL D (میلی گرم در دسی لیتر)
<0/001	4/29 ± 0/41	3/46 ± 0/66	آلبومین الکتروفورز
<0/001	1/2 ± 0/35	2/18 ± 8/3	گاما الکتروفورز
0/693	0/13 ± 0/05	0/14 ± 0/06	آلفا ۱ الکتروفورز
<0/001	0/83 ± 0/1	0/54 ± 0/11	آلفا ۲ الکتروفورز
<0/001	1/02 ± 0/12	0/85 ± 0/21	بتا الکتروفورز
0/495	95/05 ± 8/27	92/57 ± 11/22	FBS (میلی گرم در دسی لیتر)
0/004	189/69 ± 23/33	149/86 ± 62/8	CHOL (میلی گرم در دسی لیتر)
0/156	133/7 ± 25/88	100/34 ± 112/36	TG (میلی گرم در دسی لیتر)
<0/001	119/6 ± 35/14	83/25 ± 44/5	LDL (میلی گرم در دسی لیتر)
0/113	45/48 ± 8/8	39/48 ± 20/28	HDL (میلی گرم در دسی لیتر)
<0/001	12/37 ± 1/89	15/86 ± 3/35	PT (ثانیه)
0/1	33/22 ± 6/02	35/32 ± 9/19	PTT (ثانیه)
<0/001	1/04 ± 0/11	1/64 ± 0/36	INR
0/021	1091/4 ± 461/85	1232/7 ± 692/5	حجم ادرار (میلی لیتر در ۲۴ ساعت)
0/197	1/16 ± 0/59	0/99 ± 0/45	کراتینین ادرار (میلی گرم در دسی لیتر)
0/007	83/89 ± 18/85	98/91 ± 25/5	GFR (CG) (میلی لیتر در دقیقه)
0/822	76/59 ± 35/86	78/52 ± 35/24	GFR (UP.V) (میلی لیتر در دقیقه)
0/001	0/91 ± 0/15	1/12 ± 0/33	سطح سیستماتین C (میلی گرم در لیتر)
0/001	90/07 ± 18/67	73/02 ± 22/33	GFR بر اساس سیستماتین C (میلی لیتر در دقیقه)

* از تست Independent samples t-test برای مقایسه دو گروه استفاده شد.

در بررسی همبستگی بین GFR محاسبه شده بر اساس سیستماتین C با سایر متغیرها، در گروه بیماران سیروتیک هیچ کدام از متغیرها همبستگی معنی داری با مقدار GFR نداشت. در محاسبه میانگین مقدار اسکور Child در گروه سیروز، عدد $2/35 \pm 6/14$ به دست آمد. بررسی همبستگی بین اسکور Child و مقدار GFR براساس سیستماتین C با استفاده از آزمون آماری Pearson، ضریب همبستگی $0/199$ به دست آمد ($p = 0/251$) (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۲: بررسی همبستگی بین خصوصیات بیماران و معیارهای عملکرد کبد با GFR محاسبه شده برحسب سیستماتین C در دو گروه سیروز و کنترل

خصوصیت	گروه سیروز		گروه کنترل	
	ضریب همبستگی	سطح معنی داری	ضریب همبستگی	سطح معنی داری
سن (سال)	$0/225$	$0/195$		
وزن (کیلوگرم)	$0/014$	$0/938$		
AST (واحد در لیتر)	$-0/136$	$0/435$		
ALT (واحد در لیتر)	$-0/103$	$0/557$		
ALP (واحد در لیتر)	$-0/283$	$0/099$		
BILL D (میلی گرم در دسی لیتر)	$-0/285$	$0/097$		
آلبومین الکروفرز	$-0/156$	$0/371$		
گاما الکروفرز	$0/064$	$0/713$		
آلفا ۱ الکروفرز	$-0/175$	$0/316$		
آلفا ۲ الکروفرز	$0/246$	$0/155$		
تا الکروفرز	$0/049$	$0/782$		
FBS (میلی گرم در دسی لیتر)	$0/241$	$0/163$		
CHOL (میلی گرم در دسی لیتر)	$0/208$	$0/33$		
TG (میلی گرم در دسی لیتر)	$-0/046$	$0/795$		
LDL (میلی گرم در دسی لیتر)	$0/198$	$0/253$		
HDL (میلی گرم در دسی لیتر)	$0/248$	$0/151$		
PT (ثانیه)	$-0/093$	$0/596$		
PTT (ثانیه)	$-0/226$	$0/193$		
INR	$-0/13$	$0/456$		
حجم ادرار (میلی لیتر در ۲۴ ساعت)	$-0/131$	$0/453$		
کراتینین ادرار (میلی گرم در دسی لیتر)	$-0/01$	$0/954$		
GFR (CG) (میلی لیتر در دقیقه)	$0/193$	$0/266$		
GFR (UP.V) (میلی لیتر در دقیقه)	$0/057$	$0/743$		

* از تست Pearson جهت بررسی همبستگی متغیرها استفاده شد.

بحث

در این مطالعه مشاهده شد که محاسبه GFR بر اساس سیستماتین C نسبت به فرمول‌های مبتنی بر کراتینین، در بیماران سیروتیک از دقت بالاتری برخوردار می‌باشد. هم‌چنین در بررسی همبستگی بین GFR محاسبه شده بر اساس سیستماتین C با سایر متغیرها، در

گروه بیماران سیروتیک هیچ کدام از فاکتورهای سنتتیک و دفعی کبد، همبستگی معنی داری با مقدار GFR نداشت اما در بررسی همبستگی بین اسکور Child و مقدار GFR بر اساس سیستماتین C، ضریب همبستگی $0/199$ به دست آمد ($p = 0/251$). در مطالعات مختلف گزارش شده است که محاسبه GFR بر اساس کراتینین در بیماران سیروزی موجب می‌شود GFR بالاتر از مقدار واقعی محاسبه شود ($8/4$). به هر حال، غلظت سرمی سیستماتین C با افزایش سن افزایش می‌یابد، بنابراین اندازه‌گیری سیستماتین C مخصوصاً در افراد مسن و بیماری‌های مزمن مفید است (۷).

Sherman و همکاران در یک مطالعه مروری در سال ۲۰۰۳ عنوان کردند که محاسبه GFR در بیماران مبتلا به سیروز به روش معمول برپایه کراتینین بسیار غیرقابل اطمینان می‌باشد. آن‌ها عنوان کردند که به دلایلی نظیر کاهش سستز کراتینین در کبد بیماران سیروزی، افزایش ترشح کراتینین در توبول‌های کلیوی و کاهش حجم عضلات اسکلتی در این بیماران، مقدار کراتینین سرم در این بیماران به صورت کاذب کاهش یافته و موجب می‌شود که ارزیابی GFR براساس کراتینین نتواند عملکرد کلیه‌ها را منعکس کند و GFR بیش‌تر از مقدار واقعی محاسبه شود. آن‌ها پیشنهاد کردند که تا زمان پیدا کردن روشی اطمینان بخش تر جهت محاسبه GFR در این بیماران، باید مراقبت شدید از آن‌ها، به دلیل پتانسیل بالای آن‌ها برای رفتن به سمت اختلال عملکرد کلیه‌ها، انجام شود (۱۰). از طرفی تشخیص به موقع اختلال عملکرد کلیه به ویژه در بیماران مبتلا به سیروز کبدی بسیار مهم است. در این مطالعه ما مشاهده کردیم که ارتباط معکوس متوسطی بین امتیاز Child بیماران سیروزی و GFR وجود داشت. یعنی هرچه نمره Child بالاتر می‌رفت (افزایش شدت وخامت بیماری کبد)، میزان GFR در بیماران کاهش می‌یافت.

Ćulafić و همکاران در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۴ به بررسی اهمیت بالینی GFR محاسبه شده براساس کراتینین

و سیستاتین C در ۶۳ بیمار در مراحل مختلف سیروز و ۳۰ فرد سالم شاهد پرداختند. در این مطالعه مشاهده گردید که سطح سیستاتین C سرمی بین بیمارانی که بر اساس تقسیم‌بندی Child-Pugh در مراحل مختلفی از سیروز کبدی قرار داشتند یا امتیاز MELD متفاوتی داشتند، تفاوت معناداری داشت (به ترتیب $p < 0/01$ و $p < 0/001$). در این مطالعه ارتباط بین اندکس مقاومت کلیه و سیستاتین C با امتیاز Child معنی‌دار بوده و تایید‌کننده همراهی بین درجه آسیب‌های کلیه با شدت سیروز بیماران می‌باشد در حالی که در مطالعه ما هرچند ارتباط معکوس متوسطی بین GFR محاسبه شده بر اساس سیستاتین C وجود داشت اما این ارتباط معنادار نبود ($p = 0/251$). تفاوت بین این دو مطالعه می‌تواند ناشی از روش کار متفاوت دو مطالعه باشد چراکه در مطالعه ما از GFR و در مطالعه Culafic و همکاران (۹) از اندکس مقاوت کلیه و سطح سیستاتین C جهت ارزیابی عملکرد کلیه استفاده شده است.

Ustundag و همکاران در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۷، به بررسی ارتباط GFR با سطح سرمی سیستاتین C، اندکس RRI (renal resistive index)، کراتینین سرم و کلیرانس کراتینین در بیماران مبتلا به stage های مختلف سیروز پرداختند. در این مطالعه که ۱۰ بیمار در مرحله جبران شده بدون آسیب و ۱۵ بیمار در مرحله جبران نشده با آسیب new-onset شرکت داشتند با ۲۵ فرد سالم مورد مقایسه قرار گرفتند. در نتایج این مطالعه آمده است که GFR در بیماران سیروتیک، نسبت به گروه شاهد سالم به طور معناداری کم‌تر بوده است ($p > 0/05$). همچنین سیستاتین C سرمی و RRI به طور معناداری در بیماران سیروتیک بیش‌تر از گروه شاهد سالم گزارش شد ($p < 0/05$). بین دو گروه سیروز جبران شده و جبران نشده، تنها دو عامل سیستاتین C سرمی و scintigraphic GFR به طور معناداری متفاوت بود ($p < 0/05$). در بیماران گروه سیروز جبران نشده، scintigraphic GFR ارتباط معناداری با سیستاتین C

داشت ولی رابطه معنی‌داری با کراتینین سرمی و کلیرانس کراتینین نداشت. به علاوه مشخص شد سیستاتین C سرمی در cutoff محاسبه شده 1.01 mg/L به‌طور معنی‌داری بیماران با $\text{GFR} < 70 \text{ ml/min}$ را با حساسیت ۸۰ درصد و ویژگی ۸۰ درصد افتراق می‌دهد. در نهایت این مطالعه بیان می‌کند که سیستاتین C سرمی با GFR در تمامی مراحل نارسایی کبد مرتبط می‌باشد و مزیت تشخیصی معناداری در تعیین GFR های پایین‌تر در بیماران سیروتیک دارد (۱۱). نتایج این مطالعه علاوه بر تایید ارتباط عملکرد کلیه با میزان پیشرفت سیروز بیماران، همانند مطالعه ما نشان می‌دهد که محاسبه GFR براساس سیستاتین C می‌تواند یک روش دقیق‌تر و کارآمدتر در ارزیابی عملکرد کلیه در بیماران مبتلا به سیروز باشد.

Sugihartono و همکاران در سال ۲۰۱۰ به بررسی ارتباط بین GFR محاسبه شده بر اساس سیستاتین C و اندکس کبدی (براساس معیارهای Child McDermott Modification) پرداختند. در این مطالعه که به صورت مقطعی صورت گرفت، مشخص شد که GFR در بیماران مبتلا به سیروز کبدی با نارسایی کبدی خفیف $60/65$ ، با نارسایی متوسط $50/23$ و با نارسایی شدید $16/96$ بود. یک ارتباط معکوس قوی بین GFR و اندکس کبدی براساس score ($p = 0/001$) مشاهده گردید. در نهایت پژوهشگران این مطالعه بیان کردند که GFR در بیماران مبتلا به سیروز با نارسایی کبدی خفیف نسبت به بیماران با نارسایی کبدی متوسط و شدید بالاتر است (۱۲).

در این مطالعه نیز همانند مطالعه ما از سطح سیستاتین C برای محاسبه GFR در بیماران مبتلا به سیروز استفاده شده بود. نتایج این مطالعه با یافته‌های مطالعه ما هم‌سو می‌باشد، هرچند ارتباط معکوس بین GFR و امتیاز Child در مطالعه ما در حد متوسط و غیر معنادار و در مطالعه Sugihartono و همکاران (۱۲) قوی و معنادار بود. تفاوت مشاهده شده می‌تواند ناشی از چند عامل باشد از جمله این که تعداد حجم نمونه در مطالعه Sugihartono و همکاران (۱۲) (۲۵ بیمار) کم‌تر از مطالعه

ما بود، میانگین سنی بیماران آن‌ها حدود ۱۸ سال بیش تر از بیماران شرکت داده شده در مطالعه ما بود و بیماران آن‌ها عمدتاً در مرحله پیشرفته تری از بیماری کبدی قرار داشتند.

Cholongitas و همکاران در سال ۲۰۰۷ در مطالعه‌ای به بررسی مشکلات موجود در ارزیابی GFR در بیماران سیروزی و روش‌های جایگزین موجود پرداختند. آن‌ها عنوان کردند که با وجود این که مقدار کراتینین به طور گسترده‌ای در دسترس است، اما یک نشانگر قابل اعتماد از میزان فیلتراسیون گلوبولی به ویژه در بیماران مبتلا به سیروز نمی‌باشد. کلیرانس نشانگرهای اگزوزن به عنوان استاندارد طلایی ارزیابی GFR در نظر گرفته شده است اما این روش دارای اشکالاتی است به ویژه این که قابلیت به کارگیری آن ضعیف است. چندین فرمول جایگزین مانند Cockcroft-Gault و اصلاح رژیم غذایی در فرمول بیماری کلیوی از جمله رایج‌ترین روش‌ها هستند اما این روش‌ها نیز بر پایه کراتینین سرم می‌باشد. آن‌ها نتیجه‌گیری کردند که با توجه به عدم دقت کراتینین سرم و فرمول‌های مشتق از آن در برآورد میزان فیلتراسیون گلوبولی، مارکرهای سرمی جایگزین، از جمله سیستاتین C و فرمول جدید دیگر مطلوب و مورد نیاز می‌باشد. در این مطالعه نیز از GFR محاسبه شده بر اساس سطح سیستاتین C به عنوان یک روش کارآمد نامبرده شده است (۱۳). همان‌طور که ذکر شد مطالعات گذشته همانند مطالعه ما تایید کننده دقت و کارایی محاسبه

GFR براساس سیستاتین C در ارزیابی عملکرد کلیه در بیماران سیروزی می‌باشد. اما در مورد استفاده مستقیم از آنزیم‌ها و فاکتورهای عملکردی کبد و یا معیارهایی هم چون امتیاز Child در پیش‌بینی اختلال عملکرد کلیه مطالعه مشابهی وجود ندارد و تایید و یا رد این فرضیه نیاز به انجام مطالعات مشابه بیش تر در آینده دارد.

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که GFR محاسبه شده براساس سیستاتین C مخصوصاً در بیماران سیروزی تفاوت معناداری با مقدار GFR محاسبه شده بر اساس رابطه Cockcroft-Gault و یا اندازه گیری آن از رابطه حجم ادرار (میلی لیتر در دقیقه) ضرب در کراتینین ادرار (میلی گرم در دسی لیتر) تقسیم بر کراتینین پلاسما (میلی گرم در دسی لیتر) دارد و بهتر است از این روش برای بررسی عملکرد کلیه بیماران سیروزی استفاده شود. از طرفی در این مطالعه مشخص شد که هیچ کدام از آنزیم‌های کبدی یا فاکتورهای آزمایشگاهی مرتبط با عملکرد کبدی به تنهایی ارتباط معنی‌داری با GFR بیماران ندارد و نمی‌تواند فاکتور پیشگویی کننده مناسبی برای عملکرد کلیه باشد. اما امتیاز Child ارتباط معکوس متوسطی با میزان GFR محاسبه شده برای بیماران داشته و نشان داد که احتمالاً وخامت بیماری سیروز می‌تواند با اختلال بیش تر عملکرد کلیه‌ها ارتباط داشته باشد و بنابراین محاسبه Child می‌تواند در پیش‌بینی و تشخیص زودهنگام اختلال عملکرد کلیوی در این بیماران کمک کننده باشد.

References

1. Møller S, Henriksen JH. Circulatory abnormalities in cirrhosis with focus on neurohumoral aspects. *Semin Nephrol* 1997; 17(6): 505-519.
2. Gerbes AL, Galberg V, Waggershauer T, Holl J, Reiser M. Renal effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhosis: comparison of patients with ascites, with refractory ascites, or without ascites. *Hepatology* 1998; 28(3): 683-688.
3. Bernardi M, Di Marco C, Trevisani F, Fornal L, Andreon P, Cursaro C, et al. Renal sodium retention during upright posture in preascitic cirrhosis. *Gastroenterology* 1993; 105(1): 188-193.
4. Papadakis MA, Arief AI. Unpredictability of clinical evaluation of renal function in cirrhosis: prospective study. *Am J Med* 1987; 82(5): 945-952.

5. Gluhovschi C, Velciov S, Buzas R, Petrica L, Bozdog G, Gadalean F, et al. Is there any difference between the glomerular filtration rate of patients with chronic hepatitis B and C and patients with cirrhosis? *Hepat Mon* 2013; 13(4): e6789.
6. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002; 48(5): 699-707.
7. Tanaka A, Suemaru K, Otsuka T, Ido K, Nishimiya T, Sakai I, et al. Estimation of the initial dose setting of vancomycin therapy with use of cystatin C as a new marker of renal function. *Ther Drug Monit* 2007; 29(2): 261-264.
8. Caregaro L, Menon F, Angeli P, Amodio P, Merkel C, Bortoluzzi A, et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med* 1994;154(2): 201-205.
9. Ćulafić, Đ, Štulić M, Obrenović R, Miletić D, Mijač D, Stojković M, et al. Role of cystatin C and renal resistive index in assessment of renal function in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20(21): 6573-6579.
10. Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(2): 269-278.
11. Ustundag Y, Samsar U, Acikgoz S, Cabuk M, Kiran S, Kulah E, et al. Analysis of glomerular filtration rate, serum cystatin C levels, and renal resistive index values in cirrhosis patients. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45(7): 890-894.
12. Sugihartono T, Nusi IA, Poernomo Boedi S, Kusumobroto HO, Umar K. Glomerular Filtration Rate in Liver Cirrhosis. *Folia Medica Indonesiana* 2010; 46(3): 167-171.
13. Cholongitas E, Shusang V, Marelli L, Nair D, Thomas M, Patch D, et al. Review article: renal function assessment in cirrhosis-difficulties and alternative measurements. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26(7): 969-978.