

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 اتوایمیون 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 زود هنگام 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 سمپاتیکن 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). هر چند 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. هر چند 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 $1\text{ml}/\text{min}/1.73/\text{m}^2/\text{year}$ 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، غیرتهاجمی 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 ترشحي و دفعی کبد، دقیق نمی باشد در این مطالعه به بررسی کارایی سطح سرمی سیستاتین C جهت تعیین

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 شرکت کننده، به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شدند. پس از ناشتایی ۱۲ ساعته، از تمام بیماران شرکت کننده 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 شرکت کننده در مطالعه انجام شد. تمامی آزمایشات در یک آزمایشگاه اندازه‌گیری شدند. محاسبه GFR بیماران به سه روش متفاوت شامل فرمول Cockcroft-Gault، فرمول $(Ucr * Uvol) / Per$ 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 اسکوئر و در صورت نیاز از تست دقیق فیشر استفاده شد. برای متغیرهای کمی ابتدا آزمون کولموگروف-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

میزان GFR در بیماران سیروزی و هم‌چنین به بررسی ارتباط بین عملکرد سنتتیک و دفعی کبد با میزان فیلتراسیون گلوبولینی 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:

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

$$N = 33.37$$

در گروه بیماران: $M_1 = 1.09$

$$S_1 = 0.42$$

در گروه شاهد: $M_2 = 0.88$

$$S_2 = 0.12$$

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 مراجعه کننده 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 (هایپرنتشن، دیابت ملیتوس)، شوک، سپسیس، مصرف داروهای نفروتوکسیک و یا بتابلوکرها، انسداد در مجاری ادراری، وجود بیماری کلیوی در

وجود نداشت ($p=0/693$). در مورد سطح FBS، TG 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	سطح	گروه سیروز		خصوصیت
		گروه کنترل N=35	گروه سیروز N=35	
		انحراف معیار	انحراف معیار	سن (سال)
	0/052	40/5 ± 13/86	38/25 ± 14/14	وزن (کیلوگرم)
	0/675	68/25 ± 11/52	67/14 ± 10/57	کراتینین (میلی گرم در دسی لیتر)
	0/001	1/04 ± 0/14	0/9 ± 0/14	AST (واحد در لیتر)
	0/001	20/45 ± 5/67	18/45 ± 5/97	ALT (واحد در لیتر)
	0/001	20/8 ± 11/77	17/02 ± 8/99	ALP (واحد در لیتر)
	0/001	222/46 ± 61/55	239/9 ± 155/5	BILL T (میلی گرم در دسی لیتر)
	0/092	1/04 ± 0/14	2/99 ± 6/71	BILL D (میلی گرم در دسی لیتر)
	0/074	0/18 ± 0/07	0/36 ± 0/33	آلبومین الکترفورز
	<0/001	4/19 ± 0/41	3/46 ± 0/66	گاما الکترفورز
	<0/001	1/2 ± 0/35	2/18 ± 0/83	آلفا ۱ الکترفورز
	0/693	0/13 ± 0/05	0/14 ± 0/06	آلفا ۲ الکترفورز
	<0/001	0/83 ± 0/1	0/54 ± 0/11	بتا الکترفورز
	<0/001	1/02 ± 0/12	0/85 ± 0/21	FBS (میلی گرم در دسی لیتر)
	0/295	95/05 ± 11/27	92/57 ± 11/22	CHOL (میلی گرم در دسی لیتر)
	0/004	186/69 ± 25/33	149/86 ± 61/8	TG (میلی گرم در دسی لیتر)
	0/156	133/2 ± 55/88	100/34 ± 112/36	LDL (میلی گرم در دسی لیتر)
	<0/001	119/6 ± 35/14	83/25 ± 44/95	HDL (میلی گرم در دسی لیتر)
	0/113	45/48 ± 8/88	39/48 ± 20/28	PT (ثانیه)
	<0/001	12/37 ± 1/89	15/86 ± 3/35	PTT (ثانیه)
	0/1	32/22 ± 6/02	35/22 ± 9/19	INR
	<0/001	1/04 ± 0/11	1/6 ± 0/36	حجم ادرار (میلی لیتر در ۲۴ ساعت)
	0/21	1091/4 ± 661/85	1423/7 ± 692/5	کراتینین ادرار (میلی گرم در دسی لیتر)
	0/197	1/16 ± 0/09	0/99 ± 0/05	GFR (CG) (میلی لیتر در دقیقه)
	0/007	83/89 ± 18/85	98/91 ± 25/65	GFR (UP.V) (میلی لیتر در دقیقه)
	0/822	76/59 ± 35/86	78/52 ± 35/24	سطح سیستاتین C (میلی گرم در لیتر)
	0/001	0/91 ± 0/15	1/12 ± 0/33	GFR بر اساس سیستاتین C (میلی لیتر در دقیقه)
	0/001	90/07 ± 18/67	73/02 ± 22/33	

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

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، بودکیاری، ویلسون، سیروز صفاوی 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 ($p=0/001$ 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 الکترفورز 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

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 ۰/۱۹۹ به دست آمد ($p=0/251$). در مطالعات مختلف گزارش شده است که محاسبه GFR بر اساس کراتینین در بیماران سیروزی موجب می شود GFR بالاتر از مقدار واقعی محاسبه شود (۸،۴). به هر حال، غلظت سرمی سیستماتین C با افزایش سن افزایش می یابد، بنابراین اندازه گیری سیستماتین C مخصوصاً در افراد مسن و بیماری های 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 غیر قابل اطمینان می باشد. آن ها عنوان کردند که به دلایلی نظیر کاهش سنتز کراتینین در کبد بیماران سیروزی، افزایش ترشح کراتینین در توبول های کلیوی و کاهش حجم عضلات اسکلتی در این بیماران، مقدار کراتینین سرم در این بیماران به صورت کاذب کاهش یافته و موجب می شود که ارزیابی GFR براساس کراتینین نتواند عملکرد کلیه ها را منعکس کند و GFR بیش تر از مقدار واقعی محاسبه شود. آن ها پیشنهاد کردند که تا زمان پیدا کردن روشی اطمینان بخش تر جهت محاسبه GFR در این بیماران، باید مراقبت شدید از آن ها، به دلیل پتانسیل بالای آن ها برای رفتن به سمت اختلال عملکرد کلیه ها، 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 می رفت (افزایش شدت و خامت بیماری کبد)، میزان GFR در بیماران کاهش می یافت.

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

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 $6/14 \pm 2/35$ به دست آمد. بررسی همبستگی بین اسکور Child و مقدار GFR براساس سیستماتین C با استفاده از آزمون آماری Pearson، ضریب همبستگی ۰/۱۹۹ 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 معنی داری	سطح	ضریب همبستگی معنی داری	سطح
سن (سال)	۰/۲۲۵	۰/۱۹۵	۰/۵۳۳	۰/۰۰۱
وزن (کیلوگرم)	۰/۰۱۴	۰/۹۳۸	۰/۲۲۹	۰/۱۸۵
AST (واحد در لیتر)	-۰/۱۳۶	۰/۴۳۵	۰/۰۰۳	۰/۹۸۸
ALT (واحد در لیتر)	-۰/۱۰۳	۰/۵۵۷	-۰/۰۰۳	۰/۹۸۵
ALP (واحد در لیتر)	-۰/۲۸۳	۰/۰۹۹	-۰/۱۲۲	۰/۴۸۵
BILL D (میلی گرم در دسی لیتر)	-۰/۲۸۵	۰/۰۹۷	-۰/۲۰۸	۰/۲۳
آلبومین الکروفوروز	-۰/۱۵۶	۰/۳۷۱	۰/۱۳۵	۰/۴۴۱
گاما الکروفوروز	۰/۰۶۴	۰/۷۱۳	-۰/۰۰۳	۰/۸۶۳
آلفا ۱ الکروفوروز	-۰/۱۷۵	۰/۳۱۶	-۰/۱۱۱	۰/۵۲۸
آلفا ۲ الکروفوروز	۰/۲۴۶	۰/۱۵۵	-۰/۰۵۸	۰/۴۴۱
بتا الکروفوروز	۰/۰۴۹	۰/۷۸۲	۰/۰۲۶	۰/۸۸۳
FBS (میلی گرم در دسی لیتر)	۰/۲۴۱	۰/۱۶۳	-۰/۰۰۹	۰/۵۵۹
CHOL (میلی گرم در دسی لیتر)	۰/۲۰۸	۰/۲۳۳	۰/۰۲۱	۰/۹۰۶
TG (میلی گرم در دسی لیتر)	-۰/۰۴۶	۰/۷۹۵	-۰/۰۷۸	۰/۶۵۷
LDL (میلی گرم در دسی لیتر)	۰/۱۹۸	۰/۲۵۳	۰/۰۱۹	۰/۹۱۴
HDL (میلی گرم در دسی لیتر)	۰/۲۴۸	۰/۱۵۱	۰/۰۳۳	۰/۸۵۳
PT (ثانیه)	-۰/۰۹۳	۰/۵۹۶	۰/۱۱۹	۰/۴۹۶
PTT (ثانیه)	-۰/۲۲۶	۰/۱۹۳	۰/۱۲۲	۰/۴۸۶
INR	-۰/۰۱۳	۰/۴۵۶	۰/۰۶۵	۰/۰۰۹
حجم ادرار (میلی لیتر در ۲۴ ساعت)	-۰/۱۳۱	۰/۴۵۳	-۰/۲۵۱	۰/۱۴۵
کراتینین ادرار (میلی گرم در دسی لیتر)	-0/01	0/954	0/026	0/881
GFR (CG) (میلی لیتر در دقیقه)	0/193	0/266	0/239	0/167
GFR (UP.V) (میلی لیتر در دقیقه)	0/057	0/743	0/103	0/556

* از تست Pearson جهت بررسی همبستگی متغیرها استفاده شد.

بحث

در این مطالعه مشاهده شد که محاسبه GFR بر اساس سیستماتین C نسبت به فرمول های مبتنی بر کراتینین، در بیماران سیروتیک از دقت بالاتری برخوردار می باشد. هم چنین در بررسی همبستگی بین GFR محاسبه شده بر اساس سیستماتین C با سایر متغیرها، در

داشت ولی رابطه معنی داری با کراتینین سرمی و کلیرانس کراتینین نداشت. به علاوه مشخص شد سیستاتین C سرمی در cutoff محاسبه شده 1.01 mg/L به طور معنی داری بیماران با $\text{GFR} < 70 \text{ ml/min}$ را با حساسیت ۸۰ درصد و ویژگی ۸۰ درصد افتراق می دهد. در نهایت این مطالعه بیان می کند که سیستاتین C سرمی با GFR در تمامی مراحل نارسایی کبد مرتبط می باشد و مزیت تشخیصی معناداری در تعیین GFR های پایین تر در بیماران سیروتیک دارد (۱۱). نتایج این مطالعه علاوه بر تایید ارتباط عملکرد کلیه با میزان پیشرفت سیروز بیماران، همانند مطالعه ما نشان می دهد که محاسبه GFR براساس سیستاتین C می تواند یک روش دقیق تر 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 یافته های مطالعه ما هم سو می باشد، 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 می تواند ناشی از چند عامل باشد از جمله این که تعداد حجم نمونه در مطالعه Sugihartono و همکاران (۱۲) (۲۵ بیمار) کم تر از مطالعه

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 تقسیم بندی 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 معنی دار بوده و تایید کننده همراهی بین درجه آسیب های کلیه با شدت سیروز بیماران می باشد 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 می تواند ناشی از روش کار متفاوت دو مطالعه باشد چرا که در مطالعه ما از GFR و در مطالعه Culafic و همکاران (۹) از اندکس مقاومت کلیه و سطح سیستاتین C جهت ارزیابی عملکرد کلیه استفاده شده است.

Ustundag و همکاران در مطالعه ای 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 آسیت و ۱۵ بیمار در مرحله جبران نشده با آسیت 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 کم تر بوده است ($p > 0.05$). هم چنین سیستاتین C سرمی و RRI به طور معناداری در بیماران سیروتیک بیش تر 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

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

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که GFR محاسبه شده براساس سیتاتین C مخصوصاً در بیماران سیروزی تفاوت معناداری با مقدار GFR محاسبه شده بر اساس رابطه Cockcroft-Gault و یا اندازه‌گیری آن از رابطه حجم ادرار (میلی‌لیتر در دقیقه) ضرب در کراتینین ادرار (میلی‌گرم در دسی‌لیتر) تقسیم بر کراتینین پلاسما (میلی‌گرم در دسی‌لیتر) دارد و بهتر است از این روش برای بررسی عملکرد کلیه بیماران سیروزی استفاده شود. از طرفی در این مطالعه مشخص شد که هیچ‌کدام از آنزیم‌های کبدی یا فاکتورهای آزمایشگاهی مرتبط با عملکرد کبدی به تنهایی ارتباط معنی‌داری با GFR بیماران ندارد و نمی‌تواند فاکتور پیشگویی‌کننده 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 بیش‌تر عملکرد کلیه‌ها ارتباط داشته باشد و بنابراین محاسبه Child می‌تواند در پیش‌بینی و تشخیص زودهنگام اختلال عملکرد کلیوی در این بیماران کمک‌کننده باشد.

ما بود، میانگین سنی بیماران آن‌ها حدود ۱۸ سال بیش‌تر از بیماران شرکت داده شده در مطالعه ما بود و بیماران آن‌ها عمدتاً در مرحله پیشرفته‌تری 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 سیتاتین C و فرمول جدید دیگر مطلوب و مورد نیاز می‌باشد. در این مطالعه نیز از GFR محاسبه شده بر اساس سطح سیتاتین C به عنوان یک روش کارآمد نامبرده شده است (۱۳). همان‌طور که ذکر شد مطالعات گذشته همانند مطالعه ما تاییدکننده دقت و کارایی محاسبه

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, Wagnershauser 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. Čulafić, 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.