

بررسی سطوح پلاسمایی محصولات تخریب فیبرینوژن (FDP) و D-dimer در بیماران سیروتیک با و بدون آسیت و ارتباط آن‌ها با MELD-score

دکتر رامین بهروزیان^۱، دکتر اباذر رستم پور^۲، دکتر حمیدرضا خلخالی^۳، دکتر کامران شاطری^۴

تاریخ دریافت: 1391/07/25 تاریخ پذیرش: 1391/09/29

چکیده

پیش زمینه و هدف: سیروز کبدی به علت کاهش تولید فاکتورها و مهارکننده‌های انعقادی و کاهش کلیرانس فاکتورهای فعال شده و اختلال عملکرد پلاکت‌ها با اختلالات انعقادی همراه است. به نظر می‌رسد که آسیت در ایجاد حالت فیبرینولیز و افزایش ریسک خون‌ریزی نقش مهمی داشته باشد. ما در این مطالعه به بررسی نقش آسیت در ایجاد حالت هیپرفیبرینولیز و نیز رابطه MELD-score با حالت هیپرفیبرینولیز در بیماران سیروزی پرداختیم.

مواد و روش کار: ۸۲ بیمار مبتلا به سیروز کبدی از خرداد ۱۳۹۰ تا شهریور ۱۳۹۱ مورد مطالعه قرار گرفتند. بیماران به دو گروه دارای آسیت و بدون آسیت تقسیم شدند و سطح پلاسمایی محصولات تخریب فیبرینوژن (FDP) و D-dimer آن‌ها به عنوان دو شاخص فیبرینولیز مورد سنجش قرار گرفت. برای تمام بیماران MELD-score محاسبه گردید و اطلاعات جمع‌آوری شده به منظور بررسی ارتباط آسیت و MELD-score با حالت هیپرفیبرینولیز تحت آنالیز آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: ۴۷/۶ درصد بیماران مرد و ۵۲/۴ درصد بیماران زن بودند. میانگین سنی بیماران $51 \pm 17/5$ سال بود از کل بیماران مورد مطالعه ۵۲ نفر (۶۳/۴٪) آسیت داشتند. سطح پلاسمایی FDP در ۴۶ نفر (۸۸/۵٪) و سطح پلاسمایی D-dimer در ۴۵ نفر (۸۶/۵٪) از کسانی که آسیت داشته‌اند بالاتر از نرمال بود. درحالی‌که سطح پلاسمایی FDP تنها در شش نفر (۲۰٪) و سطح پلاسمایی D-dimer تنها در چهار نفر (۱۳/۳٪) از کسانی که فاقد آسیت بودند بالاتر از نرمال بود. و نیز میانگین سطح پلاسمایی FDP و D-dimer در بیماران سیروتیک با آسیت به صورت معنی‌داری از میانگین سطح پلاسمایی این مواد در بیماران سیروتیک بدون آسیت بالاتر بود ($P < 0/001$).

بحث و نتیجه‌گیری: مایع آسیت نقش اصلی را در ایجاد حالت هیپرفیبرینولیتیک در بیماران سیروتیک ایفا می‌کند.

کلید واژه‌ها: سیروز، آسیت، MELD، D-dimer، FDP

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و سوم، شماره هفتم، ص ۷۳۵-۷۳۱، ویژه‌نامه اسفند ۱۳۹۱

آدرس مکاتبه: دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، تلفن: ۰۹۱۴۱۴۱۰۰۵۵

Email: rbehroozian@gmail.com

مقدمه

مهارکننده‌های آن‌ها نقش مهمی در هموستاز ایفا می‌کند (۳). آنتی‌ترومبوتیک‌ها مانع تشکیل لخته می‌شوند و پروتئین‌های فیبرینولیتیک منجر به تجزیه فیبرین و لخته می‌شوند بسیاری از بیماران سیروتیک در وضعیت تشدید فیبرینولیز قرار دارند (۴). کمبود فاکتورهای انعقادی، دیس فیبرینوژمی و اختلال عملکرد پلاکتی و ترومبوستیوپی و افزایش فیبرینولیز در بیماران کبدی اغلب با تمایل به خون‌ریزی تظاهر می‌کند (۷-۵).

سیروز نتیجه نهایی و عمدتاً برگشت ناپذیر یک سری از عوامل التهابی، سمی، متابولیک و احتقانی است که با اختلال در ساختار طبیعی لوبول کبد بستر عروقی را بهم ریخته و منجر به افزایش فشار در ورید پورت و شانت داخل کبدی و به دنبال آن تولید آسیت می‌شود (۲،۱). کبد با سنتز اکثر فاکتورهای انعقادی و مهارکننده‌های انعقادی، پروتئین‌های فیبرینولیتیک و

^۱ دانشیار فوق تخصص گوارش، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

^۲ متخصص داخلی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

^۳ استادیار آمار، حیاتی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

^۴ استادیار فوق تخصص گوارش، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

آسیت حداقل در ۵۰ درصد بیماران که ۱۰ سال از تشخیص سیروز آن‌ها می‌گذرد اتفاق می‌افتد و حدود ۷۵ درصد بیماران با آسیت تظاهر می‌کنند (۸). از طرف دیگر در بیماران که آسیت دارند و شانت وریدی صفاقی (le-veen) برای آن‌ها تعبیه شده کوآگولوپاتی یک عارضه شناخته شده می‌باشد (۹، ۱۰). این شانت‌ها یک راه برای ورود مجدد مایع آسیت به داخل فضای داخل رگی می‌باشند که منجر به اختلالات آزمایشگاهی و فیبرینولیز القا شده شدید می‌گردد (۱۱). اگر محیط آسیت به عنوان محلی برای شروع فیبرینولیز تلقی شود پس آسیت می‌تواند در تشدید فیبرینولیز و تمایل به خون‌ریزی در بیماران سیروزی نقش داشته باشد (۱۲، ۱۳). سطوح پلاسمایی D-Dimer و FDP^۱ به عنوان یک مارکر دقیق جهت تخمین فعالیت فیبرینولیتیک محسوب می‌شود وجود غلظت بالای D-Dimer پلاسما در بیماران سیروتیک دچار آسیت منجر به مطرح شدن نقش آسیت به عنوان یک عامل در ایجاد وضعیت هیپرفیبرینولیز شده است این یافته در مطالعاتی مثل مطالعه Diab و Agarwal تایید شده است (۱۳، ۱۴). با توجه به مورتالیتی و موربیدیتی بالای سیروز و اهمیت فیبرینولیز به نظر می‌رسد انجام این طرح در جهت پی بردن به نقش آسیت در ایجاد حالت هیپرفیبرینولیز (که با سنجش FDP و D-Dimer ارزیابی می‌شود) و نیز ارتباط آن با MELD در بیماران مفید باشد.

مواد و روش کار

از خرداد سال ۱۳۹۰ تا مرداد سال ۱۳۹۱، کلیه بیماران سیروتیک بستری در بیمارستان امام خمینی ارومیه که سیروز کبدی در آن‌ها توسط بیوپسی و یا با در نظر گرفتن علائم بالینی و آزمایشگاهی و سونوگرافی تائید شده و معیارهای خروج را نداشتند و رضایت خود را جهت شرکت در مطالعه اعلام کرده بودند، وارد مطالعه شدند. در این مطالعه که از نوع توصیفی - تحلیلی می‌باشد ۸۲ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. شرکت کنندگان به دودسته بیماران سیروتیک با آسیت و بیماران سیروتیک بدون آسیت تقسیم شدند امتیاز MELD- score برای تمام بیماران محاسبه گردید و شمارش سلول‌های خونی، PT (prothrombin time) و INR و Creatinine و Bilirubin و سطح پلاسمایی D-dimer و FDP، اندازه‌گیری شد. برای اندازه‌گیری D-dimer از روش Immunometric colorimetric و کیت Nycocard محصول شرکت Axis-shelid نروژ با حداکثر نرمال (Up to 0.3 mg/lit) استفاده گردید و برای اندازه‌گیری FDP از روش Latex agglutination و کیت FDP محصول شرکت استاگوفرانسه با حداکثر نرمال (Up to 0.2 mg/lit) استفاده

¹ Fibrinogendegradation products

شد. تمام اطلاعات در چک لیست مخصوص ثبت شد و به منظور بررسی رابطه بین وجود یا عدم وجود آسیت و سطح پلاسمایی FDP و D-Dimer در این دو گروه و نیز ارتباط بین سطح این مواد و MELD- Score تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS بر روی داده‌ها انجام شد. داده‌ها با آزمون‌های تی مستقل‌ریال تی، خی دو و ضرایب همبستگی بین شاخص‌ها آنالیز شدند.

معیارهای خروج از پژوهش:

- ۱- وجود پریتونیت باکتریال خودبخودی در بیمار ۲- وجود عفونت باکتریال خونی
- ۳- آسیت بدخیم ۴- وجود نارسایی قلبی و کلیوی
- ۵- آسیت شیلوس ۶- هر بیماری حاد در ۲ هفته اخیر
- ۷- وقوع خون‌ریزی گوارشی در ۲۲ ساعت اخیر ۸- حوادث تروما یا آمبولیک در دو هفته اخیر
- ۹- وجود سندرم نفروتیک

یافته‌ها

در این تحقیق ۸۲ بیمار مبتلا به سیروز کبدی واجد شرایط مورد مطالعه قرار گرفتند که از این تعداد ۳۹ نفر (۴۷/۶٪) مرد و ۴۳ نفر (۵۲/۴٪) زن بودند. میانگین سنی ۵۱±۱۷/۵ سال و جوان‌ترین فرد ۱۶ سال و مسن‌ترین فرد ۸۵ سال سن داشت. از بیماران مورد مطالعه ۵۲ نفر (۶۳/۴٪) آسیت داشتند و ۳۰ نفر (۳۶/۶٪) آسیت نداشتند.

از ۵۲ نفری که آسیت داشتند ۲۷ نفر (۵۱/۹٪) مرد و ۲۵ نفر (۴۸/۱٪) زن بودند و از ۳۰ نفری که آسیت نداشتند ۱۲ نفر (۴۰٪) مرد و ۱۸ نفر (۶۰٪) زن بودند که از نظر آماری توزیع جنسی بین دو گروه یکسان بود و اختلاف معنی‌داری باهم نداشت (p=۰/۲۹۸).

با توجه به این که میانگین و انحراف معیار سنی بیماران که آسیت داشتند ۵۵/۷±۱۶/۹ سال و بیماران که آسیت نداشتند ۴۲/۸±۱۵/۷ سال می‌باشد میانگین سنی دو گروه اختلاف معنی‌داری باهم ندارند (P=0. 645).

مقدار متوسط FDP در گروهی که آسیت داشتند 0.7±0.51mg/lit می‌باشد که از مقدار نرمال (0.2mg/lit) به‌طور معنی‌داری بالاتر است (P < 0/001). مقدار متوسط D-dimer در گروهی که آسیت داشتند 1.1±0.86mg/lit می‌باشد که از مقدار نرمال (0.3mg/lit) به‌طور معنی‌داری بالاتر است (P < 0/001).

مقدار متوسط FDP در گروهی که آسیت نداشتند 0.17±0.12mg/lit می‌باشد که از مقدار نرمال (0.2mg/lit) پایین‌تر است. مقدار متوسط D-dimer در گروهی که آسیت نداشتند 0.22±0.15mg/lit می‌باشد که از مقدار نرمال (0.3mg/lit) پایین‌تر است.

میانگین سطح پلاسمائی D-dimer در بیماران سیروتیک با آسیت به صورت معنی‌داری از میانگین آن در بیماران سیروتیک بدون آسیت بالاتر است (جدول ۱)

میانگین عدد MELD-score در بیماران سیروتیک با آسیت ۱۴/۷۹ با انحراف معیار ۵/۲۷ و در بیماران بدون آسیت ۱۰/۸ با انحراف معیار ۳/۲۶ می‌باشد میانگین دو گروه باهم مقایسه گردید که با عدد t برابر ۳/۷۴ و درجه آزادی ۸۰ و $P < 0.001$ این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد بنابراین میانگین عدد MELD-score در بیماران سیروتیک با آسیت به صورت معنی‌داری از میانگین آن در بیماران سیروتیک بدون آسیت بالاتر است.

تعداد بیماران دارای FDP بالاتر از نرمال در گروه دارای آسیت ۴۶ نفر (۸۸/۵٪) و در گروه بدون آسیت شش نفر (۲۰٪) بودند ($P < 0.001$) و تعداد بیماران دارای D-dimer بالاتر از نرمال در گروه دارای آسیت ۴۵ نفر (۸۶/۵٪) و در گروه بدون آسیت چهار نفر (۱۳/۳٪) بودند ($P < 0.001$). میانگین سطح پلاسمائی D-dimer در بیماران سیروتیک با آسیت $0.22 \pm 0.15 \text{ mg/lit}$ و در بیماران بدون آسیت $1.1 \pm 0.86 \text{ mg/lit}$ می‌باشد.

به منظور مقایسه میانگین دو گروه از آزمون تی مستقل استفاده گردید که با عدد t برابر ۵/۵۴ و درجه آزادی ۸۰ و $P < 0.001$ این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد بنابراین

جدول شماره (۱): مقایسه میانگین سطح پلاسمائی D-dimer و FDP و عدد MELD-score در بیماران سیروتیک با و بدون آسیت

p. value	انحراف معیار	میانگین	تعداد	آسیت	
	۰/۵۱	۰/۷	۵۲	دارد	
< ۰/۰۰۱	۰/۱۲	۰/۱۷	۳۰	ندارد	FDP
	۰/۸۶	۱/۱	۵۲	دارد	
< ۰/۰۰۱	۰/۱۵	۰/۲۲	۳۰	ندارد	D-dimer
	۵/۲۷	۱۴/۷۹	۵۲	دارد	
< ۰/۰۰۱	۳/۲۶	۱۰/۸	۳۰	ندارد	MELD score

نتایج نشان می‌دهد که در بیماران سیروتیک با آسیت شدت همبستگی بین D-dimer با MELD-score برابر با $r=0.003$ و $p=0.983$ می‌باشد که از نظر آماری این ارتباط معنی‌دار نمی‌باشد (جدول ۲) بنابراین بین افزایش D-dimer و عدد MELD-score در این گروه ارتباط معنی‌دار وجود ندارد. در حالی که در بیماران سیروتیک بدون آسیت شدت همبستگی بین D-dimer با MELD-score برابر با $r=0.530$ و $P=0.003$ می‌باشد که از نظر آماری این ارتباط معنی‌دار می‌باشد (جدول ۲) بنابراین بین افزایش D-dimer و عدد MELD-score در این گروه ارتباط معنی‌دار وجود دارد.

همچنین نتایج نشان داد که در بیماران سیروتیک با آسیت، شدت همبستگی بین FDP با MELD-score برابر با $r=0.001$ و $P=0.993$ می‌باشد که از نظر آماری این ارتباط معنی‌دار نمی‌باشد (جدول ۲) بنابراین بین افزایش FDP و عدد MELD-score در این گروه ارتباط معنی‌دار وجود ندارد. در حالی که در بیماران سیروتیک بدون آسیت شدت همبستگی بین FDP با MELD-score برابر با $r=0.504$ و $P=0.005$ می‌باشد که از نظر آماری این ارتباط معنی‌دار می‌باشد (جدول ۲) بنابراین بین افزایش FDP و عدد MELD-score در این گروه ارتباط معنی‌دار وجود دارد.

جدول شماره (۲): ارتباط بین سطح پلاسمائی D-dimer و FDP با MELD-score در بیماران با و بدون آسیت

	MELD-score	
	With asites	Without ascites
FDP	Pearson correlation=0.001 Significance=0.993	Pearson correlation=0.504 Significance=0.005
D-dimer	Pearson correlation=0.003 Significance=0.983	Pearson correlation=0.530 Significance=0.003

بحث و نتیجه گیری

مطالعات متعددی جهت بررسی نقش آسیت و سطح پروتئین‌های انعقادی در بیماران سیروزی انجام شده است. هیپرفیبرینولیز به عنوان یک عامل مهم تمایل به خونریزی در بیماران سیروزی مطرح است. سطوح پلاسمایی D-Dimer و FDP به عنوان یک مارکر دقیق جهت تخمین فعالیت فیبرینولیتیک محسوب می‌شود وجود غلظت بالای D-Dimer پلاسمای در بیماران سیروتیک دچار آسیت، منجر به مطرح شدن نقش آسیت به عنوان یک عامل در ایجاد وضعیت هیپرفیبرینولیز شده است این یافته در مطالعاتی مثل مطالعه Agarwal و Diab تایید شده است (۱۴،۱۳). در برخی مطالعات از قبیل مطالعه GURSOY و همکاران فاکتورهای موثر در پروسه انعقاد و فیبرینولیز در بیماران سیروتیک در گروه های سه گانه Child A,B,C بررسی شده و ارتباط بین شدت بیماری کبدی با افزایش سطح پلاسمایی FDP, D-dimer به خوبی نشان داده شده است (۱۴، ۱۵). ولی از آنجائی که سیستم نمره دهی MELD- score نسبت به تقسیم بندی child-pugh به دلیل لحاظ نمودن عملکرد کلیه در ارزیابی بیماران سیروتیک بیشتر مورد توجه می‌باشد لذا ما در این مطالعه ارتباط بین سطح پلاسمایی FDP و D-dimer را با شدت بیماری کبدی براساس MELD- score در دو گروه به تفکیک وجود یا عدم وجود آسیت بررسی کردیم تا نقش آسیت و MELD- score را در ایجاد هیپرفیبرینولیز مشخص بکنیم. نتایج نشان داد که سطح پلاسمایی FDP و D-dimer به صورت معنی‌داری در بیماران با بیانگر آسیت که فعالیت فیبرینولیتیک در بیماران سیروز کبدی که آسیت دارند بیشتر از بیمارانی است که آسیت ندارند. لذا خطر خونریزی از جمله خونریزی مخاطی-گوارشی و نیز خونریزی ناشی از پروسیجرهای تشخیصی و درمانی در این‌ها بالاتر می‌باشد و آسیت در ایجاد حالت هیپرفیبرینولیز نقش مهمی را ایفا می‌کند. در مطالعه Agarvals نیز نتایج مشابهی بدست آمده از آنجائی که مایع داخل صفاقی از راه توراسیک داکت به عنوان شانت

صفاقی - وریدی طبیعی با جریان خون سیستمیک ارتباط دارد لذا مایع آسیت به عنوان منشاء حالت فیبرینولیتیک معرفی شده است. همچنین نتایج نشان داد که در بیماران سیروزی که آسیت داشتند ضریب همبستگی بین سطح پلاسمایی D-dimer, FDP با MELD- score از نظر آماری معنی‌دار نیست (۰/۰۰۱). و (Pearson correlation=۰/۰۰۳) در حالی که در بیماران سیروتیک بدون آسیت همبستگی بین سطح پلاسمایی D-dimer, FDP با MELD- score نسبتاً قوی می‌باشد (۰/۵۰۴) و (Pearson correlation=۰/۵۳۰).

لذا می‌توان نتیجه گرفت که در غیاب آسیت افزایش MELD- score با افزایش سطح پلاسمایی D-dimer, FDP متناسب است و این دو با هم ارتباط مستقیم و نسبتاً قوی دارند و لذا افزایش MELD- score با فیبرینولیز و احتمال ریسک خونریزی نیز ارتباط دارد و می‌توان از عدد MELD- score به عنوان شاخصی برای پیشگویی ریسک خونریزی صرفاً در بیمارانی که آسیت ندارند استفاده کرد. برعکس در بیمارانی که آسیت دارند ارتباطی بین عدد MELD- score با FDP و D-dimer وجود ندارد و وجود آسیت عامل قوی‌تری نسبت به افزایش عدد MELD- score می‌باشد طوری که در حضور آسیت نقش عدد MELD- score در پیشگویی ریسک خونریزی ضعیف می‌شود.

نهایتاً با توجه به اینکه آسیت نقش اساسی در پیش آگهی بیماران سیروتیک از طریق فیبرینولیز بازی می‌کند ولی در MELD- score لحاظ نشده است باید در تحقیقات بعدی راهی برای Modified کردن MELD- score باز کرد که آسیت به عنوان یک عامل پیشگویی کننده نقش داشته باشد.

تشکر و قدردانی

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه که هزینه انجام طرح را تقبل نموده است تشکر و قدردانی نمائیم.

References:

1. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL. Harrison's principles of internal medicine. 18th Ed. Mc Grow Hill 2011. P. 2592-8.
2. Andreoli TE, Carpenter CJ. Cecil essentials of medicine. 7th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. P. 454.
3. Broohy MT, Fiorel, Deykin D, Zakim Boyer TD, Hepatology: a textbook of liver disease. 3rd Ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996. P. 691-719 .
4. Violi F, Ferro D, Basili S. Hyper fibrinolysis increases the risk of gastro-intestinal hemorrhage in patients with advanced cirrhosis. Hepatology 1992; 15: 672-67.

5. Rak K. Thrombosis promoting changes in chronic liver diseases. *Folia Haematol* 1988; 114(3): 333-9.
6. Vigano S, Mannuccio P, D'Angelo A. The significance of protein C antigen in acute and chronic biliary disease. *AJCP* 1985; 84(4): 454-8.
7. Takahashi H, Tatewaki W, Wada K. Fibrinolysis and in liver diseases fibrinogenolysis. *Am J Hematol* 1990; 34: 241-5.
8. Warrel WA, Cox TW, Firt JD. Oxford textbook of medicine. 4th Ed. Oxford: Oxford Press; 2003. P. 733.
9. Khalil A, Mohamed H, Eman M. Intractable ascites due to advanced bilharzial hepatosplenomegaly and management with the double valve peritoneovenous (Denever) shunt. *Zagazig Univ Med J* 1999; 5: 150-15.
10. El-Garem H, Salah A, El-Hilaly G. Coagulopathy in refractory ascetic cirrhotic exposed to Denever peritoneo-venous shunting. *Arab J Gastro* 2004; 5 (2): 118-12.
11. Scott-Coomber DM, Whawell SA, Vipond MN. Fibrinolytic activity of ascites caused by Alcoholic cirrhosis and peritoneal malignancy. *Gut* 1993; 34: 1120-2.
12. Agarwal S, Joyner KA, Swaim MW. Ascites fluid as a possible origin for hyper fibrinolysis in advanced liver disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (11): 3218-24.
13. SwatiAgarwal, Kelly A, Joyner Jr. Ascites fluid as possible origin for hyper fibrinolysis in advanced liver disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3218-24.
14. Diab SM, Fathy EM, Soliman HH. Hyper fibrinolysis in Advanced Liver Disease: Does Ascites Have a Role? *Arab J Gastro* 2005; 6(2): 124-30.
15. Sebnem G, Mevlut B, Edip T. Importance of anticoagulant proteins in chronic liver diseases. *Turk J Gastroenterol* 2005; 16(3); 129-33.