

نقش الاستوگرافی کبد به عنوان یک تست غیرتهاجمی در پیش بینی واریس مری در بیماران سیروزی در اهواز

اسکندر حاجیانی^۱، اباذر پارسی^۲، سید سعید سیدیان^۳، محمود لطیفی^۳،
نغمه حبیبی کوتنایی^۴، محمد جواد رضایی^{۴*}

چکیده

زمینه و هدف: واریس مری عمدتاً به علت فشارخون پورت ایجاد می‌شود و یکی از عوارض بیماری‌های مزمن کبد است. در این مطالعه، ما ارتباط تشخیصی بین سفتی کبد و طحال اندازه‌گیری شده با الاستوگرافی و همراهی آنها با واریس مری در بیماران سیروزی را بررسی کردیم.

روش بررسی: ۱۲۵ بیمار سیروز کبد از شهریور ۹۶ تا مرداد ۹۸ مورد مطالعه قرار گرفتند. بیماران به دو گروه با و بدون واریس مری تقسیم و تمام آنان برای ارزیابی از نظر شدت واریس مری، آندوسکوپی فوقانی دستگاه گوارش شدند. برای همه بیماران سفتی کبد توسط الاستوگرافی کبد مورد سنجش قرار گرفت.

یافته‌ها: ارتباط اسپاراتات آمینوترانسفراز (AST)، آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، پلاکت (PLT) و نسبت اسپاراتات آمینوترانسفراز به پلاکت (APRI) بین دو گروه با و بدون واریس مری معنا دار نبود ($p > 0.05$)، همچنین برای سفتی کبد بین دو گروه، ارتباط معناداری دیده نشد ($P = 0.826$).

نتیجه‌گیری: سفتی کبد اندازه‌گیری شده با الاستوگرافی همراهی معناداری با میزان واریس مری نداشت و بین دو گروه مورد مطالعه (با و بدون واریس مری) از نظر سفتی کبد، تفاوت معناداری دیده نشد.

واژگان کلیدی: واریس مری، سفتی کبد، سیروز.

۱-استاد گروه داخلی.

۲-استادیار گروه داخلی.

۳-استادیار گروه آمار.

۴-دستیار تخصصی بیماری‌های داخلی.

۱-گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

۳-گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

۴-گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

* نویسنده مسئول:

محمد جواد رضایی؛ گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

تلفن: ۰۰۹۸۹۱۶۶۲۹۶۸۷۷

Email: rezaeimj@yahoo.com

مقدمه

سیروز کبدی با معاینه فیزیکی؛ یافته های آزمایشگاهی و رادیولوژیکی برای سفتی کبد بیشتر از ۱۴ کیلوپاسکال تشخیص داده شد. الاستوگرافی توسط پزشک فوق تخصص گوارش با تجربه انجام الاستوگرافی روی بیش از پنج هزار بیمار انجام شد. شواهد رادیولوژیک برای تشخیص سیروز شامل ندولاریتی سطح کبد، آتروفی لوب راست، بزرگی لوب چپ یا کودیت، افزایش قطر ورید پورت و وجود وریدهای کولترال بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل موارد زیر بود: عدم رضایت بیمار، بیمار با خونریزی گوارشی، مصرف الکل، انسداد بیلیری، نارسایی قلبی، باندلیگاسیون قلبی، تورومبوز ورید پورت، بدخیمی کبد و درمان (فعلی یا قبلی) فشار خون پورت. از ۱۲۵ بیمار واجد شرایط ورود، ۱۵ بیمار به علت عدم توانایی در سنجش کبد، عدم همکاری و مرگ حین مطالعه (شکل ۱) از مطالعه خارج و در نهایت ۱۱۰ بیمار بر اساس یافته های کلینیکی یا رادیولوژیک وارد مطالعه شدند. همچنین بیمارانی وارد مطالعه شدند که رضایت نامه را پر کرده بودند. این مطالعه کد اخلاق IR-AJUMS REC ۱۳۹۷۷۴۰ را داراست.

آندوسکوپي فوقانی بیماران

همه بیماران برای ارزیابی وجود و شدت واریس مری تحت آندوسکوپي فوقانی (دستگاه پنتاکس، مدل: EPK-P) قرار گرفتند. وریدهای واریسی طبق AASLD بر اساس سائزشان به گرید ۱ تا ۳ طبقه بندی می شوند: F1 - کوچک، F2 - متوسط: کمتر از یک سوم لومن مری، F3 - بزرگ: بیشتر از یک سوم لومن مری.

الاستوگرافی بیماران

سنجش سفتی کبد برای همه ی بیماران با دستگاه ECHOSENS مدل 501 ساخت کشور فرانسه و پروب سائز متوسط انجام شد. پس از ناشتای شبانه قبل از انجام الاستوگرافی، مورفولوژی کبد در وضعیت طاق باز با تصاویر B-

واریس مری عمدتاً به علت فشار خون پورت ایجاد و یکی از عوارض بیماری های مزمن کبد است (۱). میزان مرگ و میر در بیماران سیروزی با خونریزی حاد از واریس مری تا ۲۰ درصد گزارش شده است (۲). بسیاری از گایدلاین ها توصیه کرده اند بیمارانی که به تازگی سیروزشان تشخیص داده شده است برای ارزیابی واریس مری باید تحت آندوسکوپي فوقانی دستگاه گوارش قرار گیرند (۳،۴). با این حال با توجه به ماهیت تهاجمی آندوسکوپي فوقانی دستگاه گوارش و هزینه های بالای مراقبت های بهداشتی مرتبط با این روش (۵)، آندوسکوپي فوقانی دستگاه گوارش ممکن است یک انتخاب راحت برای همه ی بیماران نباشد و به یک جایگزین ارزان تر و کمتر تهاجمی برای تشخیص واریس مری مورد نیاز است. مطالعات اخیر نشان داده اند که سفتی کبد اندازه گیری شده با الاستوگرافی با درجات فیروز، فشار خون پورت و واریس مری همبستگی دارد (۶،۷). مطالعاتی که از الاستوگرافی ترانزینت برای اندازه گیری سفتی کبد استفاده کرده اند، عملکرد تشخیصی قابل قبولی برای الاستوگرافی ترانزینت در طبقه بندی فیروز کبد و فشار خون پورت گزارش کرده اند (۶،۷). ما در این مطالعه بر آن شدیم تا با توجه به روش های تهاجمی کنونی برای بررسی واریس مری و عوارض آنها، ارتباط تشخیصی بین اندازه گیری سفتی کبد با استفاده از الاستوگرافی و همراهی آن با واریس مری در بیماران سیروزی را با روشی غیر تهاجمی و ارزان، با قابلیت تکرار پذیری بالا و بررسی کنیم.

روش بررسی

جمعیت مورد مطالعه: شرکت کنندگان در مطالعه ۱۲۵ بیمار با سیروز کبدی بودند که از شهریور ۹۶ تا مرداد ۹۸ وارد مطالعه شدند. بیماران از درمانگاه گوارش بیمارستان امام خمینی برای انجام الاستوگرافی ارجاع شده بودند. بیماران

مری و واریس های پرخطر در بیماران سیروزی شناخته شده است. این نسبت به این صورت محاسبه می شود: (سطح آسپاراتات آمینوترانسفراز (واحد بین المللی / لیتر) تقسیم بر مقدار فوقانی محدوده ی نرمال آسپاراتات آمینوترانسفراز) تقسیم بر تعداد پلاکت (ده به توان نه/لیتر).

آنالیز آماری

برای توصیف متغیرها جهت آنالیز داده ها از متدهای آماری توصیفی استفاده شده است در صورت نرمال بودن عدد سفتی کبد آزمون t مستقل و آنالیز واریانس جهت آنالیز داده ها، و در غیر این صورت از تست های ناپارامتری من-ویننی و کروسکال-والیس مورد استفاده قرار گرفت. از تست مجذور کای برای ارزیابی همبستگی بین واریس مری با سفتی کبد سایر متغیرها استفاده شده است.

حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی برای واریس مری گزارش شد و با مقدار نقطه‌ی برش ۱۴ کیلوپاسکال (cut-off: 14kpa) برای الاستوگرافی کبد در نظر گرفته شد. آنالیز داده ها با استفاده از نرم افزار spss نسخه ۲۲ انجام شد و مقدار p کمتر از پنج صدم ($p < 0.05$) معنادار نظر گرفته شد.

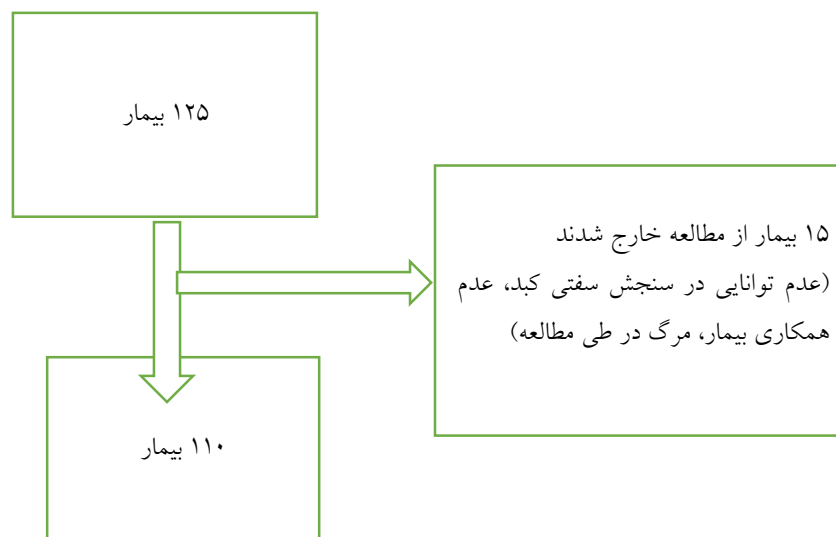
MODE برای هر بیمار ارزیابی شد. فوق تخصص گوارش انجام دهنده ی الاستوگرافی، تجربه انجام الاستوگرافی بر روی بیش از پنج هزار بیمار را داشت. الاستوگرافی کبد در فضای بین دنده ای ۹ و ۱۰ در سمت راست با حداکثر ابداکشن شانه راست انجام شد. برای سنجش سفتی کبد هر بیمار، ده بار اندازه گیری انجام شد و بیمار در هر بار اندازه گیری نفس خود را حبس می کرد. میانگین مقادیر اندازه گیری شده به عنوان سفتی کبد در نظر گرفته شد. سفتی کبد به صورت یک عدد در واحد کیلوپاسکال تعریف می شود.

نتیجه کمتر از ده بار اندازه گیری، میزان موفقیت کمتر از ۶۰ درصد یا نسبت (IQR/LS) بین چارکی به سفتی کبد بیشتر از ۳۰ درصد به عنوان شکست اندازه گیری در نظر گرفته شد.

اندکس های خونی

نمونه های خون برای سنجش آسپاراتات آمینو ترانسفراز (AST)، آلانین آمینو ترانسفراز (ALT)، آلبومین، کراتینین، بیلی روبین توتال، نسبت نرمال شده ی بین المللی (INR) و پلاکت به آزمایشگاه مرجع فرستاده شد.

نسبت آسپاراتات آمینو ترانسفراز به پلاکت (APRI) به عنوان یک مارکر مفید برای تشخیص واریس



شکل ۱: الگوریتم جمعیت مورد مطالعه

یافته ها

مشخصات بیماران

از ۱۱۰ بیمار شرکت کننده در مطالعه ۵۵/۵ درصد مرد (۶۱ نفر) و ۴۵/۵ درصد (۴۹ نفر) زن بودند که در محدوده سنی ۲۴ تا ۷۲ سال (میانگین $51/37 \pm 10/63$) بودند. از نظر اتیولوژی بیماری، ۲۴ نفر (۲۱ درصد) سیروز کریپتوژنیک، ۳۵ نفر (۳۱ درصد) هپاتیت B، ۲۰ نفر (۱۸ درصد) هپاتیت C، ۱۴ نفر (۱۲ درصد) کبد چرب و ۱۷ نفر (۱۰ درصد) سایر علل (بیماری ویلسون، هموکروماتوز) داشتند. اطلاعات آنها در جدول ۱ آورده شده است.

همبستگی بین واریس مری و پارامترهای

آزمایشگاهی

سطح آسپاراتات آمینو ترانسفراز (AST)، آلانین آمینو ترانسفراز (ALT) و نسبت آسپاراتات آمینو ترانسفراز به پلاکت (APRI) بین دو گروه (با و بدون واریس مری) ارتباط معناداری نداشتند ($p > 0/05$) (جدول ۲).

همبستگی واریس مری و پارامترهای الاستوگرافی

بر اساس نتایج تست من-ویتنی، تفاوت معناداری برای سفتی کبد در دو گروه مشاهده نشد ($p=0/826$). طبق طبقه بندی واریس مری نتایج تست کروسکال_والیس برای سفتی کبد در گریدهای مختلف واریس از نظر آماری معنادار نبود ($p=0/597$) (جدول ۳).
با استفاده از طبقه بندی نمره Child نتایج برای سفتی کبد (۰/۷۰۸) تفاوت معناداری نداشت بدین معنا که کلاس A، B و C تاثیر روی سفتی کبد بیماران نداشت. مقدار سفتی کبد در دو گروه با واریس (۱۷ نفر) و بدون واریس (۹۳ نفر) به ترتیب ۶۱/۴۴ و ۵۴/۴۱ بود که هیچکدام از نظر آماری قابل توجه نبودند ($p=0/403$). سطح زیر منحنی (AUROC) برای سفتی کبد در پیش بینی واریس مری ۰/۵۱ بود. حساسیت و ویژگی سفتی کبد برای وجود واریس مری به ترتیب ۸۳/۳ و ۲۶/۳ بود (شکل ۲). بهترین نقطه برش برای سفتی کبد ۴۸ کیلوپاسکال بود.

جدول ۱: اطلاعات کلی بیماران

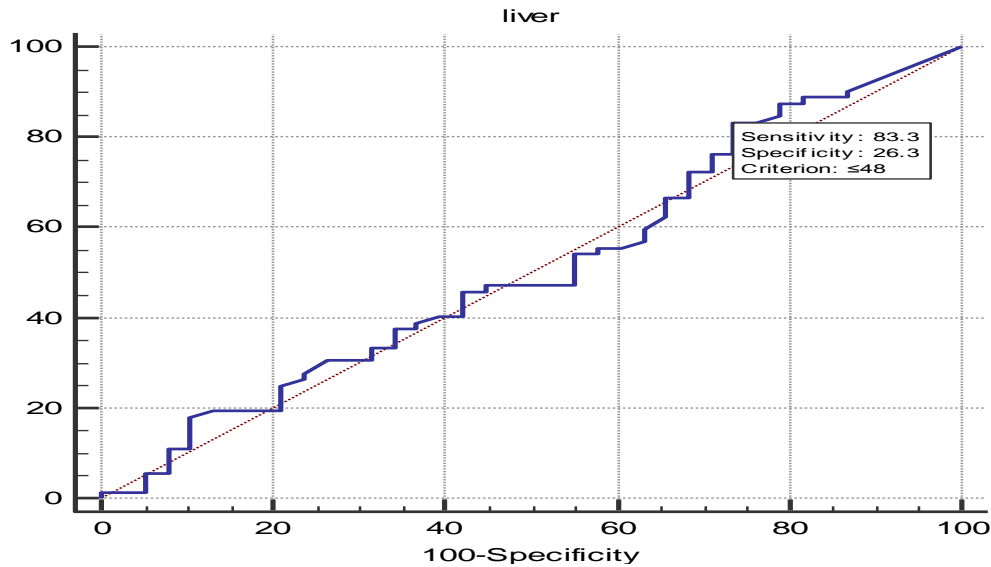
متغیر	میانگین \pm انحراف معیار یا تعداد (%)
جنس (مرد/زن)	61 (55.5)/49 (45.5)
سن (سال)	51.37 \pm 10.64
یافته های آزمایشگاهی:	
آسپاراتات آمینوترانسفراز (IU/L)	65.58 \pm 72.32
آلانین آمینوترانسفراز (IU/L)	63.43 \pm 48.83
آلبومین (گرم /دسیلیتر)	3.68 \pm 0.47
توتال بیلیروبین (میلیگرم/دسیلیتر)	1.04 \pm 0.2
کراتینین (میلیگرم/دسیلیتر)	1 \pm 0
پلاکت ($\times 10^9$ /لیتر)	163.8 \pm 88.9
INR	1.02 \pm 0.15
واریس مری:	
با واریس	72 (65.5)
بدون واریس	38 (34.5)
F1:F2:F3	29 (26.4): 23 (20.9): 20 (18.2)
یافته های الاستوگرافی:	
سفتی کبد (متر/ثانیه)	35.59 \pm 19.12
نمره MELD	10.30 \pm 3.69
نمره Child:	
A:B:C	85(77.3): 20(18.2):5(4.5)
APRI	26.5 \pm 2.12

جدول ۲: مقایسه اطلاعات بالینی در بیماران سیروزی با واریس مری (تعداد: ۷۲) و بدون واریس مری (تعداد: ۳۸)

میانگین \pm انحراف معیار یا تعداد (%)			
P.value	بدون واریس مری	با واریس مری	متغیر
0.051	16 (42.1)/ 22 (57.9)	45 (62.5)/ 27 (37.5)	جنس (مرد/زن)
0.952	51.28 \pm 11.42	51.41 \pm 10.29	سن (سال)
			یافته های آزمایشگاهی:
0.797	63.17 \pm 105.5	66.87 \pm 47.15	آسپاراتات آمینوترانسفراز (IU/L)
0.177	54.76 \pm 42.96	68.01 \pm 51.35	آلانین آمینوترانسفراز (IU/L)
0.739	3.55 \pm 0.48	3.58 \pm 0.44	آلبومین (گرم /دسیلیتر)
0.321	1.78 \pm 2.87	1.42 \pm 0.73	توتال بیلیروبین (میلیگرم/دسیلیتر)
0.246	0.97 \pm 0.32	1.05 \pm 0.31	کراتینین (میلیگرم/دسیلیتر)
0.228	177.9 \pm 96.45	156.33 \pm 84.47	پلاکت ($\times 10^9$ /لیتر)
0.395	1.25 \pm 0.5	1.19 \pm 0.22	INR
			یافته های الاستوگرافی:
0.004	36.99 \pm 20.42	34.85 \pm 18.5	سفتی کبد (متر/ثانیه)
0.239	9.73 \pm 4.09	10.61 \pm 3.45	نمره MELD
			نمره Child:
0.382	31(81.58): 6(15.79): 1 (2.63)	54 (75): 14 (19.5): 4(5.5)	A:B:C
0.569	1.78 \pm 4.31	2.28 \pm 4.31	APRI

جدول ۳: مقایسه میانگین سفتی کبد بر اساس درجه واریس مری

سفتی کبد (متر/ثانیه)		
p.value	میانگین	واریس مری
0.597	56.42	بدون واریس
	52.90	F1
	50.67	F2
	63.08	F3



شکل ۲: سطح زیر منحنی راک (AUROC)

بحث

درصد برای پیش بینی واریس مری دارد. در مطالعه ی Par در بیمارستان نقطه برش به دست آمده کمتر بود و مقادیر سفتی کبد بالاتر از ۱۹/۲ کیلوپاسکال با حساسیت ۸۵ درصد واریس مری را پیش بینی می کرد (۹). در یک متآنالیز در سال ۲۰۱۸ حساسیت سفتی کبد (۰/۹) در یافتن واریس مری بیشتر از سفتی کبد (۰/۸۵) بود (۷). در مطالعه ی ما حساسیت سفتی کبد (۰/۸۳) و ویژگی آن (۲۶/۳) بود.

محدودیت های مطالعه عبارت بودند از: عدم همکاری بیمارانی طی مطالعه و عدم انجام سنجش سفتی طحال و کبد برای بیمارانی چاق بود که حدود ۲۰ درصد بیمارانی. به صورت کلی این نتیجه حاصل شد که در بیمارانی سیروزی مورد مطالعه، تست های ارزیابی کارکرد کبد با واریس مری همبستگی معنادار نداشت، درحالی که سفتی کبد همبستگی معنادار مثبتی با وجود واریس مری داشت.

برای تعیین کات آف های مناسب و تایید مفهوم استفاده از سفتی کبد، گروه های بزرگتری از بیمارانی و چندین مطالعه ی مستقل مورد نیاز خواهد بود.

در چندسال اخیر، تمایل بیشتری به روش های غیر تهاجمی دیده شده و نیاز مبرم به جایگزین های ارزانتر و کم تهاجمی تر برای تشخیص واریس مری بیش از پیش احساس شده است.

مطالعات اخیر همبستگی سفتی کبد با درجه فیروز کبد را نشان داده و همچنین وجود واریس مری را پیش بینی کرده اند. همانطور که Baveno در سال ۲۰۱۵ گزارش کرد (۱۰) سفتی کبد بیشتر می تواند وجود بیماری کبدی مزمن پیشرفته (در بیماری کبدی بدون علامت را نشان دهد. همچنین طبق گزارش Sharma و همکاران تفاوت معناداری در سفتی کبد بین بیمارانی با و بدون واریس مری بود که با نتایج مطالعه ی ما متفاوت بود (۸).

علاوه بر تست های آزمایشگاهی تفاوت معناداری در سفتی کبد در مطالعه ی ما دیده نشد. بنابراین مطالعات بیشتری نیاز است تا ارتباط بین واریس مری و سفتی کبد را بررسی کند. نتایج مطالعه ی ما نشان داد بهترین نقطه ی برش برای سفتی کبد ۴۸ کیلوپاسکال است که حساسیتی برابر ۸۳/۳

منابع

- 1-Rosolowski M, Hartleb M, Marek T, Milewski J, Linke K, Wallner G, et al. Therapeutic and prophylactic management of bleeding from oesophageal and gastric varices - recommendations of the Working Group of the National Consultant for Gastroenterology. *Prz Gastroenterol.* 2014;9(2):63-8. PubMed PMID: 25061484. Pubmed Central PMCID: PMC4108746. Epub 2014/07/26. eng.
- 2-El-Serag HB, Everhart JE. Improved survival after variceal hemorrhage over an 11-year period in the Department of Veterans Affairs. *Am J Gastroenterol.* 2000 Dec;95(12):3566-73. PubMed PMID: 11151893. Epub 2001/01/11. eng.
- 3-Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W, Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver D, Practice Parameters Committee of the American College of G. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology.* 2007;46(3):922-38.
- 4-Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, Patch D, Millson C, Mehrzad H, et al. U.K. guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut.* 2015 Nov;64(11):1680-704. PubMed PMID: 25887380. Pubmed Central PMCID: PMC4680175. Epub 2015/04/19. eng.
- 5-Berzigotti A, Bosch J, Boyer TD. Use of noninvasive markers of portal hypertension and timing of screening endoscopy for gastroesophageal varices in patients with chronic liver disease. *Hepatology.* 2014 Feb;59(2):729-31. PubMed PMID: 23913844. Epub 2013/08/06. eng.
- 6-Castera L, Pinzani M, Bosch J. Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J Hepatol.* 2012 Mar;56(3):696-703. PubMed PMID: 21767510. Epub 2011/07/20. eng.
- 7-Manatsathit W, Samant H, Kapur S, Ingviya T, Esmadi M, Wijarnpreecha K, et al. Accuracy of liver stiffness, spleen stiffness, and LS-spleen diameter to platelet ratio score in detection of esophageal varices: Systemic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018 Oct;33(10):1696-706. PubMed PMID: 29736946. Epub 2018/05/08. eng.
- 8-Sharma P, Kirnake V, Tyagi P, et al. Spleen stiffness in patients with cirrhosis in predicting esophageal varices. *Am J Gastroenterol.* 2013 Jul;108(7):1101-7.
- 9-Par G, Trosits A, Pakodi F, Szabo I, Czimmer J, Illes A, et al. [Transient elastography as a predictor of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis]. *Orvosi hetilap.* 2014 Feb
- 10-de Franchis R, Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53:762.

The Role of Liver Elastography as a Non-invasive Test in Predicting of Esophageal Varices in Cirrhotic Patients in Ahvaz

Eskandar Hajiani¹, Abazar Parsi², Seyed Saeid Seyedian², Mahmood Latifi³,
Naghmeh Habibi Kootenaei⁴, Mohammad Javad Rezaei^{4*}

1-Professor of Internal Medicine.

2-Assistant Professor of Internal Medicine.

3-Assistant Professor of Statistics.

4-Internal Medicine Resident.

1,2-Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

3-Department of Biostatistics, Faculty of Health, Faculty of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

4-Department of Internal, Faculty of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

*Corresponding author:

Mohammad Javad Rezaei; Department of Internal, Faculty of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

Tel: +989166296877

Email: rezaeimj@yahoo.com

Abstract

Background: Esophageal varices are mainly caused by portal hypertension and are a common complications of chronic liver disease (CLD). In this study, we investigated the diagnostic relationship between liver stiffness (LS) measurement using elastography and their association with esophageal varices in cirrhotic patients.

Subjects and Methods: One hundred twenty-five consecutive patients with liver cirrhosis, between Sep 2017 to Aug 2019, were enrolled in this study. All patients underwent upper gastrointestinal endoscopy to evaluate the presence and severity of esophageal varices. LS measurements were performed for all patients. The patients were divided in two groups: with and without esophageal varices.

Results: Aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), platelet and AST-to-platelet ratio (APRI) levels were not significantly different between the two groups ($P > 0.05$). No significant difference was observed for LS between the two groups ($P = 0.826$).

Conclusion: There is no associated diagnostic relationship between LS measurement using elastography with esophageal varices in cirrhotic patients.

Key words: APRI, Liver stiffness, Esophageal Varices, Cirrhosis.

►Please cite this paper as:

Hajiani E, Parsi A, Saeid Seyedian S, Latifi M, Habibi Kootenaei N, Rezaei MJ. The Role of Liver Elastography as a Non-invasive Test in Predicting of Esophageal Varices in Cirrhotic Patients in Ahvaz. *Jundishapur Sci Med J* 2020; 19(1):37-45

Received: Jan 9, 2020

Revised: Feb 29, 2020

Accepted: Mar 9, 2020