بررسی علل آسیت با شیب غلظتی پایین در بیماران بستری در شهر رشت طی سالهای ۸۰-۱۳۷۴

دکتر فریبرز منصور قناعی [۱]، دکتر محمود یوسفی مشهور [۲]، دکتر امیر حسین باقرزاده [۳]، دکتر افشین شفقی [٤]

خلاصه

سابقه و هدف: آسیت یا تجمع پاتولوژیک مایع صفاقی، در بیماریهای مختلفی دیده می‌شود که جهت تشخیص علل آن، از پاراسنتز مایع آسیت استفاده می‌گردد. با توجه به اهمیت عوامل ایجادکننده این نوع آسیت، و به منظور تعیین علل آن، این تحقیق در یک دوره ۷ ساله در شهر رشت انجام گردید.

مواد و روشها: در این مطالعه با طراحی مقطعی، روی کلیه بیماران بستری با تشخیص قطعی آسیت، انجام گرفت. نوع آسیت (گرادیان غلظتی پایین) از طریق تعیین غلظت آلبومین مایع آسیت و سرم همزمان، مشخص شد. موارد دیگری اعم از گلوکز و LDH مایع آسیت نیز تعیین شد. مشخصات بیماران شامل سن، جنس و تشخیص نهایی بررسی و ثبت گردید و در نهایت، داده ها با آماره توصیفی تحلیلی ارائه گردید.

یافته ها: از ۱٤۸ بیمار واجد شرایط ٤۸/٦ درصد مرد و ٥۱/٤ درصد زن و در سنین ۱۳/٥±٥۹ سال بودند. شایعترین علت این نوع آسیت، سل (٤٥/۹٪) و در مرحله بعد بدخیمی (٤۱/۹٪) بود. ۱۲/۲ درصد نیز مربوط به سایر علل بود. تفاوتی بین شیوع علل آسیت با شیب غلظتی پایین در دو جنس مشاهده نشد ولی تفاوت در گروههای سنی و علل مختلف بیماری معنی دار بود ($P<۰/۰۰۱$). میزان گرادیان غلظتی سرم به مایع آسیت ۰/۱۹±۰/٦۸ گرم در دسی لیتر، میزان LDH مایع آسیت IU/L ۱۳٥/٥±۳٤۲/٤، غلظت گلوکز در بیماران باسل صفاقی، مبتلا به بدخیمی و سایر علل به ترتیب: ۱۳/۸±۷۱، ۱۷/۲±۱۰۱/٤ و ۱۳/۲±۸۹/۲ میلی گرم در دسی لیتر بود که تفاوتهای معنی‌داری داشتند ($P<۰/۰۰۱$).

نتیجه‌گیری: در هر بیمار با این نوع آسیت ابتدا باید سل به عنوان تشخیصی قابل درمان در نظر گرفته شود. در صورت رد آن، با شک به بدخیمی و سپس سایر علل، به انجام دیگر اقدامات تشخیصی اقدام گردد.

واژگان کلیدی: آسیت با شیب غلظتی پایین، پریتونیت سلی، بدخیمی

۱- دانشیار، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی گیلان، گروه داخلی
۲- عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی گیلان، گروه داخلی
۳- پزشک عمومی، پژوهشگر مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد
٤- عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی گیلان، گروه داخلی

تاریخ دریافت مقاله: ۸۲/٤/۷
تاریخ تایید مقاله: ۸۳/۱۱/۱۰

پاسخگو: دکتر فریبرز منصورقناعی
✍ رشت، خ سردار جنگل، بیمارستان رازیف مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد گیلان

مقدمه

تجمع پاتولوژیک مایع در حفره پریتوئن یا *آسیت* (*Ascites*) در بیماریهای مختلفی دیده می‌شود و یک یافته کلینیکی مهم در سرویسهای جراحی و گاستروآنترولوژی می باشد. از آنجا که درمان مناسب به تشخیص صحیح بستگی دارد، در هر بیماری که به تازگی دچار آسیت گردیده یا آسیت وی تشدید شده است، بایستی پاراسنتز تشخیصی که یک اقدام ساده و بی‌خطر می باشد و به راحتی بر بالین بیمار یا در مطب، قابل انجامست صورت گیرد (۱،۲). به طور روتین، مایع آسیت از نظر تعداد سلول، کشت باکتریال (از نظر بررسی وجود و نوع عفونت)، غلظت آلبومین، PH، گلوکز، LDH و آمیلاز که در تشخیص افتراقی علل مختلف آسیت موثرند، بررسی می شود. (۵-۱) در این مطالعه با اندازه‌گیری میزان آلبومین آسیت و سرم خون همزمان بیمار و تعیین شیب غلظتی آن (*Serum-Ascites Albumin Gradient:SAAG*) جهت تعیین تشخیص نوع آسیت، اقدام شده است. لازم به ذکر است این شیوه (تعیین گرادیان غلظتی آلبومین مایع آسیت به سرم) با تعیین گرادیان غلظتی مایع پلور، در تشخیص افتراقی بیماریهای ایجادکننده پلورال افیوژن نیز هماهنگی دارد (٦،۷).

بر اساس منابع درآسیت با شیب غلظتی پایین (*Low gradient*) تفاوت غلظت آلبومین آسیت و سرم بیمار کمتر از ۱/۱ گرم در دسی لیتر و در آسیت با شیب غلظتی بالا (*High gradient*) تفاوت غلظت آلبومین بیشتر یا مساوی آنست (۸).

در اینجا باید توجه داشت که علل مختلفی در بروز هر یک از دو نوع آسیت ذکر شده تاثیر گذارند. برخی از علل شناخته شده آسیت *Low gradient*، پریتونیت سلی، آسیت وابسته به

بیماریهای بدخیم (مثل کارسینوماتوز پریتوئن، متازستاز کانسر معده و تخمدان)، آسیت پانکراسی (تراوش مایع در اثر بیماریهای پانکراس)، آسیت کلیوی، آسیت مجاری صفراوی، پریتونیتهای باکتریایی و سروزیت می‌باشد. از جمله علل آسیت *High gradient* نیز می‌توان به سیروز بدون عارضه، آسیت در زمینه نارسایی قلبی، متاستازهای وسیع کبدی و نارسایی برق‌آسای کبدی اشاره نمود (٤،٥،٨،٩). یکی دیگر از کاربردهای بالینی *SAAG* در تعیین میزان پاسخ به درمان انواع آسیتهاست (۱۰). بیماریهایی که می‌توانند آسیت نوع اول (*Low gradient*) را ایجاد کنند همچون سل که از علل قابل درمان این نوع آسیت می‌باشد، بسیار مهمند. ولی هم‌اکنون بیماران زیادی به خاطر عدم تشخیص صحیح و در نتیجه درمان نامناسب، دچار عوارض شدید و حتی مرگ می‌شوند. از طرف دیگر تشخیص بیش از حد (*Over diagnosis*) و درمان بیش از حد موارد مشکوک ولی ثابت نشده پریتونیت سلی در بیماران، منجر به مرگ بر اثر مسمومیت کبدی با ایزونیازید می گردد (۹،۱۱).

علیهذا این مطالعه به منظور تعیین شیوع علل آسیت با گرادیان پایین طی یک دوره هفت ساله (۸۰-۱۳۷٤) در دو بیمارستان ارجاعی رازی و پورسینای رشت انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

مطالعه با طراحی مقطعی انجام گرفت. کلیه بیماران بستری شده با تشخیص اولیه آسیت، اتساع شکم، کانسر پریتوئن، سل صفاقی و لوپوس، مورد مطالعه قرار گرفتند. مایع آسیت و سرم بیماران، همزمان گرفته شد و جهت تعیین غلظت آلبومین آسیت از روش آبی بروموکریزل وجهت تعیین آلبومین سرم خون نیز از روش *Bioret* استفاده گردید. میزان *LDH* با کیتهای مخصوص و گلوکز مایع آسیت نیز با روشهای بیوشیمیایی تعیین گردید که همگی منطبق بر منابع علمی می باشند (۱۲). در صورتی که تفاضل آلبومین سرم و مایع آسیت کمتر از ۱/۱ گرم دردسی لیتر بود، آسیت، *Low gradient* در نظر گرفته می‌شد. برای تشخیص بدخیمی از روشهای سیتولوژیک و بیوپسی پریتوئن با لاپاراسکوپی یا لاپاراتومی استفاده گردید. در این بررسی مواردی که آسیت وابسته به بدخیمی نامیده شده است شامل کارسینوماتوز پریتوئن، کانسر تخمدان، متاستاز وسیع کبدی، لنفوم، کارسینوم سلولهای کبدی و کانسر معده با متاستاز به پریتوئن می‌باشند. تشخیص پریتونیت سلی منوط به رشد مایکوباکتریوم در کشت مایع آسیت یا وجود گرانولوم در بیوپسی پریتوئن (توسط لاپاراسکوپی) بوده است. تشخیص آسیت پانکراسی بر مبنای علایم کلینیکی و حداقل افزایش بیشتر از دو برابر سطح آمیلاز مایع آسیت نسبت به سطح نرمال سرمی گذاشته شده است. تشخیص آسیت کلیوی هنگامی مطرح گردیده است که آسیت در زمینه سندرم نفروتیک شناخته شده باشد. آسیت در زمینه بیماری بافت همبند و سروزیت هنگامی مطرح شده است که بیمار مبتلا به یک بیماری بافت همبند مثل لوپوس سیستمیک اریتماتو، اسکلرودرمی، آرتریت روماتوئید، دچار آسیت شده و علت دیگری برای آسیت وی مشخص نشده باشد. مشخصات بیمار و سایر متغیرهای مورد بررسی در فرم مخصوص ثبت و سپس داده‌ها مورد آنالیز قرار گرفته و توسط تستهای آماری کای دو و *t test* بررسی شدند.

یافته‌ها

کل بیمارانی که با تشخیص آسیت دارای شیب غلظتی پایین بستری شده بودند ۱٤۸مورد شامل ۷۲ مرد (٤۸/٦٪) و ۷٦ زن (٥۱/٤٪) بودند. متوسط سن بیماران ٥۹/۳ سال بود. شایعترین علل این نوع آسیب، ابتدا سل با ٦۸ مورد (٤٥/۹٪) و سپس بدخیمی ها با ٦۲ مورد (٤۱/۹٪) بود. از بین بدخیمیها کارسینوماتوز پریتوئن، ۲۲ مورد (۳٥/٥٪ بدخیمی ها) شایعترین علت بود. سرطان تخمدان با ۱٤ مورد، سرطان معده با ۱۲ مورد، لنفوم با ۸ مورد و کارسینوم سلول کبدی با ٦ مورد در رده‌های بعدی بدخیمی ها قرار داشتند. توزیع بیماران بر حسب علل و به تفکیک گروههای سنی در جدول شماره ۱ ارائه گردیده است که نشان می‌دهد بیشترین سن شیوع برای سل بعد از ٦٥ سالگی، برای بدخیمی‌ها بعد از٥٥ سالگی و برای سایر علل، کمتر از ٤٥ سالگی می‌باشد.

جدول ۱- مقایسه علل مختلف آسیت با شیب غلظتی پایین در گروه های سنی در این مطالعه

علل / گروه سنی	سل	بدخیمی ها	سایر علل	جمع کل
۳٥-٤٥	۳ (۲)*	۱۳(۸/۸)	۱۱ (۷/٤)	۲۷ (۱۸/۲)
٥٥	۱۱ (۷/٤)	۱۳(۸/۸)	٥ (۳/٤)	۲۹ (۱۹/٦)
٥٥-٦٥	۲۱ (۱٤/۲)	۱۹ (۱۲/۸)	۱ (۰/۷)	٤۱ (۲۷/۷)
٦٥ سال و بیشتر	۳۳ (۲۲/۳)	۱۷(۱۱/٥)	۱ (۰/۷)	٥۱ (۳٤/٥)
جمع	٦۸ (٤٥/۹)	٦۲ (٤۱/۹)	۱۸ (۱۲/۲)	۱٤۸ (۱۰۰)

* اعداد داخل پرانتز بیانگر درصد می باشد.

توزیع بیماران بر حسب علل و به تفکیک جنس در جدول ۲ ارائه گردیده است که نشان می‌دهد توزیع بیماری و نیز علل آن در زن و مرد مشابه بوده و اختلاف آنها به لحاظ آماری معنی‌دار نمی باشد.

جدول ۲- توزیع بیماران مبتلا به آسیت با شیب غلظتی پایین بر حسب علل و به تفکیک جنس

علل / جنس	سل	بدخیمی ها	سایر علل	جمع کل
مرد	۳٦ (۲٤/۳)	۲۸ (۱۸/۹)	۸ (۵/٤)	۷۲ (٤۸/٦)
زن	۳۲ (۲۱/٦)	۳٤ (۲۳)	۱۰ (٦/۸)	۷٦ (۵۱/٤)
کل	٦۸(٤۵/۹)	٦۲ (٤۱/۹)	۱۸ (۱۲/۲)	۱٤۸ (۱۰۰)

در مورد سایر علل آسیت با شیب غلظتی پایین به ترتیب سندرم نفروتیک ۹ مورد (٦٪) پانکراتیت ٦ مورد (٤٪) سروزیت ۲ مورد (۱/۳٪) و پریتونیت خودبخودی باکتریال ۱ مورد (۰/۵٪) به دست آمد.

متوسط میزان آلبومین سرم ۳/۹٤±۰/۷٦، آلبومین مایع آسیت ۳/۲۸±۰/٦۸ و گرادیان آنها ۰/٦۸±۰/۱۹ گرم در دسی لیتر بود. میزان پارامترهای سرمی مبتلایان به آسیت با شیب غلظتی پایین بر حسب علل (سل و بدخیمی) در جدول ۳ ارائه گردیده است که نشان می‌دهد آلبومین سرم و مایع آسیت و نیز *LDH* و گلوکز مایع آسیت در بیماران مبتلا به سل در تمامی موارد با مقادیر بیماران مبتلا به بدخیمی اختلاف معنی‌داری دارد ($P<۰/۰۱$) ولی اختلاف گرادیان آلبومین سرم به آسیت (*SAAG*) در این دو گروه معنی دار نمی باشد.

جدول۳- مقادیر پارامترهای سرمی مبتلایان به آسیت با شیب غلظتی پایین به تفکیک علل

پارامترهای سرمی بیماران / علل	آلبومین سرم	آلبومین آسیت	***SAAG***	***LDH*** آسیت	گلوکز آسیت
سل (***N1*** =٦۸)	٤/۲±۰/٤۹	۳/۵±۰/٤۷	۰/٦۹±۰/۲۲	۳۲۷±۱۱۳	۱۰۱/٤±۱۷/۲
بدخیمی ها (***N2***=٦۲)	۳/۹±۰/۷۰	۳/۳۰±۰/۵۰	۰/٦۸±۰/۱۷	٤۰۹±۱۰٦	۷۱±۱۳/۸۲
آزمون تفاوت میانگین ها	***P***<۰/۱	***P***<۰/۰۱	***P***<۰/۹	***P***<۰/۰۰۱	

میزان گلوکز مایع آسیت در سل صفاقی حتی از سایر موارد مبتلا به آسیت با شیب غلظتی پایین، نیز کمتر بوده است و این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد ($P<۰/۰۰۱$). فراوانی نسبی بیماران با *LDH* کمتر یا مساوی ۲۵۰ در گروه مبتلا به بدخیمی به طور معنیداری بیشتر از مبتلایان به سل بود ($P<۰/۰۰۱$).

بحث

تحقیق نشان داد که مهمترین علل آسیت با شیب غلظتی پایین به ترتیب شامل موارد ذیل می باشد:

۱- پریتونیت سلی
۲- پریتوئن کارسینوماتو و بدخیمیها
۳- سندرم نفروتیک
٤- پانکراتیت (آسیتهای پانکراسی)
۵-سروزیت و پریتونیت خودبخود باکتریال

بنا به یک مطالعه که توسط *Runyon* و همکاران انجام گردید، علل این نوع آسیت بر اساس (*SAAG*) به ترتیب زیر بدست آمد:

۱- آسیت بدخیم (مثل پریتوئن کارسینوماتوز)
۲- پریتونیت سلی
۳- آسیت پانکراسی
٤- آسیت با علت مجاری صفراوی
۵- سندرم نفروتیک
٦- سروزیت
۷- انسداد یا انفارکتوس روده (۳)

همانطور که مشاهده می شود بر خلاف مطالعه *Runyon* در بررسی حاضر شایعترین علت این نوع آسیت بیماری سل است. شیوع ٤۵/۹ درصدی آن در بین علل آسیت با شیب غلظتی پایین توجه را به این مساله معطوف می‌کند که همواره در بیمارانی که با این نوع آسیت مراجعه می‌کنند، سل به عنوان تشخیص اصلی مدنظر قرار گیرد زیرا یک بیماری عفونی قابل درمان است و در بین علل آسیت با شیب غلظتی پایین پروگنوز خوبی دارد. طی یک بررسی در آمریکا، متاسفانه در ۱۱ مورد از ۲۰ بیمار مبتلا به سیروز و پریتونیت سلی همزمان، قبل از فوت بیماران، هیچ شکی به پریتونیت سلی نشده بود (۱۱). از بین بدخیمی ها پریتوئن کارسینوماتوز شایعتر از بقیه است ولی این، یک تشخیص مبهم بوده و در واقع به منشا تهاجم سلولهای بدخیم اشاره نمی‌کند. این موضوع، مهم است زیرا اگر مثلا منشا بدخیمی، کانسر تخمدان باشد بیمار می‌تواند طول عمر یک تا دوساله داشته باشد حال آنکه

کانسرهای دستگاه گوارش در صورت دست‌اندازی به صفاق طول عمر بیمار را به کمتر از ٤ ماه کاهش خواهند داد (۱۵،۱۳). بنابراین در مورد آسیتهای بدخیم، در خانمها سرطان تخمدان و در آقایان کانسر معده حتما باید مد نظر قرار گیرند.

در این بررسی میزان آلبومین سرم و آلبومین مایع آسیت در بیماران سلی به طور معنی‌داری بیشتراز بدخیمی بود. همچنین تفاوت بارز میزان LDH مایع آسیت در بدخیمی‌ها و سل و نیز وجود گلوگز پایین در مایع آسیت سل صفاقی می‌توانند در تشخیص افتراقی آسیت با شیب غلظتی پایین نقش موثری داشته باشند. این نکته با منابع علمی دیگرمطابقت دارد (۱۶،۱۰).

گرادیان آلبومین آسیت و سرم در دو گروه سل و بدخیمی تفاوت معنی‌داری نداشت. این حاکی از آن است که گرچه فاکتور ($SAAG$) احتمالا ارزش خوبی در افتراق آسیتها (با شیب غلظتی پائین و شیب غلظتی بالا) دارد ولی جهت تشخیص افتراقی انواع آسیتهای دارای شیب غلظتی پایین چندان کمک‌کننده نیست. در یک جمع بندی با توجه به اینکه در بیماران مبتلا به آسیت با شیب غلظتی پایین، سل صفاقی و بدخیمی‌ها بیشتر از ۸۵ درصد علل را تشکیل می‌دهند، چنانچه با تعیین شیب غلظتی آلبومین سرم و مایع آسیت ($SAAG$) در یک بیمار، نوع آسیت تشخیص داده شود، حتما LDH و قند مایع آسیت نیز درخواست گردد. اگر LDH (کمتر از ۲۵۰ واحد) و قند پایین باشند، سل به عنوان مهمترین تشخیص مطرح می‌گردد و برعکس اگر LDH مایع آسیت بالا (بیشر از ۲۵۰ واحد) و قند نیز پایین نباشد بیشتر بدخیمی‌ها مطرح می‌شوند. در صورت رد این دو علت، باید سایر علل این نوع آسیت بررسی شوند.

References

1-Runyon BA. ***Care of patients with ascites.*** *N Engl J Med. 1994;330:337-42*

2-Habeeb KS, Herrera JL. ***Management of ascites, Paracentesis as a guide****. Post grad Med. 1997; 101:191-2,195-200*

3-Runyon BA. ***Approach to the Patient with ascites.*** *In: Yamada T, Alpers DH, Owyang CT. Lainel,Powell DW. Text book of gastroenterology 3rd edit Philadelphia. Lippincott & Wilkins. 1999:966-91*

4-Glickman RM. ***Abdominal swelling and ascites.*** *In: Fauci AS Braunwald E Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's principles of internal medicine 15 th Edition 2001(vol 1) 260-2*

5-Chung RT, Podolsky DK. ***Cirrhosis and its Complications.*** *In: Braunwald E, Fausi AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of internal Medicine 15 th edi. 2001(Vol 2); 1754-67*

٦- رضی ابراهیم، صالحی طاهره، موسوی غلامعباس. **بررسی قدرت گرادیان آلبومین سرم و مایع پلور در افتراق پلورال افیوژن اگزوداتیو از ترانسوداتیو.** فصلنامه علمی ـ پژوهشی فیض. تابستان ۱۳۷۹، شماره ۱٤: ۵۹-۵٤

7- Light RW. ***Diagnostic principles in pleural disease.****Eur Respiratory J. 1997; 10: 476-81*

8-Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, Mc Hutchison JG. ***The serum –ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate conception in the differential diagnosis of ascites.****Ann Intern Medicine 1992; 117: 215-220*

*9-Ranyon BA.****Ascites; spantaneos bacterial peritonitis.*** *In: Sleisenger MH, Feldman M, Friedman LS. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease 7th Edition. 2002(Vol 2): 1517-40*

10-Pare P, Talbot J, Hoefs JC. ***Serum-ascites albumin concentration gradient, a physiologic approach to the differential diagnosis of ascites.*** *Gastroenterology.1983,85:240-4*

11- Levison ME, Bush LM. ***Peritonitis and other intra abdominal infections.*** *In: Mandell GL,Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases, 5th edition 2000 (vol 1) 821-56*

12- Bansal S, Kaur K, Bansal AK. ***Diagnosing ascitic etiology on a biochemical basis****. Hepatogastroenterology 1998,45:1673-7*

13- Marincola FM, Schartzentruber DJ. ***Malignant ascites****. In: Devita VT, Hellman S. Rosenberg SA. CANCER principles and practice of oncology. 5th Edition Philadelphia. 1997: 2598-605*

14- Aguado JM, Pons F, Casafont F, San Miguel G, Valle R. ***Tuberculous peritonitis:A study comparing cirrhotic and noncirrhotic patients.****J Clin Gastroenterol 1990;12:550-4*

15- Rector WG Jr, Reynolds TB. ***Superiority of the Serum ascites albumin differnce over the ascites total protein concentration in Separation of transudative ascites****. AM J Med 1984; 77:83-5*

16- Spak I. ***On the clinical value of chemical analysis of ascites, A study of the main proteins and some enzymes in ascites of different etiology.****Actachir scand 1985;261:7-13*