

Strong ion gap in brain dead patients and its role in predicting outcome in liver transplantation

Golnar Sabetian Fard Jahroumi, MD

Fatemeh Pooresmaeel, MD

Farid Zand, MD

Sina Ghaffaripoor, MD

Poorya Adibi, MD

ABSTRACT

Background: Liver transplantation is the treatment of choice in end stage liver disease. Marginal graft is a criteria for selecting appropriate liver in many centers. Many studies indicated that SIG is a good predictor for outcome. Our primary objective was to find a correlation between SIG and graft function. Secondary objective was comparison between SIG and marginal graft criteria.

Material and methods: This study was performed in 61 liver recipients. All recipients were selected for transplantation by marginal graft criteria. Strong ion was measured and according to ionized portion SIG was calculated. According to cut of point of SIG=10 and marginal graft criteria, patients were divided into two groups and then compared with each other.

Results: This study was conducted on 61 liver recipients. 39 (63.9%) of them developed with transplantation complication. Only 3(4.9%) presented with PNF and 1 (1.6%) presented with DNF. Mean SIG was 18.41 ± 1.71 . 49.2% of livers was marginal. 68% of donors had SIG>10 and 32% had SIG≤ 10. No difference was seen in these two groups according to liver transplantation complication. (Pvalue: 0.286)

In group SIG>10 mean AST was 297 ± 730 and mean ALT was 292 ± 438 and in group SIG≤10 mean AST and ALT was 350 ± 566 and 383 ± 440 respectively.

This difference is clinically significant. No difference was seen in marginal and non-marginal graft according to liver transplantation complication. (Pvalue:0.245)

Conclusion: SIG in donor is not an appropriate predictor for liver transplantation outcome.

Keywords: SIG, Marginal graft, Liver transplantation.

اندازه‌گیری گپ یون‌های قوی
(اختلاف یون‌های مثبت و منفی
قوی) در بیماران مرگ مغزی و
بررسی نقش آن در پیش‌بینی
نتیجه پیوند کبد

دکتر گلنار ثابتیان فرد جهرمی

استادیار بخش بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز، فلوشیپ
مراقبت‌های ویژه، مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبت‌های ویژه

دکتر فاطمه پوراسماعیل

دستیار بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز، مرکز تحقیقات بیهوشی و
مراقبت‌های ویژه

دکتر فرید زند

دانشیار بخش بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز، مرکز تحقیقات
بیهوشی و مراقبت‌های ویژه

دکتر سینا غفاری پور

دانشیار بخش بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز، مرکز تحقیقات
بیهوشی و مراقبت‌های ویژه

دکتر پوریا ادیبی

دستیار بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز، مرکز تحقیقات بیهوشی و
مراقبت‌های ویژه

مقدمه

پیوند کبد در حال حاضر روش درمانی انتخابی در بیماران با بیماری‌های پیشرفته کبدی است. (۱) استفاده گسترده از پیوند کبد به دلیل کمبود ارگان پیوندی و هزینه بالا دارای محدودیت است. (۱) در حقیقت کمبود ارگان پیوندی مهم‌ترین چالش پیش رو در پیوند کبد است. (۲) در حال حاضر طبق آمارهای رسمی سالانه ۸۰۰۰ مورد پیوند کبد در دنیا انجام می‌شود که ۴۰۰۰ مورد آن در آمریکا صورت می‌گیرد. (۱) در بسیاری از مراکز دنیا میزان بقا در سال اول پس از پیوند حدود ۸۰٪ است که این میزان در سال‌های بعد به میزان اندکی کاهش می‌یابد. (۱) در کشور ما گروه پیوند دانشگاه علوم پزشکی شیراز یکی از گروه‌های پیشرو در انجام پیوند کبد است. با توجه به بالا بودن هزینه‌های پیوند کبد، کمبود ارگان پیوندی و صف طولانی بیماران برای پیوند کبد انتخاب گیرنده و دهنده مناسب بسیار حائز اهمیت است. در حال حاضر بسیاری از جراحان به مواردی مثل سابقه بیماری فرد دهنده پیوند، مکانیزم مرگ مغزی و تأثیر آن بر کبد و پایدار بودن یا نبودن فرد دچار مرگ مغزی از نظر همودینامیک در ارزیابی‌های اولیه اعتماد می‌کنند. (۱) در کنار اینها مواردی مثل AST و ALT (برای بررسی وضعیت بیماری‌های ویروسی مثل هپاتیت B و C) و قدرت سنتزکنندگی کبد با PT و INR سنجیده می‌شود. (۱) اما متأسفانه صحت این ارزیابی‌ها تنها با بررسی نتیجه عملکرد ارگان پیوندی مشخص می‌شود و شاید از نظر اخلاق پزشکی صحیح نباشد که برای یکسان‌سازی و در نظر گرفتن کلیه فاکتورها همه ارگان‌های در دسترس را پیوند کنیم. (۱) بررسی ارگان پیوندی به صورت ارزیابی کارکرد یا عدم کارکرد فوری بدون در نظر گرفتن عوارض ناشی از روش جراحی سنجیده می‌شود. (۱) در مطالعات مختلف مشخص شده است که در مجموع DNF^1 (عدم عملکرد تأخیری)، PNF^2 (عدم عملکرد اولیه) رابطه نزدیکی با سن دهنده پیوند، مکانیزم مرگ مغزی، پایداری یا عدم پایداری همودینامیک و زمان ایسکمی سرد دارد. (۳) از آنجا که زمان ایسکمی سرد و روش‌های نگهداری در عملکرد ارگان پیوندی بسیار مؤثر است اخیراً تست‌های بیوشیمیایی جدیدی مورد استفاده قرار گرفته است که

مقدمه: پیوند کبد در حال حاضر روش درمانی انتخابی در مورد بسیاری از بیماران پیشرفته کبدی است. امروزه در بسیاری از مراکز از معیار مارژینال گرافت^۱ برای انتخاب کبد پیوندی استفاده می‌کنند. در مطالعات مختلف ارتباطی مستقیم بین افزایش شکاف یون‌های قوی^۲ و وخامت وضعیت بالینی نشان داده شده است. در این مطالعه هدف اول ما بررسی میزان SIG در پیش‌بینی نتیجه پیوند کبد و هدف دوم ما مقایسه SIG و معیار مارژینال گرافت است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه بر روی ۶۱ بیمار مرگ مغزی کاندید اهداء عضو انجام شد. کلیه بیماران براساس معیار مارژینال گرافت مورد سنجش قرار گرفتند. در این بیماران یون‌های قوی اندازه‌گیری و براساس جزء یونیزه محاسبه SIG انجام شد. براساس عدد مرزی $SIG=10$ و همچنین معیار مارژینال بیماران به دو گروه تقسیم شدند و در هر گروه نتایج پیوند کبد مورد بررسی قرار گرفتند.

نتایج: در این مطالعه ۶۱ گیرنده پیوند کبد مورد بررسی قرار گرفتند. در مجموع ۳۹ گیرنده ($63/9\%$) دچار عوارض ناشی از پیوند کبد شدند. تنها ۳ بیمار ($4/9\%$) دچار PNF^3 و یک بیمار ($1/6\%$) دچار عارضه DNF^4 شدند. میانگین عدد SIG در این مطالعه $11/71 \pm 18/14$ است. $49/2\%$ بیماران در گروه مارژینال قرار گرفتند. 68% بیماران در گروه $SIG > 10$ و 32% در گروه $SIG \geq 10$ قرار گرفتند. تفاوت معنی‌داری از نظر میزان بروز عوارض پیوند کبد در دو گروه مشاهده نشد. ($Pvalue = 0/286$)

در گروه $SIG > 10$ متوسط AST 730 ± 297 و متوسط ALT 292 ± 438 بود و در گروه $SIG \geq 10$ این اعداد به ترتیب 350 ± 566 و 283 ± 440 بود. در گروه مارژینال میزان عوارض کبدی نسبت به گروه غیر مارژینال تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. ($Pvalue = 0/245$) اما SIG و مارژینال بودن هم‌جهت حرکت می‌کنند.

بحث و نتیجه‌گیری: میزان SIG در بیماران اهداء کننده عضو، پیش‌بینی کننده مناسب برای نتیجه پیوند کبد در فرد گیرنده نیست.

کلواژگان: شکاف یون‌های قوی، مارژینال، پیوند کبد.

¹ . Marginal graft

² . Strong Ion Gap

³ . Primary Non Function(=PNF)

⁴ . Delayed Non Function(= DNF)

پیوندی مورد استفاده قرار می‌گیرد مارژینال گرفت است. (۳) کبد مارژینال براساس معیارهای مطرح شده در جدول ۱ تعریف می‌شود و در صورتی که امتیاز کسب شده بزرگ‌تر از ۳ باشد کبد مارژینال محسوب می‌شود.

استفاده از آنها منجر به انتخاب ارگان‌هایی می‌شود که قبلاً به عنوان ارگان پیوندی مناسب شناخته نمی‌شدند. این بدان معنا است که روش‌های فوق باعث افزایش تعداد ارگان‌های در دسترس شده است. (۱) معیار دیگری که در بسیاری از مراکز برای انتخاب کبد

جدول ۱- مارژینال گرفت

Score 1	Score 2
۶۰ سال > اهدا کننده	Na ⁺ >155
زمان لوله‌گذاری بیشتر از ۴ روز	داروهای وازپرسور
ایسکمی سرد بیش از ۱۳ ساعت	(دوپامین بیشتر از ۱۰ میلی‌گرم / کیلوگرم یا هر دوز نورادرنالین یا دوبوتامین
Hepatic macrosteatosis > 30%	
بیلی‌روبین بیشتر از ۲ میلی‌گرم / دسی‌لیتر	
AST > ۱۴۰	
ALT > ۱۷۰	
>۳ → نمره مارژینال گرفت	

اختلالات اسید-باز و مداخلات درمانی برای تصحیح آنها بسیار حائز اهمیت است. (۳)
سه روش برای بررسی وضعیت اسید-باز وجود دارد: روش سنتی که بر اساس غلظت بیکربنات عمل می‌کند و در قدم بعدی با استفاده از BE^۱ کامل می‌شود. روش دوم بر اساس استفاده از AG و روش سوم با استفاده از روش استوارت^۳ است. (۵) این روش (روش استوارت) ممکن است بتواند اختلالات متابولیکی بسیار شدید را که به وسیله روش‌های سنتی قابل ارزیابی نیستند کشف کند. (۴) روش استوارت اخیراً در بیهوشی و مراقبت‌های ویژه مورد توجه بسیار زیادی قرار گرفته است. استوارت می‌گوید که سه عامل فشار دی‌اکسید کربن، اسیدهای ضعیف تبخیرنشده و SID تعیین‌کننده اسیدیته هستند. (۴)
بر اساس همین رویکرد وضعیت اسید-باز مایعات بدن با ۳ فاکتور تعیین می‌شود:
SID_a (نشان دهنده یون‌های قوی آشکار)^۴
SID_e (نشان دهنده غلظت توتال یون‌های ضعیف)^۵
فشار سهمی دی‌اکسید کربن.

باکنلا تلسفور^۱ و همکارانش در سال ۲۰۰۸ در مطالعه‌ی جامعی که بر روی ۱۰۳ بیمار پیوند کبد انجام دادند، مطرح نمودند که کبد مارژینال باعث افزایش مرگ و میر زودرس در بیماران پیوند کبد می‌شود. (۲) متأسفانه به دلیل کمبود زمان بین اثبات مرگ مغزی و انجام پیوند کبد ارزیابی بیمار دهنده کبد به راحتی انجام نمی‌شود.
ارزیابی کبد پیوندی در واقع مشخص می‌کند که این کبد تا چه حد می‌تواند صدمات ناشی از جراحی، زمان ایسکمی سرد طولانی و آسیب ناشی از پدیده خون‌رسانی مجدد را تحمل کند. (۲) همان‌گونه که می‌دانیم اختلالات اسید-باز یکی از مشکلاتی است که در بیماران بحرانی در بخش مراقبت‌های ویژه به وفور مشاهده می‌شود. بنابراین تحلیل وضعیت اسید-باز در این دسته از بیماران که شامل بیماران مرگ مغزی نیز می‌شود می‌تواند حائز اهمیت باشد. (۳) اختلالات اسید-باز شدید به ویژه زمانی که به صورت حاد اتفاق بیفتد می‌تواند عامل مستقیم اختلال عملکرد ارگان‌ها باشد. در این مورد می‌توان به مواردی از قبیل ادم مغزی، تشنج، کاهش قدرت انقباض میوکارد و انقباض عروق ریوی اشاره کرد. (۳) بنابراین یافتن علت

² . Base Excess

³ . Stewart's approach

⁴ . Strong Ion Difference (apparent)

⁵ . Strong Ion Difference (effective)

¹ . Baccnella Telesforo

$$SIG = SIDA - SIDAe^{-}$$

سانتریفیوژ شده و برای اندازه‌گیری سدیم و پتاسیم و کلر و کلسیم و فسفر و آلومین و AST و ALT به آزمایشگاه ارسال می‌شد. (Cobasintegra/Erba Autoanalyzer) بعد از آماده شدن جواب آزمایش‌های الکترولیتی با استفاده از فرمول زیر گپ یون‌های قوی محاسبه شد:

$$SIDa = [Na^+ (mg/dl) + K^+ (mg/dl) + Mg^{++} (g/dl) + Ca^{++} (mmol/lit)] - [Cl^- (mEq/lit) + lactate (mmol/lit)]$$

$$SIDE = HCO_3^- + Albumin^- + P^-$$

$$SIG = SIDA - SIDAe$$

اطلاعات جمع‌آوری شده در یک فرم جمع‌آوری اطلاعات ثبت و به هر بیمار یک کد داده شد. علاوه بر این محاسبات، اطلاعات دموگرافیک بیماران، مکانیزم مرگ مغزی و سایر موارد مثل زمان ایسکمی سرد نیز در این فرم جمع‌آوری شد. در فرم جمع‌آوری اطلاعات همچنین مشخص می‌شود که آیا این کبد پیوندی مارژینال است یا نه، که برای این کار از امتیازبندی که در مقدمه مطرح شده استفاده می‌شود. مرحله بعد پیگیری وضعیت بیمارانی است که این کبد را دریافت کرده‌اند، این بیماران از نظر PNF و DNF مورد ارزیابی قرار می‌گیرند. این موارد به صورت زیر تعریف می‌شود: PNF- نیاز به پیوند کبد مجدد در ۷۲ ساعت اول بعد از پیوند

DNF- نیاز به پیوند کبد مجدد در ماه اول بعد از پیوند

علاوه بر این دریافت کننده پیوند کبد از نظر عوارض شایع مربوط به پیوند در ۱ ماه اول پیوند کبد مورد بررسی قرار گرفت.

موارد مرگ و میر نیز ثبت شد. کلیه موارد در فرم مخصوص جمع‌آوری اطلاعات ثبت شد و سپس با استفاده از نرم‌افزار SPSS.16 این اطلاعات مورد بررسی و آنالیز قرار گرفت. داده‌ها با استفاده از آمار توصیفی مورد آنالیز قرار گرفت و برای ارزیابی ارتباط بین گروه‌های مختلف از تست‌های کای ۲، تست تی نمونه غیر وابسته و تست یو مان - ویتنی استفاده شد. آزمون مان - ویتنی یو برای مقایسه میانگین AST و ALT در دو گروه از بیماران با گپ یون‌های قوی بیشتر از ۱۰ و کمتر یا مساوی ۱۰ مورد استفاده قرار گرفت. آزمون کای دو برای مقایسه میزان بروز عوارض ناشی از پیوند کبد در دو گروه ذکر شده استفاده شد. همچنین برای

طبق نظریه استوارت جزء اصلی تنفسی اسیدوز فشار سهمی دی اکسیدکربن و جزء اصلی غیر تنفسی آن شامل یون‌های قوی و اسیدهای ضعیف است. یون‌های قوی موجود در پلاسما شامل سدیم و کلرید است. اسید ضعیف اصلی آلومین است و فسفات نقش ثانویه دارد. (۵) گپ یون‌های قوی^۱ در حالت طبیعی باید صفر باشد مگر اینکه یون‌های غیر قابل اندازه‌گیری وجود داشته باشد. در صورتی که گپ یون‌های قوی مثبت باشد نشان دهنده وجود آنیون‌های غیر قابل اندازه‌گیری (سولفات، کتواسید، سترات، پیروات و...) است. در مطالعات مختلفی که بر روی گروه‌های متفاوت بیماران انجام شده، عدد گپ یون‌های قوی بسیار متفاوت گزارش شده است. مطالعات متعددی وجود دارند که نشان می‌دهند گپ یون‌های قوی می‌تواند پیش‌بینی کننده مناسب یا نامناسب برای بررسی وضعیت گروه‌های مختلف بیماران باشد. لذا با توجه به اهمیت انتخاب دهنده مناسب در پیوند کبد بر آن شدیم که با اندازه‌گیری گپ یون‌های قوی در این دسته از بیماران و نقش آن در پیش‌بینی نتیجه پیوند کبد، به رویکرد جدیدی در انتخاب کبد مناسب برای پیوند کبد دست یابیم.

روش کار

بعد از تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شیراز این مطالعه در بیمارستان نمازی در کلیه بیماران مرگ مغزی و گیرنده‌های کبد آنها انجام شد. حجم نمونه با قدرت مطالعه ۹۰٪ و $\alpha: 0.05$ عدد ۶۱ تعیین شد. معیار ورود به این مطالعه کلیه بیماران مرگ مغزی بود که در بیمارستان نمازی در بخش پیوند تحت عمل جراحی برای اهداء عضو قرار می‌گرفتند. معیار خروج برای این مطالعه تعریف نشده است. نمونه‌های خون بعد از تأیید کمیته مرگ مغزی و انتقال بیمار به اتاق عمل پیوند در مرحله قبل از عمل گرفته شده است. سپس PH، بیکربنات، فشار دی‌اکسید کربن، BE و لاکتات با استفاده از نمونه خون هپارینه و با دستگاه آنالیزور گازهای خون شریانی (optimedical CCA-TS) اندازه‌گیری شد. یک نمونه لخته خون نیز بلافاصله

¹ Strong Ion Gap

بررسی اطلاعات دموگرافیک کمی مثل سن، عدد MELD¹ و عدد گپ یون‌های قوی از تست تی نمونه¹ غیروابسته استفاده شد.

نتایج

از نظر یافته‌های جمعیت‌شناسی میانگین سن در گروه گیرنده کبد ۳۱ سال و در گروه مرگ مغزی ۳۳ سال است. همچنین تعداد بیماران مرگ مغزی زن ۱۷ (۳۳٪) و مرد ۳۵ (۶۷٪) و در گروه گیرنده کبد نیز تعداد زن ۲۵ (۴۱٪) و تعداد مرد ۳۶ (۵۹٪) بود. در این مطالعه ۶۱ گیرنده پیوند کبد مورد بررسی قرار گرفتند. علل پیوند کبد به تفکیک در جدول ۲ آمده است.

این ۶۱ بیمار گیرنده در مجموع از ۵۱ مورد بیمار مرگ مغزی پیوند را دریافت کرده‌اند. علل مرگ مغزی بیماران این مطالعه در جدول ۳ آورده شده است.

در این گروه از بیماران تعداد ۴۱ گیرنده (۶۷/۲٪)، کبد را به صورت کامل و تعداد ۲۰ گیرنده (۳۲/۸٪) کبد را به صورت پارشیال دریافت کرده‌اند. میانگین MELD در این بیماران عدد $21/51 \pm 5/26$ (محدوده: ۸-۴۰) و البته در ۸۰٪ آنها بین ۱۵ تا ۲۵ بود. همچنین میانگین MELD در بیماران دچار عوارض $20/75 \pm 6/60$ و در بیماران بدون عوارض $20/81 \pm 6/46$ بود. و نیز با توجه به مطالعات قبلی، بیماران مرگ مغزی این مطالعه را می‌توان براساس گپ یون‌های قوی به دو گروه گپ یون‌های قوی بیشتر از ۱۰ و گپ یون‌های قوی کمتر یا مساوی ۱۰ تقسیم‌بندی کرد. بر این اساس ۶۸٪ بیماران در گروه گپ یون‌های قوی بیشتر از ۱۰ و ۳۲٪ در گروه گپ یون‌های قوی کمتر یا مساوی ۱۰ قرار گرفته‌اند. میانگین سن در گروه گپ یون‌های قوی کمتر یا مساوی ۱۰، $31/78 \pm 14/10$ و در گروه گپ یون‌های قوی بزرگ‌تر از ۱۰، $31/95 \pm 13/10$ بود. داده‌های مربوط به متغیرهای مختلف به شرح زیر بود.

مرحله بعد پیگیری بیماران دریافت کننده پیوند بود که ابتدا در ۷۲ ساعت اول از نظر بروز حالت PNF و سپس در پایان ماه اول از نظر DNF مورد بررسی قرار گرفتند. تنها ۳ بیمار در گروه PNF (۴/۹٪) و ۱ بیمار

در گروه DNF (۱/۶٪) قرار گرفتند. بیماران همچنین از نظر عوارض شایع مربوط به پیوند کبد مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج نشان داد که تعداد ۳۹ دریافت کننده کبد (۶۳/۹٪) دچار عوارض ناشی از پیوند کبد شده‌اند. (بجز عوارض مربوط به جراحی از قبیل باز شدن آناستوموز و ... که کنار گذاشته شده است.)

عوارض شایع پیوند کبد در این مطالعه و میزان بروز آن از نظر فراوانی در جدول ۵ آمده است.

یکی از عوارض مهم در این گروه از بیماران پس‌زدن میکروسکپی بود که تعداد ۲۲ دریافت کننده پیوند کبد (۳۶/۱٪) دچار این عارضه شدند. پس‌زدن میکروسکپی با افزایش آنزیم‌های کبدی مشخص می‌شود. در این مطالعه براساس میزان بالا رفتن آنزیم‌های کبدی نسبت به مقدار نرمال در یک ماه اول، گیرندگان پیوند کبد به ۳ گروه تقسیم شدند: در گروه ۱ میزان بالا رفتن آنزیم‌های کبدی کمتر از ۲ برابر نرمال بود. در گروه ۲ میزان افزایش این آنزیم‌ها بین ۲-۵ برابر نرمال و در گروه ۳ این افزایش بیشتر از ۵ یا مساوی ۵ برابر نرمال بود. این ۳ گروه از نظر گپ یون‌های قوی بیمار دهنده پیوند مقایسه و Pvalue نزدیک به ۰/۰۵. بین این سه گروه مشاهده شد. البته این تفاوت کاملاً خلاف انتظار بود به گونه‌ای که فراوانی گپ یون‌های قوی بزرگ‌تر از ۱۰ در گروه ۱ بیشتر از دو گروه ۲ و ۳ بود. (Pvalue: ۰/۰۵۵) از طرف دیگر با در نظر گرفتن همین تقسیم‌بندی مشخص شد که ارتباط معناداری در هر یک از این ۳ گروه با مارژینال بودن کبد وجود ندارد. (Pvalue: ۰/۷۹۹)

در پیگیری بیماران به مدت ۱ ماه تعداد ۵ بیمار (۸/۲٪) به دلیل عوارض ناشی از پیوند کبد فوت کردند. فراوانی گپ یون‌های قوی در بیماران مورد مطالعه همان‌گونه که در شکل ۱ نشان داده شده تابع یک پراکندگی نرمال نیست.

با توجه به مطالعات قبلی می‌توان گپ یون‌های قوی را به دو گروه کوچک‌تر یا مساوی ۱۰ و بزرگ‌تر از ۱۰ تقسیم‌بندی کرد. (با توجه به نرمال نبودن توزیع گپ یون‌های قوی این عدد بر اساس مطالعات قبلی انتخاب شده است) و سپس این بیماران به دو گروه از نظر بروز یا عدم بروز عوارض تقسیم شدند. نتایج نشان می‌دهد که تفاوت معناداری از نظر آماری بین این دو گروه وجود نداشته است. (شکل ۱ و ۲)

¹ . Model of End stage Liver Disease

جدول ۵. میزان فراوانی بروز عوارض پیوند کبد در این مطالعه

عارضه	تعداد	درصد
Liver enzyme ↑	۲۲	۳۶
Portal vein thrombosis	۱۵	۱۶/۴
Coagulopathy	۵	۸/۲
Acute renal failure	۳	۴/۹
Hepatic artery thrombosis	۷	۱۱/۵
CRRT due to liver failure	۲	۳/۲
Others	۲	۳/۲

جدول ۶. میزان آنزیم‌های کبدی در دو گروه بیماران گپ یون‌های قوی

افزایش آنزیم	SIG ≤ ۱۰	SIG > ۱۰
گروه ۱	٪۱۵/۸	٪۴۷/۶
گروه ۲	٪۳۶/۸	٪۲۶/۲
گروه ۳	٪۴۷/۴	٪۲۶/۲

جدول ۷. متوسط پارامترهای اندازه‌گیری شده در بیماران مبتلا به عارضه و بدون آن

	دارای عارضه	بدون عارضه
Mean SIG	۱۶/۴۰ ± ۱۵/۵۳	۲۱/۹۷ ± ۱۹/۵۱
Mean AG	۲۲/۴۸ ± ۱۳/۲۳	۲۲/۱۴ ± ۱۷/۶۷
Mean lactate	۲/۱۹ ± ۱/۲۹	۲/۷۵ ± ۱/۵۶

میانگین AST و ALT در دو گروه بیماران گیرنده پیوند کبد به صورت زیر بود. (شکل ۳)
متوسط AST و ALT در گروهی که گپ یون‌های قوی بالای ۱۰ داشتند ۲۹۲ و ۲۹۷ بود که نسبت به گروهی که گپ یون‌های قوی کمتر یا مساوی ۱۰ داشتند (۳۵۰ و ۳۸۳) پایین‌تر بود.

متوسط مقادیر اندازه‌گیری شده در دو گروه از بیماران دارای عارضه و بدون عارضه به شرح زیر است. (جدول ۷)

۲۰ بیماری که کبد را به صورت پارشیال دریافت کردند نیز به صورت جداگانه مورد بررسی قرار گرفتند. از این ۲۰ بیمار (بیماران گیرنده از ۱۰ بیمار دهنده پیوند) تعداد ۸ بیمار (۴۰٪) علی‌رغم عدد گپ یون‌های قوی یکسان نتایج متناقضی از نظر میزان بروز

نتایج نشان می‌دهد که گپ یون‌های قوی بالاتر از ۱۰ با مارژینال بودن مرتبط است به گونه‌ای که مارژینال بودن در ۵۷٪ بیماران با گپ یون‌های قوی بالای ۱۰ دیده شد، ولی این عدد در گپ یون‌های قوی کمتر یا مساوی ۱۰، ۳۶/۸٪ بود. بررسی دیگری که به منظور پیگیری بیماران گیرنده پیوند کبد انجام شد حداکثر آنزیم‌های کبدی در یک ماه اول پیگیری بیماران بود که نتایج به صورت زیر گزارش شده است.

جدول ۲. فراوانی علل پیوند کبد در بیماران مورد بررسی

علت پیوند	تعداد	درصد
Viral hepatitis	۱۴	۲۲
Cryptogenic cirrhosis	۱۳	۲۱
Metabolic disorder	۷	۱۱
Primary Sclerosing Cholangitis	۱۱	۱۸
Auto immune Hepatitis	۵	۸
Alocholic cirrhosis	۳	۴
Wilson disease	۲	۳
Biliary atresia	۲	۳
Others	۴	۶

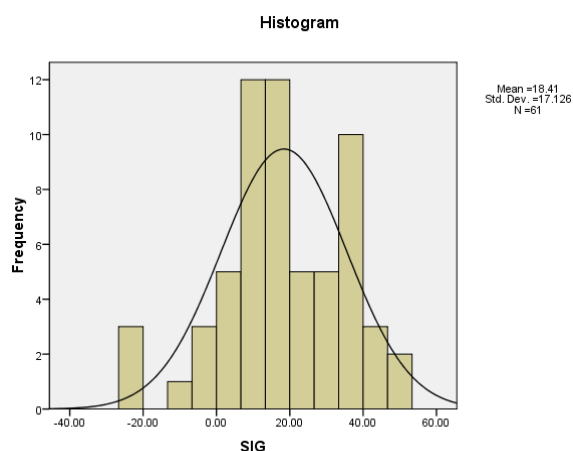
جدول ۳- فراوانی علل مرگ مغزی در بیماران مورد بررسی

علت مرگ مغزی	تعداد	درصد
Brain trauma	۳۲	۵۳
Subarachnoid Hemorrhage	۹	۱۵
Brain tumor	۴	۶
Cerebrovascular accident	۲	۳
Others	۴	۶

جدول ۴. آمار توصیفی متغیرهای کمی مورد بررسی در این مطالعه

متغیر	میانگین	حداکثر	حداقل	Standard deviation
SIG	۱۸/۴۱	۵۱/۰۸	-۲۳/۴۰	۱/۷۱
AG	۲۴/۸۸	۵۴/۲۵	-۲۲/۷۰	۱/۵۱
AST	۳۱۴	۴۴۴۸	۱۱	۶۷۹
ALT	۳۲۱	۱۹۱۶	۱۰	۳۷۳

عوارض و میزان افزایش آنزیم‌های کبدی داشتند. تعداد ۱۲ بیمار از این گروه (۶۰٪) نتایج پیوند کبد مشابهی داشتند.



نمودار ۱: هیستوگرام فراوانی متغیر گپ یون‌های قوی در بیماران مورد بررسی

بحث و نتیجه‌گیری

گپ یون‌های قوی در حالت نرمال باید نزدیک به صفر باشد و قاعدتاً هرچه وضعیت سلامت بیمار رو به وخامت رود به دلیل تجمع آنیون‌های غیر قابل اندازه‌گیری مثل سولفات، کتون و... این عدد به صورت مثبت بزرگ‌تر خواهد شد. مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۰ انجام شد که گپ یون‌های قوی را در ۱۵ داوطلب سالم و ۱۵ بیمار بستری در بخش مراقبت‌های ویژه دقیقاً روز قبل از ترخیص به دست آورده است که نشان می‌دهد در گروه بیماران بخش مراقبت‌های ویژه عدد گپ یون‌های قوی علی‌رغم عدم وجود اختلالات آشکار اسید و باز به صورت متوسط $6/4 \pm 3/3$ بوده است. در حالی که در هیچ یک از داوطلبان سالم عدد گپ یون‌های قوی بالاتر از ۵ گزارش نشد. (۶) از آنجا که بیماران مرگ مغزی در حقیقت وضعیت بحرانی دارند انتظار می‌رود که عدد گپ یون‌های قوی برای این دسته از بیماران بزرگ باشد. از طرفی تاکنون مطالعه‌ای در مورد عدد گپ یون‌های قوی در مورد بیماران مرگ مغزی انجام نشده است. در مطالعه‌ای که بر روی ۴۰ بیمار گیرنده پیوند کبد پیش از عمل انجام شد عدد گپ یون‌های قوی برای این بیماران $9/3 \pm 1/81$ ذکر شده است که در فاز آنهپاتیک و

ری‌پرفیوژن این پارامتر به ترتیب به $12/9 \pm 2/1$ و $9/5 \pm 1/8$ افزایش یافته است. (۵) در مطالعه حاضر که بر روی ۵۱ بیمار مرگ مغزی انجام شد، مرز گپ یون‌های قوی عدد ۱۰ در نظر گرفته شد و دهنندگان پیوند کبد به دو گروه $SIG \leq 10$ و $SIG > 10$ تقسیم شدند. با توجه به این تقسیم‌بندی و تفکیک بیماران به دو گروه و مقایسه عوارض ناشی از پیوند کبد در این دو گروه در این مطالعه تفاوت معنادار آماری از نظر عوارض وجود نداشت و حتی نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که هرچه عدد گپ یون‌های قوی پایین‌تر باشد عوارض ناشی از پیوند کبد بیشتر است و از طرفی در گروه بیماران با گپ یون‌های قوی بزرگ‌تر از ۱۰ میزان افزایش آنزیم‌ها در ۱ ماه اول پیگیری بیماران کمتر از گروه بیماران با گپ یون‌های قوی کوچک‌تر یا مساوی ۱۰ بود. در این مطالعه بررسی لاکتات به تنهایی نشان می‌دهد که بین دو گروه گیرندگان پیوند مبتلا به عوارض ناشی از پیوند و بدون عوارض تفاوت معنی‌داری از نظر سطح سرمی لاکتات وجود ندارد و بنابراین لاکتات نیز نمی‌تواند در این دسته از بیماران پیش‌بینی کننده وضعیت بیمار باشد. در این مطالعه همچنین مشخص شد که گپ یون‌های قوی و AG به صورت همسو تغییر می‌کنند و بین آنها رابطه‌ای مستقیم وجود دارد یعنی هرچه گپ یون‌های قوی بزرگ‌تر باشد AG نیز بزرگ‌تر خواهد بود و از طرفی مارژینال بودن کبد پیوندی با گپ یون‌های قوی بالای ۱۰ ارتباط دارد. لازم به ذکر است که این مطالعه در یک مرکز جراحی پیوند اعضاء با تیم مشخص جراحی پیوند و تیم بیهوشی یکسان انجام شد و از این نظر یکسان‌سازی صورت گرفته است. از طرف دیگر با توجه به اینکه کلیه موارد مرگ مغزی در بخش مراقبت‌های ویژه مرگ مغزی بیمارستان نمازی بودند زمان ایسکمی سرد که طبق مطالعات قبلی یکی از عوامل مهم مؤثر بر عملکرد ارگان پیوندی است یکسان‌سازی شد (۴۵ تا ۶۰ دقیقه). با توجه به این موارد می‌توان پیشنهاد کرد که اگرچه گپ یون‌های قوی پیش‌گویی کننده مناسبی برای عملکرد ارگان پیوندی نبوده است اما شاید نیاز به مطالعه با حجم نمونه بالاتری باشد تا بتوان در مورد پیامدهای ثانویه مثل افزایش آنزیم‌ها با قطعیت بیشتری این نتیجه را مطرح کرد. هدف از انجام این مطالعه بررسی نقش گپ یون‌های قوی در

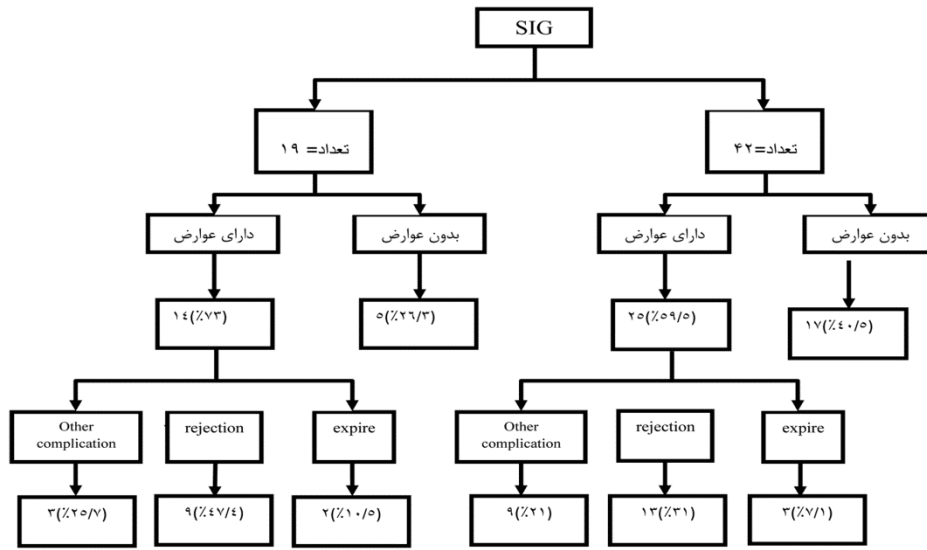
پیش‌آگهی نتیجه پیوند کبد است. در راستای این مسأله مقایسه گپ یون‌های قوی و تقسیم‌بندی مارژینال نیز صورت گرفته است. بررسی کبد پیوندی نشان داد که تعداد ۳۰ کبد (۴۹/۲٪) مارژینال بودند و مابقی (۵۰/۸٪) از نظر تعریف مارژینال نبودند و نیز نتایج نشان می‌دهد که مارژینال بودن کبد و بالا بودن عدد گپ یون‌های قوی همسو است. به منظور بررسی نتیجه پیوند کبد از عوارض غیر جراحی نظیر افزایش آنزیم‌های کبدی، اختلال انعقادی (که در جدول ۵ ذکر شده است) استفاده شد. در مطالعات مختلف رابطه بین بالابودن گپ یون‌های قوی و بدتر شدن پیش‌آگهی بیماران بدحال نشان داده شده است. بالاسوبرامانیان^۱ و همکارانش در گروه بیماران اطفال بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نشان دادند که روش استوارت در مقایسه با BE روش بهتر و مساوی با AG در مشخص کردن بیماران با سطح بالای لاکتات است. (۸) در گروه بیماران جراحی عروق نیز نشان داده شد که گپ یون‌های قوی پیش‌بینی کننده قوی‌تری نسبت به سایر روش‌ها برای مورتالیتی است. (۴) همچنین بعد از بای پس قلبی-ریوی در اطفال گپ یون‌های قوی نسبت به لاکتات برای پیش‌بینی مورتالیتی مناسب‌تر است. (۹) البته مطالعاتی نیز وجود دارد که در آنها گپ یون‌های قوی نتوانسته پیش‌بینی کننده مناسب وضعیت بد بیماران باشد. مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۲ انجام شد نشان می‌دهد که گپ یون‌های قوی نمی‌تواند ارزش پیش‌بینی کننده در بیماران بخش مراقبت‌های ویژه جراحی و داخلی باشد. (۱۰) همچنین راکتاسکل^۲ و همکارانش نشان دادند که آنیون‌های اندازه‌گیری نشده از جمله گپ یون‌های قوی پیش‌بینی کننده مناسبی برای میزان مرگ و میر در بیماران به شدت بدحال نیست. (۱۱) در مطالعه ما در دو گروه گپ یون‌های قوی بزرگ‌تر از ۱۰ و کوچک‌تر و مساوی ۱۰ تفاوت معنادار آماری از نظر عوارض و پس‌زدن میکروسکوپی دیده نشد. (شکل ۱ و ۲) به عبارتی گپ یون‌های قوی نمی‌تواند پیش‌بینی کننده مناسب از وضعیت نتیجه پیوند باشد. البته قابل ذکر است که با توجه به این که این بیماران علاوه بر دهنده کبد عموماً جزء اهدا کننده‌های کلیه نیز قرار می‌گرفتند در نتیجه

نحوه مایع درمانی در بخش مراقبت‌های ویژه مرگ مغزی بر مبنای حفظ عملکرد کلیه و حفظ برون‌ده ادراری مناسب صورت می‌گیرد و مجموع این مسائل در بالانس الکترولیتی بیمار و در نتیجه SIG بیماران بسیار تأثیرگذار است. لذا به نظر می‌رسد چنانچه نمونه‌گیری در ابتدای بستری بیماران یا از فرد گیرنده صورت گیرد در نتایج دقت بیشتری حاصل خواهد شد. نتایج این بررسی نشان داد در بیمارانی کبد را به صورت پارشیال دریافت کرده بودند نتایج متفاوتی در دو گیرنده که کبد یکسانی را گرفته بودند، به دست آمد، لذا پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده در مورد بیمارانی که دهنده یکسان دارند نیز مقایسه صورت پذیرد. در این مطالعه اندازه‌گیری لاکتات و AG نیز صورت گرفت. اگرچه SIG و AG کاملاً همسو هستند ولی لاکتات و AG نیز نتوانستند به عنوان فاکتور پیش‌بینی کننده مناسب در نظر گرفته شوند. از محدودیت‌های این مطالعه انتخاب نوع خاص بیماران و به تبع آن حجم نمونه کوچک و از طرفی مورتالیتی پایین بود. از طرفی شاید بتوان گفت نتیجه پیوند کبد بیش از آنکه به شرایط دهنده کبد پیوندی بستگی داشته باشد به وضعیت اولیه و سن بیمار گیرنده و تکنیک جراحی برمی‌گردد. نتیجه‌گیری: گپ یون‌های قوی در فرد دهنده عضو نمی‌تواند پیش‌بینی مناسب از نتیجه پیوند کبد ارائه دهد. به نظر می‌رسد با توجه به افزایش حجم نمونه، نمونه‌گیری در فواصل نمونه در فرد دهنده و نمونه‌گیری از فرد گیرنده بتوان در این زمینه مطالعات بیشتری انجام داد.

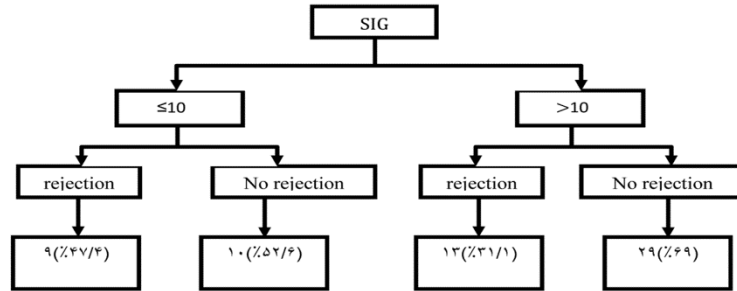
سپاسگزاری: بدین وسیله از زحمات سرکار خانم‌ها سکینه شکرزاده، راضیه ملک، لیلا غضنفری و تیم تأیید مرگ مغزی و اهداء عضو دانشگاه علوم پزشکی شیراز کمال تشکر را داریم.

¹ . Balasubramanyan

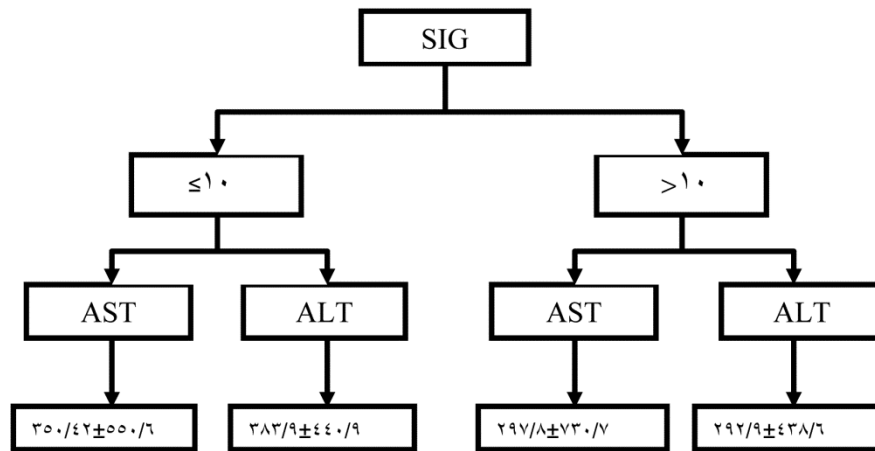
² . Rocktaeschel



شکل ۱: فراوانی عوارض و مرگ و میر در دو گروه بیماران مورد بررسی از نظر عدد گپ یون های قوی



شکل ۲: فراوانی عارضه پس زدن میکروسکوپی در دو گروه بیماران مورد بررسی از نظر عدد گپ یون های قوی



شکل ۳: میانگین مقادیر AST و ALT در دو گروه بیماران مورد بررسی از نظر عدد گپ یون های قوی

REFERENCES

1. *Shaked A, Nones F, Olthoff K M, et al. Assessment of liver function: pre and peritransplant evaluation. Clin Chem 1997; 43: 1539-1545.*
 2. *Baccnella T, Ferreira Galvoo FH, Almeida JL, et al. Marginal graft increase early mortality in liver transplantation. Sao Paulo Med J 2008;126:161-165.*
 3. *Kellum J A. Determination of plasma acid-base balance. Crit Care Clin 2005;24(5):329-346*
 4. *Kaplan L J, Kellum J A. Initial PH, base deficit, anion gap, strong ion difference and strong ion gap predict outcome from major vascular injury. Crit Care Med 2004 ;32(5):1120-1124.*
 5. *Ali Y, Abouelnaga S, Khalaf H, et al. Physical chemical approach versus traditional technique in analyzing blood gases and electrolytes during liver transplant surgery. Transplant P 2010;42:861-864.*
 6. *Gunnerson K J, Srisawat N, and Kellum J A. Is there a difference between strong ion gap in healthy volunteers and intensive care unit patients? [abstract]. J of Crit Care 2010; 25(3): 520-524.*
 7. *Dubin A, Meneses M M, Masevicius F D, et al. Comparison of three different methods of evaluation of metabolic acid-base disorder. Crit Care Med 2007;35(27):1264-1270.*
 8. *Napa B, Havens P, Hoffman G. Unmeasured anions identified by Fencl-Stewart method predict mortality better than base excess ,anion gap, and lactate in patients in the pediatric intensive care unit. Crit Care Med 1999; 27: 1577-1581.*
 9. *Durward A, Tibby S M, Skellett S, et al. The strong ion gap predict mortality in children following cardiopulmonary bypass surgery. Pediatr Crit Care Med 2005;6:281-285.*
 10. *Cusack R J, Rhodes A, Lochhead P, et al. The strong ion gap does not have prognostic value in critically ill patients in a mixed medical/surgical adult ICU. Intensive care Med 2002 ;28:864-869.*
 11. *Rocktaeschel J, Morimatso H, Uchino S, et al. Unmeasured anions in critically ill patients :can they predict mortality? Crit Care Med 2003;31(8):2131-2136.*
-