پژوهنده (مجله پژوهشي دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي)
سال سيزدهم, شماره ۲ , پي در پي ۶۲ ، صفحات ۸۹ تا ۹۷
خرداد و تير ۱۳۸۷

تاريخ دريافت مقاله ۸۶/۲/۱۸
تاريخ پذيرش مقاله ۸۶/۹/۱۰

مقايسه مرحله بندي فيبروز كبدي با نشانگرهاي بيوشيميايي در مراجعين به بيمارستان لقمان حكيم و آيت ا.. طالقاني تهران، ۸۴-۸۰

دكتر شروين شكوهي[۱] *، دكتر محمد رخشان[۲]، دكتر لطيف گچكار[۳]، الهام خلج[۴]

چكيده

سابقه و هدف: *فيبروز كبدي نتيجه محتوم بيماري هاي مزمن كبدي مي باشدكه سر انجام به سمت سيروز پيشرفت مي كنند. ارزيابي حضور و شدت فيبروز كبدي در بيماران با بيماري مزمن كبدي اهميت زيادي در تعيين استراتژي درمان، پاسخ به درمان، پروگنوز و ريسک فاكتورهاي بالقوه جهت بروز عوارض بيماري دارد. تاكنون بيوپسي كبد بهترين روش ارزيابي فيبروز كبد شناخته شده است ولي از آن جايي كه روشي تهاجمي همراه با عوارض زيادي براي بيمار است، محققان به دنبال جايگزيني مناسب براي آن هستند و يكي از جايگزين هاي پيشنهادي استفاده از ماركرهاي بيوشيمايي و نيز تعداد پلاكت ها است. هدف از انجام اين تحقيق، بررسي تعدادي از عوامل بالا است.*

مواد و روش ها: *۱۳۰ بيمار شامل ۹۴ مرد (۷۲/۳%) و ۳۶ زن (۲۷/۷%) كه بيوپسي كبد شده بودند در يک مطالعه گذشته نگر مورد بررسي قرار گرفتند. داده هاي بيماران با مراجعه به پرونده پزشكي و باز بيني لام هاي پاتولوژي و گزارش آن ها جمع آوري شدند و به كمک نرم افزار آماري SPSS 11.5 مورد تجزيه و تحليل و مقايسه قرار گرفتند.*

يافته ها: *بررسي ارتباط سن با شدت فيبروز نشان داد كه با افزايش سن به ميزان شدت فيبروز اضافه مي شود. در بررسي شيوع فيبروز در زنان و مردان تفاوت معني داري بين دو جنس وجود نداشت. در مقايسه بين بيمارانی كه فيبروز نداشتند و آن هايي كه فيبروز داشتند مشخص گرديد كه نسبت AST به پلاكت به دليل داشتن Cut off Point مشخص، ماركر مناسبي براي افتراق عدم حضور فيبروز از فيبروز متوسط و فيبروز شديد مي باشد (Cut off Point =۰/۳۹ با PPV=۰/۷ و NPV =۰/۵۴ براي افتراق عدم حضور فيبروز از فيبروز متوسط و Cut off Point =۰/۲۵ با PPV=۰/۷۶ و NPV=۰/۷ براي افتراق عدم حضور فيبروز از فيبروزهاي شديد). در مقايسه بين سه گروه بيماران با فيبروز خفيف، متوسط و شديد به اين نتيجه رسيديم كه پلاكت براي افتراق فيبروز خفيف از موارد متوسط فيبروز به دليل داشتن Cut Off Point =۱۵۸۵۰۰، گزينه مناسبي است در حالي كه براي افتراق فيبروز خفيف و شديد پلاكت و آلبومين، هر دو گزينه هاي مناسبي هستند. در اين مطالعه Cut off Point = ۳/۶ براي آلبومين و Cut off Point =۱۵۱۰۰ براي پلاكت به دست آمد. براي تفكيک فيبروز متوسط و شديد، نتوانستيم ماركر مناسبي بيابيم.*

نتيجه گيري: *يافته ها در اين مطالعه بيان گر آن بود كه افزايش سن، ريسک فاكتوري براي شدت يافتن فيبروز مي باشد. به منظور افتراق عدم وجود فيبروز از فيبروز متوسط و افتراق عدم وجود فيبروز از فيبروز شديد نسبت AST به پلاكت داراي Cut off Point مناسبي است. پلاكت براي افتراق فيبروزهاي خفيف از فيبروزهاي متوسط و فيبروزهاي خفيف از موارد شديد فيبروز مرز مشخصي دارد. علاوه بر آن آلبومين نيز براي افتراق فيبروز خفيف از شديد Cut off Point مناسبي دارد. از آن جا كه هيچ كدام از اين ماركرها توانايي افتراق همه مراحل فيبروز را از يكديگر ندارند، نمي توان آن ها را به عنوان يک تست استاندارد معرفي نمود. يافتن تستي مناسب و استاندارد جهت جايگزين شدن بيوپسي نياز به تلاش و بررسي هاي بيش تري دارد كه اميدواريم در تحقيقات بعدي محقق شود.*

واژگان كليدي: *فيبروز ، ماركرهاي بيوشيميايي ، سيروز ، پلاكت ، **AST** ، آلبومين*

۱ * . نويسنده مسؤول : استاديار، گروه بيماري هاي عفوني و گرمسيري، دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي . آدرس براي مكاتبه: تهران، خيابان كمالي، بيمارستان لقمان حكيم، بخش عفوني. تلفن : ۵۵۴۱۹۰۰۵.
۲ . استاد ، گروه پاتولوژی ، دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي
۳ . استاد ، مركز تحقيقات بيماري‌هاي عفوني وگرمسيری ، دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي ۴ . دانشجوي پزشكی ، دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي

مقدمه

فيبروز كبدي نتيجه شايع بسياري از آسيب ها و بيماري هاي مزمن كبدي است كه مي تواند باعث مرگ نيز بشود (۱و۲). فيبـروز و شـكل پيـشرفته آن سيـروز از روي تغـييرات هيستوپاتولوژي و به صورت تركيب هپاتوسيت هاي رژنره و بافت همبندي رسوب كرده اطراف اين ندول ها تشخيص داده مي شود. اگر چه آسيب سلولي كه آغازگر پروسه رژنراسيون و فيبروز است ممكن است پايان يافته باشد ولي فيبروز ايجاد شده، غير قابل برگشت خواهد بود. دلايل مختلفي از جمله بيـماري هـاي عفـوني، بيـماري هـاي متـابوليـكي، داروهـا و بيـماري هاي ديگري از قبيل سركوئيـدوز منجر به ايجاد فيبروز در كبد خواهند شد (۳).

در بيـماري هـاي مزمـن كبد، تخمـين شدت فيبروز و ارزيابي درمان هاي ضد فيبروز به متغيرهاي دقيقي نياز دارد كه شايع ترين آن ها ماركرهاي فيبروتيک ناميده مي شوند (۱۱-۴). بيوپسي كبد تاكنون به عنوان روشي Gold Standard براي ارزيابي فعاليت التهابي و فيبروز به كار مي رود ولي روشي تهاجمي است و حتي در صورت انجام شدن توسط فردي ماهر نيز مي تواند با عوارض جدي از قبيل خون ريزي، پنوموتوراكس، سوراخ شدن كولون و كيسه صفرا همراه شود. علاوه بر آن انجام سريالي بيوپسي كبد در طي مدت كوتاه جهت ارزيابي پاسخ به درمان، عملي و مقرون به صرفه نمي باشد (۱۲و۱۳). از ديگر مواردي كه مي توان به عنوان معايب بيوپسي كبد نام برد هزينه انجام بيوپسي و استرس و اضطرابي است كه به بيمار تحميل مي شود. هم چنين طبق مطالعات انجام شده بيوپسي كبد تنها ۸۰% دقت جهت Staging فيبروز كبدي دارد و حتي ممكن است تا ۳۰% موارد سيروز و فيبروزهاي پيشرفته را تشخيص ندهد (۱۴). حتي در صورتي كه پزشكي با تجربه بيوپسي را انجام دهد و يک پاتولوژيست با تجربه نيز نمونه بافتي را تفسيركند بيش از۲۰% اشتباه در گزارش Stage فيبروز، گزارش شده است (۱۵).

در دهـه ي گذشتـه بسـياري از محـققان آزمايـش هاي غير تهاجمي به صورت تست هاي تركيبي يا منفرد را به عنوان روشي جايـگزين بيوپسي پيـشنهاد كـرده انـد. يک مارکر ايده آل جهت بررسي فيبروز بايد حساسيت، اختصاصيت، ارزش پيشگويي كنندگي مثبت (PPV) و منفي (NPV) بالايي جهت پيش بيني حضور و يا عدم حضور فيبروز داشته باشد. علاوه بر آن بايد قابل تكرار باشد، تغييرات داخل آزمايشگاهي پايين، قابل كاربـرد در بيـماري هاي كبـدي با اتيولوژي هاي مختلف، استفاده آسان و ارزان داشته باشد و نه تنها براي Grading فيبروز دقيق باشد بلكه دقت لازم را نيز جهت بررسي سير پيشرفت بيـماري و تأثيـر درمان ضد ويروسي را نيـز داشته باشد (۱۲و۱۳).

يافتن تست هاي غير تهاجمي به منظور ارزيابي فيبروز كبد از ميان نشانگرهاي بيوشيميايي شروع شده است. چندين نشانگر در حال حاضر در دست بررسي است تعدادي از آن ها به صورت تركيبي با پارامترهاي بيوشيميايي ديگر و يا همراه با ارزيابي هاي كلينيكي است (۱۶). هر چند يک نشانگر به تنهايي دقت لازم جهت پيش بيني ميزان فيبروز را ندارد، تركيب مختلف اين ماركرها نتايج اميدوارکننـده اي را نشان داده است (۱۷).

ايـن مطالعـه بـه منـظور بررسي ارتبـاط شـدت فيبروز و ماركرهاي بيوشيميايي انجام شده است.

مواد و روش ها

در اين مطالعه با مراجعه به گزارش پاتولوژي بيماران مراجعه كننده به دو مركز آموزشي- درماني وابسته به دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي تهران (بيمارستان لقمان حكيم و آيت ا... طالقاني) طي سال هاي ۸۰ تا ۸۴ ، بيماراني كه براي آن ها بيوپسي كبدي انجام شده بود انتخاب نموديم. نمونه پاتولوژي اين بيماران را دوباره بازنگري نموديم و مرحلـه ي (stage) فيبـروز كبـدي را بر اسـاس سيـستم Ishak Scoring System (۱۸) گزارش نمـوديم. در ايـن

سيستم فيبروز از F0 تا F6 درجه بندي مي شود که به منظور سهولت کار، F1-F2: فيبروز خفيف، F3-F4 : فيبروز متوسط و F5-F6 : فيبروز شديد در نظر گرفته شد.

سپس با بررسي پرونده پزشکي اين بيماران و استخراج نتايج آزمايش هاي موجود در پرونده، به بررسي ارتباط بين شدت فيبروز و مارکرهاي بيوشيميايي موجود پرداختيم. در نهايت ۱۳۰ بيمار شامل ۹۴ مرد (۷۲/۳%) و ۳۶ زن (۲۷/۷%) در اين مطالعه مورد بررسي قرار گرفتند. از آن جا که مطالعه ما يک مطالعه گذشته نگر بود، اطلاعاتي در مورد نحوه بيوپسي و اندازه نمونه بيوپسي شده نداشتيم. هم چنين تنها از تست هاي موجود در پرونده بيماران مي توانستيم استفاده کنيم. متغيرهايي که در اين مطالعه مورد استفاده قرار گرفتند عبارت بودند از: سن، جنس، پلاکت، آلبومين، بيلي روبين توتال، کلسترول و آمينو ترانسفراز هاي کبدي.

اطلاعات به دست آمده با نرم افزار آماري SPSS 11.5 آناليز شد و به کمک منحني ROC براي تعدادي از مارکرها مناسب ترين Cut off Point استخراج شد.

يافته ها

در اين مطالعه نتيجه پاتولوژي و مارکرهاي بيوشيميايي ۱۳۰ بيمار با يکديگر مقايسه شدند. در بين اين بيماران ۲۶ نفر (۶ زن و۲۰ مرد) فيبروز نداشتند. ۴۵ نفر (۱۴ زن و ۳۱ مرد) فيبروز خفيف، ۳۱ نفر (۵ زن و ۲۶ مرد) فيبروز متوسط و ۲۸ نفر (۱۱ زن و ۱۷ مرد) فيبروز شديد داشتند. ۳۰ نفر (۲۳/۰۷%) از بيماران عفونت با HBV ، ۴۷ نفر (۳۶/۱۵%) عفونتHCV ، ۴نفر (۳/۰۷%) عفونت هم زمان HBV و HCV داشتند. ۴ نفر (۳/۰۷%) به علت هپاتيت اتوايميون، ۱ نفر (۰/۷۶%) فيبروز کبدي ناشي از الکل، ۵ نفر (۳/۸%) بدخيمي هاي کبدي، ۲ نفر (۱/۵۳%) توبرکلوزيس، ۱ نفر (۰/۷۶%) به دنبال تب طول کشيده، ۱ نفر (۰/۷۶%) ويلسون و ۱ نفر (۰/۷۶%) نيز با تشخيص لنفوم بيوپسي شده بودند، براي ۳۴ نفر(۲۶/۱۵%) از بيماران نيز تشخيصي در پرونده ذکر نشده بود.

طبق آزمون مجذور کاي مشخص شد که اختلاف معني داري از اين جهت بين زنان و مردان وجود ندارد. علاوه بر آن در بررسي ارتباط شدت فيبروز با سن بيماران اين نتيجه به دست آمد که با افزايش سن بر ميزان شدت فيبروز نيز اضافه مي شود.

در مقايسه بين بيماران بدون وجود فيبروز با بيماراني که مراحل مختلف فيبروز را داشتند و با استفاده از آزمون t مشخص گرديد که هيچ کدام از متغيرهاي بررسي شده بين بيماراني که فيبروز نداشتند و بيماراني که فيبروز خفيف داشتند اختلاف معني داري ندارند. در حالي که در بين بيماراني که فيبروز ندارند و آن هايي که فيبروز مرحله متوسط دارند، نسبت AST به پلاکت با P<۰/۰۳ و پلاکت با P<۰/۰۱ به لحاظ آماري اختلاف معني داري دارد. در مقايسه بين دو گروه مذکور، اين نتيجه به دست آمد که نسبت AST به پلاکت به دليل داشتن Cut off Point = ۰/۳۹ با حساسيت ۶۷% ، خطاي مثبت کاذبي معادل ۲۷% ، PPV=۰/۰۷ و NPV = ۰/۵۴ مارکر مناسبي جهت افتراق عدم وجود فيبروز و فيبروز متوسط مي باشد (نمودار ۱).

در مقايسه بين موارد عدم وجود فيبروز با موارد شديد فيبروز به اين نتيجه رسيديم که نسبت پلاکت به سن بيماران با P<۰/۰۰۴ ، نسبت AST به پلاکت با P<۰/۰۰۲ و پلاکت با P<۰/۰۱ در بين اين دو گروه داراي اختلاف معني داري مي باشد. ولي فقط نسبت AST با پلاکت در مرز ۰/۲۵ با حساسيت ۷۶%، خطاي مثبت کاذب ۲۹%، PPV=۰/۷۶ و NPV =۰/۷ مارکر مناسبي جهت افتراق عدم وجود فيبروز و فيبروز شديد مي باشد (نمودار ۲)

با استفاده از آزمون t مشخص شد که بين دو گروه موارد خفيف و متوسط فيبروز اختلاف پلاکت با P<۰/۰۲ به لحاظ آماري معني دار است. علاوه بر اين، پلاکت با حساسيتي معادل ۷۶% و خطاي مثبت کاذبي برابر با ۴۰% در مرز

۱۵۸۵۰۰ ، جهت افتراق موارد خفيف از موارد متوسط فيبروز مناسب مي باشد (نمودار ۳).

بيـن متغيرهاي بررسي شده در اين مطالعه ميزان كلسترول سـرم بين موارد متوسط فيبروز و موارد شديد فيبروز از لحاظ آماري داراي اختـلاف معـني داري بود (P<۰/۰۳).

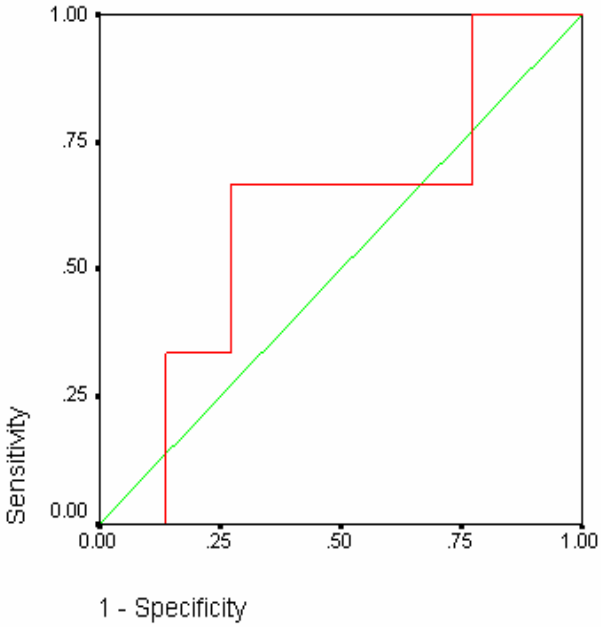
در بررسي كه بين افراد با فيبـروز خفـيف و افـرادي كه فيبروز شـديد داشتند انجـام داديم، به كمک آزمون t مشخـص گرديد كه اختلاف بيـن دو گروه از لحاظ سن (P<۰/۰۲)، نسبت پـلاكت به سـن (P<۰/۰۱)، نسبت AST به پلاكت (P<۰/۰۰۸)، پلاكت (P<۰/۰۲) و آلبومين (P<۰/۰۳) معـني دار است. از بين اين متـغيرها، مقـدار ۱۵۱۰۰۰ براي پلاكـت با حساسيت ۸۳% و خطـاي مثـبت كاذب ۴۶% مـرز مناسبي جهت افتراق فيبروز خفيف از فيبروز شديد مي باشد (نمودار ۴)

آلبومين نيز با Cut off Point = ۳/۶، حساسيت ۷۰% و خـطاي مثبـت كاذب ۳۶% جهت افتراق موارد خفيف فيبروز از موارد شديد آن، ماركر مناسبي است (نمودار ۵).

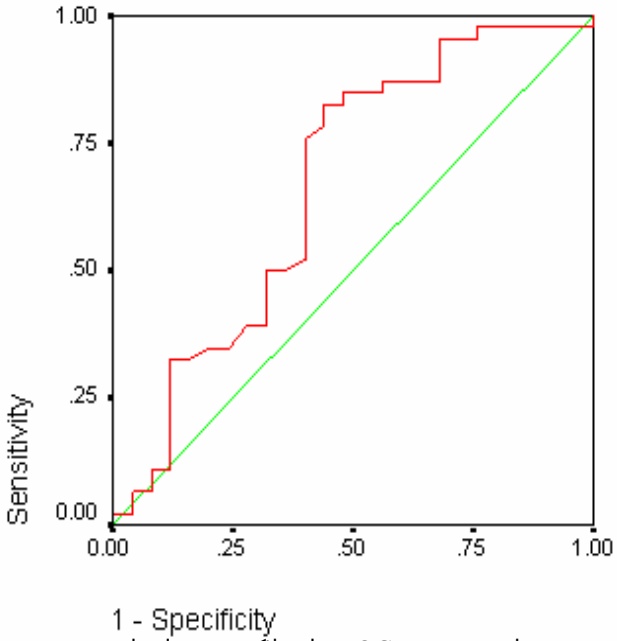
در مقايـسه بيـن گـروه هـاي مختـلف بيـماران ميـزان بيـلي روبين سرمي افراد و نسبت AST به ALT در بيـن بيـماران با شـدت هاي مختـلف فيبروز اختـلاف معني داري نداشت.

جدول۱- ميانگين و انحراف معيار متغير هاي اندازه گيري شده در بيماران با شدت هاي مختلف فيبروز

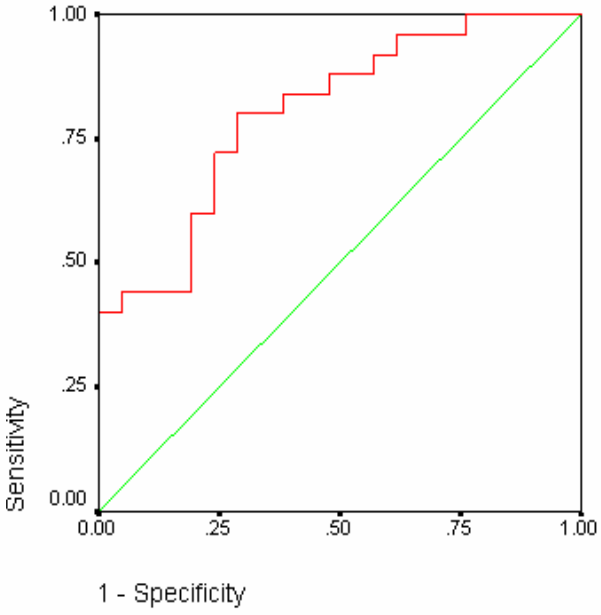
شدت فيبروز	فيبروز ندارد		فيبروز خفيف		فيبروز متوسط		فيبروز شديد	
متغير	ميانگين	انحراف معيار	ميانگين	انحراف معيار	ميانگين	انحراف معيار	ميانگين	انحراف معيار
سن	۳۵/۲۷	۱۶/۳۱	۳۵/۴۷	۱۳	۳۶/۱	۱۲/۷۲	۴۳/۸۵	۱۶/۰۶
پلاكت	۲۱۱	۸۷/۸۱	۱۸۹/۱۵	۵۸/۷۱	۱۴۹/۳	۷۴/۰۶	۱۵۳/۶۱	۷۳/۱۱
كلسترول	۱۶۸/۹	۳۹	۱۵۸/۵	۴۳/۱	۱۸۴	۴۸/۵۴	۱۴۶/۰۷	۳۰/۱۳
آلبومين	۴/۱۵	۱/۰۴	۴	۰/۷۹	۴/۰۷	۰/۸۲	۳/۵۴	۰/۶۹
بيليروبين توتال	۱/۹	۳/۸۴	۲	۲/۸۸	۲/۴۸	۴/۶۳	۳/۵۷	۴/۶۶
PLT/Age	۶/۸۴	۳/۳۹	۶/۰۶	۲/۹۳	۵/۴۴	۵/۷۴	۴/۱۹	۲/۸
AST/PLT	۰/۲	۰/۱۷	۰/۳۸	۰/۵	۰/۶۳	۰/۸۲	۰/۸۳	۰/۸۶
AST/ALT	۰/۸۳	۰/۴۴	۱/۰۲	۰/۸	۱/۱	۰/۷۴	۱/۸۳	۲/۳۲



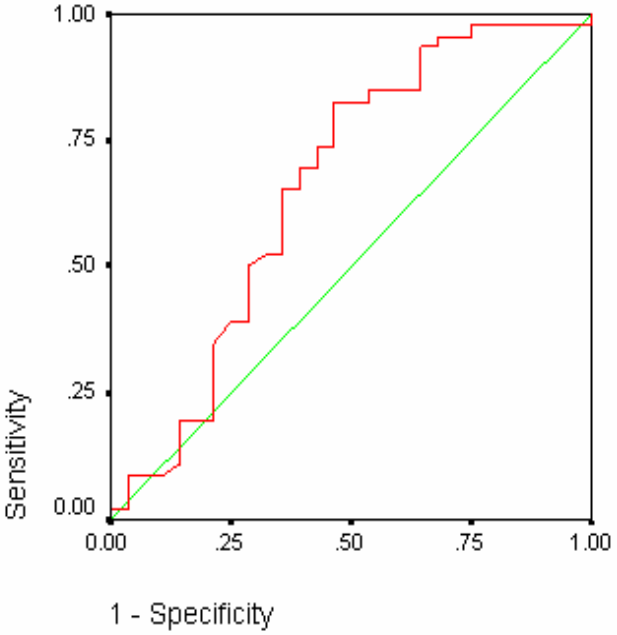
نمودار ۱ - منحني ROC براي نسبت AST به پلاکت جهت افتراق عدم وجود فيبروز از فيبروز متوسط با حساسيت ۶۷% و خطاي مثبت کاذب ۲۷% (Cut off Point = 0.39)



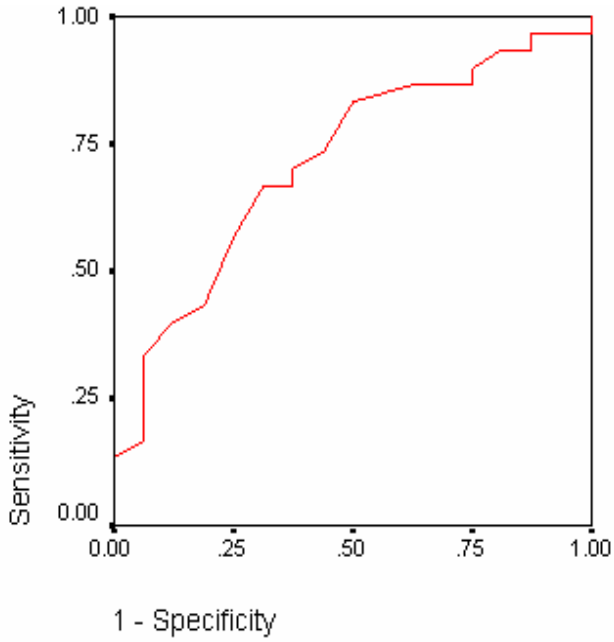
نمودار ۳ - منحني ROC براي پلاکت جهت افتراق فيبروز خفيف از فيبروز متوسط با حساسيت ۷۶% و خطاي مثبت کاذب ۴۰% (Cut off Point=158500)



نمودار ۲- منحني ROC براي AST به پلاکت جهت افتراق عدم وجود فيبروز از فيبروز شديد با حساسيت ۷۶% و خطاي مثبت کاذب ۲۹% (Cut off Point = 0.25)



نمودار ۴ - منحني ROC براي پلاکت جهت افتراق فيبروز خفيف از فيبروز شديد با حساسيت ۸۳% وخطاي مثبت کاذب ۴۶% (Cutoff Point=151000)



نمودار ۵- منحني ROC براي آلبومين جهت افتراق فيبروز خفيف از فيبروز شديد با حساسيت ۷۰% و خطاي مثبت كاذب ۳۶% (Cut off Point = 3.6)

بحث

تاكنون تشخيص فيبروز كبدي به بيوپسي كبد و بررسي نمونه حاصل از آن وابسته بوده است.از آن جايي كه بيوپسي كبد روشي تهاجمي، همراه با تحميل هزينه زياد به بيماران و فقدان دقت كافي است استفاده از اين روش تا اندازه اي محدود شده است. به همين علت مطالعات زيادي به منظور يافتن روشي غير تهاجمي جهت تشخيص فيبروز كبدي صورت گرفته است (۲۱-۱۹).

بدان علت كه تشكيل فيبروز به دنبال عدم توازن بين توليد و تخريب ماتريكس اكسترا سلولار ايجاد مي شود، به نظر مي رسد كه اندازه گيري كه اين مارکرها براي تشخيص فيبروز مفيد باشد. در تحقيقات يک گروه چيني كه به سرپرستي Lun-Gev Lu انجام شد، ارتباط فيبروز كبد با اين مارکرها بررسي شد و در نهايت مشخص شد كه با افزايش فعاليت التهابي و به دنبال آن افزايش پروتئين هاي اكستراسلولار شدت فيبروز نيز افزايش ميابد (۲۲). Masaki نيز هيالورونات و كلاژن نوع ۴ را كه به دنبال التهاب در ضايعات پره سينوزوئيدال رسوب مي كنند به عنوان مارکر اختصاصي فيبروز كبدي پيشنهاد داد (۲۳).

بايد توجه داشت كه اندازه گيري اين مارکرها به طور معمول در بيماران انجام نمي شود و همه آزمايشگاه ها نيز قادر به انجام آن نيستند. علاوه بر آن سطح سرمي اين مارکرها در بيماري هاي مختلف كبدي با هم تفاوت دارند. در نتيجه بدون توجه به آن كه اين تست ها چه حساسيت و اختصاصيتي داشته باشند از آن جايي كه در دسترس نيستند و تكرارشان نيز مقرون به صرفه نمي باشد نمي توان از آن ها به عنوان يک مارکر ايده آل استفاده كرد. به همين دليل استفاده از بسياري از اندكس هاي تركيبي مثل فيبرو تست و يا Acti Test نيز با محدوديت همراه است.

در مطالعاتي كه توسط Forns انجام شده بود Point Cut off مشخص، فقط جهت تشخيص حضور و يا عدم حضور فيبروز به دست آمده بود (۲۴). در اين تحقيق به مقايسه بيماراني كه فيبروز نداشتند و بيماراني كه فيبروز با شدت هاي مختلف داشتند پرداختيم و موفق شديم براي نسبت AST به تعداد پلاكت جهت افتراق عدم حضور فيبروز و فيبروز متوسط و هم چنين افتراق عدم حضور فيبروز از فيبروزهاي شديد، Cut off Point مناسبي بيابيم.

علاوه بر آن، توانستيم براي تعدادي از مارکرها از قبيل نسبت AST به تعداد پلاكت، آلبومين و تعداد پلاكت نيز جهت افتراق مراحل مختلف فيبروز Cut Off Point مناسب بيابيم. تعداد پلاكت براي افتراق فيبروز خفيف از متوسط و هم چنين افتراق فيبروز خفيف از موارد شديد فيبروز Cut off Point مشخصي دارد. آلبومين نيز به منظور تفكيک موارد خفيف و شديد فيبروز Cut off Point مناسبي دارد. اندكس Forns براي تشخيص موارد خفيف فيبروز كمک كننده است ولي طبق مطالعات ما تعداد پلاكت، آلبومين، سن بيماران، نسبت AST به تعداد پلاكت و نسبت پلاكت به سن جهت افتراق

فيبروز خفيف از فيبروز شديد کمک کننده است و اختلاف معـني داري از نظـر ايـن مارکرها بيـن موارد خفيف و شديد فيبروز وجود دارد. در مطالعه Lackner نيز نتيجه مشابهي به دست آمده بود (۲۵).

Dev در مطالعـه اي که انجـام داد به ايـن نتيجه رسـيد که در فيبروزهاي پيشرفته ميزان آلبومين سرم افزايش ميابد (۲۶). در حالي که در مطالعه Kelleherb مشخص شد که در فيبروز هاي شديد آلبومين کاهش ميابد (۲۷). ما نيز در بررسي هاي خود به نتيجه مشابه با نتيجه Kelleherb رسيديم.

در يکي از مطالعات انجام شده AST/ALT< ۱ به نفـع حضور سيروز پيشنهاد شده بود اين تست حساسيت پاييني دارد (۳۰-۲۸).

از طرف ديگـر Lackner در مطالعه خود به اين نتيجه رسيد که نسبت AST به پلاکت از نسبت AST به ALT براي تشخيص فيبروز دقيق تر است (۲۵) و تأييدي است بـر نتايجي که ما به آن رسيديم چرا که بر خلاف نسبت AST به ALT که در مطالعه ما بين هيچ کدام از گروه هاي تحت مطالعه اختلاف معني داري نداشت از نسبت AST به پلاکت مي توان جهت افتراق عدم حضور فيبروز از موارد متـوسط و شديد فيبروز استفاده کرد.

همانند تعداد زيادي از مطالعات قبلي (۲۵و۳۲-۳۰)، ما نيز نتوانستيم مارکر مناسبي براي افتراق فيبروز متوسط از موارد شديد فيبروز بيابيم، هر چند کلسترول بين بيماران با فيبروز متوسط و بيماران با فيبروز شديد اختلاف معني داري داشت اما Cut off Point مناسبي جهت افتراق اين دو گروه از بيماران به دست نيامد.

بر خلاف اکثر مطالعاتي که تاکنون انجام شده است (۲۵و۲۸و۳۰و۳۳)، جامعـه آمـاري ما فقط از مبتلايان بـه هپاتيت C تشکيل نشده بود و همه بيماراني که به دلايل مختلف مبتلا به فيبروز کبدي شده بودند وارد مطالعه شوند. از بيـن اين افراد مبتلايان به هپاتيت C بيش ترين گروه را تشکيل مي دادند (۳۶/۱۵%). بيماراني که علت بيماري شان در پرونده درج نشده بود (۲۶/۱۵%) و مبتلايان به HBV (۲۳/۰۷%) در مراتب بعدي قرار داشتند.

افزايش سن عامل مساعد کننده اي براي شدت يافتن فيبروز مي باشد (۱۷) و اين مسأله در مطالعه ما نيز تأييد گرديد. بر خلاف بررسي هاي قبلي که مرد بودن را نيـز به عنوان ريسک فاکتوري جهت شدت يافتن فيبروز معرفي کرده بود (۱۷)، در بررسي که ما انجام داديم به اين نتيجه رسيـديم که ميـزان شـدت فيبـروز بيـن زنـان و مـردان بـا يک ديگر اختلاف معني داري ندارد.

هر چنـد تـاکنـون تـلاش هاي زيـادي در زمينـه يافتن جايگزيني مناسب براي بيـوپسي کبد انجام شده است و بـا وجود به دسـت آوردن موفقـيت هايي در اين زمينه، به دليل محدوديت هايي که هرکدام از تست ها به شکلي دارند هنوز تسـتي ايـده آل که بتـواند جايگزين بيـوپسي کبـد بشود يافـت نشـده است. به نظـر مي رسـد طـرح ريـزي و انجـام مطالعه اي آينده نگر و استفاده از يک آزمايشگاه مرجع جهت بررسي مارکرهاي بيوشيميايي اعم از مارکـرهايي که به طـور روتيـن انـدازه گيـري مي شـوند و تسـت هـايي که با اجزاي ماتريکس اکسترا سـلولار در ارتبـاط هستند کمـک شـايـان توجهي در اين زمينه بکند.

REFERENCES

1. Pinzani M, Rombouts K,Colagrands S. Fibrosis in chronic liver disease: diagnosis and management. J Hepatol 2005; 42 supp: S22-36.

2. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. J Clin Invest 2005; 115: 209-18.
3. Yamada T. Text book of Gastroenterology. 4th ed. Vol 1, 2003; PP: 604-15.
4. Guechot J, Serfaty L, Bonnard AM, Chazouilleres O, Poupon RE, Poupon R. Prognostic value of serum hyaluronan in patients with compensated HCV cirrhosis. J Hepatol 2000; 32: 447-52.
5. Hayasaka A, Saisho H. Serum markers as tools to monitor liver fibrosis. Digestion 1998; 59: 381-4.
6. Ninomiya T, Yoon S, Hayashi Y, Sugano M, Kumon Y, Seo Y, et al. Clinical significance of serum hyaluronic acid as a fibrosis marker in chronic hepatitis C patients treated with interferon-alpha : histological evaluation by a modified histological activity index scoring system. J Gasterol Hepatol 1998; 13: 68-74.
7. George DK, Ramm GA, Walker NI, Powell LW, Crawford DH. Elevated serum type IV collagen: a sensitive indicator of the presence of cirrhosis in haemochromatosis. J Hepatol 1999; 31: 47-52.
8. Murawaki Y, Koda M, Okamato K, Mimura K, Kawasaki H. Diagnostic value of serum type IV collagen test in comparison with platlet count for predicting the fibrotic stage in with chronic hepatitis C. J Gastroenterol Hepatol 2001; 16: 777-81.
9. Wang T, Wang B, Liu x. Correlation of serum marker with fibrosis staging in chronic viral hepatitis. Zhonghua Binglixue Zazhi 1998; 27: 185-90.
10. Zheng M, Cai W, Weng H, Liu R. Determination of serum fibrosis indexes in patients with chronic hepatitis and its significance. Chin Med J 2003; 116: 346-9.
11. McHutchison JG, Blatt LM, de Medina M, Craig JR, Conrad A, Schiff ER, et al. Measurement of serum hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C and its relationship to liver histology. Consensus InterferonStudy Group. J Gastroenterol Hepatol 2000; 15: 945-51.
12. James CH, Lindor KD. Outcome of patients admitted with complications after outpatient liver biopsies. Ann Intern Med 1993; 118: 96-8.
13. McGill DB, Rakela J, Zinsmeister AR. A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. Gastroenerology 1990; 99: 1396-400.
14. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. Hepatology 2002; 36: 986-92.
15. Afdhal NH. Diagnosing fibrosis in hepatitis C: is the pendulum swinging from biopsy to blood tests? Hepatology 2003; 37: 972-4.
16. Poordad FF. FIBROSpect II: a potential noninvasive test to assess hepatic fibrosis. Expert Rev Mol Diagn 2004; 4(5): 593-7.
17. Thuluvath PJ, Krok KL. Noninvasive marker of fibrosis for longitudinal assessment of fibrosis in chronic liver disease: are they ready for prime time? Am J Gastroenterol 2006; 101(7): 1497-9.
18. Yamada T. Text book of Gastroenterology .4th ed. Vol 2, 2003; PP: 2963.
19. Pilette C, Rousselet MC, Bedosa P, Chapard D, Oberti F, Rifflet H, et al. Histopathological evaluation of liver fibrosis: quantitative image analysis vs semi-quantitative scores, comparison with serum markers. J Hepatol 1998; 28: 439-46.

20. Thabut D, Simon M, Meyers RP, Messous D, Thibault V, Imbert-Bismut F, et al. Noninvasive prediction of fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2003; 37: 1220-1.

21. Meyers RP, Ratziu V, Imbert –Bismut F, Charlotte F, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis: a comparison with historical features in patients with chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol 2002; 97: 2419-25.

22. Lu LG, Zeng MD, Wan MB, Li CZ, Mao YM, Li JQ, et al. Grading and staging of hepatic fibrosis ,and its relationship with noninvasive diagnostic parameters. World J Gastroenterol 2003; 9(11): 2574-6.

23. Kawamoto M, Mizuguchi T, Katsuramaki T, Nagayama M, Oshima H, Kawasaki H, et al. Assessment of liver fibrosis by a noninvasive method of transient elastography and biochemical marker. Word J Gasrroenterol 2006; 12(27): 4325-30.

24. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. Hepatology 2002; 36: 986-92.

25. Lackner C, Struber G, Liegl B, Leibl S, Ofner P , Bankuti C, et al. Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. Hepatology 2005; 41: 1376-82.

26. Dev A, White I, Symonds W, Patel K, Griffin P, Tsokanas N, et al. A serum proteomic analysis in hepatitis C fibrosis. J Hepatol 2005; 42(supp2): 117A.

27. Kellerb TB, Mehta SH, Bhaskar R, Sulkowski M, Astemborski J, Thomas DL, et al. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers : The SHASTA index. J Hepatol 2005; 43: 78-84.

28. Park GJ, Lin BP, Ngu MC, Jones DB, Katelaris PH, Aspartate aminotrasferase ratio in chronic hepatitis C infection:is it a useful predictor of cirrhosis ? J Gastroenterol Hepatol 2000; 15: 386-90.

29. Giannini E, Risso D, Botta F, Chiarbonello B, Fasoli A, Malfatti F, et al. Validity and clinical utility of the aspartate aminotrasferase-alanine aminotrasferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. Arch Intern Med 2003; 163: 218-24.

30. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. Am J Gastroenterol 1998; 93: 44-8.

31. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. Lancet 2001; 357: 1069-75.

32. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis ; a cohort study. Gastroenterology 2004; 127: 1704-13.

33. Bora R, Ratziu V, Bedssa P, Munteanou M, Poynard T. Diagnostic value of biochemical markers, fibrotest-actitest-HCV-fibrosure compared with serum protein profiling by seldi-TOF, for the diagnosis of bridging fibrosis in patient with chronic hepatitis C. Hepatology 2004; 40: 517A.