

بررسی ارتباط سطح سرمی آنزیم‌های ALT، AST، ALKP با درجه آماس در کبد بیماران مبتلا به هیپاتیت مزمن ویروسی

دکتر مسعود ستوده^۱ - دکتر فرید کوثری^۲ - دکتر مریم بهرامی نژاد^۳ دکتر سید علیرضا سجادی^۴

چکیده

مقدمه: بیماری هیپاتیت ویروسی به علت عوارض اجتناب‌ناپذیر جسمی و تهدیدکننده حیات، مورد توجه فراوان است، برای تشخیص و پیگیری بیماران تست های آزمایشگاهی عملکرد کبدی و بیوپسی کبد نقش مهمی دارند که معمول ترین آنها بررسی سطح آمینوترانسفرازها است. در این مطالعه، ارتباط درجه آسیب نکروانفلاماتوری و سطح سرمی آنزیم های آمینوترانسفراز و الکالین فسفاتاز مورد بررسی قرار گرفته است با این هدف که حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی آنزیم های فوق در بررسی و غربالگری بیماران مبتلا به هیپاتیت مزمن ویروسی برای هیپاتیت مزمن فعال، تعیین شود.

مواد و روش: تعداد ۱۴۰ نمونه بیوپسی کبد بیماران مبتلا به هیپاتیت مزمن ویروسی بازبینی گردید و تغییرات آماسی آنها بر اساس سیستم Modified HAI نمره دهی شد. سپس سطوح سرمی آنزیم های ALT، AST و ALKP که به فاصله حداکثر یک ماه از زمان بیوپسی کبد اندازه گیری شده بود از پرونده های بیماران استخراج در نهایت اطلاعات به دست آمده به وسیله نرم افزار spss (version 10) مورد آنالیز قرار گرفت.

نتایج: بیشترین درجه همبستگی بین شدت آسیب نکروانفلاماتوری و سطح سرمی آمینوترانسفرازها مربوط به آنزیم AST بود، سطح AST از ویژگی و ارزش اخباری مثبت بیشتری برای تعیین شدت ضایعات نسبت به سایر آنزیم ها برخوردار است. ارزش اخباری منفی هر سه آنزیم درصد پائینی داشتند.

بحث: با توجه به نتایج به دست آمده سطح سرمی آنزیم AST با دارا بودن بیشترین ارتباط و درجه همبستگی با شدت آماس و بیشترین ویژگی می تواند دقیق ترین اطلاعات را در مورد شدت فعالیت آماسی در کبد این بیماران بدهد، از این جهت در بررسی اولیه و پیگیری بعد از درمان نسبت به دو آنزیم دیگر تست مفیدتری است.

کل واژگان: هیپاتیت مزمن ویروسی، نمره نکروانفلاماتوری، آمینوترانسفراز سرم

مجله پزشکی ارومیه، سال دوازدهم، شماره یک، ص ۳۱-۲۴، بهار ۱۳۸۰

۱- دانشیار گروه پاتولوژی، بیمارستان شریعی، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارشی و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- استادیار گروه پاتولوژی، بیمارستان سینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- دستیار پاتولوژی، بیمارستان شریعی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۴- پزشک محقق بیمارستان شریعی، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارشی و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران

بررسی ارتباط سطح سرمی آنزیم‌های ALT، AST، ALKP با درجه آماس در کبد بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن ویروسی

مقدمه

معکوس شده و تشخیص ضایعه ویروسی را محتمل می‌سازد. در صورت وجود نکروز شدید سلول‌های کبدی که به دلیل آن آزاد شدن AST میتوکندریایی رخ می‌دهد این نسبت مجدداً معکوس می‌گردد.

تعیین دقیق میزان فعالیت نکرانفلاماتوری (histological grade) و درجه فیبروز (histological stage) تنها با بررسی بافت‌شناسی نمونه‌های کبدی میسر است و از آنجائی‌که بیان این تغییرات به صورت نیمه کمی اطلاعات با ارزش‌تری در خصوص شدت آماس و تخریب به پزشک می‌دهد برای انجام این مهم سیستم‌های نمره دهی مختلفی ابداع شده است که در حال حاضر در بسیاری از مراکز درمانی بیماران کبدی در ایران از سیستم نمره دهی Modified (Ishak system) HAI (۲) استفاده می‌شود و اعتبار این سیستم قبلاً در مطالعات مختلف به اثبات رسیده است. (۳)

در این مطالعه پیرامون ارتباط سطح سرمی آنزیم‌های ذکر شده و درجه فعالیت آماسی در کبد بررسی به عمل آمده است با این هدف که نوع ارتباط و حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی سه آنزیم ALT، AST، ALKP در پیگیری بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن ویروسی و غربالگری آنها برای هپاتیت مزمن فعال مشخص گردد.

مواد و روش

در این مطالعه به روش گذشته‌نگر اسلایدهای بیوپسی کبد بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن ویروسی که در طی دو سال (آذر ماه ۷۶ تا پایان آبان ماه ۷۸) در بخش پاتولوژی بیمارستان بقیه، الاعظم گزارش شده بودند مجدداً مورد بازبینی قرار گرفتند و بر اساس سیستم Modified HAI به درجه فعالیت نکرانفلاماتوری (grade) آنها نمره داده شد سپس، با مراجعه به

هپاتیت مزمن ویروسی سال‌هاست که توجه محافل پزشکی را در زمینه تشخیص، درمان و پیگیری بعد از درمان به خود جلب نموده است. تخمین زده می‌شود که هر ساله میلیون‌ها نفر در اثر سیروز و کارسینوم هپاتوسلولر متعاقب عفونت‌های ویروسی کبد، جان خود را از دست می‌دهند از این جهت، پزشکان برای تشخیص به موقع، بررسی شدت بیماری و پیگیری بعد از درمان از تست‌های آزمایشگاهی عملکرد کبدی و بیوپسی کبد کمک فراوانی می‌جویند. تست‌های آزمایشگاهی برای اثبات وجود هپاتیت و بررسی شدت فعالیت بیماری درخواست می‌شود که معمول‌ترین آنها سطح سرمی آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، به دلیل اختصاصی تر بودن برای پارانیشیم کبد، و سپس آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) و الکالن فسفاتاز می‌باشد. با انجام بیوپسی کبد میزان شدت و فعالیت بیماری در کبد تعیین شده و در مورد زمان و نوع درمان تصمیم‌گیری می‌شود.

آنزیم AST در سلول‌ها متشکل از دو جزء سیتوزولی و میتوکندریایی است و در بافت‌های مختلف از جمله کبد، عضله قلب و عضله اسکلتی یافت می‌شود و در اختلالات این ارگانها میزان آن در سرم بالا می‌رود. آنزیم ALT تنها در سیتوپلاسم وجود دارد و در بافت‌های کبدی و کلیوی یافت می‌شود، در بیماری‌های پارانیشیمی کبد و گاهی اوقات در بیماری‌های کلیوی، سطح سرمی آن تغییر می‌کند بنابراین آنزیم ALT برای آسیب‌های کبدی از ویژگی بیشتری نسبت به AST برخوردار است. (۱)

در بیماری‌های هپاتوسلولر به غیر از هپاتیت ویروسی معمولاً افزایش ترانس آمینازها به نحوی است که نسبت ALT به AST کمتر از یک می‌باشد. این نسبت اغلب در هپاتیت ویروسی

دکتر مسعود ستوده، دکتر فرید کوثری، دکتر مریم بهرامی نژاد، دکتر سید علیرضا سجادی

قرار گرفت.

توزیع نسبی سن، درجه آماس و سطح سرمی آنزیم‌های AST، ALT، ALKP در ۱۳۰ بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن ویروسی در جدول شماره ۳ نشان داده شده است.

در بررسی به شیوه آماری **correlation** بین درجه آماس در کبد و سطح سرمی دو آنزیم AST، ALT ارتباط معنی‌دار یافت شد (Pvalue به ترتیب ۰/۰۰ و ۰/۰۰) در صورتی که با سطح سرمی ALKP ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد. (Pvalue=۰/۱۱) در بررسی به شیوه آماری **regression** دیده شد که درجه آماس در کبد بیشترین تأثیر را از سطح سرمی آنزیم AST می‌پذیرد به عبارتی بیشترین همبستگی را با سطح سرمی AST دارد (Pvalue = 0.01) و دو آنزیم ALT و ALKP همبستگی ضعیفی داشتند (Pvalue به ترتیب ۰/۳۶ و ۰/۹۱)

حساسیت (se)، ویژگی (sp)، ارزش اخباری مثبت (PPV) و ارزش اخباری منفی (NPV) سه آنزیم ALT، AST و ALKP در بررسی و غربالگری بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن ویروسی برای هپاتیت مزمن فعال به طور خلاصه در جدول (شماره ۴) نشان داده شده است.

جدول شماره یک تقسیم‌بندی شدت بیماری براساس مقادیر مختلف درجه آماس

درجه آماس	شدت بیماری
۰-۳	جزئی
۴-۸	خفیف
۹-۱۲	متوسط
۱۳-۱۸	شدید

پرونده‌های بیماران در درمانگاه هپاتیت سازمان انتقال خون، پایگاه تهران، سطح سرمی آنزیم‌های ALT، AST و ALKP استخراج و در نهایت اطلاعات به دست آمده بعد از ثبت در پرسشنامه‌های مخصوص توسط نرم‌افزار **spss (Version 10)** مورد آنالیز آماری قرار گرفت. اساس کفایت نمونه‌ها برای ورود به مطالعه به شرح زیر بوده است:

۱- دارا بودن حداقل سه رنگ هماتوکسیلین - اتوزین، رتیکولین و تری کروم برای هر نمونه بیوپسی کبد
۲- دارا بودن حداقل چهار فضای پورت در هر نمونه بیوپسی در ضمن سطح سرمی آنزیم‌های بیماران وقتی مورد بررسی قرار گرفت که اندازه‌گیری آنها حداکثر به فاصله یک ماه از بیوپسی کبد صورت گرفته شده باشد.

در این مطالعه جهت بررسی ارتباط درجه آماس با سطح سرمی آنزیم‌های مذکور، متغیر اصلی (درجه آماس یا **grade**) و متغیرهای وابسته (سطح سرمی آنزیم‌های مذکور بر حسب IU/L) به ترتیب طبق جداول ۱ و ۲ به چهار دسته تعریف شدند. برای بررسی و تعیین حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی این سه آنزیم، جهت غربالگری و پیگیری بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن ویروسی برای هپاتیت مزمن فعال سطح سرمی آنزیم‌ها به دو دسته نرمال و غیر نرمال و درجه آماس به دو دسته کمتر و مساوی ۳ و بیشتر از ۳ نمره تقسیم گردیدند. (۴)

نتایج

۴۷۰ نمونه بیوپسی کبد مربوط به بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن ویروسی (۳۶۸ مورد مرد ۷۸٪ و ۱۰۲ مورد زن ۲۲٪) در طی دو سال در بخش پاتولوژی بیمارستان بقیة... پذیرش شده بودند که از این تعداد تنها ۱۳۰ مورد واجد معیارهای لازم جهت کفایت نمونه‌ها بودند و اطلاعات آنها در مطالعه مورد استفاده

بررسی ارتباط سطح سرمی آنزیم‌های ALT، AST، ALKP با درجه آماس در کبد بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن ویروسی

جدول ۲- تقسیم‌بندی شدت بیماری بر اساس مقادیر مختلف

سطح سرمی آنزیم‌ها

سطح سرمی آنزیم	شدت بیماری
نرمال	نرمال
$\hat{a} 3 \times \text{ULN}^*$	خفیف
$> 3 \times \text{ULN} \hat{a} 10 \times \text{ULN}$	متوسط
$> 10 \times \text{ULN}$	شدید

جدول ۳

متغیرها	سن	درجه آماس	AST	ALT	ALKP
تعداد	۱۰۴	۱۳۰	۱۳۰	۱۳۰	۸۱
می‌نیمم	۱۱/۰۰	۱/۰۰	۳۰/۰۰	۵/۰۰	۵۹/۰۰
ماکزیمم	۶۰/۰۰	۱۶/۰۰	۳۷۹/۰۰	۴۵۶/۰۰	۷۹۷/۰۰
متوسط	۳۳/۴۴	۵/۰۰	۵۲/۴۸	۶۸/۷۳	۱۸۶/۰۷

جدول شماره ۴

Variables	Se	Sp	PPV	NPV
AST	٪۵۷/۹	٪۷۲/۲	٪۷۴/۶	٪۵۴/۹
ALT	٪۷۵/۰	٪۶۲/۹	٪۷۴/۰	٪۶۴/۲
Alkp	٪۷۰/۸	٪۳۹/۳	٪۶۲/۹	٪۴۸/۱

Sp : specificity Se : sensitivity PPV : positive predictive value NPV : Negative predictive value

بحث

بررسی، مشاهده گردید که درجه همبستگی تغییرات آماسی با سطح سرمی ALT ضعیف بوده ($pvalue = ۰/۳۶$) ولی با سطح سرمی AST از بیشترین درجه همبستگی برخوردار است. این نتیجه نشان می‌دهد که سطح سرمی AST می‌تواند تا حدود زیادی بیانگر شدت آماس در کبد باشد. از طرفی برای بررسی بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن

همان‌طور که در قسمت نتایج نشان داده شد تغییرات سرمی دو آنزیم ALT و AST با تغییرات درجه آماس در کبد ارتباط معنی‌داری دارند ($pvalue$ به ترتیب ۰/۰۰ و ۰/۰۰). از آنجائی که ممکن است بعضی عوامل از جمله زیاد بودن تعداد نمونه‌ها باعث ایجاد یک ارتباط تصادفی (شانسی) شود (۹)، تعیین میزان و درجه همبستگی (regression) ضروری است. در این

جهت تشخیص افزایش یا کاهش آماس در کبد استفاده نمود. در این مطالعه حساسیت و ویژگی ALKP از درصد پائینی برخوردار است در نتیجه اندازه‌گیری آن در پی‌گیری تغییرات شدت آماس بعد از درمان بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن ویروسی نقشی ندارد مگر اینکه اندیکاسیون خاصی مانند فرم‌های هپاتیت کلستاتیک مطرح شود.

بنابراین همان طور که در کلیه منابع معتبر مطرح شده است، جهت بررسی شدت فعالیت آماسی در کبد بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن ویروسی و تصمیم‌گیری برای زمان شروع درمان انجام بیوپسی کبد از ضروریات است. و در بررسی بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن ویروسی برای تعیین شدت ضایعه در هپاتیت مزمن فعال و در پیگیری آنها بعد از درمان اندازه‌گیری سطح سرمی AST مفیدترین است. اندازه‌گیری آنزیم‌های دیگر اگر چه در خصوص درجه شدت بیماری حساسیت کمتری دارند ولی به دلیل اختصاصی‌تر بودن برای بیماری‌های پارانشیمال کبد (ALT) و تعیین ضایعات احتمالی به شبکه کانال صفراوی (ALKP) در مرحله بعدی یا هم‌زمان قابل استفاده است.

References:

- 1- Corl A Burtis eT aL; Tietz textbook of clinical chemistry. 3rd ed, Philadelphia, Saunders, 1999: 652 - 653, 676-677.
- 2- Ishak Kamal eT aL; Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatology , 1995, 22: 629-99.
- 3- Westin J. eT aL; Interobserver study of histopathology using the Ishak system patient with chronic hepatitis C. Liver, 1999, 19: 183-187.

ویروسی، تعیین شدت فعالیت بیماری باید از تستی استفاده نمود که ویژگی و ارزش اخباری مثبت بالاتری داشته باشد و چون آنزیم AST همان طور که مشاهده می‌شود از ویژگی و ارزش اخباری مثبت بالاتری نسبت به سایر آنزیم‌ها برخوردار است ($PPV = \frac{.74}{.6}$, $Sp = \frac{.72}{.2}$) (جدول شماره ۴) و همچنین بیشترین درجه همبستگی را با شدت آماس نشان می‌دهد می‌توان نتیجه گرفت که با بررسی سطح سرمی این آنزیم به تنهایی می‌توان شدت ضایعه پارانشیم کبد را برای بیماران تعیین نمود. یادآوری می‌شود که اندازه‌گیری ALT در هنگام تشخیص اولیه بیماری کبدی به دلیل اختصاصی‌تر بودن برای پارانشیم کبد کماکان ارزش خود را دارا می‌باشد.

لازم به ذکر است که مشابه همین نتایج در چندین مطالعه دیگر نیز بدست آمده است (۷ و ۶ و ۵) به طور خلاصه با توجه به این یافته‌ها می‌توان نتیجه گرفت که سطح سرمی AST نشانگر مهمتری جهت بررسی بیماران مبتلا به هپاتیت ویروسی از نظر تعیین شدت هپاتیت مزمن فعال می‌باشد و بنابراین در بررسی اولیه و پیگیری بعد از درمان از سطح سرمی این آنزیم می‌توان

- 4- Desmet VJ. Gerber MA eT aL; Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. Hepatology, 1994, 19:1513-20.
- 5- Michielsen - pp eT aL; Serum aminotransferase level and histological disease in chronic hepatitis C. Acta - Gastroenterol - Belg, 1997, Jan-Mar, 60(1): 11-14.
- 6- LUO - JC eT aL; Relationships between serum aminotransferase levels, Liver histologies

بررسی ارتباط سطح سرمی آنزیم‌های ALT، AST، ALKP با درجه آماس در کبد بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن ویروسی

and virological status in patient with chronic hepatitis c in taiwan. J Gastroentrology - Hepatol , 1998 Jul, 13 (7): 685-90

7- F ter Borg eT aL; Relation between laboratory test results and histological hepatitis in individuals positive for hepatitis B surface Ag and antibodies

to hepatitis B eAg.Lancet 1998, 351:1914-18

۸- خدمت حسین، نویدی علی اصغر و همکاران: روش تحقیق در علوم پزشکی (طرح تحقیقاتی، متدولوژی و آمار) چاپ اول، تهران، مؤسسه فرهنگی انتشاراتی تیمورزاده، ۱۳۷۸، ص ۱۱۳-۱۱۰ و ۱۸۸-۱۸۵

**RELATION BETWEEN NECROINFLMMATORY GRADE
AND SERUM LEVEL OF AST, ALT, ALKP IN
CHRONIC VIRAL HEPATITIS PATIENTS**

*M.Sotoudeh*¹, MD.; *F. Kowsari*², MD.; *M.Bahraminejad*³, M.D; *S.AR. Sadjadi*⁴

Abstract

Introduction: *chronic viral hepatitis is considered an important disease because of its inevitable morbidity and complications. For long liver function tests, mainly serum aminotransferases (AST & ALT) and biopsy had played an important role for diagnosis and follow up of these patients. In this study the relation between the degree of necroinflammatory process (grade) and serum levels of aminotransfrerases and alkaline phosphatase (ALKP) has been evaluated to clarify the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of these enzymes for screening of patients with chronic viral hepatitis, to determine degree of necroinflammatory activity of the disease.*

Materials and Methods: *130 series of liver needle biopsy slides from patients with chronic viral hepatitis is reviewed and scores of necroinflammatory process according to Modified HAI System compared*

-
1. Associated professor of pathology, Tehran University of Medical Sciences
 2. Assistant professor of pathology, Tehran University of Medical Sciences
 3. Resident of pathology, Tehren University of Medical Sciences
 4. Research assistant, Digestive Disease Research Center, Tehran University of Medical Sciences

with serum levels of AST, ALT, ALKP measured one month or less from the date of liver biopsy.

Results and discussion: *the maximum regression between necroinflammatory grade and serum level of the enzymes was found to be for AST. So the specificity and PPV of AST to assess the severity of inflammation in liver considered to be superior to ALT.*

NPV percent of all the enzyme are low for excluding chronic viral hepatitis in the patients. According to these results the serum level of AST can be the most accurate index for degree of necroinflammatory activity in liver in chronic viral hepatitis.

Therefore in management and further follow up after treatment, determination of AST level is beleived more useful than other enzymes.

Key words: *chronic viral hepatitis , Necroinflammatory score, serum aminotransferases*

Address: *Department of Pathology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

Source: *UMJ 2001; 12(1) 24 - 31 . ISSN: 1027-3727*