

بررسی عوامل مرتبط با شدت فیروز کبد در بیماران مبتلا به هپاتیت‌های مزمن B و C

چکیده

زمینه و هدف: هپاتیت ویروسی از زمان پیدایش انسان وجود داشته است. شیوع تخمینی هپاتیت در حدود ۵-۳٪ می‌باشد. در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن C با فیروز کبدی متوسط تا شدید، درمان ضدویروسی شدیداً توصیه شده است. در صورتی که در افراد بدون فیروز و یا با درجه کم فیروز کبدی، اغلب اوقات پیگیری بیمار بدون درمان ضد ویروسی توصیه می‌شود. در این مطالعه سعی شده است تا عوامل آزمایشگاهی مرتبط با شدت فیروز کبدی در بیماران مبتلا به هپاتیت‌های مزمن B یا C مورد بررسی قرار گیرد تا نتایج آن جهت ارتقا روشهای بررسی، پیگیری و کنترل بیماران مبتلا به بیماری‌های هپاتیت‌های مزمن B یا C از جمله انتخاب بیماران برای بیوپسی و یا مداخلات درمانی احتمالی، مورد استفاده قرار گیرند.

روش بررسی: در این مطالعه مقطعی، کلیه بیماران (۱۰۹ بیمار) مبتلا به هپاتیت‌های مزمن B و یا C مراجعه کننده به کلینیک هپاتیت شهر همدان در طی سالهای ۸۴-۱۳۷۹ که تحت هیچ‌گونه درمان ضد هپاتیت قرار نگرفته بودند، مورد بررسی قرار گرفته اند. بیماران مبتلا به عفونت همزمان دو یا چند نوع هپاتیت با هم و نیز مبتلا به نقص و یا ضعف سیستم ایمنی و یا سایر بیماری‌های مزمن و صعب‌العلاج، به مطالعه وارد نشدند و یا در طی بررسی از مطالعه خارج شدند. اطلاعات با استفاده از آزمون‌های آماری *Correlation independent T-test* و *univariate model* آنالیز شد.

یافته‌ها: میانگین سنی بیماران مورد بررسی برابر ۳۶/۷۰ سال با $SD=12/22$ بود. میانگین طول مدت ابتلا به هپاتیت مزمن آنها برابر ۳/۷۷ سال با $SD=1/62$ بود. شایع‌ترین شدت فیروز، Stage I در ۵۹ بیمار (۵۴/۱٪) و بعد Stage II در ۲۴ بیمار (۲۲٪) (میانگین شدت فیروز کبدی برابر ۱/۵۱ با $SD=1/16$) بود. بین شدت فیروز کبدی تنها با سه متغیر سن زمان ابتلا، طول مدت عفونت و تعداد پلاکت‌های خون محیطی ارتباط آماری معنی‌دار وجود داشت که به ترتیب Pv آنها برابر «۰/۲۰۳» و «۰/۰۳۴»، «۰/۲۵۹» و «۰/۰۰۶» و «۰/۲۴» و «۰/۰۱۲» بود. بین سایر متغیرهای مورد بررسی با شدت فیروز کبدی ارتباط آماری معنی‌دار بدست نیامد. **نتیجه‌گیری:** با توجه به یافته‌های این مطالعه و گزارشات سایر مقالات، به نظر می‌رسد متغیرهای سن ابتلا، طول مدت عفونت و تعداد پلاکت‌های خون محیطی به عنوان عوامل بسیار مهم و با ارتباط قوی با شدت فیروز کبدی باشند و بتوان از آنها در ایجاد یک مدل پیشگویی کننده فیروز کبدی در مطالعات دیگر استفاده کرد.

کلیدواژه‌ها: ۱- هپاتیت مزمن B ۲- هپاتیت مزمن C ۳- شدت فیروز کبدی

*دکتر میترا رنجبر I

دکتر امیر هوشنگ محمدعلیزاده II

دکتر محمد جعفری III

دکتر لیلا فتحعلی IV

دکتر مهدی یداله‌زاده V

دکتر بابک کریمی IV

دکتر محمد فضلیان IV

مهندس خسرومانی کاشانی VI

مقدمه

هپاتیت ویروسی از زمان پیدایش انسان وجود داشته است. تاریخچه طبیعی و اپیدمیولوژی این بیماری در طی قرن‌ها تغییر و تحول داشته است و امروزه نیز شاهد تظاهرات جدید این بیماری می‌باشیم.

این مقاله خلاصه‌ای از پایان نامه خانم دکتر لیلا فتحعلی در مقطع پزشکی عمومی به راهنمایی خانم دکتر میترا رنجبر و مشاوره آقای دکتر محمد جعفری می‌باشد. (I) دانشیار و متخصص بیماری‌های عفونی، بیمارستان فیروزگر، میدان ولی‌عصر، خیابان به‌آفرین، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران (*مؤلف مسؤول).

(II) دانشیار و فوق‌تخصص بیماری‌های دستگاه گوارش و کبد، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران. (III) استادیار و متخصص آسیب‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی همدان، همدان، ایران.

(IV) پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی همدان، همدان، ایران.

(V) پزشک عمومی، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران.

(VI) استادیار و مدیر گروه پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی همدان، همدان، ایران.

ضدویروسی توصیه می شود. (۱۹ و ۷)

این اطلاعات و آمار نشان دهنده اهمیت بیماری هپاتیت ویروسی به عنوان یک مساله مهم و قابل توجه اپیدمیولوژیک در سرتاسر دنیا می باشد (۲۰-۲۶) و عوامل مرتبط با شدت فیروز کبدی باید جهت ارتقا روشهای بررسی، پیگیری و کنترل بیماران مبتلا به بیماری های هپاتیت های مزمن B و C از جمله انتخاب بیماران برای بیوپسی و یا مداخلات درمانی احتمالی، مورد استفاده قرار گیرند. (۷)

در این مطالعه سعی شده است تا عوامل آزمایشگاهی مرتبط با شدت فیروز کبدی در بیماران مبتلا به هپاتیت های مزمن B و C مورد بررسی قرار گیرد.

روش بررسی

در این مطالعه مقطعی کلیه بیماران مبتلا به هپاتیت های مزمن B و یا C مراجعه کننده به کلینیک هپاتیت شهر همدان در طی ۶ سال گذشته (۱۳۷۹ الی ۱۳۸۴) از نظر شدت فیروز کبدی و متغیرهای مرتبط با آن مورد بررسی قرار گرفته اند. کلیه بیماران مورد مطالعه قبل از ورود به طرح پژوهشی، هیچ گونه درمانی جهت هپاتیت مزمن دریافت نکرده بودند. بیماران مبتلا به عفونت همزمان دو یا چند نوع هپاتیت با هم و نیز مبتلا به نقص و یا ضعف سیستم ایمنی و یا سایر بیماری های مزمن و صعب العلاج به مطالعه وارد نشدند و یا در طی بررسی از مطالعه خارج شدند.

متغیرهای مورد بررسی شامل موارد زیر بودند: نوع هپاتیت مزمن، جنس، سن، طول مدت ابتلا، AST (Aspartate aminotransferase)، ALT (Alanine aminotransferase)، ALT/AST، تعداد پلاکت خون محیطی، نسبت های AST/plt، ALT/plt، بیلی روبین توتال، بیلی روبین مستقیم، PT (prothrombin time)، PTT (partial thromboplastin time)، WBC (White Blood cells)، PMN (polymorphonuclear)، غلظت هموگلوبین (Haemoglobin=Hb)، هماتوکریت (Haematocrit=Hct)، قند خون (Blood sugar=BS)، جهت تعیین شدت فیروز کبدی از کلیه بیماران نمونه بیوپسی کبد تهیه گردید و بر اساس معیارهای درجه بندی Ishake Staging درجه بندی شدت فیروز توسط یک پاتولوژیست متبحر صورت گرفت.

اطلاعات بدست آمده توسط نرم افزار رایانه ای

شیوع تخمینی هپاتیت در حدود ۵-۳٪ یعنی ۴۰۰ میلیون بیمار مبتلا به هپاتیت B^(۱) و ۱۷۰ میلیون بیمار مبتلا به هپاتیت C^(۱-۴) می باشند. در سال ۲۰۰۳ در کشور ژاپن در حدود ۳۰۰۰۰ هزار بیمار در اثر بیماری سرطان هپاتوسلولار (Hepatocellular carcinoma=HCC) فوت کردند. ۱۰٪ از این بیماران مبتلا به عفونت ویروس هپاتیت B و ۸۰٪ از آنها مبتلا به عفونت ویروس هپاتیت C بودند. بدین ترتیب ویروس هپاتیت در بیش از ۹۰٪ بیماران مبتلا به سرطان هپاتوسلولار وجود داشته است.^(۵) اغلب بیماران مبتلا به عفونت هپاتیت C بدون علامت هستند و پیش آگهی عالی دارند.^(۶ و ۲)

اگر چه نمای مرگ و میر بیماران مبتلا به هپاتیت در طی دو دهه اخیر ۲ تا ۳ برابر افزایش داشته است^(۱) اما تنها تعداد کمی از افراد مبتلا، به سمت مراحل پایانی این بیماری یعنی سیروز کبدی، نارسایی کبدی و کارسینوم هپاتوسلولار پیشرفت می کنند.^(۸ و ۷)

عوامل موثر در پیشرفت بیماری های هپاتیت های مزمن B و C که پیش از این مشخص شده اند شامل موارد زیر می باشند: طول مدت ابتلا^(۹-۱۱ و ۷)، سن زمان ابتلا^(۹-۱۱ و ۷)، جنسیت مذکر^(۷)، مصرف مشروبات الکلی^(۹-۱۱ و ۷)، عفونت همزمان HIV (Human immunodeficiency virus)^(۱۲ و ۱۰-۹ و ۷)، عفونت همزمان HCV (Hepatitis C virus) و HBV (Hepatitis B virus)^(۱۲ و ۱۰-۹ و ۷) و عفونت همزمان HAV (Hepatitis A virus)^(۱۲)، نقش سایر عوامل مثل منبع عفونت^(۱۳ و ۱۲ و ۷)، نژاد^(۱۴ و ۱۳ و ۷)، سطح ترانس آمینازهای سرمی^(۱۴-۱۲ و ۷)، تعداد پلاکت های خون محیطی^(۱۶ و ۱۵)، سطح آلبومین سرمی^(۱۵) و سیستم ایمنی^(۱۲) در پیشرفت بیماری فوق و شدت فیروز توسط برخی از مطالعات اثبات گردیده ولی در مجموع هنوز مورد بحث است.

زمانی که این بیماری زود تشخیص داده شود، درمان ضد ویروسی موثر در دسترس می باشد که پاسخ ۵۰ تا ۶۰ درصدی را در بیماران درمان شده نشان داده است.^(۱۷ و ۲) در موارد پیشرفته بیماری، پیوند کبد یک روش درمانی مناسب در بسیاری از افراد می باشد.^(۱۸ و ۲)

در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن C با فیروز کبدی متوسط تا شدید، درمان ضدویروسی شدیداً توصیه شده است. در صورتی که در افراد بدون فیروز و یا با درجه کم فیروز کبدی، اغلب اوقات، پیگیری بیمار بدون درمان

(ALT)، برابر $62/64$ واحد بین‌المللی در لیتر با $SD=123/7$ بود. میانگین تعداد پلاکت‌های خون محیطی در بیماران مورد بررسی برابر 193480 در هر میلی‌لیتر با $SD=75/96$ بود. میانگین و سایر خصوصیات متغیرهای مورد بررسی بطور کامل در جدول شماره ۱ ذکر شده است.

میانگین stage فیبروز کبدی بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن C برابر $1/89$ با $SD=1/41$ بود، در حالی که میانگین فوق در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن B برابر $1/18$ با $SD=0/85$ بود که از نظر آماری اختلاف معنی‌دار با $Pvalue=0/002$ داشتند. میانگین stage فیبروز کبدی در بیماران مذکور، برابر $(SD=1/15)1/47$ و در بیماران مونث، برابر $(SD=1/32)1/65$ بود که از نظر آماری اختلاف معنی‌دار نداشتند ($Pvalue=0/47$).

بین شدت فیبروز کبدی بیماران مبتلا به هپاتیت‌های مزمن B و یا C تنها با سه متغیر سن زمان ابتلا، طول مدت عفونت و تعداد پلاکت‌های خون محیطی ارتباط آماری معنی‌دار وجود داشت که به ترتیب ضرایب همبستگی و P value آنها (و Pv) برابر « $0/203$ » و « $0/34$ »، « $0/259$ » و « $0/006$ » و « $0/24$ » و « $0/012$ » بود. بین سایر متغیرهای مورد بررسی با شدت فیبروز کبدی ارتباط آماری معنی‌دار بدست نیامد. در آنالیز رگرسیون و Univariate model، هیچ‌گونه ارتباط معنی‌دار و مدل معنی‌دار آماری بین متغیرهای بررسی شده با شدت فیبروز کبدی بدست نیامد.

بحث

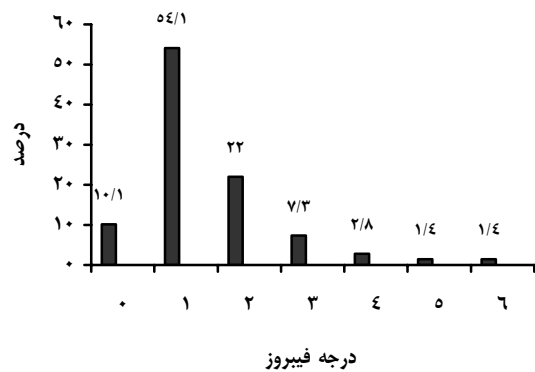
درمان ضد ویروسی در بیماران مبتلا به هپاتیت‌های مزمن B یا C که فیبروز کبدی متوسط تا شدید دارند، قویاً توصیه شده است^(۱۹)، زیرا که در این افراد، خطر پیشرفت به سمت بیماری پیشرفته کبدی بسیار زیاد است.^(۲۷) از آنجایی که تعیین شدت فیبروز کبدی در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن با استفاده از روشهای تهاجمی تهیه نمونه بیوپسی صورت می‌گیرد و در بسیاری از موارد، بیماران مورد نظر از پذیرش انجام بیوپسی سر باز می‌زنند^(۲۸)، مطالعات متعددی خصوصاً در سالهای اخیر سعی کرده‌اند تا با بررسی متغیرهای مختلف ارتباط آنها را با شدت فیبروز کبدی و نیز میزان پیشرفت

independent SPSS 11.5 و با استفاده از آزمون‌های آماری T-test، Correlation و univariate model آنالیز شده است.

یافته‌ها

در مجموع ۱۰۹ بیمار مبتلا به هپاتیت‌های مزمن B و یا C مراجعه کننده به کلینیک هپاتیت شهر همدان در طی سالهای ۱۳۷۹ الی ۱۳۸۴ که تحت هیچ‌گونه درمان ضد هپاتیت قرار نگرفته بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. ۵۳ نفر ($48/6\%$) از افراد فوق مبتلا به هپاتیت مزمن C و ۵۶ نفر ($51/4\%$) از آنها مبتلا به هپاتیت مزمن B بودند.

میانگین سنی بیماران مورد بررسی برابر $36/70$ سال با $SD=12/23$ و میانه، ۲۵ سال بود که جوان‌ترین فرد، ۱۲ سال و مسن‌ترین آنها، ۶۵ سال سن داشتند. ۷۵ بیمار ($68/8\%$)، مرد و ۳۴ بیمار ($31/2\%$)، زن بودند. میانگین طول مدت ابتلا به هپاتیت مزمن آنها برابر $3/77$ سال با $SD=1/62$ و میانه ۳ سال و مد ۶ سال بود. طیف طول مدت ابتلا به بیماریشان بین ۶-۱ سال بود. میانگین Stage شدت فیبروز کبدی در بیماران بررسی شده، برابر $1/51$ با $SD=1/16$ بود. شایع‌ترین Stage فیبروز، Stage I در ۵۹ بیمار ($54/1\%$) بعد Stage II در ۲۴ بیمار (22%) بود (نمودار شماره ۱).



نمودار شماره ۱- درصد فراوانی شدت‌های مختلف فیبروز کبدی در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن B و یا هپاتیت مزمن C مورد بررسی در این مطالعه

میانگین سطح سرمی آسپارات آمینوترانسفراز (AST) در بیماران مورد مطالعه، برابر $61/83$ واحد بین‌المللی در لیتر با $SD=66/9$ و میانگین سطح سرمی آلانین آمینوترانسفراز

جدول شماره ۱- بررسی میانگین متغیرهای مورد بررسی در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن B و یا هپاتیت مزمن C مورد بررسی در این مطالعه

نام متغیر	تعداد نمونه‌ها	میانگین	میانه	نما (mode)	Standard Deviation	طیف متغیر	
						حداقل	حداکثر
سن زمان ابتلا	۱۰۹	۳۶/۰۷	۳۵	۳۰	۱۲/۲۳	۱۲	۶۵
طول مدت ابتلا	۱۰۹	۲/۷۷	۳	۶	۱/۶۲	۱	۶
شدت فیروز کبد	۱۰۹	۱/۵۱	۱	۱	۱/۱۶	۰	۶
AST	۱۰۹	۶۱/۸۳	۴۷	۳۵	۶۶/۹۹	۷	۴۰۲
ALT	۹۰	۸۲/۸۴	۴۹/۵۰	۴۰	۱۲۳/۴۱	۸	۹۶۶
آلکالین فسفاتاز	۸۴	۲۰۹/۶	۱۸۰/۵	#۱۳۰	۱۳۲/۲۹	۸۰	۱۰۹۴
بیلی‌روبین تام	۷۴	۱/۱۰	۰/۷	#۳۰	۱/۱۷	۰/۱	۷
بیلی‌روبین مستقیم	۵۵	۰/۴۱	۰/۱	۰/۱	۰/۹۲	۰/۰۱	۴/۵
تعداد پلاکت	۱۰۹	۱۹۳/۴۸	۱۸۷	۱۸۵	۷۵/۹۶	۱۵	۴۵۰
زمان پروترومبین (PT)	۹۴	۱۳/۷	۱۳	۱۳	۳/۰۴	۱۰	۲۸
زمان ترومبین نسبی (PTT)	۸۳	۴۱/۲۸	۳۷	۳۵	۲۳/۰۶	۲۳	۲۳۲
تعداد گلبول سفید	۱۰۱	۷۲۰۳/۸۶	۷۰۰۰	۵۰۰۰	۲۲۷۲/۹۹	۲۶۰۰	۱۲۷۰۰
درصد PMN	۷۳	۵۸/۱	۵۹	۵۵	۱۰/۶۲	۳۳	۸۰
هموگلوبین	۱۰۳	۱۴/۶۸	۱۵	۱۴/۵	۲/۱۴	۷/۵	۱۸/۹
هماتوکریت	۱۰۱	۴۴/۲۷	۴۵/۵	۴۵/۵	۶/۹۱	۱۵	۵۴/۲
قندخون	۶۸	۱۰۴/۸۴	۹۷/۵	۷۹	۳۴/۱۹	۲	۲۱۹
نسبت AST/Plt	۱۰۹	۰/۳۸	۰/۲۵	۰/۷۱	۰/۴۸	۰/۰۲	۴/۰۲
نسبت ALT/AST	۹۰	۰/۳۱	۰/۱۵	۰/۸۸	۰/۹۴	۰/۱۹	۸/۷۸
نسبت ALT/Plt	۹۰	۰/۵۰	۰/۳۲	۰/۳۸	۰/۶۷	۰/۰۳	۴/۴

به علت تعدد نماها، کوچک ترین نما در جدول ذکر شده است.

مورد بررسی در مطالعه حاضر و مطالعه انجام شده در استرالیا تقریباً مشابه بوده است. به نظر می‌رسد حداکثر طیف سنی جمعیت مورد بررسی در مطالعه حاضر با آن دو، مشابه باشد ولی با توجه به اینکه در مطالعه حاضر افراد جوان‌تری حضور داشته‌اند، لذا میانگین و میانه سنی پایین‌تری داشته‌اند.

نسبت زن به مرد در مطالعه حاضر (F/M) برابر ۰/۴۵۳ (۳۴ زن در برابر ۷۵ مرد) بود. در مطالعه‌ای که در استرالیا انجام شده نیز این نسبت برابر ۰/۴۴ (۸۶۱ زن در برابر ۱۹۱۴ مرد) بود^(۷)، در حالی که در لهستان نسبت فوق برابر ۰/۷۵۴ (۲۴۶ زن در برابر ۳۲۶ مرد) یعنی تقریباً ۲ برابر مطالعه حاضر بود.^(۲۹)

میانگین شدت فیروز کبدی در بیماران مورد بررسی در مطالعه حاضر، برابر ۱/۵۱ (SD=۱/۱۶) بود و ۵۴/۱٪ بیماران فیروز کبدی stage I داشتند که با توجه به میانگین طول

بیماری مشخص کنند تا مدل‌های بدست آمده را جایگزین بیوپسی کبد در تشخیص شدت فیروز کنند و جهت تعیین و انتخاب بیماران و مدیریت درمان آنها مورد استفاده قرار گیرند. در این مطالعه نیز ارتباط متغیرهای مختلف با شدت فیروز کبدی در بیماران مبتلا به هپاتیت‌های مزمن B و یا C مورد بررسی قرار گرفته است.

میانگین سنی بیماران مورد بررسی برابر ۳۶/۰۷ سال (SD=۱۲/۲۳) با طیف سنی ۱۲ تا ۶۵ سال بود. در مطالعه‌ای که بطور مشابه بر روی ۴۵۵ فرد مبتلا به هپاتیت مزمن C در مصر انجام شده است، میانگین سنی بیماران ۴۷/۲۵ سال با طیف سنی ۲۶-۶۷ سال بوده است^(۱۵) و بطور مشابه در مطالعه‌ای دیگری که در لهستان انجام شده است، میانه سنی ۴۳ سال بود.^(۲۹) اما در مطالعه‌ای که در استرالیا بر روی ۲۷۷۵ بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن C انجام شده، میانه سنی برابر ۳۷ سال بوده است.^(۷) بدین ترتیب طیف سنی بیماران

که بطور مشابه در مطالعات متعددی وجود چنین رابطه‌ای گزارش شده است. (۱۵، ۱۶، ۲۸، ۲۹ و ۳۵-۳۹)

در این مطالعه بین هیچ یک از متغیرهای ALT، AST، آلکالین فسفاتاز، بیلی‌روبین توتال و مستقیم، PT، PTT، WBC، PMN، هموگلوبین، هماتوکریت، قند خون و نسبتهای ALT/AST، ALT/plt، AST/Plt و با شدت فیبروز کبدی ارتباط آماری معنی‌دار بدست نیامد. این یافته‌ها ممکن است ناشی از جوان بودن بیماران مورد بررسی و یا طول مدت ابتلای کوتاه آنها باشد. از سوی دیگر در مطالعات مختلف نیز نتایج متناقض بسیاری به چشم می‌خورد. از جمله در برخی از گزارشات بین شدت فیبروز کبدی با آلکالین فسفاتاز (۱۵ و ۴۲)، نسبت ALT/AST (۱۵، ۴۱، ۴۳ و ۴۵)، AST (۲۹، ۳۸، ۳۹ و ۴۰)، نسبت سن به تعداد پلاکت خون محیطی (AP) (۳۹)، نسبت (AST/Plt)APRI (۳۹-۴۲)، بیلی‌روبین توتال (۲۸)، ALT (۳۷ و ۳۷) و PT (۴۴) ارتباط آماری معنی‌دار وجود داشته است. در صورتیکه در برخی مطالعات دیگر وجود چنین روابطی رد شده است. (۳۰، ۳۱ و ۵۰-۴۶) در چندین مطالعه مختلف نیز بین سطوح سرمی آلبومین، (۱۲ و ۲۸) عفونت همزمان دو نوع از هپاتیت‌های A، B و یا C و نیز HIV (۱۲، ۳۳ و ۳۸) و نقص سیستم ایمنی (۱۲ و ۳۳)، مصرف مشروبات الکلی (۱۱، ۲۹، ۳۲، ۳۳ و ۵۱)، وجود مقاومت به انسولین (۳۷ و ۵۲)، آهن (۳۱)، مصرف روزانه کانابیس (۳۶)، ژنوتیپ ۳ در هپاتیت مزمن C (۳۶)، پلی‌مورفیسم سیتوکین‌ها (۳۲) و کلسترول توتال (۳۷) با شدت فیبروز کبدی ارتباط آماری معنی‌دار بدست آمده است.

این مطالعه نشان داد که بعضی از متغیرها نظیر سن ابتلا، طول مدت عفونت و تعداد پلاکت‌های خون محیطی می‌توانند فیبروز کبدی را در بیماران مبتلا به هپاتیت‌های مزمن B و یا C پیشگویی نمایند، لذا انجام آزمایشات ذکر شده در بررسی بیماران توصیه می‌شود.

از محدودیت‌های این مطالعه، مقطعی بودن مطالعه، جوان بودن بیماران، طول مدت ابتلای کوتاه، پایین بودن و خفیف بودن فیبروز کبدی در بیشتر بیماران می‌باشد که باعث شد در آنالیز رگرسیون و univariate model، هیچگونه ارتباط آماری و مدل آماری معنی‌دار بین متغیرهای مورد بررسی جهت پیشگویی شدت فیبروز کبدی در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن B و یا C مورد بررسی در این مطالعه بدست نیاید. بر این اساس با توجه به اهمیت موضوع و کاربرد

مدت عفونت کم در بیماران مورد مطالعه حاضر (۳/۷۷ سال)، چنین یافته‌ای قابل قبول است.

میانگین قریب به اتفاق متغیرهای مورد بررسی در طیف طبیعی قرار داشت که با توجه به میانگین طول مدت عفونت کم و نیز اینکه بیش‌تر بیماران بررسی شده فیبروز کبدی در حد خفیف (stage I,II) داشته‌اند، بروز این یافته نیز طبیعی می‌باشد.

در آنالیز تحلیلی انجام شده، بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن C، میانگین شدت فیبروز کبدی بالاتری نسبت به بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن B داشتند (Pvalue=۰/۰۰۲) اما نتایج بدست آمده در هر دو گروه بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن B و C و نیز در کل بیماران فوق، مشابه بوده است. همچنین در مطالعه انجام شده بین دو جنس مونث و مذکر از نظر شدت فیبروز کبدی، اختلاف آماری معنی‌دار بدست نیامد که مشابه نتایج بدست آمده در چندین مطالعه دیگر می‌باشد. (۳۱ و ۳۰) در صورتیکه در برخی مطالعات وجود جنسیت مذکر با شدت فیبروز کبدی بیش‌تر مرتبط بوده است. (۳۳ و ۳۲)

در این مطالعه سن بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن B و یا C با شدت (stage) فیبروز کبد ارتباط آماری معنی‌دار با $r=۰/۲۰۳$ و $Pvalue=۰/۰۳۴$ داشت. در مطالعات دیگر نیز این یافته تایید شده است (۷، ۹، ۱۱، ۲۹، ۳۲ و ۳۸-۳۲) البته در برخی از مطالعات دیگر نیز ارتباطی بین سن و شدت فیبروز وجود نداشته است. (۳۰)

در مطالعه حاضر، بین طول مدت ابتلا به هپاتیت مزمن B و یا C با شدت فیبروز کبدی ارتباط معکوس آماری معنی‌دار با $r=-۰/۲۵۹$ و $Pvalue=۰/۰۰۶$ وجود داشت، در صورتی که در مطالعات دیگر، ارتباط آماری معنی‌دار مستقیم وجود داشته است. (۹، ۱۱ و ۳۳) بدین ترتیب ممکن است طول مدت عفونت و ابتلا به بیماری در بیماران مورد بررسی، بیش‌تر از مقدار تعیین شده بوده و تشخیص بیماری در آنها دیرنگام بوده است، ولی جهت روشن شدن این مساله نیاز به انجام مطالعه‌ای وسیع در حد کشور و در مراکز درمانی مختلف می‌باشد.

در این مطالعه، تعداد پلاکت‌های خون محیطی بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن B و یا C با شدت فیبروز ارتباط آماری معنی‌دار معکوس با $r=-۰/۲۴$ و $Pvalue=۰/۰۱۲$ داشت

liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C, The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997; 349: 825-32.

10- Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrig L. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 26: 1-5.

11- Pol S, Zylberberg H. Clinical forms and prognosis of hepatitis C [Article in French]. *Rev Prat* 2000 May 15; 50(10): 1083-8.

12- Chitturi S, George J. Predictors of liver-related complications in patients with chronic hepatitis C. *Ann Med* 2000 Dec; 32(9): 588-91.

13- Marthurin P, Moussalli J, Candranel JF. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity. *Hepatol* 1998; 27: 868-72.

14- Rossini A, Ravaggi A, Agostinelli E. Virological characterization and liver histology in HCV positive subjects with normal and elevated ALT levels. *Liver* 1997; 17: 133-8.

15- Attallah AM, Shiha GE, Omran MM, Zalata KR. A discriminant score based on four routine laboratory blood tests for accurate diagnosis of severe fibrosis and/or liver cirrhosis in Egyptian patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2006 Mar; 34(3): 163-6. *Epub* 2006 Feb 14.

16- Iacobellis A, Fusilli S, Mangia A, Clemente R, Festa V, Giacobbe A, et al. Ultrasonographic and biochemical parameters in the non-invasive evaluation of liver fibrosis in hepatitis C virus chronic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 Nov 1; 22(9): 769-74.

17- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infections. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82.

18- Feray C, Caccamo L, Alexander GJ, Ducot B, Gugenheim J, Casanovas T, et al. European collaborative study on factors influencing outcome after liver transplantation for hepatitis C. *Gastroenterology* 1999; 117: 619-25.

19- Farrell GC. Consensus among consensus conferences on management of hepatitis C: what we knew then and are still sure about, what we are newly sure about, and what we still need to know. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15 Suppl: E126-E129.

20- Fung SK, Lok AS. Treatment of chronic hepatitis B: who to treat, what to use, and for how long? *Clin*

بسیار زیاد نتایج حاصله، انجام مطالعه‌ای وسیع در سطح کشور به صورت آینده‌نگر و در مراکز متعدد درمانی بصورت هماهنگ و با هدف بررسی و تعیین یک مدل آماری قابل قبول برای پیشگویی شدت فیروز کبدی در بیماران مبتلا به هیپاتیت‌های مزمن B و یا C قویا توصیه می‌گردد.

نتیجه‌گیری

بدین ترتیب با توجه به یافته‌های این مطالعه و گزارشات سایر مقالات، به نظر می‌رسد متغیرهای سن ابتلا، طول مدت عفونت و تعداد پلاکت‌های خون محیطی به عنوان عوامل بسیار مهم و با ارتباط قوی با شدت فیروز کبدی باشند و بتوان از آنها در ایجاد یک مدل پیشگویی کننده فیروز کبدی در مطالعات دیگر استفاده کرد.

فهرست منابع

1- Szabo E, Lotz G, Paska C, Kiss A, Schaff Z. Viral hepatitis: new data on hepatitis C infection. *Pathol Oncol Res* 2003; 9(4): 215-21.

2- Minuk GY, Gutkin A, Wong SG, Kaita KDE. Patient concerns regarding chronic hepatitis C infections. *Journal of Viral Hepatitis* 2005 Jan; 12(1): 51-7.

3- Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345: 41-52.

4- Davis GL, Balart LA, Schiff ER, Kindsay K, Bodenheimer Hc Jr, Perrillo RP, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa: a multicenter randomized, controlled trial. *N Engl J Med* 1989; 321: 1501-06.

5- Omata M, Tateishi R, Yoshida H, Shiina S. Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous tumor ablation methods: Ethanol injection therapy and radiofrequency ablation. *Gastroenterology* 2004 Nov; 127(5 Suppl 1): S159-66.

6- Liang TJ, Rehermann B, Seef LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med* 2000; 132: 296-305.

7- Danta M, Dore GJ, Hennessy L, Li Y, Vickers CR, Harley H, et al. Factors associated with severity of hepatic fibrosis in people with chronic hepatitis C infection. *MJA* 2002; 177(5): 240-5.

8- Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26 (Suppl 1): 21S-28S.

9- Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of

- 33- Poynard T, Ratzu V, Benmanov Y, Di Martino V, Bedossa P, Opolon P. Fibrosis in patients with chronic hepatitis C: detection and significance. *Semin Liver Dis* 2000; 20(1): 47-55.
- 34- Bonis PA, Tong MM, Blatt LM, Conrad A, Griffith JL. A predictive model for the development of hepatocellular carcinoma, liver failure or liver transplantation for patients presenting to clinics with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1605-12.
- 35- Yano M, Yatsuhashi H, Inoue O, Inokuchi K, Koga M. Epidemiology and long-term prognosis of hepatitis C virus infection in Japan. *Gut* 1993; 34 (Suppl. 2): S13-S16.
- 36- Hezode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, Grenard P, Julien B, Zafrani ES, et al. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005 Jul; 42(1): 63-71.
- 37- Toyoda H, Kumada T, Kiriya S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, et al. Influence of age, sex, and degree of liver fibrosis on the association between serum alanine aminotransferase levels and liver inflammation in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2004 Feb; 49(2): 295-9.
- 38- Martin-Carbonero L, Benhamou Y, Puoti M, Berenguer J, Mallolas J, Quereda C, et al. Incidence and predictors of severe liver fibrosis in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Clin Infect Dis* 2004 Jan 1; 38(1): 128-33.
- 39- 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 Jun; 41(6): 1376-82.
- 40- Sim SJ, Cheong JY, Cho SW, Kim JS, Lim TY, Shin do H, et al. Efficacy of AST to platelet ratio index in predicting severe hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B virus infection [Article in Korean]. *Korean J Gastroenterol* 2005 May; 45(5): 340-7.
- 41- Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005 Feb; 128(2): 343-50.
- 42- Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003 Aug; 38(2): 518-26.
- 43- Khokhar N. Serum aminotransferase levels and Gastroenterol Hepatol 2004 Oct; 2(10): 839-48.
- 21- Mahrous S, Abdel-Monem A, Mangoud A, Eissa M, Sabee E, Amin I, et al. Haematological manifestations in HCV infected patients at Sharkia Governorate, Egypt. *J Egypt Soc Parasitol* 2004 Apr; 34(1 Suppl): 417-28.
- 22- Jang H, Cho M, Heo J, Kim H, Jun H, Shin W, et al. Oligonucleotide chip for detection of Lamivudine-resistant hepatitis B virus. *J Clin Microbiol* 2004 Sep; 42(9): 4181-8.
- 23- Gjorup IE, Skinhoj P. New aspects on the natural history of chronic hepatitis B infection: implication for therapy. *Scand J Infect Dis* 2003; 35(11-12): 808-13.
- 24- Kralovic SM, Danko LH, Simbartl LA, Roselle GA. Acute hepatitis B infection and hepatitis B surface antigen positivity reported in the Department of Veterans Affairs: occurrence in a population seeking medical assistance. *Mil Med* 2003 Jun; 168(6): 493-8.
- 25- Dikici B, Kalayci AG, Ozgenc F, Bosnak M, Davutoglu M, Ece A, et al. Therapeutic vaccination in the immunotolerant phase of children with chronic hepatitis B infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003 Apr; 22(4): 345-9.
- 26- Pramoolsinsup C. Management of viral hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2002 Feb; 17 (Suppl): S125-45.
- 27- Khan MH, Farrell GC, Byth K, Lin R, Weltman M, George J, et al. Which patients with hepatitis C develop liver complications? *Hepatology* 2000; 31: 513-20.
- 28- Hui AY, Chan HL, Wong VW, Liew CT, Chim AM, Chan FK, et al. Identification of chronic hepatitis B patients without significant liver fibrosis by a simple noninvasive predictive model. *Am J Gastroenterol* 2005 Mar; 100(3): 616-23.
- 29- Kryczka W, Chrapek M, Zarebska-Michaluk D. [Assessment of the usefulness of combination of selected clinical and demographic parameters in prediction of the severity of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C] [Article in Polish] *Przegl Epidemiol.* 2005; 59(2): 395-403.
- 30- Collier JD, Woodall T, Wight DG, Shore S, Gimson AE, Alexander GJ. Predicting progressive hepatic fibrosis stage on subsequent liver biopsy in chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2005 Jan; 12(1): 74-80.
- 31- Rigamonti C, Andorno S, Maduli E, Capelli F, Boldorini R, Sartori M. Gender and liver fibrosis in chronic hepatitis: the role of iron status. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 Jun 15; 21(12): 1445-51.
- 32- Fernandez-Rodriguez CM, Gutierrez ML, Serrano PL, Lledo JL, Santander C, Fernandez TP, et al. Factors influencing the rate of fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2004 Nov-Dec; 49(11-12): 1971-6.

platelet count as predictive factor of fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C infection. *J Pak Med Assoc* 2003 Mar; 53(3): 101-4.

44- Myers RP, De Torres M, Imbert-Bismut F, Ratziu V, Charlotte F, Poynard T. Biochemical markers of fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a comparison with prothrombin time, platelet count, and age-platelet index. *Dig Dis Sci* 2003 Jan; 48(1): 146-53.

45- Pohl A, Behling C, Oliver D, Kilani M, Monson P, Hassanein T. Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2001 Nov; 96(11): 3142-6.

46- Luo J-C, Hwang S-J, Lai C-R. Relationship between serum aminotransferase levels, liver histologies and virological status in patients with chronic hepatitis C in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 685-90.

47- Michielsen PP, Hauben EI, Ramon AM, Van Marck EA, Pelckmans PA. Serum aminotransferase levels and histological disease in chronic hepatitis C. *Acta Gastroenterol Belg* 1997; 60: 11-14.

48- Mihm S, Fayyazi A, Hartmann H, Ramadori G. Analysis of histopathological manifestations of chronic hepatitis C virus infection with respect to virus genotype. *Hepatology* 1997; 25: 735-9.

49- Haber MM, West AB, Haber AD, Reuben A. Relationship of aminotransferases to liver histological status in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1250-7.

50- Fanning L, Kenny E, Sheehan M, Cannon B, Whelton M, O'Connell J, et al. Viral load and clinicopathological features of chronic hepatitis C (1b) in a homogeneous patient population. *Hepatology* 1999; 29: 904-7.

51- De Torres M, Poynard T. Risk factors for liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Ann Hepatol* 2003 Jan-Mar; 2(1): 5-11.

52- D'Souza R, Sabin CA, Foster GR. Insulin resistance plays a significant role in liver fibrosis in chronic hepatitis C and in the response to antiviral therapy. *Am J Gastroenterol* 2005 Jul; 100(7): 1509-15.

53- Muzzi A, Leandro G, Rubbia-Brandt L, James R, Keiser O, Malinverni R, et al. Insulin resistance is associated with liver fibrosis in non-diabetic chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2005 Jan; 42(1): 41-6.

