

# تعیین فراوانی یافته‌های پاتولوژیک براساس سیستم Ishak در بیماران بستری با تشخیص هپاتیت مزمن و سیروز در بیمارستان رسول اکرم(ص) در فاصله زمانی

سال‌های ۱۳۷۶ تا ۱۳۸۱

## چکیده

زمینه و هدف: هپاتیت مزمن یک بیماری شایع کبدی و ناشی از علل گوناگون ویروسی و غیر ویروسی می‌باشد. هپاتیت مزمن در کشور ما از شیوع نسبتاً بالایی برخوردار است. با گذشت حدوداً ۵۰ سال از شناسایی آن هنوز در بعضی موارد علت بروز هپاتیت کاملاً مشخص نیست. هدف از انجام این مطالعه، تعیین فراوانی یافته‌های پاتولوژیک براساس سیستم Ishak در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن و سیروز به منظور تشخیص دقیق‌تر و تصمیم‌گیری درمانی صحیح‌تر می‌باشد. روش بررسی: در مطالعه حاضر که به روش مشاهده‌ای - مقطعی صورت گرفت، ۴۰ نمونه بیوپسی کبدی بیماران بستری با تشخیص هپاتیت مزمن و سیروز در بیمارستان رسول اکرم(ص) در فاصله زمانی سال‌های ۱۳۷۶ تا ۱۳۸۱ مورد بررسی قرار گرفت. این نمونه‌ها براساس آخرین اصلاحات سیستم Ishak نمره‌دهی شد. در آنالیز تحلیلی، از آزمون‌های Chi-square, One Way ANOVA و K.S استفاده گردید.

یافته‌ها: میانگین سن بیماران  $51/1 \pm 2/3$  سال بود.  $42/1\%$  زن و  $57/9\%$  مرد بودند. نتایج درجه‌بندی (Grading) و مرحله‌بندی (Staging) بر اساس سیستم Ishak به شرح زیر بود:

۷ بیمار (۱۷/۵٪) Minimal Chronic Hepatitis (درجه ۰ و ۱)، ۱۵ بیمار (۳۷/۵٪) Mild Chronic Hepatitis (درجه ۲-۶)، ۷ بیمار (۱۷/۵٪) Moderate Chronic Hepatitis (درجه ۷-۱۱)، ۱۰ بیمار (۲۵٪) Severe Chronic Hepatitis (درجه ۱۲-۱۶) و ۱ بیمار (۲/۵٪) Active Cirrhosis (درجه ۱۸، ۱۷). ۸ بیمار (۲۰٪) Stage 0، ۸ بیمار (۲۰٪) Stage 1، ۵ بیمار (۱۲/۵٪) Stage 2، ۹ بیمار (۲۲/۵٪) Stage 3، ۴ بیمار (۱۰٪) Stage 4، ۵ بیمار (۱۲/۵٪) Stage 5 و ۱ بیمار (۲/۵٪) Stage 6. در آنالیز تحلیلی، ارتباط آماری معنی‌داری بین درجه‌بندی و مرحله‌بندی به دست آمد ( $p=0/000$ ). همچنین ارتباط آماری معنی‌داری بین فاکتورهای سابقه آنسفالوپاتی کبدی، سابقه آسیت و افزایش سن با درجه‌بندی و مرحله‌بندی به دست آمد ( $p<0/05$ ).

نتیجه‌گیری: تاثیر کاربردی سیستم‌های نمره‌دهی در زمانی که متخصصین بالینی در تشخیص قطعی با مشکل مواجه می‌شوند، نقش خود را بیشتر نشان می‌دهد. با توجه به این مطالعه، استفاده از سیستم نمره‌دهی Ishak در ارزیابی هپاتیت‌های مزمن به عنوان شیوه‌ای کارآمد و پویا در تشخیص صحیح و پایش درمان توصیه می‌گردد.

کلیدواژه‌ها: ۱- هپاتیت مزمن ۲- سیروز ۳- سیستم نمره‌دهی ایشاک

دکتر علیرضا صادقی پور I

دکتر شهرام آگاه II

دکتر رضا پزنگ III

\*ندا عشایری IV

مهدی رضایی V

سیدمحمد فرشته‌نژاد V

هما محمدصادقی V

تاریخ دریافت: ۸۳/۱۲/۲۳، تاریخ پذیرش: ۸۴/۵/۱۰

(I) استادیار و متخصص پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران.

(II) استادیار و فوق تخصص گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران.

(III) پزشک عمومی.

(IV) دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، بزرگراه همت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران (\*مؤلف مسؤول).

(V) دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، بزرگراه همت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران.

## مقدمه

هپاتیت مزمن یک بیماری کبدی شایع و ناشی از علل گوناگون ویروسی و غیرویروسی است. این بیماری در کشور ما از شیوع نسبتاً بالایی برخوردار است و با گذشت حدوداً ۵۰ سال از شناسایی هپاتیت، هنوز در بعضی موارد علت بروز آن کاملاً مشخص نمی‌باشد.

اصطلاح هپاتیت مزمن هنگامی به کار می‌رود که التهاب کبدی و نکروز، حداقل به مدت ۶ ماه ادامه پیدا کند. انواع خفیف هپاتیت مزمن، پیشرونده نبوده و یا به آهستگی پیشرفت می‌کند در حالی که در انواع شدید، تشکیل اسکار و تغییرات ساختاری وجود دارد که در صورتی که ادامه یابد، منجر به سیروز خواهد شد. فیروز کبدی یکی از عوارض اصلی بیماری کبدی است.

آن چه که از دیرباز در علم پزشکی به عنوان یک شیوه کاربردی موثر و پویا در مورد تشخیص بسیاری از بیماری‌ها به کار گرفته می‌شود، استفاده از تقسیم‌بندی است تا بتوان بر اساس آن با دقت و سرعت بیشتری به عوامل بروز یک بیماری خاص پی برد. این مسأله در مورد هپاتیت مزمن نیز صادق می‌باشد. بیش از ۲۵ سال، تقسیم‌بندی هپاتیت مزمن براساس دستورالعملی بود که توسط یک گروه بین‌المللی در ۱۹۶۸ ارائه<sup>(۱)</sup> و در سال ۱۹۷۷ بازنگری شد.<sup>(۲)</sup>

در این دستورالعمل، هپاتیت مزمن به انواع هپاتیت مزمن فعال (Chronic Active Hepatitis) و هپاتیت مزمن پایدار (Chronic Persistent Hepatitis) تقسیم شد<sup>(۱)</sup> و بعداً هپاتیت مزمن لوبولر (Chronic Lobular Hepatitis) هم به این تقسیم‌بندی اضافه شد.<sup>(۳)</sup>

تقسیم‌بندی هپاتیت مزمن بر اساس سه شاخص اصلی اتیولوژی، درجه‌بندی (Staging) و مرحله‌بندی (Grading) می‌باشد. در حال حاضر بیوپسی کبدی دقیق‌ترین روش تعیین میزان فعالیت بیماری، میزان توسعه فیروز و ارزیابی پیش‌آگهی بیماری است.<sup>(۴)</sup>

تاکنون چندین سیستم مختلف نمردهی با توجه به خصوصیات بافتی در نمونه‌های بیوپسی کبدی ارائه شده‌اند که عمومی‌ترین آن‌ها، شاخص عددی فعالیت بافتی Numerical Histologic Activity Index (HAI) براساس کارهای Knodell<sup>(۵)</sup>، Scheur<sup>(۶)</sup> و Ishak<sup>(۷)</sup> می‌باشد.

تشخیص دقیق پاتولوژیک در تصمیم‌گیری جهت درمان، تعیین پیش‌آگهی، تعیین میزان عوارض، نحوه درمان و نیز تصمیم‌گیری جهت پیوند کبد اهمیت به سزایی دارد.<sup>(۸)</sup>

هدف از انجام این مطالعه تعیین فراوانی یافته‌های پاتولوژیک براساس سیستم Ishak در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن و سیروز به منظور تشخیص دقیق‌تر و تصمیم‌گیری درمانی صحیح‌تر می‌باشد.

## روش بررسی

در این مطالعه که به صورت توصیفی - مقطعی انجام گرفت، کلیه نمونه‌های بیوپسی کبد بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن و سیروز بستری در بخش گوارش بیمارستان رسول اکرم تهران، در فاصله زمانی سال‌های ۱۳۷۶ تا ۱۳۸۱، مورد بررسی قرار گرفت. درجه و مرحله لام‌های بیوپسی کبدی این بیماران بر اساس سیستم Ishak توسط پاتولوژیست مشخص شد.

در سیستم نمردهی Ishak، نمردهی بر اساس نماهای مورفولوژیکی صورت می‌گیرد که در تعیین درجه‌بندی و مرحله‌بندی هپاتیت مزمن اهمیت دارد و در نهایت این نماهای پاتولوژیک به صورت نیمه کمی ذکر می‌شود. بدین وسیله یک شاخص عددی در مورد فعالیت بافت شناختی کبد به دست می‌آید.

در درجه‌بندی این سیستم، فرم‌هایی از صدمه به سلول کبدی یا مواردی که به سادگی قابل بررسی باشند، به علاوه وسعت و توزیع انفیلتراسیون عمدتاً لنفوسیتی که مشخصه هپاتیت مزمن با اتیولوژی‌های مختلف (ویروسی، اتوایمیون، دارویی و ناشناخته) می‌باشند، در نظر گرفته می‌شوند (جدول شماره ۱). براساس درجه یافته‌های فعالیت بافتی در این

سیستم، هپاتیت مزمن را می‌توان به انواع زیر تقسیم کرد: در مرحله‌بندی براساس سیستم Ishak، یافته‌های  
Minimal (درجه ۰ و ۱)، Mild (درجه ۲-۶)، Moderate (درجه ۷-۱۱)، Severe (درجه ۱۲-۱۶)، Active cirrhosis (درجه ۱۷ و ۱۸).  
بافت شناختی فیبروز، از هم گسیختگی ساختمانی (Architectural Disturbance) و سیروز در نظر گرفته می‌شوند (جدول شماره ۲).<sup>(۷)</sup>

جدول شماره ۱- درجه‌بندی براساس سیستم ایشاک (The Ishak Modified HAI)<sup>(۷)</sup>

Modified HAI Grading Necroinflammatory Scores	Score
A. Periportal or persieptal interface hepatitis (piece mental necrosis)	
Absent	0
Mild (focal, few portal areas)	1
Mild/Moderate (focal, most portal areas)	2
Moderate (continues around <50% of tracts or septa)	3
Severe (continues around <50% of tracts or septa)	4
B. Confluent necrosis	
Absent	0
Focal confluent necrosis	1
Zone 3 necrosis in some areas	2
Zone 3 necrosis in most areas	3
Zone 3 necrosis + occasional portal-central (P-C) bridging	4
Zone 3 necrosis + multiple P-C bridging	5
Panacinar or multiacinar necrosis	6
C. Focal (spotty) lytic necrosis, apoptosis, and focal inflammation	
Absent	0
One focus or less per 10×objective	1
Two to four foci per 10×objective	2
Five to ten foci per 10×objective	3
More than ten foci per 10×objective	4
D. Portal inflammation	
None	0
Mild, some or all portal areas	1
Moderate, some or all portal areas	2
Moderate/marked, all portal areas	3
Marked, all portal areas	4
Maximum possible score for grading	18

جدول شماره ۲- مرحله‌بندی براساس سیستم ایشاک<sup>(۷)</sup>

Modified Staging: Architectural Change, Fibrosis Change	Score
No Fibrosis	0
Fibrous expansion of some portal areas, with or without short fibrous septa	1
Fibrous expansion of most portal areas, with or without short fibrous septa	2
Fibrous expansion of some portal areas with occasional portal to portal (P-P) bridging	3
Fibrous expansion of some portal areas with marked bridging (P-P) as well as portal-central (P-C)	4
Marked bridging (P-P and/or P-C) with occasional nodules (incomplete cirrhosis)	5
Cirrhosis, probable or definite	6
Maximum possible score	6

انسفالوپاتی کبدی نداشتند. ۸ بیمار سابقه آنسفالوپاتی کبدی مرحله ۱ و ۲ و ۹ بیمار (۲۳/۷٪) سابقه آنسفالوپاتی کبدی مرحله ۳ و ۴ داشتند. نتایج بیانگر وجود ارتباط آماری معنی‌داری بین وجود سابقه آنسفالوپاتی کبدی و مرحله آن با درجه‌بندی و مرحله‌بندی هپاتیت مزمن و سیروز می‌باشد، به عبارتی مراحل بالاتر آنسفالوپاتی کبدی در سابقه قبلی بیماران دیده می‌شود که مرحله و درجه بالاتری داشته‌اند ( $p < 0.05$ ).

در بررسی سابقه آسیت از ۲۸ بیمار، ۱۹ نفر (۵۰٪) سابقه‌ای نداشتند، ۸ نفر (۲۱/۱٪) سابقه آسیت خفیف و پاسخ‌دهنده به درمان و ۱۱ نفر (۲۸/۹٪) سابقه آسیت متوسط تا شدید و مقاوم به درمان داشتند. بین وجود سابقه آسیت و شدت آن با درجه و مرحله بیماری ارتباط آماری معنی‌داری به دست آمد (به ترتیب  $P=0.007$ ،  $P=0.001$ ). در آنالیز تک متغیر انجام شده، بین سن با درجه و مرحله ارتباط آماری معنی‌داری به دست آمد، به طوری که با افزایش سن، درجه و مرحله افزایش یافت ( $p < 0.05$ ).

در مطالعه حاضر، ارتباطی بین جنس، میزان بیلی‌روبین سرم، میزان آل‌بومین سرم، زمان پروترومبین (PT)، سابقه هپاتیت، دیابت، سطح سرمی ترانس‌آمینازهای کبدی، و مصرف الکل با درجه و مرحله بیماری به دست نیامد.

#### بحث

در مطالعه حاضر، بیشترین تعداد بیماران در گروه Mild Chronic Hepatitis بودند (۳۷/۵٪)، درحالی که در مطالعه‌ای مشابه که در ۱۹۹۴ توسط یک گروه فرانسوی انجام شد، بیشترین بیماران در گروه Minimal Chronic Hepatitis قرار داشتند.<sup>(۹)</sup> در مطالعه ما، ۲۲/۵٪ از بیماران در مرحله ۳ بودند که این گروه شامل بیشترین افراد بود. ولی در بررسی انجام شده توسط Wrong و همکاران در ۱۹۹۷، بیشترین بیماران در مرحله ۲ بودند که شامل ۴۱٪ افراد می‌شد.<sup>(۱۰)</sup> بین افزایش سن با افزایش مرحله و درجه در این مطالعه ارتباط آماری معنی‌داری به دست آمد که این ارتباط در مطالعه‌های دیگر

در این مطالعه، اطلاعات زمینه‌ای شامل سن، جنس، سابقه آنسفالوپاتی کبدی، سابقه آسیت، میزان بیلی‌روبین و آل‌بومین سرم، زمان پروترومبین (PT)، سابقه ابتلا به هپاتیت‌های B، C و D، سابقه مصرف الکل و سابقه دیابت از پرونده بیماران استخراج شد. متغیرهای ذکر شده، توسط نرم‌افزار آماری SPSS version 11.5 و با استفاده از شاخص‌های میانگین، درصد فراوانی و نما گزارش شد و نیز با استفاده از آزمون‌های آماری One Way، Chi square، K.S، ANOVA مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. معنی‌داری به صورت  $p < 0.05$  در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

میانگین سن بیماران در این مطالعه،  $51.1 \pm 3.3$  (SD) سال بوده است. از ۴۰ بیمار بررسی شده، ۱۷ نفر (۴۲/۱٪) زن و ۲۳ نفر (۵۷/۹٪) مرد بودند. در این مطالعه ۷ بیمار (۱۷/۵٪) Minimal Chronic Hepatitis، ۱۵ بیمار (۳۷/۵٪) Mild Chronic Hepatitis، ۷ بیمار (۱۷/۵٪) Moderate Chronic Hepatitis، ۱۰ بیمار (۲۵٪) Severe Chronic Hepatitis و یک بیمار (۲/۵٪) Active Cirrhosis داشتند. مرحله‌بندی ۴۰ بیمار فوق‌الذکر نیز براساس سیستم Ishak انجام شد که نتایج آن به این شرح است: ۸ بیمار (۲۰٪) در مرحله صفر، ۸ بیمار (۲۰٪) در مرحله ۱، ۵ بیمار (۱۲/۵٪) در مرحله ۲، ۹ بیمار (۲۲/۵٪) در مرحله ۳، ۴ بیمار (۱۰٪) در مرحله ۴، ۵ بیمار (۱۲/۵٪) در مرحله ۵ و یک بیمار (۲/۵٪) در مرحله ۶ قرار داشتند.

بیشترین تعداد بیماران معادل ۱۵ نفر (۳۷/۵٪) در گروه Mild Chronic Hepatitis قرار گرفتند که در این گروه بیش از نیمی از بیماران معادل ۸ نفر (۵۳/۳٪) در مرحله یک و ۵ نفر (۳۳/۳٪) در مرحله دو بودند. کمترین تعداد بیماران در گروه Active Cirrhosis بودند که همه آن‌ها در مرحله پنج قرار داشتند. ارتباط آماری معنی‌داری بین درجه و مرحله وجود داشت ( $p < 0.05$ ) و با افزایش درجه، مرحله نیز به صورت خطی افزایش یافت. سابقه آنسفالوپاتی کبدی در بیماران، مورد بررسی قرار گرفت که ۲۱ بیمار (۵۵/۳٪) سابقه

## منابع

- 1- De Groote J, Desmet VJ, Gedigk P, Korb G, Popper H, Poulsen H, et al. A Classification of chronic hepatitis. *Lancet* 1968; 2(7568): 626-628.
  - 2- International Group. Acute and chronic hepatitis revisited. Review by an international group. *Lancet* 1977; 2(8044): 914-919.
  - 3- Popper H, Schaffner F. The vocabulary of chronic hepatitis. *N Engl J Med* 1971; 284: 1154-7.
  - 4- Anderson FH, Rock N, Campbell S. Hep C. Progression, Pathology. The Hepatitis Knowledge Newsletter [serial on the internet]. 2004. April [Cited 2002 Jul 14]; 1(4): [3p.]. Available from: <http://www.hepnet.com/hkn/C14.html>. Accessed Nov 4, 2004.
  - 5- Knodell RG, Ishak KG, Blach WC, Chen TS, Carig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *J Hepatol* 2003; 38(4): 382-6.
  - 6- Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: Need for reassessment. *J Hepatol* 1991; 13: 372-374.
  - 7- Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, DeGroote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696-699.
  - 8- Guido M, Fagioli S, Tessari G, Burra P, Leandro G, Boccagni P. Histology predicts cirrhotic evolution of posttransplant hepatitis C. *Gut* 2002; 50(5): 697-700.
  - 9- The French METAVIR cooperative study Group. Intraobserver and interobserver variation in liver biopsy interpretation in patient with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994; 20(1 Pt 1): 15-20.
  - 10- Wong V, Caronia S, Wight D, Palmer CR, Petrik J, Alexander GJ. Importance of age in chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 1997; 4(4): 255-64.
  - 11- Di Tommaso L, Macchia S, Morandi L, Leoncini S, Pession A, Dal Monte PR, et al. Correlation between Histologic Staging, Hepatitis C Virus Genotypes and Clinical Features in HCV Chronic Hepatitis: Evidence of A New Pattern. *International Journal of Surgical Pathology* 2003; 11(3): 197-204.
  - 12- Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patient with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997; 349(9055): 825-32.
  - 13- Rossini A, Ravaggi A, Agostinelli E, Brecich L, Gazzola GB, Radaeli E, et al. Virological characterization and liver Histology in HCV positive subjects with normal and elevated ALT levels. *Liver* 1997; 17(3): 133-8.
  - 14- Torchio M, Battista S, Bar F, Molino G. Scoring procedures in clinical hepatology. *Forum(Genova)* 1999; 9(2): 141-55.
  - 15- Westin J, Lagging LM, Wejstal R, Norkrans G, Dhillon AP. Interobserver study of liver histopathology using the Ishak score in patients with Chronic hepatitis C virus infection. *Liver* 1999; 19(3): 183-7.
- هم تأیید شده است.<sup>(۱۰، ۱۱، ۱۲)</sup> در مطالعه حاضر، ارتباطی میان جنس با درجه به دست نیامد، در صورتی که در مطالعه Poynard و همکاران در ۱۹۹۷، جنس مرد با افزایش درجه ارتباط معنی‌داری داشت.<sup>(۱۲)</sup>
- در بررسی انجام گرفته توسط Rozario و همکار در ۲۰۰۳، بین افزایش ترانس آمینازهای سرمی با مرحله و درجه بیماری همبستگی (Correlation) ضعیفی به دست آمد که نتایج مطالعه ما نیز بیانگر همین مطلب است، این در حالی است که در اکثر بررسی‌های انجام شده قبلی از جمله مطالعه Rossini و همکاران، افزایش ALT همبستگی با افزایش نمره HAI داشته است.<sup>(۱۳)</sup>
- طبق بررسی‌های انجام شده توسط گروه‌ها و افراد مختلف از جمله مطالعه انجام شده توسط Torchio و همکاران در ۱۹۹۹، تاثیر کاربردی سیستم‌های نمره‌دهی (Scoring) در زمینه بالینی غیر قابل انکار است، خصوصاً این سیستم‌های نمره‌دهی در زمانی که متخصصین بالینی در تشخیص قطعی با مشکل مواجه می‌شوند، نقش خود را بیشتر نشان می‌دهند.<sup>(۱۴)</sup> باید توجه داشت که یکی از ویژگی‌های لازم برای یک سیستم نمره‌دهی، اختلاف مشاهده‌گران پایین (Low Interobserver Variation) می‌باشد که این ویژگی در مورد سیستم نمره‌دهی Ishak در بررسی‌های پیشین مورد تأیید قرار گرفته است.<sup>(۱۵)</sup>

## نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد، ارزیابی درجه هیستوپاتولوژی آسیب کبدی برای پی‌گیری بیماران با هپاتیت مزمن و سیروز ضروری باشد، بنابراین به روز کردن لام‌های پاتولوژی بر مبنای آخرین سیستم نمره‌دهی موجود بسیار مفید خواهد بود. چه بسا با تغییر تشخیص پاتولوژی در گروهی از بیماران، روند درمانی نیز کاملاً دست‌خوش تغییر گردد. در نهایت استفاده از سیستم نمره‌دهی Ishak در ارزیابی هپاتیت مزمن و سیروز به عنوان شیوه‌ای کارآمد و پویا در تشخیص صحیح و پایش درمان توصیه می‌شود.

