

## مقایسه‌ی نتایج بیوپسی کبد با شاخص Hepascore در بیماران مبتلا به هپاتیت C ژنوتایپ یک

دکتر حمید کلانتری<sup>۱</sup>، دکتر سید عبدالحنان حسینی<sup>۲</sup>، دکتر مجید یاران<sup>۳</sup>، دکتر آناهیتا بابک<sup>۴</sup>

### خلاصه

**مقدمه:** مارکرهای خونی فیروز شاید بتوانند جایگزین بیوپسی کبد جهت تعیین فیروز در بیماران مبتلا به هپاتیت C مزمن باشند. تعیین Hepascore با استفاده از مارکرهای سرمی، روشی غیر تهاجمی برای پیش‌گویی شدت فیروز در بیماران مبتلا به هپاتیت C است. هدف از مطالعه‌ی حاضر مقایسه‌ی نتایج بیوپسی کبد بیماران ژنوتایپ یک هپاتیت C در اصفهان با Hepascore و تعیین حساسیت و ویژگی این روش بود.

**روش‌ها:** ۳۹ بیمار مبتلا به هپاتیت C مزمن، به روش غیر احتمالی آسان وارد مطالعه شدند. پس از انجام بیوپسی کبد، بر اساس سیستم METAVIR Scoring فیروز کبد آن‌ها گروه‌بندی گردید. الگوریتم Hepascore شامل سن، جنس، بیلی‌روبین تام، گاما گلوتامیل ترانسفراز (γ-glutamyl transferase)، ماکروگلوبولین آلفا ۲ (α<sub>2</sub>-Macroglobin) و اسید هیالورونیک (Hyaluronic acid) برای نمونه‌ها تعیین شد. شاخص‌های حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی تعیین گردید. داده‌ها با نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۵ آنالیز شد. مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری آزمون در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** سن بیماران از ۱۸ تا ۶۵ سال با میانگین ۳۵/۳ ± ۱۲/۷ سال بود. نتیجه‌ی بیوپسی کبد ۶ بیمار F0، ۱۲ بیمار F1، ۱۰ بیمار F2، ۳ بیمار F3 و ۸ بیمار F4 بود. Hepascore در تشخیص فیروز بارز بر حسب نقطه‌ی برش ۰/۳۷ حساسیت ۶۷ درصد، ویژگی ۶۱ درصد، ارزش اخباری مثبت ۶۷ مثبت و ارزش اخباری منفی ۶۱ درصد داشت. در نقطه‌ی برش ۰/۶۶ در تشخیص فیروز شدید حساسیت ۸۲ درصد، ویژگی ۸۹ درصد، ارزش اخباری مثبت ۷۵ درصد و ارزش اخباری منفی ۹۳ درصد داشت. در نقطه‌ی برش ۰/۸۴ در تشخیص سیروز، حساسیت ۱۰۰ درصد، ویژگی ۹۷ درصد، ارزش اخباری مثبت ۸۹ درصد و ارزش اخباری منفی ۱۰۰ درصد داشت.

**نتیجه‌گیری:** Hepascore ارزش بالایی در تشخیص شدت فیروز به خصوص سیروز دارد و می‌تواند به عنوان روش اسکرین اولیه برای تشخیص لزوم انجام بیوپسی کبد در بیماران استفاده شود.

**واژگان کلیدی:** فیروز کبد، هپاتیت C، هیالورونیک اسید.

### مقدمه

مرحله‌ی ۲ تا ۴) به عنوان اندیکاسیون پذیرفته شده‌ی درمان مطرح است (۳-۲). متأسفانه، بیوپسی کبد عوارض زیادی برای بیمار دارد که درد، خونریزی، هزینه‌ی زیاد، تفاوت در تشخیص درجه‌ی بافت شناسی، خطای نمونه‌گیری و به ندرت مرگ از آن جمله است (۴). علاوه بر این، بیوپسی کبد تنها

شیوع ویروس هپاتیت C (Hepatitis C virus) یا HCV در جهان ۳ درصد ارزیابی شده است. شدت بیماری بستگی به وسعت فیروز کبد دارد. امروز بیوپسی کبد استاندارد طلایی در اندازه‌گیری درجه‌ی فیروز است (۱). وجود فیروز بارز (فیروز در

\* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دستیار فوق تخصصی به شماره‌ی ۱۳۱۰۰ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

<sup>۱</sup> دانشیار، گروه گوارش، دانشکده‌ی پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

<sup>۲</sup> دستیار فوق تخصصی، گروه گوارش، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

<sup>۳</sup> مسئول فنی، آزمایشگاه مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

<sup>۴</sup> متخصص پزشکی اجتماعی، مشاور پزشکی اجتماعی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

Email: a\_hoseini@resident.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر سید عبدالحنان حسینی

و پپتید آمینوترمینال پروکلاژن تیپ ۳ (Amino-terminal peptide of type III procollagen) است (۱۰، ۱). این مارکرهای فیروز هنگامی که با همدیگر به کار گرفته شوند، در تعیین درجه‌ی (Score) فیروز کبد دارای اعتبار شناخته شده هستند (۱۱). به تازگی تلاش‌هایی به منظور بهبود شاخص‌های غیراختصاصی، با استفاده‌ی از مارکرهای اختصاصی فیروز انجام شده است. Adams و همکاران شاخص Hepascore، که شامل ترکیبی از HA، بیلی‌روبین تام، گاماگلوتامیل ترانسفراز (GGT)، A2M، سن و جنس است، را پیشنهاد نموده اند (۱۲). Hepascore در جمعیت HCV استرالیا و بعد از آن در ۲ گروه دیگر از جوامع اروپایی (فرانسه) دارای اعتبار تشخیص داده شد (۱۴-۱۲).

هدف از مطالعه‌ی حاضر مقایسه‌ی نتایج بیوپسی کبد بیماران مبتلا به ژنوتایپ یک هپاتیت C در شهر اصفهان با Hepascore و تعیین حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی بود.

### روش‌ها

در این مطالعه از میان بیماران مبتلا به هپاتیت C که از فروردین لغایت مهرماه سال ۱۳۸۹ به کلینیک یا بخش گوارش بیمارستان الزهرا (س) مراجعه نموده و شرایط شرکت در طرح را دارا بودند، تعداد ۳۹ نفر به صورت غیراحتمالی آسان وارد مطالعه شدند. معیار ورود به مطالعه موارد تازه تشخیص داده شده‌ی مبتلایان به هپاتیت C با ژنوتایپ یک و کاندید بیوپسی کبد بودند. در صورتی که بیماران رضایت به شرکت در طرح نداشتند، از مطالعه خارج می‌شدند.

کلیه‌ی بیماران تحت بیوپسی‌های کبد زیر نظر فوق تخصص بیماری‌های گوارش و کبد قرار گرفتند.

می‌تواند نمایی از یک بیماری پویا را به ما نشان دهد و برای تعیین پیشرفت بیماری یا برگشت فیروز نیاز به چندین بار بیوپسی است؛ این امر نیاز به روش‌های غیر تهاجمی، دقیق و دارای اعتبار را آشکار می‌سازد (۵). پیشرفت قابل ملاحظه‌ای در شناخت بیومارکرهای غیراختصاصی فیروز صورت گرفته است. مارکرهای غیراختصاصی مانند سن، جنس، مارکرهای آزمایشگاهی آسیب یا اختلال عملکرد کبد با افزایش آنزیم‌های آلانین آمینوترانسفراز (ALT یا Alanine transaminase)، آسپاراتات آمینوترانسفراز (Aspartate transaminase یا AST)، گاما گلوتامیل ترانسفراز ( $\delta$ -glutamyl transferase)، بیلی‌روبین، هپاتوگلوبین، تعداد پلاکت، زمان پروترومبین و نشانگرهای متابولیک شامل کلسترول، آپوپروتئین A1 (Apoprotein A1) و آلفا ۲ ماکروگلوبولین ( $\alpha_2$ -macroglobulin یا A2M) می‌باشد.

تا به امروز شاخص نسبت AST به پلاکت (Aspartate transaminase to platelet ratio index) یا APRI ساده‌ترین آزمایش با استفاده‌ی از مارکرهای غیراختصاصی است که در پیش‌بینی فیروز با ارزش شناخته می‌شود (۹-۶).

تست Fibrometer شامل اسید هیالورونیک به همراه تست PT، شمارش پلاکت، AST، A2M، اوره و سن تا حدی دارای کارایی است. یکی دیگر از موفقیت‌های به دست آمده استفاده‌ی از بیومارکرهای اختصاصی تشخیص‌دهنده‌ی فیروز مانند اسید هیالورونیک (Hyaluronic acid یا HA)، ماتریکس متالوپروتئیناز ۲ (Matrix metalloproteinase 2)، مهارکننده‌ی بافتی ماتریکس متالوپروتئیناز ۱ (Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1)

در این فرمول به جنس مرد عدد ۱ و به جنس زن عدد صفر تعلق می‌گیرد.

$$Y = \text{EXP} (-4.185818 - (0.0249 \times \text{age}) + (0.7464 \times \text{sex}) + (1.0039 \times \text{a2M}) + (0.0302 \times \text{HA}) + (0.0691 \times \text{bil}_t) - (0.0012 \times \text{GGT}))$$

$$\text{Hepascore} = y / (1 + y)$$

تمامی داده‌ها به وسیله‌ی نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۵ (version 15, SPSS Inc., Chicago, IL) با استفاده‌ی از آزمون‌های Spearman و ROC analysis مورد تحلیل و بررسی قرار گرفت. مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری آزمون در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

سن بیماران از ۱۸ تا ۶۵ سال با میانگین  $35/3 \pm 12/7$  سال بود. ۳۴ نفر (۸۷ درصد) مرد و ۵ نفر (۱۳ درصد) زن بودند. محدوده‌ی تغییرات، میانگین و انحراف معیار HA، A2M، GGT و بیلی‌روبین در جدول ۱ آمده است. بر اساس شدت فیروز بر حسب بیوپسی، F0 در ۶ بیمار (۱۵/۴ درصد)، F1 در ۱۲ بیمار (۳۰/۸ درصد)، F2 در ۱۰ بیمار (۲۵/۶ درصد)، F3 در ۳ بیمار (۷/۷ درصد) و F4 در ۸ بیمار (۲۰/۵ درصد) مشاهده شد. میانگین Hepascore در فیروزهای مختلف (بر حسب بیوپسی) در شکل شماره‌ی ۱ و میان‌ه‌ی Hepascore در فیروزهای مختلف در شکل شماره‌ی ۲ نشان داده شده است.

بیوپسی توسط سوزن 18-gauge Menghini یا 16-gauge Tru cut و به اندازه‌ی بیشتر از ۱۰ میلی‌متر تهیه و توسط یک پاتولوژیست ماهر از نظر میزان فیروز و بر اساس گروه‌بندی Metavir صورت گرفت. فیروز بر اساس این روش بین صفر تا ۴ به ترتیب زیر درجه‌بندی می‌شود:

F0: بدون فیروز،

F1: تنها فیروز پورت وجود دارد،

F2: فیروز پورت با درگیری سیتا به مقدار کم،

F3: فیروز پورت با درگیری شدید سیتا،

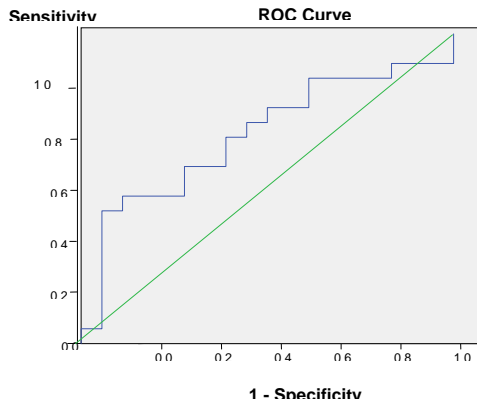
F4: سیروز

مراحل F0، F1، F2 و F3 نشانگر فیروز بارز (Significant) است، مراحل F3 و F4 فیروز پیشرفته (Severe) و مرحله‌ی F4 سیروز را نشان می‌دهد. از بیماران شرکت‌کننده ۱۰ میلی‌لیتر خون گرفته و سرم آن در فریزر ۷۰- درجه‌ی سانتی‌گراد ذخیره شد. اندازه‌گیری سطوح سرمی HA، GGT و A2M با روش Enzyme-linked protein-binding assay و تست بیلی‌روبین تام با دستگاه اتوآنالایزر Biosystem A15 با استفاده‌ی از رازنت‌های مخصوص انجام گرفت. برای محاسبه‌ی Hepascore، نتایج چهار مارکر بیوشیمیایی A2M، GGT، بیلی‌روبین تام و HA در ارتباط با سن و جنس بیمار در فرمول زیر که برای اولین بار Adam و همکاران منتشر کردند (۱۲)، قرار داده شد.

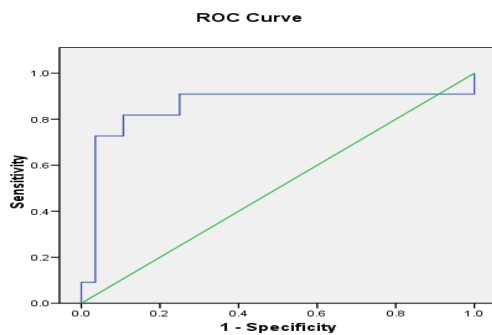
جدول ۱. محدوده‌ی تغییرات متغیرهای آزمایشگاهی

انحراف معیار	میانگین	حداکثر	حداقل	
۷۵/۰	۴۳/۵	۴۶۰	۴/۲	هیالورونیک اسید (میکروگرم در لیتر)
۱/۰۶	۲/۱۹	۴/۳۹	۰/۷۷	آلفا ۲ ماکروگلوبولین (گرم در لیتر)
۳۶/۲	۵۴/۴	۱۷۸/۰	۹/۰	گاما گلوبولین (واحد در لیتر)
۱۳/۷	۱۹/۸	۸۶/۷	۸/۵	بیلی‌روبین (میکرومول در لیتر)

۷۵ درصد و ارزش اخباری منفی ۹۳ درصد بود.



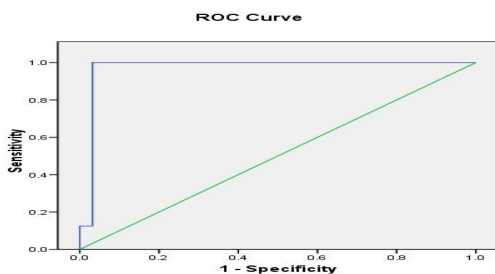
شکل ۳. نمودار ROC در ارزش اخباری تشخیص فیروز بارز کبد



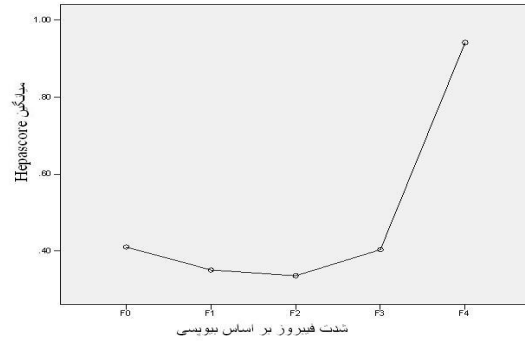
شکل ۴. نمودار ROC در ارزش اخباری تشخیص فیروز شدید

حساسیت و ویژگی Hepascore در تشخیص

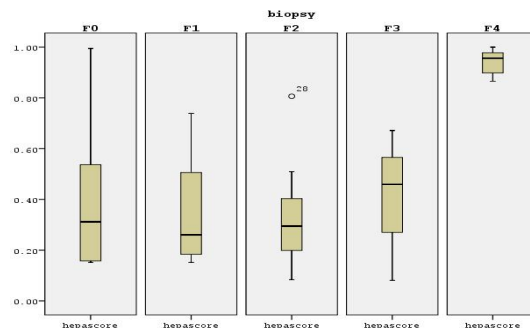
سیروز (F4 از F0, F1, F2 و F3) بر حسب نقاط برش مختلف در شکل شماره‌ی ۵ نشان داده شده است. در نقطه‌ی برش ۰/۸۴، حساسیت معادل ۱۰۰ درصد، ویژگی معادل ۹۷ درصد، ارزش اخباری مثبت ۸۹ درصد و ارزش اخباری منفی ۱۰۰ درصد بود.



شکل ۵. نمودار ROC در ارزش اخباری تشخیص سیروز



شکل ۱. نمودار ارتباط بین میانگین Hepascore و شدت فیروز کبد



شکل ۲. نمودار ارتباط بین میانگین Hepascore و شدت فیروز کبد

طبق آزمون همبستگی Spearman ارتباط به نسبت

قوی مثبت بین شدت فیروز برآورد شده با Hepascore و بیوپسی وجود داشت ( $P = ۰/۰۰۳$ ،  $r = ۰/۴۶۵$ ).

حساسیت و ویژگی Hepascore در تشخیص

فیروز بارز (F2, F3 و F4 از F0 و F1) بر حسب نقاط برش مختلف در شکل شماره‌ی ۳ نشان داده شده است. در نقطه‌ی برش ۰/۳۷، حساسیت معادل ۶۷ درصد، ویژگی معادل ۶۱ درصد، ارزش اخباری مثبت ۶۷ درصد و ارزش اخباری منفی ۶۱ درصد بود.

حساسیت و ویژگی Hepascore در تشخیص

فیروز شدید (F3, F4 از F0, F1, F2) بر حسب نقاط برش مختلف در شکل شماره‌ی ۴ نشان داده شده است. در نقطه‌ی برش ۰/۶۶، حساسیت معادل ۸۲ درصد، ویژگی معادل ۸۹ درصد، ارزش اخباری مثبت

## بحث

پیش‌آگهی بیماری مزمن کبدی ارتباط قوی با میزان فیروز کبد دارد. در هیاتیت مزمن C فیروز کبد علاوه بر پیش‌آگهی، با برخورد درمانی نیز مرتبط است. تا به حال تست غیر تهاجمی مورد قبول سازمان غذا و داروی آمریکا (Food and drug administration یا FDA) در تعیین فیروز کبد ارائه نشده است. یکی از روش‌های پیشنهادی و در حال پیشرفت، تعیین Hepascore بیماران بر اساس مارکرهای خونی فیروز می‌باشد. مطالعه‌ی حاضر نشان داد که شاخص Hepascore در تشخیص فیروز کبد دارای حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی مناسبی است. بر اساس این مطالعه، در بین نقاط برش مختلف (در محدوده‌ی صفر تا ۱) بهترین نقطه برای تشخیص فیروز بارز از فیروز خفیف یا بدون فیروز (F0 و F1)، ۰/۳۷ بود. در دیگر مطالعات نقاط برش از ۰/۳۲ تا ۰/۵۵ به دست آمده است (۱۶-۱۴، ۱۲، ۱).

ابداع‌کنندگان روش Hepascore (۱۲) و نیز Guechot (۱۴) نقطه‌ی برش ۰/۵ را پیشنهاد کرده‌اند. Becker و همکاران نقطه‌ی برش ۰/۵۵ را به عنوان بهترین نقطه‌ی برش به دست آوردند (۱) و نتایج مطالعه‌ی Halfon و همکاران نیز نقطه‌ی برش ۰/۳۲ را به عنوان بهترین نقطه‌ی برش نشان داد (۱۶).

با توجه به نقاط برش ذکر شده، حساسیت Hepascore در تشخیص فیروز بارز در مطالعه‌ی ما ۶۷ درصد به دست آمد. این مقدار در مطالعات قبلی از ۵۴ تا ۸۲ درصد گزارش شده است (۱۴، ۱۲، ۱). همچنین بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر، ویژگی این روش ۶۱ درصد بود که در مقایسه‌ی با نتایج مطالعات گذشته که به ۶۳ تا ۸۹ درصد اشاره کرده‌اند

(۱۷-۱۶، ۱۲، ۱۰، ۱)، کمتر است. ارزش اخباری مثبت و منفی این تست در تشخیص فیروز بارز به ترتیب ۶۷ و ۶۱ درصد به دست آمد. در مقالات قبلی این مقادیر به ترتیب ۵۹ تا ۸۹ درصد (۱) و ۶۴ تا ۸۰ درصد (۱۴) گزارش شده بود.

بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر، بهترین نقطه‌ی برش برای تشخیص فیروز شدید از موارد خفیف‌تر ۰/۶۶ به دست آمد که حساسیت و ویژگی آن به ترتیب ۸۲ و ۸۹ درصد می‌باشد. این نقطه‌ی برش در مطالعات قبلی از ۰/۵۳ تا ۰/۸۴ گزارش شده است.

بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر، بهترین نقطه‌ی برش برای تشخیص سیروز از موارد خفیف‌تر فیروز ۰/۸۴ به دست آمد. در این نقطه‌ی برش حساسیت روش ۱۰۰ درصد، ویژگی آن ۹۷ درصد و ارزش اخباری مثبت و منفی آن به ترتیب ۸۹ و ۱۰۰ درصد بود. در مطالعه‌ی Adams و همکاران حساسیت و ویژگی Hepascore در تشخیص سیروز به ترتیب ۷۱ و ۸۴ درصد به دست آمد (۱۲). Guechot و همکاران حساسیت این روش را در تشخیص سیروز ۸۶ درصد، ویژگی آن را ۷۴ درصد و ارزش اخباری مثبت و منفی آن را به ترتیب ۳۷ و ۹۷ درصد به دست آوردند. با وجود تفاوت‌های موجود، بالا بودن حساسیت و ارزش اخباری منفی در بین این نتایج، به خصوص مطالعه‌ی حاضر که هر دو مقدار را ۱۰۰ درصد به دست آورده است، مشهود می‌باشد. در نتیجه، با استفاده از Hepascore با اطمینان می‌توانیم در مورد انجام غربال‌گری کارسینوم هپاتوسلولار و انجام اندوسکوپی جهت بررسی وجود واریس مری، که اقداماتی گران و به نسبت تهاجمی هستند، تصمیم‌گیری کنیم.

یکی از عواملی که بر مؤلفه‌های فوق اثر می‌گذارد

تفاوت در توزیع فراوانی شدت فیروز در مطالعات مختلف است. به عنوان مثال در بیماران بررسی شده در مطالعه‌ی ما شیوع فیروز بارز ۵۳/۸ درصد بود و در مطالعات دیگر این شیوع ۴۴ تا ۵۱ درصد گزارش شده است. از دیگر علل این تفاوت‌ها می‌تواند خطای تفسیر پاتولوژی و خطای آزمایشگاهی باشد. در هر صورت از آنجایی که در شرایط بالینی، هدف از بررسی این بیماران یافتن فیروز بارز جهت شروع درمان است، بالاتر بودن حساسیت تست از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.

همان‌طور که در جدول ۲ دیده می‌شود این مطالعه تا حدود زیادی با مطالعات قبلی، از نظر ضعف نسبی

جدول ۲. مقایسه‌ی نقاط برش، حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی در مطالعات مختلف

مطالعه‌ی حاضر	Guechot و همکاران (۱۴)	Becker و همکاران (۱)	Halfon و همکاران (۱۶)	Leroy و همکاران (۱۵)	Adams و همکاران (۱۲)
مطالعه‌ی آینده‌نگر	بلی	بلی	خیر	بلی	بلی
تعداد بیماران	۳۹	۵۱۲	۳۹۱	۳۵۶	۱۸۰
فراوانی نسبی F0/F1/F2/F3/F4	۲۰/۸/۲۵/۳۱/۱۵	۱۵/۱۵/۱۸/۴۵/۷	۱۹/۱۶/۱۵/۳۴/۱۶	۴/۱۱/۲۶/۵۵/۴	۱۴/۱۴/۲۲/۴۱/۸
در فیروز بارز					
نقطه‌ی برش	۰/۳۷	۰/۵	۰/۵۵	۰/۳۲	۰/۵
حساسیت (درصد)	۶۷	۷۷	۸۲	۷۷	۶۳
ویژگی (درصد)	۶۱	۷۰	۶۵	۶۳	۸۹
ارزش اخباری مثبت (درصد)	۶۷	۷۱	۷۰	۵۹	/
ارزش اخباری منفی (درصد)	۶۱	۷۷	۷۸	۸۰	/
در فیروز شدید					
نقطه‌ی برش	۰/۶۶	۰/۶	۰/۸	۰/۵۳	۰/۸۴
حساسیت (درصد)	۸۲	۸۰	/	۷۸	۴۷
ویژگی (درصد)	۸۹	۷۰	۷۷	۷۲	۹۰
ارزش اخباری مثبت (درصد)	۷۵	۵۴	۶۲	۳۲	۶۵
ارزش اخباری منفی (درصد)	۸۹	۸۹	/	۹۵	۸۱
در سیروز					
نقطه‌ی برش	۰/۸۴	۰/۷۵	/	۰/۶۱	۰/۸۴
حساسیت (درصد)	۱۰۰	۸۶	/	۹۲	۷۱
ویژگی (درصد)	۹۷	۷۴	/	۷۲	۸۹
ارزش اخباری مثبت (درصد)	۸۹	۳۷	/	۱۱	/

به خصوص سیروز (F4) دارد و می‌تواند به عنوان غربال‌گری اولیه برای تشخیص لزوم انجام بیوپسی کبد که روشی پرهزینه و پرعارضه است در این بیماران استفاده شود.

یکی از محدودیت‌های طرح حاضر پایین بودن حجم نمونه به دلیل محدودیت منابع مالی بود که با توجه به نتایج خوبی که به دست آمد می‌توان تحقیق مشابهی را روی جمعیت بزرگ‌تر انجام داد.

در تشخیص فیروز در درجات پایین و توان بالا در تشخیص فیروز با درجات بالا تطابق دارد با این تفاوت که در نقطه‌ی برش برای تشخیص فیروز شدید و سیروز حساسیت و ویژگی بالاتری نسبت به مطالعات قبلی می‌بینیم.

### نتیجه‌گیری

Hepascore ارزش بالایی در تشخیص شدت فیروز

### References

1. Becker L, Salameh W, Sferruzza A, Zhang K, ng CR, Malik R, et al. Validation of hepascore, compared with simple indices of fibrosis, in patients with chronic hepatitis C virus infection in United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(6): 696-701.
2. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39(4): 1147-71.
3. EASL International Consensus Conference on hepatitis C. Paris, 26-27 February 1999. Consensus statement. *J Hepatol* 1999; 31(Suppl 1): 3-8.
4. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38(6): 1449-57.
5. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001; 344(7): 495-500.
6. Cadranet JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). *Hepatology* 2000; 32(3): 477-81.
7. Gilmore IT, Burroughs A, Murray-Lyon IM, Williams R, Jenkins D, Hopkins A. Indications, methods, and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales: an audit by the British Society of Gastroenterology and the Royal College of Physicians of London. *Gut* 1995; 36(3): 437-41.
8. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(10): 2614-8.
9. Rousselet MC, Michalak S, Dupre F, Croue A, Bedossa P, Saint-Andre JP, et al. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology* 2005; 41(2): 257-64.
10. 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(6): 1376-82.
11. 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; 38(2): 518-26.
12. Adams LA, Bulsara M, Rossi E, DeBoer B, Speers D, George J, et al. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem* 2005; 51(10): 1867-73.
13. Parkes J, Guha IN, Roderick P, Rosenberg W. Performance of serum marker panels for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006; 44(3): 462-74.
14. Guechot J, Lasnier E, Sturm N, Paris A, Zarski JP. Automation of the Hepascore and validation as a biochemical index of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C from the ANRS HC EP 23 Fibrostar cohort. *Clin Chim Acta* 2010; 411(1-2): 86-91.
15. Leroy V, Hilleret MN, Sturm N, Trocme C, Renversez JC, Faure P, et al. Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2007; 46(5): 775-82.
16. Halfon P, Bacq Y, De Muret A, Penaranda G, Bourliere M, Ouzan D, et al. Comparison of test performance profile for blood tests of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2007; 46(3): 395-402.

## Comparison of Liver Biopsy with Hepascore in Patients with Hepatitis C-Genotype 1

Hamid Klantari MD<sup>1</sup>, Sayed Abdolhannan Hoseini MD<sup>2</sup>, Majid Yaran PhD<sup>3</sup>,  
Anahita Babak MD<sup>4</sup>

### Abstract

**Background:** Serum biomarkers can be used as alternative method for liver biopsy in order to assess the level of fibrosis in patients with chronic Hepatitis C. The determination of Hepascore is a non-invasive method to assess the level of fibrosis among patients. This study aims to compare the liver biopsy results with Hepascore among the Genotype 1 Hepatitis C patients in Isfahan.

**Methods:** A sample of 39 patients with chronic Hepatitis C is selected through the simple non-random sampling method for a liver biopsy and Hepascore test. After biopsy, the patients are categorized based on the Metavir scoring system. The Hepascore algorithm is computed based on age, sex, total Billirubin,  $\delta$ -glutamyl transferase,  $\alpha$ 2-Macroglobin, Hyaluronic acid. Using the Spearman and ROC test in SPSS<sub>15</sub>, collected data have been analyzed.

**Findings:** The liver biopsy results showed 6 patients with F0, 12 patients with F1, 10 patients with F2, 3 patients with F3, and 8 patients with F4. The Hepascore value above 0.37 cut off point for detecting significant level of fibrosis has shown 67% sensitivity, 61% specificity, 67% positive predictive value, 61% negative predictive value. For a Hepascore value above 0.66, the results are: 82% sensitivity, 89% specificity, 75% positive predictive, 89% negative predictive value. For a Hepascore value higher than 0.84 for detecting cirrhosis, the results are: 100% sensitivity, 97% specificity, 89% positive predictive, and 100% negative predictive value.

**Conclusion:** This study shows that the Hepascore method is accurate enough to measure the level of fibrosis, particularly cirrhosis. Therefore, it can use for screening of patients that need liver biopsy.

**Keywords:** Liver fibrosis, Hepatitis C, Hyaluronic acid.

\* This paper is derived from a specialty thesis No. 13100 in Isfahan University of Medical Sciences.

<sup>1</sup> Associate Professor, Department of Gastroenterology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>2</sup> Fellow, Department of Gastroenterology, School of Medicine And Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>3</sup> Technical Manager, Laboratory, Infectious Diseases Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>4</sup> Specialist in Community Medicine, Statistics Consultant, Infectious Diseases Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

**Corresponding Author:** Sayed Abdolhannan Hoseini MD, Email: a\_hoseini@resident.mui.ac.ir