

## مقایسه تست‌های تشخیصی الاستاز ۱ مدفوعی و تریپسین مدفوع در بیماران فیبروز کیستیک با گروه شاهد

دکتر محمدتقی حقی آشتیانی<sup>۱</sup>، دکتر نیلوفر ربیعی<sup>۲</sup>، دکتر فاطمه فرهمند<sup>۳</sup>، دکتر فاطمه محبوب<sup>۴</sup>، دکتر مهری نجفی<sup>۵</sup>

تاریخ دریافت 85/12/1، تاریخ پذیرش 86/4/16

### چکیده

**زمینه و هدف:** الاستاز-۱ پانکراس (EL-1) یک آنزیم پروتئاز اختصاصی انسانی است که توسط سلول‌های آسینار پانکراس تولید می‌شود. این آنزیم پایدار است و توسط تجویز درمانی آنزیم‌های پانکراس تحت تاثیر قرار نمی‌گیرد و با تست‌های عملکرد تحریک پانکراس ارتباط خوبی دارد. هدف از اجرای این مطالعه بررسی غلظت الاستاز-۱ پانکراس در مدفوع مبتلایان به فیبروز کیستیک (CF) همراه با نارسایی پانکراس با بیماران بدون نارسایی پانکراس و گروه شاهد می‌باشد.

**مواد و روش کار:** در یک مطالعه مورد/شاهدی، ۴۹ نفر در سه گروه شاهد (۳۰ بیمار) و CF بدون نارسایی پانکراس (۸ بیمار) و CF با نارسایی پانکراس (۱۱ بیمار) از مراجعان مرکز طبی کودکان تهران در سال ۱۳۸۴ مورد مطالعه قرار گرفتند. ابتلای به CF با استفاده از معیارهای بالینی و آزمایشگاهی (انجام حداقل دو بار تست غلظت کلرید عرق بالای ۶۰ میلی مول در لیتر) ثابت شده و وضعیت عملکرد پانکراس آنها نیز از نظر بالینی و آزمایشگاهی تعیین شده بود. سپس یک نمونه مدفوعی از بیماران مورد ارزیابی از نظر الاستاز-۱ پانکراس مدفوعی و تریپسین قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** میانگین غلظت الاستاز-۱ پانکراس مدفوعی بیماران در گروه مبتلایان به CF همراه با نارسایی پانکراس به میزان معنی داری از دو گروه شاهد و مبتلایان به CF بدون نارسایی پانکراس پایین تر بود اما بین دو گروه شاهد و مبتلایان به CF بدون نارسایی پانکراس اختلاف معنی داری وجود نداشت. فراوانی کاهش تریپسین در گروه مبتلایان به CF با نارسایی پانکراس به میزان معنی داری از گروه شاهد و مبتلایان به CF بدون نارسایی پانکراس بیشتر است (۱۰۰٪ در برابر ۵۰٪ و ۳۷/۵۰٪،  $P=0/004$ ). بدین ترتیب حساسیت این آزمون ۵۲/۶۳٪ (با محدوده اطمینان ۹۵٪ از ۳۷/۲۶ تا ۶۷/۵۲٪)، ویژگی این آزمون ۱۰۰٪ (با محدوده اطمینان ۹۵٪ از ۷۴/۱۲ تا ۱۰۰٪) و دقت این آزمون ۶۳/۲۷٪ (با محدوده اطمینان ۹۵٪ از ۵۰/۶۱ تا ۷۴/۳۲٪) خواهد بود. حساسیت و دقت آزمون الاستاز-۱ پانکراس مدفوعی به میزان معنی داری از تریپسین مدفوعی بیشتر است. ( $P<0/001$ ) اما ویژگی تریپسین از الاستاز-۱ پانکراس مدفوعی به میزان معنی دار بالاتر بود ( $P<0/005$ ).

**نتیجه گیری و توصیه‌ها:** غلظت الاستاز-۱ پانکراس مدفوعی در گروه مبتلایان به CF همراه با نارسایی پانکراس به میزان معنی داری از دو گروه شاهد و مبتلایان به CF بدون نارسایی پانکراس پایین تر است. حساسیت و دقت این آزمون نسبت به تریپسین به میزان معنی داری بالاتر است.

**کلمات کلیدی:** الاستاز-۱ مدفوعی، فیبروز کیستیک، نارسایی پانکراس، تریپسین

مجله پزشکی ارومیه، سال نوزدهم، شماره اول، ص ۴۷-۵۴، بهار ۱۳۸۷

آدرس مکاتبه: مرکز طبی کودکان تهران، تلفن همراه: ۰۹۱۲۱۱۲۳۷۸۲

E-mail: petcong@pums.ac.ir

<sup>۱</sup> دانشیار پاتولوژی، مرکز طبی کودکان، (نویسنده مسئول)

<sup>۲</sup> رزیدنت پاتولوژی

<sup>۳</sup> استادیار گوارش، مرکز طبی کودکان

<sup>۴</sup> استادیار پاتولوژی، مرکز طبی کودکان

<sup>۵</sup> دانشیار گوارش، مرکز طبی کودکان

## مقدمه

می‌گیرند. از بین این آزمون‌های غیر مستقیم سنجش آنزیم‌های پانکراس در مدفوع به علت طبیعت غیرتهاجمی و بالا بودن حساسیت و اختصاصی بودن به نظر می‌رسد نسبت به سایر آزمون‌ها برتری داشته باشند (۱).

هم اکنون به طور معمول از کموتریپسین مدفوع به منظور تایید تشخیص CF و نیاز به استفاده تکمیلی از آنزیم‌های پانکراس استفاده می‌شود. اما از آنجایی که این آنزیم مختص انسان نیست، در نتیجه تحت تاثیر استفاده از آنزیم‌های موجود در داروها و منابع خارجی آنزیم قرار می‌گیرد (۱،۷).

الاستاز-۱ پانکراسی<sup>۷</sup> یک پروتئاز مخصوص انسان است که توسط سلول‌های آسینار پانکراس ساخته می‌شود (۸) و به عنوان یکی از آنزیم‌های الاستولیتیک پانکراس طبقه بندی می‌شود (۷،۹).

در آزمون الاستاز-۱ پانکراس مدفوعی از آنتی بادی مونوکلونال بر علیه آنزیم الاستاز پانکراس انسانی استفاده می‌شود (۱۰). با بکارگیری یک کیت ELISA که مخصوص این آنزیم طراحی شده است، اندازه گیری کمی الاستاز-۱ پانکراسی در شیر دئودنال، سرم و مدفوع نسبتاً آسان است (۷،۹).

همچنین این آنزیم برخلاف کموتریپسین، در خلال عبور از روده دچار تخریب نمی‌شود و بسیار پایدار است (۷،۹،۱۱) و از آنجایی که این آنزیم مختص انسان است، تجویز داروهای حاوی این آنزیم موجب اختلال در نتیجه آزمایش نمی‌شود (۷،۹،۱۰). اخیراً مطالعاتی در زمینه بررسی میزان الاستاز-۱ پانکراسی مدفوعی در بیماران CF انجام شده است و به نظر می‌رسد که در بیماران CF عملکرد طبیعی پانکراس الاستاز-۱ پانکراسی مدفوعی در محدوده طبیعی قرار دارد ولی در بیماران با نارسایی پانکراس این مقدار بسیار پایین است. از این نوع مطالعات می‌توان به مطالعه Cade و همکارانش (۷) در انگلستان اشاره نمود که نشان دادند در بیماران CF با نارسایی پانکراس، الاستاز-۱ پانکراسی مدفوعی به میزان معنی داری از گروه بدون نارسایی پانکراس پایین تر است. اما مطالعاتی نیز وجود دارند که ارزش تشخیصی الاستاز-۱ پانکراسی مدفوعی در این دسته از بیماران به ویژه در بیماران با نارسایی اندک پانکراس مورد سؤال قرار داده اند که از آن جمله می‌توان به مطالعه Luth و همکارانش (۱۲) در آلمان اشاره نمود.

براساس مطالعاتی که تاکنون به انجام رسیده است، نتیجه آزمون الاستاز-۱ پانکراسی با نتایج آزمون‌هایی که به طور مستقیم عملکرد پانکراس را مورد ارزیابی قرار می‌دهند، همخوانی و ارتباط خوبی دارد (۱۳-۱۵). این آنزیم در دمای اتاق تا ۷ روز در مدفوع پایدار می‌ماند (۷).

سیستیک فیبروزیس یا به اختصار CF<sup>۱</sup> به علت موتاسیون در ژنی ایجاد می‌شود که مسؤؤل کد کردن پروتئین CFTR<sup>۲</sup> است. فیبروز کیستیک با ترشح موکوس غلیظ از غدد اگزوکرین بدن و از جمله پانکراس مشخص می‌شود. چهره بالینی این بیماری شامل اختلالات انسدادی در مجاری مختلف می‌باشد و نارسایی پانکراس از عوارض شایع آن است. فیبروز کیستیک به عنوان شایع‌ترین علت نارسایی قسمت برون ریز پانکراس در کودکان محسوب می‌شود. نزدیک به ۸۵٪ از بیماران مبتلا به فیبروز کیستیک دچار نارسایی پانکراس هستند. سوء جذب ناشی از درگیری لوزالمعده مشکل اصلی بالینی در این دسته از بیماران است که بعد از دوران شیرخوارگی زنده می‌مانند (۱).

تشخیص و درمان سریع نارسایی پانکراس در بهبود سلامت و پیامد بیماران مبتلا به CF از اهمیت خاصی برخوردار است (۱،۲). بررسی میزان عملکرد پانکراس در تمام بیماران به منظور یافتن افراد با نارسایی پانکراس، به منظور تایید تشخیص CF به خصوص در بزرگسالان و همچنین برای پیگیری میزان کاهش عملکرد پانکراس در طی بیماری در بیماران با پانکراس رسا به کار می‌رود (۳،۴). برای این منظور آزمون‌هایی وجود دارد که هم به صورت مستقیم هم به صورت غیر مستقیم به ارزیابی عملکرد قسمت برون ریز غده پانکراس می‌پردازند. استاندارد طلایی<sup>۳</sup> در این زمینه آزمون secretin-pancreozymin (SPT) یا یکی از آزمون‌های تعدیل یافته آن است. اما این آزمون تهاجمی وقت گیر و بسیار گران است و هنوز برای کودکان به صورت استاندارد در نیامده است (۱).

این آزمون‌ها که به بررسی مستقیم عملکرد پانکراس<sup>۴</sup> می‌پردازند و با استفاده از تحریک ترشح کله سیستوکینین<sup>۵</sup> یا سرولین<sup>۶</sup> اقدام به بررسی عملکرد پانکراس می‌کنند برای مصارف تحقیقاتی و برای ارزیابی آزمون‌هایی که به صورت غیر مستقیم به بررسی عملکرد پانکراس می‌پردازند مفید هستند اما برای استفاده معمول مناسب نیستند (۵). به ویژه این آزمون، در بیماران CF که بیماری شدید تنفسی دارند از ارزش اندکی برخوردار است (۶). بنابراین در این دسته از بیماران آزمون‌های غیرمستقیم بیشتر مورد استفاده قرار

<sup>1</sup> Cystic Fibrosis

<sup>2</sup> Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

<sup>3</sup> gold standard

<sup>4</sup> Pancreatic function tests (PFTs)

<sup>5</sup> Cholecystokinin

<sup>6</sup> Cerulin

<sup>7</sup> Pancreatic elastase-1 (EL-1)

شامل بچه‌هایی بودند که به علل مختلف به کلینیک گوارش مراجعه نموده بودند ولی به CF یا سوء جذب روده ای و یا نارسایی پانکراس مبتلا نبودند. این بیماران شامل افرادی هستند که علائمی از سوء جذب و استئاتوره و random fecal fat بالا نداشته باشند. نسبت شاهد به مورد ۳ به ۱ بود.

سیس یک نمونه مدفوعی از بیماران گرفته می‌شد و در محیط ۲۰- درجه سانتیگراد در فریزر نگهداری می‌شد. بعد از رسیدن به حد نصاب مورد نظر تمامی نمونه‌ها توسط یک نفر (که اطلاعی در مورد تشخیص بیماری و وجود نارسایی پانکراس نداشت) و تحت شرایطی یکسان و توسط یک کیت مورد ارزیابی از نظر الاستاز-۱ پانکراس مدفوعی (کیت BIOSERV و به روش ELISA) و تریپسین مدفوعی (به روش ذوب ژلاتین) قرار می‌گرفتند. مقدار الاستاز-۱ پانکراس مدفوعی به صورت کمی تعیین می‌شد و تریپسین نیز براساس غلظت آن در نمونه مدفوعی به دو گروه طبیعی یا بیشتر (≥) و کاهش یافته (<) تقسیم می‌شدند. برای تعیین Inter-assay variability در مورد آزمون الاستاز-۱ پانکراس مدفوعی در ۱۰ نمونه آزمون دوبار صورت گرفت.

برای مقایسه میانگین‌های متغیرهای کمی از آزمون کروس کال والیس<sup>۱</sup> و در صورت وجود اختلاف از آزمون من ویتنی<sup>۲</sup> و برای مقایسه فراوانی متغیرهای کیفی از آزمون کای دو<sup>۳</sup> یا آزمون دقیق دقیق فیشر<sup>۴</sup> به تناسب در محیط نرم افزار SPSS for windows Ver. 12.0 استفاده شد. برای بررسی Inter-assay variability از ضریب کرون باخ آلفا<sup>۵</sup> استفاده گردید. همچنین سطح زیر منحنی ROC<sup>۶</sup> و آماره‌های صحت تشخیصی (شامل حساسیت<sup>۷</sup> و دقت<sup>۸</sup>) همراه با محدوده اطمینان ۹۵% (به روش Wilson score) هر آماره برای هر دو آزمون در تشخیص نارسایی پانکراس تعیین گردید. سطح زیر منحنی ROC به عنوان مهمترین معیار سنجش و مقایسه بیشترین قدرت تفکیک<sup>۹</sup> بین چند آزمون در بالین و تصمیم گیری برای به کارگیری بهترین آزمون به کار

با توجه به در دسترس بودن کلیه امکانات مورد نیاز در مرکز طبی کودکان، و با توجه به هزینه نسبتاً پایین هر آزمایش و این‌که تاکنون مطالعه ای در این زمینه در ایران انجام نشده است، و لزوم این گونه پژوهش‌ها به منظور تعیین مقدار این آنزیم در مقایسه با سایر کشورها (۱۶) بر آن شدیم که طی طرحی به اندازه گیری این آنزیم در بیماران CF دست بپردازیم. هدف از انجام این مطالعه مقایسه الاستاز مدفوعی در بیماران مبتلا به بیماری CF همراه با نارسایی پانکراس با بیماران بدون نارسایی پانکراس در مراجعان بیمارستان مرکز طبی کودکان تهران در سال ۱۳۸۴ می‌باشد. با استفاده از نتایج این مطالعه به عنوان یک مطالعه پیش‌تاز، می‌توان تخمینی از محدوده این آنزیم را در بیماران ایرانی مبتلا به CF با نارسایی پانکراس، تعیین نمود و مشخص کرد که آیا از بیماران CF بدون نارسایی پانکراس، پائین‌تر است؟ امید آن می‌رود که با استناد به نتایجی که از این مطالعه بدست می‌آید، مطالعات گسترده‌تر دیگری در این زمینه طراحی و اجرا گردد. لازم به ذکر است که این آزمون برای اولین بار در ایران طی طرح فوق راه اندازی شده است و امید که با استناد به نتایج این طرح به تعیین مقادیر طبیعی و حد Cutoff نارسایی در کشور کمک نمود و در مطالعات آتی به صورت گسترده ای در سطح کشور مورد استفاده قرار گرفته و جایگزین آزمون‌های غیر حساس‌تر دیگر شود.

## مواد و روش کار

پس از تایید طرح توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران و کمیته اخلاق پزشکی، ۴۹ نفر در سه گروه شاهد (۳۰ بیمار) و CF بدون نارسایی پانکراس و (۸ بیمار) و CF با نارسایی پانکراس و (۱۱ بیمار) از مراجعان مرکز طبی کودکان تهران در سال ۱۳۸۴ به یک مطالعه مورد/شاهدی وارد شدند. در گروه‌های مبتلایان به CF تنها بیمارانی وارد شدند که ابتلای آنها با استفاده از معیارهای بالینی و آزمایشگاهی (انجام حداقل دوبار تست غلظت کلرید عرق بالای ۶۰ میلی مول در لیتر) ثابت شده باشد و وضعیت عملکرد پانکراس آنها نیز از نظر بالینی تعیین شده باشد. حال در این دسته از بیماران، گروه مبتلا براساس شواهد بالینی و آزمایشگاهی به دو گروه با نارسایی و بدون نارسایی تقسیم می‌شدند. برای اثبات نارسایی پانکراس از معیارهای بالینی آزمایشگاهی تشخیص داده شده توسط متخصصان گوارش کودکان استفاده شد بدین ترتیب که نشانه‌های بالینی سوء جذب (عدم وزن گیری مناسب، کاهش ویتامین‌های محلول در چربی و غیره) همراه با استئاتوره و random fecal fat بیش از ۱۰۰ در بیمار وجود داشته باشد. گروه دوم بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس فاقد علائم نارسایی پانکراس ذکر شده در بالا می‌باشند. گروه شاهد

<sup>1</sup> Kruskal-Wallis Test

<sup>2</sup> Mann-Withney

<sup>3</sup> Chi-Square

<sup>4</sup> Fisher's exact test

<sup>5</sup> Alpha (Cronbach)

<sup>6</sup> The area under a receiver-operating characteristic (ROC) curve (AUC)

<sup>7</sup> Sensitivity

<sup>8</sup> Specificity

<sup>9</sup> Discriminator power

در این مطالعه اطلاعات ۴۹ بیمار استخراج گردید که در نهایت در سه گروه شاهد (۳۰ بیمار) و CF بدون نارسایی پانکراس و (۱۱ بیمار) و CF با نارسایی پانکراس و (۸ بیمار) مورد بررسی نهایی قرار گرفتند. براساس نتایج این مطالعه میانگین و انحراف معیار سن موارد مورد بررسی به ترتیب ۳/۸±۵/۲۳ سال بود (حداقل ۵ ماه و حداکثر ۳۰ سال). ۴۴/۴۴٪ از بیماران مورد بررسی مذکر و ۴۴/۴۴٪ مونث بودند. براساس یافته‌های این مطالعه بین میانگین سن و فراوانی دو جنس در گروه‌های مورد مطالعه اختلاف معنی‌داری دیده نشد. همچنین یافته‌های این مطالعه نشان داد که بین میانگین طول مدت علائم بالینی CF و میانگین فاصله تا تشخیص قطعی CF بین دو گروه مبتلایان به CF همراه با نارسایی پانکراس و گروه بدون نارسایی پانکراس اختلاف معنی‌داری دیده نشد (جدول ۱).

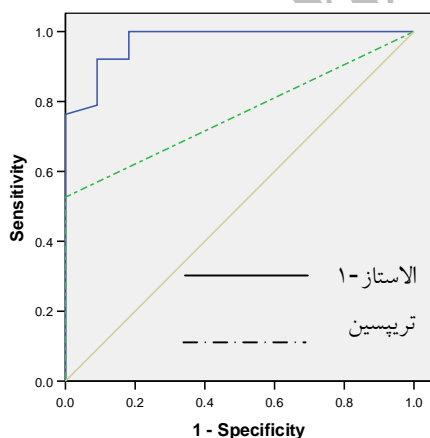
برده می‌شود. سطح زیر منحنی ایجاد شده توسط میزان‌های مثبت واقعی و کاذب (به ترتیب حساسیت و ویژگی-۱) برای هر آزمون معادل سطح زیر منحنی ROC در نظر گرفته می‌شود (۱۷). سطح زیر منحنی ROC نشان دهنده احتمال تشخیص درست آزمون در ابتلاء یا عدم ابتلاء فرد مورد آزمون به آن بیماری خاص (در اینجا نارسایی یا عدم نارسایی پانکراس) می‌باشد. به صورت تئوریک در صورتیکه این سطح به میزان معنی‌داری از ۰/۵ بیشتر باشد، قابل به کارگیری است اما معمولاً آزمون‌هایی در بالین به کار گرفته می‌شوند که سطحی بیشتر از ۰/۷ داشته باشند. مقایسه سطح زیر منحنی ROC با عدد ۰/۵ توسط آزمون دقیق فیشر صورت گرفت. مقدار عدد P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

## نتایج

**جدول (۱):** مقایسه میانگین و فراوانی مطلق و نسبی متغیرهای مورد مطالعه بین گروه‌های شاهد و گروه مبتلایان به CF بدون نارسایی پانکراس و مبتلایان به CF با نارسایی پانکراس. مقادیر بر اساس انحراف معیار± میانگین یا (درصد) تعداد بیان شده‌اند.

نام متغیر	شاهد	CF بدون نارسایی پانکراس	CF با نارسایی پانکراس	P
تعداد	۳۰	۸	۱۱	--
سن (ماه)	۳۱/۵±۲۸/۸۵	۷۶/۳±۱۱۹/۷۶	۶۱/۷±۶۹/۸۵	۰/۹۰۲
جنس (مذکر)	۱۱ (۳۶/۶۷٪)	۳ (۳۷/۵۰٪)	۶ (۵۴/۵۵٪)	۰/۵۷۴
کاهش تریپسین مدفوعی*	۱۵ (۵۰٪)	۳ (۳۷/۵٪)	۱۱ (۱۰۰٪)	۰/۰۰۶
غلظت الاستاز-۱ پانکراس مدفوعی*	۲۰۱/۳۰±۱۰۷/۱۶	۲۱۲/۸۸±۷۷/۹۷	۷۵/۰۹±۳۰/۲۲	۰/۰۰۹
طول علائم بالینی CF (ماه)	---	۳۲/۰۶±۳۴/۲۱	۴۷/۰۵±۵۷/۳۳	۰/۴۸۷
فاصله تا تشخیص قطعی CF (ماه)	---	۵/۰۰±۵/۵۸	۱۲/۸۶±۱۸/۵۷	۰/۰۰۱

\*: اختلاف معنی‌دار بین گروه مبتلایان به CF بدون نارسایی پانکراس با مبتلایان به CF با نارسایی پانکراس و شاهد



**نمودار شماره (۱):** سطح زیر منحنی ROC الاستاز-۱ پانکراس مدفوعی (مقدار ۹۶/۵ میکروگرم در گرم) (P Value=0.001)، سطح زیر منحنی = ۰/۹۷۲ با محدوده ۹۵٪ از ۰/۹۲۸ تا ۱/۰۱۷ و تریپسین (P Value=0.008) سطح زیر منحنی = ۰/۷۶۳ با محدوده ۹۵٪ از ۰/۶۳۱ تا ۰/۸۹۵ در تشخیص نارسایی پانکراس

میانگین غلظت الاستاز-۱ پانکراس مدفوعی بیماران در گروه مبتلایان به CF همراه با نارسایی پانکراس به میزان معنی‌داری از دو گروه شاهد و مبتلایان به CF بدون نارسایی پانکراس پایین‌تر بود اما بین دو گروه شاهد و مبتلایان به CF بدون نارسایی پانکراس اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. (۲۰۱/۳۰±۱۰۷/۱۶ (۱۱۳ تا ۵۰) در برابر ۲۱۲/۸۸±۷۷/۹۷ (۲۲۲ تا ۱۰۹) تا ۳۴۰) و (۷۵/۰۹±۳۰/۲۲ (۱۳۵ تا ۵۰)، P=۰/۰۰۹). بهترین عدد برای تفکیک الاستاز-۱ پانکراس مدفوعی به دو گروه مبتلایان و غیر مبتلایان به نارسایی پانکراس مقدار ۹۶/۵ میکروگرم در گرم می‌باشد که در این صورت انتخاب مقدار ۹۶/۵ برای غلظت الاستاز-۱ پانکراس مدفوعی حساسیت این آزمون ۱۰۰٪ (یا محدوده اطمینان ۹۵٪ از ۹۰/۸۲٪ تا ۱۰۰٪)، ویژگی این آزمون ۸۱/۸۲٪ (یا محدوده اطمینان ۹۵٪ از ۵۲/۳۰٪ تا ۹۴/۸۶٪) و دقت این آزمون ۹۵/۹۲٪ (یا محدوده اطمینان ۹۵٪ از ۸۷/۱۶٪ تا ۹۸/۷۹٪) خواهد بود (جدول ۲) (نمودار ۱).

حساسیت این آزمون  $52/63\%$  (با محدوده اطمینان  $95\%$  از  $37/26\%$  تا  $67/52\%$ )، ویژگی این آزمون  $100\%$  (با محدوده اطمینان  $95\%$  از  $74/12\%$  تا  $100\%$ ) و دقت این آزمون  $63/27\%$  (با محدوده اطمینان  $95\%$  از  $50/61\%$  تا  $74/32\%$ ) خواهد بود (جدول ۲).

همچنین نشان داده شده که با در نظر گرفتن مقدار مساوی یا بیشتر از یک به  $96\%$  به عنوان مقدار طبیعی برای تریپسین و مقادیر کمتر از آن به عنوان مقادیر کاهش یافته، فراوانی کاهش تریپسین در گروه مبتلایان به CF با نارسایی پانکراس به میزان معنی داری از گروه شاهد و مبتلایان به CF بدون نارسایی پانکراس بیشتر است ( $100\%$  در برابر  $50\%$  و  $37/5\%$ ،  $P=0/004$ ). بدین ترتیب

**جدول (۲):** سطح زیر منحنی ROC و آماره‌های صحت تشخیصی (شامل حساسیت، ویژگی و دقت) همراه با محدوده اطمینان  $95\%$  برای

آزمون‌های الاستاز-۱ پانکراس مدفوعی و تریپسین، در تشخیص نارسایی پانکراس

نام متغیر	سطح زیر منحنی	حساسیت †	ویژگی ‡	دقت †
تریپسین مدفوعی*	$0/763$	$52/63\%$	$100\%$	$63/27\%$
	$(0/63-0/9)$	$(37/26-67/52\%)$	$(74/12-100\%)$	$(50/61-74/32\%)$
الاستاز-۱ پانکراس مدفوعی*	$0/972$	$100\%$	$81/82\%$	$95/92\%$
	$(0/93-1/02)$	$(90/82-100\%)$	$(52/30-94/86\%)$	$(87/16-98/79\%)$

\*. اختلاف معنی دار بر اساس آزمون دقیق فیشر ( $P < 0.05$ ) (Fisher's Exact test)

†. اختلاف معنی دار بین الاستاز-۱ پانکراس مدفوعی و تریپسین

## بحث و نتیجه گیری

الاستاز-۱ پانکراسی<sup>۱</sup> یک پروتئاز مخصوص انسان است که توسط سلول‌های آسینار پانکراس ساخته می‌شود (۸) و به عنوان یکی از آنزیم‌های الاستولیتیک پانکراس طبقه بندی می‌شود (۷،۹).

Soldan و همکارانش (۱۵) در آلمان بر روی ۱۶ مورد سیستمیک فیبروزیس و ۲۳ کودک سالم کار کردند و نشان دادند که حساسیت و ویژگی تست الاستاز-۱ مدفوعی برای تشخیص نارسایی پانکراس به ترتیب  $100\%$  و  $96\%$  می‌باشد.

Walkowiak در بررسی روی ۲۸ بیمار با آزمون سکرترین کله سیستمیکین؛ الاستاز-۱ پانکراس مدفوعی و fecal fat excretion نشان دادند که الاستاز در تشخیص نارسایی متوسط تا شدید پانکراس بسیار اختصاصی است (۶).

Amanquah و همکارانش (۹) در مطالعه بر روی درغنا نشان دادند که الاستاز-۱ پانکراس مدفوعی در افرادی که کاملاً سالم بودند از  $165$  تا  $870$  میلی گرم در گرم (میانگین  $389$  mg/g) و در گروه با بیماری‌های پانکراسی از  $20$  mg/g تا  $285$  متغیر بود (میانگین  $112/9$  mg/g). Cade و همکارانش (۷) در مطالعه بر روی ۲۰۷ بیمار (تنها هفت مورد سیستمیک فیبروزیس با پانکراس رسا در این مطالعه بوده است) نیز نشان دادند در بیماران با نارسایی پانکراس غلظت الاستاز-۱ پانکراس مدفوعی  $10$  microg/g (۲/۵ تا ۳۳) بوده است، در بیماران با پانکراس رسا  $698$  microg/g (۴۰۰/۵ تا  $824/5$ ) و در موارد کنترل  $615$  microg/g (۴۲۰ تا ۷۷۳) بوده

است. آنها نشان دادند که اختلاف معنی داری بین افراد با نارسایی پانکراس با افراد با پانکراس رسا و افراد کنترل وجود دارد، اما اختلاف معنی داری بین افراد با پانکراس رسا و افراد کنترل وجود ندارد. Phillips و همکارانش (۱۸) در انگلستان در مطالعه بر روی ۶۰ مورد شامل ۲۰ بالغ طبیعی، ۲۰ بیمار مبتلا به سیستمیک فیبروزیس و ۲۰ کودک با برونشکتازی بدون دلیل نیز نشان دادند که در گروه بیماران مبتلا به CF، ۸ بیمار الاستاز-۱ پانکراس مدفوعی در محدوده طبیعی (بیش از  $200$  microg/g) داشتند و در گروه شاهد میانگین غلظت الاستاز-۱ پانکراس مدفوعی  $519$  microg/g (بین  $139$  تا  $1941$ ) بود و بین بیماران با نارسایی پانکراس و بدون نارسایی پانکراس اختلاف معنی داری یافت شد ( $P < 0.001$ ). براساس یافته‌های مطالعه حاضر نیز میانگین غلظت الاستاز-۱ پانکراس مدفوعی بیماران در گروه مبتلایان به CF همراه با نارسایی پانکراس به میزان معنی داری از دو گروه شاهد و مبتلایان به CF بدون نارسایی پانکراس پائین‌تر بود اما بین دو گروه شاهد و مبتلایان به CF بدون نارسایی پانکراس اختلاف معنی داری وجود نداشت. ( $201/30 \pm 107/16$  microg/g) تا  $113$  تا  $500$  (در برابر  $222/88 \pm 77/97$  (۱۰۹ تا ۳۴۰) و  $75/09 \pm 30/22$  (۵۰ تا  $135$ )). ( $P=0/009$ )

در مورد cutpoint برای تشخیص نارسایی پانکراس اختلاف وجود دارد. در حالی که Meyts و همکارانش (۱۹) در بلژیک بر روی ۲۶ بیمار مبتلا به سیستمیک فیبروزیس نشان دادند که میزان  $200$  microg/g می‌تواند مناسب باشد و نشان داده اند که فقط در یک نمونه در گروه با پانکراس رسا، غلظت الاستاز-۱ پانکراس

<sup>1</sup> Pancreatic elastase-1 (EL-1)

آزمون‌های عملکردی خوراکی پانکراس مانند آزمون pancreolauryl برابری می‌کند.

در نهایت این که الاستاز-۱ پانکراس یک آنزیم اختصاصی انسانی است که در سلول‌های آسینار پانکراس سنتز می‌شود و تحت تاثیر تجویز مکمل‌های آنزیمی خارجی قرار نمی‌گیرد و با نتیجه آزمون‌های تحریکی پانکراس ارتباط معنی داری دارد (۷). استفاده از الاستاز-۱ پانکراس مدفوعی به عنوان آزمونی آسان و دقیق برای بررسی وضعیت عملکرد پانکراس در بیماران مبتلا به CF محسوب می‌شود (۲۱) و استفاده از آن به صورت روتین توصیه می‌شود. به طوری که بیان شده احتمالاً الاستاز-۱ پانکراس مدفوعی آسان‌ترین راه برای بررسی میزان باقیمانده عملکرد پانکراس در بیماران مبتلا به CF می‌باشد (۲۲). همچنین مانند سایر آزمون‌هایی که به بررسی غیرمستقیمی عملکرد پانکراس می‌پردازند، این آزمون در تشخیص اختلال عملکرد شدید پانکراس بسیار حساس است (۱۰).

محدودیت پژوهش شامل دو هفته اول پس از تولد می‌باشد یعنی حساسیت تست در نوزادان در دو هفته بعد از تولد پایین بوده همچنین مقدار این تست در موارد آتروفی ویلوس یا مدفوع بسیار آبی (به ویژه گاستروانتریت و بیماری سلیاک) بسیار پایین خواهد بود (۲۳). بنابراین از این آزمون نباید برای بررسی نمونه‌های مدفوع آبی استفاده کرد مگر این که مدفوع ابتدا لئوفیلیزه شده باشد (۱۰). در انتها لازم به یادآوری است که این مطالعه برای اولین در ایران به انجام رسیده است و توصیه می‌شود این آزمون در سایر مراکز نیز به کار گرفته شود.

### نتیجه گیری کلی

سطح آنزیم الاستاز-۱ مدفوعی پانکراس به میزان معنی داری در گروه مبتلایان به CF همراه با نارسایی پانکراس در مقایسه با مبتلایان به CF بدون نارسایی پانکراس و گروه شاهد پایین تر است. حساسیت و دقت این آزمون نسبت به تریپسین مدفوعی در تشخیص نارسایی پانکراس در این دسته از بیماران بیشتر است.

### تقدیر و تشکر

از خانم‌ها لیلا کاشی و حشمت ایرانی که در انجام این طرح زحمات فراوان کشیده و ما را یاری دادند تقدیر و تشکر می‌شود.

مدفوعی کمتر از  $200 \text{ microg/g}$  بود. Amanquah و همکارانش (۹) نتیجه گرفته اند که غلظت بین  $100 \text{ mg/g}$  تا  $200$  به عنوان بیماری‌های خفیف تا متوسط پانکراس و غلظت کمتر از  $100 \text{ mg/g}$  را به عنوان بیماری شدید پانکراس تلقی باید کرد. Walkowiak و همکارانش (۱۶) در هلند نیز در مطالعه ای بر روی به منظور تعیین سطح cut-off در ۷۲۵ بیمار cf و ۲۴۳ فرد سالم نشان دادند که در بالین بهتر است به جای استفاده از یک عدد برای تشخیص استفاده از یک محدوده را توصیه نموده اند که این محدوده بین ۱۶۰ تا ۲۰۰ قرار دارد. آنها در نهایت بیان کرده اند که بررسی مقادیر دیگر در کشورهای دیگر به بررسی نوع انتشار غلظت‌های مختلف کارایی پانکراس کمک خواهد نمود.

بر اساس نتایج این مطالعه بهترین عدد برای تفکیک الاستاز-۱ پانکراس مدفوعی به دو گروه مبتلایان و غیر مبتلایان به نارسایی پانکراس مقدار  $96/5$  میکروگرم در گرم می‌باشد و در صورت انتخاب مقدار  $96/5$  برای غلظت الاستاز-۱ پانکراس مدفوعی حساسیت این آزمون  $100\%$  (یا محدوده اطمینان  $95\%$  از  $90/82\%$  تا  $100\%$ )، ویژگی این آزمون  $81/82\%$  (یا محدوده اطمینان  $95\%$  از  $52/30\%$  تا  $94/86\%$ ) و دقت این آزمون  $95/92\%$  (یا محدوده اطمینان  $95\%$  از  $87/16\%$  تا  $98/79\%$ ) خواهد بود. Walkowiak و همکارانش (۶) نیز مقدار  $200 \text{ microg/g}$  را مورد بررسی قرار داده‌اند و بر مبنای آن میزان حساسیت کلی الاستاز-۱ پانکراس مدفوعی را  $89/3\%$  و میزان ویژگی آن را  $96/4\%$  برآورد کرده اند. Gullo و همکارانش (۲۰) در ایتالیا نیز در مطالعه ای نشان داده‌اند که با در نظر گرفتن مقدار  $132 \text{ microg/g}$  حساسیت این تست معادل  $96\%$  و ویژگی آن معادل  $100\%$  خواهد بود.

بدین ترتیب نتایج این مطالعه نشان داد که حساسیت و دقت آزمون الاستاز-۱ پانکراس مدفوعی به میزان معنی داری از تریپسین مدفوعی بیشتر است ( $P > 0/001$ ). اما ویژگی تریپسین از الاستاز-۱ پانکراس مدفوعی به میزان معنی دار بالاتر بود. ( $P > 0/005$ ) همچنین بر اساس یافته‌های این مطالعه Inter-assay variability مورد سنجش قرار گرفت و نتایج نشان داد که Alpha (Cronbach) آن معادل  $0/957$  است که نشان دهنده Agreement بسیار مناسب داده‌های بدست آمده از این روش است. Dominici و همکارانش (۱۲) در ایتالیا نیز نشان دادند که حساسیت و ویژگی الاستاز-۱ پانکراس مدفوعی از کیموتریپسین در تشخیص نارسایی پانکراس بیشتر است و با

## References:

1. Walkowiak J, Herzig KH, Strzykala K, Przyslawski J, Krawczynski M. Fecal elastase-1 is superior to fecal chymotrypsin in the assessment of pancreatic involvement in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2002; 110(1 Pt 1):e7.
2. Daftary A, Acton J, Heubi J, Amin R. Fecal elastase-1: utility in pancreatic function in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2006; 5(2):71-6.
3. Littlewood JM. Management of malabsorption in cystic fibrosis: influence of recent developments on clinical practice. *Postgrad Med J* 1996; 72 Suppl 2:S56-62.
4. Littlewood JM. Implication of the committee safety of medicine 10.000 IU lipase/kg/day recommendation for use of pancreatic enzymes in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1996; 7: 466-8.
5. Go VL, Dimagno EP. Assessment of exocrine pancreatic function by duodenal intubation. *Clin Gastroenterol* 1984; 13(3):701-15.
6. Walkowiak J, Cichy WK, Herzig KH. Comparison of fecal elastase-1 determination with the secretin-cholecystokinin test in patients with cystic fibrosis. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34(2):202-7.
7. Cade A, Walters MP, McGinley N, Firth J, Brownlee KG, Conway SP, et al. Evaluation of fecal pancreatic elastase-1 as a measure of pancreatic exocrine function in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol J* 2000; 29(3):172-6.
8. Mallory PA, Travis J. Human pancreatic enzymes: purification and characterization of a nonelastolytic enzyme, protease E resembling elastase. *Biochem J* 1975; 25; 14(4):722-30.
9. Amanquah SD, Darko R, Maddy SQ, Duah OA. Faecal pancreatic elastase-1 a non invasive measure of exocrine pancreatic function. *West Afr J Med* 2004; 23(3):240-4.
10. Lankisch PG. Now that fecal elastase is available in the United States, should clinicians start using it? *Curr Gastroenterol Rep* 2004; 6(2):126-31.
11. Dominici R, Franzini C. Fecal elastase-1 as a test for pancreatic function: a review. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40(4):325-32.
12. Luth S, Teyssen S, Forssmann K, Kolbel C, Krummenauer F, Singer MV. Fecal elastase-1 determination: 'gold standard' of indirect pancreatic function tests? *Scand J Gastroenterol* 2001; 36(10):1092-9.
13. Loser C, Mollgaard A, Folsch UR. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *J Gut* 1996; 39(4):580-6.
14. Stein J, Schoonbroodt D, Jung M, Lembcke B, Caspary WF. Measurement of fecal elastase 1 by immunoreactivity: a new indirect test of the pancreatic function. *Gastroenterol Clin Biol* 1996; 20(5):424-9.
15. Soldan W, Henker J, Sprossig C. Sensitivity and specificity of quantitative determination of pancreatic elastase 1 in feces of children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24(1):53-5.
16. Walkowiak J, Nousia-Arvanitakis S, Cade A, Kashirskaya N, Piotrowski R, Strzykala K, et al. Fecal elastase-1 cut-off levels in the assessment of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2002; 1(4):260-4.
17. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *J Radiol* 1982; 143:29-36.
18. Phillips IJ, Rowe DJ, Dewar P, Connett GJ. Faecal elastase 1: a marker of exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis. *Ann Clin Biochem* 1999; 36 (Pt 6):739-42.
19. Meyts I, Wuyts W, Proesmans M, De Boeck K. Variability of fecal pancreatic elastase measurements in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2002; 1(4):265-8.

20. Gullo L, Graziano L, Babbini S, Battistini A, Lazzari R, Pezzilli R. Faecal elastase 1 in children with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 1997; 156(10):770-2.
21. Borowitz D, Baker SS, Duffy L, Baker RD, Fitzpatrick L, Gyamfi J, et al. Use of fecal elastase-1 to classify pancreatic status in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2004; 145(3):322-6.
22. Leus J, Van Biervliet S, Robberecht E. Detection and follow up of exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis: a review. *Eur J Pediatr* 2000; 159(8):563-8.
23. David-Henriau L, Bui S, Molinari I, Montaudon D, Lamireau T. Fecal elastase-1: a useful test in pediatric practice. *Arch Pediatr* 2005; 12(8): 1221-5.

Archive of SID