ارتباط سطح سرمی آنزیم‌های ALT و AST با درجه تغییرات آماسی و فیبروز در کبد بیماران مبتلا به هپاتیت کبد چرب غیرالکلی جهت تعیین اعتبار روش تجدید نظر شده Brunt برای نمره‌دهی به ضایعات کبدی NASH

دکتر مسعود ستوده[1*]، دکتر سیدمحمد توانگر[2]، دکتر فرزانه خادم ثامنی[2]، دکتر محمدحسین درخشان[1]، دکتر شاهین مرآت[1]، دکتر افسانه مهرنامی[1]، دکتر رضا ملک‌زاده[1]

۱- مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران ۲- گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

Title: *Correlation of the serum levels of the ALT and AST with the degree of inflammation and fibrosis in the liver of patients with non-alcoholic steatohepatitis: validation of the revisions applied on the Brunt scoring system.*

Authors: *Sotoudeh M,(MD); Tavangar SM, (MD); Khadem-sameni F,(MD); Derakhshan MH,(MD); Merat S,(MD); Mehrnami A,(MD); Malekzadeh R,(MD).*

Introduction: *Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) constitutes a spectrum of liver disorders including the simple steatosis at one end and steatohepatitis at the other. In contrast to the previous believes, Non-alcoholoc Steatohepatitis (NASH) can lead to advanced fibrosis and cirrhosis. Implementation of a valid and reliable scoring system is necessary for better determination of prognosis and monitoring the effectiveness of different treatment modalities in this disease. We faced some practical difficulties using the system proposed by Brunt and coworkers from Saint Louis University in 1999 and proposed some revisions in the original scoring system. This study was performed to evaluate the validity, reliability and practicability of the revised scoring system by correlating the scores with the serum levels of the aminotransferases in the patients with NASH.*

Methods: *Microscopic slide sets of 60 patients with NASH were reviewed by two independent pathologists expert in histological diagnosis of liver diseases. The four histological criteria of steatosis, ballooning degeneration, lobular and portal inflammation were scored zero to 3 according to the existence and severity of each criterion. Spearman's rho test was used for determination of correlation of the level of serum transaminases with the necro-inflammatory scores. Degree of inter-observer variation of the proposed scoring system was evaluated by the Cohen Kappa Coefficient.*

Results: *Except for portal inflammation, significant statistical correlation existsted between the scores for the histological criteria and level of serum aminotransferases ($p<0.01$). The interobserver agreement for the histological diagnosis was good ($p<0.01$).*

Conclusion: *The proposed revised scoring system is easy to use, reliable and reproducible and shall be considered in clinical practice for grading of the necro-inflammatory process in non-alcoholic fatty liver disease.*

Keywords: *Nonalcoholic steatohepatitis, inflammation, fibrosis, serum aminotransferases.*

Hakim 2006; 8(4); 1-8.

*- نویسنده مسؤول: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد. تلفن: ۸۸۰۱۲۹۹۲، فاکس: ۸۸۰۱۲۹۹۲، پست الکترونیک: sotoudeh@ams.ac.ir

[Downloaded from hakim.tums.ac.ir on 2026-11-22]

چکیده:

مقدمه: *بیماری کبد چرب غیرالکلی[1] (NAFLD) شامل طیفی از ضایعات کبدی می‌باشد که در یک سمت آن تجمع چربی بدون آماس و در سمت دیگر هپاتیت کبد چرب غیرالکلی (NASH) قرار دارد که باعث تخریب پیشرفته پارانشیم و منجر به فیبروز و سیروز کبدی شده و بدین‌جهت برخلاف نظر قبلی مبنی بر بی‌خطر بودن تجمع چربی در کبد، شماری از این بیماران را به طرف نارسایی کبد می برد. برای تعیین پیش‌آگهی و بررسی تأثیر اقدامات مختلف درمانی در سیر بیماری، وجود یک سیستم درجه‌بندی برای تعیین شدت آماس و تخریب پارانشیم و میزان فیبروز ضروری به نظر می‌رسد. روش درجه‌بندی که در سال ۱۹۹۹ توسط Brunt و همکارانش از دانشگاه سنت‌لوئیس برای تعیین شدت ضایعات NASH پیشنهاد شده در عمل دارای برخی اشکالات کاربردی است. هدف اصلی از این مطالعه تعیین اعتبار روش درجه‌بندی[2] تجدید نظر شده از طریق تعیین ارتباط نتایج آن با میزان آمینوترانسفرازهای سرم بیماران مبتلا به NASH می‌باشد.*

روش کار: *اسلایدهای میکروسکوپی ۶۰ بیمار مبتلا به NASH توسط دو پاتولوژیست باتجربه به طور مجزا و مستقل از هم بررسی شدند به معیارهای هیستولوژیک چهارگانه شامل میزان استئاتوز، میزان آماس در پارانشیم کبد، میزان آماس در فضای پورت و تغییرات هیدروپیک سلول‌های کبدی براساس شدت و ضعف درجاتی از صفر تا ۳ اعطا شد و با استفاده از تست Spearman's rho ارتباط درجه شدت معیارهای هیستولوژیک با میزان آنزیم‌های آمینوترانسفراز از نظر آماری مورد بررسی قرار گرفت. برای محاسبه میزان توافق تشخیصی بین دو پاتولوژیست برای استفاده از روش درجه‌بندی فوق از روش Cohen kappa coefficient استفاده شد.*

نتایج: *ارتباط آماری خوبی بین شاخص‌های هیستولوژیک مورد نظر (به جز التهاب فضای پورت) و سطح سرمی آنزیم‌های آمینوترانسفراز وجود دارد (P<۰/۰۱). میزان توافق تشخیصی بین دو پاتولوژیست در نحوه گزارش ضایعات مختلف و مرتبط با NASH در همه شاخص‌های مورد بررسی در حد بسیار خوب بوده است (P<۰/۰۱).*

نتیجه‌گیری: *سیستم پیشنهادی اصلاح شده فوق برای تعیین شدت ضایعات مربوط به NASH سهولت استفاده، تکرارپذیری و اعتبار مناسب داشته و می‌تواند به عنوان یک سیستم درجه‌بندی برای تعیین شدت ضایعات کبد چرب غیرالکلی و هپاتیت ناشی از آن مورد استفاده قرار گیرد.*

گل‌واژگان: *هپاتیت کبد چرب غیرالکلی، شدت آماس، شدت فیبروز، آمینوترانسفراز سرم*

مقدمه:

بیماری کبد چرب غیرالکلی از نظر تغییرات هیستولوژی مشابه کبد الکلی ولی بدون ارتباط با مصرف الکل بوده و یکی از فراوان‌ترین بیماری‌های این ارگان به‌شمار می‌رود که به اختصار NAFLD خوانده می‌شود (۳-۱). این بیماری در ابتدا بیشتر در زنان چاق و دیابتی توضیح داده شد (۱و۲) ولی در حال حاضر مشخص شده است که در هر سن و جنسی احتمال بروز دارد (۱و۴). بیماران مبتلا به NAFLD از نظر شدت درگیری کبد در یک طیف وسیع قرار می‌گیرند. گروه بزرگی از این افراد با تجمع ساده چربی در سلول‌های کبد[3] مواجه هستند.

فرم شدیدتر این اختلال به نام استئاتوهپاتیت غیرالکلی یا NASH اولین بار در سال ۱۹۸۰ توسط Juergen Ludwig (۱) توصیف شد. این بیماری می‌تواند کبد را به‌طرف سیروز و نارسایی کبد پیش برد (۱و۵و۶و۷). پیدایش این تغییرات در شرایط مختلفی مانند چاقی (۱و۳و۵و۸)، هیپرلیپیدمی (۱و۲و۵و۹)، دیابت نوع بالغین (۸و۹)، بای‌پس‌ایلئوژژونال (۱۰و۱۱)، پانکراتودئودنکتومی (۱و۱۰و۱۱) و آبتالیپوپروتئینمی (۱و۸و۹و۱۱)، دیورتیکولوز روده کوچک و مصرف بعضی داروها مثل آمیودارون، گلوکوکورتیکوئیدها، استروژن‌های صناعی، انسولین، کلروکین و تاموکسیفن (۸و۱۱) مشاهده شده است. در بسیاری از موارد هیچ عامل زمینه‌ای مشخصی برای ایجاد بیماری وجود ندارد (۱و۳و۶).

[1]- Non-alcoholic liver disease
[2]- Grading
[3]- Simple fatty change

[Downloaded from hakim.tums.ac.ir on 2026-11-22]

پاتوژنز بیماری هنوز دقیقاً مشخص نیـست و علایـم بـالینی بارزی نیز ندارد. در بررسی آزمایشگاهی بیماران افـزایش میـزان سرمی ALT[1] و AST[2] تـا حـد ۱/۵ تـا ۳ برابـر (۱و۶) مـشاهده می‌شود. برخلاف کبـد چـرب الکلـی، در NASH اغلـب سـطح سرمی ALT بیش از AST است ($\frac{AST}{ALT}$ کمتر از ۱).

درمان‌های پیشنهادی مختلفی بـرای جلـوگیری از پیـشرفت ضایعه وجود دارد که اکثراً برای کنتـرل عوامـل و بیمـاری‌هـای زمینه‌ای انجام می‌شوند منجمله کاهش وزن و کنترل دیابت (در بیماران دیابتی). نظر به اینکـه فراینـدهای اکـسیداتیو در کبـد و صدمات ناشی از آن در ایجاد بیماری مؤثر شناخته شده‌اند تجویز داروهای آنتی‌اکسیدان به‌عنوان یکی از روش‌های کنترل بیماری مورد نظر قرار گرفته است(۱۲). مطالعه انجام شده توسـط دکتـر مرآت و همکاران در مرکز تحقیقات بیماری‌های گـوارش و کبـد دانشگاه علوم پزشکی تهران نشان داد که میـزان سـرمی آنـزیم ALT سرم بیماران مبتلا بـه NASH در صـورت تجـویز داروی آنتی‌اکسیدان Probucol کاهش می‌یابد (۱۳). متأسفانه علی‌رغم مطالعات و پیشنهادات فراوان هنـوز روش درمـان قطعـی بـرای NASH وجود ندارد (۸).

به‌دلیل احتمال پیشرفت ضایعه به‌طرف فیبروز و نارسایی کبد لازم است برای تشخیص به‌موقع و بررسی شدت این بیمـاری و پیگیری بعد از درمان از تست‌های آزمایشگاهی و بیوپـسی کبـد کمک گرفتـه شـود. از آنجـایی کـه تفـسیر و گـزارش تغییـرات هیستولوژیک به‌صورت نیمه کمی[3] توسط پاتولوژیست اطلاعـات عینی‌تری به پزشک معالج می‌دهد وجود یک سیستم نمره‌دهـی برای تعیین شدت آسیب کبدی، اسـتاندارد کـردن گـزارش‌هـای هیستوپاتولوژیک، پیگیری اثر داروها و سـایر اقـدامات درمـانی و تعیین پیش‌آگهی در این بیماری ضروری به‌نظر می‌رسد. تاکنون سیستم‌های نمره‌دهی مختلفی در هپاتیت مـزمن ویروسـی و یـا اتوایمیون (۱۵)، سیروز صفراوی اولیه (۱۶)، کلانژیت اسکلروزان اولیه (۱۷)، آسیب کبدی ناشی از مـصرف متوتروکـسیت (۱۵) و غیره ارایه شده است.

Brunt و همکارانش در سال ۱۹۹۹ در دانشگاه سنت‌لـوئیس (۱۴) مطالعه‌ای برای ایجاد یک روش درجه‌بندی هیـستولوژیک برای NASH انجام داده‌اندکه براساس یافته‌هـای آن سیـستمی شامل ۳ درجه[4] و ۴ مرحله (Stage) ارایه شد (جدول ۱) (۵ و۱۴). از بین تغییـرات هیـستوپاتولوژیکی مختلفـی کـه مـورد بررسـی Brunt قرار گرفت تنها ۴ متغیر با تغییرات آنزیم‌های کبد ارتبـاط قابل قبول داشتند که در سیستم درجه‌بنـدی پیـشنهادی Brunt مورد استفاده قرار گرفـت. چهـار متغیـر هیـستوپاتولوژیک فـوق شامل استئاتوز، بالونی شدن هپاتوسیت‌ها، التهاب لبولار و التهاب فضای پورت می باشند. نتایج مطالعهٔ Brunt نـشاندهندهٔ ارتبـاط افزایش سطح سرمی هر دو آنزیم ALT و AST با افزایش درجه بیماری بوده و تعیین کننده شدت فعالیت Necroinflammatory می‌باشد (۱۴).

سیستم درجه‌بندی Brunt دارای برخی اشـکالات کـاربردی است که استفاده از آن را با مشکل مواجه می‌سـازد. همـان‌گونـه کـه در جـدول ۱ مـشاهده مـی‌شـود در سیـستم Brunt بـرای درجه‌بندی شدت صدمات آماسی تغییرات شاخص‌های چهارگانـه استئاتوز، بالونینگ سلول‌هـای کبـدی، آمـاس لوبـولار و آمـاس پورتال می‌بایست به‌صورت همزمان و در حـد مـشخص تعریـف شده وجود داشـته باشـند تـا شـرایط لازم بـرای تعیـین Grade به‌عنوان خفیف[5]، متوسط[6] یا شدید[7] فـراهم شـود. ایـن در حـالی است که تغییرات ۴ معیار هیستولوژیک در نظـر گرفتـه شـده در این سیستم نمره‌دهی الزاماً با یکدیگر همبستگی ندارند ومعمولاً با شدت‌های متفاوت در یک بیمار وجود دارنـد. بـر ایـن اسـاس ممکن است در یک نمونه بیوپسی کبد مبتلا به NASH از نظـر یک معیار درجه پایین و با معیار دیگر درجه بالاتری داشته باشـد که در نتیجه تعیین نهایی درجـه شـدت ضـایعه براسـاس روش پیشنهادی Brunt با اشکال مواجه خواهد شد. در مطالعـه حاضـر برای رفع این اشکال کاربردی شاخص‌های هیـستولوژیک مـورد استفاده سیستم درجه‌بندی Brunt مجدداً و به‌صورت مـستقل از یکدیگر مطالعه و درجه‌بندی شد و با جهت تعیـین اعتبـار روش نمره‌دهی پیشنهادی اسکورهای بدست آمـده بـا سـطح سـرمی آنزیم‌های کبدی مقایسه گردید.

روش کار:

مجموع لام‌های میکروسـکوپی شـامل رنـگ آمیـزی هـای هماتوکـسیلین و ائـوزین، تـری کـروم و رتیکـولین مربـوط بـه

[1] – آلانین ترانس آمیناز
[2] – آسپارت ترانس آمیناز
[3] - Semi Quantitative
[4] - Grade
[5] - Mild
[6] - Moderate
[7] - Severe

[Downloaded from hakim.tums.ac.ir on 2026-11-22]

جدول ۱- درجه‌بندی شدت آماس در NASH و میزان فیبروز براساس روش Brunt

اصطلاحات علمی درجه بندی		معیارها		
درجه	توصیف	استئاتوز	بالونینگ هپاتوسیت	التهاب لوبولار	التهاب پورتال
۱	خفیف	بطور عمده ماکروووزیکولار حداکثر تا ۶۶٪ لوبول‌ها درگیر است	گهگاه، منطقه ۳ (zone)	نوتروفیل‌های پراکنده، منو سیت گاه و بیگاه	وجود ندارد تا خفیف
۲	متوسط	هر وسعتی، معمولاً مخلوطی از ماکرو و میکرو وزیکولار	آشکار، منطقه ۳ (zone)	نوتروفیل‌ها ممکن است همراه با هپاتوسیتهای بالونی شده و فیبروز پری سلولار باشد	خفیف تا متوسط
۳	شدید	۶۶٪< بطور معمول (پان آسینار) و آمیخته با استئاتوز میکروووزیکولار	علامتدار، بطور غالب منطقه ۳ (zone)	التهاب حاد و مزمن پراکنده، نوتروفیلها ممکن است در مناطق ۳ با بالونینگ و فیبروز پری سلولار متمرکز باشند	خفیف تا متوسط

شدت فیبروز

اصطلاحات علمی درجه بندی		
مرحله	توصیف	توضیح
۰	فیبروز وجود ندارد	
۱	فیبروز پری ونولار و پری سینوزوئیدال (پری سلولار) منطقه۳ (zone)	فیبروز در این مکانها ممکن است فوکال یا وسیع باشد
۲	تغییرات مرحله ۱ + فیبروز پری پورتال	فیبروز در این مکانها ممکن است فوکال یا وسیع باشد
۳	فیبروز اتصالی (bridging)	ممکن است فوکال یا وسیع باشد
۴	سیروز	سیروز

بیمارانی که به‌دلیل ابتلا به NASH بین سال‌های ۱۳۷۴ تا۱۳۸۲ مورد بیوپسی کبد قرار گرفته و بیماری ایشان از طریق کلینیکی، آزمایشگاهی و پاتولوژیکی اثبات گردیده و عدم وجود عوامل اتیولوژیک دیگر و نیز عدم سابقه مصرف الکل به‌عنوان علت پیدایش ضایعه کبدی ایشان محرز بوده است از مراکز مختلف درمانی تهران جمع‌آوری شدند. میزان سرمی آنزیم‌های کبدی ALT و AST بیماران با فاصله زمانی حداکثر یک ماه از بیوپسی کبد از سوابق پزشکی آنان استخراج شد. دقت شد که فقط نمونه بیمارانی انتخاب شوند که در فاصله اندازه‌گیری آنزیم‌ها تا بیوپسی کبد بیمار داروی خاصی مصرف نکرده باشد.

کلیه نمونه‌هایی که در لام‌های به‌دست آمده کمتر از ۴ فضای پورت داشتند و یا میزان سرمی آنزیم‌های ترانس‌آمیناز کبدی ایشان به فاصله حداکثر یک ماه تا بیوپسی کبد در اختیار نبود و یا در فاصله اندازه‌گیری آنزیم تا بیوپسی کبد دارو دریافت کرده بودند از مطالعه حذف شدند.

قبل از شروع مطالعه، دو پاتولوژیست باتجربه در زمینه تشخیص بیماریهای کبدی در چند جلسه مشترک تعاریف و شاخص‌های هیستولوژیک مورد استفاده در این مطالعه را با یکدیگر مرور کردند تا یکنواختی لازم در شیوهٔ استفاده از این شاخص‌ها پدید آید. سپس اسلایدها به‌طور مستقل و جداگانه بدون اطلاع از وضعیت بالینی و سطح سرمی آنزیم‌های بیماران مطالعه شد. شاخص‌های هیستولوژیک مورد استفاده سیستم درجه‌بندی Brunt مجدداً و به‌صورت مستقل از یکدیگر از صفر تا ۳ درجه‌بندی شد (جدول ۲). در مطالعه حاضر شدت ضایعات آماسی درجه‌بندی براساس جمع نمرات بدست آمده برای هریک از شاخص‌ها تعیین گردید. برای تعیین میزان فیبروز مرحله عیناً مانند روش Brunt عمل شد (جدول ۱) و یک امتیاز[1] جدید نیز براساس جمع شدت آماس و میزان فیبروز به عنوان امتیاز جمعی[2] محاسبه گردید.

نمرات حاصل از درجه‌بندی استئاتوز، بالونینگ سلول‌های کبدی، التهاب لبولار و پورتال و مرحله و درجه و امتیاز جمعی با میزان آنزیم‌های کبدی با استفاده از تست ANOVA از نظر آماری مورد مقایسه قرار گرفتند.

برای نشان دادن ارتباط سطح سرمی هریک از آمینوترانسفرازها یا میانگین شاخص‌ها از یک تست ناپارامتری[3]

[1] - Score
[2] - Combined Score
[3] - Non parametric

[Downloaded from hakim.tums.ac.ir on 2026-11-22]

به نام Spearman rho test استفاده شد و برای محاسبه میـزان همخـوانی تـشخیص دو پاتولوژیـست[1] از روش Cohen kappa coefficient استفاده گردید.

جدول ۲- درجه‌بندی شدت فعالیت آماسی در کبد چرب غیرالکلـی (روش پیشنهادی DDRC)

استئاتوز	۱= بطور عمده ماکروویزیکولار، حداکثر تا ۳۳٪ لوبولها ۲= ۳۳ تـا ۶۶ ٪ بطـور معمـول اسـتئاتوز مخلـوط میکروویزیکولار و ماکروویزیکولار ۳= بالای ۶۶٪ (پان آسینار) بطور معمول مخلوط با استئاتوز
بالونینگ هپاتوسیتها	۰= وجود ندارد ۱= گهگاه، منطقهٔ ۳ ۲= واضح ، منطقهٔ ۳ ۳= متوسط تا نشاندار، بطور غالب منطقهٔ ۳
التهاب لوبولار	۰= وجود ندارد ۱= نوتروفیلهـای پراکنـده ، منـو سـیت گـاه و بیگـاه ۱ تا ۲ نقطه در حوزه عدسی شیئی ۲۰ ۲= امکان وجود PMN همراه بـا هپاتوسـیتهای بـالونی شده ، التهاب مزمن خفیـف ۲ تـا ۴ نقطـه در حـوزه عدسی شیئی ۲۰ ۳= التهاب حاد و مزمن پراکنده، نوتروفیلها ممکـن اسـت در مناطق zone 3 بالونینگ و فیروز پـری سـلولار متمرکـز باشند بیشتر از ۴ نقطه در حوزه عدسی شیئی ۲۰
التهاب پورتال	۰= وجود ندارد ۱=خفیف ، برخی مناطق پورتال ۲= خفیف تا متوسط ، بیشتر مناطق پورتال ۳= متوسط تا شدید، بیشتر مناطق پورتال

یافته‌ها:

تعداد ۱۲۲ بیمار با تشخیص NASH شناسایی شد که از این تعداد ۶۲ مورد به دلایل ذکر شدهٔ فوق از مطالعـه کنـار گذاشـته شدند و در نهایت ۶۰ مورد برای انجام مطالعه مناسب تـشخیص داده شد که از این تعداد ۵۷٪ مرد و ۴۳٪ زن بودنـد. بـالاترین سن ۷۱ سال و کمترین ۱۹ سال بود. نتایج مقایـسه اسـکورهای شاخص‌های هفت‌گانه با متوسط میزان سـرمی ALT و AST در جدول ۳ مشخص است.

همان‌گونه که در جدول ۳ مشهود است متوسط میزان سرمی ALT ارتبـاط آمـاری بـسیار خـوبی بـا شـاخص‌هـای اسـتئاتوز، بالونینگ سلول‌های کبدی، آماس لبولار و درجه و امتیاز جمعـی داشت (P<۰/۰۵). در مـورد مرحلـه ارتبـاط آمـاری ضـعیف بـود (P=۰/۰۷) و در مورد آماس پورت ارتباط آماری قابل توجه وجود نداشت (P=۰/۴۳).

جدول ۳- ارتباط بین سطح سرمی آنزیم‌های آمینوترانسفراز و میانگین شاخص‌های هفت‌گانه درنظرگرفته شده

	آسپارتات ترانس آمیناز		آلانین ترانس آمیناز	
	ضریب همبستگی	P value	ضریب همبستگی	P value
میانگین امتیاز استئاتوز	۰/۴۰	<۰,۰۱	۰/۳۷	<۰/۰۱
میانگین امتیاز بالونینگ هپاتوسیتها	۰/۳۸	<۰/۰۱	۰/۳۳	<۰/۰۵
میانگین امتیاز التهلب لوبولار	۰/۳۲	<۰/۰۵	۰/۲۸	<۰/۰۵
میانگین امتیاز التهاب پورتال	۰/۲۰	=۰/۱۲	۰/۱۰	=۰/۴۳
میانگین امتیاز مرحله	۰/۳۶	<۰/۰۱	۰/۲۴	=۰/۰۷
میانگین امتیاز درجه	۰/۵۳	<۰/۰۱	۰/۴۴	<۰/۰۱
میانگین امتیاز کلی	۰/۵۵	<۰/۰۱	۰/۴۳	<۰/۰۱

متوسط سطح سرمی AST نیز ارتباط آماری بسیار خـوبی بـا شـاخص‌هـای Necroinflammatory کـه شـامل اسـتئاتوز، بالونینگ، التهاب لبولار و همچنین درجه، مرحله و امتیاز جمعـی نشان می‌دهد (P<۰/۰۵) و در مورد التهاب پورت ارتبـاط آمـاری قابل قبولی بدست نیامد (P=۰/۱۲).

در بررسـی انجـام شـده همچنـین میـزان توافـق بـین دو پاتولوژیـست در نحـوهٔ گـزارش ضـایعات مختلـف و مـرتبط بـا NASH در همهٔ شاخص‌های مـورد بررسـی خـوب بـوده اسـت (P<۰/۰۱). بیشترین توافق بـرروی اسـتئاتوز و کمتـرین توافـق برروی نمره‌دهی بالونینگ (P<۰/۰۵) سلول‌های کبدی بـود و در مورد درجه و امتیاز جمعی نیز توافق خوبی بـین دو پاتولوژیـست وجود داشت (P<۰/۰۱)

بحث:

بیماری هپاتیـت کبـد چـرب غیرالکلـی (NASH) در طیـف بیماریهای کبد چرب (NAFLD) قرار دارد. اگرچه بیمـاری کبـد چرب به‌طور کلی با سرعت بسیار کند به سمت تخریب پارانشیم کبد و سیروز پیش مـی‌رود امـا بـه‌دلیـل وفـور آن در جوامـع در

[1] - Interobservation agreement

[Downloaded from hakim.tums.ac.ir on 2026-11-22]

طولانی مدت اهمیت ویژه‌ای خواهند داشت (۱و۲). برای تعیین پیش‌آگهی و بررسی تأثیر اقدامات مختلف درمانی در سیر بیماری و همچنین استاندارد کردن گزارش هیستوپاتولوژیک مانند سایر بیماری‌های آماسی کبد یک سیستم درجه‌بندی برای تعیین شدت آماس و تخریب پارانشیم و میزان فیبروز لازم می‌باشد.

روش Brunt (۱۴و۵) شدت تغییرات آماسی درجه را با در نظر گرفتن مجموعه‌ای بهم پیوسته از تغییرات در شاخص‌های چهارگانه استئاتوز، بالونینگ سلول‌های کبدی، التهاب لوبولار و پورتال تعیین می‌سازد. در صورتی که در عمل شدت تغییرات این چهار شاخص الزاماً به یکدیگر وابستگی نداشته و بدین جهت در بسیاری از موارد تعیین درجه را با تردید و اشکال مواجه می‌سازد. نتایج حاصل از مطالعه حاضر که در آن شدت هر شاخص هیستولوژیک به‌صورت مستقل بررسی شده و درجه براساس جمع اسکورهای حاصل از شدت این چهار شاخص به‌دست می‌آید نشان می‌دهد که استفاده از این روش و امتیازهای حاصل از آن علاوه بر سهولت استفاده ، ارتباط قابل توجهی با میزان ALT و AST سرم بیماران دارد. این بدان معنا است که اسکورهای به‌دست آمده در روش پیشنهادی ما می‌توانند شدت صدمات آماسی به سلول‌های کبدی که در بیماری NASH پدید می‌آید را به درستی تعیین کنند. در این بین توجه به چند نکته ضروری است. اول آن‌که اسکورهای به‌دست آمده برای آماس پورتال ارتباط آماری قابل توجهی با تغییرات سطح آنزیم‌ها نشان نمی‌دهد. در توضیح این وضعیت باید توجه داشت که تغییرات هیستولوژیک NASH بیشتر در سطح لوبول و سلول‌های کبدی ظاهر می‌شود و آماس فضای پورت اگرچه به‌صورت عمومی نشان دهنده وجود هپاتیت مزمن است ولی در تشخیص NASH عمده نیست. در بسیاری از موارد کلینیکی تشخیص NASH در بیوپسی کبد بدون وجود آماس قابل توجه در فضای پورت نیز انجام می‌شود. از این امر شاید این‌گونه استنباط شود که استفاده از شاخص آماس پورت در تشخیص و درجه‌بندی شدت تغییرات آماسی در NASH ضرورت نداشته باشد. قضاوت در مورد این مسئله می‌بایست به کسب نتایج دقیق‌تر از مطالعات وسیع‌تر و طولانی مدت‌تر موکول شود.

دوم آنکه عدم وجود ارتباط آماری قابل توجه بین امتیازها با مرحله یعنی میزان فیبروز در بیوپسی کبد نیز قابل پیش‌بینی است. بدین جهت که فیبروز نشانه و نتیجه صدمات مزمن به بافت کبد است و الزاماً با سطح آنزیم‌های ALT و AST (که نشان دهنده آزردگی سلول‌های پارانشیم کبد در فرایند آماس می‌باشد) ارتباط ندارد.

میزان توافق تشخیصی دو پاتولوژیست همکار در این مطالعه در حد مناسبی بوده است و این نشان‌دهنده آن است که شاخص‌ها و تعاریف مورد استفاده به‌راحتی قابل فهم و بکارگیری بوده و بدین جهت تکرارپذیری خوبی دارند.

در کل چنین نتیجه‌گیری می‌شود که اصلاحات پیشنهاد شده این مطالعه روی روش Brunt یعنی دادن ارزش مستقل به هریک از شاخص‌های هیستولوژیک و جمع‌بندی امتیازهای مستقل حاصل به‌عنوان درجه سهولت استفاده ، اعتبار و تکرارپذیری لازم را دارد و می‌تواند به‌عنوان یک سیستم درجه‌بندی برای تعیین شدت ضایعات هپاتیت چرب غیرالکلی مورد استفاده قرار گیرد. ارزش این سیستم در تعیین پیش‌آگهی و عاقبت وضعیت بیماران فقط در مطالعات تکمیلی و طولانی‌مدت با تعداد بیمار بیشترقابل بررسی خواهد بود که در آن بتوان از طریق تعیین نقطه برش برای نمرات بدست آمده از سیستم نمره‌دهی پیشنهادی این روش را برای تعیین شدت بیماری بطور موءثرتر و قابل اعتمادتری مورد استفاده قرار داد.

References:

1- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc. 1980; 55(7): 434-8.
2- Laroussi N, Mosnier JF, Morel Y, et al. Non-alcoholic steatohepatitis: A multifactorial, frequent, pami? symptomatic liver disease with a fibrotic outcome Gastroenterol Clin Biol 2002; 26: 475-9.
3- Zafrani ES. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging pathological spectrum virchows Arch. 2004; 444: 3-12
4- Roberts EA. Steatohepatitis in children. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2002; 16: 749-65
5- Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. Semin Liver Dis. 2001; 21(1): 3-16.
6- Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. Gastroenterology. 1994; 107(4):1103-9.
7- Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. Hum Pathol. 1989; 20(6): 594-8.
8- Bonkovsky HL. Optimal management of nonalcoholic fatty liver/steatohepatitis J Clin Gastroenterol. 2003; 36(3): 193-5.
9- Koruk M, Savas MC, Yilmaz O, et al. Serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis.J Clin Gastroenterol. 2003; 37(2): 177-82.
10- D'Souza-Gburek SM, Batts KP, Nikias GA, et al. Liver

[Downloaded from hakim.tums.ac.ir on 2026-11-22]

transplantation for jejunoileal bypass-associated cirrhosis: allograft histology in the setting of an intact bypassed limb. Liver Transpl Surg. 1997 Jan;3(1):23-7.
11- Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. Ann Intern Med. 1997; 15; 126(2): 137-45.
12- Leclercq IA. Antioxidant defence mechanisms: new players in the pathogenesis of non-alcohlic steatohepatitis? Clin Sci (Lond). 2004; 106: 235-7
13- Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR, et al. Probucol in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a double-blind randomized controlled study. J Hepatol. 2003; 38: 414-8.
14- Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. Am J Gastroenterol. 1999; 94(9): 2467-74.
15- Di Bisceglie AM, Goodman ZD, Ishak KG, et al. Long-term clinical and histopathological follow-up of chronic posttransfusion hepatitis. Hepatology. 1991; 14(6): 969-74.
16- Scheuer P. Primary biliary cirrhosis. Proc R Soc Med. 1967; 60(12): 1257-60.
17- Ludwig J, LaRusso NF, Weisner RH. Primary Sclerosing Colangitis. In: Peters RC, Craig JR. eds. Contemporary issue in surgical pathology, Vol. 8. Liver Pathology. New York: Churchill Living stone: 1986L 193-213.

[Downloaded from hakim.tums.ac.ir on 2026-11-22]