

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

دکتر مسعود ستوده<sup>۱\*</sup>، دکتر سیدمحمد توانگر<sup>۲</sup>، دکتر فرزانه خادم ثامنی<sup>۲</sup>، دکتر محمدحسین درخشان<sup>۱</sup>، دکتر شاهین مرآت<sup>۱</sup>، دکتر افسانه مهرنامی<sup>۱</sup>، دکتر رضا ملک‌زاده<sup>۱</sup>

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-alcoholic 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 existed 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

## چکیده:

مقدمه: بیماری کبد چرب غیرالکلی<sup>۱</sup> (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 فیروز و سیروز کبدی شده و بدین جهت برخلاف نظر قبلی مبنی بر بی‌خطر بودن تجمع چربی در کبد، شماری از این بیماران را به طرف نارسایی کبد می‌برد. 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 فیروز ضروری به نظر می‌رسد. روش درجه‌بندی که در سال ۱۹۹۹ توسط Brunt و همکارانش از دانشگاه سنت‌لویس برای تعیین شدت ضایعات NASH پیشنهاد شده در عمل دارای برخی اشکالات کاربردی است. هدف اصلی از این مطالعه تعیین اعتبار روش درجه‌بندی<sup>۲</sup> 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 ( $P < 0/01$ ). 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 ( $P < 0/01$ ).

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.

## کل واژگان: هپاتیت کبد چرب غیرالکلی، شدت آماس، شدت فیروز، 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 (۱-۳). این بیماری در ابتدا بیشتر در زنان چاق و دیابتی توضیح داده شد (۲۰۱) ولی در حال حاضر مشخص شده است که در هر سن و جنسی احتمال بروز دارد (۴۰۱). 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<sup>۳</sup> 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 (۷۵۰۶). پیدایش این تغییرات در شرایط مختلفی مانند چاقی (۸۰۵۳ و ۸۰۵۴)، هیپرلیپیدمی (۹۰۵۲ و ۹۰۵۱)، دیابت نوع بالغین (۹۰۸)، بای‌پس‌ایلوژرونال (۱۰۱۰ و ۱۱)، پانکراتودنکتومی (۱۰۱۰ و ۱۱) و آبتالیپروتئینمی (۱۰۹ و ۱۱)، دیورتیکولوز روده کوچک و مصرف بعضی داروها مثل آمیودارون، گلوکوکورتیکوئیدها، استروژن‌های صنعتی، انسولین، کلروکین و تاموکسیفن (۱۱۰۸) مشاهده شده است. در بسیاری از موارد هیچ عامل زمینه‌ای مشخصی برای ایجاد بیماری وجود ندارد (۳۰۱ و ۶۰۳).

<sup>1</sup> - Non-alcoholic liver disease

<sup>2</sup> - Grading

<sup>3</sup> - Simple fatty change

شامل ۳ درجه<sup>۴</sup> و ۴ مرحله (Stage) ارایه شد (جدول ۱) (۵ و ۱۴). از بین تغییرات هیستوپاتولوژیکی مختلفی که مورد بررسی Brunt قرار گرفت تنها ۴ متغیر با تغییرات آنزیم‌های کبد ارتباط قابل قبول داشتند که در سیستم درجه‌بندی پیشنهادی Brunt مورد استفاده قرار گرفت. چهار متغیر هیستوپاتولوژیک فوق شامل استئاتوز، بالونی شدن هپاتوسیت‌ها، التهاب لب‌ولار و التهاب فضای پورت می‌باشند. نتایج مطالعه Brunt نشان‌دهنده ارتباط 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 اشکالات کاربردی است که استفاده از آن را با مشکل مواجه می‌سازد. همان‌گونه که در جدول ۱ مشاهده می‌شود در سیستم Brunt برای درجه‌بندی شدت صدمات آماسی تغییرات شاخص‌های چهارگانه استئاتوز، بالونینگ سلول‌های کبدی، آماس لب‌ولار و آماس پورتال می‌بایست به‌صورت همزمان و در حد مشخص تعریف شده وجود داشته باشند تا شرایط لازم برای تعیین Grade به‌عنوان خفیف<sup>۵</sup>، متوسط<sup>۶</sup> یا شدید<sup>۷</sup> فراهم شود. این در حالی است که تغییرات ۴ معیار هیستولوژیک در نظر گرفته شده در این سیستم نمره‌دهی الزاماً با یکدیگر همبستگی ندارند و معمولاً با شدت‌های متفاوت در یک بیمار وجود دارند. بر این اساس ممکن است در یک نمونه بیوپسی کبد مبتلا به NASH از نظر یک معیار درجه پایین و با معیار دیگر درجه بالاتری داشته باشد که در نتیجه تعیین نهایی درجه شدت ضایعه براساس روش پیشنهادی Brunt با اشکال مواجه خواهد شد. در مطالعه حاضر برای رفع این اشکال کاربردی شاخص‌های هیستولوژیک مورد استفاده سیستم درجه‌بندی Brunt مجدداً و به‌صورت مستقل از یکدیگر مطالعه و درجه‌بندی شد و با جهت تعیین اعتبار روش نمره‌دهی پیشنهادی اسکورهای بدست آمده با سطح سرمی آنزیم‌های کبدی مقایسه گردید.

### روش کار:

مجموع لام‌های میکروسکوپی شامل رنگ آمیزی‌های هماتوکسیلین و ائوزین، تری کروم و رتی‌کولین مربوط به

پاتوژنز بیماری هنوز دقیقاً مشخص نیست و علایم بالینی بارزی نیز ندارد. در بررسی آزمایشگاهی بیماران افزایش میزان سرمی ALT<sup>۱</sup> و AST<sup>۲</sup> تا حد ۱/۵ تا ۳ برابر (۱ و ۶) مشاهده می‌شود. برخلاف کبد چرب الکلی، در NASH اغلب سطح سرمی ALT بیش از AST است ( $\frac{AST}{ALT}$  کمتر از ۱).

درمان‌های پیشنهادی مختلفی برای جلوگیری از پیشرفت ضایعه وجود دارد که اکثراً برای کنترل عوامل و بیماری‌های زمینه‌ای انجام می‌شوند منجمله کاهش وزن و کنترل دیابت (در بیماران دیابتی). نظر به اینکه فرایندهای اکسیداتیو در کبد 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 توسط دکتر مرآت و همکاران در مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران نشان داد که میزان سرمی آنزیم ALT سرم بیماران مبتلا به NASH در صورت تجویز داروی آنتی‌اکسیدان Probucoil کاهش می‌یابد (۱۳). متأسفانه علی‌رغم مطالعات و پیشنهادات فراوان هنوز روش درمان قطعی برای NASH وجود ندارد (۸).

به‌دلیل احتمال پیشرفت ضایعه به‌طرف فیروز و نارسایی کبد لازم است برای تشخیص به‌موقع و بررسی شدت این بیماری و پیگیری بعد از درمان از تست‌های آزمایشگاهی و بیوپسی کبد کمک گرفته شود. از آنجایی که تفسیر و گزارش تغییرات هیستولوژیک به‌صورت نیمه کمی<sup>۳</sup> توسط پاتولوژیست اطلاعات عینی تری به پزشک معالج می‌دهد وجود یک سیستم نمره‌دهی برای تعیین شدت آسیب کبدی، استاندارد کردن گزارش‌های هیستوپاتولوژیک، پیگیری اثر داروها و سایر اقدامات درمانی و تعیین پیش‌آگهی در این بیماری ضروری به‌نظر می‌رسد. تاکنون سیستم‌های نمره‌دهی مختلفی در هپاتیت مزمن ویروسی و یا اتوایمیون (۱۵)، سیروز صفاوی اولیه (۱۶)، کلانژیت اسکروزان اولیه (۱۷)، آسیب کبدی ناشی از مصرف متوتروکسیت (۱۵) و غیره ارایه شده است.

Brunt و همکارانش در سال ۱۹۹۹ در دانشگاه سنت‌لوئیس (۱۴) مطالعه‌ای برای ایجاد یک روش درجه‌بندی هیستولوژیک برای NASH انجام داده‌اند که براساس یافته‌های آن سیستمی

4 - Grade

5 - Mild

6 - Moderate

7 - Severe

1 - آلانین ترانس آمیناز

2 - آسپارت ترانس آمیناز

3 - Semi Quantitative

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

اصطلاحات علمی درجه بندی		معیارها	
درجه	توصیف	استانوز	بالونینگ هپاتوسیت
۱	خفیف	بطور عمده ماکرووزیکولار حداکثر تا ۶۶٪ لوبول‌ها درگیر است	گهگاه، منطقه بالونینگ‌های پراکنده، نوتروفیل‌های پراکنده، منوسیت گاه و
۲	متوسط	هر وسعتی، معمولاً مخلوطی از ماکرو و میکرو وزیکولار	نوتروفیل‌ها ممکن است همراه با هپاتوسیت‌های بالونی شده و فیروز پری سلولار باشد
۳	شدید	>۶۶٪ بطور معمول (پان آسینار) و آمیخته با استانوز میکرووزیکولار	التهاب حاد و مزمن پراکنده، نوتروفیل‌ها ممکن است در مناطق ۳ با بالونینگ و فیروز پری سلولار متمرکز باشند

## شدت فیروز

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

شاخص‌ها پدید آید. سپس اسلایدها به‌طور مستقل و جداگانه بدون اطلاع از وضعیت بالینی و سطح سرمی آنزیم‌های بیمارارن 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 فیروز مرحله عیناً مانند روش Brunt عمل شد (جدول ۱) و یک امتیاز<sup>۱</sup> جدید نیز براساس جمع شدت آماس و میزان فیروز به عنوان امتیاز جمعی<sup>۲</sup> محاسبه گردید.

نمرات حاصل از درجه‌بندی استانوز، بالونینگ سلول‌های کبدی، التهاب لیولار 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<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> - Score

<sup>۲</sup> - Combined Score

<sup>۳</sup> - Non parametric

بیمارانی که به‌دلیل ابتلا به NASH بین سال‌های ۱۳۷۴ تا ۱۳۸۲ 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 بیمارارن 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 شیوه استفاده از این

داشت ( $P < 0.05$ ). در مورد مرحله ارتباط آماری ضعیف بود ( $P = 0.07$ ) و در مورد آماس پورت ارتباط آماری قابل توجه وجود نداشت ( $P = 0.43$ ).

جدول ۳- ارتباط بین سطح سرمی آنزیم‌های آمینوترانسفراز و میانگین شاخص‌های هفت‌گانه در نظر گرفته شده

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

متوسط سطح سرمی AST نیز ارتباط آماری بسیار خوبی با شاخص‌های Necroinflammatory که شامل استئاتوز، بالونینگ، التهاب لوبولار و همچنین درجه، مرحله و امتیاز جمعی نشان می‌دهد ( $P < 0.05$ ) و در مورد التهاب پورت ارتباط آماری قابل قبولی بدست نیامد ( $P = 0.12$ ).

در بررسی انجام شده همچنین میزان توافق بین دو پاتولوژیست در نحوه گزارش ضایعات مختلف و مرتبط با NASH در همه شاخص‌های مورد بررسی خوب بوده است ( $P < 0.01$ ). بیشترین توافق بر روی استئاتوز و کمترین توافق بر روی نمره‌دهی بالونینگ ( $P < 0.05$ ) سلول‌های کبدی بود و در مورد درجه و امتیاز جمعی نیز توافق خوبی بین دو پاتولوژیست وجود داشت ( $P < 0.01$ ).

### بحث:

بیماری هیپاتیت کبد چرب غیرالکلی (NASH) در طیف بیماری‌های کبد چرب (NAFLD) قرار دارد. اگرچه بیماری کبد چرب به‌طور کلی با سرعت بسیار کند به سمت تخریب پارانشیم کبد و سیروز پیش می‌رود اما به‌دلیل وفور آن در جوامع در

زمستان ۸۴، دوره هشتم، شماره چهارم

به نام Spearman rho test استفاده شد و برای محاسبه میزان همخوانی تشخیص دو پاتولوژیست<sup>۱</sup> از روش Cohen kappa coefficient استفاده گردید.

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

استئاتوز	بالونینگ هیاتوسیتها	التهاب لوبولار	التهاب پورتال
۱= بطور عمده ماکروویکولار، حداکثر تا ۳۳٪ لوبولها ۲= ۳۳ تا ۶۶٪ بطور معمول استئاتوز مخلوط میکروویکولار و ماکروویکولار ۳= بالای ۶۶٪ (پان آسینار) بطور معمول مخلوط با استئاتوز ۰= وجود ندارد	۱= گهگاه، منطقه ۳ ۲= واضح، منطقه ۳ ۳= متوسط تا نشاندار، بطور غالب منطقه ۳ ۰= وجود ندارد	۱= نوتروفیل‌های پراکنده، منوسیت گاه و بیگاه ۱ تا ۲ نقطه در حوزه عدسی شیئی ۲۰ ۲= امکان وجود PMN همراه با هیاتوسیت‌های بالونی شده، التهاب مزمن خفیف ۲ تا ۴ نقطه در حوزه عدسی شیئی ۲۰ ۳= التهاب حاد و مزمن پراکنده، نوتروفیلها ممکن است در مناطق zone 3 بالونینگ و فیروز پری سلولار متمرکز باشند بیشتر از ۴ نقطه در حوزه عدسی شیئی ۲۰ 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 شده فوق از مطالعه کنار گذاشته شدند و در نهایت ۶۰ مورد برای انجام مطالعه مناسب تشخیص داده شد که از این تعداد ۵۷٪ مرد و ۴۳٪ زن بودند. بالاترین سن ۷۱ سال و کمترین ۱۹ سال بود. نتایج مقایسه اسکورهای شاخص‌های هفت‌گانه با متوسط میزان سرمی ALT و AST در جدول ۳ مشخص است.

همان‌گونه که در جدول ۳ مشهود است متوسط میزان سرمی ALT ارتباط آماری بسیار خوبی با شاخص‌های استئاتوز، بالونینگ سلول‌های کبدی، آماس لوبولار و درجه و امتیاز جمعی

<sup>۱</sup> - Interobservation agreement

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 فیروز در بیوپسی کبد نیز قابل پیش‌بینی است. بدین جهت که فیروز نشانه و نتیجه صدمات مزمن به بافت کبد است و الزاماً با سطح آنزیم‌های ALT و AST (که نشان دهنده آزردهی 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 به راحتی 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 هر یک 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 طولانی مدت با تعداد بیمار بیشتر قابل 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 مؤثرتر و قابل اعتمادتری مورد استفاده قرار داد.

طولانی مدت اهمیت ویژه‌ای خواهند داشت (۲۰۱). 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 فیروز لازم می‌باشد.

روش Brunt (۵۱۴) 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 به صورت مستقل بررسی شده و درجه براساس جمع اسکورهای حاصل از شدت این چهار شاخص به دست 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 به دست 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 آن که اسکورهای به دست 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 به صورت عمومی نشان دهنده وجود هپاتیت مزمن است ولی در تشخیص NASH عمده نیست. در بسیاری از موارد کلینیکی تشخیص NASH در

## 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

- 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-alcoholic steatohepatitis? *Clin Sci (Lond).* 2004; 106: 235-7
  - 13- Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR, et al. Probuco 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.