

Kronik Viral Hepatitlerde Kan Biyokimyası Karaciğer Histolojisini Yansıtır mı?

DOES BLOOD BIOCHEMISTRY REFLECT LIVER HISTOLOGY IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS ?

Galip ERSÖZ*, Zeki KARASU*, Ulus S. AKARCA**, Gül YÜCE***, Tankut İLTER****, Yücel BATUR****

* Uz.Dr.,Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD,
** Doç.Dr.,Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD,
*** Prof.Dr.,Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD,
**** Prof.Dr.,Ege Ü.T.F. Gastroenteroloji BD, İZMİR

Özet

Kronik viral/hepatitlerde transaminaz değerlerinde yükseklik genellikle hastalığın aktivitesini yansıtmaktadır. Ancak transaminazları normal olan hastalarda karaciğerde aktif histolojik değişikliklere de rastlanabilmektedir. Bu çalışmada kronik B ve C hepatitlerinde karaciğerdeki histolojik aktiviteyi yansıtabilecek bir biyokimyasal parametrenin olup olmadığı araştırılmıştır. Hepatolojik klinikte takip edilen interjeron tedavisi almamış 160 kronik B hepatitli, 60 kronik C hepatitli hastanın karaciğer biyopsi raporları retrospektif olarak incelenmiştir. Bütün biyopsiler Knodell skoru ile değerlendirilmiştir. Hastaların ALT, AST, GGT, alkalen fosfataz, serum bilirubin ve protein değerleri ile Knodell skorunu belirleyen parametreler arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. Kronik B hepatitli hastalarda Knodell skorunu meydana getiren parametrelerden pieeorneal nekroz/köprüleşme nekrozu (PMN/KN), portal yangı (PY), fokal nekroz (FN) ve toplam histolojik aktivite indeksi (HAI) ile ALT ve AST arasında anlamlı orta derecede bir ilişki tespit edildi. Fibrozis skoru ile globalin düzeyi de ilişkili bulundu. Kronik C hepatitinde ise sadece HAI ile GGT arasında zayıf bir ilişki tespit edildi. Kronik B hepatitinde karaciğer histolojisindeki değişiklikler kan biyokimyasındaki değişikliklerle paralel gitmektedir. Enzimleri normal olan hastalarda genel olarak histolojinin de iyi olduğunu ve tedavi sonrası enzimleri uzun süre normal seyreden hastalarda histolojinin de iyi seyrettiğini söylemek mümkün olmasına rağmen kronik C hepatitli hastalarda böylesi bir ilişkiyi kurmak mümkün değildir.

Anahtar Kelimeler: Kronik viral hepatit, Histoloji

T Klin Gastroenterohepatoloji 1998, 9:80-84

Geliş Tarihi: 27.01.1998

Yazışma Adresi: Dr.Galip ERSÖZ
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji BD, İZMİR

'Bu çalışma XIV. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi 1997, Mersin 'de, poster olarak sunulmuştur

Summary

Increased transaminase levels usually reflect the disease activity during the course of chronic viral hepatitis. However there may be some patients with normal transaminase levels but histologic activity. We investigated if there is any biochemical parameter that may reflect histologic disease activity of the liver in patients with chronic viral hepatitis B and C. Biopsy specimens of 220 patients [160 chronic hepatitis B (CHB), 60 chronic hepatitis C (CHC)] who had been followed at outpatient clinics of hepatology at EUMF, has been evaluated retrospectively. None of the patients had been treated with interferon or any antiviral agents. All biopsy specimens has been evaluated by the same pathologist by using Knodell's index. It has been investigated if there is any correlation between serum biochemical parameters [Alanin transaminase (ALT), aspartat transaminase (AST), gamma glutamyl transpeptidase (GGT), alkaline phosphatase (AP), protein, albumin and bilirubins] and pathologic parameters [Piecemeal necrosis/bridging necrosis (PMN/BN), Portal inflammation (PI), Focal necrosis (FN), Portal fibrosis (PF), and Total hepatitis activity index (THAI)] that constitute Knodell's index. In patients with CHB, scores of PMN/BN, PI, FN, THAI showed correlation with serum levels of ALT and AST. Fibrosis score showed a correlation with serum globulin levels. In patients with CHC there was a poor relationship between THAI and GGT. During the course of CHB, there is a correlation between liver histopathology and blood biochemistry. It is possible to say that in patients with CHB and normal serum enzyme levels have better liver histopathology. But for the patients with CHC, the situation is not similar and there is not a good correlation between blood biochemistry and liver histopathology.

Key words: Chronic viral hepatitis. Histology

T Klin J Gastroenterohepatol 1998, 9:80-84

Karaciğer biyopsisi ve histolojik inceleme kronik hepatitlerde karaciğer hasarını belirlemek için kullanılan en hassas testtir. Karaciğerdeki patolojinin tanınması yanında tedavinin yönlendirilmesi ve tedavinin takibi açısından da çok önemlidir. Ancak işlemin invaziv olması ve olası komplikasyonları nedeniyle biyopsi sık başvurulabilecek bir tetkik şekli değildir. Kanama ve pıhtılaşma anormalliği gösteren bazı hastalarda da biyopsinin yapılması hiç mümkün olamamaktadır. Bu gibi durumlarda, özellikle de tedavinin takibinde karaciğer histolojisi hakkında yakından ve sıklıkla bilgi sahibi olabilmek için karaciğer biyopsisinin yerini tutabilecek veya histolojik değişiklikleri çok iyi yansıtabilecek bir parametre bulunması uygun görünmektedir.

Kronik B ve C hepatitinde alanin aminotransferaz (ALT) artışları hepatic histolojik aktivite artışının göstergesi olarak düşünülmektedir. Ancak transaminazları normal ya da normale yakın olan kronik viral karaciğer hastalarının önemli bir kısmında karaciğerde önemli derecede histolojik hasar olduğu çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur. Kliniğimizde yapılan bir çalışmada tarama sırasında HBsAg (+) tesbit edilen hastaların karaciğer biyopsisinde %61.6 oranında histolojik anormalliğe rastlanmıştır (1). Esteban ve arkadaşları anti-HCV RİBA (+) kan donörlerinin hepsinde karaciğerde histopatolojik bozukluk saptamıştır (2). Tersine anormal transaminaz değerlerine sahip bazı hastalarda ise karaciğerde histolojik harabiyete rastlanmamıştır (3). Bu durumda, hem biyokimyasal değişiklikleri iyi yorumlayabilmek, hem de biyopsi olmadan da histoloji hakkında fikir yürütülüp yürütülemeyeceğini anlamak için, biyokimyasal değişikliklerin histolojik değişikliklerle ne ölçüde beraber gittiği iyi bilinmelidir.

Kronik B ve kronik C hepatitlerinin kendilerine ait spesifik histopatolojik özellikleri olmasa bile bazı farklı histolojik görüntüler verme eğiliminde oldukları bilinmektedir. Örneğin kronik C hepatitinde daha fazla lenfosit kümelenmeleri, safra yolu hasan ve yağlanma görüldüğü bildirilmiştir (4). Bu nedenle her iki hepatit türünde biyokimyasal değişikliklerin histolojik değişikliklerle ilişkisinin farklı olabileceği düşünülebilir.

Bu çalışmada kronik B ve C hepatitinde rutin biyokimyasal tetkikler olan alanin aminotransferaz

(ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gamma glutamil transpeptidaz (GGT), alkalen fosfataz (AF), serum total ve konjuge bilirubinleri, protein ve albumin değerleri ile karaciğer biyopsisinde Knodell skoru için kullanılan parametreler (peacemeal / köprüleşme nekrozu / multilobuler nekroz, intralobuler dejenerasyon ve fokal nekroz, portal inflamasyon, fibrozis) ve toplam histolojik aktivite indeksi arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır.

Materyel ve Metod

Gastroenteroloji Kliniği Hepatoloji polikliniğinde Haziran 1995 ile Mayıs 1997 arasında anormal transaminaz değerleri ile en az 6 ay süreyle izlenen, biyopsi yapılan ve histolojik inceleme için yeterli materyel alınan 160 kronik B hepatitli hasta, 60 kronik C hepatitli hasta retrospektif olarak çalışmaya alınmıştır.

HBsAg, anti-HBc IgG, HBeAg veya anti-HBe pozitif, anti HCV negatif, karaciğer biyopsisinde kronik hepatit bulguları saptanan hastalar kronik B hepatiti kabul edilmiştir.

HBsAg negatif, II. veya III. jenerasyon anti-HCV testi ve HCV-RNA pozitif olan, karaciğer biyopsisinde kronik hepatit bulguları saptanan hastalar kronik C hepatiti kabul edilmiştir.

B ve C hepatit viral göstergeleri pozitif olmasına rağmen otoimmün hepatit, hemokromatoz ya da başka metabolik hastalığı düşündürecek laboratuvar ve histopatolojik bulguları olan hastalar, alkol öyküsü veren hastalar (haftada 80 gram'dan fazla herhangi bir alkollü içki alan), akut hepatit A ve E süperenfeksiyonu şüphesi taşıyan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Bütün biyopsiler interferon gibi karaciğer histolojisini, transaminaz ve diğer biyokimyasal tetkik düzeylerini etkileyen ilaç tedavisinden önce alınmıştır. Biyopsiler Knodell tarafından tanımlanan skorlamaya göre skorlanmıştır (5).

Biyokimyasal tetkik olarak hastalarda alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gama-glutamil transpeptidaz (GGT), alkalen fosfataz (AF), serum bilirubinleri, kan proteinleri tayinleri klinik biyokimya laboratuvarında otoanalizör ile yapılmıştır. Biyokimyasal tetkiklerin yapılması ile karaciğer biyopsisi arasındaki süre en fazla bir hafta ile sınırlandırılmıştır.

İstatistiki analiz: ALT, AST, GGT, AF, bilirubinle' ve kan proteinleri ile total HAİ ve bunu oluşturan histopatolojik parametreler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir.

Sonuçlar

KCH'li 60 hastanın 40'ı kadın, 20'si erkek, yaş ortalaması 50±2; KBH'lilerin 107'si erkek, 53'ü kadın, yaş ortalaması 38±3 saptandı. KBH'li ve KCLLli hastaların biyokimyasal parametreleri tablo 1'de gösterilmiştir. Beklendiği gibi kronik C hepatitli hastalar kronik B hepatitlilerden daha ileri yaşlardadır. Muhtemelen hastalığın tesbit edilme şekli viral gösterge taramasından çok karaciğer enzimlerinin yüksek olması nedeniyle yapılan incelemeler olduğu için KCH hastalarının transaminaz değerleri daha yüksek bulunmuştur. KBH ve KCLLli hastalarda Knodell HAİ'ni oluşturan histopatolojik parametrelerin değerleri tablo 2 de sunulmuştur. HAİ ile SGOT, SGPT, alkalen fosfat, GGT ve kan proteinleri arasındaki korelasyon değerleri Tablo 3'de gösterilmiştir. Kronik F3 hepatitli hastalarda Knodell skorunu meydana getiren parametrelerden piecemeal nekroz/köprüleşme nekrozu (PM/KN), portal yangı (PY), Lokal nekroz (FN) ve toplam histolojik aktivite indeksi (HAİ) ile ALT ve AST arasında anlamlı orta derecede bir ilişki tesbit edildi. KBH ve KCH'de toplam skor ile

ALT değerleri arasındaki ilişkiler Şekil 1 ve Şekil 2'de gösterilmiştir. PM/KN, PY ve HAİ ile GGT arasında da zayıf bir ilişkinin var olduğu görüldü. Kronik C hepatitinde ise sadece HAİ ile GGT arasında zayıf bir ilişki saptandı. KBH'li hastalarda fibrozis ile globülin değerleri arasında ilişki tesbit edildiği halde, aynı ilişki KCH'li hastalarda gözlenmedi.

Tartışma

Transaminazları yüksek kronik B ve C hepatitli hastalarda aktif karaciğer hasarının devam ettiği düşünülmektedir. Bu vakalarda transaminazların özellikle ALT yüksekliği histolojik harabiyetin bir göstergesi olarak yorumlanmakta ve antiviral tedaviye başlama ya da tedaviye yanıtı değerlendirmede kriter oluşturmaktadır. Bu çalışmada KCH'li hastalarda ALT, AST, GGT değerleri ile toplam HAİ ve bu indeksi oluşturan parametreler arasında ilişki saptamamıza karşın KBH'li hastalarda toplam HAİ, PM / KN ve portal yangı ile bu biyokimyasal göstergeler arasında anlamlı bir ilişki tesbit ettik. İlginç olarak KBH'li hastalarda globülin değerleri ile fibrozis skoru arasında ilişki tesbit edildiği halde, KCH'li hastalarda bu ilişki bulunamamıştır. Bu sonuçlar KCH'li hastalarda rutin karaciğer biyokimyasal testlerinin histopatolojiyi yansıtmamasına rağmen, KBH'li hastalarda ALT, AST, GGT ve globülinin hepatik histolojik anor-

Tablo 1. Kronik B ve C hepatitli hastalarda biyokimyasal parametreler

	Yaş (yıl)	SGOT (t M.)	SGPT (U/L)	ALP (U/L)	GGT (U.I.)	T.BİL (mg/dl)	T.PROT (g dl)	Globülin (g/dl)	ter ilin İ2 ml
Kronik 1 hepatit B	3KH3 (11-75)	67rK5 (13-800)	89! 1 10 (20-930)	203.1191 (40-22X9)	41±49 (6-304)	0.78:1.049 (0.2-3.2)	7,61 0.64 (4.7-9.1)	3.01 .0.67 (1.5-5.3)	106.5 :.85.1 (5.2- 594)
Kronik 1 İcpattı ('	50- 12 (25-75)	80 1 72 (15-350)	107 i 90 (12-445)	20 H.66 (66-401)	55:1.58 (1 1-354)	0.75:1.034 (0,3-2.1)	7.59;0.62 (5.7-9)	3.3.1.0,7 (1.6-4.9)	157.5 198. S (9.8- 9(:3)

Ust satırdaki rakamlar ortalama ı standart sapma. ah satırdaki parantez içindeki rakamla - minimum maksimum değer eri gosterilmektedir.

Tablo 2. Kronik B ve C hepatitli hastaların Knodell HAİ'ni oluşturan histopatolojik parametreleri

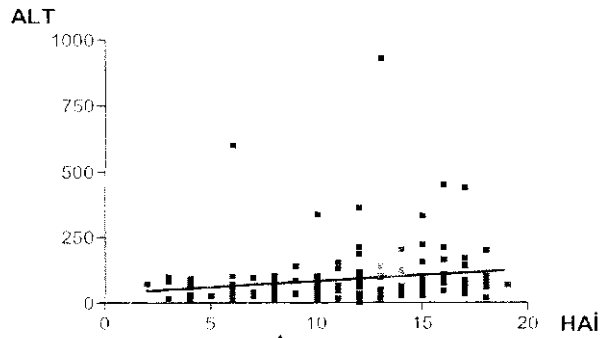
	PM/KN	FN/LD	PY	Fibrozis	HAİ
Kronik İlepatıt B	3.96:11.80 (0-8)	2.371i.31 (0-9)	2.71U.24 (0-5)	2.4511.19 (0-5)	11.50:4.27 (2-19)
Kronik İlepatıt C	2.97:4.44 (1-7)	1.9011.57 (0-6)	2.38±0.85 (1-4)	2.7111.19 (1-4)	I 1.23; 3.65 (4-i 9)

tisi satırdaki rakamlar ortalama: standart sapına, alt satırdaki parantez içindeki rakamlar minimum-inaksimum değerleri göstermektedir.

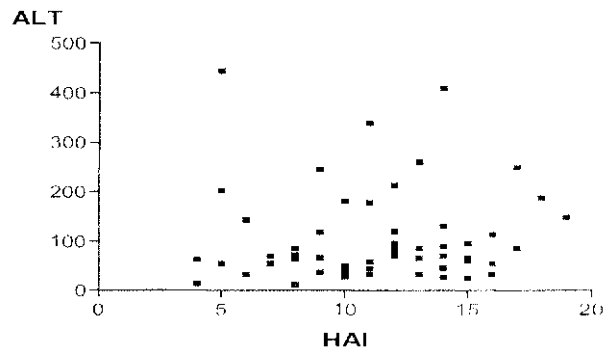
Tablo 3. Kronik C ve B hepatitli hastalarda HAİ ile karaciğer fonksiyon testleri arasındaki ilişki

	Kronik B hepatit		Kronik C hepatit	
	r	P	r	P
Toplam HAİ ile				
SCİPT	0.31	<0.0001	0.09	0.472
SGOT	0.37	<0.0001	0.08	0.537
A.Fosfataz (KİT)	0.037	0.658	0.219	0.105
GGT	0.32	<0.0001	0.296	0.032
I'M / KN ile				
SCrPT	0.325	<0.0001	0.122	0.351
SGOT	0.373	<0.0001	0.199	0.126
GGT	0.205	0.033	0.267	0.054
FN / İntralobuler dejenerans ile				
SGİT	0.22	0.016	0.1563	0.349
SGOT	0.23	0.013	0.188	0.259
GGT	0.203	0.41	0.253	0.155
PORTAL YANGI ile				
SCİPT	0.353	<0.0001	0.025	0.849
SGOT	0.42	0.0001	-0.039	0.763
KİT	0.247	0.004	-0.074	0.600
FİBROZİS ile				
SGPT	0.07	0.385	0.012	0.928
SGOT	0.15	0.07	0.643	0.645
GGT	0.219	0.14	0.120	0.392
Albumin	0.14	0.112	-0.230	0.088
Globulin	0.24	0.0005	0.253	0.600

I'M: piecemeal nekroz. KN: köprüleşme nekrozu, FN: fokal nekroz



Şekil 1. Kronik B hepatitli hastalarda HAİ ve ALT arasındaki ilişki



Şekil 2. Kronik C hepatitli hastalarda HAİ ve ALT ilişkisi

mallikleri değerlendirmede yardımcı olabileceğini düşündürmüştür.

KCH'li hastalarda karaciğer histolojisi, ALT yüksekliği ve HCV-RNA türelerinin değerlendirildiği McCormick ve arkadaşlarının çalışmasında HAİ ile ALT değerleri ve HCV-RNA titreleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ayrıca bu çalışmada HAİ'ni oluşturan parametrelerle ALT ve HCV RNA titreleri arasında da ilişki tesbit edilmemiştir (6). Normal ya da normale yakın ALT değeri österen KCH'li hastalarda

önemli derecede histolojik anormalliğin görülebileceği çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (7, 8). Yine yüksek serum ALT değerleri ile histolojik anormallikler arasında anlamlı ilişki olmadığı çeşitli araştırmalar tarafından ifade edilmiştir (3, 9, 10). Görüldüğü gibi bizim çalışmamıza uygun olarak KCH'li hastalarda kan biyokimyası ile karaciğerdeki histopatolojik değişikliklerin paralel gitmediği çeşitli çalışmalarda vurgulanmıştır.

Cahen ve ark. kronik viral hepatitli hastalarda serum ALT değerlerinin karaciğerdeki inflamalu-

var süreci yansıtmıyorsa yansıtmadığını değerlendirmek için retrospektif bir çalışma yapmışlardır. Periportal inflamasyon, lobuler inflamasyon, balon dejenerasyonu, Councilman cisimcikleri ve lenfosit folliküllerini skorlayarak ALT değerleri ile ilişkisini sınımlamışlardır. KBHTi hastalarda ALT ile periportal inflamasyon ($p=0.0001$), lobuler inflamasyon ($p=0.0002$) ve Councilman cisimcikleri ($p=0.003$) arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardır. KCHTi hastalarda ALT ile periportal inflamasyon ($p=0.007$) ve lenfosit follikülleri ($p=0.02$) arasında ilişki tesbit etmişlerdir (11). Histopatolojik değerlendirmede Knodell HAI indeksini kullandığımız bizim çalışmamızda portal inflamatuvar süreçle ALT değerleri arasında ilişki yalnızca KBHTi hastalarda saptanmıştır. KCHTi hastalarda çalışmalar arasındaki farklılığın nedeni tam olarak bilinmemektedir. Muhtemelen biyopsi yapılması için kullanılan endikasyonların farklı olmasının çalışmalar arasındaki sonuç farklılığında rolü olabilir. Bizim de çalışmamızda uyguladığımız gibi son zamanlarda ALT değerleri normal bile olsa KCHTi hastalarda biyopsi yapılması önerilmektedir. Bu da normal ALTTi pekçok hastada histolojik değişikliklerin bulunmasını sağlamaktadır. Eğer sadece ALT değerleri yüksek olan hastalara biyopsi yapılırsa elbette biyokimya ve histoloji arasında farklı bir ilişki saptanabilecektir.

Literatürde kan biyokimyası ile KBH histolojisini karşılaştıran araştırmaya rastlamadık. Günlük uygulamalarda genellikle dikkati çeken bir gerçek bu çalışmada açıkça ortaya konmuştur. KBHTi hastalarda histolojik değişikliklerle biyokimyasal anormallikler genellikle beraber gitmektedir. Kan biyokimyası ile histopatoloji arasında ilişkinin KBHTi hastalarla KCHTi hastalar arasında farklı olmasının nedeni muhtemelen iki hastalığın birbirinden farklı histopatolojik görünümünün olması ve karaciğerde hasar oluşturma mekanizmalarının birbirinden farklı olmasıdır. KCHTi hastalarda daha sık karşılaştığımız değişken transaminaz değerlerinin aynı anda histopatolojiye yansımayaabileceği düşünülebilir. KCHTi hastalarda globulin değerleri ile fibrozis arasındaki ilişkinin bulunmaması, bu hastalarda KBH'li hastalardan daha sık rastlanan çeşitli immünolojik olayların karaciğer sirozuna gidişle ilişkili olmaksızın globulin artışlarına yol açabilmesine bağlanabilir. Nitekim karaciğer hastalıkları benzer evrede olmasına rağmen KCHTi hastalarda globulin ortalamaları

KBHTilerden yüksek bulunmuşta (KCHTilerde globulin 3.30 ± 0.71 , KBHTilerde 3.01 ± 0.59).

Sonuç olarak Kronik B hepatitinde karaciğer histolojisindeki değişiklikler kan biyokimyasındaki değişikliklerle paralel gitmektedir. Enzimleri normal olan hastalarda genel olarak histolojinin de iyi olduğunu ve tedavi sonrası enzimleri uzun süre normal seyreden hastalarda histolojinin de iyi seyrettiğini söylemek mümkün olmasına rağmen kronik C hepatitli hastalarda böylesi bir ilişkiyi kurmak mümkün değildir.

KAYNAKLAR

1. Topalak Ö, Akarca US, Yılmaz F, Yılmaz M, Ersöz G, Karasu Z, Batur Y. Tesadüfen tesbit edilen ALT normal HBsAg (+) kişilerde karaciğer histolojisi. II. Ulusal Hepatoloji Kongresi Özet Kitabı İstanbul, 5-7 Haziran 1997: 21.
2. Esteban JI, Lopez-Talavera JC, Genesca J, Madoz P, Viladomiu L, Muniz E, Martin-Vega C, Rosell M, Ailende H, Vidal X. High rate of infectivity and liver disease in blood donors with antibodies to hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 1991;115:443-9.
3. Pérsico M, Romano M. Alanine aminotransferase measurements and histological disease in hepatitis C. *Lancet* 1993; 342:1369.
4. Gerber MA. Pathobiology of hepatitis C. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1995;79:162-70.
5. Knodell RG, Ishak G, Back C, et al. Formulation and application of numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431.
6. McCormick SE, Goodman ZD, Maydonovitch CL, Sjogren MH. Evaluation of liver histology, ALT elevation, and HCV RNA titer in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1516-22.
7. Morales TG, Samplier RE, Bhattacharya A. Liver histology in individuals with positive markers for HCV and normal or minimally elevated aminotransferases. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1674.
8. Filipak CL, Gordon SC, Silverman AL, et al. Liver histology and hepatitis C RNA levels in patients with hepatitis C and normal or nearnormal aminotransferase values. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1671.
9. Bhandari BN, Kim M, Ferrell L, et al. Serum hepatitis C virus levels and alanine transaminase do not correlate with liver histopathology. *Gastroenterology* 1994; 106:A866 (abstract).
10. Haber MM, West AB, Haber AD, Reuben A. Relationship of aminotransferases to liver histological status in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1995 ;90:1250-7.
11. Cahen DL, van Leeuwen DJ, ten Kate FJ, Blok AP, Oosting J, Chamuleau RA. Do serum ALAT values reflect the inflammatory activity in the liver of patients with chronic viral hepatitis? *Liver* 1996;16:105-9