



Biyopsi İle Tanı Konmuş Non-Alkolik Steatohepatit Hastalarında Noninvaziv Bir Belirteç Olarak Nötrofil Lenfosit Oranının Değerlendirilmesi

The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as A Noninvasive Marker in Patients with Biopsy-Proven Non-Alcoholic Steatohepatitis

Mehmet Asıl, Ramazan Dertli

Öz / Abstract

Amaç: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı dünya çapında prevalansı artan önemli bir sağlık sorunudur. Nötrofil lenfosit oranı basit kan sayımı ile hesaplanabilecek ucuz bir inflamasyon belirteçidir. Bu çalışmada non-alkolik steatohepatit ve basit karaciğer yağlanması olan hastalarda nötrofil lenfosit oranının araştırılması ve sağlıklı kontrolle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Karaciğer biyopsisi ile tanı konmuş 15 non-alkolik steatohepatit hastası, abdominal ultrasonografiyle tanı konmuş 65 basit karaciğer steatozu hastası ve 65 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Hastalara fizik muayene yapılarak antropometrik ölçümler alındı. Rutin laboratuvar tetkikleri sırasında bakılan hemogramlar kullanılarak nötrofil lenfosit oranı hesaplandı ve çeşitli klinik ve laboratuvar parametrelerle ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: Ortalama nötrofil lenfosit oranı non-alkolik steatohepatit grubunda $2,16 \pm 0,49$, basit steatoz grubunda $1,62 \pm 0,43$ ve sağlıklı kontrollerde $1,51 \pm 0,31$ olarak saptanmış olup üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). İkili karşılaştırmalarda nötrofil lenfosit oranı açısından non-alkolik steatohepatit grubu ile hem basit steatozlar hem de sağlıklı kontroller arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu (her ikisi için de $p < 0,001$) ancak basit steatoz grubu ile sağlıklı kontroller arasında fark olmadığı ($p = 0,086$) saptandı. Nötrofil lenfosit oranı ile abdominal ultrasonografideki yağlanma derecesi ya da karaciğer biyopsi bulguları arasında ilişki saptanmadı ($p > 0,05$). Yapılan ROC analizlerinde non-alkolik steatohepatit hastalarını ayırt etmesi açısından nötrofil lenfosit oranı için AUC=0,868 (%95 güven aralığı: 0,781-0,956) ve seçilen 1,793 eşik değeri için hesaplanan sensitivite %86,5 ve spesifite %81 olarak bulundu.

Sonuç: Bu çalışmada nötrofil lenfosit oranının non-alkolik steatohepatit hastalarında gerek basit karaciğer steatozu olan hastalardan gerekse sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğu ancak basit steatoz grubuyla sağlıklı kontroller arasında fark olmadığı saptandı. Bu da nötrofil lenfosit oranındaki artışın non-alkolik steatohepatite bağlı hepatik inflamasyon ve eşlik eden düşük düzey bir sistemik inflamasyon nedeniyle olabileceğini akla getirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Nötrofil lenfosit oranı, nonalkolik karaciğer yağlanması, steatohepatit

Objective: Non-alkoholic fatty liver disease is a global health problem with an increasing prevalence. The neutrophil-to-lymphocyte ratio is a cheap inflammatory parameter that can be easily calculated from routine complete blood count tests. This study was designed to investigate the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with non-alkoholic steatohepatitis and simple hepatosteatosis.

Methods: Fifteen patients with biopsy-proven non-alkoholic steatohepatitis, 65 patients with simple steatosis diagnosed with abdominal ultrasound, and 65 healthy controls were included. Anthropometric measurements were obtained during a routine physical examination. The neutrophil-to-lymphocyte ratio was calculated from routine complete blood count tests, and its relationship with various clinical and laboratory parameters was analyzed.

Results: The mean neutrophil-to-lymphocyte ratio was 2.16 ± 0.49 in the patients with non-alkoholic steatohepatitis, 1.62 ± 0.43 in the patients with simple steatosis, and 1.51 ± 0.31 for healthy controls; the difference among the groups of patients were statistically significant ($p < 0.001$). A paired analysis revealed that patients with non-alkoholic steatohepatitis had a significantly higher neutrophil-to-lymphocyte ratio than patients with simple steatosis and healthy controls, whereas the difference between the latter two groups of patients was not statistically significant. The neutrophil-to-lymphocyte ratio was not associated with the degree of steatosis on performing abdominal ultrasound and with histological findings of liver biopsies ($p > 0.05$). ROC analyses for the neutrophil-to-lymphocyte ratio to differentiate patients with steatohepatitis revealed an AUC of 0.868 (95% CI: 0.781–0.956) and 86.5% sensitivity and 81% specificity for the selected cut-off value of 1.793.

Conclusion: The results of this study showed that the neutrophil-to-lymphocyte ratio was higher in patients with steatohepatitis than in patients with simple steatosis and healthy controls. Taking into account that the difference between patients with simple steatosis and healthy controls was not statistically significant, the increased neutrophil-to-lymphocyte ratio in the patients with steatohepatitis can be attributed to a low level of systemic inflammation accompanying the hepatic inflammation.

Keywords: Neutrophil-to-lymphocyte ratio, non-alkoholic fatty liver disease, steatohepatitis

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi,
Gastroenteroloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye

Yazışma Adresi

Address for Correspondence:

Mehmet Asıl

E-posta: drmehmetasil@yahoo.com.tr

Geliş Tarihi/Received:

11.05.2016

Kabul Tarihi/Accepted:

03.10.2016

© Telif Hakkı 2016 Makale metnine

www.istanbulmedj.org web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2016 by Available online at
www.istanbulmedicaljournal.org

Giriş

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) dünya çapında önemli bir sağlık sorunudur. Ülkeden ülkeye farklılık göstermekle birlikte tüm dünyada ve özellikle gelişmiş ülkelerde NAYKH prevalansı giderek artmaktadır (1). Prevalansın Batı ülkelerinde %20-30, Asya'da %5-18 civarında olduğu ve tüm dünyadaki NAYKH prevalansının ise %24,4 olduğu tahmin edilmektedir (2, 3). NAYKH spektrumu basit karaciğer yağlanması gibi iyi huylu bir klinik tablodan, inflamasyon, hepatosit hasarı ve fibrozis ile karakterize non-alkolik steatohepatite (NASH), hatta siroz ve hepatosellüler karsinom gelişimine kadar geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır. Günümüzde NAYKH gelişmiş ülkelerde karaciğer sirozu ve buna bağlı karaciğer nakillerinin en sık nedenleri arasında sayılmaktadır (4). NAYKH patogenezini tam olarak bilinmemekle birlikte bağırsak kökenli metabolik ürünler, mikrobiyota, çeşitli immünolojik mekanizmalar, adipöz dokudan salınan proinflamatuvar mediatörler ve çeşitli sitokinlerin patogenezde rol oynayabileceğine dair yayınlar mevcuttur (5, 6). Patogenez

tam olarak bilinmese de NAYKH ile ilişkili risk faktörleri iyi tanımlanmıştır. Özellikle metabolik sendrom ve komponentlerinin (obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve tip 2 diyabet mellitus) NAYKH ile ilişkisi literatürde gösterilmiştir (7). NAYKH spektrumunda, NASH hastaları prognoz açısından ayrı öneme sahiptir. Çünkü basit karaciğer yağlanması aksine NASH progresif inflamasyon ve fibrozisle karakterizedir ve siroza ilerleme potansiyeline sahiptir. Ancak günümüzde ne yazık ki NASH hastalarına tanı koymakta kullanılabilir özgülüğü ve duyarlılığı yüksek, optimal noninvaziv tanı yöntemleri mevcut değildir. Görüntüleme yöntemleri karaciğer yağlanmasını göstermekle birlikte inflamasyonu ve erken evre fibrozisi göstermekte yetersiz kalmaktadır. NASH hastalarını basit steatozlardan ayırabilecek valide edilmiş biyokimyasal belirteçler de mevcut değildir. Bu nedenlerle NASH tanısında karaciğer biyopsisi halen altın standart kabul edilmektedir. Karaciğer biyopsisi ise, her ne kadar düşük riskli bir işlem olsa da, invaziv bir girişim olması nedeniyle kanama başta olmak üzere birçok komplikasyona hatta nadir de olsa ölüme dahi neden olabilmektedir.

Nötrofil lenfosit oranı (NLO) basit kan sayımı ile hesaplanabilecek ucuz bir inflamasyon göstergesidir. Literatürde NLO ile çeşitli inflamatuvar hastalıklar, birçok kanserler ve çeşitli karaciğer hastalıkları arasında ilişki olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (8-10). Biz de bu çalışmada NAYKH'da NLO oranlarının çeşitli klinik ve laboratuvar parametrelerle ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Yöntemler

Karaciğer biyopsisi ile tanı konmuş 15 NASH (grup 1) hastası, abdominal ultrasonografiyle tanı konmuş 65 basit karaciğer steatozu (grup 2) hastası ve 65 sağlıklı kontrol (grup 3) olmak üzere toplam 145 vaka çalışmamıza dahil edilmiştir. Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalardan onam alınarak gönüllü onam formları imzalatılmıştır. NASH gurubu 6 aydan uzun süre sebat eden karaciğer fonksiyon testi yüksekliği olan, başka herhangi bir karaciğer ya da safra yolu hastalığı olmayan, ultrasonografide hiperekojen karaciğeri olan ve karaciğer biyopsisi ile NASH tanısı kesinleştirilen hastalardan oluşuyordu. Serum transaminazları normal olan ve abdominal ultrasonografide hiperekojen, yağlı karaciğer saptanan hastalar ise basit karaciğer steatozu gurubuna dahil edildi. Abdominal ultrasonografi bulgularına göre karaciğer steatozu evrelemesi şu şekilde tanımlandı: grade 0: steatoz yok, grade 1: hafif diffüz ekojenite artışı, diyafragm ve intrahepatik damar ekojeniteleri normal, grade 2: orta derecede ekojenite artışı, intrahepatik damar ekojenitelerinde ve diyafragmatik ekojenitede hafif silikleşme, grade III: karaciğer ekosu belirgin artmış, periportal ve hepatic venöz ekojeniteler ve diyafragmatik ekojenite silinmiş. Serum transaminazları normal olan ve abdominal ultrasonografide karaciğer yağlanması olmadığı gösterilmiş, bilinen sistemik hastalığı olmayan sağlıklı bireyler de kontrol gurubuna alındı. NASH ve basit steatoz gurubundaki hastalara Hepatit B yüzey antijeni, Hepatit B core antijeni, anti-HCV antikoru, anti nükleer antikör, anti düz kas antikoru, anti liver-kidney microsomal antikör, serum bakır ve serüloplazmin düzeyleri, transferin saturasyonu bakılarak olası diğer kronik karaciğer hastalıkları ekarte edildi. Bilinen karaciğer hastalığı olan hastalar, alkol kullanımı olan hastalar (erkekler için >20 gr/gün, kadınlar için >10 gr/gün), bilinen kanseri, otoimmün hastalığı ya da aktif enfeksiyonu olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hasta ve kontrol gurubundaki bireylere rutin fizik muayene

yapılırken antropometrik ölçümler de alındı. Hastaların vücut ağırlıkları çıplak ayakla, sadece iç çamaşırı giyerken ölçüldü. Vücut kitlesi indeksi (VKİ): vücut ağırlığı (kg)/boy (m)² formülüyle hesaplandı.

Kan örnekleri sabah saatlerinde aç karnına alındı. Açlık kan şekeri, bilirubin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfat (ALP), gama-glutamiltansferaz (GGT) otoanalizör kullanılarak (Abbott Architect 16000, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) ve hemogramlar da otomatik coulter cihazlarıyla çalışıldı.

Her üç grup için noninvaziv fibrozis skorları olarak AST to Platelet Ratio Index (APRI) ve Fibrosis-4 (FIB-4) skorları şu formüller kullanılarak hesaplandı; APRI = [AST (/ULN)/PLT (10⁹/L)] × 100 ve FIB-4 = yaş (yıl)×AST (U/L)/([Plt (10⁹/L)] × (ALT (U/L))^{1/2}).

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için Statistical Package for the Social Sciences 19.0 (SPSS, Armonk, NY: IBM Corp.) paket program kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik veriler sıklık ve yüzde olarak (n, %) ifade edildi. İki grup arasındaki farkın test edilmesi için normal dağılım gösteren değişkenler karşılaştırılırken tek yönlü ANOVA testi ve dağılımın normal olmadığı durumda Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu ikili gruplar normal dağılım gösteren değişkenler için bağımsız örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Test edilen değişkenlerle ilişkili cut-off değerlerinin belirlenmesi ve sensitivite ve spesifitelerin hesaplanması için ROC eğrileri kullanıldı ve belirlenen cut-off değeri için negatif ve pozitif prediktif değerler hesaplandı. p değeri <0,05 altında olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma gurubunun ortalama yaşı 49,0±13,0 yıl idi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel fark saptanmadı. Açlık kan şekeri, AST, ALT ve GGT düzeyleri NASH grubunda basit steatozlar ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde daha yüksekti. NASH grubundaki hastaların %76,4'ünde diyabet mellitus (DM) ve %52,9'unda hipertansiyon mevcutken basit steatoz gurubundaki hastaların %7,7'sinde DM, %27,7'sinde bozulmuş açlık glukozu ve %13,8'inde hipertansiyon mevcuttu. Çalışma kapsamındaki grupların klinik, laboratuvar ve demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Antropometrik ölçümler açısından incelendiğinde NASH grubu ve basit steatoz grubundaki hastaların VKİ ve bel kalça oranlarının sağlıklı kontrollere göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu gözlemlendi (p=0,005 ve p<0,001). NASH ile basit steatozlar karşılaştırıldığında ise her iki grup arasında VKİ açısından fark yokken (p=0,22) bel kalça oranının NASH grubunda anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlemlendi (p=0,04).

Ortalama NLO NASH gurubunda 2,16±0,49, basit steatoz gurubunda 1,62±0,43 ve sağlıklı kontrollerde 1,51±0,31 olarak saptanmış olup üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001). İkili karşılaştırmalarda NASH hastalarında NLO'nun gerek basit steatozlar gerekse sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede yüksek olduğu (her ikisi için de p<0,001) ancak basit steatoz grubu ile sağlıklı kontroller arasında fark olmadığı (p=0,086) görüldü. Her üç gruptaki NLO Şekil 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özellikleri

	NASH	Basit Steatoz	Kontrol	p
Yaş (yıl)	51,0±9,6 ^a	51,3±10,5 ^a	46,3±15,5 ^a	0,077
Kadın (n,%)	10, %66,7	39, %60	40, %61,5	0,891
NLO	2,16±0,49 ^a	1,62±0,43 ^b	1,51±0,31 ^b	<0,001
VKİ (kg/m ²)	30,66±7,70 ^a	27,87±3,34 ^a	23,64±2,23 ^b	<0,001
Bel kalça oranı	0,95±0,11 ^a	0,89±0,54 ^b	0,83±0,91 ^c	<0,001
Lökosit (103/uL)	7,72±1,97 ^a	7,34±1,90 ^a	6,76±1,41 ^a	0,055
Nötrofil (103/uL)	4,75±1,40 ^a	4,05±1,29 ^a	3,60±0,89 ^b	0,001
Lenfosit (103/uL)	2,24±0,59 ^a	2,57±0,70 ^a	2,42±0,56 ^a	0,149
Hb (g/dL)	13,5±1,8 ^a	14,5±1,4 ^a	14,1±1,6 ^a	0,082
Htc (%)	40,6±4,5 ^a	42,3±5,5 ^a	41,5±4,1 ^a	0,357
RDW (%cv)	14,3±1,5 ^a	13,3±1,2 ^b	13,1±0,8 ^b	<0,001
Plt (106/uL)	246,5±88,4 ^a	272,6±57,3 ^a	252,8±63,3 ^a	0,138
MPV (fl)	10,3±0,9 ^a	10,0±0,9 ^a	10,3±0,9 ^a	0,293
AKŞ (mg/dL)	151,9±69,1 ^a	101,7±12,1 ^b	92,2±29,4 ^b	<0,001
AST (U/L)	61,9±34,5 ^a	20,9±5,7 ^b	21,1±5,1 ^b	<0,001
ALT (U/L)	95,5±74,6 ^a	26,1±12,7 ^b	21,8±13,3 ^b	<0,001
GGT (U/L)	149,9±313,8 ^a	33,8±35,1 ^b	22,2±12,2 ^b	0,041
ALP (U/L)	115,3±110,4 ^a	86,0±35,9 ^a	64,2±18,4 ^a	0,060
Albümin (g/dL)	4,0±0,7 ^a	4,3±0,3 ^a	4,4±0,3 ^b	0,033
T. Kolesterol (mg/dL)	213,3±68,6 ^a	217,7±63,2 ^a	188,8±31,4 ^a	0,33
Trigliserid (mg/dL)	169,3±66,0 ^{a,b}	177,1±96,4 ^b	111,3±57,2 ^a	0,047
APRI	0,77±0,56 ^a	0,23±0,10 ^b	0,25±0,09 ^b	<0,001
FIB-4	1,5±1,12 ^a	0,87±0,44 ^b	0,94±47 ^b	0,005

NLO: nötrofil lenfosit oranı; VKİ: vücut kitle indeksi; Hb: hemoglobin; Htc: hematocrit; RDW: kırmızı küre dağılım genişliği; Plt: Trombosit; MPV (ortalama trombosit hacmi); AKŞ: açlık kan şekeri; AST: aspartat aminotransferaz; ALT: alanine aminotransferaz; GGT: gama-glutamil transferaz; ALP: alkalen fosfataz; T.kolesterol: total kolesterol; APRI: AST to Platelet Ratio Index; FIB-4: Fibrosis-4 skoru

Tablo 2. Nonalkolik steatohepatit hastalarının karaciğer biyopsisi bulguları

Histolojik bulgu	n (%)
Steatoz derecesi	
5%-33%	8 (53,3)
33%-66%	5 (33,3)
>66%	2 (13,4)
İnflamasyon	
Grade 1	8 (53,3)
Grade 2	4 (26,7)
Grade 3	3 (20)
Balonlaşma	
Yok	5 (33,3)
Hafif	4 (26,7)
Şiddetli	6 (40,0)
Fibrozis	
Yok	4 (26,7)
Hafif	6 (40,0)
Orta	1 (6,6)
Şiddetli	4 (26,7)

NASH grubundaki hastaların karaciğer biyopsi bulguları tablo 2'de özetlenmiştir. NLO ile karaciğer biyopsisindeki histolojik bulgular (balonlaşma, steatoz derecesi, inflamasyon ve fibrozis derecesi vs.) arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

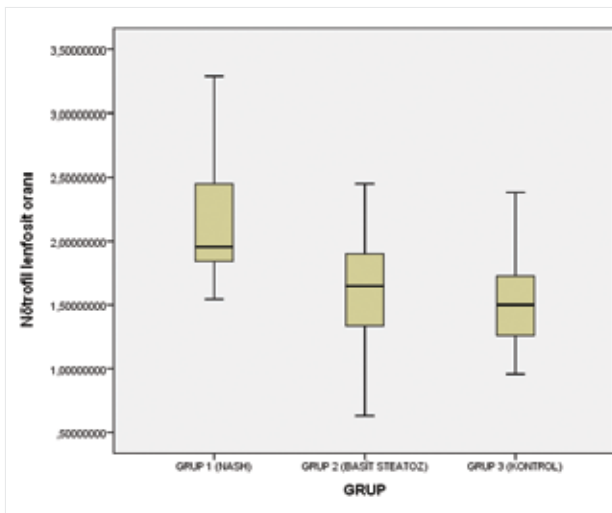
Abdominal USG bulguları açısından incelendiğinde NASH grubundaki 8 hastada (%53,3) grade 1, 3 hastada (%20) grade 2 ve 4 hastada (%26,7) grade 3 steatoz saptanırken basit steatoz grubunda 33 hastada (%50,8) grade 1, 26 hastada (%40) grade 2 ve 6 hastada (%9,2) grade 3 steatoz saptandı. NLO ile USG'deki steatoz derecesi arasında gerek NASH grubunda gerek steatoz grubunda anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,60$ ve $p=0,332$).

Noninvaziv fibrozis skorları açısından değerlendirildiğinde NASH grubunda APRI ve FIB-4 skorlarının basit steatoz ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$ ve $p=0,005$).

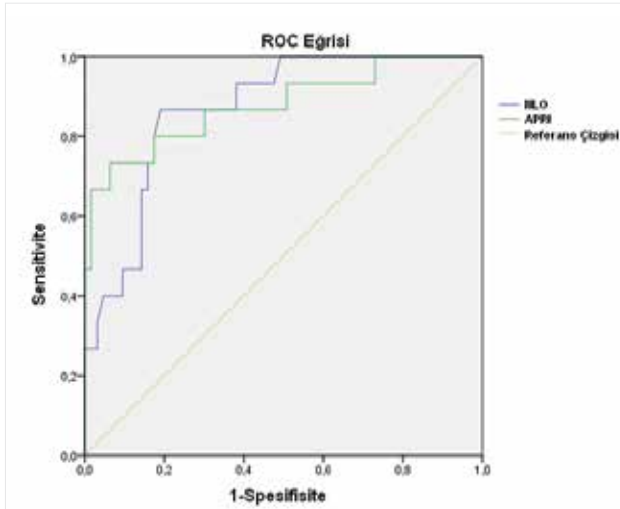
Yapılan ROC analizlerinde NASH hastalarını ayırt etmesi açısından APRI için AUC=0,878 (95% güven aralığı: 0,765-0,992) ve seçilen 0,324 cut-off değeri için sensitivite %80 ve spesifite %82,5 ve NLO için AUC=0,868 (95% güven aralığı: 0,781-0,956) ve seçilen 1,793 NLO cut-off değeri için sensitivite %86,5 ve spesifite %81 olarak bulundu (Şekil 2). APRI ve NLO'nun birlikte kullanılması durumunda APRI için belirlenen 0,324 cut-off değeri için NLO için yapılan ROC eğrisinde AUC=0,856 (95% güven aralığı: 0,689-1,0) ve 1,793 NLO cut-off değeri için sensitivite %83,3 ve spesifite %90,9 ve hesaplanan pozitif prediktif değer %90,9 ve negatif prediktif değer %83,3 olarak bulundu.

Tartışma

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı patogenezi tam olarak aydınlatılmamış olup multifaktöryel olduğu düşünülmektedir. Genetik



Şekil 1. Hasta ve kontrol gruplarında nötrofil lenfosit oranları
NASH: nonalkolik steatohepatit



Şekil 2. ROC eğrisi

NLO: nötrofil lenfosit oranı; APRI: AST-platelet oranı endeksi (AST to Platelet Ratio Index)

faktörler, bağırsak kökenli metabolik ürünler, mikrobiyota, çeşitli immünolojik mekanizmalar ve sitokinlerin patogeneze rol oynayabileceği düşünülmektedir. Obezite, DM ve metabolik sendrom NASH ile birlikteliği çok sayıda çalışmalarla kanıtlanmış risk faktörleridir. Bizim çalışmamızda da NASH grubundaki hastalarda %76,4 oranında diyabet mellitus ve %52,9 oranında hipertansiyon mevcuttu. Ayrıca NASH ve basit steatoz grubundaki hastaların VKI ve bel kalça oranları sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. NASH hastalarında bel kalça oranları da gerek basit steatoz hastalarından gerekse sağlıklı kontrollerden yüksekti. Bu da bu hastalarda santral obezite varlığını göstermektedir. Nitekim literatürde santral obezitenin NASH açısından bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (11).

Nötrofil lenfosit oranı sistemik inflamasyonun basit ve ucuz bir göstergesidir ve çeşitli otoimmün-inflamatuvar hastalıklarla ve çeşitli kanserlerle ilişkisi birçok çalışmayla gösterilmiştir (12, 13). Literatürde nötrofil lenfosit oranı çeşitli karaciğer hastalıklarıyla da ilişkili bulunmuştur (14, 15). Bu çalışmanın sonucunda nötrofil lenfosit oranının NASH hastalarında gerek sağlıklı kontrollerden gerekse basit karaciğer steatozu olan hastalardan daha yüksek olduğu görüldü. Basit steatoz gurubu ile sağlıklı kontroller arasında NLO açısından istatistiksel fark gözlenmedi. Bu da NLO'daki artışın NASH'a eşlik eden düşük düzey inflamasyon nedeniyle olabileceğini akla getirmektedir. Nitekim literatürde çeşitli çalışmalarda NASH patogenezinde TNF- α , IL-6, IL-1 α , IL-1 β ve IL-18 gibi çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin rol oynadığı ve tabloya düşük düzey bir sistemik inflamasyonun da eşlik ettiğine dair sonuçlar bildirilmiştir (16-19). Ayrıca NASH ve NASH'a eşlik eden metabolik sendromun artmış kardiyovasküler riskle ilişkisi birçok çalışma ile gösterilmiş ve bu artmış riskten de eşlik eden düşük düzey inflamasyonun sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (20). USG'deki steatoz derecesiyle NLO arasında ilişki bulunmaması ve basit steatoz gurubuyla sağlıklı kontroller arasında NLO açısından fark olmaması da NLO'daki artışın NASH hastalarında karaciğerdeki inflamasyon ve eşlik eden düşük düzey sistemik inflamasyona sekonder arttığı hipotezini desteklemektedir.

Bizim çalışmamızda da NASH grubunda APRI ve FIB-4 skorlarının basit steatoz ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı ki bu beklenen bir bulgudur. İstatistiksel analizlerde APRI skoru ve NLO'nun birlikte kullanılmasının USG ile steatoz saptanan hastalar arasında NASH hastalarını ayırt etmede noninvaziv bir marker olabileceğini göstermiştir.

Bu çalışmada NASH gurubundaki hastaların tamamının klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerine ilave olarak karaciğer biyopsisiyle tanı konan hastalardan oluşması çalışmanın güçlü yönlerinden biridir. Diğer yandan hasta sayısının kısıtlı olması ve çalışmanın kesitsel bir çalışma olarak dizayn edilmiş olması da çalışmanın zayıf yönlerini oluşturmaktadır. Ayrıca çalışmamızda basit karaciğer yağlanması gurubu transaminazları normal ve görüntüleme yöntemlerinde karaciğer yağlanması bulunan hastalardan oluşmaktadır. Literatürde de NAYKH ile ilişkili birçok çalışmada basit karaciğer yağlanması tanımı benzer şekilde yapılmıştır. Ancak transaminazlar normal olsa da bu hastaların bir kısmında histolojik olarak steatohepatit bulguları mevcut olabileceği akılda bulundurulmalıdır. Bilimsel açıdan daha ideal bir çalışma dizaynı açısından bu hastalara da karaciğer biyopsisi yapılarak steatohepatitin kesin olarak ekarte edilmesi uygun olabilir. Ancak transaminazları normal olan, sadece görüntüleme yöntemlerinde steatoz bulguları olan hastalara karaciğer biyopsisi yapılmasının etik açıdan sorunlara neden olabileceği de unutulmamalıdır ve bu nedenle çalışma dizaynımız içerisinde basit steatoz gurubundaki hastalara karaciğer biyopsisi yapılmamıştır. NLO ile NASH ve basit karaciğer yağlanması ilişkisinin daha iyi aydınlatılabilmesi için prospektif, daha çok sayıda hasta içeren çalışmaların yapılmasının uygun olabileceği kanaatindeyiz.

Sonuç

Sonuç olarak, NASH hastalarında NLO artmıştır. Bu artış muhtemelen karaciğerdeki inflamasyon ve eşlik eden düşük düzey sistemik inflamasyona bağlıdır. NLO'nun NASH hastalarının tanısında tek başına bir marker olarak kullanılması uygun olmasa da diğer tanı yöntemleri ve skorlama sistemlerine ilave olarak kullanılmasının hasta yönetiminde ve biyopsi yapılacak hastaların seçiminde faydalı olabileceği kanaatindeyiz.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik komite onayı alınmıştır.

Hasta Onamı: Sözlü hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - M.A.; Tasarım - M.A., R.D.; Denetleme - M.A.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - M.A., R.D.; Analiz ve/veya Yorum - M.A., R.D.; Literatür Taraması - M.A., R.D.; Yazıyı Yazan - M.A., R.D.; Eleştirel İnceleme - M.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını belirtmiştir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Necmettin Erbakan University Meram School of Medicine.

Informed Consent: Verbal informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - M.A.; Design - M.A., R.D.; Supervision - M.A.; Data Collection and/or Processing - M.A., R.D.; Analysis and/or Interpretation - M.A., R.D.; Literature Review - M.A., R.D.; Writing - M.A., R.D.; Critical Review - M.A.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011; 9: 524-30. [\[CrossRef\]](#)
2. Satapathy SK, Sanyal AJ. Epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis.* 2015; 35: 221-35. [\[CrossRef\]](#)
3. Zhu JZ, Dai YN, Wang YM, Zhou QY, Yu CH, Li YM. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and economy. *Dig Dis Sci.* 2015; 60: 3194-202. [\[CrossRef\]](#)
4. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10: 686-90. [\[CrossRef\]](#)
5. Harmon RC, Tiniakos DG, Argo CK. Inflammation in nonalcoholic steatohepatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 5: 189-200. [\[CrossRef\]](#)
6. Meli R, Mattace Raso G, Calignano A. Role of innate immune response in non-alcoholic Fatty liver disease: metabolic complications and therapeutic tools. *Front Immunol.* 2014; 5: 177. [\[CrossRef\]](#)
7. Lu ZY, Shao Z, Li YL, Wulasihan M, Chen XH. Prevalence of and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in a Chinese population: an 8-year follow-up study. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 3663-9. [\[CrossRef\]](#)
8. Kekilli M, Tanoglu A, Sakin YS, Kurt M, Ocal S, Bagci S. Is the neutrophil to lymphocyte ratio associated with liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B? *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5575-81. [\[CrossRef\]](#)
9. Kumar R, Geuna E, Michalarea V, Guardascione M, Naumann U, Lorrente D et al. The neutrophil-lymphocyte ratio and its utilisation for the management of cancer patients in early clinical trials. *Br J Cancer* 2015; 112: 1157-65. [\[CrossRef\]](#)
10. Mercan R, Bitik B, Tufan A, Bozbulut UB, Atas N, Ozturk MA, et al. The association between neutrophil/lymphocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Clin Lab Anal* 2016; 30: 597-601. [\[CrossRef\]](#)
11. Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): where are we now and where are we going? *Gut* 2002; 50: 585-8. [\[CrossRef\]](#)
12. Celikbilek M, Dogan S, Ozbakir O, Zararsiz G, Kucuk H, Gursoy S, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis *J Clin Lab Anal* 2013; 27: 72-6. [\[CrossRef\]](#)
13. Gunaldi M, Goksu S, Erdem D, Gunduz S, Okuturlar Y, Tiken E, et al. Prognostic impact of platelet/lymphocyte and neutrophil/lymphocyte ratios in patients with gastric cancer: a multicenter study. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8: 5937-42.
14. Biyik M, Ucar R, Solak Y, Gungor G, Polat I, Gaipov A et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio independently predicts survival in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 435-41. [\[CrossRef\]](#)
15. Yilmaz H, Yalcin KS, Namuslu M, Celik HT, Sozen M, Inan O, et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) could be better predictor than C-reactive Protein (CRP) for liver fibrosis in Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH). *Ann Clin Lab Sci* 2015; 45: 278-86.
16. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology* 2004; 40: 46-54. [\[CrossRef\]](#)
17. Alaaeddine N, Sidaoui J, Hilal G, Serhal R, Abedelrahman A, Khoury S. TNF- α messenger ribonucleic acid (mRNA) in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Eur Cytokine Netw* 2012; 23: 107-11.
18. Leite NC, Salles GF, Cardoso CR, Villela-Nogueira CA. Serum biomarkers in type 2 diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis. *Hepatol Res* 2013; 43: 508-15. [\[CrossRef\]](#)
19. Abiru S, Migita K, Maeda Y, Daikoku M, Ito M, Ohata K, et al. Serum cytokine and soluble cytokine receptor levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2006; 26: 39-45. [\[CrossRef\]](#)
20. Alkhouri N, Tamimi TA, Yerian L, Lopez R, Zein NN, Feldstein AE. The inflamed liver and atherosclerosis: a link between histologic severity of nonalcoholic fatty liver disease and increased cardiovascular risk. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2644-50. [\[CrossRef\]](#)
21. Biyik M, Polat I, Cifci S, Ucar R, Baloglu I, Asil M, et al. Use of non invasive tests to predict liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Hepatol Int.* 2015;9 (Supp 1): S210.
22. Jayakumar S, Harrison SA, Loomba R. Noninvasive markers of fibrosis and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Hepatology Rep* 2016; 15: 86-95. [\[CrossRef\]](#)