

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Türker Acar¹
Zehra Hilal Adıbelli¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Bozyaka Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Radyoloji Bölümü,
İzmir, Türkiye

Yazışma Adresi:

Başasistan Uzm. Dr. Türker Acar
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Bozyaka Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Saim Çıkırıkçı cd. No: 59
Karabağlar/İzmir
Tel: +90 507 941 71 01
E-mail: drtacar@hotmail.com

Geliş Tarihi: 15.03.2017
Kabul Tarihi: 03.05.2017
DOI: 10.18521/kt.298292

Konuralp Tıp Dergisi
e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralptipdergisi@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Nötrofil/Lenfosit Oranının Abdominal Yağ Dağılımı, Karaciğer Yağlanması ve Karaciğer Hacmine Olan Etkisi

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada nötrofil/lenfosit oranıyla bilgisayarlı tomografiyle (BT) elde olunan karaciğer yağlanması, visceral yağlanma volümü (VYV), subkutan yağlanma volümü (SYV) ve karaciğer volümü (KV) arasındaki ilişkiyi inceledik.

Yöntem: Aşırı alkol tüketim hikayesi olmayan, kontrastsız abdomen BT incelemesi için başvuran 97 olgu (58 erkek, 39 kadın ortalama yaş \pm SD: 45.5 \pm 1.5) çalışmaya dahil edildi. Özel bilgisayar yazılımları kullanılarak ve BT kesitlerindeki dansite değerlerine göre olgular karaciğer yağlanması olan ve yağlanması olmayan (kontrol) grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her bir olgunun vücut kitle indeksi (VKİ), diabetes mellitus (DM), hipertansiyon ve dislipidemi hikayesi olup olmadığı sorgulandı ve N/L oranları kaydedildi. Her bir olgunun özel bilgisayar yazılımı kullanılarak VYV, SYV ve KV'leri ölçüldü.

Bulgular: Karaciğer yağlanmasıyla DM, VYV, SYV, BMI ve KV arasında anlamlı ilişkiler bulundu. Ancak beklentimizin aksine karaciğer yağlanması olan hastaların ve kontrol hastalarının N/L oranları sırasıyla 3,48 \pm 2,6 ve 3,40 \pm 4,3 bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0.909). Karaciğer yağlanması olan hastaların ortalama KV'si kontrol hastalarına göre daha yüksek bulundu (p<0.001). Pearson korelasyon analizine göre N/L ile karaciğer dansite değeri (p=0.86), karaciğer-dalak dansite farkı (p=0.748), KV (p=0.75), SYV (p=0.286) ve VYV (p=0.541) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Non-alkolik steatohepatit ile N/L arasında korelasyon bulan literatürün aksine çalışmamızda basit karaciğer yağlanmasıyla N/L arasında ilişki bulamadık ve karaciğer yağlanmasının ilk dönemlerinde bu oranın kullanımının klinik verilere ek katkı sağlamayacağı kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Yağlı Karaciğer, Nötrofil/Lenfosit Oranı, Karaciğer Hacmi, Visceral Yağlanma, Subkutan Yağlanma

The Effect of Neutrophil/Lymphocyte Ratio on Abdominal Fat Distribution, Fatty Liver and Liver Volume

ABSTRACT

Objective: In this study, we examined the relationship between neutrophil / lymphocyte ratio and fatty liver, visceral fat volume (VFV), subcutaneous fat volume (SFV) and liver volume (LV) obtained by computed tomography (CT).

Methods: 97 cases (58 males, 39 females mean age \pm SD: 45.5 \pm 1.5) who were referred for unenhanced abdominal CT examination without excessive alcohol consumption history were enrolled in this study. Two groups were selected, using special computer software and patients with fatty liver and non-fatty liver (control) groups according to densitometry values on CT scans. Each case was questioned for body mass index (BMI), diabetes mellitus (DM), hypertension and dyslipidemia, and N/L ratios were recorded. VFV, SFV and LV were measured using special computer software for each subject.

Results: Significant correlations were found between fatty liver and DM, VFV, SFV, BMI and LV. However, contrary to our expectations the N/L ratios of patients with fatty liver and control patients were 3.48 \pm 2.6 and 3.40 \pm 4.3, respectively, and the difference was statistically insignificant (p = 0.909). Patients with fatty liver were found to have higher LV compared to controls (p <0.001). Pearson correlation analysis showed insignificant correlation between N/L and liver density (p = 0.86), liver-spleen density difference (p = 0.748), LV (p = 0.75), SFV (p = 0.286) and VFV (p = 0.541).

Conclusion: Unlike the literature, which found a correlation between non-alkoholic steatohepatitis and N/L, we found no correlation between simple fatty liver and N/L ratio in our study, and we believe that the use of this ratio in the early stages will not contribute to clinical data.

Keywords: Fatty Liver, Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Liver Volume, Visceral Fat, Subcutaneous Fat

GİRİŞ

Nötrofil/lenfosit (N/L) oranı koroner arter hastalığı ve inflamatuvar durumlarda kullanılabilen, basit bir kan tahliliyle elde edilen ve günümüz pratiğinde sıkça kullanılan bir belirteçtir. Bazı çalışmalarda non-alkolik steatohepatitli (NASH) olgularda non-alkolik yağlı karaciğere (NAFLD) kıyasla N/L oranlarında daha çok artış olduğu gözlenmiştir (1).

Abdominal obezite ise artmış metabolik riskle daha çok ilişkili olduğu bilinen bir durumdur. Abdominal yağlanma kategorisinde özellikle visceral yağ volümünün (VYV), subkutan yağ volümüne (SYV) kıyasla metabolik riski daha çok arttırdığını gösteren yayımlar bulunmaktadır (2).

İnflamatuvar durumlarda N/L oranının etkinliği bilinen bir durumdur. Ancak, bu oranın basit karaciğer yağlanması (NAFLD), VYV, SYV ve karaciğer volümüne (KV) olan etkisi hakkında daha az literatür çalışması mevcuttur.

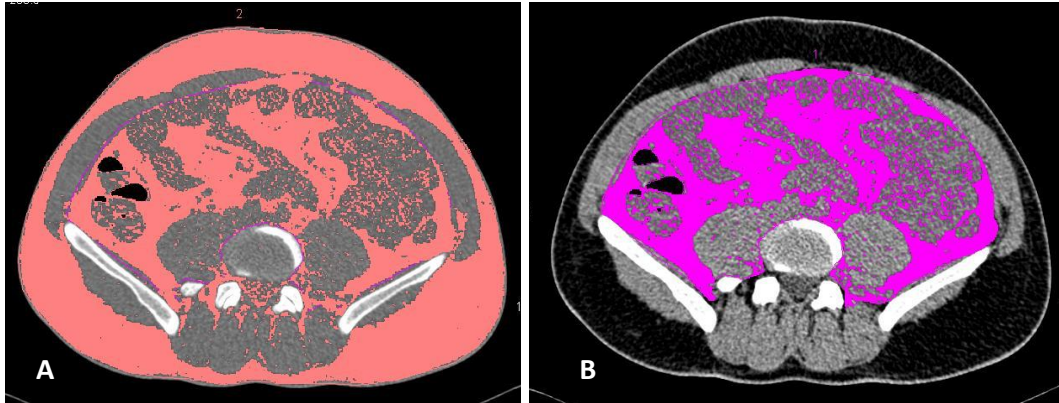
Bu çalışmada N/L oranı ve bilgisayarlı tomografiyle (BT) elde olunan karaciğer yağlanması, VYV, SYV ve KV arasındaki ilişki incelenmiştir.

MATERYAL VE METOD

Hasta seçimi: Ocak 2013 - Nisan 2015 tarihleri arasında kurumumuzda çeşitli sebeplerle kontrastsız tüm abdomen BT tetkiki istenen 110

erişkin olgu çalışmaya dahil edildi. Kontrastsız BT çekimlerinin ana endikasyonu üriner sistemde taş hastalığının araştırılmasıydı. Olguların BT incelemeleri, Toshiba Aquilion 64 (Otawara-shi, Japan) dedektörlü çok kesitli bilgisayarlı tomografi cihazı ile intravenöz kontrast madde verilmeden yapıldı. Daha sonra aşırı alkol tüketim hikayesi olan, karaciğere yönelik cerrahi yapılmış, kronik karaciğer hastalık hikayesi bulunan, NASH için klinik ya da laboratuvar kuşkusu olan ve laboratuvar verileri eksik 13 olgu çalışmadan çıkartıldı. İstatistik analize 97 olgu dahil edildi. BT incelemelerden sonra çalışmaya dahil edilen olgular diabetes mellitus, hipertansiyon ve dislipidemi açısından değerlendirilerek var ya da yok şeklinde not edildi. Ek olarak her bir olgunun vücut kitle indeksleri (VKİ) ve hemogram üzerinden hesaplanan N/L oranları sayısal veri olarak kayıtları. Çalışma için yerel etik kurul onayı (Eğitim Planlama Kurul onayı) alındı.

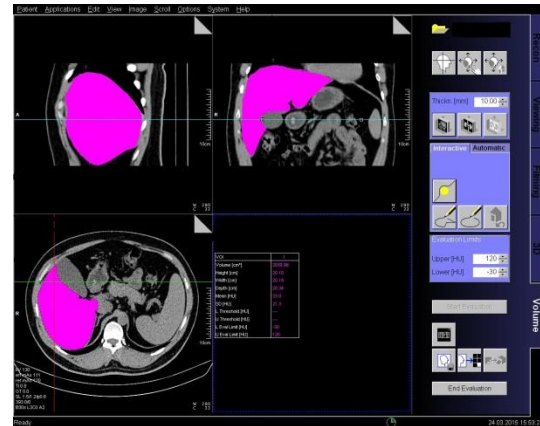
Karaciğer dansite hesaplanması ve yağlı karaciğer-kontrol gruplarının tayini: Ortalama karaciğer dansite değeri aksiyel planda, dalak ve karaciğerin en iyi görüldüğü imajda, bu iki solid organın periferel bölümlerinden yapıldı. Üç adet ilgili alanın (ROI) Hounsfield ünite (HU) ortalaması o organın ortalama dansitesi olarak kabul edildi (Figür 1).



Resim 1. Total yağ hacmi (A) ve visceral yağ hacmi (B) L4-L5 intervertebral disk seviyesinden elde olunmuştur. Total yağdan visceral yağ hacmi çıkartılarak subkutan yağ volümüne ulaşılmıştır.

Karaciğer ve dalak arasındaki farkın 5 yada daha az olması durumunda olgu yağlı karaciğer olarak kabul edilirken, bu değer 5'den fazla olması durumunda olgu kontrol (sağlıklı) gruba dahil edildi (3).

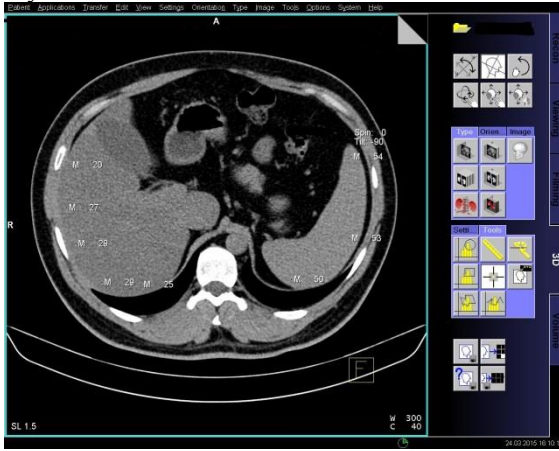
Karaciğer, visceral, subkutan ve total yağ hacim ölçümleri: Karaciğer volümü (KV), visceral yağ volümü (VYV) ve subkutan yağ volümü (SYV) ölçümleri bu konu için özel tasarlanmış yazılım (Siemens Syngo Multimodality Workplace; Version VD30C) kullanılarak, uluslararası board sertifikalı radyolog (T.A.) tarafından yapıldı. KV ölçümü sırasında 10 mm'lik rekonstrükte aksiyel, sagittal ve koronal BT kesitleri volümetri hesaplama modunda, karaciğer kenarları manuel olarak çizildikten sonra elde olundu (Resim 2).



Resim 2. Karaciğer hacminin uygun yazılım desteğiyle hesaplanması

Her bir pikselin hacime dahil edilmesi için üst ve alt HU değerleri gerektiğinde manuel olarak tekrar atanıp girildi. KV ölçümü sırasında safra kesesi, hepatik venler-vena kava inferior ve portal ven ve ana dalları ölçüme dahil edilmedi (4).

Total yağ volümü (TYV), VYV ve SYV ölçümü KV ölçümünde kullanılan aynı yazılım ile yapıldı. Aksiyel kesitte L4-L5 intervertebral disk mesafesi sabit bölge olarak kabul edilerek ölçümler Kvist ve arkadaşlarının yaptığı şekilde yağ hacimleri değerlendirildi (2). TYV, HU değerleri -195 ile -45 arasında ayarlandıktan sonra yazılım tarafından otomatik olarak hesaplandı. Abdominal kaviteyi iç kesimlerinden manuel olarak çizdikten sonra yazılım yardımıyla VYV hesaplandı (Resim 3). Bu iki volümetrik verinin farkı SYV verdi. VYV ve SYV dışında VYV/SYV ve VYV/TYV gibi sayısal veriler de elde olundu.



Resim 3. Karaciğer ve dalak dansiteleri ilgili organların en iyi görüldüğü aksiyel kesitlerde periferel bölgelerinden 3 adet dansitenin ortalaması alınarak ölçülmüştür.

İstatistik analiz: Sürekli değişkenlerin analizinde T testi, kategorik değişkenlerin analizinde ise Pearson ki-kare testi, korelasyon analizlerinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Tüm istatistik analizler özel paket program yardımıyla yapıldı (Statistical Package for Social Sciences, Version 20.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

BULGULAR

Çalışmaya aşırı alkol tüketimi olmayan toplam 97 (58 erkek, 39 kadın; ortalama yaş±SD: 45.5±1.5) olgu dahil edildi. Yağlı karaciğer izlenen hastaların (n=44) yaş ortalaması 48.9±14.3 yaş, kontrol grubundaki hastaların (n=53) yaş ortalaması 42.7±15.6 yaş olarak bulundu. Yağlı karaciğere sahip olgular kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha yaşlı idi ($p=0.048$).

VYV, SYV ve VKİ ortalama değerleri beklendiği üzere yağlı karaciğeri olanlarda kontrollere kıyasla daha yüksek bulundu (Tablo 1) (sırasıyla p değerleri: $p < 0.001$, $p=0.004$ ve $p=0.002$). Ancak, bu iki grup arasında VYV/SYV

($p=0.983$) ve VYV/TYV ($p=0.519$) oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 1. Viseral, subkutan yağ hacimleri ve vücut kitle indeks değerleri ortalama ve standart deviasyonları açısından olgular

	Yağlı karaciğeri olan hastalar	Kontrol hastaları
Visseral yağ volümü	20,3±6,2	14,3±6,0
Subkutan yağ volümü	33,3±11,3	26,0±12,6
Vücut kitle indeksi	29,5±3,7	27,0±3,9

Pearson ki-kare testine göre yağlı karaciğeri olan hastalar ve kontrol hastaları arasında cinsiyet dağılımı ($p=0.063$), hipertansiyon ($p=0.433$) ve dislipidemi ($p=0.369$) görülme sıklığı açısından anlamlı fark gözlenmedi. Ancak, diabetes mellitus yağlı karaciğeri olan hastalarda %25 sıklığında gözlenirken, kontrollerin ise sadece %1.9'u diabetik olduğu belirlendi ($p=0.001$).

Karaciğer yağlanması olan hastaların BT ile ölçülen ortalama karaciğer hacim 1667.2±328.6 cm³, kontrollerin ise 1418.1±226.9 cm³ olarak ölçüldü. Yağlı karaciğere sahip hastaların karaciğer hacmi kontrollere kıyasla anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.001$).

N/L oranları açısından yağlı karaciğere sahip bireyler ve kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0.909$). Bu değerlerin ortalaması yağlı karaciğer izlenen olgularda 3.48±2.6 iken, kontrol grubunda 3.40±4.3 olarak bulundu.

Pearson korelasyon analizine göre N/L oranı ile ortalama karaciğer dansitesi ($p=0.86$), karaciğer-dalak dansite farkı ($p=0.748$), karaciğer hacmi ($p=0.75$), SYV ($p=0.286$) ve VYV ($p=0.541$) arasında anlamlı ilişki izlenmedi.

TARTIŞMA

NAFLD, metabolik sendromun obezite ve diğer bileşenleri prevalansındaki artışa paralel olarak gittikçe yaygınlaşmaktadır ve karaciğer transplantasyonu için on yıl içinde başlıca endikasyon olarak öngörülmektedir(5).

Batılı bir diyetle beslenen ve zengin bölgelerde yaşayan yetişkinlerin %20-30'unda karaciğerde aşırı yağlanma oluşmaktadır. Bu olguların %2-5'i ciddi karaciğer hasarının bulunduğu non-alkolik steatohepatit (NASH) tablosu ve hatta tüm yetişkinlerin % 1-2'si NASH sonrası aşama olan karaciğer sirozuna ilerleme riski altındırlar (5,6). Bizim çalışmamızda basit karaciğer yağlanması aşamasındaki bireyler incelenmiştir. Çalışmamızda yağlanma olan ve kontrol grupları arasında N/L oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Abdel-Razik ve arkadaşlarının (1) 2016 yılında yaptıkları çalışmada biyopsi tanı toplam 873 NAFLD'li olgu (753 biyopsi ile NASH tanısı almamış ve 120 biyopsi ile NASH tanısı alan)

ve 150 sağlıklı kontrol grubu ortalama trombosit hacmi (MPV) ve N/L oranları açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre NASH tanısı alanların MPV ve N/L oranları NASH tanısı almamış yağlı karaciğerli olgulara kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada ileri derece karaciğer fibrozisi olan olguların MPV ve N/L değerlerinin erken dönem fibrozisli olgulara kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Benzer bir şekilde Alkhouri ve arkadaşlarının (7) yaptığı çalışmada NASH'li ve son dönem karaciğer fibrozisli olgularda N/L oranı kontrollere kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda sadece basit karaciğer yağlanması aşamasındaki bireyler ile sağlıklı kontroller arasında N/L oranı açısından anlamlı farkı izlenmedi. Bunun sebebinin hasta seçimimize ilgili olduğunu düşünüyoruz. Bu çalışmada amacımız basit karaciğer yağlanmasının hemogram gibi kolayca uygulanabilen bir metotla ön görülüp görülemeyeceğini değerlendirmektir. Biz NASH için klinik kuşku olan bireyleri çalışmaya almadığımızdan ve sadece basit yağlanma aşamasında olduğunu düşündüğümüz NAFLD'li olgular ve sağlıklı bireyleri karşılaştırdığımız için N/L'ler açısından anlamlı fark çıkmadığını düşünüyoruz.

Bertolotti ve arkadaşlarının (8) 2014 yılında yayınladığı derlemede NAFLD'nin özellikle geriatrik çağıdaki bireylerde daha çok görüldüğü bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak karaciğer yağlanması gözlenen olguların yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı yüksek gözlemlendi (Yağlı karaciğer: 48.9 ± 14.3 olarak izlenirken, kontroller: 42.7 ± 15.6).

Çalışmamızda yağlı karaciğerli olguların VKİ, VYV ve SYV'ü kontrollere kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Radmard ve arkadaşlarının (9) NAFLD'li olgularda manyetik rezonans ile abdominal yağ dağılımı üzerine yapmış olduğu benzer bir çalışmada, kantitatif viseral yağlanmanın NAFLD'li olguları daha iyi tespit ettiği, ancak subkutan yağlanmanın NAFLD'li olguları tespit etmede daha zayıf olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda gerek viseral gerekse subkutan yağlanma hacmi yağlı karaciğer gözlemlendiğimiz olgularda daha fazla bulunmuş olup fark anlamlıdır. Subkutan yağlanma da Radmard ve arkadaşlarının (9) yaptığı çalışmanın

aksine anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu farkın örneklemimizdeki olgu sayısının az olmasına bağlıyoruz.

Bril ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (10), NAFLD Tip 2 diabetes mellituslu (DM) olgularda daha sık görülmeyle birlikte, eşlik eden DM, NAFLD'nin tedavisini bile güçleştirmektedir. Hatta aynı çalışmada yağlı karaciğerin DM tedavisini de güçleştirdiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda DM'li olgular yağlı karaciğerin izlendiği grupta kontrollere kıyasla daha fazla gözlemlenmiştir ve bu bulgu literatürle örtüşmektedir.

Çalışmamızda, yağlı karaciğerli olguların karaciğer hacmi kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Kawano ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (11) artmış trigliserid birikimi karaciğer yağlanmasına sebep olmaktadır. Yağlanan hücrelerde hacim artışı karaciğerin toplam hacminde artışa sebep olabilir. Bu nedenle çalışmamızda karaciğer yağlanması olan bireylerde sağlıklı olgulara kıyasla daha çok karaciğer hacim artışı izlendiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı literatürde yer alan çalışmalara kıyasla olgu sayısının az olmasıdır. Bir diğer kısıtlılığı ise hastaların veri tabanına ulaşamadığımız durumlarda hastaların sözel beyanlarına göre dislipidemi öykülerinin olup olmadığını var yada yok şeklinde kodlamamızdır. Ayrıca toplumumuzda hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi gibi kavramların karıştırılması ve genel olarak hepsinin dislipidemi olarak adlandırılması yağlı karaciğeri olan hastalar ve kontrol hastaları arasında dislipidemi açısından fark saptayamamıza sebep olmuş olabilir. Önemli bir diğer kısıtlılık ise NAFLD için altın standart olan karaciğer biyopsisini uygulama olanağı bulamamamızdır.

Sonuç olarak NASH'li olgularda izlenen N/L artışının aksine basit karaciğer yağlanması aşamasında N/L güvenli bir belirteç olarak kullanılamayacağını düşünüyoruz.

TEŞEKKÜR

Yazının hazırlanması sırasında olguları bilgisayarlı tomografiye referans eden üroloji bölümünden Doç. Dr. Tarık Yonguç ve Uzm. Dr. Deniz Bolat'a katkılarından dolayı teşekkür ediyoruz.

KAYNAKLAR

1. Abdel-Razik A, Mousa N, Shabana W, et al. A novel model using mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio as a marker of nonalcoholic steatohepatitis in NAFLD patients: multicentric study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2016;28(1):1-9.
2. Kvist H, Chowdhury B, Grangard U, et al. Total and visceral adipose-tissue volumes derived from measurements with computed tomography in adult men and women: predictive equations. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1988;48(6):1351-1361.
3. Schuchmann S, Weigel C, Albrecht L, et al. Non-invasive quantification of hepatic fat fraction by fast 1.0, 1.5 and 3.0 T MR imaging. *European Journal of Radiology*. 2007;62(3):416-422.
4. Bora A, Alptekin C, Yavuz A, et al. Assessment of liver volume with computed tomography and comparison of findings with ultrasonography. *Abdominal Imaging*. 2014;39(6):1153-1161.

5. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Medicine*. 2017;15.
6. Goh GB, McCullough AJ. Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Digestive Diseases and Sciences*. 2016;61(5):1226-1233.
7. Alkhoury N, Morris-Stiff G, Campbell C, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio: a new marker for predicting steatohepatitis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver International : Official Journal of The International Association for The Study of The Liver*. 2012;32(2):297-302.
8. Bertolotti M, Lonardo A, Mussi C, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and aging: Epidemiology to management. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2014;20(39):14185-14204.
9. Radmard AR, Rahmanian MS, Abrishami A, et al. Assessment of Abdominal Fat Distribution in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease by Magnetic Resonance Imaging: a Population-based Study. *Archives of Iranian Medicine*. 2016;19(10):693-699.
10. Bril F, Cusi K. Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Call to Action. *Diabetes Care*. 2017;40(3):419-30.
11. Kawano Y, Cohen DE. Mechanisms of hepatic triglyceride accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Gastroenterology*. 2013;48(4):434-441.