

مقایسه فراوانی نسبی و شدت استئاتوهپاتیت غیرالکلی قبل و بعد از عمل جراحی بای‌پاس روده (Modified Intestinal Bypass)

در مبتلایان به چاقی مرضی

دکتر رؤیا حمایتی^۱، دکتر اکرم پورشمس^۱، دکتر علی فرجی^۱، دکتر ایرج فاضل^۲، دکتر مسعود ستوده^۱، دکتر رضا ملک‌زاده^۱

۱ - بیمارستان دکتر شریعتی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، ۲ - بیمارستان طالقانی، بخش جراحی

مسئول مقاله: دکتر اکرم پورشمس، استادیار بیماری‌های گوارش بالغین، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان دکتر شریعتی، pourshams@ams.ac.ir

چکیده

زمینه و اهداف:

با توجه به شیوع روزافزون چاقی و عوارض مربوط به آن، تلاش جهت کاهش وزن امری ضروری به نظر می‌رسد. در بیماران با چاقی مرضی از روش‌های جراحی ایجاد سوءجذب (Malabsorptive) برای درمان استفاده می‌شود. تأثیر چاقی بر بافت کبد به صورت استئاتوز و استئاتوهپاتیت غیرالکلی است. هدف از انجام این مطالعه بررسی تأثیر عمل جراحی بای‌پاس روده (Modified Intestinal Bypass) بر بافت کبد بیماران با چاقی مرضی بود.

روش‌ها:

۴۳ بیمار (۳۲ زن و ۱۱ مرد) با میانگین سنی $34/7 \pm 9/5$ سال و میانگین BMI $45/8 \pm 7/3$ کیلوگرم بر مترمربع تحت عمل جراحی بای‌پاس روده قرار گرفتند. نمونه بیوپسی کبد در حین عمل از ۳۰ بیمار گرفته شد. ۱۳ بیمار پذیرفتند که بیوپسی مجدد کبد از آنان به عمل آید. یافته‌های آسیب‌شناسی کبد در این ۱۳ نفر قبل و به فاصله $1/4 \pm 0/5$ سال بعد از عمل جراحی مورد بررسی یک پاتولوژیست قرار گرفت و درجه استئاتوز (۰-۴)، التهاب - نکروز (۰-۱۸) و فیبروز (۰-۶) مشخص گردید.

نتایج:

یافته‌های آسیب‌شناسی کبد حین عمل ۳۰ نفر، در $20/0\%$ (۶ نفر) طبیعی، در $43/2\%$ (۱۳ نفر) استئاتوز خفیف تا متوسط و در $36/7\%$ (۱۱ نفر) استئاتوهپاتیت گزارش شد. میانگین BMI (Body Mass Index) در فواصل ۲ و ۵ سال پس از عمل به ترتیب $27/4$ و $30/7$ کیلوگرم بر مترمربع بود. یافته‌های آسیب‌شناسی کبد در $23/6\%$ بدون تغییر، در $38/5\%$ بهبود یافته و در $38/5\%$ پیشرفت مختصر کرده بود. تغییرات میزان استئاتوز و التهاب و فیبروز کبدی حین و بعد از عمل، معنی‌دار نبود و موردی از نارسایی کبدی حاد یا مزمن و کبدی به‌دنبال عمل جراحی دیده نشد.

نتیجه‌گیری:

عمل جراحی بای‌پاس روده در حالی‌که منجر به کاهش وزن واضح می‌شود عوارض کبدی جدی را به‌همراه ندارد.

کل‌واژگان:

استئاتوهپاتیت غیرالکلی، چاقی مرضی، عمل جراحی بای‌پاس روده

مقدمه

با توجه به عوارض توأم با افزایش وزن، چاقی دومین علت مرگ و میر قابل پیشگیری است که سالانه منجر به ۳۰۰ هزار مورد مرگ می‌شود^(۱). در بیماران با چاقی مرضی، استفاده از رژیم و روش‌های غیر جراحی منجر به کاهش وزن دائمی در کمتر از ۵٪ بیماران می‌شود. به دلیل عوارض باقی‌مانده مرضی و عدم موفقیت روش‌های غیرتهاجمی، از روش‌های جراحی استفاده می‌شود^(۱). از سال ۱۹۶۳ با ابداع روش بای‌پاس رزئوکولیک توسط پاین (Payne)، به سرعت روش‌های جراحی بهتری جایگزین آن شد^(۱). هر چند که بای‌پاس روده منجر به کاهش وزن قابل قبول بیماران می‌شود، عوارض متعدد کبدی از جمله نارسایی

درجه چاقی اشخاص با BMI تعریف می‌شود که حاصل تقسیم وزن بر حسب کیلوگرم به قد بر حسب مترمربع است. چاقی مرضی به $BMI > 40$ اطلاق می‌شود که ضمن همراه بودن با مشکلات روحی، اجتماعی و اقتصادی توأم با تهدید سلامتی نیز هست^(۱). چاقی شخص را مستعد ابتلا به فشار خون، آترواسکلروز، سکنه قلبی، دیابت، سنگ کیسه صفرا، استئاتوهپاتیت غیرالکلی، سرطان اندومتر و تغییرات دژنراتیو مفاصل بزرگ می‌کند^(۱و۲).

سال، عدم مصرف الکل، شکست در کاهش وزن علی‌رغم رعایت رژیم غذایی لاغری و ورزش حداقل ظرف ۶ ماه، توانایی سازش با تغییر در شرایط جدید به صورت درازمدت، حمایت کافی خانوادگی و اجتماعی، نداشتن مشکلات روانشناختی و طرز فکر منطقی و همکاری لازم جهت پی‌گیری طولانی مدت بود. معیارهای حذف عبارت بودند از: سابقه مصرف الکل یا مواد مخدر، سابقه بیماری‌های روانی مثل اسکیزوفرنی یا ریسک طبی غیر قابل قبول برای جراحی.

اطلاعات مربوط به سن، جنس، قد، وزن، تاریخ عمل جراحی و نوع آن و میزان ALT قبل و بعد از عمل جراحی بیماران و همچنین تغییرات وزن آنان در طی مراجعات بعدی جمع‌آوری شد. بخشی از این اطلاعات براساس اطلاعات موجود در پرونده مطب و قسمتی از آنها بر اساس اطلاعات موجود در بیمارستان و مصاحبه حضوری تکمیل شد. بیماران با شرایط فوق توسط یک جراح تحت عمل جراحی بای پاس روده قرار گرفتند، بیوپسی کبد انجام شده حین عمل جراحی و بعد از آن با شرایط یکسان توسط یک پاتولوژیست خوانده شد.

استئاتوز بافت کبد به صورت زیر تقسیم‌بندی شد^(۱۴).

درصد استئاتوز هیاتوسیت: ۱ تا ۲۵٪ درجه ۱، ۲۶ تا ۵۰٪ درجه ۲، ۵۰ تا ۷۵٪ درجه ۳ و ۷۶ تا ۱۰۰٪ درجه ۴.

ارزیابی سایر ویژگی‌های بافت‌شناختی کبد براساس نمره MHA^۱ صورت گرفت^(۱۵). در صورتی که مجموع نمره MHA^۱ + استئاتوز مساوی یا بیشتر از ۵، یا مجموع نمره MHA^۱ و استئاتوز مساوی ۴ با مالاری بادی یا تغییرات هیدرولیک +۲ بود تشخیص استئاتوهپاتیت در نظر گرفته می‌شد. مجموع نمره MHA^۱ و استئاتوز ۴، به عنوان استئاتوز متوسط و مجموع ۳-۲، استئاتوز خفیف تعریف شد.

نتایج:

میانگین سنی در ۴۳ بیمار مورد مطالعه ۳۴/۷±۹/۵ بود. ۲۵/۶٪ (۱۱ نفر) مرد و ۷۴/۳٪ (۳۲ نفر) زن بودند. میانگین وزن و BMI این بیماران موقع عمل جراحی، به ترتیب ۱۲۷/۵±۲۲ کیلوگرم و ۴۵/۸±۷/۳ کیلوگرم بر مترمربع بود که طی مراجعات بعدی تغییر کرده است (جدول شماره ۱). نمودار شماره ۱ تغییرات میانگین BMI بیماران تحت مطالعه را قبل و در فواصل بعد از عمل نشان می‌دهد.

مقایسه BMI قبل از عمل تا ماه‌های ۶۰-۳۶ (شامل فواصل ۲-۴ ماه، ۵-۱۲ ماه، ۱۲-۳۶ ماه و ۳۶-۶۰ ماه)، با آزمون اندازه‌گیری مکرر Anova^۲ معنی‌دار بود (P<۰/۰۰۰۵). نمودار شماره ۲، تغییرات ALT را قبل و در فواصل بعد از عمل جراحی نشان می‌دهد که میانگین ALT قبل از عمل ۳۳/۷ واحد در لیتر بوده که ۴-۲ ماه بعد از عمل به ۴۵

جدول ۱

توزیع پراکندگی وزنی و BMI بیماران تحت مطالعه قبل و در فواصل پس از عمل بای پاس روده (Modified Intestinal Bypass)

| متغیر ← زمان اندازه‌گیری ↓ | وزن (kg) (میانگین ± ۱ SD) | BMI (kg/m2) (میانگین ± ۱ SD) |
|-------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| قبل از عمل | ۱۲۷/۵ ± ۲۲/۰ | ۴۵/۸ ± ۷/۳ |
| بعد از ۲-۴ ماه | ۱۰۰/۹ ± ۱۸/۳ | ۳۵/۸ ± ۵/۳ |
| بعد از ۵-۱۲ ماه | ۸۶/۸ ± ۱۷/۰ | ۳۱/۷ ± ۶/۱ |
| بعد از ۱۲-۳۶ ماه | ۷۷/۳ ± ۱۴/۷ | ۲۷/۹ ± ۴/۵ |
| بعد از ۳۶-۶۰ ماه | ۸۵/۱ ± ۱۹/۵ | ۳۰/۷ ± ۶/۶ |

کبد به دنبال این عمل جراحی گزارش شده که منجر به عمل جراحی برگشت به وضعیت قبلی (reverse) شده است^(۷،۶،۵،۴). در کبد ۹۰-۶۰٪ بیماران چاق، یافته‌های غیرطبیعی شامل کبد چرب، استئاتوهپاتیت غیرالکلی، فیروز و سیروز می‌دهد^(۱۰،۹،۸). بیوپسی‌های مجددی که بعد از عمل جراحی بای پاس روده‌ای انجام گرفته، نشان‌دهنده افزایش رسوب چربی^(۱۱،۷)، نکروز^(۱۱)، التهاب و فیروز^(۱۱،۷) بوده است. سیروز در ۷/۵٪ از بیماران، به دنبال بای پاس روده‌ای وجود داشته و در مواردی مرگ ناشی از نارسایی کبد گزارش شده است^(۱۲،۷). با توجه به عوارض شدید بای پاس روده، از روش‌های جراحی دیگر استفاده شده که درجات متفاوتی از موفقیت را در کاهش وزن داشته‌اند^(۱۳).

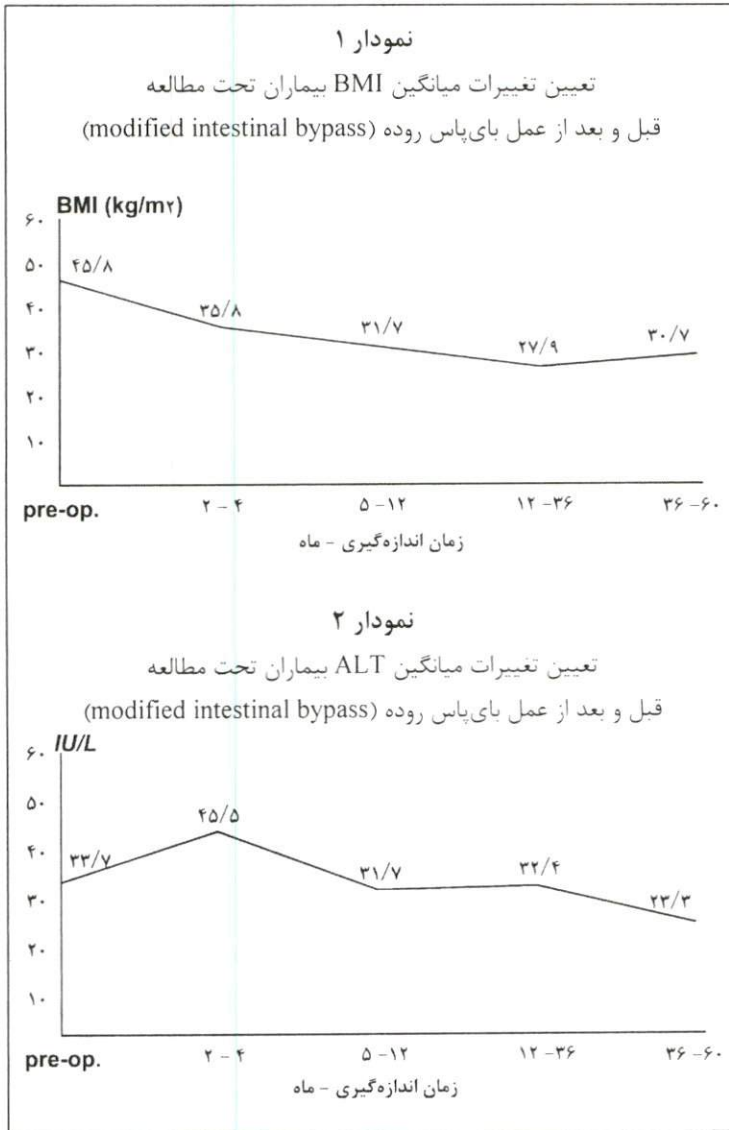
جراحی بای پاس روده، نوعی روش جراحی سوءجذب‌ساز است (Malabsorptive) که در این نوع جراحی، طول کوتاهی از قسمت ابتدایی ژژنوم (۷-۱۰ سانتی‌متری دورتر از لیگامان تربیتز) به ایلوم انتهایی (۴۵ سانتی‌متری انتهایی ایلوم) وصل می‌شود و باقی‌مانده روده که شامل ژژنوم و ابتدای ایلوم است از یک طرف به کیسه صفرا و از طرف دیگر به سکوم وصل می‌شود. به این صورت با حفظ ایلوم انتهایی، این قسمت از روده نقش خود را در جذب ایفا می‌کند و با اتصال بین باقیمانده روده و کیسه صفرا و جریان یافتن صفرا، این بخش از روده از حالت روده کور خارج می‌شود. هدف از انجام این مطالعه بررسی تأثیر عمل جراحی جراحی بای پاس روده بر بافت کبد بیماران با چاقی مرضی بود.

روش‌ها:

در این مطالعه ۴۳ بیماری که از فروردین ۱۳۶۱ تا شهریور ۱۳۸۱ جهت درمان و انجام عمل جراحی به مطب یکی از اساتید جراحی مراجعه کردند و تحت عمل جراحی بای پاس روده قرار گرفتند وارد مطالعه شدند.

سایر معیارهای ورود به مطالعه شامل: BMI > ۳۵، سن بالاتر از ۱۸

۱ - Modified Hepatitis Activity Index score
۲ - Repeated Measures Anova



واحد در لیتر رسیده و پس از آن به تدریج کاهش یافته است. از ۳۰ نفر بیوپسی کبد در حین عمل جراحی گرفته شد. بررسی آسیب شناسی در ۲۰٪ (۶ نفر) طبیعی، در ۲۰٪ (۶ نفر) استئاتوز خفیف، در ۲۳٪ (۷ نفر) استئاتوز متوسط و در ۳۶٪ (۱۱ نفر) استئاتوهپاتیت گزارش شد. بیوپسی کبد فقط برای ۱۳ بیمار به فاصله $1/4 \pm 0/5$ سال بعد از عمل جراحی انجام شد.

نتیجه بیوپسی کبد در این ۱۳ بیمار به ترتیب: ۱۵٪ (۲ نفر) طبیعی، ۲۳٪ (۳ نفر) استئاتوز خفیف، ۳۱٪ (۴ نفر) استئاتوز متوسط و ۳۱٪ (۴ نفر) استئاتوهپاتیت بود. بیوپسی بعد از عمل جراحی به فاصله $1/4 \pm 0/5$ سال بعد انجام شد و در ۲۳٪ (۳ نفر) طبیعی، در ۲۳٪ (۳ نفر) استئاتوز خفیف و در ۵۴٪ (۷ نفر) استئاتوهپاتیت گزارش شد. در این ۱۳ بیمار برای تعیین تغییرات آسیب شناسی بافت کبد (بهیپود، تشدید ضایعه، بدون تغییر) قبل و بعد از عمل جراحی از آزمون Mantal Haenzel x^2 استفاده شد که معنی دار نبود. برای مقایسه تغییرات استئاتوز و MHAI score حین و بعد از عمل جراحی از آزمون wilcoxon استفاده شد میانگین نمره (score) استئاتوز حین عمل، $1/6 \pm 0/9$ و بعد از عمل جراحی $1/6 \pm 1/3$ بود. میانگین MHAI score حین عمل $2/2 \pm 0/8$ و بعد از عمل $2/3 \pm 1/5$ است که از نظر آماری معنی دار نیست ($P > 0/05$).

بحث:

نتایج مطالعه نشان می دهد که عمل جراحی بای پاس روده می تواند منجر به کاهش معنی دار در BMI بیماران در طی ۵ سال شود. در یک مطالعه دو ساله بر روی ۴۳۵ بیمار که تحت عمل جراحی بای پاس ژژنوالیال قرار گرفتند BMI حین عمل $49/3 \pm 8/1$ بود که دو سال بعد به $31/1 \pm 0/8$ رسید^(۱۶).

مطالعه ۶ ساله ای که بر روی ۴۱ بیمار که تحت عمل جراحی نواریندی معده (Gastric bandage) قرار گرفتند، BMI حین عمل $43/1$ بوده که ۹ ماه بعد به $30/5$ رسیده و به فواصل ۳ و ۵ سال بعد از عمل به ترتیب ۳۴ و ۳۱ شده است^(۱۷). بر اساس نمودار شماره ۲، بالا بودن میزان ALT موقع عمل جراحی می تواند به دلیل چاقی مرضی (BMI: $45/8 \pm 7/3$) باشد. افزایش ALT در فاصله عمل تا ۲-۴ ماه بعد از آن احتمالاً به دلیل کاهش وزن سریع است که پس از آن، به تدریج با کاهش سرعت تغییر BMI، ALT نیز کاهش یافته است. در نمونه های بیوپسی حین عمل ۲۰٪ موارد بیوپسی نرمال، ۴۳٪ استئاتوز و ۳۶٪ استئاتوهپاتیت بود. در اغلب مطالعات انجام شده در اکثر موارد، پاتولوژی کبد توام با چاقی مربوط به استئاتوز بوده^(۱۹،۱۸،۹،۸)، گرچه شواهدی به

نفع هپاتیت، فیروز یا سیروز نیز دیده شده است^(۱۹،۱۸). در مطالعه دیگری از ۱۰۵ بیمار چاق، ۲۶ نفر به استئاتوهپاتیت مبتلا بودند^(۶). در این مطالعه شیوع و شدت و نمره MHAI حین و بعد از عمل جراحی معنی دار نبود. بنابراین می توان گفت که عمل جراحی ابداعی بای پاس روده (Modified intestinal bypass) تغییرات کبدی خطرناکی را به همراه ندارد و منجر به سیروز و نارسایی کبد نمی شود. لذا با توجه به اثرات مفید جراحی برای کاهش وزن و با توجه به پاتوفیزیولوژی جراحی فوق جهت کاهش عوارض مربوط به جذب، ادامه انجام عمل جراحی فوق برای بیماران چاق مرضی و بررسی نتایج بیوپسی کبد قبل و بعد از عمل در بیماران بیشتری توصیه می شود.

Abstract:

Prevalence and severity of the non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in morbidly obese patients before and after modified intestinal by pass surgery

Hemayati R, Pourshams A, Faraji A., Fazel A, Sotoudeh M, Malekzadeh R

Corresponding address: Akram Pourshams, Digestive research Center, Shariati hospital, North Kargar Ave., Tehran, Iran

E-mail: pourshams@ams.ac.ir

Background and Aim; Hepatic steatosis and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) are frequent in obese population. Intestinal bypass surgery is a treatment modality for morbidly obese patients. The aim of this study was to determine and compare the prevalence and severity of NAFLD in patients undergoing a modified intestinal by pass (MIB) surgery.

Methods: 43 consecutive morbidly obese patients (32 female, 11 male) with mean age; 34.7 ± 9.5 year and mean BMI; 45.8 ± 7.3 kg/m² underwent MIB operation by a surgeon. In MIB the proximal end of the blind intestinal loop is connected to the gall bladder.

A liver biopsy was obtained from 30 patients at the operation time. A repeated liver biopsy was performed after 16 ± 0.5 months in 13 patients who accepted a postoperative liver biopsy.

The degree of steatosis (0-4), necro- inflammation (0-18) and fibrosis (0-6) was scored in the all liver biopsies by a single liver pathologist.

Results: Of the original liver biopsies 20% had normal histology, 43.3% had mild to moderate steatosis and 36.7% had NASH. The liver histology was remained without any change in 23.1%, showed some partial decrease in NAFLD severity in 38.5% and some increase in NAFLD severity in other 38.5%. The changes were not significant and no body suffered from a serious liver failure during our follow up.

The average BMI dropped to 27.4 and 30.7 kg/m² after 2 and 5 years consequently.

Conclusion: Although about 40% of the patients had NASH, but MIB surgery did not accentuate NAFLD severity.

Keywords:

obesity, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), intestinal bypass surgery

References

- 1) Mun EC, Blackburn GL, and Matthew JB. Current status of medical and surgical therapy for obesity. *Gastroenterology*. 2001; 120: 669-81.
- 2) <http://www.who.ch./obesity/obesity epidemic.htm>.
- 3) Filer JS, and Foster DW. Eating disorders: obesity, anorexia nervosa, and bulimia nervosa. In: Wilson, Foster, Kronenberg. Williams textbook of endocrinology. Philadelphia: W.B. saunder company, 1998. Page 1061-99.
- 4) Weismann RE, and Johnson RE. Fatal hepatic failure after jejunoileal bypass, Clinical and laboratory evidence of prognostic significance. *Am J Surg* 1977; 134: 253-8.
- 5) Geiss Dm, Shields S, and Watts JD. Reversibility of hepatic failure following jejunoileal bypass. *Arch Surg* 1976; 111: 1362-5.
- 6) Andrassy RJ, Haff Rc, and Lobritz Rw. Liver failure after jejunoileal shunt. *Arch Surg* 1975; 110: 332-4.
- 7) Peters RI, Gay T, and Reynold TB. Post-jejunoileal hepatic disease. Its similarity to alcoholic hepatic disease. *Am J Clin Pathol* 1975; 63: 318-31.
- 8) Clain DJ, and Lefkowitz JH. Fatty liver disease in morbid obesity. *Gastroentrol Clin North Am* 1987; 16(2): 239-52.
- 9) Kohan M, Lopez D, Botto G, and et al. steatohepatic cirrhosis in a morbidly obese patient. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1999; 29: 271-5.
- 10) Walness IR, and Lentz Js. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) an obesity, an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12: 1106-10.
- 11) Galambos JT, Jejunoileal bypass and nutritional liver injury. *Arch pathol Lab Med* 1976; 100: 229-31.
- 12) Burkotler D, and Schar B. Fulminant liver failure in amnestic morbid obesity. *Schweiz Med Wochenschr* 2000; 17: 130: 924-7.
- 13) Silverman EM, Sepala JA, and Appelman HD. Regression of hepatic steatosis in morbidly obese persons after gastric bypass. *Am J Clin Pathol* 1995; 104: 23-31.
- 14) Dixon JB, Bhathal Ps, and O'Brien PE. Non alcoholic fatty liver disease: predictors of non alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121: 91-100.
- 15) Ishak K. Histologic grading and staging of chronic hepatitis. *J. Hepatology* 1995; 22: 696-99.
- 16) Requarth JA, Buchard Kw, Cojaccio TA, and et al. Long term morbidity following jejunoileal bypass, the continuing potential need for surgical reversal. *Arch Surg* 1995; 130: 318-25.
- 17) Viste A, Aas T, Bassoe HH, and et al. The effect of gastric bandage on weight loss in patients with morbid obesity. *Obes Surg* 1991; 1: 283-5.
- 18) Anderson T, and Gluud C. Liver morphology in morbid obesity: a literature study. *Int J Obes* 1984; 8: 97-106.
- 19) Ramsey-stewart G. Hepatic steatosis and morbid obesity. *Obes Surg* 1993; 3: 157-9.