

Kronik HBV İnfeksiyonunda Serum Alanintransferaz, Transferrin ve Lactoglobulin Düzeylerinin HBeAg Pozitif ve Negatif Olgularda Karşılaştırılması

Dr. Alaaddin PAHSA, Dr. Aziz HACİBEKTAŞOĞLU,
Dr. Oğuz TUNCER YILMAZ, Dr. Ş. Volkan ÖZGÜVEN, Dr. Altuğ BARUT

Özet: Bu çalışmada; Kronik Hepatit B (HBV) infeksiyonu olan HBeAg pozitif 55(%52.9) ve Anti HBe pozitif 49 (%47.1), toplam 104 olguda serum alanintransferaz (ALT), transferrin ve lactoglobulin düzeyleri araştırıldı.

Ortalama serum ALT düzeyleri HBeAg pozitif olgularda 138.23 IU/ml, transferrin saturasyonu %371.72 mg ve lactoglobulin saturasyonu ise %13.95 mg bulundu. HBeAg negatif, Anti-HBe pozitif olgularda ise ALT düzeyleri 48 IU/ml, Transferrin saturasyonu %343.57 mg ve Lactoglobulin saturasyonu ise %14.73 mg bulundu. Serum ALT düzeylerinde HBeAg pozitif grupta kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir artış gözlenmekte birlikte ($p<0.001$), Transferrin ve lactoglobulin düzeylerindeki değişimlerin normal sınırlar içinde olduğu belirlendi (Transferrin $P= 0.7$, Lactoglobulin $P= 1$).

Anahtar kelimeler: Kronik HBV infeksiyonunda serum ALT, transferrin ve lactoglobuline düzeyi.

Kronik HBV infeksiyonunu progresyonu ve prognozunun serolojik olarak belirlenmesinde, HBV DNA ve DNA polimeraz aktivitesi tayini gibi daha spesifik testler bulunmakla birlikte, çoğu merkezde halen spesifik virus replikasyon markeri olarak HBeAg araştırılmaktadır.

Summary: COMPARISON OF SERUM ALANIN-TRANSFERASE, TRANSFERRIN AND LACTOGLOBULIN LEVELS IN CHRONIC HBV INFECTION AMONG HBeAg POSITIVE AND NEGATIVE CASES

In this study, we researched serum alanine transferase (ALT), transferrine and lactoglobuline levels in 55 (%52.9) patients who have positive HbeAgg and in 49 (%47.1) patients who have positive Anti-HBe, totally 104 patients. Mean ALT Levels of HBeAg positive Population were 138.23 IU/ml transferrine saturation was %371.72 mg and lactoglobuline saturation was %13.95 mg; but in HBeAg negative and Anti-HBe positive cases, ALT levels were 48 IU/MI, transferrine saturation was %343.57 mg and lactoglobulin saturation was %14.73 mg.

In HBeAg positive cases statistically significant increase ($p<0.001$) in ALT levels were shown. But differences in transferrine and lactoglobuline levels were in normal range (for transferrine $p= 0.7$, for lactoglobuline $p=1$).

Key words: In chronic HBV infection among alanine transferase transferrine and lactoglobuline levels.

HBeAg protein yapısındadır ve HBV DNA, DNA polimeraz aktivitesi ve DNA polimeraza bağlı proteinkinaz aktivitesini de global olarak gösterebilmektedir (1). Akut HBV infeksiyonu seyrinde, bulaştan sonraki ilk 4-12 haftalık inkübasyon periyodunda HBsAg ile birlikte veya birkaç gün sonra hasta serumunda belirlenebilmektedir. HBeAg, bulaştan sonra 20. haftaya kadar

pozitifliğini korumaktadır ve normal seyirli bir olguda HBsAg'den bir süre önce serumdan kaybolmaktadır. Bundan hemen sonraki günlerde ise buna özgün antikor (Anti-HBe) serumda saptanabilecek düzeye ulaşabilmektedir. HBeAg de infeksiyonun başlangıcından sonraki 2-3 ay içinde serumdan temizlenmektedir. HBsAg'nin 6 aydan daha fazla pozitifliğini sürdürdüğü olgularda kronik HBV infeksiyonundan söz edilebilmektedir. Kronik HBV infeksiyonunun seyrindeki iki dönemden birisi olan replikatif fazda HBeAg pozitif, nonreplikatif fazda ise negatif bulunmaktadır. Agressif seyirli çoğu olguda HBeAg varlığı belirlenmekle birlikte, bazı kronik HBV taşıyıcılarında da bu durum söz konusu olabilmektedir (2,3). Bununla birlikte, serolojik veriler ile karaciğer histopatolojisini karşılaştırmayı amaçlayan araştırmalarda aktif virus replikasyonu (HBeAg Pozitifliği) ile nekroinflamatuvar süreç arasında anlamlı düzeyde bir paralellik olduğu belirlenmiştir (4,5,6). İnfeksiyonun kronik formunun seyrinde, virus replikasyonu, konağın sitotoksik aktivitesine de bağlı olmak üzere değişen düzeylerde hepatosit harabiyeti meydana gelmektedir. İnfektivite süresi uzadıkça konağa ait inflamatuvar yanıt yavaşlamaktadır ve HBeAg düzeylerinde azalma ve serumdan kaybolmasını izleyen dönemde Anti-HBe gelişmektedir. Bu dönemde HBV genomu konak hepatosit genomuna integre olmaktadır ve hastalığın Hepatosellüler Karsinoma ve karaciğer sirozu gibi komplikasyonlarının gelişimine neden olan integrasyonun görülme döneminde serumda HBeAg'nin değil, Anti-HBe'nin pozitifliğine daha fazla rastlandığı belirlenmiştir (5,6).

HVB'nün neden olduğu hepatosit lizisi, karaciğere spesifite gösteren serum alanin transferaz (ALT) düzeylerinde artışlara neden olmaktadır. Hepatosit harabiyetinin düzeyi ile serum ALT düzeyleri arasında oldukça kuvvetli bir korelasyon bulunmaktadır. Bütün asemptomatik HBV taşıyıcılarında % 61 oranında, Kronik Aktif Hepatit olgularında ise % 85'in üzerinde ALT ve diğer karaciğer fonksiyon testleri patolojik değerlerde bulunmuştur (7). Prognostik açıdan, fulminant hepatit gelişmediği sürece ALT değerlerinin çok yüksek olduğu olgularda spontan şifa oranının %95-99 olduğu belirlenmiştir (8).

Organizmada insolubl halde bulunan demirin (Fe^{++}), hemoglobinin yapım yeri olan Mononukleer Fagositik Sisteme transportunu sağlayan protein yapısındaki Transferrin, serumda sabit bir değerde tutulmaya çalışılmaktadır. Bu etkinlik, transferrinin yapım yeri olan karaciğerin fonksiyone olması ile yakından ilgilidir (9, 10). Bununla birlikte HBeAg pozitif kronik HBV infeksiyonunun seyrinde siroz gelişimine kadar genellikle serum transferrin düzeylerinde saptanabilir defektlerin görülmediği belirlenmiştir. Serum transferrin düzeylerinin, alkolik sirozlarda ve diabetiklerde ise anlamlı düzeylerde düşük bulunduğu gösterilmiştir (11-15).

Laktoglobulin de karaciğerde sentezlenen ve genellikle doku aralığında, damar dışı sıvılarda bulunan bir glikoproteindir. Laktoglobulinin bulunma yerine göre değişebilen görevleri bilinmektedir. Gastrointestinal sistemde ilaç taşıyıcı protein olarak; BOS, gözyaşı ve tükürük gibi vücut sıvılarında ise immün yapışmayı sağlayıcı immunomodülatör hasarı ile kendini gösteren sirotik süreçlerde transferrinde olduğu gibi düşük bulunmuştur (16). Bununla birlikte, değişik çalışmalarda farklı histopatolojik görünümdeki Kronik Hepatitlerde serum Laktoglobulin değerlerindeki değişimlerin önemsiz düzeylerde olduğu ve prognostik değerinin bulunmadığı da gösterilebilmiştir (16,17,18).

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızın tamamı GATA İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD Kliniğince izlenmekte olan hastalarda yapıldı. Çalışmaya, Aralık 1990-Ağustos 1992 tarihleri arasında klinikte yatırılarak incelenen ve Kronik HBV İnfeksiyonu tanısı konan 104 olgu dahil edildi. Bunlardan 79'u erkek (%76.0), 25'i kadın (%24.04), yaş ortalamaları ise 24.4 (18-56) idi.

HBsAg pozitifliği 6 aydan uzun bir süre devam eden bu 104 olgudan venöz kan örnekleri alınarak serumları ayrıldı. ALT düzeylerine GATA Biyokimya A.B.D. laboratuvarlarında alındığı gün bakıldı. Transferrin, laktoglobulin ve HBV markerlerinin topluca çalışılması amacı ile serumlar -20C'lik derin dondurucuda saklandı.

Tablo I: Olguların yaş, cinsiyet ve HBeAg/Anti HBe pozitifliği ilişkisi.

SEROLOJİ	OLGU SAYISI (%)	ORTALAMA YAŞ	CINSİYET (%)	
			ERKEK	KADIN
HBeAg Pozitifliği	55 (%52.9)	23.1 (18-41)	51 (%92.7)	4 (%7.3)
Anti-HBe Pozitifliği	49 (%47.1)	25.8 (19-56)	28 (%57.179)	21 (%42.9)
TOPLAM	104 (%100)	24.4 (18-56)	79 (%76.0)	25 (%24.0)

HBsAg, HBeAg ve Anti-HBe, Micro Enzym Immuno assay yöntemi ile (Wellcome/Dartforth/UK), transferrin ve lactoglobulin düzeyleri ise turbidimetrik yöntem ile GATA İmmünoloji B. D. laboratuvarlarında araştırıldı.

Çalışmada; HBeAg pozitif olguların serum ALT, transferrin ve lactoglobulin değerleri, Anti-HBe pozitif olguların aynı parametreleri ile karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler. Fisher exact analiz χ^2 , T student" test ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışmamız kapsamındaki 104 olgunun 55'inin (%52.9) HBeAg pozitif, 49'unda (%47.1) Anti-HBe pozitifliği belirlendi. Yaş, cinsiyet ve HBeAg/Anti-HBe pozitifliği ilişkisi Tablo I'de gösterilmiştir.

Olgularda belirlenen ortalama ALT, transferrin ve lactoglobulin değerleri Tablo II'de gösterilmiştir.

104 kişiden 55'ini oluşturan HBeAg pozitif grup içindeki 54 (%98.2) kişide ALT düzeyleri normalin üzerindeyken, Anti-HBe pozitif 49, gruptan sadece 25'inde (%51.0) ALT patolojisi belirlendi.

HBeAg pozitifliği olan grupta, Anti-Hbe pozitifliği olan gruba göre ALT değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($X = 17.2$, $P = 0.001$ HBeAg pozitif). HBeAg pozitif olguların ortalama ölçüm değerleri Tablo III'de, Anti-HBe pozitif olguların ortalama ölçüm de-

ğerleri ise Tablo IV'de belirtilmiştir.

Her iki çalışma grubunun incelenen parametreler esas alınarak yapılan istatistiksel analizleri Tablo V'de verilmiştir.

HBeAg ve Anti-HBe pozitif olgular cinsiyet ile parametreler yönünden karşılaştırıldıklarında anlamlı farklar bulunmadı. Tablo V'den de anlaşıldığı gibi, her iki grupta tek istatistiksel anlamlılığı olan farkın ALT düzeylerinde olduğu görüldü. 104 olgu gözönüne alındığında, transferrin ve lactoglobulinin ortalama değerleri Tablo VI'da gösterilmiştir.

Ortalama Transferrin ve lactoglobulin değerlerinin normal popülasyon değerleri ile karşılaştırılması Tablo VII'de verilmiştir.

HBeAg ve Anti-HBe pozitif grupların ölçüm parametrelerinin birbiriyle karşılaştırıldığı istatistik analiz sonucunda transferrin konsantrasyonunda normal sınırların altında veya üzerinde bulunan ölçüm değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı gözlemlendi ($\chi^2 = 0.09$, $P = 0.7$ normalden yüksek, $\chi^2: 0.18$, $P = 0.66$ normalin altında). Lactoglobulin için de benzer sonuçlar bulundu ($\chi^2 = 0.64$, $P = 0.4$ normalden yüksek, $\chi^2 = 0.98$, $P = 0.1$ normalden düşük).

TARTIŞMA SONUÇ

Progressif seyir gösteren Kronik HBV infeksiyonunda, aktif virus replikasyonunun devamlı hal alması durumunda sürmekte olan hepatosit ha-

Tablo II: Çalışma gruplarındaki ortalama ALT, transferrin ve lactoglobulin değerleri.

SEROLOJİ	OLGU SAYISI	ORTALAMA ALT (IU/ML)	ORTALAMA TRANSFERRİN (%mg)	ORTALAMA LACTOGLOBULİN (%mg)
HBeAg Pozitifliği	55	138.23	371	13.95
Anti-HBe Pozitifliği	49	48.06	343.57	14.73
Normal Değerler	-	5.40	200-400	10-18

Tablo III: HBeAg pozitif olguların ortalama ölçüm değerleri.

CINSİYET	OLGU SAYISI	ORTALAMA ALT (IU/ml)	ORTALAMA TRANSFERRİN (%mg)	ORTALAMA (%mg) LACTOGLOBULİN
Erkek	51	140	371.6	13.9
Kadın	4	115	373.5	13.9

rabiyeti ve yıkım hızı artmaktadır (3). Bu olgularda karaciğer fonksiyon testlerinde ve özellikle ve ALT düzeylerinde patolojik değerler elde edilmektedir. Dolayısıyla, Virus replikasyonunun, HBeAg, Anti-HBe, HBV-DNA ve DNA polimeraz aktivitelerinin incelenmesiyle ve hepatosit harabiyeti derecesinin de ALT ile kontrol edilmesi yoluyla hastalığın seyri ve prognozu hakkında bilgi edinilmesi kabul görmekte olan bir yaklaşımdır (4,7).

Çalışmamızda yer alan 104 olgunun 55'inde (%52.9) HBeAg pozitif bulunmuştur. Bu 55 olgunun 54'ünde (%98.2) ALT değerleri normalin üzerinde bulunmuş, sadece 1 olguda normal sınırlarda belirlenmiştir. Bu 54 olgunun, klinik olarak progressif bir seyir göstermekte olduğu kabul edilmiştir. Bununla birlikte, Anti-HBe pozitif 49 kişinin ise 25'inde (%51.0) ALT düzeylerinin normalin üzerinde seyrettiği gözlenmiştir. Bu iki grubun ortalama ALT değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir (x^2 : 17.2, $p < 0.001$, HBeAg pozitif grup 1). Bu bulgular, HBeAg pozitifliği ile ALT patolojilerinin paralellik gösterdiği görüşünü destekler mahiyettedir (4,7). Schlicht ve arkadaşları, bu bulguya ek olarak, Kronik HBsAg taşıyıcılarında oluşan viremi ile HBeAg ve Anti-HBe pozitiflikleri arasında güçlü bir ilişki bulunduğunu belirtmişlerdir (4).

İnfeksiyonun seyrinde, konak bağışık yanıt mekanizmalarının virus tarafından uyarılması sonucunda oluşan inflamatuvar yanıt ve viral rep-

likasyonun sürmesi halinde hepatosit harabiyeti artmaktadır. Bu olgularda, karaciğerin sentezlediği birçok proteinlerin serum düzeyleri düşmektedir. Bu proteinlerden birisi olan transferrinin ise ancak sirotik dönemde etkilenebildiği bilinmektedir. Nitekim, Torres ve arkadaşları, kronik HBV infeksiyonu tanısı konan olguların histopatolojik paternleri ile transferrin ve Alfa fetoproteini karşılaştırmışlar ve kronik Aktif Hepatit, Hepatosellüler karsinoma ve karaciğer sirozu olgularında iki proteinin serumda arttığını göstermişlerdir. Taşıyıcılık süresinin ve HBeAg pozitifliğinin serum transferrin konsantrasyonunu normalin üst düzeylerine yaklaştırdığı da belirlenmiştir (13,14). Kaoten ve arkadaşları da kronik HBV infeksiyonu olan olgularda transferrin konsantrasyonlarının normal sınırlar içinde kaldığını, bu hastalar için sirotik süreç ve şiddetli kronik aktif hepatit olgularının da bulunduğunu ve bunlarda da transferrin düzeylerinin normal sınırlarda olduğunu belirtmişlerdir (15). Çalışmamızda, serum transferrinin ortalama konsantrasyonu normal değerler arasında bulunmasına rağmen HBeAg pozitif 23 olguda (%41.82) ve Anti-HBe pozitif 11 olguda (%22.4) normal değerlerin üzerinde bulundu. Ancak, bu iki değer istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($x^2 = 0.009$, $P = 0.7$ normalden yüksek).

Norris ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada lactoglobulin konsantrasyonlarının, kronik Aktif

Tablo IV: Anti-HBe pozitif olguların ortalama ölçüm değerleri.

CINSİYET	OLGU SAYI	ORT. ALT (IU/ml)	ORT. TRA. (%mg)	ORT. (%mg) LAC.
Erkek	28	49.0	336.8	14.7
Kadın	21	46.9	352.6	14.8

Tablo V: HBeAg pozitif ve Anti-HBe pozitif olguların incelenen parametrelerinin istatistiksel analizleri.

HBeAg	ALT		TRANS.		LACTOG.	
	x^2	P	x^2	P	x^2	P
Anti-HBe						
ALT	17.2	0.001	0	0	0	0
TRANSFERRİN	0	0	0.9	0.7	0	0
LACTOGLOBULİN	0	0	0	0.0	0.0	=1

Tablo VI: Tüm olguların transferrin ve lactoglobulin yönünden ortalama değerleri.

SEROLOJİ	ORTALAMA TRANS. (%mg)	ORTALAMA LACTOG. (%mg)
HBeAg Pozitifliği	371.7	13.9
Anti-HBe Pozitifliği	343.6	14.7
Tüm olguların ortalaması	358.4	14.3
Normal Değerler	200-400	10-18

Hepatit olgularında infektivite şiddetiyle ilişkili bir değişime uğramadığını ve olguların büyük çoğunluğunda serum lactoglobulin düzeylerinin normal sınırlar içinde kaldığını belirlemişlerdir (17).

Fletcher ve arkadaşları, alkolik sirozlarda non-alkolik sirozları karşılaştırdıklarında, serum lactoglobulin düzeylerinde anlamlı bir farklılık belirleyememişlerdir (18).

Scheuer ve arkadaşları da kronik persistan ve lobuler hepatit olgularında serum transferrin ve lactoglobulin düzeylerinde bir değişiklik bulunmadığını; Kronik Aktif Hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinoma olgularında ise bu parametrelerde değişiklikler olabileceğini, ancak

lactoglobulin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlenmediğini göstermişlerdir (5).

Çalışmamızda da lactoglobulin düzeyi olguların %90'ında normal sınırlar içinde bulunmuştur. Normal ölçüm değerlerinin altında ve üstündeki konsantrasyonların da istatistiksel olarak anlamlı olmadığı da belirlenmiştir.

Sonuç olarak; Çalışmamızda HBeAg pozitifliği ile serum ALT değerlerindeki artış arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu, HBeAg pozitif veya negatif, ALT patolojisi olan veya olmayan çalışma grubumuzda serum lactoglobulin ve transferrin düzeylerinin ise ya normal sınırlar içinde olduğu, ya da istatistiksel olarak anlamlı olmayan önemsiz değişiklikler kaydedildiği belirlenmiştir. Böylece, lactoglobulin ve Transferrin'in HBV enfeksiyonunun prognozu ve progresyonunda belirleyici olmadığı, kronik HBsAg taşıyıcılarında HBeAg ve serum ALT düzeylerinin birlikte ölçümlerinin halen değerli bir izleme yöntemi olduğu belirlenmiştir.

Tablo VI: Transferrin ve lactoglobulin değerlerinin normal değerlere göre durumu.

SEROLOJİ	TRANSFERRIN			LACTOGLOBULIN		
	Normal Değerler Üzerinde	Normal Değerler İçinde	Normal Değerler Altında	Normal Değerler Üzerinde	Normal Değerler İçinde	Normal Değerler Altında
HBeAg pozitif	25 45.45	29 52.72	1 1.83	2 3.63	52 94.54	52 94.54
Anti-HBe pozitif	11 22.45	35 71.43	3 6.12	4 8.16	43 87.75	43 87.75

KAYNAKLAR

- Will, H., Weimer, T. Schodel, F.: Molecular Biology and Immunology Biotest Bulletin 4: 63-83, 1990.
- Eddleston, A. L. W. F., Donaldson, P. T., Hegarty, J. E., Reed, B. D. : Immunological Aspects of Liver Disease-Gut Supplement-40-46, 1991.
- Liang, T. J., Baruch, Y., Porath, E. B., Rafael, E.: Hepatitis B Virus Infection in patients with Idiopathic Liver Disease, Journal of Hepatology, 13(6) 1044-1051, 1991.
- Schlicht, H.J, Albrecht, B., Theilman, L.: Antibodies in Anti-HBe Positive patient sera bind to an HBe Protein Expressed on the cell surface of Human Hepatoma Cells Implications for virus Clearance. Journal of Hepatology, 13(1): 57-61. 1991.
- Scheuer, P. J.: Classification of Chronic Viral Hepatitis a Need for Reassessment. Journal of Hepatology. 13:372-374, 1991.
- Carman, W. F., Jacyna, M. R., Hadziyannis, S.: Mutation preventing Formation of Hepatitis B e Antigen in Patients With Chronic Hepatitis B Infection. The Lancet-September 9, 588-590, 1989.
- Destment, V.J.: Immunopathology of chronic Viral Hepatitis-Hepatogastroenterology 38: 14-21, 1991.
- Johnson, Y. N. I, Graeme, J. M. A, Alberti, A. : Viral Hepatitis Gut Supplement 8: 47-62, 1992.
- Geuskens, M., Torres, J. M., Esteban, C., Uriel, J.: Morphological Characterization of the Pathway of Endocytosis and Intracellular Processing of Transfer-

- rin and Alpha-Fetoprotein in Human T Lymphocytes Stimulated with Phytohemagglutinin (PHA)-European Journal of Cell Biology 50: 418-427, 1989.
10. Monteros, A. E. de los, Pena. L. A. and Vellis, J. de-Does Transferrin have speacial Role in the Nervous System Journal of Neuroscience Research, 24: 125-136, 1989.
 11. Milani, S., Ambu, S., Patussi, V.: Serum HBV DNA and Intrahepatic Hepatitis B Core Antigen in Chronic Hepatitis B Virus Infection Correlation with Infectivity and Liver Histology. Hepatogastroenterology 35: 306-308, 1988.
 12. Gruener, N., Gozlan, A., Goldstein, T., Dawis, J., Iron Transferrin and Feritin in Cerebrospinal Fluid of Children. Clin. Chem. 37(2) 863-265, 1991.
 13. Torres, J. M., Esteban, C., Aguilar, J., Mishal, Z.: Quantification of Alfafetoprotein and transferrin Endocytosis by Lymphoid Cells Using Flow Cytometry- Journal of Immunological methods. 134: 163-170, 1990.
 14. Torres, J. M., Petruzzello, A., Piccinino, F.: Transfer- rin and CEA in Chronic HBsAg Carriers. Journal of Virology. 60: 356-402, 1990.
 15. Kooton P., Allan, G.: Various Elements of Sere of Pa- tients Infected with Hepatitis B Virus. Prognostic Sig- nificance. J. Dig. Disease 13(7): 851-856, 1991.
 16. Mc Alphine, A. S. and Sawyer. L. : L Betalactoglobuli- nin: A Protein Drug Carrier, Meeting Bath, 879, 1990.
 17. Norris, G. E., Baker, H. M. Baker, E. N.: Preliminary Crystallographic Studies on Human Apolactoferrin in it's Native and Deglycosylated Form. J. mol. Biol. 209:329-331, 1989.
 18. Fletcher, L. M., Kwoh-Gain, I., Powel, L. W.: Markers of Chronic Alcohol Ingestion in Patients with Non- alcoholic Steatohepatitis, and Aid to Diagnosis Hepa- tology. 13: 455-459, 1991.