T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
ENFEKSİYON HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

KRONİK VİRAL HEPATİTLERDE KARACİĞER FİBROZİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE SERUM HYALURONİK ASİT DÜZEYİNİN YERİ

Dr. Neslihan ÇELİK

Tez Yöneticisi

Doç. Dr. Ayten KADANALI

Uzmanlık Tezi

ERZURUM- 2010

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
ENFEKSİYON HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

KRONİK VİRAL HEPATİTLERDE KARACİĞER FİBROZİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE SERUM HYALURONİK ASİT DÜZEYİNİN YERİ

Dr. Neslihan ÇELİK

İ.Ü. Kütüphane ve Dok. D. Bşk.
Dem. No: 45922
Sıra. No:

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Ayten KADANALI

Uzmanlık Tezi
ERZURUM- 2010

003733

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **İ**

TEŞEKKÜR ..... **İİ**

ÖZET ..... **İİİ**

SUMMARY ..... **İV**

KISALTMALAR ..... **V**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. Viral Hepatitler 3

2.2. Kronik Hepatit B 3

2.3. Kronik Hepatit C 9

2.4. Karaciğer Fibrozisi 16

2.4.1. Hepatik Stallet Hücre 17

2.4.2. Kupffer Hücre 18

2.4.3. Ekstrasellüler Matrix 18

2.5. Karaciğer Fibrozisi Patogenezi 21

2.6. Karaciğer Fibrozisinde Tanı Metodları 24

2.6.1. Karaciğer Biopsisi 24

2.6.2. Noninvaziv Metodlar 28

2.7. Hyaluronik Asit 30

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER **32**

3.1. Örneklerin Alınması ve Değerlendirilmesi 32

3.2. Hyaluronik Asit Ölçümü 33

3.3. İstatistiksel İşlemler 34

4. BULGULAR **35**

5. TARTIŞMA **46**

6. KAYNAKLAR **55**

7. EK 1 ..... **70**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yetişmemde emeği geçen Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Mehmet PARLAK'ın şahsında, Doç.Dr. Serpil Erol, Doç. Dr. Ayten Kadanalı, Doç.Dr. Zülal Özkurt, Yrd. Doç. Dr. Kemalettin Özden olmak üzere tüm hocalarıma,

Tezimin hazırlanmasındaki süreçte benden desteklerini hiç esirgemeyen tez hocam Doç.Dr. Ayten Kadanalı'ya,

Servisimizde birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma,

Hayatımın her aşamasında benden desteğini esirgemeyen anne ve babama, ablama, uzmanlık eğitimim sürecinde hayatıma katılan ve renk veren eşim ve oğluma,

Teşekkürü borç bilirim.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada kronik viral hepatitli hastalarda karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde invaziv olmayan biyokimyasal belirleyicilerden serum hyaluronik asitin yerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntemler: Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Servisi'ne 2008-2009 yılları arasında kronik hepatit B ve kronik hepatit C tanısı ile yatırılıp tedavilerini düzenlemek için karaciğer biopsisi planlanan 48 kronik hepatit B, 32 kronik hepatit C olmak üzere toplam 80 hasta alındı. Fibrozis sonuçlarına göre istatistiksel değerlendirme yapmak için hastalar 2 gruba ayrıldı. Evre 0,1,2 olanlar grup 1 (fibrozisi olmayan veya hafif f ibrozisi olan hastalar), evre 3,4 olanlar grup 2 (ağır fibrozisi olan hastalar) olarak değerlendirildi. Serum hyaluronik asit düzeylerini belirlemek için hastalardan biopsi ile eş zamanlı kan alındı, santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Bu serumlar çalışmanın yapılacağı güne kadar uygun koşullarda saklandı. Sonuçlara ELISA yöntemiyle bakıldı. İki grup arasında HA düzeyleri ile birlikte hastaların yaşları, cinsiyetleri, AST, ALT, ALP, GGT, PLT, PT, PTT ve viral yükleri karşılaştırıldı. Sonuçların değerlendirilmesinde ikili sayısal değişkenlerin karşılaştırırılmasında student- t testi, çoklu karşılaştırmalar için one-way anova testi kullanıldı.

Bulgular: Bizim çalışmamızda artan fibrozis derecesi ile HA düzeyinin yükseldiği tespit edildi (p=0,003). Kronik hepatit B ve kronik hepatit C hastaları arasında HA düzeyi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmadı fakat fibrozis derecesi ile HA düzeyinin arttığı belirlendi. Grup 2'de AST ve kronik hepatit B viral yük düzeyi grup 1'e göre yüksek bulundu. Yaş, cinsiyet, ALT, GGT, ALP, PLT, PT, PTT, Bilirubinler ve kronik hepatit C viral yükünde iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Sonuç: Serum hyaluronik asit düzeyinin kronik hepatit B'li ve kronik hepatit C'li hastalarda karaciğer fibrozisinin ağırlığı ile korele olduğu bu nedenle karaciğerde siroza geçiş süreci olan ağır fibrozis ve sirozun belirlenmesinde fibrozisin yayılımını gösteren noninvaziv bir belirteç olabileceği sonucuna varılmıştır.

SUMMARY

Objective: In this study we aimed to investigate the value of hyaluronic acid levels, a non-invasive biochemical marker for the evolvation of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis.

Material and Methods: The study comprised 80 patients in Ataturk University Infectious Disease Clinic (48 with chronic hepatitis B and 32 with chronic hepatitis C) between 2008-2009. Patients were grouped into two for statistical analysis according to their liver fibrosis stage. Mild for no fibrosis (Stage 0,1,2) was accepted as group 1, severe fibrosis (stage3,4) was evaluated as group 2 For determining serum hyaluronic asit levels concomitantly to liver biopsy blood was taken, sentrifuged, serums were seperated. This serums were kept in suitable conditions untill they were studied with ELISA method . Serum hyaluronic acıd, as well as serum ALT, AST, ALP, GGT, PLT, PT, PTT, HCV RNA, HBV DNA viral load were compared between two groups. For evaluating results, comparing binary numerical variables student-t test, for multiple comparisons one way anova test were used.

Results: İn our study serum hyaluronic acit levels were significantly increasing in patients with increasing fibrosis (p=0,003). When comparing HA between chronic hepatitis B and chronic hepatitis C; there is no statistical significance. However HA level were directly proportional to liver fibrosis. In group 2 AST, hepatit B DNA level were higher compare to group1. There is no statistical significance between age, sex, ALT, GGT, ALP, PLT, PT, PTT, bilirubin, HCVRNA levels comparing 2 groups.

Conclusıons: There is significant correlation between serum HA levels and severity of liver fibrosis. For thıs reason in determination of severe fibrosis which is a transition time to cirrhosis and cirrhosis it self, HA levels seems to be a useful marker.

KISALTMALAR

HBV	: Hepatit B virusu
HCV	: Hepatit C virusu
HCC	: Hepatosellüler kanser
KHB	: Kronik hepatit B
KHC	: Kronik hepatit C
ECM	: Ekstrasellüler matriks
HA	: Hyaluronik asit
AST	: Aspartat aminotransferaz
ALT	: Alanin amino transferaz
GGT	: Gama glutamil transpeptidaz
ALP	: Alkalen fosfataz
DB	: Direkt bilirubin
TB	: Total bilirubin
PLT	: Platelet
PT	: Protrombin zamanı
PTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
HCV-RNA	: Hepatit C virusü ribonükleikasit
HBV-DNA	: Hepatit B virusü deoksiribonükleikasit
HAİ	: Hepatik aktivite indeksi
HSH	: Hepatik stellat hücre
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
PCR	: Polimerase chain reaction
IFN	: İnterferon
MMP	: Matriks Metallo Proteinaz
TIMP	: Tissue İnhibitör of Matriks Metalloproteinases
ROS	: Reactive oxygen species
TGF-β	: Transforming Growth Factor -beta
ET-1	: Endotelin-1
NO	: Nitrik oksit
PDGF	: Plaletelet-derived Growth Factor
NGFR	: Nevre Growth Factor Reseptör
EGF	: Epidermal growth factor
IL	: Interleukin
YKL-40	: Condrex

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğerdeki (KC) kronik inflamatuar her olay fibrozisle sonuçlanır. Pek çok neden KC'de kronik inflamasyona neden olabilir. Ancak özellikle yaygınlığı ve bulaşıcılığı bakımından viral hepatitler önemlidir. En sık kronik hepatit yapan etkenler hepatit B virus (HBV) ve hepatit C virus (HCV) larıdır. Akut hepatit tablosundan kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler kansere (HCC) kadar değişen hastalık tablosuna neden olurlar (1). HBV ve HCV enfeksiyonuna bağlı akut ve kronik hepatitler, hatta erken evrede karaciğer sirozu klinikte silik semptomlarla seyretmekte ve çoğu kez fark edilememektedir. (2).

Kronik inflamasyon ve takibinde gelişen fibrozis KC'de ciddi bozukluklara neden olur. KC fibrozisinin en ileri aşaması sirozdur ve sirozun da pek çok komplikasyonunun nedeni KC'de gelişen fibrozistir. Portal hipertansiyon, asit, KC atrofisi, splenomegali, varis gelişimi, gastrointestinal sistem (GIS) kanaması gibi komplikasyonlar fibrosis sonucu portal dolaşımın bozulması ve KC dokusunda gelişen kontraksiyonların sonucudur (1).

Günümüzde kronik hepatitli hastalarda inflamasyon ve fibrozisin derecesi karaciğer biyopsisi ile belirlenmektedir. Biyopsinin antiviral tedaviye başlamadan önce rutin olarak yapılması önerilmektedir. Tedavi öncesi yapılmasındaki temel hedef tedaviden fayda görmesi beklenen grubu (orta derecede inflamasyon ve ileri derecede fibrozisli) belirlemektir. Aynı zamanda diğer karaciğer hastalıklarının ekarte edilmesini de sağlamaktadır. Güvenilir bir invaziv yöntem olmakla birlikte olguların yaklaşık %30'unda biyopsi sonrası ağrı, %0.3'ünde ciddi komplikasyonlar ve %0.03'ünde ölüm görülebilmektedir (3).

Histolojik değerlendirmedeki zorluklar nedeniyle kronik hepatitte karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi için invaziv olmayan biyokimyasal belirleyicilerin histolojik hasarı tespit etme ve fibrozisin ilerlemesinin takibinde yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Son yıllarda bu konu üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır (4).

Hepatik fibrozis; ekstrasellüler matriks (ECM) içeriğinin miktarı, matriks materyallerini üreten hücrelerin aktivasyonu, sitokin salınımı ve dokunun yeniden yapılanmasındaki değişiklikleri içeren kompleks ve dinamik bir süreçtir. Karaciğer fibrozisinde ECM içeriğindeki artışın ortaya konmasıyla ECM ile bağlantılı maddelerin karaciğer fibrozisinin potansiyel belirleyicisi olarak kullanımı gündeme gelmiştir. Bunlar arasında en çok üzerinde durulanlar; Hyaluronik asit (HA), Tip 3 kollajen ve prokollajen III amino-terminal propeptittir. Bunun gibi fibrozis belirteçlerinin karaciğer fibrozisinin erken tespiti, progresyonu ve yayılımının göstergesi olabileceği düşünülmektedir (5,6).

Kronik hepatitli hastalarda serum HA düzeyindeki artış aktive stellat hücreler tarafından HA üretiminin uyarılması veya endotel hücreleri tarafından HA alımı ve yıkımındaki azalmayı veya her ikisini birden yansıtabilir (7). Normal karaciğerde konsantrasyonu düşük, fibrotik karaciğerde yüksektir (8). Kronik hepatitte serum HA düzeylerinin karaciger fibrozisinin ağırlığı ile korele olduğu gösterilmiş ve serum HA'nın karaciğer fibrozisinin yayılımını gösteren invaziv olmayan bir indeks olabileceği sonucuna varılmıştır (9).

Bu çalısmamızda kronik hepatitli hastalarda karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde invaziv olmayan biyokimyasal belirleyicilerden HA'in yerini araştırmayı amaçladık. Bunun yanı sıra hastaların yaş, cinsiyet, AST, ALT, GGT, ALP, T.Bil, D.Bil, Trombosit sayısı, HBV-DNA, HCV-RNA düzeylerini karaciğer fibrozisinin derecesi ile karşılaştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Viral Hepatitler

Çeşitli nedenlerle KC'de oluşan inflamasyona hepatit denir. Akut veya kronik olabilir. Hepatitlerin viral, otoimmün, metabolik, konjenital, toksik, ilaca bağlı pek çok nedeni vardır. Bu etiyolojilerin en önemlilerinden birisi de viral hepatitlerdir. Halen klinik önemi olan 5 viral hepatit etkeni bilinmektedir. Bunlar A,B,C,D,E hepatitleridir. Kronik viral hepatit tablosuna neden olan etkenler B,C,ve D hepatitleridir (10).

Bir viral hepatit tablosunun 6 aydan daha uzun sürmesi kronik hepatit olarak değerlendirilir. Kronik hepatitler patolojik olarak hafif periportal lenfositik inflamasyondan pieace meal nekroz ve KC mimarisinin bozulması demek olan siroza kadar bir tabloyu ifade eder. Hastalar tamamen asemptomatik olabileceği gibi hafif laboratuar anormallikler ile de görülebilirler. Bunun yanı sıra ileri evre KC yetmezliği ve portal hipertansiyon gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Kronik viral hepatitlerde KC dokusunda kronik inflamasyon vardır. Bunun sonucu olarak fibrozis gelişir ve daha ileri aşama ise sirozdur. Siroz ile kronik hepatit arasındaki en önemli fark sirozda ileri derecede fibroz doku artışı olması ve buna bağlı olarak KC mimarisi ve fonksiyonlarının bozulmaya başlamasıdır (11).

KC'de kronik enfeksiyona ve onunla ilişkili komplikasyonlara neden olabilen en yaygın iki virus HBV ve HCV viruslarıdır (12).

2.2. Kronik Hepatit B

HBV'u hepadnaviridae familyasına ait olup genel olarak insanları az sayıda da hayvanı (ağaçkakan, ördek, tarla sincabı) enfekte eder. HBV'u 3,2 kb'lık bir genoma sahip, 42 nm boyutlarda elektron mikroskopunda rahatlıkla görülebilen bir virustur.

Zarflı bir DNA virüsu olup 4 major proteini kodlar. Bu proteinler S, P, C ve X proteinleridir. S proteini veya HBsAg major zarf proteinidir. L ve M proteinleride zarfta yer alan proteinlerdir. HBcAg veya Core proteini viral genom çevresinde yer alır. HBx yani X proteininin fonksiyonu tam olarak aydınlatılmamıştır. Ancak viral replikasyon için gerekli olduğu düşünülmektedir. HBV-DNA'nın transkripsiyonunu etkileyen transkripsiyonel aktivatör olarak davranır. P proteini polimeraz proteinidir ve ilaçlara karşı gelişen dirençten sorumludur (13). HBV nin A dan H'a kadar 8 genotipi vardır. A ve C genotipleri en sık görülür. Genotipler hastalığın progresyonunu ve tedaviye yanıtı belirlemede oldukça önemlidir. Ülkemizde ise en sık bulunan genotip D'dir. HBV enfeksiyonunun seyri konağın genetik faktörlerine bağlıdır (14,15).

Günümüzde dünyada 2 milyar kişinin HBV infeksiyonuna maruz kaldığı ve yaklaşık 400 milyon HBV taşıyıcısının bulunduğu tahmin edilmektedir (16). Erişkinlerdeki HBV'ye bağlı akut hepatitin yaklaşık %5'inin kronikleştiği ve bunların önemli bir bölümünün siroza dönüştüğü, sirozlu olgularda da HCC gelişme riskinin oldukça yüksek olduğu bilinmektedir. Yine dünyamızda her yıl bir milyondan fazla insan HBV ile ilgili kronik karaciğer hastalıklarından ölmektedir. Türkiye, HBV infeksiyonu açısından orta endemisite bölgesinde olup [Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliği ortalama %5.1-7.4] taşıyıcı sayısı 4 milyon civarındadır (17,18). Kronik hepatitlerin etiyolojisinde HBV, yurdumuzda %56.4 oranında bildirilmistir (19). Ayrıca karaciğer sirozunun ve HCC' nin etiyolojisinde HBV'nin oranı sırasıyla %45.9 ve %42 olarak bulunmuştur (19). Bu yüksek oranlar HBV'nin ne derece önemli bir patojen olduğunu ortaya koymakta ve dolayısıyla etkili tedavilerin de gerekliliğini teyit etmektedir. HBV'ye bağlı klinik tablolar asemptomatik akut viral hepatitten fulminan hepatite, inaktif taşıyıcılıktan karaciğer sirozuna kadar değişkenlik gösterebilmektedir.

Bu farklı klinik tablolar, virüse ve konakçıya ait birçok faktörden etkilenir. Hastalık çocuklarda ve gençlerde yetişkinlere göre daha hafif ve asemptomatik olarak seyretmektedir. Akut HBV infeksiyonunun 4 yaşın altındaki çocuklarda %90, 30 yaşın üzerindeki yetişkinlerde ise 2/3 oranında asemptomatik olarak geçirildiği bildirilmektedir.

Yenidoğan döneminde alınan infeksiyon %90 oranında kronikleşirken erişkin çağda bu oran %5' in altındadır (20).

HBV'de en önemli kaynak insandır. Enfeksiyon kaynağı, akut hepatit B'li insanlar, kronik taşıyıcılar ve bunlardan elde edilen kan ve kan ürünleridir. Hepatit B virüsünün dört ana bulaşma paterni vardır; Enfekte kan ya da vücut salgıları ile parenteral temas (perkutan), cinsel temas, enfekte olan anneden yenidoğana bulaşma (perinatal-vertikal), enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal bulaşma). HBV'nin en yoğun olduğu vücut sıvıları potansiyel olarak daha enfeksiyözdür (21).

Kronik hepatit B (KHB) tanım olarak 6 aydan daha uzun süreli HBV enfeksiyonunun karaciğerde kronik nekroinflamatuar hastalığa yol açmasıdır (22).

KHB, HBV serolojisine göre 2 grupta incelenir:

HBeAg (+) KHB; HBeAg (+), anti-HBe (-).

HBeAg (-) KHB; HBeAg (-), anti-HBe (+).

Erişkinlerde HBV ile temastan 1-12 hafta sonra veya semptomların başlangıcından 2-8 hafta önce inkübasyon periyodu boyunca HBsAg serumda saptanır ve 3 ay sonra kaybolur.

HBsAg'nin 3 aydan uzun süre pozitif kalması enfeksiyonun kronikleşeceğine işaret eder. Yetişkinlerin %95'inde HBsAg kaybolur, %5'inde ise inaktif HBsAg taşıyıcılığı gelisir.

HBeAg (+) KHB'de; HBeAg (+)'liği, HBV-DNA pozitifliği (kantitatif Polimerase chain reaction (PCR) ile 10^5 kopya/ml), ALT yüksekliği (son 6 ayda 1 kez 2 kat ya da 2 kez 1.5 kat yükseklik) ve karaciğer biyopsisinde belirgin nekroinflamatuar aktivite (HAİ > 4) olmalıdır (19).

HBeAg (-) KHB'de ise; HBeAg (-)'liği, HBV-DNA pozitifliği (kantitatif PCR ile 10^5 kopya/ml, bazen $3X10^4$ kopya/ml), ALT yüksekliği (son 6 ayda 1 kez 2 kat ya da 2 kez 1.5 kat yükseklik) ve karaciğer biyopsisinde belirgin nekroinflamatuar aktivite (HAİ > 4) olmalıdır (22).

HBeAg serokonversiyonu sonrasında bazı hastalar inaktif taşıyıcı faza girerlerken bazılarında mutant HBV suşları ile replikatif fazda enfeksiyon sürer. Bu mutantlardan en iyi bilineni HBV genomunun prekor veya promoter bölgesinde HBeAg sentezinden sorumlu olan kısımda meydana gelen mutasyona bağlı oluşan HBeAg sekrete edemeyen (HBeAg negatif) ancak HBV-DNA pozitif olan suştur.

HBeAg negatif KHB 3 farklı biçimde seyreder (23).

a) Zaman zaman alevlenmeler ve ALT normalleşmeleri,

b) Zaman zaman alevlenmeler ancak ALT her zaman yüksek,

c) Sürekli yüksek ALT.

HBsAg pozitif kişilere inaktif HBsAg taşıyıcısı terimi kullanılmaktadır. HBeAg kaybolduğu zaman HBV replikasyonu sona erer ve kronik HBsAg taşıyıcıları enfeksiyonun nonreplikatif dönemine geçerler. HBeAg serokonversiyonunun yıllık %2.7-25 oranlarında gerçeklestiği bildirilmektedir (23).

Taşıyıcılarda Anti-HBc Ig G pozitiftir. HBeAg'nin pozitif, anti-HBe'nin negatif olması viral replikasyonun olduğunu; HBeAg'nin negatif anti-HBe'nin pozitif olması replikasyonun sona erdiğini gösterir. Ancak biraz önce belirtildiği gibi anti-HBe'nin pozitif olmasına rağmen HBV-DNA'nın belirli bir eşik seviyenin üzerinde pozitif olması mutant bir HBV enfeksiyonunu gösterir.

Kronik HBV enfeksiyonunun ilerlemesiyle gelişen siroz ve siroz komplikasyonları önemlidir. HBV enfeksiyonunun siroza gidişi genellikle yavaş ve sinsi olmaktadır. Avrupa ve Asya'dan bildirilen çalışmalarda siroz gelişme riski %2-5.4/yıl, 5 yılda ise %8-20 oranında bildirilmiştir (24).

HBV enfeksiyonunun çoğu karaciğer komplikasyonları ile sonuçlanmaz. Ancak dünyada yılda 1 milyon kişinin HBV ile ilgili siroz ve komplikasyonları ile öldüğü bilinmektedir (25). Kronik hepatitli olgularda siroz, portal hipertansiyon, varis kanaması, asit, hepatorenal sendrom ve hepatosellüler kanser gibi komplikasyonlar görülebilir. Şiddetli hepatiti olan olguların %50'sinde dört yıl içinde, orta şiddette kronik aktif hepatiti olan olguların %30'unda altı yıl içinde siroz gelişebilir. Hepatosellüler kanser riski kronik hepatiti olan olgularda %0,2/yıl'dır. Hepatosellüler kanser olgularının %75'inde etiyolojide HBV rol oynamaktadır (26). Uzak Doğu'da HBsAg taşıyıcılarında, olmayana göre hepatosellüler karsinom gelişme riskinin 300 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (27).

KHB tedavisinde hedefler HBV replikasyonunu durdurmak ya da belirgin oranda azaltmak, siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinoma (HSK) gelişimini önlemektir. Bu noktada HBV-DNA'nın azalması ya da negatifleşmesi birincil hedef olarak görülmektedir. Bunun yanında ALT değerinin normale dönmesi, histolojik iyileşme de diğer hedefler arasındadır. HBeAg pozitif hastalarda ise HBeAg'nin

negatifleşmesi ve anti-HBe serokonversiyonu diğer hedefler olarak bulunmaktadır. Özellikle interferon dışı antiviral tedavilerin sonlandırılma kararında HBeAg'nin negatifleşmesi önemli bir noktadır. KHB tedavisinde HBsAg kaybı son derece nadir olup, tedavi hedefleri arasında bulunmamaktadır (28,29).

KHB enfeksiyonu tedavisinde;

HBeAg pozitif Hastalar; ALT seviyesi normalin iki katını aşan hastalar spontan HBe Ag serokonversiyonu yönünden altı ay izlenir ve altı ay sonunda ALT hala yüksek, ≥ HBV-DNA 20.000 IU/ml (10^5 kopya/mL), karaciğer biyopsisinde nekroinflamatuvar aktivitesi ≥ 4 ve/veya fibroz ≥ 2 (Ishak) ise tedavi düşünülür (30,31). ALT seviyesi normal ile iki kat arasında olan hastalar 35-40 yaş üzerinde ise biyopsi yapılmalı ve nekroinflamatuvar aktivitesi ≥ 4 ve/veya fibroz ≥ 2 olanlar tedavi edilmelidir (30,32,33). ALT seviyesi normal olan olgularda 3-6 ayda bir ALT kontrolü, 6-12 ayda bir HBeAg kontrolü yapılır (30).

HBeAg negatif Hastalar; HBeAg negatif, HBV DNA seviyesi ≥ 2.000 IU/ml (10^4 kopya/ml), biyopside kronik hepatit bulunan (HAI ≥ 4 ve/veya fibroz ≥ 2) ALT normal ya da yüksek hastalar tedavi edilmelidir (30,32,34).

KHB tedavisinde, standart interferon alfa-2a ve 2b, pegile interferon alfa-2a ve 2b, lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir ve telbivudin ülkemizde mevcut olan ve kullanım onayı almış ilaçlardır . Pegile interferon alfa, entekavir ve tenofovir HBeAg pozitif ve HBeAg negatif olgularda ilk seçenek ilaçlardır (35,36). ALT düzeyi > 3x ve HBV DNA < 10^7 IU/ml ise pegile interferon ve nükleoz(t)id tedavisine yanıt oranı yüksektir. ALT < 2x ve HBV DNA > $2x10^7$ IU/ml ise pegile interferon tedavisine yanıt oranı düşüktür (37).

2.3. Kronik Hepatit C

HCV flaviviridae familyasına ait, zarflı tek zincirli RNA virüsudur. Yaklaşık 3000 aminoasitlik poliproteini kodlayan 9,6 kb'lık uzunluğa sahip bir virustur. Bu poliproteinler konak sinyal peptidazları ve virusta bulunan proteinazlarca parçalanarak yapısal (cor, E1 ve E2) ve yapısal olmayan (NS2 ve NS3 ten NS5A/B ye kadar) viral proteinler ortaya çıkar (38). E1 ve E2 proteinleri zarf proteinleridir, hücre yüzeyine viral bağlanmayı ve girişi sağlar (39,40). HCV'nin 6 farklı genotipi 52 suptipi tarif edilmiştir. RNA bağımlı RNA polimerazın (NS5B) düzeltme fonksiyonu olmadığından yüksek mutasyon hızına sahiptir ve aynı kişide genetik olarak heterojen quasispieslar mevcuttur (40,41). Farklı genotipler birbirinden en az %30, bir genotip içerisindeki farklı suptipler ise birbirinden en az %20 genetik farklılığa sahiptir. Bu genetik heterojenite farklı HCV genotipleri ile ortaya çıkarılan apopitotik yolakların kıyaslanmasını güçleştirir. Genel olarak apopitozis viral klerenste santral role sahiptir. HCV ile infekte KC'de artmış hepatosit apopitozisine karşın viral persistans görülür (42). Ülkemizde en sık görülen genotip 1b'dir ve tedaviye yanıt genotip 2 ve 3'e göre daha kötüdür.

Virus sadece insan ve şempanzelerde enfeksiyona neden olmaktadır. HCV'u hepatosit dışında periferik kanda mononükleer hücrelerde de bulunabilir ve bu hücrelerde de replike olabilir (43). HCV genotipleri biyolojik davranışları bakımından farklılık göstermektedir. Bu nedenle antiviral tedaviye yanıt oranları ve kronikleşme riskleri farklı olmaktadır (44).

HCV enfeksiyonu etken virusun 1989'da keşfinden beri tüm dünyada yaygın ve önemli bir sağlık sorunu olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre HCV enfeksiyonunun prevalansı %2'dir ve 170 milyon insanı etkilemektedir (45). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde anti-HCV testi pozitif 3.9 milyon olgunun (genel

toplumun %1.8'i) 2.7 milyonunun kronik infekte olduğu ve yılda yaklaşık 35.000 yeni infekte olgunun saptandığı bildirilmektedir. Sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda, 40-59 yaş arasında ve erkek cinsiyette prevalans daha yüksektir. ABD'de 2015 yılına kadar HCV enfeksiyonlu olguların dört kat ve 2020'li yıllara kadar HCV'nin neden olduğu karaciğer hastalığına bağlı ölümlerin ise üç kat artması beklenmektedir (46). HCV enfeksiyonunun dünyadaki dağılımı farklıdır. Afrika ve Asya ülkelerinde prevalans yüksek, Kuzey Amerika'nın endüstrileşmiş ülkeleri, Kuzey ve Batı Avrupa ile Avusturalya'da ise prevalans daha düşüktür. Avrupa'da genel prevalans ülkeler arasında değişmekle birlikte %1'dir. Almanya'da prevalans %0.6, Fransa'da %1.1, Japonya'da %1.5-2.3 ve italya'da %2.2 gibi düşük bulunmuştur. Çin'de prevalans %3.2, en yüksek prevalansa sahip olan Mısır'da %22-28'dir (47). Ülkemizde yapılan çalışmalarda anti-HCV pozitifliği oranı %1-2.4'tür (48).

HCV önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.İnsanlarda akut hepatit, kronik hepatit, siroz ve karaciğer kanserine yol açabilen bir virüstür.

Hepatit C enfeksiyonu yavaş seyirli bir hastalıktır. Hastalığın doğal seyrini belirlemede bazı engeller söz konusudur. Bunlar:

- Akut hepatit C'nin genellikle asemptomatik olması, hastaların çoğunda tanınamaması, bu nedenle hastalığın başlangıcının net olarak belirlenememesi,
- HCV ve onun serolojik belirleyicilerinin keşfinin 20 yıl içinde olması nedeniyle, çalışmaların çoğunun süre açısından yeterli uzunlukta olmaması,
- Hastaların çoğunda tanı ve endikasyon konduğunda hemen tedaviye başlanması (49).

Akut hepatit C geçirenlerin ortalama %25'inde iyileşme olup olay kronikleşmezken, %25'inde de karaciğerdeki harabiyet hafif düzeyde kalmakta ve ciddi

bir ilerleme göstermemektedir. Hastaların yarısında ise ilerleyici bir seyir görülmektedir. Bu hastalarda serum ALT düzeyi ya sürekli yüksek kalmakta ya da zaman zaman yükselip zaman zaman da normal sınırlar içerisine inmektedir (fluktuasyon). Bazı hastalarda ise serum ALT düzeyi kalıcı olarak normal sınırlar içerisinde olmasına rağmen histolojik olarak progresyon görülmektedir (50).

Hepatit C'de, enfeksiyona maruz kalınmasından kronik hepatit gelişmesine kadar geçen ortalama süre 10 yıl, siroz gelişmesine kadar 20 yıl, hepatoselüler karsinom gelişmesine kadar da 30 yıl olmasına karşın, ilk kez hepatoselüler karsinom ile prezente olan ve hatta onun bile tesadüfen ortaya çıktığı hastalar vardır. Hepatit C'nin siroza ilerlemesi halinde, yılda %1-3 hepatoselüler karsinom gelişme riski ortaya çıkmaktadır (51).

Hastalığın derecesi ve hızını her birey için tahmin etmek güçtür. Cinsiyet, viral yük, karaciğerin demir içeriği, enfeksiyonun geçiş şekli ve süresi, alkol kullanımı gibi faktörler hastalığın doğal seyrini etkilemektedir (52). Erkek cinsiyet, artmış viral yük, genotip 1b, karaciğerin demir içeriğinin yüksek olması, ciddi hastalıkla daha fazla oranda birliktelik göstermektedir (49). Kan transfüzyonu yoluyla HCV bulaşanlarda siroz, madde bağımlılarına göre daha sık görülmektedir (52). Enfeksiyon erken yaşlarda alındığında, siroza gidiş ihtimali, ileri yaşlardakine (>45 yaş) kıyasla çok daha düşüktür. Birlikte alkol alımı veya karaciğer yağlanması da siroza gidişe yol açan faktörlerdir (51).

Kompanse dönemdeki siroz, daha sonra dekompanse olur ve ilerleyen dönemlerde hepatoselüler karsinom gelişebilir. Uygun zamanda karaciğer transplantasyonu gerçekleştirilemeyen vakalar, hastalığa bağlı olarak kaybedilir (49).

Akut hepatit C'nin tanısı güçtür. Çünkü çoğunlukla subkliniktir (48,49,50). Akut hepatit C'nin ikterik olanları %25'in altındadır (50). Erken dönemde anti-HCV saptanamadığı için, akut hepatitten kuşkulanılan hastada HCV-RNA bakılmazsa hapatit C tanısı konulamaz (48,50). Akut hepatit C'nin inkübasyon peryodu yaklaşık 6-8 haftadır (sınırlar 2-26 hafta) (53,50). Kan ve kan ürünleri ile bulaşma olursa inkübasyon peryodu daha kısa olabilir (2-4 hafta) (50). HCV-RNA enfeksiyondan 1-2 hafta sonra pozitifleşir .7-8 haftada serum ALT düzeylerinde orta derece ile 15 kata kadar değişen oranlarda artış olur (54). Genellikle 600'ü aşmaz (50). Klinik tanı nadiren konur ve bu, viral markerlara bağlıdır. İkterik hepatit nadirdir (53). Eğer ikter varsa genellikle 4 haftadan uzun sürmez (50).

Akut hepatit C, genellikle asemptomatik olmasına rağmen, bazı hastalarda halsizlik, yorgunluk, dispepsi, sağ hipokondriumda ağrı gibi nonspesifik semptomlar olabilir (48,49).

Kronik hepatit C (KHC) akut enfeksiyonun başlangıcından sonra en az 6 ay kanda HCV-RNA pozitifliğinin devam etmesi olarak tanımlanır. Olguların çok az bölümünde halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık gibi yakınmalar vardır. Genellikle siroz, karaciğer yetmezliği veya karaciğer kanseri ortaya çıkana kadar asemptomatik bir seyir söz konusudur. Bazı hastalarda ekstrahepatik bulgular saptanabilir. HCV-RNA düzeyi sabit seyrederken serum ALT düzeyleri semptomlardan bağımsız olarak dalgalanmalar gösterir, ancak ALT düzeyinin normal olması karaciğer hasarının olmadığını göstermez (54,55,56,57).

KHC'li hastanın fizik muayenesinde genellikle anormal bir bulguya rastlanmamakla birlikte bazı hastalarda hepatomegali saptanabilir (48). Yani hastaların çoğunda, fizik muayene bulguları eğer varsa, hastalığın ileri devrelerine kadar

hepatomegali (bazen de splenomegali) ile sınırlıdır. Bazen bu bile yoktur. Hafif bir splenomegaliye portal hipertansiyon gelişmeden de rastlanabilir (KHC'lilerin bazılarında siroz gelişmeden trombositopeniye rastlanması bununla ilişkili olabilir) (50). Siroz ve portal hipertansiyon geliştiğinde splenomegali ve daha sonra da asit saptanabilir. Palmar eritem, spider angioma, jinekomasti, kas atrofisi gibi bulgular, ancak terminal devredeki hepatit C sirozunun bulgularıdır. Görüntüleme yöntemlerinde ileri devrelere kadar çoğu kez hiçbir anormallik bulunmamaktadır (48,50). Hatta siroz evresine gelindiğinde bile görüntüleme yöntemlerinde bariz anormallik saptanamayabilir (48).

Hepatit C virüs enfeksiyonu insidansını düşürmek ve epidemik yayılımı kontrol altına almadaki en önemli strateji hepatit C virüsü ile ilişkili risk faktörlerinin ve enfekte kişilerin tanımlanmasıdır (58).

Bulaşında;

1. Kan ve ürünlerine maruziyet: Direk olarak deri ve mukozaya enfekte kan ve ürünlerinin teması ile HCV geçişi rapor edilmiştir ve en sık geçiş kan transfüzyonu iledir (59).

2. Cinsel yolla geçiş: Seksüel yönden aktif olanlarda hepatit C virüs infeksiyonu bulaşabileceği tartışma konusudur. Hepatit C virüsünün cinsel yolla geçişi hakkında yeterli kanıt vardır, ancak virüsun bu yolla geçerek enfeksiyon yapma etkinliği düşüktür (60).

3. Perinatal yolla geçiş: Sağlıklı bebeklerde hepatit C virüs enfeksiyonu prevelansı bilinmemektedir, ancak erişkinlerden daha düşüktür. Çok sayıda araştırıcı HIV pozitif annelerden vertikal yolla bebeğe hepatit C virüsünün geçişinin yüksek olduğunu rapor etmiştir (61).

4. Mesleki maruziyet: Hepatit C virüsü cinsel ve vertikal yolla bulaştığı gibi mesleki maruziyet yolu ile bulaşabilir, ancak nadirdir (51).Virüs enfeksiyonunun geçişinde birçok risk faktörleri vardır. Bunlar, dövme, akapunktur, kulağa piersin yaptırmak, hapishaneler ve askerlik gibi toplu yaşanan ortamlar ve yabancı ülkeleri ziyaret etmek olarak sayılabilir (62).

HCV enfeksiyonunun laboratuvar tanısında HCV polipeptitlerine karşı gelişen antikorların saptanması esastır. Bu amaçla ikinci ve üçüncü kuşak ELISA testleri kullanılmaktadır. Anti-HCV testi virus alındıktan sonra 4-10 hafta süresince ve immün sistemi baskılanmış olanlarda negatif bulunabilir. HCV enfeksiyonunun erken döneminde olguların %30-50'sinde antikor saptanamayabilir (51). Tarama testleri ile anti-HCV pozitif bulunan hastalarda vireminin gösterilmesi amacıyla HCV-RNA'nın serumda gösterilmesi esastır

(63). Viral RNA saptanmasında PCR kullanılır, PCR yöntemiyle yakın zamanda infekte olan ve antikor negatif olan immünsüprese hastalarda önemlidir. İlave olarak, PCR yöntemi kuşkulu antikor profili olan hastaların durumunu belirlenmesinde kullanılır. Klinik pratikte, anti-HCV pozitif hastaların viremi durumunun saptanmasında ve anti-viral tedavi verilecek hastaların seçiminde ve tedaviye yanıtın takibinde kullanılır. PCR ile serumda HCV RNA'nın negatif olduğunun gösterilmesi önemlidir, ancak hastaların hemen hemen hepsinde karaciğerde HCV RNA pozitiftir (64).

KHC enfeksiyonu tedavisinde primer amaç HCV'nin eradikasyonudur. Daha önceleri tedaviye yanıtı takipte transaminaz düzeylerinin normale inmesi kullanılmaktayken şimdi HCV-RNA'nın serumdan kaybolması temel alınmaktadır. Yine de relapslar olabilmekte ve karaciğer dokusundan HCV-RNA kaybolması yok denecek kadar az olmaktadır (65). Bundan dolayı kronik hepatitten siroza ilerlemeyi

geciktirmek, karaciğerdeki inflamasyonu, karaciğer kanseri gelişme riskini, karaciğer transplantasyonu gereksinimini, ekstrahepatik belirtileri azaltmak ve bulaşı engellemek gibi sekonder tedavi hedefleri ortaya konmuştur (66).

Anti-HCV ve HCV-RNA pozitif, serum ALT düzeyleri yüksek ve biyopside kronik hepatit bulgusu olan hastalar kontrendikasyon yoksa tedavi edilmelidirler (67). Ciddi kronik C hepatiti olan hastaların, yani biyopside orta-ağır nekroinflamatuar aktivite ile evre 2-3 fibrozisi olan kişilerin progresif bir seyirle siroza ilerleme riski yüksektir ve tedavi edilmeleri gerekir. Diğer taraftan, biyopside minimal-hafif nekroinflamatuar aktivite ve evre 0-1 arası fibrozis saptanan kişilerle, siroz gelişmiş hastalarda tedavi kararının hastaya göre verilmesi görüşü benimsenmiştir (68). Karaciğer biyopsisinde siroz bulgusu olan hastalara, eğer hepatik ensefalopati, varis kanaması, sarılık, asit gibi dekompansasyon bulguları yoksa tedavi uygulanabilir (67).

HCV tedavisinde kullanılan ilaçlar; IFN'ler ve ribavirindir (66).

INF- α nın haftada üç kez kullanılan ve bir kez kullanılan formları (pegilated interferon) vardır. İnterferon haftada üç kez 3 milyon ünite subkutan yolla, ribavirin ise 75 kg'ın üzerindekilere 1.200 mg/gün, altındakilere 1.000 mg/ gün verilir, ribavirin, sabah ve akşam olmak üzere bölünmüş iki dozda verilirken, interferon yatmadan önce verilir (69).

Ribavirin nüksü azaltmaktadır (70). Tedavi süresi genotip 1 için 48 hafta, 1-dışı genotipler için 24 haftadır. On iki haftalık tedavi sonunda serum HCV-RNA düzeyi, başlangıçın %1'(2 log) veya altına düşmeyenlerde tedaviye kalıcı yanıt alınması ihtimali düşüktür. Altı ay sonunda hala HCV RNA, PCR ile pozitifse yanıt alınması hemen hemen imkânsızdır (71).

Kombinasyon tedavisinde, virolojik yanıt tedavinin 24'üncü haftası değerlendirilir, bu süre sonunda HCV RNA, PCR yöntemiyle pozitif ise tedaviye yanıt olmadığını düşündürür ve tüm genotiplerde tedavi sonlandırılır. Genotip 2 ve 3 ile infekte hastalarda bu süre sonunda HCV RNA, PCR metoduyla negatifleşmişse tedavi yeterlidir, tedavi sonlandırılır, diğer genotiplerde ise HCV RNA, PCR yöntemiyle negatifleşmişse tedavi 24 hafta daha uzatılır (69).

2.4. Karaciğer Fibrozisi

Fibrozis, parankimal organlarda bağ dokusunun aşırı birikimini tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Karaciğerin fibrozisi ise, karaciğer de hasar oluşturan tekrarlayıcı veya kronik uyarılara sekonder gelişen, bağdokusunun progresif birikimiyle sonuçlanan yara iyileşmesi benzeri karmaşık ve dinamik bir süreçtir (72,73).

Karaciğer hasarına yol açan bütün etkenler karaciğerde enflamasyon ve nekrozla birlikte fibrozise yol açarlar. Akut olaylarda geri dönüşümlü olan fibrozis, kronik zedelenme sürecinde rejenerasyon nodülleri ve fibröz bantların oluşumu ile portal hipertansiyon ve karaciğer fonksiyon bozukluğunun komplikasyonları ile seyreden siroza kadar ilerler. Karaciğer fibrozisine yol açan etkenler arasında; viral hepatitler (B, C, D), metabolik nedenler (hemakromatozis, alfa-1 antitripsin eksikliği, wilson hastalığı, galaktozemi, tirozinemi, Tip IV glikojen depo hastalığı), hepatik venöz obstrüksiyon, toksin ve ilaçlar (alkol, amiodaron, metotreksat vs.), primer biliyer siroz, nonalkolik steatohepatit (NASH), otoimmun hepatit, helmintler (şistozomiazis) ve kriptojenik sirozlar sayılabilir (74,75).

Karaciğer fibrozisinde, hem ekstrasellüler matriksin kendisi hem de aktive olmuş hücrelerin salgıladığı sitokinler aracılığı ile meydana gelen bir dizi olay ekstrasellüler

matriks yapımında artış ve içeriğinde değişime yol açar. Bu değişim sonucunda kollajen birikimi gözlenir (76).

Fibrozis sürecinde birçok hücre tipi ve değişik faktörler rol oynamaktadırlar. Hepatik stellat hücreler (HSH) ve kupffer hücreleri fibroziste rol oynayan esas hücrelerdir (72).

2.4.1. Hepatik Stellat Hücre (HSH)

Subendotelyal bölgede hepatositlerin üzerinde yer alan yıldızımsı uzantıları olan mezenkimal kökenli bir hücredir. Tüm karaciğer hücrelerinin %15'ini oluştururlar (75). Disse aralığında yer alır ve normal karaciğerde vitamin A'nın esas depo yeridir. Kronik karaciğer hasarını takiben prolifere olurlar (77). Bu hücreler "A vitamini depolayan hücre, liposit, İTO hücreleri" olarak da bilinir. Fonksiyonları arasında; ekstrasellüler matriks (ESM) komponentlerinin sentezi, bunların yıkımında rol alan Matriks Metallo Proteinaz (MMP)'ların ve inhibitörlerinin sentezi ve ESM'in yapılanması, çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinlerin sentezi, sinüzoid lümenin kontraksiyon ve dilatasyonu ile kan akımı ve portal basıncın düzenlenmesi, karaciğer rejenerasyonu ve yara iyileşme cevabında fibröz matriksin oluşması bulunur (73). Stellat hücreler herhangi bir uyaran ile aktive olmadan önce (sessiz formu), sitoplazmik yağ damlacıkları, retinoid depoları içeren uzun sitoplazmik çıkıntıları ile sinüzoidleri saran, bazal membran tipi matriks sentezi yapan hücrelerdir (75,78).

Aktive olduğunda ise kontraktilite, proliferasyon, fibröz matriks üretimi, normal matriks yıkımı, diğer hücrelerin kemotaksisi gibi özellikler kazanan myofibroblastlara dönüşür. Sitoplazmik uzantılarını, vitamin A ve yağ depolayıcı özelliğini kaybederler (75).

2.4.2. Kupffer Hücresi

Vücutta yer alan en sabit makrofaj grubudur. Genelde, büyük ve daha yüksek aktiviteye sahip olanlar lobül periferinde portal sahalara yakın yerleşim gösterirken küçük olanları santral ven'e yakın lokalize olur (79).

Temel olarak A vitamini, yağ depolanması ve hücreler arası ilişkilerde rol oynar. Kupffer hücresi, uzantıları aracılığı ile, sinuzoid içerisinde bulunan tüm hücreler (pit hücreleri, endotel hücreleri) ve endotelde bulunan fenestrasyonlar yolu ile hepatosit ve yağ depolayan hücreler ile temas eden membranlara sahiptir. Kupffer hücreleri ve sinüzoid endotelial hücreler Fc reseptörlerine sahiptir ve immun komplekslerin temizlenmesinde rol oynarlar. Prostoglandinle, interlökinler (IL), tumor nekrosis factor (TNF) gibi sitokinler salgılarlar. Endotoksinlerden olan lipopolisakkaritlerin temizlenmesi, anafilotoksin olan C5a'ya etkisi ile prostaglandin ve tromboksan salgılatılması, atrial natriüretik peptidin fagositik aktivitesinin arttırılması, tümör hücrelerinin fagositozu gibi etkilere sahiptir (79,80).

2.4.3. Ekstrasellüler Matriks (ESM)

Sinüzoidleri döşeyen endotel ile hepatosit hücrelerinin arasını dolduran, portal trakt ve santral ven çevresinde bulunan jelatininimsi ağ benzeri bir destek dokusudur (81). Sinüzoidlerin çevresindeki ESM, kan akımı ve parankim arasındaki öncül bölgedir.Bu stratejik yerleşim nedeniyle matriksin yapı ve miktarındaki değişiklikler karaciğerin yapı ve fonksiyonlarını önemli ölçüde etkiler.ESM hücrelere destek olmanın yanında çeşitli medyatörlerin depolanması ve salınımı,solutlerin transportu, hücreler arası iletişimin sağlanması gibi çeşitli fonksiyonlar görür.

Ekstrasellüler matriks; kollajenler, glikokonjugatlar (glikoproteinler, proteoglikanlar) ve glikozaminoglikan (hyalüronat) gibi makromoleküllerden oluşur.

Ekstrasellüler Matriks Bileşenleri

1) Proteinler:

a - Kollajen: Tip I, III, IV, V, VI

b - Elastin

2) Glikokonjugatlar:

a- Yapısal glikoproteinler: fibronektin, laminin,undulin,nidojen

(entaktin), tenaskin, merosin

b-Proteoglikanlar: Heparan sülfat, kondroitin-4-sülfat, kondroitin- 6-sülfat, dermetan sülfat, perlekan, endoglin, syndekan, decordin, biglycan.

3) Glikozaminoglikanlar: Hyalüronat

1) Proteinler:

Kollajenler: Bağ dokunun esas bileşeni olan kollajen 5 tiptir. Tip I, II ve tip III fibriler kollajendir. En fazla kollajen, disse aralığındaki subendotelyal boşluğu dolduran ESM yapısında bulunur. Sinüzoidlerin çevresinde düşük yoğunluklu, bazal membran tipi tip IV kollajen varken, portal alan ve büyük damarların çevresinde fibriler kollajen (Tip I, III, V kollajen) bulunur. Portal alan ve fibröz septalarda görülen skar dokusunun en yaygın kollajeni tip I kollajendir. Portal mesafenin ikinci sık kollajeni ise tip III kollajendir.

Hasarı takiben kollajen tip III artmakta ancak daha sonra sirotik karaciğerdeki kollajenlerin %60-70'ini oluşturacak olan kollajen tip I, tip III'ün yerini almaktadırlar (82).

Elastin: Elastin protein yapısında olup kan damarlarının duvarlarında ve karaciğer kapsülünde bulunur. Karaciğer fibrozunda elastin düzeyi kollajen ile birlikte artar (83).

2) Glikokonjugatlar:

a- Glikoproteinler: Hücrelerin, hücreler arası matriks komponentlerine yapışmasını sağlar.

Fibronektin; Disse mesafesinde yoğun olarak bulunur. Kollajen, fibrin ve heparinin hücrelere bağlanmasını sağlayan mediatördür. Trombüs organizasyonu ve yara iyileşmesinde rol oynar (82,84,85).

Nidojen (Entaktin); Lamininin hücrelere bağlanmasını kolaylaştırırarak, lamininin polimerizasyonunu etkiler (86).

Vitronektin; Plazma ve ESM yapısında bulunan bir glikoproteindir. İşlev açısından fibronektine benzerdir (85,88).

Laminin; Hepatik stellat hücreler tarafından sentezlenen nonkollajen glikoproteindir. Bazal membranda depo edilir ve kollajen Tip IV gibi dağılım gösterir. Epitel hücrelerinin bazal laminaya bağlanmasını sağlar (18,82)

Undulin (Kollajen XIV); Portal alanlarda bulunur (82).

Tenaskin; Ekstraselüler matriks glikoproteini olup, değişik dokularda genellikle MMP ile birlikte sentezlenmektedir. Çeşitli hücrelerin migrasyonu ve proliferasyonunda, ayrıca anjiogenezde rol oynar (88).

b- Proteoglikanlar: Karbonhidrat içeriği protein içeriğinden fazla olan ve daima birsülfat grubu içeren heteropolisakkarit yapılardır. Çeşitli tipleri vardır.

Bunlar; heparan sülfat, heparin, kondroitin sülfat, keratan sülfat, dermatan sülfat, perlekan, endoglin, syndekan, decordin, biglycan'dır. Karaciğerde en çok heparan sülfat

bulunur. Hücre yüzey reseptörleri ve büyüme faktörleri, kollajenler, fibronektin ve laminin gibi makromoleküller arasındaki iletişimi sağlar (73-75,78-80,89-92,84). Fibrozis sürecinde dermatan ve kondroitin sülfatta artış gözlenirken, heparin ve heparan sülfatta azalma ortaya çıkmaktadır (81).

3) Glikozaminoglikanlar: Tekrarlayan disakkarit zincirlerinden oluşan, sülfat içermeyen proteoglikandır. Sülfatsız olan halüronik asitin diğerlerinden farkı, protein molekülüne bağlanmamasıdır. Hyalüronik asit, hepatik stellat hücreler tarafından sentez edilip, karaciğer sinüzoid hücreleri tarafından yıkılırlar (84,93). Karaciğer fibrozisinde kondroitin sülfat ve dermatan sülfat ile birlikte miktarı artar.

2.5. Karaciğer Fibrozis Patogenezi

Fibrozisin gelişimi ekstraselüler hepatik matriksin hem nitelik hemde nicelik olarak major değişikliklerini gerektirir (84).

ESM yapımı ve yıkımı sürekli devam eden dinamik bir denge halindedir. MMP adı verilen enzimler sürekli olarak matriks komponentlerini yıkar ve yerine yenileri oluşur. Dokuda bulunan matriks metalloproteinaz inhibitörleri (Tissue İnhibitör of Matriks Metalloproteinases (TIMP) ise oluşan matriksin yıkımının engellenmesini sağlarlar. Yani MMP ve TIMP dengesi normal matriksin yapım ve yıkım süresini kontrol eder. Kronik bir zedelenmede TIMP artarak MMP inhibe edilir ve fibröz matriks yıkımı engellenir. MMP'ların substratlarına göre pek çok alt grubu vardır.MMP-1 fibröz kollajen yıkımından sorumludur. Fibrözis sürecinde TIMP-1 artarak MMP-1 azalır. Fibröz matriks yıkım önlenir.MMP-2 ve MMP-9 artarak bazal membran tipi matriksi yıkar, fibrozis sırasında normal matriksin ortadan kaldırılması bir ön koşuldur (94).

Aktive olmuş olan HSH (İto, yağ depo hücreleri veya liposit) fibrotik neomatriksin ana üreticisidir (84).

ESM birikiminin esas uyaranı HSH'dir. Karaciğer hasarını takiben HSH'ler prolifere olarak myofibroblastlara dönüşerek kollajen ve kollajen olmayan ESM bileşenlerini, büyüme faktörleri ve çeşitli sitokinleri sentezlerler (76).

HSC aktivasyon süresini başlangıç evresi ve ilerleme evresi olarak ikiye bölebiliriz. Başlangıç veya preinflamatuvar evrede zedelenmiş hepatosit, endotel, Kupffer hücreleri, trombosit ve inflamatuvar hücrelerde gelen parakrin uyarılar sonucunda HSC gen ekspresyon değişiklikleri olur ve hücre çeşitli uyarılara karşı artmış reseptörlerle hassas hale gelir. Endotel hücreleri hem fibronektin Transforming Growth Factor (TGF-β), Endotelin-1 (ET-1) sentezi ile HSC aktivasyonunda rol alırlar.

İnflamasyon sürecinde karaciğer makrofajları Kupffer hücrelerinin aktivasyonunda önemli rol oynar. Kupffer hücreleri TGFβ-1 matriks sentezini artırır. HSC retinoid kaybı ile TGF-alfa ile proliferasyonu uyarırlar. Kupffer hücrelerinin ayrıca MMP- 9 sekresyonu ile latent TGFβ'yı aktive ederler ve HSC kollajen sentezini artırırlar. Kupffer hücreleri oksitatif stres sonucu oluşan reaktif oksijen metabolitlerinin (ROS) önemli bir kaynağıdır. Oluşan metabolitler HSC aktive ederler ve kollajen sentezini uyarırlar. Kupffer hücreleri proinflamatuvar sitokinlerin yanında antiinflamatuvar sitokinler de üretirler. Ayrıca ROS oluşturduğu stimülan etkiyi dengelemek üzere Kupffer hücrelerinde nitrik oksit (NO) üretimi de olur. İnflamasyon sonucunda hepatositler laminin, insülin-like growth faktör-1 (IGF-1) ve fibrojenik lipid peroksidlerini salgılarlar. Lökositler CD4 lenfositler ile (Th2 cevabı) IL4, IL5, IL6, IL13 salgılar ve humoral immüniteyi tetiklerler. Hücresel immüniteyi aktifleştiren Th1 cevabı oluşturan sitokinler (interferon-gama, tumor necrosis factor, IL2) azalır. Fibrozis

gelişiminde Th2 lenfosit cevabı daha önemli bir rol oynar. Nötrofiller oksitatif stresi gösteren ROS'in önemli bir kaynağıdır. ROS kollajen sentezini direkt olarak uyarırlar. Nötrofil etkisinin temel medyatörü süperoksiddir. Trombositler büyüme faktörleri ve sitokinlerin önemli bir kaynağıdır. Plaletelet-derived Growth Factor (PDGF), TGFβ-1, Epidermal growth factor (EGF) salgılarlar. Bu sitokinler ve oksitatif strese bağlı oluşan lipid peroksidasyon ürünleri sonuç olarak ortak bir yol ile HSC aktive ederler. Çevre hücrelerden gelen parakrin uyarı ile aktivasyon sürecinin başlangıcına giren HSC daha sonra sentezlediği büyüme faktörleri ve sitokinlerle otokrin olarak kendi kendini uyararak ilerleme sürecine girer. Aktivasyon sürecinin ilerleme döneminde HSC proliferasyon kontaktilite, fibröz matriks üretimi, normal matriks yıkımı, diğer hücrelerin kemotaksisi gibi spesifik fonksiyonlar kazanır.

Aktive olan HSC fibröz bir matriks ile zararlı etkeni sınırlamaya çalışır. Ancak olay kronik bir zedelenme sürecine girerse faydalı olan bu onarım cevabı normal karaciğer yapısını bozan, kalın fibröz bandlar ve rejenerasyon nodülleriyle seyreden siroza kadar ilerler. Etken ortadan kalkar, olay geçici bir süre devam ederse fibrozis geri dönüşümlüdür. Aktive HSC ya reversiyon ile veya apoptozis ile kaybolur. Aktive HSC hücre kültürü ortamında bazal membran tipi bir ortama konduğunda sakin HSC dönüştüğü gözlenmiştir. Hepatik fibrozisin iyileşme sürecinde HSC hücre yüzeyinde bulunan ölüm reseptörleri, Fas, Fas-ligand, nevre growth factor reseptör (NGFR) uyarılması sonucu apoptozis indüklenir. Apoptozisi inhibe eden IGF-1, TNF-alfa gibi faktörlerde HSC yaşamını devam etmesini düzenlerler. MMP-2 aktivitesi de apoptozisi stimüle eder. TIMP-1'in MMP -2 'yi inhibe etmesi sonucu apoptoziste durur. TIMP-1'in anti-apoptotik aktivitesi kısmende çevre matriks ile HSC etkileşiminden de

kaynaklanabilir. Fibröz matriks HSC için yaşamsal sinyaller gönderirken, apoptozisi önler. HSC apoptozisinin indüklenmesi fibrozisin tedavisinde bir hedef olabilir.

Karaciğer fibrozisinin tedavisinde patogenetik mekanizmaları göz önünde bulunduran yeni yaklaşımlar etkili olabilir. Altta yatan zararlı faktörün tedavisi, inflamasyonun önlenmesi, HSC aktivasyonun baskılanması aktive HSC spesifik fonksiyonlarının inhibisyonu, oluşmuş fibröz matriksin degredasyonunun artırılması, karaciğer rejenerasyonun uyarılması gibi yaklaşımlar patogenetik mekanizmalardaki özel hedefleri dikkate alarak yeni ve etkili tedavi seçenekleri ortaya çıkarabilir (94).

2.6. Karaciğer Fibrozisinde Tanı Metodları

2.6.1. Karaciğer Biopsisi

Kronik karaciğer hasarı olan hastalarda tedaviyi yönlendirebilmek ve prognozu öngörmek açısından fibrozisin varlığı ve yaygınlığının en doğru şekilde tayini büyük önem taşımaktadır. Fibrozisi belirleme ve ölçmede bugün için altın standart olan uygulama, karaciğer biopsi materyalinin histolojik olarak değerlendirilmesidir (95).

Karaciğerden perkütan, transjuguler, laparaskopik ve peroperatuvar alınan doku örneğinin histopatolojik incelenmesiyle; çoğu zaman karaciğer patolojisine yol açan etyolojik faktör ve karaciğer hasarının derecesi belirlenebilmektedir. Ayrıca tekrarlanan biyopsiler ile tedaviye yanıtın değerlendirilmesi de söz konusudur. Klinikte perkütan yöntem daha fazla olmak üzere, transjugular, laparaskopik ve peroperatuvar yöntemlerle biyopsi yapılabilmektedir (96).

Karaciğer biopsisi relatif olarak güvenli bir işlemdir ve komplikasyon oranı %0.75-%13.6 arasındadır (97). Uygun örnek 1-4 cm uzunluğunda 10-50 mg ağırlığında olmalıdır ve en az 6 portal aralık içermelidir. Karaciğer biopsisi sonrası ağrı, kanama,

hemobilia, bilier peritonit, organ yaralanmaları, arterio-venöz fistül, infeksiyon ve nadiren anaflaksi, pankreatit, biopsi iğnesi kırılması gibi komplikasyonlar olabilir (98).

Kronik hepatitlerin belirlenmesi ve tariflenmesinde, öncelikle fibrozisin evresi ve nekroinflamatuvar aktivitenin, sonra da fibrozis progresyonunun tayini önemlidir. Fibrozis, kronik inflamasyonun yıkıcı, fakat değişebilen bir sonucudur. Karaciğer hücre fonksiyonları ve mikrosirkülasyonun bozulmasıyla birlikte, hepatik yapının çarpılmasına yol açan ekstrasellüler matriks bileşenlerinin birikimiyle karakterizedir. Karaciğer biopsi örneklerinde ekstrasellüler matriksi değerlendirmek için birçok morfolojik ölçüm yöntemi tarif edilmiştir. Halen en yaygın kullanılan yöntemler Knodell-Ishak skorlaması ve Metavir sistemidir (95).

Tablo 1. Knodell Skorlaması (HAİ)

I. Periportal +/- Köprüleşme Nekrozu	Skor	**II. Intralobüler Degenerasyon ve Fokal Necroz**	Skor	**III. Portal Inflamasyon**	Skor	**IV. Fibrozis**	Skor
A. Yok	0	A. Yok	0	A. Yok	0	A. Yok	0
B.Hafif piecemeal nekroz	1	B.Hafif (asidofilik cisimler, Lobül veya nodüllerin 1/3 inde balon dejenerasyonve/veya dağınık odaksal hepatosellüler nekroz odakları	1	B. Hafif (portal traktın 1/3 ünde dağınık inflamatuar hücreler)	1	B. Fibrozis Portal genişleme	1
C.Orta şiddette piecemeal nekroz (Çoğu portal traktın çevresinin %50 den daha az tutulumu)	3	C. Orta şiddette (Lobül veya nodüllerin 1/3-2/3ünün tutulumu)	3	C. Orta şiddette (Portal traktın 1/3-2/3 ünde artmış inflamatuar hücreler)	3	C.Köprüleşme fibrozisi (Portal-portal veya portal –santral bağlanma)	3
D. Belirgin piecemeal nekroz (Çoğu portal traktın çevresinin %50 den daha fazla tutulumu)	4	D.Belirgin (Nodül veya nodülün 2/3 innde tutulum)	4	D. Belirgin (Portal traktın 2/3 ünde yoğun inflamatuar hücre birikimi	4	D. Siroz	4
E. Orta derecede piecemeal nekroz ile birlikte köprüleşme nekrozu	5						
F. Belirgin piecemeal nekroz ile birlikte köprüleşme nekrozu	6						
G.Multilobuler nekroz							

Tablo 2. İshak Skorlama Sistemi (Modifiye Knodell)

Evre	Histolojik Aktivite
0	Fibrozis yok
1	Bazı portal alanlarda fibrozise ilerleme,kısa fibröz septalı veya septasız
2	Çoğu portal alanlarda fibrozise ilerleme,kısa fibröz septalıveya septasız
3	Çoğu portal alanların genellikle P-P köprüleşme ile fibrozise ilerleme
4	Çoğu portal alanların belirgin P-P köprüleşme ile fibrozise ilerleme P-P veya P-C
5	Genellikle nodüllerle birlikte belirgin köprüleşme (P-P veya P-C) (tamamlanmamış siroz)
6	Siroz

Knodell Skorlaması Sistemi'nin modifikasyonudur. (Modifiye HAİ). Fibrozis evresi 0'dan 6'ya skorlanır. İshak skoru, fibrozis subskoruna daha detaylı katkıda bulunur. Fibrozisin daha doğru değerlendirilmesini ve tedavinin fibrozis üzerindeki etkisinin daha iyi belirlenmesini sağlar.

Tablo 3. Metavir Skorlama Sistemi

HİSTOLOJİK AKTİVİTE FİBROZİS			
	Aktivitenin derecesi		**Fibrozis tipi**
A0	Yok	F0	Yok
A1	Hafif	F1	Septasız portal fibrozis
A2	Orta	F2	Seyrek septalı portal fibrozis
A3	Ciddi	F3	Çok sayıda septalı, siroz yok
		F4	Siroz

Knodell veya İshak Skorlama Sistemi'nden daha basit bir skorlama sistemidir. Klinik uygulamalarda kullanımı yaygındır. Biopsi örneklerinde inflamasyon ve nekrozun yanı sıra fibrozisin evreside değerlendirilir. Hastalık aktivitesinin derecelemesi, periportal inflamasyonun ciddiyeti veya karaciğer lobülleri arasındaki hasara göre ve fokal parankimal nekrozun derecesine göre yapılır. Aktivite A0'dan (aktivite yok) A3'e (ciddi aktivite) kadar derecelendirilir. Fibrozis F0'dan (fibrozis yok) F4'e (siroz) kadar derecelendirilir (99).

2.6.2. Noninvaziv Metodlar

Kronik karaciğer hastalığı ve fibrozisin değerlendiren noninvaziv metodlar arasında; Ultrasonografi (USG), bilgisayarlı batın tomografisi (BBT), manyetik rezonans (MR) gibi görüntüleme yöntemleri ve çeşitli biyokimyasal analizler bulunmaktadır. Bu biyokimyasal yöntemler serumda direkt veya indirekt olarak fibrozisin derecesini yansıtmaktadır.

Direkt serum göstergelerini fibrozis sürecindeki matriks ve matriks ilişkili metabolitler oluşturur. İndirekt göstergeler ise; serumda ALT, AST, protrombin zamanı, GGT gibi biyokimyasal belirteçler ile, PGA (protrombin indeks, GGT, apolipprotein), PGAA (PGA ve α2-makroglobulin), Bonacini indeksi (platelet sayısı, ALT/AST oranı, protrombin zamanı ve INR), Forns indeksi (yaş, platelet sayısı, GGT, kolesterol), APRI indeksi (AST/platelet oranı), FibroTest (α2-makroglobin, haptoglobin, GGT, apolipoprotein A1 ve bilirubin), ActiTest (FibroTest değerlerine ALT eklenir), AktiTest ve FibroTest'in bir arada kullanıldığı HCV Fibrosure, Fibrospect II (hyalüronik asit, TIMP-1 ve α2-makroglobulin) gibi panel testlerdir (100,101).

Karaciğer fibrozisinin serumda direkt tayini amacıyla çalışılmış olan gösterge ve belirteçler dört gruba ayrılabilir (95).

1- Matriks birikimiyle ilgili belirteçler

Prokollajen I peptid

Prokollajen III peptid

Tip IV kollajen

YKL-40 (Condrex)

Laminin

HA

2- Matriks yıkımıyla ilgili belirteçler

MMP-2, MMP-9

TIMP-1, TIMP-2

3- Fibrogenez ile ilgili sitokinler ve kemokinler

TGF-beta-1

TGF-alfa

PDGF

4- Diğer klinik ve biyokimyasal parametreler

Portal hipertansiyonun bir göstergesi olan trombosit düzeyi tek başına veya panel testlerde sirozun bir belirteci olarak da değerlendirilmektedir (102). Ayrıca yaş, vücut kitle indeksi, endoskopide özefagus varis büyüklüğü de fibrozis derecesi ile uyumlu bulunmuştur (103). Protrombin zamanı, GGT, albumin, albumin/globulin, total bilirubin, kolesterol, alfa fötoprotein (AFP), alkalen fosfotaz (ALP), immunoglobulinler (IgA, IgG ve total Ig), A2M ile yapılan çalışmalarda fibrozis derecesi ve nekro

enflamasyon ile korelasyon gösterilmişse de hiçbiri tek başına matriks testleri ve panel testleri kadar başarılı sonuçlar vermemiştir (102,104).

Kronik karaciğer hastalıklarının tanısı ve takibinde görüntüleme yöntemleri uzun zamandır kullanılmasına karşın, erken fibrotik değişikliklerin belirlenmesinde pek etkili bulunmamıştır. Ancak ileri evre hastalıkta belirgin anatomik değişikliklerin olması yada komplikasyonların ortaya çıkması, sirozun tanısında destekleyici bulgular olarak değerlendirilmiştir. USG, BT ve MRG, fibrozis evreleri ile korele bulunmuştur. Bununla birlikle konvansiyonel ve daha yeni yöntemlerin bu konudaki etkinliği araştırılmaya devam etmektedir (95).

2.7. Hyalunorik Asit (HA)

Karaciğer fibrozisi kompleks dinamik bir süreçtir. Bu süreç ekstrasellüler matriks komponentlerinin artışı, matriks materyallerini üreten hücrelerin aktivasyonu, sitokin salınımı ve dokuların yeniden yapılanmasını içerir. Ekstrasellüler matriks kollajenöz proteinler, nonkollajenöz proteinler ve hyalüronik asitten oluşur. Bu komponentlerin sentezi ve birikimi fibrojenenez sırasında artar .Bu maddelerin ve yıkım ürünlerinin bir bölümü sistemik dolaşıma salınır, bunun sonucunda serum konsantrasyonlarında artışa yol açar. Bu maddeler fibrotik sürecin potansiyel belirteçleri olarak kullanılmaktadır. Bunlar arasında HA'nın özel bir önemi vardır (5).

Hyalüronik asit hyaluronat yada hyaluran olarakta bilinir. Yüksek moleküler ağırlıklı bir polisakkarit olup β-(1-4) glukoronik asit ve β-(1-3) N-asetil glukozaminin tekrar tekrar dizilmesiyle oluşur (105-108).

Ekstrasellüler aralıkta yaygın olarak dağılmıştır ve karaciğer stellate hücreleri tarafından sentez edilir (109).

Dokularda üretilen HA'nın bir kısmı lenfatik sistem yoluyla kan dolasımına girerek karaciğer endotelyal hücreleri tarafından yıkılarak hızla temizlenir (7,8). Normal karacigerde konsantrasyonu düsük, fibrotik karacigerde yüksektir (9). Kronik hepatitli hastalarda serum HA düzeyindeki artış aktive stellat hücreler tarafından HA üretiminin uyarılması veya endotel hücreleri tarafından HA alımı ve yıkımındaki azalmayı veya her ikisini birden yansıtabilir. Radyoaktif hyaluronan ile yapılan bir çalışmada, karaciğer hastalığı olanlarda eliminasyon yarı ömründe ve döngüsünde artış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca kronik hepatitli hastalarda HA'nın sinuzoidal endotelyal hücreler tarafından temizlenmesinde azalma gözlenmistir (10).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Servisi'ne 2008-2009 yılları arasında kronik viral hepatit tanısıyla yatırılıp tedavi açısından karaciğer histopatolojisini değerlendirmek için karaciğer biopsisi planlanan 80 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Bu hastalar en az 6 ay klinik, biyokimyasal ve serolojik olarak izlenmiş ve kronik viral hepatit tanısı almış hastalar idi. Bunların 48'i hepatit B (37 erkek, 11 bayan), 32'si hepatit C (18 erkek, 14 bayan) hastası idi.

3.1. Örneklerin Alınması ve Değerlendirilmesi

KC biopsisi yapılmadan önce hastalar bilgilendirildi ve onayları alındı. Biopsiler Radyoloji bölümünde ve Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde USG eşliğinde perkütan yolla lokal anestezi altında 16-G ve 18-G iğnesi kullanılarak yapıldı. Alınan doku örneği %10'luk formalin içinde patoloji laboratuvarına gönderildi. Gönderilen örneklerde fibrozisin değerlendirilmesi için Masson's trichrom ve Sweet's retikülin boyasıyla boyandı. Histopatolojik değişiklikler bir patolog tarafından değerlendirildi. Biopsi örneklerindeki fibrozis ve nekroinflamatuvar aktivite Knodell's sınıflamasına göre değerlendirildi.

Hastaların fibrozis sonuçları Evre 0, 1, 2, 3,4 olarak geldi. Fibrozis sonuçlarına göre istatistiksel değerlendirme yapmak için hastalar 2 gruba ayrıldı. Evre 0,1,2 olanlar grup 1 (fibrozisi olmayan veya hafif fibrozisi olan hastalar), evre 3,4 olanlar grup 2 (ağır fibrozisi olan hastalar) olarak değerlendirildi.

KHB ve KHC tanısı ile takip edilen hastalardan takipleri esnasında istenilen kan tetkikleri için steril plastik enjektör yardımıyla 15 ml venöz kan alındı. 5cc'si AST, ALT, TB, DB, GGT, ALP düzeylerinin çalışılması için vacutainer® tüpe konularak

biyokimya laboratuarına, 3cc'si PT, PTT düzeyleri çalışılması için vacuette® tüpüne konularak hematoloji laboratuvarına, 2cc'si PLT düzeyi çalışılması için vacutainer® tüpüne konularak hematoloji laboratuarına, 5cc'si HCV-RNA, HBV-DNA değerlerine bakılması için vacutainer ® tüpüne konularak mikrobiyoloji laboratuarına gönderildi. Çıkan sonuçlarından sonra tedavi planlamak için karaciğer biopsisi kararı alınan hastalardan eş zamanlı olarak serum hyaluronik asit düzeyleri çalışıldı.

3.2. Hyaluronik Asit Ölçümü

Biopsi yapılan hastalardan hyaluronik asit düzeyi için steril plastik enjektörle 5cc venöz kan alındı. Kan 3000 devir /dk'da santrifüj edildi. Ayrılan serumlar ependorf tüplere aktarılarak çalışmanın yapılacağı zamana kadar -80°C'de bekletildi. Serum örnekleri biyokimya laboratuvarında çalışma yapılmadan 1 gün önce +4°C'de ki buzdolabına alındı. Çalışmanın yapılacağı gün serum örneklerinin oda sıcaklığında çözülmeleri beklendi. Çözülme tamamlandıktan sonra serumlardaki HA değerleri ELISA yöntemiyle ölçüldü. HA 96-microwells test kiti (Congenix,İnc) kullanıldı. Ölçüm işlemleri esnasında kit protokolüne uygun çalışıldı. Test kiti enzimle ilişkili bağlayıcı protein içeriyordu. HA için yakalayıcı molekül olarak bağlayıcı protein kullanıldı. Uygun olarak dilüe edilmiş serum plazma bağlayıcı proteini giydirilmiş küçük kuyucuklarda inkübe edildi. Serum örneklerindeki HA, HA bağlayıcı proteinle reaksiyona girince bağlanmamış serum proteinleri ortamdan yıkama ile uzaklaştırıldı. Daha sonra horseradis solüsyonu küçük kuyucuklara eklenerek HA'le komplex kurması sağlandı. Tekrar bir yıkama basamağının ardından kromojenik madde olan tetrametil benzidin ve hidrojen peroksit eklenerek renk reaksiyonu oluşturuldu. Renk yoğunluğu spektrometrede 450 nm'de ölçüldü.

3.3. İstatistiksel İşlemler

Verilerin Statistical package for social sciences (SPSS) for Windows 13,0 programı yardımıyla analizleri yapıldı. Tüm hastalar için descriptive istatistik (ortalama, maksimum, minimum, medyan standart sapma) uygulandı. Hastalar karaciğerdeki fibrozis derecelerine göre gruplara ayrıldı. Evre 0,1,2 olanlar grup 1 (fibrozisi olmayan veya hafif fibrozisi olan hastalar), evre 3,4 olanlar grup 2 (ağır fibrozisi olan hastalar) olarak değerlendirildi. İki grup arasında HA düzeyi, yaş, cinsiyet, AST, ALT, TB, DB, GGT, ALP, PLT, PT, PTT, HCV-RNA, HBV-DNA değerlerinin istatistik analizleri student- t testi ile yapıldı. KHB (grup 1 ve 2) ve KHC (grup 1 ve 2) hastaları kendi içlerinde ve birbirleriyle HA düzeyi açısından istatistiksel analizleri one-way anova testi ile yapıldı. P değerinin <0.05 olması anlamlı kabul edildi. Değerler Ort. $\pm$ SS olarak verildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 80 kişinin 32'si (%40) kronik hepatit C,48'i kronik hepatit B (%60) hastasıydı. Hastaların 55'i erkek (%68,75), 25'i bayan (%31,25) ortalama yaşları 40,18 ± 13.2 (18-65) idi.

Hastalar karaciğerdeki fibrozis derecelerine göre gruplara ayrıldı. Grup 1'e fibrozis 0,1,2 ve grup 2'ye fibrozis 3,4 olanlar alındı. Grup 1'deki hastaların 31'i erkek (%72,09), 12'si bayan (%27.90) idi. Grup 2'deki hastaların 24'ü erkek (%64.86), 13'ü bayan (%35.13) idi. Grup 1'deki hastaların ortalama yaşları 39 ± 13, Grup 2'deki hastaların yaşları ise 42 ± 13 idi. Grup 1'de 25 kronik hepatit B (%58.13), 18 kronik hepatit C (%41.86) hastası olup, Grup 2'de 23 kronik hepatit B (%62.16), 14 kronik hepatit C (%37.83) hastası vardı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 4'de özetlendi.

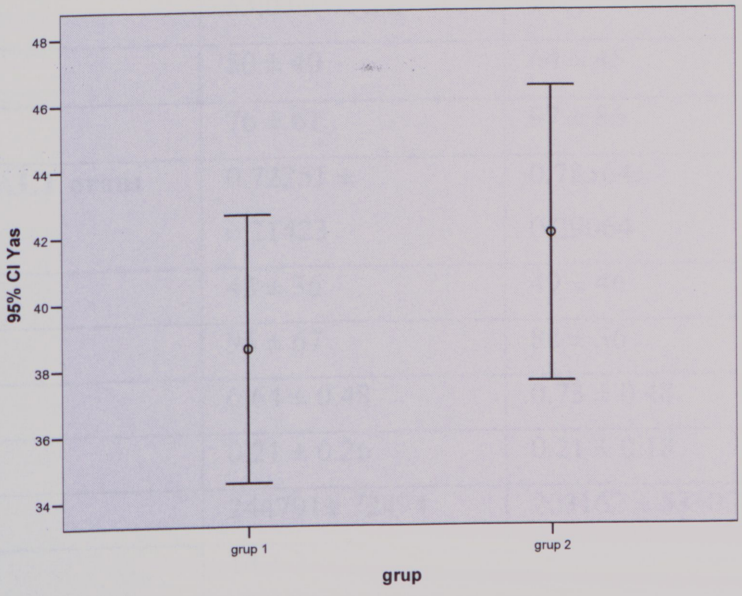
Tablo 4. Hastaların Demografik Özellikleri ve Viral Etyolojileri

HASTA	Sayı	Cinsiyet (E/K)	Yaş (yıl)	Etyoloji	
				Hepatit B	Hepatit C
Grup 1	43	31 (%72,09) / 12 (%27.90)	39 ± 13 (18-65)	25 (%58.13)	18 (%41.86)
Grup 2	37	24 (%64.86)/ 13 (%35.13)	42 ± 13 (18-65)	23 (%62.16)	14 (%37.83)
Toplam	80	55 (%68,75) / 25 (% 31,25)	40,18 ± 13,2 (18-65)	48 (%60)	32 (%40)

Grup 1: fibrozisi yok ve hafif olanlar, **Grup 2:** ciddi fibrozisi olanlar

Cinsiyet açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.49).

Yaşlar grup 1'de ortalama 39 ± 13 yıl, grup 2'de ortalama 42 ± 13 yıl olup istatistiksel açıdan iki grup arasında anlamlı bir sonuç bulunmadı (p=0.25).Tablo 5'de özetlendi.



Şekil 2. Yaşların Fibrozis Grupları Arasında Dağılımı

Tablo 5. Çalışmaya Alınan Hastaların Demografik ve Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

	GRUP 1	GRUP 2	P
Cinsiyet (E/K)	31 / 12	24 / 13	0.49
Yaş (yıl)	39 ± 13	42 ± 13	0.25
HA	53,03 ± 75,32	110,3 ± 148,26	**0.003**
AST	50 ± 40	64 ± 45	**0.037**
ALT	76 ± 61	97 ± 86	0.287
AST/ALT oranı	0.72251 ± 0.21423	0.78364± 0.29064	0.463
GGT	43 ± 36	49 ± 46	0.720
ALP	95 ± 67	88 ± 36	0.496
TB	0.64 ± 0.48	0.73 ± 0.48	0.722
DB	0.21 ± 0.26	0.21 ± 0.18	0.856
PLT	244791± 72474	203162 ± 53300	0.237
PT	14 ± 2	14 ± 1	0.873
PTT	30 ± 8	32 ± 11	0.758
HBV viral yük (kopya/ml)	1857760004± 799431778	237052608± 666232416	**0.049**
HCV viral yük (kopya/ml)	227478888± 941733809	3946643± 9194390,645	0.144

HA: Hyaluronik asit (0-75 ng/dl), **AST**: Aspartat aminotransferaz (0-55U/I), **ALT**:Alanin amino transferaz (5-34U/I), **GGT:** Gama glutamil transpeptidaz (0-38 U/I), **ALP:** Alkalen fosfataz (40-150U/l), **PT:** Protrombin zamanı (10-15 sn), **PTT:** Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (26-36 sec), **PLT:** Plateletler (150-450.10^3/mm3), **DB:** Direkt bilirubin (0-0.5mg/dl), **TB:** Total bilirubin (0.2-1.2mg/dl).

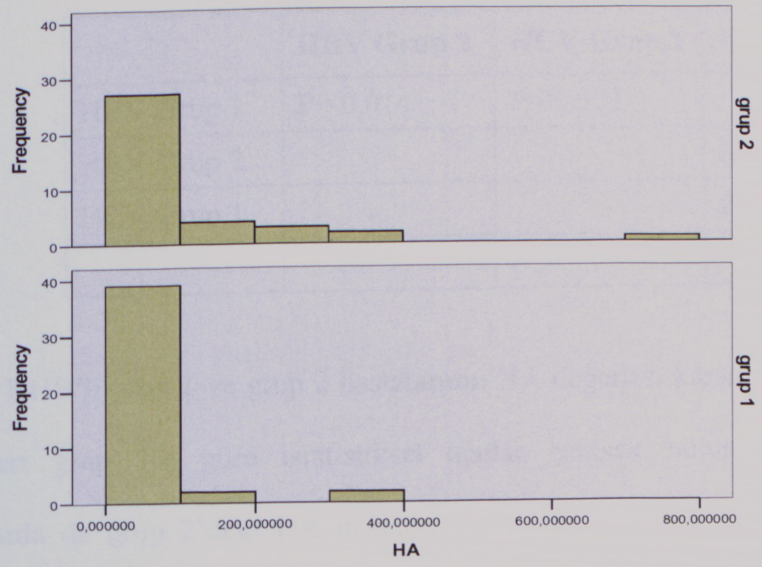
Sonuçlar ortalama ± standart deviasyon şeklinde verilmiş olup istatistiksel anlamlılık <0.05 olarak kabul edildi.

Karaciğerdeki fibrozis derecesine göre yapılan grup 2 hastaların da (ağır fibrozisi olanlar) HA düzeyi grup 1 hastalarına (fibrozis yok veya hafif fibrozisi olanlar) göre istatistiksel olarak çok anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0,003).

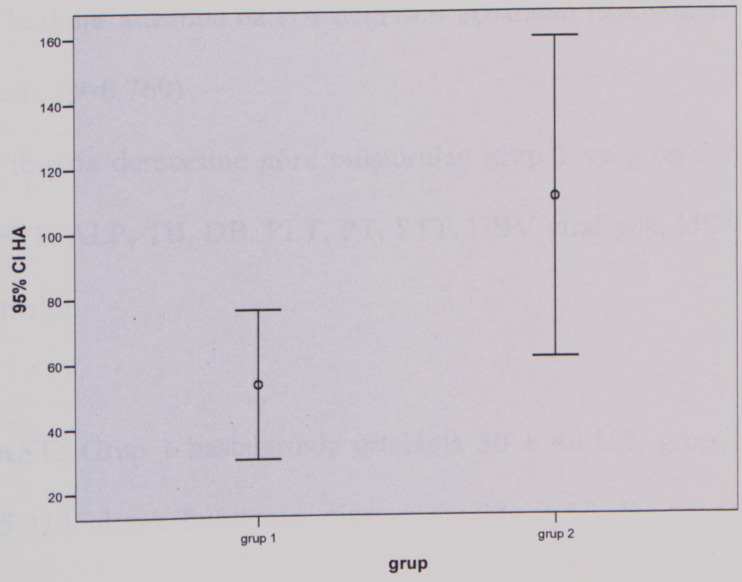
Grup 1'deki 25 KHB hastasının 20' sinde, 18 KHC hastasının ise 13'ünde serum HA düzeyi normal değerler arasında idi. Grup 2'de ise 23 KHB hastasının 16'sında, 14 KHC hastasının 8' inde serum HA düzeyi normal değerler arasında bulundu.

Tablo 6 . Gruplara Göre HA Düzeyleri

	HA düzeyi (ng/ml)		
Grup	**Min.**	**Max.**	**Medyan**
1	0.966180	366,9230	23,9130
2	7,971010	800	55,706520



Şekil 1. Gruplara Göre Serum HA Düzeyinin Dağılım Aralığı



Şekil 2. HA Fibrozis Grupları Arasında Dağılımı

KHB (grup 1 ve 2) ve KHC (grup 1 ve 2) hastaları kendi içlerinde ve birbirleriyle HA düzeyi açısından istatistiksel olarak incelendi.

Tablo 7. KHB ve C Hastalarında Grupların HA Karşılaştırılmasının İstatistiksel Sonuçları

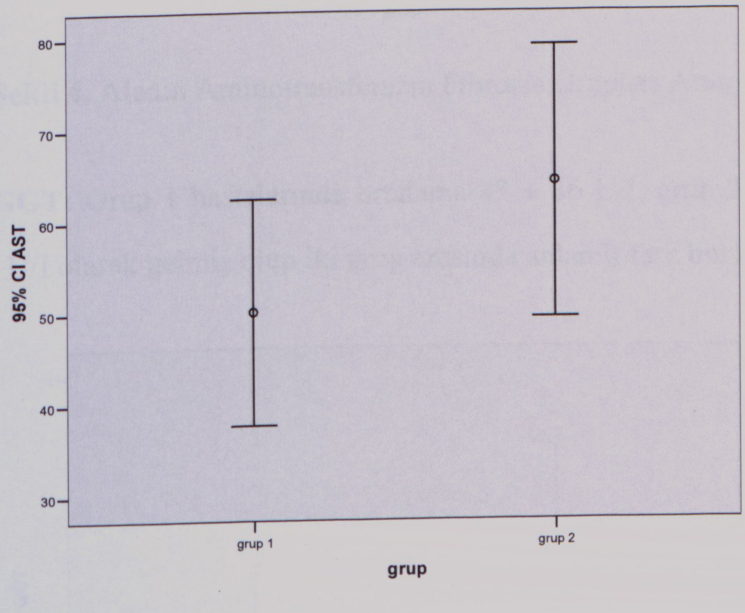
	HBV Grup 2	**HCV Grup 1**	**HCVGrup2**
HBV Grup 1	P= 0.014	P= 0.571	
HBV Grup 2			P=0.769
HCV Grup 1			P=0.050

KHB'li grup 1 ve grup 2 hastalarının HA değerleri karşılaştırıldı. Grup 2'de HA değerleri grup 1'e göre istatistiksel açıdan yüksek bulundu (p=0.014). KHC'li hastalarda da grup 2'deki HA değerleri grup 1'e göre yüksek olarak değerlendirildi (p=0.050). Grup 1'deki KHB ve KHC hastalarının HA değerleri karşılaştırıldı. İki grup arasında istatistiksel açıdan fark anlamlı bulunmadı (p=0.571). Grup 2'deki KHB ve

KHC'li hastalar arasında da HA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. (p=0.769)

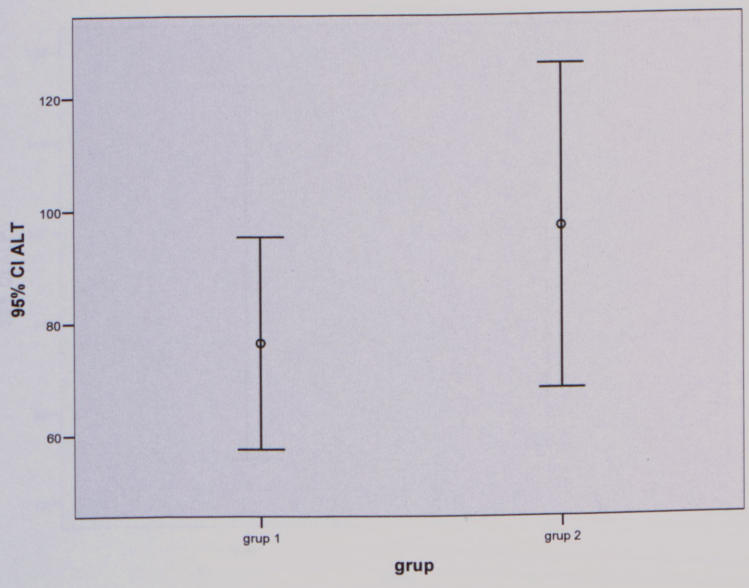
Fibrozis derecesine göre oluşturulan grup 1 ve grup 2 hastaları arasında AST, ALT, GGT, ALP, TB, DB, PLT, PT, PTT, HBV viral yük, HCV viral yük değerleri de karşılaştırıldı.

AST: Grup 1 hastalarında ortalama 50 ± 40 U/I, grup 2 hastalarında ortalama 64 ± 45 U/I olarak bulunmuş olup grup 2'de AST düzeyi grup 1'lere göre yüksek bulundu (p=0.037).



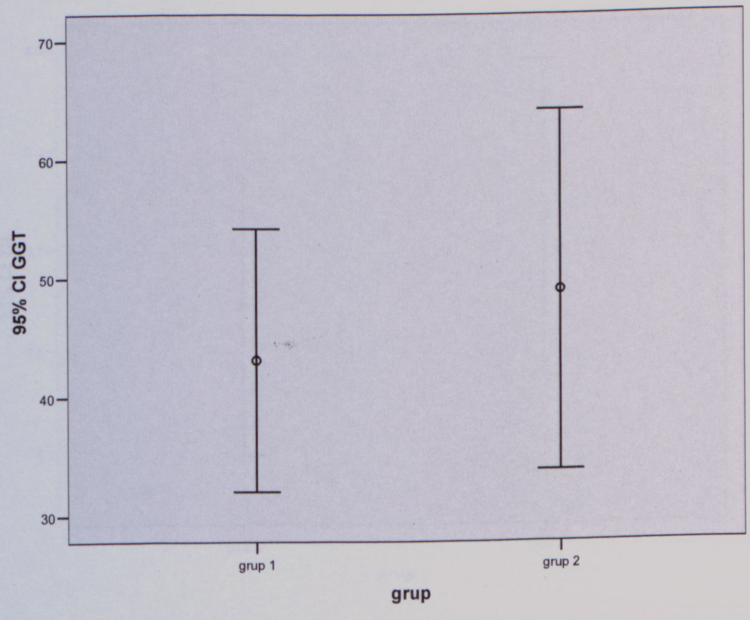
Şekil 3. Aspartat Amino Transferazın Fibrozis Grupları Arasında Dağılımı

ALT: Grup 1 hastalarında ortalama 76±61, U/I grup 2 hastalarında ortalama 97±86 U/I olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı (p=0.287).



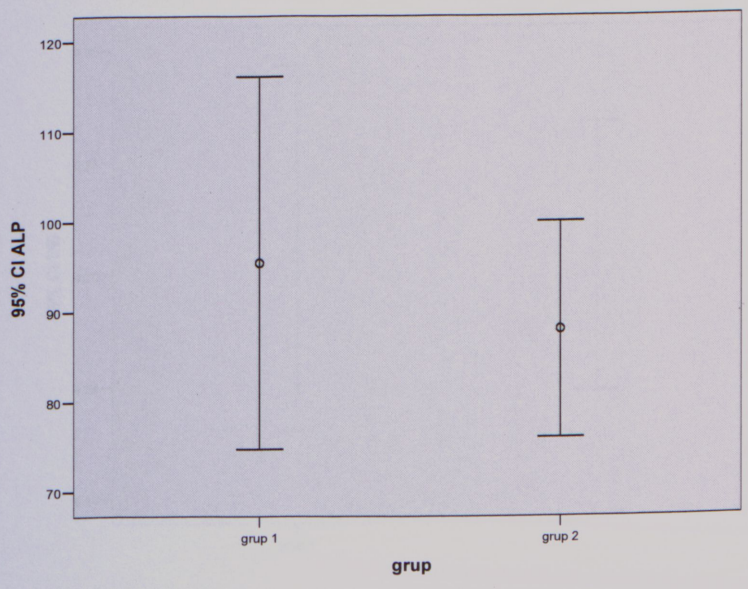
Şekil 4. Alanin Aminotransferazın Fibrozis Grupları Arasında Dağılımı

GGT: Grup 1 hastalarında ortalama 43 ± 36 U/I, grup 2 hastalarında ortalama 49 ± 46 U/I olarak gelmiş olup iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı (p=0.720).



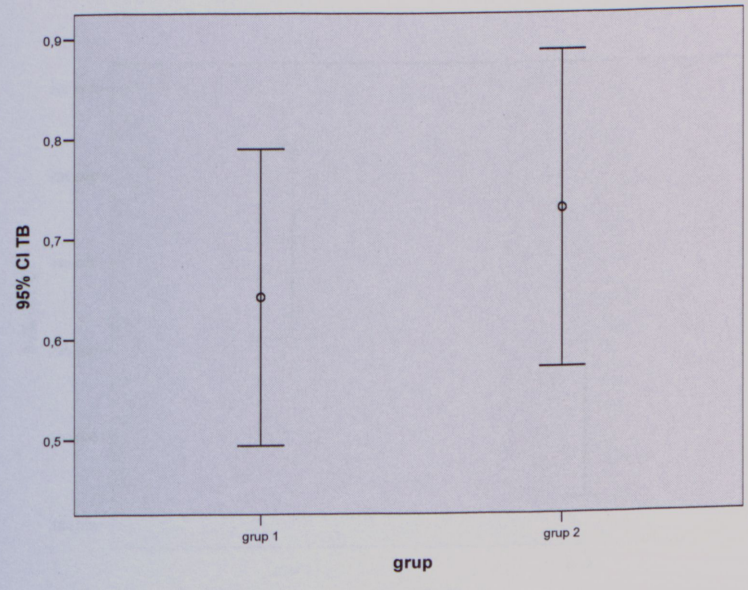
Şekil 5. Gama Glutamik Asit Fibrozis Grupları Arasında Dağılımı

ALP: Grup 1 hastalarında ortalama 95 ± 67 U/I, grup 2 hastalarında ortalama 88 ± 36 U/I olup her iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı. (p=0.496)



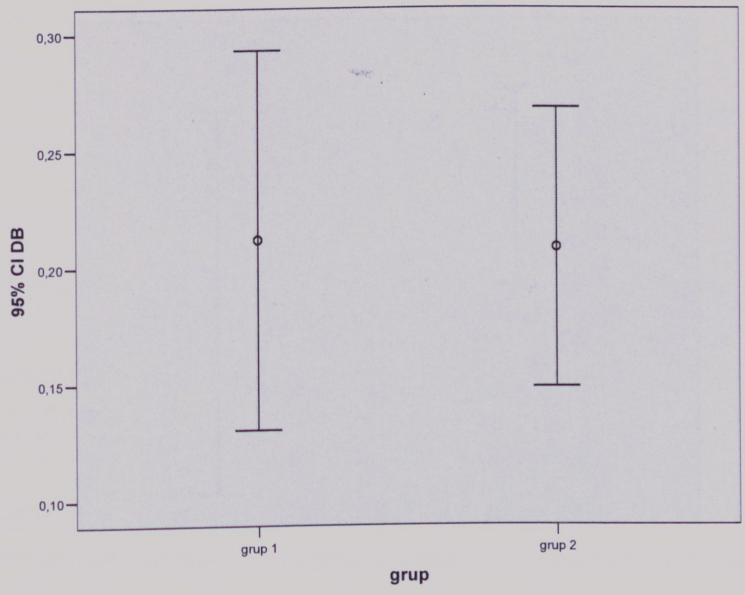
Şekil 6. Alkalen Fosfatazın Fibrozis Grupları Arasında Dağılımı

TB: Grup 1 hastalarında ortalama 0.64 ± 0.48 mg/dl, grup 2 hastalarında ortalama 0.73 ± 0.48 mg/dl olup iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.722).



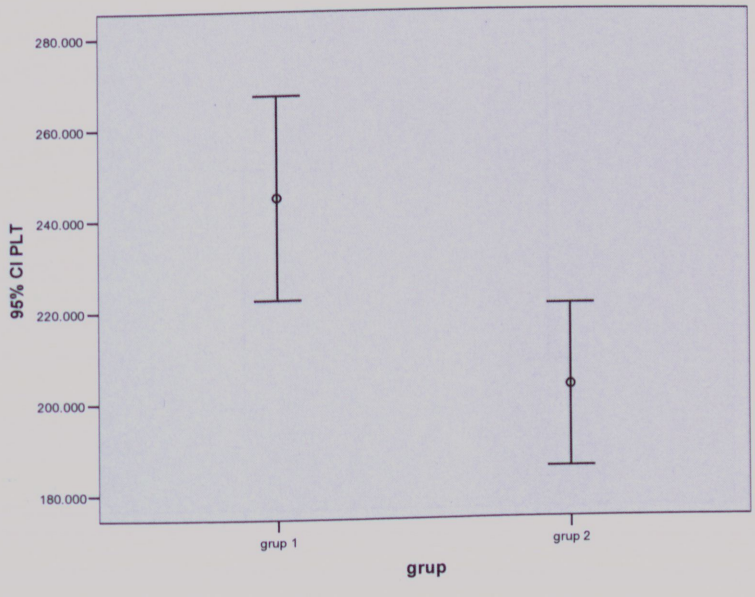
Şekil 7. Total Bilirubinin Fibrozis Grupları Arasında Dağılımı

DB: Grup 1 hastalarında ortalama 0.21 ± 0.26 mg/dl, grup 2 hastalarında ortalama 0.21 ± 0.18 mg/dl bulunmuş olup iki grup arasında anlamlı sonuç bulunmadı. (p=0.856)



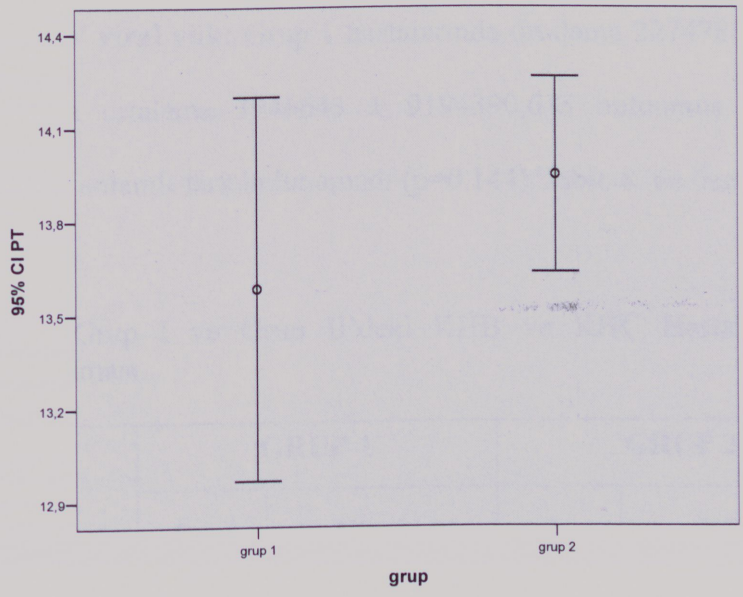
Şekil 8. Direkt Bilirübinin Fibrozis Grupları Arasında Dağılımı

PLT: Grup 1 hastalarında ortalama 244791 ± 72474 mm3, grup 2 hastalarında ortalama 203162 ± 53300mm3 olup iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.237).



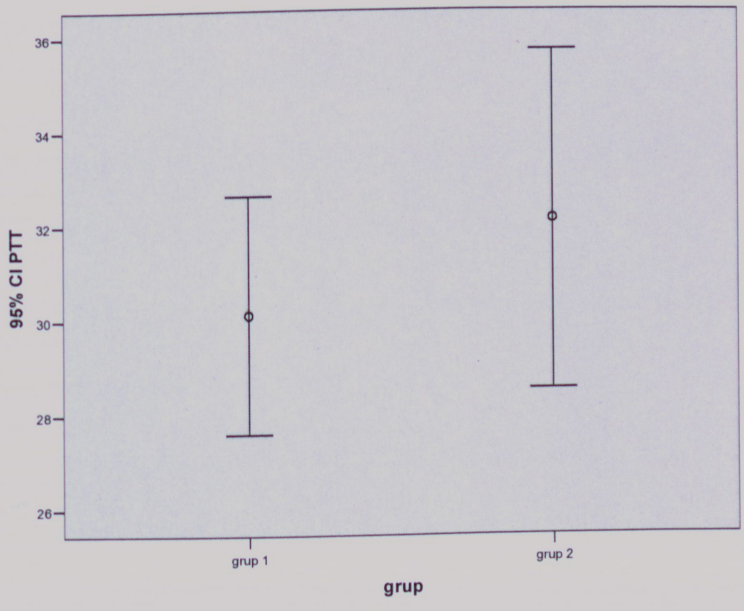
Şekil 9. Plateletlerin Fibrozis Grupları Arasında Dağılımı

PT: Grup 1 hastalarında ortalama 14 ± 2sn, grup 2 hastalarında ortalama 14 ± 1sn olup iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı (p=0.873).



Şekil 10. Protrombin Zamanın Fibrozis Grupları Arasında Dağılımı

PTT: Grup 1 hastalarında ortalama 30±8 sec, grup 2 hastalarında ortalama 32±11 sec olarak gelmiş olup iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı (p=0.758).



Şekil 11. PTT'nin Fibrozis Grupları Arasında Dağılımı

HBV viral yük: Grup 1 hastalarında ortalama 185776000 ± 799431778, grup 2 hastalarında ortalama 237052608 ± 666232416 olup grup 2 hastalarında grup 1 hastalarından istatistiksel olarak anlamlı yükselik bulundu (p=0.049).

HCV viral yük: Grup 1 hastalarında ortalama 227478888 ± 941733809, grup 2 hastalarında ortalama 3946643 ± 9194390,645 bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı (p=0.144).Tablo 8. de özetlendi.

Tablo 8. Grup I ve Grup II'deki KHB ve KHC Hastalarının Viral Yüklerinin Karşılaştırılması.

	GRUP 1		**GRUP 2**		**P**
	Sayı	**Viral yük**	**Sayı**	**Viral yük**	
KHB	**25**	185776000 ± 799431778	**23**	227478888 ± 941733809	**p=0.049**
KHC	**18**	237052608 ± 666232416	**14**	3946643 ± 9194390,645	p=0.144

5. TARTIŞMA

Fibrozis, karaciğer hastalıklarında skar formasyonu olarak görülür. Skar hasara uğramış dokuyu onarmaya çalışan karaciğerde meydana gelir. Fibrozis, karaciğer hücre yapılarını değiştirdiği gibi karaciğer fonksiyonlarını da bozar. Birçok karaciğer hastalığında görülür ve hepatik injürinin bir bulgusudur (84).

KC fibrozisi sebep olduğu ciddi komplikasyonlar nedeniyle önemli bir klinik sorundur. Kronik karaciğer hasarını takiben ortaya çıkan karaciğer fibrozisinin derecesinin değerlendirilmesi takip ve tedavi açısından önem taşımaktadır. Karaciğer hasarının en yaygın nedeni kronik viral hepatitlerdir. Kronik hepatitlerin prognozu diğer kronik karaciğer hastalıklarında olduğu gibi büyük oranda karaciğer fibrozisinin oluşumu ile yakın ilişkilidir (110,111,112). Karaciğer hasarı çok büyükse, bu skar dokusu nodül oluşturan karaciğer yapılarına dönüşür. Fibrozisin bu ağır formu siroz olarak adlandırılır. Bir karaciğerde ne kadar fibrozis olduğunu klinik parametrelerle söylemek sıklıkla zordur (84).

Fibrozisi belirleme ve ölçmede bugün için altın standart olan uygulama, karaciğer biyopsi materyalinin histolojik olarak değerlendirilmesidir. Kronik karaciğer hasarı olan hastalarda tedaviyi yönlendirebilmek ve prognozu ön görmek açısından fibrozisin varlığı ve yaygınlığının en doğru şekilde tayini büyük önem taşımaktadır (95). Ancak karaciğer biopsisinin invaziv bir işlem olması, en tecrübeli ellerde bile nadir ama ciddi komplikasyonların kanama, pnömotoraks, kolon yada safra kesesi perforasyonu gelişebilmesi sorun teşkil etmektedir (113). Bu olumsuz özellikler hepatik skar dokusunun miktarını tahmin etmek ve fibrozisin ilerlemesi ve gerilemesini izlemek amacıyla noninvaziv yolların gelişimi için temel oluşturmuştur. Hepatik fibrozisin

noninvaziv ölçümünde kullanılabilecek serum belirteçlerini ortaya çıkarmak amacıyla oldukça yoğun bir çaba sarfedilmektedir (95).

Karaciğer fibrozisi kompleks dinamik bir süreçtir. Bu süreç ekstrasellüler matriks komponentlerinin artışı, matriks materyallerini üreten hücrelerin aktivasyonu, sitokin salınımı ve dokuların yeniden yapılanmasını içerir. Ekstrasellüler matriks kollajenöz proteinler, nonkollajenöz proteinler ve hyaluronik asitten oluşur. Bu komponentlerin sentezi ve birikimi fibrojenenez sırasında artar. Bu maddelerin ve yıkım ürünlerinin bir bölümü sistemik dolaşıma salınır, bunun sonucunda serum konsantrasyonlarında artışa yol açar (5).

Biz bu çalışmamızda tedavi planlanmak amacıyla biyopsi yapılan 80 hastada ki karaciğerdeki fibrozis derecesini, noninvaziv tanı amaçlı serum belirteçlerinden olan serum HA düzeyi ile karşılaştırdık.

HA hepatik stellat hücreleri tarafından sentez edilip karaciğer sinüzoidal hücreleri tarafından yıkılan bir glikozaminoglikan molekülüdür. Ekstraselüler matriksin bir bileşenidir (96). Karaciğer fibrozisinde ECM içeriğindeki artışın ortaya konmasıyla ECM ile bağlantılı maddelerin karaciğer fibrozisinin potansiyel belirleyicisi olarak kullanımı gündeme gelmiştir. Bunlar arasında en çok üzerinde durulanlar; HA, Tip 3 kollajen ve prokollajen III amino-terminal propeptittir (5,6). HA, Primer bilier siroz veya HCV'ye bağlı sirozlu hastaları belirlemede PIIINP ve tip 4 kollajenden daha etkili bulunmuştur (95).

280 kronik hepatitli hastada, korelasyon katsayısına göre sıralandığında HA, PIINP, tip 4 kollajen ve laminin'in inflamasyon şiddeti fibrozis evresi ve kronik hepatit derecesiyle anlamlı korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Fakat bu testlerin diagnostik bir belirteçten ziyade, birer fibrozis göstergesi olduğu ve karaciğer laboratuar testleri, USG

ve klinik bulgularla birlikte değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (114). Gelecekte HA diğer noninvaziv belirteçlerle kombine edilerek fibrozis monitarizasyonunda kullanılması mümkün olacaktır. Bu tarz bir strateji Bizmut ve ark. tarafından araştırılmış, serum HA düzeyi KHC hastalarında biyokimyasal markırlarla birlikte kullanılarak karaciğerdeki belirgin fibrozis önceden tahmin edilebilmiştir (115) .

Kronik hepatitli hastalarda serum HA düzeyindeki artış aktive satellet hücreler tarafından HA üretiminin uyarılması veya endotel hücreleri tarafından HA alımı ve yıkımındaki azalmayı veya her ikisini birden yansıtabilir (7). Karaciğer hastalıkları ve özellikle de sirozlularda yüksek seviyeleri, endotelyal sinüzoidal hücrelerin fonksiyon bozukluğuna bağlanmış olup, artan fibrogenezisin bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (95). Normal karaciğerde konsantrasyonu düşük, fibrotik karaciğerde yüksektir (8). Guechot ve ark. tarafından yapılan bir çalışmalarda kronik hepatit ve primer biliyer sirozlu hastalarda serum HA düzeylerindeki değişikliklerin etyolojiden bağımsız ve karaciğerdeki fibrozisin derecesine bağlı olduğu gösterilmiştir (116).

Alkolik karaciğer hastalığında HA inflamasyon ve fibrozisle doğru orantılı olup alkolü bırakanlarda seviyeleri düşmektedir. Yapılan bir çalışmada interferon monoterapisine biyokimyasal cevabı olan HCV'li hastalarda HA seviyesinde azalma olduğu gözlenmiştir. Azalan hyaluronik seviyeleri fibrozisteki düzelme ile korele olup fibrozisin kötüleşmesi ile seviyelerde artma görülmüştür (95). Patel ve ark.76 KHC hastası üzerinde yaptıkları çalışmada ağır fibrozisli hastalarda HA düzeyi hafif fibrozislilerden yüksek tespit edilmiş yine aynı çalışmada tedavi verildikten sonra HA ve fibrozis düzeyleri karşılaştırılmış. Tedavi sonrası fibrozis skoru değişmezken, HA seviyelerinde azalma görülmüş. Bu sonucun kollejen yıkımındaki azalmaya bağlı

olacağı bunun da tek başına histopatolojik değerlendirme ile tespit edilemeyeceği sonucuna varılmıştır (117). Bu sonuçlarla karaciğer fibrozisinin doğrudan takip ve antiviral tedaviye cevabı değerlendirmede bir test olabileceği ayrıca ilerleyici karaciğer hasarında serum HA düzeyinin seri takibi ile hastalığın seyri takip edilebileceği bildirilmiştir (118).

HA seviyeleri hepatit C'li hastalardaki sirozun ciddi komplikasyonlarından bağımsız bir prediktörü ve hepatik fibrozisin en belirgin belirteci gibi görülmektedir (95). Chen YP ve ark. yaptığı bir çalışma KHB'li hastalarda dekompanse sirozun tanısında ultrasonografiden daha hassas bulunmuştur. US ile birlikte kullanımı, tek başına kullanımından üstün bulunmamıştır. Ciddi inflamasyon ve ileri evre fibrozis ile korele olduğu belirlenmiştir (119).

Bizim çalışmamızda ağır fibrozis olan (grup 2) grup'ta fibrozisi olmayan veya hafif fibrozisi olan (grup 1) gruba göre HA düzeyleri yüksek bulundu (p=0,003). HBV hastaları arasında fibrozis derecelerinin karşılaştırılması sonucunda ağır fibrozis olan (grup 2) grup'ta fibrozisi olmayan veya hafif fibrozisi olan (grup 1) gruba göre HA düzeyleri yüksek bulundu (p=0.014). HCV hastaları arasındaki karşılaştırmada grup 2'de ki hastaların HA düzeyleri grup 1'de ki hastaların HA değerlerinden yüksek bulundu (p=0.05). HBV'li grup 1 hastalar ile HCV'li grup 1 hastalarının HA düzeylerinin karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.571). Aynı şekilde HBV'lı grup 2 hastalarla HCV'li grup2 hastalarının HA'in düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,769). Çıkan sonuçlar daha önceki çalışmaları destekler nitelikte olup artan fibrozis derecesi ile HA düzeyleri de orantılı bir şekilde artmış olarak bulundu. KHB ve KHC hastaları arasında HA düzeyleri açısından bir fark tespit edilmedi.

Arhan ve ark. 43 kronik hepatit hastası ile yaptıkları başka bir çalışmada da ağır fibrozisi olan grup'un hafif fibrozisi olan grup'a göre serum HA düzeyleri anlamlı şekilde yüksek bulunmuş. HBV ve HCV'li hastalarda artan fibrozis derecesi ile HA düzeyleri karşılaştırılmış. HBV'li kronik hepatit hastalarında HA düzeyi fibrozisle orantılı artmakla birlikte aradaki fark istatistiksel anlamlı bulunmamış ve yine aynı çalışmada HCV'ye bağlı kronik hepatitli hastalarda HA düzeyi ağır fibrozisi olan grupta hafif fibrozisi olan gruba göre yüksek bulunmuştur (120).

Guechot ve ark. yaptığı başka bir çalışmada karaciğer fibrozisli hastalarda serum HA konsantrasyonunun fibrozisin şiddeti ile doğru orantılı olarak arttığı ve kronik hepatitli hastalardaki karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde serum HA düzeyinin doğru sonuçlar verdiği ortaya konmuştur (121).

Montazeri ve ark.'nın 65 kronik hepatit hastası üzerinde yaptıkları çalışmada ilerlemiş fibrozisi ve inflamasyonu göstermede HA'in en iyi belirteçlerden olduğu kabul edilmiştir (122).

Rosenberg ve ark'nın yapmış olduğu çalışmada kronik karaciğer hastalıklarında progresif karaciğer hasarının en erken serum HA düzeyiyle gösterilebileceği kanaatine varmışlardır (123).Yine buna benzer bir çalışmada Murawaki ve ark. da buna benzer bir çalışmayla aynı sonuca ulaşmışlardır (124).

Yapılan çalışmalarda kronik hepatitte serum HA düzeylerinin karaciğer fibrozisinin ağırlığı ile korele olduğu gösterilmiş ve serum HA'nin karaciğer fibrozisinin yayılımını gösteren invaziv olmayan bir indeks olabileceği sonucuna varılmıştır (9).Karaciğer biopsisinin yerini alabilecek serum belirteçlerinin süratle arandığı günümüzde yaptığımız çalışma daha önce ki yapılan tüm çalışmaları destekler

nitelikte olup artan serum HA düzeyinin karaciğerdeki ileri fibrozisi göstermede önemli bir parametre olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda ayrıca hastalarda cinsiyet, yaş,AST, ALT, GGT, ALP, PLT, PT, PTT, viral yüklerini fibrozis derecesi ile karşılaştırdık.

Hastalarda fibrozisi olmayan veya hafif fibrozisi olan grup ile ağır fibrozisi olan grup arasına cinsiyet açısından farklılık tespit edilmedi (p=0.49). Yaşlar fibrozisi olmayan veya hafif fibrozis olan grup'ta ortalama 39 ± 13, ağır fibrozis olan grup'da ortalama 42 ± 13 olup istatistiksel açıdan iki grup arasında anlamlı bir sonuç bulunmadı (p=0.25). Kore'de yapılan 188 KHB'li hastanın yaklaşık 119.8 ay izlendiği bir çalışmada hastaların demografik özellikleri değerlendirilmiş, kadın erkek oranı 3.9/1 ortalama yaş 35 olarak bulunarak 40 yaş üzerinde siroz gelişme riskinin arttığı belirtilmiştir (125). Yine Çin'de yapılan 200 hastalık bir çalışmada da yaşla fibrozis arttığı tespit edilmiş (126). Bizim çalışmamızda fibrozis ile cinsiyet ve yaş arasında ilişki tespit edilemedi. Bu sonuç viral mutasyon, bölgesel farklılıklardan ve hasta sayısının daha az olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Aminotransferaz düzeyindeki artışlar hepatosit hasarının en hassas göstergeleri olup hepatosellüler hastalıkların ortaya çıkarılmasında önemli testlerdir (127). Çalışılan noninvaziv parametrelerden AST ağır fibrozisi olan grup'ta fibrozisi olmayan veya fibrozisi hafif olan grup'a göre yüksek bulundu. (p=0.037) ALT düzeyi iki grup arasında fibrozisle orantılı olarak artmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (P=0.287). Yapılan çalışmalarda fibrozis tayininde aminotransferazların tek başlarına önemli rolü bulunmamıştır (95). Arhan ve ark.'nın 43 kronik hepatit hastası üzerinde yaptıkları çalışmada AST ve ALT düzeyleri tek başlarına fibrozisi göstermede anlamlı bulunmamıştır (120). Amerika'da Wong ve ark.'nın 130 HCV'li hasta üzerinde

yaptıkları çalışmada ALT ve AST düzeyleri nekroenflamatuvar aktivite ve fibrozis skoru ile uyumlu bulunmamıştır (5). Tek başına veya başka bir testle kombine kullanımda, AST/ALT oranının fibrozisin yada sirozun varlığını ön görmede etkili olduğunu yada olmadığını ileri sunan çalışma sonuçları da mevcuttur (95). Bizim çalışmamız da AST/ALT oranında iki grup arasında anlamlı sonuç bulunmadı (p=0.463). Pohl ve ark. yaptığı bir çalışmada trombosit sayısı ile beraber AST/ALT oranının ileri evre karaciğer fibrozisini öngörmede oldukça değerli olduğu bulunmuştur. Trombosit sayısının 150000'den az olmasıyla birlikte AST/ALT>1 olması, kronik HCV'li hastalarda evre 3 ve 4 fibrozisini öngörebilmektedir (128).

Çalışmamızda fibrozis olmayan veya hafif fibrozisi olan hastalar ile ağır fibrozisi olan hastalar arasında trombosit düzeyleri açısından anlamlı bir sonuç bulunmadı (p=0.237). Arhan ve ark. yaptığı çalışmada da trombosit ile fibrozis derecesi arasında bir ilişki saptanmamıstır (121).

GGT hepatobilier hastalığın varlığını yada yokluğuna işaret eden önemli testtir. Ancak karaciğere spesifik olmaması ve üç hafta gibi uzun bir yarı ömre sahip olması nedeniyle yararlılığı sınırlı kalmaktadır. Karaciğerin yanı sıra pankreans hastalıkları, diyabet, miyokart infaktüsü, böbrek hasta, AC hastalığı, alkolizmde de artabilir. GGT düzeyi ALP ile paralel olarak kolestaz ve hepatosellüler hastalıklarda yükselmektedir (130). Bizim çalışmamızda fibrozis derecesi ile GGT düzeyi arasında anlamlı bir sonuç bulunmadı (p=0.720). Lu ve ark. 200 hastayı kapsayan multisentrik bir çalışmasında GGT, ALP düzeyleri fibrozisle ilişkili bulunmuştur (126). Arhan ve ark. yaptığı diğer bir çalışmada GGT, ALP düzeyleri ile fibrozis arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış (120).

Serum bilirübin düzeyi kronik karaciğer hastalıkları; özellikle primer bilier siroz gibi kolestatik karaciğer hastalıklarının prognostik göstergesidir (130). Çalışmamızda total bilirübin (p=0.722), direkt bilirübin (p=0.856) bulunup fibrozis derecesi ile anlamlı bir sonuç bulunmadı. Hui ve ark . 235 kronik hepatit hastasında yaptıkları çalışmada bilirübin yüksekliği artan fibrozis ile ilişkili bulunmuştur (131).

Protrombin zamanının uzaması karaciğer sentez fonksiyonunu değerlendirilmesinde önemli bir testtir. Bu nedenle akut ve kronik karaciğer hastalıklarında yararlı bir prognostik göstergedir (132,133). Çalışmamızda fibrozis derecesi ile PT arasında anlamlı bir artış saptanmadı (p=0.873). PTT değeride artan fibrozis ile anlamlı bulunmadı (p=0.758) Oberti ve ark. yaptuğı çalışmada karaciğer fibrozisini saptamada HA ve PT değerinin iki önemli parametre olduğunu saptamıştır (134). Giannini ve ark. yaptığı çalışmada da PT'nin siroz varlığı tayininde bağımsız bir prediktif değere sahip olduğu bulunmuştur (135). Yalçın ve ark. yaptığı çalışmada da PT ve PTT değerleri sirozlu hastalarda anlamlı bulunmuş (136). Siroz aşamasına geçen hastalarda PT'de uzama, PTT'de kısalma ve trombosit değerlerinde düşme gözlenir. Bizim çalışmamız da bu parametrelerin normal bulunmasının sebebinin bu aşamadaki hasta sayısının sınırlı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda hastaların viral yükleri ile fibrozis derecesini karşılaştırdık. HBV-DNA düzeyi ağır fibrozisli hastalarda fibrozis yok veya hafif fibrozisli gruba göre yüksek bulundu. HCV-RNA düzeyi anlamlı bulunmadı. Mohamadnejat ve ark. 276 KHB hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmada da HBV-DNA düzeyi fibrozisle derecesi ile anlamlı bulunmuştur (137). Park ve ark. yaptığı bir çalışmada HBV-DNA yüksek olan hastalarda siroz riskini daha yüksek bulmuşlardır (125). Lu ve ark. 200 viral

hepatitli hastayla yaptığı bir çalışmada ise viral yüklerle fibrozis arasında bir korelasyon bulunmamıştır (126).

Sonuç olarak çalışmamızda KHB ve KHC hastalarında etyolojiden bağımsız olarak serum hyaluronik asit düzeyinin fibrozisin ağırlığı ile orantılı bir şekilde yükseldiği gözlendi. Karaciğer biopsisinin altın standart olarak kabul gördüğü günümüzde biyopsi yapılamayan, biyopsi tekrarı gereken hastalar için fibrozisin yaygınlığının tespitinde, tedaviye cevabın izleminde önemli bir noninvaziv serum belirteçi olabileceği kanatine varıldı. Hastalarda karaciğerdeki fibrozisi erken tespit amacıyla faydalı olabileceği düşünülerek çalışılan diğer parametrelerden cinsiyet, yaş, ALT, AST/ALT, PLT, PT, PTT, GGT, ALP, bilirubin, HCV viral yük değerleri ile karaciğerdeki fibrozis arasında bir korelasyon tespit edilmedi. Yapılan diğer çalışmalarda özellikle ileri fibrozisli kronik hepatitlerde siroz aşamasındaki hastaların yaş, PT, PTT, PLT, AST/ALT değerlerinin anlamlı olduğu görülmüş olup bizim çalışmamızda siroz safhasında hasta sayısının az olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü. HBV viral yük ve AST değerleri yapılan diğer çalışmaları destekler nitelikte olup ağır fibrozisli hastalarda fibrozisi olmayan veya hafif fibrozisi olan gruba göre yüksek bulundu. Ağır fibrozisli hastalarda serum HA düzeyi çalışılan parametrelerden özellikle AST, AST/ALT, PT, PTT, trombosit sayısı ile birlikte değerlendirilirse karaciğerde sirotik aşamaya geçişi daha doğru yansıtabileceği düşünüldü.

6. KAYNAKLAR

1. NA Mohammed, SA El-Aleem, H A El-Hafiz, RFT McMahon..Distribution of constitutive (COX-1) and inducible (COX-2) cyclooxygenase in postviral human liver cirrhosis: a possible role for COX-2 in the pathogenesis of liver cirrhosis. J Clin Pathol 2004;57:350- 354.
2. Thomas CH. Hepatitis B and D. Medicine 2007; 35 (1): 39 - 42.
3. Garcia G, Keeffe EB. Liver biopsy in chronic hepatitis C: Routine or selective. Am J Gastroenterol 2001 ; 96: 3053-5.
4. Trinchet JC. Clinical use of serum markers of fibrosis in chronic hepatitis. J Hepatol 1995;22 (Suppl 2):89-95.
5. Wong VS, Hughes V, Trull A, Wight DG, Petrik J, Alexander GJ. Serum hyaluronic acid is a useful marker of liver fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. J Viral Hepat 1998;5:187-192.
6. Jeffers LJ, Coelho-Little ME, Cheinquer H, et al. Procollagen-III peptide and chronic viral Chepatitis. Am J Gastroenterol 1995;90:1437-40.
7. Fraser JR, Engstrom-Laurent A, Nyberg A, Laurent TC. Removal of hyaluronic acid from the circulation in rheumatoid disease and primary biliary cirrhosis. J Lab Clin Med 1986;107:79-85.
8. Murata K, Ochiai Y, Akashio K. Polydispersity of acidic glycosaminoglycan components in human liver and the changes at different stages in liver cirrhosis. Gastroenterology 1985;89:1248-57.

9. Guechot J, Loria A, Serfaty L, Giral P, Giboudeau J, Poupon R. Serum hyaluronan as a marker of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C: Effect of-interferon therapy. J Hepatol 1995;22:22-6.

10. Sleisenger& Fordtrand's Gastrointestinal and Liver Disease 6 ht Edition Chapter 68

11. J.C.Bennett and F. Plum. Cecil Textbook of Medicine 20 ht Edition page: 776-777

12. Di Bishceglie, A. M. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. Hepatology 1997; 26:34S–38S.

13. Sleisenger& Fortdtand's Gastrointestinal and Liver Disease 6 th Edition volume 2 P:1130-1131

14. Fung SK, Lok AS. Hepatitis B virus genotypes: do they play a role in the outcome of HBV infection. Hepatology 2004;40:790-792.

15. Norder H, Courouce AM, Coursaget P, Echevarria JM, Lee SD, Mushahwar IK, et al. Genetic diver of hepatitis B virus strains derived worldwide: genotypes, subgenotypes and HBsAg subtypes. Intervirology 2004;47:289-309.

16. Cakaloğlu Y, Kaymakoğlu S. Kronik hepatit B. Çapa Gastroenterohepatoloji Günleri Kurs Kitabı. İstanbul: Arset Matbaacılık 2003:145-9.

17. Ökten A, Cakaloğlu Y. Turkiye'de kronik hepatit, siroz ve hapatoselüler karsinoma etiyolojisi. Hepatit B, 18- Kurt H. Hepatit B virus infeksiyonu. Kılıcturgay K, Badur S, eds. Viral Hepatit 2003. Ankara: Viral Hepatitle Savasım Derneği Yayını, 2003:129-34.

18. McMahon BJ, Alvvard WLM, Hail DB. et al. Acute Hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. J Infect Dis 1985;151:599-603.

19. Henry LC, Eugene RS, Michael FS, Willis CM eds. Schiff's Diseases of the liver. Philadelphia: Lippmcott-Raven 8 edit, 1990;757-791.

20. Keeffe EB, Dieterich DT, Han BS et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infectioo in United States. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:87-106.

21. Taşyaran MA, Kılıçturgay K, Badur S (Eds). HBV infeksiyonu epidemiyolosi. Viral hepatit 2001. 121–127.

22. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B et al. Outcome of anti-HBe positive chronic Hepatitis B alpha interferon treated and untreated patient a long term cohort study. J Hepatol 2002;36:263-70

23. Giovanna F. Natural history of Hepatitis B. EASL Consensus Conference on Hepatitis B. J Hepatol 2003;39 (Suppl 1):S50-S58.

24. Michael CK, Feidman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH eds. Hepatic tumors and cysts. Sleisenger and Fordtran's Gastrointeslinal and Liver Diseases. Philadelphia: Saunders 6 thed 1998; 1364-87.

25. Çakaloğlu Y, Ökten A (Eds), Akarca US. Hepatit B virusu infeksiyonu doğal seyri. Hepatit B ulusal uzlaşı toplantı metinleri. 2003; 65–77.

26. Leblebicioğlu H. Adefovir ve kronik hepatit B'de kullanımı. Flora Dergisi. 2004; 9(1): 3–11

27. Howard. Hepatitis B and D. Medicine. 2006; 35(1): 39–42.

28. Liaw YF, Leung N, Guan R et al: Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update, liver Int 2005:25(3):472-89.

29. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HbeAg negative chronic hepatitis B, N Engl J Med 2004 ; 351(12): 1206-17.

30. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology 2007; 45 (2): 507-539.

31. Lindh M, Uhnoo I, Blackberg J, et al. Treatment of chronic hepatitis B infection: an update of Swedish recommendations. Scand J Infect Dis 2008; 40 (6-7): 436-450.

32. Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. Hepatology International 2008; 2: 263-283.

33. Colle I, Adler M, Brenard R, et al. Management and treatment of chronic hepatitis B virus: Belgian Association for the Study of the liver (EASL) 2007 guidelines. Acta Gastroenterol Belg 2007; 70 (4): 389-420.

34. Papatheodoridis GV, Manesis EK, Manolakopoulos S, et al. Is there a meaningful serum hepatitis B virus DNA cutoff level for therapeutic decisions in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus infection. Hepatology 2008; 48 (5): 1451-1459.

35. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. Journal of Hepatology 2009; 50: In Press

36. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: 2008 Update. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;

37. Sherman M, Shafran S, Burak K, et al. Management of chronic hepatitis C: consensus guidelines. Can J Gastroenterol 2007; 21 Suppl C: 25C-34C.

38. Bartenschlager R, Lohmann V. Replication of hepatitis C virus. J. Gen. Virol 2000;81:1631–1648.

39. Pavio N, Lai MM. The hepatitis C virus persistence: how to evade the immune system. J Biosci 2003; 28: 287-304

40. Barth H, Liang TJ, Baumert TF. Hepatitis C virus entry: molecular biology and clinical implications. Hepatology 2006; 44: 527-535

41. Dustin LB, Rice CM. Flying under the radar: the immuno - biology of hepatitis C. Annu Rev Immunol 2007; 25: 71-99

42. Richard Fischer, Thomas Baumert, Hubert E Blum Hepatitis C virus infection and apoptosis World J Gastroenterol September 28, 2007 Volume 13 Number 36.

43. Bukh J, Miller RH, Purcell R. Genetic heterogenity of hepatitis C virus: Quasispecies and genotypes. Semin Liver Dis 1995; 15: 41 - 63

44. Zeuzem S, Lee IH, Roth WK. Mutations in the nonstructural 5A gene of Europan hepatitis C virus isolates and response to interferon alpha: Hepatology 1997; 25:740-44

45. Thomson BJ, Finch RG. Hepatitis C virus infection. Clin Microbiol Infect 2005; 11: 8694.

46. Pearlman BL. Hepatitis C infection: a clinical review. South Med J 2004; 97:365-73.

47. Sy T, Jamal MM. Epidemiyology of hepatitis C virus (HCV) infection. Int JMed Sci 2006; 3 (2):41-6.

48. Sünbül M. HCV infeksiyonunun epidemiyolojisi ve korunma. Tabak F, Balık,Tekeli E, ed'ler. Viral hepatit 2007. Birinci baskı, Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını. İstanbul 2006, ss 208-19.

49. Dökmeci A, Sarıoğlu M. Hepatit C virüs infeksiyonu ve tedavisi. Modern Tıp Seminerleri. Güneş Kitabevi 2001; 12:81-106.

50. Şentürk H. Hepatit C'de klinik bulgular ve tanı. Viral Hepatit 2003. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2003; 222-225.

51. Şentürk H, Canbakan B, Yıldırım B. Hepatit C Gastroenterolojide klinik Yaklaşım. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyumu 2004; 38:151-157.

52. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R. Chronic hepatitis C. Principles and Practice of Infectious Diseases. Fifth edition volume 1, 2000; 1307-1331.

53. Sherlock S, Dooley J. Hepatitis C Virus. Diseases of the Liver and Biliary System. Eleventh edition 2002; 305-316.

54. Thomas DL, Ray SC, Lemon SM. Hepatitis C. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds). Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005: 1950-81.

55. Lo Re III V, Kostman JR. Management of chronic hepatitis C. Postgrad Med J 2005; 81: 376-82.

56. Bacon BR. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. Hepatology 2002; 36 (suppl 1): S179-84.

57. Puoti C, Castellacci R, Montagnese F, et al. Histological and virological features and follow-up of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels: the Italian prospective study of the asymptomatic C carriers (ISACC). J Hepatol 2002; 37: 117-23.

58. Cleveland Clinic Journal of Medicine Volume 70. Supplement 4.September 2003 S2-S6

59. Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C: Hepatology 2002.36 (5 suppl-1): S93–98

60. Terrault NA. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. Hepatology 2002;36(5suul 1):S99-S105

61. Zein NN. Vertical transmission of hepatitis C: to screen or not to screen. J Pediatr 1997; 130:859–861

62. Alter HJ, Holland PV, Purcell RH. The emerging pattern of post-transfusion hepatitis. Am J Med Sci 1975;27:29–34

63. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV- related liver disease. Int J Med Sci 2006; 3 (2): 35-40.

64. Haydon GH, Jarvis LM, Blair CS, et al. Clinical significance of intrahepatic hepatitis C virus levels in patients with chronic HCV infection. Gut 1998;42:570–5.)

65. Walsh K, Alexander GJM. Update on chronic viral hepatitis. Postgrad Med J 2001;77:498-505.

66. Melian EB, Plosker GL. Interferon alfacon-1: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of chronic hepatitis C. Drugs 2001;61(11): 1661-91.

67. HepatitisC&howinterferonworks.www.hcvets.com/data/hcv_liver/treatment.htm

68. Consensus Statement ''EASL International Consensus Conference on Hepatitis C'. Journal of Hepatology 1999, 30:956-961.

69. Pawlotsky JM, Dahari H, Neuman AU, et, al. Antiviral action of ribavirin inchronic hepatitis C. Gastroenterology 2004;126:703–14C.

70. PawlotksyJM. Mechanisms of antiviral treatment efficacy and failure in chronichepatitis C Antiviral Research 2003;59:1–11

71. Mc Hutchinson JG, Manbns M, Patel K, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 2002; 123:1061–9

72. Poli G. Pathogenesis of liver fibrosis: role of oxidative stres. Molecular Aspects of Medicine 2000; 21:49-98

73. Li D, Friedman SL. Liver fibrogenesis and the role of hepatic stellate cells: Newinsights and prospects of therapy.J Gastroenterol Hepatol 1999; 14(7):618-33

74. Guyot C, Lepreux S, Combe C, Doudnikoff E, Sage PB, Balabaud C et al. Hepatic fibrosis and cirrhosis: The (myo) fibroblastic cell subpopulations involved. Int J Biochem Cell Biol 2006; 38:135–51.

75. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. J Biol Chem 2000;275(4):2247–50.

76. Rockey DC, Friedman SL. Hepatic fibrosis and cirrhosis. In: Boyer TD, Wright TL, Manns MP (Eds.). Zakim end Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease. Hepatology. 5th ed. Philadelphia: W.B. Sounders Company. 2006: 87-109.

77. Burt AD, Griffiths MR, Schuppan D, Voss B, MacSween RN. Ultratructural localization of extrasellular matrix proteins in liver biopsies using ultracryomicrotomy and immuno-gold labelling .Histopathology 1990; 16:53-8

78. Rockey DC. Hepatic Blood Flow Regulation by stellate cells in normal and injured liver. Semin Liver Dis 2001; 21(3):337-49.

79. Bilzer M, Roggel F, Gerbes AL. Role of Kupffer cells in host defense and liver disease. Liver Int 2006; 26:1175-86.

80. Valkova M. Hepatic fibrogenesis. Bratisl Lek Listy 2002; 103(2):76-85.

81. Aydın O, Yıldız L, Kefeli M, Barış S, Kandemir B. Kronik viral hepatitlilerde ishak modifiye histolojik aktivite indeksinin tek gözlemci ve gözlemciler arası tekrarlanabilirliliği. Türk Patoloji Dergisi 2005; 21(3-4):58-61.

82. Schuppan D, Ruehl M, Somasundaram R, Hahn EG. Matrix as a modular of hepatic fibrogenesis. Semin Liver Dis.2001; 21(3):351-72

83. Kanta Dooley S, Delvoux B, Breuer S, D'Amico T, Gressner AM. J, Tropoelastin expression is up-regulated during activation of hepatic stellate cells and in the livers of CCl4 - cirrhotic rats. Liver 2002; 22:220-7.

84. Yılmaz F. Karaciğer fibrozisi patolojisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1(16):21-28.

85. Torbenson M, Wang J, Choti M, Ashfaq R, Maitra A, Wilentz RE et al. Hepatocellular carcinomas show abnormal expression of fibronectin protein. Mod Pathol 2002; 15(8):826-30.

86. Öner H, Öner J. Bir bazal membran glikoproteini: Nidogen. Turkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 25:688-92.

87. Ekmekci H, Sönmez H, Ekmekçi O, Öztürk Z, Domaniç N, Kökoğlu E. Plasma vitronectin levels in patients with coronary atherosclerosis are increased and correlate with extent of disease. J Thromb Thrombolysis 2002;14(3):221–5.

88. Gulubova MV, Vlaykova T. Tenascin immunoreactivity in the large bowel and the liver in patients with colorectal cancer. Histochem J 2001;33: 111–20.

89. Roy-Chowdhury N, Roy-Chowdhury J. Liver Physiology and Energy Metabolism. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (Eds.). Sleisengerand Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology / Diagnosis / Management. 8th ed. Philadelphia. W.B.Saunders; 2006;1551-73.

90. Friedman SL. Mechanisms of Disease: mechanisms of hepatic fibrosis and therapeutic implications. Nat Clin Prac Gastroenterol Hepatol 2004;1:98-105.

91. Safadi R, Friedman SL. Hepatic Fibrosis Role of Hepatic stellate cell activation. Med Gen Med 2002;4(3):1-5.

92. Kawada N. Molecular mechanism of stellate cell activation and therapeutic strategy for liver fibrosis. Comp Hepatol 2004; 3(Suppl 1):1-4.

93. 93. Patel K, Lajoie A, Heaton S, Pianko S, Behling CA, Bylund D et al. Clinical use of hyaluronic acid as a predictor of fibrosis change in hepatitis C. J Gastroenterol Hepatol 2003;18:253-257.

94. Savaş MC. Hepatik Fibrozisin Patogenezi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1(16):5-10.

95. Bağcı S. Karaciğer Fibrozisinde Tanı Metodları. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 200 ; 1(16):29-43

96. Sherman KE, Goodman ZD, Sullivan SD, Faris - Young S. Liver biopsy in cirrhotic patients. Am J Gastroenterol 2007; 102:1-5.

97. Terjung B, Lemnitzer I, Dumoulin FL, Effenberger W, Branckmann HH, Sauerbruck T, Spengler U.B leedıng complıcatıons after percutaneous Liver biopsy. An analysis of ring factors digestion 2003; 67 (3):138 – 45

98. Altıparmak E. Karaciğer biyopsisi. Viral Hepatit 2005. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2005; 176 - 179.

99. Köksal İ. Kronikleşen hepatitler kitapçığı -2007

100. Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. Am J Gastroenterol 1999; 6:1160-74.

101. Matalka II, Al - Jarrah OM, Manasrah TM. Quantitative assessment of Liver fibrosis: anovel automated image analysis method. Liver Int 2006; 26: 1054–64.

102. Hui AY, Chan HL-Y, Wong VW- S, Liew C-T, Chim AM - L, Chan FK-L et al. Identification of chronic hepatitis B patients without significant liver fibrosis by a simple noninvasive predictive model. Am J Gastroenterol. 2005; 100(3):616-23.

103. 103. DC Rockey, Bissell DM. Noninvasive measures of liver fibrosis. Hepatology 2006; 43:113-20.

104. Halfon P, Bourliere M, Deydier R, Fridlund DB, Renou C, Tran A et al. Independent prospective multicenter validation of biochemical markers (Fibrotest-Actitest) for theprediction of liver fibrosis and activity in patients with chronic hepatitis C: The Fibropaca Study. AmJ Gastroenterol. 2006; 101:547-55.

105. Sunbland L. The chemistry and biology of compounds containinig amino-sugars . In The Amino Sugars . EA B alazs and REW J eanloz, Academic Press N.Y. (1965)

106. Laurent TC. Structure of hyaluronic acid . In Chemistry and Moleküler Biology of the Intracelluler Matrix. EA Balanzs Editor, Academic Pres NY. (1970)

107. Fraser JRE, Laurent TC, Pertoft H, et al. Plasma clearance, tissue distribution and metabolizm of hyaluronic acid injected intravenouzsly in the rabbit. Biochem J 200:415 - 424 (1981)

108. 108. Fraser JRE, Lauent TC, Engstrom - Laurent A et al. Elimination of Hyaluronic acid from the blood stream in the human. Clin Exp Pharmacol Physiol 11:17 -25 (1984)

109. Gresser AM. Connective tissue parameters in serum for diagnosis and follow -up of liver fibrosis. Ann Clin Lab Sci 1987 ;24:283-292

110. Piccinino P, Sangelli E, Guisti G. Complications following percutaneous Liver biopsy. A multicentere retrospektive study on 68.276 biopsies . J Hepatol 1986 ;2:165 -73

111. McGill DB, Rakela J, Zinsmeister AR, Ott BJ. A21 year experience with major hemorrage after percutaneous liver biopsy. Gastroenterology 1990; 99:1396 – 400

112. Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP et al. Sampling variability and its İnfluence on the diagnostic yield of percutaneous needdle biopsy of the liver . Lancet 1986 ;1:523-5

113. Rockey DC, Bissell DM.NoninvasiveMeasures of liver fibrosis Hepatology. 2006; 43: S113 - S120

114. Friedman SL. Prognosticating in the future: Genomics and beyond. In: AGA Clinical Symposium- Prognostic Markers of Liver Disease. Program and abstracts of Digestive Week 2004; May 15-20, 2004 ; New Orleans, Lousisiana

115. Imbert- Bizmut F, Ratziu V, Pieroni L et al. Biochemical marker of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. Lancet 2001 ; 357: 1069-75

116. Guechot J, Poupon RE, Giral P, Balkau B, Giboudeau J, Poupon R. Relationship between procollagen III aminoterminal propeptide and hyaluronan serum levels and histological fibrosis in primary biliary cirrhosis and chronic viral hepatitis C . J Hepatol 1994; 20:388-93

117. Patel K, Lajoie A, Heaton S, Pianko S, Behling CA, Bylund D et al. Clinical use of hyaluronic acid as a predictor of fibrosis change in hepatitis C. J Gastroenterol Hepatol 2003; 18:253-257.

118. Nyberg A, Engstrom – Laurent A, Loof L . Serum hyaluronate in primer Biliary cirrhosis - abiochemical marker for progressive liver damage Hepatology 1988; 8: 142 – 6

119. Chen YP, Freng XR, Dai L, Zhang L, Hou JL. Noninvazive diagnostic sceening of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B.Chin Med J 2004; 117(7): 1109 -12

120. Arhan M, Köksal AŞ, Yüksel O, Akdoğan M. Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde Serum hyaluronik asit düzeyinin yeri . Türkiye klinikleri J Med Sci 2007; 21-26

121. Guechot J, Laudat A, Loria A, Serfaty L, Poupon R, Gibovdeau J. Diagnostic. Accuracy of hyaluronan and type III procollagen aminoterminal peptide serum assays as markers of liver fibrosis chronic viral hepatitis C evaluated by ROC curve analysis Clin Chem 1996; 42:558-63

122. Montazeri G, Estakhri A, Mohamadnejat, Nouri N, Monazeri F, Mohamadkani A, Derakhshan M.H, Zamani F, Samiee S, Malekzadeh R. Serum hyaluronate as a non - invasive marker of hepatic fibrosis and inflammationin HBeAg- negative chronic hepatitis B. BMC Gastroenterology 2005; 5:32

123. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt M, Schuppan D et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: A cohort study. Gastroenterology 2004; 127:1704 -13.

124. Murawaki Y, Ikuta Y, Okamoto K, Koda M, Kawasaki H. Diagnostic value of serum markers of connective tissue turnover for predicting histologial staging and grading in patients with chronic hepatitis C.J Gastroenterol. 2001; 36:399 – 406

125. Park BK, Park YN, Ahn SH, Lee KS, Chon CY, Moon YM. Long – term outcome of chronic hepatitis B based on histological grade and stage. J Gastroenterol 2007; 22: 383-388

126. Lu LG, Zeng MD, Mao YM, Li JQ, Qui DK, Fang JY et al. Relationship between clinical.At pathologic finding in patiens with chronic liver disease. Word J Gastroenterol 2003; 9(12): 2796 – 800

127. Friedman LS, Martin P, Munoz SJ. Labaratory Evalation of the patient with liver disease. In: Hepatology: A Texbook of liver disease. Eds. Zakim D, D, Boyer TD. 4th ed, Philadelphia, Saunders 2003; 661 -708

128. Pohl A, Behling C, Oliver D, Kilani M, Monson P, Hassanein T. Serum aminoransferase levels and platelet counts as predicors of degree of fibrosis in chronic hepatitic virus infecion . AJM 2001 ; 96 (11): 3142 – 6

129. Betro MG, Oon RC, Edwards JB . Gamma - glutamyl – transpeptidase in disease of the liver and bone . Am J Clin Pathol 1973; 60: 672 – 678

130. Pasha TM, Dickson ER. Survival algoritms and outcome analysis in primary biliary cirrhosis. Semin liver Dis 1997; 17: 147 – 158

131. Hui AY, Chan HL - Y, Wong VWS, Liev C-T, Chim AM-L, Chan FK- L et al. İdentification of chronic hepatitis B patients without significant liver fibrozis by a simplenon invasive predictive model. AM J Gastroenterol. 2005; 100(3): 616 -23

132. O'Gray JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Willams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology 1989; 97:439-445

133. Bhaduri BR, Mieli - Vergani G. Fulminant hepatic failure: pediatric aspects. Semin liver Dis 1996; 16: 349 -355

134. Oberti F, Valsesia E, Pilette C, Rousselet MC, Bedossa P, Aube C, et al. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. Gastroenterology. 1997; 113:1609-16

135. Giannini E, Risso D, Botta B, Chiarbonella B, Fasoli A, Malfatti F, Romagnoli P, et al. Validity and clinical Utility of the Aspartate Aminotransferase- Alanine Aminotransferase Ratio in Assesing Disease Severty and Prognosis in Patiens with hepatitis C virus - related chronic Liver Disease. Archives of internal Medicine 2003 ; 163(2): 218-24

136. Yalçın H.C, Atay A, Soysal D, Payzın B, Karaylıoğlu H, Kılınç S, Şener R, Arı H. Karaciğer Sirozlu hastalarda hepatosellüler hasarın bir göstergesi: protein C. Gastroenteroloji 1996; 7 (1): 82

137. Muhamadnejat M, Monazeri G, Fazlollahi A, Zamani F, Nasiri J, Nobakht H,et al. Noninvasive markers of liver fibrosis and inflammation in chronic in chronic hepatitis B - Virus related liver disease. Am J Gastroenterol 2006; 101: 2537-45

EK 1

Tablo 9. Çalışılan Parametreler

Sıra no:	Ad Soyad	Cins	Yaş	HA	Fibrozis	HAİ
1	LB	B	56	55,70652	3	12
2	GY	B	60	71,46739	3	12
3	GE	B	45	373,0769	3	10
4	ÇT	B	29	2,657005	1	5
5	AE	B	52	21,01449	3	9
6	NK	B	30	42,02899	3	8
7	KK	E	30	18,59903	3	5
8	ÇA	E	29	15,70048	1	5
9	EÇ	E	35	333,0769	1	5
10	AY	E	45	37,68116	1	5
11	SY	E	67	192,0489	3	10
12	UY	E	31	84,6540	1	9
13	CA	E	24	35,74879	1	9
14	DÇ	B	45	19,56522	1	7
15	FS	E	26	44,44444	3	5
16	İH	E	47	227,3077	3	11
17	ZA	B	58	46,13527	3	11
18	HA	E	31	12,80193	1	5
19	SK	E	27	61,68478	3	14
20	BY	B	21	83,56430	1	7
21	SY	B	57	34,2756	1	7
22	RT	E	19	42,62383	3	10
23	HB	E	30	7,004831	1	7
24	YV	E	49	263,4615	3	12
25	BA	B	26	9,661836	0	3
26	KA	E	52	31,15942	3	11
27	FA	B	52	105,8104	1	5
28	MT	E	65	198,1651	3	7
29	LY	B	65	188,685	1	7
30	YE	E	36	44,92754	4	16
31	HB	E	52	80,16304	3	11
32	EA	E	27	17,14976	1	5
33	İY	E	54	13,76812	3	12
34	Mİ	E	59	333,0769	3	9
35	HİY	E	18	7,971014	3	10
36	LE	B	49	23,91304	1	5
37	SA	E	60	17,3913	1	10
38	BE	E	41	19,08213	1	6
39	NS	E	47	52,71739	1	7

Tablo 9. Çalışılan Parametreler (devam)

Sıra no:	Ad Soyad	Cins	Yaş	HA	Fibrozis	HAİ
40	ÜY	E	26	366,9231	1	7
41	SA	E	25	17,8744	3	10
42	MA	E	58	10,62802	1	9
43	CA	E	58	16,66667	1	3
44	HK	E	27	20,28986	3	7
45	VY	E	40	54,61957	3	12
46	FA	E	33	19,80676	1	12
47	RI	E	45	38,16425	3	11
48	NM	E	43	13,52657	1	5
49	HY	B	47	32,1256	1	10
50	EA	E	27	43,47826	1	5
51	ÖD	E	47	800	4	16
52	VŞ	E	61	73,36957	3	12
53	HA	E	47	20,28986	1	7
54	SY	B	57	75,20673	1	7
55	SY	E	33	76,65981	1	7
56	BY	E	18	95,92391	3	9
57	AY	E	48	58,15217	1	3
58	AE	B	52	21,01449	3	9
59	HO	B	29	152,2936	3	11
60	SA	B	48	35,50725	3	11
61	TŞ	B	31	14,49275	1	3
62	HB	E	34	0,966184	1	5
63	İA	E	28	13,76812	1	6
64	YY	B	19	25,60386	1	5
65	MD	E	30	22,22222	3	7
66	KY	E	25	23,18841	1	8
67	DY	E	43	19,56522	1	9
68	BY	B	38	144,0367	4	9
69	EE	E	25	33,81643	1	10
70	İK	E	25	60,59783	3	9
71	CA	E	44	31,64251	1	5
72	TA	E	44	86,68478	3	17
73	ZA	E	49	211,1538	4	17
74	İC	B	62	65,78690	1	9
75	CD	E	23	75,81522	1	9
76	BT	B	54	74,18478	3	12
77	SY	B	24	70,1087	3	11
78	SC	B	45	28,26087	3	11
79	Rİ	E	52	23,12064	1	5
80	RS	E	34	22,22222	1	7

Tablo 10. Çalışılan Parametreler

Sıra no:	ALT	ALT	GGT	ALP	TB	DB	PLT	PT	PTT	HCV- RNA	HBV-DNA
1	97	105	28	66	0.3	0.1	180000	14	30	30000000	
2	25	19	21	86	1.4	O.4	159000	14	32	(-)	
3	31	33	19	67	0.6	0.1	221000	14	27		(-)
4	47	57	11	54	0.4	0.1	260000	13	29	800000	
5	32	33	34	127	2	0.5	245000	13	25	(-)	
6	138	121	59	80	0.4	0.2	200000	15	31		(-)
7	110	234	47	114	1.6	0.4	295000	14	28		200000000
8	44	79	36	77	0.5	0.2	232000	14	27		(-)
9	31	59	27	94	0.2	0.1	274000	13	28		(-)
10	20	19	13	95	0.4	0.2	385000	12	32		300000
11	38	30	51	93	0.3	0.1	174000	13	27	50000	
12	22	22	7	85	0.2	0.0	140000	14	31	(-)	
13	26	31	19	76	0.3	0.1	222000	14	29		100000
14	37	57	16	65	0.5	0.1	252000	14	28	10000	
15	58	73	15	99	0.3	0.1	205000	13	33		(-)
16	36	68	92	96	0.7	0.2	141000	15	33		1500000
17	38	39	25	87	0.4	0.1	245000	14	30		(-)
18	37	59	16	48	0.6	0.2	259000	13	25		(-)
19	134	446	107	74	0.8	0.3	267000	15	33		15000000
20	19	18	13	65	0.7	0.1	437000	12	28	4000000000	
21	52	58	119	113	0.4	1.3	177000	13	32	1000000	
22	35	25	9	83	0.8	0.3	200000	14	34		7000000
23	51	77	39	101	2.3	0.6	256000	14	27		1000000
24	60	81	116	121	0.5	0.2	175000	15	28	2000000	
25	68	137	40	62	0.4	0.1	256000	15	31		(-)
26	34	48	32	67	0.6	0.2	173000	14	29		100000000
27	50	52	75	138	0.4	0.1	291000	13	29	100000	
28	50	60	72	71	0.8	0.1	160000	14	27	4000000	
29	227	184	42	92	0.9	0.2	166000	25	41	40000	
30	72	86	41	58	0.6	0.2	149000	16	32		6000000
31	43	113	59	81	0.1	0.1	197000	13	30	(-)	
32	31	85	56	89	0.4	0.2	360000	15	29		(-)
33	42	86	36	56	1.3	0.2	214000	13	93	3000	
34	192	304	58	117	0.1	0.1	198000	14	32		1000000000
35	68	148	29	156	1	0.1	189000	15	29		(-)
36	21	26	40	54	0.4	0.1	362000	13	25	200000	
37	65	92	44	80	0.4	0.1	313000	13	27	400000	
38	48	100	28	84	0.2	0.1	187000	13	28		1000000
39	87	210	41	90	0.7	0.1	186000	13	33	500000	

Tablo 10. Çalışılan Parametreler (devam)

Sıra no:	AST	ALT	GGT	ALP	TB	DB	PLT	PT	PTT	HCV-RNA	HBV-DNA
40	44	67	23	61	1.2	0.1	208000	16	30		2000000000
41	33	24	15	115	0.6	0.3	86000	13	30	(-)	
42	35	47	88	64	1.1	0.3	234000	13	30	10000	
43	27	35	70	88	0.2	0.1	263000	12	27	(-)	
44	61	151	20	79	0.4	0.1	244000	14	31		10000000
45	36	61	47	77	0.9	0.2	188000	14	30	(-)	
46	33	55	59	81	0.7	0.2	216000	14	33		(-)
47	37	60	19	55	1.3	0.2	183000	14	31	(-)	
48	25	54	33	58	0.4	0.2	288000	13	29	100000	
49	30	43	25	64	0.2	0.1	350000	14	79	90000000	
50	75	77	47	98	0.7	0.1	281000	14	29		(-)
51	197	169	260	244	1.8	1	104000	16	40	200000	
52	65	132	50	62	0.7	0.1	323000	14	31		2000000
53	28	40	16	48	0.4	0.1	154000	13	30		(-)
54	52	58	119	113	1.3	0.4	177000	13	32	1000000	
55	46	86	21	70	0.3	0.1	192000	13	27		400000000
56	157	251	114	135	0.2	0.1	85000	13	30		(-)
57	28	23	20	32	1.1	0.1	280000	14	31	400000	
58	15	20	35	120	0.9	0.5	236000	13	26		(-)
59	138	133	29	65	0.3	0.1	200000	13	31		60000000
60	58	79	26	82	1.4	0.3	254000	14	30		2000000
61	25	43	22	60	1.3	0.3	196000	14	29		2000000
62	22	27	42	54	0.2	0.0	300000	13	26		(-)
63	60	122	24	70	0.9	0.4	222000	14	29		(-)
64	34	38	15	268	0.3	0.1	283000	14	29	50000	
65	49	70	24	76	1	0.2	249000	14	30		3000000000
66	55	135	178	272	1.3	0.8	134000	13	27		4000000000
67	28	35	48	79	0.4	0.1	302000	13	31	10000	
68	59	71	110	71	0.4	0.1	172000	13	28		4500000
69	57	95	23	68	1.1	0.2	208000	12	27		30000000
70	100	204	46	55	0.7	0.2	239000	14	36		1000000000
71	22	27	32	63	1.3	0.3	216000	14	30		(-)
72	29	45	24	55	0.4	0.1	119000	13	30		100000
73	49	49	72	65	0.8	0.2	148000	16	32		(-)
74	153	297	90	400	2	1.6	279000	12	27		(-)
75	27	31	10	116	0.3	0.1	286000	13	30		(-)
76	44	49	65	112	0.3	0.1	279000	13	27		
77	44	75	11	67	0.3	0.0	216000	14	31		
78	27	47	8	77	0.2	0.0	290000	12	28		
79	45	60	25	43	0.1	0.0	138000	13	31		(-)
80	57	116	27	135	0.8	0.3	219000	11	23		10000000

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

KRONİK VİRAL HEPATİTLERDE KARACİĞER FİBROZİSİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE SERUM HYALURONİK ASİT DÜZEYİNİN YERİ

Dr. Neslihan ÇELİK

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi :19.08.2004

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi :04.02.2010

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 04.02.2010

Tez Danışmanı : Doç.Dr. Ayten KADANALI

Jüri üyesi : Prof. Dr. Mehmet PARLAK

Jüri üyesi : Prof. Dr. Serpil EROL

Jüri üyesi : Prof. Dr. Ahmet AYYILDIZ

Jüri üyesi : Yrd. Doç. Dr. Hakan DURSUN

Prof. Dr. Mehmet PARLAK
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı Başkanı

Şubat-2010
ERZURUM