



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

**KRONİK VİRAL HEPATİT B VE C'Lİ HASTALARDA KARACİĞER  
FİBROZİSİNİN NONİNVAZİV DEĞERLENDİRİLMESİNDE HYALURONİK ASİT,  
TİP IV KOLLAJEN, PROKOLLAJEN TİP III AMİNO-TERMİNAL PEPTİD DÜZEYİ**

**Uzm. Dr. Kader IRAK**

**YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**BURSA-2011**



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

KRONİK VİRAL HEPATİT B VE C'Lİ HASTALARDA KARACİĞER  
FİBROZİSİNİN NONİNVAZİV DEĞERLENDİRİLMESİNDE HYALURONİK ASİT,  
TİP IV KOLLAJEN, PROKOLLAJEN TİP III AMİNO-TERMİNAL PEPTİD DÜZEYİ

Uzm. Dr. Kader IRAK

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Selim Giray NAK

BURSA-2011

## İÇİNDEKİLER

Özet .....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş.....	1
Karaciğer Fibrozisi.....	1
Karaciğer Fibrozisinin Tanı Metodları.....	8
Karaciğer Fibrozisinde Tedavi.....	15
Hepatit B Virüsü.....	17
Hepatit C Virüsü .....	21
Gereç ve Yöntem.....	24
Bulgular.....	27
Tartışma ve Sonuç.....	34
Kaynaklar.....	41
Ekler .....	50
EK-1: Kısaltmalar.....	50
Teşekkür.....	51
Özgeçmiş.....	52

## ÖZET

Kronik hepatitli hastalarda inflamasyon ve fibrozisin derecesini belirlemede karaciğer biyopsisi 'altın standart' olarak kabul edilmektedir. Tedavi öncesi yapılmasındaki temel hedef tedaviden fayda görmesi beklenen grubu (orta derecede inflamasyon ve ileri derecede fibrozisli) belirlemektir. Bununla birlikte karaciğer biyopsisinin mortalite ve morbiditeye neden olması, etik nedenlerle takip için uygun olmaması ve karaciğerdeki patolojilerin heterojen dağılımı tanıdaki rolünün tartışılmasına neden olmaktadır.

Yapılan çalışmalarda biyopsi yapılmadan fibrozisin evresini belirlemeye imkân sağlayacak invaziv olmayan biyokimyasal belirleyicilerin histolojik hasarı tespit etme ve fibrozisin ilerlemesinin takibinde yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda kronik hepatit B ve C'li hastalarda karaciğerdeki fibrozisi değerlendirmede noninvaziv belirteçlerden olan hyaluronik asit, tip IV kollajen, prokollajen III aminoterminal peptit düzeyinin karaciğer histopatolojisi ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

Bu çalışmada 56 kronik hepatit B ile 24 kronik hepatit C hastası incelendi. Hastalar Ishak skorlama sistemi kullanılarak yapılan karaciğer biyopsisinde fibrozis skorlarına göre HA, PIIINP, Tip IV kollajen düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Kronik hepatit B'de ciddi fibrozis grubunda tip IV kollajen düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p<0,05$ ). Kronik hepatit C'li hastalarda ise fibrozis skoruna göre ayrılan gruplar arasında noninvaziv belirteçlerin düzeyi ile istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi.

Dolayısıyla bu çalışmanın sonucuna göre; karaciğer fibrozisinin noninvaziv ölçümünde kullanılabilecek serum belirteçlerinin değerleri gittikçe artıyor olmasına rağmen karaciğer biyopsi örneğinin histopatolojik incelenmesi halen, karaciğer hastalığının evrelemesinde önemini korumaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Karaciğer fibrozisi, kronik hepatit B, kronik hepatit C, noninvaziv belirteç

## SUMMARY

### **Hyaluronic Acid, Type IV Collagen, Procollagen Type III N Terminal Peptide Levels for the Evaluation of Noninvasive of Hepatic Fibrosis in Patients with Chronic Viral Hepatitis B and C**

Liver biopsy is the 'gold standard' for evaluating the degree of inflammation and fibrosis in patients with chronic hepatitis. The aim of liver biopsy is to determine the patients with moderate degree of inflammation and advanced fibrosis who are expected to benefit from treatment. However, the role of biopsy in the diagnosis of liver diseases is controversial because the procedure has the risk of morbidity and mortality, performing recurrent liver biopsies cannot be accepted as an ethical conduct and the obtained specimen may not present the disease due to the heterogeneous nature of liver pathologies.

In several studies it is suggested that non-invasive biochemical markers, which allow determining the stage of fibrosis without biopsy, may help to screen histological damage and the progression of fibrosis.

In our study, our aim was to evaluate the relation of serum levels of hyaluronic acid, collagen type IV, and procollagen amino-terminal peptide type III which are non-invasive markers of liver fibrosis with the stage of histopathological liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B and C.

The study included 56 patients with chronic hepatitis B and 24 patients with chronic hepatitis C. The fibrosis in the liver specimens was evaluated according to Ishak scoring system and the results were compared with serum hyaluronic acid, collagen type IV, and procollagen amino-terminal peptide type III levels. For the patients with chronic hepatitis B, serum levels of type IV collagen were significantly correlated with the severity of fibrosis ( $p < 0.05$ ). However for the patients with chronic hepatitis C, there was no correlation between the serum levels of bio markers and histological liver fibrosis.

Consequently, the results of this study revealed that even increasing value of the serum markers which can be used for non-invasive measurements of liver fibrosis, histopathologic examination of the liver is still important for determining the severity of liver diseases.

**Key words:** Liver fibrosis, chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, non-invasive marker.

# GİRİŞ

## I. Karaciğer Fibrozisi

### I.A. Fibrozisin Tanımı ve Etyolojisi

Hepatik fibrozis bütün kronik karaciğer hastalıklarında cevap olarak meydana gelir. Karaciğer harabiyetine cevap; hepatik lobüllerin kollapsı, fibröz septaların ve hepatosit rejenerasyon nodüllerinin oluşumudur. Ekstrasellüler matriksin komponentleri üretim, depolanma ve yıkılma arasındaki dengesizliğin sonucu olarak karaciğerde toplanırlar. Akut olaylarda geri dönüşümlü olan fibrozis, kronik zedelenmede rejenerasyon nodülleri ve fibröz bantların oluşumu ile portal hipertansiyon ve siroza kadar ilerler. Karaciğer fibrozisine yol açan etkenler; 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), otoimmün hepatit, helmintler (şistozomiazis) ve kriptojenik sirozlar sayılabilir (1, 2).

### I.B. Hepatik Fibrozisin Patogenezi

ESM sinüzoidleri döşeyen endotel ile hepatositlerin arasını dolduran, portal trakt ve santral ven çevresinde bulunan jelatinimsi bir destek dokusudur. ESM çeşitli mediyatörlerin salınımı, solutlerin transportu, hücre proliferasyonu, migrasyonu, farklılaşması, hücreler arası iletişimin sağlanması gibi çeşitli fonksiyonlar da görür (3). Disse aralığındaki ESM yapısında en fazla kollajen bulunur, sinüsoidlerin çevresinde bazal membran tipi tip IV kollajen varken, portal trakt ve büyük damarların çevresinde fibriler kollajen (tip I, III, V) bulunur. Matriksin diğer komponentleri glikoprotein ve proteoglikan türü moleküllerden oluşur. Sinüsoidlerle ilişkisi olan tüm hücreler matriksin yapımına katılırken, en çok hepatik stellate hücre (HSH) matriks sentezler (4).



Matriks Metallo Proteinaz (MMP) olarak bilinen enzimler devamlı olarak matriks komponentlerini yıkar, yerine yenisi oluşur. Dokuda bulunan matriks metalloproteinaz inhibitörleri (Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases:TIMP) ise oluşan matriksin yıkımını engeller. Kronik zedelenmede TIMP artar, MMP baskılanır ve fibröz matriks yıkımı engellenir (5).

Fibrozis karaciğerdeki iyileşmeye cevap olarak ESM'nin miktarının artması ve gözenekli bazal membran tipi kollajen yerine, fibriler interstisyel tip kollajenin birikmesi olarak tanımlanır. Zararlı etkene karşı karaciğerdeki hücreler proinflamatuvar ve profibrojenik sitokinler ile çeşitli matriks bileşenleri salgırlar (6). HSH subendotelyal bölgede hepatositlerin üzerinde yer alan yıldızimsı uzantıları olan mezenkimal kökenli bir hücredir. HSH, yağ depolayan hücreler, vitamin A depolayan hücreler, Ito hücreleri olarak da bilinir. ESM komponentlerinin sentezi, yıkımda rol alan MMP sentezi ve ESM remodelingi, çeşitli büyüme faktörleri, sitokinlerin sentezi, sinüsoidal lümenin kontraksiyon ve dilatasyonu ile kan akımı ve portal basıncın düzenlenmesi, karaciğer rejenerasyonu ve yara iyileşme cevabında fibröz matriks oluşumu gibi görevleri bulunur. HSH iki durumda gözlenir. Sessiz HSH normal karaciğer dokusunda sitoplazmik yağ damlacıkları ve retinoid depoları içeren uzun sitoplazmik çıkıntıları ile sinüsoidleri saran, daha çok bazal membran tipi matriks sentezleyen hücredir. Aktive HSH ise myofibroblast benzeri, vitamin A ve yağ depolarını, sitoplazmik uzantılarını kaybeden kontraktıl, proliferatif ve fibrojenik özellikler kazanan bir hücredir. HSH aktivasyonunun başlangıcında parakrin, ilerleme döneminde otokrin faktörler rol alır (7, 8).

İnflamasyon öncesi evrede zedelenmiş hepatosit, endotel, Kupffer hücreleri, trombosit ve inflamatuvar hücrelerden gelen parakrin uyarılar ile HSH gen ekspresyon değışiklikleri olur ve hücre çeşitli uyarılara karşı artmış reseptörlerle hassas hale gelir. Endotel hücreleri fibronektin, Transforming Growth Factor-beta (TGF- $\beta$ ), endotelin-1 (ET-1) sentezi ile HSH aktivasyonunda rol alırlar. İnflamasyon sürecinde kupffer hücreleri TGF $\beta$ -1 matriks sentezini artırır. HSH retinoid kaybı ve TGF-alfa ile proliferasyonu uyarırlar. Kupffer hücreleri ayrıca MMP-9 (gelatinase B) sekresyonu ve reaktif

oksijen metabolitleri (ROS) ile HSH aktive ederler ve kollajen sentezini uyarırlar. Kupffer hücreleri, antiinflamatuvar sitokinler de üretirler. İnflamasyon sonucunda hepatositler laminin, insülin-like growth faktör-1 (IGF-1) ve fibrojenik lipid peroksidlerini salgırlar. Lökositler CD4 lenfositler ile IL4, IL5, IL6, IL13 salgırlar ve humoral immunitiyi tetiklerler. Hücresele immunitiyi aktifleştiren Th1 cevabı oluşturan sitokinler (İnterferon-gama, Tumor necrosis factor, IL2) azalır. Fibrozis gelişiminde Th2 lenfositler daha önemlidir. Nötrofiller ROS' nin önemli kaynağıdır, ROS kollajen sentezini direk uyarır. Trombositler büyüme faktörleri ve sitokinlerin önemli bir kaynağıdır. Platelet derived Growth Factor (PDGF), TGF $\beta$ -1, Epidermal growth factor (EGF) salgırlar. Bu sitokinler ve oksidatif strese bağılı oluşan lipid peroksidasyon ürünleri sonuç olarak ortak bir yol ile HSH aktive ederler. Çevre hücrelerden gelen parakrin uyarı ile aktivasyon sürecinin başlangıcına giren HSH daha sonra sentezlediğı büyüme faktörleri ve sitokinlerle otokrin olarak ilerleme sürecine girer. İlerleme döneminde HSH proliferasyon, kontraktilite, fibröz matriks üretimi, normal matriks yıkımı, diğere hücrelerin kemotaksisi gibi spesifik fonksiyonlar kazanır (9, 10).

En potent HSH mitojeni trombositlerden salınan PDGF'dir. Diğere mitojenler arasında vasküler endotelial growth factor (VEGF), ET-1, EGF, IGF-1, Fibroblast Growth Factor (FGF) sayılabilir. Vazokonstriktör maddelerden trombin, arginin, vazopressin, anjiyotensin II mitojenik etki oluştururken, vazodilatörlerden prostaglandin E2 ve NO antimitojenik etki oluştururlar (11).

HSH kontraktile özellikler kazanması, içerisinde aktin ve myoflamanların artması ile olur. ET-1, kontraksiyonu uyaran esas mediyatördür. NO, ET-1'in fizyolojik antagonistidir. Sinüsoid endotelinin kontraksiyonu karaciğere kan akımını etkileyerek portal hipertansiyon gelişimine katkıda bulunur (12).

Fibröz matriks üretiminin en potent uyarıcısı TGF $\beta$ 'dir. Başlangıçta Kupffer hücreler ve trombositlerden parakrin olarak salgılanan TGF $\beta$  daha sonra HSH'den otokrin olarak salgılanır. HSH'den tip 1 ve 3 kollajen, fibronektin ve laminin sentezi uyarılır. TGF $\beta$  ayrıca HSH'den Connective

Tissue Growth Factor (CTGF) uyararak fibröz matriks sentezini, TIMP ve MMP sentezini uyararak yeni oluşan matriks degradasyonunu etkiler. Ayrıca fibrogenezde hepatosit ve epitelyum hücrelerinin apoptozisini artırarak karaciğer rejenerasyonunu önler. Obesite geninin bir ürünü olan leptin karaciğerde HSH ve fibrozisin diğer bir uyarıcısıdır (13, 14).

Hepatosit stellate hücreler CINC, MCP-1 ve M-CSF gibi kemoatraktanlar salgılayarak monosit, makrofaj, lenfositleri bölgeye çeker. ESM komponentleri de direk HSH aktivasyonunu etkilerler (15).

Aktive HSH fibröz bir matriks ile zararlı etkeni sınırlamaya çalışır. Ancak kronik bir zedelenme sürecinde faydalı olan bu onarım cevabı normal karaciğer yapısını bozan, kalın fibröz bantlar ve rejenerasyon nodülleriyle seyreden siroza kadar ilerler. Etken ortadan kalkarsa fibrozis geri dönüşümlüdür. Aktive HSH ya reversiyon veya apoptozis ile kaybolur. TIMP-1'in MMP-2'yi inhibe etmesi sonucu apoptozis de durur. Fibröz matriks HSH için yaşamsal sinyaller gönderirken, apoptozisi önler (16). Aktive HSH fibrotik karaciğerde plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) yoluyla antifibrotik rolü olan plazmin sentezini inhibe edebilir (17, 18).

### **I.C. Karaciğer Fibrozisinin Patofizyolojisi**

Hasarlanma sonrası kollajen birikimi anormal durumdur. Skar dokusu oluşmuş bir incinme veya enfeksiyon alanının çevrelenmesi girişimi ile bünye enfeksiyonun diğer hücrelere yayılımını sınırlamaya çalışır. Normal olarak, bir hasarın çözülmesi ile hasarın yaptığı kollajen matriksi çözülür ve aktive HSH ölür, doku normal haline geri döner (19-24).

Hepatositler etrafında kollajen liflerinin oluşması hepatosellüler atrofiye yol açar. Sinüzoidlerde kollajen liflerinin birikimi, kandan hepatositlere maddelerin akımını engeller. Böylece besinler, hormonlar, ilaçlar ve toksinler normal şekilde metabolize edilemez. Karaciğerin venleri etrafındaki fibrozis ve kan akımının azalması, vasküler rezistansı artırır ve portal hipertansiyonun gelişmesine katkıda bulunur (19-25).

Sirotik karaciğer normalden yaklaşık altı kez daha fazla ESM içerir. Disse aralığında erken yaralanmada kollajen tip III ve V ile fibronektin birikir (26). Kronik incinmede kollajen tip I ve IV, undulin, elastin ve laminin artar.

Disse aralığının minör komponenti olan hyaluronan sekiz kattan daha fazla artar (27, 28). Dermatan, kondroitin ve heparan sülfat gibi proteoglikanlar da artar. Kollajen tip I, III ve IV'ün hepsi arttığı halde tip I en fazla artar (26, 29-31).

### **I.C.a. Fibroziste Rol Alan Elemanlar (24, 26-35)**

#### **1. Kollajenler**

Tip I kollajen portal alan ve fibröz septalarda görülen matür skar dokusunun en yaygın kollajenidir. Tip III kollajen, arter ve cilt gibi basınçlı organlarda çoktur. Tip IV kollajen, epitelyal hücrelerin etrafındaki matrikste görülür. Karaciğerde sinüzoidlerde ve safra duktusları ile damarların bazal membranlarında bulunur. Tip V kollajen sirozda hepatositlerin etrafında artış gösterir. Tip VI kollajen konnektif dokunun boylu boyunca bulunur ve fonksiyonu kollajen liflerini diğer yapılara bağlamaktır. Tip VII kollajen bazal membranlar ve stroma arasında bağlantıyı sağlayan en büyük kollajendir.

#### **2. Glikoproteinler**

**a-Laminin:** Tip IV kollajenle birlikte bulunur. Perisinüzoidal fibroziste artar. Serumda ölçülebilir ve fibrozisin derecesiyle ilişkilidir.

**b-Fibronektin:** Hücrelere kollajen, fibrin ve heparinin adezyon mediatörüdür.

**c-Entaktin:** Bir polipeptittir ve lamininin kolaylaştırıcısıdır.

**d-Undulin:** Tip I ve II kollajenle birlikte olan 3 zincir polipeptittir. Portal alanlarda görülür.

**e-Elastin:** Kan damarlarının duvarında ve kapsülde bulunur.

#### **3. Proteoglikanlar**

Kondroitin, dermatan, keratan, heparan sülfat ve heparinden oluşur. Bunlar hücre yüzey reseptörleri ve büyüme faktörleri, kollajenler, fibronektin, laminin gibi makromoleküller arasındaki etkileşimi sağlar.

### **I.C.b Fibrozisin Değerlendirilmesi**

Karaciğer hastalığı inflamasyondan, fibrozise, siroza veya karaciğer kanserine sıralanan evrelere ilerler. Normalde akut bir hasara uğradığı zaman karaciğer hücreleri ölür ve organ skarsız rejenere olabilir (20, 22, 24-34).

**Evre (Stage):** Biyopsi ile saptanabilen fibrozisin miktarıdır.

**Derece (Grade):** İnflamasyon miktarı ve fibrozisin prekürsörüdür.

**Portal İnflamasyon:** Kronik inflamasyon karaciğerde değişikliğe, kan dolaşımının yavaşlamasına ve hücrelerin ölümüne (nekroz) yol açar.

**Piecemeal Nekroz:** Nekrozu ve portal alanlar etrafındaki inflamasyonu tanımlar.

**Litik nekroz:** İnflamasyonda tek hücre kaybıdır ve akut viral hepatitin temel lezyonudur.

**Konfluent nekroz:** Komşu hepatositlerin konfluent alanlar oluşturacak şekilde litik hasara uğramasıdır. Çoğunlukla perivenülerdir.

**Fibrozis:** Karaciğerde kollajen liflerin birikimidir ve erken fazı portal alana sınırlıdır. Biyopsi ile saptanması hastalığın ilerlemesini gösteren en önemli yöntemdir. Fibrozis; santral, portal, periportal, köprüleşme (santral-santral, porto-portal, porto-santral) şeklinde olabilir.

**Siroz:** Kronik inflamasyon ve fibrozis sahalarının gelişmesi sürekli karaciğer hasarına yol açar, karaciğer fonksiyonlarını yerine getiremez. Siroz genellikle yavaş ilerler(20, 25).

### **I.C.c Karaciğer Fibrozisinde Skorlama Sistemlerinin gelişimi**

Bu skorlama sistemi Knodell ve arkadaşlarının kronik hepatitler için önerdiği bir sistemdi (36). Histopatolojik aktivite indeksinin (HAI) amacı asemptomatik hastalarda kronik hepatitin seyrini takip etmektir. HAI 4 komponente bağlıdır: periportal ve köprüleşme nekrozu; intralobuler dejenerasyon ve fokal nekroz; portal inflamasyon ve fibrozis. Bu sistem daha sonra modifiye edildi ve fibrozisi de içerecek şekilde genişletildi (37). Fransız araştırmacılar grubu (METAVIR grup) fibrozis ve sirozun en az derecesini bile tanımlayan bir skorlama düzenlediler (38).

Evrelemeden (fibrozisin yaygınlığı ve siroz) derecelendirmenin (hepatosellüler hasarın incelenmesi) ayrılması gerektiği önerilmiştir ve 1995'de Ishak ve arkadaşlarının modifiye Knodell sisteminin içine dahil edilmiştir (Tablo-1 ve 2) (39).

**Tablo-1:** Kronik viral hepatitlerde Ishak skorlaması.

<b>Modifiye HAI derecelendirmesi: Nekro inflamatuvar skorlar</b>	<b>SKOR</b>
<b>A.Periportal veya periseptal interface hepatiti</b>	
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/Orta (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta (trakt ya da septaların %50'sinden azında, çevresinde devamlılık gösteren)	3
Şiddetli (trakt ya da septaların %50'sinden fazlasında, çevresinde devamlılık gösteren)	4
<b>B.Konfluent nekroz</b>	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Zon 3 nekroz (bazı alanlarda)	2
Zon 3 nekroz (çoğu alanda)	3
Zon 3 nekroz + seyrek portal-santral (P-C) köprüleşme	4
Zon 3 nekroz + çok sayıda portal-santral (P-C) köprüleşme	5
Panasiner veya multiasiner nekroz	6
<b>C. Fokal ("spotty") litik nekroz, apopitozis ve fokal inflamasyon</b>	
Yok	0
1 veya daha az odak (x100'lük her büyütmede)	1
2-4 odak (x100'lük her büyütmede)	2
5-10 odak (x100'lük her büyütmede)	3
10'dan fazla odak (x100'lük her büyütmede)	4
<b>D. Portal inflamasyon</b>	
Yok	0
Hafif (bazı veya tüm portal alanlarda)	1
Orta (bazı veya tüm portal alanlarda)	2
Orta/Belirgin (tüm portal alanlarda)	3
Belirgin (tüm portal alanlarda)	4

**Tablo-2:** Kronik viral hepatitlerde Ishak skorlaması.

<b>Modifiye HAI derecelendirmesi: Yapısal değişiklikler, fibrozis ve siroz</b>	<b>SKOR</b>
Değişiklik	
Fibrozis yok	0
Birkaç portal alanda fibröz genişleme ve ± kısa fibröz septa	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve ± kısa fibröz septa	2
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve seyrek portal-portal (P-P) köprüleşme	3
Portal alanlarda fibröz genişleme ve belirgin köprüleşme [Portal-portal (P-P) yanı sıra portal-santral (P-C)]	4
İnkomplet Siroz	5
Siroz (Olası veya kesin)	6

## II. Karaciğer Fibrozisinde Tanı Yöntemleri

### II.A. Karaciğer İğne Biyopsisi

Kronik hepatitte fibrozis derecesini belirlemede günümüzde altın standart yöntem, karaciğer biyopsisidir (40-44). Karaciğerden perkütan, transjuguler, laparoskopik ve peroperatuvar alınan doku örneğinin histopatolojik incelenmesiyle; çoğu zaman karaciğer patolojisine yol açan etyolojik faktör ve karaciğer hasarının derecesi belirlenebilmektedir. Ayrıca tekrarlanan biyopsi ile tedaviye yanıtın değerlendirilmesi de söz konusudur (45).

Karaciğer biyopsisinin avantajlarının yanı sıra bazı dezavantajları da mevcuttur. Fibrozis ve nekroenflamatuvar aktivitenin iyi değerlendirilebilmesi için en az 15-20 mm uzunluğunda ve 5-11 portal alan içeren doku örneği gerekmektedir (40, 44, 46-49). Tek biyopsi örneğinin olması ve subkapsüler bölge, sağ ve sol lobta fibrozis miktarı heterojenite gösterdiğinden %10-30 olguda değerlendirme hatasına yol açmaktadır (46, 50, 51). Bunun yanı sıra patologlar arasında değerlendirme farklılığı da yaklaşık %20 olarak bildirilmekte ve ortak morfolojik ölçüm yöntemlerinin geliştirilmesine çalışılmaktadır (50, 52). Günümüzde en yaygın kullanılan histopatolojik değerlendirme yöntemleri arasında Knodell, modifiye Ishak ve Metavir evrelendirmesi sayılabilir (53-57).

Perkütan karaciğer biyopsisinin mortalite oranı % 0.009 olup, biyopsi sonrası da bazı minör (%13.6) ve major komplikasyonlar (%1.0) gelişebilmektedir (56, 58). Bu komplikasyonlar arasında; sıklıkla ağrı (%30), kanama, geçici hipotansiyon, safra kesesi perforasyonu, hemobili, pnömotoraks, pnömoperitoneum, pnömoskrotum, septik şok, subfrenik apse, intrahepatik arteriovenöz fistül, karsinoid kriz sayılabilir. Ayrıca örnekleme hatası, en az 6-12 saat hastane gözetimi gerektirmesi ve maliyetinin yüksek olması dezavantaj oluşturmaktadır (46, 47, 51, 54, 59).

Son zamanlarda histopatolojik incelemelerdeki gözlemci farklılığını ortadan kaldırmak ve standardize değerlendirme sağlamak amacıyla henüz deneysel aşamada olup, kullanımı yaygınlaşmamış kantitatif bir yöntem olan

morfometrik fibrozis ölçümünün yapıldığı bilgisayarlı analiz metodu “digital image analysis method” geliştirilmiştir (60-62). Morfometrik ölçüm ile fibrozis derecesinin şiddetini gösteren platelet sayısı, INR, total bilirubin ve ALT düzeyi ile uyumlu bulunmuştur (56).

### **II.B. Görüntüleme Yöntemleri**

Kronik karaciğer hastalıklarının tanısı ve takibinde görüntüleme yöntemleri ancak ileri evre hastalıkta belirgin anatomik değişikliklerin olması ya da komplikasyonların ortaya çıkması, sirozun tanısında destekleyici bulgular olarak değerlendirilmiştir.

Bir çalışmada, karaciğer biyopsisi yapılan 200 hastada, Ultrason (US), Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntülemenin (MRG) fibrozis evreleri ile korele olduğu bulunmuştur. US’de karaciğer kapsül kalınlığı, sağ lob maksimum oblik çapı, ana portal ven ile sağ ve sol dalların çapı, safra kesesi duvar kalınlığı, dalak büyüklüğü, splenik ven çapı, portal ven kan akım hızı ve safra kesesi şekli, fibrozis derecesi ile ilişkili bulunmuştur. Diğer taraftan MRG ve BT tetkikinde, yalnızca dalak volümü karaciğer fibrozisi ile korele bulunmuştur (42).

Yakın gelecekte, pozitron emisyon tomografi, reseptör görüntüleme ve ölçme, muhtemelen de MRG gibi birçok görüntüleme yöntemi, hepatik fibrozisin tayini amacıyla denenebilir.

### **II.C. İstatistiksel Yöntemler**

Son yıllarda, klinik pratikte hepatik fibrozis indekslerinin değerlendirilmesinde ROC (receiver operating characteristic: işlem karakter eğrisi) eğrilerinin kullanımı tavsiye edilmekte ve yaygın olarak kullanılmaktadır (38).

### **II.D. Hepatik Fibrozisin Serum Belirteçleri**

Konvansiyonel biyokimyasal ve serolojik testler, fibrozisin tayininde çok az öneme sahiptirler (63). Güvenilirlikleri ve prediktif değerleri gittikçe artıyor olmasına karşılık henüz, karaciğer dokusunun doğrudan incelenmesinin yerine geçememişlerdir (64).

Bu testler matriks üretim miktarını yansıttıklarından dolayı inflamasyon aktivitesi yüksek olduğu zaman daha fazla artmaya meyillidirler.



Değişik bölgelerde aynı zamanda olan inflamasyon, serum seviyelerinde etkili olabileceğinden testler karaciğere spesifik değildir.

Serum seviyeleri, matriksin temizlenme hızından etkilenebilir. Nitekim bu da sinüzoidal endotelyal hücre disfonksiyonu veya geciken biliyer ekskresyon nedeniyle bozulmuş olabilir.

Testler genellikle ileri evre fibrozis veya sirozla, hafif fibrozis ya da hiç fibrozis olmamasını ayırt etmede yardımcı olabilmektedir (65).

### **II.D.a. Matriks Birikimiyle İlgili Belirteçler**

**1. Prokollajen tip I karboksi-terminal peptid (PICP):** PICP seviyeleri sirozlu hastalarda yüksek bulunur. Tip IV kollajen veya PIIINP kadar hassas değildir (66).

**2. Prokollajen tip III amino-terminal peptid (PIIINP):** Hepatik fibrozisin en yaygın çalışılan belirteçidir. Akut ve kronik karaciğer hastalıklarında seviyeleri yüksek bulunur. Ayrıca bu seviyeler aktif hepatitli hastalarda serum aminotransferaz seviyeleri, sirozlu hastalarda da serum bilirubin seviyeleri ile korelasyon göstermektedir. Serum PIIINP seviyeleri, alkolik karaciğer hastalığı, viral hepatitler ve primer biliyer sirozlu hastalardaki hepatik fibrozisin histolojik evresini yansıtmaktadır (67-69). Alkolü kalıcı olarak bırakanlarda ve immunsupressif tedaviye başarıyla cevap veren otoimmün hepatitli hastalarda PIIINP seviyelerinde gerileme veya tamamen düzelme gözlenmiştir (70).

Kronik hepatit B ve C'li hastalarda, fibrozis evresi ile korele olmadığı, PIIINP seviyelerinin daha ziyade inflamasyon şiddetini göstermede kullanılabileceği bulunmuştur (70-71). İnterferon tedavisine kalıcı veya kısmi virolojik ve histolojik cevap veren hastalarda PIIINP seviyelerinde azalma veya normalleşmeler gözlenmiştir (72).

Sirozlu hastalarda akut alkolik hepatit atağı olduğunda seviyelerin daha da yükseldiği, dolayısıyla fibrogenezde etanol metabolitlerinin rol oynadığı desteklenmiştir (68).

Primer biliyer sirozda yapılan çalışmaların çoğunda, PIIINP seviyeleri ile hastalığın histolojik evresi arasında korelasyon saptanmıştır (73).

### 3. Tip I ve IV kollajenler

Tip I kollajen seviyeleri her türlü karaciğer fibrozisinde yükselmektedir. Tip IV kollajen kan ve lenf damarları ile safra kanallarının bazal membranında, sinir aksonları çevresinde ve perisinüzoidal aralıkta yerleşir (29). Serum Tip IV kollajen seviyeleri, normale göre kronik karaciğer hastalığı olanlarda yüksek bulunmuştur (42). Kronik hepatitli hastalarda fibrozisin tanısında tip IV kollajenin, laminin, hyaluronik asid ve PIIINP'den daha hassas olduğu bulunmuştur (74).

**4. Laminin:** Alkol ve viral kronik karaciğer hastalıklarında portal ven basıncı ile uyumlu olarak düzeyi artmış bulunmuştur (41,59).

**5. Hyalüronik asit:** Karaciğer hastalıklarında artan düzeyleri endotelyal sinüzoidal hücrelerin fonksiyon bozukluğuna ve stellat hücrelerden artmış sentezine bağlıdır (75, 76).

Alkolik karaciğer hastalığı, primer biliyer siroz ve hepatit C'li hastalarda serum düzeyi fibrozisle ilişkili olarak artmaktadır. Hepatit C'li hastalarda IFN tedavisi sonrası serum düzeylerinde azalma görülmüştür (5, 43, 77). Ayrıca böbrek hastalığı olanlarda serum düzeyleri artmaktadır. Yapılan çalışmalarda PIIINP sadece hepatik aktivasyon düzeyi ile korelasyon gösterirken, hyalüronik asit düzeyi, hem fibrozis hem de aktivasyon düzeyi ile iyi korelasyon göstermiştir. NASH'li hastalarda da ileri düzey fibrozisi göstermedeki duyarlılığı yüksek bulunmuştur (43, 78, 79).

**6. Condrex (YKL-40):** Çeşitli solid tümörlerden salınan ve artritli hastalarda arttığı gösterilen "mammalian Chitinase-like proteins" olarak adlandırılan bir glikoproteindir (80). Karaciğer ve kıkırdak dokusu tarafından üretilmektedir. Fibrotik karaciğer dokusunda fibrozis derecesi ile uyumlu olarak, serumda düzeyleri PIIINP ve hyalüronik asitle uyumlu olarak artmaktadır (40, 77, 80). Özellikle alkolik hepatitte anlamlı olarak yüksek serum düzeyleri tespit edilmiştir. Bir çalışmada Kronik Hepatit C'de IFN tedavisi sonrası histolojik olarak fibrozisin gerilediğinin gösterilmesinde HA ve YKL-40 düzeyi PIIINP ve Tip IV kollajenden üstün bulunmuştur (80).

## **II.D.b Matriks Yıkımıyla İlgili Belirteçler**

### **1.TIMP-1 ve TIMP-2 (Tissue inhibitors of metalloproteinase):**

HSH, kuppfer hücreleri ve hepatositlerce üretilip, matriks yıkımında görev alan MMP'lerin inhibisyonunda rol oynarlar (81, 82). Bugüne kadar dört farklı TIMP tanımlanmış olup, bunların içinde en geniş dağılım gösteren TIMP-1'dir ve tüm aktif MMP'leri geri dönüşümlü, nonkovalent bağlar oluşturarak inhibe eder (83, 84). Kronik HCV'li hastalarda TIMP-1 ve TIMP-2 serum düzeyleri histolojik aktivite indeksi ve fibrozis derecesi ile uyumlu olarak yüksek bulunmuştur (41). Yapılan çalışmalarda sklerozan kolanjit, primer biliyer siroz, biliyer atrezi, otoimmün hepatitli hastalarda TIMP-1 ve TIMP-2 düzeyleri artmış olarak gösterilmiştir. Sadece karaciğerde değil aynı zamanda akciğer, pankreas ve böbrek dokusunda da fibrojenetik belirteç olarak kullanılmaktadır (86).

**2. MMP (matrix metalloproteinase):** MMP'ler protein zincirlerinin peptid bağlarını kırarak etki gösterir. Bunlardan MMP-2 (jelatinaz A), MMP-3 (stromelysin) ve MMP-9 (jelatinaz B) karaciğer hasarında önemli rol oynamaktadırlar. Özellikle MMP-2 ve 9, kollajen tip 4 ve diğer matriks proteinlerini parçalayarak bazal membran yıkımında önemli rol oynamaktadır. Karaciğer hastalıklarında MMP-2 düzeyleri artmış olarak bulunur (41, 87).

## **II.D.c Fibrojeniz İle İlişkili Sitokinler ve Kemokinler**

**1.TGF- $\beta$  (transforming Growth Factor Beta):** Kupffer hücreleri, enflamatuvar hücreler ve trombositlerden sentezlenir. Fibroziste HSH'leri etkili uyaran profibrojenik mediyatördür (10). İnterstisyel kollajenaz ekspresyonunu azalttığı ve aynı zamanda jelatinaz, TIMP-1, kollajen tip I-II-IV, fibronektin ve laminin'in sentezini arttırdığı saptanmıştır (88-90). Stellat hücre aktivasyonunda ve matriks sentezinde önemli rol oynarlar (10, 91). Üç tipe ayrılır. En aktif olanı TGF- $\beta$ 1'dir. Sakin HSH'lerin myofibroblastlara transformasyonunu hızlandırmaktadır (90). Kronik hepatit B ve C'li hastalarda TGF-  $\beta$ 1'in serum düzeyleri fibrozis derecesi ile uyumlu olarak artmıştır (2, 59, 92).

**2. TGF- $\alpha$  (transforming Growth Factor Alfa):** Normal ve neoplastik hepatositlerin mitozunu uyarırlar. Özellikle neoplastik transformasyonu uyarıp hepatik karsinom gelişiminde rol oynar (93).

**3. Platelet Derived Growth Factor (PDGF):** Karaciğer fibrogenezinde TNF- $\alpha$ , TGF- $\alpha$  ve  $\beta$  gibi fibrojenetik mediyatördür. Hepatit B'li hastalarda TIMP-1 ile birlikte fibrozis ve aktivite derecesi ile uyumlu olarak serum düzeyleri yüksek bulunmuştur (93, 94).

#### **II.D.d Diğer Klinik ve Biyokimyasal Parametreler**

Portal hipertansiyonun bir göstergesi olan trombosit düzeyi tek başına veya panel testlerde sirozun bir belirteci olarak da değerlendirilmektedir (95). Ayrıca yaş, vücut kitle indeksi, endoskopide özefagus varis büyüklüğü de fibrozis derecesi ile uyumlu bulunmuştur (96). Protrombin zamanı, GGT, albumin, albumin/globulin, total bilirubin, kolesterol, alfa f $\beta$ toprotein (AFP), alkalen fosfataz (ALP), immunoglobulinler (IgA, IgG ve total Ig), A2M ile yapılan çalışmalarda fibrozis derecesi ve nekroenflamasyon ile korelasyon gösterilmişse de hiçbiri tek başına matriks testleri ve panel testleri kadar başarılı sonuçlar vermemiştir (95, 97). Serum aminotransferazları ise tek başlarına anlamlı değillerdir. Ancak AST/ALT oranının  $> 1$  olması fibrozisi ve sirozu göstermede anlamlı bulunmuştur. Trombosit sayısının 130.000'in altında olması ve AST/ALT oranının artışının birlikteliği sirozu belirlemede oldukça duyarlıdır. Kronik hepatit C'li hastalarda AST/ALT oranı, trombosit sayısı ve monoethylglycinexylidide (MEGX) testi ve protrombin zamanı siroz tanısında bağımsız değişkenler olarak bulunmuşlardır (46, 96). Ayrıca karaciğer fonksiyonlarının göstergesi olarak metabolik testler (aminopirin nefes testi, galaktoz eliminasyon kapasitesi) ve perfüzyon testleri (sorbitol klirensi, indosiyanın yeşili klirensi) de fibrozisin göstergesi olarak çalışılmış ve şiddetli fibroziste azalmış olarak bulunmuşlardır (98). Fibrozis derecesini göstermede biyokimyasal parametrelerin tek başına anlamlı olmaması panel testlerin kullanımını gündeme getirmiştir. Günümüzde en fazla kullanılan panel testlerin başında Apo A1, protrombin indeksi, GGT'nin birlikte kullanıldığı PGA skoru ve A2M, protrombin zamanı, GGT ile elde edilen PGAA skoru gelmektedir. Alfa-2

makroglobulin, hepatositler, aktive stellat hücreler tarafından sentezlenen bir proteinaz inhibitörü olup, ESM proteinlerinin yıkımını engellemekte ve fibrozise katkıda bulunmaktadır. Sirozda karaciğer kaynaklı proteinler serumda azalırken, A2M düzeyi artmaktadır kronik hepatitlilerde ve alkolik karaciğer hastalığında A2M düzeyinin fibrozis sürecinde arttığı gösterilmiştir (99). Apolipoprotein A1 ise hepatositler tarafından yapılan ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) yapısında bulunan major apoproteindir. Alkolik karaciğer hastalarında karaciğer fibrozu ile ilişkili bulunmuştur. Hepatik fibrozis gelişimde lipoprotein sentezinin azalmasına bağlı olarak serumda düzeyi azalmaktadır. Alkole bağlı steatozda fibrozis gelişmeyen olgularda ise serum düzeyi artmış olarak bulunmaktadır. Kronik karaciğer hastalığında PGA'nın tanısal doğruluğu %70 düzeyindedir. Alkolik karaciğer hastalığında PGA'nın tanısal doğruluğu %91,1, PGAA'nın ise %92.4 olarak saptanmakla birlikte viral etyolojili hastalarda tanısal doğruluğu daha düşük bulunmuştur (62,98). Son yıllarda A2M, haptoglobin, GGT, total bilirubin, Apo A1'in kombine edildiği "FibroTest" ve bu belirteçlere ALT ilavesiyle kullanılan "ActiTest" ile, ActiTest ve FibroTest kombinasyonu ile elde edilen "FibroSure", viral hepatitli hastalarda ciddi fibrozisin ve nekroenflamasyonun belirlenmesinde kullanımı yaygınlaşmaktadır (100). FibroTest ve ActiTest'in biyopsi ile arasındaki uyumsuzluk oranı %18 civarında belirtilmektedir. Haptoglobinde düşüşe, nonkonjuge bilirubinde yükselişe neden olan akut hemoliz durumlarında, ilaç kullanımı, viral (HAV, HBV, EBV ile süper enfeksiyon) nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında, akut enfeksiyon durumlarında hatalı sonuçlar verebilmektedir (47). Ayrıca kullanımı zor ve pahalı olduğundan henüz kullanımı yaygınlaşmamıştır. Bu panel testlerin dışında boy, kilo, kolesterol, trigliserit, AST, ALT'nin birleştirildiği "NashTest" ile HA, TIMP-1 ve A2M'in birleştirildiği "Fibrospect II", HA, PIIINP ve TIMP- 1'İN birleştirildiği "ELFG", Bilirubin, GGT, A2M ve HA'i içeren "Hepascore", Bonacini indeks (platelet sayısı, ALT/AST oranı, protrombin zamanı ve INR), Forns indeks (yaş, platelet sayısı, GGT, kolesterol), APRI indeks (AST/platelet oranı), ve SHASTA index (AST, HA ve albumin) gibi panel testler de kullanılmaktadır (49, 51, 97, 101-103).

## **II.D.e.Yeni Ufuklar**

Kronik hepatitli hastalarda protein profillerinin tespit edilmesi ile fibrojenik aktivitenin tayini ilkesine dayanan “proteomic” teknolojisi son yıllarda kullanılmaya başlanmış ve ciddi fibrozisi göstermekteki duyarlılığı yüksek bulunmuştur (10, 91, 96).

## **III. Karaciğer Fibrozisinde Tedavi**

Herhangi bir etkenle ortaya çıkan karaciğer hasarında, enflamasyon süreci, fibrozise ilerler. İyileşme süreci, ESM komponentlerinin yıkımı ve yeniden yapılanması ile gerçekleşir. Etken ortadan kaldırılamaz ve fibrozis süreci ilerlemeye devam ederse histopatolojik ve klinik tablo sirozla sonuçlanır. Siroz gelişimi için gereken süre ortalama 10-20 yıldır. Etken ortadan kalktığında fibrozis süreci geri dönüşümlü olabileceğine ve aktive olan HSH'ler ya sakin HSH'lere dönüşmekte veya apoptozis ile ortadan kalkmaktadır (10). Fibrozun geri dönüşümlü olabileceği; apoptozis ile HSH'lerin temizlenmesidir ki, bu da TIMP-1'in azalan üretimini gerektirmektedir (41). Hepatik stellat hücrelerin yüzeyinde bulunan ölüm reseptörleri Fas, Fas-ligand, nerve growth factor reseptör (NGFR) uyarılmasıyla apoptozis uyarılır. Aktive olmuş MMP-2 de apoptozisi uyarır. Akut karaciğer hasarında HSH'lerdeki CD95 (clusters of differentiation) ve CD95L ekspresyonunda artış gösterilmiştir. Bu artışla birlikte hücrelerde apoptozis meydana gelir.

Kronik karaciğer hasarında ise artmış olan TGF- $\beta$ 1 ve TNF- $\alpha$  apoptozisi engellemektedir (76). Kollajen-1'in yıkımı, fibrozisin gerilemesi ve HSH apoptozisinin gerçekleşmesi için gereklidir. MMP-13 interstisyel kollajenaz olup, MMP-2 ve MMP-14 de kollajenolitik özellik taşımaktadır. Fibrozis sürecinde TIMP-1 ve TIMP-2 artmakta ve fibrozisin geri dönüşüm evresinde bu durum gerilemektedir (1, 41). NK hücreler, ilaca bağlı hepatotoksisitede, viral klirensin sağlanmasında, IFN- $\gamma$ 'a bağlı karaciğer fibrozisinin engellenmesinde ve fibrozisin gerilemesinde önemli rol oynarlar.

NK hücreler İnterferon- $\gamma$  ile aktive olduktan sonra, HSH'lerin hızla ölümüne neden olurlar (36).

Kronik viral hepatitli olgularda alkol alımı, diğer bir virüs ile koenfeksiyon, transplantasyon sonrası dönemde immunsupressif kullanımı ile NK aktivitesinin azalması, fibrozisin progresyonuna neden olmaktadır. Karaciğer fibrozisi basamakları ve apoptozis Şekil-1'de özetlenmiştir (42). Erken evre sirozda tedavide fibrojenik uyarıların etkin ve uzun süreli ortadan kaldırılması durumunda sirozun geri dönüşümlü olabileceği kabul edilmektedir. Bu nedenle tedavide hedef; fibrozis gelişiminde rol oynayan HSH aktivasyonunun ve matriks sentezinin engellenmesi, matriks yıkımının sağlanması, enflamasyonun baskılanması, proliferatif ve fibrojenik mediyatörlerin nötralize edilmesi olmalıdır. Yapılan bazı çalışmalarda tedavide IFN- $\gamma/\alpha$  kullanılması ile NK aktivitesi arttığı ve fibrozis iyileştiği gösterilmiştir (36).

### **III.A. Hepatik fibrozisin tedavisinde amaç (10, 104, 105);**

#### **a) Primer hastalığın tedavisi**

#### **b) Hepatik enflamasyonun ortadan kaldırılması:**

-Kortikosteroidler?

-TNF antagonistleri

-Kolşisin?

-Malotilate?

-IL-1 antagonisti, IL-12, IL-10

-Ursodeoksikolik asit

-Thielavia minor (OPC-15161)

-Karaciğer koruyucuları: Caspase inhibitörleri, HGF (Hepatocyt Growth Factor)

Mimetikler

#### **c) HSH aktivasyonunun engellenmesi:**

-Alfa IFN

-Angiotensin-1 reseptör antagonistleri

-Angiotensin konverting enzim inhibitörleri

-Antioksidanlar: Vitamin E, resveratrol, quersetin, N-asetil sistein, flavanoid, silymarin, baicalin, AT-1 reseptör antagonistleri,

-Sitokin aracılı tedavi: TGF- $\beta$  antagonistleri, ET reseptör antagonistleri (bosentan), intrasellüler sinyal yolu inhibitörleri ( $\gamma$ -linoleic asit, lipooksijenaz inhibitörleri, simvastatin, pentoksifilin)

-PPAR $\gamma$  agonistleri (peroxisome proliferator activated receptor)

-Aldosteron antagonistleri

-PDGF antagonistleri

-Sodyum deęiřtirici inhibitörler (Cariporide)

-Plazmin/trombin reseptör antagonistleri

-NO deriveleri

-İntegrin antagonistleri

-HGF mimetikler

-CTGF/CNN antagonistleri (Connective tissue growth factor, cystein rich 61)

-SMAD7 agonistleri (mothers against DPP homolog)

#### **d) Matriks yıkımının artırılması**

-Gliotoksin

-NGF agonistleri (Nerve growth factor)

-TIMP antagonistleri

-TGF $\beta$  inhibitörleri

-Transglutaminaz veya kollajenaz inhibitörleri

### **IV. Hepatit B Virüsü**

HBV enfeksiyonu tüm Dünya'da yaklaşık 350 milyon kişiden fazla insanı etkileyen, akut veya fulminan formdan değişik kronik formlara kadar geniş bir klinik spektrumu olan önemli bir sağlık sorunudur. HBV enfeksiyonun seyrini esas olarak immün mekanizmalar ve bu mekanizmaları etkileyen, enfeksiyon yaşı, konakçı genetik faktörleri, virüsün genetik çeşitliliği gibi diğer faktörler belirlemektedir.



#### **IV.A. Patogenez**

Hepadnaviridea ailesi ortohepatoviridea subfamilyasının bir üyesi olan HBV sadece insanlarda ve deneysel olarak şempanzelerde infeksiyona neden olur. HBV yuvarlak ve kısmen çift sarmal DNA'sı bulunan zarflı bir virüstür. HBV 8 major genotipe (A-H) sahiptir. Ülkemizde baskın olan HBV genotipi Genotip D'dir (>%90) (106, 107).

HBV göstergeleri ve taşıyıcıların prevalansı dikkate alınarak dünya; düşük, orta ve yüksek endemisite bölgelerine ayrılmıştır. Prevalansın düşük olduğu bölgelerde başlıca yetişkinler risk altındadır ve bulaş yolu genellikle perkütan ve cinsel yoldur. Orta ve yüksek endemisite gösteren bölgelerde ise başlıca çocuk ve adölesanlar risk altındadır ve perinatal bulaş en önemli nedendir. Ülkemiz %3,9-12,5 arasındaki HBsAg seroprevalansı ile orta derecede endemik bir ülke konumundadır (108).

Hepatit B virüsü sitopatik bir virüs değildir. Enfekte bireylerde karaciğer hastalığı virüse karşı gelişen immün yanıt nedeniyle olur. Virüsün klirensinde öncelikle hücrel immün yanıt rol oynasa da humoral yanıtın da katkısı olduğu bilinmektedir.

Akut HBV infeksiyonunda doğal immün yanıtın elemanları olan TNF-alfa, IFN alfa ve beta tarafından HBV DNA'nın çoğu (%90'a kadar) ortadan kaldırılır. Bu aşamadan sonra ise enfekte hepatositler Th1 yanıtının ön planda olduğu HBV-spesifik sitotoksik CD8<sup>+</sup> T lenfositleri tarafından temizlenir. Kronik infeksiyonlarda sitotoksik T lenfosit yanıtı yetersizdir ve Th2 lenfositlerin rol oynadığı hümorale yanıt ön plandadır (109).

#### **IV.B. Histopatolojik Bulgular**

Kronik Hepatit B infeksiyonunun en tipik özelliği buzlu cam hücreleridir. Kronik hepatit B'de inflamatuvar bulgular çok hafif ya da ağır olabilir. Hafif formlarında inflamasyon portal alana lokalize iken, aktivite arttıkça periportal nekroz (güve yeniği) ve lobüller arası uzanım gösteren köprüleşme nekrozları ortaya çıkar. Fibrozis ileri derece hasarın göstergesidir. Devam eden hepatosit kaybı, fibrozis ve rejenerasyon nodülleri varlığı karaciğerde siroz oluşumunun histopatolojik bulgularıdır.

Histopatolojik incelemede karaciğer dokusundaki nekroinflamatuvar aktivite; köprüleşme nekrozu ile birlikte olan veya olmayan periportal inflamasyon, lobular inflamasyon ve portal inflamasyona göre değerlendirilir. Fibrozis ise ayrı bir kriter olarak incelenir. İnflamasyon ve nekroz hastalığın aktivite derecesini (grade) gösterirken, fibrozis prognostik değer taşır ve hastalık evresini (stage) gösterir. Histopatolojik değerlendirmede Knodell, Modifiye Knodell (Ishak), Scheuer gibi skorlamalar kullanılmaktadır (36, 37, 39) (Tablo-1-2).

#### **IV.C. Klinik Bulgular**

##### **IV.C.a. Akut Hepatit B**

İnkübasyon periyodu, viral yükü doğru orantılı olarak 2-6 ay arası değişir. İnkübasyon sonrasında yaklaşık bir hafta süren preikterik evrede ateş, halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma ve kas ağrıları görülebilir. Bu dönemde laboratuvar olarak ALT yükselmiştir, serumda HBV DNA, HBsAg, HBeAg ve AntiHBc IgM varlığı devam eder. 1-2 hafta sürecek olan ikterik dönem ve daha sonra ise konvalesan dönem başlar. En erken kaybolan antijen HBe Ag'dir ve eş zamanlı olarak serumda AntiHBe antikoruna saptanır. Replikasyonun baskılanması ve hastalık semptomlarının başlamasından yaklaşık 12 hafta sonra serum HBV DNA düzeyi saptanamayacak kadar düşüktür. Konvalesan dönemin başında HBs Ag kandan kaybolur ve ortalama 8 hafta sonra (pencere dönemi) AntiHBs antikoruna oluşur. Pencere döneminde serum AntiHBc IgM tek tanısal test olarak değerlidir. Ardından AntiHbc IgG oluşur ve ömür boyu pozitif kalır. Doğal bağışıklık kazanılmış olur.

Fulminan hepatit hastalarının %0,5'inde ve klinik bulguların ortaya çıkmasından sonraki 4 hafta içinde görülür. Mortalite %80'den fazladır (110).

##### **IV.C.b. Kronik Hepatit B**

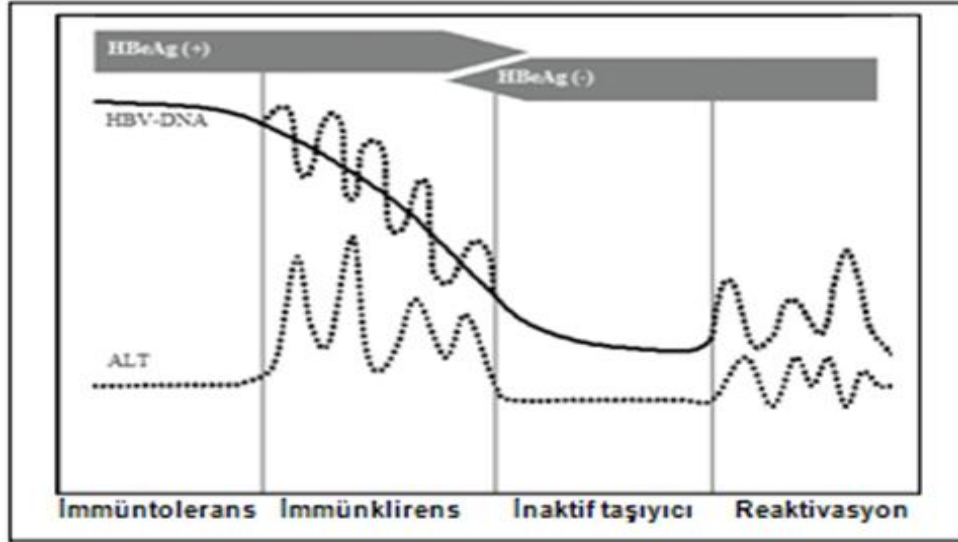
Hbs Ag'nin kanda 6 aydan uzun süre kalması kronikleşmeyi düşündürür. Hepatit B infeksiyonunun kronikleşmesi; virüs, hepatosit ve inflamatuvar yanıt arasındaki dengelere göre 4 fazda seyreder:

1. İmmüntolerans faz

2. İmmünlirens faz

3. Non-replikatif (inaktif taşıyıcı) faz.
4. Reaktivasyon dönemi

Erken çocukluk döneminde enfekte olan bireylerde yüksek DNA düzeylerine karşı aminotransferazlar normaldir ve aktif hepatit tablosu yoktur. Bu durum immün tolerans olarak adlandırılır.



**Şekil-5:** Hepatit B infeksiyonunun fazları.

İmmünlirens fazında hastalarda HbeAg halâ pozitifdir, serum HBV-DNA ve ALT seviyeleri dalgalanma gösterir. Bu dönemde immün sistem enfekte hepatositleri ortadan kaldırmaktadır. Bu dönem genellikle uzun yıllar devam eder. İmmünlirens fazında aminotransferazların 5 kattan fazla yükselmesi “hepatik alevlenme” olarak tanımlanır. Hepatik alevlenme hepatik dekompanseasyonla sonuçlanabileceği gibi HBeAg serokonversiyonu (inaktif taşıyıcılık fazına geçiş) ve HBs Ag klirensi ile de sonuçlanabilir.

İnaktif taşıyıcılık fazı, Anti-HBe'nin oluşması ile başlar. HBV DNA seviyesi ve aminotransferazlar düşer, karaciğerdeki nekroinflamasyon durur. Bu faz ömür boyu sürebilir ancak bazı hastalar reaktivasyon fazına girebilir; HBV DNA ve ALT yükselir, HBe Ag seroreversiyonu olabilir/ olmayabilir. (Şekil-5). Kronik hepatit B infeksiyonu olan hastalarda yıllık spontan HBe Ag serokonversiyonu %2-15, HBs Ag serokonversiyonu ise %1 oranında gözlenir (111).

### V.C.c Tanı.

Akut hepatit tablosu dışında Hepatit B infeksiyonu genelde sessizdir ve rastlantısal testlerde ya da taramalar sırasında saptanır (Tablo-3).

**Tablo-3:** Hepatit B infeksiyonu tanısında kullanılan serolojik belirteçler.

	HBs Ag	Anti-HBs	HBe Ag	Anti-HBe	Anti-HBcIgM	Anti-HBc IgG
<b>İnkübasyon periyodu</b>	+	-	+	-	-	-
<b>Akut enfeksiyon</b>	+	-	+	-	+	-
<b>Akut infeksiyon pencere dönemi</b>	-	-	-	-	+	+/-
<b>Akut infeksiyon konvalesan dönem</b>	-	-	-	+	+/-	+
<b>Kronik inaktif (taşıyıcı)</b>	+	-	-	+	-	+
<b>Kronik hepatit İmmun aktif/immüntolerans faz</b>	+	-	+	-	-	+
<b>Doğal bağışıklık</b>	-	+	-	+/-	-	+
<b>Aşı ile immünite</b>	-	+	-	-	-	-

### IV.C.d. Prognoz

Kronik HBV tanılı hastaların yaklaşık 1/3'ünde uzun dönemde siroz, terminal dönem karaciğer hastalığı ya da hepatoselüler karsinom gibi ciddi komplikasyonların geliştiği bilinmektedir. Prognoz hem viral (HBV DNA seviyesi, HBV genotipi, mutant virüsler) hem de konağa ait faktörler (yaş, cinsiyet, genetik yapı ve immün sistem) ile ilişkilidir (112).

### V. Hepatit C Virüsü

HCV Flaviviridae ailesine ait 30-60 nm büyüklüğünde, hepatotropik, lipid zarflı, küçük bir RNA virüsüdür. HCV'nin 6 genotipi ve çok sayıda subtipi tanımlanmıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda baskın HCV genotipi 1b olarak (%68-94) bulunmuştur (113).

Dünya nüfusunun yaklaşık %3'ünün HCV ile enfekte olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde HCV sıklığı %1-2,4 arasında değişmektedir. En yüksek oran hemodiyaliz hastalarındadır.(114).

### **V.A. Patogenez**

Akut hepatit C infeksiyonundan sonra altı ay içinde hastaların %10-25'inde spontan olarak virüs klirensi olabilmektedir. HCV ile enfekte olan hastaların çoğunda kronik hepatit gelişmektedir. Karaciğer hasarının önemli bir kısmı immünolojik sistem üzerinden olmaktadır. Fakat histopatolojik olarak steatoz görülmesi direk sitopatik etkinin olabileceğini de düşündürmektedir. HCV, oksidanlarda artış ve hücrelerin anti-oksidan kapasitelerinde azalma yaparak oksidatif strese yol açar. Aynı zamanda hepatit C virus core proteininin insülin direncine yol açarak karaciğer yağlanmasına yol açtığı ve bunun da karaciğerdeki hasarlanmayı arttırdığı tahmin edilmektedir (115)

### **V.B. Histopatolojik Bulgular**

Kronik C hepatitinin histopatolojisinde hepatit B'deki "buzlu cam" görünümü gibi patognomonik olmayan ancak karakteristik bazı bulguları vardır. Bunlar; intraportal lenfoid agregatlar, lenfoid folliküller, safra duktus lezyonları, steatoz, pansiner hepatit, demir birikimi, displazi ve mallory cisimciği olarak söylenebilir (116). Histopatolojik değerlendirmede hepatit B'de kullanılan skorlama sistemlerinden faydalanılır.

### **V.C. Klinik Bulgular**

HCV enfeksiyonu olguların %60-80'inde kronikleşmektedir. Spontan iyileşme ile ilişkili faktörler; düşük miktarda bulaş, genç yaşta infeksiyonun kazanılması, kadın cinsiyet, yeterli immünitenin olması ve bazı spesifik HLA subtipleri olarak söylenebilir. Kronik hepatit hastalarının da hepsinde HCV-RNA pozitif olmakla beraber %30-40'ında ALT değerleri normal sınırlarda seyredebilir.

Hastaların %20'sinde asemptomatik akut hepatit görülebilir. Bu hastaların %10-20'sinde sarılık, %20-30'unda da halsizlik, bulantı, kusma gibi non-spesifik semptomlar vardır. HCV-RNA bulaştan 2-3 hafta sonra, Anti-HCV ise 15 gün ile 3 ay arasında pozitifleşir (117).

### **V.D. Tanı**

HCV'nin tanısında kullanılan virolojik testler anti-HCV antikor testleri, HCV-RNA viral yükünün ölçümü ve genotipleme testleridir. HCV antikor tayini için günümüzde 3. kuşak "enzyme immune assay" (EIA) kullanılmaktadır. Bu

test sadece hastanın HCV ile karşılaştığını gösterir. HCV-RNA'nın saptanması ve kantifikasyonu için geliştirilmiş son testler real-time PCR tekniğine dayanır.

#### **V.E. Prognoz**

Kronik hepatit C'nin progresyonu sıklıkla sessiz olmaktadır. Bu hastalar devam eden hepatosellüler inflamasyon ile karakterize progresif karaciğer hastalığı açısından risk altında olup, fibrozis ve takiben siroz, en sonunda da hepatosellüler kanser gelişebilir (118).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji bölümünde Mayıs 2008 ve Kasım 2010 tarihleri arasında takip edilen 18-65 yaş arası, en az altı ay süresince karaciğer enzimleri yüksek seyreden ve kronik karaciğer hastalığı tanısı alarak histopatolojik tanı için perkütan karaciğer biyopsisi endikasyonu konan 56 Kronik Hepatit B ve 24 Kronik Hepatit C'li olmak üzere toplam 80 hasta çalışmaya alındı.

18 yaş altı veya 65 yaş üstü olanlar, otoimmün hastalığı olanlar, dekompanse sirozu olanlar, gebelik testi pozitif olanlar, bilinen başka bir kronik hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 18 Mayıs 2010 tarihli ve 2010-1/9 no'lu karar ile onay alındıktan sonra araştırmaya başlandı.

Hastaların yaş ve cinsiyet kayıtları yapıldıktan sonra, biyopsi yapıldığı tarihten en geç 3 ay öncesine ait AST, ALT, GGT, ALP, bilirubinler, albumin, tam kan sayımı, INR değerleri, çalışmaya dahil edilen 80 hastada Hyaluronik asit, Tip IV kollajen, Prokollajen III Aminoterminal peptid düzeyi ile HBV'li hastaların Hbe Ag durumu ile HBV-DNA ve HCV'li hastalarında HCV-RNA değerleri kaydedildi.

Bu çalışmanın amacı viral etyolojili kronik karaciğer hastalarında ciddi fibrozisli olguların, hafif fibrozisli veya fibrozisi olmayan olgulardan ayrımının değerlendirilmesi olduğundan, olgulardan iki grup oluşturuldu. Fibrozis derecesine göre Evre 0-I-II-III olanlar Grup I (Fibrozis yok, hafif veya orta), evre IV-V-VI olanlar Grup II (ciddi fibrozis) olarak kabul edildi.

Çalışmamızda kullanılacak kanlar hastaya karaciğer biyopsisi yapılacağı gün biyopsi işleminden hemen önce çalışma ile ilgili bilgi verilerek alındı. Bilgilendirilmiş onam formu imzalandıktan sonra her hastadan Hyaluronik asit, PIIINP, Tip IV kollajen için kan alınarak santrifüj edildikten sonra -80°C'de muhafaza edildi.

Biyopsi nedeniyle gelişebilecek komplikasyonlar nedeniyle hastalara riskler anlatılarak olur formu imzalatıldı. Biyopsi öncesinde fizik muayene yapılarak yaş, cins, alkol, toksik madde anamnezleri, viral bulaşım anamnezleri alınarak kaydedildi. Biyopsiye uygun anatomik bölgenin belirlenmesi, özel bir odada ultrasonografi eşliğinde yapıldı.

Bütün olgulara karaciğer ponksiyon biyopsisi yapılarak en az 24 saat gözetim altında tutuldu.

Tüm hastaların karaciğer histopatolojik incelemeleri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD laboratuvarında yapıldı. Karaciğer biyopsi örnekleri formalin içinde patoloji laboratuvarına gönderildi. Formalinli örnekler aktivite açısından "hematoksilen-eozin" boyası ile, fibrozis açısından ise "Masson's trichrome" boyası ile boyanarak değerlendirildi. Karaciğer biyopsilerinde histopatolojik olarak enflamasyon ve nekroz derecesi, modifiye Ishak aktivite ve fibrozis derecesi ile belirlendi (Tablo-1 ve 2).

Biyokimyasal analizler (AST, ALT, GGT, ALP, bilirübinler) Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez laboratuvarında Abbott Architect C 8000 ve C 16000 sistemi kullanılarak yapıldı. Tam kan sayımı ölçümü Cell DYN-3700-Abbott cihazı ve Cell-D Sapphire kullanılarak yapıldı. Viral serolojik tetkiklerde; HbsAg, HbeAg, AntiHCV Architect İ 2000 SR Abbott cihazı kullanılarak ELİSA yöntemiyle, HBVDNA, HCVRNA ise ROCHE Cobas Amplipreb ile ekstraksiyonu sonrası Cobas Taq-man 48 real time PCR ile amplifikasyonu gerçekleştirilerek Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında bakıldı. Protrombin aktivitesi, Hematoloji Laboratuvarında BCSXP System ile çalışılmıştır. Hyaluronik Asit, Prokollajen III N Peptit, Kollajen Tip IV ELİSA yöntemi ile sırasıyla; Human Hyaluronic asid ELİSA kit (Cusabio Biotech CO), Prokollajen III N Peptit ELİSA kit (Uscn Life Science) ile Kollajen Tip IV ELİSA kit (Uscn Life Science) kitleri kullanılarak ELİSA yöntemiyle Biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

Olgular yaş, cinsiyet, biyokimyasal değerler, karaciğer biyopsisi histolojik sonuçlar ile noninvaziv karaciğer fibrozis belirteci olan Hyaluronik asit, Prokollajen III Aminormal peptit ve Tip IV kollajen sonuçları ile



karşılaştırılarak, bu belirteçlerin karaciğer fibrozis derecesini belirlemedeki spesifitesi ve sensitiviteilerinin araştırılması planlandı.

Çalışmanın analizleri SPSS 13.0 (Chicago, IL.) programında yapılmıştır. Sürekli değer alana değişkenler ortalama, standart hata, medyan, minimum ve maksimum değerleri ile birlikte verilmiş olup kategorik değişkenler sayı ve yüzde değerleri ile birlikte verilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiş olup normal dağılıma uygunluğun gözlendiği durumlarda gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız çift örneklem t testi, değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygunluk göstermediği durumlarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenleri gruplar arası karşılaştırmalarında Yates düzeltilmeli ki-kare testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır. Çalışmada  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 80 olgunun 50'si (%62,5) erkek olup ortalama yaşları  $45,28 \pm 11,49$  idi. 30'u kadın (%37,5) olup ortalama yaşları  $47,70 \pm 11,00$  idi. Tüm olguların 56'sında (%70) hepatit B virüsü, 24'ünde (%30) hepatit C virüsü etyolojiden sorumluydu.

Çalışmaya alınan viral hepatitli hastalar Kronik Hepatit B ve Kronik Hepatit C olmak üzere ayrı iki grup halinde incelendi. Daha sonra her iki grupta yer alan hastalar Ishak skorlama sistemi kullanılarak yapılan karaciğer biyopsi sonuçlarında fibrozis skorlarına göre iki ayrı gruba ayrıldı: Fibrozisi olmayan veya hafif derecede fibrozisi olan olgular Grup I (Evre 0, I, II, III), ileri derecede fibrozisi olan olgular Grup II (Evre IV,V,VI) olarak kabul edildi.

Karaciğer biyopsilerinde fibrozis saptanmayan veya hafif fibrozisi olan (Grup I) toplam 65 olgunun 47'sinde (%72,3) hepatit B virüsü, 18'inde (%27,7) hepatit C virüsü mevcuttu. İleri evre fibrozisi olan (Grup II) 15 olgunun 9'unda (%60) hepatit B virüsü ve 6'sında (%40) hepatit C virüsü etyolojiden sorumluydu (Tablo-4).

**Tablo-4:** Tüm olguların demografik özellikleri ve viral etyolojileri.

OLGU	Sayı (n)	Cins (E/K)	Yaş (yıl)	Etyoloji	
				Hepatit B	Hepatit C
Grup I	65	41/24 (%63,1/%36,9)	$45,54 \pm 12,05$ (21-64)	47 (%72,3)	18 (%27,7)
Grup II	15	9/6 (%60/%40)	$49,00 \pm 6,78$ (27-60)	9 (%60)	6 (%40)
Toplam	80	50/30 (%62,5/%37,5)	$46,19 \pm 11,30$ (21-64)	56(%70)	24(%30)

Grup I: Fibrozis yok veya hafif fibrozis, Grup II: Ciddi fibrozis

İki grubun yaş ortalamaları karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.28).

Cinsiyet açısından karşılaştırıldığında ise fibrozis grupları arasında anlamlılık bulunmamıştır (p=0.99).

**Tablo-5:** Fibrozis skoruna göre tüm olguların laboratuvar parametreleri.

<b>Olgu</b>	<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>	<b>P</b>
<b>AST</b>	43,86±29,28	65,80±43,17	<b>0,02</b>
<b>ALT</b>	71,40±67,73	80,67±70,99	0,63
<b>ALP</b>	80,62±24,86	94,93±27,08	0,59
<b>GGT</b>	39,57±31,40	60,29±50,07	0,05
<b>T.Bil</b>	0,70±0,32	0,95±0,55	<b>0,02</b>
<b>D.Bil</b>	0,30±0,14	0,43±0,25	<b>0,007</b>
<b>Albumin</b>	4,27±0,60	3,96±0,34	0,063
<b>PT</b>	12,26±1,37	14,00±1,07	<b>&lt;0,001</b>
<b>Lökosit</b>	6738±1909	5966±1942	0,063
<b>INR</b>	1,01±0,19	1,16±0,13	<b>0,007</b>
<b>Hb</b>	13,98±1,96	13,70±1,53	0,60
<b>Plt</b>	219788±62811	133507±41524	<b>&lt;0,001</b>

Ciddi fibrozisi olan Grup II'deki hastalarda AST, GGT, total ve direk bilirübin değerleri yüksek idi (p<0,05). ALT, ALP, albumin, Hb, lökosit değerleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Grup II'deki hastalarda anlamlı derecede PT ve INR değerleri yüksek, platelet değerleri düşük saptandı (p<0,05) (Tablo-5).

**Tablo-6:** Olguların fibrozis skoruna göre serum fibrozis belirteç düzeyleri.

<b>Olgu</b>	<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>	<b>p</b>
<b>Hyaluronik asid</b>	2,69±3,08	2,20±1,99	0,55
<b>Tip IV kollajen</b>	136,72±33,74	151,53±45,20	0,15
<b>PIII NP</b>	1839,07±1246,26	2377,33±1084,79	0,12

Tüm olgularda serum fibrozis belirteçleri Hyaluronik asid, Tip IV kollajen, Prokollajen III Aminoterminal Peptit düzeyleri ile Grup I ve II arasında anlamlılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo-6)

**Tablo-7:** Fibrozis skoruna göre Kronik hepatit B 'nin demografik özellikleri.

<b>Hepatit B</b>	<b>Grup-I</b>	<b>Grup-II</b>	<b>P</b>
<b>CİNSİYET(E/K)</b>			
<b>n</b>	30/17	7/2	0,36
<b>%</b>	%63,8 / %36,2	%77,8 / %22,2	
<b>YAŞ</b>	43,8±12,11	47,78±7,01	0,461

Kronik Hepatit B'de fibrozis skorunda yaş ve cinsiyete göre anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo-7).

**Tablo-8:** Fibrozis skoruna göre Kronik hepatit B'nin laboratuvar bulguları.

<b>Hepatit B</b>	<b>Grup-I (ort±SS)</b>	<b>Grup-II (ort±SS)</b>	<b>P</b>
<b>AST</b>	45,13±33,44	61,00±48,47	0,23
<b>ALT</b>	77,00±77,22	65,00±66,11	0,66
<b>ALP</b>	80,89±25,97	96,38±26,24	0,12
<b>GGT</b>	36,00±26,12	69,56±59,39	<b>0,009</b>
<b>T.Bil</b>	0,66±0,30	0,91±0,58	0,06
<b>D.Bil</b>	0,27±0,13	0,41±0,27	<b>0,03</b>
<b>Albumin</b>	4,24±0,63	3,91±0,34	0,13
<b>PT</b>	12,46±1,53	14,30±0,96	<b>0,001</b>
<b>Lökosit</b>	6933±1699	6130±2398	0,23
<b>INR</b>	1,03±0,22	1,19±0,14	<b>0,04</b>
<b>Hb</b>	13,91±1,88	13,40±1,34	0,43
<b>Plt</b>	222281±67445	114178±37781	<b>&lt;0,001</b>

Kronik Hepatit B'de iki grup arasında AST, ALT, ALP, T.Bil, albumin, lökosit değerleri arasında fark saptanmazken; GGT, direkt bilirubin, PT ve trombosit değeri anlamlı derecede düşük, INR değeri anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo-8).

**Tablo-9:** Fibrozis skoruna göre Kronik Hepatit B'nin serum fibrozis belirteç düzeyleri.

<b>Hepatit B</b>	<b>Grup-I</b> (ort±SS)	<b>Grup-II</b> (ort±SS)	<b>p</b>
<b>Hyaluronik asid</b>	2,32±2,28	2,85±2,21	0,52
<b>Tip IV kollagen</b>	136,60±34,53	<b>173,55±44,57</b>	<b>0,007</b>
<b>PIII NP</b>	1751,95±1262,82	2161,00±1248,78	0,37

Kronik Hepatit B'de serum fibrozis belirteçleri Hyaluronik asid, Prokollajen III Aminoterminal Peptit düzeyleri ile Grup I ve II arasında anlamlılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Ancak Grup II'de Tip IV kollajen düzeyleri anlamlı olarak yüksekti ( $p<0,05$ ) (Tablo-9).

**Tablo-10:** Kronik hepatit B'de HbeAg ile fibrozis durumu arasında ilişki

<b>Hepatit B</b>	<b>Grup-I</b>	<b>Grup-II</b>	<b>P</b>
<b>HbeAg (-)</b> n (%)	28(%82,4)	6(%17,6)	0,66
<b>HbeAg (+)</b> n (%)	8(72,7)	3(27,3)	

HBeAg negatif ve pozitif gruplar arasında fibrozis skoruna göre anlamlılık saptanmadı ( $p=0,66$ ) (Tablo-10).

**Tablo-11:** Kronik hepatit B' de HBVDNA ile fibrozis durumu arasında ilişki

	<b>Grup 1 (n:47)</b>	<b>Grup 2 (n:8)</b>	<b>P</b>
<b>HBVDNA</b> (ort±SS)	8753600±2674810	286709±445926	0,37

HBVDNA düzeyleri ile fibrozis grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p=0,37$ ).

**Tablo-12:** Fibrozis skoruna göre Kronik hepatit C 'nin demografik özellikleri.

Hepatit C	Grup-I	Grup-II	p
<b>CİNSİYET(E/K)</b>			
n	11/7	2/4	0,35
%	%61,1/%38,9	%33,3/%66,7	
<b>YAŞ</b>	50,06,±10,96	50,83±6,58	0,36

Kronik Hepatit B'de fibrozis skorunda yaş ve cinsiyete göre anlamlı farklılık saptanmadı. ( $p>0,05$ ) (Tablo-12).

**Tablo-13:** Fibrozis skoruna göre Kronik Hepatit C'nin laboratuvar bulguları.

Hepatit C	Grup-I (ort±SS)	Grup-II (ort±SS)	p
AST	40,56±13,60	73,00±36,80	<b>0,03</b>
ALT	56,78±28,65	104,17±77,54	0,11
ALP	79,94±22,53	93,00±30,58	0,31
GGT	48,59±41,53	43,60±23,55	0,90
T.Bil	0,81±0,36	1,01±0,55	0,44
D.Bil	0,36±0,14	0,47±0,22	0,20
Alb	4,35±0,51	4,05±0,37	0,25
PT	11,74±0,57	13,57±1,18	<b>0,004</b>
Lökosit	6228,33±2349,45	5719,16±1110,91	0,84
INR	0,97±0,07	1,11±0,10	<b>0,008</b>
Hb	14,17±2,19	14,16±1,80	0,94
Plt	213277±49821	162500±29371	<b>0,03</b>

Kronik Hepatit C'de AST, PT, INR değerleri Grup II' de anlamlı olarak yüksek, platelet değerleri düşük saptandı ( $p<0,05$ ). ALT, ALP, GGT, T.Bil,

D.Bil, albumin, lökosit, hemoglobin değerlerinde ise fibrozis grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo-13).

**Tablo-14:** Fibrozis skoruna göre Kronik hepatit C'nin serum fibrozis belirteç düzeyleri.

Hepatit C	Grup-I (ort±SS)	Grup-II (ort±SS)	P
Hyaluronik asit	3,73±4,60	1,22±1,16	0,31
Tip IV kollajen	137,05±32,58	118,50±18,96	0,14
PIII NP	2079,94±1202,83	2701,83±717,62	0,32

Hyaluronik asit, Tip IV kollajen, Prokollajen III N terminal peptit düzeyleri Kronik hepatit C'li hastalarda fibrozis grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi ( $p>0,05$ ) (Tablo-14).

**Tablo-15:** Kronik hepatit C' li hastalarda HCVRNA ile fibrozis durumu arasında ilişki.

Hepatit C	Grup I	Grup II	P
HCVRNA (ort±SS)	2380300±2756310	2407300±3232380	0,98

HCVRNA düzeyleri ile fibrozis grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo-15).



## TARTIŞMA VE SONUÇ

Karaciğer sirozu tüm dünyada sık görülen ölümcül komplikasyonlarla seyreden bir hastalıktır. Bu hastalığa neden olan etkenlerin başında hepatit virüsleri, alkol, steatohepatit, otoimmün, kardiyak hastalıklar, genetik ve metabolik karaciğer hastalıkları gelmektedir. Karaciğer enzim yükseklığının 6 aydan daha fazla sebat etmesi kronik hepatit olarak tanımlanır.

Birçok viral etken akut hepatit yapmakla beraber kronik hepatit yapan etkenler HBV, HCV ve HDV olarak sayılabilir. Bu virüslerle enfekte olunduktan sonra hastaların bir kısmında bağışıklık oluşarak akut enfeksiyon sonlanmaktadır. Hastalık, kişisel faktörler, cinsiyet, yaş, etnik köken, enfeksiyonun süresi, alkol alımı, HIV/HBV/HCV ile dual enfeksiyonlar ve enfekte eden virüsün genotipine, bunlara ilave olarak kişinin immün durumuna bağlı olarak hepatit B enfeksiyonunda % 5-10, hepatit C enfeksiyonunda ise %60-80, Hepatit B ve hepatit D virüs birlikteliğinde ise % 80-90 oranında kronikleşmektedir (1, 94, 119).

Genellikle ikterik veya anikterik geçirilen akut enfeksiyon tablosundan kronikleşmeye kadar geçen sürede hastalık fark edilmemekte, ta ki tam olarak dekompanse siroz geliştikten sonra hastalık tanımlanmaktadır. Yani karaciğer dokusunda orta, hatta ileri derecede fibrozis olduğu halde semptomların yokluğu veya azlığı nedeniyle hastalık tanımlanamamaktadır.

Daha önemlisi kronik hepatit olarak değerlendirilen olguların karaciğer biyopsilerinde ileri derecede fibrozis (evre V,VI) hatta siroz saptanmaktadır. Bu nedenle son yıllarda geliştirilen ileri tanı ve tedavi yöntemleri ile sessiz olarak seyreden hastalık, mümkün olduğu kadar erken dönemde, pratik tanı yöntemleri ile tanınmaya ve tedavi edilmeye çalışılmaktadır (99).

Özellikle viral serolojik yöntemler, PCR (polymerase chain reaction) ile bağışıklığın ve virüs düzeyinin araştırılmasıyla kronik karaciğer hastalığı asemptomatik dönemde saptanmaktadır. Hastalığın kronik hepatit döneminde, siroz gelişmeden tanımlanması ile son yıllarda geliştirilen

immunomodölatör ve antiviral ilaçlarla tedavisi mümkün olmaktadır. Tedaviye yanıt, erken evrelerde saptanan olgularda daha etkin olmaktadır. Bu nedenle eskiden beri kullanılan biyokimyasal ve serolojik tanı yöntemlerinin yanısıra karaciğer dokusundaki nekroz, enflamasyon ve özellikle fibrozisi gösteren histopatolojik değerlendirme önem taşımaktadır (46). Fibrozisi olmayan ve ileri fibrozisi olan olgularda tedavi endikasyonu tartışılmakta iken erken ve orta evredeki fibrozislerde tedavi endikasyonu kesinlik kazanmıştır. (54, 58).

Karaciğer biyopsisi, hasta ve klinisyen tarafından her yerde, her zaman uygulanması zor olan, invaziv bir girişim ve komplikasyonlarının olması nedeniyle yaygın kullanılamamaktadır. Hastalığın evrelendirilmesinde ve tedaviye cevabın takibinde biyopsi tekrarının gerekliliği ve ileri evre hastalarda asit, koagülopati varlığı nedeniyle uygulama zorluğu dezavantaj oluşturmaktadır. Bazen alınan biyopsi materyalinin yetersizliği ve tekrarlanma gerekliliği, histopatolojik değişikliklerin parankim içindeki heterojen dağılımı ve gözlemci farklılığı tanıyı olumsuz etkilemektedir (47, 50, 54, 55, 58). Son yıllarda bu nedenle yapılan çalışmalarda histopatolojinin yerini alabilecek biyokimyasal ve diğer noninvaziv tanı yöntemlerinin (görüntüleme yöntemleri vb.) geliştirilmesi ve bu yöntemlerin histopatoloji ile uyumluluğu araştırılmaktadır.

Rutin olarak serumda bakılan; bilirubin, AST, ALT, ALP, GGT, albumin ve gamma-globulin, trombosit sayısı, protrombin zamanı ve aktivitesi, alfa-2 makroglobulin, haptoglobin, apolipoprotein A1 değerleri fibrozis derecesi ve karaciğer rezervini kaba olarak yansıtmaktadır (10). Bu yöntemlerden birkaçı birlikte değerlendirilerek daha hassas olabilecek indeksler (Bonacini, Forns ve APRI indeksi, ALT/AST oranı, FibroTest, ActiTest gibi) geliştirilmiştir (66, 95, 96, 100). Bunun yanı sıra son yıllarda bilinen laboratuvar ölçümlerinin, dokudaki fibrozis ile ilişkili olduğu saptanan gibi bazı yeni ölçümler de (Laminin, hyalüronik asit, YKL-40, TIMP-1 ve 2, PIIINP, MMP 1,2,3 ve 9, PDGF-BB, TGF- $\beta$ 1, Tip 4 kollajen, fibronektin, Nepsilon-(carboxymethyl) lysine gibi) belirlenerek ticari kit olarak kullanıma sunulmuştur (46, 91, 100).

Oldukça kompleks bir mekanizması olan fibrozis gelişimi, enflamasyonla açığa çıkan çeşitli sitokinlerin etkisiyle dokudaki ekstrasellüler matriks yapımının artması ve yıkımının azalması sonucu oluşan matriks yığınyla süregelmektedir. Serumda ve karaciğer dokusunda ölçülen Prokollagen-I, Prokollagen-III, Tip-I ve IV kollagen, YKL-40, Laminin ve HA düzeyleri matriks birikimini, MMP-2, MMP-9 ve TIMP-1,2 matriks yıkımını TGF- $\beta$ 1, TGF- $\alpha$  ve PDGF gibi testler de fibrogenez ile ilişkili sitokinleri göstermektedir (46, 102).

Çalışmamızda karaciğer biyopsisi yapılan 80 kronik viral hepatitli hastada, rutin biyokimyasal testleri ile birlikte, karaciğer fibrozisini ve matriks bozukluğunu gösteren Hyaluronik asit, Prokollajen Tip III aminoterminal peptit, Tip IV kollajen testlerinin güvenilirliği, histopatolojik olarak karaciğerdeki nekroenflamatuvar fibroaktivite derecesiyle karşılaştırıldı.

1998 yılında İngiltere’de yapılan çalışmada karaciğer fibrozisinde serum Hyaluronik asidin yararlı bir belirteç olduğu gösterilmiştir (120).

Fransa’dan 2005 yılında Halfon ve ark. (43) 405 Kronik hepatit C’li hastada yaptığı prospektif çalışmada karaciğer biyopsisinde fibrozisi olmayan, ciddi fibrozisi olan, sirozlu hastada serum fibrozis belirteci Hyaluronik asidin sırayla 121, 160 ve 237  $\mu$ g/L ölçülerek arttığı gösterilmiştir.

Fontana ve ark. (121) 2008 yılında antiviral tedaviye rağmen ilerlemiş 513 kronik hepatit C hastasında prospektif olarak yapılan çalışmada HA, TIMP-1 ve platelet düzeyinin ishak fibrozis skoru ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

İnterferon monoterapisine biyokimyasal cevabı olan Kronik hepatit C’li hastalarda HA seviyelerinde azalma olduğu gözlenmiştir (122).

Arhan ve ark. (123) 2007 yılında 40 kronik viral hepatit B ve C’li hastada ağır fibrozisi olan grupta hafif fibrozisi olan ve fibrozis olmayanlara göre serum Hyaluronik asit düzeyinin anlamlı olarak yüksek bulunurken hafif fibrozis olan grup ile fibrozis olmayan grup arasında anlamlı boyutta farklılık bulunmamıştır Aynı çalışmada HBV’li hastalarda fibrozisle orantılı olarak artmakla birlikte aradaki fark anlamlı değilken HCV’ye bağlı kronik hepatit’li hastalarda bu fark anlamlı bulunmuştur.

Kronik viral hepatit'li hastalarda yapılan çalışmada Misaki ve ark. (124) PIIINP, Laminin, 7S kollajen düzeyinin hepatik fibrozisin derecesi ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır).

Clinical Chemistry'de 1996 yılında Guechot ve ark. tarafından yayınlanmış çalışmada tedavi öncesi 326 kronik hepatit C'li hastada HA'nın yaygın fibrozis tanısında PIIINP' den daha hassas olduğu bulunmuştur (125).

Kronik hepatitli hastalarda fibrozisin tanısında tip IV kollajenin, laminin, hyaluronik asid ve PIIINP'den daha hassas olduğu bulunmuştur (74).

Başka bir çalışmada Murawaki ve ark. (126) kronik HCV'li hastalarda, orta derecede veya ciddi fibrozisi, hafif veya 0 derece fibrozisten ayırmada, Tip IV kollajenin trombosit sayısından daha faydalı olduğu görülmüştür.

Yabu ve ark. (127) 69 kronik hepatit C'li hastada interferon tedavisinden önce Tip IV kollajen seviyelerini, kalıcı biyokimyasal cevap oluşarlarda geçici cevap oluşturanlara göre daha düşük bulmuşlar. Histolojik düzelmeye birlikte tip IV kollajen seviyelerinde de azalma saptanmış.

Ancak kronik hepatit B'li hastalarda, tip IV kollajenin fibrozis evresi ile korelasyon göstermediği, yalnızca ciddi inflamasyon ve ciddi fibrozis ile birlikte olduğu Chen YP ve ark. (71) 2004 yılında 350 kronik hepatit B'li hastada yapılan çalışmada bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda sadece kronik hepatit B'li hastalarda serum Tip IV kollajen düzeyi fibrozisi olmayan veya hafif olan grupta ortalama  $136,60 \pm 34,53$  ng/ml, ileri derecede fibrozisi olanlarda ise ortalama  $173,55 \pm 44,57$  ng/ml olup, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir ( $p=0.007$ ).

1991, 1993, 1996 yılında yapılan çalışmada serum PIIINP düzeyleri alkolik karaciğer hastalığı, viral hepatitler ve primer biliyer sirozlu hastalardaki hepatik fibrozisin histolojik evresini yansıtmaktadır (67-69).

1987 ve 2004 yılında yapılan iki ayrı çalışmada Kronik hepatit B ve C 'li hastalarda PIIINP seviyelerinin fibrozis evresi ile uyumlu olmadığı, ancak inflamasyon şiddetini göstermede kullanılabileceği bulunmuştur (70, 71).

Yine başka bir çalışmada Giannini ve ark. 101 kronik HCV' li hastada PIIINP seviyelerinin portal, periportal ve lobuler nekrozun histolojik skorları ile

iyi korelasyon gösterirken fibrozis skorları ile kötü korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (131).

Üç ayrı çalışmada İnterferon tedavisine kalıcı veya kısmi virolojik ve histolojik cevap veren hastalarda PIIINP seviyelerinde azalma veya normalleşmeler olduğu gözlenmiştir (72, 132, 133).

ABD'de 2000 yılında McHutchison ve ark. (128) tarafından 41 merkezde yapılan ve 486 kronik HCV'li, karaciğer biyopsileri histolojik olarak yeterli düzeyde değerlendirilen hastanın alındığı çalışmada fibrozisin evresine göre HA düzeylerinin progressif arttığı gözlenmiştir.

Trochme ve ark.'nın (129) 2005'de Fransa'da yaptıkları çalışmada İnterferon  $\alpha$  ve ribavirin tedavisi verilen cevaplı kronik hepatit C hastalarının takiplerinde HA, PIIINP, TIMP-I fibrozis belirteçlerinin seviyesinin azaldığını, aksine cevapsız hastalarda arttığı gözlenmiştir.

Mısır'da % 91'i genotip-4 HCV ile infekte olan 220 kronik hepatit C'li hastada karaciğer histopatolojisi ile HA ve YKL-40 serum fibrozis belirteçleri karşılaştırılmış. Sonuçta; HA ve YKL-40 hepatik inflamasyonu değerlendirebilirken, fibrozisi göstermede anlamlı bulunamamıştır (130).

Çalışmamızda kronik hepatit B ve C'li hastalarda karaciğerdeki fibrozisi gösteren serum belirteçlerinden olan Hyaluronik asit, Tip IV kollajen, Prokollajen III Aminoterminal peptit düzeyini ortaya koymak, böylece karaciğer biyopsisi ile serum fibrozis belirteçleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Ciddi fibrozis için yüksek pozitif veya negatif prediktif değerli belirleyiciler bulunması ile biyopsi sayısının azaltılabileceği ve bu sayede hem maliyet hem de biyopsinin getirdiği risk oranının azaltılabileceği düşünüldü.

Çalışmaların birkaç tanesinde olumsuz sonuçlar elde edilmesine rağmen serolojik testler arasında bugün için en faydalı belirleyiciler hyaluronik asit, tip IV kollajen, PIIINP, Laminin ve YKL-40'dır. Ancak hiçbirinin diğerine üstünlüğü yoktur. Dolayısıyla en uygun yaklaşım bu testlerin birlikte kullanılmasıdır.

Çalışmamızda hepatik fibrozisin ortaya konmasında sağlıklı kontrol grubu alınmayıp viral hepatitli hastaların histopatolojileri karşılaştırılmıştır.

Tüm olgularda serum fibrozis belirleyicileri fibrozis ile birlikte artmakla beraber fibrozis evresi ile korelasyon göstermedi ( $p>0,05$ ). Yine kronik hepatit C'li hastalarda da aynı durum söz konusu idi. Yalnızca kronik hepatit B'de Tip IV kollajen düzeyi fibrozis evresi ile korele idi ( $p<0,05$ ).

Çalışmamızda hasta sayısının azlığı ve bu nedenle testlerin sadece hafif ve ciddi fibrozisi ayırmadaki tanısal değerliliklerin karşılaştırılması gibi ek kısıtlamalar mevcuttu. Ayrıca yapılan diğer çalışmalarda da olduğu gibi 'altın standart' olarak bilinen karaciğer biyopsisinin, tanısal değerliliğinin şüpheli olması ve biyopsi materyalinin uzunluğunun 25 mm'den az olması gibi kısıtlılıklar da olabilir.

Hiçbir test tek başına histolojik değerlendirme kadar güvenli gösterge değildir. Karaciğer biyopsi örneğinin histopatolojik incelenmesi halen, karaciğer hastalığının evrelemesinde altın standarttır. Biyopsinin diğer bir avantajı, birlikte olan başka bir hastalığın (steatoz, demir birikimi veya nonalkolik steatoz gibi) varlığını ortaya koymasıdır. Bununla birlikte karaciğer biyopsisinin de birtakım olumsuz özellikleri mevcuttur. Bu durum fibrozisin ilerlemesi veya gerilemesini izlemek amacıyla noninvaziv testlerin gelişimi için temel oluşturmuştur. Ancak henüz karaciğer dokusunun doğrudan incelenmesinin yerine geçememişlerdir.

Sonuçta hepatic fibrojeniz dinamik süreç olduğundan testlerin çoğu, belirli bir zaman kesitinde hastalığın evresini tayin etmekten ziyade, fibrozis gelişim hızı ve tedaviye cevabı belirlemede daha uygundur. Bugüne kadar fibrozisin mükemmel belirleyicisi olabilecek bir test ortaya çıkmamıştır.

Bu testler tipik olarak matriks birikimi değil de üretim miktarını yansıtırlar. İnflamasyon aktivitesi yüksek olduğunda artmaya meyilli iken, minimal inflamasyon varsa, yaygın matriks birikimi tespit edilemeyebilir. Bu moleküllerin hiçbiri karaciğer spesifik değildir. Akciğer, kemik, barsak vb bölgelerde aynı anda olan inflamasyon serum seviyelerinde etkili olabilir. Eğer sinüzoidal endotelyal hücre disfonksiyonu varsa serum seviyeleri matriksin temizlenme hızından etkilenebilir.

Kullanılan testler genellikle ileri evre fibrozis veya sirozla, hafif fibrozis ya da hiç fibrozis olmamasını ayırt etmede yardımcı olabilmektedir.

Orta derecede fibrozis ayırt etmede yeterli olamamaktadırlar. Bu da klinik uygulamada büyük eksiklik oluşturmaktadır.

Hepatit C'li hastaları kapsayan 14 çalışmanın irdelendiği bir metaanalizde, çoklu test parametrelerinin ileri evre fibrozisi göstermedeki duyarlılıklarının %17-80 (ortalama %40) gibi geniş aralıklı olduğu saptanmıştır (44).

114 Kronik Hepatit B'li hastanın karaciğer biyopsisi ile kontrol edildiği çalışmada, HA, PIIINP, Laminin ve tip IV kollajenin fibrozisi belirlemedeki önemi araştırılmış. HA ve PIIINP sensitivitesi %55 olup en sensitif kombinasyon olarak belirlenmiştir. İçinde HA bulunan üç veya daha fazla kombinasyonların spesifitesi %100 olarak bulunmuştur. Bu durumda testlerin spesifitesi artırılabilen, yeterli sensitiviteye ulaşamamaktadır. Dolayısıyla çalışmanın sonucuna göre çalışılan gösterge veya göstergeler kombinasyonu, hepatik fibrozisin ortaya konmasında henüz karaciğer biyopsisinin yerini tutamamaktadır (136). Diagnostik bir belirteçten (marker) ziyade, birer fibrozis göstergesi olduğu ve karaciğer laboratuvar testleri, ultrasonografi ve klinik bulgularla birlikte değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Bu testler kronik viral hepatitli hastalarda hastalığın aktivitesini izlemek, tedavi sonrası fibrogenezisle aktivitenin azalmasını değerlendirmek için non-invaziv yöntem olarak kullanılabilir. Fibrozis belirteçler, gelecek yıllarda antifibrotik tedavi için yapılacak ek klinik çalışmalarda çok önemli roller üstlenebilirler. Sonuç olarak bu testlerin yararlılığının orta düzeyde olduğu ve temel tanı yönteminin karaciğer biyopsisi olduğu unutulmamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. 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.
2. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000;275:2247–50.
3. Schuppan D, Ruehl M, Somasundaram R, Hahn EG. Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis* 2001;21:351-72.
4. Eng FJ, Friedman SL. Fibrogenesis I. New insights into hepatic stellate cell activation: the simple becomes complex. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;279:7-11.
5. Leroy V, Monier F, Bottari S, et al. Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison With PIIINP and Hyaluronic Acid. *Am J Gastroenterol* 2004;99:271-9.
6. Maher JJ. Cytokines: overview. *Semin Liver Dis* 1999;19:109-15.
7. Friedman SL. Stellate cells: a moving target in hepatic fibrogenesis. *Hepatology*. 2004;40(5):1151-9.
8. Reeves HL, Friedman SL. Activation of hepatic stellate cells a key issue in liver fibrosis. *Front Biosci* 2002;7:808-26.
9. Friedman SL. Mac the knife? Macrophages- the double-edged sword of hepatic fibrosis. *J Clin Invest* 2005;115:29-32.
10. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005;115:209-18.
11. Rockey DC. The cell and molecular biology of hepatic fibrogenesis. Clinical and therapeutic implications. *Clin Liver Dis* 2000;4:319-55.
12. Guo CY, Wu JY, Wu YB, Zhong MZ, Lu HM. Effects of endothelin-1 on hepatic stellate cell proliferation, collagen synthesis and secretion, intracellular free calcium concentration. *World J Gastroenterol*. 2004;10:2697-700.
13. Chen MH, Chen JC, Tsai CC, Wang WC, Chang DC, Tu DG, Hsieh HY. The role of TGF-beta 1 and cytokines in the modulation of liver fibrosis by Sho-saiko-to in rat's bile duct ligated model. *J Ethnopharmacol* 2005;97:7-13.
14. Paradis V, Dargere D, Bonvoust F, Vidaud M, Segarini P, Bedossa P. Effects and regulation of connective tissue growth factor on hepatic stellate cells. *Lab Invest* 2002;82:767-74.
15. Wu J, Zern MA. Hepatic stellate cells: a target for the treatment of liver fibrosis. *J Gastroenterol* 2000;35:665-72.
16. Wang XZ, Zhang SJ, Chen YX, Chen ZX, Huang YH, Zhang LJ. Effects of platelet-derived growth factor and interleukin-10 on Fas/Fas-ligand and Bcl-2/Bax mRNA expression in rat hepatic stellate cells in vitro. *World J Gastroenterol* 2004;10:2706-10.



17. Knittel T, Fellmer P, Ramadori G. Gene expression and regulation of plasminogen activator inhibitor type 1 in hepatic stellate cells of rat liver. *Gastroenterology* 1996;111:745-54.
18. Carmeliet P, Collen D. Development and disease in proteinase-deficient mice: role of the plasminogen, matrix metalloproteinase and coagulation system. *Thromb Res* 1998;91:255-85.
19. Parola M, Robino G. Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis. *J Hepatol.*2001;35:297-306.
20. MacSween RNM, Burt AD, Portman BC, Ishak KG, Scheuer PJ, Anthony PP (eds). *Pathology of liver*. 4th edition. London: Churchill Livingstone; 2002. 313-62.
21. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The Obsvirc, Metavir, Clinivir, And Dosvirc groups. *Lancet* 1997;349:825-32.
22. Benyon RC, Arthur MJ. Mechanisms of hepatic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:75-85.
23. Benyon RC, Arthur MJ. Extracellular matrix degradation and the role of hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001;21:373-84.
24. Burt AD. Pathobiology of hepatic stellate cells. *J Gastro-enterol* 1999;34:299-304.
25. Kershenovich Stalnikowitz D, Weissbrod AB. Liver fibrosis and inflammation. A review. *Ann Hepatol* 2003;2:159-63.
26. Burt AD, Griffiths MR, Schuppan D, Voss B, MacSween RN. Ultrastructural localization of extracellular matrix proteins in liver biopsies using ultracyromicrotomy and immuno-gold labelling. *Histopathology* 1990;16:53-8.
27. Schuppan D. Structure of the extracellular matrix in normal and fibrotic liver: collagens and glycoproteins. *Semin Liver Dis* 1990;10:1-10.
28. Gressner AM, Haarman R. Hyaluronic acid synthesis and secretion by rat storing cells (perisinusoidal lipocytes) in culture. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;151:222-9.
29. Hahn E, Wick G, Pencev D, Timpl R. Distribution of basement membrane proteins in normal and fibrotic human liver: collagen type IV, laminin and fibronectin. *Gut*1980;21:63-71.
30. Rojkind M, Giambrone MA, Biempica L. Collagen types in normal and cirrhotic liver. *Gastroenterology* 1979;76:710-9.
31. Seyer JM, Hutcheson ET, Kang AH. Collagen polymorphism in normal and cirrhotic human liver. *J Clin Invest*1977;59:241-8.
32. McGuire RF, Bissel DM, Boyles J, Roll FJ. Role of extracellular matrix in regulating fenestrations of sinusoidal endothelial cells isolated from normal rat liver. *Hepatology* 1992;15:989-97.
33. Bissel DM, Caron JM, Babiss LE, Friedman JM. Transcriptional regulation of the albumin gene cultured rat hepatocytes. Role of basement-membrane matrix. *Mol Biol Med* 1990;7:187-97.
34. Friedman SL, Roll FJ, Boyles J, Arenson DM, Bissel DM. Maintenance of differentiated phenotype of cultured rat hepatic lipocytes by basement membrane matrix. *J Biol Chem* 1989;264:10756-62.

35. Orfei E. Review of pathology of the liver. <http://www.meddean.luc.edu/lumen/MedEd/orfpath/pthcntnt.htm>
36. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1:431-5.
37. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol.* 1991;13:372-4.
38. Bedossa P, Bioulac-Sage P, Callard P, et al. Intraobserver and interobserver variations in liver-biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994;20:15-20.
39. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-9.
40. Campbell MS, Reddy KR. The evolving role of liver biopsy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:249-59.
41. Arthur MJP. Fibrogenesis II. Metalloproteinases and their inhibitors in liver fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;279:245-9.
42. Lu LG, Zeng MD, Wan MB, Li CZ, Mao YM, Li JQ et al. Grading and staging of hepatic fibrosis, and its relationship with noninvasive diagnostic parameters. *World J Gastroenterol* 2003;9:2574-8.
43. Halfon P, Bourlière M, Pénaranda G, Deydier R, Renou C, Fridlund DB. Accuracy of hyaluronic acid level for predicting liver fibrosis stages in patients with hepatitis C virus. *Comp Hepatol* 2005;4:1-12.
44. Parkes J, Guha IN, Roderick P, Rosenberg W. Performance of serum marker panels for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44:462–74.
45. Sherman KE, Goodman ZD, Sullivan SD, Faris-Young S. Liver biopsy in cirrhotic patients. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1-5.
46. Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J Gastroenterol* 1999;6:1160–74.
47. Poynard T, Munteanu M, Bismut FI, Charlotte F, Thabut D, Calvez SL et al. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chemistry* 2004;50:1344–55.
48. Lefkowitz JH. Liver biopsy assessment in chronic hepatitis. *Arch Med Res* 2007;38:634-43.
49. Ratziu V, Massard J, Charlotte F, Messous D, Bismut FI, Bonyhay L et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006;6:1-13.
50. Rossi E, Adams LA, Bulsara M, Jeffrey GP. Assessing liver fibrosis with serum marker models. *Clin Biochem Rev* 2007;28:3-10.
51. Poynard T, Bismut IF, Munteanu M, Messous D, Thabut D, Ratziu V et al. Biomarkers as non-invasive assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:236–45.
52. Aydın O, Yıldız L, Kefeli M, Barış S, Kandemir B. Kronik viral hepatitlilerde ishak modifiye histolojik aktivite indeksinin tek gözlemci ve gözlemciler arası tekrarlanabilirliği. *Türk Patoloji Dergisi* 2005;21:58-61.

53. 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 Hepatol* 2007;22:383-388.
54. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;344:495-500.
55. Güllüoğlu MG, Özlük Y, Öztürk AS, Demir D, Çevikbaş U. Viral hepatitlilerin Histolojik skorlamasında gözlemciler arası uyum. *Türk Patoloji Dergisi* 2005;21:3-7.
56. Hui AY, Liew CT, Go MY, Chim AM, Chan HL, Leung NW, Sung JJ. Quantitative assessment of fibrosis in liver biopsies from patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2004;24:611-8.
57. Kleiner DE. The Liver Biopsy in Chronic Hepatitis C: A View from the other side of the microscope. *Semin Liver Dis* 2005;25:52-64.
58. Shackel NA, McCaughan GW. Liver biopsy: is it still relevant? *J Intern Med* 2004;36:689-91.
59. Arsava EM, Akbay A. Hepatik fibrozda hücre dışı matriks oluşumunda karaciğer yıldız hücreleri ve moleküler mekanizmalar. *Güncel Gastroenteroloji* 1999;3:32-42.
60. Friedenberg MA, Miller L, Chung CY, Fleszler F, Banson FL, Thomas R et al. Simplified method of hepatic fibrosis quantification: design of a new morphometric analysis application. *Liver Int* 2005;25:1156-61.
61. Wright M, Thursz M, Pullen R, Thomas H, Goldin R. Quantitative versus morphological assessment of liver fibrosis: semi-quantitative scores are more robust than digital image fibrosis area estimation. *Liver Int* 2003;23:28-34.
62. Matalka II, Al-Jarrah OM, Manasrah TM. Quantitative assessment of liver fibrosis: a novel automated image analysis method. *Liver Int* 2006;26:1054-64.
63. Wu J, Danielsson A. Detection of hepatic fibrogenesis: a review of available techniques. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:817-21.
64. Curry MP, Nezam HA. Serum markers of hepatic fibrosis. *UptoDate* 2003, version 11.2.
65. Patel K, Nelson DR, Afdahl N, et al. Prospective evaluation of a serum (FibroSpect II) panel to predict fibrosis in chronic HCV Patients. *Gastroenterology*. 2004;126 (suppl 2): A-708.[S1645].
66. Fabris C, Falletti E, Federico E, et al. A comparison of four serum markers of fibrosis in the diagnosis of cirrhosis. *Ann Clin Biochem* 1997;34(Pt 2):151-6.
67. Montalto G, Soresi M, Aragona F, et al. [ Procollagen III and laminin in chronic viral hepatopathies]. *Presse Med* 1996;25:59-63.
68. Teare JP, Sherman D, Greenfield SM, et al. Comparison of serum procollagen III peptide concentrations and PGA index for assesment of hepatic fibrosis. *Lancet* 1993;342:895-902.
69. Trinchet JC, Hartmann DJ, Pateron D, et al. Serum type I collagen and N-terminal peptide of type III procollagen in chronic hepatitis. Relationship tol iver histology and conventional liver tests. *J Hepatol* 1991;12:139-45.

70. McCullough, AJ, Stassen, WN, Wiesner, RH, Czaja, AJ. Serial determinations of the amino-terminal peptide of type III procollagen in severe chronic active hepatitis. *J Lab Clin Med* 1987;109:55-62.
71. Chen YP, Feng XR, Dai L, Zhang L, Hou JL. Noninvasive diagnostic screening of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Chin Med J* 2004;117:1109-12.
72. Capra F, Casaril M, Gabrielli GB, et al. Alpha-Interferon in the treatment of chronic viral hepatitis: effects on fibrogenesis serum markers. *J Hepatol* 1993;18:112-18.
73. Plebani M, Giacomini A, Floreani A, et al. Biochemical markers of hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Ric Clin Lab* 1990;20:269-75.
74. Xie, J, Ou Yang, K, Su, T. [Serum type IV collagen and laminin in patients with chronic hepatitis and its clinical significance]. *Hunan I Ko Ta Hsueh Pao* 1998;23:93-9.
75. Maher JJ. Interactions between Hepatic Stellate Cells and the Immune System. *Semin Liver Dis* 2001;21:417-26.
76. Ghany MG, Kleiner DE, Alter H. progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003;124:97-104.
77. 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;18:253-7.
78. Lu LG, Zeng MD, Mao YM, Li JQ, Qiu DK, Fang JY et al. Relationship between clinical and pathologic findings in patients with chronic liver diseases. *World J Gastroenterol* 2003;9:2796-800.
79. Suzuki A, Angulo P, Lymp J, Li D, Satomura S, Lindor K. Hyaluronic acid, an accurate serum marker for severe hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2005;25:779–86.
80. Saitou Y, Shiraki K, Yamanaka Y, Yamaguchi Y, Kawakita T, Yamamoto N et al. Noninvasive estimation of liver fibrosis and response to interferon therapy by a serum fibrogenesis marker, YKL-40, in patients with HCV associated liver disease. *World J Gastroenterol* 2005;11:476-81.
81. Murawaki Y, Ikuta Y, Kawasaki H. Clinical usefulness of serum tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP)-2 assay in patients with chronic liver disease in comparison with serum TIMP-1. *Clin Chim Acta* 1999;281:109–20.
82. Carmen MD, Leo'n G, Montfort I, Montes ET, Vancell RL, Garcí'a AO et al. Hepatocyte production of modulators of extracellular liver matrix in normal and cirrhotic rat liver. *Exp Mol Pathol* 2006;80:97–108.
83. Guo X-K, Zhao W-Q, Kondo C, Shimojo N, Yamashita K, Aoki T et al. Tissue inhibitors of metalloproteinases-1 (TIMP-1) and -2(TIMP-2) are major serum factors that stimulate the TIMP-1 gene in human gingival fibroblasts. *Biochim Biophys Acta* 2006;1763:296–304.
84. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res* 2006;69:562–73.
85. Murawaki Y, Ikuta Y, Kawasaki H. Clinical usefulness of serum tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP)-2 assay in patients with chronic

- liver disease in comparison with serum TIMP-1. *Clin Chim Acta* 1999;281:109–20.
86. Pereira TN, Lewindon PJ, Smith JL, Murphy TL, Lincoln DJ, Shepherd RW et al. Serum markers of hepatic fibrogenesis in cystic fibrosis liver disease. *J Hepatol* 2004;41:576–83.
  87. Zucker S, Cao J. Detection of activated, TIMP-free MMPs. *Chem Biol* 2006;13:347-51.
  88. Li D, Friedman SL. Liver fibrogenesis and the role of hepatic stellate cells : New insights and prospects for therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:618-33.
  89. Czaja MJ, Weiner FR, Flanders KJ, Giambrone MA, Wind R, Biempica L et al. In vitro and in vivo association of transforming growth factor- I with hepatic fibrosis. *J Cell Biol* 1989;108:2477-82.
  90. Kato J, Ido A, Hasuike S, Uto H, Hori T, Hayashi K et al. Transforming growth factor  $\beta$  induced stimulation of formation of collagen fiber network and anti-fibrotic effect of taurine in an in vitro model of hepatic fibrosis. *Hepatol Res* 2004;30:34-41.
  91. Kawada N. Molecular mechanism of stellate cell activation and therapeutic strategy for liver fibrosis. *Comp Hepatol* 2004; 3(Suppl 1):1-4.
  92. Sakugawa H, Nakayoshi T, Kobashigawa K, et al. Clinical usefulness of biochemical markers of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2005;11:255-9.
  93. Zhang B, Cai WM, Weng HL, Hu ZR, Lu J, Zheng M et al. Diagnostic value of platelet derived growth factor-BB, transforming growth factor-b1, matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in serum and peripheral blood mononuclear cells for hepatic fibrosis. *World J Gastroenterol* 2003; 9:2490-6.
  94. Valkova M. Hepatic fibrogenesis. *Bratisl Lek Listy* 2002;103:76-85.
  95. 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;100:616-23.
  96. DC Rockey, Bissell DM. Noninvasive measures of liver fibrosis. *Hepatology* 2006;43:113-20.
  97. Halfon P, Bourliere M, Deydier R, Fridlund DB, Renou C, Tran A et al. Independent prospective multicenter validation of biochemical markers (Fibrotest–Actitest) for the prediction of liver fibrosis and activity in patients with chronic hepatitis C: The Fibropaca Study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:547–55.
  98. Herold C, Heinz R, Niedobitek G, Schneider T, Hahn EG, Schuppan D. Quantitative testing of liver function in relation to fibrosis in patients with chronic hepatitis B and C. *Liver* 2001;21:260–5.
  99. Aydın Z, Demir K, Ökten A, Kaymakoğlu S, Salmayenli N, Özdil S ve ark. Kronik viral hepatitlerde fibrozis göstergesi olarak noninvaziv testlerin değerlendirilmesi. *İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2003;66:171-7.

100. Poynard T, Bismut FI, Munteanu M, Messous D, Myers RP, Thabut D et al. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. *Comp Hepatol* 2004;3:1-12.
101. Rossi E, Adams LA, Bulsara M, Jeffrey GP. Assessing liver fibrosis with serum marker models. *Clin Biochem Rev* 2007;28:3-10
102. Zeremski M, Talal AH. Noninvasive markers of hepatic fibrosis: Are they ready for prime time in the management of HIV/HCV co-infected patients?. *J Hepatol* 2005;43:2–5.
103. Halfon P, Bacq Y, Muret AD, Penaranda G, Bourliere M, Ouzan D et al. Comparison of test performance profile for blood tests 3 of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44:395-402.
104. Radaeva S, Sun R, Jaruga B, Nguyen VT, Tian Z, Gao B. Natural killer cells ameliorate liver fibrosis by killing activated stellate cells in nkg2d-dependent and tumor necrosis factor–related apoptosis-inducing ligand–dependent manners. *Gastroenterology* 2006;130:435-52.
105. Bennett RG, Dalton SR, Mahan KJ, Gentry-Nielsen MJ, Hamel FG, Tuma DJ. Relaxin receptors in hepatic stellate cells and cirrhotic liver. *Biochem Pharmacol* 2007;73:1033-40.
106. Locamini S. Molecular virology of hepatitis B virus. *Semin Liver Dis* 2004;24 (Suppl 1):3-10.
107. Sunbul M, Leblebicioglu H. Distribution of hepatitis B virus genotypes in patients with chronic hepatitis B in Turkey. *World J Gastroenterol* 2005;11:1976-80.
108. Taşyaran MA. HBV infeksiyonu epidemiyolojisi. Tekeli E. Balık İ (editörler). *Viral Hepatit* 2003. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2003. 121-8.
109. Koziel M. The immunopathogenesis of HBV infection. *Antivir Ther* 1998; 3(S3):13-24
110. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B infection. *Lancet* 2009;373:582-92.
111. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009;49:S45-55.
112. Park BK, Park YN, Ahn SH, et al. Long term outcome of chronic hepatitis B based on histological grade and stage. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:383-8.
113. Altuglu I, Soyler I, OzacarT, Erensoy S. Distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with chronic hepatitis C infection in Western Turkey. *Int J Infect Dis* 2008; 12:239-44.
114. Sunbul M. HCV infeksiyonunun epidemiyolojisi ve korunma. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (editörler). *Viral Hepatit* 2007, 1. baskı, İstanbul, Viral hepatit savaşım derneği, 2007,s:208-19.
115. Tang H, Grise H. Cellular and molecular biology of HCV infection and hepatitis. *Clin Sci (Lond)* 2009; 117:49-65.
116. Scheuer PJ, Ashrafzadeh P, Sherlock S, Brown D, Dusheiko GM. The pathology of hepatitis C. *Hepatology* 1992; 15: 564-71.
117. Leonard B. Seeff. The history of the “natural history” of hepatitis C (1968-2009). *Liver Int* 2009;29(s1): 89-99.
118. Schiff’s Diseases of the liver. Hepatitis C. Vol 2. 10th edition. 830-2.

119. Ökten A. Türkiye’de Kronik Hepatit, Siroz ve Hepatosellüler Karsinoma Etiyolojisi. *Güncel Gastroenteroloji* 2003;7:187-91.
120. Wong VS, Hughes V, Trull A, Wight DGD, et al. Serum Hyaluronic acid is a useful marker of liver fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Journal of Viral Hepatitis*, 1998;5:187-92.
121. Fontana RJ, Goodman ZD, Dienstag JL, et al. Relationship of Serum Fibrosis Markers with Liver Fibrosis Stage and Collagen Content in Patients with Advanced Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 2008;47:789-98.
122. Guechot J, Serfaty L, Bonnand AM, et al. Prognostic value of serum hyaluronan in patients with compensated HCV cirrhosis. *J Hepatol* 2000;32:447-52.
123. Arhan M, Köksal AŞ, Yüksel O ve ark. Karaciğer Fibrozisinin Değerlendirilmesinde Serum Hyaluronik Asit Düzeyinin Yeri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007; 27:21- 26.
124. Misaki M, Shima T, Yano Y, et al. Basement Membrane-Related and Type III Procollagen-Related Antigens in Serum of Patients with Chronic Viral Liver Disease. *Clin Chem* 1990; 36: 522-524.
125. Guechot J, Laudat A, Loria A, et al. Diagnostic accuracy of hyaluronan and type III procollagen amino-terminal peptide serum assays as markers of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C evaluated by ROC curve analysis. *Clin Chem* 1996;42:558-63.
126. Murawaki Y, Koda M, Okamoto K, et al. Diagnostic value of serum type IV collagen test in comparison with platelet count for predicting the fibrotic stage in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:777-83.
127. Yabu K, Kiyosawa K, Mori H, et al. Serum collagen type IV for the assessment of fibrosis and resistance to interferon therapy in chronic hepatitis C. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:474-80.
128. McHutchison JG, Blatt LM, et al. Measurement of serum hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C and its relationship to liver histology. *J Gastroenterol and Hepatol* 2000;15:945-51.
129. Trocme C, Lerroy V, Sturm N, et al. Longitudinal evaluation of a fibrosis index combining MMP-1 and PIIINP compared with MMP-9, TIMP-1 and hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C treated by interferon-alpha and ribavirin. *J Viral Hepatitis* 2006;13:643-651.
130. Esmat G, Metwally M, Zalata KR, et al. Evaluation of serum biomarkers of fibrosis and injury in Egyptian patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2007;46:620-7.
131. Giannini E, Cagliers S, Ceppa P, et al. Serum pro-collagen III peptide levels are related to lobular necrosis in untreated patients with chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:137-42.
132. Gallorini A, Plebani M, Pontisso P, et al. Serum markers of hepatic fibrogenesis in chronic hepatitis type C treated with alpha-2A interferon. *Liver* 1994;14:257-61.
133. Yagura M, Murai S, Kojima H, et al. Changes of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients with no response to interferon-alpha therapy:

Including quantitative assesment by a morphometric method. J Gastroenterol 2000;35:105-9.

- 134.** Zheng M, Cai WM, Weng HL, Liu RH. ROC curves in evaluation of serum fibrosis indices for hepatic fibrosis. World J Gastroenterol 2002;8:1073-6.



## EKLER

### EK-1: Kısaltmalar

AFP	Alfa fetoprotein
ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
A2M	Alfa 2Makrogolbulin
CD95	Clusters of differentiation
CTGF	Connective tissue growth factor
EGF	Epidermal growth factor
ET-1	Endotelin 1
ESM	Ekstrasellüler Matriks
HA	Hyaluronik asit
HCV	Hepatit C virüsü
HSH	Hepatosit stellate hücre
IGF-1	İnsülin like growth factor-1
MMP	Matrix Metalloproteinase
MCP-1	Monocyte Chemotactic Protein-1
NK	Natural killer
PIIINP	Prokollajen III Aminoterminal Peptide
PDGF	Platelet derived growth factor
PAI-1	Plasminogen activator Inhibitor-1
PICP	Prokollajen tip I karboksiterminal peptide
PDGF	Platelet derived growth factor
TGF- $\alpha$	Transforming growth factor-alfa
TGF- $\beta$	Transforming growth factor-beta
TIMP	Tissue İnhibitor of metalloproteinase

## TEŞEKKÜR

Gastroenteroloji yan dal uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı başta tez hocam Prof. Dr. Selim Giray NAK ve bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Enver DOLAR olmak üzere Gastroenteroloji Bilim Dalı ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapan tüm hocalarıma saygılarımı sunuyorum ve teşekkür ediyorum.

Tezimin hazırlanması sırasında bilimsel destek ve laboratuvar imkanları sağlayan Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Melehat DİRİCAN'a ve araştırma görevlisi Dr. Ebru Açıkgöz'e teşekkür ediyorum.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili uzman arkadaşlarım Uzm. Dr. Murat KESKİN, Uzm. Dr. Talat AYYILDIZ ve Uzm. Dr. Ahmet Tarık EMİNLER, Uzm. Dr. Çınar Yıldırım'a; daima bize yardımcı olan hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma da ayrıca teşekkür ediyorum.

Her zaman olduğu gibi uzmanlık eğitimimde de beni destekleyen ve sevgisini esirgemeyen aileme de sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

## ÖZGEÇMİŞ

21 Ocak 1974 tarihinde Kars'da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi sırasıyla Kars Halitpaşa İlkokulu, Atatürk Ortaokulu, Alpaslan Lisesi'nde tamamladım. 1991 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde eğitimime devam ettim. 2006 Şubat ayında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde İç Hastalıkları Uzmanlık eğitimiimi tamamladım. 2006 Mayıs ayında Erzurum Palandöken Devlet Hastanesi'nde İç Hastalıkları uzmanı olarak göreve başladım. 21 Nisan 2008'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda yan dal uzmanlık eğitimime başladım ve halen aynı yerde görevime devam etmekteyim.