



T.C.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK KARACİĞER HASTALIKLARINDA FİBROZİSİN
DEĞERLENDİRİLMESİNDE CTGF VE P2/MS'NİN
NONİNVAZİV BELİRTEÇLER OLARAK
YERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Serpil ÇİFTEL

UZMANLIK TEZİ

SİVAS

2013



T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK KARACİĞER HASTALIKLARINDA FİBROZİSİN
DEĞERLENDİRİLMESİNDE CTGF VE P2/MS'NİN
NONİNVAZİV BELİRTEÇLER OLARAK YERİNİN
ARAŞTIRILMASI

Dr. Serpil ÇİFTEL
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Naciye Özlem Saygılı Yönm

SİVAS
2013

Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun
10/02/2010 tarih ve 2010 / 1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İMZA

Üye : Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN

Üye : Prof. Dr. Mansur KAYATAŞ

Üye :Doç. Dr. Naciye Özlem YÖNEM

Bu tez 20.11.2013 tarih ve 2013/10 sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir. Adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.../ ../2013

DEKAN

Prof. Dr.Okay BULUT

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN, Prof. Dr. Füsün GÜLTEKİN, Prof. Dr. Mansur KAYATAŞ, Prof. Dr. Ferhan CANDAN, Prof. Dr. Hakan ALAGÖZLÜ, Doç. Dr. Hilmi Ataseven, Doç. Dr. N. Özlem YÖNEM SAYGILI, Yrd. Doç. Dr. Serhat İçağasıoğlu, Yrd. Doç. Dr. Fatih Kılıçlı'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmasının her aşamasında birlikte çalıştığım, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, çalışma disiplini ve kişiliği ile örnek aldığım tez danışmanım olan değerli hocalarım Doç. Dr. Hilmi Ataseven ve Doç. Dr. N. Özlem SAYGILI YÖNEM'e tekrar sevgi ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesinde zamanını ve emeğini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR'a teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmam sırasında biyokimya laboratuvarında titizlikle çalışarak mesai dışı saatlerde de çalışmama zamanını ayıran arkadaşım Dr. Duygu Oğuz Acıbuca'na çok teşekkür ederim.

Ayrıca benden tez süresince desteklerini esirgemeyen, kendileriyle çalışmaktan mutluluk duyduğum, emeği geçen tüm asistan arkadaşlarıma da teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında ve hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen canım annem Şermin USTA, babam Recai Usta, kardeşim Selçuk Usta, sevgili eşim Sedat Çiftel ve hayatın en büyük armağanı olan oğlum Yusuf Çiftel'e çok teşekkür ederim.

ÖZET

Kronik Karaciğer Hastalıklarında Fibrozisin Değerlendirilmesinde CTGF ve P2/MS'nin Noninvaziv Belirteçler Olarak Yerinin Araştırılması

Dr. Serpil ÇİFTEL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Sivas-2013

Kronik hepatitlerde hastalığın progresyon gösterdiğinin ana belirleyicisi fibrozistir. Karaciğer biyopsisi hepatik inflamasyonun derecelendirilmesinde uzun zamandır altın standart olarak yer almıştır. Son zamanlarda bilim adamları fibrozisin noninvaziv belirteçlerini araştırmaktadır. Konnektif doku büyüme faktörü (CTGF); epitelyal-mezenkimal değişimin kilit noktası olarak görev yapan fibrojenik bir belirteçtir. Proliferatif aktivite, hücre farklılaşması, ekstrasellüler matriks sentezi, hücrelerin ekstrasellüler matrikse adezyonu gibi önemli hücresel fonksiyonlarını etkiler. P2/MS oranı ise hepatik fibrozis derecesini belirleyen basit, doğru ve noninvaziv bir test olup sadece tam kan sayımı ile hesaplanabilir.

Bizim bu çalışmadaki amacımız, kronik hepatitli bireylerde fibrozisin değerlendirilmesinde CTGF'nin ve P2/MS oranının non invaziv belirteçler olarak yerini araştırmak ve bunları karaciğer biyopsisi ve birbirleriyle karşılaştırmaktır. Bu amaçla karaciğer biyopsisine sahip 52 kronik hepatitli hasta ve 31 sağlıklı birey prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Kronik hepatitli hastalarda sağlıklı gönüllülere göre CTGF'nin anlamlı derecede daha yüksek, P2/MS oranının ise daha düşük olduğu tespit edildi. Hastaların karaciğer biyopsi derecelerine göre CTGF seviyeleri fazla bir değişiklik göstermedi. P2/MS oranının fibrozisi yansıtmada karaciğer biyopsisiyle korelasyonu CTGF'den daha anlamlı bulundu. Son olarak; P2/MS oranının CTGF'ye göre karaciğer biyopsisi bulgularını yansıtmak açısından daha duyarlı olduğunu düşünüyoruz. Tam kan sayımı gibi basit ve her yerde bulunabilen bir teste dayanması P2/MS'nin değerini daha da arttırmaktadır. Ancak sonuçlarımızın doğrulanması için daha geniş vaka sayılı ileri çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Hepatit, fibrojeniz, karaciğer biyopsisi, konnektif doku growth faktörü, P2/MS

ABSTRACT

Evaluation of fibrosis in Chronic Liver Diseases with P2/MS and C-TGF and investigation of their place as non-invasive markers

Dr. Serpil Çiftel

Advanced fibrosis is the major predictor for progression in chronic hepatitis. Liver biopsy has long been the gold standard for the grading of hepatic inflammation and staging of hepatic fibrosis. More recently, clinical investigators have been searching for noninvasive serum markers of fibrosis. Connective tissue growth factor (CTGF) is proposed as a fibrogenic marker that acts like a switch for epithelial- mesenchymal transition. CTGF affects important cellular functions, e.g. proliferative activity, differentiation of cells, extracellular matrix synthesis, cell adhesion to extracellular matrix and cell migration. P2/MS ratio is known as a simple, accurate and noninvasive marker for determination of the degree for hepatic fibrosis. More over this test can be performed by only complete blood count.

In this study, we aimed to investigate the diagnostic performance of connective tissue growth factor (CTGF) and P2/MS ratio as fibrosis markers in patients with chronic hepatitis and to compare the performance of these two parameters with liver biopsy. Fifty-two patients and 31 healthy volunteers were included in this study. We found that chronic hepatitis patients had higher CTGF levels and lower P2/MS ratio than healthy volunteers. CTGF levels have not changed too much between liver biopsy stages. However P2/MS values were found to be more correlated with liver biopsy results when compared with CTGF levels. In conclusion; P2/MS ratio showed significant diagnostik accuracy according to CTGF for the detection of fibrosis. The value of P2/MS ratio is further increased when the fact that it depends only on complete blood count, a test that can be performed in every clinic is considered. But further studies with larger number of patients is needed to confirm our results.

Keywords: Hepatitis, fibrogenesis, liver biopsy, connective tissue growth factor, P2/MS

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kronik Hepatitler.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Karaciğer Fibrozisi Patogenezi.....	5
2.1.4. Klinik Belirtiler.....	9
2.1.5. Tanı.....	9
2.1.5.1. Laboratuvar.....	9
2.1.5.2. Görüntüleme.....	10
2.1.5.3. Histolojik İnceleme.....	10
2.1.6. Ayırıcı Tanı.....	14
2.1.7. Kronik Hepatitlerde Alternatif Tanı Yöntemleri.....	16
2.1.8. Konnektif Doku Büyüme Faktörü.....	17
2.1.9. P2/MS.....	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	20
3.1. Çalışmanın şekli.....	20
3.2. Olgu seçimi.....	20

3.3. Karaciğer Biyopsisi.....	21
3.4. Ultrasonografi.....	21
3.5. Biyokimya.....	22
3.6. Mikrobiyoloji.....	22
3.7. Hematoloji.....	22
3.8. CTGF.....	22
3.9. İstatiksel Analiz.....	23
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA.....	30
6. SONUÇLAR.....	38
7. KAYNAKLAR.....	39
8. ÖZGEÇMİŞ.....	47

SİMGELER VE KISALTMALAR

CTGF.....	Konnektif doku büyüme faktörü
TGF-B1.....	Transforming büyüme faktörü-Beta 1
PDGF.....	Platelet kaynaklı büyüme faktörü
VEGF.....	Vasküler endotelial büyüme faktörü
FGF.....	Fibroblast büyüme faktörü
HGF.....	Hepatosit büyüme faktörü
HBV.....	Hepatit B virüsü
HCV.....	Hepatit C virüsü
KHB.....	Kronik hepatit B
KHC.....	Kronik hepatit C
NASH.....	Non alkolik steatohepatit
HSK.....	Hepatoselüler kanser
ESM.....	Ekstraselüler matriks
BMP-7.....	Bone morphogenetik protein 7
ALT.....	Alanin aminotransferaz
AST.....	Aspartat aminotransferaz
GGT.....	Gama glutamil transferaz
LDH.....	Laktat dehidrogenaz
Anti-LKM1.....	Anti-liver kidney mikrozomal antikor1
PIIINP.....	Prokollajen 3 N terminal peptit
MMP-1.....	Matriks metalloproteinaz 1
PPAR-gama.....	Peroksizomal proliferatör aktivated reseptör

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1: Kronik Hepatit ana nedenleri.....	3
Tablo 2.2: Kronik Hepatitlerde fibrozis evrelemesi.....	12
Tablo 2.3: Kronik Hepatit Ayırıcı Tanısı.....	15
Tablo 4.1: Kronik Hepatitli hastalarımızda etyoloji.....	23
Tablo 4.2: Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin ölçülen parametreler yönünden karşılaştırılması.....	24
Tablo 4.3: Hasta bireylerin karaciğer biyopsi sonuçlarına göre CTGF ölçümlerinin karşılaştırılması.....	25
Tablo 4.4: Hasta bireylerin karaciğer fibrozis derecesine göre P2/MS oranları.....	25
Tablo 4.5: Karaciğer fibrozis derecesine göre hasta sayı ve yüzdeleri.....	26
Tablo 4.6: HbsAg ve anti-HCV durumuna göre CTGF ve P2MS değerlerinin karşılaştırılması.....	27
Tablo 4.7: Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin AST/ALT oranının karşılaştırılması.....	27
Tablo 4.8: Karaciğer biyopsisine göre AST/ALT oranı karşılaştırılması.....	28
Tablo 4.9: Cinsiyet göre P2MS ve CTGF karşılaştırılması.....	28
Tablo 4.10: Karaciğer biyopsi derecelerine göre hastaların yaş ortalamalarının karşılaştırılması.....	29

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1: Karaciğer fibrozis patogenezi.....	8
Şekil 2.2: Metavir skarlama sistemine göre beklenen P2/MS oranları.....	19

1.GİRİŞ

Kronik hepatitler karaciğerde nekroinflamatuvar hasar ile karakterize çeşitli hastalıkları kapsar. Kronik hepatitlerin dünya genelinde prevalansı ortalama 100/100.000 olarak kabul edilmektedir. Bu sayı ülke ve bölgelere göre değişkenlik göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre her yıl 800.000 insan kronik karaciğer hastalığından ölmektedir (1). Kronik hepatite bağlı ölümler, tüm ölüm nedenleri arasında 12. sırada yer almaktadır. Kronik hepatit insanları hayatlarının en üretken yıllarında etkilediğinden ekonomi üzerinde belirgin bir olumsuz etki yaratmaktadır. Her kronik karaciğer hastalığı siroza yol açabilir. Karaciğer sirozu kronik karaciğer hasarının ulaştığı son evreyi temsil eder. Hepatik hasar genellikle fibrozis başlangıcı ile oluşmaya başlar. Bu hasar multifaktöriyel ve sıklıkla hastalığa spesifik olarak ortaya çıkar. Karaciğerdeki histolojik bulgular arasında noktasal hepatoselüler nekroz, portal alanlarda kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve değişik oranda fibrozis bulunur. Parankimal ve non-parankimal hücreler, sitokinler ve diğer ekstraselüler uyaranlarla hasara cevap oluşturulur. Bunun sonucunda fibrojenik bir cevap meydana getirilir. Karaciğerde epitelial-mezenkimal hücre transizyonu doku miyofibroblastlarının kaynağını oluşturur. Miyofibroblastlar karaciğerde ve diğer dokularda yara iyileşmesine cevapta önemli bir rol oynayarak fibrozis progresyonunu tahminde önemlidir (2). Miyofibroblastlar aynı zamanda ekstraselüler matriks komponentlerini, metalloproteinazlar ve inhibitörlerini sentezler ayrıca birtakım sitokin ve kemokinlerin salınmasında rol oynar (3). Stellat hücre aktivasyonunun devamı ile fibrozis patogenezinde eş zamanlı en az yedi ayrı mekanizma rol alır; bu mekanizmalar; proliferasyon, kemotaksis, fibrojeniz, sitokinlerin salınması, kontraktilete, karaciğer normal matriksinin bozulması ve vitamin A eksikliğidir.

Kronik hepatit süresince prognoz ve klinik olarak tedavi edilebilirlik yüksek oranda karaciğerdeki fibrozisin yaygınlığına bağlıdır (4). Fibrozis ne kadar yaygınlsa prognoz o oranda kötüdür ve siroza ilerleme riski de o kadar büyüktür. Kronik karaciğer hastalıklarında tanının kesinleştirilmesinde, nekroinflamatuvar aktivite derecesinin belirlenmesinde, fibrozis evresinin belirlenmesinde ve siroz tanısının doğrulanmasında iğne biyopsisi günümüz şartlarında önemli ve gerekli bir yöntemdir. Karaciğer iğne biyopsisi hastanede en az 6-8 saat süreyle yatış gerektirir ve kan belirteçlerine göre maliyeti daha yüksektir. Karaciğer biyopsisi güvenilir bir yöntem olmasına rağmen

%0,3-0,5 oranında ciddi komplikasyonlar oluşturabilir. Ayrıca karaciğer biyopsisi uygulamasının kontrendike olduğu birçok durum da mevcuttur. İğne biyopsisindeki bu teknik sınırlamalar ve risklerden dolayı kronik karaciğer hastalığı tanı ve takibinde yeni yaklaşım arayışları ortaya çıkmıştır. Arayışların büyük kısmı invaziv olmayan yöntemlerin klinik olarak anlamlı fibrozisi veya sirozu belirleyip belirleyemeyeceği üzerinde yoğunlaşmaktadır. Karaciğer biyopsisi fibrozisi saptamada ve tedaviyi belirlemede her ne kadar altın standart olarak kabul edilse de biyokimyasal tetkik ve görüntüleme yöntemlerinden oluşan non invaziv testlerin de kabul edilebilir alternatif yöntemler olma yönündeki araştırmaları devam etmektedir.

Bu çalışmanın amacı kronik karaciğer hastalıklarında CTGF (Konnektif doku büyüme faktörü) ve P2/MS oranının karaciğer dokusunun patolojik incelemesiyle elde edilen sonuçla korelasyonu ve bu testlerin hastalığın tanısında noninvaziv belirteçler olarak kullanılıp kullanılamayacağının tespit edilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Hepatitler

2.1.1. Tanım

Hepatit, nihai etkisi hepatik yangı ve hepatik hücre nekrozu sonucu karaciğer hasarı olan, çok sayıda etyolojik faktörün rol oynadığı bir inflamasyondur (5). Bir hastalıkta karaciğer hasarı 6 ay veya daha uzun süre devam ederse kronik olarak tanımlanır (6). Kronik hepatitin ana nedenleri Tablo 2.1’de verilmiştir. Çeşitli kronik karaciğer hastalıkları benzer klinik belirtilere sahiptir ve her birisi karaciğer sirozu ve son dönem karaciğer hastalığına ilerleyebilir. Dünya çapında en sık kronik hepatit nedeni hepatotropik virüslerdir ve 500 milyondan fazla kişi hepatit B ve hepatit C ile enfektedir. Kronik viral hepatit B ve C karaciğer sirozu ve hepatoselüler kanserin ana sebepleridir ve dünyada yıllık 1 milyondan fazla ölüme neden olmaktadır (7). En yaygın formları kronik B ve C hepatiti ve otoimmün hepatittir. İlaça bağlı, metabolik karaciğer hastalıkları, alkolik ve nonalkolik steatohepatit de karaciğerde kronik nekroinflamasyona sebep olabilir. Yapılan tüm incelemelere rağmen bazı olgularda bilinen bir neden bulunamaz.

Tablo 2.1. Kronik Hepatit ana nedenleri

1. Kronik Hepatit B
 2. Kronik Hepatit C
 3. Kronik Hepatit D
 4. Otoimmün hepatit
 5. Non-alkolik Steatohepatit (NASH)
 6. İlaça bağlı karaciğer hastalığı
 7. Kalıtsal-metabolik hastalıklar
 8. Kriptojenik hepatit
 9. Alkolik karaciğer hastalığı
 10. Diğerleri
-

2.1.2. Epidemiyoloji

Kronik hepatit prevalansı tam olarak aydınlatılamamıştır. Dünyada 400 milyon kişinin kronik HBV enfeksiyonlu olduğu, Türkiye’de 3,5 milyon insanın HBV ile enfekte olduğu bilinmektedir. Bunlardan sadece 400 bini tedavi almakta, geri kalan büyük miktardaki populasyon ise kendisinin HBV ile enfekte olduğundan habersiz yaşamaktadır. Toplum temelli araştırmalar Türkiye’de toplumda hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) prevalansı %4,57 olduğunu ve yaklaşık 3,3 milyon kişinin kronik hepatit B olduğunu göstermiştir (8). Türk Karaciğer Araştırmaları Derneğinin yapmış olduğu toplum taramasında antiHCV pozitifliği %0,52 oranında tespit edilmiştir (9). Kronik hepatitin toplumun %2’sini etkilediği ancak bu hastalığın toplumun genelinden ziyade yüksek risk gruplarında görüldüğü makul bir tahmin olacaktır. Ülkemizde kronik hepatitlerin etyolojisinde HBV’nin %56,4 oranında, karaciğer sirozunun etyolojisinde %45,9 ve HSK (Hepatoselüler kanser) etyolojisinde ise %42 oranında rol aldığı bildirilmiştir. Erişkinlerdeki hepatit B virüsü (HBV)’ne bağlı akut hepatitin yaklaşık %5’inin kronikleştiği ve bunların önemli bir bölümünün siroza dönüştüğü, sirozlu olgularda da HSK gelişme riskinin oldukça yüksek olduğu bilinmektedir. Hepatit B için, yüksek risk grubunu oluşturanlar dünyanın endemik alanlarından (Afrika, Doğu Avrupa, Güneydoğu Asya) yeni göçenler, eşcinsel erkekler, birden fazla cinsel partneri olanlar, damar içi uyuşturucu kullananlar, 1987’den önce kan ve kan ürünü almış olanlar, hemofililer, onkoloji ve renal diyaliz hastaları ile sağlık personelidir. Kronik hepatit C, akut hepatit C virüsü enfeksiyonunu takiben %70’in üzerinde gelişmesi, siroz ve HSK’ye ilerlemesi bakımından ciddi sorun teşkil etmektedir. Dünyada yaklaşık 210 milyon kişi HCV ile enfektedir. Hepatit C için yüksek risk grubuna dahil olanlar 1992’den önce kan veya kan ürünü almış olanlar, damar içi uyuşturucu kullananlar, diyaliz hastaları, çok eşli cinsel yaşamı olanlar ve sağlık personelidir. Kronik hepatit B ve C muhtemelen yılda 10.000-12.000 ölüme ve son dönem karaciğer yetmezliği gelişen 2.000 hastanın da karaciğer transplantasyonuna gitmesine sebep olmaktadır. Kronik HDV genellikle süperenfeksiyon sonucu oluşmaktadır. Akut koinfeksiyon olgularının %2-5’i, süperenfeksiyon olgularının %70’i kronikleşir. Süperenfeksiyon olgularının %15’inde 12 ay içinde olmak üzere, %60-70’inde siroz gelişimi beklenir. Ülkemizde HDV prevalans araştırmalarında %2,7-38 arası oranlar saptanmıştır.

2.1.3. Karaciğer Fibrozisi Patogenezi

Etyolojisi ne olursa olsun, sirozdaki skar dokusunun kimyasal yapısı aynıdır ve ekstrasellüler matriks proteinleri; tip 1 ve 3 kollajen, sülfatlanmış proteoglikanlar ve glikoproteinlerden oluşur. Bu skar bileşenleri, basitçe stroma yıkımına değil, karaciğerde depolanmalarındaki net artışa bağlı olarak birikirler. Neticede normal parankim yapı fibröz septumlarla çevrili nodüler yapıya dönüşür ve hepatosit dizileri bu nodüller içinde adacıklar şeklinde kalır. Nodülleri çevreleyen sirotik bantlar en çok görülen skarlanma şekli olsa da karaciğer fonksiyonundaki azalma ile daha doğrudan ilişkili olan olay subendotelyal Disse boşluğunda matriks proteinlerinin erken depolanmasıdır. İnflamasyon, “stellat” (ito, yıldız) hücrelerini aktive eder. Stellat hücreleri yağları, A vitamini ve diğer retinoitleri depolar. Karaciğerde oluşan fibrojenizde kritik role sahiptir. Hepatositlerin hasarlanması ile fenotiplerini değiştirip, miyofibroblastlara dönüşürler. Miyofibroblastlar, koordinasyonu sağlayan hücreler olup; büyüme, gelişme, farklılaşma ve inflamasyonun iyileşmesinden sorumludur. Kemik iliği orijinli olup, insan ve sıçan karaciğerinden elde edilir (10-12). Fibrojeniz esas olarak transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β) tarafından uyarılır. Aktive olan yıldız hücreler ayrıca kontrakte olarak protezları salgılayabilirler, bu da hepatik ekstrasellüler matriksin şeklini değiştirebilir.

Siroz tanısı için, üç sürecin tüm karaciğeri etkilemesi gereklidir.

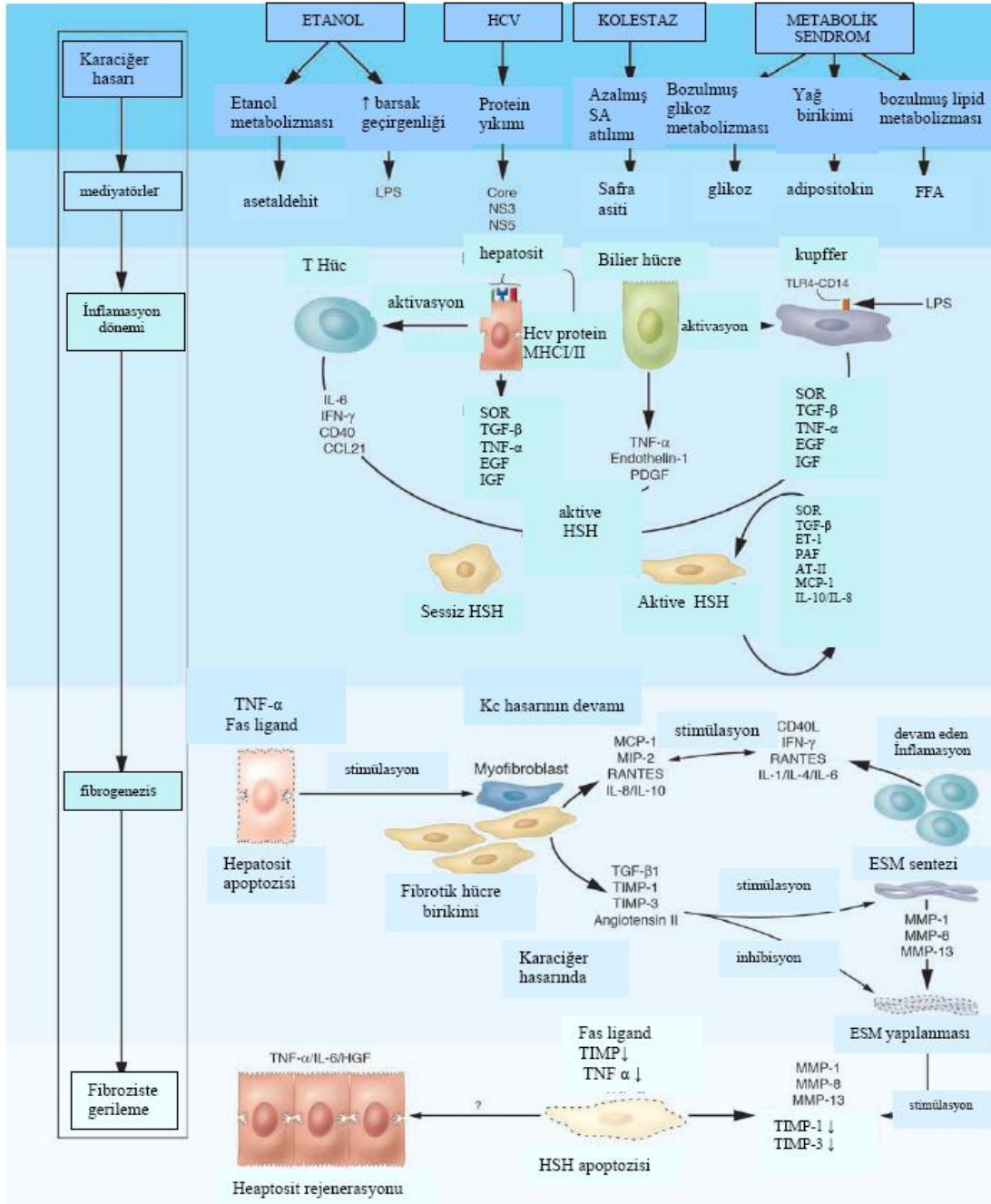
1. Hepatositlerin kaybedilmesi (nekroz)
2. Fibrozis ve mikroanatomide yapısal bozukluk
3. Rejenerasyon

Fibrozis, ekstrasellüler matriks veya skar dokusu ile çevrelenmiş hasarlı bölgelerde yara iyileşmesine cevaptır. Altta yatan karaciğer hastalığının sebebine ve konakçı faktörlere bağlı olarak değişen derecelerde gelişir. CTGF fibrotik dokuda kuvvetli bir şekilde ekprese olur ve TGF- β , vasküler endotelyal growth faktör (VEGF), İnsülin benzeri growth faktör, anjiotensin 2 ve diğer faktörlerin kronik fibrotik etkileri ile direkt olarak bağlantılıdır. TGF- β ve CTGF birlikte bir kofaktör olarak rol alır ve fibroblastları miyofibroblast olması için indükler. Miyofibroblastlar ise kollajeni depolar ve bu durum organ skar ve disfonksiyonu ile sonuçlanır daha ciddi formlarda ise organ yetmezliği ve ölüme neden olur. Hepatik skarın bileşimi hasarın sebebine bakılmaksızın birbirine benzer. Fibrozis gelişmesi, devam eden kronik hasarlarda aylar,

yıllar alır. Başlangıç evrelerinde geri dönüşümlü iken, ilerleyici fibrozis siroza yol açar. Normal karaciğerde ekstrasellüler matriks (ESM) karaciğer ağırlığının %0.6'sından azdır. Başlıca kollajenden ve ayrıca elastin, fibronektin, laminin, entaktin, tenaskin, undulin, proteoglikanlar ve hyaluronik asitten oluşur. Hepatik fibroz, interstisiyal ya da skar halindeki ESM'nin akut veya kronik karaciğer hasarı sonrasında birikimini temsil eder. Progresif fibrozisin son aşaması olan siroz, septum formasyonu ve hepatositlerin çevresel nodüllerinin halkaları ile karakterize bir lezyondur. Bu hastalarda HSK riski de artmıştır. Kronik karaciğer hastalığı seyrinde, karaciğer başlangıçta büyümüş olsa bile, zamanla küçülür ve ağırlığı 1 kg'ın altına iner. Organın yüzeyi parlak, düzensiz, nodüler-granüler görünümlüdür. Kesit yüzeyinde de nodülerite görülür. Histolojik olarak, asiner yapı bozulmuştur. Parankim, fibröz bantlarla çevrili nodüllere ayrılmıştır. Portal alanlar ile terminal venüllerin birbirleriyle ilişkileri bozulmuştur; bu yapılar fibröz bantlarla birleşmiş olabilir. Sirotik nodüllerde değişik derecelerde rejenerasyon izlenir. Fibröz bantlarla parankimin birbirine yaslandığı alanlarda nekrozun ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunun bulunuşu sirozun aktif olduğunu, hepatosit nekrozunun sürdüğünü gösterir. Ancak, yerleşmiş bir siroz tablosunda inflamasyon ve nekroza hemen hiç rastlanmaması da mümkündür (inaktif siroz). Nodüllerin çoğunun en fazla 3 mm çapta olduğu sirozlara mikronodüler, daha büyük olanlarına makronodüler denilebilir. Başlangıç dönemlerinde alkolik ve biliyer sirozlar ile Wilson hastalığında oluşan siroz mikronodüler olabilirlerse de, ilerlemiş sirozlar (rejenerasyon nedeniyle) genellikle makronodülerdir (13). Fibrojenetik mekanizmalar birçok pro ve antifibrotik/inflamatuvar sitokinler yoluyla oluşur (Şekil 2.1). Pro-fibrojenik hiyerarşi içinde TGF- β ve CTGF vardır; bunlardan ilki ESM turnover, proliferasyon, hepatoselüler apoptozis, karaciğer rejenerasyonu, inflamasyonu, immunosüpresyon ve kanserogenezis üzerine multipl etkili bir fibrojenik sitokindir. TGF- β 'nin doğal antagonisti ise bone-morfogenetic protein-7 (BMP-7) olup ESM sentezi ve parankimal hücre proliferasyonunda TGF- β 'ye karşı koymaktadır. Böylece TGF- β ve BMP-7 isimli bu iki büyüme faktörünün dengesi fibrozis gelişmesinde ve kronik karaciğer hastalığına gidişte önemli rol oynar. Fibroziste rol alan diğer bir mediatör olan CTGF ise proliferatif aktivite, hücre farklılaşması, ESM sentezi gibi önemli hücre fonksiyonları etkiler. CTGF ekspresyonunu arttıran faktörler; TGF- β (major indükleyici), VEGF, EGF (Epidermal büyüme faktörü), FGF (Fibroblast büyüme

faktörü), trombin, Pıhtılaşma faktör VIIa, Xa, endotelin-1, lizofosfotidik asid, yüksek glukoz seviyesi, hipoksi, oksidatif ve mekanik stresir. TGF- β ve CTGF fibrogenezisin evrensel mediatörleri olarak kabul edilir, alta yatan tahmini mekanizmaları belirsizliğini korumaktadır (14-16).

Şekil 2.1. Karaciğer fibrozis patogenezi



2.1.4. Klinik Belirtiler

Kronik hepatite özgü klinik bir yakınma olmadığından ve olsa bile genellikle hafif olduğundan sıklıkla göz ardı edilebilmektedir. En sık rastlanan yakınmalar; halsizlik, güçsüzlük ve çabuk yorulmadır. Bu yakınmalar genellikle günün ilerleyen saatlerinde ortaya çıkmakta ve akşam saatlerinde artmaktadır. Bulantı, eklem ve kas ağrıları, uyku bozukluğu ve konsantrasyon güçlüğü daha az rastlanılan yakınmalardır. İdrar renginde koyulaşma, kaşıntı, iştah azalması ve kilo kaybı gibi yakınmalar genellikle otoimmün hepatitler, viral hepatitlerin alevlenme dönemleri ve siroza gidiş sırasında görülür. Eğer varsa, sağ üst kadranda ağrısı genellikle hafif, gelip-geçici ve künt karakterlidir. Olguların birçoğunda kronik hepatit tanısı karaciğere dair hiçbir yakınması olmayan kişide olağan sağlık değerlendirmesi, başka bir hastalığın araştırılması sırasında alınan kanda karaciğer testlerinde anormallik saptanması veya istemli kan bağıışı esnasında konulur. Kronik hepatitli hastaların büyük kısmında fizik muayene normal olabilir, bazen hepatomegali bazen de splenomegali bulunabilir. En sık karşılaşılan fiziksel bulgu karaciğer hassasiyetidir. Siroz varlığında bulgular arasında kas erimesi, asit, ödem, ciltte soyulmalar veya morluklar ve fetor hepaticus olabilir. Palmar eritem, spider anjioma ve benzeri periferik bulgulara otoimmün kronik hepatit, viral hepatitin alevlenme dönemleri ve sirozla komplike olmuş kronik hepatit dışında nadir olarak rastlanır.

2.1.5. Tanı

2.1.5.1. Laboratuvar

Kronik hepatit tanısında belirti ve bulgular önemli bir yarar sağlamasa da biyokimyasal veya hematolojik kan testlerinin sonuçları genellikle güvenilirdir. En tipik olanları alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) seviyelerinde yükselmedir, birlikte alkalen fosfataz (ALP) ve gama-glutamil transpeptidaz (GGT) seviyesinde de çok hafif bir artış olabilir. Yükseklik genellikle normalin üst sınırının bir ila beş katı arasındadır ve siroz gelişmediyse ALT düzeyi genellikle AST düzeyinden yüksektir. Hastalık hafif ya da inaktif ise serum aminotransferaz düzeyleri normal olabilirken akut alevlenmeler sırasında tipik olarak akut hepatitte görülen (normalin 10-25 katı) değerlere kadar yükselebilir. Enzim seviyelerinin yüksekliğiyle histolojik

aktivite tahminleri arasında büyük uyumsuzluklar bulunsa da bu enzimlerinin düzeylerinin izlenmesi genellikle hastalığın ağırlığının tahmini ve ilerleme olasılığı hakkında fikir verebilir. Serum bilirubin, albumin düzeyi ve protrombin zamanı kronik hepatitli hastalarda hastalık ağır veya ileri evre değilse normaldir. Herhangi bir şekilde serum direkt bilirubin düzeyinde yükselme veya albumin düzeyinde düşme meydana gelirse bu ciddi hastalık aktivitesi veya hasar olarak yorumlanmalıdır. Kronik viral hepatitte serum immünoglobulinleri hafif yüksek veya normalken kronik otoimmün hepatitte ciddi yükseklik görülebilir. Kronik hepatitte siroz veya portal hipertansiyon yokluğunda tam kan sayımları normaldir ancak bu gibi durumlarda da kan hücreleri ve trombosit sayılarında azalma görülebilir. İleri derecede fibrozis olduğunu düşündürebilen laboratuvar bulguları; düşük trombosit sayısı (<160.000), $AST > ALT$, serum bilirubin düzeyinde artış, albumin düzeyinde azalma, protrombin zamanının uzaması, alfa₂-fetoprotein düzeyinin artması, romatoid faktör pozitifliği (17).

2.1.5.2. Görüntüleme

Görüntüleme metodlarından ultrasonografinin kullanılması karaciğer yapı ve büyüklüğü hakkında bilgi verebilir, safra kesesi ve intrahepatik safra yollarını değerlendirebilir, dalağın boyutu hakkında bilgi verip portal venöz akımı ve kollateral damarlanma varlığını gösterebilir. Son yıllarda karaciğer elastografi yöntemi karaciğer fibrozisinin göstergesi olarak karaciğer sertliğini belirlemek için kullanılmaktadır. Erkek cinsiyet, beden kitle indeksi 30'dan büyük olanlar ve metabolik sendrom karaciğer esnekliğini arttırarak karaciğer elastografisinin kullanılabilirliğini kısıtlayabilmektedir. Karaciğerin bilgisayarlı tomografisi ve manyetik rezonans görüntülemesi eğer ultrasonografide kitle görülmemişse daha az yarar sağlamaktadır (18).

2.1.5.3. Histolojik inceleme

Kronik karaciğer hastalıklarının en önemli tanı koydurucu laboratuvar yöntemi karaciğerin histopatolojik değerlendirmesidir. Hepatitin sık karşılaşılan patolojik bulguları, yerel veya yaygın hepatosellüler nekroz ve karaciğerin özellikle portal alanlarda veya parankim içine doğru uzanan iltihap hücreleri ile infiltrasyonudur. Kronik hepatitlerde inflamatuvar hücreler CD4+ ve CD8+ lenfositler ve plazma

hücrelerinden meydana gelir. Kronik hepatitin histolojik görünümü, portal bölgelerde lenfositik infiltrasyon ve değişik derecelerde daha önce “piecemeal nekroz” olarak bilinen ancak son zamanlarda “arayüz hepatiti” olarak değiştirilen, lenfositlerin sınırlayıcı membranı parçalayarak lobül içerisine ilerleyişi, periportal inflamasyon ve hepatosit hasarı ile karakterizedir. Hepatosellüler nekroz genellikle eozinofilik dejenerasyon veya balon dejenerasyonu tarzındadır. Fibrozis başlangıçta periportal nekroinflamasyonlu bölgelerde olabilir, ancak bunu lobül yapısının bozulması ile birlikte köprüleşme, nodüler rejenerasyon ve siroz takip eder (15).

Hepatik fibrozis evrelemesi, gerçek hastalık evresinin en iyi göstergesi olarak fibrozisin değerlendirilmesine odaklanır. Fibrozis evresi farklı kategorilere ayrılır ve bunu değerlendiren tüm sistemlerde karaciğer sirozu hastalığının son evresi olarak kabul edilir (16).

Hepatik Aktivite İndeksi (Grading)

İlk kez Knodell tarafından 1981 yılında tanımlandı. Burada terminolojik olarak biyopsi örnekleri 4 kategoride incelendi.

- a- Portal inflamasyon
- b- Periportal inflamasyon+köprüleşme hepatosellüler nekrozu
- c- İntralobuler dejenerasyon
- d- Fokal nekroz ve fibrozis

En sık kullanılan derecelendirme ve evreleme sistemi periportal nekroz ve inflamasyonunun (0’dan 10’a), lobuler nekroz ve inflamasyonunun (0’dan 4’e) ve portal inflamasyonunun (0’dan 4’e) skorlarının birleştirilerek hastalığın evre veya aktivitesinin belirlendiği histolojik aktivite indeksidir. Histolojik aktivite indeksinin bir modifikasyonu fibrozisi 0 ile 6 arası skorlandırır (Ishak skoru) ve burada evre 3 ve 4 köprüleşme fibrozisini, evre 5 ve 6 inkomplet ve yerleşmiş sirozu gösterir. Bizim çalışmamızda da Ishak skoru kullanılmıştır. Daha çok Avrupa’da kullanılan Metavir sisteminde aktivite ise 4 (A0, A1, A2, A3) ve fibrozis 5 (F0, F1, F2, F3, F4) skor üzerinden derecelendirilir. Bu farklı sınıflamalar, kronik viral hepatitler de dahil tüm hepatitler için geçerlidir. Bunlarda temel amaç, karaciğerde oluşan nekroinflamatuvar hasar ve fibrozis için, objektif, karşılaştırılabilir ve tekrarlanılabilir, numerik değerler vermektir. Karaciğerde oluşan nekroinflamatuvar hasar grade olarak isimlendirilir. Evre

ise gelişen fibrozisin göstergesidir; 0 ile 4 arasında derecelendirilir. Fibrozis kronik hepatitlerde genellikle portal alanda başlar bu nedenle portal alana sınırlı fibrozis evre 1, periportal alana ulaşmış fibrozis evre 2 şeklinde değerlendirilir. Oluşan fibrozis karaciğer parankim çatısını kısmen bozuyor, portal alanları birbirine veya santral venleri portal alanlara veya santral venleri birbirlerine bağlar tarzda köprüler oluşturuyor ise evre 3, siroz oluşmuş ise evre 4 olarak değerlendirilir (19). Tablo 2.2.'de kronik hepatitlerde farklı evreleme sistemleri karşılaştırılmalı olarak sunulmuştur.

Tablo 2.2. Kronik hepatitlerde fibrozis evrelemesi

Fibrozis	Knodel	Scheuer	METAVİR	ISHAK
Yok	0	0	0	0
Portal (az)	1	1	1	1
Portal (çok)	1	1	1	2
Periportal seyrek köprü	1	2	1	2
Köprüleşme (az)	3	3	2	3
Köprüleşme (çok)	3	3	3	4
Presirotik				5
Sirotik	4	4	4	6

Kronik hepatitte karaciğer biyopsi endikasyonları; kesin tanının konması, viral etyolojinin desteklenmesi, hastalığın nekroinflamatuvar aktivitesinin belirlenmesi, ayırıcı tanıya giren patolojilerin ekarte edilmesi ve tedavi sonrası değerlendirmedir.

Genellikle, güvenli ve basit bir yöntem olarak kabul edilmesine rağmen; karaciğer biyopsisinin bazı risk ve dezavantajları vardır. %20-30 oranında ağrılı olması, hasta konforunda olumsuz etkileri, %2 vazovagal epizod olması, %6 oranında kanama olması, pnömotoraks, hemotoraks ve cerrahi tamir gerektirebilen kolon ve safra kesesi perforasyonu sonucunda safra peritonitine sebep olabilmesi, komplikasyon gelişmesi bile en az 6-12 saat hastanede yatış gerektirebilmesi, pahalı olması (20), örnekleme hatalarına neden olabilmesi dezavantajlarıdır. Özellikle hepatit C ve yağlı karaciğer hastalığında muhtemel örnekleme hataları meydana gelebilir. Karaciğer biyopsisi sağ lobdan yapılır. Örnekleme hatası %10-30 arasında değişir çünkü karaciğer dokusunun merkezi 2 cm'dir. 1/50.000'lik bir kısmını örnekler. Perkütanöz karaciğer biyopsisine ait örnekleme hatası fibrozisi belirlemede %15-33 arasında farklı yorumlara sebep olmaktadır. Aynı anda yapılan üç farklı karaciğer örneklemede doğru tanı oranı %80-100 arasındadır. 15 mm'lik örnek 1500 g'lık bir organın ufacık bir parçasıdır. Kronik karaciğer hastalığının prognozu ve tedavisi büyük ölçüde karaciğer fibrozisinin miktarına ve progresyonuna bağlıdır. Hepatik fibrozis her zaman karaciğerde düzgün dağılımda değildir. İğne biyopsisi dokunun çok küçük bir volümünü yansıttığı için (total karaciğer kitlesinin 1/50.000'i) cerrahi wedge biyopsisi bu problemin üstünden gelebilmek için yeterli doku volümü sağlamaktadır. Karaciğer biyopsisinin diğer dezavantajları arasında; patoloğlara bağımlı olması, ultrasonografi gibi ek kaynaklara ihtiyaç duyması, değerlendiren kişiye ya da kişilere göre farklı sonuçların alınabilmesi, biyopsi materyalinin uzunluğunun sonucu etkilemesi ve bütün bu sebeplerden dolayı tekrarının zor olması bulunmaktadır.

Sık olmasa da önemli komplikasyonlara neden olabilen bu invaziv girişimin mortalitesi değişik serilerde bildirildiği oranlar dikkate alındığında %0,01-0,17 arasında görülmektedir.

Karaciğer biyopsisinin yaratacağı riske göre belirlenmiş mutlak ve rölatif kontrendikasyonları bulunmaktadır.

Mutlak kontrendikasyonlar;

- Trombosit sayısının $60\,000/\text{mm}^3$ 'den az olması
- Protrombin zamanı uzaması >4 sn veya INR $>1,5$
- Kanama zamanının 10 dk'dan uzun olması
- Hidatik kist olasılığı taşıyan kitle
- Hemanjiom, adenom veya hipervasküler tümörler

Rölatif kontrendikasyonlar;

- Asit
- Periton içi enfeksiyonlar, sağ plevral sahada enfeksiyon.

İşte tüm bu dezavantajlardan dolayı karaciğer fibrozisini tespitte yeni, noninvaziv, uygulaması kolay ve ucuz olan yeni parametreler araştırılmaktadır.

2.1.6. Ayırıcı Tanı

Kronik karaciğer hastalıkları klinik olarak benzer özelliklere sahip olan ve tedaviye farklı yanıtlar veren ve bireysel olarak ele alınması gereken birçok hastalığa bağlı gelişebilir. Kronik hepatit şüphesi taşıyan bireyler karaciğer yağlanması, alkol, ilaca bağlı karaciğer hastalığı ve metabolik karaciğer hastalığı açısından araştırılmalıdır. Çünkü bu hastalıklar hem kronik hepatite yol açan hastalıkları taklit edebilir hem de kronik hepatite yol açan hastalıklarla eşzamanlı olarak görülebilir. Viral hepatit risk faktörlerini belirlemek üzere tasarlanmış bir hikaye alındıktan sonra Tablo 2.3.'deki serolojik testler tanı koymak için kullanılabilir.

Tablo 2.3. Kronik hepatitin ayırıcı tanısı (21)

TANI	TARAMA TESTLERİ	DOĞRULAMA TESTLERİ	AÇIKLAMA
Kronik hepatit B	HBsAg	HBV-DNA, HBeAg, HBcAg	
Kronik hepatit C	Anti-HCV	HCV RNA (PCR)	
Kronik hepatit D	Anti-HDV	HDV-RNA ve HDVAg	
Otoimmün hepatit	anti-LKM1 Anti-LC-1, Anti-aktin, anti-ASGPR anti-SMA, ANA	Diğer tanıların dışlanması ve klinik seyir	Yüksek Ig düzeyi kortikosteroide cevap verir
İlaça bağlı hepatit	Öykü	İlacın kesilmesiyle bulguların normale dönmesi	En şüpheli ilaçlar NSAİİ, metildopa İNAH
Wilson hastalığı	Seruloplazmin	24 saatlik idrarda bakır Karaciğerde kuru bakır ağırlığı	Hemoliz veya kronik hepatitle seyredebilir
Kriptojenik	Diğer nedenlerin dışlanması		Otoimmün hepatit ve ilaca bağlı hepatitten ayrımı önemlidir

ANA: antinükleer antikor; HBcAg: hepatit B kor antijeni; HBeAg: hepatit B e antijeni; HBsAg: hepatit B yüzey antijeni; HBV: hepatit C virusu; HCV: Hepatit C virusu; HDV: hepatit D virusu; immunoglobulin G; NSAİİ: Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar, İNAH: İzoniazid, anti-LKM1: Karaciğer-böbrek mikrozomal 1 antikor, anti-LC1: karaciğer-sitozol 1 antikor, anti-SMA: Anti-düz kas antikor, Anti-ASGPR: anti asilioglikoprotein

2.1.7. Kronik hepatitlerde alternatif tanı yöntemleri

Günümüzde karaciğer fibrozisinin derecesini belirlemek için invaziv olmayan alternatif yöntemlere ihtiyaç artmaktadır. Karaciğer fibrozisini gösteren invaziv olmayan serum belirteçleri iki kategoride incelenebilir. Bunlardan birisi ekstraselüler matriks değişimini yansıtan direkt belirteçler, diğeri ise direkt ekstraselüler matriks metabolizmasıyla ilgili olmaksızın karaciğer fonksiyonlarında yükselmeyi yansıtan indirekt belirteçlerdir. İndirekt belirteçler ALT, Protrombin zamanı, trombosit sayısı gibi belirteçlerdir. İndirekt testlerden en çok kullanılan fibrotesttir. Fibrotest son yıllarda geliştirilen invaziv olmayan bir kan testi olup karaciğerdeki fibrozis ve nekroinflamatuvar aktiviteyi ve dolayısıyla kronik karaciğer hastalığının ciddiyetini belirleyen bir tanı yöntemidir. Fibrotest serumda beş biyokimyasal belirtecin (serum alfa-2 makroglobulin, GGT aktivitesi, total bilirubin, apolipoprotein-A1 ve haptoglobin) kantitatif sonuçları ile birlikte hastanın yaşı ve cinsiyetinin değerlendirilmesiyle oluşan bir skorlama sistemidir. 2000’li yıllardan beri kronik HCV’de çalışılan bu testler yakın zamanda kronik HBV ve alkole bağlı olmayan steatohepatitte karaciğer hasarını belirlemek amacıyla denenmektedir. Aktitest ise fibrotestte kullanılan belirteçlere ALT ilave edilerek yapılan bir skorlama sistemidir. Fibrotest fibrozis değerlendirmesinde, aktitest ise nekroinflamatuvar aktivite değerlendirmesinde kullanılmaktadır (22).

Alfa-2 makroglobulin akut faz proteinidir. Stellat hücre aktivasyonu sürecinde alfa-2 makroglobulin düzeylerinde artış olması hepatik fibrozis için anahtar öğedir ve artışı hepatik fibrozisle ilişkilidir. Haptoglobin de akut faz proteinidir ancak düzeyleri karaciğer fibrozisinin derecesiyle tersine bir ilişki gösterir. Kronik HCV hastalarında Hepatosit büyüme faktörü (HGF) artışı; TGF- β 1 azalması, alfa-2 makroglobulin düzeylerinin artması ve haptoglobin düzeylerinin azalmasıyla ilişkili bulunmuştur. Fibrotest ve aktitestin, hemoliz ve düşük haptoglobin seviyeleri olabilen ribavirin tedavisi sırasında, Gilbert sendromu olan hastalarda, akut hepatit tablosu veya ekstrahepatik kolestazi olan hastalarda ve vücutta inflamasyon varlığında hatalı sonuçlar verebileceği bildirilmiştir. Bu durumlarda bu testlerin kullanılmaması önerilmektedir. Fibrotest ve aktitest dışında başka skorlar da bulunmaktadır. Bunlardan bazıları şunlardır;

- Bilirubin, GGT, hyalüronik asit, alfa-2 makroglobulin, yaş ve cinsiyet ile hesaplanan Hepaskor,
- Serum AST, trombosit sayısı ile hesaplanan APRI; yapılan çalışmalarda %37-80 duyarlılık, %45-98 spesifite göstermiştir.
- Hyalüronat, protrombin zamanı, trombosit sayısı, AST, alfa-2 makroglobulin, üre ve yaş ile hesaplanan ve karaciğer hastalığının nedenine göre ayarlanan Fibrometer,
- Fibrojeniz belirteci olan PIIINP ve fibroziste yer alan matriks metalloproteinazı MMP-1 ile hesaplanan MP3,
- Beden kitle indeksi, total bilirubin, trombosit sayısı ve albumin değeri ile hesaplanan Hui modeli,
- AST/ALT oranı, platelet sayısı ve protrombin zamanının uzamış değerlerinden oluşan HB-F skoru
- Yaş, AST, AST/ALT oranı ve total bilirubinden oluşan NIKI indexi,
- Yaş, GGT, kolesterol ve trombosit sayısı ile hesaplanan Forn skoru

2.1.8. Konnektif Doku Büyüme Faktörü

CTGF ilk defa 1991’de Platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF) ilişkili mitojen olarak sekrete edildiği ve insan umbilical ven endotelial hücrelerinde bulunduğu gösterilmiş bir büyüme faktörüdür (23). CTGF sisteinden zengin protein olup, kan damarlarının, kemik ve bağ dokunun formasyonunda önemlidir. CTGF ekspresyonunu arttıran faktörler; TGF- β (major indükleyici), VEGF, EGF, FGF, trombin, Pıhtılaşma faktör VIIa, Xa, endotelin-1, lizofosforik asit, yüksek glukoz seviyesi, hipoksi, oksidatif ve mekanik stres (24). CTGF seviyesini azaltanlar ise; Tumor nekrozis faktör-alfa, PGE₂, c-AMP ve peroksizomal proliferatör aktivasyon reseptör (PPAR)- γ ’dır (25).

Fibrotik dokularda CTGF’nin güçlü ekspresyonu; onun TGF- β ’ye duyarlılığına bağlıdır. Sekretuar bir protein olarak metabolik davranışı ve karaciğerde üretimi total karaciğer hücre popülasyonunun %65’ini gösterir. CTGF vücut sıvılarında da TGF- β biyoaktivitesinin ideal bir parametresidir. Non-hepatik hastalıklarda yüksek serum seviyeleri; sistemik sklerozda, cilt hastalığının ciddiyetiyle koreledir. N-terminal CTGF plazma seviyeleri tip1 diabetik nefropatide de artar. Seviyesi ise proteinüri ile korele,

kreatin klirensiyle ise tam ters yönde ilişkilidir. Benzer veriler; plazma N-terminal CTGF nin diabetik farelerde üriner atımı için de elde edilmiştir. CTGF'nin progresif böbrek fibrozisinin kronik allogreft nefropatili hastalarda potansiyeli klinik ve tecrübesel çalışmalarda vurgulanmıştır. CTGF'nin embriyonik gelişimde kondrogenesis ve anjiogenezisde önemli bir rol oynadığı iyi bilinen bir gerçektir (26). Ratlarda CTGF geni eksik olanlar doğumdan hemen sonra multipl iskelet defektlerinden dolayı ölürlür (26,27). Sonuç olarak CTGF embriyonik gelişimde kıkırdak, kemik ve aynı zamanda vaskülarizasyonda santral bir regülatördür, yetişkinlerde de doku ve organlarda önemli roller oynamaktadır.

CTGF proliferatif aktivite, hücre farklılaşması, ESM sentezi, hücrelerin ESM'ye adezyonu, hücre migrasyonu gibi önemli hücresel fonksiyonları etkiler (28,29). Konnektif doku growth faktör; TGF- β , FGF, EGF, VEGF, PDGF ve diğer bazı sitokinlere karşı hedef hücrelerin cevaplarını düzenler. Daha da önemlisi; CTGF TGF- β ile sinerjistik etki gösterir. CTGF overekspresyonu çok sayıda doku ve organda örneğin; sinovial fibrozis (30), gingival fibrozis (31), keloidler (32), skleroderma (33), böbrekte (34), pankreasda (35), akciğerde (36), kalpte (37), karaciğerde (38) ve barsaklarda (39) fibrozis reaksiyonu şeklinde kendini gösterir. CTGF overekspresyonu bu moleküler defekt ve lezyonlardan izole olarak örneğin; skleroderma fibroblastlarında yapısal hiperaktif Sp1 bağlayıcı alanda da tanımlanmıştır (40). Şu ana kadar bu protein fonksiyonel rollerinin çoğunu non-hepatik dokularda gerçekleştirdiği için karaciğer patofizyolojisinde dikkat çekmeyi çok az başarmıştır. Bununla birlikte CTGF'nin karaciğer dışı dokulardaki görevlerine bakarak karaciğer fibrozisinde de artış göstermesi şaşırtıcı değildir. Revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu ve in situ hibridizasyon yöntemleriyle farklı etyolojilere sahip insan karaciğer fibrozisi dokudaki CTGF konsantrasyonu ile korele olarak artış göstermektedir. CTGF ayrıca gelecekteki antifibrotik tedaviler için oldukça ilginç bir hedef niteliği taşımaktadır.

2.1.9. P2/MS

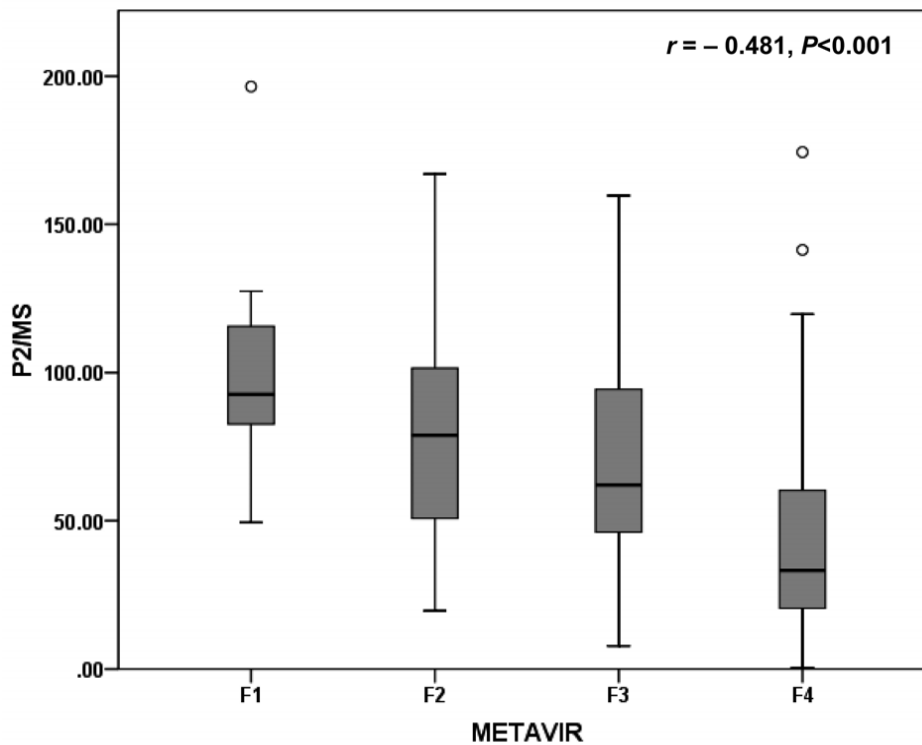
Karaciğerde fibrozis derecesini saptamada basit, doğru, ucuz ve noninvaziv bir testtir. P2/MS oranı genel anlamda kronik karaciğer hastalıklarını yansıtsa da özellikle virüs kaynaklı kronik karaciğer hastalıkları için valide edilmiştir (41). Belirgin sirozu saptamada sensitivitesi %90,2, spesifitesi %85,7 olarak tespit edilmiştir (42). P2/MS oranı tam kan sayımı üzerinde geliştirilmiş olan bir formülden oluşur.

Bu formül;

$P2/MS = [\text{platelet sayısı } (10^9/L)]^2 / [\text{monosit fraksiyonu } (\%) \times \text{segmente nötrofil fraksiyonu } (\%)]$ şeklinde hesaplanarak elde edilir.

P2/MS oranının metavir skarlama sistemine göre beklenen aralıkları şekil 2.2’de açıkça gösterilmiştir (43).

Şekil 2.2. Metavir skarlama sistemine göre beklenen P2/MS oranı düzeyleri



P2/MS oranının fibrozis belirteci olarak diagnostik gücü patofizyolojik temellere dayanarak açıklanabilir. Teorik olarak; önceki çalışmalarda fibrozis progresyonuyla birlikte trombositopeni bildirilmiştir (44,45). Fibrozis artışı ve portal hipertansiyonun kötüleşmesi artmış sekestresyona ve genişlemiş dalakta plateletlerin yıkımına neden olur. Ek olarak fibrozis progresyonu hepatositlerde azalmış trombopoetin üretimi ile ilişkilidir bu da platelet üretimini azaltır (46). Beyaz kan hücrelerinin sayısını göz

önünde bulundurarak birçok hipotez öne sürülebilir. Örneğin; Wognum ve arkadaşlarının (47) yaptığı çalışmada portal hipertansiyonun aynı zamanda granülositler ve kırmızı kan hücrelerinin plateletler gibi sekestrasyonuna neden olduğu ve serum GM-CSF konsantrasyonuyla dolaşımdaki az sayıda granülositin kompanseuar olarak artış gösterdiği bildirilmiştir. Kubota ve arkadaşları (48) ise serum GM-CSF konsantrasyonunun nötrofil ve monositlerin üretimini lenfositlerden daha fazla indüklediğinden dolayı nötrofil ve monositlerin oranının daha çok artış gösterdiğini belirtmişlerdir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Şekli

Çalışmamız için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 15/02/2012 tarih ve 2012-02/03 sayılı karar ile izin alınmıştır. Bu çalışma, Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (CÜBAP) tarafından T533 nolu proje ile desteklenmiştir. Hastalara ve kontrol grubunu oluşturacak bireylerin tümüne bilgilendirme formu okutulup, aydınlatılmış onam formu imzalatılmış, kabul edenler çalışmaya alınmıştır. Çalışmamız prospektif bir çalışma özelliğindedir.

3.2. Olgu Seçimi

Bu çalışmaya Mart 2012 ile Mart 2013 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği'ne başvuran, Kronik hepatit tanısı olan, eş zamanlı karaciğer biyopsisine sahip, karaciğer hastalığına yönelik tedavi almamış olan, yaşları 18-70 arasında değişen 27 kadın, 25 erkek olmak üzere toplam 52 hasta alındı. Kontrol grubu ise; benzer yaş grubundan ve herhangi bir karaciğer hastalığı olmayan 18 kadın, 13 erkek toplam 31 sağlıklı bireyden oluşturuldu.

Çalışmaya alınma kriterleri;

- Kronik Hepatiti karaciğer biyopsisi ile kanıtlanmış olanlar
- Biyopsi öncesi herhangi bir antiviral ajan almamış olanlar

-Beraberinde Hepatit B, Hepatit C, HIV veya Hepatit D gibi ko-enfeksiyonları olmayanlar

-Karaciğer biyopsisi olanlar

-18-70 yaş arasında olanlar

Dışlama kriterleri;

-Başka bir kronik hastalığı olanlar

-Karaciğer biyopsisi yapılmamış olanlar

3.3. Karaciğer Biyopsisi

Öncesinde; pıhtılaşma durumu değerlendirmesi yapılan hastalara yazılı onam belgesi imzalatılarak tetik mekanizmalı kesici iğneler ile ultrasonografi eşliğinde sağ hemitoraks üzerinde ve orta aksiller hatta en yoğun karaciğer matite noktası saptanarak 2-3 cc lokal anestezi madde uygulama sonrasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı ve Radyoloji Anabilim Dalında gerçekleştirildi. Biyopsi örneklerinin histolojik değerlendirmesi ISHAK skorum sistemine göre 6 evrede yapıldı; F0: fibrozis yok, F1: bazı portal alanlarda fibrozis artışı, F2: çoğu portal alanda fibrozis artışı, F3: çoğu portal alanda aralıklı porto-portal köprüleşme, F4: köprüleşmeyle birlikte çoğu portal alanda fibrozis artışı, F5: nodüler oluşumlarla birlikte köprüleşme, F6: siroz

3.4. Ultrasonografi

Karaciğer yapı, parankim ve büyüklüğünü saptamak, varsa hepatik kitle değerlendirmesi yapmak için ve aynı zamanda karaciğer iğne biyopsisi yapılırken katkı sağlaması amacıyla Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında yapılmıştır.

3.5. Biyokimya

Karaciğer biyopsisiyle eş zamanlı olarak BUN, kreatinin, ALT, AST, ALP, GGT, LDH, direkt bilirubin, indirekt bilirubin, amilaz, albumin, total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit, alfafetoprotein düzeyi için antekübital venden kan alınarak, kuru düz ve EDTA'lı tüplere boşaltıldı. Kan örnekleri Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında Siemens Advia 2400 marka otoanalizör cihazında Siemens Advia Chemistry (USA) hazır ticari kitleri kullanılarak çalışıldı.

3.6. Mikrobiyoloji

Karaciğer biyopsisiyle eş zamanlı olarak HbsAg, anti-HBs, anti-HCV, HBeAg, anti-HBe, HBV-DNA, HCV-RNA düzeyleri için antekübital venden kan alınarak EDTA'lı tüplere boşaltıldı. Kan örnekleri Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında Beachman coulter Lx20 cihazıyla çalışıldı.

3.7. Hematoloji

Karaciğer biyopsisiyle eş zamanlı olarak tam kan sayımı (nötrofil fraksiyonu, monosit fraksiyonu, platelet sayısı), biyopsi öncesinde ise protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanı için antekübital venden kan alınarak sırasıyla sitratlı ve EDTA'lı tüplere konulmuş ve Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji laboratuvarında Mindray 6800 cihazıyla (CHİNA) çalışılmıştır.

3.8. CTGF ölçümü

Kliniğe başvuran hastalardan 5 ml venöz kan alınarak biyokimya tüplerine konulmuştur. Örnekler alındıktan sonra aynı gün içinde tüpler 1000xg dönüş hızında 15 dakika boyunca santrifüj edilerek serumlar toplanmıştır. Serumlarımız analiz öncesinde -80 derecede 6 ay saklanmıştır. Çalışma günü plazma örneklerinden 20 µL alınıp üzerine 180 µL fosfat PBS (phosphate buffered saline) eklenip ve Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında Siemens Advia 2400 marka otoanalizör cihazında çalışılmıştır.

3.9. İstatiksel Analiz

Çalışmamızın verileri SPSS 14.0 programına aktarılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirilemediğinden Man-Whitney U testi, Kruskal –Wallis testi ve Khi-kare testi uygulanmış, korelasyon katsayısı ve Spearman korelasyon katsayıları hesaplanmış ve yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır. Hastaların karaciğer biyopsi sonuçları 4 sınıfta ele alınmış; 0/6 fibrozis yok, 1-2/6 düşük fibrozis, 3-4/6 orta fibrozis, 5-6/6 ileri fibrozis olarak gruplandırılmıştır.

4. BULGULAR

Hasta grubundaki 52 bireyin yaşları 45.76 ± 14.10 , kontrol grubundaki 31 bireyin yaşları 43.32 ± 18.82 olarak bulunmuştur. Yaş yönünden gruplar arası farklılık önemsizdir ($t=0.67$; $p=0.573$, $p>0.05$). Hasta grubundaki bireylerin 25'i (%48,1) erkek; 27'si (%51,9) kadın; kontrol grubundaki bireylerin 13'ü (%41,9) erkek; 18'i (%58,1) kadındır. Cinsiyet yönünden gruplar arası farklılık önemsiz olarak bulunmuştur ($\chi^2=0.29$, $p=0.587$, $p>0.05$).

52 hastanın 45'i kronik hepatit B, 5'i kronik hepatit C, 2 tanesi ise otoimmün hepatittir (Tablo 4.1) HBsAg pozitif olan hasta sayısı 45 olup; hastaların %86,5'i HBsAg pozitif olarak hesaplanmıştır. Anti-HCV pozitif hasta sayısı 5 olup; hastaların %9,6'sı anti-HCV pozitif olarak hesaplanmıştır. Liver profili pozitif otoimmün hepatitli hasta sayısı 2 olup; hastaların % 3,9'u liver profili pozitif olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.1. Kronik Hepatitli hastalarımızda etyoloji

	Hasta sayısı	%
Kronik Hepatit B	45	86,5
Kronik Hepatit C	5	9,6
Otoimmün Hepatit	2	3,9
Toplam hasta sayısı	52	100

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin ölçülen parametreler yönünden karşılaştırılması

Ölçümler	Hasta	Kontrol	Sonuç
	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	
CTGF (ng/ml)	1,06±0,70	0,72±0,32	P=0,007
P2/MS	130,21±72,87	225,03±73,71	P=0,001
ALT (U/L)	92,88±109,92	19,09±7,76	P=0,001
AST/ALT	0,97±0,65	1,33±0,44	P=0,001
AST (U/L)	68,42±67,62	23,21±7,67	P=0,001
GGT (U/L)	57,13±71,97	22,35±11,06	P=0,011
T.Bilirubin (mg/dl)	1,02±7,73	0,83±0,32	P=0,008

Hasta ve kontrol grubu arasında CTGF, P2/MS, ALT, AST, GGT, Total bilirubin değerleri karşılaştırıldığında bütün parametreler için iki grup arası fark önemli bulunmuştur. ALT, AST, GGT ve total bilirubin seviyeleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur, P2/MS ve ALT/AST oranları ise hasta grubunda daha düşük bulunmuştur (Tablo 4.2).

Hasta grubundaki bireylerin karaciğer biyopsi sonuçlarına göre CTGF değerleri karşılaştırıldığında ise aradaki farklılık önemsiz olarak bulunmuştur ($p>0,05$) (Tablo 4.3).

Hastaların karaciğer biyopsi sonuçları 4 sınıfta ele alınmış; 0/6 fibrozis yok, 1-2/6 düşük fibrozis, 3-4/6 orta fibrozis, 5-6/6 ileri fibrozis olarak gruplandırılmıştır.

Tablo 4.3. Hasta bireylerin karaciğer biyopsi sonuçlarına göre CTGF ölçümleri

Biyopsi sonucu	CTGF (ng/ml)
Fibrozis Yok	0,65± 0,21
Düşük fibrozis	1,08± 0,68
Orta fibrozis	1,40 ±1,05
İleri fibrozis	0,99±0,29
SONUÇ	KW=7,56 P=0,056

Hasta grubundaki bireylerin karaciğer biyopsi sonuçlarına göre P2/MS değerleri karşılaştırıldığında aradaki farklılık önemli bulunmuştur. Değerler ikiye ayrılarak karşılaştırıldığında fibrozisi olmayanlarla düşük fibrozisi olanlar ve düşük fibrozis ve ileri fibrozisi olanlar arasında fark bulunurken diğer gruplar arası farklılık önemsiz olarak bulunmuştur. Fibrozis derecesi arttıkça P2/MS değeri düşüş göstermektedir (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hasta bireylerin karaciğer fibrozis derecesine göre P2/MS değerleri

Biyopsi sonucu	P2/MS $\bar{x} \pm s$
Fibrozis yok	186,42 ±21,94
Düşük fibrozis	142,26 ± 65,78
Orta fibrozis	103,33 ±70,13
İleri fibrozis	48,35 ±38,46
Sonuç	KW=14,38 P=0,002 P<0,05

Hastaların karaciğer biyopsi sonuçları modifiye Knodell sınıflamasına (ISHAK) göre 7 derecede raporlanmıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Karaciğer fibrozis derecesine göre hasta sayıları ve yüzdeleri

Karaciğer biyopsi evresi	Hasta sayısı	Hasta %'si
0/6	7	13,5
1/6	18	34,6
2/6	12	23,1
3/6	7	13,5
4/6	2	3,8
5/6	3	5,8
6/6	3	5,8
Toplam	52	100,0

HBsAg pozitiflik durumuna göre bireylerin CTGF ve P2/MS değerleri karşılaştırıldığında aradaki farklılık önemli bulunmuştur. HBsAg pozitif hastalarda CTGF düşük olanların P2/MS değeri daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.6).

Anti-HCV pozitiflik durumuna göre bireylerin CTGF ve P2/MS değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur (Tablo 4.6). Bu durum kronik hepatit C'li hastaların sayısının yetersiz olmasından kaynaklanabilir.

Tablo 4.6. HBsAg ve anti-HCV durumuna göre CTGF ve P2MS değerleri

	CTGF (ng/ml) $\bar{x} \pm s$	P2/MS $\bar{x} \pm s$
HBsAg (-)	0,76 $\pm$ 0,33	201,44 $\pm$ 91,33
HBsAg (+)	1,08 $\pm$ 0,74	135,86 $\pm$ 68,16
Sonuç	P=0,037	P=0,001
Anti-HCV(+)	0,93 $\pm$ 0,62	169,96 $\pm$ 83,59
Anti-HCV(-)	1,02 $\pm$ 0,35	102,40 $\pm$ 102,68
Sonuç	P=0,247	P=0,066

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin AST/ALT oranı karşılaştırıldığında aradaki farklılık önemli bulunmuştur. Hasta grubundaki AST/ALT seviyesi kontrol grubundan daha düşük görülmüştür (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hasta ve kontrol grubunda AST/ALT oranı

Gruplar	AST/ALT
Hasta	0,97 $\pm$ 0,65
Kontrol	1,33 $\pm$ 0,44
Sonuç	P=0,001

Tablo 4.8. Hastaların karaciğer fibrozis derecesine göre AST/ALT oranı

Biyopsi sonucu	AST/ALT $\bar{x} \pm s$
Fibrozis yok	0,74 $\pm$ 0,46
Düşük fibrozis	0,99 $\pm$ 0,75
Orta fibrozis	0,85 $\pm$ 0,28
İleri fibrozis	1,28 $\pm$ 0,67
Sonuç	KW=1,90 P=0,592

Karaciğer biyopsi sonucuna göre AST/ALT oranının karşılaştırılmasında gruplar arası fark önemsiz bulunmuştur (Tablo 4.8).

Tablo 4.9. Cinsiyete göre P2/MS ve CTGF karşılaştırılması

Cinsiyet	P2/MS	CTGF(ng/ml)
Erkek	122,88 $\pm$ 62,64	1,02 $\pm$ 0,67
Kadın	137,00 $\pm$ 81,83	1,11 $\pm$ 0,78
Sonuç	P=0,570	P=0,647

Cinsiyete göre P2/MS ve CTGF karşılaştırıldığında cinsiyetler arası fark önemsiz bulunmuştur. Kadın hastalarda ve erkek hastalarda P2/MS ve CTGF seviyeleri benzer düzeylerde saptamıştır (Tablo 4.9).

Yaş ile P2/MS arasında negatif yönlü bir ilişki bulunmuştur. İleri yaştaki hastaların P2/MS seviyeleri düşük çıkmıştır. Bu ilişki istatistiksel olarak önemli olmasına rağmen bir ilişki ölçütü olarak yetersizdir. Yaş ile CTGF arasında pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur. İleri yaştaki hastaların CTGF seviyeleri daha yüksek çıkmıştır. Bu ilişki istatistiksel olarak önemli olmasına rağmen bir ilişki ölçütü olarak yetersizdir.

Karaciğer biyopsi sonucuna göre hastaların yaşları karşılaştırıldığında aradaki farklılık önemli bulunmuştur. Fibrozis olmayanlarla yüksek ileri fibrozise sahip hastaların yaşları arasındaki farklılık önemli bulunurken diğer gruplar arası farklılık önemsizdir. İleri evre fibrozise sahip hastaların yaşları daha ileride olmasına rağmen fibrozisi olmayan grupta yaş ortalaması daha genç olarak bulunmuştur. Ayrıca biyopsi durumu ile yaş değerleri arasında pozitif aynı yönlü ($r=0,36$) ilişki katsayısı bulunmuştur. İleri evre fibrozisli hastaların yaşları ilk evrelere göre daha yüksektir. Bu ilişki katsayısı istatistiksel olarak önemlidir ama ölçüt olarak yetersizdir (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Karaciğer biyopsi derecesine göre hastaların yaş ortalaması

Biyopsi sonucu	Yaş (yıl)
Fibrozis yok	37,28 ±18,66
Düşük fibrozis	44,16 ±12,30
Orta fibrozis	49,55 ±13,41
İleri fibrozis	58,00 ±11,09
Sonuç	KW=7,63
	P=0,048

5.TARTIŞMA

Kronik hepatit klinikopatolojik bir tanımlamadır. Karaciğerdeki inflamasyon ve nekrozun 6 ay ile 1 yıl kadar sürdüğü klinik durumlara verilen genel bir isimdir. Sıklıkla bu histopatolojik tabloya farklı derecelerde fibrozis de eşlik etmektedir (49).

Fibrozis siroz ile eş anlamlı değildir. Karaciğer fibrozisinde lobüler yapı ve kanlanma korunmuştur. Fibrozis kalp yetersizliğinde, konjenital hepatik fibroziste ve granümatöz karaciğer hastalıklarında da oluşabilir. Parsiyel nodüler transformasyonda ise fibrozis olmaksızın nodül formasyonu görülür fakat bu gerçek siroz değildir (50).

Perkutan karaciğer biyopsisi 100 yıldan uzun süreden beri kullanılan bir tanı yöntemidir. İlk kez 1883’de Paul Erlich tarafından uygulanmıştır. Geçen zaman içerisinde geliştirilen uygulama teknikleri neticesinde daha kolay ve daha düşük riskli bir girişim haline gelmiştir. Bugün genellikle tercih edilen bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi eşliğinde, transjuguler, açık cerrahi, laparoskopik ve endoskopik yaklaşımlarla yapılan karaciğer biyopsisidir. Genellikle iyi tolere edilir ancak kaçınılmaz riskleri de vardır.

Regev ve arkadaşları (51) 124 kronik hepatit C hastasından laparoskopik olarak sağ ve sol karaciğer lobundan biyopsi aldı ve sağ ve sol lobdaki biyopsi örnekleri inflamasyon yoğunluğu bakımından vakaların %24.2’sinde ve fibrozis yoğunluğu bakımından %33.1’inde farklılık gösteriyordu. Bununla beraber %14,5 hastada siroz bir lobda teşhis edilmesine rağmen diğer lobda teşhis edilemiyordu.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığına sahip olan hastalarda Ratziu ve arkadaşlarının (52) yapmış olduğu bir çalışmada; nonalkolik steatohepatitin karakteristik özelliklerinin yapılan biyopsi çiftlerinde iyi bir uyumluluk göstermediği görülmüş ve karaciğer biyopsisinin ideal bir test olmaktan uzak olduğu görüşüne varılmıştır.

Karaciğer fibrozisinin ilerlemesi ISHAK veya METAVIR skora sistemleri tarafından genellikle birçok derece ile tanımlanır. İleri bir fibrozis skoru klinik bir ciddiyet ile ortaya çıkar ve dikkatli medikal tedavilere ihtiyaç duyar. Fibrozisin progresyonunu önlemek ve yeterli antiviral tedavi sağlayabilmek için fibrozisi erken evrede saptamaya ihtiyacımız vardır (53).

Karaciğer biyopsisi karaciğer fibrozisinin derecelendirilmesinde geleneksel anlamda referans standart olmakla birlikte bu yöntemin sınırlılıkları (invazivlik düzeyi, gözlemciler arası değişkenlik ve örnekleme değişkenliği) yeni yaklaşımlar arayışına

neden olmuştur. İdeal fibrozis testi yüksek duyarlılık ve spesifiteye sahip olmalı, ucuz olmalı, sebebe bağlı olmaksızın fibrozisi yansıtabilmeli ve kolay uygulanabilir olmalıdır. Bu yüzden noninvaziv, sistemik serum plazma parametrelerine ihtiyaç vardır. Bu parametreler güvenilir, etkin maliyetli, ölçümü ve standardize edilmesi basit olmalıdır.

CTGF embriyonik gelişimde kıkırdak, kemik ve aynı zamanda vaskülarizasyonda santral bir regülatördür, yetişkinlerde ise doku ve organlarda önemli roller oynar. Erken bir araştırma raporuna göre bilier atrezili hastalarda serum CTGF seviyeleri hepatik fibrozis progresyonu ile kolere olarak belirgin bir şekilde yükselmiştir (54). İlginç olarak; ciddi son dönem sirozu olan hastalar progresif sirozdan daha düşük seviyelere sahiptir. Bütün hasta gruplarında sağlıklı gönüllülerle karşılaştırınca daha yüksek CTGF seviyeleri tespit edilmiştir. Son zamanlarda yapılan klinik bir çalışmada fibrotik karaciğer hastalıklarında CTGF seviyeleri güçlü oranda yüksek bulunmuştur. ROC eğrisi fibrozis, siroz ve sağlıklı gönüllülerde eğri altındaki alan göreceli olarak 0.955, 0.887 Sensitivitesi (%84-100) ve spesifitesi (%85-89) CTGF'nin potansiyel olarak aktif fibrojeniz belirteci olarak değerli olduğunu göstermektedir (55).

Fibrozis, skar dokusunun aşırı ve persistan formasyonu olup karaciğer, böbrek, akciğer, göz ve deriyi etkileyen birçok kronik hastalığın sebep olduğu organ yetmezliği ile ilgili morbidite ve mortaliteden sorumludur. Aslında doku, kan veya vitreal sıvılardaki CTGF seviyesi birçok hastalıktaki fibrozisin ciddiyet ve derecesiyle koreledir (56). Örnekler; diabetik nefropatiyi, diabetik retinopatiyi, glomerüloskleroz ve IgA nefropatisini, nonalkolik steatohepatit, bilier atrezi, sirozu (serum, karaciğer), ilerlemiş maküler dejenerasyonu (vitreal sıvıda), konjestif kalp yetmezliği (myokard) ve çeşitli pulmoner ve deri fibrozisini (serum ve dokuda) içermektedir.

Wang ve arkadaşlarının (57) yaptığı fibrojeniz ve doku tamiri isimli çalışmada anti-CTGF antikoru olan FG-3019 fibrotik cevapları CTGF ve TGF- β verilen vakaların karaciğer, böbrek ve akciğerinde azaltmıştır. Özellikle akciğer ve böbrek fibrozisini ve akut bleomisin ile ilişkili fibrozisi yatıştırılmıştır. Klinik kullanım bakımından anti-CTGF monoklonal antikoru olan FG-3019 renal, pulmoner ve hepatik fibrozisin ilerleyişini kontrol etmek için faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır. Bu sonuçlar 14-20 günlük bir sınırlı tedavi süresiyle farelerde elde edilmiştir.

Sonnylal ve arkadaşlarının (58) transgenik fareler üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada fibroblastlarda CTGF yüksek seviyeleri ve irreversibl kronik ve progresif doku fibrozisinin arasındaki bağlantı ilk defa in vivo olarak gösterilmiştir.

Zhang ve arkadaşlarının (59) hepatit B ve C hastaları üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada ise serum CTGF seviyelerinin karaciğer fibrozisinin ciddiyetinin bir göstergesi olduğu görülmüştür. Bu çalışmada CTGF seviyeleri ciddi fibrozisi ılımlı fibrozisten anlamlı olarak ayırt etmiştir.

Suo-qiu ve arkadaşlarının (60) 83 hepatit B hastası üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada serum CTGF seviyeleri ve fibrozis derecesi arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur. Hepatik inflamasyon derecesi ile CTGF seviyeleri arasında ise belirgin bir ilişki bulunamamıştır. CTGF değeri yaş, renal fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri ve diğer biyokimyasal fibrozis belirteçlerinden bağımsız olarak bulunmuştur. Bunlar ile serum CTGF seviyeleri arasında belirgin bir korelasyon bulunamamıştır.

Kovalenko ve arkadaşları (61) tarafından kronik hepatit C ve diğer kronik karaciğer etyolojili hastalar üzerinde yapılan bir kohort çalışmasında serum CTGF seviyeleri sağlıklı kontrol grubundan belirgin yüksek saptanmış ve karaciğer sirozunun ilerlemiş dereceleri ile (Child B ve C) belirgin bir ilişki saptanmıştır. Altta yatan hastalığın etyolojisinden bağımsız olarak serum CTGF seviyeleri fibrozis ve ilerlemiş hastalık durumlarının en güçlü göstergesi olarak görülmüştür. Bu çalışmada ayrıca 365 hepatit C'li hastada CTGF lokuslarını örten 6 genotip polimorfizmin (rs6917644, rs9399005, rs6918698, rs9493150, rs2151532, ve rs11966728) hepatik fibrozisin ciddiyetiyle herhangi bir genotipik veya allelik ilişki görülmediği tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda kronik hepatiti olanlarla sağlıklı gönüllüler arasında CTGF bakımından farklılık bulunmuştur. Hastalardaki CTGF değerleri sağlıklılardan anlamlı olarak daha yüksektir. Bu bulgu literatürle tutarlılık gösteriyordu. Biyopsi sonuçlarına göre ise gruplanan hafif, orta ve ileri fibrozis olan hastalar arasındaki CTGF değerleri farklılık göstermemiştir.

Ceylan ve arkadaşlarının (62) kronik HCV enfeksiyonu olan 201 hasta üzerinde retrospektif olarak yaptığı bir çalışmada; yaş ($p=0.001$), protrombin zamanı ($p=0.001$), serum AST ($p=0.001$), globulin ($p:0.017$), ALP ($P:0.019$), ALT ($P:0.001$) serum GGT

($p=0.001$) seviyeleri ciddi fibrozis skoru olan grupta daha yüksekti, serum albumin seviyeleri ve kan platelet değerleri ciddi fibrozis olan grupta ılımlı fibrozis grubuna göre ($p=0.013$ ve $p=0.001$) daha düşüktür. Bizim çalışmamızda kronik karaciğer hastalığına sahip olanlar ve sağlıklı gönüllülerin ALT, AST, GGT, total bilirubin değerleri karşılaştırıldığında bütün parametreler için gruplar arası fark önemli bulunmuştur. Değerler hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksektir. Ayrıca ilerlemiş karaciğer fibrozisine sahip hastaların daha ileri yaş, daha düşük platelet ve albumin düzeyi, daha yüksek AST, GGT, Tot. Bilirubin, INR, AFP seviyesine sahip hastalar olduğu belirlendi.

Karaciğer fibrozisine yaşın etkisine dair herhangi bir konsensus yoktur (63). Shavakhi ve arkadaşlarının (64) yapmış olduğu bir çalışmada karaciğer fibrozisi, cinsiyet ve yaş arasında hiçbir ilişki bulunmamıştır. Yaşlanma kronik enfeksiyon süresini uzatıyormuş gibi görünmektedir ve böylece fibrozisin ciddiyeti artar. Yapılan çalışmalar hastaların yaşı ve enfeksiyon süresinin fibrozisi ağırlaştırdığını ve fibrozis progresyonunu farklı bir yoldan etkilediğini göstermektedir (65,66). Yaşın ilerlemesiyle beraber antioksidan savunma mekanizmaları kötüleşmekte ve oksidatif stres karaciğeri savunmasız bırakmaktadır (67). Bizim çalışmamızda yaşla beraber fibrozis derecesi artış göstermiştir. Bu bulgumuz literatürle tutarlılık göstermektedir.

Kronik karaciğer hastalığında cinsiyetin fibrozise etkisi ise tartışmalıdır. Bilinen iki çalışmada erkek cinsiyetin fibrozisi kötüleştirici etkisinin olduğu bulunmuştur (68,69). Bazı yazarlar da kronik hepatit enfeksiyonunda östrojenin stellat hücre proliferasyon ve fibrozisi üzerine inhibitör bir etki gösterdiğinden dolayı (70) erkeklerde ciddi fibrozisin prevalansını daha yüksek, kadınlarda ise daha düşük olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise cinsiyet ve karaciğer fibrozis derecesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

AST/ALT normal oranı genellikle 0,8 civarında olup 1.0'dan yüksek değerler genellikle siroz için öngörülür. Ama buna yönelik bulgular tutarsızlık gösterebilir. Ciddi sirozda AST 'nin ALT'den daha fazla yükselmesi mitokondrideki AST varlığıyla ilişkilidir. ALT sitoplazmadadır ve hücrelerden AST çıkışı için daha çok hepatoselüler hasar gereklidir. Ayrıca plazmadan AST'nin temizlenmesinde önemli rolü olan sinuzoidal hücrelerin sirotik hasarı da AST nin dominant olarak yükselmesine katkı

sağlayabilir. Ülkemizde Üstündağ ve arkadaşları (71) tarafından 49 hepatit C'li hemodializ hastası üzerinde yapılan bir çalışmada da AST/ALT oranının karaciğer fibrozisi derecesiyle orantılı olarak arttığı görülmüştür. Bizim çalışmamıza göre AST/ALT oranının >1 olması ciddi karaciğer fibrozisini etkilemedi. Fibrozis derecelerinin ikişerli olarak ele alınması durumunun AST/ALT oranının fibrozisi etkilemeyeceği sonucunu doğurmuş olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca literatürde bulunan bazı çalışmalarda da AST/ALT oranının kabul edilen düşüncenin zıttına sirozla ilişkili olamayacağını iddia edilmektedir (72,73). Bu durum kontrol grubunda daha yüksek AST/ALT oranı saptanan çalışmamızla tutarlılık göstermektedir.

Castera ve arkadaşları (74) Hepatit C'li 183 hastayla yaptığı çalışmada fibroscan, fibrotest ve AST/platelet sayısı oranlarının sirozu saptamadaki oranlarını kıyasladı. Bu testlerin sirozu saptamada benzer değerlere sahip olduğu ve çoğu hastada bu sayede karaciğer biyopsilerinin önlenebileceği sonucuna varılmıştır.

Lee ve arkadaşları (41) ilk defa basit noninvaziv bir test olan P2/MS olarak bilinen bir testi virüs ilişkili kronik karaciğer hastalığında ileri sürdüler. Bu test yüksek diagnostik doğruluk oranı, daha az maliyet ile dikkat çekmiştir.

Şu formülü kullanır;

$$(\text{platelet sayısı})^2 / (\text{monosit fraksiyonu} \times \text{segmente nötrofik fraksiyonu})$$

Sadece tam kan sayımına dayanması testin geniş kullanılabilirliğini sağlamaktadır. P2/MS'nin fibrozis belirteci olarak diagnostik gücü şu patofizyolojik temellere dayanarak açıklanabilir. Fibrozis progresyonuyla birlikte trombositopeni beklenmektedir. Fibrozis artışı ve portal hipertansiyonun kötüleşmesiyle sekestresyonun artmasına ve dalağın genişleyerek plateletlerin yıkımında artışa neden olur. Buna ek olarak fibrozis progresyonu hepatositlerde azalmış trombopoetin üretiminin azalması ile ilişkilidir bu da platelet üretimini azaltır. Portal hipertansiyon aynı zamanda granülositler ve kırmızı kan hücrelerinin plateletler gibi sekestresyonuna neden olabilir ve sırasıyla dolaşımdaki az sayıda granülosit serum GM-CSF konsantrasyonu ile kompanse olarak artış gösterebilir. Sonuç olarak serum GM-CSF konsantrasyonu nötrofil ve monositlerin üretimini lenfositlerden daha fazla indüklediğinden dolayı nötrofil ve monositlerin oranı artabilir.

P2/MS'nin muhteşem tanısal değerine ek olarak klinikte birtakım avantajları da vardır. Pratik bir bakış açısıyla yatakbaşı ve ayaktan hastalardaki P2/MS değerlerini hesaplamak kolay ve basittir. Teknik bir bakış açısıyla ise bu testin herhangi bir standardizasyona ihtiyacı bulunmamaktadır. Ayrıca parametrelerinden dolayı sadece tam kan sayımından kolayca elde edilebilir. Ekstra bir maliyet veya ek olarak herhangi bir biyokimyasal çalışmaya gerek yoktur. Bu durum gelişmekte olan ülkelerde rutin klinik kullanımda her zaman hazır olmasıyla daha komplike ve pahalı modellere göre olağanüstü bir önemlilik arz etmektedir. Bizim çalışmamızın amaçlarından biri de P2/MS nin diagnostik doğruluğunu farklı kronik karaciğer hastalığı etyolojilerinde hesaplamak ve hastalarda histolojik sirozun tahmini için optimize eşiklerini belirlemek ve P2/MS indeks sonuçlarını diğer bir noninvaziv test olan CTGF ile karşılaştırmaktır. Çalışmamızda kronik hepatitli hastaların grubunda sağlıklı gönüllülere göre P2/MS oranı daha düşük bulunmuştur. Hasta grubundaki bireylerin karaciğer biyopsi sonuçlarına göre ise P2/MS oranları karşılaştırıldığında da aradaki farklılık önemli bulunmuştur. Değerler ikiyeşerli olarak karşılaştırıldığında fibrozisi olmayanlar ile düşük fibrozisi olanlar ve düşük fibrozisi olanlar ile ileri fibrozisi olanlar arasında fark bulunurken diğer gruplar arası farklılık önemsiz olarak bulunmuştur. Sonuç olarak çalışmamızda görülmüştür ki fibrozis derecesi arttıkça P2/MS değeri düşüş göstermektedir. Bu durum literatürle tutarlılık gösteriyordu.

Kim ve arkadaşlarının (42) yapmış olduğu bir çalışmada ise sadece kronik hepatit B'li homojen bir grupta P2/MS'nin tanısal doğruluğu araştırılmıştır. Sadece bu grubun dahil edilmesinin nedeni ise kronik viral hepatitte fibrozis progresyonunun altta yatan mekanizması birbirine benzer olsa da kronik hepatit B ve C hastaları arasında bazı farklılıklar olabileceği ve bunun da tanısal doğruluğu etkileyebileceği ihtimali bulunmaktadır. Örneğin KHB'li hastaların transaminaz seviyeleri daha geniş bir aralıkta dalgalanmalar gösterebilir, KHC'li hastalarda sıklıkla karaciğer yağlanması sahip olabilir ve bu da laboratuvar sonuçlarını etkileyebilir (75). Kim ve arkadaşlarının (42) yaptığı bu çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi P2/MS oranı fark edilebilir bir tanısal doğruluğa sahip bulunmuştur. Sadece sirozda değil aynı zamanda belirgin ve ciddi fibroziste de farklılık gösteriyordu. Sirozu tahminde APRI ve AAR testleriyle karşılaştırmada daha yüksek tanısal doğruluğa sahipti ve ASPRI, SPRI ve API ile karşılaştırıldığında benzer doğruluğa sahip bulunmuştur.

Yu ve arkadaşlarının (76) yaptığı bir çalışmada ise HCC'li hastalarda P2/MS oranı hesaplanmıştır ve bu indeks belirgin fibrozis, ciddi fibrozis ve histolojik sirozun tespiti için belirgin bir tanısal doğruluk göstermiştir. Daha da fazlası P2/MS HCC'li hastalarda noninvaziv fibrozis skorlama sistemleri arasında da en yüksek diagnostik doğruluğa sahip görünmektedir. Bu bulgular ile P2/MS'nin sadece tam kan sayımına ve diferensiyel hücre sayımına dayanarak HCC'li hastalarda da tanısal doğruluğu sürdürdüğü gösterilmiştir. Bu yüzden P2/MS'nin HCC'li hastalarda da HCC'siz viral hepatitlerde olduğu kadar iyi bir şekilde hepatik fibrozis derecesini yansıtmada noninvaziv fibrozis skor sistemi olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Gressner ve arkadaşlarının (55) 83 kronik hepatitli hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada CTGF ve platelet sayısı çalışılmıştır. CTGF seviyesi fibrozisli grupta 5.2 kat; viral hepatitli grupta ise 4.3 kat yüksek bulunmuştur. 83 hastanın 50'sinde siroz vardı ve CTGF seviyeleri sirozlu hastalarda diğerlerine göre daha düşük seyretmişti. Bu da fibrojenik aktivitenin sirozlu hastalarda azalmasından kaynaklanmıştır. Platelet sayısının azalması sadece sirozlu grupta tespit edildi. CTGF/plateletsayısı oranı hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu; en yüksek düzey ise platelet sayısının en düşük olduğu sirozlu grupta tespit edildi ve hiçbir hasta grubunda platelet sayısı ile CTGF arasında bir ilişki tespit edilmedi. Bizim çalışmamızda ise bundan farklı olarak platelet sayısı yerine P2/MS oranı kullanılmış, hasta grubundaki CTGF ve P2/MS değerleri karşılaştırıldığında aradaki farklılık önemli bulunmuştur. CTGF düşük olanların P2/MS oranı daha yüksek bulunmuştur.

Fang ve arkadaşlarının (77) yaptığı başka bir çalışmada da serum CTGF seviyeleri sirotik hasta grubunda sağlıklı, fibrotik karaciğer hastalığına sahip, HCC'li hastalar ve kronik hepatit B'li hastalara göre en yüksek konsantrasyonlarda bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca CTGF seviyeleri ve transaminazlar arasında bizim çalışmamızdan farklı olarak istatistiksel bir ilişki bulunamamıştır ama CTGF seviyeleri serum albumin seviyeleri ve platelet sayısı ile ters orantılı bir ilişkiye sahip bulunmuştur. HCC'li hastalarda ise TNM evre 2 ve 3 de evre 1'e göre daha düşük konsantrasyonda bulunmuştur.

Sonuç olarak; noninvaziv testler olarak CTGF ve P2/MS'nin karaciğer fibrozisini yansıtmada karaciğer biyopsisi ile paralel olduğu görüldü ancak P2/MS'nin

karaciğer biyopsisindeki fibrozisi yansıtmada CTGF'den daha değerli olduğunu saptadık. Karaciğer biyopsisinin yapılamadığı veya tekrarının gerektiği durumlarda ve hastaların izleminde fibrozisin erken saptanmasında noninvaziv olan bu belirteçler kullanılabilir. Karaciğer biyopsisine alternatif olma açısından ise farklı etyolojilerden yeterli hasta sayısı ile yapılması gereken birçok prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

- 1) Kronik hepatitli hastaların serumlarındaki CTGF seviyeleri sağlıklı bireylere göre daha yüksek seviyede tespit edilmiştir. Hastaların karaciğer biyopsi derecelerine göre ise CTGF seviyeleri ise fazla bir değişiklik göstermemektedir.
- 2) Kronik hepatitli hastaların P2/MS oranı ise sağlıklı bireylere göre daha düşük seviyede tespit edilmiştir. Hastaların karaciğer biyopsisine göre fibrozis seviyesi arttıkça P2/MS oranı daha da düşüş göstermektedir.
- 3) P2/MS oranının fibrozisi yansıtmada karaciğer biyopsisiyle korelasyonu CTGF'den daha anlamlı bulunmuştur.
- 4) Kronik hepatitli hastaların serumlarında bakılan ALT, AST, GGT, Total bilirubin değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha yüksek seviyelerde tespit edilmiştir.
- 5) Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin AST/ALT oranları ise beklenilenden farklı olarak kontrol grubundaki bireylerde AST/ALT oranı daha yüksek bulunmuştur. Fibrozis seviyesi ve AST/ALT oranı arasında ise bir ilişki bulunamamıştır.
- 6) Çalışmamıza göre ileri fibrozise sahip hastaların yaşları daha ileri yaş olmasına karşın fibrozisi olmayanlar daha genç yaşta dağılım göstermiştir.
- 7) Neticede P2/MS oranı histopatolojik karaciğer fibrozisi ile CTGF'ye göre daha iyi korelasyon göstermektedir. Ancak vaka sayımızın yetersiz olması nedeniyle daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Savedoff WD. What should a country spend on health care? 2007 Jul-Aug;26(4):962-70.
2. Gawrieh S, Papouchado BG, Burgart LJ, Kobayashi S, Charlton MR, Gores GJ. Early hepatic stellate cell activation predicts severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. Liver Transpl. 2005 Oct;11(10):1172-6.
3. Friedman SL, Rockey DC, McGuire RF, Maher JJ, Boyles JK. Isolated hepatic lipocytes and Kupffer cells from normal human liver: morphological and functional characteristics in primary culture. G.Hepatology, 1992 Feb;15(2):234-43.
4. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F ve arkadaşları. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. Hepatology, 2005;41(1):48-54.
5. White FV, Dehner LP. Viral diseases of the liver in children: diagnostic and differential diagnostic considerations. Pediatr Dev Pathol, 2004 Kasım-Aralık ;7(6):552-67. Epub 2004 Aralık 6.
6. Hoofnagle JH. Chronic hepatitis. Ğn: Goldman L, Ausiello D (eds). Cecil textbook of medicine, 23rd edition, Philadelphia: Saunders; 2008, 1108-16.
7. Pawlotsky JM and Mchutchison J. Chronic viral and autoimmune hepatitis. Ğn: Goldman L, Ausiello D (eds). Cecil texbook of medicine, 24th edition, Philadelphia: Saunders; 2011;973-8.
8. Örmeci N, Balık İ, Tabak F, Saltoğlu N, Tosun S, Şencan İ ve arkadaşları. Otobüsle dolaşılan illerde HbsAg pozitif kişilerde HDV sonuçları. X. Ulusal Viral Hepatit Kongresi, Antalya 01-04 Nisan 2010; s.173, P18-04.
- 9) Tözün N, Özdoğan O, Çakaloğlu Y. Türkiye Viral Hepatit A, B, C ve D enfeksiyonlarının Prevalansı ve Risk Faktörleri, TÜRKHEP ÇALIŞMASI-Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği, 2009
10. Fassbach M, Schwartzkopff B. Elevated serum markers for collagen synthesis in patients with hypertrophic cardiomyopathy and diastolic dysfunction. Z Kardiol. 2005 May;94(5):328-35.

11. Ulrich D, Noah EM, von Heimbürg D, Pallua N. TIMP-1, MMP-2, MMP-9, and PIIINP as serum markers for skin fibrosis in patients following severe burn trauma. *Plast Reconstr Surg*, 2003 Apr 1;111(4):1423-31.
12. Beeh KM, Beier J, Kornmann O, Buhl R. Sputum matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and their molar ratio in patients with chronic obstructive pulmonary disease, idiopathic pulmonary fibrosis and healthy subjects. *Respir Med*, 2003 Jun;97(6):634-9.
13. Albanis E, Friedman SL. Hepatic fibrosis. Pathogenesis and principles of therapy. *Clin Liver Dis*. 2001 May;5(2):315-34.
14. Bradham DM, Igarashi A, Potter RL, Grotendorst GR. Connective tissue growth factor: a cysteine-rich mitogen secreted by human vascular endothelial cells is related to the SRC-induced immediate early gene product CEF-10. *J Cell Biol*, 1991 Sep;114(6):1285-94.
15. Abraham DJ, Shiwen X, Black CM, Sa S, Xu Y, Leask A. Tumor necrosis factor alpha suppresses the induction of connective tissue growth factor by transforming growth factor-beta in normal and scleroderma fibroblasts. *J Biol Chem*, 2000 May 19;275(20):15220-5.
16. Sun K, Wang Q, Huang XH. PPAR gamma inhibits growth of rat hepatic stellate cells and TGF beta-induced connective tissue growth factor expression. *Acta Pharmacol Sin*, 2006 Jun;27(6):715-23.
17. Pohl A, Behling C, Oliver D, Kilani M, Monson P, Hassanein T. Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol*. 2001 Nov;96(11):3142-6.
18. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest*. 2005 Feb;115(2):209-18.
19. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology*. 1994 Jun;19(6):1513-20.
20. Lai M, Afdhal NH. Editorial: staging liver fibrosis in hepatitis C: a challenge for this decade. *Am J Gastroenterol*, 2011 Dec;106(12):2121-2, doi: 10.1038/ajg.2011.343.
21. Cecil Medicine 2012;23:152-2, s:1109.

22. Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, Messous D, Myers RP, Thabut D ve arkadaşları. 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 Kasım 23;3(1):8.
23. Jevon GP. Grade and stage in chronic hepatitis. *Pediatr Dev Pathol*. 2001 Jul-Aug;4(4):372-80.
24. Fassbach M, Schwartzkopff B. Elevated serum markers for collagen synthesis in patients with hypertrophic cardiomyopathy and diastolic dysfunction. *Z Kardiol*. 2005 May;94(5):328-35.
25. Ulrich D, Noah EM, Von Heimburg D, Pallua N. TIMP-1, MMP-2, MMP-9, and PIIINP as serum markers for skin fibrosis in patients following severe burn trauma. *last Reconstr Surg*. 2003 Apr 1;111(4):1423-31.
26. Ivkovic S, Yoon BS, Popoff SN, Safadi FF, Libuda DE, Stephenson RC ve arkadaşları. Connective tissue growth factor coordinates chondrogenesis and angiogenesis during skeletal development. *Development*, 2003 Jun;130(12):2779-91.
27. Murawaki Y, Ikuta Y, Koda M, Nishimura Y, Kawasaki H. Clinical significance of serum hyaluronan in patients with chronic viral liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*, 1996 May;11(5):459-65.
28. Kothapalli D, Hayashi N, Grotendorst GR. Inhibition of TGF-beta-stimulated CTGF gene expression and anchorage-independent growth by cAMP identifies a CTGF-dependent restriction point in the cell cycle. *FASEB J*, 1998 Sep;12(12):1151-61.
29. Gao R, Ball DK, Perbal B, Brigstock DR. Connective tissue growth factor induces c-fos gene activation and cell proliferation through p44/42 MAP kinase in primary rat hepatic stellate cells. *J Hepatol*, 2004 Mar;40(3):431-8.
30. Blaney Davidson EN, Vitters EL, Mooren FM, Oliver N, Berg WB. Connective tissue growth factor/CCN2 overexpression in mouse synovial lining results in transient fibrosis and cartilage damage. *Arthritis Rheum*, 2006 May;54(5):1653-61.
31. Kantarci A, Black SA, Xydas CE, Murawel P, Uchida Y, Yucekal-Tuncer B ve arkadaşları. Epithelial and connective tissue cell CTGF/CCN2 expression in gingival fibrosis. *J Pathol*, 2006 Sep;210(1):59-66.

32. Khoo YT, Ong CT, Mukhopadhyay A, Han HC, Do DV, Lim IJ. Upregulation of secretory connective tissue growth factor (CTGF) in keratinocyte-fibroblast coculture contributes to keloid pathogenesis. *J Cell Physiol*, 2006 Aug;208(2):336-43.
33. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest*, 2007; 117: 557–67.
34. Ito Y, Aten J, Bende RJ. Expression of connective tissue growth factor in human renal fibrosis. *Kidney Int*, 1998; 53: 853–61.
35. Di Mola FF, Friess H, Martignoni ME. Connective tissue growth factor is a regulator for fibrosis in human chronic pancreatitis. *Ann Surg*, 1999; 230: 63–71.
36. Allen JT, Knight RA, Bloor CA, Spiteri MA. Enhanced insulin-like growth factor binding protein-related protein 2 (connective tissue growth factor) expression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1999; 21: 693–700.
37. Matsui Y, Sadoshima J. Rapid upregulation of CTGF in cardiac myocytes by hypertrophic stimuli: implication for cardiac fibrosis and hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 37: 477–81.
38. Rachfal AW, Brigstock DR. Connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) in hepatic fibrosis. *Hepatol Res* 2003; 26: 1–9.
39. Dammeier J, Brauchle M, Falk W. Connective tissue growth factor: a novel regulator of mucosal repair and fibrosis in inflammatory bowel disease? *Int J Biochem Cell Biol*, 1998; 30: 909–22.
40. Lee JM, Dedhar S, Kalluri R, Thompson EW. The epithelial-mesenchymal transition: new insights in signaling, development, and disease. *J Cell Biol* 2006; 172: 973–81.
41. Lee JH, Yoon JH, Lee CH, Myung SJ, Keam B, Kim BH. Complete blood count reflects the degree of oesophageal varices and liver fibrosis in virus-related chronic liver disease patients. *J Viral Hepat*, 2009;16:444-52.

42. Kim BK, Han KH, Park JY, Ahn SH, Chon CY, Kim JK. External validation of P2/MS and comparison with other simple non-invasive indices for predicting liver fibrosis in HBV-infected patients. *Dig Dis Sci*, 2010;55:2636-43.
43. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996;24:289-93.
44. Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J Gastroenterol*, 2004;99:1160-74.
45. Giannini EG. Review article: thrombocytopenia in chronic liver disease and pharmacologic treatment options. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:1055–65.
46. Cioni G, Tincani E, D'Alimonte P, Cristani A, Ventura P, Abbati G ve arkadaşları. Relevance of reduced portal flow velocity, low platelet count and enlarged spleen diameter in the non-invasive diagnosis of compensated liver cirrhosis. *Eur J Med*, 1993;2:408–10.
47. Wognum AW, Westerman Y, Visser TP, Wagemaker G. Distribution of receptors for granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on immature CD34 + bone marrow cells, differentiating monomyeloid progenitors, and mature blood cell subsets. *Blood*, 1994;84:764–74.
48. Kubota A, Okamura S, Omori F. High serum levels of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with liver cirrhosis and granulocytopenia. *Clin Lab Haematol*, 1995;17:61–63.
49. Hoofnagie JE, Alter HJ. Chronic viral hepatitis. *Viral hepatitis and liver disease*. New York, Grune and Stratton, 1984; 97-113.
50. Schirmacher P, Peters M, Ciliberto G, Blessing M. Hepatocellular hyperplasia, plasmacytoma formation and extramedullary hematopoiesis in IL-6/ sIL-6R double transgenic mice. *Am. J. Pathol.*, 153,1998, 639–648,
51. Regev A, Berho M, Jeffers LJ. Sampling error and intrabserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol*, 2002;97:2614-17
52. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A. LIDO Study Group. Sapling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 2005; 128: 1898-1906

53. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*, 2004, 351:1521–31
54. Tamatani T, Kobayashi H, Tezuka K. Establishment of the enzyme-linked immunosorbent assay for connective tissue growth factor (CTGF) and its detection in the sera of biliary atresia. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998; 251: 748–52.
55. Gressner AM, Yagmur E, Lahme B. Connective tissue growth factor in serum as a new candidate test for assessment of hepatic fibrosis. *Clin Chem*, 2006; 52: 1815–7.
56. Leask A, Parapuram SK, Shi-wen X, Abraham DJ. Connective tissue growth factor gene regulation: a potent clinical biomarker of fibroproliferative disease. *J Cell Commun Signal*, 2009 3:89-94.
57. Wang Q, Usinger W, Nichols B, Gray J, Xu L, Seeley TW ve arkadaşları. Cooperative interaction of CTGF and TGF- β in animal models of fibrotic disease *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2011 Feb 1;4(1):4. doi: 10.1186/1755-1536-4-4.
58. Sonnylal S, Shi-Wen X, Leoni P, Naff K, Van Pelt CS, Nakamura H ve arkadaşları. Selective Expression of Connective Tissue Growth Factor in Fibroblasts in vivo promotes Systemic Tissue Fibrosis: *Arthritis Rheum*, 2010 May;62(5):1523-32. doi: 10.1002/art.27382.
59. Zhang D, Wang NY, Yang CB, Fang GX, Liu W, Wen J. The clinical value of serum connective tissue growth factor in the assessment of liver fibrosis. *March*, 2010, volume 55, issue 3, 767-74.
60. Suo-Qiu W, Nai-Feng L, Xiao-Bo V, Linxian L, Chen Z, Lixia G. The level of connective tissue growth factor in sera of patients with hepatitis B virus strongly correlates with stage of hepatic fibrosis: *viral immunol*, 2010 Feb; 23 (1): 71-8.
61. Kovalenko E, Tacke F, Gressner OA, Zimmermann HW, Lahme B, Janetzko A ve arkadaşları. Validation of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) and its gene polymorphisms as noninvasive biomarkers for the assessment of liver fibrosis: *J Viral Hepat*, 2009 Sep;16(9):612-20.
62. Ceylan B, Yardımcı C, Fincancı M, Tözalgan Ü, Eren G, Müderrisoğlu. Predictors of Liver Fibrosis in Patients with Chronic HCV Infection. *Türkiye klinikleri J Med Sci* 2012; 32 (6):1522-9.

63. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C; geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis*, 2000; 20(1): 1-16.
64. Shavakhi A, Hajalikhani M, Minakari M, Norian A ve arkadaşları. The association of non-0 blood group and severity of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection; *J Res Med Sci*, 2012 Mayıs; 17(5): 466-469.
65. Hu SX, Kyulo NL, Xia VW, Hillebrand DJ, Hu KQ. Factors associated with hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a retrospective study of a large cohort of U. S. Patients. *J Clin Gastroenterol*, 2009; 43 (8): 758-64.
66. Costa LB, Ferraz ML, Perez RM, Ferreira AS, Matos CA, Lanzoni VP ve arkadaşları. Effect of host-related factors on the intensity of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection, *Braz J Infect Dis* 2002; 6 (5): 219-24
67. Ortiz V, Berenguer M, Rayon JM, Carrasco D, Berenguer J. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. *Am J Gastroenterol*, 2002; 97 (9): 2408-14.
68. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis. *J Hepatol*, 2001; 34 (5), 730-9
69. Bochud PY, Ci T, Overbeck K, Bochud M, Dufour JF, Mullhaupt B ve arkadaşları. Genotype 3 associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 2009; 51 (4): 655-66.
70. Ysuda M, Shimizu I, Shiba M, Ito S. Suppressive effects of estradiol on dimethylnitrosamine-induced fibrosis of the liver in rats. *Hepatology*, 1999; 29 (3)719-27.
71. Üstündağ Y, Bilezikçi B, Boyacıoğlu S, Kayataş M, Ödemir N. The utility of AST/ALT ratio as a non-invasive demonstration of the degree of liver fibrosis in chronic HCV patients on long-term haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2000, 15:1716.
72. Reedy DW, Loo, AT, Levine RA. AST/ALT ratio >1 is not diagnostic of cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci*, 1998; 43 (9): 2156-9.

73. Imperiale TF, Said AT, Cummings OW, Born LJ. Need for validation of clinical decision aids: use of the AST/ALT ratio in predicting cirrhosis in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterology*, 2000; 95(9): 2328-32.
74. Castera L, Vergniol J, Foucher J. Prospective comparison of transient elastography, fibroTest, APRI and liver biopsy for assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2005; 128 (2): 343-50
75. Chang PE, Lui HF, Chau YP. Prospective evaluation of transient elastography for the diagnosis of hepatic fibrosis in Asians: comparison with liver biopsy and aspartate transaminase platelet ratio index. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008;28:51–61.
76. Yu SJ, Lee JH, Chung GE, Lee CH, Cho EJ, Jang ES ve arkadaşları. Validation of P2/MS for reflecting hepatic fibrosis in patients with hepatocellular carcinoma, *The Korean Journal of Hepatology*, 2010;16:389-396.
77. Gressner OA, Fang M, Li H, Lu LG, Gressner AM, Gao CF. Connective tissue growth factor in serum is an indicator of fibrogenic progression and malignant transformation in patients with chronic hepatitis B infection. *Clin Chim Acta*, 2013 Jun 5;421:126-31. doi: 10.1016/j.cca.2013.02.029. Epub 2013 Mart 15.

ÖZGEÇMİŞ

Dr. Serpil Çiftel, 5 Ağustos 1984 tarihinde Giresun’da doğmuş olup, ilköğretimi ve liseyi Edirne, Kars ve Mersin’de tamamlamıştır.

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden 2008 yılında mezun olmuştur.

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimine Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda 2009 yılında başlamıştır.