



ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg.
2020; 34 (1): 01 - 06
http://www.fusabil.org

Gülden ESER KARLIDAĞ^{1, a}
Ümran Şumeyse ERTÜRK^{1, b}

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Elazığ Fethi Sekin Şehir
Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
Elazığ, TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0002-0754-1702

^b ORCID: 0000-0001-6493-197X

Kronik Hepatit B Hastalarında Karaciğer Histolojisini Öngörmeye Noninvaziv Biyokimyasal Belirteçlerin Değerlendirilmesi

Amaç: Kronik hepatit B hastalarında, son yıllarda karaciğer histolojisini öngörmek için karaciğer biyopsisine alternatif olabileceği düşünülen noninvazif testler ortaya çıkmıştır. Bu çalışma ile HBeAg negatif kronik hepatit B hastalarının karaciğer biyopsisindeki fibrozisin derecesi ile temel serum biyokimyasal parametreleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya, kronik hepatit B tanısı ile hastanemiz Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde 01 Ağustos 2012 ile 31 Ağustos 2019 tarihleri arasında takip edilen 18 yaş üzeri, HBeAg negatif ve HBV-DNA düzeyi >2000 IU/mL olup karaciğer biyopsisi yapılmış hastalar dahil edildi. Hasta dosyaları taranarak bireylerin demografik özellikleri, laboratuvar sonuçları kaydedildi ve tekrarlayan hastalar değerlendirmeye alınmadı. Hastalar Ishak fibrozis skoruna göre gruplandı ve hafif fibrozis (F≤2), orta derecede fibrozis (F3-4), siroz (F5-6) olanlar şeklinde üç gruba ayrıldı. Fibrozis skoru 5-6 olanlar sayı azlığı nedeniyle çalışmaya dışı bırakıldı.

Bulgular: Çalışmaya 242 hasta alındı. Hastaların 154'ü (%63.6) erkek ve 88'i (%36.4) kadın olup, yaş ortalaması 40.84±11.06 idi. Fibrozis skoru erkek cinsiyet ve ileri yaşta daha yüksekti. Skor ve evre ilerledikçe hastalarda daha yüksek serum alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, protrombin zamanı, gama glutamil transpeptidaz, alfa-fetoprotein ve HBV-DNA seviyeleri (P<0.001) ve daha düşük trombosit sayısı (P<0.001) olduğu saptandı.

Sonuç: Bu parametreler kronik hepatit B hastalarında ileri evre fibrozisi öngörebilir. İnvaziv olmayan testler karaciğer biyopsisine olan ihtiyacı azaltır ancak ortadan kaldırmaz. Karaciğer biyopsisi ile birlikte kullanılmaları gerekir.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit B, karaciğer biyopsisi, fibrozis

Evaluation of Noninvasive Biochemical Markers For Predicting Liver Histology in Chronic Hepatitis B Patients

Objective: In recent years, noninvasive tests have been developed by chronic hepatitis B patients, which may be an alternative to liver biopsy for predict histology. This study aimed to evaluate the relationship between the stage of fibrosis in liver biopsy and basic serum biochemical parameters of HbeAg negative chronic hepatitis B patients.

Materials and Methods: The patients who were diagnosed as chronic hepatitis B, are older than 18, HbeAg negative, with HBV DNA level >2000 IU/mL, underwent liver biopsy and under follow up at infectious diseases department of our hospital from August 01, 2012 to August 31, 2019 were included in this study. Demographic characteristics and laboratory results were collected from patient files retrospectively. Repetitive patients were excluded. The patients were divided into three groups as mild fibrosis (F≤2), moderate fibrosis (F3-4) and cirrhosis (F5-6) according to Ishak fibrosis score. The patients with fibrosis score 5-6 were excluded due to inadequate number of the patients.

Results: In this study, 242 patients were enrolled. Number of male were 154 (63.6%) and female were 88 (36.4%) with a mean age of 40.84±11.06. Fibrosis score was higher in male and older age. It is determined that, high serum alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, prothrombin time, gamma glutamyl transpeptidase, alpha-fetoprotein, HBV-DNA levels (P<0.001) and low platelet count is related to progression of score and stage (P<0.001).

Conclusion: These parameters can predict of significant fibrosis in chronic hepatitis B patients. Non-invasive tests reduce but not eliminate the necessity of the liver biopsy. They should be used together with the liver biopsy.

Keywords: Chronic hepatitis B, liver biopsy, fibrosis

Geliş Tarihi : 04.11.2019
Kabul Tarihi : 26.12.2019

Yazışma Adresi Correspondence

Gülden ESER KARLIDAĞ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Elazığ Fethi Sekin Şehir
Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
Elazığ - TÜRKİYE

guldeneser@gmail.com

Giriş

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu, önemli morbidite ve mortalite ile global bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir. Kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu olan hastalar, son evre karaciğer hastalığı ve hepatoselüler karsinom (HSK) dahil olmak üzere siroz ve diğer komplikasyonlara yol açabilen ilerleyici karaciğer fibrozisi riskine sahiptir. Siroz ve HSK'ye ilerleme riski değişkendir ve konağın immün yanıtından etkilenir. Beş yıllık kümülatif siroz insidansı, tedavi edilmemiş KHB hastalarında %8 ile %20 arasında değişmekte olup, sirozlu hastalarda, 5 yıllık kümülatif dekompanseasyon riski %20'dir. Siroz hastalarında yıllık HSK riski %2-5 olarak bildirilmiştir (1).

Karaciğer biyopsisi, KHB tedavisinin ayrılmaz bir parçasıdır. Karaciğer biyopsisi, tanıyı doğrulamak, karaciğer hastalığının diğer nedenlerini tespit etmenin yanı sıra, inflamasyon derecesini ve fibrozisin evresini değerlendirmede yardımcıdır (2). Karaciğer biyopsisinin sonuçları aynı zamanda KHB hastalarında tedavi stratejisinin yönlendirilmesine yardımcı olmaktadır. Bununla birlikte, karaciğer biyopsisi altın standart olmasına rağmen, komplikasyon (hemoperitoneum, pnömotoraks, ağrı) riski, örnekleme hatası ve gözlemciler arası değişkenlik göstermesi nedeniyle tanısal doğruluğunu azaltabilir (3, 4).

Kronik hepatit B hastalarında, son yıllarda karaciğer histolojisini öngörmek için karaciğer biyopsisine alternatif olabileceği düşünülen noninvaziv testler ortaya çıkmıştır. Günümüzde, antiviral tedavi planlamak için de bu noninvaziv testler kullanılmaktadır (5).

Bu çalışma ile KHB hastalarının karaciğer biyopsisindeki fibrozisin derecesi ile temel serum biyokimyasal parametreleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya, KHB tanısı ile Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde 01 Ağustos 2012 ile 31 Ağustos 2019 tarihleri arasında takip edilen 18 yaş üzeri, HBeAg negatif ve HBV-DNA düzeyi >2000 IU/mL olup EASL rehber önerileri doğrultusunda karaciğer biyopsisi yapılmış hastalar dahil edildi (1). Hasta dosyaları taranarak bireylerin demografik özellikleri, laboratuvar sonuçları kaydedildi ve tekrarlayan hastalar değerlendirmeye alınmadı. Bu çalışma, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi insan gönüllüleri üzerindeki tıbbi araştırmalarda etik ilkelere uygun şekilde dizayn edilmiştir. Bu çalışma için Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay (Karar no: 2019/15-04) alındı.

Biyokimyasal parametreler aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), gama glutamil transpeptidaz (GGT) Beckman Coulter (AU-5800, ABD) cihazında fotometre yöntemiyle analiz edildi. Hematolojik parametreler beyaz kan hücresi (WBC), trombosit sayısı (PLT) Beckman Coulter (DXH-800 ABD) empedance-laser yöntemi ile analiz edildi. Protrombin zamanı (PTZ), pıhtılaşma yöntemi (Siemens CS-2500 Compact, Almanya), HBsAg, anti-HBs, HBeAg ve anti-HBe düzeyleri makro ELISA (Abbott i200-SR, Almanya) ile çalışıldı. Alfa-fetoprotein (AFP) Beckman Coulter (DXI-800 ABD) immunoessay yöntemi ile çalışıldı. HBV DNA izolasyonu QIA symmetry cihazı ile Artus HBV QS-RGQ kitiyle kombinasyon halinde bulunan QI Asymphony DSP Virus/Pathogen midi kiti kullanılarak yapıldıktan sonra, HBV DNA'nın kantitatif tespiti ile gerçek zamanlı PCR cihazında (Rotor-Gene Q, Qiagen, Almanya) ile yapıldı.

Biyopsi Prosedürü: Perkütan karaciğer biyopsisi tru-cut, Menghini yöntemiyle yapıldı. Biyopsilerde tek kullanımlık setler (Geotek yarı otomatik biyopsi iğnesi, Hepafix Luer Lock, Braun, Almanya) kullanıldı. Elde

edilen örnekler formalinde patoloji laboratuvarına gönderildi. Nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis Ishak (6) skorlama sistemi ile değerlendirildi. Hastalar Ishak fibrozis skoruna göre hafif fibrozis (F≤2), orta derecede fibrozis (F3-4), ileri fibrozis (siroz) (F5-6) olarak sınıflandırıldı.

Dışlanma Kriterleri: Biyopsi öncesi ve sonrasında bir hafta içinde gerçekleştirilmeyen kan testleri, fibrozis skorunun 5 ve 6 olması, HBeAg pozitif KHB hastası olması, diğer hepatite neden olan viral enfeksiyonların varlığı, HBV olmayan hepatit (alkol veya otoimmün kaynaklı hepatit), trombosit sayısını etkileyen herhangi bir hastalığın varlığı (aplastik anemi, purpura hemoraji, primer trombositoz), önceki 3 ay boyunca trombosit parametrelerini etkileyebilecek herhangi bir ilacın kullanılması, daha önce interferon ya da antiviral tedavi almış olumasıdır.

İstatistiksel Yöntem: Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS 22 istatistik paket programında yapılmıştır. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Verinin tanımlayıcı istatistikleri, sürekli verilerde normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama ± standart sapma, göstermeyen değişkenler için [medyan (minimum – maksimum)] olarak ve kategorik değişkenler için frekans, yüzde [n(%)] olarak belirtilmiştir. Normal dağılım gösteren sürekli veri için ikiden fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında One-way ANOVA ve sonrasında post-hoc test olarak LSD test, normal dağılmayan sürekli veri için ikiden fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi ve sonrasında post-hoc test olarak Dunn testi, bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin analizinde Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ olarak belirlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan anlamlılık değerleri tablolar içinde koyu renkle belirtilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya 154'ü erkek (%63.6) ve 88'i kadın (%36,4) olmak üzere toplam 242 hasta alındı ve yaş ortalaması 40.84 ± 11.06 idi. Karaciğer biyopsisi sonuçlarına göre 72 hastada (%29.8) fibrozis skoru 1, 74 hastada (%30.6) fibrozis skoru 2, 53 hastada (%21.9) fibrozis skoru 3, 43 hastada (%17.8) fibrozis skoru 4 olarak tespit edildi. Fibrozis skoru, erkek cinsiyette ve ileri yaşta daha yüksekti.

Beyaz kan hücresi ve albumin değeri ile fibrozis skorları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($P>0.05$). AST, ALT, PTZ, AFP, GGT değerleri ile fibrozis skoru 1 ve 2 arasında ve ayrıca fibrozis skoru 3 ve 4 arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($P>0.05$). Fakat diğer gruplar arasında, bu parametreler ile fibrozis skoru arasında yükselen şekilde doğru ilişki vardı ve gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($P<0.001$). Trombosit sayısı ile fibrozis skoru 1 ve 2 arasında ve ayrıca fibrozis skoru 3 ve 4 arasında anlamlı farklılık saptanmazken ($P>0.05$), diğer gruplar arasında fibrozis skoru ileri olan grupta trombosit

sayısı düşük olacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (P<0.001). HBV-DNA değerlerinde ise fibrozis skoru 1 ve 2 arasında anlamlı farklılık saptanmazken (P>0.05), diğer skor grupları arasında

skor arttıkça HBV-DNA'da anlamlı yükseklik saptandı (P<0.001). Hastaların fibrozis skorlarına göre demografik ve biyokimyasal özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1: Değişkenlerin fibrozis skor grupları arasında karşılaştırması

Değişken	Fibrozis 1 (n=72)	Fibrozis 2 (n=74)	Fibrozis 3 (n=53)	Fibrozis 4 (n=43)	P*	P**
Yaş (Ort.±St.S.)	36.43±9.82	40.10±9.76	44.16±12.01	45.41±11.17	<0.001	1-2: 0.037 1-3: <0.001 1-4: <0.001 2-3: 0.034 2-4: 0.009 3-4: 0.565
Cinsiyet					0.030	1-2: 0.884 1-3: 0.022 1-4: 0.043 2-3: 0.030 2-4: 0.056 3-4: 0.906
Erkek n(%)	40 (%55.6)	42 (%56.8)	40 (%75.5)	32 (%74.4)		
Kadın n(%)	32 (%44.4)	25 (%43.2)	13 (%24.5)	11 (%25.6)		
AST (U/L) [Medyan (Min-Maks)]	23.5 (14.00-53.00)	24 (16.00-77.00)	40 (17.00-130)	42 (14-120)	<0.001	1-2: 0.717 1-3: <0.001 1-4: <0.001 2-3: <0.001 2-4: <0.001 3-4: 0.524
ALT (U/L) [Medyan (Min-Maks)]	30 (12-65)	25 (7-129)	60 (17-256)	63 (14-159)	<0.001	1-2: 0.510 1-3: <0.001 1-4: <0.001 2-3: <0.001 2-4: <0.001 3-4: 0.340
Albumin (g/L) [Medyan (Min-Maks)]	42 (38-50)	43 (37-47)	42 (35-47)	41 (34-48)	-	
GGT(U/L) [Medyan (Min-Maks)]	18 (10-60)	20 (9-81)	26 (10-43)	27 (11-64)	<0.001	1-2: 0.411 1-3: <0.001 1-4: <0.001 2-3: <0.001 2-4: <0.001 3-4: 0.784
PTZ (sn) [Medyan (Min-Maks)]	12.1 (10.7-13.1)	12 (10.3-14.7)	13.2 (12-14.30)	13.1 (11.8-14)	<0.001	1-2: 0.758 1-3: <0.001 1-4: <0.001 2-3: <0.001 2-4: <0.001 3-4: 0.662
AFP (µg/L) [Medyan (Min-Maks)]	2.3 (1.2-6.89)	2.4 (0.64-8.13)	3.89 (1.52-13.21)	3.7 (1.49-14.1)	<0.001	1-2: 0.978 1-3: <0.001 1-4: <0.001 2-3: <0.001 2-4: <0.001 3-4: 0.863
HBV-DNA (IU/mL) Medyan (Min-Maks)	1.05x10 ⁴ (2.60x10 ³ -1.69x10 ⁶)	9.11x10 ³ (2.05x10 ³ - 1.14x10 ⁷)	2.41x10 ⁴ (2.53x10 ³ - 3.58x10 ⁶)	8.17x10 ⁴ (2.58x10 ³ - 1.45x10 ⁷)	<0.001	1-2: 0.545 1-3: 0.006 1-4: <0.001 2-3: <0.001 2-4: <0.001 3-4: 0.006
WBC (µL) [Medyan (Min-Maks)]	7000 (3500-16600)	6700 (4570-14400)	6610 (5260-11000)	6800 (4980-13100)	-	
PLT (X10 ³ µL) (Ort.±St.S.)	246.63±55.86	231.08±70.33	201.71±45.51	188.39±47.55	<0.001	1-2: 0.103 1-3: <0.001 1-4: <0.001 2-3: 0.005 2-4: <0.001 3-4: 0.260

*:Çoklu karşılaştırma P-değeri, **: İkilili karşılaştırmalar.

Tablo 2. Değişkenlerin fibrozis evreleri arasında karşılaştırması

Değişken	Hafif evre fibrozis (skor1-2) (n=146)	Orta evre fibrozis(skor 3-4) (n=96)	P*
Yaş [Medyan (Min-Maks)]	38 (19-64)	44 (20-72)	<0.001
Cinsiyet	Erkek n(%)	82 (%56.2)	0.003
	Kadın n(%)	64 (%43.8)	
AST (U/L) [Medyan (Min-Maks)]	24 (16-77)	42 (17-130)	<0.001
ALT (U/L) [Medyan (Min-Maks)]	25 (7-129)	25 (7-129)	<0.001
Albumin (g/L) [Medyan (Min-Maks)]	42.71 (37-50)	41.64 (35-48)	-
GGT (U/L) [Medyan (Min-Maks)]	19 (9-81)	27 (10-64)	<0.001
PTZ (sn) [Medyan (Min-Maks)]	12.1 (10.3-14.7)	13.2 (11.8-14.3)	<0.001
AFP (µg/L) [Medyan (Min-Maks)]	2.4 (0.64-8.13)	3.7 (1.52-14.1)	<0.001
HBV-DNA (IU/ml) [Medyan (Min-Maks)]	9.74x10 ³ (2.05x10 ³ -1.14x10 ⁷)	3.52x10 ⁴ (2.53x10 ³ -1.45x10 ⁷)	<0.001
WBC (µL) [Medyan (Min-Maks)]	6800 (3500-16600)	6700 (4570-14400)	-
PLT (X10 ³ µL) [Medyan (Min-Maks)]	234 (96-413)	195 (84-307x10 ³)	<0.001

* İkili karşılaştırmalar

Gruplar fibrozis evresi olarak hafif evre ve orta evre fibrozis düzeyi olarak değerlendirildiğinde, hafif evrede 82 (%56.2) erkek, 64 (%43.8) kadın olmak üzere 146; orta evrede 72 (%75) erkek, 24 (%25) kadın olmak üzere toplam 96 hasta vardı. Fibrozis evresi, erkek cinsiyette ve ileri yaşta daha yüksekti (P<0.003).

Beyaz kan hücresi, albumin değerleri ile fibrozis evresi arasında anlamlı farklılık saptanmadı (P>0.05). Fakat AST, ALT, GGT, PTZ, AFP ve HBV-DNA değerleri açısından orta evre fibrozis grubunda hafif evre fibrozis grubuna göre anlamlı yükseklik saptanırken (P<0.001), PLT değerlerinde ise anlamlı olarak düşüklük saptandı (P<0.001). Hastaların fibrozis evrelerine göre demografik ve biyokimyasal özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tartışma

Hepatit B virüs enfeksiyonu, vücudu virüs antijenlerine karşı hücre ve humoral immünite yanıtları üretmesi için uyararak, kalıcı veya ileri düzeyde hepatoselüler apoptoz ve nekroza yol açabilir (7). Hücre hasarının bir sonucu olarak, proteinler ve nükleik asitleri içeren karaciğer hücrelerinin bileşenleri periferik kana salınır. Hasarlı karaciğer hücrelerinden vücut sıvılarına salınan bu maddelerin referans değerleri artabilir ve hepatit ile ilişkili karaciğer hasarını

değerlendirmek ve izlemek için noninvaziv bir yöntem olarak kullanılabilir (8).

Karaciğere özgü enzimler ALT ve AST, karaciğer fonksiyon değerlendirmesi için en yaygın serum biyobelirteçleri olmasına rağmen karaciğer hücre hasarı değerlendirmesi için ALT veya AST kullanma noktası tartışmalıdır. Serum ALT ve AST düzeyleri kronik hepatitli hemen hemen tüm hastalarda artmakta, remisyon veya başarılı tedavi ile gerilemektedir. Bununla birlikte, ALT ve AST seviyeleri, karaciğer histolojisine göre derecelendirilebileceği gibi, hastalığın ciddiyetini güvenilir bir şekilde yansıtmayabilir. Normal bir ALT veya AST değeri de karaciğer histolojisinin normal olduğunu garanti etmez. Öte yandan, uzun süre boyunca ALT veya AST'deki artışlar hastalığın ciddiyeti yansıtabilir ve prognostik değere sahip olabilir (9).

Hepatoselüler hasarın kanıtı olarak AST ve ALT seviyelerini değerlendiren bir çalışma da serum AST, ALT değerinin şiddetli hepatitte, geniş hepatik nekrozda enzim salınabilecek hepatosit azlığından güvenilir bir göstergesi olmadığı öne sürülmüştür (10). Yapılan bir çalışmada değişken derecelerde karaciğer hasarı olan 263 KHB hastasında serum ALT, AST sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (11). Başka bir çalışmada, 450 KHB hastasında, hastalar düşük ve yüksek evre fibrozis olarak sınıflandırıldığında AST ve

ALT seviyeleri arasında yüksek fibrozis evresinde anlamlı derece yükseklik saptanmıştır (12). Sunulan çalışmada, ileri evre fibrozis skoru olan hasta yoktu. Hem fibrozis skoru, hem de düşük ve orta evre fibrozis evresi arasında skorlar arttıkça daha yüksek olacak şekilde AST, ALT değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı. Bu sonuçlar literatürdeki çalışmalara benzerlik göstermektedir.

Tedavi edilmemiş KHB hastalarının prospektif 11 yıllık izleme siroz insidansını inceleyen bir çalışmada, serum HBV DNA seviyelerinin doğrudan HBV replikasyon derecesini yansıttığı ve KHB enfeksiyonu için güçlü bir prognostik gösterge olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca, HBV DNA seviyelerinin artması, siroz ve HSK için daha yüksek ilerleme oranı ve HSK veya kronik karaciğer hastalığından sonraki ölüm ile ilişkili olduğu saptanmış ve yüksek HBV DNA seviyelerinin her zaman hepatitin şiddetini tahmin etmede önemli bir parametre olduğu belirtilmiştir (13). Yapılan bazı çalışmalar da ise HBV-DNA seviyelerinin hastalığın şiddetini yansıtmadığı saptanmıştır (11, 12). HBeAg pozitif ve negatif hastalar karşılaştırılarak yapılan başka bir çalışmada, HBV DNA seviyesindeki artışın, sadece HBeAg negatif KHB'li hastalarda fibrozis ile anlamlı ilişkili olduğu saptanmıştır (14). Bizim çalışmamızda HBV-DNA seviyeleri, fibrozis skoru arttıkça ve hafif evre fibrozise göre orta evre fibrozis de anlamlı olarak yüksekti. Yapılan bazı çalışmalarla (13) uyumlu olmasına rağmen, bazı çalışmalar (11, 12) ile de bu çalışmanın bulguları uyumlu değildi. Bunun çalışmadaki tüm hastaların HBeAg negatif hastalardan oluşması ve bu hastaların arasında ileri evre fibrozis (siroz) hastalarının bulunmayışı ile ilişkili olabilir.

Gama glutamil transferaz, glutatyonun sentezi için gerekli olan ve hepatoselüler hasarın biyolojik bir belirleyicisi olarak kabul edilen, membran bağlı bir enzimdir. Oksidatif stres belirteci olarak GGT, prooksidan reaksiyonlara yol açabilir, tümör hücrelerinde endojen reaktif oksijen türleri üretebilir ve tümör oluşumu, hücre çoğalması ve apoptozda önemli bir rol oynayabilir. GGT aynı zamanda tümör oluşumu ve ilerlemesi ile yakından ilişkili olan inflamasyonla ile de ilişkilidir ve bazı inflamatuvar sitokinler GGT üretimini sağlayabilir. Bu yüzden GGT, HSK gelişiminde prognostik etkiye sahiptir (15). Yapılan çalışmalarda düşük ve yüksek evre fibrozis değerleri olan HBV hastalarında serum GGT düzeyi ile nekroinflamasyon ve fibrotik dereceler arasındaki ilişki değerlendirilmiş yüksek evre fibrozis grubunda GGT seviyeleri yüksekliği ile pozitif bir ilişki olduğunu bildirmiştir (16, 17). Bu çalışma da literatürle uyumlu olarak fibrozis skoru ve evresi yüksek olan grupta GGT seviyeleri anlamlı olarak yüksek saptandı.

Albümin, niceliksel olarak en önemli plazma proteindir. Plazma onkotik basıncının ana belirleyicisidir. Endojen ve eksojen bileşiklerin taşınması, kılcal damar geçirgenliğinin modülasyonu, nötrofil adezyonu ve aktivasyonu, hemostaz ve serbest radikallerin ortadan kaldırılması gibi birçok biyolojik fonksiyon sergiler. Serum albümin düzeyi ileri evre fibrozis hastalığında önemli bir prognostik faktördür (18). Bu

çalışmada fibrozis skor ve evreleri arasında albümin değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Bunun nedeninin, hafif ve orta evre fibrozis evrelerini içeren hastaların olması ileri evre fibrozis hasta grubunun olmaması olduğunu düşünülmektedir.

Trombosit sayısı, hem KHB hem de KHC'li hastalarda ileri fibrozisin önemli bir belirleyicisidir ve genişleyen dalakta trombositlerin sekestrasyonu ve tahribatında artış vardır. Ek olarak, karaciğer nakil hastalarında yapılan çalışmalar, karaciğer fibrozunun ilerlemesinin, hepatositler tarafından azalmış trombopoietin üretimi ile ilişkili olduğunu ve dolayısıyla trombosit üretimini azalttığını göstermiştir (19, 20). Yapılan çalışmalarda KHB hastalarında karaciğer histolojisinde fibrozis düzeyi arttıkça trombosit sayısında anlamlı azalmalar tespit edilmiştir (12, 21). Çalışmada da literatür (12, 21) ile uyumlu olarak fibrozis skoru ve evresi ilerledikçe trombosit sayısında anlamlı azalma saptandı.

Serum AFP seviyesi uzun yıllardır HSK için tanısasal bir belirteç olarak kullanılmasına rağmen, HBV hastalarında prospektif bir prediktif belirteç veya HSK için bir sürveyans göstergesi olarak, rolü kapsamlı bir şekilde değerlendirilmemiştir. Bu nedenle, bu konudaki tartışmalar devam etmektedir (9). KHB hastasının ortalama 6,2 yıl takip edildiği bir çalışmada, AFP'nin HBV hastalarında uzun vadeli HSK riskinin bağımsız bir öngördürücüsü olduğunu göstermiştir (22). Bir başka çalışmada (17) ise ileri evre fibrozisli KHB hastalarında serum AFP seviyeleri hafif fibrozis evresine kıyasla anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada literatürle uyumlu olarak, fibrozis skoru ve evresi ilerledikçe serum AFP değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı.

Yapılan bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı, ileri evre fibrozis skoru olan hastaların olmayışı ve çalışmanın retrospektif olmasından ötürü hastaların karaciğer histolojilerinin aynı patolog tarafından değerlendirilmemiş olmasıdır. Diğer taraftan daha önceki çalışmalardan farklı olarak hem fibrozis skorlarını kendi içinde hem de fibrozis evrelerini birbiriyle kıyaslayan ilk çalışma olması ve vaka sayısının fazlalığı bu çalışmanın önemli özelliklerindedir.

Sonuç olarak, günümüzde karaciğer fibrozisini gösterdiği düşünülen ve kolay tekrarlanabilen biyokimyasal testlerin gerekliliği artmaktadır. Karaciğer biyopsileri ve biyokimyasal bulguların karşılaştırıldığı retrospektif çalışmalar yeni testleri ortaya çıkarmak için öğreticidir. Çalışmamıza göre, ileri yaş, erkek cinsiyet, yüksek AST, ALT, PTZ, AFP, HBV-DNA düzeyleri, düşük PLT sayısı KHB'li hastalarda ileri fibrozis ile ilişkilidir. Bu parametreler KHB'li hastalarda ileri evre fibrozisi öngörebilir. İnvaziv olmayan testler karaciğer biyopsisine olan ihtiyacı azaltır, ancak ortadan kaldırmaz. Günümüzde, karaciğer biyopsisi ile birlikte kullanılmaları daha uygun gözükmektedir. Gelecekte noninvaziv yeni fibrozis belirteçlerinin ortaya konulması için geniş vaka serileriyle, prospektif olarak yapılan, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European. J Hepatol 2017; 67: 370-398.
2. EASL Jury. EASL International consensus conference on hepatitis B. 13-14 September, 2002: Geneva, Switzerland. Consensus statement (short version). J Hepatol 2003; 38: 533-540.
3. Van Thiel DH, Gavaler JS, Wright H, Tzakis A. Liver biopsy. Its safety and complications as seen at a liver transplant center. Transplantation 1993; 55: 1087-1090.
4. Li Y, Huang YS, Wang ZZ, et al. Systematic review with meta-analysis: The diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B Aliment Pharmacol Ther 2016; 43: 458-469.
5. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J Hepatol 2015; 63: 237-64.
6. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol 1995; 22: 696-699.
7. Shin EC, Sung PS, Park SH. Immune responses and immunopathology in acute and chronic viral hepatitis. Nat Rev Immunol 2016; 16: 509-523.
8. Schütz E, Fischer A, Beck J, et al. Graft-derived cell-free DNA, a noninvasive early rejection and graft damage marker in liver transplantation: A prospective, observational, multicenter cohort study. PLoS Med 2017; 14: e1002286.
9. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging. Hepatology 1994; 19: 1513-1520.
10. Kew MC. Serum aminotransferase concentration as evidence of hepatocellular damage. Lancet 2000; 355: 591-592.
11. Xia WY, Gao L, Dai EH, et al. Liquid biopsy for non-invasive assessment of liver injury in hepatitis B patients. World J Gastroenterol 2019; 25: 3985-3995.
12. Aktug Demir N, Kolgelier S, Ozcimen S, et al. Evaluation of the relation between hepatic fibrosis and basic laboratory parameters in patients with chronic hepatitis B fibrosis and basic laboratory parameters. Hepat Mon 2014; 14: e16975.
13. Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. Gastroenterology 2006; 130: 678-686.
14. Croagh CM, Bell SJ, Slavin J, et al. Increasing hepatitis B viral load is associated with risk of significant liver fibrosis in HBeAg-negative but not HBeAg-positive chronic hepatitis B. Liver Int 2010; 30: 1115-1122.
15. Wu SJ, Lin YX, Ye H, et al. Prognostic value of alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transpeptidase and lactate dehydrogenase in hepatocellular carcinoma patients treated with liver resection. Int J Surg 2016; 36: 143-151.
16. Eminler AT, Irak K, Ayyildiz T, et al. The relation between liver histopathology and GGT levels in viral hepatitis: More important in hepatitis B. Turk J Gastroenterol 2014; 25: 411-415.
17. Güçlü E, Öğütlü A, Kösem M, Erkorkmaz Ü, Oğuz Karabay O. Relationship between basic laboratory results and fibrosis in chronic hepatitis b patients. Viral Hepatitis Journal 2019; 25: 45-49.
18. Oetl K, Stadlbauer V, Petter F, et al. Oxidative damage of albumin in advanced liver disease. Biochim Biophys Acta 2008; 1782: 469-473.
19. Kawasaki T, Takeshita A, Souda K, et al. Serum thrombopoietin levels in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. Am J Gastroenterol 1999; 94: 1918-1922.
20. Adinolfi LE, Giordano MG, Andreana A, et al. Hepatic fibrosis plays a central role in the pathogenesis of thrombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis. Br J Haematol 2001; 113: 590-595.
21. Wai CT, Cheng CL, Wee A, et al. Non-invasive models for predicting histology in patients with chronic hepatitis B. Liver Int 2006; 26: 666-672.
22. Hann HW, Fu X, Myers RE, et al. Predictive value of alpha-fetoprotein in the long-term risk of developing hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection--results from a clinic-based longitudinal cohort. Eur J Cancer 2012; 48: 2319-2327.