

# Kronik Viral Hepatitli Hastalarda Serum Fibrozis Belirleyicilerinin (Endoglin, Leptin ve İmmünoglobulinler) Karaciğer Histopatolojisi ile Uyumunu Predictive Value of Serum Fibrosis Markers (Endoglin, Leptin and Immunoglobuline) with Liver Histopathology in Patients with Chronic Viral Hepatitis

Zerrin AŞÇI,<sup>a</sup>  
Neşe DEMİRTÜRK,<sup>a</sup>  
Tuna DEMİRDAL,<sup>a</sup>  
Gürsel ACARTÜRK,<sup>b</sup>  
Orhan Cem AKTEPE,<sup>c</sup>  
Nurhan DOĞAN,<sup>d</sup>  
Hüsniye DİLEK<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Enfeksiyon Hastalıkları ve  
Klinik Mikrobiyoloji AD,  
<sup>b</sup>Gastroenteroloji BD,  
<sup>c</sup>Temel Mikrobiyoloji AD,  
<sup>d</sup>Biyostatistik AD,  
Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Afyonkarahisar  
<sup>e</sup>Patoloji AD,  
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Sakarya

Geliş Tarihi/Received: 23.09.2011  
Kabul Tarihi/Accepted: 19.03.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Neşe DEMİRTÜRK  
Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Enfeksiyon Hastalıkları ve  
Klinik Mikrobiyoloji AD, Afyonkarahisar,  
TÜRKİYE/TURKEY  
nesed60@hotmail.com

**ÖZET Amaç:** Bu çalışmada, kronik hepatit B (KHB) ve kronik hepatit C (KHC) hastalarında, serum serbest endoglin ve leptin düzeyleri ile serum immünoglobulin düzeylerinin, hepatic fibrozis ile ilişkisinin araştırılması; bu biyokimyasal ve immünolojik parametrelerin hepatic fibrozisin gösterilmesinde belirleyici olarak kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya, Ocak 2007- Haziran 2008 tarihleri arasında, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Polikliniği ve Gastroenteroloji Anabilim Dalı Polikliniğine başvurmuş olan ve perkütan karaciğer biyopsileri yapılarak tanı konulan 39 KHB ve 31 KHC hastası ile kontrol grubu olarak 35 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Bütün çalışma gruplarında, serum IgG, IgA ve IgM, serum endoglin ve leptin düzeyleri araştırılmıştır. Histolojik parametrelerin belirlenmesi amacıyla, hasta gruplarındaki bireylere karaciğer biyopsisi yapılarak hastalarda hepatic fibrozis araştırılmış ve hastalar fibrozis evrelerine göre gruplandırılmıştır. **Bulgular:** Çalışma sonunda KHB'li hastalarda serum IgG ve endoglin düzeyleri; KHC'li hastalarda ise IgG, IgM, endoglin ve leptin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. KHB'li hastalarda serum endoglin düzeyleri; KHC'li hastalarda ise serum endoglin ve leptin düzeyleri fibrozis evresi ile ilişkili bulunmamıştır. **Sonuç:** Sonuç olarak endoglin ve IgG hem KHB hem de KHC'li hastalarda karaciğerde fibrozisin varlığını göstermekte yararlı ancak fibrozis evresini belirlemede yararı olmayan parametreler olarak görünmektedir. Leptin ise KHC'li hastalarda hepatic fibrozisi gösterebilir ancak fibrozisin evrelendirilmesine yarar sağlamaz.

**Anahtar Kelimeler:** Hepatit B, kronik; hepatit C, kronik; fibrozis; leptin; ENG proteini, insan; genler, immünoglobulin

**ABSTRACT Objective:** This study was performed to investigate the correlation between serum free endoglin, leptin and immunoglobulin levels and hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B (CHB) and chronic hepatitis C (CHC) and evaluate whether these parameters can be used as biochemical and immunological markers for hepatic fibrosis. **Material and Methods:** Thirty nine CHB and 31 CHC patients admitted to outpatient clinics of Infectious Diseases & Clinical Microbiology and Gastroenterology Departments of Afyon Kocatepe University, Medical Faculty, between January 2007 to June 2008, in whom diagnosis was confirmed by percutaneous liver biopsies, and 35 healthy individuals were included in this study. Serum IgG, IgA, IgM, serum endoglin and leptin levels were investigated in all study groups. Hepatic fibrosis was evaluated by liver biopsies and patients were classified according to stages of fibrosis. **Results:** Serum IgG and endoglin levels in patients with CHB and IgG, IgM, endoglin and leptin levels in CHC were found to be significantly higher compared to the control group. No correlation was found between stages of fibrosis and serum endoglin levels in CHB patients and serum endoglin plus leptin levels in CHC patients. **Conclusion:** Endoglin and IgG are useful parameters for determining presence of liver fibrosis in patients with CHB and CHC, but they were not found to be useful for identifying the stage of fibrosis. On the other hand, leptin may indicate hepatic fibrosis in CHC patients but it is not beneficial for staging fibrosis.

**Key Words:** Hepatitis B, chronic; hepatitis C, chronic; fibrosis; leptin; ENG protein, human; genes, immunoglobulin.

doi: 10.5336/medsci.2011-26632

Copyright © 2012 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2012;32(6):1569-75

**H**epatit B virüs (HBV) ve hepatit C virüs (HCV), karaciğerde kronik hastalığa yol açabilen ve tüm dünyada oldukça yaygın bulunan iki önemli hepatotrop etkidir. Kronik hepatit B (KHB) ve kronik hepatit C (KHC) enfeksiyonlarının ise en önemli komplikasyonu karaciğerde fibrozis gelişimi ve siroza dönüşüm ya da hepatosellüler kanser gelişimidir.<sup>1</sup> HBV ve HCV ile oluşan kronik karaciğer hastalığında tedavi kararının verilmesinde, prognoz ve olası komplikasyonların belirlenmesinde, karaciğer fibrozisinin varlığının ve derecesinin gösterilmesi büyük önem taşımaktadır.<sup>2</sup>

KHB ve KHC enfeksiyonlarında, karaciğerdeki nekroinflamasyon ve fibrozis derecesi, tedavi cevabını öngören belirleyiciler arasında yer almaktadır.<sup>3</sup> Bu histopatolojik bulgulara ulaşmanın en kesin yolu, karaciğer biyopsisi yapılarak alınan karaciğer dokusunun incelenmesidir. Bu konuda karaciğer biyopsisi altın standart olarak kabul edilmektedir.<sup>2,4</sup> Ancak karaciğer biyopsisinin, nadir de olsa kanama, ağrı, safra peritoniti, pnömotoraks, hemotoraks gibi birçok ciddi komplikasyonu vardır. Ayrıca yöntem, semikantitatif ve pahalıdır, örneğin alındığı bölgeye ve inceleyen patoloğa göre sonuçlar değişebilir.<sup>5,6</sup> Bu nedenle karaciğerdeki nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozisi gösterecek noninvaziv başka yöntemlere ihtiyaç vardır.

Karaciğer fibrozisinde rol oynayan multifonksiyonel sitokinlerden biri “transforming growth factor-β1” (TGF-β1)’dir. Primer olarak hepatik stellat hücreleri tarafından salınan TGF-β1, karaciğer dokusunda, kollajen, fibronektin ve proteoglikanlardan oluşan ekstrasellüler matriks proteinlerinin sentezinde rol oynar. TGF-β1 fonksiyonlarını yerine getirmek için üç tip reseptör kullanır; bunlardan en önemlisi “endoglin”dir.<sup>7,8</sup>

Karaciğerde fibrojenik rol oynayan moleküllerden birisi de “leptin”dir. Leptin obesite geninin ürünüdür ve adipositlerden salınır. Bazı çalışmalarda, KHB ve KHC hastalarında fibrozis ile ilişkili olarak leptin düzeyinin arttığı gösterilmiştir.<sup>9</sup>

Değişik etiyolojili sirozlarda, hipergammaglobulinemi ortak bir bulgudur. Kronik karaciğer hastalığında ise B lenfositlerin farklı uyarılar ile aktive

olması sonucu çok miktarda immünoglobulin G sentezlenir ve serum gammaglobulin düzeyi artar.<sup>10</sup>

Bu çalışmada, KHB ve KHC hastalarında, dolaşımdaki serbest endoglin konsantrasyonu, serum immünoglobulinleri ve leptin seviyelerindeki artışın karaciğer histolojisi ile uyumunun değerlendirilmesi ve elde edilen sonuca göre bu parametrelerin karaciğerde fibrozis varlığının göstergesi olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma, prospektif olarak planlandı. Çalışmaya Ocak 2007-Haziran 2008 tarihleri arasında enfeksiyon hastalıkları ve gastroenteroloji polikliniklerine başvuran, KHB ve KHC tanısı alan hastalar ile sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Çalışma grupları şu şekilde belirlendi:

Grup 1: Altı aydan daha uzun zamandır hepatit B yüzey antijen (HBsAg) pozitifliği olup serum ALT düzeyi 40 IU/L'nin üzerinde olan, serum HBV DNA'sı pozitif ve karaciğer biyopsisi ile KHB tanısı doğrulanan hastalar birinci gruba alındı.

Grup 2: Serum HCV RNA değeri pozitif olan ve karaciğer biyopsisi ile KHC tanısı doğrulanan hastalar ikinci gruba alındı.

Kontrol grubu: HBV ve HCV ile ilgili tüm serolojik belirleyicileri negatif, aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), gamma glutamil transpeptidaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), total ve direkt bilirubin ve albumin değerleri normal sınırlar arasında olan sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu.

Çalışmaya, daha önceden KHC ya da KHB nedeni ile tedavi almış hastalar, 18 yaşından küçükler, diyabet, ciddi kardiyopulmoner hastalık ya da renal yetmezliği olanlar, HBV/HCV koinfeksiyonu olanlar, HBV ve HCV dışında başka bir viral hepatit etkeni ile enfekte olanlar, otoimmün karaciğer hastalığı olanlar, hipergammaglobulinemiye yol açabilecek inflamatuvar ya da metabolik hastalığı olanlar ve konjenital immünoglobulin eksikliği olanlar dahil edilmedi.

Çalışma gruplarının tümünden ayrıntılı anamnez alınarak fizik muayeneleri yapıldı. Demografik verileri ve beden kitle indeksleri kaydedildi. Tümünde serum biyokimyasal parametrelerinden AST, ALT, GGT, ALP, total/direkt bilirubin ve albumin düzeyleri belirlendi.

Tüm çalışma gruplarından 12 saatlik açlık sonrasında; 1 ve 2. gruplarda ise karaciğer biyopsileri ile eş zamanlı olacak şekilde 10 mL venöz kan örneği alındı. Kan örnekleri 5000 devirde 10 dk santrifüj edilip serumları ayrılarak testlerin yapılacağı tarihe kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı. Çalışma günü serumlar oda ısısında bir kez bekletilip erimeleri sağlandıktan sonra, tüm çalışma gruplarında endoglin, leptin ve immünoglobulinler çalışıldı.

Serum globulini, IgG, IgA ve IgM seviyeleri nefelometrik yöntemle; serum endoglin düzeyleri ELISA (quantikine human endoglin kiti; R&D Systems Inc, Minneapolis, MN, USA) yöntemi ile; serum leptin düzeyleri yine ELISA (Leptin kiti; DRG Instruments GmbH, Germany) yöntemi ile çalışıldı.

Bir ve 2. gruplardaki hastaların tümüne karaciğer biyopsisi yapıldı. Alınan örnekler aynı patoloj tarafından Knodell ve Ishak evreleme sistemlerine göre evrelendirilerek karaciğer fibrozis dereceleri belirlendi.<sup>11,12</sup>

Grup 1 ve 2'deki hastalar karaciğerdeki fibrozis skorlarına göre orta ve ağır fibrozisli olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Fibrozis skoru 0, 1, 2 ve 3 saptanan hastalar, hafif-orta fibrozisli; 4, 5 ve 6 saptanan hastalar; ileri derece fibrozisli olarak değerlendirildi.

Çalışma sonunda, çalışma gruplarındaki hastaların histopatolojik bulguları ile endoglin, leptin ve serum immünoglobulinleri arasındaki ilişki araştırıldı.

Çalışmaya alınan hastalardan ve kontrol grubundan "bilgilendirilmiş gönüllü onam formu" alındı.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirmede, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 11.5 programı kullanıldı. Verilerin normal dağılım kontrolünde Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Grupların karşılaştırılmasında, normal dağılan verilere Student t testi, dağılmayanlara ise Mann Withney-U testi uygulandı. Kategorik verilerin analizinde Yates düzeltmeli ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık seviyesi  $p<0,05$  olarak belirlenmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya birinci grupta 39, ikinci grupta 31, kontrol grubunda 35 olmak üzere toplam 105 kişi alındı. Çalışma gruplarındaki hastaların demografik verileri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Grup 1 ve Grup 2'nin verileri kontrol grubundan farklı bulunmadı (Tablo 1).

Çalışma gruplarındaki hastaların laboratuvar bulguları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Çalışma gruplarındaki hastaların serum globulin, IgG, IgA, Ig M, endoglin ve leptin düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, 1. grupta IgG, IgM, endoglin ve leptin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu (sırası ile  $p=0,001$ ;  $p=0,022$ ;  $p=0,037$ ;  $p=0,001$ ); 2. grupta ise IgG ve endoglin düzeylerinin kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu (sırası ile  $p=0,001$ ;  $p=0,001$ ) tespit edilmiştir (Tablo 3).

Grup 1'deki hastaların 31'inde karaciğerde hafif-orta fibrozis saptanırken 8'inde ağır fibrozis vardı. Ağır fibrozisi olan hastalarda IgA düzeyi

**TABLO 1:** Çalışma gruplarının demografik özellikleri.

	Grup 1	Grup 2	Kontrol grubu	*p	**p
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	14/25	23/8	18/17	$p=0,266$	$p=0,099$
Yaş ortalaması (ort yıl $\pm$ standart sapma)	38,46 $\pm$ 2,07	50,10 $\pm$ 2,15	47,11 $\pm$ 2,33	$p=0,070$	$p=0,355$
Beden kitle indeksi ortalaması ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ; $\text{ort}\pm$ standart sapma)	27,6 $\pm$ 0,72	28,54 $\pm$ 0,64	28,51 $\pm$ 0,85	$p=0,352$	$p=0,617$

\* p: Grup 1 ile kontrol grubunun karşılaştırılması.

\*\*p: Grup 2 ile kontrol grubunun karşılaştırılması.

**TABLO 2:** Çalışma gruplarının ortalama laboratuvar verileri.

	Grup 1	Grup 2
HBeAg (+)/AntiHBe (+)	7/32	-
AST (U/L)	58,84±8,87	57,16±7,01
ALT (U/L)	92,89±14,31	77,53±11,10
GGT (U/L)	37,7±5,99	53,8±8,98
ALP (U/L)	170,39±15,76	202,25±21,38
Total bilirubin (mg/dL)	0,69±0,05	0,78±0,10
Direk bilirubin (mg/dL)	0,21±0,02	0,31±0,07
Albumin (g/dL)	4,45±0,05	4,29±0,07
Viral yük (kopya/mL)	40,000,000±10,000,000	2,320,290±673,038
AFP (ng/mL)	2,82±0,33	5,83±1,17

hafif-orta fibrozisi olanlardan yüksek bulundu ( $p=0,04$ ) (Tablo 4). Grup 2'deki hastaların ise 22'sinde karaciğerde hafif-orta fibrozis saptanırken 9'unda ağır fibrozis vardı. Grup 2'deki hastaların fibrozis düzeyleri ile serum IgA, IgG, IgM, endoglin ve leptin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi (Tablo 5). Endoglin, leptin, IgG, IgA, IgM düzeylerinin fibrozis skorlarına göre karşılaştırılması grup 1 için Tablo 4'de, grup 2 için ise Tablo 5'te gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

Sitokinler karaciğerde devam eden büyüme ve rejenerasyon, viral karaciğer hastalığı gibi inflamatuvar olaylar, karaciğer fibrozisi ve siroz gibi fizyolojik ve patolojik süreçlerin koordinasyonunu sağlar. Karaciğer büyüme ve rejenerasyonu çeşitli sitokinlerce düzenlenir. Fibrozis gelişim sürecini gösteren sitokin ve biyokimyasal parametrelerin, karaciğer biyopsisi yerine kullanılıp kullanılmaya-

cağı ile ilgili çalışmalar vardır.<sup>13</sup> Biz bu çalışmada, serumda bulunan ve indirekt olarak fibrozisi gösterebilen bazı parametrelerinin, karaciğerin histopatolojik incelemesinin yerine kullanılıp kullanılmayacağını araştırdık.

TGF- $\beta$ 1 renal ve hepatik fibrojenizde anahar rol oynayan moleküldür. TGF- $\beta$ 1'in hücreler düzeyindeki fonksiyonları endoglin üzerinden gerçekleştirilmektedir. Fibrozis ile ilgili süreçlerde endoglin düzeylerinin TGF- $\beta$ 1 düzeylerine paralel olarak attığı gösterilmiştir.<sup>14</sup> Bizim çalışmamızda, HBV ve HCV enfeksiyonu olan hastaların tedavi öncesi serum endoglin düzeyleri ile kontrol grubundaki sağlıklı bireylerin serum endoglin düzeyleri karşılaştırılmış olup her iki hasta grubunda da endoglin düzeyleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda endoglin renal, kutanöz ve hepatik fibrozis ile ilişkilendirilmiş, kronik progresif böbrek hastalıkları ve sklerodermada incelenen biyopsi materyallerinde bu proteinin artmış olduğu gösterilmiştir.<sup>14-16</sup> Bizim çalışmamızda, grup 1 ve 2'de histopatolojik olarak karaciğerde fibrozis varlığı gösterilen hastalarda, serumda, kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek endoglin saptanması, kronik hepatit hastalarında bu parametrenin fibrozis göstergesi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Clemente ve ark. tarafından yapılan, KHC hastalarında serum endoglin düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada, endoglinin bu hastalarda fibrozisin varlığını ve derecesini göstermekte yararlı bir parametre olduğu bildirilmektedir.<sup>15</sup> Bizim çalışmamızda KHC ve KHB hastaları, karaciğerdeki fibrozis skorlarına göre sınıflandırıldı. Ancak, Cle-

**TABLO 3:** İmmünoglobulin, endoglin ve leptin düzeyleri

Çalışma parametreleri	Grup 1	Grup 2	Kontrol grubu	*p değeri	**p değeri
Globulin g/dL	3,32±0,10	3,40±0,09	3,18±0,07	$p=0,217$	$p=0,854$
IgG (g/L)	15,86±1,01	18,35±1,49	11,1±0,50	$p<0,001$	$p<0,001$
IgA (g/L)	2,75±0,23	2,55±0,25	2,11±0,15	$p=0,215$	$p=0,054$
IgM (g/L)	1,28±0,13	1,45±0,14	1,07±0,12	$p=0,022$	$p=0,158$
Endoglin ng/mL	5,07±0,23	3,98±0,09	3,88±0,25	$p=0,037$	$P<0,001$
Leptin ng/mL	49,69±5,85	71,00±5,62	42,61±6,26	$p=0,001$	$p=0,256$

\* p: Grup 1 ile kontrol grubunun karşılaştırılması

\*\*p: Grup 2 ile kontrol grubunun karşılaştırılması.

**TABLO 4:** Grup 1'deki hastalarda IgG, IgA, IgM, endoglin ve leptin düzeylerinin fibrozis skorlarına göre karşılaştırılması.

Çalışma parametreleri	Hafif-orta fibrozis Medyan (min-maks)	Ağır fibrozis Medyan (min-maks)	p değeri*
Globulin g/dL	3,07 (2,5-5,5)	3,70 (2,8-4,5)	p= 0,132
IgG (g/L)	14,50 (3,1-35,3)	18,85 (10,5-25,2)	p= 0,209
IgA (g/L)	2,45 (0,3-5,9)	3,87 (1,7-6,7)	p= 0,040
IgM (g/L)	0,99 (0,1-3,8)	1,58 (0,7-1,9)	p= 0,107
Endoglin (ng/mL)	4,50 (2,5-9,0)	4,50 (4,0-8,5)	p= 0,573
Leptin (ng/mL)	38,00 (3,0-100,0)	40,00 (8,0-60,0)	p= 0,597

\*Mann Withney-U testi; min: Minimum; maks: Maksimum.

**TABLO 5:** Grup 2'deki hastalarda IgG, IgA, IgM, endoglin ve leptin düzeylerinin fibrozis skorlarına göre karşılaştırılması.

Çalışma parametreleri	Hafif-orta fibrozis Medyan (min-maks)	Ağır fibrozis Medyan (min-maks)	p değeri*
Globulin g/dL	3,20 (2,8-3,2)	3,69 (2,8-4,8)	p= 0,078
IgG (g/L)	16,75 (7,5-25,4)	21,20 (4,9-50,0)	p= 0,160
IgA (g/L)	2,01 (0,9-6,6)	2,61 (1,1-7,4)	p= 0,236
IgM (g/L)	1,19 (0,4-3,3)	1,39 (0,4-2,5)	p= 0,915
Endoglin (ng/mL)	3,50 (2,0-8,5)	4,00 (3,0-7,0)	p= 0,188
Leptin (ng/mL)	94,50 (27,0-100,0)	43,00 (13,0-100,0)	p= 0,147

\*Mann Withney-U testi; min: Minimum; maks: Maksimum.

mente ve ark.nın çalışmasından farklı olarak, fibrozis derecesi ile serum endoglin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi. Çalışmamızda elde edilen sonuca göre, endoglin, fibrozisi göstermekte yararlı, ancak fibrozis derecesini belirlemede yararı olmayan bir parametre gibi görünmektedir. Çalışmamıza dahil edilen ileri evre fibrozisli hasta sayısının azlığı, elde edilen bu sonucun nedeni olabilir. Hepatik fibrojenesis dinamik bir süreç olduğu için endoglin, fibrozis gelişim oranını ve bir zaman dilimindeki hastalığın evresini değerlendirmekten çok fibrozisin var olup olmadığını göstermekte yarar sağlamaktadır. Kesin bir yargıya varmak için daha fazla hasta sayısı ile yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

TGF- $\beta$ 1'in fibrojeniz mekanizmasında aldığı rol ağırlıklı olarak hepatik stellat hücreler ve myofibroblastları aktive edışı ile açıklanmaktadır.<sup>14</sup> Bu nedenle serumda TGF- $\beta$ 1 düzeylerinin incelenmesi

karaciğer fibrozisi ile ilgili bilgi verebilir. Literatürde KHC'li hastalarda TGF- $\beta$ 1 düzeylerinin fibrozisin göstergesi olarak yüksek bulunduğu çalışmalar bulunmaktadır.<sup>17,18</sup> HBV enfeksiyonu ile TGF- $\beta$ 1'in ilişkisini araştıran oldukça az sayıdaki çalışmada, TGF- $\beta$ 1, karaciğerdeki fibrozisle ilişkili bulunmuştur.<sup>19</sup> Bizim çalışmamızda, KHB'li hastalarda, karaciğerde fibrozis varlığında serum endoglin düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu nedenle çalışmamız KHB'de endoglin ile fibrozis arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmalar arasında olması nedeni ile önem taşımaktadır.

Serumda fibrozisi göstermek için kullanılacak indirekt parametrelerden biri de leptindir. Yapılan çalışmalarda, hepatit C hastalarında, serum leptin düzeylerinin belirgin olarak yüksek bulunduğu ve ciddi hepatik fibrozisde leptin düzeylerinin belirleyici olabileceği bildirilmektedir. Fibrozis düzeyi arttıkça leptin düzeylerinin de arttığı saptanmıştır.<sup>20-22</sup> Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, KHC hastalarında leptin düzeyi kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Ancak KHC hastalarında fibrozis derecesi ile leptin arasında ilişki bulunamamıştır. Bunun nedeni ağır fibrozisi olan KHC hasta sayısının az olması olabilir.

HBV enfeksiyonu ve leptin arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma sayısı HCV enfeksiyonuna göre daha sınırlıdır. Yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bazı çalışmalarda KHB'li hastalarda serum leptin düzeyleri karaciğer fibrozisi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.<sup>23,24</sup> Bazılarında ise KHB'li hastalarda karaciğerde fibrozis varlığında serum leptin düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre artmış bulunmuştur.<sup>25</sup> Bizim çalışmamızda KHB'li hastalarda serum leptin düzeyleri kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Eldeki verilerle, leptin ve karaciğer fibrozisi arasındaki ilişki konusunda kesin bir yargıya ulaşmak mümkün görünmemektedir. Bu nedenle leptinin, KHB hastalarında fibrozis varlığını göstermek için uygun bir parametre olup olmadığının belirlenmesi için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

Biz çalışmamızda, KHB ve KHC hasta gruplarında serum globulini, IgG, IgA ve IgM seviyelerini de araştırdık. Shen ve ark. tarafından yapılan bir

deneysel çalışmada, farelerde, hepatik stellat hücrelerin üzerinde IgG'nin Fc fragmanına karşı reseptörler bulunduğu, IgG'nin stellat hücre diferansiyasyon ve proliferasyonunu düzenlediği ve IgG'nin stellat hücre aktivasyonda ve fibrogenezisde rol oynadığı gösterilmiştir.<sup>26</sup> Bu bilgiler ışığında artmış IgG düzeyleri fibrogenezisin indirekt göstergelerinden biri olabilir. Literatürde bu görüşü destekler şekilde, hepatik fibrozisi olan KHB ve KHC hastalarında yapılan çalışmalarda IgG düzeylerinin sağlıklı kontrollerden yüksek bulunduğu ve IgG'nin serum fibrozis belirleyicileri arasında olabileceği bildirilmektedir.<sup>10,27</sup> Bizim çalışmamızda da histopatolojik olarak fibrozis varlığı kanıtlanmış KHB ve KHC hastalarında IgG düzeyleri, kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur.

Literatürde, fibrozisle giden kronik karaciğer hastalıklarında, Kupfer hücrelerinin portal venöz sisteme dağılan antijenleri temizleme kapasitesinin azaldığı, bu nedenle sirkülasyona daha fazla antijen geçtiği ve bunun sonucu olarak da immünoglobulin sentezinin arttığı bildirilmektedir.<sup>28</sup> Biz de çalışmamızda, ağır fibrozisi olan hastalarda IgA düzeylerini hafif-orta fibrozisi olan hastalardan daha yüksek bulduk. Fibrozisle orantılı olarak artan im-

münoglobulinler, daha fazla çalışmayla desteklendiğinde, gelecekte fibrozis derecesini belirlemekte kullanılabilir.

Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde karaciğer biyopsisi hala altın standart olarak kabul edilmekle birlikte hepatik fibrozis konusunda fikir verecek noninvaziv serum belirleyicileri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Bu güne kadar en çok çalışılmış ve yararlı olduğu kabul edilenler; prokollajen, laminin, hiyalüronik asit, matriks metalloproteinazlar, tip I ve tip IV kollojen gibi matriks yapım ve yıkımı ile ilişkili proteinler ile TGF- $\beta$ 1, TGF- $\alpha$ , platelet derived growth factor gibi fibrogenezle ilişkili sitokin ve kemokinlerdir.<sup>29</sup> Bizim çalışmamızda araştırdığımız endoglin, leptin ve immünoglobulinler bu sık çalışılan noninvaziv belirleyiciler arasında henüz yer almamaktadır. Ancak bu çalışmadan elde edilen sonuca göre endoglin, leptin, IgG ve IgM düzeyleri KHB hastalarında; endoglin ve IgG düzeyleri ise KHC hastalarında hepatik fibrozis varlığı ile ilişkili bulunmuştur. Gelecekte bu parametrelerin de hepatik fibrozis varlığını göstermek amacı ile rutin olarak kullanılması için bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

- Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contribution of hepatitis B and hepatitis C virus infection to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006; 45(4):529-38.
- Rockey DC, Bissell DM. Noninvasive measures of liver fibrosis. *Hepatology* 2006;43(2 Suppl 1):S113-20.
- Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virological response in hepatitis B and C. *J Hepatol* 2008;49(4): 634-51.
- Sebastiani G, Vario A, Guido M, Alberti A. Sequential algorithms combining non-invasive markers and biopsy for the assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2007;13(4):525-31.
- Seeff LB, Everson GT, Morgan TR, Curto TM, Lee WM, Ghany MG, et al; HALT-C Trial Group. Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8(10): 877-83.
- Strauss E. Usefulness of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Ann Hepatol* 2010;9(Suppl):39-42.
- Bissell DM, Roulot D, George J. Transforming growth factor  $\beta$  and the liver. *Hepatol* 2001;34(5):859-67.
- Pinzani M, Marra F. Cytokine receptors and signaling during stellate cell activation. *Semin Liver Dis* 2001;21(3):397-416.
- Manolakopoulos S, Bethanis S, Liapi C, Stripeli F, Sklavos P, Margeli A, et al. An assessment of serum leptin levels in patients with chronic viral hepatitis: a prospective study. *BMC Gastroenterol* 2007;7: 17.
- Schmilovitz-Weiss H, Tovar A, Halpern M, Sulkes J, Braun M, Rotman Y, et al. Predictive value of serum globulin levels for the extent of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B infection. *J Viral Hepat* 2006;13 (10):671-7.
- Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1 (5):431-5.
- Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22(6):696-9.
- Grigorescu M. Noninvasive biochemical markers of liver fibrosis. *J Gastrointest Liver Dis* 2006;15(2):149-59.
- García-Pozo L, Miquilena-Colina ME, Lozano-Rodríguez T, García-Monzón C. [Endoglin: structure, biological functions and role in fibrogenesis]. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100(6): 355-60.

15. Clemente M, Nunez O, Lorente R, Rincon D, Matilla A, Salcedo M, et al. Increased intrahepatic and circulating levels of endoglin, a TGF- $\beta$ 1 co-receptor, in patients with chronic hepatitis C virus infection: relationship to histological and serum markers of hepatic fibrosis. *J Viral Hepat* 2006;13(9): 625-32.
16. Leask A, Abraham DJ, Finlay DR, Holmes A, Pennington D, Shi-Wen X, et al. Dysregulation of transforming growth factor beta signaling in scleroderma: overexpression of endoglin in cutaneous scleroderma fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2002;46(10):1857-65.
17. Janczewska-Kazek E, Marek B, Kajdaniuk D, Borgiel-Marek H. Effect of interferon alpha and ribavirin treatment on serum levels of transforming growth factor  $\beta$  1, vascular endothelial growth factor, and basic fibroblast growth factor in patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2006;12(6):961-5.
18. Verma V, Chakravarti A, Kar P. Cytokine levels of TGF- $\beta$ , IL-10 and STNFrII in type C chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 2008;53(8): 2233-7.
19. Yoo YD, Ueda H, Park K, Flanders KC, Lee YI, Jay G, et al. Regulation of transforming growth factor-beta 1 expression by the hepatitis B virus (HBV) X transactivator. Role in HBV pathogenesis. *J Clin Invest* 1996;97(2): 388-95.
20. Piche T, Vandenbos F, Abakar-Mahamat A, Vanbiervliet G, Barjoan EM, Calle G, et al. The severity of liver fibrosis is associated with high leptin levels in chronic hepatitis C. *J Viral Hepatol* 2004;11(1):91-6.
21. Crespo J, Rivero M, Fábrega E, Cayón A, Amado JA, García-Unzeta MT, et al. Plasma leptin and TNF-alpha levels in chronic hepatitis C patients and their relationship to hepatic fibrosis. *Dig Dis Sci* 2002;47(7):1604-10.
22. Satman I, Kocabay G. [Diabetes mellitus and fatty liver: review]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;26(2):176-88.
23. Tsochatzis E, Papatheodoridis GV, Hadziyannis E, Georgiou A, Kafiri G, Tiniakos DG, et al. Serum adipokine levels in chronic liver disease: association of resistin levels with fibrosis severity. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43(9):1128-36.
24. Ben-Ari Z, Schafer Z, Sulkes J, Manhaim V, Tur-Kaspa R, Fainaru M. Alterations in serum leptin in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 2002;47(1):183-9.
25. Zografos TA, Rigopoulou EI, Liaskos C, Tougousidis E, Zachou K, Gatselis N, et al. Alterations of leptin during IFN- $\alpha$  therapy in patients with chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 2006;44(5):848-55.
26. Shen H, Zhang M, Kaita K, Minuk GY, Rempel J, Gong Y. Expression of Fc fragment receptors of immunoglobulin G (Fc gammaRs) in rat hepatic stellate cells. *Dig Dis Sci* 2005;50(1): 181-7.
27. Ikejima K, Okumura K, Kon K, Takei Y, Sato N. Role of adipocytokines in hepatic fibrogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22(Suppl 1):87-92.
28. Watt K, Uhanova J, Gong Y, Kaita K, Doucette K, Pettigrew N, et al. Serum immunoglobulins predict the extent of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2004;11(3):251-6.
29. Friedman SL. Liver fibrosis from bench to bedside. *J Hepatol* 2003;38(Suppl 1):38-53.