

Karaciğer Fibrozisinin Değerlendirilmesinde Serum Hyaluronik Asit Düzeyinin Yeri

SERUM HYALURONIC ACID LEVELS FOR THE EVALUATION OF LIVER FIBROSIS

Dr. Mehmet ARHAN,^a Dr. Aydın Şeref KÖKSAL,^a Dr. Osman YÜKSEL,^a Dr. Meral AKDOĞAN^a

^aGastroenteroloji Bölümü, Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, ANKARA

Özet

Amaç: Günümüzde karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde perkütan biyopsi örneklerinin histopatolojik olarak incelenmesi "altın standart" olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada kronik hepatitli hastalarda karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde invaziv olmayan biyokimyasal belirleyicilerden hyaluronik asitin yerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Aralık 2001-Eylül 2003 tarihleri arasında Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi gastroenteroloji kliniği hepatoloji polikliniği tarafından tedavi öncesi değerlendirme için karaciğer biyopsisi yapılmış olan 19'u hepatit B ve 24'ü hepatit C'li olmak üzere toplam 43 hasta alındı. Hastalar histopatolojik fibrozis derecesi ve hepatik aktivite indeksine göre gruplandırıldı. Grupların serum hyaluronik asit, AST, ALT, ALP, GGT ve trombosit düzeyleri karşılaştırıldı. Ayrıca fibrozis derecesi, hyaluronik asit, yaş, ALT, AST düzeyleri ve trombosit sayıları arasındaki korelasyon incelendi.

Bulgular: Fibrozi olmayan ve hafif fibrozi olan (Evre 1, 2) hastalara göre ağır fibrozi olan (Evre 3, 4) hastaların serum hyaluronik asit düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek bulundu. İnflamasyon derecesine göre yapılan karşılaştırmada gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. HBV'ye bağlı kronik hepatitli hastalarda hyaluronik asit düzeyi fibrozis ile orantılı olarak artmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değilken, HCV'ye bağlı kronik hepatitli hastalarda fark anlamlıydı. Hastaların fibrozis derecesi ile ALT, AST, GGT, ALP, total bilirubin düzeyleri ve trombosit sayısı arasında anlamlı ilişki bulunmadı. AST, ALT, hyaluronik asit düzeyi, yaş ve trombosit sayıları arasında korelasyonlar incelendiğinde hyaluronik asit ile trombosit sayısı arasında negatif, AST düzeyi ile pozitif anlamlı ilişki bulundu.

Sonuç: Serum hyaluronik asit düzeyi diğer parametreler ile birlikte kullanıldığında karaciğer fibrozisinin derecesinin belirlenmesinde kullanılabilecek bir fibrozis belirleyicisi olarak görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hyaluronik asit; fibrozis; karaciğer

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27:21-26

Abstract

Objective: Currently histopathologic examination of percutaneous biopsy specimens is considered the "gold standard" method for the evaluation of liver fibrosis. In this study, we aimed to investigate the value of hyaluronic acid levels, a non-invasive biochemical marker, for the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis.

Material and Methods: The study comprised 43 patients (19 with chronic hepatitis B and 24 with chronic hepatitis C) who had undergone liver biopsy before the initiation of antiviral treatment between December 2001 and September 2003. Patients were grouped according to the levels of histopathologic fibrosis and hepatic activity index. Serum hyaluronic acid, ALT, AST, ALP, GGT, and thrombocyte levels were compared between the groups. Correlation between the degree of fibrosis, hyaluronic acid, ALT, AST levels, age, and thrombocyte counts were investigated.

Results: Serum hyaluronic acid levels were significantly higher in patients with severe fibrosis (stage 3, 4) compared to those with mild or no fibrosis (stage 1, 2). There was no significant difference between the groups with respect to the degree of inflammation. Although hyaluronic acid levels were directly proportional to the level of fibrosis in patients with chronic hepatitis due to Hepatitis B, the difference was only significant in patients with chronic hepatitis due to Hepatitis C. There was no significant correlation between the levels of fibrosis, ALT, AST, GGT, total bilirubin, and thrombocyte counts of the patients. There was a negative correlation between the levels of hyaluronic acid and thrombocyte counts and positive correlation between the levels of hyaluronic acid and AST.

Conclusion: Serum hyaluronic acid seems to be a useful marker in the determination of the level of liver fibrosis when used in combination with other parameters.

Key Words: Hyaluronic acid; fibrosis; liver

Geliş Tarihi/Received: 14.11.2005 Kabul Tarihi/Accepted: 05.12.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Aydın Şeref KÖKSAL
Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi,
Gastroenteroloji Bölümü, ANKARA
dckoksal@hotmail.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27

Kronik viral hepatitte antiviral tedavinin amacı siroz, dekompanse karaciğer hastalığı ve hepatosellüler karsinoma gelişmesini engellemektir. Hastaların bu amaçlar doğrultusunda tedavi edilmeleri karaciğerdeki fibrozisin

derecesini belirleyen parametreleri önemli kılmaktadır. Bu parametreler sadece karaciğerdeki fibrozisi yansıtmakla kalmayıp aynı zamanda hastalığın ilerleyişi, antiviral tedavinin etkinliği hakkında da faydalı bilgiler vermektedirler. Antifibrotik tedavinin kullanıma girmesi ile daha da önem kazanmaktadır.

Günümüzde kronik hepatitli hastalarda inflamasyon ve fibrozisin derecesi karaciğer biyopsisi ile belirlenmektedir. Biyopsinin antiviral tedaviye başlamadan önce rutin olarak yapılması önerilmektedir. Tedavi öncesi yapılmasındaki temel hedef tedaviden fayda görmesi beklenen grubu (orta derecede inflamasyon ve ileri derecede fibrozisli) belirlemektir. Aynı zamanda diğer karaciğer hastalıklarının ekarte edilmesini de sağlamaktadır. Güvenilir bir invaziv yöntem olmakla birlikte olguların yaklaşık %30'unda biyopsi sonrası ağrı, %0.3'ünde ciddi komplikasyonlar ve %0.03'ünde ölüm görülebilmektedir.¹ Anksiyeteye neden olabilmektedir. Hastanın iş ve evinden ayrı kaldığı süre, işlem için kullanılan malzeme, gözlem süresi ve tecrübeli klinisyen ile patoloğun zamanını alma gibi maliyeti artırıcı yönleri vardır. Bu nedenlerden dolayı biyopsisi yapılmadan fibrozisin evresini belirlemeye imkan sağlayacak basit ve invaziv olmayan bir laboratuvar metodu araştırmaları güncellik kazanmıştır. Bu amaçla çeşitli laboratuvar parametreleri denenmişse de şu ana kadar hiçbir testin duyarlılık ve özgüllüğü karaciğer biyopsisinin yerini alacak kadar yüksek bulunmamıştır.

Çalışmamızda kronik hepatitli hastalarda, karaciğerdeki fibrozisi yüksek duyarlılık ve özgüllük ile gösteren bir serum belirleyicisini ortaya koymak ve bu sayede hem tedavinin karaciğerdeki fibrozis üzerine hem de fibrozisin tedaviye etkisini belirleyebilmek için karaciğer biyopsisi ile serum fibrozis belirleyicileri arasındaki korelasyonu araştırmayı amaçladık. Ciddi fibrozis için yüksek pozitif veya negatif prediktif değerli belirleyiciler bulunması ile biyopsi sayısının azaltılabileceği ve bu sayede hem maliyet hem de biyopsinin getirdiği risk oranının azaltılabileceği düşünüldü.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, gastroenteroloji kliniği hepatoloji polikliniğinde takip edilen ve Aralık 2001-Eylül 2003 tarihleri arasında tedavi öncesi değerlendirme için karaciğer biyopsisi yapılmış olan 43 kronik hepatitli hasta (19'u kronik hepatit B, 24'ü kronik hepatit C) alındı. Hastalar son 6 aydır alanine transaminaz (ALT) düzeyi normalin 1.3 katı, Hepatit B virüsü (HBV) ve Hepatit C virüsü (HCV)'nün serolojik ve replikatif göstergeleri pozitif olan ve hepatoloji polikliniği tarafından yapılan takipleri esnasında tedavi açısından değerlendirmek üzere biyopsi kararı verilen hastalardı.

İşlemden önce tüm hastalara karaciğer biyopsisi hakkında detaylı bilgi verildi. Biyopsi için perkütan yolla USG eşliğinde belirlenen uygun interkostal aralıktan, 3-4 mililitre lidokain ile lokal anestezi sonrası cilde küçük bir kesi yapılarak Hepa-fix 17 Gauge iğne ile girildi. İğne bir mililitre serum fizyolojik ile temizlendi. Daha sonra negatif basınçla karaciğer dokusu içine seri bir şekilde girip çıkmak suretiyle biyopsi alındı. Alınan doku parçası %10'luk formalin içerisinde patoloji laboratuvarına ulaştırıldı. Formalin ile tespit edilen biyopsi örnekleri parafin bloklar içine gömüldü. Parafin bloklardan 5 µ çapında kesitler elde edilerek Hematoksilen-Eosine ile evrelendirme için histokimyasal olarak Mo Son-trikrom ile boyanarak değerlendirildi. Biyopsi materyallerinde Knodell sınıflandırmasına göre histolojik aktivite indeksi (HAİ) ve evre belirlendi. HAİ, portal inflamasyon (0-4), lobüler dejenerasyon ve nekroz (0-4) ve periportal nekroz (0-10) olarak puanlandırıldı. Gruplar minimal (HAİ 1-3), mild (HAİ 4-8), moderate (HAİ 9-12) ve severe (HAİ 13-18) olarak belirlendi. Fibrozis olmaması Evre 0, portal fibrozis Evre 1, periportal tutulum Evre 2, köprüleşme nekrozu Evre 3 ve siroz Evre 4 olarak değerlendirildi. Çalışmamızda hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılabilmesi için Evre 0 fibrozis olmaması, Evre 1,2 hafif fibrozis, Evre 3,4 ağır fibrozis olarak gruplandırıldı.

Biyopsi yapılan hastalardan eş zamanlı olarak kan örneği alınarak aspartat aminotransferaz

(AST), ALT, gama glutamyl transpeptidaz (GGT), alkalin fosforaz (ALP), total bilirubin ve trombosit düzeyleri ölçüldü. Hyaluronik asit (HA) ölçümü için 5 mililitre kan alındı. 3000 devir/dk.da santrifüje edilerek serumu ayrıldı. Çalışma anına kadar -80°C’de saklandı. Dondurulmuş serumlar oda sıcaklığında çözüldükten sonra ELISA yöntemi ile HA (ng/mL) ölçümü yapıldı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirme için veriler “Statistical package for social sciences (SPSS) for windows 10.0” ortamında bilgisayara kaydedildi. İki gruptan çok grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi, ikili sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. p değerinin < 0.05 olması anlamlı olarak kabul edildi. Sonuçlar Ort. ± SS olarak verildi.

Sonuçlar

Çalışmaya alınan 43 hastanın 25 (%58.1)’i kadın, 18 (%41.9)’i erkekti. Ortalama yaşları 46 ± 12 yıl idi. Kronik karaciğerin etiyojisi 19 (%44.2) hastada HBV, 24 (%55.8) hastada HCV idi.

Fibrozis derecesine göre oluşturulan gruplar HA düzeyi açısından karşılaştırıldığında ağır fibrozis grubunda HA düzeyinin fibrozis olmayan ve hafif fibrozis olan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulundu (p< 0.05) (Tablo 1). Hafif fibrozis grubunda HA düzeyi fibrozis olmayan gruptan yüksek olmakla beraber aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1) (Şekil 1).

Fibrozis derecesine göre oluşturulan grupların ALT, GGT, ALP, total bilirubin ve trombosit sayı-

ları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p> 0.05). Ağır fibrozis grubunda AST düzeyi fibrozis olmayan ve hafif fibrozis olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p< 0.05) (Tablo 2).

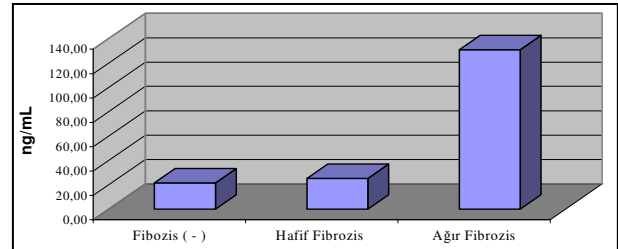
İnflamasyon derecesine göre oluşturulan gruplar HA düzeyi açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3).

HA, yaş, ALT, AST düzeyleri ve trombosit sayısı arasındaki korelasyonlar incelendiğinde HA ve trombosit düzeyi arasında ters yönlü anlamlı bir

Tablo 1. Fibrozis derecesine göre serum HA düzeyleri.

Grup	Hasta sayısı	HA Düzeyi (ng/mL)		
		Min.	Max.	Medyan
1	10	1.00	173.00	5.00
2	26	1.00	213.00	4.00
3	7	8.00	378.00	146.00

Grup 1: Fibrozis olmayan grup, Grup 2: Hafif fibrozis olan grup, Grup 3: Ağır fibrozis olan grup,
HA: Hyaluronik asit.



Şekil 1. Fibrozis derecesine göre serum hyaluronik asit düzeyi.

Tablo 2. Fibrozis derecesine göre biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	Grup 1			Grup 2			Grup 3			p
	Min.	Max.	Medyan	Min.	Max.	Medyan	Min.	Max.	Medyan	
ALT	20.00	140.00	69.50	8.00	433.00	75.50	24.00	292.00	110.50	> 0.05
AST	18.00	116.00	48.00	15.00	196.00	55.00	24.00	165.00	132.00	< 0.05
ALP	107.00	368.00	188.00	37.00	548.00	204.00	176.00	366.00	298.00	> 0.05
GGT	9.00	192.00	25.00	14.00	154.00	37.50	12.00	183.00	66.00	> 0.05
T. Bilirubin	0.50	1.90	0.80	0.30	2.30	0.70	0.60	0.90	0.70	> 0.05
Trombosit (10 ³)	146	270	195	73	355	214	84	322	177	> 0.05

Grup 1: Fibrozis olmayan grup, Grup 2: Hafif fibrozis olan grup, Grup 3: Ağır fibrozis olan grup

Tablo 3. İnflamasyon derecesine göre serum HA düzeyleri.

Grup	Hasta sayısı	HA Düzeyi (ng/mL)		
		Min.	Max.	Medyan
Minimal (1-3)	8	1.00	8.00	5.00
Mild (4-8)	20	1.00	213.00	5.50
Moderate (9-12)	10	1.00	378.00	6.00
Severe (13-18)	5	3.00	158.00	9.00

HA: Hyaluronik asit.

ilişki saptandı ($p= 0.01$, $r= -0.358$). HA düzeyi ve AST düzeyi arasında doğru yönlü anlamlı bir ilişki saptandı ($p= 0.03$, $r= 0.301$).

Tartışma

Karaciğer fibrozisi sebep olduğu ciddi komplikasyonlar nedeniyle önemli bir klinik sorundur. Kronik karaciğer hasarını takiben ortaya çıkan karaciğer fibrozisinin derecesinin değerlendirilmesi takip ve tedavi açısından önem taşımaktadır. Karaciğer hasarının en yaygın nedeni kronik viral hepatitlerdir. Kronik hepatitlerin prognozu diğer kronik karaciğer hastalıklarında olduğu gibi büyük oranda karaciğer fibrozisinin oluşumu ile yakın ilişkilidir.

Günümüzde karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde perkütan biyopsi örneklerinin histopatolojik olarak incelenmesi "altın standart" olarak kabul edilmektedir. Karaciğer biyopsisinin fibrozis derecesini belirleme yanında etiyojolojiyi aydınlatma açısından da avantajları vardır. Bununla birlikte karaciğer biyopsisinin mortalite ve morbiditeye neden olması, etik nedenlerle takip için uygun olmaması ve karaciğerdeki patolojilerin heterojen dağılımı, tanıdaki rolünün tartışılmasına neden olmaktadır.²⁻⁴ Histolojik değerlendirmedeki zorluklar nedeniyle kronik hepatitte karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi için invaziv olmayan biyokimyasal belirleyicilerin histolojik hasarı tespit etme ve fibrozis ilerlemesinin takibinde yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Son yıllarda bu konu üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır.⁵

Hepatik fibrozis ekstrasellüler matriks (ECM) içeriğinin miktarı, matriks materyalleri üreten hücrelerin aktivasyonu, sitokin salınımı ve dokunun

yeniden yapılanmasındaki değişiklikleri içeren kompleks ve dinamik bir süreçtir. Karaciğer fibrozisinde ECM içeriğindeki artışın ortaya konmasıyla ECM ile bağlantılı maddelerin karaciğer fibrozisinin potansiyel belirleyicisi olarak kullanımı gündeme gelmiştir. Bunlar arasında en çok üzerinde durulanlar; HA, Tip 3 kollajen ve prokollajen III amino-terminal propeptittir. Fibrozis göstergelerinin karaciğer fibrozisinin erken tespiti, progresyonu ve yayılımının göstergesi olabileceği düşünülmektedir.^{6,7}

HA, ekstrasellüler boşlukta yaygın olarak dağılmış yüksek molekül ağırlıklı bir polisakkarittir. Dokularda üretilen HA'nın bir kısmı lenfatik sistem yoluyla kan dolaşımına girerek karaciğer endotel hücreleri tarafından yıkılarak hızla temizlenir.^{8,9} Normal karaciğerde konsantrasyonu düşük, fibrotik karaciğerde yüksektir.¹⁰ Kronik hepatitli hastalarda serum HA düzeyindeki artış aktive stellat hücreler tarafından HA üretiminin uyarılması veya endotel hücreleri tarafından HA alımı ve yıkımındaki azalmayı veya her ikisini birden yansıtabilir. Radyoaktif hyaluronan ile yapılan bir çalışmada, karaciğer hastalığı olanlarda eliminasyon yarı ömründe ve döngüsünde artış olduğu gösterilmiştir.¹¹ Ayrıca kronik hepatitli hastalarda HA'nın sinuzoidal endotel hücreler tarafından temizlenmesinde azalma gözlenmiştir. Hyaluronan metabolizmasında in vitro şartlarda gözlenen bu değişikliklerin endotel hücre kaybı veya HA alımının lipopolisakkarit ile uyarılan inhibisyonu gibi sinuzoidal hücre fonksiyonunu etkileyerek dolaşımdaki HA'nın hücre alımını bozan patolojik bir mekanizma sonucunda ortaya çıkmış olabileceği düşünülmektedir.^{9,12}

Çalışmalarda serum HA düzeyleri fibrozisin ağırlığı ile artmakta ve birçok fonksiyon testi ile pozitif korelasyon göstermektedir.^{13,14} Değişik sebeplere bağlı siroz hastalarında serum HA düzeylerinde artış bulunmuştur.^{13,15-17} Dolaşımdaki HA düzeylerinin; sirotik non-sirotik hastalık ayrımında, karaciğer fonksiyonlarının takibinde, alkolik karaciğer hastalığında hemodinamik değişikliklerinin ve karaciğer fibrozisinin yayılımının değerlendirilmesinde yeri olduğu ortaya konmuştur.^{14-16,18} Özetle serum HA düzeyinin karaciğer fibrozisinin

potansiyel indeksi olmaktan çok karaciğer hasarının derecesini değerlendirmek için kullanılabilceği kabul edilmektedir.⁸ Ayrıca ilerleyici karaciğer hasarında serum HA düzeyinin seri takibi ile hastalığın seyri takip edilebileceği bildirilmiştir.¹⁴

Guechot ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda kronik hepatit ve primer biliyer sirozlu hastalarda serum HA düzeylerindeki değişikliklerinin etiolojiden bağımsız ve karaciğerdeki fibrozisinin derecesine bağlı olduğu gösterilmiştir.¹⁷ Serum HA düzeyinin kronik karaciğer hastalığında fibrogenезisin bir indikatörü olabileceği belirtilmiştir.¹⁷ Diğer bir çalışmada karaciğer fibrozisli hastalarda serum HA konsantrasyonunun fibrozisin şiddeti ile doğru orantılı olarak arttığı ve kronik hepatitli hastalardaki karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde serum HA düzeyinin doğru sonuçlar verdiği ortaya konmuştur.¹⁹ Kronik hepatitte serum HA düzeylerinin karaciğer fibrozisinin ağırlığı ile korele olduğu gösterilmiş ve serum HA'nın karaciğer fibrozisinin yayılımını gösteren invaziv olmayan bir indeks olabileceği sonucuna varılmıştır.²⁰ Bu çalışmalara dayanarak, kronik HCV'de serum HA'nın karaciğer fibrozisini Tip 3 prokollajenin serum amino-terminal propeptidinden daha kesin olarak gösterdiği ve serum HA düzeyinin tedaviye cevabın izleminde kullanılabilceği sonucuna varılmıştır.²⁰

Daha önceki çalışmalarda fibrozis ile HA düzeyleri arasında korelasyon gösterilmesine rağmen inflamasyon veya nekrozun biyolojik işaretleri ile serum HA düzeyleri arasında bağlantı bulunamamıştır.^{13-16,18} Bizim çalışmamızda karaciğer biyopsilerinde ağır fibrozis olan grupta hafif fibrozis olan ve fibrozis olmayan gruplara göre HA düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunurken, hafif fibrozis olan grup ile fibrozis olmayan grup arasında anlamlı boyutta farklılık bulunmamıştır. Ayrıca HBV'ye bağlı kronik hepatitli hastalarda fibrozisle orantılı olarak artmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değilken ($p=0.436$), HCV'ye bağlı kronik hepatitli hastalarda bu fark anlamlı bulunmuştur ($p=0.031$). Öte yandan karaciğer biyopsisinde inflamasyon derecesine göre yapılan gruplandırma, grupların HA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı

fark bulunamamış olup, sonuçlar daha önceki çalışmalarını destekler niteliktedir.

Bazı çalışmalarda, fibrozis derecesi ve sirozu belirlemek için değişik laboratuvar parametreleri ile birlikte serum aminotransferaz düzeyleri çalışılmıştır.²¹⁻²⁵ Tek başına serum aminotransferaz düzeyinin karaciğer fibrozisini göstermede düşük pozitif prediktif değeri olduğu görülmüştür. Ayrıca trombosit sayısı ile fibrozis derecesi arasında korelasyon olduğu görülmüştür.²⁶ Kronik hepatitli hastalarda AST/ALT oranı kullanılarak siroz tanısının konulabileceği bildirilmiştir.²¹⁻²⁵ Pohl ve ark.nın yapmış oldukları çalışmada, alkol kullanmayan hepatitli hastalarda, AST/ALT oranı ve trombosit sayıları ile ağır fibrozis arasında korelasyon olduğu belirtilmiştir. AST/ALT ≥ 1 ve trombosit sayısının $<150\ 000/\text{mm}^3$ olması yüksek pozitif prediktivite (%93.1) ve spesifite (%99.1) ile ağır fibrozisi gösterebileceği ve bu testlerin kombinasyonu ile bu tür hastalarda karaciğer biyopsi gereksiniminin (%7) oranında azaltılabileceği ileri sürülmüştür.²⁷

Bizim çalışmamızda hastaların fibrozis derecesi ile ALT, AST, GGT, ALP, total bilirubin düzeyleri ve trombosit sayısı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Yaş, AST, ALT, HA düzeyi ve trombosit sayıları arasında korelasyonlar incelendiğinde ise daha önceki çalışmaların sonuçlarını destekler nitelikte HA ile trombosit sayısı arasında ters yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Ayrıca HA ile AST düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulunmuş olup, AST/ALT >1 değerinin fibrozis derecesini göstermede anlamlı olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak, dolaşımdaki HA düzeyleri kronik hepatitte ağır karaciğer fibrozisini yansıtmakta olup serum HA düzeyleri histopatolojik fibrozis ile korelasyon göstermektedir. HA ölçümünün, özellikle aminotransferazlar ve trombosit sayısı ile kombine edildiğinde karaciğerdeki siroza geçiş süreci olan ağır fibrozis ve sirozun belirlenmesinde, ayrıca bu anlamda karaciğer fibrozisinin takibinde ve tedaviye cevabın izlenmesinde kullanılabilcek bir serum belirleyici olarak kabul edilebileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Garcia G, Keefe EB. Liver biopsy in chronic hepatitis C: Routine or selective. *Am J Gastroenterol* 2001;96: 3053-5.
2. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentere retrospective study on 68.276 biopsies. *J Hepatol* 1986;2: 165-73.
3. McGill DB, Rakela J, Zinsmeister AR, Ott BJ. A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology* 1990;99:1396-400.
4. Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP, et al. Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet* 1986;1:523-5.
5. Trinchet JC. Clinical use of serum markers of fibrosis in chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22(Suppl 2):89-95.
6. Wong VS, Hughes V, Trull A, Wight DG, Petrik J, Alexander GJ. Serum hyaluronic acid is a useful marker of liver fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 1998;5:187-92.
7. Jeffers LJ, Coelho-Little ME, Cheinquer H, et al. Procollagen-III peptide and chronic viral C hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1437-40.
8. Fraser JR, Laurent TC, Pertoft H, Baxter E. Plasma clearance, tissue distribution, and metabolism of hyaluronic injected intravenously in the rabbit. *Biochem J* 1981;200:415-24.
9. Eriksson S, Fraser JR, Laurent TC, Pertoft H, Smedsrod B. Endothelial cells are a site of uptake and degradation of hyaluronic acid in the liver. *Exp Cell Res* 1983;144: 223-8.
10. Murata K, Ochiai Y, Akashio K. Polydispersity of acidic glycosaminoglycan components in human liver and the changes at different stages in liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1985;89:1248-57.
11. Fraser JR, Engstrom-Laurent A, Nyberg A, Laurent TC. Removal of hyaluronic acid from the circulation in rheumatoid disease and primary biliary cirrhosis. *J Lab Clin Med* 1986;107:79-85.
12. Deaciuc IV, Bagby GJ, Lang CH, Skrepnik N, Spitzer JJ. Gram-negative bacterial lipopolysaccharide impairs hyaluronan clearance *in vivo* and its uptake by the isolated, perfused rat liver. *Hepatology* 1993;18:173-8.
13. Engstrom-Laurent A, Loof L, Nyberg A, Schroder T. Increased serum levels of hyaluronate in liver disease. *Hepatology* 1985;5:638-42.
14. Nyberg A, Engstrom-Laurent A, Loof L. Serum hyaluronate in primer biliary cirrhosis -a biochemical marker for progressive liver damage. *Hepatology* 1988;8:142-6.
15. Frebourg T, Delpech B, Bercoff E, et al. Serum hyaluronate in liver diseases: Study by enzymoimmunological assay. *Hepatology* 1986;6:392-5.
16. Gibson PR, Fraser JR, Brown TJ, et al. Hemodynamic and liver function predictors of serum hyaluronan in alcoholic liver disease. *Hepatology* 1992;15:1054-9.
17. Guechot J, Poupon RE, Giral P, Balkau B, Giboudeau J, Poupon R. Relationship between procollagen III aminoterminal propeptide and hyaluronan serum levels and histological fibrosis in primary biliary cirrhosis and chronic viral hepatitis C. *J Hepatol* 1994;20:388-93.
18. Plebani M, Giacomini A, Floreani A, et al. Biochemical markers of hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Ric Clin Lab* 1990;20:269-74.
19. Guechot J, Laudat A, Loria A, Serfaty L, Poupon R, Gibovdeau J. Diagnostic accuracy of hyaluronan and type III procollagen amino-terminal peptide serum assays as markers of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C evaluated by ROC curve analysis. *Clin Chem* 1996;42: 558-63.
20. Guechot J, Loria A, Serfaty L, Giral P, Giboudeau J, Poupon R. Serum hyaluronan as a marker of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C: Effect of α -interferon therapy. *J Hepatol* 1995;22:22-6.
21. Bonacini M, Hadi G, Govindarajan S, Lindsay KL. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1302-4.
22. Giannini E, Botta F, Fasoli A, et al. Progressive liver functional impairment is associated with an increase in AST/AL T ratio. *Dig Dis Sci* 1999;44:1249-53.
23. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1998;93:44-8.
24. Reedy DW, Loo AT, Levine RA. AST/ALT ratio $> \text{or} = 1$ is not diagnostic of cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 1998;43:2156-9.
25. Williams AL, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;95:734-9.
26. Haber MM, West AB, Haber AD, Reuben A. Relationship of aminotransferases to liver histological status in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1250-7.
27. Pohl A, Behling C, Oliver D, Kilani M, Monson P, Hasanein. Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3142-6.