

**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK HEPATİT C VİRÜSLÜ HASTALARDA
KARACİĞER FİBROZİSİNİ GÖSTERMEDE SERUM ACE SEVİYESİNİN
ÖNEMİ**

Dr. Kemal KARAGÖZOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Tarık AKAR**

ZONGULDAK

2016

**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK HEPATİT C VİRÜSLÜ HASTALARDA
KARACİĞER FİBROZİSİNİ GÖSTERMEDE SERUM ACE SEVİYESİNİN
ÖNEMİ**

Dr. Kemal KARAGÖZOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Tarık AKAR**

ZONGULDAK

2016

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Kronik Hepatit C Virüslü Hastalarda Karaciğer Fibrozisini Göstermede Serum ACE Seviyesinin Önemi

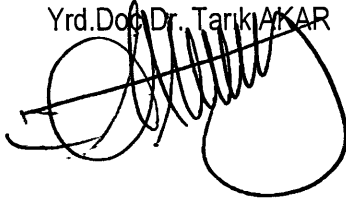
Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Kemal KARAGÖZOĞLU

Tez Savunma Tarihi : 11/11/2016

Tez Danışmanı : Yrd.Doç.Dr. Tarık AKAR

Prof.Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU
Jüri Başkanı

Yrd.Doç.Dr. Tarık AKAR



Yrd.Doç.Dr. Ahmet Tarık EMİNLER



UYGUNDUR



ÖNSÖZ

Tezimin gerçekleştirilmesinde bana yol gösteren, desteğini, sabrını ve bilgisini esirgemeyen, tecrübesini benimle paylaşan Değerli Hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Tarık AKAR'a;

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU'na;

Her türlü katkılarından dolayı Tıp Fakültemizin tüm öğretim üyesi hocalarıma;

Tez çalışmamda verilerin analizlerinin yapılmasında yardımcı olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Füzan KÖKTÜRK'e;

Eğitim sürem boyunca katkıda bulunan tüm çalışma arkadaşlarıma;

Beni bugünlere getiren, her zaman varlıklarını yanımda hissettiğim ve bana devamlı destek veren Saygıdeğer Annem Kübra KARAGÖZOĞLU, Babam Sadettin KARAGÖZOĞLU'na ve eşim Dr. Başak Erol KARAGÖZOĞLU'na teşekkür ederim.

Dr. Kemal KARAGÖZOĞLU

Zonguldak, 2016

ÖZET

Karagözoğlu Kemal, Kronik Hepatit C Virüslü Hastalarda Karaciğer Fibrozisini Göstermede Serum Anjiotensin Converting Enzim (ACE) Seviyesinin Önemi, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2016.

Giriş: Hepatit C hastalığında tanı ve tedaviye cevabın en önemli göstergesi, fibrozisin ve yapısal değişimlerin derecesinin belirlenmesidir. Kronik karaciğer hastalarında fibrozis saptamada altın standart olan karaciğer biyopsisinin bazı eksiklikleri nedeniyle, invaziv olmayan yöntemler ile fibrozis düzeyinin belirlenmesi son yıllarda çok popüler bir araştırma konusu olmuştur. Bu tez çalışmasında, üzerinde çalışılan ve invaziv olmayan göstergelerden olabilecek serum anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) seviyesinin, hepatit C'li olgularda bir karaciğer fibrozis göstergesi olup olmayacağını araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya karaciğer biyopsisi yapılmış, serum ACE düzeyi ölçülmüş, kronik hepatit C tanılı 100 olgu ile 100 sağlıklı birey alındı. Serum ACE seviyesini etkileyebilecek hastalığı olanlar ve ilaç kullananlar dışlandı. Karaciğer biyopsisindeki fibrozis evresi hafif, orta ve ağır olanlara göre ve son dönem karaciğer hastalığı modeli (model for end stage liver disease, MELD) skoru ve histolojik aktivite indeksi (HAI) ile serum ACE arasındaki ilişki araştırıldı. İstatistik inceleme, SPSS 19.00 programı kullanılarak yapıldı. Hesaplanan $p < 0.05$ düzeyleri anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Serum ACE seviyesi açısından karşılaştırıldığında; kontrol grubunun serum ACE seviyesi, hepatit C'li gruba göre anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla ortanca değerler 42.5 (7-119) U/l ve 36.0 (7-91) U/l, $p=0.002$). Karaciğer biyopsilerindeki fibrozis evrelerine göre Ishak skoru $F \leq 2$ olan (hafif fibrozis) 22(%22) olgu, Ishak skoru F3-4 (orta fibrozis) 49(%49) olgu ve Ishak skoru F5-6 olan (ileri fibrozis) 29(%29) olgu saptandı. Bu fibrozis alt grupları ile orta ve ileri evre fibrozisli olgular birleştirildiğinde gruplar arasındaki serum ACE düzeylerindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Ayrıca HAI ve MELD skoru ile serum ACE düzeyi arasında da bir korelasyon saptanmadı (sırasıyla $r = -0.058$, -0.121 ve $p = 0.567$, $p = 0.231$).

Sonuç: Fibrozis göstergesi olarak serum ACE düzeyini önemli bir gösterge olarak bildiren yayınlara karşın, çalışmamızda kronik hepatit C’li olgularda serum ACE seviyesinde invaziv olmayan gösterge olabilecek yükseklik saptanmamıştır. Bu durum gerek serum ACE düzeyinin birçok faktörden etkilenmesi gerekse polimorfizm gibi sekonder faktörlere bakılmadan yorumlanmasına bağlanabilir. Ayrıca kronik hepatit C’lilerde serum ACE düzeyini etkileyen faktörler nedeniyle bu göstergenin efektif olarak kullanılması ancak hastaların yarısından daha azında mümkün olduğundan her hasta için önerilmesi mümkün görünmemektedir.

Anahtar sözcükler: Serum ACE seviyesi, karaciğer fibrozisi, hepatit C



ABSTRACT

Karagözoğlu Kemal, Significance of Serum Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Level at Presenting Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C Virus, Bülent Ecevit University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine Thesis, Zonguldak, 2016.

Background and aims: The most important indicator of diagnosis and treatment response in hepatitis C disease is the determination of the degree of fibrosis and structural changes. Because of some deficiencies of liver biopsy, currently accepted as a gold standard method for detecting liver fibrosis, non invasive assesment of fibrosis has been a very popular research topic in recent years. In this study, we aimed to determine whether the level of serum ACE, that is worked on as one of the noninvasive methods, could be a liver fibrosis marker in hepatitis C patients.

Materials and methods: The study was performed on 100 chronic hepatitis C cases who underwent a liver biopsy and 100 healthy controls. In each groups, the cases who had disease or used any kind of medicine that may affect the level of serum ACE were excluded. The relationship between the fibrosis score, model for end stage liver disease (MELD) score, histologic activity index (HAI) and serum ACE levels was investigated. All statistical analyses were performed using SPSS 19.0 software (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) and p-values <0.05 were regarded as statistically significant.

Results: Serum ACE levels were significantly higher in controls compared with the chronic hepatitis C cases group (42.5 (7-119) vs 36.0 (7-91) U/l, respectively, p=0.002). According to fibrosis stages in liver biopsies, there was 22(22%) cases which has Ishak score of $F \leq 2$ (mild liver fibrosis), 49(49%) cases which has Ishak score of F3-4 (moderate liver fibrosis) and 29(29%) cases which has Ishak score of F5-6 (advanced liver fibrosis). No significant difference was observed between serum ACE levels among the these fibrosis groups and the group of the cases who had moderate and advanced liver fibrosis (p>0.05). No correlation was observed between HAI and MELD score ($r=-0.058$, $r=-0.121$ and $p=0.567$, $p=0.231$ respectively).

Conclusion: Despite the studies reporting serum ACE levels as an important marker of liver fibrosis, in our study, serum ACE level has not been found a significant noninvasive marker for liver fibrosis in cases with chronic hepatitis C. This may be due to the fact that this method is influenced by many factors and may be interpreted without considering of secondary factors such as ACE gene polymorphism. Also, because of affected by many factors, measuring of this marker can be suitable at less than half of the patients so it is not possible for each patient.

Key words: Serum ACE level, liver fibrosis, hepatitis C



İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
ŞEKİL DİZİNİ	xi
TABLO DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Karaciğer Fibrozisi.....	3
2.1.1. Karaciğer fibrozisinin doğal seyri.....	3
2.1.2. Karaciğer fibrozisinin patogenezi	3
2.1.3. Karaciğer fibrozisinde kilit rol oynayan sitokinler ve hücre içi sinyal yolakları.....	6
2.1.4. HCV ve karaciğer fibrozisi	8
2.1.5. Karaciğer fibrozisi geri dönüşümlü müdür?	10
2.2. Karaciğer Biyopsisinin Fibrozisi Göstermedeki Yeri	11
2.3. Karaciğer Fibrozisinin İnvaziv Olmayan Yöntemlerle Gösterilmesi.....	11
2.3.1. Serum göstergeleri	12
2.3.2. Karaciğer fibrozisinin görüntüleme teknikleri ile değerlendirilmesi.....	15
2.3.3. Ardışık algoritmalar	16
2.3.4. İnvaziv olmayan yöntemlerin kullanımında sınırlamalar	17
2.4. Kronik Hepatit Dereceleme (grading) ve Evrelemesi (staging).....	17
2.5. Karaciğer Fibrozisine Terapötik Yaklaşımlar	22
2.6. Renin Angiotensin Sistemi ve ACE.....	23
2.6.1. Renin.....	23
2.6.2. Anjiotensin.....	24
2.6.3. Anjiotensinin Etkileri.....	24
2.6.4. ACE yapısı ve fonksiyonları.....	25
2.6.5. RAS'ın Karaciğer Fibrozisindeki Rolü.....	26

3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Gereç	27
3.2. Yöntem	29
3.3. İstatistiksel Analiz	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	42
7. KAYNAKLAR	43
8. EKLER	58
Ek 1: Etik Kurul Onayı	58



SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	: ‘Angiotensin converting enzim’, anjiotensin dönüştürücü enzim
ALT	: Alanin aminotransferaz
ARB	: Anjiotensin reseptör blokörü
AST	: Aspartat aminotransferaz
DRAS	: Doku renin anjiotensin sistemi
ELF	: Enhanced Liver Fibrosis
ESM	: Ekstrasellüler matriks
GGT	: Gama glutamil transpeptidaz
HAİ	: Histolojik aktivite indeksi
HCC	: Hepatosellüler karsinom
HCV	: Hepatit C virüs
HRAS	: Hormonal renin anjiotensin sistemi
HSH	: Hepatik stellat hücre
KHC	: Kronik hepatit C
KKH	: Kronik karaciğer hastalığı
MELD	: ‘Model for end stage liver disease’, Son dönem karaciğer hastalığı modeli
MMP	: Matriks metallo proteinaz
NASH	: Non alkolik steatohepatit
PDGFR	: ‘Platelet derived growth factor receptor’
RAS	: Renin anjiotensin sistemi
ROS	: Reaktif oksijen türleri
TIMP	: ‘Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase’

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1: Karaciğer fibrozisinin invaziv olmayan yöntemlerle gösterilmesi	12
Şekil 2: Çalışma Akış şeması	28
Şekil 3: Kronik hepatit C’li olgu grubu ve kontrol grubunda serum ACE düzeyi.....	31
Şekil 4: Fibrozis evrelerine göre serum ACE düzeyi (%95 güven aralığında ve median değerler gösterilmiştir.)	32
Şekil 5: Hafif ve ileri fibroziste serum ACE düzeyi (%95 güven aralığında ve median değerler gösterilmiştir.)	33
Şekil 6: Hafif, orta ve ileri fibroziste serum ACE düzeyi (%95 güven aralığında ve median değerler gösterilmiştir.)	33

TABLO DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1: Modifiye Knodall/İshak Sınıflaması.....	19
Tablo 2: Metavir Sınıflaması	19
Tablo 3: Modifiye Knodall/İshak Sınıflaması, Aktivite İndeksi.....	20
Tablo 4: Kronik hepatit C’li olgu grubu ve kontrol grubunun dağılımı	30
Tablo 5: Hafif, orta ve ileri fibrozis gruplarının serum ACE düzeyi bakımından karşılaştırılması.....	31
Tablo 6: Kronik hepatit C’li olgu grubunda HAI, MELD Skoru ve fibrozis ile serum ACE düzeyinin karşılaştırılması	34

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik karaciğer hastalıkları (KKH), karaciğerin kronik bir şekilde enfeksiyon veya ilaç gibi bir etken ile sürekli maruziyeti sonucunda ortaya çıkan subklinik veya klinik durumların tümüne verilen ortak isimdir. Etiyolojide çoğunlukla viral hepatitler, alkolik hepatit, toksik hepatit, otoimmün hepatit gibi hastalıklar yer almaktadır (1). Bu durumun ilerleyici olması nedeni ile komplikasyonlar, klinik kötüleşme ve ölüme biten bir süreç yaşanabilir. Spesifik bir etken saptanması durumunda, bunun ortadan kaldırılması klinik ve laboratuvar iyileşme için çok önemlidir (2). Spesifik bir etken bulunamadığında ise karaciğerden biyopsi alınması faydalı olabilir. Tanısı ve tedavisi için spesifik etken saptanması kadar önemli olan bir diğer durum fibrozisin ölçülmesidir (3). Karaciğer fibrozisi ölçümü için şu an altın standart karaciğer biyopsisidir. Ancak ileri evre karaciğer hastalıkları, hematolojik sorunlar, kronik böbrek yetmezliği, ciddi obezite, karaciğerin multikistik hastalıkları gibi durumlarda karaciğer biyopsisi yapılamamaktadır (4). Aynı zamanda invaziv bir girişim olması nedeni ile kanama, perforasyon, biliyer yaralanma gibi ciddi komplikasyonlar da gelişebilir (5). Biyopsi sırasında alınan karaciğer dokusunun tüm karaciğerin çok az bir kısmını temsil etmesi nedeni ile karaciğerin tümünde fibrozisi göstermediği kabul edilmektedir (6). Bazen de hastalar tarafından, zarar vereceği endişesi ile kabul edilmez. Makul ve/veya makul olmayan nedenlerden de kaynaklansa karaciğer biyopsisi yapılamayan hastalarda karaciğer fibrozisini gösteren alternatif invaziv olmayan yeni yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Son yıllarda, invaziv olmayan yöntemlerle karaciğer fibrozisinin araştırılması alanında ciddi bir ilerleme olmuştur. Bunlar serum göstergeleri ve görüntüleme yöntemleri şeklindedir. Serum göstergeleri direkt ve indirekt şekilde kategorize edilmektedir. Direkt göstergeler, karaciğer fibrozisinin patofizyolojisini yansıtan ekstraselüler matriks elemanları, indirekt göstergeler ise karaciğer hasarını yansıtan laboratuvar parametreleridir (10). Son zamanlarda ön plana çıkan invaziv olmayan yöntemlerden başlıcaları; Avrupa'da özellikle kronik Hepatit C hastalığında rutine girmeye başlayan Transient Elastografi (TE) (7), kronik karaciğer hastalıklarını taramada kullanılabileceği önerilen Enhanced Liver Fibrosis (ELF) skoru ve çalışılmış en geniş kapsamlı indirekt serum gösterge paneli olan fibrotesttir.

Mevcut invaziv olmayan yöntemlerin eksiklikleri nedeniyle karaciğer fibrozis göstergesi olabilecek daha efektif ve etkili yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla üzerinde çalışılan göstergelerden birisi de özellikle kronik karaciğer hastalığına sebep olan otoimmün hepatit ve hepatit B'de çalışılmış ama hepatit C'lilerde çalışılmamış serum ACE'dir.

Serum ACE, renin anjiyotensin sisteminin (RAS) anahtar enzimi olup vazodilatör peptidlerin mekanizmasında, anjiyotensin-I'in anjiyotensin-II'ye dönüşümünde ve bir vasodilatör peptid olan bradikininin, kinin yıkım ürünlerine hidrolizinde görev almaktadır. Anjiyotensin-II güçlü bir vazokonstriktör, bradikinin ise güçlü bir vazodilatördür (11).

Renin anjiyotensin sisteminin temel bileşenleri, kronik hasarlı karaciğerlerde lokal eksprese edilir. Aktif hepatik stellat hücreler (HSH) 'de novo' anjiyotensin-II üretir (13). Anjiyotensin-II hepatik inflamasyonu indükler. HSH'lerde hücre çoğalması, hücre göçü, proinflamatuvar sitokinlerin salgılanması ve kollajen sentezi dahil bir dizi fibrojenik eylemi uyarır. Anjiyotensin-II, diğer etkilerinin yanı sıra tüm dokularda, özellikle karaciğerde fibrogenesis için en güçlü uyarıcılardan biri olduğu bilinen TGF β -1 üretimini sağlayarak doku fibrozisini artırıcı rol oynayabilmektedir (14, 15). Bu bağlamda ACE'nin karaciğer hastalıklarının patogenezi ile ilişkisi şu üç temel mekanizma ile açıklanmaktadır; mikrokölüzyon, hepatik stellat hücrelerde proliferasyon ve inflamasyon (11).

Bu çalışmada kronik hepatit C'li, karaciğer biyopsisi yapılmış olgularda serum ACE düzeyleri ile fibrozis arasındaki ilişkinin araştırılması ile verilerin kontrol grubuyla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer Fibrozisi

Fibrozis; parankimal organlarda bağ dokusunun aşırı birikimini tanımlamak için kullanılan bir terimdir (16). Histolojik olarak karaciğerde fibrozis, hepatik parankimin yıkımı ve yerine kollajenden zengin dokunun yerleşmesi sonucu gelişen bir durumdur (17, 18). Son zamanlarda bu durum kronik karaciğer hasarına cevap olarak verilen bir yara iyileşme modeli olarak düşünülmektedir (19).

2.1.1. Karaciğer fibrozisinin doğal seyri

Karaciğerde fibrozis aylar-yıllar boyu süregelen hasar sonucu, öncelikle hasarın en fazla olduğu bölgeden başlamakta olup genellikle sinsi seyirlidir. Mortalite ve morbidite ile alakalı durumların çoğu siroz geliştikten sonra görülür (20).

Hastaların çoğunda siroz gelişimi fibrozis başlangıcından 15-20 yıl sonra görülür (21). Ancak tekrarlayan ciddi akut alkolik hepatit atakları, subfulminan hepatit ve karaciğer transplantasyonu sonrası Hepatit C virüs (HCV) reenfeksiyonu geçiren hastalardaki fibröz kolestatik gibi klinik durumlarda karaciğer fibrozisi hızlı bir şekilde siroza ilerler (22).

2.1.2. Karaciğer fibrozisinin patogenezi

Akut karaciğer hasarından sonra parankimal hücreler yenilenir ve nekrotik veya apoptotik hücrelerin yerini alır. Bu süreç inflamatuvar yanıt ve ekstraselüler matriksin (ESM) sınırlı birikimi ile ilişkilidir. Eğer karaciğer hasarı devam ederse, sonunda karaciğer yenilenemez ve hepatositlerin yerini fibriler kollajen içeren bol miktarda ESM alır. Bu fibröz materyalin dağılımı karaciğer hasarının kökenine bağlıdır. Kronik viral hepatitte ve kronik kolestatik hastalıklarda, ilk olarak portal kanalların çevresinde oluşan fibrotik doku, alkole bağlı karaciğer hastalıklarında perisantral ve perisinüzoidal alanlarda oluşur (23).

Hasarlı karaciğerde HSH'ler, ESM üreten ana hücrelerdir (24). Normal karaciğerde HSH'ler disse aralığında bulunur ve vitamin A' nın majör depolanma alanlarıdır. Kronik hasarı takiben HSH'ler aktive olur veya miyofibroblast benzeri hücelere diferansiye olarak kontraktıl, proinflamatuvar ve fibrojenik özellikler edinirler (25, 26). Aktifleşen HSH'ler doku tamir bölgelerine göç eder ve burada birikir, büyük miktarda ESM salgılar ve ESM' nin yıkımını düzenlerler. Esas olarak kupfer hücrelerinden sentezlenen PDGF, aktive olmuş HSH'ler için baskın mitojendir (27).

Karaciğer fibrozisi, ESM miktarı ve kompozisyonundaki büyük değişiklikler ile ilişkilidir (28). İleri evrelerde karaciğer, içinde kollajen (I, III ve IV), fibronektin, undulin, elastin, laminin, hyaluronik asit ve proteoglikan bulunan, normalden yaklaşık 6 kat daha fazla ESM içerir. Artan sentez ve azalan yıkımın sonucu olarak ESM birikir. ESM'yi uzaklaştıran matriksmetalloproteinazların (MMP) aktivitelerinin azalmasının esas nedeni kendi spesifik inhibitörlerinin (TIMP' ler) aşırı ekspresyonudur (29).

Suskun HSH'ler yağ hücrelerine karakteristik belirteçleri eksprese ederken (PPAR- γ , SREBP-1c ve leptin) aktifleşmiş HSH'ler myojenik belirteçleri (α düz kas aktin, c-myb ve miyosit arttırıcı faktör-2) eksprese eder. HSH'ler dışındaki karaciğer hücrelerinin de fibrojenik potansiyelleri bulunabilir. Kolestaza bağlı karaciğer fibrozisinde küçük portal damarlardan kaynaklanan miyofibroblastlar kollajen birikimini başlatmak için safra kanalları etrafında çoğalırlar (30, 31). Ancak HSH'lerin ve portal miyofibroblastların spesifik hücre belirteçleri ve apoptoz uyarısına yanıtları farklıdır (32).

Bazı çalışmalar kemik iliği kökenli hücrelerin, hasarlı karaciğerde fibrojenik hücre kaynağı olabileceğini desteklemektedir. Diğer potansiyel fibrojenik hücre kaynakları (dolaşımdaki fibrositler vs...) karaciğerde gösterilememiştir (33, 34).

Karaciğer fibrogenesisinde her hücrenin göreceli önemi, karaciğer hasarının kökenine bağlı olabilir. Perisantral alanlarda ana fibrojenik hücre tipi HSH'ler iken, karaciğer hasarı portal kanallar etrafında olduğunda hâkim hücreler portal fibroblastlar olabilir. Karaciğer fibrogenesi sırasında, farklı karaciğer hücre tipleri arasında karmaşık bir etkileşim gerçekleşir (35). Hepatositler; hepatit virüsleri, alkol metabolitleri ve safra asitleri dahil olmak üzere bir çok hepatotoksik ajanın hedefidir

(36). Hasarlı hepatositler fibrojenik mediatörler salgılar ve inflamatuvar hücreler tarafından beyaz kan hücrelerinin takviyesini uyarır. Hasarlı hepatositlerin apoptozu karaciğer miyofibroblastlarının fibrojenik aktivasyonlarını uyarır (37). İnflamatuvar hücreler, lenfositler veya poliformonükleer hücreler, HSH'lerin kollajen sekresyonunu aktive eder (38). Aktifleşen HSH'ler de inflamatuvar kemokinleri sekrete eder, hücre adezyon moleküllerini eksprese eder ve lenfosit aktivasyonunu düzenler (39).

Fibrozis, farklı T helper alt tiplerinden etkilenir. Th-2 yanıtı, daha aktif fibrogenezle bağlantılıdır (40). Kupfer hücreleri, reaktif oksijen türleri (ROS) ve sitokinler salgılayarak karaciğer inflamasyonunda önemli bir rol oynayan yerli makrofajlardır (41, 42). Kronik kolestatik hastalıklarda (yani primer biliyer siroz ve primer sklerozan kolanjit), hasarlı safra kanalı etrafındaki epitelyal hücreler, safra kanallarının çevresindeki portal miyofibroblastları kollajen birikimini başlatmak için uyarır (30). Son olarak, ESM kompozisyonunda değişiklikler, doğrudan fibrogenezi uyarır. Tip IV kollajen, fibrinojen ve ürokinaz tipi plasminojen aktivatör, yerleşik HSH'leri TGF - β 1 gibi latent sitokinlerle uyarır (43). Fibriler kollajen, diskodin alan reseptör DDR2 ve integrinler üzerinden HSH'leri uyarabilir. Ayrıca değiştirilmiş ESM, büyüme faktörleri ve MMP'ler için bir rezervuar olarak hizmet edebilir (44).

Karaciğer fibrozisinin patogenezi altta yatan nedene bağlıdır. Alkole bağlı karaciğer hastalığında, alkol bağırsak bakteri popülasyonunu değiştirir ve intestinal motiliteyi inhibe eder. Sonuç olarak Gram negatif bakteri florasının aşırı çoğalmasına yol açar. Lipopolisakkarit portal kanda yükselir ve NADPH oksidaz aracılığıyla ROS üretmek için Kupffer hücrelerini CD14/Toll-benzeri reseptör-4 kompleksiyle aktive eder (15). Oksidanlar TNF- α üretiminde artışa neden olan Kupffer hücresini aktive eder. TNF- α nötrofil infiltrasyonunu ve apoptozu uğramaya duyarlaşmış olan hepatositteki mitokondrial oksidan ürünlerin üretimini artırır. Ayrıca majör alkol metabolizması ürünü asetaldehit ve ROS HSH'leri aktive eder ve inflamatuvar ve fibrojenik sinyalleri uyarır (45).

Hepatit C ilişkili karaciğer fibrozisi, HCV enfeksiyonlu kemirgen modeli olmaması sebebiyle çok az anlaşılmıştır (46). HCV HLA-II yönetimli immün yanıtın gözetiminden kaçır ve hepatositleri enfekte eder, oksidatif strese sebep olur ve inflamatuvar hücrelerin toplanmasını uyarır. Bütün faktörler HSH aktivasyonu ve

kollajen birikimine yol açar. Dahası, bir takım HCV proteinleri HSH'lerin inflamatuvar ve fibrojenik olaylarını direk uyarır (47).

Primer biliyer siroz gibi kronik kolestatik hastalıklarda T lenfositler ve sitokinler kalıcı safra kanalı hasarına aracılık eder (48). Biliyer hücreler, komşuluk ettiği portal miyofibroblastlarını ESM salgılaması için aktive eden fibrojenik mediyatörler salgılar. Sonunda, perisinüzoidal HSH'ler aktive olur ve fibrotik bantlar gelişir.

Nonalkolik steatohepatit (NASH) nedeniyle oluşan karaciğer fibrozisi tam olarak anlaşılammıştır. Obezite, tip 2 diabetes mellitus ve dislipidemi en sık görülen NASH sebeplerindendir (49). 2 popüler model ileri sürülmüştür. İlk olarak hiperglisemi ve insülin direnci, serum yağ asitleri seviyelerinin yükselmesine neden olarak hepatik steatoza neden olur. İkinci olarak oksidatif stres ve proinflamatuvar sitokinlerin hepatositleri apoptoza teşvik etmesi ve inflamatuvar hücrelerin toplanmasını uyarak ilerleyici fibrozise öncülük yapmasıdır (11).

2.1.3. Karaciğer fibrozisinde kilit rol oynayan sitokinler ve hücre içi sinyal yolları

Hasara karşı inflamatuvar yanıtı oluşturan sitokinler, hepatik fibrogenezini in vivo ve in vitro olarak düzenler (50). Monosit kemotaktik protein tip-1 ve RANTES fibrogenezi uyarırken, IL-10 ve IFN- γ tam tersi etki gösterir (51). Büyüme faktörleri arasında, TGF- β 1 fibroziste anahtar mediyatör olarak görünmektedir (43). HSH'lerde TGF- β ESM proteinlerinin sentezini uyarır ve bunların yıkımını engeller. Deneysel modellerde TGF- β 1 sentezini ve/veya sinyal yollarını bozmayı amaçlayan stratejiler belirgin olarak fibrozisi azaltır (52). PDGF HSH'ler için en güçlü mitojendir ve fibrotik karaciğerde upregüle olmuştur (53); inhibe olması deneysel olarak karaciğer fibrozisini azaltır (54).

Vazoaktif özelliklere sahip sitokinler de karaciğer fibrogenezisini düzenler. Vazodilatör maddeler (örneğin nitrik oksit, relaksin) antifibrotik etkilerini kullanırken, vazokonstriktörler (örneğin norepinefrin, anjiyotensin-II) tam tersi etki gösterirler (55).

Endotelin-I, fibrogenezisi tip A reseptörü aracılığıyla uyaran, güçlü bir vazokonstriktördür (56). Anjiyotensin-II, insanlarda arterial basınç homeostazının büyük düzenleyicisi olan renin-anjiyotensin sisteminin efektör peptididir. Bu sistemin temel bileşenleri kronik hasarlı karaciğerlerde lokal eksprese edilir ve aktive HSH'ler de novo anjiyotensin-II üretir (57). Önemli olarak, RAS'ın farmakolojik ve/veya genetik ablasyonu deneysel karaciğer fibrozisini belirgin azaltır (58). Anjiyotensin-II, hepatik inflamasyonu indükler ve HSH'lerde hücre çoğalması, hücre göçü, proinflamatuvar sitokinlerin salgılanması ve kollajen sentezi dahil bir dizi fibrojenik eylemi uyarır (15).

Bu işlemlere büyük ölçüde ROS tarafından üretilen NADPH oksidazın nonfagositik formu aracılık eder. Fagositik tipin aksine, fibrojenik hücre tiplerinde mevcut NADPH oksidaz yapısal olarak aktif, bazal koşullar altında göreceli olarak daha düşük seviyelerde ROS üretir ve sitokinlere yanıt olarak daha yüksek seviyede oksidan üreten redox-duyarlı intraselüler yolakları uyarır. NADPH oksidaz aynı zamanda Kupffer hücrelerinin inflamatuvar olaylarında anahtar rol oynar (59). Aktif NADPH oksidazın bozulması, uzun süreli alkol alımı ve/veya safra kesesi lagasyonundan sonra ciddi karaciğer hasarı gelişiminden korur (60).

Adipokinler de yani esas olarak adipoz dokudan köken alan sitokinler karaciğer fibrogenezisinde rol alır. HSH aktivasyonu ve fibrozis gelişimi için leptin gereklidir (61). Bunun aksine, adiponektin belirgin olarak in vitro ve in vivo karaciğer fibrogenezisini inhibe eder. Bu sitokinlerin etkileri, neden obezitenin kronik hepatit C hastalarında fibrozis gelişimini etkilediğini açıklayabilir (62).

HSH'lerin majör fibrojenik etkinliklerini, çeşitli mitojen aktive edici kinazlar düzenler. Deneysel indüklenen karaciğer hasarında uyarılan ekstraselüler düzenleyici kinaz, HSH'lerin proliferasyonuna ve göçüne aracılık eder (63). Bunun aksine kültür HSH'lerden salgılanan inflamatuvar sitokinlerin yanı sıra c-Jun N-terminal kinaz, hepatositlerin apoptozunu düzenler (64). TGF- β 1-aktive Smad-sinyal yolağı, deneysel hepatik fibrozisi harekete geçirir ve tedavi için potansiyel bir hedeftir (65). PPAR yolu, HSH aktivasyonunu ve deneysel karaciğer fibrozisini düzenler. PPAR- γ ligandlar, HSH'lerin içindeki fibrojenik eylemleri engeller ve in vivo karaciğer fibrozisini azaltır (66). NF- κ B karaciğer fibrozisinde inhibitör etkiye sahip olabilir (67).

Son çalışmalar karaciğer fibrozisinde, toll like reseptörler ve β -katepsin tarafından sinyal alan hücre içi yolakların da rol oynadığını düşündürmektedir (68).

2.1.4. HCV ve karaciğer fibrozisi

HCV bir RNA virüsüdür. 6 majör HCV genotipi ve çok sayıda subtip mevcut olup bunlardan 1a, 1b, 2a, 2b ve 3a tipleri tüm dünyada yaygın olarak görülürken tip 4, 5 ve 6 sadece bazı bölgelerde görülmektedir (69, 70). Avrupa’da en yaygın olan genotip 1b, Amerika’da 1a iken ülkemizde ise dünya geneline benzer şekilde genotip 1b yaygın olarak görülmektedir (71).

Dünyada yaklaşık 130–210 milyon kişinin (toplam nüfusun %3) HCV ile kronik olarak enfekte olduğu tahmin edilmektedir (72, 73). Prevalans bölgeler arasında belirgin farklılık göstermekte olup Batı Avrupa’da prevalansı %0,4–3 iken, Mısırda %9 ‘dur (74, 75). Ülkemizde yapılan ve 5000 sağlıklı kişiyi kapsayan bir çalışmada sıklık %0.3 bulunmuştur (76).

HCV esas olarak parenteral yolla bulaşır. Kontamine kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, intravenöz ilaç kullanımı ve şüpheli cinsel temas HCV bulaşı için risk faktörleridir. Vertikal olarak anneden bebeğe geçiş görülebilmekte ve yaklaşık %2-8 oranında perinatal bulaş olabilmektedir (77).

Hepatit C enfeksiyonunu saptamada çeşitli teknikler kullanılmaktadır. Serumda anti-HCV pozitifliği virüsle teması ortaya koyar ancak akut, kronik veya geçirilmiş enfeksiyon ayırımını yapamaz (78).

Daha önceden Anti HCV negatif olan kişilerde son altı ay içerisinde semptomlu veya semptomsuz anti-HCV pozitifliği saptanan hastalarda HCV RNA bakılır ve pozitif olanlarda akut hepatit C tanısı konulur. ALT düzeyine bakılmaksızın en az son 6 aydır anti-HCV ve HCV RNA pozitifliği olan kişilerde kronik hepatit C tanısı konulur. (79).

Akut hepatit C vakaların tamamına yakını asemptomatiktir. Bu nedenle klinikte sık rastlanmaz. Bu hastalarda %10 oranda sarılık, %20-30 yorgunluk, bulantı, kusma gibi nonspesifik semptomlar mevcuttur. HCV alındıktan sonraki 2-3 hafta içerisinde HCV RNA serumda saptanabilir. Anti HCV ise 15. gün ile 3. ay arasında olmaktadır. %20 hastada serum aminotransferaz düzeylerinin ilk ay

içerisinde 1000 IU/L'yi aştığı gözlenir ve devamındaki ilk birkaç ay içerisinde dalgalı bir seyir izler. Sarılık gelişen vakalarda pik bilirubin düzeyi genellikle 12 mg/dl'yi aşmaz ve bir ay içerisinde normal düzeylere geriler. Ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu ve karaciğer yetmezliği nadirdir (80).

Akut hepatit C enfeksiyonu sonrası viremi % 45-90 arasında kalıcı olabilir. Kronikleşme yaş ve cinsiyetten etkilenmekte olup genç hastalarda ve bayanlarda kronikleşme riski en düşüktür.

Kronik hepatit C enfeksiyonunda serum ALT düzeyi genellikle yüksektir ancak dalgalanma gösterdiğinden herhangi bir zamanda çalışılan serumda normal saptanabilir. %20 hastada ise uzunca bir dönem ALT düzeyi normal kalabilmektedir (81).

Hepatit C ekstrahepatik bulgular ile prezente olabilir. HEPATİT C'lilerin %19-50'sinin kriyoglobülinemi saptanabilmektedir. Ancak bu hastaların sadece %5-10'unda kriyoglobulineminin klinik bulguları gelişmektedir. Hepatit C'de görülen başlıca böbrek hastalıkları kriyoglobulinemik nefropati, membranoproliferatif glomerulonefrit ve membranöz glomerulonefrittir.

B-hücreli non-Hodgkin lenfoma ve monoklonal gamapati gelişimi de hepatit C 'ye sekonder görülebilmektedir. Ayrıca porfiria kutanea tarda, liken planus ve sicca sendromu HCV enfeksiyonunun diğer ekstrahepatik bulgularındandır. Ek olarak insülin direnci ve diabetes mellitus HCV enfeksiyonu ile ilişkilidir.

Çoğu hepatit C hastasında otoantikor pozitifliği saptanmıştır (%9 antinükleer antikor pozitifliği, %20 anti düz kas antikor pozitifliği, %6 anti karaciğer böbrek mikrozomal antikor pozitifliği). Bu yüzden otoimmün hastalık açısından sadece otoantikor pozitifliği ile değerlendirme yapmak doğru değildir (82).

Kronik hepatit C enfeksiyonu çoğunlukla sessiz bir biçimde ilerleme gösterir. HCV ile enfekte hastalarda 20 yıl sonunda % 2-24 oranında siroz gelişmektedir (83). Alkol alımı, diabet, cinsiyet, yaş gibi faktörler HCV enfeksiyonunda histolojik progresyonu etkilemektedir (84).

Kronik hepatit C'de klinik hastalık geç evre siroz ve hatta hepatoselüler karsinom (HCC) gelişinceye kadar sessiz kalabilir. Kronik hepatit C'lilerin %70-80'inde siroz gelişmemekte, %20-30'inde ise hastalık siroza ilerlemektedir. Her geçen yıl hastaların %5'i dekompanse olmakta, %1-2'sinde de HCC gelişmektedir.

Siroz gelişme riski, virüse 40 yaşından sonra maruz kalanlarda, alkoliklerde ve erkeklerde daha yüksektir. Akut hepatit C'den sonra kronik hepatitin gelişme süresi ortalama 10 yıl, siroz gelişme süresi 20 yıl, HCC gelişme süresi ise 30 yıldır. Dolayısıyla hepatit C yavaş ilerleyen ancak hastaların ortalama %10'unda ciddi komplikasyonlara ve ölüme yol açabilen bir hastalıktır (76).

2.1.5. Karaciğer fibrozisi geri dönüşümlü müdür?

Sirozun geri dönüşümü olmayan bir hastalık olduğu geleneksel görüşünün aksine, son kanıtlar ileri derece fibrozisin bile geri dönüşümlü olduğunu göstermektedir (85). İnsanlarda altta yatan hastalık başarılı olarak tedavi edildikten sonra, karaciğer fibrozisinde spontan iyileşme görülebilir. Bu gözlem, demir ve bakır yüklenmesi olan hastalarda, alkol ilişkili karaciğer hasarında, kronik hepatit C, B ve D, hemokromatozis, sekonder biliyer siroz, NASH ve otoimmün hepatitlerde yapılmıştır (85, 86, 87).

Önemli düzeyde gerilemenin sağlanabilmesi için yıllar gerekebilir; altta yatan karaciğer hastalığına ve şiddetine göre bu zaman değişebilir. Kronik HCV enfeksiyonlarında IFN- α ve ribavirin tedavisi sonrası viral temizlenmenin fibrozis iyileşmesine etkisi, üstünde en yoğun çalışılan durumdur. Önemli olarak, hastaların yaklaşık yarısında siroz kayda değer ölçüde geri dönüşüm gösterir. Ancak bu durumun uzun dönem klinik getirisi olup olmadığı ve portal hipertansiyonu azaltıp azaltmadığı bilinmemektedir (11).

Artan kollajenolitik aktivite fibroziste çözülmenin majör mekanizmasıdır (85). Fibriller kollajenler (I ve III), MMP (insanlarda MMP-1, 8 ve 13 ve kemirgenlerde MMP-13) tarafından yıkılır. Fibroziste çözülme esnasında TIMP-1'in ekspresyonundaki hızlı düşüş MMP aktivitesini artırır. Parsiyel fibriller kollajen yıkımı gerçekleşir ve HSH'ler ile ESM arasındaki değişen etkileşim apoptoza yardımcıdır (88). Fibrozis çözülmesinde öncelikle apoptoz ile aktive HSH'lerin temizlenmesi gerçekleşir. Aktive HSH'lerde ölüm reseptörlerinin uyarımı ve TIMP-1 de dahil olarak yaşamsal faktörlerinin azalması, HSH apoptozunu hızlandırabilir (11).

2.2. Karaciğer Biyopsisinin Fibrozisi Göstermedeki Yeri

KKH'de tanı ve tedaviye cevap için en önemli gösterge fibrozisin ve yapısal değişimlerin derecesinin belirlenmesidir. Karaciğer fibrozisinin derecesini bilmek; karaciğer hastalığının düzeyini belirlemek, tedavi alması gereken hastaların tespiti ve HCC riskinin değerlendirilmesi açısından önemlidir (3).

Karaciğer biyopsisi, karaciğer fibrozisinin derecesini belirlemek için şu an en iyi yöntem olarak kabul edilmektedir. Ancak karaciğer biyopsi materyali, karaciğerin sadece 1/50.000 oranında bir parçası olup en iyi biyopsi işlemlerinde dahi örnekleme hatası oluşabilmektedir. Histopatolojik inceleme için yeterli dokunun özellikleri şu şekilde olmalıdır:

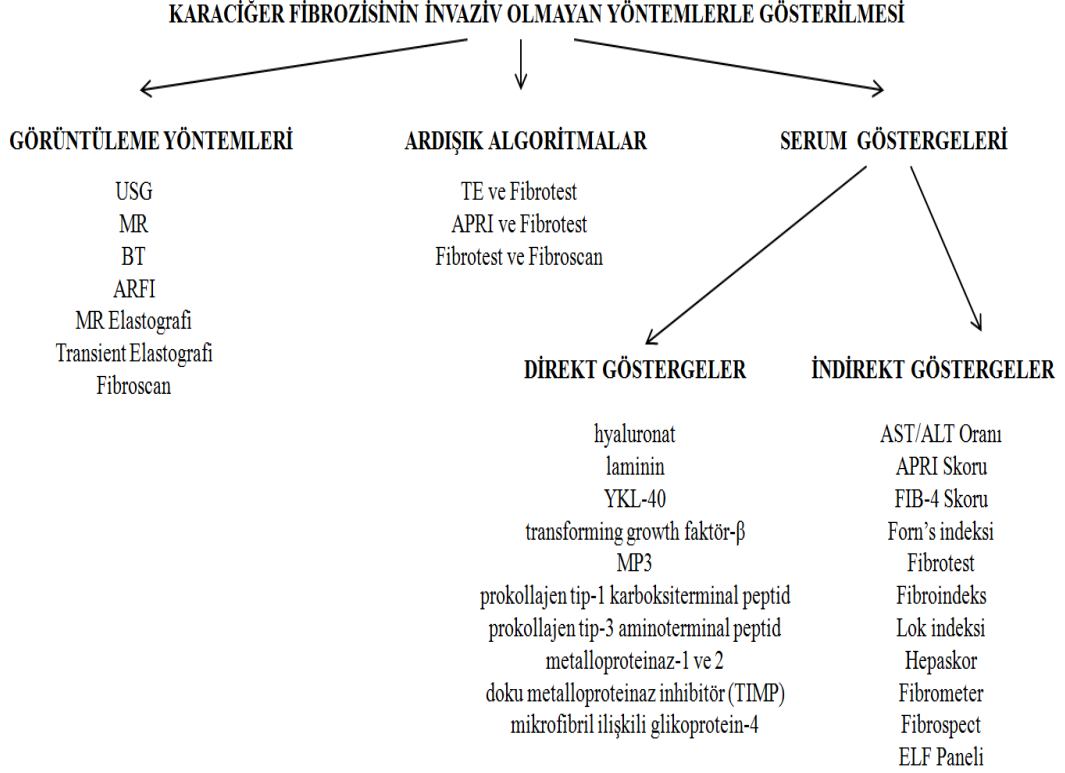
Doku 15-25 mm uzunluğunda, 1.2-2.0 mm eninde olmalı, minimum 10 portal alan içermeli, subkapsüler bağ doku değerlendirme dışı bırakılmalıdır. Özellikle 2 cm'den küçük ve 10 portal alandan az iğne biyopsilerinde derece ve evrenin mevcut durumu tam yansıtamadığı bildirilmiştir (89). Ancak yeterli biyopsi örneği almak her zaman mümkün olmamakta, yeterli materyali elde etmek için birkaç kez biyopsi iğnesi ile girişim gerekebilmekte ve bu durum komplikasyon oranını artırmaktadır (90).

Bir diğer husus da şudur ki; alınan biyopsi örneklerinin patoloğ tarafından değerlendirilmesi sırasında ciddi sorunlar ile karşılaşmaktadır. Gözlemciler arası ve aynı gözlemcide dahi, değişkenliklerden dolayı, histolojik incelemenin doğruluğu tehlikeye girmektedir (91). Yanlış evreleme ve hatalı örnekleme, biyopsi işlemi yapılan hastalarda %25'e kadar görülebilmektedir (92). %0.5 oranında intraperitoneal kanama ve hemobilia, %20 ağrı, %0.009-0.012 mortalite riski vardır. Ayrıca karaciğer biyopsisinin evre-1 fibrozis ve evre-2 fibrozis ayırımında katkısı sınırlı olabilir (5). Tüm bu kısıtlamalar nedeni ile karaciğer biyopsisi için fibrozis evresini göstermede artık altın standart yerine mevcutlar arasındaki en iyi ifadesi de kullanılmaktadır (10).

2.3. Karaciğer Fibrozisinin İnvaziv Olmayan Yöntemlerle Gösterilmesi

Karaciğer fibrozisinin invaziv olmayan yöntemlerle gösterilmesinde serum göstergeleri ve görüntüleme tabanlı yöntemler kabaca sınıflandırılabilir (Şekil 1).

Şekil 1: Karaciğer fibrozisinin invaziv olmayan yöntemlerle gösterilmesi



2.3.1. Serum göstergeleri

Serum göstergeleri direkt ve indirekt olmak üzere iki gruba ayrılır. Direkt göstergeler karaciğer fibrozisinin patofizyolojisini yansıtan ekstraselüler matriks elemanları, indirekt göstergeler ise rutin laboratuvar parametreleri olup karaciğer hasarını yansıtan parametrelerdir. Bu göstergeler tek başına kullanılabilirle beraber daha çok kombine şekilde kullanılmaktadır (10).

Direkt göstergeler içinde hyaluronat, karaciğer hastalığında ileri derece fibrozisi göstermede geçerliliği olan en iyi göstergedir (93). Yüksek negatif prediktif değeri (%98-100) olması nedeniyle, klinik pratikte ileri derece fibrozisi dışlamak için kullanılabilir (94).

AST/ALT >1 olması, kronik hepatit C hastalarında sirozu öngörmeye yüksek spesifiteye sahiptir. Bu oranın pozitif prediktif değeri %73.7-100 ve negatif prediktif değeri %46.7-53.2 şeklindedir (95). Ancak bu oranın kullanımı onaylanmış değildir (96).

Primer biler siroz ve primer sklerozan kolanjite bağlı sirozu olan hastalarda ise AST/ALT oranı yüksek olup bu oran k tu kinik sonuçlarla ilişkili gösterilmiştir (97, 98). Ayrıca alkolik sirozlu hastalarda AST/ALT oranında her 0.1'lik artış ölüm oranında %5 artışa sebep olmaktadır (98).

Karaciğer fibrozisini değerlendiren göstergelerin doğruluğunun düşük olması sebebiyle, panelleri birleŐtiren algoritmalar veya indeksler geliştirilmiş ve büyük  lde onaylanmıŐtır. Bazı paneller patentle korunuyor olsa da diğerleri serbest Şekilde ulaşılabilir durumdadır. APRI ve Fibrotest en çok çalışılan serum göstergeleridir (99).

APRI testi, $(AST/AST'nin \u00fcst \ sınırı)/platelet \ Şeklinde$ hesaplanır.

2007'de yayınlanan bir meta-analizde gösterildiği üzere belirgin fibrozisi (Metavir $\geq F2$)  ng rmede, 0.5 eşik değerleriyle, APRI'nin sensitivitesi %81, spesifitesi ise yalnızca %50'dir. 1 eşik değerleriyle, sirozdaki sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %76 ve %71'dir (100). Yukarıdaki veriler kronik hepatit C ilişkili fibrozis tanısı için kullanılan APRI'de ortalama bir doğruluk derecesi gösteriyor olmakla birlikte bu değerler rutin bir tanısal test için yeteri kadar iyi değerdir (10).

Forn's indeksi; rutin deđerŐkenlere dayanmaktadır. Bunlar yaş, platelet sayısı, kolesterol ve γ -glutamil transferazdır (γ -GT). Forn's indeksi üzerine yapılan bir çalışmada, HCV hastalarında F2 veya daha yüksek fibrozisi dıŐlamada negatif prediktif değer %96 ile iyi bir tanısal performans göstermiştir (101).

FIB-4 skoru; platelet sayımı, ALT AST ve yaş birleŐiminden oluşmaktadır. HCV enfekte hastaları içeren geniş bir çalışmada, FIB-4 skoru ağır fibrozis (AUROC 0.85) ve siroz (AUROC 0.91) için iyi bir ayırım sağlamıştır (102). Daha yakın zamanda, FIB-4 skoru kronik HBV hastalarında deđerlendirilmiŐ ve $\geq F2$ fibrozis tanısında %71 sensitivite ve %73 spesifite göstermiştir (103).

Lok indeksi; APRI ile platelet sayısı, INR ve AST/ALT oranının birleŐtirildiđi bir indekstir. Burada iki eşik değer kullanılır. Bunlar sirozu dışlamak için 0.2 ve sirozu doğrulamak için 0.5'dir. Bu değerler arasındaki sayılar belirsiz kabul edilir. Lok indeksinin, 1141 HCV'li hasta ile yapılan bir kohort çalışma sonucunda karaciğer biyopsisini %50 vakada gereksiz kılabilildiği belirtilmiştir (104). Bu indeks sirozu taramada kullanılabilir ancak INR  lm  ndeki laboratuvar farklılıkları testin geçerliliğini azaltabilir (105).

Fibrotest-Fibrosure, çalışılmış en geniş kapsamlı indirekt serum marker panelidir. Kronik HCV de en çok olmak üzere HBV de, HCV-HIV koenfeksiyonunda ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında çalışılmıştır. Beş parametre kullanılarak hesaplanmakta olup bunlar total bilirubin, haptoglobin, gama-glutamil transpeptidaz, α 2-makroglobulin ve apolipoprotein-A'dır. 9 çalışmayı içeren (1679 hasta) bir çalışmada, sirozu ayırt etmede etkili bulunmuş ancak belirgin fibrozisi (\geq F2) ayırt etmede daha az geçerli bulunmuştur (106).

Fibroindex, kronik HCV hastaları için geliştirilmiş ve platelet sayımı, AST ve IgG seviyeleri kullanılmaktadır. Belirgin fibrozis için yüksek pozitif prediktif değerler ve iyi tanısal doğruluk göstermiştir. Fibroindex'teki değişiklikler, antiviral terapi öncesi ve sonrası fibrozis evresiyle uyumlu değişimler göstermiştir (107).

Hepascore, 6 özgün göstergenin 0.00 ve 1.00 arasında değişen skorudur (108). Kronik HCV hastalarında yapılan bir çalışmada değerlendirildiğinde iyi bir ayırım göstermiştir (109).

Fibrometers, 6 kan testinin beraber değerlendirilmesini içermektedir. 3 ana karaciğer hastalığında (kronik viral hepatit, alkolik karaciğer hastalığı ve nonalkolik karaciğer hastalığı) yapılmaktadır. Fibrotik bölgenin morfolojik özelliklerini ilişkilendirmeyi amaçlar ve sonuçlar uzman bir sistem tarafından değerlendirilir (110, 111). Kronik HCV'li hastalarda \geq F2 fibrozis için 0.5-0.89 ve siroz için 0.91 AUROC değerleri rapor edilmiştir (111). Fibrospect hyaluronat, TIMP-1 ve α -2-makroglobulin içermekte ve HCV'li hastalarda geçerlidir. Yapılan çalışmalar %71.8-93 sensitivite, %66-73.9 spesifisite ve tüm test doğruluğunun da %73.1 den % 80.2 değerlerine kadar olduğunu göstermektedir (112). Yine de bu da tanısal doğrulukta yetersiz kalmaktadır (10).

Genişletilmiş karaciğer fibrozis (ELF) paneli yaş, hyaluronat, tip 3 kolajen ve TIMP-1 içeren noninvaziv parametrelerden oluşmaktadır. 1000 hastadan fazla hasta içeren bir kohort çalışmada, \geq F2 fibrozisi %90 sensitivite ve fibrozis yokluğunu %92 negatif prediktif değer ile saptamıştır. Bu panelin kronik karaciğer hastalıklarını taramada kullanılabileceği önerilmektedir (113).

2.3.2. Karaciğer fibrozisinin görüntüleme teknikleri ile değerlendirilmesi

Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve MR görüntüleme gibi klasik görüntüleme teknikleri klinikte ileri karaciğer hastalığının (çoğunlukla siroz) belirlenmesinde kullanılır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada klinik olarak şüphelenilen sirozun teşhisini koymada ultrason ile değerlendirme oldukça etkili bulunmuştur (114). Ancak bu alanda daha ileri çalışmalar a ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, karaciğer fibrozisinin daha düşük derecelerine, doğru şekilde teşhis koyulmasının zorunluluğu yeni görüntüleme modellerinin gelişmesinde rol almıştır (115).

Transient elastografi (TE), muhtemelen hem kronik HCV'li hastalar için, hem de diğer karaciğer hastalıkları için Avrupa'da en çok kullanılan noninvazif methodur. Kısaca, orta amplitud ve düşük frekanslı titreşimler yayan bir transformatör ile karaciğer dokusu içinde çoğalan elastik s dalgaları indüklenir. Pulse eko ultrasonik eldeler, s dalgasını takip etmek ve onun hızını ölçmek için uygulanmaktadır ki bu direkt olarak doku sertliğine bağlıdır (doku sertleştikçe, dalga daha hızlıdır). Sonuçlar kilopascal (Kpa) şeklinde ifade edilmektedir ve 10 geçerli ölçümün ortanca (median) değeri 2.5 ten 75 Kpa arasında bir değere karşılık gelmekte (116) ve 5.5 Kpa normaliteyi tanımlamaktadır (117).

Transient elastografi tarafından değerlendirilen karaciğer dokusu hacmi yaklaşık 4*1 cm lik bir silindir kadardır bu da karaciğer biopsisinde görülen değerlerin en az 100 kat büyüğüdür. Ayrıca TE uygulaması ağrısız ve hızlıdır (<5dk). Bu yüzden de hastalar tarafından kabul edilen bir yöntemdir. TE'nin tanısal doğruluğu %90'a yaklaşan sensitivite ve spesifite ile siroz için tanısal olarak yeterli doğruluktadır. Bununla beraber belirgin fibrozisin tanısında TE'nin sensitivite ve spesifite oranları %70-80'e kadar düşmektedir (118). Yakın zamanda TE üzerine yapılan 40 çalışmanın incelenmesinde TE'nin %90 doğrulukla siroz tanısında kullanılabilceğini ama daha düşük fibrozis evrelerinde sadece %78-85 doğruluk gösterdiği görülmüştür. Ara fibrozis evrelerindeki azalmış tanısal doğruluğa rağmen, sirozu öngörmede TE serum göstergelerinden daha çok doğruluk göstermekte ve sirozun erken tanısı için ise en iyi yöntem olarak görülmektedir (119). Tanısal eşik değerler, sirozda 9 ile 26.5 Kpa arasında, belirgin fibroziste 4 ile 10.1 Kpa arasında değişmektedir (113).

Klinik pratikte geniş bir kabul ve katılım görse de bu metot sınırlamalardan kurtulmuş değildir. Akut karaciğer hasarında, konjestif kalp yetmezliğinde ve yemek sonrası ölçümlerde karaciğer sertliği artmıştır. Ayrıca inflamasyon derecesi de TE değerlerini etkiler (120). Sonuçların güvenilir olması için şu parametrelere uyulmalıdır:

- 1) Geçerli vuruların sayısı ≥ 10 olmalı;
- 2) Ölçümlerin çeyrekler arası genişliği ortanca değer %30'unu aşmamalı;
- 3) Başarılı ölçümler total eldelerin en az %60'ını içermeli (116).

Transient elastografi uygulaması, obez hastalarda veya dar interkostal aralıkları olan hastalarda çok zorken, asitli hastalarda tamamen olanaksızdır. Yapılan 5 yıllık bir çalışmada, artmış bel çevresi ve sınırlı tecrübe, TE başarısızlığında en etkili faktörler olarak bulunmuştur (121).

Manyetik rezonans görüntülemenin elastografi uygulamasında ise, karaciğerde s dalgalarının yayılmasını değerlendirmek için modifiye bir faz-kontrast metot kullanılır. Obez veya asitli hastalarda uygulanabilirliğinin yanı sıra, tüm parankimi de analiz etme potansiyeli ile avantajlı bir yöntemdir. Kronik HCV'li 96 hastanın olduğu bir çalışmada, $\geq F2$ fibroziste MR elastografinin ayırıcı performansı belirgin şekilde TE'den iyi çıkmıştır. Bu yöntemin sınırlamaları, yüksek fiyatlı olması ve klinik pratikte uygulanması için çok fazla zaman gerektirmesidir (122).

Acoustic radiation force impulses (ARFI) ise gerçek zamanlı B-mod geleneksel hepatik US kullanılarak kısa süreli ($\sim 262 \mu s$) akustik vurularla karaciğer dokusunun mekanik uyarılması ile ilgili bölgede karaciğer sertliği değerlendirilmesi yapılır. Sonuçlar (m/s) şeklinde ifade edilir. 10 mm x 6 mm genişliğinde bir alan değerlendirilir. Herhangi bir US cihazına kolaylıkla uygulanabilir (10).

2.3.3. Ardışık algoritmalar

Son zamanlarda, tanısal doğruluğu artırmak için iki veya daha fazla metotun ardı ardına kullanılması üzerine yoğunlaşmıştır. Castera ve ark. TE ve Fibrotest birlikte kullanımının fibrozis ve siroz için mükemmel tanısal doğrulukla sonuçlandığını göstermiştir (123). Sebastiani ve ark. APRI ve Fibrotest-Fibrosure birleşimine dayanan bir algoritma önermiş (SAFE) ve 2000 hastalık çalışma yapmış, bu çalışma

ile biyopsiden kaçınma oranı %50-80 ile etkisini göstermişlerdir (124). Kompleks bilgisayarlı algoritmalar gerektirse de, Fibrotest ve Fibroscanı kapsayan kombine indekslerin geliştirilmesi yüksek doğruluk sağlamıştır (125).

2.3.4. İnvaziv olmayan yöntemlerin kullanımında sınırlamalar

İnvaziv olmayan yöntemler tekrarlanması kolay ve yüksek uygulanabilirlikte olsa da belirgin dezavantajları da mevcuttur. Gerek görüntüleme yöntemlerinin gerekse serum göstergelerinin ana dezavantajları, sirozla karşılaştırıldığında fibrozisin ara evrelerini tanımlamadaki düşük doğruluklarıdır (8, 9). Görüntü kalitesinin birtakım durumlarda düşük olması, her görüntüleme cihazının ulaşılabilirliğin kolay olmaması, bazı görüntülemelerin uzun zaman alması ve maliyetli olması görüntüleme yöntemlerinin diğer dezavantajlarıdır. Serum göstergelerinin diğer bir eksiği ise karaciğer spesifitesindeki yetersizlikleridir. Örneğin hyaluronat gibi direkt göstergelerin seviyeleri böbrek ve/veya karaciğer yetmezliklerinde, ekstrahepatik fibroziste veya yemek sonrası durumda da etkilenebilir. Benzer şekilde, Fibrotest sonuçlarının yorumlanması dikkatli şekilde yapılmalıdır. Hemoliz (haptoglobinin azalması), gilbert sendromu (bilirubin artışı) veya inflamatuvar durumlar (α 2-makroglobulin yükselmesi) hatalı sonuçlara yol açabilir. Dahası laboratuvarlar arası transaminaz seviyeleri, INR veya platelet sayımı gibi bazı parametrelerin standardizasyonu sınırlama oluşturmaktadır.

Patentli ve daha kompleks serum panelleri biraz daha iyi doğruluk göstermektedir ve aynı zamanda daha kabul edilebilir bir laboratuvarlar arası tutarlılık göstermektedir (10). Diğer taraftan basit serum göstergeleri maliyeti düşük, hesaplaması kolaydır ve neredeyse her yerde uygulanabilmektedir.

2.4. Kronik Hepatit Dereceleme (grading) ve Evrelemesi (staging)

Tüm kronik hepatitlerde, karaciğer hasarının şiddetinin kısmen ölçülebilir yöntemler ile bildirilmesi; hastalığın takibi, tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi, hasta gruplarının karşılaştırılması için gereklidir. Günümüzde çok sayıda kullanılan skorlama sistemleri, aslında bu gereksinimleri karşılamak üzere yapılan, geniş hasta

popülasyonlu çalışmalarda istatistiksel veriler elde edebilmek için doğmuş ve kullanılmıştır. Aslında kullanılan sistem ne olursa olsun histopatolojik incelemede değerlendirilen temel lezyonlar, kronik hepatitin karaciğerde oluşturduğu lezyonlardır. Günümüzde evreleme sistemleri kronik hepatit B ve kronik hepatit C’de sıklıkla iki amaca hizmet edecek şekilde kullanılmaktadırlar; tedavi gruplarındaki histolojik özelliklerin belirlenmesi ve tedavi sonrası histolojik değişimleri değerlendirmek (126).

İlk kez 1981 yılında Knodell ve arkadaşları asemptomatik kronik hepatitlerde, histolojik aktiviteyi belirlemek için bir skorlama sistemi oluşturmuşlardır. Bu skorlama sistemi günümüze kadar kullanılmaya devam etmiştir. Orijinal Knodell sınıflamasında yıllar içinde çeşitli değişiklikler yapılmıştır. Scheuer, METAVİR ve Ishak sınıflamaları yaygın kullanılan diğer sınıflamalardır (Tablo 1 ve Tablo 2). 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 sayısal değerler vermektir (2).

Karaciğerde meydana gelen hasarı tanımlamak üzere kullanılan dereceleme ile virüsün neden olduğu nekroinflamatuvar aktivite tanımlanmaktadır. Evreleme ile ise fibrozisin miktarı tanımlanmaktadır. Kronik hepatit olgularında orta derecede nekroinflamatuvar aktivite ve histopatolojik incelemede hafif veya orta derecede fibrozis tanısı alanların tedaviye daha iyi yanıt verdiği belirtilmektedir (126).

Histolojik aktivite (grade), bir karaciğer biyopsisinde portal ve lobüler iltihabın varlığını ve şiddetini, lobüler hasarın yoğunluğunu, sınırlayıcı membran hasarının varlığını ve şiddetini göstermektedir (Tablo 3). Skorlama sistemlerinde her bir parametre için verilen skor toplanarak, o sınıflama için total histolojik aktivite indeksi elde edilir. Yalnız METAVİR sınıflamasında histolojik aktivite indeksi toplama ile belirlenmez. Total histolojik aktivite indeksi karaciğerdeki nekroinflamatuvar hasarın göstergesidir. Bir başka deyişle kronik hepatitin şiddetinin göstergesidir. Bu toplam değerlere göre kronik hepatitler minimal, hafif, orta ve şiddetli kronik hepatit şeklinde değerlendirilir (2).

Histopatolojik inceleme için özellikle Modifiye Knodall/İshak skoru ile günümüzde geline diğer önemli bir nokta ise derece ve evrenin ayrı ayrı belirtilmesidir. Çünkü kronik hepatit dinamik bir süreçtir. Aktivite indeksi

iyileşirken, kronisite indeksi kötüye gidebilir. Bu nedenle kesin olarak aktivite ve kronisitenin ayrı değerlendirilmesi gerekir (127).

Evreleme ile ise fibrozisin miktarının değil, yapısal değişimin kategorik olarak tanımlaması yapılmaktadır. 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 çatisını 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. Diğer sınıflamalardan farklı Ishak ve arkadaşlarının oluşturduğu sınıflamada evreleme maksimum 6 üzerinden yapılmaktadır. Buna göre siroz 6, presirotik karaciğer 5, yaygın köprüleşme 4, seyrek köprüleşme 3 numara ile değerlendirilmektedir (2, 128).

Tablo 1: Modifiye Knodall/İshak Sınıflaması (2)

	Skor
Fibrozis izlenmedi	0
Bazı portal alanlarda fibröz genişleme, kısa fibröz septa ile birlikte veya değil	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme, kısa fibröz septa ile birlikte veya değil	2
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve eşlik eden nadir porto-portal (P-P) köprüleşme	3
Portal alanlarda fibröz genişleme ve eşlik eden belirgin porto-portal (P-P) ve aynı zamanda porto-sentral (P-C) köprüleşmeler	4
Belirgin (P-P) ve (P-C) köprüleşmeler ve nadir nodül formasyonu	5
Siroz, açıkça veya büyük olasılıkla	6

Tablo 2: Metavir Sınıflaması (128)

FİBROZİS	EVRE
Fibrozis yok.	0
Portal bölgelerde genişleme, septa oluşumu yok.	1
Portal bölgelerde genişleme, seyrek septa oluşumu	2
Belirgin septa oluşumu, siroz yok.	3
Siroz	4

Tablo 3: Modifiye Knodall/İshak Sınıflaması, Aktivite İndeksi (2)

A. Periportal or periseptal interface hepatitis (piecemeal necrosis)	Skor
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/orta derecede (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta derecede (portal traktın veya septanın %50'den az ve devamlı)	3
Severe (portal traktın veya septanın %50'sinin üzerinde ve devamlı)	4

B. Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Bazı alanlarda zone 3 nekroz	2
Çoğu alanda zone 3 nekroz	3
Zone 3 nekroz ve nadir porto-sentral (P-C) köprüleşme	4
Çok sayıda zone 3 nekroz ve porto-sentral (P-C) köprüleşme	5
Panasiner veya multiasiner nekroz	6

C. Fokal (spotty) litik nekroz, apopitozis ve fokal inflamasyon	
Yok	0
Bir odak veya her 10x objektif büyütmesinde birden az	1
Her 10x objektif büyütmesinde 2-4 odak	2
Her 10x objektif büyütmesinde 5-10 odak	3
Her 10x objektif büyütmesinde 10'dan çok odak	4

D. Portal inflamasyon	
Yok	0
Hafif, portal alanların tümü veya bazıları	1
Orta derecede, portal alanların tümü veya bazıları	2
Orta derecede veya şiddetli, portal alanların tümü	3
Şiddetli tüm portal alanlar	4

Kullanılan skora sisteminin doğruluğunu arttırmak için klinisyen ve patoloğun biyopsi spesmeninin histopatolojik inceleme için yeterli büyüklükte ve kalitede olması ile ilgili uzlaşması, çalışmanın başlangıcında kullanılacak histopatolojik kriterler konusunda ortak fikirde olması, tercihen iki patoloğun spesmenleri incelemesi önerilmektedir (129).

Histopatolojik evrelendirmede sayısal değerler kullanılmakla beraber bu sistemler yarı kantitatifdir. Karaciğer biyopsi numunesindeki fibrozis doku miktarına birebir bağlı olmadan, deskriptif bir takım özelliklerin bileşimi ile yapılmaktadırlar. Skora sistemleri için yarı kantitatif denilebilir. Skora sistemlerinde kullanılan sayılar aslında deskriptif kategorik evreleri temsil etmekte ve matematiksel mantıktaki devamlılık gösteren nümerik ölçümlere karşılık gelmemektedirler. Örneğin Ishak evre 4, aritmetik olarak Ishak evre 2'nin tam 2 katı kollajen

içermemektedir. Ishak skorlamasının yüksek evreleri, özellikle yapısal değişim ve nodüleriteye fibrozisin miktarından daha çok bağımlıdır (130).

Kronik hepatit B ve kronik hepatit C 'de tedavi yöntemlerinin gelişmesiyle, hastalık sürecinin stabilizasyonunu ve hatta regresyonunu, kesinliğe sahip şekilde değerlendirebilecek yöntemlere ihtiyaç vardır. Bunun dışında, her histopatolojik evre kategorisinin geniş bir ranjdaki fibrozis değerlerine karşılık geliyor olması olasıdır. Bu durumda, evre kategorisi içerisinde ölçülmüş fibrozis değerlerine göre alt grupların oluşturulmasının, ek bir prognostik değeri olabilir (131). Bazı çalışmalarda, kategorik histopatolojik skorlama sistemleri ile karaciğer fibrozisini noninvaziv ölçen yöntemler ya da fibrozisin serum belirteçleri korale edilmeye çalışılmaktadır. Bilinen ancak bazen unutulduğu üzere, histopatolojik skorlamalar göz ardı edilemez gözlemci-içi ve gözlemciler-arası hataya açık sistemlerdir (132). Çeşitli skorlama sistemlerine ait gözlemci-içi ve gözlemciler-arası değişkenlik iyi dökümente edilmiş ve bu oran %10-20 civarındadır. Yani, her ne kadar Knodell skorlaması nümerik, objektif ve tekrar edilebilir olarak nitelendirilse de aslında bu üç özelliği de taşımamaktadır (130).

Çalışmalarda, değerlendirme kategorileri azaltıldığında, gözlemci-içi ve gözlemciler-arası değişkenliğin azaldığı gösterilmiş ancak bu durum da skorlama sisteminin deskriptif gücünü azaltmaktadır. Rousselet ve arkadaşları METAVİR sistemi ile incelenen 254 kronik viral hepatit hastasının biyopsi materyali yorumundaki uyum üzerinde, biyopsi uzunluğu, evresi gibi spesmeninin karakteristiklerinden çok, patoloğun tecrübesinin daha etkili olduğunu göstermiştir (132).

Karaciğer biyopsilerinin histopatolojik skorlamalarını, önemli tedavi veya tedavisizlik kararlarını yönlendirmek amaçlı yaygın biçimde günlük pratiğimizde kullanmamıza rağmen, ilginç şekilde günlük klinik pratikteki değerlendirmelerimizde kullanılmasını önermeyen ciddi görüşler mevcuttur (130). Ancak bir taraftan da kronik hepatit B ve kronik hepatit C rehber veya algoritmalarında tedaviye başlama, tedavi süresini belirleme ve tedavisizlik kararı gibi ciddi durumları yönlendirirken bu skorlamalara atıf yapılmıştır (2). Yine de bu ciddi kararları yönlendiren evrelerin aslında ne kadar fibrozise karşılık geldiği tartışılabilir bir konudur.

2.5. Karaciğer Fibrozisine Terapötik Yaklaşımlar

Karaciğer fibrozisi için standart bir tedavi yoktur. Kemirgenlerdeki deneysel çalışmalar fibrozis ilerlemesini önlemek için hedefler göstermesine rağmen, birçok tedavinin insanlar üzerindeki etkisi kanıtlanamamıştır (123). Bunun nedeni, karaciğer fibrozisindeki değişimi değerlendirmek için bir seri biyopsi yapılması gereği, uzun süreli takip gerekliliği ve insanların muhtemelen hepatik antifibrotik tedaviye kemirgenlerden daha az duyarlı olduğu gerçeğidir (11).

Etken ajanın ortadan kaldırılması, karaciğer fibrozisi tedavisinde en etkili yaklaşımdır. Bu strateji çoğu kronik karaciğer hastalığında etki gösterir (85, 86, 134). Siroz ve klinik komplikasyonları olan hastalarda karaciğer transplantasyonu şu an için tek küratif yaklaşımdır. Transplantasyon hayatta kalmayı ve yaşam kalitesini artırır. Ancak HCV ile indüklenen sirozu olan hastalarda, transplantasyon sonrası viral enfeksiyon devam eder, agresif kronik hepatit gelişir ve yine siroza dönüşür (11).

İnflamasyon, karaciğer fibrozisinin öncüsü olup fibroziste ilerlemeyi teşvik ettiğinden, anti inflamatuvar ilaç kullanımı önerilir. Kortikosteroidler sadece otoimmün hepatit ve akut alkolik hepatitlere bağlı karaciğer fibrozisinin tedavisinde endikedir (1).

Bir başka strateji ise apoptoz ile aktive HSH'lerin birikiminin, aktivasyon ve/veya proliferasyonunun engellenmesidir. Vitamin E, silymarin, fosfatidilkolin ve s-adenozil-L-metiyonin gibi antioksidanlar HSH aktivasyonunu inhibe eder, hepatositleri apoptozdan korur ve deneysel karaciğer fibrozisini hafifletir. Alkole bağlı karaciğer hastalığı olan hastalarda ve NASH'de antioksidanlar yararlı etkiler gösterir. TGF- β sentezinin bozulması da karaciğer fibrozisindeki ilerlemeyi önler (11).

RAS inhibisyonu, muhtemelen karaciğer fibrozisinin tedavisinde en umut verici stratejidir. Antifibrotik ajan olarak renin-anjiyotensin inhibitörleri kronik böbrek ve kalp hastalıkları olan hastalarda uzun süreli kullanımda güvenli olması sebebiyle yaygın olarak kullanılır. Kronik karaciğer hastalıklarında bu yaklaşımın kullanımı üzerine çok az bilgi vardır. Kronik HCV'li ve NASH'li hastalarda yapılan ön pilot çalışmalar, renin-anjiyotensin blokerlerinin fibrozisin progresyonu üzerine faydalı olabileceğini desteklemektedir. Antihipertansif tedavi olarak renin-anjiyotensin blokeri alan transplantasyon hastalarında, diğer ilaçları alan hastalara göre fibrozis daha az progresyon göstermiştir (135).

Alternatif bir yaklaşım da kollajen üretiminin ve/veya dağıtımının inhibisyonu ve yıkılmasının arttırılmasıdır. Propil-4 hidroksilaz ve halofuginon inhibitörleri kollajen sentezini inhibe ederek deneysel karaciğer sirozu gelişimini engeller. MMP-8 ve ürokinaz tipi plazminojen aktivatör kollajen in vivo yıkımını uyarır. Bu ilaçların insanlar üzerindeki etkinliği bilinmemektedir ve beklenmedik yan etkilere sebep olabilirler (133).

Antifibrotik tedavi karaciğer hastalığı tipine göre farklılık gösterebilir. Alkole bağlı karaciğer hastalığı olan hastalarda en etkili yaklaşım alkolden uzak durmaktır. Antioksidanlar (örneğin, S-adenozil-L-metiyonin ve fosfotidilkolin) ve hepatosit koruyucuları (örneğin silymarin) karaciğer fibrozisinin ilerlemesini azaltır ve sağkalımı arttırabilir. Otoimmün hepatit olan hastalarda, immün supresif tedavi sadece inflamasyonu azaltmaz, aynı zamanda antifibrotik etkiler uygular. Kronik kolestatik hastalıklarda (yani primer sklerozan kolanjit ve primer biliyer siroz) hiçbir antifibrotik tedavi mevcut değildir. Ursodeoksikolik asit bu hastalarda biyokimyasal testleri iyileştirir fakat bu etkisinin fibrozis üzerindeki sürekliliği kanıtlanmış değildir. NASH'li hastalarda kilo kaybı ve metabolik sendroma yönelik tedaviler, fibrozis gelişimini azaltabilir. Son raporlar antioksidan ve insülin duyarlılayıcıların (örneğin thiazolindionlar) bu hastalardaki antifibrotik etkilerini ortaya koymuştur (11).

2.6. Renin Angiotensin Sistemi ve ACE

RAS vücutta değişik birçok homeostatik olaya karışır. Böbrekte, jukstaglomerüler aparatustan salınan renin, karaciğerde yapılan anjiotensinojeni, anjiotensin-I'e (A-I) dönüştürür ve A-I de ACE tarafından akciğerde A-II'ye dönüştürülür. A-I ve A-II'nin proteolizi ile A-III ve birçok aminopeptit açığa çıkar (136).

2.6.1. Renin

Renin, bir çeşit asid proteaz türüdür. Kandaki reninin yaklaşık %90'ı prorenin şeklindedir. Böbrekler kandaki aktif reninin ve proreninin büyük bir kısmının üretildiği yerdir. Anjiotensinojenden anjiotensin-I oluşumu renin etkisiyle

gerçekleşir. Anjiotensin-I'in büyük bir kısmı ise akciğerlerde bulunan ACE ile anjiotensin-II'ye dönüştürülür (137).

2.6.2. Anjiotensin

Anjiotensinler, peptid yapıdadırlar. Güçlü vazokonstrüktör etki yaparlar. Etkilerini hormonal (endokrin) ve parakrin uyarı şeklinde yaparlar. Vücutta anjiotensin üreten iki sistem vardır. Bunlar;

1) Hormonal renin anjiotensin sistemi (HRAS): Böbreklerde jukstaglomerüler hücrelerin salgıladığı renin, kanda plazmanın α 2-globülin fonksiyonunda bulunan anjiotensinojenden anjiotensin peptidlerini oluşturur. Hormonal fonksiyon yapan esas anjiotensin, anjiotensin-II olup anjiotensin denildiğinde esas olarak bu madde anlaşılır.

2) Doku renin anjiotensin sistemi (DRAS): Çeşitli dokularda, dolaşımdakine ek olarak anjiotensin-II üreten renin anjiotensin sistemlerinin bulunduğu bilinmektedir. Kan damarları, plasenta, uterus, fetal membranlarda, sürrenal korteks, testisler, pineal bez, overler, beyin ve hipofizde renin anjiotensin sisteminin çeşitli üyelerinin bulunduğu belirtilmiştir. Örneğin prorenin amniyon sıvısında yüksek miktarda bulunmaktadır. Dolaşımdaki renin miktarına doku renininin katkısı çok azdır. Örnek olarak plazma renin aktivitesi, böbrekler çıkarıldığında hemen hemen sıfıra düşmektedir. Ayrıca dokulardaki renin anjiotensin sistemi ve hormonal renin anjiotensin sistemi birbirinden bağımsız çalışmaktadır. Tüm bu bilgilere rağmen dokulardaki renin anjiotensin sisteminin fonksiyonları net olarak bilinmemektedir (138).

2.6.3. Anjiotensinin Etkileri

Anjiotensin-I'in bilinen tek fonksiyonu anjiotensin-II prekürsörlüğüdür. Anjiotensin-II ise arteriyollerde konstrüksiyona yol açarak sistolik ve diyastolik kan basıncını yükseltmektedir. Aynı miktarda noradrenalinden 4-8 kat daha aktif olan anjiotensin-II, bilinen en güçlü vazokonstrüktör maddelerden biridir. RAS, aldosteron salınımının en önemli düzenleyicisi olup anjiotensin-II'nin direkt etkisi ile sürrenal korteksten aldosteron salınımı artar. Anjiotensin II'nin diğer etkileri arasında

mezenşimal hücrelerin kasılması sonucu glomerüler filtrasyon hızının azalması, postganglionik sempatik nöronlara direk etki ile nöradrenalin salınımının kolaylaştırılması, beyne etki ederek kan basıncını, sıvı alımını, ADH ve ACTH salınımını artırması sayılabilir (137). Ayrıca dokularda TGF β -1 üretimini sağlayarak doku fibrozisini ve bunun sonucunda karaciğerde ekstrasellüler matriks üretimini arttırıcı rol oynayabilmektedir. (14, 15).

Anjiotensin-III; anjiotensin-II'nin vazopressör etkisinin %40'ına, aldosteron etkisinin ise %100'üne sahiptir.

2.6.4. ACE yapısı ve fonksiyonları

ACE kan basıncı düzenlenmesinde önemli rolü olan bir metallopeptidazdır. ACE, akciğerde esas olarak, damar endotel hücrelerinde ve onların membranı üzerine yerleşmiştir. Akciğerden başka, böbrekte glomerül endotelinde, juksttaglomerüler aparatı ve ayrıca proksimal tubulusların fırçamsı kenarı üzerinde bulunmaktadır. Damar endotel hücreleri, çeşitli emici epitelyal hücreler, erkek germ hücreleri ve makrofajlar gibi birkaç hücre tipinde membrana bağlı olarak, seminal, amniyotik ve plazma gibi biyolojik sıvılarda ise serbest form halindedir (139).

ACE, plazmada ve endotelial hücrelerin yüzeyinde, A-I'den, histidin ve lösini ayırarak anjiotensin-II'ye dönüştüren bir peptidazdır. Bu dönüşüm vücudun diğer birçok bölümlerinde de gerçekleşmekle beraber, büyük oranda kanın akciğerlerden geçişi sırasında gerçekleşir (137, 139).

ACE'nin diğer bir önemli bir fonksiyonu da inflamasyon cevabının vasküler kontrolünde rolü olan vazodilatör etkili bradikininini inaktive etmesidir. Bradikininin ACE'ye karşı afinitesi, Angiotensin-I'inkinden daha fazladır. ACE'nin son görevi, birçok fizyolojik aktiviteye sahip taşıkinin peptidi olan substant P ile nörokinin A'yı da inaktive etmesidir. ACE, kan damarları endotelinde yerleşmiş olup endotel hasarı durumunda, serum ACE düzeyinde artış görülmektedir (137).

2.6.5. RAS'ın Karaciğer Fibrozisindeki Rolü

RAS'ın major aktif bileşeni olan anjiotensin-II, kronik zedelenme sırasında karaciğerde eksprese edilir ve HSH'leri aktive eder. Aktive olmuş HSH'ler kronik karaciğer hasarına yanıt olarak hücre dışı matrisin aşırı birikiminden sorumlu birincil hücre türüdür. Bazı sitokin ve büyüme faktörlerinin HSH'lerin aktivasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte PDGF ve TGF β 'nın HSH'lerin çoğalması ve fibrogenesis için en güçlü uyarıcılar olduğu bilinmektedir. Anjiotensin-II diğer etkilerinin yanı sıra tüm dokularda, özellikle karaciğerde TGF β -1 üretimini artırarak doku fibrozisini arttırıcı rol oynayabilmektedir. Yani anjiotensin-II, karaciğerde ekstraselüler matris üretimini arttırıcı bir mediatör olarak rol oynamaktadır (13, 14, 15).

Hayvan çalışmalarında, anjiotensin reseptör tip 1 eksikliği, ACE inhibitörleri veya anjiotensin reseptör blokerleri (ARB) kullanımı durumlarında, kronik karaciğer hasarı sırasında fibrozisin ilerlemesinde yavaşlama olduğu bildirilmektedir (20).

Yaygın olarak hipertansiyon ve kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan ve kısmen de olsa kardiyak ve renal fibrozis üzerine de etkili olan RAS inhibitörlerinin, hepatik fibrozis üzerine de etkili olabileceği ileri sürülmüş ve ARB ve ACE inhibitörleri ile karaciğer fibrozisi olan hastalarda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Kronik hepatit C'li hastalarda losartanın karaciğer fibrozisi üzerine etkilerini araştıran bir çalışmada, losartanın tip IV kollagen birikimini ve TGF β -1 seviyelerini azalttığı görülmüştür (140). NASH'li küçük bir grup hastada yine losartan ile yapılan bir başka araştırmada ise aminotransferaz düzeylerinde ve TGF β -1 seviyesinde azalma görülmüştür (141).

Kronik hepatit C'li hasta ile yapılan bir çalışmada, RAS'ı inhibe eden ilaç kullanan hastalarda daha düşük fibrozis skoru görülmüştür (142). Genel olarak, yapılan çalışmalar, ARB ve ACE inhibitörlerinin kullanımının hepatik fibrozisi olan hastalar için faydalı olabileceğini göstermektedir. Ancak siroz ve asitli hastalar bu çalışmalara dahil edilmemiştir. Aslında portal basıncı azaltmak için kaptopril gibi RAS inhibitörleri daha önceleri kullanılmış ve böbrek yetmezliği, sistemik hipotansiyon gibi yan etkileri nedeniyle hayal kırıklığına neden olmuşlardır (143).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

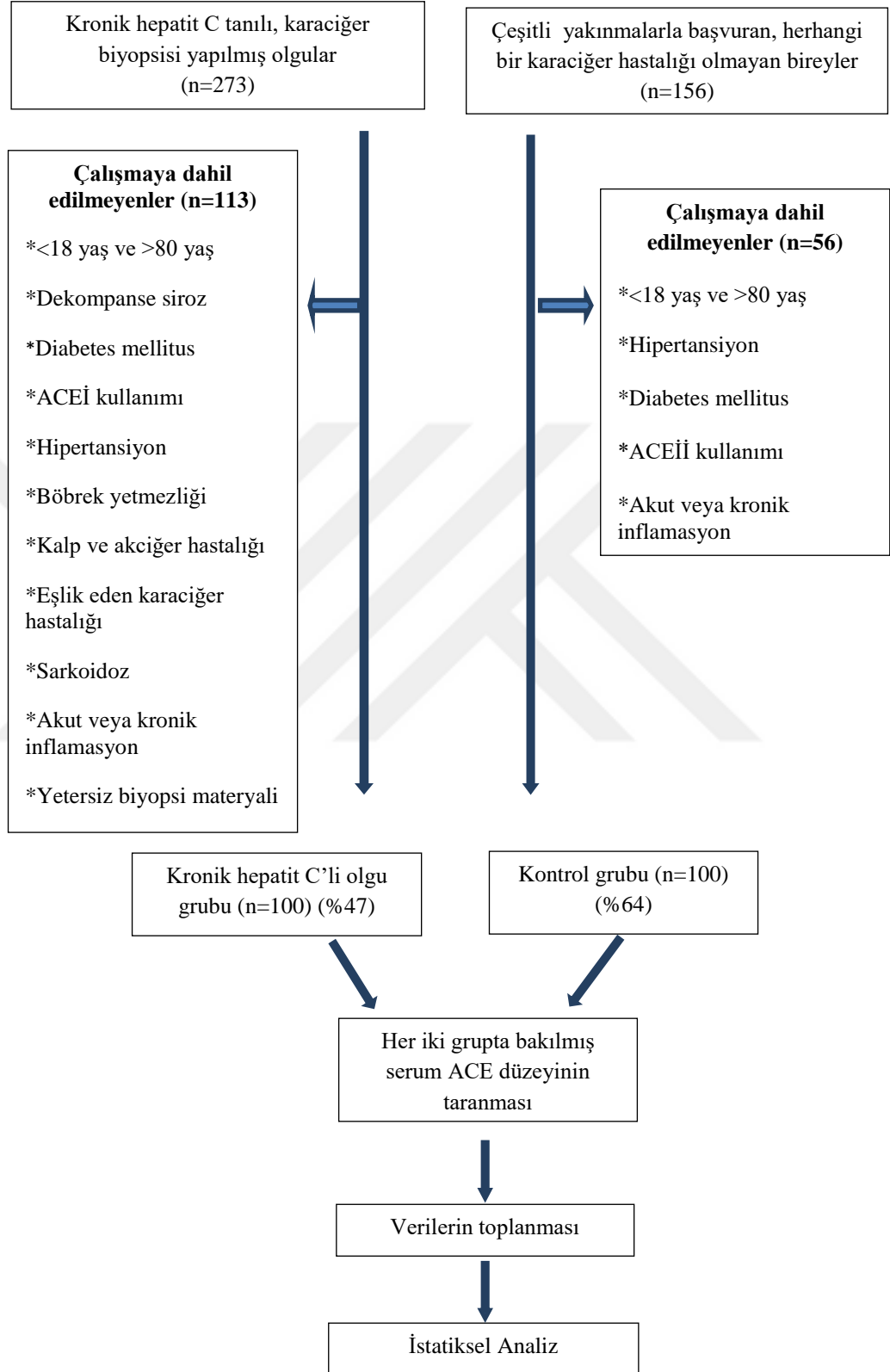
Çalışma için Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı poliklinik ve kliniklerinde 2010-2016 tarihleri arasında takip edilip, karaciğer biyopsisi yapılmış 213 kronik hepatit C tanılı olgunun dosyası retrospektif incelendi. Bunlardan 100'ü (%47) çalışmaya dahil edildi. Dahil edilme kriterlerini karşılamayan 113 olgu (%53) çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubu için ise, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı poliklinik ve kliniklerine çeşitli yakınmalarla başvuran, herhangi bir karaciğer hastalığı olmayan 156 olgunun dosyası retrospektif incelendi. Bu olgulardan 100'ü (%64) çalışmaya dahil edildi. 56 (%36)'sı çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılamadığı için çalışmaya dahil edilmedi (Şekil 2). Kronik hepatit C tanısı koymak için, hastalarda en az son 6 aydır anti-HCV ve HCV-RNA pozitifliği arandı.

Çalışma için Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 29.6.2016 tarih ve 2016-79-29/06 sayılı karar numarası ile izin alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri kronik hepatit C grubu için; 18-80 yaş aralığında kronik hepatit C tanılı, karaciğer biyopsisi yapılmış ve serum ACE seviyesi bakılmış olmaktadır. Kontrol grubu için ise; herhangi bir karaciğer hastalığı olmamak, 18-80 yaş aralığında, serum ACE seviyesi bakılmış, kliniğinde ve laboratuvarında patoloji saptanmamış olmaktadır.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri kronik hepatit C'li olgu grubu için; 18 yaş altı ve 80 yaş üstü olmak, diabetes mellitus, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, kalp ve akciğer hastalığı, akut veya kronik inflamasyon, sarkoidoz, dekompanse siroz, başka bir karaciğer hastalığı (HBV pozitifliği, otoimmün hepatit, Wilson hastalığı, alkol kullanımı, NASH gibi...) varlığı, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ) ve anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) kullanıyor olmak ve yetersiz biyopsi materyali varlığıdır. Kontrol gurubu için ise; 18 yaş altı ve 80 yaş üstü olmak, kliniğinde ve laboratuvarında patoloji saptanmasıdır.

Şekil 2: Çalışma Akış şeması



3.2. Yöntem

Plazma anti-HCV antikoru Abbott AxSYM anti-HCV 3,0 kullanılarak test edilmişti (Abbott Laboratories, Almanya). HCV RNA seviyeleri ise COBAS TaqMan® HCV RNA analizi, sürüm 2.0 (Roche Diagnostics Systems Inc, ABD) kullanılarak ölçülmüştü. Serum ACE seviyesi, FAPGG'nin FAP ve GG'ye (Sigma-Aldrich, Poole, UK) hidrolizinin 340 nm'de absorbansındaki değişikliğin Roche MIRA Analyser (Roche Diagnostic Systems, Welwyn Garden City, UK) isimli cihazda gözlenmesi ile ölçülmüş ve referans aralığı 8-52 U/l kabul edilen kitler kullanılarak elde edilmiş sonuçlar çalışmaya dahil edilmiştir.

Karaciğer biyopsisinde histolojik değerlendirmede Ishak skorlama sistemi (2) temel alındı. Nekroinflamatuvar aktivite 0-18 arasında, fibrozis skoru ise 0-6 arasında değerlendirildi. Siroz hastalarının Child-Pugh skorlamasına göre Child evreleri belirlendi ve MELD skorları (11) hesaplandı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama±standart sapma ve ortanca(minimum-maksimum), kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, üç ve daha fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirme SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında Ki-kare testinden faydalanıldı ve $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

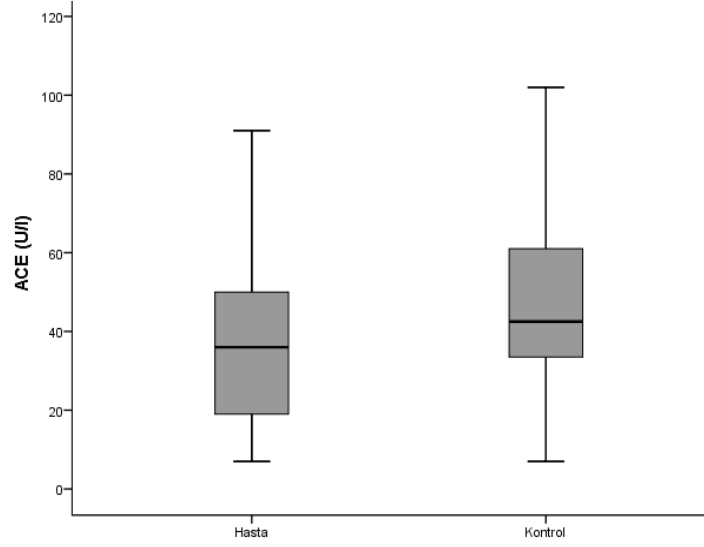
Karaciğer biyopsisi yapılmış, 36-73 yaş arası, kronik hepatit C tanılı 100 olgu ile herhangi bir karaciğer hastalığı olmayan, kliniğinde ve laboratuvarında patoloji saptanmamış, 35-79 yaş arası 100 sağlıklı olgu alındı. Kronik hepatit C'li olgu grubunun 30 (%30.0)'u erkek, 70 (%70.0)'i kadındı. Bu grupta ortalama yaş 56.5 (36-73) yıl idi. Kontrol grubunun ise 40 (%40.0)'ı erkek, 60 (%60.0)'i kadındı. Ortalama yaş ise 55.0 (35-79) yıl idi. Yaş ve cinsiyet bakımından gruplar benzer bulundu (sırasıyla $p=0.082$ ve $p=0.138$). Kronik hepatit C'li hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun karakteristik özellikleri Tablo-4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: Kronik hepatit C'li olgu grubu ve kontrol grubunun dağılımı

	Kronik hepatit C'li olgu grubu n=100	Kontrol grubu n=100	p
Yaş [yıl (min-max)]	56,5 (36-73)	55.0 (35-79)	0.082
Cinsiyet [n (%)]			0.138
Erkek	30 (%30)	40 (%40)	
Kadın	70 (%70)	60 (%60)	
Serum ACE seviyesi [U/l (min-max)]	36 (7-91)	42.5 (7-119)	0.002

Serum ACE ortalama değerleri, kronik hepatit C'li olgu grubunda 36.0 (7-91) U/l, kontrol grubunda ise 42.5 (7-119) U/l idi. Serum ACE seviyesi açısından her iki grup karşılaştırıldığında; kontrol grubunun serum ACE seviyesi kronik hepatit C'li olgu grubuna göre anlamlı yüksekti ($p=0.002$). Kronik hepatit C'li olgu grubu ve kontrol grubunda serum ACE düzeyleri aşağıda grafik şeklinde gösterilmiştir (Şekil 3).

Şekil 3: Kronik hepatit C'li olgu grubu ve kontrol grubunda serum ACE düzeyi



Kronik hepatit C'li olgu grubunda biyopsi sonucu evre-1 fibrozis olan beş (%5) kişi, evre-2 fibrozis olan 17 (%17) kişi, evre-3 fibrozis olan 31 (%31) kişi, evre-4 fibrozis olan 18 (%18) kişi, evre-5 fibrozis olan 22 (%22) kişi, evre-6 fibrozis olan yedi (%7) kişi idi. Serum ACE düzeyi sırasıyla 46.0 (12-56) U/l, 37.0 (14-86) U/l, 31.0 (9-87) U/l, 35.0 (7-88) U/l, 36.0 (8-91) U/l, 21.0 (16-48) U/l idi.

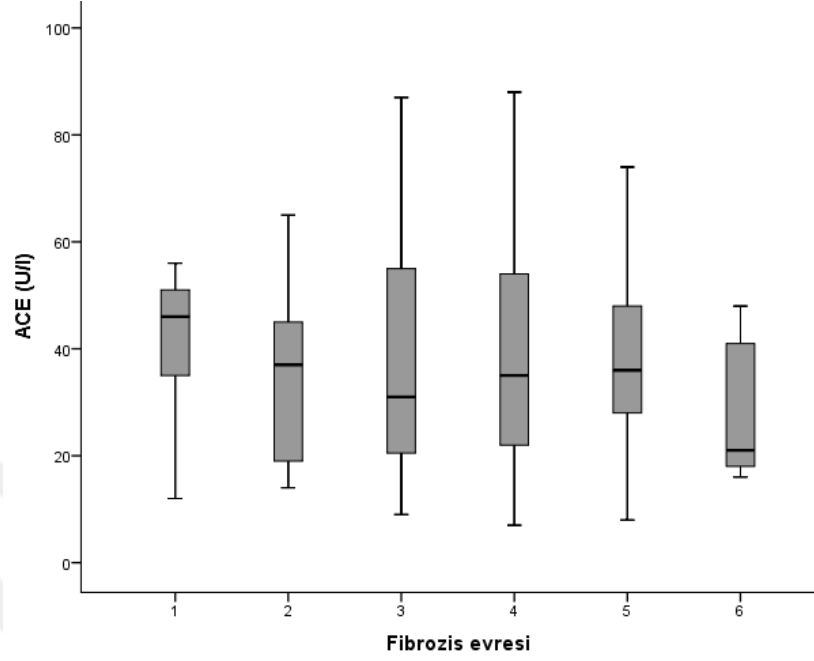
Hafif, orta ve ileri fibrozis grupları arasında ACE düzeyi bakımından farkın anlamlı olmadığı gözlemlendi ($p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5: Hafif, orta ve ileri fibrozis gruplarının serum ACE düzeyi bakımından karşılaştırılması

		Evre	ACE Düzeyi (U/l)	p
FİBROZİS	hafif	1-2 (n=22)	39.5 (12-86)	0.986
	orta	3-4 (n=49)	34.0 (7-88)	
	ileri	5-6 (n=29)	36.0 (8-91)	
FİBROZİS	hafif	1-2 (n=22)	39.5 (12-86)	0.874
	ileri	3-4-5-6 (n=78)	36.0 (7-91)	

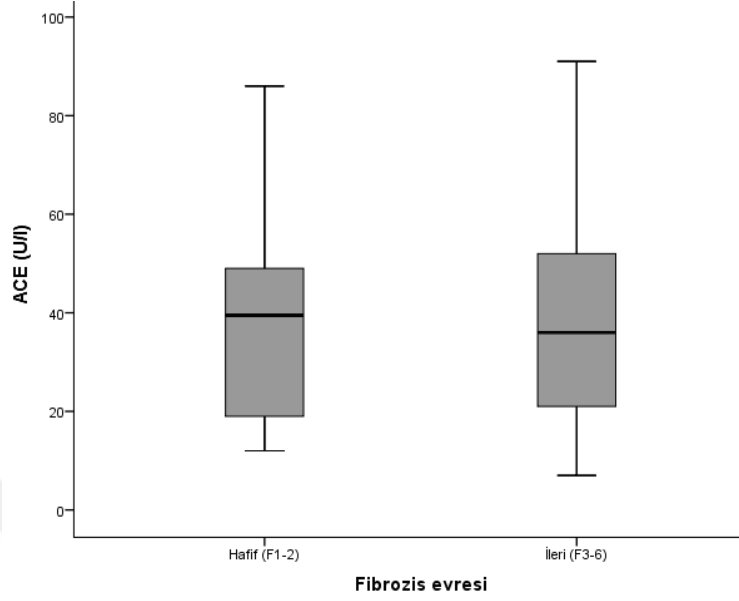
Fibrozis evrelerine göre serum ACE düzeyi aşağıda grafik şeklinde gösterilmiştir (Şekil 4).

Şekil 4: Fibrozis evrelerine göre serum ACE düzeyi (%95 güven aralığında ve median değerler gösterilmiştir).



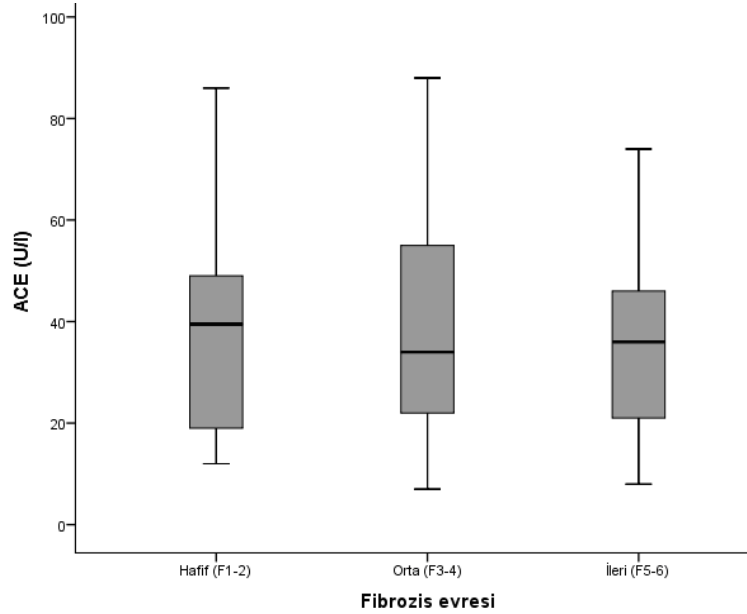
Tüm hepatit C'li olgular, karaciğer biyopsisindeki fibrozis evresine göre iki gruba ayrıldı. İshak fibrozis evresi 1-2 arası olanlar hafif fibrozis grubu (22 olgu, %22), İshak fibrozis evresi 3-6 arası olanlar ileri fibrozis grubu (78 olgu, %78) olarak alt gruplara ayrıldı. Hafif fibrozis grubunda, ortanca serum ACE düzeyi 39.5 (12-86) U/l, ileri fibrozis grubunda ise 36.0 (7-91) U/l idi. Hafif fibrozis ve ileri fibrozis grupları arasında, ACE düzeyi bakımından farklılık olmadığı gözlemlendi ($p=0.874$). Hafif ve ileri fibrozis evrelerine göre serum ACE düzeyi aşağıda grafik şeklinde gösterilmiştir (Şekil 5).

Şekil 5: Hafif ve ileri fibroziste serum ACE düzeyi (%95 güven aralığında ve median değerler gösterilmiştir).



Hafif, orta ve ileri fibrozis grupları arasında, ACE düzeyi bakımından farklılık olmadığı gözlemlendi ($p=0.986$). Hafif, orta ve ileri fibrozis evrelerine göre serum ACE düzeyi aşağıda grafik şeklinde gösterilmiştir (Şekil 6).

Şekil 6: Hafif, orta ve ileri fibroziste serum ACE düzeyi (%95 güven aralığında ve median değerler gösterilmiştir).



Kronik hepatit C'li olgu grubunda ortalama hepatik aktivite indeksi 10.1 ± 3.2 idi. MELD skoru ortalaması ise 7.3 ± 1.3 idi. Bu grupta serum ACE düzeyi ile HAİ, MELD skoru ve fibrozis evresi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (sırasıyla $r = -0.058$, $r = -0.121$, $r = -0.026$ ve sırasıyla $p = 0.567$, $p = 0.231$, $p = 0.923$) (Tablo 6).

Tablo 6: Kronik hepatit C'li olgu grubunda HAİ, MELD Skoru ve fibrozis ile serum ACE düzeyinin karşılaştırılması

		Serum ACE	
	Ortalama değer	r	p
HAİ	10.1 ± 3.2	-0.058	0.567
MELD Skoru	7.2 ± 1.3	-0.121	0.231
Fibrozis Evresi		-0.026	0.923

HAİ: Hepatik aktivite indeksi, **MELD:** Model for end stage liver disease

5. TARTIŞMA

Karaciğer hastalıklarının tedavisinde fibrozis, hala önemli bir yol gösterici unsur olarak görülmektedir. Hepatit C hastalığında son yıllarda tedavide çok önemli ilaçlar bulunmuştur. Bu ilaçlarla tedavide başarı şansı neredeyse %100'lere yaklaşmıştır. Fakat kronik karaciğer hastalıkları ile ilgili yayımlanan tüm kılavuzlarda (EASL, AASLD, APASL) tedavi seçenekleri hala fibrozis derecesine göre planlanmaktadır. Tedavi edici ilaçlar ne kadar iyi olursa olsun, fibrozis ve derecelendirilmesi önemini hala yitirmemiştir. Örneğin son yıllarda geliştirilmiş, yüksek tedavi başarısı olan paritaprevir-ombitasvir-ritonavir-dasabuvir kombinasyonu sadece hafif ve orta evre fibrozisli hastalarda endike iken, ileri evre fibrozis olan hastalarda kullanılamamaktadır (144). Sonuç olarak, tedavi planlamada hala fibrozis evresi en önemli öğelerden biridir ve olmaya devam etmektedir.

Gerek serum göstergeleri gerekse görüntüleme yöntemlerinin en önemli dezavantajları, fibrozisin ara evrelerini tanımlamadaki düşük doğruluklarıdır (8). Görüntü kalitesinin birtakım durumlarda düşük olması, her görüntüleme cihazına ulaşılabilirliğin kolay olmaması, bazı görüntülemelerin uzun zaman alması ve maliyetli olması, ayrıca bazı serum göstergelerinin karaciğer spesifitesindeki yetersizlikleri, laboratuvarlar arası transaminaz seviyeleri, INR ve platelet sayımı gibi parametrelerin standardizasyonundaki sıkıntılar diğer dezavantajlarıdır. Ancak patentli serum panelleri daha iyi doğruluk ve aynı zamanda daha kabul edilebilir bir laboratuvarlar arası tutarlılık göstermektedir. Mevcut kısıtlamalar nedeniyle karaciğer fibrozisinin tüm evrelerini daha güvenilir şekilde gösterebilecek daha efektif ve etkin invaziv olmayan yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla üzerinde çalışılan konulardan biri de serum ACE seviyesinin karaciğer fibrozis evresi ile ilişkisinin incelenmesidir (10).

ACE'nin karaciğer hastalıklarının patogenezi ile ilişkisi şu üç temel mekanizma ile açıklanmaktadır; mikrokölüzyon, HSH'lerde proliferasyon ve inflamasyon (11). Araştırmacılar da ACE'nin karaciğer fibrozisindeki bu etkilerinden yola çıkarak, serum ACE seviyesi ile karaciğer fibrozis evresi arasında korelasyon olup olmadığını araştırmışlardır.

Literatürde ilk çalışmalardan biri, 1982 yılında Borowsky ve ark. tarafından yapılan serum ACE seviyesinin alkolik hepatitli hastalarda yüksekliğinin saptandığı

çalışmadır (145). 1991 yılında Sakata ve ark. yaptıkları çalışmada, kronik karaciğer hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre serum ACE düzeyini anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (146). Yine Zhang Z ve ark. tarafından 1999 yılında yapılan çalışmada, sirotik hastalarda serum ACE düzeyi, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (147).

ACE düzeyi ve fibrozis evresi ilişkisini inceleyen çalışmalar yanında, ACE farklı açılardan da araştırmalara konu olmuştur. Değişik etiyolojik nedenlere bağlı olarak gelişen kronik karaciğer hastalarında, karaciğer biyopsisindeki fibrozis evresi ile ACE gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar da mevcuttur. Hala ve ark. tarafından yapılan çalışmada, KHC hastalarında ACE I/D gen polimorfizmi sıklığı ve karaciğerin fibrozis evresi arasındaki ilişki ve tedaviye yanıtı incelenmiş, D/D genotipinin, sağlıklı kontrol grubuna göre KHC hastalarında önemli ölçüde daha yaygın olduğu bulunmuştur (148). Ayrıca KHC tanılı I/I genotipi olan hastaların karaciğer biyopsisindeki nekroinflamasyon derecesinin, D/D genotipi olan hastalara göre önemli ölçüde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Forrest ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise KHC hastalarında ACE I/D gen polimorfizmi de dahil dört RAS genindeki polimorfizmlerin karaciğerin fibrotik evresi ile ilişkisi araştırılmış ve KHC enfeksiyonunda bu dört RAS gen polimorfizmi ile fibrozis gelişimi arasında hiçbir bağlantı tespit edilememiştir (149).

RAS'ın farmakolojik ve/veya genetik ablasyonunun deneysel karaciğer fibrozisini belirgin olarak azalttığını gösteren çalışmaların varlığı da ACE üzerine yapılan çalışmalara ilgiyi daha da artırmıştır (20).

Daha güncel muhtelif çalışmalarda da kronik karaciğer hastalığında, serum ACE seviyesi ile karaciğer fibrozis evresi arasındaki ilişki araştırılmış ve karaciğer hastalığının ciddiyetini belirlemede ACE düzeyinin etkili bir ayırıcı olup olamayacağı incelenmiştir. Çalışmamızda ise özellikle kronik hepatit C'li hastalarda serum ACE düzeyini araştırmak amaçlanmıştır. Literatürde bu konuda veriler yeterli ve açıklayıcı değildir.

2015 yılında Efe ve arkadaşlarının yaptığı 73 otoimmün hepatit tanılı hasta grubu ile 32 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmada, ortanca serum ACE düzeyi, otoimmün hepatit tanılı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur [58.0 (38–142) U/l / 34.5 (10–59) U/l, $p < 0.001$].

Çalışmada hasta grubunda 47 kişide, kontrol grubunda ise 3 kişide serum ACE düzeyi yüksek (>52 U/l) bulunmuştur. Serum ACE düzeyi ile fibrozis skoru arasında da anlamlı korelasyon saptanmıştır. METAVIR skorlama sisteminin kullanıldığı çalışmada ortalama serum ACE düzeyi her fibrozis evresinde artmış bulunup evre-1 fibroziste 45 U/l; evre-2 fibroziste 54 U/l; evre-3 fibroziste 68 U/l; evre-4 fibroziste ise 87 U/l şeklinde bulunmuştur. Aynı zamanda araştırmacılar fibrozis evresi ≤ 2 olan bireylerde eşik değer 56 U/l için %95.5 sensitivite, %74.5 spesifite, %97.4 negatif prediktif değer, %61.8 pozitif prediktif değer; fibrozis evresi ≤ 3 olan bireylerde eşik değer 64 U/l için %85.2 sensitivite, %94.8 spesifite, %86.5 negatif prediktif değer ve %80.6 pozitif prediktif değer; siroz olan bireylerde cut-off değer 68 U/l için %100 sensitivite, %84.4 spesifite, %100 negatif prediktif değer ve % 62.5 pozitif prediktif değer bulunmuştur. Ayrıca çalışmada hepatit derecelendirmesi ile ACE seviyesi arasındaki ilişki araştırılmış, ortalama serum ACE düzeyi hafif şiddette hepatitte 50.5 (42–89) U/l, orta şiddette hepatitte 59 (38–95) U/l ve şiddetli hepatitte 60.5 (39–142) U/l bulunmuştur. Bu bulgularla histolojik aktivite indeksi açısından orta, hafif ve şiddetli hepatit olguları birbirleri ile karşılaştırıldığında, serum ACE düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadığı bildirilmiştir (150). Bu çalışmada, serum ACE seviyesinin hastaların ne kadarında kullanılabildiği hakkında bilgi olmadığı gibi, çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubu sayısı da oldukça azdır.

2012 yılında Purnak ve arkadaşları tarafından yapılan 50 kronik hepatit B'li hasta grubu ve 20 sağlıklı bireyin kontrol grubu olarak dahil edildiği çalışmada (141), serum ACE düzeyleri, hasta ve kontrol grubunda sırasıyla 48.4 (14–83) U/l ve 26.2 (12–48) U/l şeklinde saptanarak, hasta grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur. İleri evre fibrozis hastalarında, kontrol grubu ve hafif evre fibrozis hastalarına göre ortalama serum ACE düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0.001$). İleri evre fibrozis (Ishak skoru > 2) ve hafif evre fibrozis (Ishak skoru ≤ 2) hastaları karşılaştırıldığında, ileri evre fibrozis hastalarında, serum ACE düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (60.3 ± 14.2 U/l vs. 39.0 ± 10.5 U/l, $p < 0.001$). İleri evre fibrozis hastalarında eşik değer 52.5 U/l için %81.8 sensitivitesi, %82.1 spesifite bulunmuştur (151). Yine bu çalışmada da hasta ve kontrol grubu son derece az ve serum ACE düzeyinin bakılmasının ne kadar hastada uygun olabileceği hakkında bir bilgi sunulmamıştır.

2007 yılında alkole bağı karaciğer sirozlu 35 olgu ile 35 bireyin karşılaştırıldığı bir çalışmada, serum ACE düzeyi hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.00001$). En yüksek serum ACE seviyesi Child Pugh evre B olan hastalarda saptanmıştır ($p < 0.013$) (152).

2015'te Turhan ve arkadaşlarının yaptığı, farklı etyolojilere sahip 418 kronik karaciğer hastasının dahil edildiği, ACE gen polimorfizmi ve karaciğer fibrozis grupları arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmada, ACE gen allelleri ile fibrozis grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.374$). Yine aynı çalışmada, karışık olguların oluşturduğu araştırma grubunda erken evre fibrozis ve ileri evre fibrozis grupları, serum ACE düzeyi açısından karşılaştırılmış ve iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p=0.271$). Ancak ACE gen polimorfizmi ile serum ACE seviyesi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmış ve D genotipine sahip bireylerde I genotipine sahip bireylere göre daha yüksek serum ACE seviyesi bulunmuştur (153).

2006'da Almanya'da Biller ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, serum ACE düzeyini etkileyen en önemli etkenlerden birinin ACE gen polimorfizmi olduğu belirtilmiştir. ACE gen polimorfizmi ile serum ACE düzeyinin anlamlı bir korelasyon içinde olduğu gösterilmiştir. Çalışmada, ACE gen polimorfizminde üç çeşit genotip (II, ID, DD) olup, delesyon (D) genotipindeki bireylerin insersiyon (I) genotipine sahip bireylerden daha yüksek ACE seviyesine sahip olduğu gösterilmiştir. En yüksek serum ACE düzeyi DD genotipine sahip bireylerde, en düşük serum ACE düzeyi ise II genotipine sahip bireylerde bulunmuştur. Bu çalışmada genotipe göre düzeltilmiş referans aralıkları belirtilmiştir. Buna göre serum ACE düzeyi referans aralığı olarak DD genotipine sahip bireylerde 30-89 U/l, ID genotipine sahip bireylerde 16-75 U/l ve II genotipine sahip bireylerde 8-62 U/l olarak kabul edilmesini önermiştir. Bu sayede daha kesin bir yorum yapılabileceği belirtilmiştir.

Çalışmada Biller ve arkadaşları, genotipe göre düzeltilmiş referans aralıklarına göre serum ACE düzeyi değerlendirilmediğinde, serum ACE düzeyinin DD genotipine sahip bireylerde normal aralıkta olduğu halde yanlış olarak yüksek ve yine II genotipine sahip bireylerde ise normal düzeyde olduğu halde yanlış olarak düşük yorumlanabileceğini belirtmişlerdir. Sadece heterozigot genotipe sahip

bireylerde, üreticinin belirtmiş olduğu referans aralıkların kullanılmasının uygun olacağı belirtilmiştir (154).

Literatürde hepatit B, alkolik hepatit ve otoimmün hepatit tanılı hastalarda serum ACE seviyesi ile fibrozis evresi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Ancak hepatit C tanılı hasta grubunda yeterli veri yoktur. Hepatit C'li hastalarda fibrozis evresi ve ACE düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen bu çalışmayı planladık.

Çalışmamızda; 100 bireyin dahil edildiği kronik hepatit C'li olgu grubu ile 100 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubuna ait serum ACE seviyelerini karşılaştırdık. Serum ACE seviyesini kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek bulduk ($p=0.002$). Ayrıca hasta grubunda fibrozis evresi, HAI ve MELD skoru ile serum ACE seviyesi arasında anlamlı bir korelasyon saptamadık (sırasıyla $r=-0.026$, $r=-0.058$, $r=-0.121$ ve sırasıyla $p=0.923$, $p=0.567$, $p=0.231$).

Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının serum ACE düzeyi açısından karşılaştırmasında; otoimmün hepatit, hepatit B enfeksiyonu ve alkole bağlı karaciğer hastalığı ile karışık gruplardan elde edilen sonuçlardan farklı olarak kronik hepatit C'lilerde serum ACE düzeyi düşük bulundu. Ayrıca kronik hepatit C'li olgu grubunda serum ACE seviyesi ile fibrozis evresi arasında anlamlı bir korelasyon saptamayarak; Turhan ve ark.'nın yaptığı çalışma (153) ile benzer, Purnak ve ark.'nın yaptığı çalışma (151) ile farklı sonuçlar elde ettik.

Kronik hepatit C'li olgu grubunda inflamasyon aktivitesi ve serum ACE düzeyi arasında bir korelasyon saptanmaması açısından Efe ve arkadaşlarının elde ettiği bulgulara benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Efe (150), Purnak (151) ve Marusić M (152) çalışmalarında her ne kadar serum ACE seviyesi farklı kronik karaciğer hastalarında anlamlı derecede yüksek bulunsada, her üç çalışmanın da ciddi eksiklikleri mevcuttur. Öncelikle her üç çalışmada da gerek hasta grubunda gerekse kontrol grubunda örneklem sayıları çok küçük tutulmuştur. Bu değerler bizim çalışmamızdaki örneklem sayısına göre oldukça düşüktür. Kronik hepatit C'li olgu grubunda ACE seviyesi ile fibrozis evresi arasındaki ilişki yönünden benzer sonuçlar elde ettiğimiz Turhan ve arkadaşlarının çalışmasında (153) ise örneklem sayısı diğer çalışmalara kıyasla oldukça yüksektir.

Efe (150), Purnak (151) ve Marusić M (152) çalışmalarında ve bu çalışmada serum ACE seviyesini en fazla etkileyen faktör olan ACE gen polimorfizmi bakılmamış ve polimorfizm dikkate alınmadan serum ACE düzeyleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda gerek hasta grubunda gerekse kontrol grubunda, hangi bireyin hangi genotipe sahip olduğu tetkik edilmemiş ve dolayısıyla genotipe göre düzeltilmiş referans aralıkları kullanılmadan serum ACE düzeyleri yorumlanmıştır.

Bir invaziv olmayan yöntemin kullanılabilir olması için aranması gereken özelliklerden başlıcaları; ucuz, ulaşılabilir, bu sayede tekrarlanabilir ve geniş hasta kitlelerinde kısıtlama ile karşılaşmadan uygulanabilir olmasıdır. Birçok faktörden etkilenmesi nedeni ile hastaların bir kısmında kullanılıp bir kısmında kullanılmayan bir yöntemi uygun bir yöntem olarak kabul etmek çok uygun bir yaklaşım olarak görünmemektedir.

Kronik hepatit C ülkemizde genelde ileri yaş hastalarda tanı almakta ve tedavi edilmektedir. Bu yaş hastalarda ise çok sayıda serum ACE seviyesini etkileyebilecek hastalık, ilaç kullanımı olabilmektedir (140). Bu hastalıklardan arınmış, etkileyen ilaç kullanımının olmadığı hastaları bulmak neredeyse pratikte pek mümkün olmamaktadır.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda 100'er hasta olup diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında örneklem sayısı belirgin yüksekti. 213 Kronik hepatit C tanılı hastanın dosyası incelenerek bunlardan 100'ü (%47) çalışmaya dahil edilip, kriterlerini karşılamayan 113 (%53) hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. Belirtilen diğer çalışmalarda başlangıçta kaç hastanın değerlendirilmeye alınıp sonrasında kaçının kriterleri karşılamayarak çalışmaya dahil edilmediği belirtilmemiştir.

Diyabet, hipertansiyon, başka bir karaciğer hastalığı, sarkoidoz ve inflamasyon varlığı ile ACE inhibitörü kullanımı gibi durumlarda serum ACE seviyesi etkilenmektedir (155). Bu faktörler hastaların yarısından fazlasının çalışmaya dahil edilmemesine neden olmuştur. Bu kısıtlamaları nedeni ile ACE seviyesi, hastaların büyük bir kısmında tetkik edemeyeceğimiz bir parametre olarak gözükmemektedir.

ACE seviyesini tetkik etmenin bir başka olumsuz yönü ise polimorfizmden bağımsız değerlendirme yapmanın hatalı yorumlamaya neden olacağının son çalışmalarda vurgulanmış olmasıdır. Bu açıdan bakıldığında da bağımsız bir parametre olmaması, serum ACE'nin başka bir olumsuz yönüdür.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1- Serum ACE seviyesi, kontrol grubunda kronik hepatit C'lilere göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0.002$).

2- Fibrozis alt grupları serum ACE düzeyi açısından karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0.05$).

3- Karaciğerin fibrozis evresine göre oluşturulan hafif evre fibrozis ve ileri evre fibrozis alt grupları, serum ACE düzeyi açısından karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığı saptandı ($p>0.05$).

4- Karaciğerin fibrozis evresine göre oluşturulan diğer bir alt grup analizinde hafif evre fibrozis, orta evre fibrozis ve ileri evre fibrozis grupları, serum ACE düzeyi açısından karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığı gözlemlendi ($p>0.05$).

5- Kronik hepatit C grubunda serum ACE düzeyi ile fibrozis evresi, HAİ ve MELD skoru arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (sırasıyla $r=-0.026$, $r=-0.058$, $r=-0.121$ ve sırasıyla $p=0.923$, $p=0.567$, $p=0.231$).

Sonuç olarak; KHC'li olgularda serum ACE düzeyini diğer kronik karaciğer hastalıkları ile ilgili çalışmalardan farklı olarak hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulduk ve karaciğer fibrozis evresi ile serum ACE seviyesi arasında herhangi bir korelasyon saptamadık. Yapılan benzer çalışmalarda örneklem sayısının küçük olması ve ACE gen polimorfizmi dikkate alınmadan serum ACE düzeyi değerlendirilmesi farklılığın sebebi olarak gösterilebilir. Ayrıca gen polimorfizmi dikkate alınmadan serum ACE düzeyi değerlendirilmesi yanlış yorumlamalara sebep olabileceğinden, bu durum çalışmalardan sağlam sonuçlar çıkarılması açısından bir kısıtlama olarak görünmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Abdullah Sonsuz, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No: 28 Ocak 2002; s. 87-91
2. Ishak KG, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22:696-699.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011;55(2):245-264.
4. Abdullah Sonsuz, Karaciğer Biyopsisi Endikasyonları ve Riskleri, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Gastroenterolojide Klinik Yaklaşım Sempozyum Dizisi No: 38 Mart 2004; s. 73-75.
5. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001;344(7):495-500.
6. Theise ND. Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach. *Modern Pathology* 2007; 20: 3–14.
7. Shiha G, Sarin SK, Ibrahim AE, et al. Liver fibrosis: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL). *Hepatol Int* 2009;3:323-333.
8. Poynard T, Lenaour G, Vaillant JC, et al. Liver biopsy analysis has a low level of performance for diagnosis of intermediate stages of fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(6):657-63.
9. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(6):1449-1457.
10. Vasilios Papastergiou, Emmanuel Tsochatzis, Andrew K. Burroughs Royal Free Hospital and UCL, London, UK, Non-invasive assessment of liver fibrosis, *Annals of Gastroenterology* (2012) 25, 218-231.

11. Ramón Bataller and David A. Brenner, Liver fibrosis, *The Journal of Clinical Investigation*, Volume 115, Number 2, February 2005.
12. Husic-Selimovic A, Sofic A, Huskic J, Bulja D, Effect of Antiviral Therapy on Serum Activity of Angiotensin Converting Enzyme in Patients with Chronic Hepatitis C, *Med Arch*. 2016 Apr;70(2):92-6.
13. Bataller, R., et al. 2003. Activated human hepatic stellate cells express the renin-angiotensin system and synthesize angiotensin II. *Gastroenterology*. 125:117–125.
14. Bataller, R., et al. 2000. Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells. *Gastroenterology*. 118:1149–1156.
15. Bataller, R., et al. 2003. Prolonged infusion of angiotensin II into normal rats induces stellate cell activation and proinflammatory events in liver. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 285:G642–G651.
16. Friedman SL. Mechanisms of Disease: mechanisms of hepatic fibrosis and therapeutic implications. *Nat Clin Prac Gastroenterol Hepatol* 2004;1:98-105.
17. Popper, H., and Uenfriend, S. 1970. Hepatic fibrosis. Correlation of biochemical and morphologic investigations. *Am. J. Med*. 49:707–721.
18. Schaffner, F., and Klion, F.M. 1968. Chronic hepatitis. *Annu. Rev. Med*. 19:25–38.
19. Albanis, E., and Friedman, S.L. 2001. Hepatic fibrosis, Pathogenesis and principles of therapy, *Clin. Liver Dis*. 5:315–334.
20. Poynard, T., et al. 2000. Natural history of HCV infection. *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 14:211–228.
21. Davis, G.L., Albright, J.E., Cook, S.F., and Rosenberg, D.M. 2003. Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States. *Liver Transpl*. 9:331–338.
22. Berenguer, M., et al. 2003. Severe recurrent hepatitis C after liver retransplantation for hepatitis C virus-related graft cirrhosis. *Liver Transpl*. 9:228–235.

23. Pinzani, M. 1999. Liver fibrosis. *Springer Semin. Immunopathol.* 21:475–490.
24. Gabele, E., Brenner, D.A., and Rippe, R.A. 2003. Liver fibrosis: signals leading to the amplification of the fibrogenic hepatic stellate cell. *Front. Biosci.* 8:69–77.
25. Milani, S., et al. 1990. Procollagen expression by nonparenchymal rat liver cells in experimental biliary fibrosis. *Gastroenterology.* 98:175–184.
26. Marra, F. 1999. Hepatic stellate cells and the regulation of liver inflammation. *J. Hepatol.* 31:1120–1130.
27. Lindquist, J.N., Marzluft, W.F., and Stefanovic, B. 2000. Fibrogenesis. III. Posttranscriptional regulation of type I collagen. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 279:471–476.
28. Benyon, R.C., and Iredale, J.P. 2000. Is liver fibrosis reversible? *Gut.* 46:443–446.
29. Arthur, M.J. 2000. Fibrogenesis II. Metalloproteinases and their inhibitors in liver fibrosis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 279:245–249.
30. Kinnman, N., and Housset, C. 2002. Peribiliary myofibroblasts in biliary type liver fibrosis. *Front. Biosci.* 7:496–503.
31. Magness, S.T., Bataller, R., Yang, L., and Brenner, D.A. 2004. A dual reporter gene transgenic mouse demonstrates heterogeneity in hepatic fibrogenic cell populations. *Hepatology.* 40:1151–1159.
32. Knittel, T., et al. 1999. Rat liver myofibroblasts and hepatic stellate cells: different cell populations of the fibroblast lineage with fibrogenic potential, *Gastroenterology.* 117:1205–1221.
33. Phillips, R.J., et al. 2004. Circulating fibrocytes traffic to the lungs in response to CXCL12 and mediate fibrosis. *J. Clin. Invest.* 114:438–446.
34. Kalluri, R., and Neilson, E.G. 2003. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *J. Clin. Invest.* 112:1776–1784.
35. Kmiec, Z. 2001. Cooperation of liver cells in health and disease. *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.* 161:III–XIII, 1–151.

36. Higuchi, H., and Gores, G.J. 2003. Mechanisms of liver injury: an overview. *Curr. Mol. Med.* 3:483–490.
37. Canbay, A., Friedman, S., and Gores, G.J. 2004. Apoptosis: the nexus of liver injury and fibrosis, *Hepatology.* 39:273–278.
38. Casini, A., et al. 1997. Neutrophil-derived superoxide anion induces lipid peroxidation and stimulates collagen synthesis in human hepatic stellate cells: role of nitric oxide. *Hepatology.* 25:361–367.
39. Vinas, O., et al. 2003. Human hepatic stellate cells show features of antigen-presenting cells and stimulate lymphocyte proliferation. *Hepatology.* 38:919–929.
40. Shi, Z., Wakil, A.E., and Rockey, D.C. 1997. Strain-specific differences in mouse hepatic wound healing are mediated by divergent T helper cytokine responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 94:10663–10668.
41. Naito, M., Hasegawa, G., Ebe, Y., and Yamamoto, 2004, Differentiation and function of Kupffer cells. *Med. Electron Microsc.* 37:16–28.
42. Thurman, R.G. 1998. Alcoholic liver injury involves activation of Kupffer cells by endotoxin. *Am. J. Physiol.* 275:G605–G611.
43. Gressner, A.M., Weiskirchen, R., Breitkopf, K., and Dooley, S. 2002. Roles of TGF-beta in hepatic fibrosis. *Front. Biosci.* 7:d793–d807.
44. Olaso, E., et al. 2001. DDR2 receptor promotes MMP-2-mediated proliferation and invasion by hepatic stellate cells. *J. Clin. Invest.* 108:1369–1378.
45. Maher, J.J., Zia, S., and Tzagarakis, C. 1994. Acetal-dehyde-induced stimulation of collagen synthesis and gene expression is dependent on conditions of cell culture: studies with rat lipocytes and fibroblasts. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 18:403–409.
46. Schuppan, D., Krebs, A., Bauer, M., and Hahn, E.G. 2003. Hepatitis C and liver fibrosis. *Cell Death Differ.* 10(Suppl. 1):S59–S67.

47. Bataller, R., Paik, Y.H., Lindquist, J.N., Lemasters, J.J., and Brenner, D.A. 2004. Hepatitis C virus core and nonstructural proteins induce fibrogenic effects in hepatic stellate cells. *Gastroenterology*. 126:529–540.
48. Ramadori, G., and Saile, B. 2004. Portal tract fibro-genesis in the liver. *Lab. Invest*. 84:153–159.
49. Wanless, I.R., and Shiota, K. 2004. The pathogen-esis of nonalcoholic steatohepatitis and other fatty liver diseases: a four-step model including the role of lipid release and hepatic venular obstruction in the progression to cirrhosis. *Semin. Liver Dis*. 24:99–106.
50. Marra, F. 2002. Chemokines in liver inflammation and fibrosis. *Front. Biosci*. 7:d1899–d1914.
51. Schwabe, R.F., Bataller, R., and Brenner, D.A. 2003. Human hepatic stellate cells express CCR5 and RANTES to induce proliferation and migra-tion. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 285:G949–G958.
52. Shek, F.W., and Benyon, R.C. 2004. How can trans-forming growth factor beta be targeted usefully to combat liver fibrosis? *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 16:123–126.
53. Pinzani, M., Gesualdo, L., Sabbah, G.M., and Abboud, H.E. 1989. Effects of platelet-derived growth factor and other polypeptide mitogens on DNA synthesis and growth of cultured rat liver fat-storing cells. *J. Clin. Invest*. 84:1786–1793.
54. Borkham-Kamphorst, E., Stoll, D., Gressner, A.M., and Weiskirchen, R. 2004. Antisense strategy against PDGF B-chain proves effective in prevent-ing experimental liver fibrogenesis. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 321:413–423.
55. Williams, E.J., et al. 2001. Relaxin inhibits effective collagen deposition by cultured hepatic stellate cells and decreases rat liver fibrosis in vivo. *Gut*. 49:577–583.
56. Cho, J.J., et al. 2000. An oral endothelin-A receptor antagonist blocks collagen synthesis and deposi-tion in advanced rat liver fibrosis. *Gastroenterology*. 118:1169–1178.

57. Paizis, G., et al. 2002. Up-regulation of components of the renin-angiotensin system in the bile duct-ligated rat liver. *Gastroenterology*. 123:1667–1676.
58. Kanno, K., Tazuma, S., and Chayama, K. 2003. AT1A-deficient mice show less severe progression of liver fibrosis induced by CCl₄. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 308:177–183
59. Wheeler, M.D., et al. 2001. The role of Kupffer cell oxidant production in early ethanol-induced liver disease. *Free Radic. Biol. Med.* 31:1544–1549.
60. Kono, H., et al. 2000. NADPH oxidase-derived free radicals are key oxidants in alcohol-induced liver disease. *J. Clin. Invest.* 106:867–872.
61. Marra, F. 2002. Leptin and liver fibrosis: a matter of fat. *Gastroenterology*. 122:1529–1532.
62. Ortiz, V., Berenguer, M., Rayon, J.M., Carrasco, D., and Berenguer, J. 2002. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. *Am. J. Gastroenterol.* 97:2408–2414.
63. Marra, F., et al. 1999. Extracellular signal-regulated kinase activation differentially regulates platelet-derived growth factor's actions in hepatic stellate cells, and is induced by in vivo liver injury in the rat. *Hepatology*. 30:951–958.
64. Schwabe, R.F., et al. 2004. Differential requirement for c-Jun NH₂-terminal kinase in TNF α - and Fas-mediated apoptosis in hepatocytes. *FASEB J.* 18:720–722.
65. Schnabl, B., et al. 2001. The role of Smad 3 in mediating mouse hepatic stellate cell activation. *Hepatology*. 34:89–100.
66. Marra, F., et al. 2000. Ligands of peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulate profibrogenic and proinflammatory actions in hepatic stellate cells. *Gastroenterology*. 119:466–478.
67. Boya, P., et al. 2001. Nuclear factor-kappa B in the liver of patients with chronic hepatitis C: decreased RelA expression is associated with enhanced fibrosis
68. Canbay, A., et al. 2003. Cathepsin B inactivation attenuates hepatic injury and fibrosis during cholestasis. *J. Clin. Invest.* 112:152–159.

69. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J Viral Hepat* 1999; 6:35-47.
70. Simmonds P, Bukh J, Combet C, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005;42:962-73.
71. Çil T, Özekinci T, Göral V, ve ark. Güneydoğu Anadolu bölgesinde hepatit C virüsü genotipleri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007;27:496-500.
72. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int* 2009;29:74-81.
73. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virüs infection. *Lancet Infect Dis* 2005;5:558-67.
74. Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virüs infection in Europe. *J Hepatol* 2008;48:148-62.
75. Kamal SM, Nasser IA. Hepatitis C genotype 4: what we know and what we don't yet know. *Hepatology* 2008;47:1371-83.
76. Hakan Şentürk. Hepatit C. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No: 28 Ocak 2002; s. 79-85.
77. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, et al: The prevalence of hepatitis C virüs infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med* 2006;144:705-714.
78. Zignego AL, Craxi A. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis* 2008;12:611-636.
79. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis C, antigens, antibodies and viral genomes. *Best Pract Res Clin. Gastroenterol* 2008;22:1031-1048.
80. Kronik viral hepatit rehber çalıştayı katılımcıları. *Türkiye Kronik Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi* 2015 S:41-42. 27.12.2014, İstanbul.
81. Santantonio T, Wiegand J, Gerlach JT. Acute hepatitis C: current status and remaining challenges. *J Hepatol* 2008;49:625-633.

82. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147-1171.
83. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea D. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-699.
84. Safdar K, Schiff ER. Alcohol and hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2004;24:305-315.
85. Arthur, M.J. 2002. Reversibility of liver fibrosis and cirrhosis following treatment for hepatitis C. *Gastroenterology*. 122:1525–1528.
86. Pares, A., Caballeria, J., Bruguera, M., Torres, M., and Rodes, J. 1986. Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. *J. Hepatol.* 2:33–42.
87. Dixon, J.B., Bhathal, P.S., Hughes, N.R., and O'Brien, P.E. 2004. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology*. 39:1647–1654.
88. Issa, R., et al. 2004. Spontaneous recovery from micronodular cirrhosis: evidence for incomplete resolution associated with matrix cross-linking.
89. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol* 2003;39:239-244.
90. Cholongitas E, Senzolo M, Standish R, et al. A systematic review of the quality of liver biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 2006;125:710-721.
91. Standish RA, Cholongitas E, Dhillon A, Burroughs AK, Dhillon AP. An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. *Gut* 2006;55:569-578.
92. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449-1457.
93. McHutchison JG, Blatt LM, de Medina M, et al. Measurement of serum hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C and its relationship to liver histology. Consensus Interferon Study Group. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:945-951.

94. Gressner OA, Weiskirchen R, Gressner AM. Biomarkers of liver fibrosis: clinical translation of molecular pathogenesis orbased on liver-dependent malfunction tests. *Clin Chim Acta* 2007;381:107-113.
95. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virusinfection. *Am J Gastroenterol* 1998;93:44-48.
96. Imperiale TF, Said AT, Cummings OW, Born LJ. Need forvalidation of clinical decision aids: use of the AST/ALT ratio in predicting cirrhosis in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2328-2332.
97. Nyblom H, Nordlinder H, Olsson R. High aspartate to alanine aminotransferase ratio is an indicator of cirrhosis and poor outcome in patients with primary sclerosing cholangitis. *Liver Int* 2007;27:694-699.
98. Haukeland JW, Schreiner LT, Lorgen I, et al. ASAT/ALAT ratio provides prognostic information independently of Child-Pugh class, gender and age in non-alcoholic cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:1241-1248.
99. Lindquist, J.N., Marzluff, W.F., and Stefanovic, B. 2000. Fibrogenesis. III. Posttranscriptional regula-tion of type I collagen. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 279:G471–G476.
100. Shaheen AA, Myers RP. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review. *Hepatology* 2007;46:912-921.
101. Kinnman, N., and Housset, C. 2002. Peribiliary myofibroblasts in biliary type liver fibrosis. *Front. Biosci.* 7:496–503.
102. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* 2007;46:32-36.
103. Mallet V, Dhalluin-Venier V, Roussin C, et al. The accuracy of the FIB-4 index for the diagnosis of mild fibrosis in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:409-415.

104. Kim BK, Kim do Y, Park JY, et al. Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients. *Liver Int* 2010;30:546-553.
105. Trotter JF, Olson J, Lefkowitz J, et al. Changes in international normalized ratio (INR) and model for endstage liver disease (MELD) based on selection of clinical laboratory. *Am J Transplant* 2007;7:1624-1628.
106. Shaheen AA, Wan AF, Myers RP. FibroTest and FibroScan for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review of diagnostic test accuracy. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2589-2600.
107. Koda M, Matunaga Y, Kawakami M, et al. FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007;45:297-306.
108. Adams LA, Bulsara M, Rossi E, et al. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem* 2005;51:1867-1873.
109. Guechot J, Lasnier E, Sturm N, Paris A, Zarski JP. Automation of the Hepascore and validation as a biochemical index of liver Non-invasive assessment of liver fibrosis 229 *Annals of Gastroenterology* 25 fibrosis in patients with chronic hepatitis C from the ANRS HEP 23 Fibrostar cohort. *Clin Chim Acta* 2010;411:86-91.
110. Cales P, Veillon P, Konate A, et al. Reproducibility of blood tests of liver fibrosis in clinical practice. *Clin Biochem* 2008;41:10-18.
111. Cales P, Oberti F, Michalak S, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology* 2005;42:1373-1381
112. Zaman A, Rosen HR, Ingram K, et al. Assessment of FIBROSpect II to detect hepatic fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Am J Med* 2007;120:280
113. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004;127:1704-1713.

114. Berzigotti A, Abraldes JG, Tandon P, et al. Ultrasonographic evaluation of liver surface and transient elastography in clinically doubtful cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52:846-853.
115. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1705-1713.
116. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008;48:835-847.
117. Roulot D, Czernichow S, Le Clesiau H, et al. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol* 2008;48:606-613.
118. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, et al. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol* 2011;54:650-659.
119. Degos F, Perez P, Roche B, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study. *J Hepatol* 2010;53:1013-1021.
120. Millonig G, Friedrich S, Adolf S, et al. Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. *J Hepatol* 2010;52:206-210.
121. Castera L, Sebastiani G, Le Bail B, et al. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2010;52:191-198.
122. Huwart L, Sempoux C, Vicaux E, et al. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008;135:32-40.
123. Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343-350.

124. Sebastiani G, Halfon P, Castera L, et al. SAFE biopsy: a validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009;49:1821-1827.
125. Boursier J, de Ledinghen V, Zarski JP, et al. A new combination of blood test and fibroscan for accurate non-invasive diagnosis of liver fibrosis stages in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1255-1263.
126. Işın Soyuer, Kronik viral hepatitlerin patolojisi, www.vhsd.org/files/file/2009_sunumlar/279. 126. Erişim tarihi: Ekim 2016.
127. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513-1520.
128. Bedossa P, Poynard T, The French METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for grading activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;24:289-293.
129. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2007;47(4):598-607.
130. Standish RA, Cholongitas E, Dhillon A, Burroughs AK, Dhillon AP (2006). An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. *Gut*, 55(4):569-78.
131. Calvaruso V, Burroughs AK, Standish R, Manousou P, Grillo F, Leandro G, Maimone S, Pleguezuelo M, Xirouchakis I, Guerrini GP, Patch D, Yu D, O'Beirne J, Dhillon AP (2009). Computer-Assisted Image Analysis of Liver Collagen: Relationship to Ishak Scoring and Hepatic Venous Pressure Gradient. *Hepatology*, 49(4):1236-44.
132. Rousselet MC, Michalak S, Dupre F, Croue A, Bedossa P, Saint-Andre JP, Calès P; Hepatitis Network 49 (2005). Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology*, 41:257-264.
133. Bataller, R., and Brenner, D.A. 2001. Hepatic stellate cells as a target for the treatment of liver fibrosis. *Semin. Liver Dis.* 21:437–451.
134. Dixon, J.B., Bhathal, P.S., Hughes, N.R., and O'Brien, P.E. 2004. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology*. 39:1647–1654.

135. Corey KE, Shah N, Misdraji J, Abu Dayyeh BK, Zheng H, Bhan AK, Chung RT. The effect of angiotensin-blocking agents on liver fibrosis in patients with hepatitis C. *Liver Int* 2009;29:748–53.
136. Akalın S, Akçiçek F, Büyüköztürk K, Canberk A, Çağlar N, Eryılmaz Y. Anjiotensin II ve anjiotensin II antagonistleri. 1. baskı. İstanbul: Print Center; 2001:s.58-65.
137. Ganong WF. Ganong Tıbbi Fizyoloji, Çeviri Doğan A. İstanbul Barış Kitabevi, 1995: 496-500.
138. Hooper NM, Keen J, Pappin DJC. Angiotensin converting enzyme. *Biochem. J.* 1987; 247: 85-93.
139. Ehlers MRW, Riordan JF. Angiotensin convertig enzyme: new concepts its biological role, *biochemistry* 1989; 28: 5311-5318.
140. Terui Y, Saito T, Watanabe H, Togashi H, Kawata S, Kamada Y, Sakuta S. Effect of angiotensin receptor antagonist on liver fibrosis in early stages of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:1022.
141. Yokohama S, Tokusashi Y, Nakamura K, Tamaki Y, Okamoto S, Okada M, Aso K, Hasegawa T, Aoshima M, Miyokawa N, Haneda M, Yoneda M. Inhibitory effect of angiotensin II receptor antagonist on hepatic stellate cell activation in nonalcoholic steatohepatitis. *W J Gastro* 2006;12:322–6.
142. Corey KE, Shah N, Misdraji J, Abu Dayyeh BK, Zheng H, Bhan AK, Chung RT. The effect of angiotensin-blocking agents on liver fibrosis in patients with hepatitis C. *Liver Int* 2009;29:748–53.
143. Arroyo V, Bosch J, Mauri M, Viver J, Mas A, Rivera F, Rodes J. Renin, aldosterone and renal haemodynamics in cirrhosis with ascites. *Eur J Clin Invest* 1979;9:69–73.
144. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2016;4.

144. Borowsky SA, Lieberman J, Strome S, Sastre A, Elevation of serum angiotensin-converting enzyme level. Occurrence in alcoholic liver disease, *Arch Intern Med.* 1982 May;142(5):893-5.
146. Sakata T, Takenaga N, Endoh T, Wada O, Matsuki K., Diagnostic significance of serum angiotensin-converting enzyme activity in biochemical tests with special reference of chronic liver diseases, *Jpn J Med.* 1991 Sep-Oct;30(5):402-7.
147. Zhang Z, Feng H, Leng X, Ma F, Wang B, Du R., The levels of renin activity, angiotensin converting enzyme and angiotensin II in cirrhotic patients with ascites undergoing portacaval shunt, *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 1999 Jun;37(6):366-8.
148. Hala M. Raslan, Khalda S. Amr, Yasser A. Elhosary, Wafaa M. Ezzat, Nour A. Abdullah, Hassan E. El-Batae. Possible role of angiotensin-converting enzyme polymorphism on progression of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 105 (2011) 396– 400.
149. E. H. Forrest, D. Thorburn, E. Spence, K. A. Oien, G. Inglis, C. A. Smith, E. A. B. McCrudden, R. Fox and P. R. Mills. Polymorphisms of the renin–angiotensin system and the severity of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Journal of Viral Hepatitis*, 2005, 12, 519–524.
150. Cumali Efe, Mustafa Cengiz, Evrim Kahramanoğlu Aksoy, Bülent Yılmaz, Burak Özşeker, Yavuz Beyazıt, Alpaslan Tanoğlu, Tugrul Purnak, Taylan Kay, Turan Turhan, Seren Ozenirler, Ersan Ozaslan and Staffan Wahlin. Angiotensin converting enzyme for noninvasive assessment of liver fibrosis in autoimmune hepatitis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2015, 27:649-654
151. Tugrul Purnak, Yavuz Beyazıt, Erkin Oztas, Yusuf Yesil, Cumali Efe, Serkan Torun, Tugrul Celik, Ilyas Tenlik, Mevlut Kurt and Ersan Ozaslan. Serum angiotensin-converting enzyme level as a marker of fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Journal of the Renin Angiotensin Aldosterone System* 13(2) 244–249.

152. Marusić M, Babić Z. Is there any connection between angiotensin converting enzyme activity and liver cirrhosis of alcoholic genesis?. *Acta Med. Croatica*. 2007 Sep;61(4):365-8
153. N.K. Turhan, S. Uygun Ilikhan, A.C. Hamamcioglu, Y. Ustundag, A. Dursun and F. Kokturk. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism (insertion/deletion) and liver fibrosis in Turkish patients from the western Black Sea region, Turkey. *Genetics and Molecular Research* 14 (4): 17079-17090 (2015).
154. H. Biller, G. Zissel, B. Ruprecht, M. Nauck, A. Busse Grawitz and J. Muller Quernheim. Genotype-corrected reference values for serum angiotensin converting enzyme. *Eur Respir J* 2006; 28: 1085–1090.
155. Abraham NZ, Carty RP, DuFour DR, Pincus MR. Clinical enzymology. In: McPherson RA, Pincus MR, eds. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 21st ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2006:chap 20.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 29/06/2016

TOPLANTI NO : 2016/08

KARARLAR :

- 19- Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2016-79-29/06 Protokol no'lu "Kronik Hepatit C Virüslü Hastalarda Karaciğer Fibrozisini Göstermede Serum ACE Seviyesinin Önemi" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç. Dr. Günül ÖZBAKİŞ DENGİZ
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı