

# Kronik Hepatit C Enfeksiyonu Olan Hastalarda Karaciğer Fibrozu Göstergesi Olarak Serum IgG, IgA ve IgM Düzeylerinin Değerlendirilmesi

## Evaluation of Serum IgG, IgA and IgM Levels as Indicators of Hepatic Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C Infection

Zehra ORTARIK, Alparslan TOYRAN, Sevinç ŞEN, Selen Z. MART KÖMÜRCÜ,  
Engin GÜVENER

SB Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara.  
Ankara Numune Training and Research Hospital, 1<sup>st</sup> Microbiology and Clinical Microbiology Laboratory, Ankara, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 02.07.2010 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 10.01.2011

### ÖZET

Kronik hepatit C virusu (HCV) enfeksiyonlarında karaciğer fibrozu gelişiminin öngörülmesi ve prognoz izlemi, tedavi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla altın standart olarak kabul edilen karaciğer biyopsisi, uygulanması zor ve invazif bir yöntem olduğundan, son yıllarda biyopsi yapılmaksızın fibrozun evresini belirlemeye yönelik invazif olmayan tanı testlerinin kullanımı gündeme gelmiştir. Bu çalışmada, kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda karaciğer fibrozu göstergesi olarak serum IgG, IgA ve IgM düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya, Ocak 2007-Kasım 2008 tarihleri arasında takip edilen; serum anti-HCV ve HCV-RNA'ları pozitif; son altı ay içinde antiviral tedavi almamış 57 kronik hepatit C'li hasta (35 kadın, 22 erkek; yaş ortalaması:  $51 \pm 8.9$  yıl) dahil edilmiştir. Tüm hastalara karaciğer biyopsisi uygulanmış ve değerlendirme "Modifiye Knodell Histolojik Aktivite İndeksi"ne göre yapılmıştır. Buna göre fibrozu olmayan ya da hafif-orta derecede fibrozu olan 49 hasta Grup 1 (Evre 0, 1, 2, 3); ileri derecede fibrozu olan sekiz hasta ise Grup 2 (Evre 4, 5, 6) olarak sınıflandırılmıştır. Serum örneklerinde IgG, IgA ve IgM düzeyleri, ticari bir immünonefelometrik yöntem (Dade Behring, Almanya) ile çalışılmıştır. Hastaların 28 (%49.1)'inde IgG, 5 (%8.8)'inde IgM ve 2 (%3.5)'inde IgA olmak üzere toplam 35 (%61.4)'inde antikor düzeylerinin normal sınırların üzerinde olduğu saptanmıştır. Grup 1 ve 2'deki hastaların ortalama IgG düzeyleri sırasıyla  $16.3 \pm 4.6$  ve  $21.8 \pm 5.2$  g/L; ortalama IgM düzeyleri sırasıyla  $1.3 \pm 0.6$  ve  $1.6 \pm 0.8$ ; ortanca IgA düzeyleri ise sırasıyla 2.0 (0.5-5.3) ve 3.3 (1.3-4.3) olarak belirlenmiştir. Grup 2'deki hastaların IgG ve IgA düzeylerinin Grup 1'deki hastalardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüş (sırasıyla;  $p=0.003$ ,  $p=0.03$ ); IgM dü-

**İletişim (Correspondence):** Dr. Zehra Ortarik, SB Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 505 535 0200, **E-posta (E-mail):** zehrasenocak@yahoo.com

zeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p = 0.311$ ). Hasta grupları diğer parametreler açısından karşılaştırıldığında; ALT, AST, HCV-RNA düzeyleri ve yaş ortalamaları yönünden gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiş (sırasıyla;  $p = 0.95$ ,  $p = 0.21$ ,  $p = 0.73$ ,  $p = 0.10$ ), ancak anti-HCV düzeylerinin Grup 2'deki hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu izlenmiştir ( $p = 0.043$ ). Sonuç olarak verilerimiz, kronik hepatit C'li hastalarda serum IgG ve IgA düzeyleri ile fibroz derecesi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiş ve biyopsinin yapılamadığı durumlarda bu parametrelerin invazif olmayan diğer testlerle birlikte çalışılmasının, karaciğer fibrozunun öngörüsünde yardımcı olabileceğini düşündürmüştür.

**Anahtar sözcükler:** Kronik hepatit C; karaciğer fibrozu; hepatit C virusu; HCV; immünglobulin düzeyi.

## ABSTRACT

The prediction of development of hepatic fibrosis is of crucial importance in terms of disease monitoring and treatment follow-up of patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infections. Liver biopsy which is an invasive and complicated method, still remains as the gold standard method for the diagnosis of liver fibrosis. Recently, non-invasive diagnostic tests to determine the biological markers of liver fibrosis have been developed as a possible alternative to liver biopsy. The aim of this study was to evaluate the levels of serum IgG, IgA and IgM antibodies as possible indicators for hepatic fibrosis among patients with chronic HCV infection. A total of 57 patients (35 female, 22 male; mean age:  $51 \pm 8.9$  years) who were followed-up between January 2007-November 2008, were enrolled in the study. All of the patients were positive for serum anti-HCV and HCV-RNA, while none of them were under antiviral therapy for the last six months. The patients were hospitalized for liver biopsy and biopsy samples were evaluated according to Modified Knodell Histological Activity Index. Forty-nine patients with no liver fibrosis or low to moderate fibrosis were classified as Group 1 (stage 0, 1, 2, 3) and eight patients with high to severe fibrosis were classified as Group 2 (stage 4, 5, 6). Serum IgG, IgA and IgM levels of the patients were determined by a commercial immunonephelometric method (Dade Behring, Germany). Increased antibody levels were detected in a total of 61.4% (35/57) of patients, of which 28 (49.1%) yielded high IgG, 5 (8.8%) yielded high IgM and 2 (3.5%) yielded high IgA levels. The mean IgG levels of patients in Grup 1 and 2 were  $16.3 \pm 4.6$  and  $21.8 \pm 5.2$  g/L; mean IgM levels were  $1.3 \pm 0.6$  and  $1.6 \pm 0.8$ , and median IgA levels were 2.0 (0.5-5.3) and 3.3 (1.3-4.3) g/L, respectively. IgG and IgA levels of patients from Group 2 were found significantly higher than those patients from Group 1 ( $p = 0.003$ ,  $p = 0.03$ , respectively), however there was no significant difference between the groups with respect to serum IgM levels ( $p = 0.311$ ). When the patient groups were also evaluated in terms of other parameters, no statistically significant differences were detected for ALT, AST, HCV-RNA levels and mean ages ( $p = 0.95$ ,  $p = 0.21$ ,  $p = 0.73$ ,  $p = 0.10$ , respectively), however, anti-HCV levels were found significantly higher in Group 2 ( $p = 0.043$ ). The data of this study indicated a significant relationship between the levels of serum IgG, IgA and the severity of hepatic fibrosis among patients with chronic HCV infection. It was concluded that high serum IgG and IgA levels may be helpful indicators together with the other non-invasive markers for the prediction of liver fibrosis in case when liver biopsy could not be performed.

**Key words:** Chronic hepatitis C; liver fibrosis; hepatitis C virus; HCV; immunoglobulin level.

## GİRİŞ

Kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler kanser (HSK) etyolojisinde önemli rolü olan hepatit C virusu (HCV), tüm dünyada yaklaşık 170 milyon insanı etkilemektedir<sup>1</sup>. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre anti-HCV seroprevalansının dünya ortalaması %3

oranında olup, Türkiye’de bu oran farklı gruplarda yapılan çalışmalara göre %0.3-4 arasında değişmektedir<sup>1,2</sup>. Enfeksiyonun tanısında, HCV antikor ve antijenlerini saptayan serolojik yöntemler, HCV-RNA’yı saptayan ve miktarını ölçen moleküler yöntemler ve genotiplendirme yöntemleri kullanılmaktadır<sup>3</sup>.

Kronik HCV enfeksiyonlarında karaciğer fibrozunun ortaya çıkma riskinin öngörülmesi ve prognozun önceden tespit edilmesi, izlem ve tedavi açısından önem taşımaktadır<sup>4</sup>. Bu amaçla altın standart olarak kabul edilen yöntem karaciğer iğne biyopsisidir. Zira tedavi endikasyonunun belirlenmesinde ve takibinde, diğer tüm laboratuvar kriterlerinin yanı sıra histopatolojik olarak nekroinflamasyon ve özellikle fibroz evresinin bilinmesi gereklidir<sup>5</sup>. Ancak karaciğer biyopsisi, invazif bir yöntem olmasının yanı sıra, örnekleme ve değerlendirme bazında da bazı sorunlara sahiptir<sup>6-8</sup>. Bu nedenle son yıllarda, invazif olmayan ve karaciğer nekrozu ya da fibrozunun göstergesi olarak kullanılabilecek serum belirleyicileri ve indeks parametrelerin geliştirilmesi konusunda yoğun çalışmalar yapılmaktadır<sup>8-15</sup>.

Çeşitli etyolojik faktörler nedeniyle oluşabilen karaciğer fibrozu ya da sirozda yüksek gama globulin seviyeleri izlenmektedir. Bu durumun, karaciğerin filtrasyon kapasitesinde düşme ve baskılayıcı hücre aktivitesinde azalmaya bağlı olduğu ileri sürülmüştür<sup>16</sup>. Karaciğerin azalan filtrasyon kapasitesi, bağırsaklarla ilişkili antijenlerin dolaşıma karışmasına ve B hücrelerinin özgül olmayan stimülasyonuna neden olur. Diğer taraftan azalan baskılayıcı T hücre aktivitesi, antikor üretiminin sonlandırılmasında başarısız olmaktadır. Ayrıca, son yıllarda karaciğer fibrogenezinde rolü olan aktif hepatik stellat hücrelerinin tespit edilmesi, bu süreçte yer alan mekanizmaların tanımlanması açısından umut vermiştir<sup>17,18</sup>. Yüzeylerinde IgG Fc reseptörü içeren stellat hücreler, aktivasyon ve farklılaşma sonucu karaciğer hasarına fibrotik yanıtı oluşturan fibrojenik ve proliferatif hücre tipine dönüşebilmektedir<sup>19-21</sup>. Hepatik stellat hücrelerin immünolojik rolü; antijen sunumu ve T hücre proliferasyonunun düzenlenmesi için gerekli olan membran proteinlerinin senteziyle açıklanmıştır<sup>20</sup>. Bu veriler ışığında, immünglobulinlerin hepatik fibrogenez ve hepatik stellat hücrelerin aktivasyonunda rol aldığı düşünülebilir. Bu hipotez karaciğer fibrozu olan ve sirozlu hastalardaki immünglobulin seviyelerinin arttığını gösteren klinik gözlemlerle desteklenmektedir<sup>22-26</sup>.

Bu çalışmanın amacı, kronik hepatit C’li hastalarda karaciğer fibrozu göstergesi olarak serum IgG, IgA ve IgM düzeylerinin değerlendirilmesidir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

SB Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji ve Enfeksiyon Hastalıkları polikliniklerinde Ocak 2007-Kasım 2008 tarihleri arasında takip edilen 35’i kadın, 22’si erkek toplam 57 kronik HCV’li hasta (yaş ortalaması:  $51 \pm 8.9$  yıl) çalışmaya dahil edildi. Hasta grubu; serum anti-HCV ile HCV-RNA’ları pozitif saptanan ve karaciğer biyopsisi planlanarak hastaneye yatırılan hastalardan oluşturuldu. Son altı ay içinde antiviral tedavi almış olanlar ile eşlik eden başka bir hastalığı bulunanlar çalışmaya alınmadı. Hastalardan sözlü olarak bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra demografik verileri çalışma formlarına kaydedildi.

Karaciğer biyopsisi öncesinde hastalardan kan örneği alınarak serumları ayrıldı. Kontamine, lipemik ve hemolizli serumlar çalışmaya dahil edilmedi. Serumlarda ALT ve AST düzeyleri otomatize sistemiyle (SYNCHRON CX®; Beckman Coulter, İrlanda); anti-HCV düzeyleri, mikropartikül enzim temelli immünolojik yöntemiyle (AxSYM HCV version 3.0, Abbott GmbH Diagnostica, Almanya); HCV-RNA düzeyleri ise, saptama alt sınırı 20 IU/ml olan ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu kitiyle (HCV Rotor-Gene RT-PCR; QIAGEN, Almanya) saptandı. Anti-HCV sonuçları, örneklerden alınan sinyalin eşik değere oranına göre (Sample/Cutoff; S/CO) değerlendirildi ve S/CO  $\geq$  1 ise pozitif olarak kabul edildi. Üretici firmanın önerileri doğrultusunda; ilk testte reaktif olarak tespit edilen tüm örnekler aynı yöntemle tekrar çalışıldı.

Serum IgG, IgM ve IgA düzeyleri; insan IgG, IgM ve IgA antikorlarına karşı hazırlanmış ticari antiserumlar (Dade Behring, Marburg, Almanya) kullanılarak otomatize bir immünonefelometrik yöntemle (Nephelometer BN II, Dade Behring, Marburg, Almanya) belirlendi. Normal sınır değerleri IgG için 7.0-16.0 g/L; IgM için 0.4-2.3 g/L ve IgA için 0.7-4.0 g/L olarak kabul edildi.

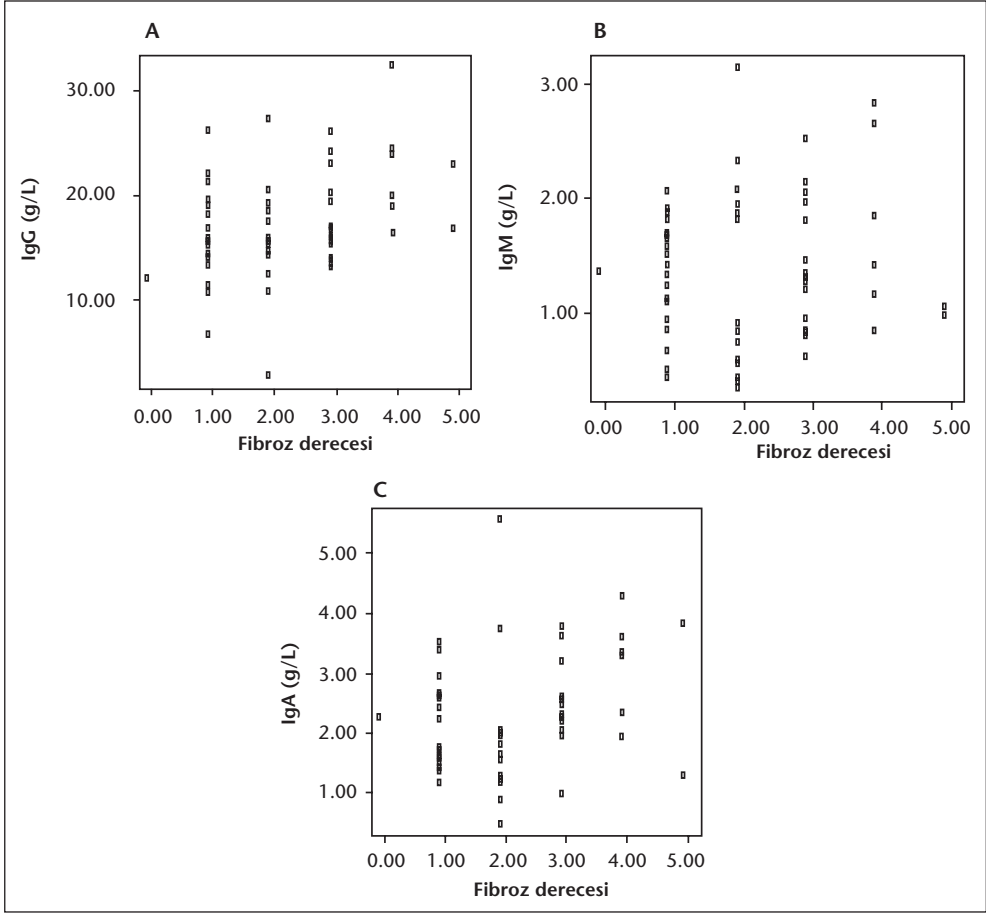
Hastaların karaciğer biyopsi örnekleri SB Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Laboratuvarında "Modifiye Knodell Histolojik Aktivite İndeksi"ne göre değerlendirildi<sup>27</sup>. Bu indekse göre fibroz evresi 1-3 aralığında olanlar hafif-orta, 4-6 aralığında olanlar ağır fibrozlu olarak kabul edildi. Fibrozu olmayan ya da hafif-orta derecede fibrozu olan hastalar Grup 1 (Evre 0, 1, 2, 3); ileri derecede fibrozu olan hastalar ise Grup 2 (Evre 4, 5, 6) olarak sınıflandırıldı.

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve % olarak gösterildi. Cinsiyet ve fibroz grupları arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann-Whitney U testi ile araştırıldı. Kategorik değişkenler Pearson'ın ki-kare testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın korelasyon testiyle araştırıldı.  $p < 0.05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 57 hastanın 28 (%49.1)'inde IgG düzeylerinin, 5 (%8.8)'inde IgM düzeylerinin, 2 (%3.5)'inde ise IgA düzeylerinin normal sınırların üzerinde olduğu saptanmıştır. IgM düzeyleri ile fibroz derecesi arasında anlamlı bir korelasyon görülmezken ( $p = 0.46$ ), IgG ve IgA düzeyleri ile fibroz derecesi arasında pozitif yönlü anlamlı bir korelasyon olduğu izlenmiştir (sırasıyla  $r = 0.27$ ,  $p = 0.04$ ;  $r = 0.32$ ,  $p = 0.01$ ) (Şekil 1).

Çalışmamızda, Grup 1 ve Grup 2'de sınıflandırılan hasta sayıları sırasıyla; 49 (%86) ve 8 (%14) olarak belirlenmiş ve bu gruplarda saptanan immünglobulin düzeyleri Tablo I'de verilmiştir. Grup 2'deki hastaların IgG ve IgA düzeylerinin Grup 1'deki hastaların IgG



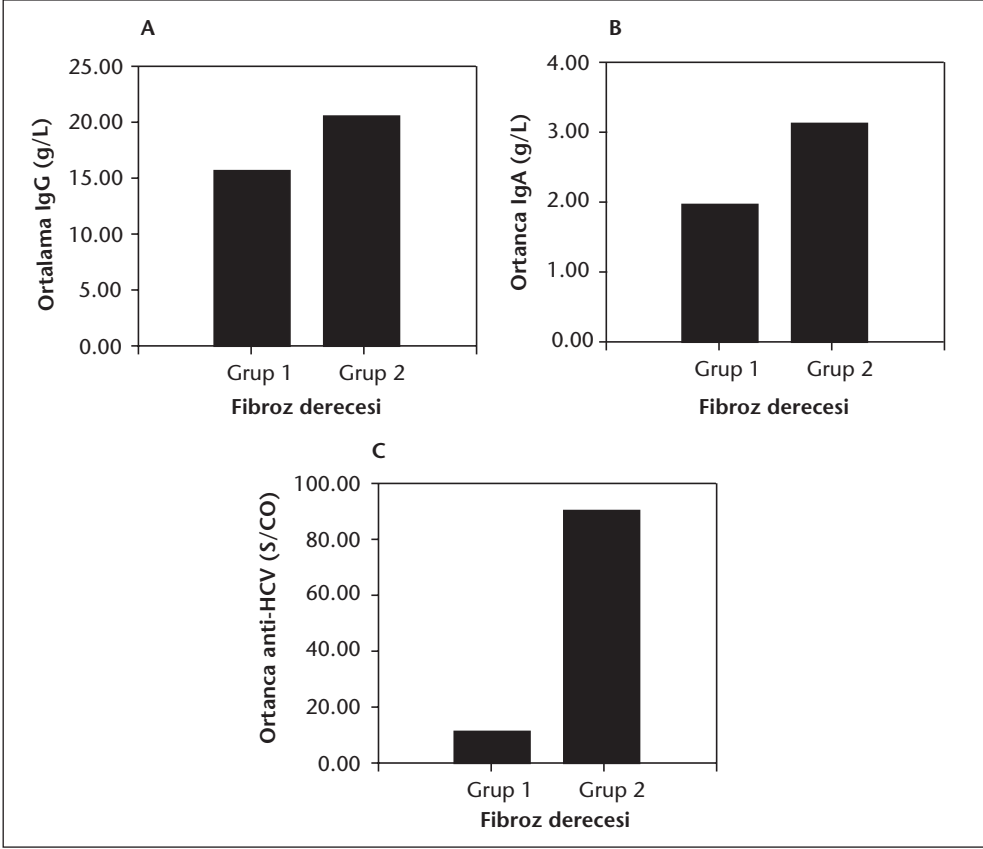
Şekil 1. Karaciğer fibrozu ile (A) IgG arasındaki ilişim grafiği ( $r=0.27$ ,  $p=0.04$ ); (B) IgM arasındaki ilişim grafiği ( $p=0.46$ ); (C) IgA arasındaki ilişim grafiği ( $r=0.32$ ,  $p=0.01$ ).

Tablo I. Çalışmaya Alınan Olgularda İmmünglobulin Düzeyleri\*

	Grup 1 (n= 49)	Grup 2 (n= 8)
Ortalama IgG (g/L)	16.3 ± 4.6	21.8 ± 5.2
Ortalama IgM (g/L)	1.3 ± 0.6	1.6 ± 0.8
Ortanca IgA (g/L)	2.0 (0.5-5.3)	3.3 (1.3-4.3)

\* Normal değerler: IgG için 7.0-16.0 g/L; IgM için 0.4-2.3 g/L; IgA için 0.7-4.0 g/L'dir.

ve IgA düzeylerine göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüş (sırasıyla;  $p=0.003$ ,  $p=0.03$ ); IgM düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0.311$ ) (Şekil 2).



Şekil 2. Karaciğer fibroz derecesine göre (A) Ortalama IgG; (B) Ortanca IgA; (C) Ortanca anti-HCV düzeyleri.

Hasta grupları diğer parametreler açısından karşılaştırıldığında; Grup 2'deki hastaların anti-HCV düzeylerinin Grup 1'deki hastalardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu izlenmiş ( $p= 0.043$ ) (Şekil 2); ancak ALT, AST, HCV-RNA düzeyleri ve yaş ortalamaları yönünden gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (sırasıyla;  $p= 0.95$ ,  $p= 0.21$ ,  $p= 0.73$ ,  $p= 0.10$ ).

## TARTIŞMA

Kronik hepatit ve sirozlu hastaların biyopsi örneklerinde karaciğer patolojisinin değerlendirilmesi, tedavi endikasyonu açısından büyük önem taşımaktadır. Ancak biyopsinin gerek hekim gerekse hasta açısından uygulanması zor ve invazif bir girişim olması ve sonrasında nadir de olsa bazı komplikasyonlar gelişebilmesi, bu yöntemi tartışılır kılmaktadır<sup>8,28</sup>. Günümüzde, biyopsi yapılmaksızın fibrozun evresini belirlemeye olanak sağlayacak pratik ve invazif olmayan tanı yöntemleri yaygın olarak kullanılmaktadır<sup>4,7,9,11-15,28,29</sup>.

Uzun yıllardan beri rutin olarak serumda çalışılan bilirubin, AST, ALT, ALP, GGT, albumin ve gamaglobulin düzeyleri, trombosit sayısı, protrombin zamanı ve aktivitesi, alfa-2 makroglobulin, haptoglobulin ve apolipoprotein A1 değerleri gibi parametreler fibrozun derecesini ve karaciğer rezervini öngörmede yardımcı olmaktadır<sup>30</sup>. Bu parametrelerden birkaçı birlikte değerlendirilerek daha hassas olabilecek çeşitli indeksler de geliştirilmiştir<sup>10,31</sup>. Son yıllarda ise, bilinen laboratuvar parametrelerinin yanı sıra, doku fibrozu ile ilişkili olduğu saptanan bazı yeni belirleyiciler (laminin, hiyalüronik asit, tip IV kollajen, fibronektin, matriks metalloproteinazlar, metalloproteinaz inhibitörleri, prokollajen III N-terminal propeptidi, transforme edici büyüme faktörü-beta vb.) de karaciğer fibrozunun biyolojik göstergeleri olarak kabul edilmektedir<sup>4,9,13,28,32</sup>.

Kronik hepatit C (KHC) enfeksiyonu olan hastalarda yüksek serum immünglobulin düzeylerinin de, hastalığın prognozu ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde belirleyici rolü olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir<sup>23-26,33-35</sup>. İspanya'da González-Quintela ve arkadaşları<sup>23</sup> ile Japonya'da Maruyama ve arkadaşları<sup>26</sup>, KHC'li sırasıyla 274 ve 102 hastada IgG düzeylerinin; Mısır'da El-Kady ve arkadaşları<sup>24,25</sup> ise KHC'li 50 hastada IgG ve IgM düzeylerinin kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Watt ve arkadaşları<sup>33</sup> Kanada'da 116 KHC hastasında yaptıkları çalışmada, serum IgG ve IgA düzeyleri ile fibroz derecesi arasında anlamlı bir ilişki bulmuş; İsrail'den bildirilen sonuçlara göre de KHC'li 56 hastada serum IgG ve IgA düzeylerinin fibroz derecesiyle yakın ilişkisi olduğu saptanırken, IgM düzeyleri ile böyle bir ilişkinin olmadığı görülmüştür<sup>34</sup>. Ülkemizde Aşçı ve arkadaşlarının<sup>35</sup> çalışmasında 32 KHC'li hasta irdelenmiş; IgG ve IgA düzeylerinin karaciğer fibrozu ile korele olduğu, IgM düzeylerinin ise ilişkisiz olduğu saptanmıştır.

Sunulan bu çalışmada, karaciğer biyopsisi yapılan ve son altı ayda antiviral tedavi uygulanmayan KHC'li 57 hastada, rutin biyokimyasal testlerin yanı sıra, serum immünglobulin değerlerinin fibroz düzeyi ile ilişkisi ve belirleyici özelliği araştırılmıştır. Bulgularımız, serum IgG ve IgA düzeylerinin, karaciğer biyopsilerinde ağır fibroz saptanan hastalarda (Grup 2), hafif-orta düzeyde fibroz saptanan hastalara (Grup 1) göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiş (sırasıyla;  $p=0.003$ ,  $p=0.03$ ); ancak IgM düzeylerinin fibroz derecesi ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır ( $p=0.311$ ). Bu sonuçlar, diğer araştırmacıların<sup>33-35</sup> verileri ile uyumlu bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda, KHC'li olgularda karaciğer enzimleri ve viral yük (HCV-RNA düzeyi) ile nekroenflamasyon ve fibroz gelişimi arasındaki korelasyon da irdelenmektedir<sup>9-11,14</sup>. Kronik viral hepatitli olgularda fibrozun öngörülmesinde AST/ALT oranının, her birinin tek başına yüksekliğinden daha anlamlı olduğu bildirilmektedir<sup>9,30</sup>. Giannini ve arkadaşları<sup>36</sup>, HCV enfeksiyonu olan 252 hastada yaptıkları çalışmada, AST/ALT oranının %78 duyarlılık ve %97 özgüllük ile sirozu gösterdiğini; bu oranın trombositopeni ( $<130.000/mm^3$ ) ile birlikte değerlendirildiğinde ise pozitif ve negatif prediktif değerinin sırasıyla %97 ve %86 olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmamızda, hasta gruplarının yaş ortalamaları ve serum ALT, AST, HCV-RNA düzeylerinin fibroz derecesi ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermediği izlenmiştir. Larrousse ve arkadaşları<sup>37</sup> HIV/HCV koen-

feksiyonu olan 119 hastada, fibroz derecesiyle yaş arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamış; ancak Lu ve arkadaşları<sup>38</sup> Çin’de yaptıkları 200 hastayı kapsayan çok merkezli bir çalışmada, yaş ile fibroz gelişiminin arttığını bildirmişlerdir. Lu ve arkadaşları<sup>27</sup> ayrıca, çalışmamızın bulgularına benzer olarak, viral yük ile fibroz derecesi arasında bir ilişkinin olmadığını rapor etmişlerdir. Çalışmalar arasındaki bu farklılık, çalışma gruplarının özelliğine, olgu sayılarına, viral genotip ve mutasyonlara ve bölgesel farklılıklara bağlı olabilir.

Çalışmamızda, anti-HCV düzeylerinin ağır fibrozu olan Grup 2’deki hastalarda, Grup 1’e göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu dikkati çekmiştir. Hoare ve arkadaşları<sup>39</sup>, anti-HCV’si pozitif, serum HCV-RNA’sı negatif hastaların %82 (54/66)’sinde karaciğer fibrozu varlığını tespit etmişler ve bu durumu virusun karaciğerdeki persistansı ile açıklamışlardır. Dolayısıyla bazı olgularda ALT, AST değerleri ve serum virus yükünden ayrı olarak, yüksek anti-HCV düzeylerinin saptanması, virusun karaciğerde düşük düzeyde de olsa devam eden replikasyonu ve antijenik uyarımın devamlılığı sonucu antikor yanıtının artmasına ve doku harabiyetinin ilerlemesine işaret edebilir<sup>39,40</sup>.

Sonuç olarak çalışmamızın verileri, kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda serum IgG ve IgA düzeyleri ile fibroz derecesi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiş ve biyopsinin yapılamadığı durumlarda bu parametrelerin diğer testlerle birlikte çalışılmasının, karaciğer fibrozunun öngörüsünde yardımcı olabileceğini düşündürmüştür. Ancak yine de bu tip hastalarda karaciğer patolojisinin tespiti ve takibinde temel tanı yönteminin karaciğer biyopsisi olduğu, invazif olmayan testlerin ise tanıda dolaylı olarak yararlı olabileceği unutulmamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. World Health Organization. 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(1): 35-47.
2. Turunç T, Sezgin N, Uncu H ve ark. Kan donörlerinde hepatit C ve hepatit C seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg* 2003; 8(3): 171-3.
3. Richter SS. Laboratory assays for diagnosis and management of hepatitis C virus infection. *J Clin Microbiol* 2002; 40(12): 4407-12.
4. Poynard T, Afdhal NH. Perspectives on fibrosis progression in hepatitis C: an à la carte approach to risk factors and staging of fibrosis. *Antivir Ther* 2010; 15(3): 281-91.
5. Fiel MI. Pathology of chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2010; 14(4): 555-75.
6. Shackel NA, McCaughan GW. Liver biopsy: is it still relevant? *J Intern Med* 2004; 36(11): 689-91.
7. Stauber RE, Lackner C. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2007; 13(32): 4287-94.
8. Carey E, Carey WD. Noninvasive tests for liver disease, fibrosis, and cirrhosis: Is liver biopsy obsolete? *Cleve Clin J Med* 2010; 77(8): 519-27.
9. Rockey DC, Bissell DM. Noninvasive measures of liver fibrosis. *Hepatology* 2006; 43(2 Suppl 1): S113-20.
10. Burroughs AK, Cholongitas E. Non-invasive tests for liver fibrosis: encouraging or discouraging results? *J Hepatol* 2007; 46(5): 751-5.
11. Poynard T, Morra R, Ingiliz P, et al. Biomarkers of liver fibrosis. *Adv Clin Chem* 2008; 46:131-60.
12. Bongiovanni M, Casana M. Non-invasive markers of liver fibrosis in HCV mono-infected and in HIV/HCV co-infected subjects. *Med Chem* 2008; 4(6): 513-19.



13. Smith JO, Sterling RK. Systematic review: non-invasive methods of fibrosis analysis in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30(6): 557-76.
14. Sebastiani G. Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic liver diseases: implementation in clinical practice and decisional algorithms. *World J Gastroenterol* 2009; 15(18): 2190-203.
15. Ahmad W, Ijaz B, Gull S, et al. A brief review on molecular, genetic and imaging techniques for HCV fibrosis evaluation. *Viol J* 2011; 8(1): 53.
16. Rong PB, Kalsi J, Hodgson HJ. Hyperglobulinaemia in chronic liver disease: relationships between in vitro immunoglobulin synthesis, short lived suppressor cell activity and serum immunoglobulin levels. *Clin Exp Immunol* 1984; 55(3): 546-52.
17. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000; 275(4): 2247-50.
18. Jou J, Choi SS, Diehl AM. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2008; 28(4): 370-9.
19. Reeves HL, Friedman SL. Activation of hepatic stellate cells-a key issue in liver fibrosis. *Front Biosci* 2002; 7: d808-26.
20. Vinas O, Bataller R, Sancho-Bru P, et al. Human hepatic stellate cells show features of antigen-presenting cells and stimulate lymphocyte proliferation. *Hepatology* 2003; 38(4): 919-29.
21. Mansy SS, Elkhafif NA, Abelfatah AS, Yehia HA, Mostafa I. Hepatic stellate cells and fibrogenesis in hepatitis C virus infection: an ultrastructural insight. *Ultrastruct Pathol* 2010; 34(2): 62-7.
22. Sobhonslidsuk A, Roongpisuthipong C, Nantiruj K, et al. Impact of liver cirrhosis on nutritional and immunological status. *J Med Assoc Thai* 2001; 84(7): 982-8.
23. González-Quintela A, Alende MR, Gamallo R, et al. Serum immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) in chronic hepatitis C. A comparison with non-cirrhotic alcoholic liver disease. *Hepatogastroenterology* 2003; 50(54): 2121-6.
24. El-Kady IM. Assessment of humoral immune response in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Egypt J Immunol* 2004; 11(2): 141-7.
25. Lotfy M, El-Kady IM, Nasif WA, El-Kenawy AE, Badra G. Distinct serum immunoglobulins pattern in Egyptian patients with chronic HCV infection analyzed by nephelometry. *J Immunoassay Immunochem* 2006; 27(1): 103-14.
26. Maruyama S, Hirayama C, Horie Y, et al. Serum immunoglobulins in patients with chronic hepatitis C: a surrogate marker of disease severity and treatment outcome. *Hepatogastroenterology* 2007; 54(74): 493-8.
27. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2007; 47(4): 598-607.
28. Sebastiani G, Gkouvatsos K, Plebani M. Non-invasive assessment of liver fibrosis: it is time for laboratory medicine. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49(1): 13-32.
29. Halfon P, Bourlière M, Pénaranda G, Cacoub P. Noninvasive methods for predicting liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: alternatives to liver biopsy. *Presse Med* 2007; 36(3 Pt 2): 457-66.
30. Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(6): 1160-74.
31. Bağcı S. Karaciğer fibrozisinde tanı metodları. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1(16): 29-43.
32. Arhan M, Köksal AŞ, Yüksel O, Akdoğan M. Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde serum hyaluronik asit düzeyinin yeri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007; 27(1): 21-6.
33. Watt K, Uhanova J, Gong Y, Kaita K, Doucette K, Pettigrew N, et al. Serum immunoglobulins predict the extent of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2004; 11(3): 251-6.
34. Schmilovitz-Weiss H, Cohen M, Pappo O, et al. Serum globulin levels in predicting the extent of hepatic fibrosis in patients with recurrent post-transplant hepatitis C infection. *Clin Transplant* 2007; 21(3): 391-7.
35. Aşçı Z, Demirtürk N, Demiral T, Dilek H, Aktepe OC. Kronik hepatit C'li hastalarda karaciğer fibrozisi ile serum IgG, IgA ve IgM seviyelerinin karşılaştırılması. IX. Ulusal Viral Hepatit Kongresi. 3-6 Nisan 2008 Antalya. Kongre Kitabı, s: 224.

36. Giannini E, Rizzo D, Botta F, et al. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Arch Intern Med* 2003; 163(2): 218-24.
37. Larrousse M, Laguno M, Segarra M, et al. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis in HCV/HIV-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46(8): 304-11.
38. Lu LG, Zeng MD, Mao YM, et al. Relationship between clinical and pathologic findings in patients with chronic liver diseases. *World J Gastroenterol* 2003; 9(12): 2796-800.
39. Hoare M, Gelson WT, Rushbrook SM, et al. Histological changes in HCV antibody-positive, HCV RNA-negative subjects suggest persistent virus infection. *Hepatology* 2008; 48(6): 1737-45.
40. Wiesner RH. Is there disease progression in patients who are hepatitis C virus antibody-positive and hepatitis C virus RNA-seronegative? *Hepatology* 2008; 48(6): 1734-6.