

## **Kronik Viral Hepatit B Tanısı Olan Hastalarda Serum GGT Düzeyi İle Karaciğer Fibrozu İlişkisi**

Cem AYGÜN<sup>a1</sup>, Nevzat GÖZEL<sup>3</sup>, Ulvi DEMİREL<sup>1</sup>, Mehmet YALNIZ<sup>1</sup>, İbrahim Hanifi ÖZERCAN<sup>2</sup>,  
İbrahim Halil BAHCECİOĞLU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji BD, ELAZIĞ, Türkiye

<sup>2</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji AD, ELAZIĞ, Türkiye

<sup>3</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, ELAZIĞ, Türkiye

### **ÖZET**

**Amaç:** Bu çalışmada Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği'nde takip edilmekte olan kronik hepatit B tanılı hastalarda serum GGT düzeyinin karaciğer biyopsisi sonucunda ortaya konulan fibrozis skoru ile olan ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği'nde 2006-2009 yılları arasında kronik viral hepatit B tanısı ile takip edilen ve karaciğer biyopsisi yapılan 140 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastaların hepatit belirteçleri, HBV DNA düzeyi, tam kan sayımı, biyokimya tetkikleri, serum GGT düzeyleri gözden geçirildi. Karaciğer histopatolojisine (Knodell sınıflaması ile) göre hastalar düşük (evre 0-2) ve yüksek (evre 3-4) fibrozis grubu olarak ikiye ayrıldı. Gruplar kendi aralarında serum GGT düzeyleri temel alınarak karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Düşük fibrozis skoru olan hasta grubu ile yüksek fibrozis skoru olan hasta grubu arasında AKŞ, T.Bil, ALP, Tprot, PTZ, Hb, HbsAg titres, HBV DNA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bununla birlikte iki grup arasında yaş, AST, ALT, plt, alb düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar görüldü. Düşük fibrozis skoru olan hasta grubunun ortalama serum GGT düzeyi 39.33±26.01 iken yüksek fibrozis skoru olan hasta grubunun ortalama serum GGT düzeyi 66.19±67.69 idi, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.002).

**Sonuç:** Kronik hepatit B hastalarımızda serum GGT düzeyinin artması ilerlemiş yaş, yüksek AST, yüksek ALT, düşük alb düzeyi ve yüksek fibrozis ile birliktelik göstermektedir. Kronik viral hepatit B tanısı olan hastalarda yüksek serum GGT düzeyi ileri evre fibrozisin bir göstergesi olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Kronik hepatit B, GGT, karaciğer fibrozu

### **ABSTRACT**

#### **Relationship Between Serum GGT Levels and Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis B Patients**

**Objective:** The aim of this study was to evaluate the relationship between serum GGT levels and liver fibrosis among patients with chronic hepatitis B in Fırat University Medical School.

**Materials and Methods:** In Gastroenterology Clinics of Fırat University Medical School, data regarding 140 chronic hepatitis B patients and laboratory results were analysed retrospectively. All patients had undergone liver biopsies and according to histopathological stages of fibrosis (Knodell's classification), they were classified as mild (stage 0-2) and severe (stage 3-4) fibrosis groups. The groups were compared to each other in terms of serum GGT levels.

**Results:** When compared to severe fibrosis group, mild fibrosis group had no statistical difference in terms of serum fasting glucose, bilirubin, ALP, T.protein, PT, Hb, HBsAg titer and HBV DNA levels. On the other hand there were statistically significant differences between groups in terms of age, AST, ALT, platelets and albumin levels. Mild fibrosis group had a mean GGT level of 39.33±26.01 while severe fibrosis group had a mean GGT level of 66.19±67.69. The difference between groups in terms of GGT levels was significant (p=0.002).

**Conclusion:** In chronic hepatitis B patients high serum GGT levels seem to be related to higher stages of fibrosis in liver biopsies. Elevated GGT level in our patients is in parallel to older age, high ALT and AST, low platelets and albumin. GGT may be a non invasive marker of fibrosis in chronic hepatitis B patients.

**Key words:** Chronic hepatitis B, GGT, liver fibrosis

**H**epatit B virüsü (HBV) kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinomun en önemli nedeni olup ciddi bir sağlık sorunudur. Tüm dünyada yaklaşık 2 milyara yakın insanın hepatit B virüsü ile karşılaştığı serolojik bulgulardan anlaşılmaktadır. Kronik HBV taşıyıcılarının sayısı günümüzde 350 milyonu geçmiş olup her yıl tahminen 500.00 ile 1.2 milyon arasında insan HBV enfeksiyonundan ölmektedir (1-3).

Kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların %15-40 kadarında ilerleyici hastalık görülmekte ve son dönem karaciğer yetmezliği ortaya çıkmaktadır (4). Kronik ve ilerleyici karaciğer hastalığı sonucunda karaciğer parankiminde yaygın hasar gelişmekte ve bunun yerini kollajenöz skar dokusu almaktadır. Günümüzdeki klinik uygulamalara göre ilerleyici kronik karaciğer hastalığı tanısı ve tedavisi için karaciğer

<sup>a</sup> Yazışma Adresi: Dr. Cem AYGÜN, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji BD, ELAZIĞ, Türkiye  
Tel: +90 532 7130491  
e-mail: caygun1@yahoo.com

biyopsisi gereklidir. Karaciğer biyopsisi hastalığın histolojik aktivitesi ve fibrozis evresi hakkında önemli bilgiler vermekte, hastalığın seyri ve tedavi sonuçları hakkında önceden tahmin yapabilmemizi sağlamaktadır. Ancak karaciğer biyopsisi invazif, maliyetli ve konu ile ilgilenen uzman bir patolog görüşü gerektiren zahmetli bir işlemdir (5, 6). Karaciğer biyopsisi için hasta çekinceleri de göz önüne alındığında kronik HBV hastalarının değerlendirilmesinde invazif olmayan histolojik göstergelere olan ihtiyaç ortaya çıkmaktadır. En azından karaciğer biyopsisi yapılamayan hastalar için klinik pratikte kullanılabilir biyokimyasal tetkiklerin yararlı olabileceği düşünülmektedir ve bu konuda araştırmalar devam etmektedir.

Serum ALT ve AST değerleri kronik hepatit evresini histolojik olarak tahmin etmede sıklıkla kullanılan ancak ideal sınır değerleri ve kesinliği belli olmayan tetkiklerdir (7). Karaciğer fibrozu göstergesi olabileceği düşünülen diğer belirteçler arasında prokollajen tip III, hyaluronan, matrix metalloproteinaz-1 ve plazma transforming growth factor-beta 1 gibi tetkikler çalışılmış ve bu tetkiklerin ileri evre fibrozu göstermede faydalı olabilecekleri ileri sürülmüştür (8-11). Gamma glutamyl transpeptidase (GGT) ise mikrozomal bir enzim olup hepatositlerden ve safra epitelinden izole edilebilmektedir. Artmış GGT değerleri çeşitli karaciğer, safra yolları ve pankreas hastalıklarında görülebilmektedir. Daha önceden yapılan çalışmalarda yüksek serum GGT düzeylerinin ayrıca metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diabetes mellitus riskini artırdığı ve prognozu olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (12, 13).

Karaciğer biyokimyasal testlerinin kronik hepatit şiddetini belirlemedeki yeri net olarak ortaya konulmamış olup tetkik sonuçlarının dikkatlice yorumlanması gerekmektedir. Bu çalışmada Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği'nde takip edilmekte olan kronik hepatit B'li hastalarda serum GGT düzeyinin karaciğer biyopsisi sonucunda ortaya konulan fibrozis skoru ile ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

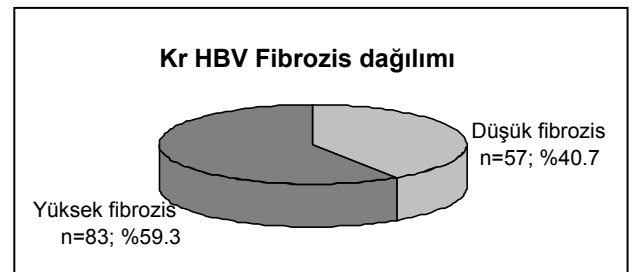
Çalışmamıza Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniği'nde 2006-2009 yılları arasında kronik HBV enfeksiyonu tanısıyla takip edilen ve karaciğer biyopsisi yapılan 140 hasta retrospektif olarak alınmıştır. Alkol kullanımı olan hastalar alkolün serum biyokimyasal testler üzerindeki etkisini engelleyebilmek için çalışmaya alınmamıştır. Tüm hastaların biyokimyasal parametreleri; açlık kan şekeri, total protein, albumin, total bilirubin, ALT, AST, ALP ve GGT olarak; Olympus AU 600 (Olympus Optical Co. Ltd, Tokyo-Japan) otoanalizöründe Olympus marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Hematolojik (hemoglobin, platelet) parametreler için CELL-DYN 3700, USA cihazı kullanılmıştır. Protrombin zamanı (PTZ), Clotting yöntemi ile STA Compact, France cihazında çalışılmıştır. Serolojik tetkiklerden HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-Hbe markerlarına Makro Eliza (Abbott AXSYM SYSTEM Germany) yöntemi ile bakılmıştır. Virolojik tetkiklerden HBV DNA testi real time revers transcriptase PCR (ICycler IQ Real-Time PCR; BioRad, USA) metodu ile çalışılmıştır.

Hastaların karaciğer biyopsileri kronik hepatit B enfeksiyonu açısından Knodell sınıflaması kullanılarak değerlendirilmiştir. Kronik hepatit B hastaları histolojik aktivite indeksleri (HAI) ve fibrozis skorları açısından değerlendirilmiş, düşük fibrozis (evre 0-2) ve yüksek fibrozis (evre 3-4) olarak karşılaştırılmıştır.

Hasta bilgileri SPSS 12.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar t-testi veya Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Serum GGT düzeyleri ile klinik ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile belirlendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak  $p < 0.05$  kabul edildi.

## BULGULAR

Kronik HBV nedeni ile karaciğer biyopsisi yapılan 140 hastanın 49'u (%35) kadın, 91'i (%65) erkekti. Hastaların yaş ortalaması  $43.8 \pm 12.7$  olup yaş aralığı 18 ile 73 yıl arasında değişmekteydi. HbeAg pozitifliği 33 (%23) hastada, anti-HbeAg pozitifliği 107 (%77) hastada görüldü. Karaciğer biyopsi sonuçları histopatolojik olarak değerlendirildiğinde 57 (%40.7) hastada düşük fibrozis skoru (evre 0-2) saptanırken 83 (%59.3) hastada yüksek fibrozis skoru (evre 3, 4) saptandı (Şekil 1). Düşük fibrozis skoru olan hasta grubu ile yüksek fibrozis skoru olan hasta grubu arasında AKŞ, T.Bil, ALP, T.prot, PTZ, Hb, HbsAg titresi, HBV DNA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bununla birlikte iki grup arasında yaş, AST, ALT, plt, alb düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar görüldü. Düşük fibrozis skoru olan hasta grubunun ortalama serum GGT düzeyi  $39.33 \pm 26.01$  iken yüksek fibrozis skoru olan hasta grubunun ortalama serum GGT düzeyi  $66.19 \pm 67.69$  idi, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p = 0.002$ ). Çalışma grubunun klinik ve biyokimyasal parametreleri fibrozis skoruna göre düşük ve yüksek olarak adlandırılan gruplar için Tablo 1'de özetlenmiştir. Yapılan korelasyon analizinde karaciğer biyopsisindeki fibrozis skoru artışı ile serum GGT düzeyleri arasında pozitif yönde bir korelasyon saptandı. Serum GGT düzeyleri ve klinik/laboratuvar parametreleri ile karaciğer fibrozu arasındaki ilişki Tablo 2'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Çalışmaya alınan kronik hepatit B hastalarının fibrozis gruplarına göre dağılımı.

**Tablo 1.** Kronik hepatit B enfeksiyonu olan hastaların demografik ve biyokimyasal özelliklerinin fibrozis gruplarına göre dağılımı.

Parametre	Düşük Fibrozis Grubu, n=57	Yüksek Fibrozis Grubu, n=83	P değeri
Yaş (yıl)	40.9±11.8	46.8±12.9	0.02
Hb (g/dL)	14.5±2.1	14.9±1.9	0.34
Lökosit (x10 <sup>3</sup> /ml)	6.1±1.8	7.9±1.1	0.21
Trombosit (x10 <sup>3</sup> /ml)	214±71	190±65	0.04
AKŞ (mg/dL)	94±19	103±36	0.11
ALT (IU/L)	61±43	103±129	0.02
AST (IU/L)	39±21	67±55	<0.001
T. protein (g/dL)	7.6±0.5	7.6±0.6	0.67
Albümin (g/dL)	4.3±0.4	4.1±0.5	0.03
T.bilirubin (mg/dL)	1.15±3.1	1.36±4.1	0.73
ALP (IU/L)	112±65	127±103	0.33
GGT (IU/L)	39±26	65±67	0.002
PT (sn)	13.8±1.5	14.1±2.1	0.38
HBsAg (IU/L)	272±74	270±75	0.98
HBV DNA (kopya/ml)	5.0x10 <sup>10</sup> ±3.1x10 <sup>11</sup>	1.2x10 <sup>10</sup> ±6.1x10 <sup>10</sup>	0.35

**Tablo 2.** Kronik hepatit B enfeksiyonu olan hastalarda klinik ve laboratuvar parametreleri ile karaciğer fibrozu arasındaki ilişki.

	Pearson Korelasyon Analizi	
	r	p
Yaş	0.33	<0.001
Hb	-0.154	0.07
Lökosit	0.09	0.91
Trombosit	-0.288	0.001
AKŞ	0.221	0.09
ALT	0.251	0.003
AST	0.349	0.001
T. protein	-0.119	0.16
Albümin	-0.252	0.003
T. bilirubin	0.64	0.45
ALP	0.012	0.89
GGT	0.32	0.001
PT	0.76	0.37
HBsAg	0.013	0.88
HBV DNA	0.035	0.73

## TARTIŞMA

İlerleyici karaciğer hastalığı ve takibinde gelişen karaciğer sirozu ciddi ve öldürücü bir hastalıktır. Prognozun saptanmasında etiyoloji, alkol alınması, teşhis ve tedavi zamanı ve tedavi şekli önemli rol oynamaktadır. Anamnez ve fizik muayenede ilerleyici hastalık düşünülen hastalarda laboratuvar bulguları tanıyı desteklemektedir. Hipersplenizimli hastalarda anemi, lökopeni ve trombositopeni önemli bulgulardandır. Karaciğerin sentez fonksiyonlarını yansıtan serum proteinleri ve protrombin zamanı da klinikte kullanılan önemli parametrelerdendir. Serum aminotransferaz yükselmeleri histolojik aktivite göstergesi olarak değerlendirilebilir. Serum bilirubinlerinin artması ise ilerlemiş karaciğer hastalığının bir indeksi ve kötü prognoz bulgusu olarak kabul edilir (14). Bu çalışmada kronik hepatit B hastalarımızda serum GGT düzeylerinin yüksek fibrozis skoru

olan grupta düşük fibrozis skoruna göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca serum GGT düzeyleri ile histopatolojik inceleme sonuçlarındaki fibrozis skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönlü bir korelasyon saptanmıştır.

Kronik hepatiti olan hastalarda karaciğer hasarının derecesini göstermek amacıyla bazı noninvazif tetkikler üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Geleneksel olarak kullanılan AST/ALT oranı uzun yıllar boyunca karaciğer fibrozunun takibinde klinisyenlere yol göstermiştir (15). Karaciğer fibrozunu tahmin etmede kullanılan yeni biyokimyasal yöntemler arasında 'AST/platelet ratio index'i (APRI) duyarlılığı yüksek bir yöntem olarak dikkati çekmiştir (16). APRI karaciğer hastalarında uygulaması kolay, basit olan ve ucuz bir fibroz

değerlendirme yöntemidir. Günümüzde APRI duyarlılığının AST/ALT düzeyinden daha yüksek duyarlılıkla karaciğer fibrozu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (16). GGT ise karaciğerde duktal ve kanaliküler hücrelerde bulunan bir membran enzimidir. Hücrelerde başlıca antioksidan molekül olan glutatyonun hücre dışı metabolizması GGT ile kontrol edilir. GGT artışı birçok karaciğer hastalığında görülmektedir. Viral hepatitlerde ise serum GGT düzeyi kendi başına fibrozla ilişkili olabileceği düşünülen bir parametredir. Serum GGT düzeyleri yüksek olan hastalarda interferon ile yapılan tedavilerin başarı düzeyleri düşük olduğu, bunun ise ilerlemiş fibroza bağlı olduğu saptanmıştır (17, 18). Bu yüzden viral hepatit hastalarının fibroz derecesini tahmin etmede serum GGT düzeylerinin önemli bir parametre olabileceği düşünülmektedir (19).

Kronik hepatiti olan hastalarda karaciğer fibrozu göstergesi olabilecek testler veya yöntemler daha çok kronik hepatit C hastalarında ve karaciğer yağlanması çalışılmıştır (18). Kronik hepatit B ile yapılan çalışma sayısı son derece kısıtlıdır. HBeAg negatif hepatit B hastalarında yapılan bir çalışmada APRI skorunun karaciğer fibroz ve sirozu ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (20). Başka bir çalışmada HBeAg pozitif kronik hepatit B hastalarında fibroz tahmin etmede faydalı olabilecek bir yöntem olarak a2-macroglobulin, yaş, GGT ve hyaluronic asid kombinasyonu kullanılmıştır (21). Bizim çalışmamızda değerlendirilen ana parametre olan serum GGT düzeyinin karaciğer biyopsisinde yüksek fibroz olan kronik HBV tanılı hastalarda yüksek olması ve yapılan korelasyon analizinde serum GGT düzeyi ile karaciğer fibrozu arasında pozitif bir ilişkili bulunması bu bulguları destekler niteliktedir. Ayrıca yaş, ALT, AST, trombosit sayısı ve albumin değerleri de karaciğer fibrozu ile ilişkili görülmektedir.

Kronik viral hepatitlerde günümüzde, karaciğer biyopsisi histolojik aktivitenin ve fibroz düzeyinin tespit edilmesi için standart olarak kullanılmaktadır. Ancak hızla gelişen teknoloji ile kronik viral hepatitlerde tanı ve tedavi olasılıklarının artması hatta transplantasyon sonrası da bunlara ihtiyaç duyulması noninvazif testlerin araştırılmasını gerektirmektedir. Henüz hiçbirinin biyopsiye üstünlüğü kesinleşmemekle birlikte gelişmiş ülkelerde deneysel modellerin yanısıra kronik viral ve alkolik hepatitli olgularda yapılan klinik çalışmalarda serumdaki birçok olası fibröz belirteçlerin değerliliği araştırılmaktadır. Perkütan iğne biyopsisi ile kronik hepatit B tanısı alan olgularda karaciğerdeki fibrozis belirteci olabilecek olası serum değerlerinin ne oranda değiştiğini ve fibrozisi yansıttığını ve fibrozisin klasik biyokimyasal karaciğer testleri ile ilişkisini ortaya koymak kolay değildir. Çalışma sonuçlarımıza bakarak serum GGT düzeyinin karaciğer biyopsisinde yüksek fibroz olan hastalarda arttığı ve serum GGT düzeyi ile karaciğer fibrozu arasında önemli bir ilişkili olduğu ileri sürülebilir.

Bizim çalışmamıza benzer bulguları olan ve kronik Hepatit B'li 276 olguyu kapsayan daha önceki bir çalışmada hafif fibrozisli hasta grubunda; yaş ortalaması, şiddetli fibrozisi olan gruba göre daha genç bulunmuştur. Şiddetli fibrozisi olanlarda trombosit sayısı ve albumin düzeyi düşük, HBV DNA ve ALP düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Kronik hepatit B'li HbeAg negatif olgularda serum ALT düzeylerinin, nekroinflamasyonun ve fibrozisin şiddetli olduğu olgularda beklediği oranda yüksek bulunmadığından, fibrozisi göstermekte anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Bunun yanısıra aynı çalışmada HbeAg pozitif hastalarda ise trombositopeni ve ALT yüksekliği, şiddetli nekroinflamasyonu göstermede anlamlı bulunmuştur (22). Yapılan diğer bazı çalışmalarda kronik hepatitli olgularda viral yük ile (HBV DNA, HCV RNA) nekroinflamasyon ve fibrozis gelişimi de irdelenmiştir ve farklı sonuçlar bulunmuştur. Çalışmamızda olguların viral yük değerleri ile fibrozis derecesi karşılaştırıldığında; ileri derecede fibrozis ile viral yük arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Benzer olarak Lu ve ark.'nın, 200 viral hepatitli hastada yaptığı çalışmada viral yük ile inflamatuvar aktivite ve fibrozis derecesi ile arasında korelasyon saptanmamıştır (23). Bununla birlikte viral yükün fibrozis ile ilişkili olduğunu ileri süren araştırmacılar da bulunmaktadır (22). Çalışmamızda ayrıca fibrozisi düşük olan olgular ile yüksek evrede fibrozisi olan olgular arasında platelet düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0.04$ ). Bizim bulgularımıza benzer şekilde Lacobellis ve ark.'ları, 1143 kronik HCV'li hastada platelet düzeyi eşik değerini  $<140.000/mm^3$  olarak değerlendirdiklerinde sirozu göstermede duyarlılığı yüksek bulmuşlardır (24). Alkalen fosfatazın klasik olarak, safra yolu hastalıklarında anlamlı, kronik karaciğer hastalıklarında ise nonspesifik arttığı bilinmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda ALP yüksekliğinin karaciğerdeki nekroinflamasyon ve fibrozis ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir (25). Bizim çalışmamızda ALP düzeyi, düşük evre ile yüksek evre fibroz gruplarında farklı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Öte yandan, hepatobilier sistem hastalıklarında alkalen fosfatazla benzer özellikler gösteren GGT düzeyi ise ileri derecede fibrozisi olan olgularda, fibrozis olmayan veya hafif olan olgulardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p=0.002$ ).

Sonuç olarak, günümüzde ileri evre karaciğer fibrozunu gösterebileceği düşünülen ve kolayca tekrarlanabilen biyokimyasal testlere ihtiyaç giderek artmaktadır. Yeni testlerin ortaya konulabilmesi için geriye dönük yapılan karaciğer biyopsileri ile biyokimyasal bulguların karşılaştırıldığı çalışmalar yol gösterici olmaktadır. Bizim çalışmamıza göre kronik hepatit B hastalarında serum GGT düzeyinin artması ilerlemiş yaş, yüksek AST, yüksek ALT, düşük alb düzeyi ve yüksek fibrozis ile birliktelik göstermektedir. Bu nedenle kronik viral hepatit B tanısı olan hastalarda yüksek serum GGT düzeyi ileri evre fibrozisin bir göstergesi olarak değerlendirilebilir.

## KAYNAKLAR

1. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide J Hepatol 2006; 4: 529-538.
2. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management and prevention of hepatitis B virus infection. Clin Microbiol Rev 1999; 12: 351-366.
3. Lee WM. Hepatitis B infection. N Eng J Med 1997; 337: 1733-1745.
4. Fattovich G, Brollo L, Giustina G, et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. Gut 1991; 32: 294-298.
5. McGill DB, Rakela J, Zinsmeister AR, Ott BJ. A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. Gastroenterology 1990; 99: 1396-1400.

6. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2614-2618.
7. Ter Borg F, Ten Kate FJ, Cuypers HT, et al. Relation between laboratory test results and histological hepatitis activity in individuals positive for hepatitis B surface antigen and antibodies to hepatitis B e antigen. *Lancet* 1998; 351: 1914-1918.
8. Giustina G, Fattovich G, De Paoli M, et al. Serum procollagen type III peptide in chronic hepatitis B. Relationship to disease activity and response to interferon-alpha therapy. *Int J Clin Lab Res* 1996; 26: 33-36.
9. Pontinha N, Pessequeiro H, Barros H. Serum hyaluronan as a marker of liver fibrosis in asymptomatic chronic viral hepatitis B. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59: 343-347.
10. Murawaki Y, Ikuta Y, Idobe Y, Kawasaki H. Serum matrix metalloproteinase-1 in patients with chronic viral hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 138-145.
11. Murawaki Y, Nishimura Y, Ikuta Y, et al. Plasma transforming growth factor-beta 1 concentrations in patients with chronic viral hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 680-684.
12. Nakanishi N, Suzuki K, Tataru K. Serum gamma-glutamyltransferase and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care* 2004; 27: 1427-1432.
13. Lee DH, Jacobs DR Jr, Gross M, et al. Gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Clin Chem* 2003; 49: 1358-1366.
14. Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines: chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: 1225-1241.
15. Giannini E, Rizzo D, Testa R. Transportability and reproducibility of the AST/ALT ratio in chronic hepatitis C patients. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 918-919.
16. Wai C T, Greenon J K, Fontana R J, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518-526.
17. Silva IS, Ferrazs Mlrez RM, Lanzoni VP, Figueiredo VM, Silva E. Role of gamma-glutamyl transferase activity in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 314-318.
18. Hwang SJ, Luo JC, Lai CR, et al. Clinical, virologic and pathologic significance of elevated serum gamma-glutamyl transpeptidase in patients with chronic hepatitis C. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2000; 63: 527-535.
19. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, et al. European Liver Fibrosis Group. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004; 127: 1704-1713.
20. Chrysanthos NV, Papatheodoridis GV, Savvas S, et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index for fibrosis evaluation in chronic viral hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 389-396.
21. Zeng MD, Lu LG, Mao YM, et al. Prediction of significant fibrosis in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B by a noninvasive model. *Hepatology* 2005; 42: 1437-1445.
22. Mohamadnejad M, Montazeri G, Fazlollahi A, et al. Noninvasive markers of liver fibrosis and inflammation in chronic hepatitis B-Virus related liver disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2537-2545.
23. 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: 2796-2800.
24. Lacobellis A, Fusilli S, Mangia A, et al. Ultrasonographic and Biochemical parameters in the non-invasive evaluation of liver fibrosis in hepatitis C virus chronic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 769-774.
25. Lu LG, Zeng MD, Mao YM, et al. Grading and staging of hepatic fibrosis, and its relationship with noninvasive diagnostic parameters. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2574-2578.

*Kabul Tarihi: 26.04.2010*