



Kronik Hepatit B'li Hastalarda Karaciğer Fibrozisi ve Golgi Protein 73 Arasındaki İlişki

The Relationship Between Liver Fibrosis and Golgi Protein 73 in Patients with Chronic Hepatitis B

İD Cemil İNCİ¹, İD Hatice TERZİ², İD Halef Okan DOĞAN³, İD Şeyma Nur YILDIZ⁴, İD Abdülkerim YILMAZ⁵

¹Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları ve Geriatri Kliniği, Erzurum, Türkiye

²Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

³Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir Uluslararası Biyomedikal ve Genom Enstitüsü, İzmir, Türkiye

⁵Medicana Sivas Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Sivas, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çalışmamızda kronik hepatit B (HBV) tanılı bireylerde karaciğer fibrozisi derecesiyle serum Golgi protein 73 (sGP73) seviyeleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 124 (78 HBV pozitif, 40 sağlıklı) birey dahil edildi. Hastalar karaciğer biyopsisi varlığı ve biyopside fibrozis derecesine göre gruplara ayrıldı. Sağlıklı bireyler (Grup 1), HBV yüzey antijen pozitif, HBV-DNA <2000 IU/mL, biyopsi yapılmayan kronik HBV enfeksiyonlu bireyler (Grup 2), HBV-DNA ≥2000 IU/mL olup biyopsi yapılan bireyler (Grup 3) olarak sınıflandırıldı. Grup 3 kendi içinde fibrozis evresi 2'nin altında olan bireyler (F1), fibrozis evresi 2 ve üzeri olan bireyler (F2) olarak ayrıldı. Bu gruplama hepatik aktivite indeksi (HAI) skoruna göre tekrar yapıldığında Grup 1 ve 2 değişmezken Grup 3 HAI derecesi 6'nın altında olan bireyler G1, HAI derecesi 6 ve üzeri olan bireyler G2 olarak tanımlandı.

Bulgular: Grup 1 (11,40±7,05 ng/mL), Grup 2 (16,78±6,01 ng/mL), F1 (43,23±10,99 ng/mL) ve F2 (48,75±10,93 ng/mL) sGP73 düzeyleri açısından karşılaştırıldığında F2 ile F1 arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamsız bulunurken (p>0,05) diğer gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). Grup 1, Grup 2, G1 (43,42±11,15 ng/mL) ve G2 (46,74±11,11 ng/mL)'nin ortalama sGP73 düzeyleri karşılaştırıldığında G2 ile G1 arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamsız bulunurken (p>0,05) diğer gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05).

Sonuç: sGP73 ile HBV pozitif hastaların karaciğer hasarı arasında ilişki vardır. Fibrozis varlığı ile sGP73 düzeyi ilişkili olmakla birlikte fibrozis derecesindeki artış ile sGP73 düzeyi arasındaki ilişki pozitif yönlü, zayıf ve istatistiksel açıdan anlamsız bir ilişkidir.

Anahtar Kelimeler: GP73, hepatit B virüsü, fibrozis

ABSTRACT

Aim: This study aimed to determine the relationship between the degree of liver fibrosis and serum Golgi protein 73 (sGP73) concentration in patients with chronic hepatitis B (HBV) infection.

Materials and Methods: A total of 124 (78 HBV-positive, 40 healthy) individuals were included in the study. The participants were classified as negative healthy individuals (Group 1); HBV surface antigen-positive, HBV DNA <2000 IU/mL, chronic HBV-infected patients without liver biopsy (Group 2); and individuals with HBV DNA ≥2000 IU/mL and liver biopsy (Group 3). Group 3 was divided into subgroups as those with fibrosis lower than stage 2 (F1) and those with fibrosis of stage 2 or higher (F2). When regrouped according to the hepatic activity index (HAI), Group 1 and 2 remained the same, while Group 3 was divided into patients with an HAI below 6 (A1) and those with HAI of 6 or higher (A2).

Results: sGP73 concentrations were 11.40±7.05 ng/mL in Group 1, 16.78±6.01 ng/mL in Group 2, 43.23±10.99 ng/mL in subgroup F1, and 48.75±10.93 ng/mL in subgroup F2. These values were significantly higher in F1 and F2 compared to Groups 1 and 2 (p<0.05), with no statistical

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Cemil İNCİ, Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları ve Geriatri Kliniği, Erzurum, Türkiye

E-posta: cemilinci8@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-6016-6051

Geliş Tarihi/Received: 31.10.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 11.02.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 23.06.2025

Atıf/Cite this article as: İnci C, Terzi H, Doğan HO, Yıldız ŞN, Yılmaz A. The relationship between liver fibrosis and golgi protein 73 in patients with chronic hepatitis B liver fibrosis and golgi protein 73. Nam Kem Med J. 2025;13(2):93-99



©Telif Hakkı 2025 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2025 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

difference between F1 and F2. When the mean sGP73 concentrations of Group 1, Group 2, subgroup A1 (43.42 ± 11.15 ng/mL), and subgroup A2 (46.74 ± 11.11 ng/mL) were compared, there was no significant difference between A2 and A1 ($p > 0.05$), while the differences between the other groups were statistically significant ($p < 0.05$).

Conclusion: A relationship was observed between sGP73 and liver damage in patients with HBV. Although sGP73 concentration was associated with the presence of fibrosis, the relationship between sGP73 and degree of fibrosis was weakly positive and non-significant.

Keywords: GP73, hepatitis B virus, fibrosis

GİRİŞ

Hepatit, karaciğerin iltihaplanması ve nekrozu ile karakterizedir. Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonunun neden olduğu hepatit, küresel bir halk sağlığı sorunudur¹. Sirozun erken teşhisi ve nedeninin ortadan kaldırılmasının karaciğer hasarını durdurabileceği, başarılı nakil şansını artırabileceği ve mortaliteyi azaltabileceği genel olarak kabul edilmektedir. Karaciğer biyopsisi, siroz tanısında altın standarttır²⁻⁴. Kladney ve ark.⁵ tarafından 2000 yılında keşfedilen Golgi proteini 73 (GP73), karaciğerin safra epitel hücreleri tarafından eksprese edilen ve normalde cis-Golgi kompleksinde bulunan bir transmembran glikoproteindir⁶. Önceki çalışmalar, hem viral hem de viral olmayan karaciğer hastalıklarında serum GP73 (sGP73) düzeylerinde önemli artışlar olduğunu göstermiştir⁷. Ayrıca, sGP73 düzeylerinin alkolik karaciğer hastalığı ve kronik hepatitte hastalık evresiyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da vardır⁸. Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitif hastalarda fibrozis derecesi ile sGP73 düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla bu çalışmayı gerçekleştirdik.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Nisan-Ekim 2018 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yürütüldü. Tüm katılımcılardan yazılı onam alındı. Etik onay Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan (karar no: 2018-01/04, tarih 09.01.2018) alındı. Yazarlar, bu çalışmanın Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Otomasyonu (CÜBAP) tarafından maddi destek aldığını beyan etmişlerdir.

Hasta Seçimi

Çalışmaya 18 yaş üstü ve herhangi bir antiviral tedavi almamış toplam 124 kişi (78 HBV pozitif, 46 HBV negatif) dahil edildi. HBV dışında herhangi bir viral enfeksiyonu [örneğin İnsan İmmün Yetmezlik virüsü, HBV veya (hepatitis D virüsü)], otoimmün hepatiti, sirozu, malignitesi, immünosüpresyonu veya gebeliği olan denekler hariç tutuldu. Katılımcılar Ishak skora göre HBsAg negatif sağlıklı bireyler (Grup 1); HBsAg pozitif, HBV DNA <2000 IU/mL, biyopsi yapılmamış kronik HBV enfeksiyonlu bireyler (Grup 2); ve HBV DNA ≥2000 IU/mL, biyopsi yapılmış bireyler (Grup 3) olmak üzere gruplara ayrıldılar. Grup 3, evre 2'den düşük fibrozisli (F1) ve evre 2 veya üzeri (F2) olmak üzere alt gruplara ayrıldı. Sınıflandırma hepatic

aktivite indeksi'ne (HAI) göre yeniden değerlendirildiğinde, Grup 1 ve 2 aynı kalırken, Grup 3 hastaları HAI'si 6'nın altında (A1) ve HAI'si 6 veya üzeri (A2) olan hastalar olarak ayrıldı. Şekil 1A, Şekil 1B, çalışma deneklerinin sınıflandırılması için algoritmayı göstermektedir.

Değişkenler

Gruplar arasında yaş, cinsiyet, HAI, fibrozis skoru, alanin transaminaz (ALT), aspartat transaminaz (AST), total bilirubin, direkt bilirubin, albümin, platelet (PLT) sayısı, uluslararası normleştirilmiş oran, serum HBV DNA düzeyleri, AST/PLT oranı indeksi (APRI), 4 faktöre dayalı fibrozis indeksi (FIB-4) ve sGP73 konsantrasyonları karşılaştırıldı.

$$APRI = [AST \times (\text{üst normal limit}) / PLT (10^9/L)] \times 100$$

$$FIB-4 = [Age (years) \times AST (IU/L)] / [PLT (10^9/L) \times \sqrt{ALT (IU/L)}]$$

sGP73 Ölçümü

Rutin biyokimyasal testler, HBV DNA ve sGP73, tüm denekler için en az 12 saatlik açlıktan sonra ve HBV'li hastalarda tıbbi tedaviye başlamadan önce alınan venöz kan örneklerinden analiz edildi. sGP73, üreticinin talimatlarına göre bir SunRed ELISA kiti kullanılarak ölçüldü. Kısaca, standart bir çözelti serisi (48, 24, 12, 6 ve 3 ng/mL konsantrasyonları) hazırlandı ve her standarttan 50 µL ve her çalışma örneğinden 40 µL ELISA plakalarının kuyularına yerleştirildi. Her kuyuya 10 µL anti-GP73 antikor, ardından 50 µL streptavidin-horseradish peroksidaz eklendi. Plaka 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi, ardından 5 kez yıkama solüsyonuyla yıkandı. Sonra, 50 µL kromojen solüsyonu A ve 50 µL kromojen solüsyonu B eklendi ve plakalar 37 °C'de 10 dakika inkübe edildi. 50 µL durdurma solüsyonu eklendikten sonra, absorbans değerleri 450 nm'de okundu.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics versiyon 22.0 (IBM Corp.) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. İki den fazla bağımsız grubun karşılaştırmaları normal dağılım gösteren değişkenler için Tukey post-hoc testi ile ANOVA kullanılarak, normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise Kruskal-Wallis testi post-hoc Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. sGP73'ün ayırt edici gücünü belirlemek

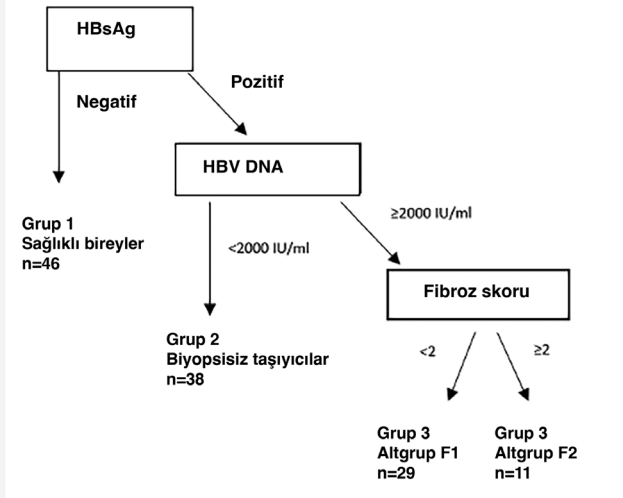
için ROC eğrisi analizi yapıldı. Nitel veriler ki-kare testleri kullanılarak test edildi. $P<0,05$ olan farklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Gruplar arasında demografik özellikler açısından anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 1). ALT değerleri F2'de diğer tüm gruplardan ve F1'de Grup 1'den anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). F2 alt

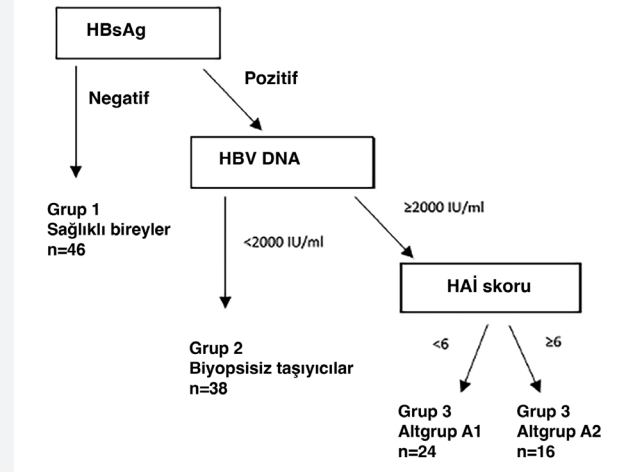
grubunda ayrıca AST ve APRI değerleri anlamlı olarak daha yüksek ve PLT sayısı diğer gruplardan anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$). FIB-4 karşılaştırmasında da anlamlı bir fark vardı, F2'de diğer tüm gruplardan daha yüksek değerler vardı ($p<0,05$). Gruplar arasında başka anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 2).

Grup 1'de ortalama sGP73 değerleri $11,40\pm7,05$ ng/mL, Grup 2'de $16,92\pm5,93$ ng/mL ve Grup 3'te $46,08\pm9,66$ ng/mL olarak



Şekil 1A. HAI skoruna göre bireylerin seçim algoritması

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni, HBV: Hepatit B virüsü



Şekil 1B. HAI skoruna göre bireylerin seçim algoritması

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni, HBV: Hepatit B virüsü, HAI: Hepatik aktivite indeksi

Tablo 1. Katılımcı demografik özellikleri

	Hasta sayısı (n)	Cinsiyet (K/E)	Yaş (yıl) (ort ± SS)
	HBV DNA düzeyi		
Grup 1	46	28/18	47,65±10,75
Grup 2	40	18/22	46,30±13,11
Grup 3	38	20/18	45,63±13,81
p-değeri		0,338	0,751
	Fibrozis evresi		
Grup 1	46	28/18	47,65±10,75
Grup 2	38	17/21	45,29±12,65
F1	29	17/12	42,62±12,87
F2	11	4/7	57,18±12,23
p-value		0,287	0,007
	HAI derecesi		
Grup 1	46	28/18	47,65±10,75
Grup 2	38	17/21	45,29±12,65
G1	24	13/11	42,58±12,78
G2	16	8/8	52,69±14,34
p-değeri		0,525	0,068

F1 grubu: Fibrozis evresi <2, F2 grubu: Fibrozis evresi ≥2, G1 grubu: HAI skoru <6, G2 grubu: HAI skoru ≥6, SS: Standart sapma, HAI: Hepatik aktivite indeksi, K: Kadın, E: Erkek, HBV: Hepatit B

bulundu ($p<0,05$). sGP73 konsantrasyonu Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 2 ile Grup 3 arasında anlamlı şekilde arttı (Tablo 3).

Alt gruplara göre daha detaylı incelendiğinde, F1'de ortalama sGP73 değerleri $43,23\pm10,99$ ng/mL ve F2'de $48,75\pm10,93$ ng/mL olarak bulundu. F1 ve F2 arasında istatistiksel olarak fark bulunmamasına rağmen ($p>0,05$), diğer tüm ikili karşılaştırmalar F1 ve F2'de diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek değerler gösterdi ($p<0,05$). Grup 1, Grup 2, F1 ve F2 için medyan sGP73 değerleri sırasıyla 8,59 ng/mL, 16,76 ng/mL, 42,40 ng/mL ve 49,38 ng/mL olarak bulundu. F1 ve F2 yine kendi aralarında istatistiksel olarak fark göstermedi ancak diğer gruplardan daha yüksek değerlere sahipti (Tablo 3 ve Şekil 2A).

Hepatik aktiviteye göre analiz edildiğinde, A1 alt grubundaki hastaların ortalama sGP73 değerleri $43,42\pm11,15$ ng/mL, A2 alt grubundaki hastaların ise $46,74\pm11,11$ ng/mL olarak bulundu. Ortalama sGP73 değerleri A1 ve A2 arasında farklılık göstermedi ($p>0,05$) ancak A1 ve A2'de diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$). Grup 1, Grup 2, A1 ve A2 için medyan sGP73 değerleri sırasıyla 8,59 ng/mL, 16,76 ng/mL, 43,32 ng/mL ve 45,12 ng/mL olarak bulundu. A2 ve A1 arasında anlamlı fark bulunmamakla birlikte, medyanları arasında A2 lehine fark vardı (Tablo 3 ve Şekil 2B). sGP73 konsantrasyonunun fibrozis için ayırt

edici gücünü değerlendirmek üzere yapılan ROC analizi, F1 (fibrozis evresi <2) için eğri altında kalan alan (AUC) olarak 0,906 [%95 güven aralığı (GA): 0,851-0,961; $p=0,001$] verdi. 27,21 ng/mL kesme değeri, bu hastaları sağlıklı bireylerden ayırt etmede %93,1 duyarlılığa ve %88,4 özgüllüğe sahipti (Şekil 3A). F2 (fibrozis evresi ≥ 2) için AUC 0,916 (%95 GA: 0,858-0,97; $p=0,001$) ve 37,90 ng/mL kesme değeri, sağlıklı bireylerden ayırt etmede %90,9 duyarlılığa ve %80,5 özgüllüğe sahipti (Şekil 3B).

TARTIŞMA

Karaciğer fibrozu genellikle sinsi bir başlangıç gösterir ve çoğu ilişkili komorbidite ve mortalite siroz belirginleştikten sonra ortaya çıkar. Sirozun nedenlerinin erken teşhisi ve ortadan kaldırılması karaciğer hasarını durdurmaya, başarılı nakil oranlarını artırmaya ve mortaliteyi azaltmaya yardımcı olabilir^{2,3}. Önceki çalışmalar sGP73 konsantrasyonları ile karaciğer hastalığı arasında bir ilişki olduğunu ileri sürmüştür^{7,8}. Bu çalışmada HBsAg pozitif hastalarda sGP73 ile fibrozis derecesi arasındaki ilişkiyi karakterize etmeyi amaçladık.

Qiao ve ark.⁹, HBV DNA pozitif gruplarında sGP73 konsantrasyonu ile HBV DNA kopya sayısı arasında pozitif bir korelasyon olduğunu bildirdi ($r=0,25$, $p<0,01$). Ek olarak, HBV

Tablo 2. Fibrozis evresi ile ilişkili biyokimyasal bulgular

	Grup 1	Grup 2	Grup 3 (F1)	Grup 3 (F2)	p-değeri
ALT(U/L)	15,02	20,87	33,03	75,36	$p<0,05^*$
AST(U/L)	16,63	18,26	26,03	54,64	$p<0,05^*$
PLT ($10^3/\mu\text{L}$)	243,78	252,50	242,24	182,91	$p<0,05^*$
APRI	0,17	0,18	0,29	0,83	$p<0,05^*$
FIB-4	0,90	0,79	0,85	2,25	$p<0,05^*$

FIB-4: Dört faktöre dayalı fibrozis indeksi, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, PLT: Platelet, APRI: AST/PLT oranı indeksi, F1 grubu: Fibrozis evresi <2 , F2 grubu: Fibrozis evresi ≥ 2 . *P-değeri, F2 grubunun diğer tüm gruplarla karşılaştırılmasını temsil eder

Tablo 3. Tüm gruplarda ortalama ve medyan sGP73 düzeyleri

		sGP73 (ng/mL) (ortalama $\pm$ SS)	sGP73 medyan (ng/mL)	p-değeri
HBV DNA	Grup 3	$46,08\pm9,66$	44,89	$p<0,05^*$
	Grup 2	$16,92\pm5,93$	16,76	
	Grup 1	$11,40\pm7,05$	8,59	
Fibrozis evresi	F2 grubu	$48,75\pm10,93$	49,38	$p<0,05^*$
	F1 grubu	$43,23\pm10,99$	42,40	
	Grup 2	$16,92\pm5,93$	16,76	
	Grup 1	$11,40\pm7,05$	8,59	
Derece	G2 grubu	$46,74\pm11,11$	45,12	$p<0,05^*$
	G1 grubu	$43,42\pm11,15$	43,32	
	Grup 2	$16,92\pm5,93$	16,76	
	Grup 1	$11,40\pm7,05$	8,59	

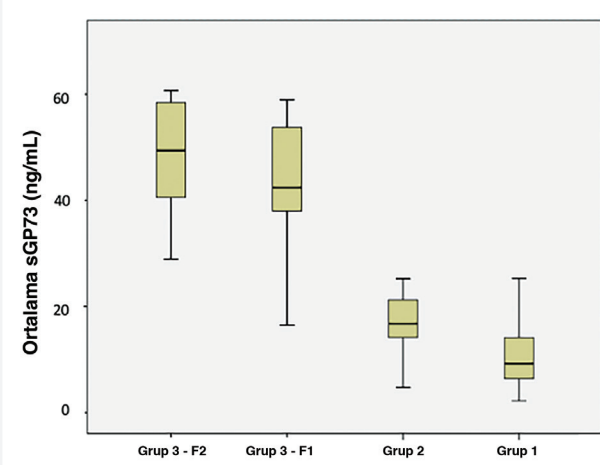
SS: Standart sapma, HAİ: Hepatik aktivite indeksi, sGP73: Golgi proteini 73, F1 grubu: Fibrozis evresi <2 , F2 grubu: Fibrozis evresi ≥ 2 , G1 grubu: HAİ skoru <6 , G2 grubu: HAİ skoru ≥ 6 , HBV: Hepatit B. *P-değeri, ikili gruplar arasındaki karşılaştırmayı (F2-F1 ve G2-G1 karşılaştırmaları hariç) temsil eder. Gruplar, F1 ve F2, sırasıyla fibrozis evresi <2 ve ≥ 2 olan Grup 3'ün alt gruplarıdır

DNA pozitif hastaların sGP73 konsantrasyonları HBV DNA negatif hastalardan anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,0001$). Wei ve ark.¹⁰ kronik HBV hastalarında sağlıklı popülasyona kıyasla anlamlı derecede daha yüksek sGP73 seviyeleri bildirdi ($p<0,0001$). Bizim sonuçlarımız bu bulgularla tutarlıdır.

Liu ve ark.¹¹ kantitatif HBV DNA ve sGP73 konsantrasyonları arasında anlamlı ancak çok zayıf bir korelasyon olduğunu bildirmiştir. Çalışmalarında sGP73 konsantrasyonları karaciğer fibrozlu hastalarda sağlıklı bireylere, hepatit B e antijeni (HBeAg) pozitif kronik HBV hastalarına ve HBeAg negatif kronik HBV hastalarına kıyasla anlamlı derecede daha yüksekti

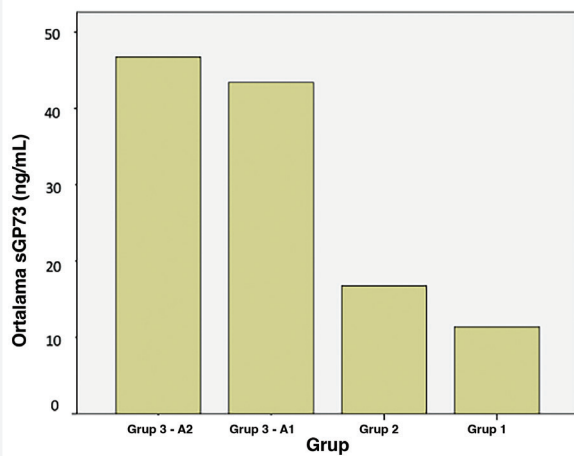
(hepsi için $p<0,001$)¹¹. Bulgularıyla tutarlı olarak, gruplar HBV DNA seviyelerine göre değerlendirildiğinde sGP73 konsantrasyonlarında anlamlı bir fark gözlemledik ($p<0,001$) ve fibrozlu hastalarda sGP73 konsantrasyonları Grup 1 ve 2 ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,001$).

Yao ve ark.¹² kronik HBV hastalarının sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek ortalama sGP73 konsantrasyonları gösterdiğini bildirdi. Benzer şekilde, HBV pozitif grupların kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek sGP73



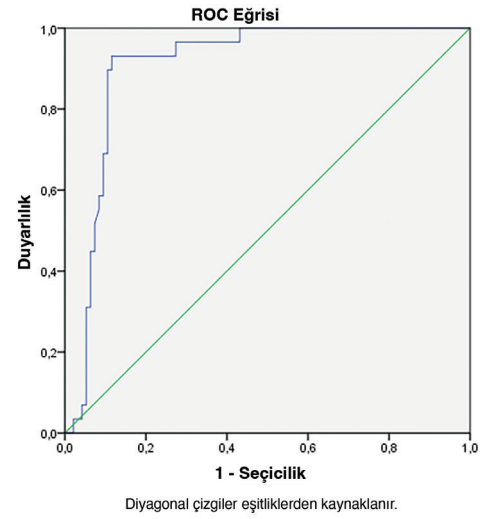
Şekil 2A. Fibrozis evresine göre gruplara ilişkin sGP73 değerlerinin dağılımı

sGP73: Golgi protein 73

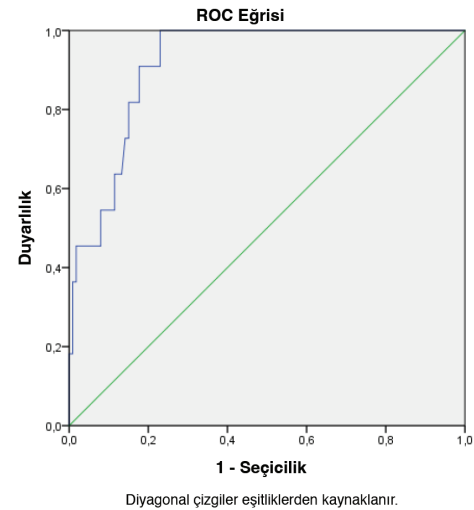


Şekil 2B. HAI skoruna göre gruplara ilişkin sGP73 değerlerinin dağılımı

sGP73: Golgi protein 73, HAI: Hepatik aktivite indeksi



Şekil 3A. Fibrozis skoru 2'den düşük olan grup (F1 grubu) için ROC eğrisi



Şekil 3B. Fibrozis skoru 2 veya daha yüksek olan grup (F2 grubu) için ROC eğrisi

konsantrasyonlarına sahip olduğunu bulduk. Bu sonuç, sGP73'ün HBV'ye yakalanan ve taşıyıcı olan bireylerde karaciğer hasarının bir biyobelirteci olarak kullanılabileceği görüşünü desteklemektedir. SGP73, fibrozu tahmin etmede prognostik bir faktör olarak da önerilmiş olsa da Yao ve ark.¹² çalışmasının aksine, fibroz derecesiyle ilişkili olarak sGP73'te bir artış gözlemlenemedi.

Xu ve ark.¹³ kronik HBV hastalarında sGP73 konsantrasyonu ile karaciğer hastalığının şiddeti arasında pozitif bir korelasyon olduğunu bildirdiler. sGP73'ün daha yüksek hepatik nekroenflamatuvar derece ve fibrozis derecesi ile anlamlı şekilde arttığını belirlediler. sGP73 konsantrasyonları ayrıca kronik HBV hastalarında ALT ($r=0,48$, $p=0,001$) ve AST ($r=0,51$, $p<0,001$) ile pozitif olarak ilişkiliydi¹³. Çalışmamız, karaciğer biyopsisi yapılan F1 ve F2 alt gruplarındaki hastaların, Grup 1 ve 2 ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde daha yüksek sGP73 konsantrasyonlarına sahip olduğunu gösterdi ($p=0,001$). Bu, Xu ve ark.¹³ kronik HBV hastaları ve HBV taşıyıcıları ile ilgili bulgularıyla uyumludur. Ancak, sonuçlarımız sGP73 ile daha şiddetli fibroz arasındaki ilişkiyi desteklememiştir, çünkü F1 ve F2 arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Benzer şekilde, Xu ve ark.¹³ çalışmalarında derece 3 ve 4 fibroz grupları arasında anlamlı bir fark bildirmemiştir. Ortanca sGP73'ün F2 alt grubuna doğru artan eğilimi, daha büyük bir seri ile bu farkın istatistiksel olarak anlamlı hale gelebileceğine inanmamızı sağlamaktadır.

Wei ve ark.¹⁴, belirgin fibrozisi olan ve olmayan hastalar arasında sGP73, AST ve PLT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğunu bildirmiştir¹⁴. Buna karşılık, A1 (açık enflamasyonlu) ve A2 (açık enflamasyonsuz) alt grupları arasında sGP73 düzeylerinde anlamlı bir fark gözlemlenemedi. Bunun serimizdeki hasta sayısının daha az olmasından ve ayrıca bazı hastalardan karaciğer biyopsisi sonrası takip sırasında serum örneklerinin alınmış olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Çalışmamızda, sGP73 konsantrasyonları fibrozis varlığına göre anlamlı olarak farklılık gösterirken, fibrozis derecesine göre farklılık göstermedi ($p>0,05$). Bu durum Wei ve ark.¹⁴ ile çelişmesine rağmen, medyan değerlerinin karşılaştırılması sGP73'ün F2'de artma eğiliminde olduğunu gösterdi ve bu da onların bulgularıyla örtüşmektedir. Dahası, F2'nin AST ve ALT değerleri diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede yüksekti, ancak başka bir fark yoktu. Bu farklılığın nedeninin, Wei ve ark.¹⁴ çalışmalarına ALT değeri normalin üst sınırının ≥ 2 katı olan hastaları dahil etmemiş olması olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızda, ortalama ALT ve AST düzeyleri Grup 1'den F2'ye doğru arttı ve ortalama PLT sayısının F2 için normalin altında, diğer gruplarda ise normal olduğu bulundu ($p=0,003$). AST ve PLT sayısı için sonuçlarımız Wei ve ark.¹⁴ tarafından bildirilen bulgulara benzerdir.

Cao ve ark.¹⁵ sGP73 konsantrasyonunun belirgin fibrozis (AUC: 0,75, %95 GA: 0,70-0,79), şiddetli fibrozis (AUC:

0,76, %95 GA: 0,71-0,81) ve HBV ile ilişkili siroz (AUC: 0,75, %95 GA: 0,65-0,78) için öngörücü performansının yüksek olduğunu bildirdiler. Ayrıca, belirgin fibrozis tanısında sGP73 için AUC'nin elastografiye benzer ve APRI ve FIB-4'ten önemli ölçüde yüksek olduğunu bildirdiler, ancak bu üstünlük şiddetli fibrozis için daha düşüktü ve siroz için yoktu. sGP73 seviyesindeki her 1 ng/mL artış, tüm hastalarda anlamlı fibrozun %1,2 daha yüksek olasılığıyla (%95 GA: 1,005-1,019) veya kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda %2,5 daha yüksek olasılıkla (%95 GA: 1,014-1,036) ilişkilendirilmiştir¹⁵. Çalışmamız, sGP73'ün belirgin fibrozla bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermiştir. Cao ve ark.¹⁶ başka bir çalışmada da sGP73'ün fibrozisin bağımsız bir öngörücüsü olduğu (olasılık oranı: 1,02, %95 GA: 1,01-1,03, 1 ng/mL artış başına; $p<0,001$) ve HBV DNA yükünden etkilenmediği bildirilmiştir. Çalışmamızda, sGP73 kesme değeri 37,9 ng/mL olarak ayarlandığında, F2 alt grubu için AUC: 0,916 idi (%95 GA: 0,858-0,97; $p=0,001$). Bu kesme değeri, evre ≥ 2 fibrozisli hastaları sağlıklı kontrollerden ayırmada %90,9 duyarlılık ve %80,5 özgüllüğe sahipti. Konsantrasyonları fibrozis varlığını belirlemede istatistiksel olarak anlamlı olsa da, F1 ve F2 alt grupları arasında istatistiksel bir fark olmaması nedeniyle fibrozis derecesiyle ilişkileri kesin değildi. Biyopsi yönteminin doğası gereği, tüm karaciğerin durumuna ilişkin içgörümüz indüktiftir. Bu nedenle, gruplarda elastografi yapmak, Cao ve ark.¹⁶ tarafından yapılan çalışmada olduğu gibi, fibrozis derecesi ve sGP73 konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi açıklığa kavuşturmaya yardımcı olabilir. Elastografiyi içeren yeni bir çalışma tasarımı, karaciğer biyopsisine kıyasla daha az invaziv bir şekilde daha kesin sonuçlar verebilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları hasta sayısının nispeten az olması ve bazı hastalarda serum örneklerinin karaciğer biyopsisi ile eş zamanlı olarak alınmak yerine takip sırasında alınmış olmasıdır.

SONUÇ

Çalışmamız sGP73 konsantrasyonunun kronik HBV hastalarında enflamasyon ve fibrozis varlığını belirlemek için geçerli bir gösterge olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar sGP73'ün HBV'ye maruz kalan hastalarda karaciğer hasarını tahmin etmek için değerli bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği hipotezini desteklemektedir. Ancak artan sGP73 ile fibrozis derecesi arasındaki ilişkiyi doğrulayamadık.

Etik

Etik Kurul Onayı: Etik onay, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (karar no: 2018-01/04, tarih: 09.01.2018).

Hasta Onayı: Tüm katılımcılardan yazılı onam alındı.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: C.İ., Konsept: C.İ., A.Y., Dizayn: C.İ., H.T., Veri Toplama veya İşleme: C.İ., H.O.D., Ş.N.Y., Analiz veya Yorumlama: C.İ., Literatür Arama: C.İ., Yazan: C.İ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar, bu çalışmanın Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Otomasyonu (CÜBAP) tarafından maddi destek aldığını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Kıyan M. Hepatit B virüsü. Viral Hepatit. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını. 2001;1:85-120.
- Pournik O, Dorri S, Zabolinezhad H, Alavian SM, Eslami S. A diagnostic model for cirrhosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: an artificial neural network approach. Med J Islam Repub Iran. 2014;28:1-6.
- Alépée N, Bataber R, Brenner DA, Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, et al. Reconfigurable microfluidic hanging drop network for multi-tissue interaction and analysis supplement. Hepatology. 2012;1:167-75.
- Sebastiani G, Alberti A. Significance of proximal esophageal biopsy in pediatric patients with respiratory symptoms. Gastroenterology. 1995;108:251.
- Kladney RD, Bulla GA, Guo L, Mason AL, Tollefson AE, Simon DJ, et al. GP73, a novel Golgi- localized protein upregulated by viral infection. Gene. 2000;249:53-65.
- Zhang X, Wang T, Dai X, Zhang Y, Jiang H, Zhang Q et al. Golgi protein 73 facilitates the interaction of hepatitis C virus NS5A with apolipoprotein E to promote viral particle secretion. Biochem Biophys Res Commun. 2016;479:683-9.
- Ba MC, Long H, Tang YQ, Cui SZ. GP73 expression and its significance in the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A review. Int J Clin Exp Pathol. 2012;5:874-81.
- Iftikhar R, Kladney RD, Havlioglu N, Schmitt-Gräff A, Gusmirovic I, Solomon H, et al. Disease- and cell-specific expression of GP73 in human liver disease. Am J Gastroenterol. 2004;99:1087-95.
- Qiao Y, Chen J, Li X, Wei H, Xiao F, Chang L, et al. Serum gp73 is also a biomarker for diagnosing cirrhosis in population with chronic HBV infection. Clin Biochem. 2014;47:216-22.
- Wei H, Zhang J, Li H, Ren H, Hao X, Huang Y. GP73 a new marker for diagnosing HBV-ACLF in population with chronic HBV infections. Diagn Microbiol Infect Dis. 2014;79:19-24.
- Liu X, Wan X, Li Z, Lin C, Zhan Y, Lu X. Golgi protein 73 (GP73), a useful serum marker in liver diseases. Clin Chem Lab Med. 2011;49:1311-16.
- Yao M, Wang L, You H, Wang J, Liao H, Yang D, et al. Serum GP73 combined AST and GGT reflects moderate to severe liver inflammation in chronic hepatitis B. Clin Chim Acta. 2019;493:92-7.
- Xu Z, Liu L, Pan X, Wei K, Wei M, Liu L, et al. Serum golgi protein 73 (GP73) is a diagnostic and prognostic marker of chronic HBV liver disease. Med (United States). 2015;94:659.
- Wei M, Xu Z, Pan X, Zhang X, Liu LG, Yang B et al. Serum GP73 - an additional biochemical marker for liver inflammation in chronic hbv infected patients with normal or slightly raised ALT. Sci Rep. 2019;9:1170.
- Cao Z, Li Z, Wang Y, Liu Y, Mo R, Ren P, et al. Assessment of serum golgi protein 73 as a biomarker for the diagnosis of significant fibrosis in patients with chronic HBV infection. J Viral Hepat. 2017;24:57-65.
- Cao Z, Li Z, Wang H, Liu Y, Xu Y, Mo R, et al. Algorithm of golgi protein 73 and liver stiffness accurately diagnoses significant fibrosis in chronic HBV infection. Liver Int. 2017;37:1612-21.