



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**NORMAL VE YÜKSEK AMİNOTRANSFERAZ DÜZEYLİ  
KRONİK HEPATİT C HASTALARININ DEMOGRAFİK,  
HİSTOPATOLOJİK VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER  
AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI  
(NORMAL ALANİN AMİNOTRANSFERAZ ARALIĞI KAÇ OLMALIDIR?)**

**Dr. Önder AKKAYA**

**UZMANLIK TEZİ**

**Bursa – 2007**



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**NORMAL VE YÜKSEK AMİNOTRANSFERAZ DÜZEYLİ  
KRONİK HEPATİT C HASTALARININ DEMOGRAFİK,  
HİSTOPATOLOJİK VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER  
AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI  
(NORMAL ALANIN AMİNOTRANSFERAZ ARALIĞI KAÇ OLMALIDIR?)**

**Dr. Önder AKKAYA**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Doç. Dr. Murat KIYICI**

**Bursa – 2007**

## KISALTMALAR

HCV: Hepatit C Virüsü  
HB V: Hepatit B Virüsü  
HIV: "Human Immunodeficiency Virus"  
Anti-HIV: "Human immunodeficiency virus" antikorü  
ELISA: "Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay"  
RIBA: "Radio Immuno Blot Assay"  
KKS: Kompanse Karaciğer Sirozu  
DKS: Dekompanse Karaciğer Sirozu  
HSK: Hepatoselüler Karsinom  
NAYKH: Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı  
HAİ: Histolojik Aktivite İndeksi  
AST: Aspartat Aminotransferaz  
ALT: Alanin Aminotransferaz  
ALP: Alkalen Fosfataz  
GGT: Gama Glutamil Transpeptidaz  
HOMA: Homeostasis Model Assessments  
MCV: "Mean Corpuscular Volume"  
MCH: "Mean Corpuscular Heamoglobine"  
AFP: Alfa Feto Protein  
HBsAg: Hepatit B Virus "surface" antijen  
Anti-HBs: Hepatit B Virus "surface" antikorü  
Anti Hbc IgG: Hepatit B Virus "core" antikorü  
Anti-HAV IgG: Hepatit A Virus antikorü  
Anti-HCV: Hepatit C Virus antikorü  
HCV-RNA: Hepatit C Virus RNA'sı  
IFN : İnterferon.  
PEG-IFN : Pegile interferon.  
PAN: Poliarteritis Nodosa  
PKT: Porfiria Kutanea Tarda  
NHL: Non-Hodgkin Lenfoma  
PCR: "Polymerase Chain Reaction"  
NÜS: Normalin Üst Sınırı  
VKİ: Vücut kitle indeksi

## İÇİNDEKİLER

<b>Türkçe Özet</b>	.....	<b>ii-iii</b>
<b>İngilizce Özet</b>	.....	<b>iv-v</b>
<b>Giriş ve Amaç</b>	.....	<b>1-4</b>
<b>Genel bilgiler</b>	.....	<b>5-28</b>
<b>Gereç ve Yöntem</b>	.....	<b>29-32</b>
<b>Bulgular</b>	.....	<b>33-44</b>
<b>Tartışma</b>	.....	<b>45-52</b>
<b>Sonuç</b>	.....	<b>53</b>
<b>Kaynaklar</b>	.....	<b>54-68</b>
<b>Özgeçmiş</b>	.....	<b>69</b>
<b>Teşekkür</b>	.....	<b>70</b>

## ÖZET

Kronik Hepatit C enfeksiyonu olan tedavi görmemiş hastaların yaklaşık %30'u normal ALT düzeylerine sahiptir (1,2). Sürekli olarak normal ALT düzeyleri sergilemelerine rağmen bu hastaların dikkate değer bir kısmında önemli derecede karaciğer hasarı saptanmıştır (3). Birçok yeni çalışma, normal ALT referans aralığının tanımlandığı önceki değerlerin klinik olarak HCV ile enfekte hastalarda da geçerli olup olmadığını sorgulamaktadır (4,5). Biz bu çalışmada, normal ALT düzeyine sahip kronik hepatit C enfeksiyonlu hastaları; klinik, biyokimyasal, virolojik ve histolojik özellikler bakımından yüksek ALT düzeyine sahip hastalarla karşılaştırmak, ayrıca elde edilen verilere göre histolojik hasarla hangi ALT eşik değerinin ilişkili olduğunu ve hangi ALT düzeyinin kronik hepatiti gösterebildiğini belirlemeyi amaçladık.

Kronik HCV enfeksiyonu olan toplam 36 hasta (24 kadın, 12 erkek) antiviral ilaçlarla yapılan tedaviden önce incelenmiştir. Çalışmaya alınan bu hastalar normal ve yüksek transaminazlı hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Normal ALT grubuna 12 (11 kadın, 1 erkek ) ve yüksek ALT'li kronik hepatit C enfeksiyonlu gruba ise 24 (13 kadın, 9 erkek ) hasta dahil edildi. Çalışmamızda; kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalarda ALT için bir eşik değer belirlemek amacıyla kontrol grubu olarak yaşları ve cinsiyetleri birbirine uygun olan 16 sağlıklı gönüllü (9 kadın, 7 erkek) alındı.

Çalışmamızda, ALT düzeyleri normal olan kronik hepatit C enfeksiyonlu hastaların, ALT düzeyleri yüksek olan hastalara kıyasla daha fazla kadın cinsiyette olduğu, daha düşük ferritin düzeylerine, ve daha hafif histolojik hasara sahip olduğuna dair bulgular saptadık. Ayrıca ortalama ALT değeri ile viral yük arasında belirgin ters bir ilişki olduğunu, karaciğer hasarının şiddeti ile ise doğrusal bir ilişki olduğunu gösterdik. Enfeksiyonun tahmin edilen süresinin uzunluğuyla, ALT düzeyi arasında doğrusal bir korelasyon tespit edildi. Kadın kronik hepatit C enfeksiyonlu hastaları kontrol kadın olgulardan ayırmak amacıyla belirlenen eşik ALT değeri %87,5'lük duyarlılık ve %98'lik özgüllük ile 22 IU/L olarak tespit ettik. Kronik HCV enfeksiyonu olmayan sağlıklı erkekleri kronik hepatit C enfeksiyonlu erkeklerden ayırabilecek ALT eşik değeri, %97'lik duyarlılık ve %98'lik özgüllük ile 23 IU/L olarak tespit edildi. HAI puanı  $\leq 4$  olan hastaları HAI $>4$  olan kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalardan ayırmak için saptanan ALT eşik değeri, %80,8'lik duyarlılık ve %100'lük özgüllük ile 32 IU/L olarak tespit ettik.

Çalışmamızdan elde edilen bu yeni veriler kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalarda klinik uygulamalarda kullanılan ALT ölçümü için yeni referans aralıkları sağlayarak halen sürmekte olan tartışmalara katkıda bulunabilir.

**Anahtar Kelimeler:** HCV, Normal ALT

**COMPARISON OF CHRONIC HEPATITIS C PATIENTS WITH NORMAL  
AND HIGH AMINOTRASFERASE LEVELS IN TERMS OF  
HISTOPATHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS  
(What Should the Range of Normal Alanine Aminotransferase be?)**

**SUMMARY**

About 30% of untreated patients with chronic HCV infection have normal ALT levels (1,2). Significant liver damage has been found in a remarkable part of these patients although they continuously present normal ALT levels (3). Many new studies investigate whether previous levels that define normal ALT reference range are valid in these patients (4,5). In this study, we aimed to compare chronic hepatitis C patients with normal ALT levels to patients with elevated ALT levels in terms of clinical, biochemical, virological and histological features and also to determine which ALT threshold value is associated with histological damage according to the obtained data and which ALT level can show chronic hepatitis.

A total of 36 patients (24 women, 12 men) with chronic HCV infection were examined before treatment with antiviral drugs. These patients included in the study were separated into two groups as normal patients and patients with elevated transaminase. 12 patients (11 women, 1 man) were included to normal ALT group, 24 patients (13 women, 9 men) were included to the group with elevated ALT and chronic hepatitis C. In our study, 16 healthy volunteers with ages and genders suitable for each other were included as control group in order to determine a threshold level for ALT patients with chronic hepatitis C infection.

In our study we found results suggesting that chronic hepatitis C patients with normal ALT levels are more in woman gender and that they have lower ferritine levels and milder histological findings. Also, we showed that there was a significantly inverse relationship between viral load and average ALT level and a direct proportion between estimated infection period and ALT level and severity of liver damage. We determined the threshold ALT level to separate chronic hepatitis C women patients from control women patients as 22 IU/L with 87.5% sensitivity and 98% specificity. A better threshold value for ALT was determined as 32 IU/L with 100% specificity and 80.8% sensitivity in healthy men without chronic hepatitis C infection.

These new data obtained from our study may contribute to the ongoing discussions by providing new reference ranges for ALT measurement used in clinical applications at chronic hepatitis C patients.



## GİRİŞ

Hepatit C virüsü (HCV) pozitif sarmallı, zarflı, küçük bir RNA virüsü olup kronik karaciğer hastalığının dünya çapında başlıca nedenidir (1). HCV Flaviviridae ailesine aittir ve tıpkı diğer RNA virüslerinde olduğu gibi, yüksek genetik heterojeniteye sahiptir. Bu genetik çeşitlilik HCV'nin en az 6 genotipe (1-6) ve pek çok alt türe sınıflandırılmasına neden olur (2). Farklı genotiplerin viral genomları %30-%35 arasında viral çeşitlilik gösterirken, alt türlerin nükleotid sıralaması %15-%20 arasında farklılık gösterir. HCV'nin genetik heterojenliği hastalığın kliniğe yansımadaki farklılıklara neden olur. Ayrıca bu virüsün bu genetik heterojenliği enfekte olmuş kişilerin tedavisini ve daha önce HCV ile karşılaşmamış bireyleri korumak için aşı geliştirilmesini zorlaştırdığından ayrıca bir öneme sahiptir (2,6).

HCV'nin en önemli özelliği enfekte olmuş kişilerde yüksek oranda kronisite meydana getirmesidir. Akut olarak enfekte olmuş kişilerin yaklaşık %80'ininde hastalık kronik enfeksiyona dönüşebilir ve bunların bir kısmında karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinom gelişebilir. Bununla birlikte, kronik hepatit C sinsi bir hastalıktır, çoğu zaman başka amaçla yapılan serolojik ve biyokimyasal testler neticesinde saptanır (1). Hepatit C enfeksiyonunun doğal seyrini ve ilerlemesini tanımlamak için çok çaba harcanmıştır, ancak birkaç husus hala açıklanmayı beklemektedir. Genel olarak, Hepatit C enfeksiyonu olan tüm hastalarda ortalama 50 gün içinde hepatosit hasarı gelişse de, karaciğerde kronik hepatit gelişmesi yaklaşık 10 yıl alır (4).

Başlangıç enfeksiyonundan sonra, hastaların yalnızca %25-%35'inde klinik bakımdan önemli semptomlar gelişir. HCV antikorları, hastaların %50-%70'inde hastalık başlangıcından birkaç hafta sonra ve %90'ında en az üç ay sonra saptanabilir. HCV ile enfekte tüm hastaların kanında viral RNA dolaşımının oldukça belirgin olduğu kanıtlanmıştır. Bazı hastalarda, hafif yorgunluk ve kırgınlık gibi spesifik olmayan bazı semptomlar görülebilir, ancak hastaların büyük bir çoğunluğu, semptomları ilk olarak karaciğer hastalığının ilerleri aşamalarında fark ederler (4,5).

Hepatositler hücre düzeyinde, karaciğer parankiminde nekroza uğrayıp, portal alanda infiltrasyona neden olurlar. İnflamatuar hücreler ayrıca küçük kümeler halinde parankimde toplanabilir. Hastalık ilerledikçe, nekroz ve hepatosit ölümü fibrozise neden olabilir (1). Fibrozis hafifse, genellikle portal alanda ve komşu parankimde sınırlanmıştır. Portal kan akışına karşı sonradan ortaya çıkan direnç ve yoğun bağdokusu oluşumu da diffüz fibrozise neden olarak daha fazla tahribata yol açabilir. Hastalık bu şekilde daha da şiddetlendiğinde fibrozis, portal kanallara köprüler (bridge) oluşturur ve hepatik venlere yayılır. Fibroz septumların karaciğer hücre kümelerini nodüller halinde böldüğü ve bunların yağlı infiltratlarla birlikte fibrotik dokuların yerini aldığı hastaların %20'sinde siroza doğru bir ilerleme meydana gelmektedir (1).

Kronik hepatit C hastalarındaki viral yük ve yüksek aminotransferaz düzeyleri klinik açıdan birbiriyle ilişkileri arasında görüş birliği yoktur (6,7). Bununla bağlantılı olarak, klinik laboratuvar testlerinde, ilk olası enfeksiyon belirteci çoğunlukla ALT'deki artışın gerçekleşmesidir. Aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği karaciğerdeki inflamasyonun göstergelerindedir. Yüksek ALT düzeyleri, karaciğer hastalığı için AST'ye nazaran daha spesifiktir. Hepatositler, zarar gördüğünde veya nekroze olduğunda kan dolaşımına normalden daha yüksek miktarda ALT salınır (7). Kan dolaşımındaki AST'de gerçekleşen yükselmeler, ALT ile benzerliklerine

rağmen karaciğer hastalığına dair bir gösterge olarak daha az spesifiktir. Bunun nedeni normalde AST'nin karaciğerde olduğu kadar kasta ve beyin dokusunda da bulunmasıdır. Karaciğer hastalığı dışında erken evre miyokardiyal enfarktüs gibi durumlarda da yüksek AST düzeyleri ortaya çıkabilir.

Kronik HCV enfeksiyonu olan ancak tedavi görmemiş hastaların %30'u normal veya minimum düzeyde yüksek ALT düzeylerine sahiptirler (9,10). Serum ALT aktivitesinin normal düzeylerini tam olarak tanımlamak, hepatit C enfeksiyonunu izleme ve takip çalışmaları için büyük önem taşımaktadır. Buna bağlı olarak günümüzde birçok yeni çalışma, normal ALT referans aralığının tanımlandığı önceki değerlerin, klinik olarak doğru olup olmadığını sorgulamaktadır (7,8). Yani, günümüzde serum ALT için kabul görmüş normal sınırların gözden geçirilmesi gerektiği öne sürülmektedir. Bu hastalarda, yüksek ALT aktivitesi olan hastalara kıyasla hastalığın aktivitesi belirgin ölçüde daha hafif ve siroza ilerlemenin daha yavaş olduğu ileri sürülmektedir (9). Asıl soru, ALT düzeyi normal veya hafif yüksek olan hastaların, yüksek ALT düzeyine sahip kronik hepatit C hastalarından klinik ve histopatolojik farklılık gösterip göstermeyeceği, eğer bir farklılık varsa bu farklılıkların hangi düzeylerde ortaya çıkacağını belirlemektir. Ancak, mevcut literatürde aminotransferaz düzeyi sürekli olarak normal olan kişilerin karaciğer biyopsisinde çok az fibrozlu veya fibrozsuz, hafif şiddette hastalık olduğu, çok az sayıda hastanın ise önemli fibroza ve sirozun görüldüğü belirtilmektedir (11,12). Transaminaz düzeyi normal seyreden hastalar başlangıçta tedavi edilmemiş, ancak bunların bazılarında takipte karaciğerde ciddi hasarın olduğu, hastalığın ilerlediği ve yaşam kalitesinin bozulduğuna dair önemli kanıtlar tesbit edilmiştir (12). ALT düzeyleri normal olan hastaların tedavisi için kaygı duyulan ana unsur, ilaçların yan etki potansiyeli ve tedaviden sonra hastaların çoğunluğunun (%58) ALT düzeyinde artış gözlenmesidir; bu durum, viral klirens sağlanamayan kişilerde tedavinin, aslında hastalığın daha da kötüleşmesi olasılığını ortaya çıkardığıda öne sürülmektedir (13). Ancak karşı görüş bildiren bazı yazarlarda; kronik hepatit C

tedavisi ile remisyona giren hastalarda kalıcı viral cevap oranının yüksek olduğunu, bu nedenle kronik hepatit C'li tüm hastaların ALT düzeylerine bakılmaksızın (özellikle evre 2 ve üzeri fibrozis varsa) tedavi edilmeleri gerektiğini belirtmektedir.

Bu koşullar altında, normal ALT düzeylerindeki kronik hepatit C'nin klinik, biyokimyasal ve histolojik özelliklerinin daha kapsamlı bir şekilde ele alınması bu durumun patofizyolojisine ışık tutmak adına büyük önem taşımaktadır. Bu bakımdan, tüm klinik koşullar altında geçerli olan bir normal serum ALT aralığının ortaya çıkarılması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

## **AMAÇ**

Mevcut çalışmamızın amacı, normal ALT düzeyine sahip kronik hepatit C enfeksiyonlu hastaların klinik, biyokimyasal, virolojik ve histolojik özellikler bakımından yüksek ALT düzeyine sahip hastalarla karşılaştırmak, ayrıca elde edilen verilere göre histolojik hasarla hangi ALT eşik değerinin ilişkili olduğunu ve hangi ALT düzeyinin kronik hepatiti gösterebildiğini belirlemektir.

## GENEL BİLGİLER

Klinisyenler yıllardır hepatit A ve hepatit B virusu dışındaki başka viruslerin de akut ve kronik hepatite neden olabileceğini düşünüp "non-A, non-B" hepatiti kavramını kullanmışlardır. Ehiron firması ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) araştırmacıları tarafından 1989 yılında yapılan ortak araştırmada, kontamine insan faktör VIII ile kronik enfeksiyon geliştiren şempanzenin serum örneğinde rekombinant cDNA yöntemi ile hepatit C virusu (HCV) adı verilen yeni bir virusun tanımlanması ile daha önceden "non-A, non-B" diye adlandırılan posttransfüzyon hepatitlerin %95'inden bu virusun sorumlu olduğu ortaya konuldu (14,15).

Hepatit C virus enfeksiyonunun neden olduğu kronik hepatit C dünyanın ve ülkemizin önemli sağlık sorunlarından biridir. Dünya genelinde 170 milyon insanın HCV ile kronik olarak enfekte olduğu bildirilmektedir. Bir başka ifade ile dünya nüfusunun %3'ü kronik HCV taşımaktadır. Gelişmiş ülkelerde akut hepatitlerin %20'sinden, kronik hepatitlerin ise %70'inden, son dönem sirozun %40'ından, hepatoselüler karsinomanın %60'ından ve karaciğer transplantasyonunun %30'undan Hepatit C virüsü enfeksiyonu sorumludur (16,17) Ülkemizde Hepatit C virüsü enfeksiyonu sıklığı batı toplumlarından farklı değildir. Ülkemiz genelinde değişik risk grupları ve toplum taramalarında Hepatit C virüsü enfeksiyonu prevalansı %0.5-1.8 civarında saptanmıştır. Ülkemizde bölgeler arasında Hepatit C virüsü enfeksiyonu sıklığı açısından da fark bulunmamıştır (18-19).

Virusun bulaşma yolları; direkt perkütan inokülasyon, transfüzyon veya uyuşturucu ilacın kontamine iğneyle uygulanması gibi parenteral yollardır. Hemofili ve talasemi hastaları gibi sık kan ve kan ürünü transfüzyonuna ihtiyaç gösteren hematoloji hastaları, hemodiyaliz hastaları ve damar içi uyuşturucu kullananlar Hepatit C virüsü enfeksiyonunun en sık görüldüğü risk gruplarıdır. Ancak; idrar, tükürük, semen, ve asit sıvısı gibi vücut salgıları ile daha düşük oranlarda bulaşmanın olabileceği ortaya konulmuştur (21). Hepatit C virüsünün keşfinden önce yapılan vaka-kontrol çalışmalarında akut semptomatik "non-A, non-B" hepatitleri ile kan veya kan ürünü transfüzyonu öyküsünün bulunması, damar içi ilaç injeksiyonu, kan ile sık teması olan laboratuvar çalışanları, hepatitli hasta ile cinsel temas veya aile içi temas öyküsü, multipl cinsel partner öyküsü ve düşük sosyoekonomik seviye arasında önemli bir ilişkinin varlığı gösterilmiştir (22).

Başlıca paranteral yolla bulaşan bu virus, insan vücudunda mikroorganizmalara karşı antikor cevabının oluşmasını sağlayan gastrointestinal, respiratuvar ve ürogenital portalleri "by-pass" ederek kendisine karşı nötralizan olabilecek antikor yanıtının oluşmasını önlediğinden %80 gibi yüksek oranlardaki kronikleşmektedir (23). Virus sadece insan ve şempanzede enfeksiyona neden olmaktadır (24). HCV hepatosit dışında periferik kandaki mononükleer hücrelerde de bulunabilir ve bu hücrelerde replike olabilir. Antiviral tedaviden sonra gelişen nüks ve transplante karaciğerin reenfeksiyonunda bu durum önemli rol oynarlar (25).

Bugün için bir dekat önce saptanmış bir virusun doğal seyri ile ilgili bildiklerimiz sınırlıdır. Çünkü akut hepatit C virüsü enfeksiyonlarının %75'i asemptomatiktir ve hastalığın ne zaman başladığı çoğu vakada saptanamaz. Kronik Hepatit C virüsü enfeksiyonu 2-3 dekat gibi uzun süreler asemptomatik kalabilir. Hastaların yaklaşık 1/3`ü normal aminotransferaz seviyesine sahiptir (78,82). Hastaların yalnızca %25`inde ALT düzeyi normalin 2 katından yüksektir,

normalin 10 katından fazla artış ise çok nadirdir. Hastaların geri kalanında ise hafif transaminaz yükseklikleri görülür ve genellikle bu yüksek ALT düzeyleri fluktuasyon gösterir.

## **Viroloji ve Seroloji**

Hepatit C virusu 40-50 nm büyüklüğünde, yaklaşık 9400 nükleotidden oluşan, pozitif sarmal RNA içeren zarflı bir virustur. Hücre kültüründe üretilmeyişi ve serumda düşük titrelerde bulunması nedeni ile virionun özellikleri tam olarak bilinmemektedir. Flaviviridae ailesi içinde, Hepacivirus generusu içinde yer alır. Genom, Flaviviruslar (sarı humma virusları) ile pestisiviruslara (sığır ishal virusları ve bitki virusları) benzerlik gösterir. Virusun yapısal proteinleri; 21 kD ağırlığında çekirdek "core" proteini ile iki tane zarf proteindir (E1 ve E2). Yapısal olmayan proteinleri ise helikaz (NS2), proteaz (NS3), RNA polimeraz (NS5B), membran bağlayan protein (NS5) ve diğer düzenleyici proteinlerdir. Bunların dışında interferon direnci ve protein sentez inhibisyonundan sorumlu değişik protein yapısında ürünler tanımlanmıştır (26).

Hepatit C virüsünün hücre tropizmi ve hücreleri nasıl enfekte ettiği anlaşılammıştır. Son zamanlarda HCV zarf proteini (E2) ile tetraspanin ailesinden CD18 molekülü arasında ilişki gösterilmiştir. CD18, hepatositler ve B hücreleri dahil bir çok hücrede bulunmaktadır. Bu yapı, insanlarda ve şempanzelerde vardır. HCV, "Human Immunodeficiency Virus" (HIV) gibi replikasyon hızı yüksek bir virustur. Yarılanma ömrü 2.7 saat olup, günlük virion yapım ve klirens hızı  $10^{12}$  dir. HCV, HIV gibi yüksek oranda genom değişkenliği gösterir. En az 6 majör genotip ve 100'e yakın subtip (1a, 1b, 2a ve 2b en sık) bulunmaktadır (27). Majör genotipler arasında en az %33 genetik varyasyon bulunur. Genotiplerin coğrafi dağılımında da farklılıklar bulunmaktadır. Ülkemizde en sık genotip 1b bulunmaktadır (28,29). Genetik heterojenite klinik seyri etkileyebilir. Bu HCV'nin konağın immun cevabından kaçması, koruyucu

immunitenin oluşmaması ve viral persistans göstermesine neden olmaktadır. Genetik heterojenite, karaciğerdeki hasarın ağırlığından sorumlu olabileceği gibi antiviral tedaviye yanıtta da belirleyici olabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda, genotip 1b ile oluşan karaciğer hastalığının daha ağır olduğu bildirilmiştir ancak bu çalışmalarda yaş, enfeksiyonun kaynağı ve süresi gibi eşlik eden diğer risk faktörleri gözönünde bulundurulmamıştır. Bu değişkenlerin de değerlendirildiğinde çalışmalarda genotip 1b ile karaciğer hasarının ciddiyeti arasında ilişki saptanmamıştır (27,31).

## **Epidemiyoloji ve Koruma**

Hepatit C virus ile ilgili serolojik testlerin 1989 yılından itibaren rutin olarak kullanılmaya başlanmasından sonra ilk prevalans çalışmaları, değişik risk grupları arasında yapılmıştır (32,33). Başlangıçta yapılan çoğu çalışmada ELISA ile saptanan anti-HCV seropozitifliği doğrulayıcı testler ile konfirme edilmediğinden yüksek oranlarda yalancı pozitiflik saptanmıştır. Daha sonra 2. ve 3. kuşak testlerin kullanılmaya başlanması, ve bunların "recombinant immunoblot assay" (RIBA) ile doğrulanması, daha güvenilir sonuçlar sağlanmıştır. Ülkelerin HCV ile ilgili verileri genellikle gönüllü kan donörleri arasında yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Batı Avrupa, Kuzey Amerika, Orta ve Güney Amerikanın çoğu bölgesi, Avusturalya, Afrika'nın bazı bölgeleri HCV enfeksiyonu açısından düşük endemik (%0.2- 0.5) bölgelerdir. Brezilya, Doğu Avrupa, Akdenize kıyısı olan bölgeler, Ortadoğu, Hindistan, Afrika ve Asya'nın bazı bölgeleri ise orta endemik (%1-5) bölgelerdir. En yüksek prevalans ise Mısır'dan bildirilmiştir (% 17-26) (17). Ülkemizde kan donörleri arasında bildirilen anti-HCV sıklığı Avrupa ülkelerindekinden çok farklı olmayıp %0.6 dolayındadır (20).



## **Bulaşma Yolları**

### **I) Parantral Bulaşma**

#### **1. Meslek ile ilgili Bulaşma**

Mesleki bulaşma; özellikle Hepatit C enfeksiyonunun endemik olduğu bölgelerde çalışan sağlık personeli için oldukça ciddi bir risk oluşturmaktadır (3). Kaza ile enfekte iğnenin sağlık çalışanının cildine batması en önemli risk faktörü olabilir (35,36). Prospektif çalışmalarda anti-HCV seropozitif kan ile kontamine iğnenin batması ile gelişen yaralanmalarda ortalama enfeksiyon riski hastane personeline yaklaşık %3-4 dolayında bildirilmiştir (37). Anti-HCV seropozitif hastalarda kullanılan kontamine iğne ile yaralanan 110 sağlık çalışanının sadece 4'ünde akut hepatit ve 3 hastada anti-HCV serokonversiyonu görülmüş, diğer hastalarda ise anti-HCV serokonversiyonu olmamıştır (38). ABD'de sağlık çalışanlarının genelinde bildirilen anti-HCV seroprevalansı %1.4 iken bu oran diyaliz ünitesinde çalışanlarda %2, ilaç bağımlılarının tedavi edildikleri kliniklerde çalışanlarda %10 ve hastane cerrahları arasında ise %0.9'dur (39,40).

Diş hekimleri Hepatit C virüsü enfeksiyonu için özel bir risk taşımaktadırlar. Diş hekimleri arasında anti-HCV seroprevalansı ABD'de %2 iken, İtalya'da %6 oranında bulunmuştur. Diş hekimleri arasında seropozitiflik oranı; yaptıkları oral cerrahi uygulanma sayısı, baktıkları AIDS'li ve homoseksüel hasta sayısı ayrıca meslek süresi ile paralellik göstermektedir (41). Ülkemizde sağlık çalışanlarında anti-HCV antikor seroprevalansı %0.7 olarak saptanmıştır. Bu oran kan donörlerinden yüksektir ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Hemodiyaliz ünitelerinde çalışan sağlık personeline %2.5 gibi daha yüksek oranda anti-HCV seropozitifliği bulunmuştur (42).

Konjonktivaya kan damlasının sıçramasıyla ilgili bir bulaş olduğu konusunda bir olgu sunumu olmasına rağmen, Hepatit C virüsü enfeksiyonunun müköz membran veya bütünlüğü bozulmuş cilt ile temas sonucu bulaştığı kanıtlanmamıştır (43).

## **2. Kan ve Kan Ürünleri Transfüzyonu**

Hepatit C virusunun keşfinden önce, bazı ülkelerde transfüzyona bağlı bu enfeksiyonun prevalansı yüksekti. Transfüzyonla ilişkili anti-HCV insidansı İngiltere'de %0.5, ABD'de %3-4, Tayvan'da %13 oranında bildirilmiştir (42). Kan donörlerinin anti-HCV ile test edilmesi transfüzyona bağlı HCV enfeksiyonunun sıklığını azaltmıştır. HCV tek kullanımlık olmayan injektörlerin ve akapunkturun kullanılması ile iyatrojenik olarak da bulaştırılabilir. Mısırdaki endemik olarak bulunan şistozomiyazis enfeksiyonunun tedavisi sırasında uygulanan aşılama esnasında kontamine iğnelerin diğer hastalara kullanılması önemli bir bulaş yolu olmuştur (37).

Pıhtılaşma faktörlerinin ısıya duyarlı olması nedeniyle, viral inaktivasyon uygulanmamış plazma konsantrelerinin hemofili A, hemofili B ve von Willebrand hastalığı gibi sık kan ve kan ürünü transfüzyonuna ihtiyaç gösteren hastalara kullanılmasıyla anti-HCV sıklığı bu grup hastalarda %84-100 gibi çok yüksek oranlarda tespit edilmiştir (44). Kontamine anti-D immunglobulini uygulanan kadınlarda da HCV salgını bildirilmiştir (45). Günümüzde kan ve kan ürünleri HCV açısından serolojik olarak tetkiki, monoklonal ve rekombinant faktör konsantrelerinin kullanımı bulaşma riskini en aza indirmiştir.

## **3. Nosokomiyal Bulaşma**

Hepatit C virusünün hastane ortamından bulaşması nosokomiyal bulaşma olarak tanımlanır ve genellikle HCV ile kontamine kan, kan ürünleri veya enfekte

solid organın transplantasyonu sonucu bulaşma olmaktadır. HCV ile enfekte donörlerin organlarının kullanılması sonucu alıcıların %24-48'inde HCV enfeksiyonu geliştiği bildirilmiştir (46). Anti-HCV pozitif 13 vericiden alınan organlar 29 alıcıya (19 böbrek, 6 kalp, 4 karaciğer) transplante edilmiş ve alıcıların %75'inde anti-HCV ve HCV-RNA pozitifleşmiştir (47). Uzun süreli hospitalizasyonda HCV açısından bir risk faktörüdür. Özellikle pediatrik onkoloji ve hematoloji servislerinde hastadan hastaya bulaş bildirilmiştir (48).

#### **4. Hemodiyaliz Hastaları**

Kronik böbrek yetersizliği nedeni ile hemodiyaliz tedavisi altında olan hastalarda Hepatit C virüsü enfeksiyonu sıklığı genel popülasyona göre oldukça yüksek oranlarda saptanmıştır. Bu hastalar arasındaki HCV prevalansı ülkeler arasında ve aynı ülkedeki üniteler arasında farklılıklar göstermektedir. Bu hasta grubunda anti-HCV prevalansı Kuzey Amerika'da %8-39, Avrupa'da %1-54, Asya'da %17-51 oranlarında bildirilmiştir. Ülkemizde, HCV sıklığının en yüksek olduğu hasta grupları, hemodiyaliz ve renal transplantlı hastalardır. Hemodiyaliz merkezlerinden %14-82.8 arasında değişen anti-HCV seropozitiflik oranları bildirilmiştir. Uludağ üniversitesi hemodiyaliz ünitesinde K. Dilek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 99 hastanın %51'inde HCV seropozitifliği saptanmış ve bu hastalar 4 yıl takip sonrasında tekrar değerlendirildiğinde tamamında Anti HCV(+) olarak saptanmıştır. Ortalama olarak kronik hemodiyaliz tedavisi altındaki olguların yarısının bu virus ile enfekte olduğu saptanmıştır (33,49,50). Hemodiyalizde kalma süresi, nosokomiyal bulaşma, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu en önemli risk faktörleridir (51,52). Hemodiyaliz programına hazırlanan hastalarda yapılan medikal, cerrahi ve endoskopik girişimler HCV'nin bulaşmasından sorumlu olabilir. Hemodiyaliz ünitelerinde hastadan hastaya ve replikatif Hepatit C virüsü enfeksiyonu olan sağlık personelinden de hastaya (veya tersi) bulaşma sözkonusu olabilir.

## **5. İntrevenöz İlaç Bağımlılığı**

İntrevenöz ilaç bağımlıları arasındaki anti-HCV seroprevalansı tüm coğrafi bölgelerde yüksektir ve ilaç kullanım süresi ile seropozitiflik oranı arasında bir paralellik söz konusudur (53). Ortak şırınga ve iğne paylaşımına bağlı olarak anti-HCV pozitifliği %40'ın üzerindedir. İntrevenöz ilaç kullanan 716 hasta üzerinde yapılan çalışmada HCV seroprevalansı %64.7 olarak saptanmıştır (54). Ülkemizde 63 intravenöz ilaç bağımlısında yapılan araştırmada, %31.7 HCV-RNA pozitifliği saptanmış ve genotip 3a baskın olarak bulunmuştur (55).

## **II) Non-Parenteral Bulaşma**

### **1) Cinsel Yolla Bulaşma**

Hepatit C virusu cinsel yolla da bulaşmaktadır, ancak bunun hangi oranda gerçekleştiği bilinmemektedir. HCV'nin cinsel yolla bulaşmasında cinsel ilişki yoğunluğu ve cinsel ilişki süresi arasında bir paralellik bulunamamıştır. Erken yaşta cinsel aktiviteye başlama, çok sayıda cinsel partner, cinsel temas ile bulaşan diğer hastalıkların varlığı ve prezervatif kullanmama ile HCV enfeksiyonu ilişkili bulunmuştur (17). Hayat kadınları arasında anti-HCV prevelansı %2-12 arasındadır (56).

Hepatit C virus seropozitif hastaların cinsel partnerleri arasında yapılan çalışmalarda bildirilen oranlar %0-27 arasında değişmektedir (17,57). Bildirilen oranlar arasındaki belirgin farkın 2 temel nedeni vardır. İlki; başlangıçta kullanılan 1. kuşak testlerin yalancı-pozitiflik ve yalancı-negatiflik oranlarının yüksek olmasıdır. İkincisi ise indeks hastaların eşleri veya cinsel partnerinde alternatif bulaşma yollarını dikkate alınmamasıdır. Örneğin Çin'de akupunktur indeks hastaların eşlerinde önemli bulaşma yolu olabilir (58).

HCV-RNA kan dışında; tükürük, seminal sıvı ve vajinal sekresyon gibi vücut sekresyonlarında, sensitivitesi yüksek PCR tekniği ile nadiren de olsa düşük titrelerde saptanmıştır. Bu sıvıların enfeksiyöz olup olmadıkları tartışmalıdır. Ancak genital ülserli, hematürili veya menstrüel kanamalı hastaların partnerlerinde enfeksiyonu sıklığı artmaktadır. Kronik hepatit C enfeksiyonlu kadın hastaların tümünün menstruasyon kanında HCV-RNA tespit edilmiştir (42,59).

Bu çalışmaların aksine HCV-RNA seropozitif kronik hepatit C'li 34 hastanın katıldığı bir çalışmada seminal sıvı örneklerinde %24, tükürükte ise %48 oranlarında HCV-RNA tespit edilmiştir (60). Akut C hepatitli hastaların %10'unda son 6 aylık bir süre içinde HCV için risk grubunda bulunan insanlarla cinsel ilişki öyküsü alınmıştır (17).

Profesyonel seks çalışanları, intravenöz ilaç bağımlısı gibi yüksek riskli hastaların cinsel eşlerinde anti-HCV prevalansı % 11-27 arasında iken, yüksek riski olmayan kronik hepatit C'li hastaların eşlerinde oran %0-27 olarak saptanmıştır (17,42).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda; kronik C hepatitli hastaların eşleri arasında anti-HCV seroprevalansını %6-%8 oranında saptanmıştır. İndeks vakalarla enfekte eşlerin aynı HCV genotipi olmasına rağmen ve hastalarda aynı dış ünitesinde tedavi gibi alternatif risk faktörlerinin de bulunması nedeniyle bulaşmanın cinsel yolla olmasının kesin olmadığı belirtilmiştir (62-64).

## **2) Perinatal Bulaşma**

Hepatit C virusunun perinatal geçişi düşük oranlardadır. Bu bulaşma şekli bölgesel farklılıklar göstermektedir. Geniş çaplı araştırmalar; HCV-RNA seviyesi yüksek annelerden perinatal dönemde yenidoğana HCV'nin, vertikal olarak

geçebileceğini göstermiştir (65). Özellikle HCV-RNA seviyesi  $>10^6$  kopya/ml olan annelerden doğan bebekler arasında bulaşma riski %36 oranına kadar yükselmektedir (56). Bir başka çalışmada kronik hepatit C'li annelerden doğan 15 bebek arasında viral yükü  $10^{10}$  kopya/ml olan anneden doğan bebek enfekte olurken, HCV-RNA seviyesi  $<10^6$  kopya/ml olan annelerden doğan 14 bebeğin hiçbirinde enfeksiyon gelişmemiştir (66).

Ancak HCV'nin anneden bebeğe vertikal bulaşması HBV'ye oranla oldukça düşük olmasına rağmen perinatal dönemde HCV ile enfekte olan bebeklerin büyük çoğunluğunda enfeksiyon kronikleşmektedir (67-69).

Çalışmalardan elde edilen bir diğer bulgu ise HCV'ye eşlik eden HIV enfeksiyonunun virüsün perinatal bulaşma riskini arttırmasıdır. HIV'nin neden olduğu immünoşüpresyon, HCV'nin replikasyonunu arttırmakta ve ko-enfeksiyonlu annelerin HCV-RNA seviyesi yüksek olmaktadır (70).

Enfekte annelerin sütü ile beslenen bebeklerde Hepatit C virüsü enfeksiyon riski artmamaktadır. HCV-RNA pozitif annelerin emzirdiği 17 bebekte süt ile bulaşma saptanmamıştır. HCV pozitif 10 annenin hiçbirinin sütünde HCV saptanmaz iken 5'inin tükürük salgısında HCV-RNA tespit edilmiştir (71). Ülkemizde yapılan bir çalışmada; bir annenin sütünde HCV-RNA saptanmıştır (72). Bebekler açısından HCV bulaşmasında anne sütünden ziyade tükürük salgısının daha riskli olduğu belirtilmektedir (73,74).

Ancak HCV taşıyıcı bir kadında gebelik kontrendike değildir. Genotiple neonatal enfeksiyon riski arasındaki ilişki net değildir (68). Doğumun tipinin HCV'li hastalarda nasıl olacağı kesin değildir. Bazı çalışmalarda, vajinal yolla doğumun perinatal HCV geçişini arttırdığını bildirmektedir (75). Elektif şartlarda yapılmış sezeryanın acil şartlarda yapılmış sezeryana göre perinatal bulaşma riskini azalttığı gösterilmiştir (76,77).

### 3) Aile İçi Bulaşma

Hepatit C virusunun HBV gibi aile içi bulaşmasının söz konusu olduğu, özellikle virüsün orta derecede endemik olduğu yörelerde bir çok çalışmada bildirilmiştir. Anti-HCV seropozitif 225 hastanın 4530 aile bireyinde HCV enfeksiyon sıklığı %4.9 oranında bulunmuştur ve bu oran kan donörlerinde saptanan prevalansın üstündedir (78). HCV'ye bağlı sirotik hastaların yakınlarında yapılan bir diğer çalışmada anti-HCV sıklığı eşlerde %12.5, çocuklarda %11.3 oranında bulunmuştur (79). Japonya'da ailelerinde indeks hasta bulunan 1442 öğrenci arasında yapılan çalışmada öğrencilerin tümü anti-HCV seronegatif bulunmuştur (80). Ülkemizde bildirilen aile içi bulaşma oranları %0-4.2 arasında değişmektedir (53,81). Bu çalışmaların ortak özelliği indeks hasta ile temas süresi ve bulaşma riski arasında bir paralelliğin bulunmasıdır.

### III) Diğer Bulaşma Yolları

Bir çok çalışmada, düşük sosyoekonomik düzeyin HCV enfeksiyonu açısından risk faktörü olduğu saptanmıştır. Tıraş bıçağı ve diş fırçası gibi kişisel malzemelerin ortak kullanımı perkütan bulaşmaya neden olabilir. Dövme, "piercing" (deldirme), cildi kesme, sünnet töreni, kozmetik veya töresel uygulamalarda kullanılan kontamine aletlerin HCV'nin bulaştırılmasındaki rolü tam olarak aydınlatılmamıştır. Akut C hepatiti tanısı ile başvuran hastaların %1'inde öyküde risk faktörü olarak kulak deldirme veya dövme uygulaması olduğu gösterilmiştir (4). HCV ile enfekte tıbbi malzemelerin kullanımı da risk oluşturmaktadır. HCV'nin kolonoskopik tetkik sırasında bulaştığı gösterilmiştir (82).

## Doğal Seyir

Epidemiyolojik ve klinik verilere göre, HCV tüm dünyada kronik hepatit, siroz ve Hepatosellüler Karsinoma'nın (HSK) en önemli sebeplerinden bir tanesidir. Karaciğer transplatasyonu indikasyonları içinde ilk sıralarda yer almaktadır (83,84). Ülkemizde anti-HCV pozitifliği %0.5-1.8 civarında olmasına rağmen, kronik hepatit ve siroz havuzunda HCV'nin kapsadığı yer giderek artmaktadır (85). HCV'nin yüksek oranlardaki kronikleşmesi bu duruma yol açmaktadır. Hastalıkların doğal seyrinin bilinmesi, hastaların doğru bilgilerle aydınlatılmasını, hasta ve hastalığın tedavisi için doğru kararlar verilmesini sağlayacaktır. Kronik hepatitis C'de serum ALT düzeyleri iki şekilde karakterize olur; ilk ve daha sık rastlanan grupta ALT düzeyleri sürekli yüksektir ancak bu grupta dikkat çeken önemli bir özellik bu yüksek seviyenin ondülasyon gstermesir. İkinci gruptaysa devamlı normal ALT düzeyine sahip olan hastalar vardır ve bunların oranı yaklaşık %30'dur (10,11,12). Özellikle HCV gibi on yıllar süren, kronikleşme oranı yüksek bir enfeksiyon için hastalığın doğal seyrinin bilinmesi daha da önem kazanmaktadır. Bu enfeksiyonunun doğal seyrinde 10 hatta 20 yıllık takipler bile yeterli olmayabilir.

"Non-A non-B" hepatiti ilk tanındığında A ve B tipi viral hepatitlerin tipik özelliklerinden yoksun selim bir hastalık olarak tanımlandı (86). Daha sonra "non-A, non-B" hepatitinin sağlık alışanlarında iğne batması ile ilişkili bulunması ve insanlardan şempanzelere deneysel olarak bulaştırılabilmesi ile hastalığın A ve B hepatitlerinden farklı olduğu kanısına varıldı (24,87). Bu patojenin HCV olduğu 15 yıl sonra anlaşıldı (14). Sonraki çalışmalarda enfekte hastaların %50'sinde transaminazların yüksek seyrettiği halde semptomsuz oldukları gösterildi. Daha sonra yapılan biyopsi çalışmalarında semptomsuz hastaların %20'sinde orta ile ciddi derecede fibrozis veya siroz bulunduğu tespit edildi. "Non-A, non-B" hepatitinin HSK ile ilişkilendirilmesi ile endişeler arttı ve bu ilişki daha sonra birçok çalışma ile kanıtlandı (88,89).



## 1) Kronikleşme Patogenezi

Kronik hepatitin gelişmesi için virusun konakta kalıcı olması gerekir. Virusun kalıcı oluşunun mekanizması ve karaciğer hasar patogenezi birbirinden farklı olabilir. HCV diğer RNA virusları gibi immunolojik olarak birbirinden farklı üyelerden oluşan bir ailedir. Bir hastada aynı anda 20'den fazla HCV varyantı klonlanmıştır. HCV genomu "quaspecies" özelliği sayesinde, enfekte konakta oluşan immun cevaba karşı değişime uğramakta, her an var olan genomdan çok az farklar taşıyan virus toplulukları oluşarak enfeksiyonu sürdürmede hakim duruma geçmekte ve enfeksiyonun sürekliliğini sağlamaktadır. İnsanlarda gelişen antikorların bir veya birkaç varyanta özgü olması nedeniyle tüm varyantları doğal dirençle etkisiz hale getirmek mümkün olmamaktadır (90). Hepatit C enfeksiyonunda anti-HCV antikor gelişmesinin, virüsün immun sistemden korunan çeşitli varyantlarının ortaya çıkmasına yol açtığı sanılıyor. Agammaglobulinemili hastalarda virüs popülasyonunun homojen olması bunu destekler (91). HCV'nin antiviral sitokinleri etkisizleştirme yeteneğinin olması, enfekte hücreleri sitotoksik T hücrelere karşı direnç kazandırması, immunolojik olarak tercihli dokuları enfekte etmesi veya immun toleransın uyarılması kronikleşme sürecinde geçerli diğer faktörler olabilir (92). Çoğu hastada HCV genomu tarafından üretilen tüm proteinlere karşı antikor geliştiği halde virüs temizlenememekte ve kalıcı enfeksiyon gelişmektedir. İmmun cevaplar o kadar türe özgüdür ki, hepatit C enfeksiyonundan tam iyileşen kişiler dahi yeni ha açıklırlar (93). Hücresel immünitenin Hepatit C enfeksiyonundaki rolü halen net değildir ancak şempanzelerde yapılan çalışmalarda HCV'nin humoral immuniteden olduğu gibi sitotoksik T hücrelere bağlı immüniteden de kaçtığı gösterilmiştir (90).

Hepatit C virus enfeksiyonunda hücresel ölüm mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Hücre hasarının virusun yalnızca sitopatik etkisine bağlı olmadığı açıktır. En ağır karaciğer hasarınının, HIV koenfeksiyonu gibi immun

yetersizliği olan hastalarda görölmesi; hücresele ölümde tek başına sitotoksik T lenfositlerin sorumlu olmadığını gösteriyor (90). Hücre hasarı; direkt viral etki, hücresele immünite sitokin etkisi, apoptotik olaylar ve henüz bilemediğimiz bazı hücre içi olayların ortak sonucu olabilir.

## 2) Akut C Hepatitinin Doğal Seyri

Akut C hepatiti %70-80 oranında asemptomatik seyretmekte ve hastaların yaklaşık %70-80'inde kronikleşmektedir. Yapılan çalışmalarda akut hepatit C'deki kronikleşme oranının %50-95 arasında değiştiiği saptanmıştır (84). Posttransfüzyon "non-A, non-B" hepatitli hastaların arşiv kayıtlarına dayalı retrospektif değerlendirilmeleri sonucu, 10-20 yıllık takiplerde %10 oranında siroz geliştiiği görölmüştür. HSK ve karaciğer yetmezliğine bağlı ölüm % 1-3 arasındadır (94,95). Transfüzyona bağlı "non-A, non-B" hepatitli 39 hasta 13 yıl boyunca düzenli olarak takip edilmiş ve saklanmış serum örneklerinin serolojik incelenmesinde 24 hastada anti-HCV pozitif saptanmış ve bunların 13'ünde HCV-RNA pozitif bulunmuştur. Biyopside %8 hastada siroz tespit edilmiş ve bir hasta (%1,6) son dönem (dekompanse) karaciğer hastalığı nedeni ile kaybedilmiştir (96). Posttransfüzyon "non-A, non-B" hepatitli 568 hastanın ortalama yaşam süresi ve mortalite oranı açısından kontrol grubundan farklı olmadığı, sadece karaciğer hastalığına bağlı mortalitenin, kontrol grubundan daha yüksek olduğu bildirilmiştir (97). Bu çalışmaya göre kronik HCV'nin prognozunun kötü olmadığı belirtilmektedir. Diğer bir çalışmada ise %82'sinde anti-HCV pozitifliği saptanan, posttransfüzyon hepatitli 65 hastanın %20'sinde transfüzyondan ortalama 16 yıl sonra siroz saptanmıştır (94). İrlanda'da HCV ile kontamine anti-D immünglobulin kullanılan 400 kadın hastanın 17 yıllık takibi sonrası %55'inde ALT yüksekliği saptanırken, histolojik olarak %2'sinde siroz, %98'inde hafif-orta derecelerde nekroinflamatuvar bulgular ve %51 'inde fibroz doku gelişimi saptanmıştır (98,99).

Toplumdan kazanılmış HCV enfeksiyon vakaları arasından elde edilen sonuçlar ise daha iyidir. Yakın tarihli çalışmalarda akut C hepatitinin iyileşme oranları %29-53 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir (84,100). Özellikle klinikte ikter ve laboratuarda belirgin transaminaz yüksekliği olan (semptomatik) akut C hepatiti sonrası viral klirens daha yüksektir. Bu vakalarda belirgin immun yanıtın oluştuğu ve hepatosit lizisinin yoğun olduğu, bunun da HCV enfeksiyonunun iyileşmesini sağladığı düşünülebilir (Tablo-1).

**Tablo-1:** Akut C hepatiti sonrası uzun süreli seyir sonuçları

Çalışma( kaynak no)	Hasta sayısı (n)	İzlem (yıl)	İyileşme (%)	KH (%)	Siroz (%)	HSK (%)	Ölüm*
DiBisceglie (94)	65	9.7	35	65	12.3	0	3.7
Tremolada (95)	117	7.6	27	73	15.6	0.7	3.7
Mattson (96)	61	13	21	79	8	?	1.6
Koretz (97)	80	16	31	69	7	1.3	1.3

\* Karaciğer hastalığına bağlı, KH: kronik hepatit, HSK: hepatoselüler karsinom

### 3) Kronik Hepatit C Enfeksiyonunun Doğal Seyri

Kronik karaciğer hastalığı tanısı almış hepatit C'li hastalarla ilgili çalışmalar genelde tersiyer merkezlerde yapılmıştır. Ciddi patolojisi olan hastaların refer edildiği tersiyer merkezlerin bilgilerini genellemek yanıltıcı olabilir. Bu hasta grupları belki de HCV enfeksiyonunun seyirinde en olumsuz prognostik göstergelere sahip kişilerden oluşmaktadır. İzlenme süreleri 9-29 yıl arasında değişen bu hastalarda siroz ve HSK gelişme riski açısından büyük farklılıklar saptanmıştır. Bu izlem süreleri içinde farklı çalışmalarda siroza ilerleme %17-55 arası, HSK gelişmesi %1-23 oranında saptanmıştır. İzlem sürelerinin farklı

olması bu oranlardaki farklılığı açıklayabilir ancak yapılan tüm çalışmalarda varılan sonuç ilk biyopsideki kronik hepatitin fibrozis derecesi ile olumsuz prognoz arasında kuvvetli bir ilişkinin var olduğudur. Hafif kronik hepatitli (grade 2 / stage 1) hastaların %10'unda 11 yılda siroza ilerleme olurken, ağır kronik hepatitlerin (grade 3-4 / stage 3) hastaların %71'inde 7 yılda siroz gelişir (101). Hastalığın şiddeti ile HCV'nin genotipi arasında da ilişki söz konusudur. Hastalığın progresyonu ile subtip 1b arasındaki sıkı ilişki Japon ve İtalyan araştırmacılar tarafından gösterilmiştir. Genel olarak kronik hepatit C'nin ilk 10 veya 20 yılı sessiz ve yavaş seyirlidir ve hastalığın ciddi sonuçları daha sonra ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle akut HCV enfeksiyonundan sonra izlenen serilerde ilk 10-20 yıl ile karar vermek yanıltıcı olabilir. Tanı konulduğunda kronik C hepatiti olan hastaların prognozu daha ciddidir (Tablo-2).

**Tablo-2:** Kronik C hepatitli hastalarda doğal seyir

Çalışma ( kaynak no)	Hasta sayısı (n)	İzlem (yıl)	Siroz (%)	HSK (%)	Ölüm* (%)
Tong (102)	131	14-28	51	10.6	15.3
Kiyosawa (103)	231	10-29	35.1	23.4	BY
Yana (104)	155	9	30	15	BY
Niederau (108)	838	9-22	16.8	2	3.7
Gordon (104)	215	19	55	3.7	BY

\*Karaciğer hastalığına bağlı ölüm, BY:Bilgi Yok, HSK: Hepatoselüler karsinom

Kronik C hepatitinin sonuçları genellikle ilk 20 yıldan sonra belli olur. (105). Kan donörleri arasında Anti-HCV pozitifliği saptanan kişilerde hastalık genelde hafif gelişir. "National Institutes of Health" çalışmasında anti-HCV pozitif

kan donörlerinin %15'nin tam olarak iyileştiği yani HCV göstergelerinin negatifleştiği belirtilmiştir. Kalıcı enfeksiyonu olan ve karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda; yüksek ALT seviyesi ile ortalama histolojik aktivite indeksi (HAI) ve ortalama fibrozis skoru arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Temastan 19 yıl sonra sadece %2 hastada siroz saptanmıştır. Hastalığın histolojik seyrini saptamak amacıyla 5 yıl sonra tekrarlanan karaciğer biyopsisinde; ilerleyici fibrozis minimal seviyelerde saptanırken, hiçbir hastada ciddi inflamasyonun tespit edilmediği belirtilmiştir (106).

HCV-RNA pozitif 838 hastanın ortalama 50 ay takip edildiği bir çalışmada; 18 hasta sirozdan, 13'ü HSK'dan, 31'i ise diğer sebeplerden dolayı olmak üzere toplam 62 (%7.3) hasta kaybedilmiştir. Bu çalışmada; mortalite oranı siroz varlığıyla ilişkili bulunmuş ve siroz olmayan hastalarda mortalite oranının genel toplumdakinden farklı olmadığı belirtilmiştir (118). Almanya'da HCV ile kontamine anti-D immünglobulin kullanılan 152 kadın hastanın hiş birinde, temastan 15 yıl sonra kronik aktif hepatit veya siroz saptanmadığı bildirilmektedir. Bu çalışmalardan alınan iyi sonuçlar; inokulum küçüklüğünü, enfeksiyon yaşının gençliğini, kadınlarda daha yavaş progresyonu veya yetersiz takip süresini yansıtmakta olabilir. Yine de, hemen tüm çalışmalarda HCV enfekte hastaların yalnızca çok az bölümünde 20 yıl içinde ilerlemiş ciddi karaciğer hastalığının geliştiği gösterilmiştir (109) (Tablo-3).

**Tablo-3:** Bilinen parenteral bulaşması olan HCV enfeksiyonlu kişilerin değerlendirildiği araştırmalar

Çalışmacı (kaynak no)	Hasta sayısı	İzlem (yıl)	İyileşme (%)	KH (%)	Siroz (%)	HSK (%)	Ölüm*
Kenny-Walsh (87)	376	17	45	55	2	0	0
Seef(105)	103	20	26	40	15	1.9	2.7
Vogt (110)	67	17	45	55	0.3	0	0
Muller (109)	152	15	-	-	0	0	0

\* Karaciğer Hastalığına bağlı, KH:Kronik hepatit, HSK:Hepatosellüler karsinom

### Hastalığın Ciddiyetini Etkileyen Yandaş Faktörler

Hepatit C virus enfeksiyonunun prognozunun hastadan hastaya değişken olması eşlik eden diğer faktörlerin hastalığın seyri üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Prognozdaki farklılıklar; viral yük, virusun genotipi gibi viral faktörlerle, enfeksiyonun bulaştığı anda konağın yaşı, enfeksiyonun süresi, cinsiyet, immün yetmezlik, genetik yatkınlık, HBV ve/veya HIV ile koenfeksiyon, hemokromatoz gibi konak faktörlerine ve kronik alkolizm, diyet, sigara, ilaçlar, hepatotoksinler gibi eksojen faktörlerle ilişkili olabilir (90).

Bulaşma yolunun HCV enfeksiyonunda prognozu etkileyip etkilemediğinin araştırıldığı çalışmada; HCV enfeksiyonunun 19-20 yıl evvel transfüzyonla bulaştığı 215 hastada siroz gelişme riski %55 iken, intravenöz ilaç kullanımı sonucu enfeksiyonun bulaştığı 195 hasta da bu oran %21 olarak saptanmıştır. Bu çalışma sonucunda; karaciğer yetmezliği riski ile bulaşma yolunun ilişkili olduğu belirtilmiştir (111). Viral faktörlerinden genotip, hastalıkla ilişkili olup,

genotip 1a ve 1b tedaviye dirençlidir, ancak viral yük ile prognoz arasındaki ilişki henüz net değildir (112). Konağın enfeksiyon anındaki yaşı hastalığın ciddiyeti ve seyri ile ilişkili görünmektedir. Enfekte çocuklar, erişkinlere göre daha iyi prognoza sahiptirler. Erişkinler arasında; 40 yaş altı enfekte hastaların prognozunun 40 yaş üstü olanlara göre daha iyi olduğu belirtilmektedir (98,106). Poynard ve arkadaşlarının; fibrozis seyrininin ilişkili olabileceği; biyopsi yapıldığında hasta yaşı, tahmini enfeksiyon süresi, cinsiyet, enfeksiyon alındığındaki hasta yaşı, alkol kullanımı, HCV genotipi, HCV viremisi, enfeksiyonun sebebi ve histolojik aktivite derecesi gibi 9 faktörün araştırıldığı çalışmada; bu faktörlerden yalnızca enfeksiyon alındığındaki hasta yaşı (40 yaş üstü), 50 gr/gün üstünde alkol kullanımı ve erkek cinsiyeti fibrozis seyri ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (113). Diğer bir çalışmada ise ileri yaş, sirozun varlığı, hastalığın uzun süreli olması, kronik alkolizm ve damar içi ilaç kullanımı yaşam süresini kısaltan faktörler olarak saptanmıştır (96).

Hipogammaglobulinemili hastalarda C hepatitinin seyri hızlıdır. Bu hastaların çoğu intravenöz globulin infüzyonunu sonrası enfekte olmuşlardır. Bu hasta grubunda. siroza ilerleme 10 yılda %31 ve %35 olarak bulunmuştur (94). HCV ve HIV koenfeksiyonu olan hemofili hastalarında histolojik bulgular daha kötü ve karaciğer ile ilişkili mortalite yalnızca HCV ile enfekte olanlara göre daha yüksektir (90). Genetik faktörler immün sistemi etkileyerek HCV enfeksiyonunu etkileyebilir. Bazı spesifik HLA tipleri, özellikle sınıf DR ve DQ, hastalığın seyri ile ilişkilendirilmiştir (114).

### **HCV Enfeksiyonunda Ekstrahepatik Sendromlar**

Son yıllarda HCV enfeksiyonu sırasında ortaya çıkan çok sayıda hepatobiliyer sistem dışı sendromlar bildirilmektedir. HCV enfeksiyonunun sadece karaciğeri tutan bir enfeksiyon değil, sistemik bir hastalık olduğu düşünülmektedir (115). Hepatit C virusunun ekstrahepatik sendromlarının çoğu

HCV ile immun sistemin etkileşimi sebebiyle ortaya çıkar. HCV B lenfositlerine, monositlere ve polimorfonükleer hücrelere yatkınlık gösterir. T hücreleri bu virus ile enfekte değildir. Hümmoral ve hüccresel immun cevaplar HCV'ye bağılı ekstrahepatik sendromların şekillenmesine neden olur (115). Romatoid faktör, antinükleer antikor, antikardiyolipin antikorlar, antitiroid antikorlar, antinötrofil sitoplazmik antikor gibi otoantikorlar ile HCV birlikteliğı rapor edilmiştir (116,117).

### **Esansiyel Mikst Kriyoglobulinemi**

Hepatit C virus enfeksiyonunda kriyoglobulinemi prevalansı %13-54'tür. Türkiye'de HCV enfeksiyonu ve kriyoglobulinemi birlikteliğı ise %23 olarak bildirilmiştir (117,118). HCV enfeksiyonu seyrinde tip II ve III mikst kriyoglobulinemi ortaya çıkabileceğı rapor edilmiştir. Tip III daha sık görülen tiptir (119,120).

Kronik C hepatitinin interferon ile tedavisi, HCV enfeksiyonu yanısıra kriyoglobulinemiği de tedavi eder. Bu da etiyolojik faktörün HCV olduğunu doğrulamaktadır. Kriyoglobulinemili olgularda HLA-B8 ve DR3 haplotipinin daha sık saptandığı bildirilmiştir (121).

### **Böbrek Hastalıkları**

Glomerülo nefrit, HCV enfeksiyonunun ilk belirtisi olabilir. Kronik C hepatitli 8 hastada membranoproliferatif glomerulonefrit saptanmış ve bu hastaların renal fonksiyonları interferon tedavisi sonrası düzelmiştir (115). Bu hastaların, tedavi ile proteinürileri kaybolmakta ancak bozulmuş renal fonksiyonları genellikle düzelmemektedir. Membranoproliferatif glomerulonefrit, kronik C hepatitinde en sık görülen renal hastalıktır (122).



## **Poliarteritis Nodosa**

Poliarteritis nodosa (PAN) HCV enfeksiyonunda seyrek de olsa karşımıza çıkabilen bir durumdur. PAN'lı hastaların %20'sinde anti-HCV ve bunların ise %5'inde HCV-RNA PCR ile pozitif saptanmıştır (123).

## **Porfiria Kutanea Tarda**

Porfiria Kutanea Tarda (PKT)'lı hastaların %76' sında anti-HCV antikorları tespit edilmiştir. Karaciğer fonksiyon bozukluğuna deri bulguları eşlik eder. Karaciğer biyopsisinde; kronik hepatit, siroz ve siderozis gibi değişiklikler mevcuttur. Bir çalışmada PKT'lı hastaların tümünde karaciğer dokularında PCR ile HCV-RNA pozitifliği %91 oranında saptanmıştır (117, 124).

## **B Hücreli Non-Hodgkin Lenfoma**

Hepatit C virusu lenfotropik bir virustur ve lenfoma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Genellikle "low grade lenfoma" görülür. HCV ile birlikte görülen B hücreli non-Hodgkin lenfomaların (NHL) çoğu, kriyoglobulinemi zemininde ortaya çıkar (121). NHL'de genotip 2a daha sıktır. Kemoterapiye bağlı hepatotoksisite daha sıktır (115).

## **Otoimmün Tiroidit**

Kronik C hepatiti olan hastalarda tiroid hastalığı (Hashimoto tiroiditi, Basedow-Graves hastalığı), hafif tiroid disfonksiyonu veya tiroid hastalığı olmaksızın serumda otoantikorları gösterilmiştir. İnterferon tedavisi esnasında tiroid fonksiyonlarında bozukluklar gelişebilir. Bu hastalarda tedavi sırasında tiroid otoantikorları yakından takip edilmelidir. İnterferon tedavisinin seyrinde gelişen tiroid disfonksiyonu tedavinin kesilmesi ile düzelir (115,117,125).

## **Liken Planus ve Erythema Nodosum**

Liken planusun dermal ve mukozal tipleri HCV ile birlikte görülebilir (117). HCV'ye bağılı liken planus interferon tedavisinden yarar görebildiğı gibi, lezyonların interferon tedavisinden sonra daha da arttığı da rapor edilmiştir (126). Erythema nodosum da HCV ile ilişkili diğeri bir cilt lezyonudur (117).

## **Lenfositik Sialadenit**

Hepatit C enfeksiyonlu hastaların tükürük bezlerinde %57'sinde lenfositik infiltrasyon mevcuttur. Sjögren sendromuna benzer klinik tablo prevalansı %14'tür (127).

## **İdyopatik Pulmoner Fibrozis**

HCV'nin immunolojik yolla akciğerde intersitisyel dokuda lenfosit subpopülasyonunu etkileyerek fibrozise yol açtığı idda edilmektedir. Beraberinde alveolit görülebilir (117).

## **Tip II Diyabetes Mellitus**

HCV'nin ekstrahepatik manifestasyonları arasında, tip 2 diyabetes mellitus da bildirilmektedir. HCV'ye bağılı kronik karaciğer hastalığı olanlarda diyabetes mellitus sıklığı %83 gibi yüksek oranlarda tespit edilmiştir. Genotip 2a ile enfekte kişilerde diyabetes mellitusun daha sık olduğu bildirilmiştir ve patogenezde daha çok insülin rezistansının etkili olduğu fikri ön plana çıkmıştır (128-130).

## **Behçet Hastalığı**

Behçet hastalığında HCV sıklığı normal popülasyondan daha yüksek bulunmuştur (131). Bu durum HCV enfeksiyonu ile Behçet hastalığının ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (115,120).

## **Kronik HCV Enfeksiyonunda Tedavi**

Klasik olarak HCV-RNA pozitif, ALT düzeyi yüksek ve biyopside kronik hepatiti olan hastalar tedavi adayıdır. 1997-NHL ve 1999-EASL "uzlaş" toplantılarında; ciddi kronik C hepatitli hastaların, yani biyopside orta-ağır nekroinflamatuvar aktivite ile evre 2-3 fibrozisi olan kişilerin progresif bir seyirle siroza ilerleme riski yüksek olduğu ve tedavi edilmeleri gerektiği belirtilmiş; diğer taraftan biyopside minimal-hafif nekroinflamatuvar aktivite ve evre 0-1 arası fibrozis saptanan kişilerle, hastalığı ilerlemiş yani siroz gelişmiş hastalarda tedavi kararının hastaya göre verilmesi görüşü benimsenmiştir (132,133). ALT düzeyi normal vakalarda tedavi planlamada görüş birliği yoktur. Bu hastalarda karaciğer biyopsisinde ciddi kronik hepatit varsa tedavi edilmelidir (134). Biz bu çalışmamızla gelecek çalışmalar ve tedavi planlaması için bir ışık tutmayı da amaçladık.

Kronik C hepatit tedavisinde etkin olan ilk ilaç interferon-alfa'dır. İnterferon-alfa (IFN-alfa) monoterapisi (6-12 ay, 3-10 MU/haftada 3 gün) ile hastaların %15-20'sinde kalıcı HCV-RNA kaybı sağlanır ve bu oran genotip 1 vakalarda %10 civarındadır (135). İkinci önemli ilaç ise Ribavirindir. Ribavirin hepatit C tedavisinde tek başına etkili değildir. IFN-alfa ve ribavirin kombinasyonu kronik C hepatiti tedavisinde önemli bir aşama olmuş ve kalıcı cevap oranlarında ciddi yükselmeler sağlanmıştır. IFN-alfa ve ribavirin kombine tedavisi kronik C hepatiti vakalarında standart tedavi haline gelmiştir.

Kronik C hepatiti tedavisinde en son gelişme ise "Pegile" interferonların (PEG-IFN) geliştirilmesi olmuştur. PEG-IFN haftada bir kez ciltaltı enjeksiyonla yapılması nedeni ile tedaviye hasta uyumunu arttırır. Aynı zamanda, stabil ve yüksek kan düzeyi sağlayarak IFN-alfa'nın antiviral etkisini güçlendirir. Optimal doz ve sürelerde PEG-IFN monoterapisi, IFN-alfa monoterapisinden daha etkili bulunmuştur. PEG-IFN alfa ve ribavirin kombinasyonu tek başına PEG-IFN alfa'dan daha etkili olup, kalıcı cevap oranları %50'nin üzerine çıkmıştır (136). Halihazırda günümüzde önerilen tedavi rejimi PEG-IFN alfa ve ribavirin kombinasyonu şeklindedir. Tedavi öncesinde, kombinasyon tedavisine alınacak yanıtı olumlu yönde etkileyen faktörler; kısa hastalık süresi, ağır hepatik fibroz ve siroz bulunmaması, düşük HCV-RNA düzeyi, genotip 2 ve 3'dür. Virolojik yanıtın uzun süreli olması, HCV-RNA'nın erken klirensinin sağlanması (tedavinin başlangıcından itibaren 3 ay içinde) ve uzun süreli tedaviyle ilişkilidir. Genotip 2 ve 3'lü hastalarda kalıcı yanıt oranları %70-80'dir ve bu oranlara 24 haftalık daha düşük doz ribavirin (günlük 800 mg) kürüyle ulaşılabilir. Bunun tersine genotip 1'li hastalarda kalıcı yanıt sağlanması, 48 haftalık kürde (%40-45) 24 haftalık kürde göre daha sıktır ve optimal yanıt oranlarını elde edilebilmesi için ribavirinin tam doz kullanılması gerekir (günlük 1000-1200 mg) (136).

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Çalışma planı

Çalışmamızda kronik HCV enfeksiyonu olan toplam 36 hasta (24 kadın, 12 erkek, ortalama yaş:  $47,9 \pm 13,2$  yıl) antiviral ilaçlarla yapılan tedaviden önce incelenmiştir. Çalışmaya alınan bu hastalar normal ve yüksek transaminazlı hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Altı ay içerisinde en az 2 veya 3 kez ölçülen ALT değeri normal olarak saptanan vakalar normal ALT grubuna alındı, bu süre içerisinde yapılan tetkiklerde ALT değeri yüksek olarak seyreden olgular ise yüksek ALT'li kronik hepatit C grubuna alındı. Normal ALT grubuna 12 (11 kadın, 1 erkek, ortalama yaş:  $48,6 \pm 13,8$  yıl) ve yüksek ALT'li kronik hepatit C enfeksiyonlu gruba ise 24 (13 kadın, 9 erkek, ortalama yaş  $47,5 \pm 13,2$ ) hasta dahil edildi. Çalışmamızda ayrıca; kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalarda ALT için bir eşik değeri belirlemek amacıyla kontrol grubu olarak yaşları ve cinsiyetleri birbirine uygun olan 16 sağlıklı gönüllünün (9 kadın, 7 erkek, ortalama yaş  $46,2 \pm 11,7$  yıl) ALT düzeyi ölçüldü. Tüm kontrollerin, sağlık durumları fizik muayene, biyokimyasal testler ve ultrason yapılarak değerlendirildi ve herhangi bir patoloji saptanmadı. Çalışmaya katılan herkes fiziksel muayeneye, antropometrik ölçümlere ve biyokimyasal taramaya tabi tutuldu.

Hemokromatoz, Wilson's hastalığı, otoimmün hepatit, primer bilier siroz, primer sklerozan kolanjit, alfa-1 antitripsin eksikliği veya maligniteleri olan

hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu kişilerden hiçbiri; östrojen, amiodaron, steroid, tamoksifen veya bitkisel ilaç tedavisi dahil herhangi bir karaciğere toksik ilaç tedavisi görmemekteydi. Ayrıca, alkol alımı 20 g/gün'ü aşan hastalar da çalışmamıza dahil edilmedi.

Ayrıca çalışmaya katılan herkes, bilgilendirilmiş olur formunu doldurdu. Çalışmamız insanlar üzerindeki deneylere yönelik etik standartlara uygun olup Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi Etik Komitesi tarafından onaylanmıştır.

### **Laboratuvar ve Viroloji Değerlendirmesi**

Alanin aminotransferazın (ALT) ve diğer biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi için bir gecelik açlıktan sonra kan numuneleri alındı. Halihazırda piyasada bulunan kitler kullanılarak rutin biyokimyasal testler gerçekleştirildi. ALT için laboratuvar referans aralığı olarak 0-42 IU/L normal kabul edildi. 70 kopya/mL duyarlılığa sahip RT-PCR tetkiki (Amplicor, Roche, Mannheim, Germany) kullanılarak serumda HCV-RNA belirlendi.

### **Ultrason Değerlendirmesi**

Steatoz derecesini değerlendirmek için karaciğer ultrason (US) taraması gerçekleştirildi. Tüm ultrason prosedürleri aynı operatör tarafından gerçekleştirildi. Karaciğer steatozu, 0-3 ölçeğinde yarı kantitatif olarak yapılmıştır:

**Grade 0:** Normal

**Grade 1:** Hafif diffüz ekojenite artışı mevcuttur, diyafragma ve intrahepatik damarların duvarları normal görünümündedir.

**Grade 2:** Orta derecede ekojenite artışı, diyafragma ve intrahepatik damar duvarları görüntüsünde hafif silinme mevcuttur.

**Grade 3:** Belirgin eko artışı, diyafragma, intrahepatik damar duvarları ve sağ lob posterioru görüntüsünde ileri derecede veya tamamen silinme mevcuttur.

### **Histolojik Analiz**

Karaciğer biyopsisi ultrason eşliğinde 16 gauge Tru-cut iğne kullanılarak lokal anestezi ile yapıldı. Histolojik numunelerin uzunluğu en az 2,5 cm idi. Tüm biyopsi numuneleri sabitleme için formalin çözeltisine kondu ve parafin bloklara batırıldı. Seri parçalar (4 µm aralıklarla bölünmüştür) hematoksilen-eozin ve Mason-trikrom ile boyandı. Nekroinflamatuvar sürecin ve fibrozun şiddetini derecelendirmek için Knodell ve Desmet (137) tarafından tasarlanan hepatit aktivitesi indeksi (HAI) kullanıldı. Hastalığın aktivite derecesi (grade) periportal ve/veya köprüleşme nekrozu, portal inflamasyon, intralobüler dejenerasyon ve fokal nekrozis olup olmamasına göre puanlanarak belirlendi. Bu skorlar toplanarak histolojik aktivite indeksi (HAI) hesaplandı: 1-3 puan alanlar minimal kronik hepatit, 4-8 puan alanlar hafif kronik hepatit, 9-12 puan alanlar orta derecede kronik hepatit, 13-18 puan alanlar şiddetli kronik hepatit olarak kabul edildi.

HAI;

- 1- Köprüleşme nekrozunun eşlik edip etmediği periportal nekroz (0-10),
- 2- İnalobular dejenerasyon ve fokal nekroz (0-4),
- 3- Portal inflamasyon (0-4) ve olmak üzere üç ayrı puanlama sisteminden meydana gelir.

Puanlamaya dahil edilmeyen fibrozis evresi ise (stage) şu şekilde değerlendirildi: fibrozis yoksa evre 0, portal genişleme varsa evre 2, köprüleşme

fibrozisi (portal-portal veya portal-santral bağlantı) varsa evre 3, siroz saptanırsa evre 4.

## **İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analiz için SPSS 10.0 versiyonu (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı. Değişkenlerin dağılımının gaussian modele uygun olup olmadığını onaylamak için Kolmogorov–Smirnov normallik testi kullanıldı. Sürekli değişkenler; ortalama, standard sapma ve medyan değer şeklinde [persantil değer aralığı] belirtildi. Serum ALT değerleri için eşik değerleri, MedCalc istatistiksel yazılımı (Mariakerke, Belçika) kullanılarak ROC (receiver operating characteristic) eğri analizi aracılığıyla belirlendi. Sürekli değişkenler bakımından 2 grup arasındaki farklılık, uygun olduğu durumda tek başına *t* testi veya Mann–Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi. Kategorik değişkenler ve gruplar arası karşılaştırmalar  $\chi^2$  testiyle analiz edildi. Çalışmada kullanılan değişkenler arasındaki korelasyonlar Pearson korelasyon katsayıları kullanılarak değerlendirildi. HCV enfeksiyonlu hastalarda ALT düzeylerinin birbirinden bağımsız belirteçlerini değerlendirmek için Multivariate stepwise regression analizi kullanıldı.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## **BULGULAR**

Çalışmaya toplam 36 kronik hepatit C enfeksiyolu hasta alındı, bunların 12 (%33,6) tanesinde serum ALT düzeyi normal olarak kabul edilen değerlerde iken [ortalama 18(IU/L), (14-20)], diğer 24 (%66,6) kronik hepatit C enfeksiyonlu hastanın ALT düzeyleri yüksek [74(IU/L), (64-98)] tespit edildi. Normal transaminaz grubunda ortalama AST düzeyinin 26 (IU/L) (23-32) , yüksek ALT grubunda 61 (IU/L) (48-71) olduğu görüldü.

Kronik HCV enfeksiyonlu hastaların karakteristikleri Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo-1** HCV enfeksiyonlu hastalar üzerinde yapılan çalışmanın genel özellikleri

Özellikler	Tüm grup (n = 36)	ALT düzeyi normal olan hastalar (n=12)	ALT düzeyi yüksek olan hastalar (n=24)	P değeri
Kadın, n	24 (%66,6)	11 (%91,6)	13 (%54,2)	0,06
Yaş (yıl)	47,9 ± 13,2	48,6 ± 13,8	47,5 ± 13,2	0,82
HCV enfeksiyonunun tahmini süresi (ay)	58 (24-120)	42 (22-89)	64 (38-140)	0,49
HCV RNA (IU/mL)	2471075 ± 2490186	3279958 ± 2551527	2066634 ± 2410535	0,17
Vücut kütle endeksi (kg/m <sup>2</sup> )(BMI)	28,5 ± 3,9	28,4 ± 5,1	28,5 ± 3,2	0,95
Bel Çevresi (cm)	98 ± 11	97 ± 13	98 ± 9	0,89
Açlık kan glikozu(mg/dL)	96 ± 10	94 ± 9	97 ± 11	0,41
Hemoglobin (mg/dL)	13,9 ± 1,5	13,4 ± 1,5	14,1 ± 1,4	0,21
HOMA endeksi	3,1 ± 2,4	2,0 ± 1,0	3,6 ± 2,7	0,06
Total kolesterol (mg/dL)	161 ± 36	165 ± 31	159 ± 39	0,62
HDL kolesterolü (mg/dL)	48 ± 11	48 ± 10	49 ± 11	0,99
Trigliseritler (mg/dL)	98 ± 41	86 ± 36	105 ± 43	0,20
Serum albümin (g/dL)	4,4 ± 0,3	4,5 ± 0,3	4,3 ± 0,3	0,86
Serum globülin (g/dL)	3,1 ± 0,6	3,0 ± 0,5	3,2 ± 0,6	0,57
Serum kreatinin (mg/dL)	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,1	0,88
AST (IU/L)	48 (32-67)	26 (23-32)	61 (48-71)	0,01
ALT (IU/L)	64 (34-80)	18 (14-20)	74 (64-98)	<0,001
ALP (IU/L)	90 ± 33	87 ± 19	92 ± 39	0,67
GGT (IU/L)	45 (29-63)	27 (14-44)	61 (34-75)	0,16
LDH (IU/L)	184 ± 32	181 ± 36	186 ± 30	0,66
Total Bilirubin (mg/dL)	0,7 ± 0,3	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,3	0,68
Direkt Bilirubin (mg/dL)	0,3 (0,2-0,4)	0,3 (0,2-0,4)	0,4 (0,3-0,5)	0,46
Trombosit sayımı (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	202 ± 54	219 ± 63	193 ± 48	0,18
Ferritin (ng/mL)	45 (34-77)	20 (14-41)	76 (49-167)	0,01
Pozitif ANA, n	2 (%5,5)	0	2 (%8,3)	0,79
Pozitif AMA, n	0	0	0	-
Pozitif ASMA, n	0	0	0	-
Pozitif LKM-1, n	0	0	0	-

Veriler yerine göre yüzde, ortalama ve standart sapma veya medyan olarak ifade edilmiştir.

Hastalarımızın yaş aralığı 47,9±13,2 yıl idi. Çalışmaya alınan gruplar arasında; yaş, bel çevresi, VKİ, HOMA, serum albumin, total kolesterol, HDL, LDH, T.Bilirubin düzeyleri, ANA, AMA, ASMA, Anti LKM-1 pozitifliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, buna karşılık cinsiyet, enfeksiyon süresi, AST, ALT, serum ferritin düzeyi, HCV-RNA yükü ve Histolojik aktivite indeksi(HAI) bileşenleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Tüm Hepatit C'li hastaların %66.6'sı (24), normal ALT'li hastalarımızın %91.6'nin (11) cinsiyeti kadındı . HCV enfeksiyonunun tahmin edilen ortalama süresi 58 ay (24-120 ay) olarak tespit edildi. Bu süre normal ALT'ye sahip grupta ortalama 42 ay (22-89 ay) iken yüksek ALT'li vakalarda ortalama 64 ay (38-140 ay) idi.

Çalışmaya alınan iki grup arasında serum ferritin düzeyi açısından anlamlı fark mevcuttu (p=0,01). Normal ALT grubunda ferritin düzeyi 20 (ng/mL) (14-41) olarak tespit edildi. Yüksek ALT'li grupta ise ferritin 76 (ng/mL) (49-167) idi.

Çalışmaya katılanların histolojik bulguları Tablo 2'de gösterilmektedir.

**Tablo-2** Çalışmaya katılmış HCV enfeksiyonlu 36 kişide karaciğer histolojisi

Değişken	Tüm grup (n = 36)	ALT düzeyi normal olan hastalar (n=12)	ALT düzeyi yüksek olan hastalar (n=24)	P değeri
Histolojik aktivitesi endeksi (HAİ)	9,5 ± 3,7	6,6 ± 3,9	11,0 ± 2,5	<0,001
Köprüleşme nekrozu ± periportal nekroz	3,7 ± 2,2	2,1 ± 1,9	4,5 ± 2,0	<0,001
İntralobular dejenerasyon ve fokal nekroz	2,7 ± 1,1	2,1 ± 1,2	3,0 ± 0,8	0,03
Portal inflamasyon	3,0 ± 1,0	2,3 ± 1,4	3,3 ± 0,8	0,02
Fibroz	1,9 ± 1,2	1,0 ± 0,9	2,4 ± 0,9	<0,001

Veriler yerine göre ortalama ve standart sapma veya medyan olarak ifade edilmiştir.

ALT düzeyi normal olan ve olmayan hastaların HAİ'sindeki farklılıklar Tablo 2'de gösterilmektedir. ALT düzeyi normal olan hastaların toplam HAİ skoru (6,6±3,9), ALT düzeyi yüksek olan hastalara (11,0±2,5, p < 0,001) kıyasla belirgin ölçüde daha düşük bulundu. Köprüleşme nekrozunun eşlik ettiği veya tek başına periportal nekroz, intralobular dejenerasyon ve fokal nekroz, portal inflamasyon ve fibroz da dahil tüm HAİ bileşenleri; ALT düzeyi normal olan hastalarda ALT düzeyi yüksek olan hastalara nazaran belirgin ölçüde daha düşük olduğu tespit edildi (Tablo 2). HCV enfeksiyonlu 36 hastanın 22'sinde (%61) steatoz vardı; bunlardan 8'inde (%22) grade 1, 11'inde (%30) grade 2 ve 3'ünde (%9) grade 3 steatoz saptandı. Bununla birlikte, ALT düzeyi normal olan kronik hepatit C hastalarıyla, yüksek ALT düzeyi olan hastalar arasında ultrason da steatoz derecelendirmesi bakımından belirgin bir farklılık saptanmadı (0,8 ± 0,7'ye karşılık 1,2 ± 1,1; p = 0,17). İnsülin direncini sık kullanılan bir metod olan HOMA formülüyle [HOMA= insülin x Açlık kan şekeri(mmol/L)/ 22,5] hesaplandı.

Hasta gruplarımız arasında insülin direnci açısından da istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Normal ALT grubunda  $2,0 \pm 1,0$  iken , yüksek ALT'ye sahip grupta  $3,6 \pm 2,7$  ( $p=0,06$ ) olarak tespit edildi.

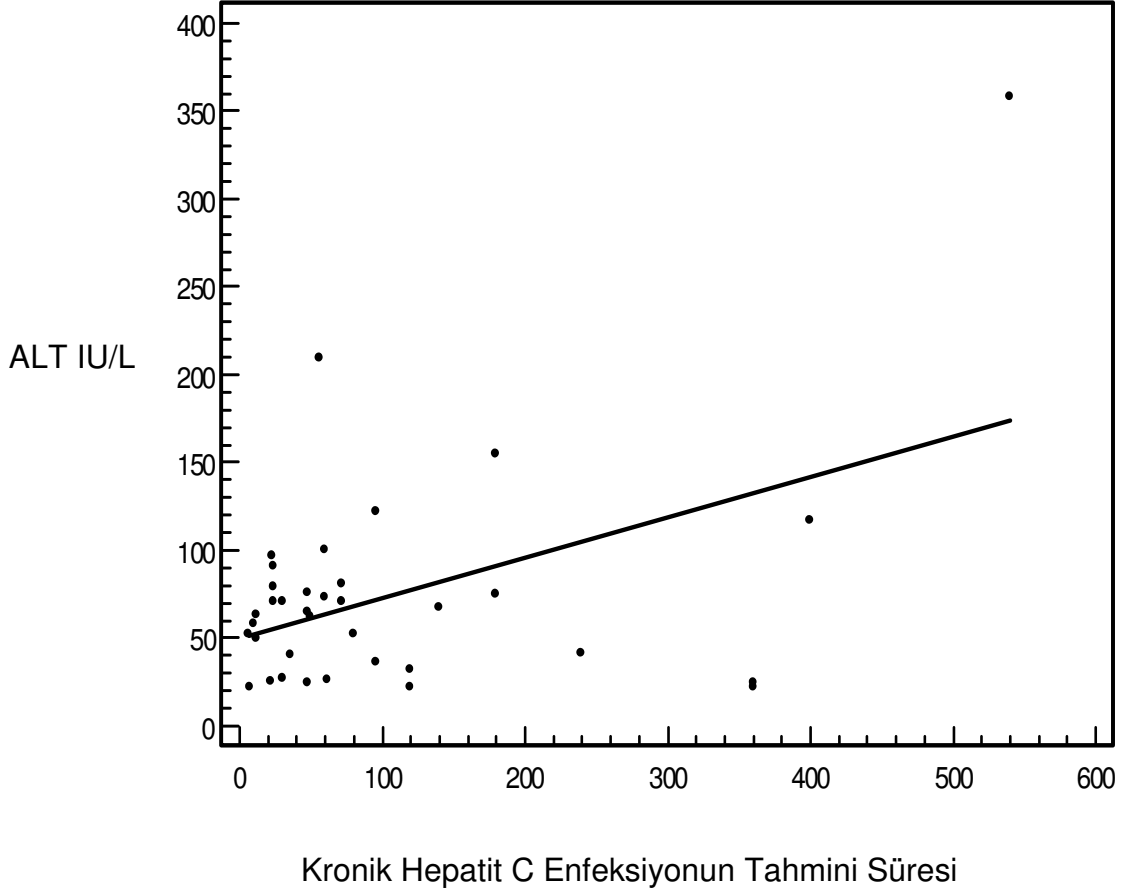
### **HCV enfeksiyonlu hastalardaki serum ALT düzeylerinin enfeksiyon süresi, HCV-RNA, HAİ ile karşılaştırılması ( Bivariate analysis)**

Serum ALT düzeyleri; HCV enfeksiyonunun süresiyle ( $r = 0,46$ ,  $p < 0,01$ , Şekil 1), HCV-RNA ile ( $r = -0,33$ ,  $p < 0,05$ , Şekil 2) ve HAİ ile ( $r = 0,44$ ,  $p < 0,01$ , Şekil 3) korele edilmiştir.

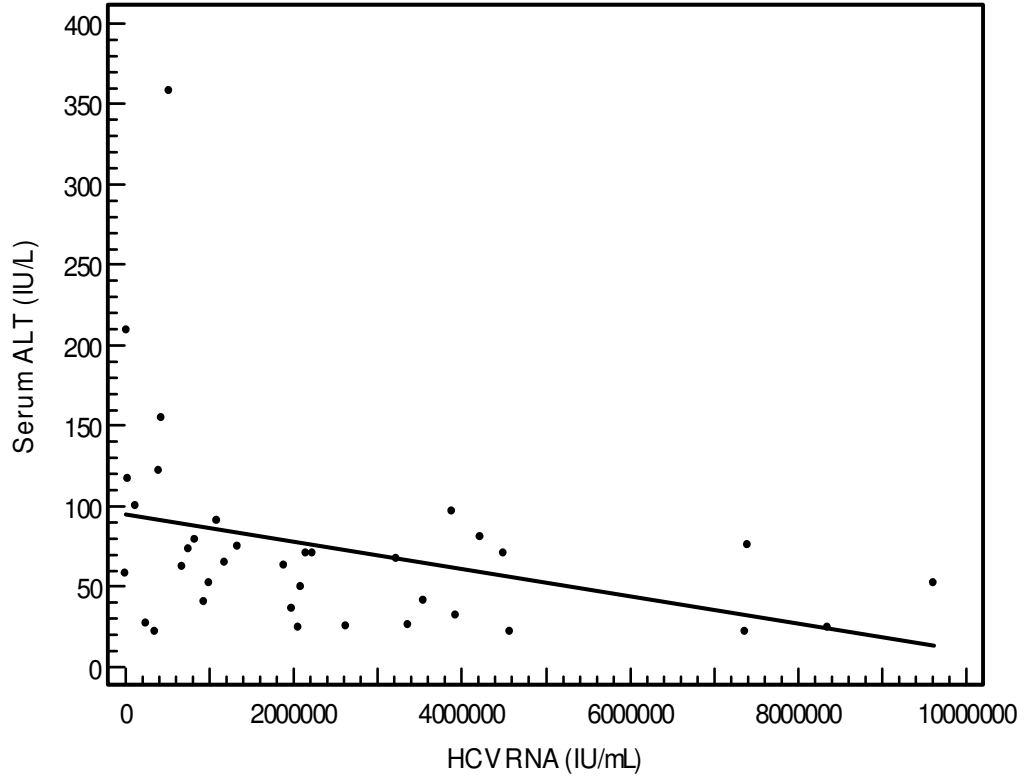
Kronik Hepatit C enfeksiyonunun süresi daha uzun tespit edilen vakalarda ALT düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (Şekil 1). Yani enfeksiyon süresi uzadıkça ortalama ALT düzeyi artmaktaydı.

Viral yükün daha yüksek olduğu vakalarda serum ALT düzeyleri daha düşük değerlerde tespit edildi (Şekil 2). Bu iki parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ters bi korelasyon mevcuttu ( $p < 0,05$ ). Viral yükün daha az bulunduğu vakalarda serum ALT düzeyi daha yüksek bulundu.

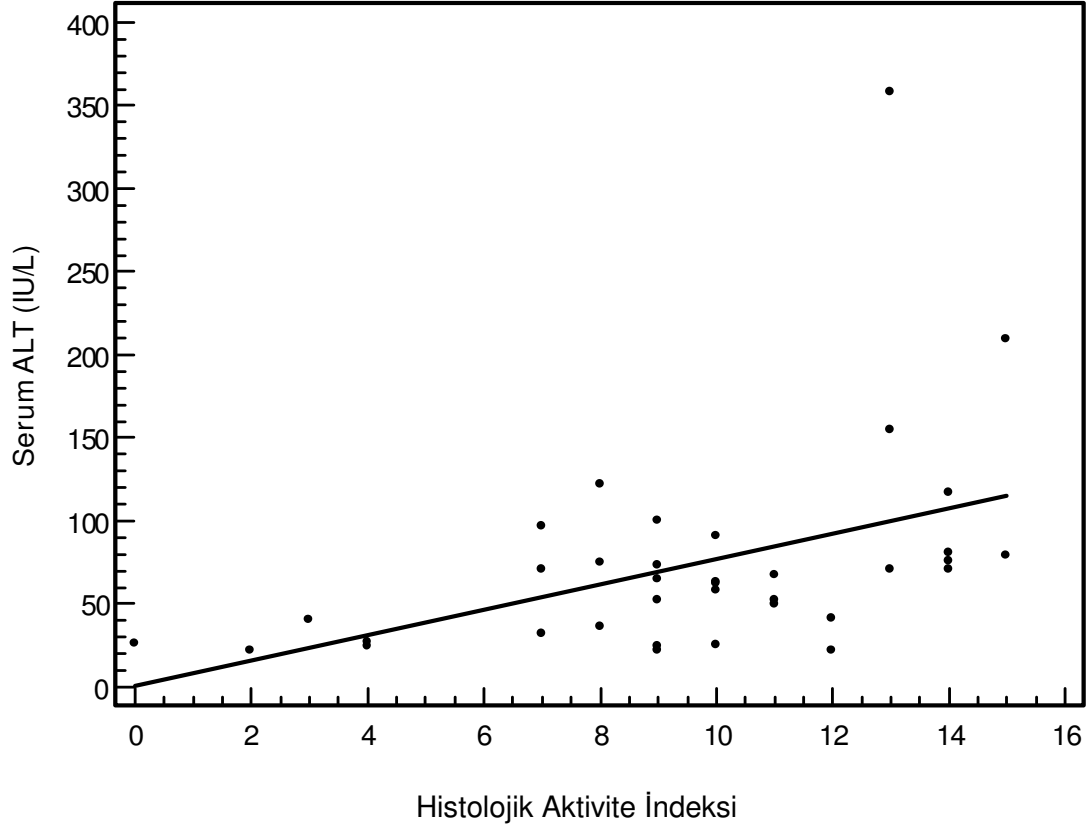
Serum ALT düzeyiyle HAİ bileşenleri arasında periportal köprüleşme nekrozu/periportal nekroz ( $r = 0,50$ ,  $p < 0,01$ ) ve fibrozla ( $r = 0,37$ ,  $p < 0,05$ ) belirgin doğrusal bir ilişki bulundu (Şekil 3). Serum ALT'si yüksek olan hastaların histopatolojisi daha şiddetli hasarla koreleydi. Serum ALT düzeyi arttıkça histopatolojik hasarın şiddetide artmaktaydı.



**Şekil 1** HCV enfeksiyon süresi ve serum ALT ( $r = 0,46$ ,  $P < 0,01$ ) arasında belirgin ölçüde pozitif bir ilişki olduğunu gösteren dağılım şeması.



**Şekil 2** Viral yük ve serum ALT ( $r = -0,33$ ,  $p < 0,05$ ) arasında belirgin ölçüde ters bir ilişki olduğunu gösteren dağılım şeması .



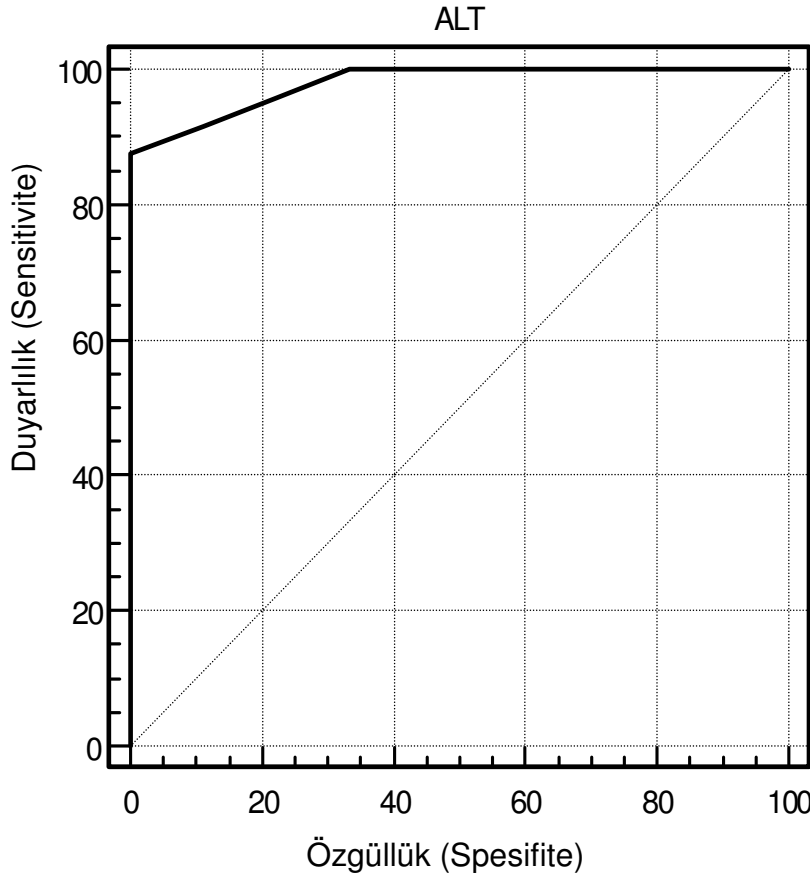
**Şekil 3** HAİ ve serum ALT ( $r = 0,44$ ,  $p < 0,01$ ) arasında pozitif bir ilişki olduğunu gösteren dağılım şeması.

### **Kronik HCV enfeksiyonu olan hastaları sağlıklı kontrollerden ayırt etmek için kullanılan serum ALT düzeylerinin eşik değeri**

Çalışmamızda; kronik hepatit C enfeksiyonlu hastaları, sağlıklı bireylerden ayırabilecek ALT düzeyi için bir eşik değeri belirlemek amacıyla yaşları ve cinsiyetleri birbirine uygun olan 16 sağlıklı kişi alındı. Kontrol grubumuzdaki ALT düzeyleri ortalama  $18,2 \pm 3,6$  IU/L olarak tespit edildi. ALT için eşik değeri ROC eğrisi kullanılarak her cinsiyet için ayrı ayrı belirlendi. Sağlıklı

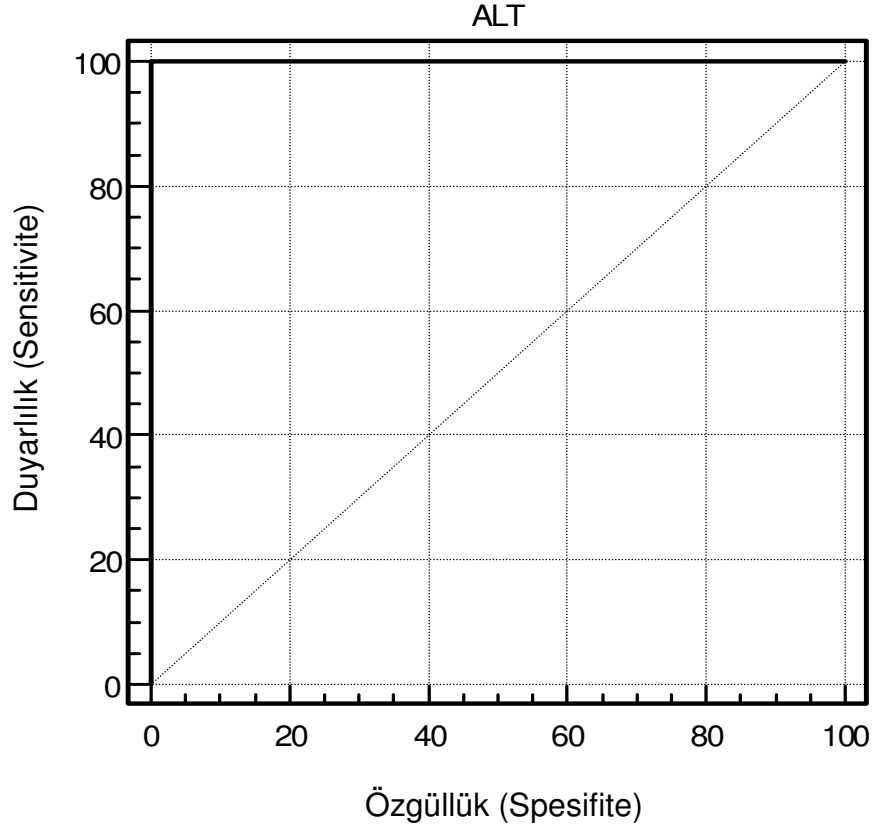


kadınları kronik HCV enfeksiyonu olan kadınlardan ayırmak için tespit edilen ALT eşik değeri, %87.5'lik duyarlılık ve %98'lik özgüllük ile 22 IU/L olarak belirlendi (Şekil 4). Kronik HCV enfeksiyonu olmayan erkeklerde ise ALT için bir eşik değer, %97'lik duyarlılık ve %98'lik özgüllük ile 23 IU/L olarak tespit edildi (Şekil 5). Özetle ROC eğri analiziyle sağlıklı popülasyonumuzda ALT için ideal eşik değer kadınlarda 22 IU/L, erkeklerde 23 IU/L olarak belirlendi.



**Şekil 4** Kadın kronik HCV enfeksiyonlu hastaları, kontrol sağlıklı kadın olgulardan ayırmak amacıyla eşik serum ALT değeri belirlemek için yapılan ROC eğrisi.

Bu analizde kronik HCV enfeksiyonu olmayan kadınları kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalarımızdan ayıran ALT için eşik değer, %87,5'lik duyarlılık ve %98'lik özgüllük ile 22 IU/L olduğu saptandı.

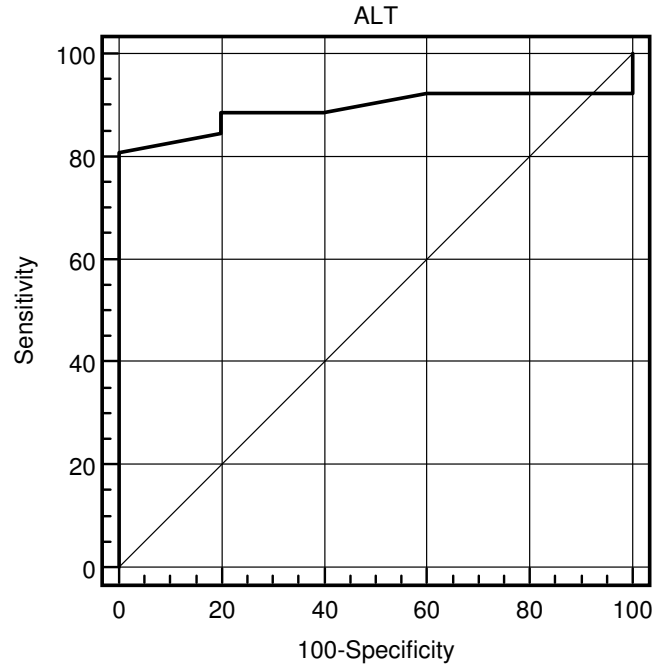


**Şekil 5** Erkek kronik HCV enfeksiyonlu hastaları kontrol erkek olgulardan ayırmak amacıyla eşik serum ALT düzeyi belirlemek için yapılan ROC eğrisi.

Bu analizde sağlıklı erkekleri (kontrol) kronik hepatit C'li erkeklerden ayıran ALT düzeyi eşik değeri, %97'lik duyarlılık ve %98'lik özgüllük ile 23 IU/L olarak saptandı.

## **Düşük ve Yüksek HAI'li kronik hepatit C enfeksiyonlu hastaları ayırken kullanılacak serum ALT düzeyinin eşik değeri**

Kronik hepatit C'li hastalarda genellikle HAI >4 olan hastaların tedavi endikasyonu olduğundan biz düşük HAI için eşik değer olarak 4 ve altını seçtik (HAI ≤4) ve bu değerleri HAI için normal kabul ettik. Buradaki asıl amacımız 36 kronik hepatit C enfeksiyonlu hastadan oluşan grubumuzda, kronik hepatit C enfeksiyonlu HAI>4 olan hastalarımızı, HAI ≤4 olan hastalarımızı ayırabilecek bir ALT eşik değeri saptamaktı. Normal ALT'ye sahip olan 12 hastadan 4'ünde HAI ≤4'ün altında tespit edilirken yüksek ALT'li hastaların tamamında HAI >4 olarak tespit edildi. Bu veriler kullanılarak yapılan ROC analizinin sonucunda HAI ≤4'lük HCV hastalarını tanımlarken ALT için eşik değerini; %80,8'lik duyarlılık ve %100'lük özgüllükle 32 IU/L olduğunu tespit ettik (Şekil 6).



**Şekil 6** Tüm kronik hepatit C enfeksiyonlu hastaların düşük HAI ( $\leq 4$ ) ile yüksek HAI ( $>4$ ) olan hastaları ayırmak amacıyla eşik serum ALT düzeyi belirlemek için yapılan ROC eğrisi.

Düşük ve yüksek HAI puanı olan kronik hepatit C enfeksiyonlu hastaları ayıran ALT düzeyi için eşik değer; %80,8'lik duyarlılık ve %100'lük özgüllük ile 32 IU/L olarak saptandı.

## TARTIŞMA

Hepatosellüler hasar, sitozolik bir enzim olan ALT'nin kan dolaşımına geçmesine neden olur. ALT, kronik hepatit C hastalarındaki karaciğer hastalığının tek biyokimyasal belirteci olarak sıkça kullanılmaktadır. Kronik hepatit C'de, hepatosit ölümü apoptozis ve nekroz yoluyla gerçekleşir, apoptozis nedeniyle hasara uğrayan hücrelerin daha az ALT sentezlediği tesbit edilmiştir (138).

Son yıllarda, giderek çoğalan kanıtlar pek çok kronik hepatit C hastasının normal ALT düzeyini koruduğunu göstermektedir. Kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda ALT'nin sürekli normal olması yaklaşık %30 oranında görülür (10,11,12). Sürekli normal ALT düzeyinin genel olarak daha hafif karaciğer hasarı ile birlikte olduğu düşünülmektedir (11). Karaciğer hasarının iyi huylu seyirinin nedenlerinden birinin genotip 2 ile ilişkili olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiş olsa da neden bazı hastalarda hasarın daha az, diğerlerinde neden daha şiddetli olduğu belirsizliğini korumaktadır (12). Diğer taraftan, karaciğer biyopsi dokularının histolojik analizi doğrultusunda, sürekli normal ALT düzeylerine sahip olmalarına rağmen hastaların önemli bir kısmında orta ve şiddetli fibroz ve hatta birkaçında siroz olduğunu gösteren kanıtlar da ortaya çıkmıştır (12).

Hepatit C virüsüyle enfekte olmuş hastaların yüksek ALT'li ve normal ALT'li olarak incelendiği daha önceki araştırmalarda da aminotransferaz düzeyi

yüksek olanlarda karaciğer inflamasyonunun ve fibrozisin genel olarak daha şiddetli olduğu gösterilmiştir (10-12). Sürekli normal ALT'ye sahip kronik hepatit C'li hastaların tedavi edilmesinin ne derece uygun olduğu üzerinde hala devam etmekte olan tartışmalar vardır. Bu tartışmalar hepatit C hastalığında karaciğer hasarının progresyonuna neden olan faktörler açısından sahip olduğumuz bilginin henüz oldukça yetersiz olmasından kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Bu varsayımdan yola çıkarak, normal ALT'ye sahip kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalardan oluşan bir grupta genel klinik, biyokimyasal ve histolojik özellikleri araştırmak ve bunları yüksek transaminazlı kronik hepatit C hastalarıyla karşılaştırmak üzere çalışmamızı tasarladık.

Günümüze kadar yapılan bir çok çalışma sonunda elde edilen önemli bir veri; serum ALT düzeylerini pek çok faktörün etkiliyor olmasıdır ve bir kişi için normal olarak belirlenen düzeyin bir diğer kişi için anormal olma ihtimali bulunmasıdır. ALT için ortalama değerler, popülasyonlar arasında benzerlik göstermektedir, ancak referans aralıkları ve bu aralıktaki dağılım cinsiyete ve ırka göre değişmektedir (7,8). Örneğin, erkeklerde, Hispaniklerde ve siyahlardaki ortalama ALT dağılımı popülasyon için belirlenen normal aralığın üst sınırlarına yakın olma eğilimindedir (139). Bu durum, gerçekleştirilen pek çok çalışmada sürekli olarak normal ve anormal ALT düzeylerinin cinsiyete ve ırka göre neden farklılık gösterdiğini açıklamaktadır (8). Ayrıca, Prati ve ekibi tarafından kendilerinden kan numunesi alınan 6835 sağlıklı kişi üzerinde yürütülen bir çalışmada; serum ALT aktivitesinin, vücut kitle indeksi ile bağımsız bir ilişkisi olduğu bulunmuştur (8). Yazarların önerilerinden biri de, kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalarda ve nonalkolik yağlı karaciğerli hastalarda ALT'nin normal aralığının yeniden incelenmesidir (8). Normal ALT'ye sahip kronik hepatitli hastalarda hastalığın ilerlemesi, histolojik bulguların yorumlanması ve bu verilerin klinik parametrelerle daha önceden tahmin edilebilmesi için ek çalışmalar yapılmalıdır.

ALT düzeyi için normal referans aralık 1950'lerde belirlenmiştir ve o günden bugüne çok az değişiklik göstermiştir. Ancak, ALT aralığını tanımlamak için daha önce belirlenen referans aralığının gerçekten doğru olup olmadığını sorgulamak üzere günümüzde çeşitli çalışmalar yürütülmektedir. Bu koşullar altında, normal ALT referans aralığının tekrar gözden geçirilmesi gerektiği tekrar tekrar belirtilmiştir (7,8). Pek çok ülkede, ALT için eşik değeri, sağlıklı kişilerin normal değerlerin üst sınırının iki katı olarak tanımlanmıştır (151). Erkekler ve kadınlar için normal ALT düzeyi sırasıyla <23 IU/L ve <18 IU/L'dir (151). Türkiye'de kronik karaciğer hastalığı riski günümüz yöntemleriyle en düşük saptanan (sağlıklı) kişilerin normal ALT eşik değerini belirlemek için, 16 sağlıklı vakanın ALT düzeylerini ölçtük ve ROC eğri analiziyle bu popülasyondaki ideal eşik değeri erkeklerde 23 IU/L, kadınlarda 22 IU/L olarak tespit ettik. Ayrıca ROC analizini (Şekil 3) kullanarak HAİ değeri  $\leq 4$  olan kronik hepatit C enfeksiyonlu hastaları tanımlarken ALT için daha iyi eşik değerin, %80,8'lik duyarlılık ve %100'lük özgüllük ile 32 IU/L olduğunu gösterdik. Elde edilen bu yeni verilerin klinik uygulamada kullanılan ALT ölçümü için yeni referans aralığı sağlayarak hala sürmekte olan tartışmaya katkıda bulunacak olması umut vericidir .

Histolojik olarak, ALT düzeyi sürekli bir şekilde normal olan hastalarımızda toplam HAİ puanı daha düşük tespit edildi. HAİ bileşenlerinden periportal nekroz/köprüleşme nekrozu, intralobular dejenerasyon ve fokal nekroz, portal inflamasyon ve fibroz, sürekli normal transaminaza sahip vakalarda daha hafif olarak tespit edildi. Benzer sonuçlar, Gholson CF ve arkadaşlarının yaptığı kronik hepatit C'li ve normal ALT düzeyli hastaların, ALT düzeyleri yüksek olan hastalarla karşılaştırıldığı çalışmada da gösterilmiştir. Araştırmacı belirgin şekilde düşük hepatosit proliferasyon hızları, düşük apoptozis hızları ve orta derecede histolojik hasar olduğunu bizim çalışmamızda olduğu gibi kendi hasta grubunda da ortaya koymuştur(11). Persico M ve arkadaşları 10 yıllık takip sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında ALT

düzeyleri normal olan hastalarda fibroza ilerleme hızının, ALT düzeyi yüksek olan hastalara kıyasla çok daha yavaş olduğu bildirilmişlerdir (12). Ancak, ALT düzeyleri sürekli bir şekilde normal olan hastalardaki histolojik hasar düzeyi ile ALT düzeyleri yüksek olan hastalardaki histolojik hasarın farklılık göstermediğini bildiren çalışmaların olduğu da göz ardı edilmemelidir (145). Çalışmaların tasarımları birbirinden çok farklı olduğundan bu çelişen sonuçları karşılaştırmak ve yorumlamak bir hayli güçtür.

Çalışmamızın bir diğer amacı da kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalarda ALT düzeylerinin hastalığın diğer klinik verileriyle nasıl bir ilişki içinde bulunduğuna dair daha kapsamlı bilgiler elde etmektir. Kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalardan oluşan grubumuzun tamamında serum ALT düzeylerinin periportal köprüleşme nekrozu/periportal nekrozla, viral yükü ve HCV enfeksiyonu süresiyle belirgin bir şekilde ve birbirlerinden bağımsız olarak ilişkili olduğunu tespit ettik. Elde ettiğimiz bulgular, ALT yükselme seviyesi ve HAI ile belirlenen karaciğer hasarının düzeyi arasında istatistiksel olarak doğrusal bir ilişkinin olduğunu tespit eden Jarmay K ve Ito H'nin önceki çalışmalarındaki bulgularla benzerdir (146,147). Çalışmamızda, viral yükü ortalama ALT düzeyi arasında belirgin derecede ters orantılı bir ilişki saptandı. Bu sonuç, ortalama viral yükün ALT düzeyi sürekli olarak normal olan kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalarda belirgin derecede daha yüksek olduğunu tespit eden Ito ve ekibinin elde ettiği sonuçlara benzerlik göstermiştir(147). Bütün bunlar dikkate alındığında HCV'ye verilen immün cevabının şiddetiyle ALT düzeyi arasında doğru, viral yük ile ters ilişki olduğu düşünülebilir (148). Ancak Butt AA ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek viral yükü olan hastalarda ALT düzeylerinin de yüksek olduğuna dair yaptıkları tespitler de unutulmamalıdır (149). Haydon GH ve arkadaşları ise ALT düzeyleri anormal olan hastalarla ALT düzeyleri normal olan hastalar arasında viral yük bakımından belirgin hiçbir farkın bulunmadığını ileri sürmüşlerdir (150). Bu birbiriyle çelişen veriler sonucunda viral yük ve serum ALT düzeyi arasındaki



korelasyon hakkında hala net bir yargı ortaya konulamasada, literatürdeki bu tutarsızlıkların nedeni şimdilik ırk veya farklı örneklem boyutu gibi olası sorunlara atfedilebilir.

HCV enfeksiyonunun süresi siroz gelişimi bakımından önemli olabilir ve enfeksiyonun daha uzun sürdüğü hastalarda ALT düzeylerinin daha yüksek olma ihtimali vardır (149). Çalışmamızda serumdaki ALT düzeyleriyle HCV enfeksiyonunun süresi arasında pozitif bir ilişki olduğunu tespit ettik. Enfeksiyon süresi daha uzun olduğu tespit edilen vakalarımızda histopatolojik evrenin daha ileri seviyede olduğunu ortaya koyduk. Oysa, Haydon GH ve arkadaşları daha önce bahsettiğimiz çalışmalarda enfeksiyon süresi ve histopatolojinin evresi arasında böyle bir ilişki saptamamışlardır (150). Ayrıca, HCV enfeksiyon başlangıcının bazı hastalarda tam olarak belirlenmesinin dolayısıyla hastalığın süresini tam olarak ifade etmenin de zor olduğu asla unutulmamalıdır.

Tablo 1'de de gösterildiği gibi, çalışmamızdaki ALT düzeyi normal olan vakaların %91,6'sı kadın hastalardır. Çalışmamızda da tespit ettiğimiz kadın cinsiyetin ALT düzeyi normal olan hastalar arasında daha çok sayıda olduğuna dair bulgu, Persico M ve Muller R'nin yapmış oldukları çalışmaların bulgularıyla uyumludur (12,109).

Çalışmamızdaki anlamlı sonuçlardan biri de iki ana grup arasındaki ferritin düzeyinde görüldü. ALT'si sürekli olarak normal olan hastalarda ortalama serum ferritin düzeyi, yüksek ALT'li hastalara kıyasla belirgin ölçüde daha düşük olarak saptandı. Jamal ve arkadaşları kuzey Amerika popülasyonunda yaptıkları çalışmada benzeri bulguları saptamışlardı (140). Yine Jamal ve arkadaşları yüksek ferritin düzeyinin şiddetli hepatitle ve ilerlemiş karaciğer hastalığıyla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Yüksek aminotransferaz aktivitesine sahip kronik hepatit C'li pek çok hastanın serum ferritin düzeyi normal aralıktan daha yüksektir. Bu hastalarda; ferritin yüksekliğinin ekarte edilebilen nedeni olan kan

transfüzyonuna bağlı aşırı demir yüklenmesi durumu, ancak çok az bir vakada tespit edilmiştir (140). Nekrotik hepatositlerden açığa çıkan demirin portal alanda makrofajlarda birikimi kronik hepatit C'de diğer hepatitlere oranla daha yoğun olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca kronik hepatit C enfeksiyonunda gastrointestinal sistemden demir emiliminin artması ve efektif olmayan eritropoez sonucu demirin kullanılmayıp karaciğerde depolanması gibi mekanizmalarla karaciğer içi demir miktarında artış olduğu, bunun da fibrozisi hızlandırdığı bildirilmiştir (141). Hepatik demir içeriği hastalığın progresyonuyla olduğu kadar tedaviye yanıtlada ilişkilidir. Özellikle portal alanda %40'ın üzerinde demir birikiminin interferon tedavisine cevabı olumsuz etkilediği görülmüştür. Kronik hepatit C'li hastalarda desferoksaminle demir şelasyonunun interferon tedavisine yardımcı olup olamayacağı incelenmiş, sonuçta interferon tedavisine yanıtı arttırmadığı, ancak karaciğer histopatolojisinde gözlenen hasarın anlamlı olarak azaldığı görülmüştür (142). Dolayısıyla kronik HCV enfeksiyonlu hastalardaki yüksek ferritin düzeyinin daha şiddetli bir hastalığın göstergesi olabileceği bu nedenle yüksek ALT'li hastalarda ferritinin kan serum düzeyinin anlamlı derecede yüksek bulunmasının histopatolojinin daha ileri evreyle karşımıza çıkmasında bir etken olduğu ifade edilmiştir (142). Bu verileri destekleyen ek bir sonuç bizim çalışmamızda da karşımıza çıkmıştır. Normal ALT'ye sahip kronik hepatit C enfeksiyonlu hastaların daha düşük histolojik aktivite indeksi (HAİ) ve daha düşük bir serum ferritin düzeyine sahip olduklarını tespit ettik.

Her iki grubumuzda da BMI, bel çevresi ve karaciğer yağlanması açısından fark saptanmadı. Kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık %30-70'inde yağlı değişiklikler görülür (143). Bu konu bir çok çalışmada araştırılmış ve klasik anlamda NAYKH'da ortaya çıkan steatoz ile kronik hepatit C enfeksiyonunda ortaya çıkan steatoz arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir. Her iki hastalıkta da hepatik steatoz görülse de, bazı histolojik farklılıklar nettir. HCV enfeksiyonu daha sık apoptotik cisim, portal lenfoid folikül, periportal

fibrozis ve inflamasyon içerir. NAYKH da ise daha sık mallory cisimciği, perisinuzoidal fibrozis, balonlaşma ve nükleer vakuolizasyon mevcuttur. Araştırmacıların kronik hepatit C enfeksiyonunda ortaya çıkan steatozda daha çok hastada mevcut olan diğer ek faktörlerin (cinsiyet, yaş, alkol kullanımı, diabetes mellitus, serum lipid düzeyleri) rol oynadığını düşünmektedirler. Bizde çalışmamızda kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalarda %61 oranında steatoz tespit ettik ancak gruplarımız arasında anlamlı derecede steatoz farkı saptamadık. Bu durum daha önce bahsettiğimiz gibi steatoz oluşumunda başka faktörlerin de önemli rol oynamasıyla açıklanabilir.

Araştırmacılar kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalarda insülin direncinin arttığını tespit etmişlerdir (143). İnsülin direncinin muhtemel nedenleri ise karaciğerde demir birikimi sonucu insülinin glukoneogenezi baskılama yeteneğinin ve hepatik insülin duyarlılığının azalması (diğer bir deyişle hepatik insülin direnci), kaslarda demir hasarına bağlı olarak insülin uptake'nin azalması ve karaciğerde meydana gelen steatoz olarak düşünülmektedir. Çalışmamızda iki ana grubumuz arasında steatoz ve insülin direnci açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Çeşitli çalışmalar insülin rezistansının ciddiyetiyle yüksek serum ferritin düzeyi arasındaki ilişkiyi ortaya koymuşlardır (143). İwasaki ve arkadaşları insülin direnci ve ferritin arasında ilişkiyi vurguladıkları çalışmalarında ferritinin aşırı ekspresyonunun serbest demirin uyardığı oksidatif hasara karşı adipositlerde görülen adaptif koruyucu bir mekanizmayla insülin direncinin oluşabileceğini ileri sürmüşlerdir ki bu da insülin rezistansı ve ferritin arasındaki pozitif ilişkiyi açıklamaktadır (144) . Oysa biz çalışmamızda ilerlemiş karaciğer hasarı olan kronik hepatit C hastalarında artmış ferritin düzeyi saptamış olmamıza rağmen; bu grupta anlamlı insülin rezistansı artışı tespit etmedik ( $p>0.05$ ). Benzer sonuca ulaşmamamız hasta popülasyonumuzun yetersiz sayısından kaynaklanıyor olabilir.

ALT düzeyi normal ya da normale çok yakın değerlerde ( $<1.3 \times$  normalin üst sınırı) seyreden hastalarda tedavi kararı konusunda görüş birliği yoktur. Sürekli normal ALT düzeyine sahip kişilerin, yüksek ALT düzeylerine sahip kişilere göre genellikle daha hafif karaciğer hasarına sahip olduklarını gösteren çalışmalardan daha önce bahsetmiştik ve bizde benzer bulgulara ulaştık. Bu yüzden bir kısım araştırmacılar, normal ALT'li kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalarda hastalık ilerleyişinin yavaş ve sınırlı olduğunu ve mevcut tedavinin başarı şansı da göz önüne alındığında, şimdiki güncel tedavilerin yan etkilerinin daha ağır bastığını düşünmektedir. Ancak hafif fibrozu olan HCV ile enfekte kişilerin büyük bir kısmı, nadiren progresif hastalık geliştirse de, sürekli normal ALT düzeylerine rağmen histolojik ve klinik olarak ilerlemiş karaciğer hasarı bu grupta da karşımıza çıkabilir. Bu nedenle bu normal ALT'li kronik hepatit C'li hastalara tedavi kararı vermek için hastaların çok iyi bir şekilde değerlendirilmesi gereklidir. Buna ek olarak, bu grupta IFN alfa ve ribavirin tedavisine cevap oranı anormal aminotransferaz düzeyleri olan bireylerle benzer oranda bulunmuştur (153). HCV Genotip 2 veya 3 ile enfekte kronik hepatitli hastalar ALT düzeyi normal bile olsa tedaviye iyi cevap verirler. Genotip 1 veya 4 olan vakalarda ise tedaviye cevap daha zordur (152). Sonuç olarak aminotransferaz düzeyine bakılmaksızın IFN ve ribavirin tedavisine başlama kararı, karaciğer biyopsisiyle değerlendirilen karaciğer hasarının ciddiyeti, tedavinin olası yan etkileri, viral genotip, hastanın yaşı, cevap olasılığı ve hepatite eşlik eden diğer komorbid durumların birlikteliği dikkate alınarak kişisel bazda değerlendirilmelidir (153).

## SONUÇ

ALT düzeyleri normal olan kronik hepatit C enfeksiyonlu hastaların, ALT düzeyleri yüksek olan hastalara kıyasla belirgin sıklıkla, kadın cinsiyette olduğu, daha düşük ferritin düzeylerine, daha hafif histolojik hasara sahip olduğuna dair bulgular ortaya koyduk. Ayrıca viral yük ile ortalama ALT değeri arasında belirgin ters bir ilişki olduğunu, buna karşılık ALT düzeyi ile tahmini enfeksiyon ve karaciğer hasarının şiddeti arasında doğrusal bir ilişki ortaya koyduk. Kadın kronik hepatit C enfeksiyonlu hastaları kontrol sağlıklı kadın olgulardan ayırmak amacıyla belirlenen eşik ALT değeri %87,5'lük duyarlılık ve %98'lik özgüllük ile 22 IU/L olarak tespit ettik. Kronik HCV enfeksiyonu olmayan sağlıklı erkeklerde ise ALT için daha iyi bir eşik değer, %97'lik duyarlılık ve %98'lik özgüllük ile 23 IU/L olarak tespit edildi. HAI puanı  $\leq 4$  olan hastaları HAI  $>4$  olan kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalardan ayırmak için saptanan ALT eşik değeri, %80,8'lik duyarlılık ve %100'lük özgüllük ile 32 IU/L'dir. Çalışmamızdan elde edilen bu yeni veriler kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalarda klinik uygulamalarda kullanılan ALT ölçümü için yeni referans aralıkları sağlayarak halen sürmekte olan tartışmalara katkıda bulunabilir.

## KAYNAKLAR

1. Hughes CA, Shafran SD. Chronic hepatitis C virus management: 2000-2005 update. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 74-82
2. Liu C. Hepatitis C virus: virology and experimental systems. *Clin Liver Dis* 2006; 10: 773-791
3. Franco S, Parera M, Aparicio E, Clotet B, Martinez MA. Genetic and catalytic efficiency structure of an HCV protease quasispecies. *Hepatology* 2007; 45: 899-910
4. Sievert W. Management issues in chronic viral hepatitis: hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 415-422
5. Safioleas MC, Manti CP. Hepatitis C. An update. *Saudi Med J* 2007; 28: 1001-1006
6. Beld M, Penning M, McMorrow M, Gorgels J, van den Hoek A, Goudsmit J. Different hepatitis C virus (HCV) RNA load profiles following seroconversion among injecting drug users without correlation with HCV genotype and serum alanine aminotransferase levels. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 872-877
7. Mohamadnejad M, Pourshams A, Malekzadeh R, Mohamadkhani A, Rajabiani A, Asgari AA, Alimohamadi SM, Razjooyan H, Mamar-Abadi M. Healthy ranges of serum alanine aminotransferase levels in Iranian blood donors. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2322-2324
8. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, Vianello L, Zanuso F, Mozzi F, Milani S, Conte D, Colombo M, Sirchia G. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137: 1-10

9. Puoti C, Castellacci R, Montagnese F. Hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels: healthy people or true patients? *Dig Liver Dis* 2000; 32: 634-643
10. Shiffman ML, Diago M, Tran A, Pockros P, Reindollar R, Prati D, Rodríguez-Torres M, Lardelli P, Blotner S, Zeuzem S. Chronic hepatitis C in patients with persistently normal alanine transaminase levels. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 645-652
11. Gholson CF, Morgan K, Catinis G, Favrot D, Taylor B, Gonzalez E, Balart L. Chronic hepatitis C with normal aminotransferase levels: a clinical histologic study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1788-1792
12. Persico M, Perrotta S, Persico E, Terracciano L, Folgari A, Ruggeri L, Nicosia A, Vecchione R, Mura VL, Masarone M, Torella R. Hepatitis C virus carriers with persistently normal ALT levels: biological peculiarities and update of the natural history of liver disease at 10 years. *J Viral Hepat* 2006; 13: 290-296
13. Sangiovanni A, Morales R, Spinzi G, Rumi M, Casiraghi A, Ceriani R, Colombo E, Fossati M, Prada A, Tavani E, Minoli G. Interferon alfa treatment of HCV RNA carriers with persistently normal transaminase levels: a pilot randomized controlled study. *Hepatology* 1998; 27: 853-856.
14. Choo QL, Kuo G, Weiner AI et al. Isolation of cDNA clone derived from a blood born non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, 1989;244:359-362
15. Choo QL, Richman KB, Han JH et al. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:2451-2455
16. Ökten A, Hepatit C enfeksiyonu (giriş) *Viral Hepatit* 2001, Ed. K. Kılıçturgay, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2001;180-181
17. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: Geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis* 2000;20: 1-16

18. Aladağ M. Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da kronik hepatit C. 1. Doğu-Güneydoğu Anadolu Hepato-Gastroenteroloji Sempozyumu, Diyarbakır, Sempozyum kitapçığı, 9-11 Kasım 2001:18-23
19. Barut G, Hatemi İ, Mert A ve ark. Toplumumuzda Anti-HCV pozitifliği. IV. Ulusal Hepatoloji Kongresi, Haziran 2001 İstanbul, Kongre Kitapçığı, S: 118
20. Mıstık R, Balık İ. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Viral hepatit 2001, Ed. K. Kılıçturgay. 1. Bölüm. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2001:9-55.
21. Thomas LD. Hepatitis C. Epidemiologic Quandaries. Clin Liver Dis 2001;5:955-968
22. Alter MJ, Gerety RJ, Smallwood L et al. Sporadic non-A, non-B hepatitis; frequency and epidemiology in the urban United States population. J Infect Dis 1982;145:886-893
23. Çakaloğlu Y. Hepatit C virus enfeksiyonu; doğal seyir. Hepatit C tedavisinde Yeni Dönem. IV. Ulusal Hepatoloji Kongresi 2001;6-11
24. Tabor E, Purcell RH, Ducker JA, et al. Transmission of non-A, non-B hepatitis from man to chimpanzee. Lancet 1978;1:463-466
25. Purcell R. The hepatitis C virus: Overview. Hepatology 1997;26:11-14
26. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2001;345:41-52
27. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. Hepatology 2002;36:21-29
28. Abacıoğlu YH, Davidson F, Tuncer S, et al. The distribution of hepatitis C virus genotypes in Turkish patients. J Viral Hep 1995;2:297-301
29. Türkoğlu S, Bozacı M, Bozfakioğlu S, Kaymakoğlu S, Badur S. İstanbul'da HCV genotiplerinin araştırılması. Viral Hepatitle Savaşım Derneği III. Viral Hepatit Sempozyumu Program ve Kongre Kitabı, İstanbul. 1996, S:16



30. Sherlock S, Doley J. Hepatitis C virus. Diseases of the liver and biliary system. Chapter 16, 10th edition, Balckwell-Science, Oxford, DK. 1997:289-296
31. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared to interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. Lancet 2003; 358:958-965
32. Esteban JT, Talawara JC, Geneco J et al. High rate of infectivity and liver disease in blood donors with antibodies to hepatitis C virus. Ann Intern Med 1991;115:443-449
33. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C in the West. Semin Liver Dis 1995;15:5-14
34. Seef CB. Hepatitis C from a needlestick injury. Ann Intern Med 1991;115:411
35. Kiyosawa K, Sadeyama T, Tonoha E. et al. Hepatitis C virus infection in health care workers. Viral Hepatitis and Liver Disease. Tokyo: Sprigger, Verlag. 1994;479-482
36. Polish LB, Tong MJ, Co RL, et al. Risk factors for hepatitis C virus infection among health care personnel in a community hospital. Am J Infect Control 1993;21:196-200
37. Kiyosawa K, Di Biceglie AM. Hepatitis C Lancet 1998;251:351-355
38. Iyosawa K, Sadeyama T, Tonoha E et al. Hepatitis C in hospital employees with needlestick injuries. Ann Intern Med. 1999;115:367-369
39. Alter MJ. Hepatitis C virus in the United States. J Hepatol 1999;31 :88-91
40. Panlilio AL, Shapiro EN, Schabl CA, et al. Serosurvey of immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and hepatitis C virus infection among hospital based surgeons. J Am Coll Surg 1995;180:16-24
41. Akkız H, HCV enfeksiyonu. Epidemiyoloji ve korunma. Viral Hepatit 2001, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Ed. K. Kılıçturgay, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 193-208

42. Jochen ABB. Occupationally acquired hepatitis C virus infection. *Lancet* 1992;339:304
43. Santori M, La Terra G, Aglietta M. et al. Transmission of hepatitis C via blood splash into conjunktiva. *Scand J Infect Dis.* 1993 ;25 :270
44. Brettler DB, Alter HJ, Dienstag JL, et al. Prevalance of hepatitis C virus antibody in a cohort o hemophilia patients. *Blood* 1990;76:254-256
45. Power JP, Lawer E, Davidson F, et al. Hepatitis C viremia in recipients of Irish intravenous anti-D immunoglobulin. *Lancet* 1994;344:1165-1167
46. Roth D, Fernandez JA, Babischkin S, et al. Detection of hepatitis C virus infection among cadaveric organ donors: Evidence of low transmission of disease., *Ann Intern Med* 1992; 117:470-475
47. Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, et al. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Eng J Med* 1991;325:454-460
48. Allender T, Gruber A, Naghous M, et al. Frequent patient-to-patient transmission of hepatitis C virus in a heamotology ward. *Lancet* 1995;345:603-605
49. Erek E, Ataman R, Dalmak S ve ark. Türkiye'de nefroloji-diyaliz ve transplantasyon. 1991. *Türk Nefroloji Derneği Yayınları No:5, İstanbul* 1992.
50. Beşışık F, Ökten A, Sever M ve ark. Renal transplantasyon yapılmış hastalarda anti-HCV seropozitifliğinin klinik önemi. *Klimik* 1994;6:31-34
51. Neto MC, Draibe SA, Silva AEB, et al. Incidence of and risk factors for hepatitis B virus and hepatitis C virus infection among haemodialysis and CAPD patients: evidence for environmental transmission. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:240-246
52. Garcia G, Terrault N, Wright T, Hepatitis C virus infection in the immunocompromised patient. *Semin Gastrointestinal Dis* 1995;6:35-45
53. Çakaloğlu Y. Hepatit C virus enfeksiyonu epidemiyolojisi. *Viral Hepatit* 1994;29:551-556

54. Görenek L, Özgüven V. HCV epidemiyolojisi. Gastroentero-Hepatoloji 2001;12:124-128
55. Avşar M, Tamer D, Avşar E, Çırakoğlu B. Damarıçi madde bağımlılarında HCV enfeksiyonu sıklığı ve genotipleri. IV. Ulusal Hepatoloji Kongresi, Haziran 2001. Bildiri Kitapçığı, S: 117
- 55.
56. Wejstal R. Sexual transmission of hepatitis C virus. J Hepatol 1999;31:92-95
57. Akahane Y, Aikowa TL, Luba D, et al. Transmission of HCV between spouses. Lancet 1992;339: 1059-1060
58. Chayama K, Kabayashi M, Tsubota A, et al. Molecular analysis of intraspousal transmission of hepatitis C virus. J Hepatol 1995;24:612-616
59. Silverman AI, Puccio JE, Gregory W, et al. HCV-RNA is present in the menstrual blood women with chronic hepatitis C infection. Am J Gastroenterol 1994;89:1201-1202
60. Lio TC, Chan TT, Young TC, et al. Detection of HCV-RNA in saliva, urine, seminal fluid, and ascites. J Med Virol 1992;37: 197-202
61. Bresters D, Mauser-Bunschoten EP, Reesink HW, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus Lancet 1993;342:210-211
62. Akkız H, Çolakoğlu S, Ergün Y, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus. 7th ICID 1996
63. Ermiş Y. Renal transplanlı hastalarda HCV'nin aile geçişi. Dahiliye uzmanlık tezi, 1997, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul
64. Tahan V, Karaca Ç, Çakaloğlu Y, Ökten A ve ark. Hepatit C virusunun eşler arası geçişi. 19. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi. Antalya Sözlü Bildiri, 2002, S: 18
65. Granovsky M, Minkoff HL, Tess BH, et al. Hepatitis C virus infection in the mothers and infants cohort study. Pediatrics 1998;102:355-359
66. Lin HH, Jao KB, Hsu HY, et al. Possible role of high titer maternal viremia in perinatal transmission of hepatitis C virus. J Infect Dis 1994;169:638-641

67. Ohio H, Terazawa S, Sasaki N, et al. Transmission of hepatitis C virus from mother to infants. *N Eng J Med* 1994;330:744-750
68. Zanetti AR., Tanzi E, Paccagnini S, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1995;345:289-290
69. Bortolotti F, Resti M, Glacchill et al. Hepatitis C virus infection related liver disease in children of mothers with antibodies to the virus. *The Journal of Pediatrics* 1997;6:990
70. Manzini P, Saracco G, Cerchier A, et al. Human immunodeficiency virus infection risk factor for mother to child hepatitis C virus in children is associated with the mother's anti-hepatitis C virus immunoblotting pattern. *Hepatology* 1995;49:59-64
71. Ogasawara S, Kage M, Kosai K, et al. Hepatitis C virus RNA in saliva and breastmilk of hepatitis C carrier mother's. *Lancet* 1993;341:561
72. Gürakan B, Oran O, Yiğit Ş. Vertical transmission of hepatitis C virus. *N Engl Med* 1994;331:399
73. Yıldırım B, Hilmioğlu F. HBsAg veya anti-HCV pozitif annelerin emzirmekle bebeğe bulaştırma riski. *Güncel Gastroenteroloji* 1997;4:586-589
74. Zucotti GV, Ribero ML, Giovannini M, et al. Effect of hepatitis C genotype on mother-to infant transmission of virus. *J Pediatr* 1995;127:278-280
75. Network EPHCV. Effects of mode of delivery and infants feeding on the risk of mother to-child transmission of hepatitis C virus. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:371-377
76. Gibb DM, Moodal RL, Dunn DT, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus. Evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet* 2000;356:904-907
77. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2002;36:106-113
78. Menedez SR, Garcia MR, Sanchez san Roman S, et al. Intrafamilial spread of hepatitis C virus. *Infection* 1991;19:431-433

79. Mondello P, Hatti S, Vitale MG, et al. Anti-HCV antibodies in household contacts of patients with cirrhosis of liver-preliminary results. *Infection* 1991 ;20:51-52
80. Tanaka E, Kiyosawa K, Takunaga K, et al. Prevalence of antibody to hepatitis C virus in Japanese schoolchildren: a comparison with adult blood donors. *Am J Trop Med Hyg* 1992;46:460-464
81. Hafta A, Çolakoğlu S, Akkız H, ve ark. Çukurova bölgesinde çeşitli risk gruplarında anti HCV seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg.* 1996; 1: 46-49
82. Bronowicki JP. Patient to patient transmission of hepatitis C during colonoscopy. *N Eng J Med* 1997;337
83. Branch AD, Seef LB. Foreword. Hepatitis C: State of the art at the millennium. *Semin Liver Dis* 2000;20:iii
84. Ajberti A, Chemello L, Benvenuto L. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 1999;31: 17-24
85. Ökten A, Acar A, Çakaloğlu Y, ve ark. Karaciğer saramunun etiyolojisi (1052 vaka analizi) *TKI Gastroenterohepatoloji* 1995;6:45-48.
86. Dienstag JL. Non-A, non-B hepatitis. 1. Recognition, epidemiology and clinical features. *Gastroenterology* 1983;85:439-462
87. Alter HJ, Purcell RH, Holland PV Popper H. Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1978;85:439-463
88. Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion associated hepatitis C. *N Eng J Med* 1995;332:1463-1466
89. Kiyosawa K, Sadeyama T, Tanaka E, et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: Analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990;12:671-675
90. Alter JH, Seef LB. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: A prospective on long-term outcome. *Seminars in Liver disease* 2000;20:17-35

91. Farci P, Purcell RH. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes and quasispecies. *Seminars in Liver disease* 2000;20: 103-126
92. Cerny A, Chisari FY. Pathogenesis of chronic hepatitis C: Immunological features of hepatic injury and viral persistence. *Hepatology* 1999;30:595-601
93. Lai ME, Mazzoleni AP, Argioli F, et al. Hepatitis C virus in multiple episodes of acute hepatitis in polytransfused thalassemic children. *Lancet* 1994;343:388-390
94. DiBisceglie AM, Goodman DZ, Ishak KG, et al. Long-term Clinical and Histopathological Follow-up of Chronic Posttransfusion Hepatitis. *Hepatology* 1991;6:969-974
95. Tremolada F, Casarin C, Alberti A, et al. Long-term follow-up of non-A, non-B (type C) posttransfusion hepatitis. *J Hepatol* 1992; 16:273-281
96. Mattson L, Sonnerborg A, Weiland O. Outcome of acute asymptomatic non-A, non-B hepatitis: A 13-year follow-up study of hepatitis C virus markers. *Liver* 1993;13:274-278
97. Koretz RL, Abbey H, Cloeman E, Gitnick G. Non-A, Non-B posttransfusion hepatitis: Looking back in the second decade. *Ann Intern Med* 1993; 119: 110-115
98. Keny-Walsh E, Irish Hepatology Research Group. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immunoglobulin. *N Eng J Med* 1999;340:1228-1233
99. Power JP, Lawlor E, Davidson F, et al. Hepatitis C viremia in recipient of Irish Intravenous anti-D immunoglobulin. *Lancet* 1994;344:901-905
100. Gerlach JT, Marin MG, Ferrari C, et al. Natural course of symptomatic acute hepatitis C. *J Hepatol* 1999;30:120
101. Takahashi M, Yamada G, Miyamoto R, et al. Natural course of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1993;88:240-245
102. Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion associated hepatitis C. *N Eng J Med* 1995;332:1463-1466

103. Kiyosawa K, Sadeyama T, Tanaka E, et al. Interrelationship of blood transfusion associated hepatitis C. *N Eng J Med* 1995;332:1463-1466
104. Yano M, Yatsunami H, Inoue O, et al. Epidemiology and long term prognosis of hepatitis C virus infection in Japan. *Gut* 1993;34:13-16
105. Seeff LB, Buskell-Bales Z, Wright EC, et al. Long-term mortality after transfusion associated non-A, non-B hepatitis. *N Eng J Med*. 1992;327: 1906-1911
106. Seeff LB, Miller RN, Rcabkin ES, et al. 45-year follow-up of hepatitis C virus infection in healthy young adults. *Ann Intern Med* 2000; 132: 105-111
107. Shakil AO, Conry-Cantilena C, Alter RJ, et al. Volunteer blood donors with antibody to hepatitis C virus Clinical, biochemical, virologic and histologic features. *Ann Intern Med* 1995;123:330-337
108. Niderau C, Lange S, Heintges T, et al. Prognosis of chronic hepatitis C:Results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 1998;28:1687-1695
109. Muller R. The natural history of hepatitis C: Clinical experiences *J Hepatol* 1996;24:52
110. Vogt M, Lang T, Frösner G, et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Eng J Med* 1999;341:866-870
111. Gordon SC, Eloway RS, Long JC, et al. The pathology of hepatitis C as a function of mode of transmission. Blood transfusion versus intravenous drug use. *Hepatology* 1993;18:1338-1343
112. Davis GL, Lau JYN. Factors predictive of a beneficial response to theparpy of hepatitis C *Hepatology* 1997;26:122

113. Poynard T, Bedossa P, Opolan P, for the OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOSVIRC groups. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997;349:825-832
114. Thursz M, Rhiannon Y, Goldin R, Trepo C, Thomas HC. Influence of MHC class II genotype on outcome of infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1999;354 :2119-2124
115. Sarioğlu M. HCV enfeksiyonunda ekstrahepatik sendromlar. *Gastroenterohepatoloji* 2001;12: 137-140
116. West SG. Rheumatologic manifestations of hepatobiliary diseases. *GI/Liver Secrets*. Ed.McNally PR. Hanley&Belfus, Inc. 2001, Philadelphia. 161-165
117. Tözün N. Hepatit C enfeksiyonunda ekstrahepatik belirti ve bulgular. Hepatit C tanı ve tedavisi "Ulusal Uzlaşma Toplantısı". 1999, III. Ulusal Hepatoloji Kongresi, İstanbul
118. İdilman R, Uzunalimoğlu Ö ve ark. İki toplum arasında kriyoglobulin sıklığının karşılaştırılması. 3. Ulusal Gastroenteroloji Kongre özet kitabı, 1999, S:89
119. Wong V, Egner T, Elsey T, et al. Incidence, character and clinical relevance of mixed cryoglobulinemia in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Exp Immunol* 1996;104:25-31
120. Uzunalimoğlu Ö. Viral hepatitlerde ekstrahepatik manifestasyonlar. *Viral Hepatit 2001*, Viral hepatitle savaşım derneği, Ed. K. Kılıçturgay, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2001: 298-302
121. Lenzi M, Frisoni M, Mantovani V, et al. HLAB8, DR3 and susceptibility to HCV related cryoglobulinemia. *Blood* 1998;91 :2062-2066
122. Daghestani L, Pomery C. Renal manifestations of hepatitis C infection. *Am J Med* 1999;106:347-354



123. Cansas CW, Conn DR, Cjaza AI et al. Frequency and significance of antibodies to HCV in polyarteritis nodosa. *J Rheumatol* 1993; 20: 304-309
124. Navas S, Bosch O, Castilla I, et al. Porphyria cutanea tarda and hepatitis C and B viruses infection. A retrospective study. *Hepatology* 1995;21 :279-282
125. Maurico LM, Bisceglie A, Usala Si, et al. Development of thyroid disease during therapy of chronic viral hepatitis with interferon alpha. *Gastroenterology* 1992;102:2155-2160
126. Dupin N, Chosidov O, Frances C, et al. Lichen planus after interferon alpha therapy for hepatitis C *Eur J Dermatol*1994;4:435
127. Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C, et al. Lymphocytic sialadenitis in Sjögren's syndrome associated with HCV liver disease. *Lancet* 1992;339:321-323
128. Mason A, Lau J, Hoang N, et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999;29:328-333
129. Ergün Y, Işıksal F, Akkız H ve ark. HCV (+) kronik karaciğer hastalarında diyabetes mellitus sıklığı. IV. Ulusal Hepatoloji Kongresi, İstanbul. Özet kitabı, S: 132
130. Kaymakoglu S, Durakoglu Z, Demir K, et al. What are the responsible factors of the development of diabetes mellitus in chronic liver disease? *J Hepatol* 2000;32 (supp):126
131. Uzunalimoğlu Ö, Bozkaya H, Çetinkaya H, ve ark. Behçet hastalığı ve hepatit C virusu arasında bir ilişki var mı? *Turkish J Gastroenterology* 1998;9:10-13.
132. NIH Consensus Development Conference Panel Statement: Management of Hepatitis C. *Hepatology* 1997;26 (suppl.1):2-10
133. Consensus Statement "EASL International Consensus Conference on Hepatitis C". *J Hepatol* 1999;30:956-61

134. Çakaloğlu Y. Kronik viral hepatitlerde güncel tedavi ve izlem, 4. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, 25-29 Eylül 2002, Antalya, Kongre Kitabı 24-27
135. Poynard T, Leroy V, Cohard M, et al. Meta-analysis of interferon randomized trials In the treatment of viral hepatitis C: Effects of dese and duration.
136. Manns MP, Gordon SC, Reindollar R, Goodman ZD; Koury K, Ling M Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C Lancet 2001 Sep 22;358(9286):958-65.
137. Knodell RG, Ishak KG, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Wollman J. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. Hepatology 1994; 19: 1513-1520
137. McCormick SE, Sjogren MH. Evaluation of liver histology, ALT elevation, and HCV RNA titer in patients with chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol 1996; 91: 1516-1522
138. Jamal MM, Abdelkarim BZ. Chronic hepatitis C with persistently normal aminotransferase levels: do we have an adequate definition? Am J Gastroenterol 2003; 98: 1455-1456
139. Jamal MM, Soni A, Quinn PG, Wheeler DE, Arora S, Johnston DE. Clinical features of hepatitis C-infected patients with persistently normal alanine transaminase levels in the Southwestern United States. Hepatology 1999; 30: 1307-1311
140. Bacon BR. Iron and hepatitis C. Gut 1997; 41: 127-128.
141. Fargion S, Mattioli M, Fiorelli G. Iron and liver diseases. Can J Gastroenterol 2000;14:89-92.
142. Haap M, Fritsche A, Mensing H, Stumvoll M. Association of high serum ferritin concentration with glucose intolerance and insulin resistance in healthy people. Ann Intern Med 2003; 139:869–870.

143. Iwasaki T, Nakajima A, Yoneda M, et al. Serum ferritin is associated with visceral fat area and subcutaneous fat area. *Diabetes Care* 2005 Oct;28(10):2486-91.
144. Ahmed A, Keeffe EB. Chronic hepatitis C with normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004; 126: 1409-1415
145. Jármay K, Karácsony G, Nagy A, Schaff Z. Changes in lipid metabolism in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6422-6428
146. Ito H, Yoshioka K, Ukai K, Watanabe K, Yano M, Ishigami M, Mizutani T, Sasaki Y, Katano Y, Goto H. The fluctuations of viral load and serum alanine aminotransferase levels in chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2004; 30: 11-17
147. Hassan MI, Kassim SK, Ali HS, Sayed el-DA, Khalifa A. Evaluation of nitric oxide (NO) levels in hepatitis C virus (HCV) infection: relationship to schistosomiasis and liver cirrhosis among Egyptian patients. *Dis Markers* 2002; 18:-137-142
148. Butt AA, Tsevat J, Ahmad J, Shakil AO, Mrus JM. Biochemical and virologic parameters in patients co-infected with hepatitis C and HIV versus patients with hepatitis C mono-infection. *Am J Med Sci* 2007; 333: 271-275
149. Haydon GH, Jarvis LM, Blair CS, Simmonds P, Harrison DJ, Simpson KJ, Hayes PC. Clinical significance of intrahepatic hepatitis C virus levels in patients with chronic HCV infection. *Gut* 1998; 42: 570-575
150. Brinkmann T, Dreier J, Diekmann J, Götting C, Klauke R, Schumann G, Kleesiek K. Alanine aminotransferase cut-off values for blood donor screening using the new International Federation of Clinical Chemistry reference method at 37 degrees C. *Vox Sang* 2003; 85: 159-164

151. Kariv R, Leshno M, Beth-Or A, Strul H, Blendis L, Kokia E, Zelber-Sagie S, Sheinberg B, Oren R, Halpern Z. Re-evaluation of serum alanine aminotransferase upper normal limit and its modulating factors in a large-scale population study. *Liver Int* 2006; 26: 445-450
152. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-982.

## ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Kırıkkale’de doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Malazgirt ilköğretim okulunda okul 3. olarak tamamladım. Lise öğrenimimi Kırıkkale Lisesinde tamamladım.

1995 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım. Tıp fakültesi öğrenimimi 2001 yılında okul 5. olarak tamamladım. 2001-2002 yılları arasında 11 ay boyunca Kırıkkale’nin Yahşihan ilçesi Yenişehir sağlık ocağında sorumlu hekim olarak çalıştım. 2002 yılında tıpta uzmanlık sınavını (TUS) kazanarak fakültemizde çalışmaya başladım.

Temmuz 2007’de uzmanlık ihtisasımı tamamladım.

## TEŞEKKÜR

Öncelikle tez çalışmam boyunca bilimsel katkıları ile bana yardımcı olan, eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen; tez danışmanım ve hocam UUTF İç Hastalıkları AD Gastroenteroloji BD öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Murat KIYICI'ya en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerini paylaşan, yetişmemde büyük emeği geçen başta İç Hastalıkları AD Başkanı Sayın Prof. Dr. Şazi İmamoğlu olmak üzere tüm İç hastalıkları AD öğretim üyelerine, ayrıca Kardiyoloji AD, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD, Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD öğretim üyelerine,

Tezime olan katkılarından dolayı Doç. Dr. Engin Ulukaya'ya, Prof. Dr. Ömer Yerci'ye, Dr.Yusuf YILMAZ'a, İç Hastalıkları AD asistanlarına, Mehmet Kovacıoğlu'na, Gastroenteroloji klinik ve poliklinik çalışanlarına teşekkür ederim .

Bana güvenerek maddi ve manevi her türlü desteği veren aileme, en içten teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

