

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KRONİK HEPATİT C HASTALARINDA ;
HCV RNA DÜZEYİ İLE KARACİĞERDEKİ STEATOZ VE
HİSTOLOJİK AKTİVİTE İNDEKSİ İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. ÖZLEM KİRİŞCİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. SEYYAL ROTA**

**ANKARA
MAYIS 2011**

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KRONİK HEPATİT C HASTALARINDA ;
HCV RNA DÜZEYİ İLE KARACİĞERDEKİ STEATOZ VE
HİSTOLOJİK AKTİVİTE İNDEKSİ İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. ÖZLEM KIRIŞCI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. SEYYAL ROTA

ANKARA
MAYIS 2011

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Özlem KİRİŞCİ
Baba Adı	Remzi
Doğum Yeri/ Tarihi	Kahramanmaraş / 01.06.1981
Diploma Tarihi/ Diploma no	04.07.2005 / 3395
Mezun Olduğu Fakülte	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/ Bilim Dalı	Tıbbi Mikrobiyoloji
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay:
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI:

**Kronik Hepatit C Hastalarında ; HCV RNA Düzeyi İle Karaciğerdeki
Steatoz ve Histolojik Aktivite İndeksi İlişkisinin Araştırılması**

JÜRİ KARARI: Oy birliği ile tez çalışması başarılı kabul edilmiştir

JÜRİ ÜYELERİ:

BASKAN

Prof. Dr. Seyyal Rota

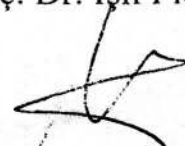
ÜYE

Doç. Dr. Gülendam Bozdayı



ÜYE

Doç. Dr. Işıl Fidan



TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitimimde emeği geçen danışmanım sayın Prof. Dr. Seyyal Rota'ya, değerli hocalarım Prof. Dr. Nedim Sultan, Prof. Dr. Semra Kuştimur, Prof. Dr. Turgut İmir, Prof. Dr. Meltem Yalınay Çırak, Doç. Dr. Kayhan Çağlar' a, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Işıl Fidan'a, Doç. Dr. Gülendârn Bozdayı, Doç. Dr. Ayşe Kalkancı, Doç. Dr. Funda Doğruman Al, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, her zaman yanımda olan aileme, sevgili eşime ve canım kızıma sonsuz teşekkürler.

KISALTMALAR

HCV: Hepatit C Virüs

HCV RNA: Hepatit C Virus RiboNükleik Asit

HSK: Hepatosellüler Karsinom

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

IRES: Internal Ribosomal Entry Site

GFP: Green fluorescent protein

JFH: Japon Fulminan Hepatit

UTR: Untranslated region ‘translasyona uğramayan bölge’

ORF: Open Reading Frame ‘açık okuma bölgesi’

kD: Kilo Dalton

HVR: Hypervariable Region ‘çok değişken bölge’

NS: Non structural ‘yapısal olmayan’

Ig: İmmünglobulin

ISDR: Interferon Sensitivity Determining Region

ALT: Alanin Aminotransferaz

IFN: İnterferon

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

RNA: RiboNükleik Asit

GSA: Gel Shift Analizi

TGGE: Temperature Gradient Gel Elektroforezi

SSCP: Single-Strand Conformational Polymorphism

cDNA: Komplementer DeoksiriboNükleik Asit

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

RdRp: RNA Bağımlı RNA Polimeraz

CDC: Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi

HAV: Hepatit A Virus

AIDS: Akkiz İmmün Yetmezlik Sendromu

IV: İntravenöz

PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

HIV: Human Immunodeficiency Virus

TNF- α : Tumor Necrosis Factor alpha ‘Tümör Nekroz Faktör alfa’

TGF- β : Transforming Growth Factor- β

IFN- γ : İnterferon Gama

STL: Sitotoksik T Lenfosit

HIV: Human Immunodeficiency Virus

AHC: Akut hepatit C

NAYKH: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

NASH: Nonalkolik Steatohepatit

HBV: Hepatit B Virüs

DM: Diabetes Mellitus

NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

IL: İnterlökin

VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein

KHC: Kronik Hepatit C

ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay

EIA: Enzyme Immun Assay

RIBA: Rekombinant Immunoblot Assay

TMA: Transcription Mediated Amplification

RT-PZR: Revers Transkriptase-Polimeraz Zincir Reaksiyonu

IU: International Unit ‘Internasyonel Unit’

NIH: National Institutes of Health

HVY: Hızlı Virolojik Yanıt

EVY: Erken Virolojik Yanıt

YVY: Yavaş Virolojik Yanıt

TSY: Tedavi Sonu Yanıt

KVY: Kalıcı Virolojik Yanıt

KY: Kısmi Yanıt

Peg IFN: Pegile İnterferon

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay

Teşekkür

Kısaltmalar

İçindekiler

1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. HCV'nin Tarihçesi.....	3
2.2. Hepatit C Virüsü'nün Genel Özellikleri.....	4
2.3. Hepatit C Virüsünün Genomu.....	5
2.3.1. 5' UTR.....	6
2.3.2. 3' UTR.....	6
2.3.3. HCV'nin "protein kodlayan" bölgesi.....	7
2.3.4. Yapısal olmayan (nonstructural, NS) proteinler.....	9
2.4. Quasispecies (türümsü) Yapı.....	10
2.5. HCV'nin Replikasyonu.....	12
2.5.1. HCV replikasyon basamakları.....	13
2.6. HCV Genotipleri ve Subtipleri.....	14
2.7. HCV Epidemiyolojisi.....	16
2.7.1. Dünyada HCV prevalansı.....	16
2.7.2. Türkiye'de HCV prevalansı.....	19
2.8. Hepatit C Virüs Enfeksiyonu İnsidansı.....	21

2.9. HCV' nin Bulaşma Yolları.....	21
2.9.1. Parenteral Bulaş.....	22
2.9.1.1. Meslekle ilgili bulaş.....	22
2.9.1.2. Kan ürünleri transfüzyonu ile bulaş.....	23
2.9.1.3. Hemodiyaliz.....	24
2.9.1.4. Organ transplant alıcıları.....	25
2.9.1.5. İntravenöz (i.v.) madde bağımlılığı.....	25
2.9.1.6. Nozokomiyal bulaş.....	26
2.9.2. Non Parenteral Bulaş.....	26
2.9.2.1. Cinsel yolla bulaş.....	26
2.9.2.2. Anneden bebeğe geçiş.....	27
2.9.2.3. Aile içi bulaş.....	27
2.9.3. Diğer Bulaş Yolları.....	28
2.10. İmmünopatogenez.....	28
2.10.1. Hücresel bağışıklık.....	30
2.10.2. Humoral bağışıklık.....	30
2.10.3. Viral persistans.....	31
2.11. HCV Enfeksiyonunun Doğal Seyri.....	32
2.12. Kronik Hepatitte Histopatolojik Bulgular.....	36
2.12.1. Kronik hepatitlerde görülen genel özellikler.....	36
2.12.2 Kronik hepatit C'ye özgü histopatolojik değişiklikler.....	36
2.12.3. Hepatit C ve hepatik steatoz.....	38
2.13. HCV Enfeksiyonunun Kliniği.....	43

2.13.1. Akut HCV enfeksiyonu.....	43
2.13.2. Kronik hepatit C.....	45
2.14. Hepatit C Enfeksiyonunun Tanısı.....	48
2.14.1. Seroloji.....	48
2.14.2. Moleküler testler.....	51
2.14.3. Karaciğer fonksiyon testi.....	53
2.14.4. Karaciğer biyopsisi.....	53
2.15. Hepatit C' de Tedavi Yaklaşımı.....	54
2.15.1. Kronik HCV enfeksiyonunda tedavi hedefleri.....	55
2.15.2. Daha önce tedavi almamış (naiv) hastalarda tedavi.....	58
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	61
3.1. Hasta Grubu.....	61
3.2. Gereçler.....	62
3.3. Serum ALT Belirlenmesi.....	63
3.4. Anti HCV Tespiti.....	63
3.5. Viral RNA Ekstraksiyonu.....	64
3.6. HCV RNA Kantitatif Tespiti.....	65

3.7. İstatistiksel İncelemeler.....	66
4. BULGULAR.....	67
5. TARTIŞMA.....	91
6. SONUÇLAR.....	104
7. KAYNAKLAR.....	106
8. ÖZET.....	129
9. SUMMARY.....	132
10. TABLO LİSTESİ.....	135
11. ŞEKİL LİSTESİ.....	137
12. ÖZGEÇMİŞ.....	139

1. GİRİŞ

Uzun yıllar, parenteral yolla bulaştığı bilinen ve non-A, non-B olarak tanımlanan hepatit etkeninin Hepatit C virüsü (HCV) olduğu 1989 yılında keşfedilmiştir. Hepatit C, sadece hastalığın önemli ölçüde kronikleşerek ciddi karaciğer yetmezliği, hepatoselüler karsinoma (HSK)'ya yol açması ve karaciğer nakli grektirmesi değil, hastalığın sinsi seyretmesi, klinik belirti vermemesi ve enfekte kişilerin toplumda bir rezervuar oluşturması ile de oldukça önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünya nüfusunun % 3 'ü HCV ile enfektedir. Gelişmiş ülkelerde akut hepatitlerin % 20'sinden, kronik hepatitlerin % 70'inden, son dönem sirozun % 40'ından, hepatosellüler karsinomun % 60'ından, karaciğer transplantasyonunun % 30'unundan HCV sorumlu tutulmaktadır (1-2). Ülkemizde kronik hepatit B enfeksiyonundan sonra kronik hepatitlerin ikinci en sık sebebi HCV enfeksiyonudur. Sağlıklı popülasyonda yapılan kohort çalışmalarında anti HCV prevalansı %1.2-2.6 arasında değişirken, kan donörlerinde % 0.05-1.5, sağlık çalışanlarında % 0.2-1, hemodiyaliz hastalarında % 6.8-51.6 gibi rakamlar bildirilmiştir (3-7).

Hepatit C virüsünün kronikleşmesinde virüsün hızlı replikasyon göstermesi ve bu replikasyon sırasında ortaya çıkan RNA transkripsiyonundaki hataların düzeltilmemesi, polimerazın düzeltme (proofreading) aktivitesinin yokluğu rol oynamaktadır. Bu hatalar sonucu, kronik hepatit C'li hastalarda HCV'nin farklı genetik sekansları ile heterojen bir topluluk oluşmaktadır. Bu farklı topluluklar HCV için genotipleri oluştururlar (8-9). HCV'nin altı major genotipi ve 100 den fazla subtipi olduğu saptanmıştır. Bunlardan genotip 1a, 1b,

2a, 2b ve 3a tüm dünyada yaygın bir şekilde görülürken, genotip 4, 5 ve 6 sadece belli bölgelerde görülmektedir. Genotip saptanması, epidemiyolojik olarak önemli olmakla birlikte, klinik olarak tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de yararlıdır. Genotip çalışmalarına göre, belli genotiplerin hastalığın klinik gidişi ve tedavisi ile ilgili farklılıklar içerdikleri belirtilmektedir (10). Genotip 2 ve 3 ile enfekte hastalarda tedavi başarısı % 85' lere varırken genotip 1'de bu oran % 50'lerde kalmaktadır. Bu nedenle genotip tayini maliyet-etkin olarak kabul edilmektedir (11,12).

Kronik C hepatitinde karaciğer hasarının derecesini göstermede altın standart, karaciğerin histopatolojik değerlendirilmesidir. Steatoz, kronik C hepatiti enfeksiyonuyla sıklıkla birlikte olan; histolojik bir bulgudur. HCV enfeksiyonu olan bireylerin % 50'den fazlasında steatoz gözlenmektedir (13).

Kronik Hepatit C' de steatoz varlığının hem nekroinflamatuvar aktiviteyi (NİA) hem de fibrozise ilerleme hızını artırdığı düşünülmektedir. Özellikle steatoz varlığında viral yük de yüksekse ($HCV\ RNA \geq 3 \times 10^6$ kopya/ml) fibrozis skoru ve histolojik aktivite indeksi (HAI) daha yüksek olduğu bildirilmektedir (14).

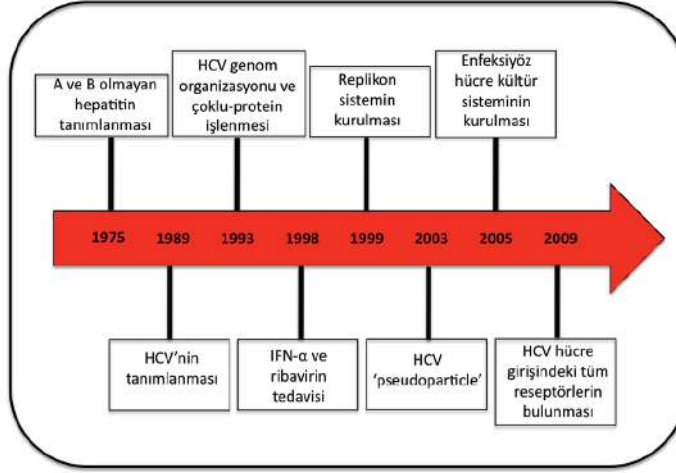
Kronik kepatit C hastalarında kantitatif HCV RNA değerinin ve serum transaminaz yüksekliğinin, karaciğer histolojisi ile ilişkisi henüz net bir şekilde açıklanamamıştır. Karaciğerde görülen steatozun fibrozis progresyonuna yol açıp açmadığı bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı; HCV RNA viral yük, ALT değerlerinin karaciğerdeki steatoz, histolojik aktivite indeksi ve fibrozis ile arasındaki ilişkiyi ve aynı zamanda steatozun karaciğer fibrozisine katkıda bulunup bulunmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HCV' nin Tarihçesi

HCV ilk olarak 1975 yılında A ve B olmayan hepatit olarak tanımlanmasına karşın 1989 yılında keşfedilmiştir (15). HCV genom organizasyonu ve çoklu protein işlenmesi 1993'te bulunmuştur. İnterferon- α ve ribavirin kombinasyon tedavisine 1998 yılında başlanmıştır. İlk olarak 1999 yılında genotip 1b olan 'Con1' izolatının HCV subgenomu (yapısal olmayan proteinleri) seçici bir genle ve bir 'internal ribosomal entry site' (IRES) ile rekombinasyon yapılmış ve hücre kültürü ortamında viral replikasyon ve translasyon gözlenmiştir (16). Bu buluş HCV çalışmalarına büyük bir ivme kazandırmıştır. 2003 yılında geliştirilen 'HCV pseudo-particle' sayesinde virion hücre girişi çalışmaları yapılmaya başlanmıştır (17). Sistem retrovirüslerin kapsit proteinlerinden, virion kapanma dizilerinden, raportör bir genden (GFP) ve HCV kılıf proteinlerinden oluşmaktadır. Enfeksiyöz parçacıklar başka hücre hatlarında üretilip özgün hepatosit hücre hatlarında çalışılmaktadır. HCV çalışmalarında en büyük aşama 2005'te kaydedilmiştir. JFH-1 genomu ve kimerik J6/JFH-1 genomu Huh-7.5 hücre hattında çoğaltılmış ve enfeksiyöz HCV üretilmiştir (18). Hepatit C virüsü hücre kültüründe ve şempanzede infeksiyon yapma kabiliyetine sahiptir (19). Son olarak, 2009 yılında 'occludin' membran proteini HCV hücre girişi için gerekli olan son reseptör olarak bulunmuştur (20). Böylece HCV'de hücre girişinde görev alan tüm reseptörlerin bulunduğu düşünülmektedir. Bu tarihten sonra in vivo ortamda HCV çalışabilmek için küçük hayvan modelleri özellikle transgenik fareler oluşturulmasının önü açılmıştır (20).

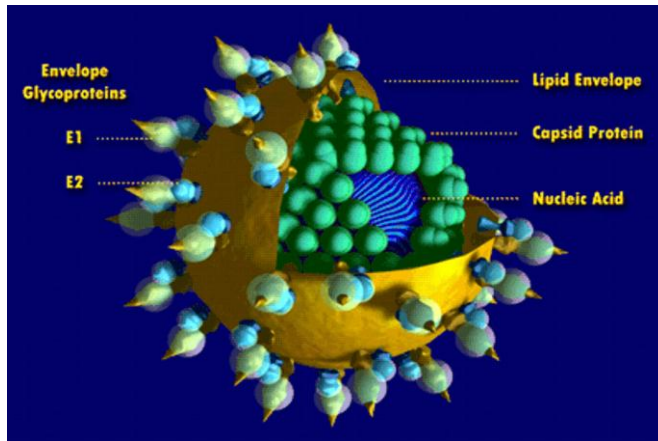
Şekil 1 de HCV çalışmalarının dönüm noktaları özet olarak gösterilmektedir.



Şekil 1. HCV çalışmalarında dönüm noktaları (21)

2.2. Hepatit C Virüsü'nün Genel Özellikleri

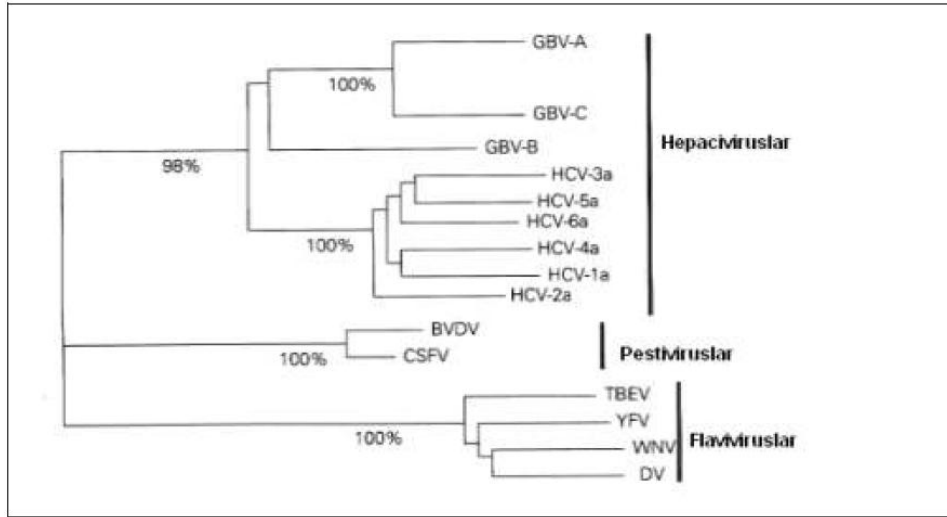
HCV dışta lipid bir zarf taşıyan, içte nükleokapsid core proteini ve bunun sardığı tek zincirli pozitif polaritede RNA içeren bir virüstür (22). HCV immün elektron mikroskop ile 55-65 nm büyüklüğünde, üzerinde zarfı delerek çıkan ince dikensi yapılar taşıyan partiküller şeklinde görüntülenmiştir (şekil 2) (23).



Şekil 2. HCV genomik yapısı

2.3. Hepatit C Virüsünün Genomu

Genom özellikleri en çok flavivirüslere benzemekle beraber, Flaviviridae ailesi içerisindeki insan flavivirüsleri ve hayvan pesti virüslerinden ayrı olarak HCV'nin ayrı bir cins olarak ele alınması bugün kabul görmekte ve Hepacivirus cinsi adı altında yeni bir grupta yer almaktadır (şekil 3)(24-25).



Şekil 3. Flaviviridae ailesindeki virüslerin filogenetik yakınlıklarını gösteren ağaç (25)

Hepatit C virüs genomu, yaklaşık 9600 nükleotid içeren pozitif polariteli, tek zincirli RNA'dır. Genom, 3' ve 5' uçlarında iki adet translasyona uğramayan bölge (UTR: untranslated region) bulundurmaktadır. Bu iki uç arasında büyük bir prekürsör proteini kodlayan ve 9000'den fazla nükleotidden oluşan bir "open reading frame" (ORF: açık okuma bölgesi) bulunmaktadır (26). ORF yaklaşık 3010 aminoasit uzunluğunda büyük bir poliprotein kodlamaktadır (27). Virüsün yapısal proteinleri; enfeksiyöz ve dış ortamda bütünlüğünü korumasını sağlayan 21 kD ağırlığında çekirdek "core" proteini, iki tane zarf glikoproteini (E1 ve E2)

ve p7 virioporin dir. Yapısal olmayan proteinleri ise, genomun enfekte hücreler içinde replikasyonunu düzenler ve helikaz (NS2), proteaz (NS3), RNA polimeraz (NS5B), membran bağlayan protein (NS5) ve diğer düzenleyici proteinlerden oluşmaktadır. Ayrıca interferon direnci ve protein sentez inhibisyonundan sorumlu protein yapısında ürünler tanımlanmıştır (28,29).

2.3.1. 5' UTR

Genomun 5' ucunda bulunan 341 nükleotidlik UTR bölgesi, suşlar arasında yüksek oranda korunmuş nükleotid dizisine sahiptir (26). Bu özellik ile HCV RNA çalışmalarında hedef bölgesi olması sonucunu doğurmuştur (27). 5' UTR, ORF'nin başlama kodonunun hemen proksimalinde, ribozomlara doğrudan bağlanmaya olanak tanıyan bir "internal ribosomal entry site" (IRES)'e sahiptir. Hepatit C virüsün IRES'in yeri 344-354. nükleotidler olarak tanımlanmıştır (30). Bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğunda ve halen kullanılan rutin tanı kitlerinin hepsinde hedef bölge 5' UTR olmuştur. Başlangıçtaki 29 nükleotid hariç 5'UTR'nin tamamı bu işlevde yer almakta, "IRES"ı oluşturmaktadır (31). 5'UTR bölgesi, virüs replikasyonu ve viral proteinlerin translasyonunda önemli rol oynar (26). 5' UTR bölgesi, antisens oligonükleotidlere ve ribozomlara etkili antiviral ilaçların geliştirilmesi için hedef teşkil etmektedir (32).

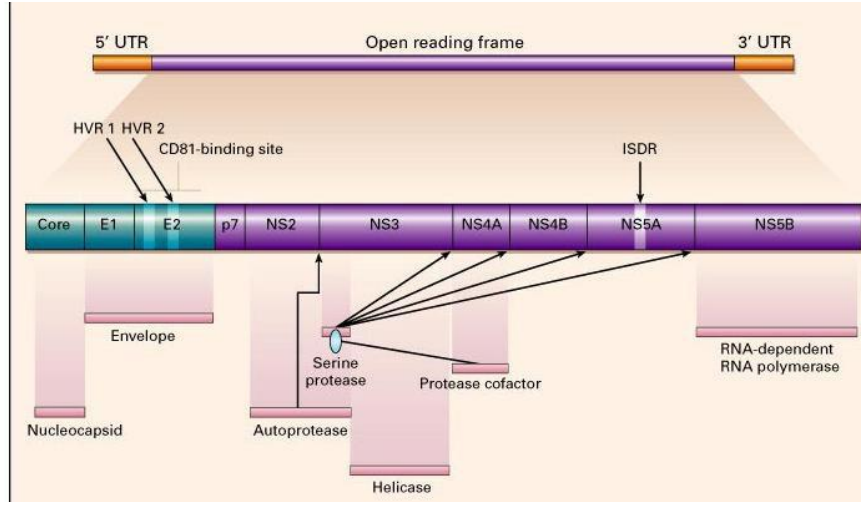
2.3.2. 3' UTR

HCV'nin 3' UTR bölgesi yaklaşık 27 ila 54 nükleotidi kapsamaktadır. Virüs replikasyonunda, negatif RNA zincirinin sentezinin başlamasında rol

oynayan bir "replikaz tanıma bölgesi" olarak işlev gördüğü sanılmaktadır. Replikasyon sırasında bu bölge NS3 ve NS5A ile etkileşmektedir. Hepatit C virüsünün bazı farklı genotiplerine göre değişmek üzere, bu bölge poly-U ya da poly-A ile sonlanmaktadır. Bunun virüs replikasyonuna pek bir etkisi olmadığı düşünülmektedir. Poly-U bölgesinden sonra da, çok iyi korunmuş 98 baz uzunluğunda, 3'-X dizisi adı verilen, bir dizi bulunmaktadır (33,34).

2.3.3. HCV'nin "protein kodlayan" bölgesi

HCV'nin "protein kodlayan" bölgesi büyük tek bir polipeptid protein kodlamaktadır. Bu polipeptid sonradan virüs ve konak proteaz enzimleri tarafından kesilir ve işlevsel olarak farklı proteinler oluşturulur. Poliproteinin N ucundan itibaren yaklaşık dörtte bir bölümü virüse ait yapısal proteinleri, kalan kısım ise yapısal olmayan proteinleri oluşturur. Bunu kodlayan genler şu şekilde sıralanır: 5' – C - E1 - E2 - p7 - NS2 - NS3 - NS4A - NS4B - NS5A - NS5B - 3' (Şekil 4) (28).



Şekil 4. Hepatit C virüsünün genom organizasyonu, virüsün RNA'sı ve kodladığı proteinler (28)

İlk kodlanan protein, C geni ürünü olan kor proteinidir. Çok immunojenik bir proteindir. HCV ile infekte kişilerde bu proteine karşı antikor bulunmaktadır. Kor proteinin en önemli işlevi nükleokapsidin sitoplazmada paketlenmesini sağlamaktır ayrıca HBV replikasyonunun baskılanması, hücre siklusunun düzenlenmesi ve hücrel protoonkogenlerin transkripsiyonunun düzenlenmesinde değişiklikler yapmak, apoptozun indüksiyonu ya da baskılanması gibi görevlerinin olduğu düşünülmektedir (10,33-34). Kor proteinin'den sonra E1 ve E2 genleri, iki zarf glikoproteini kodlarlar: gp35 ve gp70. Zarf proteinleri konak hücreye bağlanma, giriş ve konak hücre membranı ile birleşmede gereklidirler. E1 ve E2 yoğun bir şekilde glikozillenmişlerdir. E2 geninin önemli bir özelliği gp 70'in ilk 30 aminoasitine denk gelen bölgenin çok fazla genetik değişkenlik göstermesidir. Bu bölge "hypervariable region 1" (HVR-1: çok değişken bölge) olarak adlandırılmaktadır (35). Bu bölge spesifik

immunolojik lineer B hüresi epitopuna sahiptir. Bu epitopa karşı antikor oluşmakta ve HVR-1 de meydana gelen küçük mutasyonlar ile konak savunmasından kaçış olmakta böylelikle kronik hepatit oluşmaktadır (36).

Tablo 1. HCV Genomunun Kodladığı Proteinler ve Fonksiyonları

Aminoasit	Protein	Fonksiyon
1-191	C	Nukleokapsid
192-383	E1	Zarf Glikoprotein
384-746	E2	Zarf Glikoprotein
747-809	P7	Viriopirin
810-1026	NS2	NS2/3 oto-proteaz
1027-1657	NS3	Ser Proteaz, RNA Helikaz
1658-1711	NS4A	NS3 Ser Proteaz kofaktör
1712-1972	NS4B	İntraselüler membran veziküller
1972-2420	NS5A	ISDR, interferon direnci
2420-3010	NS5B	RNA dependent RNA Polimeraz

2.3.4. Yapısal olmayan (nonstructural, NS) proteinler

Bunlardan NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B “viral RNA replikaz kompleks”i adı verilen enzim kompleksidir ve replikasyonda rol alırlar. NS poliproteininin proteolizi komplekstir ve iki farklı proteinaza gereksinim vardır; bunlar NS2-3 için çinko bağımlı metalloproteinaz ve NS3’ün N-terminal bölgesinde sınırlı NS3 serin proteinazdır. NS3 çok işlevli olup, işlevlerinin arasında helikaz aktivitesi de bulunmaktadır (37,38). NS4A’nın ürünü NS3 proteaz için (bazı diğer bölgeler için de) kofaktör olmaktır. NS4B’nin ürününün işlevi henüz bilinmemekle birlikte NS5A ‘nın fosforilasyonunun

düzenlenmesinde, intraselüler membran veziküllerin oluşumunda rol aldığı düşünülmektedir. NS5A 'nın 56 ve 58 kDa'lık iki ürünü saptanmıştır. Bu bölge proteininin işlevi de henüz bilinmemektedir. NS5A 'nın kısa bir bölümündeki dizi polimorfizminin interferon tedavisine yanıt ile arasında korelasyon olduğu tanımlanmıştır ve bu interferon duyarlılığı belirleme bölgesinin (Interferon Sensitivity Determining Region: ISDR) interferona direnci belirlediği ve bunun genotiplerle bağlantılı olduğu bazı çalışmalarda saptanmıştır. NS5B ürünü ise (p68-p70) RNA'ya bağımlı RNA polimeraz işlevi görmektedir ve bu in vitro transkripsiyon deneyleri ile kanıtlanmıştır (39-41).

2.4. Quasispecies (türümsü) Yapı:

HCV'nin önemli özelliklerinden birisi, yüksek genetik heterojenlik göstermesidir. Yüksek heterojenlik, replikasyonda görev alan RNA bağımlı RNA polimeraz enziminin “proofreading” aktivitesinin (3' 5' ekzonükleaz düzeltici okuma etkinliğinin) olmamasıyla açıklanmaktadır (42). Bu nedenle yeni sentezlenen RNA sarmallarına yanlış girmiş bazıları uzaklaştırıcı önemli bir onarım mekanizması çalışmamaktadır. Bu yüzden HCV sürekli olarak mutasyona uğrar ve asla özdeş RNA genomlarının homojen bir topluluğu olarak in vivo bulunmaz (30).

HCV viryonlarının kandaki yarı ömrünün yaklaşık 2,5 saat olduğu, kronik olarak infekte bir kişide her gün 1.0×10^{12} viryon oluştuğu hesaplanmaktadır. Genomun kısalığı, mutasyon oranının fazlalığı ve virüs topluluğunun genişliği, infekte kişideki virüs topluluğunun bir ya da daha fazla nükleotid farklılığından

oluşan, birbirinden farklı virüslerin toplamı olmasına yol açmaktadır. Bunlar “quasispecies” (türümsü) olarak adlandırılmaktadır. HCV, genom yapısının bu özelliği sayesinde yaşadığı ortama olağanüstü bir adaptasyon sağlamaktadır. Her an bir başkasından çok az farklar taşıyan virüs toplulukları diğerlerine göre avantajlı duruma geçebilmekte, böylece o belli grup çoğalarak enfeksiyonu sürdürmede hakim olmakta ve enfeksiyonun sürekliliği sağlanmaktadır. Bunun tipik örneği tedaviye oluşan direnç ya da bağışıklık sisteminden kaçıştır (27).

Zarf proteinlerini kodlayan bölge, diğer bölgelere kıyasla daha fazla mutasyon oranına sahiptir. Hypervariable Region-1 (HVR1)’in HCV’deki genetik mutasyonlar için en sıcak bölge olduğu bulunmuştur. HVR1, E2 zarf proteininin N-terminal aminoasitinden başlayan 27 aminoasit uzunluğundaki bölgedir. HVR1’deki önemli dizi değişikliği, onu HCV tür ayrımında marker olarak kullanma imkanını sağlamaktadır. HVR1 bütün genotiplerde bulunmasına rağmen HVR2 yalnızca genotip 1b’de bulunmaktadır. HVR2 yedi aminoasit içermektedir ve E2 zarf proteininin 91-97. pozisyonuna yerleşmiştir (43).

HVR1’deki mutasyon oranı serum ALT düzeyiyle pozitif ilişkilidir. HVR1’deki türümsü yapıların durumu konağın immunolojik yanıtının derecesine bağlıdır. Konak immun yanıtı baskılandığında HVR1 mutasyon oranı düşmektedir. Türümsü yapı, 5’UTR hariç HCV genomunun her bölgesine dağılmış durumdadır. HVR1, HCV genomunda türümsü yapı gösteren en karakteristik bölgedir (43).

Türümsü yapı IFN tedavisine yanıtı etkileyen bir faktördür. HVR1'deki türümsü komplekslik ile tedaviye yanıt arasında ters ilişki mevcuttur (44). Türümsü kompleksliğin derecesi arttıkça IFN tedavisine yanıt azalmaktadır (45). Enfeksiyonun başlangıcındaki türümsü komplekslik, hastalığın son safhasına göre daha düşüktür. Buna paralel olarak akut HCV enfeksiyonlarının IFN tedavisine yanıtı, kronik enfeksiyonlardan daha iyidir (42).

Quasispecies'lerin saptanması klonlama ve ardından "sekanslama" (DNA dizi analizi) ile yapılabileceği gibi , daha basit yöntemler olan "heteroduplex gel shift" analizi (GSA) , "temperature gradient gel elektroforezi" (TGGE) ve "single strand conformational polymorphism" (SSCP) ile yapılabilmektedir (46,47).

2.5. HCV'nin Replikasyonu

HCV'nin replikasyonu konusunda bilinenler yetersizdir. Virüsün hücreye, bir hücre yüzey molekülüne bağlanarak girdiği düşünülmekte ve bu molekülün de çok büyük olasılıkla (E2'nin bağlandığı) CD 81 molekülü olduğu düşünülmektedir. HCV'nin yapısal olmayan proteinlerinin membran bağlantısının belirleyicileri ortaya çıkarılmıştır, ancak HCV replikasyon kompleksinin yapısındaki protein-protein etkileşimi anlaşılamamıştır (48-49).

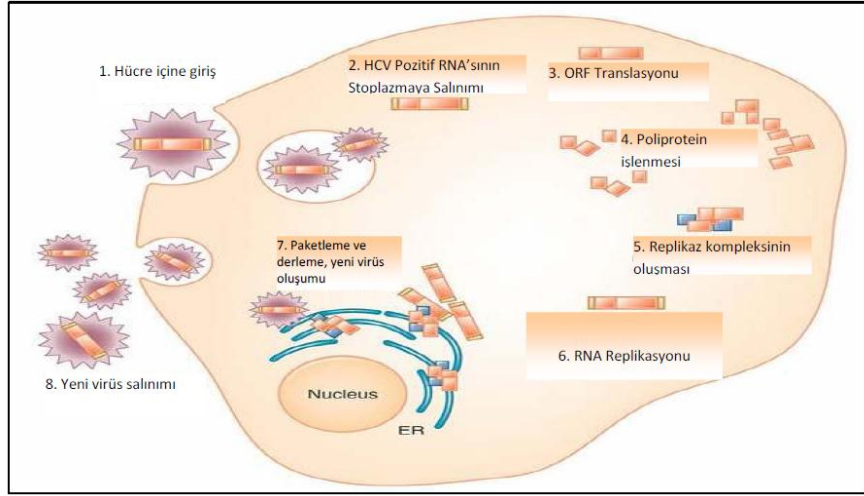
Hücre kültürü modellerinde in vitro HCV replikasyonunun sağlanması bilimsel çalışmalarda önemli bir basamak olmuştur (50). HCV'nin in vitro replikasyonun da geline en son aşama RNA replikonlar ve cDNA in vitro transkriptlerdir. Replikon sistemlerde in vitro olarak elde edilen cDNA'lardan

oluşturulan transkriptler, yani cDNA'lardan elde edilen HCV RNA'larla, hücre dizileri transfekte edilmişlerdir. Bunun sonucu olarak, enfeksiyonun oluşmasında kullanılan başlangıç materyali homojen olarak elde edilmiştir. Bu replikon sistemleri geliştirilerek hepatit C virüsü ile ilgili eksik bulunan tüm bilgilerimizin tamamlanması ile virüsün aşısı ve tedavisi ile ilgili pek çok yeni gelişmeye tanık olacağı görüşleri bildirilmektedir (51).

2.5.1. HCV replikasyon basamakları

1. Virüsün bağlanması ve hücre içine girmesi, Bu bağlanmada LDL, CD81 gibi bir çok HCV reseptörünün rol aldığı ileri sürülmektedir.
2. HCV (+) RNA iplikçığının sitoplazmaya salınımı ve viral RNA genomunun soyunması
3. IRES aracılı ORF translasyonu
4. Poliprotein işlenmesi
5. Replikaz kompleks ve RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp) oluşması,
6. RNA replikasyonu,
7. Paketlenme ve derleme: yeni virüs oluşumu,
8. Virion maturasyonu ve hücre dışına salınım olarak sayılabilir (şekil 5)(50-51).

Bu basamaklardan her biri antiviral tedavi için bir hedef oluşturmaktadır.



Şekil 5. HCV Replikasyon Basamakları (49)

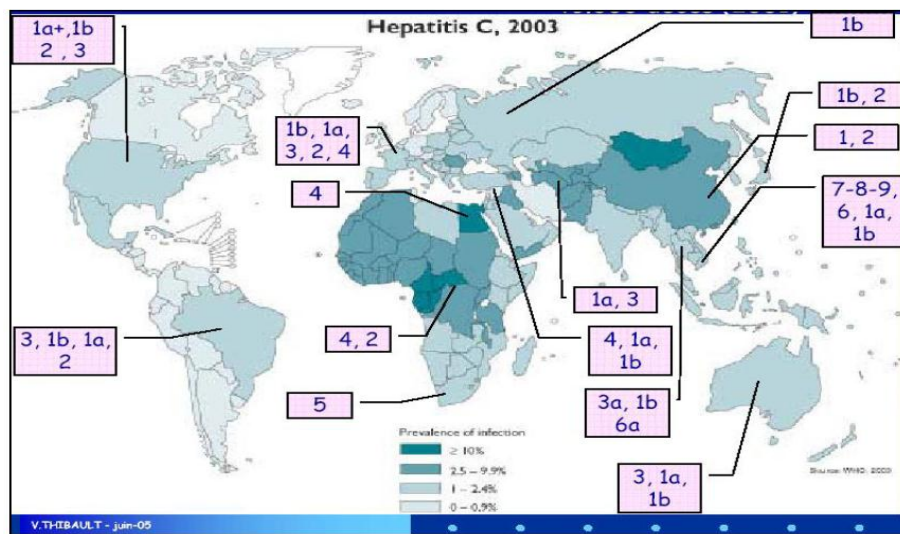
2.6. HCV Genotipleri ve Subtipleri

Tüm genom dizileri belirlenmiş HCV suşları incelendiğinde, virüsün genomu boyunca, hemen hemen tüm bölgeleri kapsayan, DNA ya da protein dizisi benzerlikleri göze çarpmış ve bunları grup ve alt gruplar halinde sınıflandırmak mümkün olmuştur. Bu sınıflandırma “genotiplerin” ortaya çıkmasına yol açmıştır (27).

HCV'nin 6 genotip ve 100'den fazla alt tipi mevcuttur. Genotipler 1'den 6'ya kadar rakamlarla, alt tipler ise a, b, c... gibi küçük harflerle ifade edilir. Genotip 1b'nin üç ana alt tipi (W: Worldwide, J: Japan ve NJ: Non-Japan) bulunmaktadır (52). Genomik sekanslarda %35'lere, subtiplerde ise %20'lere varan farklar vardır. Her an mutasyona uğrayarak bir başkasından çok az farklar taşıyan virüs toplulukları, diğerlerine göre avantajlı duruma geçebilmekte, böylece mutant virüs çoğalarak enfeksiyonu sürdürmede hakim olmakta ve enfeksiyonun

sürekliliği sağlanmaktadır. Böylece tedaviye direnç ve bağışıklık sisteminden kaçış gerçekleşmektedir (27).

Genotip 1, 2 ve 3 tüm dünyada yaygın bir şekilde görülmektedir (şekil 6). Genotip 1 Amerika'da, genotip 1a İngiltere'de en yaygın tip olduğu bildirilmektedir. Avrupa, Asya ve Japonya'da genotip 1b en fazla görülen tip olarak bildirilmiştir. Genotip 2a daha çok Japonya'da ve Çin'de görülürken, genotip 2b Kuzey Avrupa'da ve Amerika'da, genotip 3 çoğunlukla Hindistan, Pakistan, ve İskoçya'da, genotip 3a Avusturalya ve Güney Asya'da, genotip 4 Ortadoğu ve Afrika'da, genotip 4a Mısır'da, genotip 4c Orta Afrika'da, genotip 5 Güney Afrika'da, genotip 6 Asya ve Hong Kong'da, genotip 7 Tayland'da, genotip 8, 9, 10 Vietnam'da, daha az olarak görülen genotip 10a ve 11a Endonezya'da yaygın olarak görülmektedir (53). Türkiye'de en sık genotip 1b görülür. Bunu genotip 1a izler (54-55).



Şekil 6. HCV genotiplerinin dünyadaki coğrafik dağılımı (56)

Genotiplerin toplumlarda dağılımı risk grupları, yaş gibi faktörlerle de değişiklik göstermektedir. Birçok çalışmanın sonucuna göre belli genotiplerin hastalığın tedavisi ile ilgili farklılıklar içerdikleri söylenebilmektedir. HCV genotip 1b ile enfeksiyon ve viral yükün yüksekliği; IFN'a düşük düzeyde yanıt ya da yanıtızlılıkla birbirinden bağımsız faktörler olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Genotip 1b enfeksiyonu karaciğer kanseri gelişmesinde büyük ölçüde bağımsız bir risk faktörü olarak görülmektedir ve genotip 1b ile olan enfeksiyonda hastalığın süresi ile siroz gelişmesi arasında bir ilişki bulunmuştur (57). İntravenöz uyuşturucu kullananlarda başlıca tip 2, 3 ve daha az oranda da tip 1a gösterilmiştir. Kan verilmesi sonrası ve sporadik hepatitlerde daha sık oranda tip 1b bulunmaktadır (58). HCV enfeksiyonu ve genotiplerle ilgili önemli bir bulgu genotip 1b ile infekte karaciğer transplantasyonu olanların, diğerlerine göre daha sık ve hızlı akut ve kronik hepatit oluşturduğunun gösterilmesidir (59). Genotipleme enfeksiyonun kaynağını belirlemek için de kullanılabilmekte, böylece belli bir genotipin saptanmasından sonra bulaşmanın takibi için de uygun primer seçimi yapılarak daha etkili olarak bulaş kaynağı tespit edilebilmektedir (58).

2.7. HCV Epidemiyolojisi

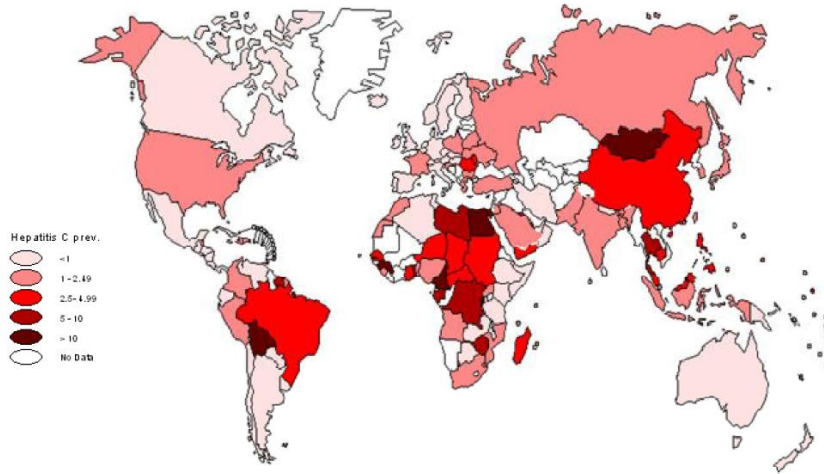
2.7.1. Dünyada HCV prevalansı

Dünya genelinde HCV enfeksiyonu ülkelere göre çok değişmekle birlikte ortalama sıklığı % 3 civarında olduğu ve yaklaşık 210 milyon HCV ile infekte

hasta olduğu düşünölmektedir (60). Dünyada HCV'nin kan donörleri arasındaki prevalansı % 0.4 ile % 19.2 arasında bildirilmiştir (61).

Kan donörleri arasında yapılan çalışmalarda anti-HCV prevalansı Kuzey Avrupa ve ABD'de % 0.5'den düşük, Avustralya'da % 0.5-0.8, Güney Avrupa ve Japonya'da % 1-1.5, Güney Amerika'da ve Çin'de % 5'in üstünde, İtalya'da % 2.9, Kuzey ve Orta Afrika'da % 10'un üstünde bulunmuştur (62). En yüksek oranlar % 17-26 olarak Mısır'dan bildirilmiştir. 1980 yıllarında parenteral yapılan antişistozomal tedavi dolayısıyla yükek oranda HCV prevalansı olduğu düşünölmektedir (63).

Şekil 7 dünyadaki HCV prevalansını göstermektedir.



Şekil 7. Dünyadaki HCV prevalansı (22)

Dünyanın birçok yerinde HCV prevalansı birbirine benzemekle birlikte, bazı coğrafi bölgelerde HCV enfeksiyonuna daha sık rastlandığı görülmektedir. Japonya, Tayvan ve İtalya'nın bazı bölgelerinde bu enfeksiyona daha sık rastlanmaktadır. Bu bölgelerde 40 yaşın üzerindeki kişilerde HCV enfeksiyonu daha sık görülürken, 20 yaşın altındaki popülasyonda daha nadir görülmektedir. Enjektörlerin tekrar kullanılması, akupunktur ve steril olmayan bıçaklarla derinin kesilmesi gibi eskiden var olan ancak şu an uygulanmayan yöntemlerin bu yaş grubunda bulaşa neden olduğu düşünülmektedir. Mısır'da 1970'li yıllarda şistozomiyaz sağaltım kampanyası sırasında, ülke çapında kontamine cam enjektörler kullanıldığı bildirilmiştir (63). Birçok HCV enfeksiyonundan bu durum sorumlu tutulmaktadır. Benzer şekilde Hindistan'da Kala-azar sağaltımı sırasında birden çok kişiye aynı enjektörün kullanıldığı hastalar arasında HCV seroprevalansı % 31,1 olarak saptanmıştır (64).

HCV enfeksiyonunun yaşlara göre prevalansı incelendiğinde üç ayrı durum göze çarpmaktadır. İlk olarak; prevalans 20 yaşın altındaki kişilerde düşük, orta yaşlarda giderek artan ve 30-49 yaş arasında üst düzeylere erişen oranlarda ve 50 yaştan sonra hızla düşen bir seyir gözlenmektedir. Bu durum, başlıca ABD ve Avustralya'da gözlenmektedir ve HCV bulaşmasının göreceli olarak yakın dönemlerde (10-30 yıl önce) gerçekleştiğine işaret etmektedir. İkinci durum da, prevalans çocuklar ve genç erişkinlerde düşük, yaşlılarda ani bir yükseliş gösteren seyir ki buda bulaşmanın göreceli olarak daha eskilerde (30-50 yıl önce) gerçekleştiğini düşündürmektedir. Bu durum Japonya ve İtalya'da görülmektedir. Üçüncü durum da ise, prevalans yaşla birlikte düzenli olarak artmakta ve uzak

geçmişteki artan bulaşma riskinin bir göstergesi olduğu düşünülmektedir. Bu durum başlıca Mısır'da gözlenmektedir. Ülkemizde ise birinci kalıp benzeri bir dağılımın olduğu düşünülmektedir (30).

2.7.2. Türkiye'de HCV prevalansı

Ülkemizde HCV prevalansı % 1-2,4 arasında değişmektedir. Çeşitli gruplarda yapılan çalışmalarda anti-HCV sıklığı % 0,05 ile % 51,6 arasında bildirilmektedir. Saptanan oranlar, çalışılan risk grubu ve bölgesel özelliklere bağlı olarak farklılık göstermektedir. Kan donörlerindeki oranlar genellikle % 1'i geçmediği görülmektedir (65).

Ülkemizdeki çeşitli gruplardaki anti-HCV sıklığı Tablo 2'de verilmiştir. Yapılan çalışmadaki toplam örnek sayısı 106.593'dür. Bunların ortalaması dikkate alındığında ülkemizdeki anti-HCV seroprevalansının % 1,35 olduğu görülmektedir. Bu oran ise dünya ortalamasının altındadır (5). Yine yapılan başka bir çalışmada 342.619 kan donörü çalışmaya alınmış ve ülke genelinde % 0,58 oranında anti-HCV pozitifliği saptanmıştır (66). Diyarbakır'da yapılan bir çalışmada 58,260 donör taranmıştır. Toplam 359 donörde anti-HCV (+) saptanmıştır. Sonuçlara göre anti-HCV seroprevalansı Diyarbakır yöresinde % 0,62 olarak bulunmuştur (67). Gülcan ve ark yaptıkları çalışmada 11-14 yaş arası 198 adolesan ile 18-55 yaş arası 1,116 erişkin anti-HCV pozitifliği açısından taranmış ve karşılaştırılmıştır. Adolesan grupta hiç anti-HCV pozitifliği saptanmazken, erişkin grupta anti-HCV seroprevalansı % 1,52 olarak bulunmuştur (68). Kuruüzüm ve ark Ege Bölgesi'nde 83 siroz hastasını inceledikleri bir çalışmada anti-HCV seropozitiflik oranını % 18,1 olarak bulmuşlardır (69).

Özgenç ve ark. yaptıkları bir çalışmada ise 237 kan donörünün % 0,84'ünde anti-HCV (+) saptamışlardır (70). Ankara'da yapılan bir çalışmada 3,515 sağlıklı kişi anti-HCV pozitifliği açısından değerlendirilmiştir ve 17 kişide anti-HCV pozitifliği saptanmıştır. Bu bölgedeki anti-HCV seroprevalansı % 0,5 olarak saptanmıştır (71). Elazığ'da Özden ve ark yaptıkları araştırmada ise 18,500 serum örneği incelenmiş ve bu bölgedeki anti-HCV seroprevalansı % 1 olarak saptanmıştır (72). Kölgeliler ve ark Erzurum'da yaptıkları çalışmada 568 gönüllü anti-HCV açısından taranmış ve anti-HCV seroprevalansı % 1,2 olarak bulunmuştur. Hastalığın en sık saptandığı yaş grubunun ise 40-49 yaş grubu olduğu belirtilmiştir (73).

Tablo 2. Ülkemizde Çeşitli Gruplarda anti-HCV Seroprevalansı (65)

Risk Grubu	Çalışılan örnek sayısı	Anti-Hcv sıklığı(%)
Sağlıklı popülasyon	568	1.2
Kan donörleri	19.644	0.16
Sağlık çalışanları	199	1
Kan donörleri	1.116	1.52
Kan donörleri	58.320	0.62
Hemodiyaliz hastaları	59	6.8
Doğurganlık yaş grubu kadınlar	1.000	1.3
Kan donörleri	12.954	0.05
Hemodiyaliz hastaları	64	51.6
Sağlıklı popülasyon	9.882	2.6
Tip II Diabetes Mellitus hastaları	237	7.1
Berberler	93	2.2
Kan donörleri	1874	0.8
Sağlık çalışanları	496	0.2
Diş hekimliği çalışanları	87	1.4

2.8. Hepatit C Virüs Enfeksiyonu İnsidansı

1980’li yıllarda ABD’de HCV enfeksiyonunun yıllık insidansı 15/100.000 kişi olarak bildirilmiş iken bu sayının giderek azaldığı gözlemlenmiştir. Amerikan Hastalık Kontrol Merkezi (CDC)’ye göre toplum kökenli HCV enfeksiyonunun üçte ikisini damar içi ilaç kullananlar oluşturmaktadır. Akut HCV enfeksiyonlu hastaların % 38’inde son altı ay içerisinde damar içi ilaç kullanım öyküsü bulunmaktadır. Ek olarak, % 44’ünde ya damar dışı uyuşturucu kullanımı olduğu öğrenilmiş ya da damar içi ilaç kullanma belirtileri görülmüştür. Akut enfeksiyonlu hastaların % 10-15 kadarından ise cinsel yol ve ev içi bulaş sorumlu tutulmaktadır. Transfüzyon, mesleksi maruziyet ve diğer faktörler daha az sıklıkla tanımlanmaktadır (<%4) (74).

2.9. HCV’ nin Bulaşma Yolları

Virüs, sadece insan ve şempanzeler de enfeksiyona neden olmaktadır. Tek model deney hayvanının şempanzeler olması nedeniyle, oldukça az sayıda deneysel veri mevcuttur. HCV-RNA birçok vücut sıvısında tespit edilmiş olmakla beraber en yüksek düzeylerde kanda bulunduğu gösterilmiştir. Bulaşma için enfeksiyöz materyalin hassas dokuya teması gerekmektedir. RNA degrade eden enzimler, pH ve tuz konsantrasyonu gibi faktörler bir vücut sıvısında bulunan viral partiküllerin canlılığını etkileyebilmektedir. Örneğin, HCV çeperi safra içerisinde stabil olmayıp dışkıda görülen HCV canlı değildir. Çepersiz hale gelmiş HAV’ın aksine HCV, kontamine fekal materyale maruz kalma ile bulaşmamaktadır (75). Bulaşma için ihtiyaç duyulan diğer bir faktör ise,

replikasyonu destekleyecek bir dokunun bulunmasıdır. HCV esas olarak hepatositlerde replike olmaktadır (76). Replikasyonun retiküloendotelyal hücrelerde de gerçekleşebildiği bildirilmiştir (77). HCV-RNA semende veya tükürkte tespit edilebilmesine rağmen, bu vücut sıvılarının enfeksiyöz partiküller taşıyıp taşımadıkları bilinmemektedir. Eğer bu sıvılar enfeksiyöz partikül taşıyorlarsa ve mukozal hücreler de bu sıvılarla tipik olarak temas halinde ise enfekte olmuş olabilirler. HCV'nin kana direkt olarak inoküle edilmesi enfeksiyona sebep olmaktadır (76). HCV'nin bulaşması başlıca parenteral yolla olmaktadır ve olguların yarısından bu yol sorumlu tutulmaktadır (30).

HCV enfeksiyonu için başlıca risk faktörleri; intravenöz uyuşturucu ilaç kullanımı, diyaliz, enfekte bir anneden doğan çocuk ve 1990'dan önce kan transfüzyonu yapılmasıdır. Diğer risk faktörleri ise özellikle HCV ile enfekte biriyle cinsel temas, kokain ve marihuana gibi uyuşturucu kullanımıdır (78). HCV ile kontamine kan ve kan ürünü alanların % 90'ından fazlasında HCV enfeksiyonu gelişmektedir. Kan ve organ donörlerinde 1990'lı yılların başlarından itibaren (ülkemizde 1996 yılı) duyarlı tarama testlerinin kullanımı ile bu yollarla virüsün bulaş oranı son derece azaltılmıştır (30).

2.9.1. Parenteral Bulaş

2.9.1.1. Meslekle ilgili bulaş

HCV, enfekte hastalardan sağlık çalışanlarına iğne batmaları sonucunda % 3-8 oranında bulaşmaktadır. Ayrıca konjonktivaya kan sıçraması ile de bulaş olabilmektedir (79). Sağlık çalışanları kan donörlerine kıyasla daha yüksek anti-

HCV prevalansına sahiptirler. ABD’de sağlık çalışanlarının genelinde bildirilen oran % 1.4 iken, diyaliz ünitesinde çalışanlarda % 2, ilaç bağımlılarının tedavi edildikleri kliniklerde çalışanlarda % 10, ve cerrahlar arasında ise % 0.9 olarak görölmektedir (80). Diş hekimleri HCV enfeksiyonu için özel bir risk taşımaktadırlar. Diş hekimleri arasında anti-HCV prevalansı, ABD’de % 2, İtalya’da % 6 olarak bulunmuştur. Diş hekimleri arasında seropozitiflik oranı hastalar arasında intravenöz ilaç bağımlılarının sayısı, oral cerrahinin uygulanması ve meslek süresi ile paralellik göstermektedir. HCV seropozitif diş hekimleri, seronegatif diş hekimlerine kıyasla daha fazla AIDS’li hasta, homoseksüel hasta, intravenöz ilaç bağımlısı hasta ve hemofilik hasta tedavi ettiklerini bildirmişlerdir (81).

2.9.1.2. Kan ürünleri transfüzyonu ile bulaş

HCV-RNA pozitif kan transfüzyonunda enfeksiyon genellikle oluşmaktadır. HCV kontaminasyonundan sonra ortalama 60-80 gün içerisinde HCV’ye karşı antikorlar oluştuğu görölmektedir. Donörlerin anti-HCV bakımından rutin testlere tabi tutulması ile posttransfüzyon HCV enfeksiyonlarında önemli azalmalar sağlanmışır. Hepatit C virüsünün tarama yapılan kan örnekleriyle geçiş riski günümüzde 1/100.000 olarak bildirilmiştir. Bu düşük orandaki bulaşın da muhtemel nedeni donörde anti-HCV antikorları oluşmadan kan alınması olduğu düşünölmektedir. Ancak antikor belirleme testlerine rağmen transfüzyon ile HCV bulaşması gerçekleşebilmektedir. Bu sebeple ABD’de Haziran 1999’da kan bankaları, donörlerde HCV-RNA belirleme testleri uygulamaya başlamıştır (82). HCV, kontamine immunglobulin ve

pıhtılaşma faktörleri gibi kan ürünlerinin intravenöz uygulamaları ile de bulaşma gösterilmiştir (83). Günümüzde uygulanan immunglobulin dekontaminasyon prosedürleri ve rekombinant pıhtılaşma faktörlerinin kullanılmaya başlanması bu ürünlerle oluşan bulaşma riskini azaltmaktadır (82).

2.9.1.3. Hemodiyaliz

Hemodiyaliz ünitelerinde anti-HCV pozitifliğinin sıklığı ülkelere göre % 4 ile % 70 arasında değişmekle birlikte ortalama % 20 olarak bildirilmektedir (83). Ülkeler arasında ve aynı ülkedeki üniteler arasında farklılıklar görülmektedir. Kuzey Amerika’da % 8-39, Avrupa’da % 1-54, Asya’da % 17-51 ve Avustralya’da % 1-10 arasında değişen oranlar görülmektedir. Suudi Arabistan’dan ise % 90 gibi oldukça yüksek bir oran bildirilmiştir (76). Diyaliz ünitelerinde HCV enfeksiyonu enfeksiyon kontrol önlemlerinin yeterli olmamasından kaynaklanmaktadır. Diğer yandan diyaliz hastalarında HCV enfeksiyonunun insidans ve prevalansının son yıllarda azaldığı görülmektedir. Diyaliz hastalarında HCV riski; kan transfüzyon sıklığı, diyaliz süresi, diyaliz tipi ve diyaliz ünitesindeki HCV enfeksiyonunun prevalansı ile ilişkili tutulmaktadır. HCV enfeksiyonu ülkemizde de hemodiyaliz ünitelerinde en önemli sorunlardan birisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Viral Hepatitle Savaşım Derneği’nin epidemiyolojik analiz sonuçlarına göre hemodiyaliz olgularında anti-HCV pozitiflik oranı % 41,5’tir. Türk Nefroloji Derneği verilerine göre ise bu oran % 21,3’tür (84).

2.9.1.4. Organ transplant alıcıları

Organ transplant alıcıları HCV enfeksiyonu için ciddi risk taşımaktadırlar. Bu hastalarda enfeksiyon, transplantasyondan önceki hastalığın nüksü, transplantasyon sırasında yapılan transfüzyon veya donörde var olan enfeksiyon sonucu gelişebilmektedir. Antikor testleri immunsuprese organ alıcılarında HCV enfeksiyonunun prevalans ve bulaşını göstermede daha az değerli olmaktadır. Bu nedenle anti-HCV gelişmeyen ya da kaybolan hastalarda HCV-RNA testi gerekebilmektedir. Anti-HCV(+) donörden seronegatif alıcıya yapılan transplantasyonda enfeksiyon riski % 30-80 arasında değiştiği görülmektedir (85). HCV enfekte donörden böbrek, karaciğer ve kalp nakli yapılan hastaların transplantasyondan sonra % 90-100'ünde enfeksiyon geliştiği bildirilmektedir (60).

2.9.1.5. İntravenöz (iv) madde bağımlılığı

ABD'de birçok akut HCV enfeksiyonunda sorumlu olan en sık geçiş yolu damar içi uyuşturucu kullanımı olduğu bildirilmektedir. ABD'de HCV enfeksiyonunun yıllık insidansı i.v. ilaç kullanıcıları arasında % 15-20 arasında olup, 5 yıl veya daha uzun süreden beri enjeksiyon ile ilaç alanların % 80'inden fazlasında anti-HCV pozitifliği görüldüğü bildirilmektedir. İ.v. ilaç kullanıcıları, enfeksiyonu ortak kontamine iğne ve ekipman kullanımı yolu ile almaktadırlar (86).

2.9.1.6. Nozokomiyal bulaş

HCV enfeksiyonu olan hastalarda daha önce hastanede kalma bir risk faktörü olarak bilinmektedir. Çünkü hospitalize hastalardaki HCV enfeksiyon sıklığı daha yüksek olarak görülmektedir. Yatılan servise göre değişmekle birlikte bu oran % 2-20 arasında değişmektedir. Nozokomiyal bulaş yetersiz dezenfeksiyon ve kontamine aletlerin kullanımı sonucu olmaktadır. HCV enfeksiyonu olan bir hastadan sonra kolonoskopi uygulanan iki hastada 8-10 hafta sonra HCV enfeksiyonu saptanmıştır. Üç hastanın da nükleotid sekans analizi birbirleri ile uyumlu bulunmuş olup nozokomiyal bulaş olarak kabul edilmiştir (87).

2.9.2. Non parenteral bulaş

2.9.2.1. Cinsel yolla bulaş

HCV-RNA kanın dışında vücut sekresyonlarında genelde tespit edilememektedir. Ancak, yüksek duyarlı PZR teknikleri ile vücut sekresyonlarında seyrek olarak bildirilmiştir. Örneğin tükürük, seminal sıvı ve vajinal sekresyon gibi. HCV'nin cinsel yolla bulaşması ile ilgili epidemiyolojik çalışmalarda bildirilen oranlar % 0-27 arasında değişmektedir. Multipartner seksüel aktivite, profesyonel seks çalışanları, profesyonel homoseksüeller ve cinsel temasla bulaşan hastalıklı vakalar arasında HCV enfeksiyonu sıklığı genel popülasyondan daha yüksek olarak görülmektedir. Ancak monogami ilişkilerde cinsel yolla düşük bir ihtimal de olsa bulaş olabileceği konusunda bireyler bilgilendirilmelidir (88). Cinsel yolla HCV bulaşma riskinin, indeks hastaların

dolaşımında bulunan HCV konsantrasyonu, HIV koenfeksiyonu ve hastanın immunsuprese olması ile arttığı bildirilmektedir (76).

2.9.2.2. Anneden bebeğe geçiş

HCV anneden yenidoğana vertikal olarak geçebilmektedir. Genellikle dolaşımda viral yükü yüksek olan anneler yenidoğanı enfekte etmektedirler. HCV ile enfekte annelerden doğan çocuklarda % 2-8 oranında HCV enfeksiyonu oluştuğu bildirilmektedir (89). Annede HVC RNA negatifse risk sıfıra yakın olmaktadır. ABD’de hastalık kontrol ve korunma merkezi (CDC), HCV enfeksiyonunun bir kadının sezeryan ile doğum yapma ve emzirme kararını etkilemesini tavsiye etmemektedir.

2.9.2.3. Aile içi bulaş

HCV’nin orta derecede endemik olduğu yörelerde aile içi bulaşın olduğu bildirilmektedir. İndeks hastayla temas süresi ile bulaşma riski arasında paralellik olduğu bildirilmektedir. İspanya’da yapılan bir çalışmada aile içi temas olan gruplarda HCV enfeksiyon sıklığı % 4,9 olarak saptanmış olup bu oran kan donörlerinde saptanan seroprevalansın üzerindedir. İtalya’da seropozitif diyaliz hastalarının aile bireyleri arasında anti-HCV sıklığı % 7, eşlerde % 12,5 ve çocuklarda % 11,3 oranında saptanmış iken Japonya’da ailelerinde indeks hasta bulunan 1442 öğrencinin tümünde anti-HCV negatif saptanmıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda intrafamilyal geçiş oranı % 0-4,2 arasında değiştiği bildirilmektedir (5).

2.9.3. Diğer Bulaş Yolları

ABD’de HCV ile enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık % 10’unda enfeksiyon kaynağı veya risk faktörleri belirlenememektedir. HCV disposable olmayan iğneler ve deriyi zedeleyen geleneksel tedavi tekniklerinin kullanımı ile iatrojenik olarak da bulaşabilmektedir. Örneğin Mısır’da bölgede yoğun olan şistozomiaz tedavisi için antimon bileşiklerinin kontamine iğnelerle kullanılması nedeniyle HCV yaygın olarak görülmektedir (63).

HCV-RNA ter, idrar ve tükürük gibi birçok vücut sıvısında tespit edilmiştir. Vücut sekresyonlarındaki HCVRNA çok düşük titrededir. Tükürük yolu ile bulaşma, insan ısırmasının olduğu sadece bir vakada bildirilmiştir. Vücut sıvıları, HCV bulaşmasında araç olabilmekle beraber bulaşmanın etkinliği oldukça düşüktür (90-91).

2.10. İmmünopatogeneze

Bu kadar önemli mortalite ve morbititeye neden olan HCV’nin patogenezinde humoral veya hücrel bağışıklığın hangisinin daha önemli yer tuttuğu kesin olarak bilinmemektedir. HCV’nin, E2 proteini ile hepatositler ve B lenfositler dahil bazı hücrelerin CD 81 moleküllerine bağlanarak hücreye girdiği düşünülmektedir (92). HCV, konak hücre proteinleri ile bir etkileşim gösterse de, elde edilen biyopsi materyallerinde virüsün sitopatik etkili olmadığı gözlenmektedir. Klasik olarak karaciğer hasarı ve fibroza, virusa karşı ortaya çıkan hücrel bağışık yanıtın neden olduğu düşünülmektedir. HCV ile enfekte olan konakta doğal ve edinilmiş immünite ortaya çıksa da virüsü ortadan

kaldırmaya yetmemektedir. HCV konağa girdikten sonra replikasyona devam etmekte ve kronik hastalıkta gözlenen düzeyleri kısa sürede yakalamaktadır. Sitokin yapan CD4+ T ve CD8+ T hücreleri, muhtemelen hem virüs replikasyonunun baskılanmasında, hem de karaciğer hasarının oluşmasında önemli rol oynamaktadırlar (93).

Apopitozun HCV enfeksiyonunda arttığı ve bunun, histolojik aktivite indeksi ve karaciğeri infiltre etmiş CD8+ T hücre miktarı ile pozitif korelasyon gösterdiği, fakat aminotransferaz düzeyleri, HCV yükü veya genotip ile korelasyon göstermediği saptanmıştır. Bu durumun, biyokimyasal aktivite ile karaciğerin histolojik hasarı arasında korelasyon olmayabileceğini de kısmen açıklayacağı ileri sürülmektedir (94). Konağın sitokin üretme yeteneğinin genetik komponentleri yönü bilinmektedir. Sitokin ve kemokin polimorfizmi ile HCV'den iyileşme arasında ilişki saptanmıştır. Kronik hepatit C olgularında serumda TNF- α düzeyleri enflamasyonun gelişimini, TGF- β ise fibrozun derecesini yansıtabileceği düşünülmektedir (95).

HCV, doğal immün yanıtta çeşitli yollarla kurtulmaya çalışmaktadır. Akut hepatit C hastalarında ilk 6 ay süresince çeşitli HCV epitoplarına karşı etkin bir CD8+ T hücre yanıtı oluşmakta, ancak ilk 6 aydan sonra (kronik karakter kazananlarda) bu yanıt belirgin biçimde düştüğü gözlenmektedir. Buna göre, IFN- γ sentezleyen HCV spesifik CD8+ T hücre etkinliği ile akut HCV eradikasyonu arasında oldukça keskin bir ilişki olduğu düşünülmekte. Ancak bu etkinin 6 aydan sonra neden tükendiği açıklanamamaktadır (96).

2.10.1. Hücresel bağışıklık

Viral klirens güçlü hücresel bağışık yanıt ile ilişkili gözükmemektedir. Akut enfeksiyonda hem CD4+ T lenfositler hem de CD8+ T lenfositler önemli rol oynamaktadırlar. İyileşen kişilerde CD4+ T lenfosit yanıtı saptanabilirken, CD8+ T lenfosit yanıtı saptanamamaktadır. Buna karşın, persistan enfeksiyonu olan hastalarda periferik kanda CD4+ T lenfosit yanıtını saptamak oldukça zor olmaktadır. Bazı HCV'ye özgü CD8+ T lenfositler interferon- γ üretemezler ve bu durum enfeksiyonun eradike edilememesine katkıda bulunmaktadır (96).

Karaciğerde lobüler CD₈+ T hücre sayısı ile ALT düzeyleri arasında belirgin korelasyon mevcuttur. CD₈+ T hücrelerinin, virüsün yapısal ve yapısal olmayan proteinlerindeki birçok epitopu tanıdığı gösterilmiştir (93). HCV spesifik sitotoksik T lenfosit (STL) aktivitesi periferik dolaşımdan çok karaciğerde bulunmaktadır. Karaciğer içindeki HCV spesifik CD₈+ T hücre sayısının, periferdekinin 190 katına kadar artabileceği saptanmıştır. STL yanıtı, çoğunlukla daha düşük viremi düzeyi ve daha aktif karaciğer hastalığı ile paralellik göstermektedir. STL'ler karaciğer hasarının bir nedeni olsalar da, viral replikasyonu sınırlamada önemli bir role sahiptirler (93).

2.10.2. Humoral bağışıklık

Enfekte hastalarda HCV' ye özgü antikorların çıkması değişkenlik göstermektedir. HCV' ye karşı koruyucu bir bağışıklık oluşmamasına rağmen serumda nötralizan antikorlara rastlanılmaktadır. Deneyler, bu nötralizan antikorların başlıca hedefinin tüm HCV genomu içerisinde en değişken bölge olan HVR-1 bölgesi olduğunu göstermiştir. Kronik enfeksiyon sırasında HVR

varyasyon kalıbının enfeksiyonda önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Bu ise mutant virüslerin immün yanıtı kaçınsının bir bulgusu olmaktadır. HCV enfeksiyonunu eradike etmeyi başarmış hastalarda bile re-enfeksiyon gelişebilmektedir. HCV ömür boyu kalıcı bağışıklık bırakmamaktadır (97).

Tablo 3 te Hepatotrop bir virüsle karşılaşan karaciğerde gelişen adaptif immün yanıt basamakları gösterilmiştir.

Tablo 3. Hepatotrop Bir Virüsle Karşılaşan Karaciğerde Gelişen Adaptif İmmün Yanıt (97)

1	Virüs, hepatositlerden ve dendritik hücrelerden IFN- α , IL-12, IL-15 ve IL-18 salgılanmasını indükler.
2	IFN- α , kemokin (MIP-1 α) ligandının üretimini artırır.
3	MIP-1 α , karaciğerin NK hücrelerince infiltrasyonunu sağlar.
4	IFN- α , IL-12, IL-15 ve IL-18, NK hücrelerini aktive eder.
5	NK hücreleri IFN- γ üretir.
6	IFN- γ , sinüzoidal hücrelerce üretilen kemokin ligandlarının (CXCL-9 ve CXCL-10) ekspresyonunu artırır.
7	Kemokin ligandları, aktive T hücrelerini karaciğere çeker.
8	IFN, karaciğerde antijen sunan hücrelerde ko-stimulatuvar hücreleri indükler.

2.10.3. Viral persistans

Konağın enfeksiyonun erken döneminde geliştirdiği bağışık yanıtın yetersiz olması, T hücre varyant epitoplari gibi B hücre varyantlarının da olması, lipidlerle HCV'nin ilişkisi sonucu nötralizan antikorlardan viral partiküllerin saklanması, konak immün yanıtını şaşırtmada kullanılan boş viral partiküller gibi

tuzakların üretimi, konak immün yanıtının aracıları ile viral antijenlerin direk etkileşimi, karaciğer dışı rezervuarların kullanımı ve antijen sunan hücre fonksiyonunun bozulması gibi olaylar HCV'nin konağın immün yanıtından kaçmasını sağlamaktadır. HCV antijenik epitoplar için özel T hücreleri inaktive etme potansiyeli olan antagonistik peptidlerin yapılması immün reaksiyona rağmen persistansın olası bir açıklamasıdır. Başka bir mekanizma da IFN sistemi ile virusun interferansıdır. Son zamanlarda enfekte kişilerin karaciğer biyopsilerinde IFN- α etkisiyle HCV interferansı doğrulanmıştır. HCV'nin kor ve E2 proteini immünsupresiftir, kor proteini T hücre aktivasyonunu baskılar, fas ilişkili apoptozu artırarak karaciğer hasarını indükler, sonuçta persistans belirginleşmektedir (98).

2.11. HCV Enfeksiyonunun Doğal Seyri

Hepatit C enfeksiyonu yavaş seyirli sinsi bir hastalıktır. Hastalığın doğal seyrini belirlemede bazı engeller söz konusudur. Bunlar:

- Akut hepatit C'nin genellikle asemptomatik olması, hastaların çoğunda tanınamaması, bu nedenle hastalığın başlangıcının net olarak belirlenememesi,
- HCV ve onun serolojik belirleyicilerinin keşfinin son 20 yıl içinde olması nedeniyle, çalışmaların çoğunun süre açısından yeterli uzunlukta olmaması,

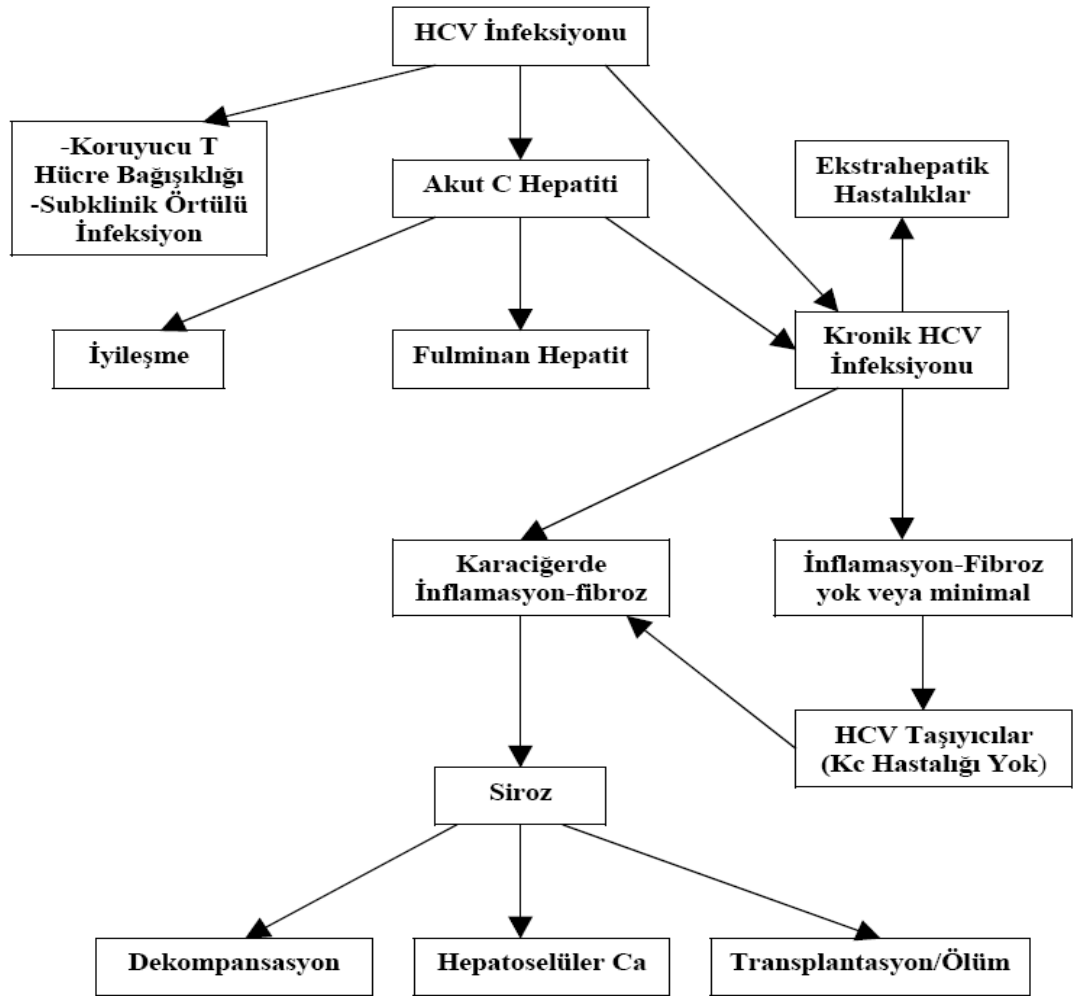
- Hastaların çoğunda tanı ve endikasyon konusunda hemen tedaviye başlanması (99).

Hepatit C virus enfeksiyonu karaciğerde enflamasyon ve steatoza neden olmakla birlikte, persistan enfeksiyonun başlıca sonucu hepatik fibrozis gelişmesidir. Bunun sonucu olarak da yaşamı tehdit eden siroz ve hepatosellüler karsinom riskinde artış karşımıza çıkmaktadır. HCV enfeksiyonun doğal seyrini tam olarak bilmek zordur, prospektif 20-50 yıllık takip gerektirmektedir. Ancak kısmen prospektif ve büyük oranda retrospektif araştırmalarla elde edilen sonuçlar; akut HCV enfeksiyonun % 80-85 asemptomatik (anikterik) geçirildiğini ve kronikleşme oranının da % 80 civarında olduğunu göstermektedir. Kronikleşen hastaların yaklaşık % 20'sinde siroz gelişmektedir. Kompanse dönemdeki siroz daha sonra dekompanse olup ilerleyen dönemlerde HSK gelişebilmektedir. Sirotik evredeki Hepatit C'li hastalarda HSK insidansı % 3 civarında olmaktadır (99). Uygun zamanda karaciğer transplantasyonu gerçekleştirilemeyen vakalar, hastalığa bağlı olarak kaybedilmektedir (100).

AHC geçirenlerin ortalama % 25'inde iyileşme olup olay kronikleşmezken, % 25'inde karaciğerdeki harabiyet hafif düzeyde kalmakta ve ciddi bir ilerleme göstermemektedir. Hastaların yarısında ise ilerleyici bir seyir görülmektedir. Bu hastalarda serum ALT düzeyi ya sürekli yüksek kalmakta ya da zaman zaman yükselip zaman zaman da normal sınırlar içerisine inmektedir (fluktuasyon). Bazı hastalarda ise serum ALT düzeyi kalıcı olarak normal sınırlar içerisinde olmasına rağmen histolojik olarak progresyon görülmektedir (101). Hepatit C'de, enfeksiyona maruz kalınmasından kronik hepatit gelişmesine kadar

geçen ortalama süre 10 yıl, siroz gelişmesine kadar 20 yıl, HSK gelişmesine kadar da 30 yıl olmasına karşın, ilk kez HSK ile prezente olan ve hatta onun bile tesadüfen ortaya çıktığı hastalar vardır (şekil 8) (76).

Şekil 8 HCV enfeksiyonunun doğal seyrini göstermektedir.



Şekil 8. HCV enfeksiyonunun doğal seyri (102)

İlerleyici karaciğer hastalığının gelişmesine etki eden birçok faktör tanımlanmıştır. Fibrozisin ilerlemesi enfeksiyonun süresi, ileri yaş, erkek cinsiyet, alkol kullanımı, HBV veya HIV enfeksiyonu ve düşük CD4 sayısı gibi çeşitli faktörlerle ilişkilendirilmiştir. Obesite ve diyabet gibi metabolik bozukluklar fibrojenizde bağımsız kofaktörlerdir. Ayrıca hemokromatozis, genotip 3 enfeksiyonu ve şistozomiyazisin karaciğerdeki enflamasyonun fibrozise ilerlemeyi hızlandırabileceği bildirilmektedir (10,39).

Hastalığın derecesi ve hızını her birey için tahmin etmek güçtür. Cinsiyet, viral yük, karaciğerin demir içeriği, enfeksiyonun geçiş şekli ve süresi, alkol kullanımı gibi faktörler hastalığın doğal seyrini etkilemektedir. Erkek cinsiyet, artmış viral yük, genotip 1b, artmış quasispecies sıklığı ve karaciğerin demir içeriğinin yüksek olması, ciddi hastalıkla daha fazla oranda birliktelik göstermektedir. Kan transfüzyonu yoluyla HCV bulaşanlarda siroz, madde bağımlılarına göre daha sık görülmektedir (102). Enfeksiyon erken yaşlarda alındığında, siroza gidiş ihtimali, ileri yaşlardakine (>45 yaş) kıyasla çok daha düşük olmaktadır. Birlikte alkol alımı veya karaciğer yağlanması da siroza gidişe yol açan faktörlerdir. Kesin olmamakla birlikte alkol tüketiminin serum HCV-RNA düzeylerini yükselttiği, histolojik zarar ve fibrozisi artırdığı düşünülmektedir. ABD’de yapılan retrospektif bir çalışmada, HCV ile enfekte hastalardan önceden anlamlı alkol kullanımı olanlarda (kadınlarda >40 gr/gün, erkeklerde >60 gr/gün, 5 yıl boyunca) viral yük, geçiş şekli ve cinsiyetten bağımsız olarak, siroz ve dekompanzasyonun 2-3 kat daha fazla görüldüğü

bulunmuştur. Takibin ikinci on yılında fazla alkol alımı olanlarda siroz gelişimi % 58, alkol kullanımı olmayanlarda % 10 olarak saptanmıştır (102).

2.12. Kronik Hepatitte Histopatolojik Bulgular

2.12.1. Kronik hepatitlerde görülen genel özellikler

Tüm hepatotrofik virüslerin anatomik lezyonları, ufak farklılıklar tanımlanmasına rağmen aynıdır. Genel olarak akut viral hepatitlerin histolojik özellikleri şu şekilde özetlenebilir:

- Portal infiltrasyon
- “Interface” hepatit (arayüz hepatiti)
- Lobül içinde nekro-inflamasyon (fokal nekroz= fokal nekroinflamasyon)
- Parankim rejenerasyonu bulguları
- Hepatik safra kanalı hasarı (non-destrüktif lenfositik kolanjit)
- Fibrozis

2.12.2 Kronik hepatit C'ye özgü histopatolojik değişiklikler:

- Hepatositlerde makroveziküler steatozis
- Portal alanlarda lenfosit kümeleri ve germinal merkez oluşumu

Kronik C hepatitinde karaciğer biyopsisi tanının doğrulanmasını, diğer hastalıkların ekarte edilmesini, hepatit C'ye eşlik eden lezyonların (steatohepatit, demir birikimi) belirlenmesini ve hepatitin derece ve evresinin saptanmasını sağlamaktadır. Klasik olarak, kronik hepatitin nekroinflamatuvar aktivitesi olarak tanımlanan derece (grade) ile fibrozis ve yapısal değişikliklerin derecelendirildiği

evrenin (stage) skorlanması tüm skor sistemlerinin hedefidir. Kronik hepatitin aktivite derecesi ve evresinin belirlenmesi için geliştirilmiş çeşitli skrolama sistemleri vardır (103-104).

Tüm dünyada en sık kullanılan skorların değerlendirdikleri parametreler ve verilen sayısal değerler Tablo 4 'de verilmiştir.

Tablo 4. Knodell, Metavir ve Ishak Skorlarının Değerlendirdikleri Parametreler

KNODELL SKORU (17)	ISHAK SKORU (18)	METAVİR SKORU (19)
Periportal +/- Köprüleşme nekrozu Yok=0 Hafif=1. Orta (portal alanların çevresinin %50'sinden azı)= 3 Belirgin (portal alanların çevresinin %50'sinden fazlası)=4 Orta derece piecemeal + köprüleşme nekrozu= 5 Belirgin piecemeal+ köprüleşme nekrozu= 6 Multilobüler nekroz= 10	Periportal veya periseptal interface hepatit Yok=0 Hafif (fokal, az sayıda portal alan)=1 Hafif/orta (fokal, çoğu portal alanda)=2 Orta (portal alan veya septumların %50'den azı)= 3 Şiddetli (portal alan veya septumların %50'den çoğu)=4	Piecemeal nekrozu Yok=0 Hafif=1 Orta=2 Ağır=3
	Konfluent nekroz Yok=0 Fokal konfluent nekroz=1 Bazı alanlarda zon 3 nekroz=2 Çoğu alanlarda zon 3 nekroz=3 Zon 3 nekroz+ nadir P-S köprüleşme=4 Zon 3 nekroz+ multipl P-S köprüleşme=5 Panasiner veya multiasiner nekroz= 6	
Lobül içi dejenerasyon ve fokal nekroz Yok= 0 Hafif (asidofil cisimler, balon dejeneresans ve/veya lobül yada nodüllerin 1/3'tünden azında dağınmış hepatosellüler nekroz)= 1 Orta (1/3-2/3)= 3 Belirgin (2/3'ten fazla)= 4	Fokal nekroz, apoptoz ve fokal inflamasyon Yok=0 10xBB'de 1 veya daha az=1 10xBB'de 2-4=2 10xBB'de 5-10=3 10xBB'de 10'dan fazla= 4	Lobüller nekroz Yok/hafif=0 Orta=1 Ağır=2
Portal Yangı Yok=0, Hafif (portal alanların 1/3'tünden azında serpilmiş yangısal hücreler)= 1 Orta (1/3-2/3 artmış yangısal infiltrasyon)= 3 Belirgin (2/3'ten fazlasında yoğun yangı hücreleri)= 4	Portal İnflamasyon Yok=0 Hafif, bazı veya tüm portal alanlarda=1 Orta, bazı veya tüm portal alanlarda=2 Orta/belirgin, tüm portal alanlarda=3 Belirgin, tüm portal alanlarda=4	
Fibrozis Yok=0 Fibröz portal genişleme=1 Köprüleşme fibrozisi= 3 Siroz=4	Yapısal değişiklik, fibrozis ve siroz Yok=0 Bazı portal alanlarda fibröz genişleme (kısa fibröz septa var veya yok)=1 Çoğu portal alanlarda fibröz genişleme (kısa fibröz septa var veya yok)= 2 Çoğu portal alanlarda fibröz genişleme+ nadir portal-portal köprüleşme= 3 Portal fibröz ekspansiyon+ belirgin P-P veya P-S köprüleşme=4 Belirgin köprüleşme (P-P ve P-s) nadir nodül (inkomplet siroz)=5 Siroz(muhtemelen veya kısmen)=6	Fibrozis Yok=0 Yıldızimsı genişleme septa yok=1 Portal alan genişlemesi+seyrek septa=2 Çok septa, siroz yok=3 Siroz=4

2.12.3. Hepatit C ve hepatik steatoz

Karaciğer biyopsi incelemelerinde yağ içeren hepatositlerin % 5'in üzerinde olması steatoz olarak değerlendirilmektedir.

Hepatosteatoz;

- Alkole bağlı hepatosteatoz
- Nonalkolik hepatosteatoz

Aşırı alkol tüketimine bağlı olmayan karaciğer yağlanması, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) olarak isimlendirilmektedir. NAYKH spektrumu karaciğer enzim yüksekliğinin eşlik ettiği veya etmediği basit steatozu, hafif enflamasyonlu steatozu, inflamasyon ve değişen derecelerde fibrozis ile birlikte olan steatozu içermektedir. Bunların arasından, artan balonlaşmış hepatosit ve fibrozisin histopatolojik özellikleriyle birlikte olan NAYKH'nın daha ciddi formları alkole bağlı olmayan steatohepatit, nonalcoholic steatohepatitis (NASH) olarak tanımlanmaktadır (105).

NAYKH, Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık % 24'e ulaşan ve tüm dünyada obezitenin artmasıyla prevalansının yükselmesi beklenen sık karşılaşılan hepatik bir bozukluktur. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nden bildirilen çalışmalarda, NAYKH olan hastaların % 40 kadarında ilerlemiş fibroz ve belli bir oranında karaciğer biyopsisinde siroz saptandığı ifade edilmektedir (106).

HCV enfeksiyonu olan bireylerin patolojik ve otopsi incelemelerinde dikkati çeken bir konu steatoz görülme sıklığıdır. HCV enfeksiyonu olan bireylerde yapılan biyopsilerde steatoz oranı % 43–70 (ortalama % 50) arasında rapor edilmektedir ki bu oran ikisinin rastlantısal olarak bir araya gelme oranının

2.5 katına denk gelmektedir. Bu oran diğer kronik karaciğer hastalıklarında görülenden de sıktır. Örneğin kronik HBV enfeksiyonunda steatoz sıklığı % 26 olarak rapor edilmektedir (107). Hepatik steatoz normal popülasyonda sık görülmekle birlikte, yükselmiş aminotransferaz düzeylerinin en sık sebebidir. Metabolik sendrom, Diabetes Mellitus (insülin direnci sendromu), obezite, hipertrigliseridemi, alkol kullanımı veya HCV enfeksiyonu etiyolojik faktörler arasındadır. Clark ve ark. yaptığı bir çalışmada ABD’de 12.241 sağlıklı popülasyonda steatoz prevalansı % 23 olarak saptanmıştır (108). Hepatosteatoz daha önceleri karaciğerde çok önemli klinik sonuçları olmayan bir patoloji bulgusu gibi görülürken şu anda obezite, insülin direnci sendromu - DM gibi hastalıklarla birlikteliği ve patolojik bulguların ilerleyerek steatohepatit ve fibrozis gelişebildiği ortaya konulduktan sonra HCV enfeksiyonunda steatozun patogeneze katkıda bulunup bulunmadığı konusu aktif olarak araştırılan alanlardan biri haline gelmiştir. Asselah ve ark. tarafından 2005’te yayınlanan bir değerlendirmede o döneme kadar yapılan 14 çalışmadan 10 tanesinde steatoz varlığının daha yüksek fibrozis derecesi ile ilişkili bulunduğu bildirilmektedir (109).

HCV enfeksiyonunda üzerinde yeni durulmaya başlanan bir konu da oksidatif stres ve insülin direnci ile ilişkisidir. HCV enfeksiyonunda nötrofiller tarafından nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz yoluyla serbest oksijen radikallerinin üretiminde artma olduğu gösterilmiştir (110). Ayrıca viral hepatitlerde enflamatuvar hücrelerden tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve interlokin1 (IL1) gibi sitokinlerin artışı sonucunda da serbest oksijen

radikallerinin üretiminde artma olduğu gösterilmiştir (110). Oksidatif stres insülin direncinin muhtemel bir nedeni olarak düşünülmektedir. TNF- α 'nın da insülin sinyalizasyonunu bozduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda TNF- α 'ya karşı geliştirilmiş antikorların deneysel olarak verilmesi insülin duyarlılığını artırdığı gözlemlenmiştir (111). Sonuç olarak HCV ile enfekte hücrelerde insülin sinyalizasyonunda bir bozukluk olduğu düşünülmektedir. Bunun için önemli bir kanıt HCV enfeksiyonu olan farelerde hepatik steatoz gelişmeden dahi insülin direncinin gözlenmesidir (111). Bunun gelişmesinde adipokinlerin olduğu kadar HCV çekirdek proteinin de etkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. İnsanlardaki çalışmalar sınırlı olmakla birlikte dolaşımdaki HCV çekirdek antijeninin seviyesinin hiperinsülinemi derecesi ile korele olduğu gözlenmiştir. Ayrıca insanlarda yapılan çalışmalarda HCV tedavisi sonrası insülin duyarlılığının arttığını gösteren yayınlar mevcuttur (112).

Alkol dışı yağlı karaciğer ile ilişkili pek çok bileşen tanımlanmasına rağmen hastalığın gerçek etiyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu konuda en çok kabul gören teori 1998 yılında Day ve James tarafından ortaya atılan 'çift hasar hipotezi' dir (113). Bu hipoteze göre ilk vuruş insülin direnci tarafından gerçekleştirilmektedir. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi periferik dokularda lipolize ve sonuçta karaciğere serbest yağ asidi akışına ve karaciğerde endojen yağ asidi sentezinin artmasına neden olmaktadır. Artmış serbest yağ asitleri de insulin reseptör substratını downregüle ederek insulin direncine katkıda bulunmaktadır (113). Karaciğerde ise insülin serbest yağ asidi sentezini arttırmanın yanı sıra VLDL partiküllerinin parçalanması yoluyla da trigliserid

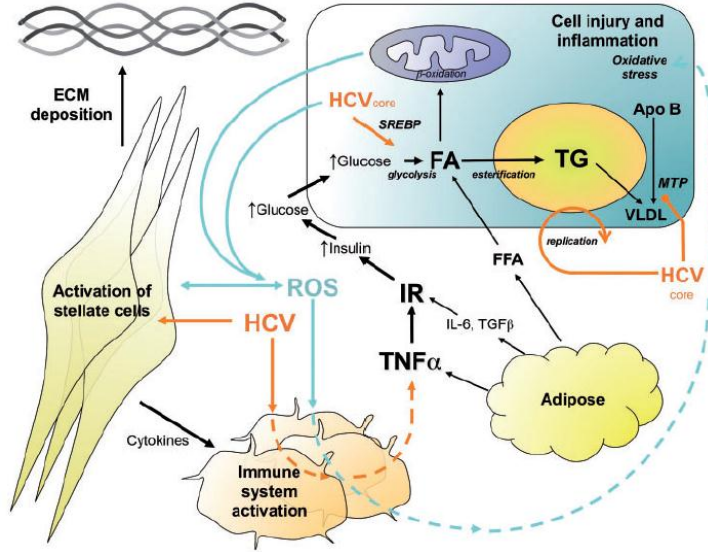
depolanmasını artırmaktadır. Sonuçta steatoz oluşmaktadır. Böylece hepatositler ikinci vuruşa hassas hale gelmiş olmaktadır. İkinci vuruşun da oksidatif stres olduğu düşünülmektedir, böylece hepatosit hasarı gerçekleşir ve fibroza giden zincirleme reaksiyon başlamış olmaktadır (113).

HCV enfeksiyonunda görülen steatozla ilgili ilginç başka bir bulgu da steatoz nedeninin genotipe göre değişiklik göstermesidir. Pek çok çalışmada genotip 1’de steatozun insülin direnci skorlamalarıyla korele bulunurken genotip 3’te viral yükü korele olarak bulunmuştur (114). Ayrıca genotip 3’te steatoz diğer genotiplere göre daha fazla görülmekte ve viral eradikasyon sonrası steatozda azalma gösterilmektedir. Bütün bu bulgular genotip 1’de steatozun insülin direnci gibi metabolik faktörlere bağılıken genotip 3’te direkt HCV enfeksiyonuna bağılı olduğunun düşünülmesine yol açmıştır. Steatozun hastalık progresyonuna katkısı net bilinmemekle birlikte steatoz varlığının kalıcı viral yanıtı (KVY) azalttığına dair kanıtlar vardır . Bazı çalışmalarda da steatoz varlığının bağımsız olarak HSK gelişimiyle ilişkili olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde insülin direnci varlığıyla da antiviral tedavinin etkinliğinin azaldığı rapor edilmiştir (115).

HCV enfeksiyonunda steatoz sık görülmesine ve HCV enfeksiyonunda görülen histolojinin nonalkolik steatohepatit (NASH) ile yakın benzerlikler göstermesine karşın lipid profili HCV enfeksiyonunda NASH’ten belirgin farklılıklar göstermektedir. HCV enfeksiyonunda genellikle hipolipidemi görülmektedir. HCV dolaşımında düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve yüksek yoğunluklu lipoproteine (HDL) bağlanan bir virüstür. HCV çekirdek proteininin VLDL’nin hepatik yapımını

engellediği gösterilmiştir. HCV ve beta- lipoprotein (β -lipoprotein) aynı LDL reseptörünü kullandığı için HCV enfeksiyonunun hipobetalipoproteinemi ile birlikte görüldüğü öne sürülmektedir (116). Virüsün VLDL veya LDL ile kompleks oluşturması LDL reseptörü yoluyla HCV'nin endositozunu sağlıyor olabilir.

İnsülin direnci hepatoselüler yağ birikimi için önemli bir faktördür. Aşırı miktardaki intraselüler yağ sitleri, oksidatif stres, adenosin trifosfat (ATP) azalması ve mitokondriyal disfonksiyon yağlanmış karaciğerde hepatoselüler hasarın önemli sebepleri olarak görülmektedir. Mitokondriyal disfonksiyon yalnızca yağ birikimine katkıda bulunmaz ayrıca Reaktif Oksijen Ürünleri (ROS) oluşmasına sebep olmaktadır. Sonuçta çeşitli kısır döngüler; lipid peroksidasyonu, mitokondriyal hasar, ROS oluşumu, antioksidanların azalması ve sitokin (TNF- α) salınımının neden olduğu oksidatif stres nekroinflamasyon ve fibrojeneze sebep olabilmektedir. Hepatik fibroz, kupfer hücreleri ve stellate hücrelerin aktivasyonu sonucu meydana gelmektedir. Aktive kupfer hücrelerinin salgıladığı transforming growth faktör-beta (TGF- β) stellate hücreleri aktive ederek kollajen üreten miyofibroblastik hücrelere transforme etmektedir. Fibrozun başlatılmasında ve gelişiminde lipid peroksidasyonu ve reaktif oksijen ürünlerinin (ROS) anahtar rol oynadığını gösteren kuvvetli kanıtlar vardır (117). Ayrıca HCV kor protein tarafından mikrozomal trigliserit transfers protein aktivitesi inhibe olmakta, VLDL'nin sekresyonunda rol alan bu proteinin inhibe olmasıyla hepatosit içinde yağ damlacıkları şeklinde lipid birikimi olmaktadır (şekil 9) (117).



Şekil 9. HCV enfeksiyonunda; hepatik steatoz, insülin rezistansı, oksidatif stres ve hepatoselüler hasar, (F)FA: (serbest) yağ asit; TG: Trigliserit; ApoB: apolipoproteinB; MTP: mikrozomal trigliserit transfer protein; İR: insülin rezistansı; HCV core: HCV core protein; SREBP: steroid duyarlı bağlayıcı protein; ECM: ekstraselüler matriks protein (117)

2.13. HCV Enfeksiyonunun Kliniği

2.13.1. Akut HCV enfeksiyonu

ABD’de akut hepatit olgularının yaklaşık % 15’i hepatit C virusuna bağlanmaktadır. HCV’ nin akut dönemde tanımlanması oldukça güç olmaktadır. Bunun en önemli nedeni, akut hepatit C (AHC) olgularının çoğunlukla anikterik ve subikterik seyretmesidir. İkterik olguların bile bir kısmının AHC olduğu anlaşılmamaktadır. Çünkü tanıda kullanılan anti-HCV antikorlarının saptanabilir düzeye ulaşması, genellikle ikterin başlamasından sonra olmaktadır. Bu evrede tanı, serumda HCV RNA’nın saptanması ile mümkün olmaktadır. Erken dönemde

akut hepatitten kuşkuilanılan hastada HCV-RNA bakılmazsa hepatit C tanısı konulamamaktadır. Retrospektif çalışmalar hastaların % 10-20'sinde sarılıkla giden akut enfeksiyon tablosunun olduğunu ortaya koymaktadır (100-102).

HCV'nin inkübasyon süresi ortalama 6-8 haftadır, bu süre 2-26 hafta arasında değişebilmektedir. Kan ve kan ürünleri ile bulaşta virusun miktarı ile ilişkili olarak inkübasyon süresi dahada kısalabilmektedir (2-4 hafta) (101). Anti-HCV antikorları virüs alındıktan 8 hafta (ortalama 50 gün) sonra pozitifleşmektedir. Anti-HCV testi kronikleşme ve iyileşme arasındaki farkı gösterememektedir. Alanin aminotransferaz (ALT) yükselmesi ise genellikle 4. haftadan sonra olmaktadır. Serum ALT'de orta derece ile 15 kata kadar değişen oranlarda artış olmaktadır. HCV-RNA enfeksiyondan ortalama 1-2 hafta sonra serumda pozitifleşmektedir. Temastan 1-2 hafta sonra, genellikle karaciğer enzimlerinin yükselmesinden 1-4 hafta önce, kanda HCV-RNA pozitifleşir (32). Fulminan hepatit gelişimi çok nadirdir. Hastada kronik hepatit B enfeksiyonu olması fulminant hepatit için önemli bir risk faktörüdür (100-101).

Klinik bulgular diğer tüm hepatit kliniklerine benzerdir. Sarılık, hastaların ancak % 15-25'inde izlenmektedir. Prodrom döneminde iştahsızlık, halsizlik, sağ üst kadranda ağrısı ve hafif ateş saptanabilmekte ve bu belirtiler iki ile on gün arası sürmektedir. Sarılık bir iki hafta içerisinde sonlanmaktadır. Sarılık öyküsü olan hastalarda kronik safhaya gidiş daha az görülmektedir. Akut, kendini sınırlayan bir tabloya sahip hastalarda normal serum aminotransferaz düzeyleri ve HCV-RNA negatifliği ile iyileşme görülebilmektedir (100-101).

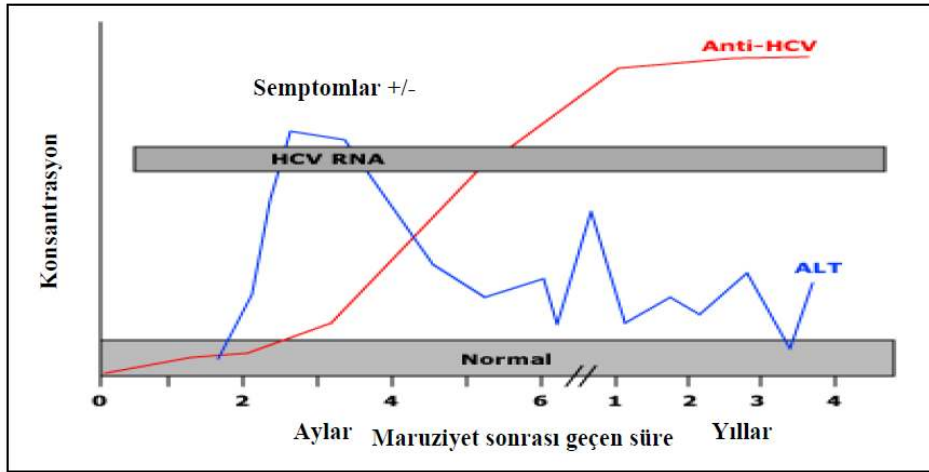
Akut enfeksiyon ile yeni saptanmış kronik bir enfeksiyonun ayırımı çoğu zaman mümkün olamamaktadır. Her iki durumda da hem anti-HCV hem de HCV-RNA pozitifliği saptanmaktadır. Yakın zamanda virusa maruz kalma öyküsü, anti-HCV negatifliği ile beraberinde HCV-RNA pozitifliği, akut hepatit semptomları, aminotransferaz düzeyleri durumu aydınlatmaya yardımcı olabilmektedir (100-101).

Hepatit C ile karşılaşan hastaların % 60-85'inde kronik enfeksiyon gelişmektedir. Bir kez kronik enfeksiyon geliştiğinde kendiliğinden virüs klirensi olması çok nadir görülmektedir (118-119). Akut hepatit semptomlarının yokluğu, kronik hastalık oluşturma sıklığı (% 85) nedeniyle HCV yıllarca sessiz kalıp son dönem karaciğer hastalığı şeklinde karşımıza çıkabilmektedir. Bu nedenle, yüksek risk grubunun periyodik olarak taranması öngörüsü hakim olmaktadır (27). Akut HCV enfeksiyonunda sağaltım konusunda kesinleşmiş bir bilgi olmasa da yapılan çalışmalarda sağaltım ile kalıcı yanıt alındığı gösterilmiştir. Alberti ve ark yaptığı bir çalışmada virolojik yanıtın sağaltım alan grupta % 37-100 iken, sağaltım almayan grupta % 0-20 arasında olduğu saptanmıştır. Sağaltımın hemen başlamasını öneren çalışmalar olduğu gibi spontan klirensin beklenmesini öneren çalışmalar da mevcuttur (120).

2.13.2. Kronik hepatit C

Tüm kronik karaciğer hastalarının % 25-40'nı kronik hepatit C'li hastalar oluştururken, karaciğer transplantasyon hastalarının da yaklaşık % 40'ını hepatit C hastaları oluşturmaktadır.

AHC'den sonra en az 6 ay kanda HCV-RNA pozitifliğinin devam etmesi kronik hepatit C (KHC) olarak tanımlanır. Bu hastalarda serum ALT düzeylerinde hızlı bir yükselişten sonra fluktuasyonlarla seyreden serum ALT dalgalanmaları ve Anti-HCV pozitifliği görülmektedir (şekil 10) (119)



Şekil 10. Akut hepatit C'nin kronikleşme sürecindeki serolojik paterni (119)

Akut HCV enfeksiyonu en az % 85 vakada kronikleşmektedir. Virusun replikasyon hızının yüksek olması (10^{11} - 10^{12} viryon/gün, 2-3 saatlik viryon yarı ömrü), polimerazın düzeltme (proofreading) aktivitesinin yokluğu, yüksek mutasyon hızıyla kontrol edilen moleküler heterojenite virusun kronikleşmesine katkıda bulunmaktadır. HCV enfeksiyonu genellikle asemptomatik seyrettiği için ancak siroz, son dönem karaciğer hastalığı veya hepatosellüler karsinoma ortaya çıktığında semptomlar ortaya çıkmaktadır. Kronik HCV tanısı konulan hastaların çoğunda genellikle akut hepatit C geçirme öyküsü veya herhangi bir yakınma yoktur. Olay dekompanse siroz veya hepatosellüler karsinoma aşamasına

gelmemişse, KHC tanısı konulan hastaların yarısından fazlasında tanı, çeşitli nedenlerle yapılan tetkiklerde veya kan bağışı esnasında konulmaktadır (121).

Kronik HCV’de en sık bildirilen semptom yorgunluktur, hastada siroz yoksa asemptomatik olmakla beraber, halsizlik, yorulma, kas-eklem ağrısı, karın ağrısı, dispepsi gibi semptomlar görülebilmektedir. Bilirubin normal sınırlardadır. Kronik hepatit C’li hastalar dekompanse siroz bile olsalar anoreksi yoktur, anoreksi varsa HSK akla gelmelidir (100-101).

Kronik hepatit C hastalarında HCV-RNA düzeyi sabit seyrederken serum ALT düzeyleri genellikle normalin 3 katını geçmez ve karakteristik olarak dalgalı seyir gösterir. Bu dalgalanmaların, konağın immun baskısını engelleyen yeni bir türümsü oluşumunun ve nekroinflamatuvar aktivitede artışın bir göstergesi olduğu varsayılmaktadır. Beş yıldan daha uzun süre aminotransferaz enzimleri normal seyreden hastalarda histolojik ilerlemenin olmadığı, ancak aminotransferaz enzim düzeyleri normal olanların yaklaşık $\frac{1}{4}$ ’inde aminotransferazların yükselerek histolojik hasarın ilerlediği gösterilmiştir (122). Bu nedenle aminotransferaz enzim düzeyleri normal olan hastaların izlemi devam etmelidir. Kronik HCV’nin en önemli sonucu hepatik fibroz ve bunun sonucunda siroz ve HSK gelişmesidir. Bu sonuçlar enfeksiyonun başlangıcından yaklaşık 20 yıl kadar sonrasında oluşmaktadır. Ancak daha hızlı ilerleyen olgular da vardır. HCV enfeksiyonu alındıktan sonra hastaların % 5-20 sinde 10-20 yıl sonra siroz gelişebilmektedir. Hastalarda meydana gelen fibrozun ilerlemesi; enfeksiyonun süresi, ileri yaş, erkek cinsiyet, alkol kullanımı, HBV veya HIV koenfeksiyonu ve düşük CD4

sayısı gibi çeşitli faktörlerle ilişkilidir. Hemakromatozis, genotip 3 enfeksiyonu ve şistozomiyazisin fibrozisteki ilerlemeyi hızlandırabileceği bildirilmiştir (10-122).

Kronik HCV enfeksiyonunun en önemli sonucu hepatik fibrozun ve bunun sonucunda siroz ve HSK'un gelişmesidir. Kronik hepatit C'nin en iyi prognostik göstergesi karaciğer histolojisidir. Hafif nekroz ve inflamasyonu, sınırlı fibrozu olan hastaların prognozu oldukça iyi olup; siroza ilerleme oranları daha düşük olmaktadır. Bunun yanında, orta ya da şiddetli nekroinflamasyonu veya fibrozu olan hastalarda 10-20 yıl sonra siroza ilerleme ihtimali yüksek olarak bildirilmektedir. Kompanse siroz gelişen hepatit C olgularında 10 yıllık yaşam oranı % 80 dolayında, mortalite ise yılda % 2-6 oranında verilmektedir. Bu hastaların yılda % 4-5'inde dekompanseasyon, % 1-4'ünde ise HSK gelişmektedir (123).

2.14. Hepatit C Enfeksiyonunun Tanısı

2.14.1. Seroloji

HCV enfeksiyonun tanısında kullanılan ilk basamak test HCV 'ye karşı IgG tipi antikorların tespit edildiği ELISA temelli anti-HCV tayinidir. Bu test var olan yada geçirilmiş enfeksiyonu göstermektedir. HCV enfeksiyonu tanısı için bugün kullanılan en pratik yöntem antikor aranmasıdır. Bu amaçla, bugüne dek dört kuşak ELISA testi kullanılmıştır (124).

- 1) İlk kuşak testler (EIA-1), tek bir rekombinant HCV klonundan (c100-3) elde edilmiş testlerdir. NS3 geninin bir kısmı ile NS4 geni ürününün tamamını içermişlerdir. HCV epidemiyolojisi ile ilgili bilgilerimizin son derece artmasını sağlamış ve kan bankalarında tarama testi olarak

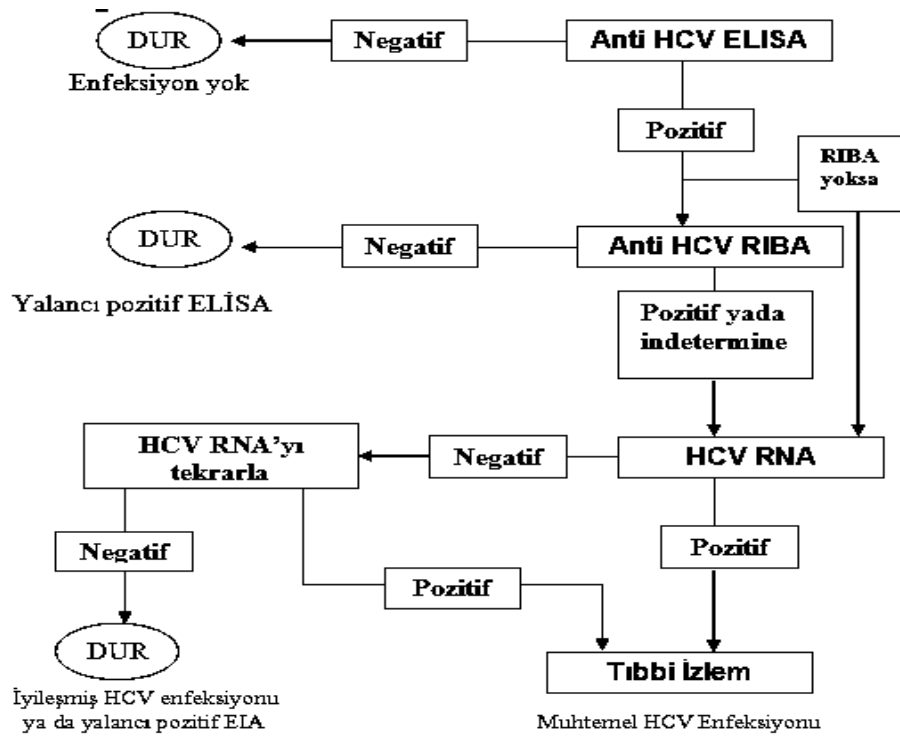
kullanılmaya başlanması ile de transfüzyona bağlı hepatitlerin sayısında önemli düşüş sağlanmıştır. Ancak duyarlılıkları ve seçicilikleri düşük olup serokonversiyonu saptamada yetersiz kalmışlardır (124).

- 2) İkinci kuşak ELISA testleri (EIA-2), öz (c22-3) ve NS3 (c33c) bölgelerinden ek rekombinant proteinler içermektedirler (124).
- 3) Üçüncü kuşak testlerde (EIA-3) NS5'ten bir rekombinant protein eklenmiştir. Üçüncü kuşak testlerinin duyarlılık ve özgüllüğü ikinci kuşak testlerden daha yüksek olup % 97-99 olup temastan 6-8 hafta sonra HCV antikorlarını saptamaktadırlar (125).
- 4) Dördüncü kuşak testlerde (EIA-4) kor bölgesinden iki farklı epitop, NS3, NS4A, NS4B, NS5A gibi üçüncü kuşak testlerde kullanılan proteinler daha da çeşitlendirilerek genotip 1a, 1b, 2 ve 3 virusların NS3 ve NS4 proteinleri de eklenerek duyarlılık üçüncü kuşak testlere göre % 10-20 arttırılmıştır (126).

Üçüncü ve dördüncü kuşak testler serokonversiyonu daha kısa sürede saptayabilmektedirler. Tarama testlerindeki bu gelişmeler ile kan donörlerinin taranması sonucu, transfüzyona bağlı HCV enfeksiyonu nerede ise sıfırlanmıştır. Virus alındıktan 4-10 hafta sonra antikorlar kanda tespit edilebilmektedir. İmmüsuprese kişilerde, HIV enfeksiyonu olanlarda, hemodiyaliz hastalarında kanda antikor saptanmayabilir. Otoimmün hepatiti olan hastalarda ve Hepatit C prevalansının düşük olduğu toplumlarda yalancı pozitiflik görülebilmektedir (127). Böyle durumlarda rekombinant immunoblot assay (RIBA) testleri ile doğrulama yapılması önerilmektedir. Burada da enzim immün assey'da (EIA)

kullanılan antijenler kullanılmakta, EIA'dan farklı olarak bu kez, her antijene karşı oluşmuş antikorlar ayrı ayrı saptanabilmektedir. Bu testlerde katı faz, EIA'dan farklı olarak nitrosellüloz bir banttır. Kullanılan antijenler rekombinant ya da sentetik antijenlerdir ve genellikle en az iki tanesine karşı pozitiflik testin doğrulanmış sayılması için yeterli kabul edilmektedir. Tek bir antijen pozitifliği “indetermine” denilen doğrulanamama durumudur (128). Ancak EIA ve RIBA testleri akut ve kronik enfeksiyonları ayırt edemez, sadece hastanın HCV ile karşılaştığını gösterir. RIBA ile doğrulama, eğer pozitif bulunursa PCR ile HCV-RNA araştırılır. RIBA negatif ise EIA sonucu muhtemelen yanlış pozitifdir. (Şekil 11) (128).

Şekil 11 de düşük prevalanslı yerlerde Hepatit C virüs tanı algoritması gösterilmektedir.



Şekil 11. Düşük prevalanslı yerlerde HCV tanısı (128)

HCV'ye karşı oluşan IgM tipi antikorların saptanmasının, akut enfeksiyon göstergesi olarak değeri olmamaktadır. Akut dönemde IgM saptanamayabildiği gibi, geç dönemde ortaya çıkabilmekte, kaybolmakta ya da uzun süre boyunca, yani herhangi bir zamanda saptanabilmektedirler (127).

Rutin olarak anti-HCV taranmasına gerek yoktur, tanımlanmış risk faktörü saptanan olgularda yapılmalıdır. EIA ile anti-HCV testi yapılması önerilenler:

- 1996 yılından önce kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılanlar
- Kan ve kan ürünlerini sürekli kullanan hastalar (hemofili gibi)
- İntravenöz ilaç kullanma alışkanlığı olanlar
- Hemodiyaliz hastaları
- Kan, organ veya doku vericileri
- Organ transplantasyonu yapılanlar
- Başka bir nedenle açıklanamayan transaminaz yüksekliği olanlar
- HCV ile infekte anneden doğan bebekler (doğumdan 18 ay sonra)
- HCV pozitif kan ile perkütan veya mukozal teması olan sağlık alışanları (129)

2.14.2. Moleküler testler

HCV RNA tayini HCV enfeksiyonu tanısında en duyarlı yöntemdir ve altın standart olarak kabul edilmektedir. Maruz kalındıktan 7-21 gün sonra virüs saptanmaktadır (130).

HCV-RNA, akut enfeksiyonda serokonversiyon öncesinde tanı koymada, antikor oluşturmamayan kronik hepatitli hastaların, yenidoğan enfeksiyonlarının tanısında, antikor pozitif hastalarda vireminin araştırılmasında ve antiviral tedavinin izlenmesinde kullanılmaktadır (124). AHC’de aminotransferazların yükselmesi ve Anti-HCV pozitifleşmesinden önce serumda tespit edilebilmektedir. Kronik enfeksiyonu olan hastaların çoğunda viremi sürekli, bir kısmında aralıklı bir şekilde görülmektedir (30). Aminotransferazları normal asemptomatik taşıyıcıda HCV-RNA pozitif bulunabilir (130). Serumdaki HCV-RNA’yı saptayabilmek için hem kalitatif hem de kantitatif testler geliştirilmiştir.

Kalitatif HCV-RNA testleri klasik Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR), real-time (RT) PZR ya da “Transcription-Mediated Amplification” (TMA) tekniğine dayanır. Kalitatif PZR özellikle transaminazları normal olduğu durumlarda, karaciğer hastalığına yol açabilecek diğer nedenlerin ve HIV enfeksiyonu gibi immünsupresyonun varlığında veya antikorun henüz oluşmadığı AHC olgularında yararlı bir şekilde kullanılmaktadır (131).

Viral yükün tespit edilmesinde kantitatif PZR (kompetatif PZR veya RT-PZR) ya da branched-DNA teknikleri kullanılmaktadır. Standartizasyonu sağlamak amacıyla viral yükün uluslararası ünite (IU) olarak verilmesi önerilmektedir. Viral yükün, karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozun şiddeti ile de korele olmadığı düşünülmektedir (132). Klinikte HCV-RNA, akut enfeksiyonda serokonversiyon öncesinde tanı koymada, antikor oluşturmamayan kronik hepatitli hastaların, yenidoğan enfeksiyonlarının tanısında, antikor pozitif hastalarda

vireminin araştırılmasında ve antiviral tedavinin izlenmesinde kullanılmaktadır (124).

Okkült HCV enfeksiyonunda transaminazlar yüksek olmasına rağmen serumda HCV-RNA negatiftir. Böyle hastalarda karaciğer dokusunda ya da periferel mononükleer kan hücrelerinde HCV-RNA pozitif bulunur (132).

2.14.3. Karaciğer fonksiyon testi

Tanı için aminotransferazların artmış olması gerekli değildir. Kronik HCV'li hastaların % 30'u sürekli olarak normal ALT'ye sahiptirler. ALT düzeyleri normal olan bireyler, yüksek olan bireylerden daha genç ve daha az kilolu olarak görülmektedir. Fakat cinsiyet, ırk, bazal viral yük ve HCV genotipi ALT düzeylerini etkileyen parametreler olabilmektedir. Tedavi öncesi biyopside normal ALT'ye sahip hastaların % 50'sinin histolojik aktivite indeksi 7 ve üstünde, % 11'inin fibroz skoru 3 ve 4 olarak bulunmuştur. Bu oranlar yüksek ALT'lilerde % 73 ve % 25 dir (133-134).

2.14.4. Karaciğer biyopsisi

Karaciğerde fibroz ve nekroinflamasyonun şiddetinin belirlenmesinde altın standarttır (132). Biyopsi, tedavi başlaması ve tedavi süresinin belirlenmesi kararını vermede son derece yararlı bir test olarak görülmektedir. Fibroz ve nekroinflamasyon düzeyi çeşitli skorlama sistemleriyle derecelendirilmiştir. Fibroz derecesinin belirlenmesi tedavi açısından önemli olmaktadır. ALT'si normal hastalarda da karaciğer histolojisine bakılması önerilmektedir. Çünkü bu hastalarda ilerlemiş fibrozun gelişebileceği gösterilmiştir (130).

Hepatit C üzerinde yapılan “NIH konsensus geliştirme konferansın”da tedavi öncesinde tüm hastalara biyopsi tavsiye edilmiştir. Bununla beraber, sonuçların tedavi biçimini değiştirmedeği bazı vakalarda biyopsi olmadan tedavi yapılabildiğide bildirilmektedir (133-134).

2.15. Hepatit C’ de Tedavi Yaklaşımı

Tedavi ile ilgili bazı terimler Tablo 5 de tanımlanmıştır.

Tablo 5 Tedaviye Yanıt Kriterleri ve Tanımlamalar (135)

TANIMLAMA	KRİTERLER
Hızlı virolojik yanıt(HVY)	Tedavinin dördüncü haftasında HCV-RNA’nın 50 IU/mL altına inmesidir.
Erken virolojik yanıt(EVY)	Tedavinin onikinci haftasında HCV-RNA düzeyinin en az iki logaritma azalması veya negatifleşmesidir.
Yavaş virolojik yanıt(YVY)	HCV-RNA’nın onikinci haftada en az iki logaritma düşmesi, ancak yirmidördüncü haftada negatifleşmesidir.
Tedavi sonu yanıt(TSY)	ALT düzeylerinin normal olması (biyokimyasal yanıt), HCV-RNA’nın negatifleşmesidir (virolojik yanıt)
Kalıcı virolojik yanıt(KVV)	Hem tedavi bitiminde hem de tedaviden sonraki 24 haftalık izlem sonunda HCV-RNA’nın negatif devam etmesidir.
Yanıtsızlık	Tedavi süresince iki logaritma düşmeksizin HCV-RNA’nın pozitif kalmasıdır.
Kısmi yanıt(KY)	HCV-RNA düzeyinde iki logaritmadan fazla düşme olması fakat saptanamayan düzeylere inmemesidir.
Relaps	Tedavi sonu virolojik yanıt alınıp tedavi kesildikten sonra HCV-RNA’nın yeniden pozitifleşmesidir.
Tedavi altında alevlenme	Yanıtlı hastada tedavi devam ederken ALT yükselmesi ve HCV-RNA’nın pozitifleşmesidir.

2.15.1. Kronik HCV enfeksiyonunda tedavi hedefleri

Primer amaç HCV 'nin eradikasyonunun sağlanmasıdır. Tedaviye yanıtı takipte kısa dönem sonuçlar; biyokimyasal (ALT değerlerinin normalizasyonu), virolojik (serumda HCV-RNA kaybının gösterilmesi) ve histolojik (nekroinflamatuvar yanıtta >2 puan iyileşme ve fibroz skorunda kötüleşme olmaması) olarak değerlendirilmektedir (136).

Tedavide ikincil amaçlar ise aşağıda sıralanan enfeksiyon komplikasyonlarını önlemektir.

- Hepatik inflamasyonu azaltmak
- Kronik hepatitten siroza ilerlemeyi geciktirmek
- Hepatosellüler kanser (HSK) gelişme riskini azaltmak
- Karaciğer transplantasyonu gereksinimini azaltmak
- Ekstrahepatik bulguları önlemek
- Morbidite ve mortaliteyi azaltmak
- Yaşam kalitesini düzeltmek (135)

Tüm kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalar potansiyel olarak tedavi adayı hastalar olarak görülmektedir. Tedaviden elde edilecek faydalar ve tedavi riskleri değerlendirildikten sonra tedavi kararı verilmelidir. Hastanın yaşı, genel sağlık durumu, siroz riski, yanıt şansı ve beklenen yaşam süresi ile kullanılacak olan Pegileted-interferon (PEG-IFN) ve ribavirinin kontrendikasyonu tedavi kararını

etkileyecek faktörlerdir. Genel kural olarak, histolojik ve virolojik açıdan kronik infeksiyon bulgusu gösterenler tedavi için uygun hastalar olarak değerlendirilmektedir. Bu hastalarda ölçülebilir HCV-RNA düzeyi, karaciğer biyopsisinde portal ya da köprüleşme fibrozu ve orta dereceli inflamasyon ve nekroz ile persistan olarak ALT yüksekliği bulunmaktadır (Tablo 6) (137). Bazı hastalarda risk ile tedavi yararı arasındaki ilişki belirgin değildir, bu hastalar bireysel olarak değerlendirilmelidir (Tablo 7).

Tablo 6. Kronik Hepatit C Hastalarında Tedaviye Kabul Edilme Kriterleri (129,135)

- 18 yaş ve üzeri
- Belirlenebilir düzeyde (50 IU/mL üzerinde) HCV-RNA'sı olanlar
- Karaciğer biyopsisinde fibroz saptananlar veya nekroinflamasyon skoru Ishak sınıflamasına göre 4 veya üzerinde bulunanlar
- Karaciğer hastalığı kompanse olanlar
- Hematolojik ve biyokimyasal değerleri tedaviye uygun sahip hastalar
- Depresyon tanılı olanlardan hastalığı kontrol altında olanlar
- Tedavi uyumunun yeterli olacağı düşünülen hastalar

Tablo 7. Tedavinin Bireyselleştirilmesi Önerilen Durumlar (129,135)

- 18 yaş altı
- Persiste eden normal ALT değerleri
- Önceki tedaviye yanıtız/ relaps gelişen olgular
- Alışkanlık bırakma programlarına istekli olan intravenöz ilaç ve alkol bağımlıları
- Akut Hepatit C enfeksiyonu
- HIV ile koinfeksiyon
- Dekompanse siroz
- Karaciğer transplant alıcıları

Tablo 8. HCV Tedavisinin Kontreendike Olduğu Durumlar (138)

- Majör ve kontrol edilemeyen depresyonlu hasta
- Böbrek, kalp veya akciğer transplantasyonlu hasta
- Otoimmün hepatit veya interferon ve ribavirin tedavisi ile alevleneceği bilinen bir hastalığa sahip kronik hepatit C hastası
- Tedavi edilmemiş hipertiroidili hasta
- Hamile veya uygun kontrasepsiyonu istemeyen yada uyum sağlayamayacak hasta
- Birlikte ciddi bir diğer hastalığı olan hasta (Ciddi hipertansiyon, kalp yetmezliği, ciddi koroner arter hastalığı, zayıf kontrollü diabet hastalığı, obstrüktif pulmoner hastalık)
- Hastanın yaşının 3 yaşından küçük olması
- Hepatit C tedavi ilaçlarına karşı bilinen hipersensitivitesi bulunan hasta

HCV tedavisinde; 1990 yılında “interferon monoterapisi” ile başlanılmış, sonrasında 1998 yılında “interferon ve ribavirin kombine tedavisi” yanıtı daha etkili bulunarak kombinasyon tedavisine geçilmiş ve son 5-6 yıldır “peg-interferon ve ribavirin kombinasyon tedavisi” kronik hepatit C için standart tedavi olarak uygulanır hale gelmiştir. Pegileted interferon’ların (PEG IFN) klasik İnterferon’lara (IFN) göre serum klirens oranı İnterferon-alfa 2a (IFN- α 2a) için 100 kat düşüktür ve eliminasyon yarı ömrü 99 kat daha uzundur. PEG IFN’ler de klasik IFN’ler gibi bifazik viral düşüş sağlamaktadırlar. PegIFN (PegIFN-alfa 2a, PegIFN-alfa 2b)+Ribavirin tedavisi ile genotip 1 hastalarında %50- 60, genotip 2 ve 3 hastalarında ise % 80-90 tedavi yanıtlarına ulaşılabilmektedir. Tedavinin hedefi, tedavi bitiminden 24 hafta sonraki dönemde HCV RNA’nın negatif kaldığı kalıcı viral yanıtı elde etmektir (137).

Çocuklarda hastalığın ilerlemesi yavaş olup, olguların çoğu benign bir seyir gösterir ve spontan viral klirens daha sık olarak görülmektedir. Çocuklarda yapılmış klinik çalışmalar oldukça az olup ‘Food and Drug Administration (FDA), 3-17 yaş arası çocuklarda interferon+ribavirin tedavisini onaylamıştır (137).

2.15.2. Daha önce tedavi almamış (naiv) hastalarda tedavi

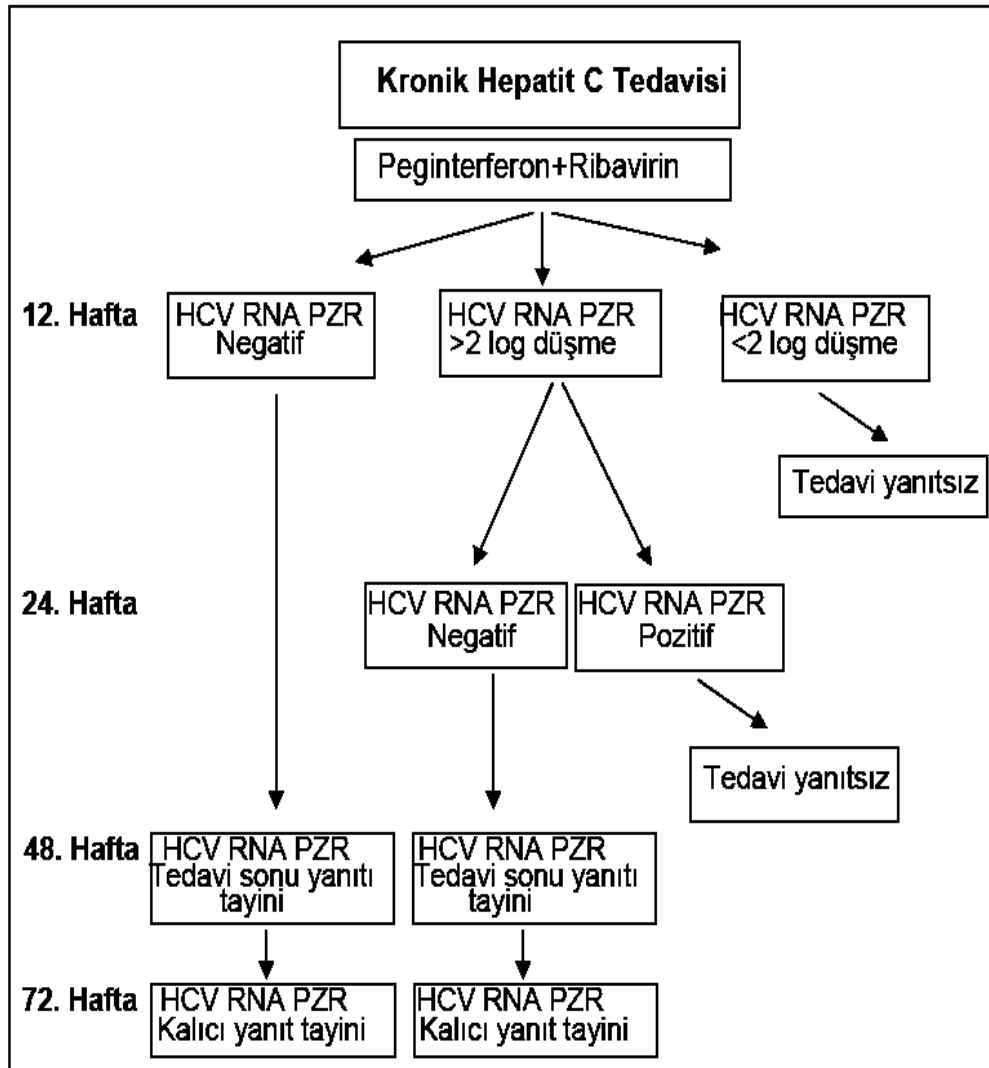
Tedavide kullanılan Pegile interferon alfa-2a 180 ug’lık sabit dozda, pegile interferon alfa-2b ise 1.5 ug/kg dozunda haftada bir subkutan şekilde kullanılmaktadır. Ribavirin genotip 1 ile infekte HCV enfeksiyonlu olgularda kiloya bağlı dozda, günde iki kez, yemekte, bol suyla ve ağızdan kullanılmaktadır. Vücut ağırlığı 75 kg ’ın altındaki kişilerde 1000 mg/gün, 75 kg ’ın üstündekilerde

1200-1400 mg/gün olacak şekilde doz ayarlaması yapılmalıdır. Genotip 2 ve 3 ile enfekte hastalarda ise ribavirin dozu günlük 800 mg olarak verilmektedir (136-138).

Tedavi süresi ve tedavi yanıtı genotipe bağlı olarak değişmektedir. Tedavinin 12. haftasında HCV RNA negatifleşmesi veya en az iki log düşmesi “Erken viral yanıt” ı göstermektedir. Tedavinin 12. haftasında yanıt alındığı takdirde tedavi süresi genotip 1 hastalarında 48 haftaya tamamlanırken, genotip 2 ve 3 hastalarında 24 haftalık tedavi yeterli görülmektedir. On ikinci haftada polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile HCV RNA negatifleşmemiş fakat 2 log düşmüş hastalarda da tedaviye devam edilerek 24. haftada HCV RNA değerine tekrar bakılmaktadır. Bu hastaların tedavilerinin 24. haftasında HCV RNA halen pozitif ise kalıcı yanıt beklenmemektedir. Tedavinin on ikinci haftasında HCV RNA 2 log düşen hastaların tedavilerinin 24. haftasında HCV RNA negatifleştiyse genotip 1 hastaların tedavileri 48 haftaya tamamlanması gerekmektedir. Genotipe bağlı 24 veya 48 haftalık tedavilerin sonunda HCV RNA düzeyi halen negatif olan hastalar "tedavi sonu yanıtı" elde edilen hasta grubunu oluşturmakta, bu olgularda, tedavinin bitiminden 24 hafta sonra yine HCV RNA değerine bakılmakta ve HCV RNA negatif kalmaya devam eden hastalarda “kalıcı viral yanıt” varlığından bahsedilmektedir. Standart kombine tedavi uygulanan ve başlangıçta viral yükü düşük olan hastalarda dördüncü haftanın sonunda HCV RNA düzeyinin PZR ile negatif bulunması “hızlı viral yanıt” olarak değerlendirilmekte, bu hastalarda 48 hafta yerine 24 haftalık tedavilerin de yeterli olabileceği bildirilmekte ayrıca 12. haftada 2 log düşme sonrasında 24. haftada

HCV RNA PZR negatifleşen hastalar “geç viral klirensli” grup olarak değerlendirilerek 48 haftalık tedavilerine ilaveten 24 haftalık tedavi süresi ilavesi önerilmektedir (Tablo-9) (139) .

Tablo 9. Kronik Hepatit C’de Tedavi Algoritması (139)



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hasta Grubu

Nisan 2008 - Şubat 2011 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji klinik ve polikliniklerine başvuran; klinik, biyokimyasal ve karaciğer biyopsisi ile kronik hepatit C tanısı almış ancak tedavi almamış olan 100 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma için etik kurul onayı Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Tarafından 23.03.2011 tarih ve 50 karar numarası ile alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaşından büyük olmak;
- Üçüncü veya dördüncü kuşak EIA ile Anti-HCV pozitif bulunan hastalar;
- 30 günden az ara ile biyopsi, serum HCV RNA kantitatif ve ALT düzeyleri tetkik edilmiş olmak;

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- 18 yaşından küçük olmak,
- 30 gün içinde biyopsi, serum HCV RNA kantitatif ve ALT düzeylerinden birinin ya da her ikisinin tetkik edilmemiş olması,
- HCV RNA negatif olmak,
- Tetkik sırasında HCV ‘ ye yönelik tedavi almakta olan hastalar.

3.2. Gereçler:

Derin dondurucu -20 °C (Bosch, Almanya)

Buzdolabı (Arçelik, Türkiye)

Laminar flow (Metisafe, Metis Biyoteknoloji, Türkiye)

10'luk, 100'lük ve 1000'lik mikropipetler (Beta-Pette, ABD)

Distile su cihazı (Millipore)

Mikropipet uçları (Greiner, Avusturya)

Santrifüj (Heraeus, Almanya)

Mikrosantrifüj (Biosan, Litvanya)

0,2- 0,5- 1.5 µl'lik ependorf tüpler (Greiner Bio-one, Almanya)

Kuru blok (Corbett research, Avusturya)

Vorteks cihazı (VELP Scientifica, İtalya)

Qiagen Artus HCV RG RT-PCR kit (Qiagen, Hilden, Germany)

Gerçek zamanlı PZR cihazı (Rotor-Gene 6000- Corbett research, Qiagen, Hilden, Germany)

EZ1 Virus mini kit v2.0 (Qiagen, Hilden, Germany)

EZ1 Advanced (Qiagen, Hilden, Germany)

3.3. Serum ALT Belirlenmesi

Alanin Aminotransferaz testi insan serumu veya plazmasındaki alanin aminotransferazın kantitasyonu için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında Abbott cihazında Architect C System (Abbott, Wiesbaden, Germany) kiti kullanılarak üretici firma önerileri doğrultusunda kullanılmıştır. Yöntem, “Uluslararası Klinik Kimya Derneği” nin (IFCC) tavsiyelerine dayanmaktadır.

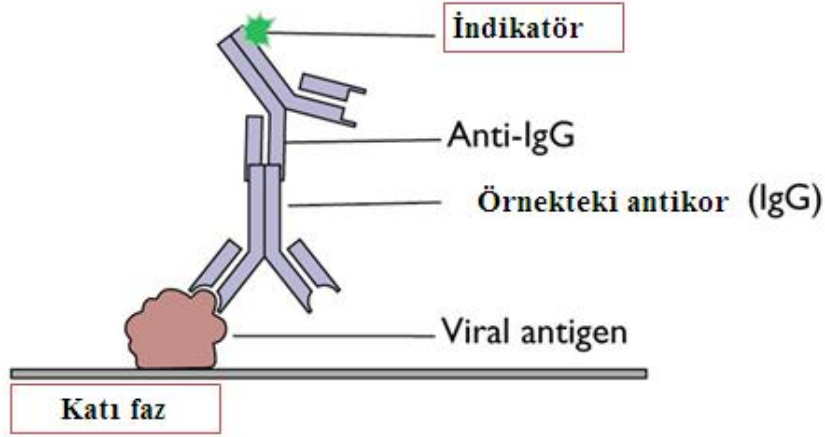
ALT ‘nin normal sınır aralığı 0-55 U/L olarak kabul edilmiştir (140).

3.4. Anti HCV Tespiti

Anti-HCV testleri 2008-2009 yılları arasında Access cihazında (Beckman Coulter, ABD) 3. jenerasyon EİA kiti kullanılarak kantitatif olarak , 2009-2010 yılları arasında Vitros cihazında 3. jenerasyon EİA kiti kullanılarak (Ortho Clinical Diagnostics, Raritan, NJ) ve 2010-2011 yılında ADVIA Centaur System 3. jenerasyon EİA kiti kullanılarak (Siemens Medical Solutions, Germany) kalitatif olarak çalışılmıştır.

Kullanılan testler işaretli katı faz yöntemlerinden kemilüminesans esaslı testlerdir. İşaretli katı faz yöntemleri antijen ve antikor saptamada kullanılan hızlı yöntemlerdir. Reaktiflerden biri (antijen veya antikor) katı bir faza bağlanarak hareketsizleştirilir. Sonra örnek koyulur ve özgül birleşme işaretli bir reaktif kullanılarak gösterilir. Enzim immüno yöntem (ELISA, EIA), radyoimmün yöntem, immünfloresan antikor, kemilüminesans işaretli katı faz kullanılan yöntemlerdir.

Şekil 12 de örnekte antikor arandığında kullanılan yöntem gösterilmektedir (141).



Şekil 12. İşaretli katı faz yöntemi (antikor ararken) (142)

3.5. Viral RNA Ekstraksiyonu

HCV RNA ekstraksiyonu serum örneklerinden, EZ1 Advanced (Qiagen, Hilden, Germany) cihazında EZ1 Virus mini kit v2.0 (Qiagen, Hilden, Germany) kiti kullanılarak manyetik boncuk yöntemi ile üretici firma önerileri doğrultusunda yapılmıştır.

Laboratuara ulaşan kan örnekleri 3000 rpm de 5 dk çevirildikten sonra elde edilen serum örnekleri -20 °C saklandı, ekstraksiyona alınacak örnekler oda ısısında çözdürüldü, ekstraksiyon volümüne 400 µL olarak başlanmıştır. RNA izolasyonunu ve PCR inhibisyonunu kontrol etmek amacıyla, kitin içine bir internal kontrol dahil edilmiştir.

3.6. HCV RNA Kantitatif Tespiti

HCV RNA viral yük kantitatif real-time PCR yapılarak belirlendi. HCV RNA kantitasyonu serum örneklerinden Qiagen Artus HCV RG RT-PCR kit (Qiagen, Hilden, Germany) kullanılarak dual-label prob (taq-man prob) yöntemi ile üretici firma önerileri doğrultusunda yapılmıştır. (Duyarlılık 34 IU/ml)

Her çalışmada; sayısal değerin hesaplanabilmesi için 4 adet standart ve kontaminasyon olasılığına karşın 1 adet negatif kontrol kullanılmıştır.

Amplifikasyon işlemi Rotor-Gene Q cihazında (Qiagen, Hilden, Almanya) gerçekleştirilmiştir.

PCR Protokolü:

Reverse transkripsiyon	50 °C	30 dk
Aktivasyon basamağı	95 °C	15 dk

3 aşamalı döngü:

Denatürasyon	95 °C	30 sn	} 50 döngü
Primerlerin bağlanması	50 °C	60 sn	
Uzama	72 °C	30 sn	

Döngü sayısı: 50

Analiz için Software version Rotor-Gene 1.7.75 ile yapılmıştır.

3.7. İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel değerlendirme SPSS 12,0 bilgisayar programında aşağıda sıralanan testler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel analiz: veriler [ortalama± standart sapma, ortanca (% 25-% 75), (En az- En çok), n (%)] olarak sunulmuştur. Yapılan tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir. Ölçülebilen parametrelere Kolmogorov-Smirnov testi uygulanarak dağılımın normal ya da anormal olup olmadığı belirlenmiştir. Verilerin değerlendirmesi ki-kare veya Fisher'in kesin ki-kare testleri ile yapılmıştır. HCV RNA, ALT ve steatoz, nekroinflamatuvar aktivite indeksi/histolojik aktivite indeksi ve fibrozis skoru parametreleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma için Nisan 2008 ile Şubat 2011 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji klinik ve polikliniklerine başvuran klinik, biyokimyasal ve karaciğer biyopsi sonuçları ile kronik hepatit C tanısı alan ve henüz tedavi almamış olan 100 hastanın; serum HCV RNA ve ALT değerlerinin, karaciğer biyopsisinden elde edilen steatoz, nekroinflamatuvar aktivite/Histolojik Aktivite İndeksi(HAI) ve fibrozis skoru oranlarının karşılaştırılması amaçlandı. 100 hastada 63'ü kadın, 37'si erkek hasta olarak saptanmıştır. Hastaların yaş ortalaması 55.48 ± 11.04 yıl olarak saptanmıştır.

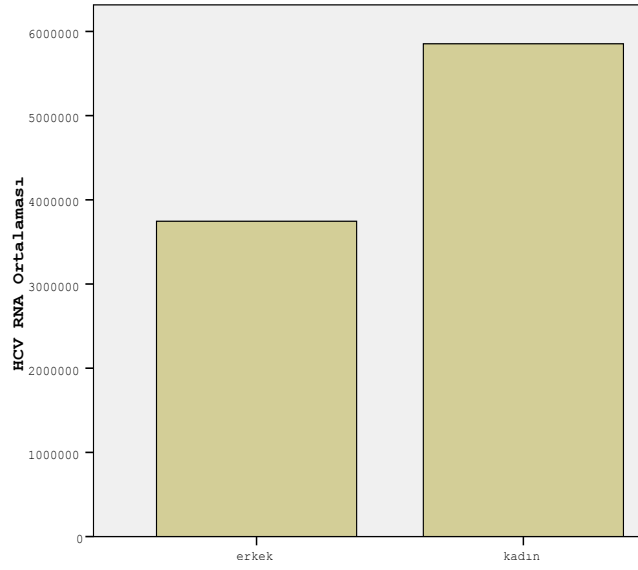
Hastalara ait demografik veriler tablo 10 da verilmiştir.

Tablo 10. Olguların Demografik Özellikleri [Ort $\pm$ SS (En az-En çok), n]

	(n=100)
Yaş (yıl)	55.48 $\pm$ 11.04
Cinsiyet (E/K)	(23-78) 37/63

İncelenen 37 erkek hastanın HCV RNA ortalaması $3.746.027 \pm 4.548.410$ IU/ml, HCV RNA ortancası 1.200.000 (40.000-18.000.000) IU/ml olarak saptanmıştır. İncelenen 63 kadın hastanın HCV RNA ortalaması $5.853.785 \pm 13351844$ IU/ml, HCV RNA ortancası 1.100.000 (1000-56.000.000) IU/ml olarak saptanmıştır.

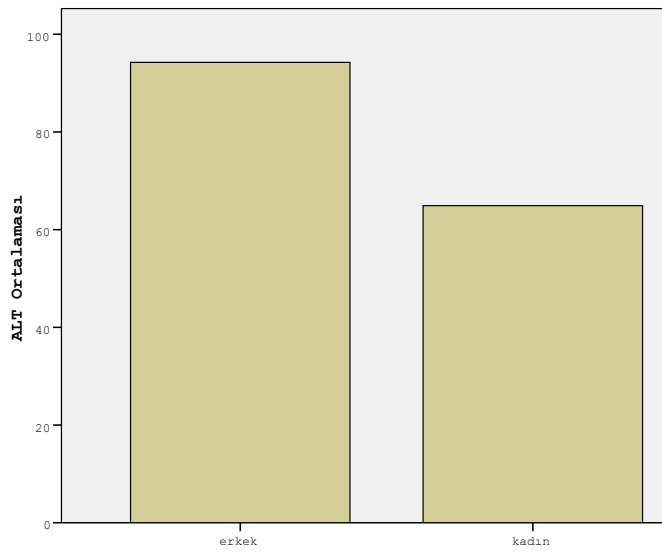
Şekil 13 de hastaların cinsiyete göre HCV RNA ortalamaları gösterilmektedir.



Şekil 13. Hastaların Cinsiyete Göre HCV RNA Ortalaması

İncelenen 37 erkek hastanın ALT ortalaması 94 ± 144 U/L, ALT ortancası 52 (17-861) U/L olarak saptanmıştır. İncelenen 63 kadın hastanın ALT ortalaması 64 ± 65 U/L, ALT ortancası 48 (7-456) U/L olarak saptanmıştır.

Şekil 14 de hastaların cinsiyete göre ALT ortalamaları gösterilmektedir.



Şekil 14. Hastaların Cinsiyete Göre ALT Ortalaması

Çalışmaya alınan hastaların steatoz evrelemesi Kleiner'e göre değerlendirmeye alındı (143).

- < % 5; evre 0,
- % 5 -33; evre 1,
- % 33-66; evre 2,
- > % 66; evre 3

Hastaların % 42 sinin steatoz evresi 0, % 41'inin steatoz evresi 1, % 10'unun steatoz evresi 2, % 7'sinin steatoz evresi 3 olarak saptanmıştır.

Hastaların steatoz evreleme dağılımı tablo 11 de verilmiştir.

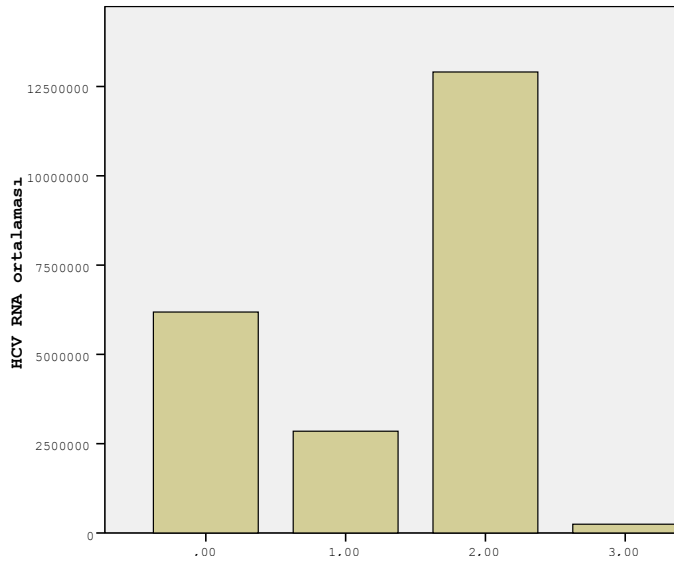
Tablo 11. Hastaların Steatoz Evreleme Dağılımı [n (%)]

Steatoz evrelemesi	n(%)
Evre 0	42
Evre 1	41
Evre 2	10
Evre 3	7

İncelenen hastaların steatoz evrelemesine göre HCV RNA ortalaması; evre 0'da 42 hasta olup bu hastaların HCV RNA ortalaması $6.186.023 \pm 11.636.339$ IU/ml, HCV RNA ortancası 1.950.000 (1000-56.000.000) IU/ml olarak saptanmıştır. Evre 1'de 41 hasta olup HCV RNA ortalaması $2.848.621 \pm$

3.838.419 IU/ml, HCV RNA ortancası 1.200.000 (6500-18.000.000) IU/ml olarak saptanmıştır. Evre 2’de 10 hasta olup bu hastaların HCV RNA ortalaması $12.905.500 \pm 22.922.001$ IU/ml, HCV RNA ortancası 1.100.000 (55.000-56.000.000) IU/ml olarak saptanmıştır. Evre 3’de 7 hasta olup bu hastaların HCV RNA ortalaması 247.142 ± 127764 IU/ml, HCV RNA ortancası 240.000 (80.000-450.000) IU/ml olarak saptanmıştır.

Şekil 15 de hastaların steatoz evrelemesine göre HCV RNA ortalamaları gösterilmektedir.



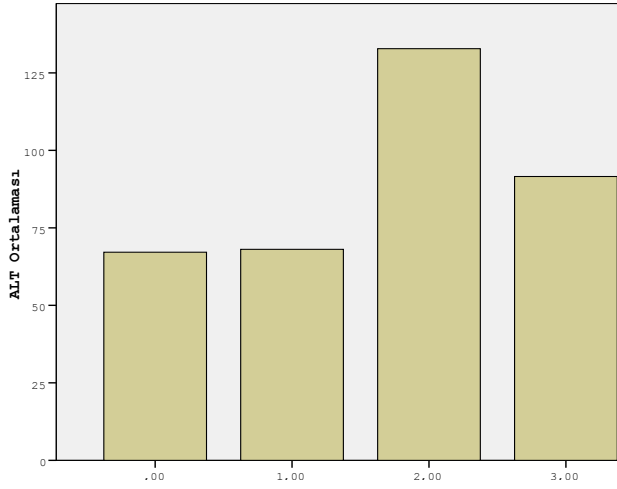
Şekil 15. Hastaların Steatoz Evrelemesine Göre HCV RNA Ortalaması

(0; steatoz yok, 1; evre 1 steatoz, 2; evre 2 steatoz, 3; evre 3 steatoz)

İncelenen hastaların steatoz evrelemesine göre ALT ortalaması; evre 0’da 42 hasta olup bu hastaların ALT ortalaması 67 ± 77 U/L, HCV RNA ortancası 40 (7- 456) U/L olarak saptanmıştır. Evre 1’de 40 hasta olup ALT ortalaması 68 ± 58 U/L, HCV RNA ortancası 51 (10- 343) U/L olarak saptanmıştır. Evre 2’de 10 hasta olup bu hastaların ALT ortalaması 132 ± 256

U/L, ALT ortancası 51 (25- 861) U/L olarak saptanmıştır. Evre 3’de 7 hasta olup bu hastaların ALT ortalaması 91 ± 66 U/L, ALT ortancası 75 (10- 181) U/L olarak saptanmıştır.

Şekil 16 da hastaların steatoz evrelemesine göre ALT ortalamaları gösterilmektedir.



Şekil 16. Hastaların Steatoz Evrelemesine Göre ALT Ortalaması

(0; steatoz yok, 1; evre 1 steatoz, 2; evre 2 steatoz, 3; evre 3 steatoz)

Hastaların karaciğer biyopsisinden elde edilen nekroinflamatuvar aktivite indeksi/histolojik aktivite indeksi skoru Ishak’a göre değerlendirildi (104).

- **Periportal veya periseptal interface hepatit (1-4),**
- **Konfluent nekroz (0-6),**
- **Fokal nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyon (0-4),**
- **Portal inflamasyon (0-4),**
- **Fibrozis (0-6)**

Hastaların nekroinflamatuvar aktivite indeksi skorlaması 18 üzerinden değerlendirildi ve buna göre hastalar dört gruba ayrıldı (114).

- **1-4; Minimal Aktiviteli Kronik Hepatit C Hastalığı,**
- **5-8; Hafif Aktiviteli Kronik Hepatit C Hastalığı,**
- **9-13; Orta Aktiviteli Kronik Hepatit C Hastalığı,**
- **13-18; Ağır Aktiviteli Kronik Hepatit C Hastalığı**

Yapılan istatistik değerlendirmeleri sonucu Hafif Kronik Hepatit C Hastalığı % 70.7 ile en çok görülen karaciğer hastalığı idi. Minimal Kronik Hepatit C Hastalığı % 14.1 oranında, Orta Aktiviteli Kronik Hepatit C Hastalığı % 14.1, Ağır Aktiviteli Kronik Hepatit C Hastalığı % 1 oranında görülmüştür. Bir hastanın karaciğer biyopsisi suboptimal olarak değerlendirilip çalışmaya alınmamıştır.

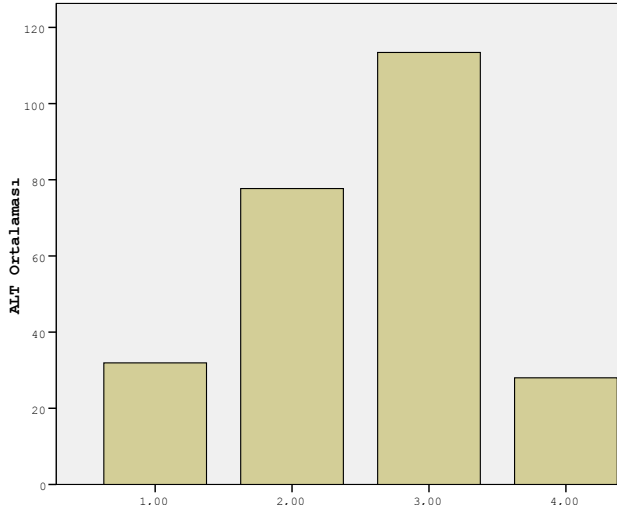
Hastaların nekroinflamatuvar aktivite indeksi skoru tablo 12 de verilmiştir.

Tablo 12. Hastaların Nekroinflamatuvar Aktivite İndeksi Skoru Oranlarına Göre Karaciğer Hastalığı [n (%)]

	n (%)
Minimal Aktiviteli Kronik Hepatit C (1-4)	14 (14.1)
Hafif Aktiviteli Kronik Hepatit C (5-8)	70 (70.7)
Orta Aktiviteli Kronik Hepatit C (9-12)	14 (14.1)
Ağır Aktiviteli Kronik Hepatit C (13-18)	1 (1)

İncelenen hastaların nekroinflamatuvar aktivite indeksi skorlarına göre ALT ortalaması değerlendirilmiş olup buna göre; Minimal Aktiviteli Kronik Hepatit C Hastalığı olan 13 hasta olup bu hastaların ALT ortalaması 31 ± 17 U/L, ALT ortancası 29 (10-74) U/L olarak saptanmıştır. Hafif Aktiviteli Kronik Hepatit C Hastalığı olan 70 hasta olup, bu hastaların ALT ortalaması 77 ± 114 U/L, ALT ortancası 50 (7- 861) U/L olarak saptanmıştır. Orta Aktiviteli Kronik Hepatit C Hastalığı olan 14 hasta olup bu hastaların ALT ortalaması 113 ± 79 U/L, ALT ortancası 89 (48- 343) U/L olarak saptanmıştır. Ağır Aktiviteli Kronik Hepatit C Hastalığı olan 1 hasta olup bu hastanın ALT değeri 28 U/L olarak saptanmıştır. Bir hastanın karaciğer biyopsisi suboptimal olup değerlendirmeye alınmamıştır. Bu hastanın ALT değeri 42 U/L olup Minimal Aktiviteli Kronik Hepatit C Hastalığı grubundadır.

Şekil 17 de hastaların nekroinflamatuvar aktivite indeksi skorlarına göre ALT ortalamaları gösterilmektedir.

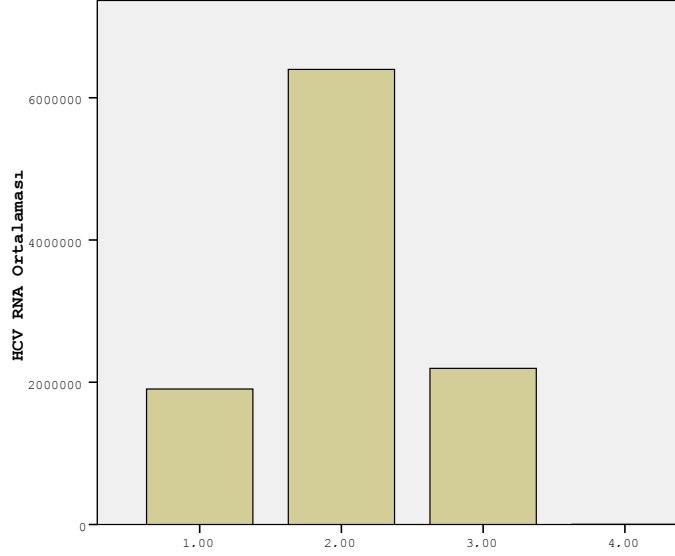


Şekil 17. Hastaların Nekroinflamatuvar Aktivite İndeksine Göre ALT Ortalaması

(1; Minimal Aktiviteli Karaciğer Hastalığı, 2; Hafif Aktiviteli Karaciğer Hastalığı, 3; Orta Aktiviteli Karaciğer Hastalığı, 4; Ağır Aktiviteli Karaciğer Hastalığı)

İncelenen hastaların nekroinflamatuvar aktivite indeksi skorlarına göre HCV RNA ortalaması değerlendirilmiş olup buna göre; Minimal Aktiviteli Kronik Hepatit C Hastalığı olan 14 hasta olup bu hastaların HCV RNA ortalaması $1.904.607 \pm 3.674.140$ IU/ml, HCV RNA ortancası 405.000 (6500- 11.000.000) IU/ml olarak saptanmıştır. Hafif Aktiviteli Kronik Hepatit C Hastalığı olan 70 hasta olup, bu hastaların HCV RNA ortalaması $6.398.442 \pm 12.755.912$ IU/ml, HCV RNA ortancası 1.750.000 (1000- 56.000.000) IU/ml olarak saptanmıştır. Orta Aktiviteli Kronik Hepatit C Hastalığı olan 14 hasta olup bu hastaların HCV RNA ortalaması $2.195.357 \pm 2.548.816$ IU/ml, HCV RNA ortancası 1.200.000 (25.000- 7.300.000) IU/ml olarak saptanmıştır. Ağır Aktiviteli Kronik Hepatit C Hastalığı olan 1 hasta olup bu hastanın HCV RNA değeri 1000 IU/ml olarak saptanmıştır. Bir hastanın karaciğer biyopsisi suboptimal olup

değerlendirmeye alınmamıştır. Bu hastanın HCV RNA değeri 2.100.000 IU/ml olarak saptanmıştır. Şekil 18 de hastaların nekroinflamatuvar aktivite indeksi skorlarına göre HCV RNA ortalaması gösterilmektedir.



Şekil 18. Hastaların Nekroinflamatuvar Aktivite İndeksine Göre HCV RNA Ortalaması

(1; Minimal Aktiviteli Karaciğer Hastalığı, 2; Hafif Aktiviteli Karaciğer Hastalığı, 3;Ağır Aktiviteli Karaciğer Hastalığı)

Hastaların fibrozis skorlaması Ishak’a göre değerlendirilmiştir.

- **0; fibrozis yok,**
- **1-2; hafif fibrozis,**
- **3-4; orta fibrozis,**
- **5-6; ağır fibrozis**

Yapılan istatistik değerlendirmeleri sonucu hafif şiddette fibrozis % 74.7 ile en çok görülen fibrozis olarak saptanmıştır. % 18.2 oranında hastada orta şiddette fibrozis, % 7.1 oranında hastada ağır şiddette fibrozis saptanmıştır.

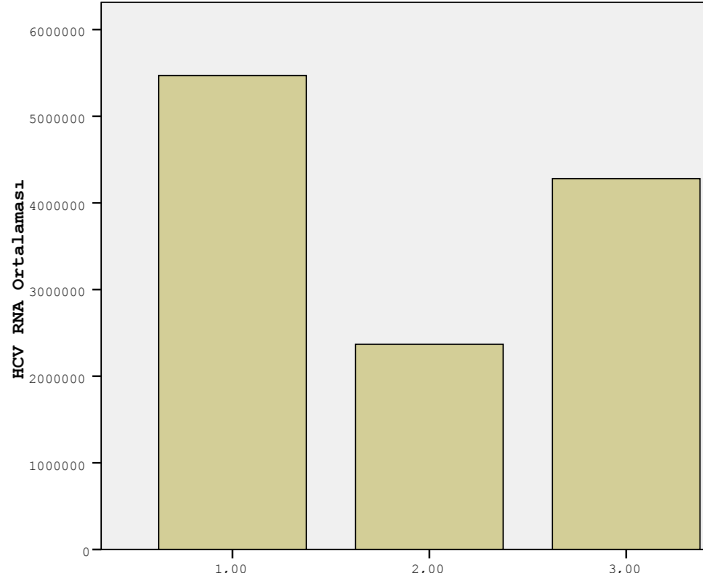
Hastaların fibrozis skor dağılımı tablo 13 de verilmiştir.

Tablo 13. Hastaların Fibrozis Skoru Oranlarının Dağılımı [n (%)]

Fibrozis Oranları	n (%)
Yok (0)	0 (0)
Hafif (1-2)	74 (74.7)
Orta (3-4)	18 (18.2)
Ağır (5-6)	7 (7.1)

İncelenen hastaların fibrozis şiddetine göre HCV RNA ortalaması değerlendirilmiş olup buna göre; hafif fibrozisi olan 83 hasta olup bu hastaların HCV RNA ortalaması $5.470.000 \pm 11.947.241$ IU/ml, HCV RNA ortancası 1.000.000 (1000- 56.000.000) IU/ml olarak saptanmıştır. Orta şiddette fibrozisi olan 9 hasta olup bu hastaların HCV RNA ortalaması $2.367.888 \pm 2.474.187$ IU/ml, HCV RNA ortancası 1.900.000 (1000- 6.100.000) IU/ml olarak saptanmıştır. Ağır şiddette fibrozisi olan 7 hasta olup bu hastaların HCV RNA ortalaması $4.279.857 \pm 3.044.435$ IU7ml, HCV RNA ortancası 5.200.000 (25.000- 7.300.000) IU/ml olarak saptanmıştır. Bir hastanın karaciğer biyopsisi suboptimal olup değerlendirmeye alınmamıştır. Bu hastanın HCV RNA değeri 2.100.000 IU/ml olarak saptanmıştır.

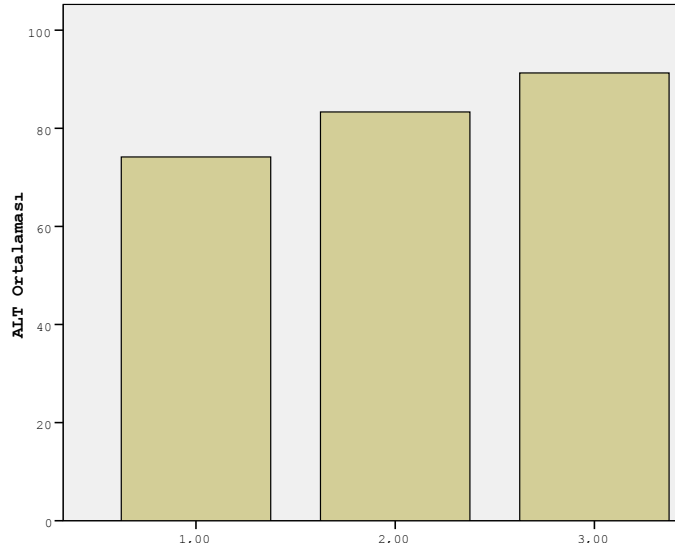
Şekil 19 da hastaların fibrozis şiddetine göre HCV RNA ortalamaları gösterilmektedir.



Şekil 19. Hastaların Fibrozis Şiddetine Göre HCV RNA Ortalaması
(0; fibrozis yok, 1; hafif fibrozis, 2; orta fibrozis, 3; ağır fibrozis)

İncelenen hastaların fibrozis şiddetine göre ALT ortalaması değerlendirilmiş olup buna göre; hafif fibrozisi olan 82 hasta olup bu hastaların ALT ortalaması 74 ± 111 U/L, ALT ortancası 42 (7- 861) U/L olarak saptanmıştır. Orta şiddette fibrozisi olan 9 hasta olup bu hastaların ALT ortalaması 86 ± 51 U/L, ALT ortancası 63 (48- 211) U/L olarak saptanmıştır. Ağır şiddette fibrozisi olan 7 hasta olup bu hastaların ALT ortalaması 91 ± 22 U/L, ALT ortancası 86 (59- 125) U/L olarak saptanmıştır. Bir hastanın karaciğer biyopsisi suboptimal olup değerlendirmeye alınmamıştır. Bu hastanın ALT değeri 42 U/L olarak saptanmıştır.

Şekil 20 de hastaların fibrozis şiddetine göre ALT ortalamaları gösterilmektedir.



Şekil 20. Hastaların Fibrozis Şiddetine Göre ALT Ortalaması
(0; fibrozis yok, 1; hafif fibrozis, 2; orta fibrozis, 3; ağır fibrozis)

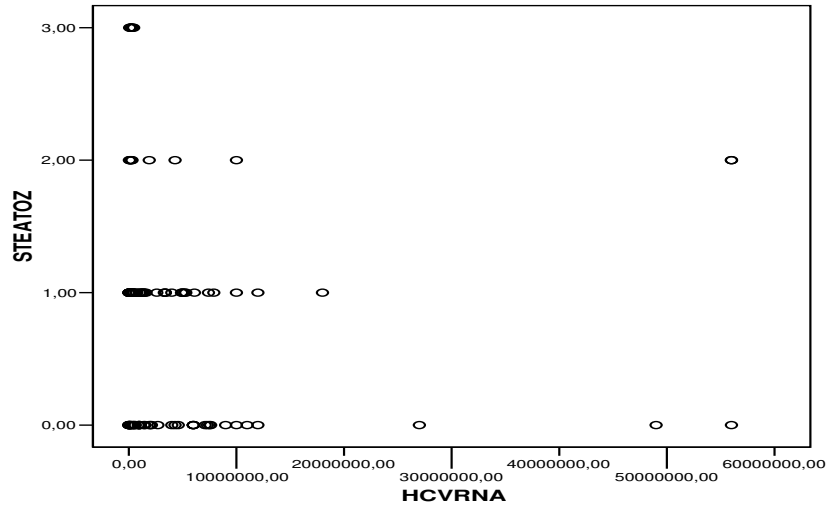
Yapılan korelasyon testlerinde, HCV-RNA ile steatoz evresi arasında negatif korelasyon bulunmuş, HCV RNA ile steatoz evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p < 0.05$). HCV-RNA ile nekroinflamatuvar aktivite indeksi, fibrozis skoru ve ALT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır.

Tablo 14 de HCV RNA ile ALT, steatoz, nekroinflamatuvar aktivite indeksi ve fibrozis skorları arasındaki ilişki gösterilmektedir (r = korelasyon katsayısı).

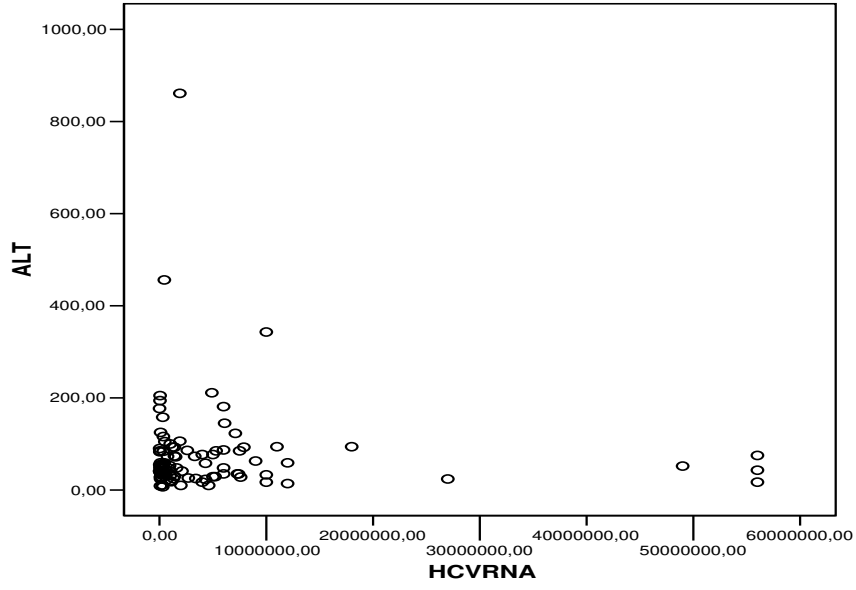
Tablo 14. HCV RNA, ALT, Steatoz, NİA, Fibrozis Arasındaki İlişki

	(n=100)
ALT (U/L)	r= -0.021 p= 0.838
Steatoz (0-3)	r= -0.211 p= 0.035* (p<0.05)
NİA (1-18)	r= -0.002 p= 0.986
Fibrozis (0-6)	r= -0.089 p= 0.382

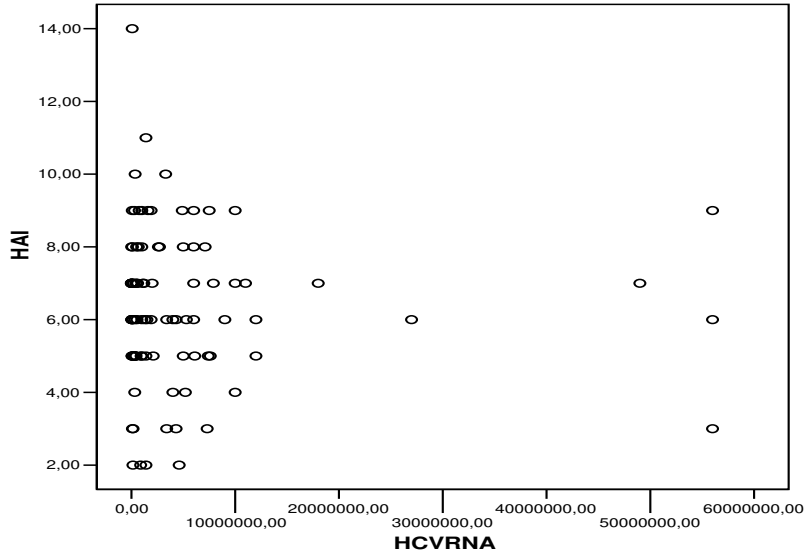
***p<0.05**



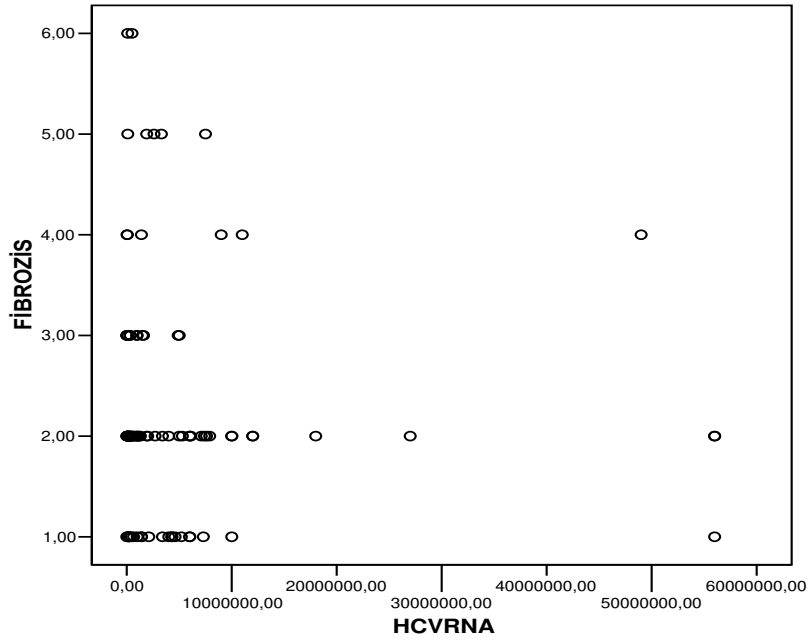
Şekil 21. HCV RNA ve steatoz arasındaki ilişki



Şekil 22. HCV RNA ve ALT Düzeyleri Arasındaki İlişki



Şekil 23. HCV RNA ve NAİ/HAI Arasındaki İlişki



Şekil 24. HCV RNA ve Fibrozis Arasındaki İlişki

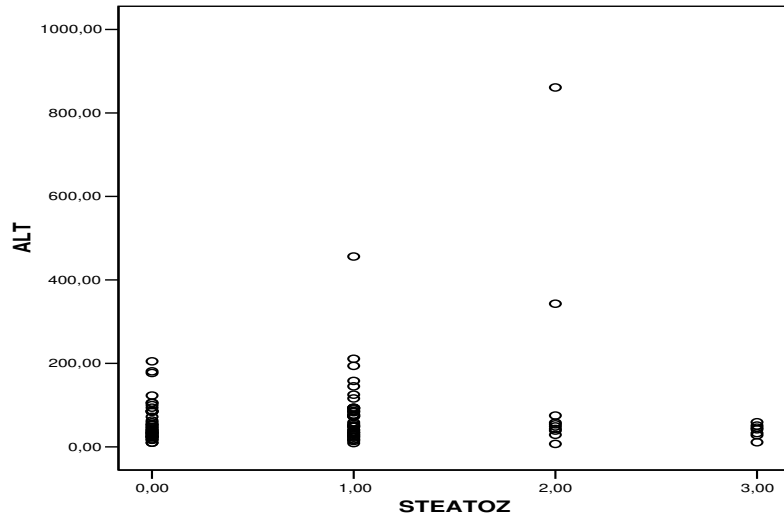
Yapılan korelasyon testlerinde steatoz ile HCV-RNA arasında negatif korelasyon bulunup, istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir ($p<0.05$). Steatoz ile nekroinflamatuvar aktivite indeksi, fibrozis skoru ve serum ALT değerleri ve arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Tablo 15 de steatoz ile HCV RNA, ALT ve fibrozis skorları arasındaki ilişki gösterilmektedir.

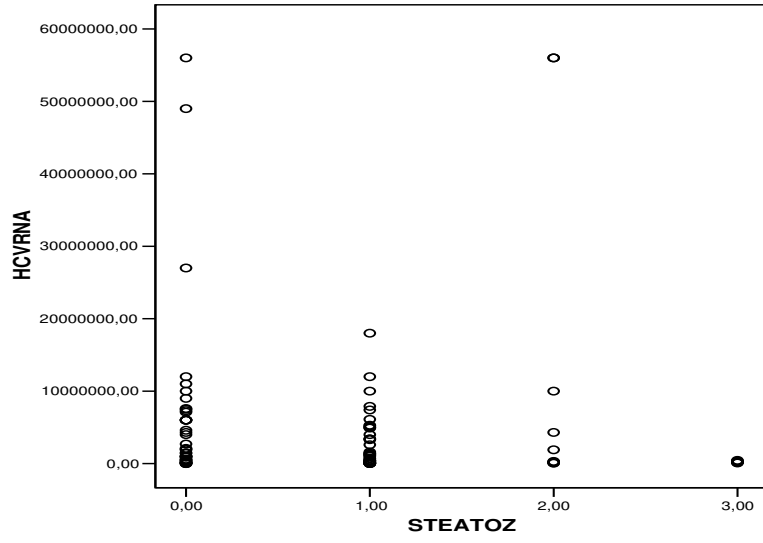
Tablo 15. Steatoz, HCV RNA, ALT, Fibrozis Arasındaki İlişki

	(n=100)
ALT (U/L)	r= 0.049 p=0.630
HCV RNA (IU/ml)	r=-0.211 p=0.035 * (p<0.05)
NİA (0-18)	r=0.091 p=0.368
Fibrozis (0-6)	r=-0.113 p=0.264

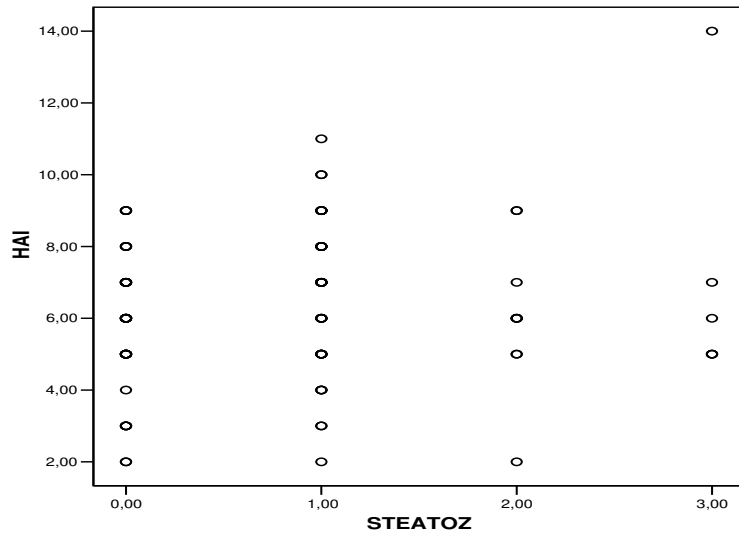
***p<0.05**



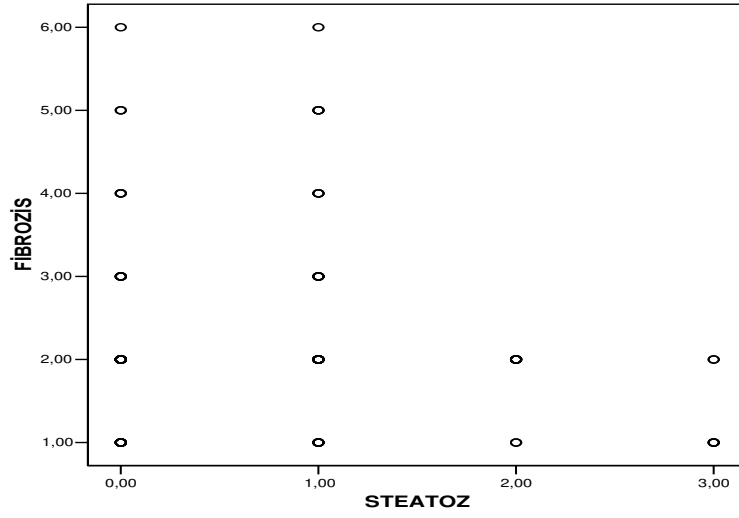
Şekil 25. Steatoz ve ALT Düzeyleri Arasındaki İlişki



Şekil 26. Steatoz ve HCV RNA Düzeyleri Arasındaki İlişki



Şekil 27. Steatoz ve NİA Arasındaki İlişki



Şekil 28. Steatoz ve Fibrozis Arasındaki İlişki

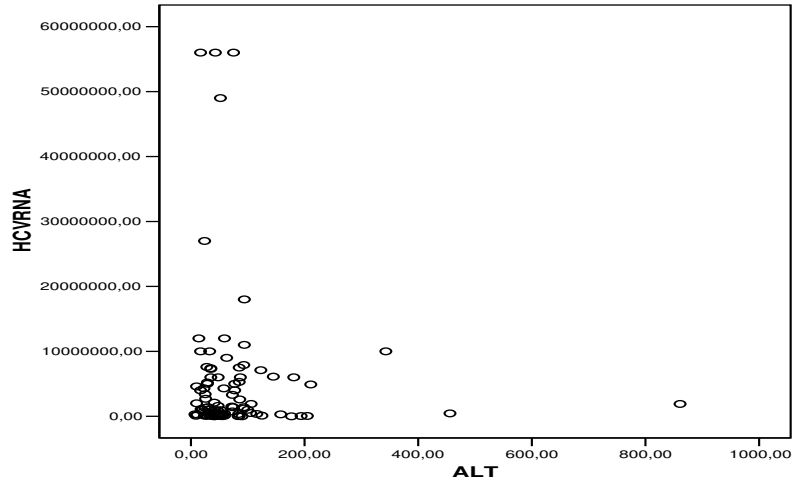
Yapılan korelasyon testlerinde, ALT ile nekroinflamatuvar aktivite indeksi ve fibrozis skoru arasında pozitif korelasyon bulunup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p<0.05$). ALT ile HCV RNA ve steatoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Tablo 16 da ALT ile HCV RNA, steatoz, NİA, fibrozis skoru arasındaki ilişki gösterilmektedir.

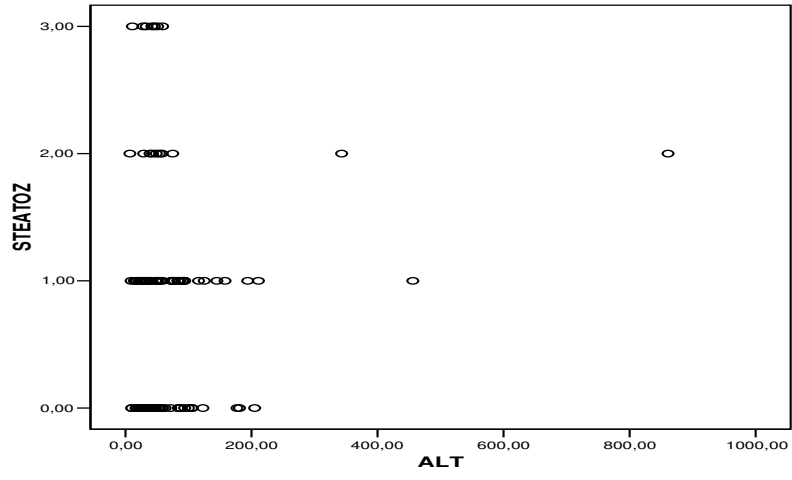
Tablo 16. ALT, HCV RNA, Steatoz, NİA, Fibrozis Arasındaki İlişki

	(n=100)
HCV RNA (IU/ml)	r= -0.021 p=0.838
Steatoz(0-3)	r=0.049 p=0.630
NİA (0-18)	r=0.498* (p<0.05) p<0.0001
Fibrozis (0-6)	r=0.482* (p<0.05) p<0.0001

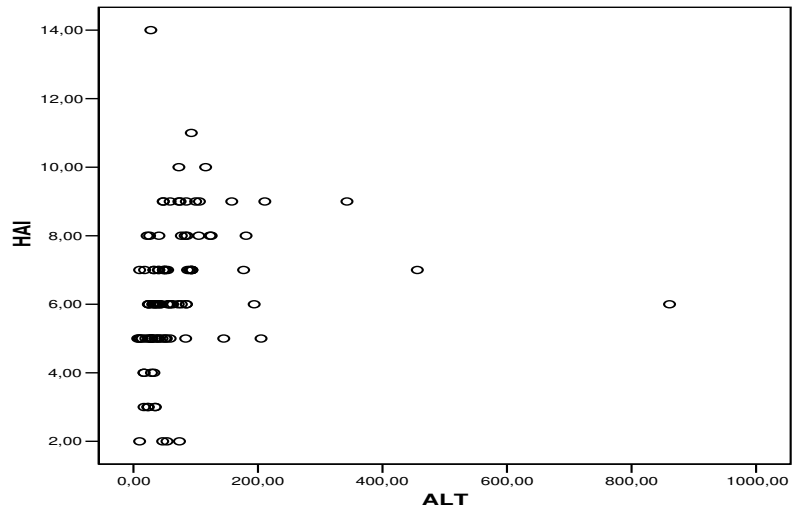
***p<0.05**



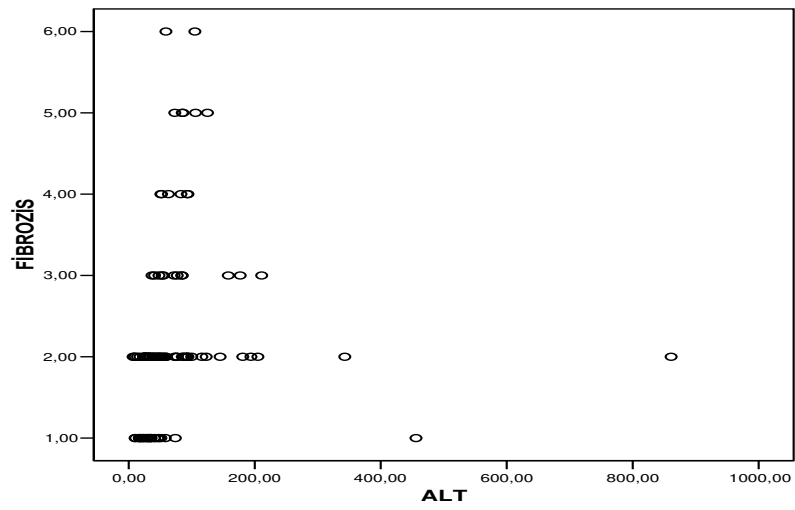
Şekil 29. ALT ve HCV RNA Arasındaki İlişki



Şekil 30. ALT ve Steatoz Arasındaki İlişki



Şekil 31. ALT ve NİA Arasındaki İlişki



Şekil 32. ALT ve Fibrozis Arasındaki İlişki

Cinsiyetlere göre HCV RNA, ALT, steatoz, nekroinflamatuvar aktivite indeksi ve fibrozis parametreleri arasındaki korelasyona bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 17 de cinsiyete göre HCV RNA, ALT, steatoz, NİA, fibrozis parametreleri arasındaki ilişki gösterilmektedir.

Tablo 17. Cinsiyete Göre HCV RNA, ALT, Steatoz, NİA, Fibrozis Arasındaki İlişki

	Kadın (n=63)	Erkek (n=37)
ALT (U/L)	r= 0.026 p=0.844	r= -0.082 p=0.628
Steatoz(0-3)	r=-0.234 p=0.065	r=-0.172 p=0.308
NİA (0-18)	r=-0.023 p=0.857	r=0.022 p=0.901
Fibroz (0-6)	r=-0.038 p=0.770	r=-0.179 p=0.295

***p<0.05**

Cinsiyetlere göre steatoz, ALT, HCV RNA, steatoz, nekroinflamatuvar aktivite indeksi ve fibrozis parametreleri arasındaki korelasyona bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 18 de cinsiyete göre steatoz, ALT, HCV RNA, nekroinflamatuvar aktivite indeksi ve fibrozis parametreleri arasındaki ilişki gösterilmektedir.

Tablo 18. Cinsiyete Göre Steatoz, ALT, HCV RNA, NİA, Fibrozis Arasındaki İlişki

	Kadın (n=63)	Erkek (n=37)
ALT (U/L)	r= 0.076 p=0.556	r= -0.006 p=0.971
HCV RNA (IU/ml)	r=-0.234 p=0.065	r=-0.172 p=0.308
NİA (0-18)	r=0.079 p=0.538	r=0.114 p=0.507
Fibrozu (0-6)	r=-0.087 p=0.498	r=-0.159 p=0.354

***p<0.05**

Cinsiyetlere göre ALT ile nekroinflamatuvar aktivite indeksi ve fibrozis skoru arasında her iki cinsiyette pozitif korelasyon bulunup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (p<0.05). ALT ile HCV RNA ve steatoz arasında ayrı korelasyon bulunmamıştır.

Tablo 19 da cinsiyete göre ALT, HCV RNA, steatoz, NİA ve fibrozis skoru arasındaki ilişki gösterilmektedir.

Tablo 19. Cinsiyete göre ALT, HCV RNA, Steatoz, NİA, Fibrozis Arasındaki İlişki

	Kadın (n=63)	Erkek (n=37)
HCV RNA (IU/ml)	r=0.026 p=0.844	r=-0.082 p=0.628
Steatoz	r=0.076 p=0.556	r=-0.006 p=0.971
NİA (0-18)	r=0.425* p=0.001	r=0.608* p<0.0001
Fibroz (0-6)	r=0.462* p<0.0001	r=0.513* p=0.001

***p<0.05**

5. TARTIŞMA

Ünlü bir hepatolog olan Paul D. Berk, Hepatit C 'den " hepatolojiyi yaratan virus" olarak bahsetmektedir (144). Hastalığın çoğu zaman asemptomatik seyredip sinsi bir şekilde siroz ve HSK'ya yol açması, henüz hastalıktan koruyacak aşı veya immünglobulin bulunmaması ve sinsi seyrinden dolayı gerçek prevalansının bilinmemesi, onu diğer hepatit viruslarından ayırmaktadır.

Kronik C hepatitinde karaciğer hasarının derecesini göstermede altın standart, karaciğerin histopatolojik değerlendirilmesidir. Steatoz, kronik C hepatiti enfeksiyonuyla sıklıkla birlikte olan histolojik bulgudur. HCV enfeksiyonu olan bireylerin %50 den fazlasında steatoz gözlenmektedir (13). Bu birlikteliğin nedeni tam olarak aydınlatılmış değildir. Bununla birlikte hem virüsün kendisine hem de konağa ait faktörler steatozu etkilemektedir. Artmış vücut kitle indeksi (VKİ), diyabet, alkol kullanımı ve hiperlipidemi konağa ait risk faktörleri olarak bilinirken; virüs genotipi ve virüs yük miktarı virüse bağlı faktörlerdir. Steatoz nedeni olabilecek faktörler dikkatli bir şekilde ayıklanıp yapılan değerlendirmelerde de önemli orandaki HCV hastasında steatozla karşılaşılmaktadır (18).

Son zamanlarda kronik Hepatit C' de steatoz varlığının hem nekroinflamatuvar aktiviteyi hem de fibrozise ilerleme hızını artırdığı üzerinde durulmaktadır. Pek çok faktör fibrozis ilerleme hızını etkileyebilmektedir. İyi bilinen faktörler erkek cinsiyeti, uzun süre ve yoğun (>50g/gün) alkol kullanımı, hastalık yaşı, hastanın yaşı (>50/yıl), HIV ile koinfeksiyon ve obezitedir (19-145).

Özellikle steatoz varlığında viral yük de yüksekse (HCV RNA $\geq 3 \times 10^6$ kopya/ml) fibrozis skoru ve histolojik aktivite indeksi daha da yüksek olmaktadır (14).

Kronik C hepatitli hastalarda önem kazanan tedavi girişimleri hastalığın aktivitesini gerek tedavi kararı verme aşamasında gerekse tedaviye yanıtı değerlendirirken güvenilir bir şekilde ortaya koymayı zorunlu hale getirmiştir. HCV enfeksiyonunda hastalığın prognozunu ve tedaviye yanıtı belirleyecek prediktif bir parametrenin bulunması klinik araştırmaların ana konularından birini oluşturmaktadır. Karaciğer biyopsisinin invaziv bir yöntem olması nedeniyle hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde çoğu kez aminotransferaz düzeyleri ile karar verilmektedir. Son yıllarda viral yükün kantitatif tayin edilebilmesi ve bu tetkiklerin yaygınlaşması yeni ufuklar yaratmıştır. Hastalığın tanısında ve takibinde kullanılan biyokimyasal, virolojik testler ve histopatolojik incelemeler arasındaki ilişki değişik çalışmalarla irdelenmiştir (146-156).

Aminotransferazlar (ALT ve AST) hücre içi enzimler olup serum düzeylerinin yükselmesi hepatoselüler nekrozun varlığına işaret eder. Karaciğer hastalıkları için daha spesifik olan ALT olmakla birlikte çoğu zaman AST ile birlikte değerlendirilir. Kronik hepatitlerde son yıllarda önem kazanan tedavi girişimleri hastalığın aktivitesini, gerek tedavi kararı verme aşamasında gerekse tedaviye yanıtı değerlendirirken, güvenilir bir şekilde ortaya koymayı zorunlu kılmıştır. Nekroinflamatuvar aktivite indeksi/Histolojik aktivite indeksi, uzun yıllar kullanılan kronik persistan hepatit / kronik aktif hepatit tanımlamalarının taşıdığı yetersizliği aşarak bu alanda yeni olanaklar sağlamıştır (146). Buna rağmen

karaciğer biyopsisinin invaziv bir yöntem olması nedeniyle hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde çoğu kez aminotransferaz düzeyleri ile karar verilmesi kaçınılmazdır. Son yıllarda C hepatitli hastalarda viral yükün kantitatif gösterilebilmesiyle bu virolojik değerlerin ALT değerleriyle korelasyonunu araştıran çalışmalar yapılmıştır. Fakat bu çalışmaların sonuçları çelişkilidir.

Stephen ve ark. kronik hepatit C tanısı almış 222 hastada karaciğer steatozu, HAİ ve fibrozis skoru, ALT, HCV RNA ve genotipi değerlendirdikleri çalışmada; serum ALT ile HCV RNA, HAİ ve fibrozis skoru arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Genotip 3 ile enfekte hastalarda karaciğer steatozu genotip 1 ve 2 ile enfekte olan hastalardan daha fazla görülmüştür. BMI > 30 ve İshak fibrozis skoru ≥ 2 den büyük olması karaciğer steatozu ile ilişkilendirilmiş, karaciğer steatozu karaciğer fibrozis için artmış bir risk olarak değerlendirilmiştir (150).

Köklü ve ark. 136 kronik hepatit C hastasında karaciğer steatozunun virüs (genotip ve viral yük) ve konağa ait nedenlerini araştırdıkları çalışmada; % 58 hastada steatoz saptamışlardır. Steatoz ile viral yük arasında ve steatoz ile fibrozis arasında bir ilişki saptanmadığını bildirmişlerdir (151).

Matos ve ark. 90 kronik hepatit C'li hasta grubunda karaciğer steatoz prevalansı ve steatozun HCV genotip, viral yük ve karaciğer histolojisi ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarında; 90 hastanın % 67 sinde steatoz saptamıştır. Yaş, kadın cinsiyet, obezite (BMI >25 kg/m²) genotip 3 ile enfeksiyon steatoz ile ilişkili bulunmuş, HCV RNA viral yük ile steatoz arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Portal/periportal nekroinflamatuvar aktivitesi ve ileri evre fibrozisi

olan hastalarda steatoza rastlanmış ancak steatoz ile karaciğer hasarının şiddeti arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır (152).

Akkaya ve ark. 36 kronik hepatit C tanısı almış hasta grubunda ALT düzeyleri ile HCV RNA viral yükün, karaciğer'deki steatozis, HAI ve fibrozis ile arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında; serum ALT düzeyleri ile HAI komponentlerinden periportal köprüleşme nekrozu ve fibrozis arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır. Serum ALT değerleri ile HCV RNA arasında negatif korelasyon bulunmuştur. ALT düzeyleri periportal köprüleşme nekrozu, HCV RNA viral yük ve HCV enfeksiyonu süresi ile ilişkili bulunmuştur (153).

Hsieh ve ark.nın 425 kronik hepatit C hastasında HCV RNA viral yük, HCV genotip, Body mass indeks (BMI)'nin karaciğer steatozu, nekroinflamatuvar aktivite ve hepatik fibrozis arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında; % 30.8 hastada steatoz saptamışlardır. VKİ 'i $<23 \text{ kg/ m}^2$ olan hastalarda hepatik steatoz oranları daha düşük bulunmuştur. Hepatik steatoz ile nekroinflamatuvar aktivite arasında herhangi bir ilişki bulunamamış ancak hepatik steatoz ile fibrozis arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. HCV RNA ile steatoz arasında bir ilişkiye rastlanmamış ve genotip 1 ile genotip 2 hastalarında benzer oranlarda hepatik steatoza rastlanmıştır. VKİ hepatik steatoz ile yüksek ilişkili bulunurken, hepatik steatoz da hepatik fibrozis ile yüksek ilişkili tespit edilmiştir (154).

Sanai ve ark.1 persistan normal ALT düzeylerine sahip 65 kronik hepatit C hastası ile yüksek ALT düzeylerine sahip 66 kronik hepatit C hastası karaciğer histolojik özellikleri (Metavir'e göre) kıyaslamışlardır. Sanai ve ark.1 pesistan

normal ALT'li (PNALT) hastalarda görülmesi beklenen hafif karaciğer hasarına zıt olarak PNALT hasta grubunda orta ve ağır şiddette nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis skoru bulmuşlardır. Her iki grupta da nekroinflamatuvar aktivite indeksi ve fibrozis skoru arasında herhangi farklılığa rastlanmamıştır. Her iki grupta hepatik steatoz arasında anlamlı bir farklılık bulunamamış ve hepatik steatoz ve fibrozis arasında da herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Steatozu olan ve olmayan PNALT'li hasta grubunda nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis skoru arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Sanai ve ark. ALT' yi karaciğer histolojisini (nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis) göstermede zayıf bir parametre olarak değerlendirmişlerdir (155).

Cross ve ark.nın 112 kronik hepatit C hastasında karaciğerde görülen steatozun fibrozis ile ilişkisini araştırdıkları çalışmada; biyopside görülen steatozu (Kleiner'e göre), fibrozisi de (Ishak'a göre) değerlendirmişler ve çalışmaya alınan hastalara ortalama 50 hafta ara ile iki kez biyopsi yapmışlardır. Karaciğer steatozu genotip 3 enfeksiyonu ile ilişkili bulunmuştur. Hastalığı ilerleyen % 21 hastaya ikinci kez biyopsi yapılmış ve bu hastalarda fibrozis evresi ≥ 1 evre daha yüksek bulunmuştur. Cross ve ark. ileri yaş, yüksek AST değerleri ve steatozun fibrozis için bir risk faktörü olduğunu ileri sürmüşlerdir (156).

Bizim çalışmamızda serum ALT değerleri ile HCV RNA viral yük ve steatoz evresi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamadı. Ancak serum ALT değerleri ile nekroinflamatuvar aktivite indeksi ve fibrozis skoru arasında pozitif korelasyon bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p < 0.05$).

Bizim sonuçlarımız Akkaya ve ark., Cross ve ark.nın sonuçlarını desteklemektedir.

Fierbinteanu-Braticevici ve ark.nın yaptığı 50 genotip 1 ile enfekte kronik hepatit C hastasında karaciğer steatozisinin araştırıldığı çalışmada; yaş, cinsiyet, ALT, GGT, HCV RNA viral yük, VKİ, insülin rezistansı (IR) parametrelerinin genotip 1 ile enfekte hastalarda karaciğer steatozuna etkisini araştırmışlardır. > 45 yaş, kadın cinsiyet, insülin rezistansı (HOMA >2.5), VKİ > 30, santral obezite ve yüksek GGT düzeyleri ile karaciğer steatozu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Steatoz ile viral yük ve ALT arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (157).

Bizim çalışmamızda HCV RNA viral yük ile steatoz evresi arasında negatif korelasyon bulundu ($p<0.05$). Ancak HCV RNA viral yük ile nekroinflamatuvar aktivite indeksi ve fibrozis skoru arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmadı. Sonuçlar literatür ile uyumlu bulundu. Çalışmamızda görülen HCV RNA ile steatoz arasındaki negatif korelasyon bize; çalışmaya alınan hasta grubunun populasyon özelliklerinden kaynaklanabileceğini düşündürmekte.

Özkara ve ark.nın yaptıkları kronik hepatit C hastalarında serum ALT ve AST değerleri ile nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis skoru ilişkisinin karşılaştırıldığı çalışmada; serum AST değerleri ile nekroinflamatuvar aktivite indeksi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş ve serum AST değerleri hepatik fibrozis için en anlamlı değişken olarak görülmüştür. Ancak serum ALT düzeyleri ile hepatik fibrozis arasında anlamlı bir korelasyon bulunmazken ALT ile

nekroinflamatuvar aktivite indeksi arasında zayıf bir korelasyon saptanmış. Serum AST düzeyinin histolojik aktivite indeksi, fibrozis ve aynı zamanda karaciğer hasarının önemli bir göstergesi olduğunu öne sürmüşlerdir (158).

Bizim çalışmamızda çalışmaya alınan tüm hastalarda steatoz oranı % 58 olarak bulundu. Literatürde kronik hepatit C hastalarının %43-%70 (ortalama % 50) sinde steatoz saptandığı görülmüştür. Bizim bulgularımızda literatür ile uyumlu bulundu. Çalışmamızda hastaların % 42' sinde steatoz saptanmadı, % 41'inde hafif steatoz, % 10'unda orta steatoz, % 7'sinde ağır steatoz saptandı. Hastaların % 74.7' sinde en çok görülen hafif fibrozis saptandı, % 18.2 hastada orta şiddette karaciğer fibrozisi, % 7.1 hastada ağır şiddette fibrozis saptandı. Bizim çalışmamızda karaciğerde görülen steatoz şiddeti ile fibrozis skoru arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bu sonuçlar Köklü ve ark., Matos ve ark., Sanai ve ark.nın sonuçlarını desteklemektedir.

Serum aminotransferaz düzeyleri ile HCV RNA viral yük ve karaciğer histolojisinin ilişkisinin değerlendirildiği bir çok çalışma yapılmıştır (147-148,150,152-153,155,158). Literatürde ALT yüksekliği ile HCV-RNA viral yük arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda alınan sonuçlar farklıdır. Bu çalışmaların çoğunluğunda korelasyon bulunamazken (147-148,150,157), negatif korelasyon bulan çalışma (153), pozitif korelasyon bulan çalışma da vardır (159). Bizim çalışmamızda serum ALT değerleri ile HCV RNA viral yük arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu sonuçlar Erdem ve ark., Young ve ark., Stephen ve ark.nın çalışmalarında buldukları sonuçları desteklemektedir. Çalışmamızda serum ALT ile karaciğer steatozu arasında da herhangi bir ilişkiye

rastlanmamıştır. Ancak serum ALT değerleri ile nekroinflamatuvar aktivite indeksi ve fibrozis skoru arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edilmiştir ($p<0.05$).

Kronik C hepatitinde ALT değerleri persistan normal olan hastaların karaciğer biyopsisinde orta ve ağır aktiviteli kronik hepatit saptanırken (155), aminotransferaz enzim düzeyleri normal olanların yaklaşık $\frac{1}{4}$ 'ünde aminotransferazların yükselerek histolojik hasarın ilerlediği gösterilmiştir (155). Akkaya ve ark. ALT ile periportal köprüleşme nekrozu ve karaciğer fibrozisinin yüksek oranda ilişkili olduğunu; Özkara ve ark., ALT ile NİA arasında zayıf bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Cross ve ark. 112 hastada yaptıkları çalışmada ALT ile fibrozis arasında pozitif bir korelasyon bulmuşlardır. Sonuç olarak veriler serum ALT düzeylerinin karaciğer hasarının (nekroinflamatuvar aktivite indeksi ve fibrozisin) önemli bir göstergesi olduğu, serum ALT değerlerinin karaciğer biyopsisine karar verme ve kronik C hepatitli hastalarda tedavi ihtiyacı konusunda yönlendirici olabileceğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda; ALT ile NİA ve fibrozis arasında her iki cinsiyette pozitif korelasyon bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Ancak serum ALT ile HCV RNA viral yük ve steatoz arasında her iki cinsiyette de istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Bir çok araştırmacı, HCV RNA viral yük ile karaciğer histolojisi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma yapmışlardır. Çalışmalar HCV RNA viral yükün karaciğer histolojisini etkileyen bir parametre olmadığını göstermektedir (148-149,152,154,157). Ancak, yüksek virüs yükünün karaciğer hasarının

derecesiyle korele olduğunu gösteren çalışmalar varken (160-161), viral yük ile karaciğer hasarı arasında negatif korelasyon tespit eden (162) araştırmacılar da vardır. Gretch ve ark. (163) 121 vakalık serisinde HCV-RNA titresi yüksek hastalarda nekroinflamatuvar aktivite indeksi ve fibrozis skorunun daha yüksek olduğunu ileri sürerken, Magrin ve ark. (162) 100 vakalık serisinde korelasyona ters olarak, HCV-RNA titresi düşük olan hastalarda karaciğer histolojisinin daha kötü olduğu şeklinde belirtilmiştir. Çalışmamızda; HCV RNA viral yük ile steatoz evresi arasında negatif korelasyon bulunmuştur. HCV RNA ile steatoz evresi arasında bulunan negatif korelasyon çalışmaya alınan hasta grubunun populasyon özelliklerinden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Ancak HCV RNA viral yük ile nekroinflamatuvar aktivite indeksi ve fibrozis skoru arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Sonuçlar literatür ile uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçları HCV RNA viral yükün karaciğer histolojisini etkileyen bir parametre olmadığını düşündürmekle birlikte bu konuda daha geniş çalışmaların yapılmasının patogeneze açısından önemli olacağını düşünmekteyiz. Yapılan çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmesinde çeşitli faktörler rol oynayabilirler. Birincisi; çalışmalarda kullanılan HCV RNA kantitasyonu yöntemlerinin farklılığı olabilir. İkincisi; serum HCV RNA değerlerindeki dalgalanmalardan dolayı HCV RNA stabil bir parametre olamamaktadır. Üçüncüsü; HCV karaciğer içinde olduğu gibi ekstra hepatik bölgelerde de replike olmakta, bu durum dolaşımda bulunan yüksek miktarlardaki HCV'nin karaciğer içinde her zaman aktif viral replikasyonun olduğunu veya şiddetli karaciğer hasarını göstermez. Diğer bir faktör; serum HCV RNA, ALT değerleri ile

karaciğer biyopsisinin aynı zaman dilimi içinde yapıp yapılmadığıdır. Çalışmamızda, karaciğer biyopsisi ile serumda bakılan HCV RNA ve ALT değerleri arasında bir aydan daha uzun süre bulunan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Steatozis diğer adıyla yağlı karaciğer, hepatositlerde lipit damlacıkları birikimi ile tanımlanabilmektedir. Mikroveziküler veya makroveziküler olarak da karakterize edilebilmektedir. Steatozis kronik C hepatiti enfeksiyonuyla sıklıkla birlikte olan histolojik bir bulgudur. HCV enfeksiyonu olan bireylerin % 42-73 (ortalama% 50) kadarında steatoz gözlenmektedir (13,164). Bu oran genel populasyonda görülen karaciğer yağlanması ve kronik hepatit B enfeksiyonunda görülenden daha yüksektir. Bu birlikteliğin altta yatan nedeni tam olarak aydınlatılmış değildir. Bununla birlikte hem virüsün kendisine hem de konağa ait faktörler steatozu etkilemektedir. Artmış vücut kitle indeksi (VKİ), diyabet, alkol kullanımı ve hiperlipidemi, yüksek serum trigliserit, ALT ve GGT düzeyleri konağa ait risk faktörleri olarak bilinirken; virüs genotipi ve virüs yük miktarı virüse bağlı faktörlerdir (164). Kronik hepatit C hastalarında hepatik steatozun klinik önemi fibrozis ile yakın ilişki göstermesi ve peginterferon- α ve ribavirin tedavisine zayıf cevap verdiğinin düşünülmesindendir (165-166). Bununla birlikte HCV'li hastalar genellikle alkolik olmayan, yağlı karaciğer hastalarında ki benzer risk faktörlerine (obezite, tip 2 diyabet ve ileri yaş) sahip olduklarından ve bütün bu faktörlerinde fibrozisi artırdığı bilindiğinden, HCV' deki steatoz ile kronik karaciğer hasarını tam olarak ilişkilendirmek güçtür. Bir çok çalışmada kronik hepatit C hastalığında görülen steatozu HCV genotip 3

enfeksiyonu ile ilişkilendirilmektedir (167-168). Genotip 3 ile olan enfeksiyonda steatoz gelişmesi virüsün direk sitopatik etkisine ve virüs yüküne bağlanırken, genotip 1 ve genotip 2 ile olan enfeksiyonlarda gelişen steatoz insülin rezistansı, obezite, hiperlipidemi gibi metabolik faktörlere dayandırılmaktadır (114). Abid ve ark.1 HCV genotip 3’de steatoz şiddetinin viral yük ile ilişkili olduğunu, peginterferon- α ve ribavirin tedavisi alan hastalar ile relaps olan hastalarda steatoz görülmediğini çalışmalarında göstermişlerdir. In vitro çalışmalarda HCV genotip 3’de steatoz oluşumu diğer genotiplere göre 3 kat daha fazla oranda görüldüğü düşünülmektedir (169). Hayvan çalışmalarında, HCV kor proteinin transgenik farelerde lipit damlacıkları oluşturduğu gözlenmiştir (168). HCV’nin indüklediği steatozda birkaç mekanizma üzerinde durulmaktadır. Birincisi; HCV kor protein tarafından mikrozomal trigliserit transvers protein aktivitesi inhibe olmakta, VLDL’nin sekresyonunda rol alan bu proteinin inhibe olmasıyla hepatosit içinde yağ damlacıkları şeklinde lipit birikimi olmaktadır. İkinci mekanizma ise; peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör α ’nın (PPAR α) azalmış transkripsiyonel aktivitesidir. Dharancy ve ark. kronik hepatit C’li hastalarda PPAR- α düzeylerinin ve hedef gene ekspresyonunun anlamlı ölçüde düştüğünü göstermişlerdir (170). Metabolik veya viral nedenli hepatik steatozun karaciğer fibrozusuna katkıda bulunup bulunmadığı araştırmacıların dikkatini çekmektedir. Steatozun fibroze ilerlemesinde bazı mekanizmalar üzerinde durulmaktadır. Virüs etkisiyle mitokondrilerde fonksiyon bozukluğu ve bunun sonucunda da oksidatif stres oluşmaktadır. Oluşan reaktif, oksijen türleri yağ peroksidasyonu, “stellate” hücre aktivasyonu ve kollajen tip I oluşumunu hızlandırmaktadır.

Karaciğer fibrozisi, fibriler ekstrasellüler matriks proteinlerinin karaciğer ‘konjunction’ larında birikerek kronik hasara yol açan progresif bir süreçtir. Hepatit B ve C enfeksiyonları, alkol kullanımı, enfeksiyon yaşı, non-alkolik steatohepatit risk faktörleri olarak görülmektedir. Yapılan retrospektif çalışmalarda; steatoz evresi ile fibrozis skoru arasında pozitif korelasyon olduğu yönündedir (150,154,156,165). Bir çok çalışma, steatozun fibrozis için önemli bir prediktör parametre olduğunu göstermiştir (114,150,154,156,165). Leandro ve ark. çok merkezli meta-analiz çalışmalarında kronik hepatit C hastalarında görülen steatozun fibrozis ile bağımsız ilişkili olduğunu göstermişlerdir (166). Ayrıca Fransız araştırmacıların yaptığı çapraz kesitsel bir çalışmada, tedavi edilmemiş kronik hepatit C hastalarında steatoz şiddetinin fibrozis progresyonunda bağımsız tek prediktör faktör olduğunu göstermişlerdir (171). Ancak steatozun fibrozis ile ilişkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (151-152,155). Bir başka ilgi çekici durum ise hepatik steatozun kronik hepatit C hastalarında tedavi cevabına etkisidir. Bir çok çalışmada; steatozun Peginterferon- α ve Ribavirin tedavisinde kalıcı viral yanıt ile negatif korelasyon olduğunu ve tedavi cevabını olumsuz etkilediğini gösterilmiştir (165,171). Hepatoselüler karsinom kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda uzun dönem komplikasyonu olarak görülmektedir. Invitro veya invivo çalışmalar da HCV kor protein ekspresyonunun steatoz gelişmesini sağladığı ve aynı zamanda karsinogeneizde rolü olduğunu hücre kültür ya da transgenik fare modeliyle gösterilmiştir (168).

Bizim çalışmamızda çalışmaya alınan hastalarda steatoz oranı % 58 olarak bulunmuştur. Literatürde kronik hepatit C hastalarının %43-%70 (ortalama % 50)

sinde steatoz saptandığı görülmüştür (13,164), bizim bulgularımız da literatür ile uyumlu bulunmuştur. Steatoz evrelemesi Kleiner'e göre yapılmıştır (143) ve buna göre % <5; steatoz yok, % 5-33; evre 1 steatoz, % >33-66 ; evre 2 steatoz, % >66; evre 3 steatoz olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda hastaların % 42' sinde steatoz saptanmadı, % 41'inde hafif şiddette steatoz, % 10'unda orta şiddette steatoz, % 7'sinde ağır steatoz saptanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların nekroinflamatuvar aktivite indeksi ve fibrozis skoru Ishak' a göre değerlendirilmiştir. Buna göre; periportal veya periseptal interface hepatit (1-4), konfluent nekroz (0-6), fokal nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyon (0-4), portal inflamasyon (0-4), fibrozis (0-6) dir (104). Hastaların nekroinflamatuvar aktivite indeksi skorlaması 18 üzerinden değerlendirilmiş; buna göre 1-4; Minimal Kronik Hepatit, 5-8; Hafif Kronik Hepatit, 9-13; Orta Aktiviteli Kronik Hepatit, 13-18; Ağır Aktiviteli Kronik Hepatit olarak değerlendirmeye alınmıştır (104). Yapılan istatistik değerlendirmeleri sonucu, Hafif Kronik Hepatit C Hastalığı % 70.7 ile en çok görülen karaciğer hastalığı olarak bulunmuştur. Minimal Kronik Hepatit C % 14.1 oranında, Orta Aktiviteli Kronik Hepatit C Hastalığı % 14.1, Ağır Aktiviteli Kronik Hepatit C Hastalığı % 1 oranında görülmüştür. Bir hastanın karaciğer biyopsisi suboptimal olarak değerlendirilmiş ve çalışmaya alınmamıştır. Hastaların fibrozis skorlaması; 0; fibrozis yok, 1-2; hafif fibrozis, 3-4; orta fibrozis, 5-6; ağır fibrozis olarak değerlendirmeye alınmıştır. Yapılan istatistik değerlendirmeleri sonucu hafif fibrozis % 74.7 ile en çok görülen fibrozis olarak belirlenmiş, % 18.2 hastada orta şiddette fibrozis, % 7.1 hastada ağır şiddette fibrozis görülmüştür.

Çalışmamızda, karaciğerde görülen steatoz evresi ile fibrozis skoru arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızın kesitsel olması, steatoz ile fibrozis arasında olan böyle bir ilişkiyi gösterememiş olabilir. Literatürde steatoz ile fibrozis arasında pozitif bir ilişkinin olduğu yönünde düşünceler daha ağır basmaktadır ve hatta steatozun fibrozis için prediktif bir parametre olduğu düşünülmektedir (114,150,154,156,165,166,171). Ancak herhangi bir ilişkinin olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (151-152,155). Bizim sonuçlarımız, Köklü ve ark., Matos ve ark., Sanai ve ark.nın buldukları sonuçları desteklemektedir. Bu sonuçlardan yola çıkarak; steatozis KHC hastalığında sıklıkla görülen bir histopatolojik bulgu olduğu, ancak karaciğer fibrozisine ilerlemesinde steatozun bir katkısının olmadığı düşünülmektedir. Ancak steatoz ile fibrozis arasındaki ilişkinin araştırıldığı daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızın sonuçları; Serum ALT düzeylerinin karaciğer hasarının (nekroinflamatuvar aktivite ve fibroz skoru) önemli bir göstergesi olduğu, serum ALT değerlerinin karaciğer biyopsisine karar verme ve kronik C hepatitli hastalarda tanı ve tedavi ihtiyacı konusunda yönlendirici olabileceğini düşünmekteyiz. HCV RNA viral yükün karaciğer histolojisini etkileyen bir parametre olmadığını düşünmekle birlikte bu konuda daha geniş çalışmaların yapılmasının patogeneze açısından önemli olacağını düşünmekteyiz. Steatozis kronik hepatit C hastalarında sıklıkla görülen bir histopatolojik bulgudur ancak karaciğer fibrozisine ilerlemesinde steatozun bir katkısının olmadığı görüşündeyiz. Ancak steatoz ile karaciğer fibrozisi arasındaki ilişkinin değerlendirildiği daha fazla sayıda çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Ökten A. Hepatit C enfeksiyonu (giriş) Viral Hepatit 2001, Ed. K. Kılıçturgay, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Nobel Tıp kitabevi, İstanbul, 2001; s:180-181.
2. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: Geographic differences and temporal trends. Semin Liver Dis 2000; 20: 1-16.
3. TahanV, Ozdogan O, Tozun N. Epidemiology of viral hepatitis in the Mediterranean basin: Rocz. Akad Med Bialymst. 2003; 48: 11-17. Review.
4. Turunç T, Sezgin Uncu H, Demiroglu YZ, Arslan H. Kan donörlerinde HBV ve HCV prevalansı: Viral Hep. Derg. 2003; 8(3): 166-170
5. Sümbül M. HCVenfeksiyonunun epidemiyolojisi ve korunma: Viral Hepatit 2007. F.Tabak, İ Balık ve E. Tekeli Eds. Oban matbaası 2007; s: 208-219
6. Şencan İ, Sahin İ, Kaya D, Bahtiyar Z. Yeni kurulan bir Tıp Fakültesi Hastanesinin çalışanlarında HBV ve HCV prevalansı. Viral Hep. Derg 2003; 8(1): 47-50
7. Kadanalı A, Pirioglu S, Özden K. Hemodiyaliz hastalarında HbsAg, Anti Hbs, Anti HBc Total , Anti Hbc IgM , anti HCV ve Anti HAV IgG sıklığı: Viral Hep. Derg. 2004; 9(1): 41-45
8. Davis GL. Hepatitis C genotypes and quasispecies. Am J Med 1999; 107: 21 26.

9. Forns X, Bukh J. The molecular biology of hepatitis C virus, genotypes and quasispecies. *Clin Liver Dis.* 1999; 3: 693 - 716.
10. Thomas DL, Lemon SM. Hepatitis C. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* 6 th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 1950 - 1981.
11. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Eng J Med* 2002; 347: 975 - 982.
12. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan T, Balan V, Diago M, Marcellin P et al. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346 – 357
13. Castera L, Hezode C, Roudot-Thoraval F, et al. Effect of antiviral treatment on evolution of liver steatosis in patients with chronic hepatitis C: Indirect evidence of a role of hepatitis C virus genotype 3 steatosis. *Gut* 2004; 53: 420-4
14. Adinolfi LE, Utili R, Andreana A, Tripodi MF, Marracino M. Serum HCV RNA levels correlate with histological liver damage and concur with steatosis in progression of chronic hepatitis C. *Dig. Dis sci* 2001; 46(8): 1677-83.

15. Choo QL., Kuo G., Weiner AJ., Overby LR., Bradley DW., Houghton M. (1989). Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, 244: 359 – 362
16. Lohmann V., Körner F., Koch J., Herian U., Theilmann L., Bartenschlager R. (1999). Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. *Science*, 285: 110 – 113
17. Bartosch B., Dubuisson J., Cosset FL. (2003). Infectious hepatitis C virus pseudoparticles containing functional E1–E2 envelope protein complexes. *J. Exp. Med.*, 197: 633 - 642.
18. Lindenbach BD., Evans MJ., Syder AJ., Wölk B., Tellinghuisen TL., Liu CC et al. (2005). Complete replication of hepatitis C virus in cell culture. *Science*, 309: 623 -626
18. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Host and disease-specific factors affecting steatosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998; 29: 198-206
19. Lindenbach BD., Meuleman P., Ploss A., Vanwolleghem T., Syder AJ., McKeating JA., et al (2006). Cell culture-grown hepatitis C virus is infectious in vivo and can be recultured in vitro. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 103: 3805 – 3809,

19. Berenguer M, Wright T.L Viral Hepatitis in Fieldman M, Friedman LS, Sleisenger MH Ed. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease 2002 China, 7th edition. Saunders 2002: 1313
20. Ploss A., Evans MJ., Gaysinskaya VA., Panis M., You H et al. (2009). Human occludin is a hepatitis C virus entry factor required for infection of mouse cells. *Nature*, 457: 882 – 886
21. Moradpour D., Penin, F., Rice, C. M. (2007). Replication of hepatitis C virus. *Nat. Rev. Microbiol.*, **5**: 453 – 463
22. World Health Organization (2001). Global surveillance and control of hepatitis C. report of a WHO consultation organized in collaboration with viral hepatitis prevention board, Antwerp, Belgium. *J Virol Hepatol*, 6, 35–47.
23. Kaito M, Watanabe S, Tsukiyama-Kohara K, et al. Hepatitis C virus detected by immunoelectron microscopic study . *J Gen Virol* 1994; 75: 1755-1760
24. Miller RH, Purcell RH. Hepatitis C virus shares amina acid sequence similarity with pestiviruses and flaviviruses as well as members of two plant virus supergroups. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 2057-2061
25. Mc Garvey MJ, Houghton M. Structure and molecular virology. Hepatitis C virus. *Viral Hepatitis*, Howard c Thomas, Stanley Lemon, Arie Zuckerman (eds), third edition ; 2005: 381-405.
26. Durmaz R. HCV mutasyonları. *Viral Hepatit 2005*. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2005; 169 – 174

27. Türkoğlu S. Hepatit C virüsü: Viroloji ve seroloji. Viral Hepatit 2003. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2003; 186 - 198.
28. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virüs infection. N Engl J Med 2001; 345: 41-52.
29. Aygen B. Hepatit C. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; 2(16): 21-33.
30. Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Hepatit C virüsü. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Cilt 2. Nobel Tıp Kitabevleri 2002; 1377 – 1396
31. Wang C, Siddiqui A. Structure and function of the hepatitis C virus intranuclear ribosome entry site. Curr Top Microbiol 1995; 203: 99-115.
32. Sherlock S, Dooley J. Hepatitis C Virus. Diseases of the Liver and Biliary System. Eleventh edition 2002; 305 - 316.
33. Houghton M, Weiner A, Han J, et al. Molecular biology of the hepatitis C viruses: Implication for diagnosis, development and control of viral disease. Hepatology 1991; 14: 381-388.
34. Penin F, Dubuisson J, Rey FA, et al. Structural biology of hepatitis C virus. Hepatol 2004; 39: 5-19.
35. Weiner A J, Brauer M J, Rosenbalt J, et al. Variable and hypervariable domains are found in the regions of HCV corresponding to the flavivirus envelope

and 56 NS1 proteins and the pestivirus envelope glycoproteins. *Virology* 1991; 180: 842-848.

36. Kato N, Sekiya H, Ootsuyama Y, et al. Humoral immune response to hypervariable region 1 of the putative envelope glycoprotein (gp70) of hepatitis C virus. *J Virol*. 1993 Jul; 67(7): 3923-30.

37. Suzich JA, Tamura JK, Palmer-Hill F, et al. Hepatitis C virus NS3 protein polynucleotide-stimulated nucleoside triphosphatase and comparison with the related pestivirus and flavivirus enzymes. *J Virol* 1993; 67: 6152-6158.

38. Failla C, Tomel L, De Francesco R. Both NS3 and NS4A are required for the proteolytic processing of hepatitis C virus non-structural proteins. *J Virol* 1994; 68: 3753-3760.

39. Thomas DL, Ray SC, Lemon SM. Hepatitis C. Mandell, Bennett, & Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed., Churchill Livingstone ; 2005: 1960-1971.

40. Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al. Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med* 1996; 334: 77-81.

41. Xu Z, Choi J, Yen TSB, et al. Synthesis of a novel hepatitis C virus protein by ribosomal frameshift. *EMBO J* 2001; 20: 3840-8.

42. Forns X, Purcell RH, Bukh J. Quasispecies in viral persistence and pathogenesis of hepatitis C virus. *Trends in Microbiology* 1999; 7:402 - 410.

43. Kato N. Molecular virology of hepatitis C virus. *Acta Med Okayama* 2001; 55: 133 -159.
44. Grahovac B, Bingulac-popovic J, Vucelic B, et al. Dynamics of serum hepatitis C virus load and quasispecies complexity during antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Virol* 2001; 20: 85 - 89.
45. Farci P, Strazzera R, Alter HJ, et al. Early changes in hepatitis c viral quasispecies during interferon therapy predict the therapeutic outcome. *Proc National Academy of Sciences USA* 2002; 99: 3081 - 3086.
46. Wilson JJ, Polyak SJ, Day TD, Gretch DR. Characterization of simple and complex hepatitis C virus quasispecies by heteroduplex gel shift analysis: Correlation with nukleotide sequencing. *J Gen Virol* 1995; 76: 1763 - 1771.
47. Lu M, Funsch B, Wiese M, Roggendorf M. Analysis of hepatitis C virus quasispecies population by temperature gradient gel electrophoresis. *J Gen Virol* 1995; 76: 881 - 887.
48. Appel N, Schaller T, Penin F, et al . From structure to function: new insights into hepatitis C virus RNA replication. *J Biol Chem.* 2006 Apr 14; 281: 9833-6.
49. Lindenbach BD, Rice CM. Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. *Nature.* 2005; 436: 933-8.

50. Wakita T, Pietschmann T, Kato T, et al. Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. *Nature Med.* 2005;11:791-6.

51. Bartenschlager R. The hepatitis C virus replicon system: from basic research to clinical application. *J Hepatol.* 2005; 43: 210-6.

52. Nakano I, Fukuda Y, Katano Y, et al. Interferon responsiveness in patients infected with hepatitis C virus1b differs depending on viral subtype. *Gut* 2001; 49: 263 - 267.

53. PKID's online. (2003). Hepatitis C. Hepatitis C in Children. 115-146. <http://www.pkids.org/pdf/phr/03-01hev.pdf>.

54. Akpınar H, Abacıoğlu YH, Tankurt E, et al. Non-A ve Non-B hepatitine bağlı olan Türk hastalardaki HCV prevalansı ve genotipleri. *Turkish J Gastroenterol* 1998; 9: 208 - 212.

55. Erensoy S, Göksel S, Akarca US, Özkahya M, Canatan D. Hepatit C virusunun polimeraz zincir reaksiyonu ürünlerinin doğrudan dizi analizi ile genotipleme. *Flora* 2002; 7: 104 - 111.

56. JHU Liver Research Center library, liver disease, hepatitis c, figure 5

57. Bruno S, Silini E, Crosignani A, et al. Hepatitis C virus genotypes and risks of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. *Hepatol* 1997; 25:754-8.

58. Pawlotsky J M, Tsakiris L, Roudot-Thoraval F, et al. Relationship between HCV genotypes and routes of transmission in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1994;21: S38.
59. Feray C, Gigou M, Samuel D, et al. The course of hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatol* 1994;20: 1137-1143.
60. Quer J, Esteban J. Epidemiology of viral hepatitis In: Thomas HC, Lemon S, Zuckerman AJ (eds). Massachusetts, USA. Third Edition. Blackwell Publishing. 2005: 407-425.
61. Memon MJ, Memon MA. (2002). Hepatitis C: an epidemiological review. *J Viral Hepatit*, 9, 84-100
62. Di Biceglie AM. Hepatitis C. *Lancet* 1998; 251:351-355.
63. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, ve ark. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *The Lancet*. 2000; 355(9207): 887-91.
64. Barut HŞ, Günel Ö. Dünyada ve ülkemizde hepatit C epidemiyolojisi. *Klimik Derg*. 2009; 22(2): 38-43.
65. Sünbül M. HCV enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve korunma. *Oben matbaası, Viral Hepatitler* 2007; s: 203-204

66. Çelik İ, Akbulut A. Kronik Hepatit C İnfeksiyonu. Köksal İ, Leblebiciğolu H (Editörler). Kronik Hepatitlerin tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Bilimsel Tıp Yayınevi. 2007;121-136.
67. Kökoğlu ÖF, Geyik MF, Uçmak H, ve ark. Diyarbakır İlinde Kan Donörlerinde HbsAg ve Anti-HCV Prevalansı. Viral Hep. Derg. 2003;8(1):56-59.
68. Gülcan EM, Sağlık N, Şiraneci R, ve ark. Hastaneye Başvuran ve Risk Faktörü Olmayan Asemptomatik Adolesanlarda Anti-HCV Pozitifliği ve Erişkin Kan Donörleri ile Karşılaştırılması. Viral Hep. Derg. 2003;8(1):51-55.
69. Kuruüzüm Z, Özgenç O, Urbarlı A. The seroepidemiology of chronic viral hepatitis and chirrrosis in Aegean Region. FEMS Symposium on Recent Advances in the Diagnosis of Viral Diseases, Abstracts, 42, İstanbul, 1995.
70. Özgenç O, Urbarlı A, Erdenizmenli M , ve ark. Kan vericilerinde bazı serolojik viral göstergelerin araştırılması. İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection). 1995; 9(4): 415-417.
71. Kurt H, Battal İ, Memikoğlu O, ve ark. Ankara Bölgesinde Sağlıklı Bireylerde HAV, HBV, HCV Seropozitifliğinin Cinsiyete Göre Dağılımı. Viral Hep. Derg. 2003; 8(2): 88-96.
72. Özden M, Demirdağ K, Kalkan A. Hastanemizde Üç Yıllık HBV ve HCV Markerlarının Değerlendirilmesi. Viral Hep. Derg. 2003; 8(2): 116-118.
73. Kölgeliler S, Ertek M, Özlük Ö, ve ark. Erzurum ve Çevresinde Hepatit C Seroprevalansı. Viral Hep. Derg. 2003; 8(3): 166-170.

74. CDC, Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus(HCV) infection and HCV-related chronic disease. MMWR 1998; 47(RR-19).
75. Abe K, Inchauspe G. Transmission of hepatitis C by saliva. Lancet 1991; 337:248.
76. Akkız H. HCV Enfeksiyonu: Epidemiyoloji ve korunma. Viral Hepatit 2003. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2003; 199 - 216.
77. Lerat H, Berby F, Trabaud MA, et al. Specific detection of hepatitis C virus minus strand RNA in hematopoietic cells. Journal Of Clin Invest 1996; 97: 845 - 851.
78. Screening for Hepatitis C Virus Infection in Adults: Recommendation Statement. U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2004; 140: 462-464.
79. Ridzon R, Gallagher K, Ciesielski C, et al. Simultaneous transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus from a needle-stick injury. N Engl J Med 1997; 336: 919 - 922.
80. Panlilio AL, Shapiro CN, Schabl CA, et al. Serosurvey of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and hepatitis C virus infection among hospital-based surgeons. Journal of the American College of Surgeons 1995; 180: 16 - 24.

81. Ribero MC, Tagger A, Testori T, et al. Prevalance of HCV antibody among Italian dental practitioners. Proceedings of the Third International Symposium on HCV. Strousburg, September 1991; 96.

82. David L, Thomas MD. Hepatitis C: Epidemiologic quandaries. Clin Liver Dis 2001; 5: 225 - 232.

83. Yap PL, McOmish F, Webster ADB, et al. Hepatitis C virus transmission by intravenous immunoglobulin. Journal of Hepatol 1994; 21: 455 - 460.

83. Wreghitt TG. Blood-borne virus infections in dialysis units:a review. Rev Med Virol. 1999;9:101-109.

84. Aygen B. Hemodiyaliz ünitelerinde hastane infeksiyonu kontrolü. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2006: 10; 52-62.

85. Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, ve ark. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. N Engl J Med. 1991;325(7):454-460.

86. Patti AM, Santi AL, Pompa MG, et al. Viral hepatitis and drugs: A continuing problem. Int J Epidemiol 1993; 22: 135-139.

87. Bronowicki JP, Veanrd V, Botté C ve ark. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. N Engl J Med. 1997; 337(4): 237-240.

88. Osmond DH, Charitiesboi E, Shepperd HW, et al. Comparison of risk factors for hepatitis C and hepatitis B virus infection in homosexual men. *J Infect Dis* 1993; 167: 66 - 71.
89. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, et al. Transmission hepatitis C virus from mother to infants. *The New Engl J Med* 1994; 330: 744-750.
90. Liou TC, Chang TT, Young KC, et al. Detection of HCV RNA in saliva, urine, seminal fluid and ascites. *J Med Virol* 1992; 37: 197-202.
91. Dushiko GM, Smith M, Scheuer PJ. Hepatitis C virus transmitted by human bite. *Lancet* 1990; 336: 503-504.
92. Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science* 1998; 282:938-941.
93. Koziel MJ. The role of immune responses in the pathogenesis of hepatitis C infection. *J Viral Hep* 1997; 4(2):31-41.
94. Calabrese F, Pontisso P, Pettenazzo E, et al. Liver cell apoptosis in chronic hepatitis C correlates with histological but not biochemical activity or serum HCV-RNA levels. *Hepatology* 2000; 31: 1153-1159.
95. Neuman MG, Benhamon JP, Malkiewicz, et al. Kinetics of serum cytokines reflect changes in the severity of chronic hepatitis presenting minimal fibrosis. *J Viral Hep* 2002; 9: 134-140.

96. Gruner NH, Gerlach TJ, Jung MC, et al. Association of hepatitis C virus specific CD8+ T cell with viral clearance in acute hepatitis C. J Infect Dis 2000; 181:1528-1536.
97. Özaras R, Kronik hepatitlerde immünopatogenez. Oben matbaası, Viral hepatitler 2007; s: 304-305.
98. Duong FH, Filipowicz M, Tripodi M, et al. Hepatitis C virus inhibits interferon signaling through up regulation of protein phosphatase 2A. Gastroenterol 2004;126: 263-77.
99. Alter HJ, Seef LB. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. Semin Liver Dis 2000; 20;17-35.
100. Dökmeci A, Sarioğlu M. Hepatit C virüs infeksiyonu ve tedavisi. Modern Tıp Seminerleri. Güneş Kitabevi 2001; 12: 81 - 106.
101. Şentürk H. Hepatit C’de klinik bulgular ve tanı. Viral Hepatit 2003. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2003; 222 - 225.
102. Alberti A, Chemello L, Benvegna L. Natural history of hepatitis C. J Hepatol 1999; 31: 17 - 24.
103. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. Hepatol 1981; 1: 431-5.

104. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histologic grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696-9.
105. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003;37(5):1202-19
106. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-438
107. Lefkowitz JH, Schiff ER, Davis GL, Perrillo RP, Lindsay K, Bodenheimer HC Jr et al. Pathological diagnosis of chronic hepatitis C: a multicenter comparative study with chronic hepatitis B. The Hepatitis Interventional Therapy Group. *Gastroenterol*, 104, 595-603, 1993.
108. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol* 2002; 122:1649–57.
109. Asselah T, Rubbia-Brandt L, Marcellin P, Negro F. Steatosis in chronic hepatitis C: Why does it really matter? *Gut*, 55, 123-130, 2006
110. Koike K, Miyoshi H. Oxidative stress and hepatitis C viral infection. *Hepatology Research*, 34, 65-73, 2006
111. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, Kimuro J. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterol*, 126, 840-848, 2004.

112. Konrad T, Zeuzem J, Vicini P, Toffolo G, Briem J, Lormann J ve ark. Evaluation of factors controlling glucose tolerance in patients with HCV infection before and after 4 months therapy with interferon-alpha. European Journal of Clinical Investigation, 30,111- 121, 2000.

113. Day CP, James OF: Steatohepatitis: A tale of two “ hits”? Gastroenterol, 114, 842-848, 1998.

114. Rubbia-Brandt L, Quadri R, Abid K, Giostra E, Male PJ, Mentha G . Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. J Hepatol, 33,106-115, 2000.

115. Jian Wu Y, Shu Chen L, Qiang WG. Effects of fatty liver and related factors on the efficacy of combination antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. Liver International, 26, 166-172, 2006.

116. Serfaty L, Andreani T, Giral P, Carbonell N, Chazouilleres O, Poupon R.Hepatitis C virus induced hypobetalipoproteinemia: a possible mechanism for steatosis in chronic hepatitis C. J Hepatitis, 34, 428-434, 2001

117. Patel J.H., Cobbold J.F.L., Thomas H.C., Taylor-Robinson S.D. Hepatitis C and hepatic steatosis. Q J Med 2010; 103:293–303

118. Yenen OS. Hepatit C virusu. Topçu AW, Söyletir G,DoganayM(ed). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 2. baskı. Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri 2002; s:1377-1400.

119. Diagnosis and treatment of acute hepatitis C in adults, Figure provided by the Centers for Disease Control and Prevention; uptodate 2008.

120. Alberti A, Boccato S, Vario A, ve ark. Therapy of acute hepatitis C. Hepatol. 2002; 36S1: S195-S200.

121. Bacon BR. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. Hepatol 2002; 36 (suppl 1): S179-84.91.

122. Akıncı E, Bodur H. HCV enfeksiyonunda klinik ve tanı. Ed: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, Viral Hepatit 2007. Birinci baskı, s. 208-219, Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, İstanbul, 2006.

123. Ohishi W, Kitamoto M, Aikata H, et al. Impact of aging on the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection in Japan. Scand J Gastroenterol 2003; 38: 894-900.

124. Etiz N, Türkoğlu S. Viral hepatitlerin tanısında kullanılan testler ve standardizasyon. Viral Hepatit 2005. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2005; 128 150

125. Barrera JM, Francis B, Ercilla G, Nelles M, Achord D, Darner J, Lee SR. Improved detection of anti-HCV in post-transfüsion hepatitis by a third generation ELISA. Vox Sang 1995; 68: 15 - 18.

126. Geert Maertens, Alex Vorsters, Bart Royens, Filip Dekeyser and Maan Zrein. A fourth generation assay for the screening of HCV Antibodies.

Hepatitis Program, Innogenetics NV, Gent, Belgium European Association for the Study of the Liver, 34th Annual Meeting, Naples (Italy), 1999

127. Akıncı E, Bodur H: HCV Enfeksiyonlarında klinik ve Tanı. Viral Hepatit 2007. Viral Hepatitle Savaşım Derneği. 2007: 220 – 226

128. Pilot J, Dubreuil P. Are blotting tests (Riba, western-blot...) stil useful as markers of hepatitis C virus infection? JHepatol 1995; 23(1):103-105.

129. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV-related liver disease. Int J Med Sci. 2006; 3: 35 -40

130. Dienstag JL, Isselbacher KJ, Chronic Hepatitis In: Hauser K, Longo B, Jameson F eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th ed. New York, Mc Graw-Hill 2005: 1844 -1855

131. Pawlotsky JM. Molecular diagnosis of viral hepatitis. Gastroenterol 2002; 122: 1554 -1568

132. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral Hepatitis C. Lancet 2003; 362: 2095 – 2100

133. Dinçer D. Kronik Viral Hepatitler. Mayo Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. Çeviri ed; Ahmet Danalıoğlu, Fatih Beşışık. 1. baskı 2005:317-26.

134. Hepatit C enfeksiyonunda Tanı ve Tedavi. Viral Hepatitle Savaşım Derneği. II. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi. Kasım 2007 Antalya. 21-32.

135. [Internet] II. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi Viral Hepatitle Savaşım Derneği II. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Konsensus Toplantısı Raporu, Antalya, 10 Kasım 2007; 23 - 32 <http://www.vhsd.org/Konsensusson2.pdf>

136. Fried MW; Shiffman ML, Reddy KR ve ark. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2002;347:975-982.

137. Hepatitis Annual Update 2005. Director: Patrick J. Lynch, MD. Hepatitis C Treatment: 2005. Bruce R. Bacon, MD. Clinical Care Options, Hepatitis. Santa Barbara, California, USA. June 2005; 113-124.

138. Adrian M, Di Bisceglie MD, Treatment of chronic hepatitis C virus infection: Recommendations for adults, uptodate; 2008.

139. Kalaycı C, Tahan V. Kronik hepatit c tedavisi. Oben matbaası, Viral hepatitler 2007; s: 243.

140. Kaplan LA, Pesce AJ, editors. Clinical Chemistry Theory, Analysis and Correlation, 2nd ed. St Louis, MO: CV Mosby; 1989: 895-8

141. Us D. Serolojik Tanı Yöntemleri Uygulama ve Değerlendirme, 2006. Hacettepe Üniversitesi Basımevi

142. <http://www.google.com/imgres?imgurl=http://www.virology.ws/wp-content/uploads/2010/07/elisa.jpg&imgrefurl=http://www.virology.ws/2010/07/16/detection-of-antigens-or-antibodies-by-elisa/&usq= VxsrMKsW76IsgEevwFxdbuYh1oE=&h=879&w=835&sz=84&hl>

[=en&start=12&zoom=1&tbnid=BnLN26G_8teZwM:&tbnh=146&tbnw=139&pre
v=/images%3Fq%3Delisa%2Bantibody%2Bdetection%26um%3D1%26hl%3Den
%26biw%3D1003%26bih%3D616%26tbs%3Disch:1&um=1&itbs=1&iact=hc&v
px=582&vpy=264&dur=6344&hovh=230&hovw=219&tx=128&ty=156&ei=yp
MZTYHFPI2WOtX2rbgJ&oei=iJMZTfyqCsip8QORv62EBw&esq=2&page=2&
ndsp=12&ved=1t:429,r:2,s:12](#)

143. Kleiner E.D., Brunt M.E., Nata V.M., Behling C., Contos J.M., Cummings W.O. et al. Design and Validation of a Histological Scoring System for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*, Vol. 41, No. 6, 2005

144. Berk PD. Introduction. Hepatitis C: The virus that created hepatology. *Semin Liver Dis* 2000; 20: i-ii.

145. Monto A, Alonzo J, Watson J.J, Grunfeld C, Wright T.L. Steatosis in chronic hepatitis C: Relative contributions of obesity, diabetes mellitus and alcohol. *Hepatology* 2002; 36(3): 729-36

146. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle J H, Manns M, Scheuer P J. Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513-1520

147. Erdem L, Türkoğlu S, Çevikbaş U, Durakoğlu Z, Çakaloğlu Y, Badur S. Kronik C Hepatitli Hastalarda Histoloji, Transaminaz Düzeyleri ve Viral Yük Arasında İlişkiler. *Endoskopi* 2000 Vol: 11 Sayı: 2 Sayfa: 40-44

148. Young Sok Lee, Seung Kew Yoon, Eun Sun Chung, Si Hyun Bae, Jong Young Choi, Joon Yeol Han. et al. The Relationship of Histologic Activity to Serum ALT, HCV genotype and HCV RNA titers in Chronic Hepatitis C, J Korean Med Sci 2001; 16: 585-91

149. Altıparmak E, Sarıtaş Ü, Altıntaş E, Türeyen E, Oğuz D, Şahin T. Relationship between histological damage, viral load and serum transaminase levels in patients with chronic hepatitis C. The Turkish J Gastroenterol 2001, Volume 12, No 3, Page(s) 185-188

150. Stephen E. Livingston, Heike Deubner, Brian J. McMahon, Dana Bruden, Carol Christensen, Thomas W. Hennessy et al. Steatosis And Hepatitis C In An Alaska Native/American Indian Population. International Journal of Circumpolar Health 65:3 2006

151. Köklü S., Çiçek B., Yüksel O., Kılıç M.Y.Z. Kronik Hepatit C Virüsü Enfeksiyonuna Eşlik Eden Karaciğer Yağlanması Konakçı ve Virüse Ait Nedenleri ve Tedavi Cevabına Etkisi. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26

152. Matos CA, Perez RM, Pacheco MS, Figueiredo-Mendes CG, Lopes-Neto E, Oliveira EB Jr. Steatosis in chronic hepatitis C: relationship to the virus and host risk factors. J Gastroenterol Hepatol. 2006 Aug;21(8):1236-9.

153. Akkaya O, Kiyici M, Yilmaz Y, Ulukaya E, Yerci O. Clinical significance of activity of ALT enzyme in patients with hepatitis C virus, World J Gastroenterol 2007 November 7; 13(41): 5481-5485

154. Hsieh MH, Lee LP, Hsieh MY, Tsai KB, Huang JF, Hou NJ. Et al. Hepatic steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C in Taiwan. *Jpn J Infect Dis.* 2007 Nov;60(6):377-81.

155. Sanai FM, Benmoussa A, Al-Hussaini H, Ashraf S, Alhafi O, Abdo AA. et al. Is serum alanine transaminase level a reliable marker of histological disease in chronic hepatitis C infection? *Liver Int.* 2008 Aug;28(7):1011-8. Epub 2008 Apr 1.

156. Cross TJ, Quaglia A, Hughes S, Joshi D, Harrison PM. The impact of hepatic steatosis on the natural history of chronic hepatitis C infection. *J Viral Hepat.* 2009 Jul; 16(7) :492-9. Epub 2009 Feb 5.

157. Fierbințeanu-Braticevici C, Mohora M, Tribus L, Petrișor A, Crețoiu SM, Crețoiu D. et al. Hepatocyte steatosis in patients infected with genotype 1 hepatitis C virus. *Rom J Morphol Embryol.* 2010; 51(2): 235-42.

158. Özkara S, Tosun İ, Sarı B, Kılıç G, Aker V.F., Sezikli M et al. The Correlation of Serum Transaminase Values with Fibrosis Staging and Necroinflammatory Activity Scores in Chronic Hepatitis. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2011; 31(1): 68-74

159. 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

160. Hagiwara H, Hayashi N, Mita E, et al. Quantification of hepatitis C virus RNA in serum of asymptomatic blood donors and patients with type C chronic liver disease. *Hepatology* 1993; 17: 545-50.

161. Gretch DR, Dela Rosa C, Carithers RL Jr, et al. Assessment of hepatitis C viremia using molecular amplification technologies: correlation and clinical implications. *Ann Intern Med* 1995; 123: 321-9.

162. Magrin S, Craxi A, Fabiano C, et al. Hepatitis C viremia in chronic liver disease. Relationship to interferon-alpha or corticosteroid treatment. *Hepatology* 1994 ;19:273-9

163. Gretch D, Corey L, Wilson J, dela Rosa C, Willson R, Carithers R Jr, Busch M, Hart J, Sayers M, Han J. Assessment of hepatitis C virus RNA levels by quantitative competitive RNA polymerase chain reaction: high-titer viremia correlates with advanced stage of disease. *J Infect Dis* 1994; 169: 1219-25.

164. Asselah T, Boyer N, Guimont M-C et al. Liver fibrosis is not associated with steatosis but with necroinflammation in French patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2003; 52: 1638-43.

165. Poynard T, Ratziu V, McHutchison J et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 75–85.

166. Leandro G, Mangia A, Hui J et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterol* 2006; 130: 1636–42.
167. Sharma P, Balan V, Hernandez J et al. Hepatic steatosis in hepatitis C virus genotype 3 infection: does it correlate with body mass index, fibrosis, and HCV risk factors. *Dig Dis and Sci* 2004; 49(1): 25-9.
168. Moriya K, Yotsuyanagi H, Shintani Y et al. Hepatitis C virus core protein induces hepatic steatosis in transgenic mice. *J. Gen. Virol* 1997; 78: 1527–31.
169. Abid K, Pazienza V, de Gottardi A et al. An in vitro model of hepatitis C virus genotype 3a-associated triglycerides accumulation. *J. Hepatol.* 2005; 42: 744–51.
170. Dharancy S, Malapel M, Perlemuter G et al. Impaired expression of the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha during hepatitis C virus infection. *Gastroenterol* 2005; 128: 334–42.
171. Castéra L, Hézode C, Roudot-Thoraval F et al. Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C and paired liver biopsy. *Gut* 2003; 52: 288–92

8. ÖZET

KRONİK HEPATİT C HASTALARINDA ; HCV RNA DÜZEYİ İLE KARACİĞERDEKİ STEATOZ VE HİSTOLOJİK AKTİVİTE İNDEKSİ İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Hepatit C virüsü karaciğerde kronik hasar meydana getiren ve persistan enfeksiyon yapan bir virüstür. HCV enfeksiyonunun önemli ölçüde kronikleşerek ciddi karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinoma (HSK)'ya yol açması ve karaciğer nakli gerektirmesi değil, hastalığın sinsi seyretmesi, klinik belirti vermemesi ve enfekte kişilerin toplumda bir rezervuar oluşturması da onu farklı ve önemli kılmaktadır. Kronik kepatit C hastalarında kantitatif HCV RNA değerinin ve serum transaminaz yüksekliğinin, karaciğer histolojisi ile ilişkisi henüz net bir şekilde açıklanamamıştır. Karaciğerde görülen steatozun fibrozis progresyonuna yol açıp açmadığı bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı; HCV RNA viral yük ve ALT değerlerinin karaciğerdeki steatoz, histolojik aktivite indeksi ve fibroz ile arasındaki ilişkiyi araştırmak ve steatozun karaciğer fibrozisine etkisinin olup olmadığının araştırılmasıdır.

Kronik hepatit C tanısı almış ancak herhangi bir tedavi uygulanmamış 100 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastaların serum HCV RNA ve ALT değerleri karaciğer biyopsisinden elde edilen steatoz, nekroinflamatuvar aktivite indeksi ve fibrozis skoru ile karşılaştırıldı.

Çalışmaya alınan hastaların 63'ü kadın, 37'si erkek hastaydı. Yaş ortalaması 55.48 ± 11.04 yıl idi. Steatoz değerlendirilmesi Kleiner'e göre yapıldı.

Hastaların % 42'sinin steatoz evresi 0, % 41'inin steatoz evresi 1, %10'unun steatoz evresi 2, % 7'sinin steatoz evresi 3 olarak saptandı. Nekroinflamatuvar aktivite indeksi; Ishak'a göre (0-18) üzerinden değerlendirildi ve hastalar bu skor üzerinden 4 gruba ayrıldı. (1-4) Minimal Kronik Hepatit, (5-8) Hafif Kronik Hepatit, (9-13) Orta Aktiviteli Kronik Hepatit, (13-18) Ağır Aktiviteli Kronik Hepatit. Çalışmamızda, Hafif Kronik Hepatit C Hastalığı % 70.7 ile en çok görülen karaciğer hastalığı idi. Minimal Kronik Hepatit C Hastalığı % 14.1, Orta Aktiviteli Kronik Hepatit C Hastalığı % 14.1, ve Ağır Aktiviteli Kronik Hepatit C Hastalığı % 1 oranında görülmüştür. Hastaların karaciğer fibrozis skorlaması Ishak'a göre yapıldı ve hafif fibrozis % 74.7 ile en çok görülen fibrozis idi. % 18.2 oranında hastada orta şiddette fibrozis görüldü, % 7.1 oranında hastada ağır şiddette fibrozis görüldü. Çalışmamızda; HCV-RNA viral yük ile steatoz evresi arasında negatif korelasyon bulundu ($p<0.05$). HCV-RNA ile ALT, nekroinflamatuvar aktivite indeksi ve karaciğer fibrozisi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı. Çalışmamızda; ALT ile nekroinflamatuvar aktivite indeksi ve karaciğer fibrozis skoru arasında pozitif korelasyon bulundu ($p<0.05$). ALT ile HCV RNA ve steatoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Çalışmamızda; steatoz ile nekroinflamatuvar aktivite indeksi ve karaciğer fibrozisi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Serum ALT düzeylerinin karaciğer hasarının (nekroinflamatuvar aktivite ve fibroz skoru) önemli bir göstergesi olduğunu, serum ALT değerlerinin karaciğer biyopsisine karar verme ve kronik C hepatitli hastalarda tanı ve tedavi ihtiyacı konusunda yönlendirici olabileceğini düşünmekteyiz. HCV RNA viral yükün

karaciğer histolojisini etkileyen bir parametre olmadığını düşünmekle birlikte bu konuda daha geniş çalışmaların yapılmasının patogeneze açısından önemli olacağını düşünmekteyiz. Steatozis kronik hepatit C hastalarında sıklıkla görülen bir histopatolojik bulgudur ancak karaciğer fibrozisine ilerlemesinde steatozun bir katkısının olmadığı görüşündeyiz. Ancak steatoz ile karaciğer fibrozisi arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalara daha fazla ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: HCV RNA viral yük, ALT, steatozis, fibrozis

9. SUMMARY

RELATIONSHIP BETWEEN VIRAL LOAD AND STEATOZIS AND HISTOLOGICAL DAMAGE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

Hepatitis C is a virus that creates a chronic damage in the liver and causes persistent infection. What makes this illness different and important is not only that it causes liver deficiency, hepatocellular carcinoma (HCC) and requires a new liver by becoming chronic at a high degree but also that it proceeds insidiously, has no clinic symptoms and infectious people create a reservoir in public. The relation of the chronic Hepatitis C patients' quantitative HCV RNA values and serum transaminase elevation liver histology hasn't been clearly explained yet. Whether the steatosis seen in the liver causes fibrosis progress or not is not known yet. The aim of this study is to examine the relation between the values of HCV RNA viral load and ALT, steatosis, histologic activity index and fibrosis in liver and to search whether steatosis contribute the liver fibrosis or not.

100 patients, who were diagnosed as chronic hepatitis C but were not treated, were examined within the research. The patients' HCV RNA and serum ALT values were compared with steatosis derived from liver biopsy, necro-inflamature activity index and fibrosis score.

100 patients including 63 women and 37 men got included in the study. The average age was 55.48 ± 11.04 years. Steatosis evaluation was made according to Kleiner. Steatoz staging is evaluated as; <5 % stage 0, 5 %-33 %

stage 1, >33 %-66 % stage 2, >66 % stage 3. % 42 of the patients's steatosis staging was established as 0 and % 41 of them was as stage 1 steatoz, % 10 of them was stage 2 steatoz, % 7 of them was stage 3 steatosis. Necroinflammatory activation index; periportal or periceptal interface hepatit (1-4), confluent necrosis (0-6), focal necrosis, apoptosis and focal inflammation (0-4), portal inflammation (0-4). The Necroinflammatory activation index was evaluated out of 18; according to this 1-4 were assessed as Minimal Chronic Hepatitis, 5-8 Light Chronic Hepatitis, 9-13 Medium Activated Chronic Hepatitis, 13-18 Heavy Activated Chronic Hepatitis. As a result of the statistical data, Light Chronic Hepatitis C was the most common liver disease with ratio of % 70.7 Minimal Chronic Hepatitis C was seen with % 14.1, Medium Activated Chronic Hepatitis C % 14.1, and Heavy Activated Chronic Hepatitis C % 1. The fibrosis score of the patients are evaluated as 0 fibrosis is absent, 1-2 is light fibrosis, 3-4 is medium fibrosis, 5-6 is heavy fibrosis. As a result of the statistical data light fibrosis was the most common fibrosis with the ratio of % 74.7 and medium fibrosis % 18.2 and heavy fibrosis % 7.1 . In the correlation tests, negative correlation was found between HCV-RNA and steatosis. Between HCV RNA and steatosis, there is a meaningful difference statistically ($p<0.05$). HCV-RNA and ALT, between the necroinflammatory activation index and fibrosis, there is not a significant difference statistically. In the correlation tests, a positive correlation was found among ALT, NIA index and fibrosis and it was accepted statistically significant. ($p<0.05$). A statistically significant difference could not be found

among ALT, HCV RNA and steatosis. A statistically significant difference could not be found among steatosis, NIA and fibrosis in the correlation tests.

The fact that serum ALT stages are the indicators of necroinflammatory activation and fibrosis and at the same time the liver damage as well shows that the serum ALT levels are important in determining liver biopsy and it could be leading whether there is a need in the treatment of patients with chronic Hepatitis C is required or not. Although we found that HCV viral load doesn't effect liver histology, future studies are needed to define the liver damage pathogenesis. Steatosis is a common seen histopathological finding in CHC however steatosis does not have any effect in the progress of liver fibrosis. More studies, in which the relation between fibrosis and steatosis is evaluated, are needed.

Key words: HCV RNA viral load, ALT, steatozsis, fibrosis

10. TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1 HCV genomunun kodladığı proteinler ve fonksiyonları.....	9
Tablo 2 Ülkemizde çeşitli gruplarda anti-HCV seroprevalansı.....	20
Tablo 3 Hepatotrop bir virüsle karşılaşan karaciğerde gelişen adaptif immün yanıt.....	31
Tablo 4 Knodell, Metavir ve Ishak skorlarının değerlendirdikleri parametreler.....	37
Tablo 5 Tedaviye yanıt kriterleri ve tanımlamalar.....	54
Tablo 6 Kronik Hepatit C hastalarında tedaviye kabul edilme kriterleri.....	56
Tablo 7 Tedavinin bireyselleştirilmesi önerilen durumlar.....	57
Tablo 8 HCV tedavisinin kontreendike olduğu durumlar.....	57
Tablo 9 Kronik hepatit C’de tedavi algoritması.....	60
Tablo 10 Olguların demografik özellikleri.....	67
Tablo 11 Hastaların steatoz evreleme dağılımı.....	69
Tablo 12 Hastaların NİA skoru oranlarına göre karaciğer hastalığı.....	72
Tablo 13 Hastaların fibrozis skoru oranlarının dağılımı.....	76
Tablo 14 HCV RNA ile ALT, steatoz, NİA ve fibrozis arasındaki ilişki.....	79

Tablo 15 Steatoz, HCV RNA, ALT ve fibrozis arasındaki ilişki.....	82
Tablo 16 ALT, HCV RNA, steatoz, NİA, fibrozis arasındaki ilişki.....	85
Tablo 17 Cinsiyete göre HCV RNA, ALT, steatoz, NİA, fibrozis arasındaki ilişki.....	88
Tablo 18 Cinsiyete göre steatoz, ALT, HCV RNA, NİA, fibrozis arasındaki ilişki.....	89
Tablo 19 Cinsiyete göre ALT, HCV RNA, steatoz, NİA, fibrozis arasındaki ilişki.....	90

11. ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1 HCV çalışmalarında dönüm noktaları.....	4
Şekil 2 HCV genomik yapısı.....	4
Şekil 3 Flaviviridae ailesindeki virüslerin filogenetik yakınlıklarını gösteren ağaç.....	5
Şekil 4 Hepatit C virüsünün genom organizasyonu, virüsün RNA'sı ve kodladığı proteinler.....	8
Şekil 5 HCV Replikasyon Basamakları.....	15
Şekil 6 HCV genotiplerinin Dünyadaki coğrafik dağılımı.....	15
Şekil 7 Dünyadaki HCV prevalansı.....	17
Şekil 8 HCV enfeksiyonunun doğal seyri.....	34
Şekil 9 HCV enfeksiyonunda; hepatik steatoz, insülin rezistansı, oksidatif stres ve hepatoselüler hasar.....	43
Şekil 10 Akut hepatit C'nin kronikleşme sürecindeki serolojik paterni.....	46
Şekil 11 Düşük prevalanslı yerlerde HCV tanısı.....	50
Şekil 12 İşaretli katı faz yöntemi (antikor ararken).....	64
Şekil 13 Hastaların cinsiyete göre HCV RNA ortalaması.....	68
Şekil 14 Hastaların cinsiyete göre ALT ortalaması.....	68
Şekil 15 Hastaların steatoz evrelemesine göre HCV RNA ortalaması.....	70
Şekil 16 Hastaların steatoz evrelemesine göre ALT ortalaması.....	71

Şekil 17 Hastaların nekroinflamatuvar aktivite indeksine göre ALT ortalaması.....	74
Şekil 18 Hastaların nekroinflamatuvar aktivite indeksine göre HCV RNA ortalaması.....	75
Şekil 19 Hastaların fibrozis şiddetine göre HCV RNA ortalaması.....	77
Şekil 20 Hastaların fibrozis şiddetine göre ALT ortalaması.....	78
Şekil 21 HCV RNA ve steatoz arasındaki ilişki.....	79
Şekil 22 HCV RNA ve ALT arasındaki ilişki.....	80
Şekil 23 HCV RNA ve NİA/HAI arasındaki ilişki.....	80
Şekil 24 HCV RNA ve fibrozis arasındaki ilişki.....	81
Şekil 25 Steatoz ve ALT arasındaki ilişki.....	82
Şekil 26 Steatoz ve HCV RNA arasındaki ilişki.....	83
Şekil 27 Steatoz ve NİA arasındaki ilişki.....	83
Şekil 28 Steatoz ve fibrozis arasındaki ilişki.....	84
Şekil 29 ALT ve HCV RNA arasındaki ilişki.....	85
Şekil 30 ALT ve steatoz arasındaki ilişki.....	86
Şekil 31 ALT ve NİA/HAI arasındaki ilişki.....	86
Şekil 32 ALT ve fibrozis arasındaki ilişki.....	87

12. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Özlem

Soyadı: Kirişci

Doğum tarihi ve yeri: 01.06.1981 / Kahramanmaraş

Eğitimi:

17.01.2007 tarihinde Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi

Mikrobiyoloji Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi olarak göreve başladım.

Eylül 2005-Aralık 2006 yılları arasında 2 ay Kahramanmaraş Kültür Sağlık Ocağında görev yaptım.

Eylül 2005-Aralık 2006 yılları arasında 10 ay Kahramanmaraş 112 Komuta Merkezinde görev yaptım.

Temmuz 2005 yılında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldum.

Haziran 1999 yılında Kahramanmaraş Anadolu Öğretmen Lisesinden mezun oldum.

Yabancı Dili: İngilizce

Üye olduğu bilimsel kuruluşlar: Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlar Derneği