

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**HEPATİT C'Lİ HASTALARDA TNF ALFA DÜZEYİ İLE
HEPATİK AKTİVİTE İNDEKSİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatma KESMEZ CAN

Tez Yöneticisi

Prof. Dr. Mehmet PARLAK

Erzurum - 2013

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	I
TEŞEKKÜR.....	II
ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	IV
KISALTMALAR VE SEMBOLLER.....	V
TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	1
2.1. Hepatit C Epidemiyolojisi.....	2
2.2. Hepatit C Etiyolojisi.....	3
2.2.1. Hepatit C Virüsü.....	3
2.2.2. HCV'nin Değişkenliği.....	5
2.2.3. HCV Genotipi.....	5
2.2.4. Bulaş Yolları.....	6
A. Parenteral Bulaş.....	7
B. Şüpheli Parenteral Bulaş.....	8
C. Nonparenteral Bulaş.....	8
2.3. Hepatit C'de Patogenez.....	10
2.4. Hepatit C Enfeksiyonunda Klinik.....	12
2.4.1. Akut Hepatit C.....	12
2.4.2. Kronik Hepatit C.....	12
2.4.3. Hepatit C Enfeksiyonunun Ekstrahepatik Bulguları.....	13
2.5. Hepatit C Enfeksiyonunda Tanı.....	14
2.5.1. Kalitatif Testler.....	15
2.5.2. Kantitatif Testler.....	15
2.5.3. Hepatit C Enfeksiyonunun Tanısında Testlerin Değerlendirilmesi.....	16
2.5.4. Karaciğer Biyopsisi.....	16
A. Karaciğer Biyopsi Endikasyonları.....	17
B. Perkütan Karaciğer İğne Biyopsisi Kontrendikasyonları.....	17
C. Karaciğer Biyopsi Komplikasyonlar.....	18

2.6. HCV Enfeksiyonunda Patoloji.....	20
2.7. Kronik Viral Hepatitlerde Grade (Derece) ve Stage (Evre).....	20
2.8. Hepatit C Enfeksiyonunda Tedavi.....	23
2.8.1. Kronik Hepatit C Enfeksiyonunda Tedavinin Hedefleri.....	23
2.8.2. Kronik HCV Enfeksiyonunda Tedaviye Başlama Kriterleri...	24
2.8.3. Pegile-İnterferon ve Ribavirin Kombinasyon Tedavisi.....	26
2.8.4. Kronik HCV Enfeksiyonunda İnterferon Tedavisine İyi Yanıt Kriterleri.....	28
2.8.5. Kronik HCV Tedavisinde Kullanılan İlaçların Yan Etkileri...	28
2.9. Sitokinler.....	30
2.9.1. Genel Özellikler.....	30
2.9.2. Tümör Nekroz Faktör Alfa.....	31
2.9.3. TNF Alfa'nın Genel Sistemik Etkileri.....	31
3. MATERYAL VE METOT.....	32
4.BULGULAR.....	34
5.TARTIŞMA.....	39
6.KAYNAKLAR.....	46

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nın 29.05.2009 tarih ve 143 sayılı yazısı ile **“Hepatit C’li Hastalarda TNF Alfa Düzeyi İle Hepatik Aktivite İndeksi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi”** adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Fatma KESMEZ CAN tarafından çalışılması uygun görülmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 12.06.2009 tarih ve 5 no’lu toplantısında 190 karar no’su ile ve Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 21.06.2010 tarih 3 no’lu oturumunda 15 karar no’su ile onaylanmış ve tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyuca hoşgörü, emek ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mehmet PARLAK şahsında, Sayın Prof. Dr. Serpil EROL, Sayın Prof. Dr. Zülal ÖZKURT, Sayın Doç. Dr. Kemalettin ÖZDEN, Sayın Yrd. Doç. Dr. Ayşe ALBAYRAK, Sayın Yrd. Doç. Dr. Emine PARLAK olmak üzere tüm hocalarıma,

Tezimin hazırlanma sürecinde bilgi, deneyim, destek ve yardımlarını hiç esirgemeyen; her zaman şükranla hatırlayacağım tez hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet PARLAK’a,

Laboratuar çalışmalarında yardımlarını eksik etmeyen Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Ahmet ÖZBEK’e ve mikrobiyoloji laboratuvarının tüm çalışanlarına,

İstatistiksel çalışmalarında bana yardımcı olan Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Zahide KOŞAN’a ve Arş. Gör. Dr. Aysun ARAS’a,

Kliniğimizde beraberce çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim...

Sabır, destek ve özverilerini hiçbir zaman eksik etmeden bugünlere gelmemi sağlayan anneme, babama ve abime,

Hiçbir fedakarlığı benden esirgemeyen, desteğini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşim Abdullah CAN’a; hayatıma anlam katan canım oğullarım Mehmet Emre ve Ahmet Alper’e,

Sonsuz sevgilerimi sunarım...

Dr. Fatma KESMEZ CAN

ÖZET

Amaç: Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu tüm dünyada yaygın ve oldukça ciddi bir sağlık sorunu oluşturur. Yaklaşık olarak toplumlarda %3 sıklıkta görülür. Bulaşıcı olması, yaygın görülmesi, siroz ve hepatoselüler karsinomun en önemli nedeni olması sebebiyle hala güncel bir sağlık sorunu olarak önemini korumaktadır.

Bu çalışmada kronik hepatit C li hastalarda, karaciğerdeki Hepatik Aktivite İndeksi (HAI) ile Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF Alfa) seviyeleri arasındaki ilişkiyi inceleyip, anlamlı bir korelasyon olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: Çalışmaya Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği tarafından takibi yapılan 35 kronik HCV hastası alındı (Grup C: Kronik HCV Enfeksiyonlu Grup, n=35). Bu hastalardan karaciğer biyopsisi yapıldı. Alınan biyopsi örnekleri aynı patolog tarafından incelendi, nekroinflamatuvar aktivite knodell sınıflamasına göre değerlendirildi. Kontrol grubu olarak da HCV enfeksiyonu olmayan, çalışma grubuna benzer özelliklere sahip, gönüllü 35 sağlıklı birey seçildi (Grup K: Kontrol Grubu, n=35). Grup C ve Grup K'dan alınan kanlardan elde edilen serumlardan ELİSA yöntemiyle TNF Alfa ölçümü yapıldı. Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: Grup C'li olgularda TNF Alfa ve HAI düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldığında pozitif yönde, orta düzeyde, anlamlı bir korelasyon tespit edildi ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($r=0.379$, $p=0.02$).

Sonuç: Yaptığımız çalışmada kronik hepatit C'li hastalarda, HAI ile TNF Alfa düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulduk. Serum TNF Alfa seviyesinin invazif bir işlem olan karaciğer biyopsisine bir alternatif olarak klinik pratikte kendine yer bulabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Kronik Hepatit C, Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF Alfa), Hepatik Aktivite İndeksi (HAI).

ABSTRACT**The Relationship Between Tumor Necrosis Factor Alfa Level And Hepatic Activity Index In Patients With Chronic Hepatitis C**

Objective: Hepatitis C virus (HCV) infection poses a common and a very serious health problem in the entire world. It is seen with an approximately frequency of 3% in communities. Because it is contagious, commonly seen, and is the most important reason of cirrhosis and hepatocellular carcinoma, it still is important as a current health problem.

In this study, we aimed to examine the relationship between liver Hepatic Activity Index (HAI) and Tumor Necrosis Factor Alfa (TNF Alfa) levels in patients with chronic hepatitis C, and to determine whether there is a significant correlation.

Materials and Methods: 35 chronic HCV patients, who were monitored by Infection Diseases and Clinic Microbiology Clinic, were taken into the study (Group C: Group with Chronic HCV Infection, n=35). Liver biopsies were performed on these patients. Biopsy samples were examined by the same pathologist and necroinflammatory activity was evaluated according to Knodell classification. As the Control group, 35 healthy volunteers without HCV infections, who had similar features with the study group, were selected (Group K: Control Group, n=35). TNF Alfa was measured through ELISA method, for the serums acquired from bloods of Group C and Group K. Acquired results were statistically analyzed.

Findings: When the relation between TNF Alfa and HAI levels was researched in Group C patients; a positive, medium level, significant correlation detected and it was found statistically significant ($r=0.379$, $p=0.02$).

Results: In our study, we found a statistically significant relationship between HAI and TNF Alfa levels in patients with chronic hepatitis C. We presume that Serum TNF Alfa level can find a place for itself in clinic practices as an alternative for liver biopsy, which is an invasive operation.

Keywords: Chronic Hepatitis C, Tumor Necrosis Factor Alfa (TNF Alfa), Hepatic Activity Index (HAI).

KISALTMALAR VE SEMBOLLER

BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CDC	: Centers for Disease Control
CTL	: Sitotoksik T lenfosit
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
ELISA	: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
EMK	: Esansiyel Mikst Kriyoglobulinemi
HAI	: Hepatik Aktivite İndeksi
HBs Ag	: Hepatit B Yüzey Antijeni
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCC	: Hepatoselüler Kanser
HCV	: Hepatit C Virüsü
HIV	: Human İmmunodeficiency Virus
HVR	: Hipervariable Region
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
IVIG	: İntravenöz İmmunglobulin
KHB	: Kronik Hepatit B
KHC	: Kronik Hepatit C
LKM-1 Antikoru	: Liver Kidney Microsome-1 Antibody
MHC	: Major Histocompatibility Complex
NAT	: Nükleik Asit Testleri
NK	: Naturel Killer
PCR	: Polimeraz Chain Reaction
Peg-IFN	: Pegile İnterferon
RIBA	: Recombinant Immunoblot Assay
RNA	: Ribonükleik Asit
TGF-β	: Transforming Growth Factor Beta
Th	: T Helper
Ts	: T Supressor
TMA	: Transkripsiyon Temelli Amplifikasyon

TNF : Tümör Nekroz Faktör

TNFR : Tümör Nekroz Faktör Reseptörü

USG : Ultrasonografi

UTR : Untranslated Region

TABLOLAR VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo 1: HCV Enfeksiyonu İle Birliktelik Gösterebilen Ekstrahepatik Hastalıklar.....	14
Tablo 2: Hepatik Aktivite İndeksi.....	22
Tablo 3: Olguların Demografik Özellikleri.....	34
Tablo 4: Kronik Hepatit C’li Olgulara Ait Bilgiler.....	35
Tablo 5: Kontrol Grubu Olgulara Ait Bilgiler.....	36
Tablo 6: Grup C ve Grup K Olgularına Ait TNF Alfa, ALT ve AST Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	37
Tablo 7: Grup C Olgularına Ait TNF Alfa düzeylerinin HCV RNA, ALT ve AST Düzeyleri İle Karşılaştırılması.....	37
Tablo 8: Grup C’deki Olguların TNF Alfa ve HAI Düzeyleri Arasındaki İlişki.....	38
Tablo 9: Kronik Hepatit C’de TNF Alfa ve HAI Üzerine Yapılan Bazı Çalışmalar.....	44
Şekil 1: HCV’nin yaşam döngüsü.....	5

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit C virüs enfeksiyonu tüm dünyada yaygın ve oldukça ciddi bir sağlık sorunu oluşturur. Dünya’da HCV (Hepatit C Virüsü) enfeksiyonunun ortalama sıklığı %3 olup yaklaşık 210 milyon insan HCV ile enfektedir (1).

Kronik hepatit C, siroz ve hepatoselüler karsinomanın en önemli nedenidir. Bulaşıcı olması, yaygın görülmesi, siroz ve hepatoselüler karsinom gibi ölümcül seyredebilmesi nedeniyle hala ciddi bir sağlık sorunu olarak önemini korumaktadır (2). HCV, direkt sitopatik bir virüs değildir, karaciğerdeki hasar başlıca tip 1 T helper (Th1) hücrelerinin rol aldığı immün aracılıklı mekanizma ile ilişkilidir. Akut hepatit C li olgularının %15 inde iyileşme olurken, % 85 inde kronikleşme olmaktadır.

Hepatit C virüsü; flaviviridae ailesi içinde, hepacivirus genusu içinde yer alır. En az 6 majör genotip (1’den 6’ya) ve 100’den fazla subtip (1a, 1b, 2a ve 2b en sık) bulunmaktadır. Majör genotipler arasında en az %33 genetik varyasyon bulunur. Genotiplerin coğrafi dağılımları da farklıdır. Türkiye’de en sık genotip tip 1b’ye ait enfeksiyon görülmektedir (3, 4). HCV’nin başlıca bulaş yolu kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu ve perkütan yaralanma ile olmaktadır (5).

Karaciğer hücre hasarında, kronik hepatitli hastalarda, karaciğerdeki makrofajlar, inflamatuvar hücreler ve hasarlanmış hepatositler tarafından TNF (Tümör Nekroz Faktör) alfa sekrete edilir ve hepatositlerin apoptozisinde rol oynar. Kronik hepatit C li hastalarda inflamasyonu yansıtan hepatik aktivite indeksi (HAI) ile tümör nekroz faktör seviyesi arasında korelasyon olduğunu, IFN alfa ve kombinasyon tedavisi (IFN alfa + Ribavirin) alanlarda tedaviye yanıt veren hastalarda, TNF alfa seviyesinin düştüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur. Karaciğerdeki inflamatuvar hasarın derecesini belirlemede çeşitli skorlama sistemleri uygulanmaktadır. Günümüzde Knodell ve arkadaşlarının belirlediği hepatik aktivite indeks (HAI) skoru hala yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bu çalışmada amaç kronik hepatit C li hastalarda, iltihabi aktivite indeksi ile tümör nekroz faktör arasında ilişki kurularak, tümör nekroz faktörün hepatitli hastalarda prognoz ve hastalığın aktivitesi ile ilişkisinin olup olmadığını belirlemektir. Eğer HAI ile TNF alfa arasında doğru bir ilişki ortaya konulursa serum TNF alfa seviyesi invazif bir işlem olan karaciğer biyopsisine alternatif olarak klinik pratikte yer alabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit C Epidemiyolojisi

Hepatit C virüsü enfeksiyonu, dünyada yaygın, ciddi bir sağlık sorunu olup sıklığı yaklaşık olarak %3'tür (6). Akut hepatit, kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler kansere (HCC) neden olabilen HCV, tüm karaciğer hastalıklarının %25-40 kadarından sorumludur. Kronik karaciğer hastalığına neden olmasının asıl nedeni virüsün replikasyon hızının 10^{11} – 10^{12} viryon/gün gibi yüksek olmasının yanısıra yarılanma ömrünün 2-3 saat gibi kısa olmasıdır (7).

HCV 1989 yılında tanımlanmıştır. Dünyanın her yerinde HCV benzer oranlarda bulunmasına rağmen Mısır'da bu oran %10-30 gibi çok yüksektir. Japonya, Tayvan ve İtalya da yüksek prevalans gösteren ülkeler arasındadır. Avrupa ve Afrika'nın doğu bölgelerinde de enfeksiyon prevalansı yüksektir (5,8).

Centers for Disease Control (CDC) verilerine göre HCV ile enfekte hasta sayısı ABD'de son yıllarda gerilemiştir. Bu gerilemenin primer olarak damar içi uyuşturucu kullananlardaki enfeksiyonun azalması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (Ortak iğne kullanımının engellenmesi sonucu). Başlıca bulaş yolu kan ve kan ürünleri ile olmaktadır. 1990 yılından sonra kan bankalarındaki kanlarda HCV antikorlarının rutin taranmaya başlanması ile transfüzyon yolu ile HCV bulaşında belirgin bir azalma olmuştur. 1990 yılı öncesinde tüm olguların %10'undan transfüzyonlar sorumlu iken, bu oran 1995 yılı sonrasında %1'in altına inmiştir (9, 10, 11).

Ülkemizde genel popülasyonda anti-HCV pozitifliği ortalama %1-3 civarındadır (12). Yapılan çalışmalarda HCV prevalansı sosyoekonomik durum, bulunulan şehir ve risk durumuna göre değişmektedir. En yüksek oranlar (%14-83) hemodiyaliz hastalarında bildirilmiştir (8). Yüksek risk grubunda olan sağlık çalışanlarında yapılan bir çalışmada anti HCV pozitifliği %0.3 olarak saptanmıştır (13). Erzurum ve çevresinde 2003 yılında yapılan bir çalışmada genel popülasyonda hepatit C seroprevalansı %1.2 olarak tespit edilmiştir (14).

2.2. Hepatit C Etiyolojisi

2.2.1. Hepatit C Virüsü

Hepatit C virüsü; sferik, zarflı, pozitif polariteli, tek zincirli bir RNA (Ribonükleik Asit) virüsüdür. Uzunluğu yaklaşık 9.6 k.b'dır. 3020 aminoasitlik büyük tek bir poliprotein kodlayan açık okuma bölgesi içerir. Bu bölge yüksek oranda korunan 5' ve 3' ucunda yer alan ve iki translasyon olmayan bölge arasında dalgalanır. 5' ucundaki translasyon olmayan bölge (5' UTR- Untranslated region), 341 nükleotitiden oluşur ve iki adet çakışan fonksiyonel bölge içerir. 5' ucundaki 125 nükleotidlik bölüm, viral replikaz tarafından muhtemelen RNA' nın tanınmasını sağlar. Geri kalan bölümün rolü şu an bilinmemektedir. Yaklaşık 300 nükleotidten oluşan çakışan bölüm, internal ribozomal giriş bölgesi olarak hareket eder. 3' ucundaki translasyon olmayan bölge ise oldukça değişkenlik gösteren 30-60 nükleotidten oluşur. Bunu çok 50-100 nükleotidten oluşan kısım takip eder (8).

HCV büyük tek bir polipeptit kodlamaktadır. Bu polipeptit sonradan virüs ve konak proteinteinazları tarafından kesilir. İşlevsel olarak farklı proteinler oluşur. Poliproteinin N-ucundan itibaren dörtte bir bölümü virüse ait yapısal proteinleri kalan kısım ise yapısal olmayan proteinleri oluşturur. Genler 5'-C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4B-NS5A-NS5B-3'. Bunlardan p7 ve NS2 replikasyonda değil virüs bütünlenmesinde görev alır. Sonraki beş tanesi viral replikaz kompleksini oluşturur ve replikasyonda rol alır (15).

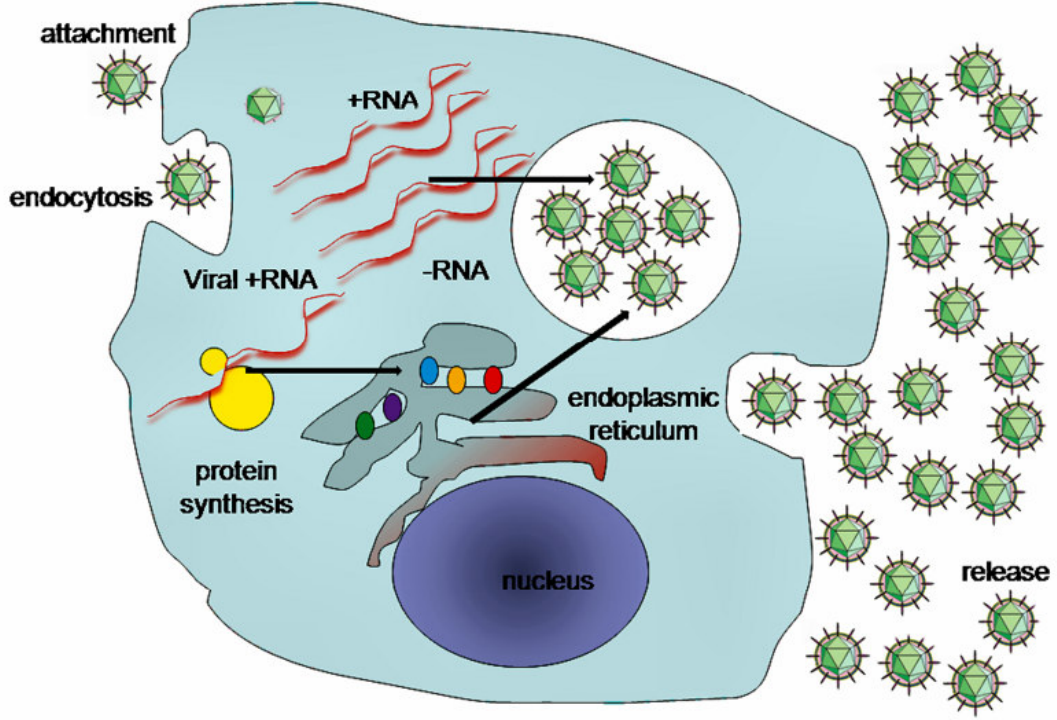
Virüsün yapısal proteinleri, çekirdek (core) proteini ve iki tane zarf proteini. HCV'nin yapısal olmayan proteinleri ise proteinaz (NS2), proteaz ve helikaz (NS3), NS4B ve NS5A'nın işlevi tam bilinmemektedir. RNA polimeraz (NS5B), NS5A'nın kısa bir bölümünün interferon direncini belirlediği ve bunun genotiple ilişkili olduğu saptanmıştır. Membran bağlayan protein ve düzenleyici proteinlerdir (6, 15). Kor proteini çok immünojenik bir proteindir. HCV ile enfekte kişilerde bu proteine karşı antikor bulunur. Bu proteinin biyolojik etkileri şöyledir: Apoptozun indüklenmesi ya da baskılanması, HCV replikasyonunun baskılanması, hücresel siklusun düzenlenmesi ve hücresel protoonkogenlerin transkripsiyonunun düzenlenmesinde değişiklikler yapmak şeklindedir. C den sonra gelen bölge, E1 ve E2 genleri iki zarf glikoproteini kodlar, gp35 ve gp70 dir (15). Arada p7 proteininin oluşumuna yol açan küçük bir kesilme olur

ve bu protein hidrofobiktir ve membranla birliktedir. E2 nin kodladığı gp70'in özelliği ilk 30 aa lik kısım fazla genetik değişkenlik gösterir. Bu bölge “Hipervariable Region” HVR-1 denir. İmmün seleksiyon için bağışıklık sisteminin ağır baskısı altındadır (15).

3'UTR bölgesi ise 27-54 nükleotid kapsar. HCV'nin farklı genotiplerinde değişmek üzere poly U ya da poly A ile sonlanmaktadır. Bu bölgenin virüs replikasyonuna etkisi olmadığı düşünülmektedir. Poly U bölgesinden sonra da, çok iyi korunmuş 98 baz uzunluğunda, 3'-X dizisi bulunur. 3'X bölgesi, virüsün replikasyonunda negatif RNA zincirinin sentezinin başlamasında rol oynayan bir, “replikaz tanıma bölgesi” olarak işlev görür (8, 15).

Virüsün yaşam siklusunun tüm basamaklarını gösteren bir kültür sistemi henüz geliştirilemediği için siklus tam bilinmemektedir. Virüs hücreye girerken CD81 düşük dansiteli lipoprotein (LDL), C tipi lektinler DC-SING ve L-SING gibi çok sayıda reseptörle etkileşir. Tutunduktan sonra penetrasyon ile hücre içine alınması lokal PH değişikliklerinin zarf proteininin yapısını değiştirmesi ile endozomal membran füzyonu ile olur. Viral RNA stoplazmaya salınır. mRNA olarak görev yapar. Poliprotein transasyonu gerçekleşir. Kor proteini polipeptit peptidaz ile ayrılınca stoplazmada kalır. E1 ve E2 endoplazmik retikulum lümenine salınır. Memrana bağlı glikozillenmiş halde bulunur. NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B den oluşan replikaz kompleksinden köken almış stoplazmik kümeler meydana getirir. Replikaz kompleksi genomik RNA dan negatif kopya oluşturur. Oluşan RNA çok sayıda pozitif RNA kopyalanması için kalıp görevi görür (8).

HCV sadece insanda enfeksiyon yapmaktadır. Hepatosit dışında periferik kan mononükleer hücrelerinde de bulunabilir ve burada replike olabilir. Antiviral tedaviden sonra gelişen nükste ve transplante karaciğerin reenfeksiyonunda bu hücreler önemli rol oynayabilir (16).



Şekil 1: HCV'nin yaşam döngüsü (17).

2.2.2. HCV'nin Değişkenliği

Birçok RNA virüsünde olduğu gibi HCV'nin genom düzeyinde değişkenliği fazladır. Bu da RNA ya bağımlı RNA polimerazın (NS5B) "proofreading" (düzeltme) aktivitesinin olmamasıdır. HCV viryonlarının kanda yarı ömrü 2.5 saattir. Kronik enfekte kişide 1×10^{12} viryon oluşturduğu hesaplanmıştır. Genomun kısalığı, mutasyon oran fazlalığı, virüs topluluğunun genişliği, enfekte kişide virüs toplamının nükleotit farklılığı olan virüs toplamından oluşmasına neden olmaktadır. Bunlar "quasispecies" (türüsü) olarak adlandırılmaktadır (15).

2.2.3. HCV Genotipi

HCV nin tüm suşları incelenmiş, virüs genomu boyunca DNA (Deoksiribonükleik asit) veya protein dizisi benzerlikleri incelenip bunları grup ve alt gruplarda toplamak mümkün olmuştur. Bu da genotiplerin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Genotiplerin ana tipleri rakam ile (1,2,3..), alttipleri ise küçük Latin harfler ile belirtilir. (1a,1b,2a) şeklindedir. Bugün kimi araştırmacılara göre 6 kimisine göre 11 ana HCV

genotipi bulunmaktadır. Bu alt tiplerle beraber 70'e ulaştığı bilinmektedir. Genotipler arası dizi benzerliği %55-72, alt gruplarda benzerlik %75-86 arasındadır (15).

Genotip 1b dünyadaki bütün izolatların %40-80'inden sorumlu olan hakim genotiptir. Genotip 1b dışında 2a ve 2b de geniş dağılım gösterir. Türkiye'de predominant olan 1b dir (%66-100), bunu 1a (%3.45-33.30) ve genotip 4 (%3.7) izler. Amerika'da genotip 1a en sık görülüp, bunu 1b takip eder. Avrupa'da ve Güney-Doğu Asya'da genotip 1b en fazladır (8, 18). Genotip 2 Akdeniz'de kümeler halinde görülürken tüm dünyada görülebilir. Genotip 3 çoğunlukla Hindistan, Pakistan, Avustralya ve İskoçya'da, genotip 4 Ortadoğu ve Afrika'da, genotip 4a Mısır, genotip 5 Güney Afrika, genotip 6 Hong Kong'da yaygındır (8). Genotip 3a Avrupa'da intravenöz ilaç kullananlarada sık görülür. Bunlarda genotip 4 de görülür. HCV de genotip tedavi dozunu, süresini ve tedavi sonu yanıtı etkiler (18). Bir toplumda HCV genotip sıklığı durağan olmayıp çalışılan gruba, enfeksiyon alındığı dönemdeki yaş ve bulaş yoluna göre değişir (8).

2.2.4. Bulaş Yolları

HCV Enfeksiyonu İçin Risk Yaratan Durumlar:

- Kontamine kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu
- İntravenöz ilaç bağımlılığı
- Geçirilen cerrahi operasyonlar
- Enfekte bireyden yapılan organ transplantasyonu
- HCV hastası ile cinsel ya da aile içi temas
- Yüksek riskli cinsel davranışlar (çok eşlilik ve kondom kullanmamak)
- Uzun süreli hastanede yatış öyküsü
- HCV pozitif anne bebeği olmak
- Hemodiyaliz hastası olmak
- Kronik hepatit B hastası olmak
- Kronik alkol bağımlılığı
- HIV (Human İmmunodeficiency Virus) pozitifliği (5)

A. Parenteral Bulaş

HCV bulaşında parenteral yol hepatit C vakalarının 1-2/3'ünden sorumludur (19).

1. Kan ve Kan Ürünleri Transfüzyonu:

Kan bankalarında 1990'dan önce anti-HCV taramalarının yapılmadığı dönemde transfüzyon ile HCV bulaş sıklığı bölgelere göre değişken olup %10'lar civarında iken tarama ile birlikte günümüzde 1/100000 lere inmiştir. Bu bulaşın nedeni de muhtemelen donörde anti-HCV antikor oluşmadan kan alınmasıdır. HCV kontaminasyonundan ortalama 60-80 gün içerisinde HCV'ye karşı antikorlar oluşmaktadır. Hemofili ve talasemi gibi çok kan transfüzyon yapılan hastalarda HCV enfeksiyon sıklığı yüksektir (19).

Kan ürünleri ile bulaş ürünün miktar ve tipine bağlıdır. Kan ürün üretimi için kullanılan plazma havuzlarının taranması enfeksiyon riskini azaltmaktadır. İntravenöz immunglobulin (IVIG) bu konuda çok güvenlidir. İnaktivasyon basamağına plazma taraması ve rekombinant pıhtılaşma faktör eklenmesi bildirimleri azaltmıştır (19).

2. Hemodiyaliz:

Hemodiyaliz ünitelerinde anti-HCV pozitifliği ülkelere göre %4 ile %70 arasında olup ortalama %20'dir (19). Manisa'da 3 merkezde yapılan çalışma ile hemodiyalize giren 142 hastanın % 21.8'inde anti-HCV pozitifliği gösterilmiştir. Türk Nefroloji Derneği verilerine göre diyalize giren hastalarda anti-HCV pozitiflik oranı % 21.3'tür (20). Amerikan hastalık kontrol merkezi (CDC) HCV enfeksiyonu olan hastalarda makinelerin ayrılmasını, hastaların izolasyonunu veya yeniden kullanımının yasaklanmasını önermemektedir. Ancak genel önlemlere çok sıkı uyum, hijyene dikkat ve diyaliz makinelerinin titiz sterilizasyonu tavsiye etmektedir. Konvansiyonel temizlik ve sterilizasyonun virüsü inaktif etmek için yeterli olduğu görülmektedir (19).

3. Organ Transplantasyonu:

Organ transplant alıcıları HCV enfeksiyonu için ciddi risk taşırlar. HCV pozitif donörden seronegatif alıcıya yapılan nakilde HCV enfeksiyonu ve karaciğer hastalığı riski yüksektir. Bazı çalışmalarda HCV enfekte donörden böbrek, karaciğer ve kalp nakli yapılan hastaların transplantasyondan sonra % 90-100'ünde hastalık geliştiği

bildirilmektedir (1). Bir raporda 29 (19 böbrek, 6 kalp, 4 karaciğer) organ alıcısının 13'ü anti-HCV veya HCV RNA pozitif bulunmuş, bunların da % 75'inde bulaş bildirilmiştir (19, 21).

4. Nozokomiyal Bulaş:

HCV enfeksiyonu olan hastalarda risk faktörü olarak önceden hastaneye yatma hikayesi belirlenmiştir. Çünkü yatan hastalardaki HCV enfeksiyon sıklığı daha yüksektir. Bu oran hastanın kaldığı kliniğe göre değişmekle birlikte %2-20 arasındadır (19). Nozokomiyal bulaş yetersiz dezenfeksiyon ve kontamine aletlerin kullanımı sonucu olmaktadır. Transfüzyon hikayesi veya HCV ile bilinen diğer parenteral olmayan hastaların önemli bir kısmından nozokomiyal bulaş sorumlu olabilir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda sağlık çalışanlarında anti-HCV pozitiflik oranları normal popülasyona göre önemli bir farklılık göstermemektedir. Sağlık çalışanlarının kontamine materyallerle perkütan yaralanmaları, enfekte vücut sıvılarına perkütan veya mukozal olarak maruz kalmaları ile de %3-4 oranında HCV geçişi riski bulunmaktadır (5, 22).

5. İntravenöz İlaç Bağımlılığı:

Gelişmiş ülkelerde HCV bulaşında en önemli yollardan biridir. Damar içi uyuşturucu kullanımında HCV enfeksiyonu daha hızlı gelişir ve 6-12 ay içinde kişilerin %80'i enfekte olmaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 63 iv uyuşturucu bağımlısının %31.7'sinde anti-HCV pozitifliği saptanmıştır (5, 22).

B. Şüpheli Parenteral Bulaş

Uygun olarak steril edilmeyen ve tekrar kullanılan iğnelerle yapılan akupunktur, tatuaj, dövme gibi işlemler sırasında da HCV geçişi görülebilmektedir (22).

C. Nonparenteral Bulaş

1. Anneden Bebeğe Geçiş:

HCV anneden bebeğe vertical olarak geçebilir. Anneden bebeğe %1-6 oranında geçiş saptanmıştır (18). Annede HIV koenfeksiyonu veya üçüncü trimesterde yüksek HCV viremisi varsa bu oran 2-4 kat artmaktadır. Bulaş riskini artıran diğer faktörler

iv ilaç bağımlılığı ve HCV genotipidir (19). Annede HCV RNA negatif ise vertical geçiş oranı yaklaşık %1-3 olarak kabul edilmektedir. Viral yükteki artışa paralel olarak bebeğe bulaş riski de artar. Doğum şekli HCV'nin perinatal bulaşını etkilemediğinden sezeryanla doğum önerilmemektedir. Anne sütünde HCV gösterilmesine karşın sütte bulunan HCV RNA miktarı yenidoğanı enfekte etmek için çok düşük olup, mide sıvıları ile de kolayca inaktive olmaktadır. HCV enfeksiyonu olan annenin bebeğini emzirmesinde geçiş oranını artırıcı risk bulunmamaktadır (23).

2. Cinsel Yola Bulaş:

Tek eşli cinsel partneri olanlarda cinsel yolla HCV bulaşını göstermek zordur. CDC cinsel pratikte tek eşli çiftlerde korunma önermemektedir (19). Heteroseksüel ve erkek homoseksüellerde anti-HCV prevalansı artmaktadır. Bunlar için ilişki esnasında kondom kullanımı önerilir. İndeks vaka HIV ile koenfekte ise seksüel bulaş riski artar (18).

3. İntrafamilyal Bulaş:

Birçok çalışma HCV nin aile içi bulaşının olduğunu bildirmektedir. Bu çalışmaların ortak özelliği indeks hasta ile temas süresi ile bulaşma riski arasındaki paralelliktir (16). Ülkemizde yapılan çalışmalarda intrafamilyal bulaş oranı %0-4.2 arasında değişmektedir (24, 25).

HCV ile enfekte hastaların yaklaşık %10 unda enfeksiyon kaynağı ve risk faktörleri belirlenmemektedir. Sosyoekonomik düzeyi düşük bireylerde HCV görülme oranı artmaktadır. Hepatit C virüsü deriyi zedeleyen geleneksel tedavi teknikleri ile de bulaşabilir. Örneğin Mısır'da sık görülen bir hastalık olan şistozomiazisin tedavisinde yaygın olarak kullanılan antimon bileşiklerinin ortak kullanılan kontamine iğnelerle yapılmasına bağlı olarak, HCV %9 dan kırsal alanlarda %30 a kadar artan yüksek prevalensa sahiptir (18, 19). Hepatit C virüsü RNA'sı ter, idrar, tükürük gibi birçok vücut sıvısında tespit edilmiştir. Ancak en yüksek oranda kanda bulunmaktadır. Diğer vücut sıvılarındaki HCV RNA çok düşük titrededir. Vücut sıvıları HCV bulaşmasında araç olabilmekle beraber bu yolla bulaş riski oldukça düşüktür. Konjonktivaya kan ve serum sıçraması ile HCV bulaşının olduğuna dair vaka raporları olmasına karşın sağlam deri ve mukoz membranlar ile temasta enfeksiyon gelişmediği kabul edilmektedir (26).

Hepatit C virüs enfeksiyonu için diğer bir riskli grup alkoliklerdir. Alkolik karaciğer hastalarında anti-HCV pozitifliği %30 oranında bildirilmektedir (5).

2.3. Hepatit C’de Patogenez

HCV erken dönemde güçlü bir doğal immün yanıt uyandırmaktan kaçmakta, konağın etkin immün yanıtını baskılayacak yollar geliştirmektedir (27). Akut enfeksiyonu geçiren kişilerin %50-85’i kronikleşir. Akut enfeksiyonun yakalanması ve deneysel modellerin oluşturulmasındaki zorluklar nedeni ile viral temizlenme mekanizması tam anlaşılamamıştır. Akut enfeksiyonu semptomatik geçirenlerde HCV daha kolay temizlenmektedir. Bunun nedeni ise bu kişilerde daha güçlü immün cevabın olması olarak düşünülmektedir (8).

HCV enfeksiyonunda virüsün antijenine karşı ilk antikor yanıtları NS3 ve kapsid (c) proteinlerini hedeflemektedir. Daha sonra NS4 ve kılıf proteinlerine (E1 ve E2) karşı gelişir (27, 28). Hem koruyucu bağışıklık hem de immünopatogenez yönü ile antikorların rolü iyi bilinmemektedir. Enfekte kişide hastalığın spontan iyileşmeye mi gideceği yoksa kronikleşme sürecine mi gideceğini gösteren antikor cevabı ile ilgili çalışmalar başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Kronik HCV enfeksiyonlarda hastaların serumlarında nötralizan antikorlar tespit edilmiştir. Bu antikorlar suşla sınırlı oldukları için HCV viral varyantlarının kimine etkili değildir. Çalışmalar bu nötralizan antikorların hedefinin HCV genomu içinde en değişken bölge olan HVR 1 bölgesi olduğunu göstermiştir (27).

HCV nin başlıca replikasyon alanı olan karaciğerde, doğal bağışıklığın hücresel elemanları bolca bulunur. Akut viral enfeksiyonun etkili klirensi immün sistemin tüm elemanlar ile düzgün çalışmasına bağlıdır. Virüsle enfekte hücreler üzerine spontan ve sitokinle indüklenmiş sitotoksikite oluşturma özelliği olan naturel killer (NK) intrahepatik lenfositlerin üçte birini oluşturur. NK hücreler spontan ve IFN alfa ve beta tarafından aktive edilip hedef hücreleri lizise uğratar. IFN gama üretimini sağlayarak viral replikasyon üzerine ilk savunmayı oluşturur. IFN gama antiviral etkiyi sağlarken inflamatuvar hücrelerin intrahepatik toplanmasını sağlar. NK hücreleri IFN ile birlikte TNF üretimide yapmaktadır. TNF ise NK hücrelerin kemotaksisinin güçlü indükleyicisidir. Karaciğer içinde fazla NK hücre birikimine neden olur. Şempanze modeliyle yapılan bir çalışmada HCV’nin klirensinde virüse spesifik CD4+ veya CD8+

yanıtının gelişmesinden çok NK hücreleri ile oluşan doğal immünitenin rolü olduğu ileri sürülmüştür (27).

Hastalığın kronikleşmesi HCV'ye yönelik T hücre cevabının minimal ya da hiç olmaması ile yakından ilişkilidir. HCV proteinlerine karşı CD4+ ve CD8+ T hücre cevabı hastalığın iyileşmesi ile sonuçlanır. Akut olgularda birçok viral antijene karşı belirgin CD4+ T hücre proliferasyonu gelişir. MHC (Major Histocompatibility Complex) sınıf II, antijene spesifik CD4+ hücrelere etkili immün yanıtı kontrol eder. CD4+ hücreler iki ana gruba ayrılır: Yardımcı Th (T helper) 1 ve 2 (Th1, Th2). Th1'ler IL-2 (Interlökin) ve IFN gama salgılayarak, CTL (sitotoksik T lenfosit)'i desteklerler ve intraselüler enfeksiyonlara karşı savunma sağlarken, Th2 hücreleri IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 salgılayarak antikor yanıtı sağlar (15). CD4+ yanıtı hem antiviral yanıtın oluşmasını hem de devamında sitokin salgılayarak B hücrelerinin ve virüs ile enfekte hücrelere spesifik CD8+ hücrelerinin yapımını arttırır. CD4+ hücreler olmadan invivo şartlarda immün yanıt zayıflar ve CTL bellek fonksiyonu devam ettirilemez. Spontan olarak hepatitin gerilediği hastalarda HCV antijenlerine karşı güçlü bir Th1 yanıt ısrarlı bir şekilde devamlılığını sürdürür. HCV spesifik CD4+ hücresel yanıtın kaybı enfeksiyondan aylar sonra vireminin relapsı ile sonuçlanır. CTL'in görev yapabilmesi için MHC sınıf I molekülleri ile polimorfik T hücre reseptörlerinin etkileşimi olmalıdır. CTL, hem enfekte hücrelerin parçalanmasından hem de TNF alfa ve IFN gama üretiminden sorumludur (27). Sitokin yapan CD4+ T ve CD8+ T hücreleri, muhtemelen hem virüs replikasyonunun baskılanmasında, hem de karaciğer hasarının oluşmasında önemli rol oynarlar (29).

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 tespit edilmiştir, biyokimyasal aktivite ile karaciğerin histolojik hasarı arasında korelasyon olmayabileceğini de kısmen açıklar (30). Kronik HCV olgularında serumda TNF alfa düzeyleri inflamasyonun derecesini gösterebilir (15).

2.4. Hepatit C Enfeksiyonunda Klinik

2.4.1. Akut Hepatit C

Akut Hepatit C çoğunlukla subklinik ve anikterik seyrettiği için akut dönemde tespit etmek zordur. İnkübasyon süresi 6-8 haftadır. Kan ve kan ürünleri ile bulaşta inkübasyon daha kısa olup 2-4 haftadır. Kısa olması virüsün miktarı ile ilişkilidir. HCV RNA enfeksiyon alımından 1-2 hafta sonra pozitifleşir. ALT yükselmesi genelde 4 hafta sonra olur. 8-12 haftada viremi pik yapar. Anti-HCV virüs alındıktan 50-150 gün sonra pozitif olur (31, 32).

Hastalarda halsizlik, yorgunluk, kas ağrıları, hafif ateş, bulantı-kusma ve karında sağ üst kadranda ağrı gibi şikayetler olabilir. Sarılık olguların %20'sinden azında görülür. Serum transaminazları dalgalanma gösterirler ve yaklaşık %40 hastada normalleşir; ancak bu normalleşme virüsten temizlenme anlamına gelmez. Akut dönemde serum HCV RNA düzeyleri de dalgalanma gösterebilir. Sonuçta hastaların %15-20'si tam olarak iyileşirken geri kalanında hastalık kronikleşir. Az sayıda olguda tabloya purpura, ürtiker, deri döküntüleri, artralji ve serum hastalığı benzeri belirtiler eklenebilir. Akut enfeksiyondan sonra genel olarak fulminan hepatit gelişmez. Ancak kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonlarında gelişen akut hepatit C'nin fulminan hepatit için önemli bir risk oluşturduğu yönünde kanıtlar bulunmuştur (32, 33).

2.4.2. Kronik Hepatit C

HCV ile enfekte kişilerin %55-85'inde enfeksiyon kronikleşmektedir. HCV enfeksiyonu genellikle asemptomatik seyrettiğinden ancak siroz yada son dönem karaciğer yetmezliği gelişince semptomlar ortaya çıkar. Kronik hepatit C (KHC) tanısı alan hastalarda genellikle akut hepatit geçirme öyküsü ya da herhangi bir yakınma yoktur. Hastalık genellikle kan bağıışı veya başka bir amaçla yapılan tetkikler sonucu tesadüfen farkedilir. KHC'de en sık bildirilen semptom yorgunluktur (27). İştahsızlık, halsizlik, kaşıntı, eklem ağrısı, kilo kaybı, bulantı gibi semptomlar da görülebilir.

Serum ALT düzeyi genellikle normalin üç katını geçmez ve karakteristik olarak dalgalı seyir gösterir. Bilirubin normal sınırlardadır. KHC'nin ilginç özelliklerinden birisi otoimmün bir hastalık olmadan otoantikörlerin oluşmasıdır. Bazı hastalarda

serumda, tip 2 otoimmün hepatitte görülen LKM-1 antikorları (Liver Kidney Microsome-1 Antibody) tespit edilebilir (32).

KHC'nin istenmeyen en önemli sonucu hepatik fibrozis oluşması ve bunun sonucunda da siroz ve HCC gelişmesidir (10). Bu uzun süreli komplikasyonlar genellikle 20 yıldan uzun süren hastalıkta meydana gelir. Bununla birlikte hızlı ilerleyen olgular da vardır. Fibrozisin ilerlemesi enfeksiyonun süresi, yaş, erkek cinsiyet, alkol kullanımı, HBV (Hepatit B virüsü) koenfeksiyonu ve düşük CD4 sayısı gibi çeşitli faktörlerle ilgilidir. Obesite ve diyabet gibi metabolik bozukluklar da fibrozis oluşumunda etkili olmaktadır (18, 27).

HCV genotip ve viral yükü ne olursa olsun, KHC'de hepatik inflamasyon ve fibrozis değişik dereceldedir. Aminotransferaz düzeyi normal olsa da hastaların düzenli aralıklarla izlenmesi gerekir (18). KHC'nin en iyi prognostik göstregesi karaciğer biyopsisidir. Hafif nekroz ve inflamasyonu, sınırlı fibrozisi olan hastaların prognozu oldukça iyidir. Bu vakaların siroza ilerleme oranları düşüktür. Bunun yanında orta ya da şiddetli nekroinflamasyonu veya fibrozisi olan hastalarda siroza ilerleme riski yüksektir. Kompanse siroz gelişen HCV olgularında 10 yıllık yaşam beklentisi ortalama %80 civarında, mortalite ise yılda %2-6 oranındadır. Bu hastaların yılda %4-5'inde dekompanzasyon, %1-4'ünde ise HCC gelişir (32).

2.4.3. Hepatit C Enfeksiyonunun Ekstrahepatik Bulguları

HCV enfeksiyonu sistemik bir hastalıktır ve karaciğerle ilişkili belirtiler kadar karaciğer dışı belirtiler de önemlidir. Karaciğer dışı belirtiler enfeksiyonun başlıca ya da başlangıç belirtileri olabilir. HCV enfeksiyonu otoimmün olaylar tetiklemek eğilimindedir. Karaciğer dışı belirtilerinin çoğunluğunun lenfatik sistem üzerine primer etkiden kaynaklanmış olabileceğine ilişkin veriler vardır (27). HCV ile enfekte hastaların yaklaşık %36'sında çeşitli ekstrahepatik bulguların görülebildiği çeşitli çalışmalarda raporlanmıştır (10).

Bu ekstrahepatik bulgulardan HCV ile en sık birlikteliği gösterilen esansiyel mikst kriyoglobulinemi (EMK) olduğu bildirilmiştir. HCV enfeksiyonunda EMK prevalansı %13-54 oranları arasındadır. Kriyoglobulinler soğukta presipite olan ve ısıtma ile tekrar eriyen immünglobulinlerdir. Lenfoproliferatif, otoimmün ve enfeksiyon hastalıklarında kanda kriyoglobulin gösterilmiştir (34). Kriyoglobulin denilen normal

olmayan proteinlerin kanda olması vaskülit gelişimine neden olur. Bu da kendini deri bulguları ve iç organ tutulumu ile gösterir, özellikle böbrek tutulumu olur. Semptomatik kriyoglobulinemi karaciğer hasarına bakılmaksızın antiviral tedavi için endikasyon oluşturur (35).

Tablo 1: HCV Enfeksiyonu İle Birlikte Gösterebilen Ekstrahepatik Hastalıklar (36).

HCV enfeksiyonu ile güçlü beraberlik gösteren hastalıklar	HCV enfeksiyonu ile muhtemel beraberlik gösteren hastalıklar	HCV enfeksiyonu ile şüpheli beraberlik gösteren hastalıklar
• Esansiyel Miks Kriyoglobulinemi • Membranoproliferatif Glomerulonefrit • Poliarteritis Nodosa • Sjögren Sendromu • KOAH	• Porfria Cutanea Tarda • Non Hodgkin Lenfoma • Otoimmün Thyroidit • Tip 2 Diyabet • Liken Planus • İdiopatik Pulmoner Fibrozis • Otoimmün Trombositopeni • Fibromyalji Sendromu • Aplastik Anemi	• Behçet Hastalığı • Romatoid Artrit • Moren Tip Korneal Ülser • Hemolitik Anemi • Pankreatit • Guillian Barre Sendromu • Antifosfolipid Antikor Sendromu

2.5. Hepatit C Enfeksiyonunda Tanı

HCV enfeksiyonu tanısında antikor tayini için serolojik testler ve viral partiküllerin tespitinde de moleküler testler kullanılmaktadır. HCV enfeksiyonu tanısı için kullanılan en kolay yöntem antikor aranmasıdır. Bu amaçla çeşitli rekombinant ve sentetik antijenlerin kullanıldığı ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) testleri geliştirilmiştir. Antikor tespitine dayanan tarama testleri transfüzyonla ilişkili HCV enfeksiyonu sayısında düşüş sağlamıştır (15).

Serum ALT ölçümü, hepatik hastalığı belirlemede ve tedavi etkinliğinin izlenmesinde önemli, ucuz ve iyi bir nonspesifik laboratuvar testidir. Ancak HCV enfeksiyonlu kişide ALT düzeyi normal veya dalgalı seyir gösterebilir, tek bir normal değer aktif enfeksiyonu, progresif karaciğer hastalığını veya sirozu dışlamaz (18).

ELISA testleri ile enfeksiyon sonrası 4-10 hafta içerisinde antikorlar belirlenebilir. Oluşan antikorlar immunitiyi değil HCV enfeksiyonunu gösterir.

Herhangi bir risk faktörü ve karaciğer hastalığı belirtileri olmayan kan donörleri ve sağlık çalışanlarında yalancı pozitiflik olabilir ki bu kişilerde enfeksiyon varlığı diğer testlerle doğrulanmalıdır. Yalancı negatif sonuçlar pencere dönemi dışında, immün yetmezliği olan HIV enfeksiyonu gibi hastalarda, böbrek yetmezliği ve HCV ile ilgili esansiyel miks kriyoglobulinemi hastalarında görülebilir.

ELISA testini doğrulamak için Recombinant Immunoblot Assay test (RIBA) kullanılır (37). Bu testte başlıca, ELISA'da da kullanılan antijenler kullanılmakta farklı olarak, her antijene karşı oluşmuş antikör ayrı ayrı saptanabilmektedir. Bu testlerde katı faz, ELISA'dan farklı olarak, nitroselüloz bir banttır. Pozitif testte iki bantta reaksiyon saptanır; tek banttaki reaksiyon 'indeterminate' (tanımsız) sonuç olarak belirlenir. ELISA'dan daha duyarlı değil, ancak daha özgül olduğundan risk grubu dışındaki kişilerde ELISA pozitifliğinin doğrulanması amacıyla geçmişte önerilmiştir (15, 38).

Hepatit C'de nükleik asit testleri (NAT), polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testleri olup hepatit C enfeksiyonu tanısı için çok spesifik testlerdir. Kanda HCV RNA'nın varlığı aktif enfeksiyonu tanımlar ve karşılaşmadan 1-3 hafta sonra saptanabilir. Bir kere negatif saptanması aktif enfeksiyonu ekarte ettirmez. Birkaç hafta sonra tekrarlanması önerilir. Kalitatif ve kantitatif olarak HCV RNA ölçümü yapılır (35).

2.5.1. Kalitatif Testler

Hepatit C viral RNA pozitifliğinin tespit edilmesi, HCV enfeksiyonunu göstermede güvenilir ve oldukça spesifik bir yoldur. Özellikle transaminazların normal olduğu durumlarda, HIV enfeksiyonu gibi immünsupresyon varlığında, gebelerde ve antikorun henüz oluşmadığı akut hepatit C olgularında yararlıdır. HCV RNA saptanmasında PCR veya transkripsiyon temelli amplifikasyon (TMA) yöntemi kullanılabilir. Bu testin duyarlılığı %100 ve özgüllüğü %98 üzerinde bulunmuştur (35).

2.5.2. Kantitatif Testler

HCV RNA miktarının belirlenmesine yönelik yapılır. Viral yük özellikle kronik HCV enfeksiyonunda hastalığın gidişi ve tedavi takibinde önem kazanmıştır. Tedavi algoritmaları bu testlerin sonuçlarına göre düzenlenmektedir. Viral yük değeri ile

hepatik inflamasyon ve fibrozis korele değildir. Yüksek başlangıç viral yükü kalıcı tedavi yanıtını azaltıp relaps oranını artırır (18, 32).

Akut HCV enfeksiyonlarında IgM yanıtının tanı göstergesi olarak değeri yoktur. Anti-HCV IgG pozitifliğinin geç saptanması, HCV-RNA'nın kronik enfeksiyonda da pozitif olması, akut ve kronik enfeksiyon ayırımında zorluğa neden olur. Karaciğer biyopsisi ile bu ayırım yapılabilir (39).

2.5.3. Hepatit C Enfeksiyonunun Tanısında Testlerin Değerlendirilmesi

Hepatit C enfeksiyonunda anti-HCV pozitifliği ile tanı konulur. Anti-HCV pozitif serumlarda HCV RNA bakılarak enfeksiyonun persistan olup olmadığı anlaşılır. Anti-HCV pozitif, viral yük negatif ise 6 ay sonra ALT ve HCV RNA tekrarlanır. Yine HCV RNA negatif, ALT normal ise HCV enfeksiyonunun iyileştiği düşünülebilir. Bu durum ayrıca yalancı ELİSA pozitifliği, yalancı HCV RNA negatifliği veya nadiren intermittant ya da düşük düzeyde viremi nedeniyle de olabilir. Agamaglobulinemi, immunsupresyonu olanlar ya da hemodiyaliz hastalarında anti-HCV negatif iken HCV RNA pozitif olabileceğinden, hepatit bulguları varsa HCV RNA bakılmalıdır (32).

Akut HCV enfeksiyonu ile kronik HCV enfeksiyonunu ayıracak güvenilir serolojik yöntem yoktur. Akut hepatit şüphesi olan olgularda ELISA ile anti-HCV antikoru, PCR ile HCV RNA bakılmalıdır. Enfeksiyondan 1-2 hafta sonra HCV RNA, 4-10 hafta sonra anti-HCV pozitifleşmektedir. Kesin akut HCV tanısı enfeksiyöz bulaşın tam zamanının bilinmesi, bu dönemde gösterilemeyen HCV RNA'nın daha sonra gösteriliyor olması ve sonunda da anti-HCV antikorlarının ortaya çıkmasıyla konulabilir (26, 32).

2.5.4. Karaciğer Biyopsisi

Karaciğer biyopsisi kronik HCV enfeksiyonu olan hastaların ilk değerlendirilmesinde önerilir. Karaciğerdeki fibrozis ve nekroinflamasyonun değerlendirilmesinde altın standarttır (18, 32). Karaciğerdeki fibrozis ve nekroinflamasyon düzeyi çeşitli skrolama sistemleri ile derecelendirilmiştir. Metavir, knodell, ishak skrolama sistemlerinin hepatik aktivite indeksleri yaygın kullanılır. Fibrozis derecesinin belirlenmesi tedavi açısından önemlidir. Diğer hepatit etkenlerinin ayırt edilmesinde de önemlidir. ALT'si normal olan HCV ile enfekte bireylerde

karaciğer histolojisine bakılması önerilmektedir. Çünkü bu hastaların %14-24 ünde ilerlemiş fibrozisin gelişebileceği gösterilmiştir (18, 40). Ancak karaciğer biyopsisinin kullanımında bazı sınırlamalar vardır. En önemlileri, yeterli miktarda örnek alınamaması, karaciğerde farklı bölgelerde farklı histolojik özelliklerin görülmesi ve biyopsiye bağlı gelişen komplikasyonlardır (32).

Biyopsi ciddi komplikasyon riski 1/4000-1/10000 olup, invazif bir yöntemdir. Bu nedenle karaciğerde fibrozis ve nekroinflamasyonu gösteren biyopsiye alternatif noninvazif yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır (18).

Karaciğer dokusundan örnek alınabilmesi için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır:

- Perkütan karaciğer biyopsisi,
- Transjuguler karaciğer biyopsisi,
- Laparoskopik karaciğer biyopsisi,
- USG (Ultrasonografi)/ BT (Bilgisayarlı Tomografi) aracılı ince iğne aspirasyon biyopsisi

A. Karaciğer Biyopsi Endikasyonları

- Kronik hepatitlerin tanı ve evrelendirilmesi,
- Negatif veya tam yorumlanamayan serolojik yanıtları olan karaciğer enzim yüksekliklerinin araştırılması,
- Alkolik ve non-alkolik steatohepatitlerin ve otoimmün hepatitlerin tanı ve evrelendirmesi,
- Kolestatik karaciğer hastalığının tanı ve değerlendirilmesi,
- Hemokromatozda, karaciğer demir yükünün ölçümü,
- Wilson hastalığının tanısı ve karaciğer bakır yükünün ölçümü,
- Nedeni bilinmeyen ateş durumlarında doku kültürü ve tanıya katkı amacıyla,
- Karaciğer kitlelerinin tanısı,
- Karaciğer transplantasyonu sonrasında karaciğer durumunun araştırılması amacıyla (41).

B. Perkütan Karaciğer İğne Biyopsisi Kontrendikasyonları

Karaciğer iğne biyopsisi için bazı mutlak ve kısmi kontrendikasyonlar vardır:

1 Kesin Kontrendikasyonları:

- Açıklanamayan kanama öyküsü,
- Uyumsuz hasta,
- Kanama eğilimi,
- Protrombin zamanı normali en az 4 saniye aşmış,
- Trombosit sayısı $60.000/\text{mm}^3$ 'ün altında,
- Kanama zamanı 10 dakikayı aşmış,
- Son 7-10 gün içinde nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç ve/veya asetil salisilik asit kullanımı,
- Kan transfüzyonu imkanının olmayışı,
- Karaciğerde hemanjiom veya damar kökenli tümör varlığı,
- Perküsyon veya USG ile uygun biyopsi bölgesi saptayamama,
- Karaciğer hidatik kisti varlığı (42).

2 Relatif Kontrendikasyonları:

- Aşırı şişmanlık,
- Peritoneal mayi,
- Hemofili,
- Sağ plevra bölgesinde enfeksiyon varlığı,
- Sağ diyafram altında enfeksiyon varlığı

C. Karaciğer Biyopsi Komplikasyonları

Karaciğer biyopsi mortalite oranı % 0.001 dir. Ciddi komplikasyonlar genelde ilk 24 saatte görülür. Komplikasyonların %60'ı ise ilk 2 saatte görülür. Bu olguların %1-3'ü hospitalizasyon gerektirmektedir.

- **Ağrı:**

Hastaların %20-30 unda ağrı olabilir. Diafragma uyarısına bağlı olarak ağrı sağ omuzda hissedilebilir (35).

- **Kanama:**

Çalışmalarda %0.35 oranında bildirilmiştir. Karaciğer iğne biyopsisi uygulamasında karaciğer içine hafif düzeyli bir kanama olması beklenilir. Ancak yoğun kanama ciddi komplikasyonlar içerisinde en sık karşılaşılandır. Kanamanın bulguları

genellikle biyopsiden sonraki 3-4 saat içerisinde ortaya çıkar. Kanama için risk faktörleri; ileri yaş, eş zamanlı üçten fazla karaciğer iğne biyopsisi uygulaması, siroz ve karaciğer kanseridir.

Karaciğer iğne biyopsisi sonucu üç farklı kanama ortaya çıkabilir:

- Karaciğer içi kanamalar
- Biyopsi sırasında hastanın derin soluk alması sonucu hepatik arter veya portal ven hasarına bağlı batın içi kanamalar
- Safra yollarına kanama (hemobiliya): Hepatik arter ya da venin zedelenmesi ile safra kanalı içine kanamadır. En az karşılaşılan karaciğer iğne biyopsisi komplikasyonudur. Bu kanama tipi biliyer ağrı ve sarılık ile kendini gösteren bir komplikasyondur. Biyopsiden sonra semptomların başlama süresi yaklaşık beş günü bulmaktadır.
- **Safra peritoniti:**

Sıklığı %0.00001'dir. Safra kesesi perforasyonuna bağlı olarak gelişir ve kanamadan sonra ikinci sırada görülen komplikasyondur. Biyopsiden birkaç dakika sonra ortaya çıkan tablo veya işlem sırasında iğneye safra içeriği gelmesi uyarıcı olmalıdır.

- **Geçici bakteriyemi:**

Karaciğer iğne biyopsisi sonrası vakaların %6-14'ünde gelişir. Safra yollarında tıkanıklık veya kolanjit olan vakalarda ise nadiren sepsis gelişebilir.

- **Perforasyon:**

Karaciğer iğne biyopsisi sonrasında %0,0078 pnömotoraks, %0,063 oranında hemotoraks gelişebilir. Nadiren göğüs tüpü gerektirir, genellikle kendiliğinden iyileşirler. Biyopsi sonrası diğer batın içi organlarda görülen delinmeler ise sıklıkla önemli sorunlar oluşturmazlar.

- **Nadir komplikasyonlar:**

Peritonda hava birikimi, cilt altı amfizemi, diafram altı apse, karsinoid krizi, kist hidatiğe bağlı anaflaksi, hemobilyaya bağlı pankreatittir (35, 41).

2.6. HCV Enfeksiyonunda Patoloji

HCV enfeksiyonunda gelişen karaciğer patolojisi genel olarak öteki viral hepatitlerdeki patoloji ile uyumludur, bu nedenle de patogonomonik değildirler. Akut ya da kronik hepatitlerde karaciğerde bulunan lezyonlar özellikle inflamasyon ve hepatoselüler nekrozdan ibarettir. Steatoz HBV'ye oranla daha sık görülmektedir. Kronik HCV'li enfeksiyonların bir bölümünde (%5-50) portal alanlarda, merkezinde kazeifikasyon olsun veya olmasın, granülomlar saptanır, bunlar akut C hepatitinde görülmez. KHC'de karaciğerin histomorfolojisinde, Diffüz portal inflamasyon, güve yeniği nekroz, spotly nekroz ve apoptoz ve nekroinflamasyonun sekelleri (periportal fibröz, köprüleşme fibrozu ve siroz) görülmektedir. Normalde karaciğerde sadece A vitamini depolanmasında rolü olan stellat hücreler karaciğerde oluşan hasarla ve TGF- β (Transforming Growth Factor Beta) aracılığıyla aktive olup prolifer olurlar ve karaciğerin başlıca kollajen üreten hücreleri durumuna geçerler. Bu olay da fibrozise yol açar. Fibrozisin iyileşmesiyle ekstraselüler matriksin temizlenmesi için stellat hücrelerinin apoptozu ve fazla ekstraselüler matriksin metalloproteinazlarla uzaklaştırılması gerekir. Normal koşullarda sirozun oluşması için gerekli 15-20 yıllık süreç ekstraselüler matriksin uzaklaştırılması için de gereklidir (43, 44).

2.7. Kronik Viral Hepatitlerde Grade (Derece) ve Stage (Evre)

Kronik hepatitlerde; derece nekroinflamatuvar aktivitenin şiddetini, evre ise fibrozis derecesi ve yapısal değişiklikleri tanımlar. Histolojik olarak derece ve evrenin belirtilmesi, kronik hepatitlerde hastalığın şiddeti ve ilerleyişinin tayini açısından prognostik öneme sahiptir (45).

Aktivitenin temel dayanağı, lenfositik güve yeniği nekrozu ve lobüler nekroinflamatuvar aktivitedir. Bu portal inflamasyonun şiddetinden daha önemlidir. Ancak portal inflamasyon da diğerlerine paraleldir. Karaciğerdeki nekroinflamasyon viral ve otoimmün hepatitlere, ilaçlara bağlı hepatitlere, bilier hastalıklar ve diğer tip hepatitlere bağlı olarak meydana gelebilir (46).

HAI, nekroinflamatuvar aktivitenin derecesini gösterir (46). Histolojik derece bazen klinik ve biyokimyasal değerlendirmeler ile oldukça iyi bir korelasyon içindedir.

Bazen de bu korelasyon kötüdür. Bunun birçok sebebi vardır. Histolojik değişikliklerin biyokimyasal değişikliklere göre oldukça yavaş meydana gelmesi bu sebeplerden biri olabilir. Kronik hepatitte portal mesafenin içinde ve çevresinde fibröz doku artar. Bu genellikle periportal nekroinflamatuvar aktivite ile ilişkilidir. Perihepatoselüler fibrozis hepatosit rozetleri olarak bilinen yapıların oluşmasına neden olabilir. Yaygın güve yeniği nekrozu komşu portal mesafeye ulaşabilir ve bu porto-portal septumlara neden olur. Benzer şekilde hepatik venüle ulaşırsa porto-santral septumlar gelişir. Siroz gelişiminde septum oluşumunun önemli olduğu düşünülmektedir (47).

Kronik hepatitlerde birçok dereceleme sistemi kullanılmıştır. Bunlardan en yaygın kullanılanlardan biri olan knodell scorlamada toplam HAI 22 olup tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2: Hepatik Aktivite İndeksi (48)

HEPATİK AKTİVİTE İNDEKSİ (HAI-Knodell skor)							
Periportal ± Bridging Nekroz	Skor	Intralobuler Dejenerasyon ve Fokal Nekroz	Skor	Portal İnflamasyon	Skor	Fibrozis	Skor
Yok	0	Yok	0	Portal İnflamasyon Yok	0	Fibrozis Yok	0
Hafif piecemeal nekroz	1	Hafif (asidofilik cisim, balon dejenerasyon, ve/veya hepatoselüler nekroz lobül veya nodülün 1/3 e yapılmış)	1	Hafif (inflamatuar hücreler portal alanın <1/3 dağılmış)	1	Fibrozis portal alana sınırlı	1
Orta piecemeal Nekroz (portal alanın <50% den içerir.)	3	Orta (lobül veya nodülün 1/3-2/3'üne yayılmış)	3	Orta (inflamatuar hücreler portal alanın 1/3-2/3'üne dağılmış)	3	Bridging Fibrozis (portal-portal veya portal-central bağlantı)	3
Belirgin piecemeal nekroz (portal alanın >50% den içerir.)	4	Belirgin (lobül veya nodülün >2/3'üne yayılmış.)	4	Belirgin (inflamatuar hücreler portal alanın >2/3'üne dağılmış)	4	Siroz	4
Orta piecemeal nekroz ile birlikte bridging nekroz	5						
Belirgin piecemeal nekroz ile birlikte bridging nekroz	6						
Multilobular nekroz	10						
Total HAI (Knodell Score) = /22							

2.8. Hepatit C Enfeksiyonunda Tedavi

Akut hepatit C enfeksiyonu semptomatik ise spontan virüs klerensi nedeniyle 2-4 ay süre ile beklenmelidir. HCV RNA'sı negatifleşmeyen olgular ve semptomatik olgular en az 24 hafta pegile interferon (Peg-IFN) alfa monoterapisi ile tedavi edilir (49). 24 haftalık tedavi ile %90 üstünde viral eradikasyon sağlanır. Ribavirin ile kombinasyonun kalıcı viral yanıt oranını artırmadığı görülmüştür. Yanıtsız hastalara kronik hepatit C gibi yeniden standart tedavi verilebilir (18).

Kronik hepatit C tedavisinde ana hedef hepatit C kökenli ölümleri, siroz ve hepatoselüler kanser gelişimini önleyebilmektir. Henüz hepatit C tedavisinin ömrü uzattığına dair yapılmış prospektif randomize bir çalışma yoktur. Buna rağmen günümüzde tüm hepatit C hastaları antiviral tedavi için aday olarak düşünülmektedir. İlk kez 1990 yılında “interferon monoterapisi” ile başlanılan tedavilerden sonra, 1998 yılında “interferon ve ribavirin kombine tedavisi” yanıtı daha etkili bulunarak kombinasyon tedavisine geçilmiştir. Bu tedavi ile genotip 1 hastalarında %50-60, genotip 2 ve 3 hastalarında ise %80-90 tedavi yanıtlarına ulaşılmıştır (50).

2.8.1. Kronik Hepatit C Enfeksiyonunda Tedavinin Hedefleri

- Esas amaç HCV eradikasyonunu sağlamaktır
- Hepatik inflamasyonu azaltmak
- Siroz gelişme riskini azaltmak
- Hepatoselüler kanser gelişme riskini azaltmak
- Karaciğer transplantasyonu gereksinimini azaltmak
- Ekstrahepatik bulguları önlemek
- Bulaşı engellemek
- Morbidite ve mortaliteyi azaltmak
- Yaşam kalitesini düzeltmek

Kronik HCV enfeksiyonunda tedaviye başlamadan önce hastanın yaşı, hematolojik ve biyokimyasal kan değerleri, kadın hastalarda gebelik testi, HBV ve HIV serolojisi, troid fonksiyonları, otoantikörleri ve eşlik eden başka hastalık varsa tetkikleri yapılır (49).

HCV RNA miktarı tayin edilip tedavi süresince referans olmalıdır. HCV genotipi antiviral tedaviye başlamadan, tedavi doz ve süresini belirlemek için

gereklidir. Karaciğer hastalığının şiddeti tedavi öncesi değerlendirilmelidir. Karaciğer biyopsisi hala fibrozisin ve inflamasyonun değerlendirilmesinde referans metot olarak kabul edilmektedir. Karaciğer fibrozis şiddetinin değerlendirilmesi Kronik HCV hastalarında karar verme açısından önemlidir (18).

2.8.2. Kronik HCV Enfeksiyonunda Tedaviye Başlama Kriterleri

- 18 yaş ve üzerindekiiler
- Belirlenebilir düzeyde HCV RNA'sı olanlar
- Karaciğer biyopsisinde anlamlı (orta-şiddetli) nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis olması
- Karaciğer hastalığı kompanse olanlar
- Hematolojik ve biyokimyasal değerleri tedaviye uygun olanlar
- Depresyon tanılı olanlardan hastalığı kontrol altında olanlar
- Tedaviye uyumun yeterli olacağı düşünülen hastalar (49)

İnterferon Tedavisinin Kontraendike Olduğu Durumlar:

Mutlak Kontraendikasyon:

- Major depresyon
- Psikoz
- Kontrol edilemeyen nöbetler
- Dekompanse siroz
- Gebelik
- Kontrolsüz diyabet
- Kontrol edilemeyen KOAH (18)

İnterferon Tedavisinin Rölatif Kontraendike Olduğu Durumlar:

- Anormal hematolojik değerler (Nötrofil 1500 altında, Platelet 90000 altında, Kreatin 1.5 üstünde)
- Otoimmün troidit
- Otoimmün hastalıklar

Ribavirin Kullanımının Mutlak Kontrendike Olduğu Durumlar:

- Gebelik
- Böbrek yetmezliği
- Ciddi kalp yetmezliği

Ribavirin Kullanımının Rölatif Kontrendike Olduğu Durumlar:

- Anemi
- İskemik vasküler hastalık (49)

Tedavi yanıtı biyokimyasal (ALT'nin normale dönmesi), virolojik (HCV RNA'nın negatifleşmesi) ve histolojik (yapılan karaciğer biyopsisinde nekroinflamasyon skorunda en az 2 puanlık azalma veya fibroz skorunda belirgin iyileşme) olarak değerlendirilebilir (49).

Kronik HCV Tedavisinde Yanıt Kriterleri Şöyle Özetlenebilir:

- ***Hızlı virolojik yanıt:***
Tedavinin dördüncü haftasında HCV RNA'nın 50 IU/ml altına inmesidir.
- ***Erken virolojik yanıt:***
Tedavinin onikinci haftasında HCV RNA'nın negatifleşmesidir.
- ***Yavaş virolojik yanıt:***
HCV RNA'nın onikinci haftada 2 log10 düşmesi, ancak yirmidördüncü haftada negatifleşmesidir.
- ***Tedavi sonu yanıt:***
ALT düzeylerinin normal olması (biyokimyasal yanıt) ve HCV RNA'nın negatifleşmesidir (virolojik yanıt).
- ***Kalıcı virolojik yanıt:***
Hem tedavi sonunda hem de yirmidört haftalık izlem sonunda HCV RNA'nın negatif devam etmesidir.
- ***Yanıtsızlık:***
Tedavi süresince HCV RNA'nın pozitif kalmasıdır.
- ***Kısmi yanıt:***

HCV RNA düzeyinde $> 2\log_{10}$ azalma olması ancak saptanamayan düzeylere inmemesidir.

- **Nüks:**

Tedavi sonu yanıt alınıp, tedavi kesildikten sonra HCV RNA'nın yeniden pozitifleşmesidir.

- **Tedavi altında alevlenme (breakthrough):**

Yanıtlı hastada tedavi devam ederken ALT yükselmesi ve HCV RNA'nın pozitifleşmesidir (18).

2.8.3. Pegile-İnterferon ve Ribavirin Kombinasyon Tedavisi

Kronik hepatit C'nin standart tedavisinde pegile interferon-alfa ve ribavirinin kombine olarak kullanılmaktadır. IFN alfa monoterapileri ile başarı oranı %5-15 iken, IFN alfa ve ribavirin kombinasyonlarının kullanımı ile bu oran %40'lara ulaşmıştır (51).

Ribavirin:

Ribavirin immunomodülatör etkili olup Th1 CD4 cevapları artırarak sitotoksik T lenfositlerin aktivitesini artırır ve INF alfa ve TNF alfa gibi sitokinlerin sekresyonunu artırır. Aynı zamanda inozin monofosfat dehidrogenaz ve RNA bağımlı polimeraz enzimlerini inhibe ederek viral replikasyonu durduran bir guanozin analogudur (52). İlk kez 1991 yılında kronik hepatit C enfeksiyonunda kullanılmıştır. Ancak yapılan kontrollü çalışmalarda ribavirin monoterapisinin vakaların önemli bir kısmında aminotransferaz düzeylerinde düşüşe neden olabileceği ortaya konulmakla birlikte, kalıcı viral yanıt sağlamadığı gösterilmiştir. Bu nedenle ribavirin kronik hepatit C enfeksiyonu tedavisinde tek başına önerilmemektedir (49, 53). IFN alfaya ribavirin eklenmesi ile kalıcı viral yanıt oranının bariz arttığı gösterildiğinden, bu kombinasyon kronik hepatit C tedavisinde standart tedavi olarak kabul edilmiştir (54).

İnterferon:

İnterferonlar; virüsler, bakteriler ve tümör hücrelerinin yayılımına karşı insan organizmasının doğal savunma mekanizmasının bir parçasıdır. Başlıca üç interferon tanımlanmıştır: İnterferon α , β ve γ . İnterferon alfa makrofaj ve özellikle de lenfositler tarafından yapılmaktadır. İnsanda 9. kromozom tarafından kodlanmaktadır (54). İmmünomodülatör etkinin yanı sıra antiviral aktiviteye de sahiptir. İmmünomodülatör aktivitesini natürel killer hücre, sitotoksik T hücre, makrofaj indüksiyonu veya

aktivasyonu ile antikor üretiminin modülasyonu ile sağlar. Antiviral aktivitesi 2,5 oligoadenil sentetaz enziminin indüksiyonu ve protein kinaz indüksiyonunu kapsar (55, 56).

İki tip pegile interferon IFN alfa molekülü olup IFN alfa 2a 180mcg/hafta sabit dozda ve IFN alfa 2b ise 1.5mg/kg/hafta dozunda, subkutan yapılarak ribavirin ile kombine olarak kullanılmaktadır. Ribavirin genotip 1 ve 4, 5, 6'da 15mg/kg/gün olarak genotip 2-3 de ise 800mg/gün şeklinde geniş temel dozda verilir (18).

Peg-IFN alfa-2a kullanılırken ribavirin, 75 kg altındaki hastalar için 1000 mg/gün, 75 kg üzerindeki kişiler için 1200-1400 mg/gün dozunda, günde iki kez oral yolla kullanılır.

Genotip 1 için ribavirinin kiloya ayarlı dozu şöyle olmalıdır:

- <65 kg için 800 mg/gün,
- 65-85 kg için 1000mg/gün,
- 85-105 kg için 1200 mg/gün ve
- >105 kg için 1400 mg/gün günde iki eşit doza bölünmüş şekilde oral yolla kullanılmaktadır (49).

Tedavinin 12. haftasında HCV RNA 2 log IU/ml den daha az azalırsa (yanıtsız) tedavi stoplanabilir. Bu hastalarda standart tedavi ile kalıcı virolojik yanıt %2 den azdır. 24. haftada HCV RNA'sı saptanabilir düzeyde olan hastalarda kalıcı virolojik yanıt şansı %1-3 arası olduğu için tedavi stoplanabilir.

Tedavi süresi ve dozu genotiplere göre değişmektedir. Genotip 2 ve 3 ile enfekte kronik HCV'li hastalarda tedavi süresi 24 haftadır ve ribavirin, peg-IFN ile birlikte 800 mg/gün günde iki kez oral yolla kullanılmalıdır (18).

Genotip 1 ve 4 ile enfekte kronik HCV 'li hastalarda tedavi şu şekilde olmalıdır:

- Hızlı virolojik yanıtli hastalarda 24 haftalık tedavi önerilmektedir. Hızlı virolojik yanıt genotip 1 de %24-27 iken genotip 2-3 de %64-76 olarak tespit edilmiştir (18). Bu hastalarda 24 haftalık tedavi ile 48 haftalık tedavi arasında kalıcı virolojik yanıt oranları yönünden bir fark bulunmamıştır ve ortalama %90 kalıcı yanıt alınmaktadır (49).
- Erken virolojik yanıtli olanlarda önerilen tedavi süresi 48 haftadır.

- Gecikmiş virolojik yanıtı hastalarda 12. haftada HCV RNA'sı $> 2 \log_{10}$ azalmış ancak negatifleşmemiş olan hastalarda 24. haftada HCV RNA bakılır ve sonuç negatif bulunursa tedavi 72 haftaya uzatılabilir. Bu hastalarda kalıcı viral yanıt oranı 72 haftalık tedavi ile yaklaşık %29, 48 haftalık tedavi ile %17'dir (49).

Genotip 5 ile enfekte hastaların tedavi yanıtlarının genotip 2 ve 3'e benzer olduğu düşünülmektedir (49).

Genotip 6 ile enfekte hastalarda tedavi cevaplarının nasıl olduğuna dair çalışmalar sürmektedir.

2.8.4. Kronik HCV Enfeksiyonunda İnterferon Tedavisine İyi Yanıt Kriterleri

1. Tedavi Öncesi Dönem

- 40 yaş altında olmak
- Kadın cinsiyet
- Kısa hastalık süresi
- Vücut ağırlığının 75 kilogram (kg)'dan az olması
- GGT düşüklüğü
- Karaciğer biyopsisinde fibrozisin hafif olması
- Genotip 2 veya 3 ile enfeksiyon
- HCV RNA düzeyi < 600.000 IU/ml olması

2. Tedavi Dönemi

- Hızlı virolojik yanıt alınması
- Erken virolojik yanıt alınması
- Hastanın tedaviye uyumlu olması (49).

2.8.5. Kronik HCV Tedavisinde Kullanılan İlaçların Yan Etkileri

Pegile-interferon ve ribavirin kombine tedavisi alan hastaların %75'inde, bu ilaçlardan birinin en az bir yan etkisi ortaya çıkmaktadır. Peg-IFN ilişkili yan etkiler; nötropeni, trombositopeni, hipotroidi, hipertroidi, baş ağrısı, bulantı, kusma, hafif dereceli ateş, kilo kaybı, kulak çınlaması, irritabilite, konsantrasyon ve hafıza bozuklukları şeklinde sayılabilir. Grip benzeri tablo ve depresyon klasik interferon

tedavisine göre peg-IFN tedavisinde daha az gelişmektedir. Yan etkiler özellikle tedavinin ilk haftalarında belirgin olmakta ve analjezikler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ile kontrol altına alınabilmektedir. İnterferon kullanımı esnasında intihar, myokard infarktüsü ve sepsise bağlı olgu bildirileri de mevcuttur (50).

Ribavirin ilişkili yan etkiler; hemolitik anemi, halsizlik, kaşıntı, döküntüler, sinüzit, gut hastalığı ve terotojenite sayılabilir (50).

Özellikle ribavirine bağlı gelişen doğumsal anomaliler nedeniyle erkek ve bayan hastalara ribavirinin terotojenik etkisi anlatılıp tedavi süresince ve tedavi bitiminde 6 ay sonrasına kadar kontrasepsiyon önerilir (18).

Yan etkiler açısından hafif semptomatik olgularda hasta ve yakınları ile konuşularak etkin bir yanıt şansı elde edebilmek için, tedavi süresinin %80'i ve her iki ilacın da %80'er dozları verilmeye çalışılmalıdır. Bu şekilde kalıcı viral cevap oranı %72'den %57'ye düşmektedir. Orta derecede semptomatik olgularda tedavinin devamı veya sonlandırılmasına hastaya göre karar verilmelidir. Ağır semptomlar varlığında tedavi sonlandırılmalıdır. İlaçlara bağlı hematolojik anormalliklerde ilaç dozlarında düzenleme yapılması önerilmektedir (50, 57). Tedavinin toksisitesi tedavi başladıktan sonra 1. 2. ve 4. haftalarda, daha sonra da her 4-8 haftalık aralıklar ile değerlendirilmelidir. Mutlak nötrofil sayısı $750/\text{mm}^3$ 'ün altına, trombosit 50000 in altına düşerse IFN'un doz azaltılmalı, nötrofil $500/\text{mm}^3$ altında, platelet 25000 altında olursa tedavi kesilmelidir. Nötrofil ve platelet artışa geçerse tedavi yeniden başlanabilir ancak düşük dozda IFN alfa verilir. Ciddi bir anemi oluşursa, Hemoglobin<10 ise ribavirin dozu 200 mg düşürülüp, hemoglobin<8.5 ise ribavirin stoplanmalıdır. Şiddetli hepatit alevlenmesinde (ALT düzeyi normalin 10 katı) veya ciddi sepsis durumlarında tedavi stoplanmalıdır. IFN alfa 2a kullanılınca gereğinde doz 180mcg/hafta dan 135mcg/haftaya hatta 90mcg/haftaya kadar düşük doza geçilebilir. IFN alfa 2b kullanılınca 1,5 mg/kg/hafta dan 1mg/kg/haftaya hatta 0.5 mg/kg/haftaya kadar gereğinde doz azaltılır (18).

2.9. Sitokinler

2.9.1. Genel Özellikler

Sitokinler; immün yanıt oluşumunda, sistem hücrelerinin karşılıklı ilişkilerini düzenleyen çözünür peptid ve glikoprotein yapısında maddelerdir. Hücreler arası sinyal proteini olan sitokinler, immün ve inflamatuvar yanıt oluşumu, hematopoez ve yara iyileşmesi gibi birçok biyolojik olayın düzenlenmesinde rol alırlar. Değişik uyarılara cevap olarak salınan sitokinlerin, hedef hücrelerin büyüme, farklılaşma, aktivasyon ve doku onarımında önemli biyolojik rolleri vardır (58, 59).

Sitokinler, sürekli üretilen hormonlarla benzer özellikler gösterebilirler de, hormonlar sitokinlerden farklı olarak tipik şekilde özelleşmiş hücrelerden üretilir ve damar içine salınır. Ayrıca uzakta etki gösterirler ki bu durum hormonların endokrin etkisidir. Sitokinlerin ise sentez ve salgılanmaları geçici ve kısa sürelidir, depolanmazlar. Çok düşük konsantrasyonlarda hormonlara benzer biçimde reseptörlere bağlanarak etkilerinin gösterirler. Otokrin, parakrin ve endokrin etkileri mevcuttur (60).

İmmün ve inflamatuvar olaylara katılan hücrelerin etkinliklerinin artırılması, uyarılmış lenfositler, monositler ve makrofajlar ile diğer bazı hücrelerde sentezlenen ve organizmada sistemik (**endokrin**) ve/veya salgılandıkları hücre çevresindeki hücrelere (**parakrin**) veya doğrudan salgılandıkları hücreler üzerine (**otokrin**) etkili sitokinler aracılığı ile olur (61).

Bazı dokularda birbirleriyle sinerjistik etkili olabilen sitokinler, başka dokularda antagonist etki de gösterebilmekte ve birbirlerini inhibe edebilmektedirler. Sitokinler, hücrelerin çevresel koşullarına göre farklı etkiler gösterebilmektedir. Bir sitokin değişik tip hücreler tarafından yapılabilir ve değişik tip hücreler üzerine etki gösterebilir, başka sitokinlerin sentezlenmesini uyarabilir ya da engelleyebilir. Bir sitokinin aynı hedef hücre üzerinde farklı etkileri olabilir. Birden fazla sitokin aynı etkiyi gösterebilir (62).

Sitokinler, immünolojik, lokal veya sistemik inflamatuvar ve onarıcı konak cevabını düzenleyen ve hücreler arasında sinyal görevi gören biyolojik mediatörlerdir. Bunlar, lenfositler tarafından salgılandıkları zaman lenfokinler, monosit ve makrofajlar tarafından salgılandığında ise monokinler, lökositler tarafından salgılandıkları zaman ise interleukin (IL) olarak isimlendirilir. Kemokin deyimi ise kemotaktik ve sitokin

ifadelerinin birleştirilmesiyle üretilmiş olup, makrofaj ve monositleri enfeksiyon noktasına çekebilen bir grup sitokindir (61).

2.9.2. Tümör Nekroz Faktör Alfa

TNF alfanın primer kaynağı makrofajlar ve monositler olup, diğer kaynakları T ve B lenfositler, Naturel Killer (NK) hücreleri, nötrofiller, astrositler, Kupffer hücreleri, fibroblastlar, mast hücreleri, bazofiller, düz kas hücreleri, epidermal hücreler ve endotelial hücreler oluşturur. Bu hücrelerden salınan TNF alfa, hem otokrin hem de parakrin etki gösterir (60).

TNF alfa direk antiviral etki, immünomodülatör aktivite, virüsle enfekte hücrelere sitotoksik etki ile apoptoz ve multipl biyolojik fonksiyonlarla birlikte inflamasyon ve hücrel immün cevapta önemli role sahip olduğu bilinmektedir (62).

2.9.3. TNF Alfa'nın Genel Sistemik Etkileri

- TNF alfa, endojen pirojendir. Hipotalamik etkiyle ateşe neden olur. Ateşin nedeni, hipotalamik hücrelerin aşırı prostoglandin sentezlemesidir.
- TNF alfa, mononükleer fagosit ve vasküler endotelin IL-1 ve IL-6, hepatositlerin ise akut faz proteinlerini sentezlemesini uyarır. Akut faz proteinleri, organizmada bir doku hasarı ve inflamasyon olduğu zaman plazma düzeyleri değişiklik gösteren proteinlerdir. Bunlardan bazılarının konsantrasyonu artarken (C reaktif protein, serum amiloid-A, alfa-2 makroglobulin, fibrinojen, seruloplazmin, ferritin, kompleman komponent-3 gibi) bazılarının ki düşer (albumin, transferin gibi).
- TNF alfa, damar endotelinin prokoagulan ve antikoagulan fonksiyonlarında değişiklikler yaparak pıhtılaşma sistemini aktive eder.
- TNF alfa, uzun süre verildiğinde kemik iliğinde kök hücre bölünmesini baskılayarak lenfopeni, immün yetmezlik ve kaşeksi gelişmesine yol açabilir.
- TNF alfa, osteoblastik alkalen fosfataz aktivitesini, osteoklastların kemik rezorbsiyonunu, kondrositlerin kartilaj turnoverini, fibroblast ve sinovial hücrelerin proliferasyonunu uyarır.
- Fazla miktarda TNF alfa salınımı dolaşım yetmezliği ve dissemine intravasküler koagülasyon ile ölüme sebep olabilir (63).

3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışmaya Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Etik Komitesi'nin izni ve olguların yazılı aydınlatılmış onamı alınarak 2009-2011 yılları arasında Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği tarafından takibi yapılan 35 kronik HCV (+) hasta alındı. (Grup C: Kronik HCV Enfeksiyonlu Grup, n=35). Bu hastalarımıza radyoloji kliniğinde ultrasonografi (USG) eşliğinde karaciğer iğne biyopsisi yapıldı. Alınan biyopsi örnekleri Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD laboratuvarına uygun koşullarda gönderildi. Biyopsi materyali aynı patolog tarafından incelendi, nekroinflamatuvar aktivite Knodell sınıflamasına göre değerlendirildi.

Kontrol grubu olarak da yapılan tahlillerinde anti-HCV negatif, karaciğer enzimleri normal sınırlarda, yaş ve cinsiyet özelliği çalışma grubuna benzer olan gönüllü 35 sağlıklı birey seçildi (Grup K: Kontrol Grubu, n=35).

Aşağıdaki özellikleri taşıyan olgular çalışma dışı bırakıldı:

- 18 yaş altı ve 65 yaş üstü olgular
- Otoimmün kronik hepatiti olan olgular
- Alkolik karaciğer hastalığı olan olgular
- Etiyolojisi bilinmeyen karaciğer hastalığı olan olgular
- Kronik HCV enfeksiyonuna eşlik eden HBV enfeksiyonu olan olgular
- Bu çalışmaya katılmak istemeyen olgular

Virolojik Testler

Kronik hepatit C enfeksiyonu için, HBs Ag (Hepatit B yüzey antijeni) negatif, anti-HCV (second-genetation enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); Abbot) pozitif, 35 hasta çalışmaya alındı. Serum HCV RNA, Amplicor (Amplicor HCV test, Roche Diagnostic System INC. Asia, Singapore) testi ile değerlendirildi.

TNF Alfa'nın Ölçümü

Kronik hepatit C tanısı konulan hastalardan ve kontrol grubundan, 5 cc venöz kan alındıktan sonra biyokimya tüplerine konuldu. Kanlar 30 dakika bekletildikten sonra 5 dakika boyunca 4000 devirde santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıştırıldı. Santrifüj işleminden sonra hastaların serumu alındı ve eppendorf tüpüne konuldu. Ardından

hemen -80 derecede derin dondurucuya konuldu ve çalışma gününe kadar bu şekilde muhafaza edildi. Hastaların serumları çalışmaya başlanıldığında, usulüne uygun olarak eritildi, TNF alfa kitiyle (İnvitrogen Human TNF Alfa), elde edilen serumlardan ELİSA yöntemiyle ölçüm yapıldı.

Karaciğer Biopsisi ve Histopatolojik İncelenmesi

Karaciğer biyopsisi yapılmadan önce hastalar bilgilendirildi ve onamları alındı. Karaciğer biyopsisi, Radyoloji kliniğinde abdominal USG kılavuzluğunda, perkutan yolla, lokal anestezi altında, 16-G ve 18-G biyopsi iğnesi kullanılarak yapıldı. 2 cm'nin üzerindeki biyopsi örnekleri yeterli kabul edildi. Biyopsi örnekleri 24 saat %10'luk formaldehit tamponlu solüsyon içinde fıkse edildikten sonra patoloji laboratuvarına gönderildi. Örnekler nekroinflamatuvar aktivitenin değerlendirilmesi için, hematoxylin-eusin ve periodic-acid schiff boyasıyla boyandı. Örnekler fibrozis ve yapısal değişikliklerin değerlendirilmesi için Masson's trichrome ve Sweet's reticulin boyasıyla boyandı. Histolojik değişiklikler bir patolog tarafından değerlendirildi. Biyopsi örneklerindeki fibrozis ve nekroinflamatuvar aktivite Knodell sınıflamasına göre değerlendirildi.

İstatistiksel Analizler

Sonuçlar istatistiksel olarak analiz edildi. İstatistiksel analizler SPSS 18.0 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arası yaş ve cinsiyet değerlerinin karşılaştırılmasında yaş değişkeni normal dağıldığından student t testi ile değerlendirildi. Cinsiyetler için grupları arasındaki fark ki kare testiyle değerlendirildi. Gruplar arası olguların TNF alfa, ALT ve AST düzeylerinin karşılaştırılmasında değişkenlerimiz normal dağılmadığından analiz Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Grup C'deki olgularda TNF Alfa düzeyleri ile HCV RNA, ALT, AST ve HAI düzeyleri arasındaki ilişki değişkenler normal dağılmadığı için Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi.

Yapılan analizler sonucu elde edilen p değerleri 0,05 den küçük ise istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi. Elde edilen r değerleri için $r=0.00-0.24$ ise zayıf korelasyon, $r=0.25-0.49$ ise orta korelasyon, $r=0.50-0.74$ ise güçlü korelasyon, $r=0.75-1.00$ ise çok güçlü korelasyon olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği tarafından Kronik Hepatit C tanısı konan ve karaciğer biyopsisi yapılan 35 olgu çalışmaya dâhil edildi. Yapılan tahlillerinde anti-HCV negatif, karaciğer enzimleri normal sınırlarda, yaş ve cinsiyet özelliği çalışma grubuna benzer 35 sağlıklı birey kontrol grubu olarak seçildi.

Olguların demografik özellikleri Tablo 3'te gösterilmiştir. Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 3: Olguların Demografik Özellikleri.

		Grup C (n=35)	Grup K (n=35)	p değeri
Yaş	Ort ± SS Min – Max Ortanca	49.2 ± 7.1 27-60 0 50	47.2 ± 7.1 32-60 47	0.24
Cinsiyet	Erkek Kadın	19 16	17 18	0.63

Grup C: Kronik HCV Enfeksiyonlu Grup, Grup K: Kontrol Grubu. ($p>0.05$)

(Yaş değişkenimiz normal dağıldığından Grup C ve Grup K arasındaki fark student t testi ile değerlendirildi. Cinsiyetler grupları arasındaki fark ki kare testiyle değerlendirildi.)

Kronik Hepatit C’li olgulara ait tedavi öncesi HCV RNA, AST, ALT, Hepatik Aktivite İndeksi, TNF Alfa değerleri Tablo 4’te verilmiştir.

Tablo 4: Kronik Hepatit C’li Olgulara Ait Bilgiler.

HASTA NO	ANTİ HCV	HCV RNA	AST	ALT	HAI	TNF ALFA
1	+	4 614 000	20	20	12	8,38
2	+	191 500	34	39	8	7,14
3	+	101 600	40	81	9	13,24
4	+	147 600	94	71	11	40,58
5	+	50	29	25	7	7,34
6	+	6 879 000	25	32	11	28,75
7	+	177 100	113	67	7	10,86
8	+	200 000	21	26	5	6
9	+	223 708	27	16	14	9,21
10	+	10 000	54	79	7	6,62
11	+	100 000	49	30	10	5,07
12	+	484 900	40	58	6	2,9
13	+	319 700	31	36	7	36,17
14	+	7 804	15	18	9	7,97
15	+	300 000	55	67	2	4,66
16	+	10 000	75	68	12	8,48
17	+	30 000	45	85	12	7,03
18	+	100 000	37	36	7	9,1
19	+	400 000	108	58	10	6,52
20	+	1 000 000	44	46	8	3,62
21	+	160 000	24	20	9	2,9
22	+	10 000	23	18	12	5,69
23	+	100 000 000	87	66	12	16,13
24	+	200 000	145	189	16	9,72
25	+	9 000 000	67	46	3	5,59
26	+	800 000	39	26	11	5,28
27	+	8 000 000 000	18	25	2	2,48
28	+	800 000	47	57	5	7,76
29	+	500 000	91	124	7	6,1
30	+	30 000	34	26	9	6,21
31	+	7 000 000	38	55	10	12,72
32	+	5 000 000	19	29	8	10,66
33	+	20 000	23	16	11	2,9
34	+	1 000 000	21	14	10	11,28
35	+	300 000	22	22	12	41,01

Grup C: Kronik HCV Enfeksiyonlu Grup, Grup K: Kontrol Grubu.

Kontrol Grubu olgularına ait AST, ALT, Hepatik Aktivite İndeksi, TNF Alfa değerleri Tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 5: Kontrol Grubu Olgulara Ait Bilgiler

HASTA NO	ANTİ HCV	AST	ALT	HAI	TNF ALFA
1	-	10	14	-	1,24
2	-	16	24	-	3,83
3	-	12	16	-	2,07
4	-	19	26	-	3,52
5	-	23	18	-	1,55
6	-	17	24	-	1,55
7	-	18	25	-	3,83
8	-	13	23	-	2,79
9	-	15	22	-	1,97
10	-	23	24	-	2,9
11	-	10	15	-	1,66
12	-	22	20	-	3,72
13	-	15	23	-	2,17
14	-	14	24	-	2,9
15	-	22	25	-	1,45
16	-	12	16	-	2,28
17	-	19	20	-	1,03
18	-	30	24	-	3
19	-	10	18	-	1,66
20	-	19	16	-	3,93
21	-	17	26	-	2,9
22	-	18	10	-	0,93
23	-	20	25	-	4,45
24	-	11	14	-	0,72
25	-	19	27	-	3
26	-	12	18	-	2,69
27	-	13	14	-	4,03
28	-	14	24	-	1,24
29	-	22	12	-	2,07
30	-	26	23	-	1,14
31	-	20	16	-	1,45
32	-	25	23	-	1,03
33	-	25	26	-	2,9
34	-	22	18	-	2,38
35	-	17	20	-	2,69

Grup C: Kronik HCV Enfeksiyonlu Grup, Grup K: Kontrol Grubu.

Kronik Hepatit C’li ve Kontrol grubu olgularına ait TNF Alfa, ALT ve AST düzeyleri Tablo 6’da karşılaştırılmıştır.

Tablo 6: Grup C ve Grup K Olgularına Ait TNF Alfa, ALT ve AST Düzeylerinin Karşılaştırılması

		GRUP C	GRUP K	P DEĞERİ
TNF ALFA	Ort ± SS Min – Max Ortanca	10.7 ± 10.06 2.4 - 41.01 7.3	2.3 ± 1.03 0.7 - 4.4 2.2	0.00 MU=55.0
ALT	Ort ± SS Min – Max Ortanca	48.3 ±5.9 14-189 36.0	20.3 ± 0.78 10-27 22.0	0.00 MU=206.5
AST	Ort ± SS Min – Max Ortanca	47.2 ±5.3 15-145 38.0	17.7 ± 0.86 10-30 18.0	0.00 MU=112.0

Grup C: Kronik HCV Enfeksiyonlu Grup, Grup K: Kontrol Grubu.

Değişkenlerimiz normal dağılmadığından analiz Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Kronik Hepatit C’li olgularda TNF Alfa, ALT ve AST değerleri Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artış göstermiştir ($p>0.05$).

Kronik Hepatit C’li olgularda TNF Alfa düzeyleri ile HCV RNA, ALT ve AST düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 7’de karşılaştırılmıştır.

Tablo 7: Grup C Olgularına Ait TNF Alfa düzeylerinin HCV RNA, ALT ve AST Düzeyleri İle Karşılaştırılması

		HCV RNA	ALT	AST
TNF ALFA	r p	0.08 >0.05	0.15 >0.05	0.05 >0.05

($r= 0.00-0.24$ zayıf korelasyon, $r= 0.25-0.49$ orta korelasyon, $r= 0.50-0.74$ güçlü korelasyon, $r= 0.75-1.00$ çok güçlü korelasyon)

Değişkenlerimiz normal dağılmadığı için Spearman korelasyon analizi yapılmıştır.

TNF ALFA ile HCV RNA arasında pozitif yönde, zayıf düzeyde, anlamlı olmayan bir korelasyon vardır ($r=0.08$, $p>0.05$).

TNF ALFA ile ALT arasında pozitif yönde, zayıf düzeyde, anlamlı olmayan bir korelasyon vardır ($r=0.15$, $p>0.05$).

TNF ALFA ile AST arasında pozitif yönde, zayıf düzeyde, anlamlı olmayan bir korelasyon vardır ($r=0.05$, $p>0.05$).

Kronik Hepatit C’li olgularda TNF Alfa düzeyleri ve HCV RNA, ALT ve AST düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$).

Kronik Hepatit C’li olgularda TNF Alfa düzeyleri ve Hepatik Aktivite İndeksi düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 8’de karşılaştırılmıştır.

Tablo 8: Grup C’deki Olguların TNF Alfa ve HAI Düzeyleri Arasındaki İlişki

	HAI		
	N	r	P DEĞERİ
TNF ALFA	35	0,379	0,02

($r=0.00-0.24$ zayıf korelasyon, $r=0.25-0.49$ orta korelasyon, $r=0.50-0.74$ güçlü korelasyon, $r=0.75-1.00$ çok güçlü korelasyon)

Değişkenlerimiz normal dağılmadığı için Spearman korelasyon analizi yapılmıştır.

Kronik Hepatit C’li olgularda TNF Alfa düzeyleri ve Hepatik Aktivite İndeksi düzeyleri arasında pozitif yönde, orta düzeyde, anlamlı bir korelasyon vardır ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=0.379$, $p=0.02$).

5. TARTIŞMA

Kronik hepatit C enfeksiyonu halen dünyadaki önemli mortalite ve morbidite sorunlarından biridir. Siroz ve hepatoselüler Ca gibi önemli komplikasyonlara sebep olabileceğinden erken dönemde tanınması ve progresyonunun önlenmesi önemlidir. Kronik hepatitler ne kadar iyi teşhis edilir ve seyri iyi bilinir ise tedavide o kadar faydalı olunabilir, bahsi geçen komplikasyonların gelişimi geciktirilir veya engellenebilir.

Viral hepatit seyrindeki karaciğer hasarı virüsle enfekte hücrelerin immün yanıtla etkileşimi sonucu oluşur. Hepatit virüsü hepatositleri enfekte ettikten sonra viral proteinlere yönelik özgün immün yanıt gelişmesine neden olur. HCV gibi viral enfeksiyonlardan korunmada sitokinler direkt olarak viral replikasyonu engelleyerek ve indirekt olarak vücutta hücresel immün yanıtı artırarak etkilerini gösterirler. Sitokinlerin virüse karşı gösterdiği yanıt karaciğer hasarına da yol açabilir. İnflamatuvar yanıtı uyaran olarak makrofaj ve hepatositlerden salınan TNF alfa hepatit C'ye karşı da ilk cevap savunmasında önemlidir. Hepatit C virüsüne karşı direk antiviral etki gösterir. Bu sırada lenfosit proliferasyonunu artırır ve karaciğer içindeki virüsle savaşmak için hedefe kilitli CTL yanıtını stümüle eder (64).

Hepatit C virüsünün yayılması esas olarak Ts (T Supressor) (CD8+) ve Th (T Helper) (CD4+) hücrelerce sağlanır. B lenfositler major histocompatibility complex (MHC) klas II molekülleeri ile viral peptidleri CD4+ T lenfositlere sunmaktadır. Bu hücrelerden salınan sitokinler ise B ve CD8+ T hücre aktivitesini düzenlemektedir (65).

Ts ve özellikle Th hücrelerinin karaciğerde viral hastalıklarda önemli roller üstlenmişlerdir. Özellikle iki alt gruba ayrılan Th (Th1 ve Th2) hücreler önemli göreve sahiptir. Bu Th hücrelerinin bir kısmı hümmoral bağışıklığı yönlendiren bir kısmı da hücresel bağışıklığı yönlendiren sitokin sentezine neden olur. CD4+ T hücreler antiviral immün cevabı başlatırlar. Salgılanan sitokinler ile virüsün oluşturacağı hastalık tipi ve oluşan enfeksiyonun progresyonu belirlenir (66).

Virüsle karşılaşan CD4+ T hücreler ve immün efektör hücrelerden; Th1 sitokinler (IL-2, TNF alfa, IFN gama) üretildiğinde virüsün çoğalmasının önleneyeği, Th2 sitokinler (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13) üretildiğinde ise virüsün çoğalmasının kolaylaşarak hastalığın kronikleşebileceği bildirilmiştir. Enfeksiyon

sırasında hakim olan Th grubu hastalığın kronikleşeceğini mi yoksa iyileşeceğini mi tayin eder (67).

NK hücreleri, aktive CTL den daha önce erken savunmada görev alır. NK hücrelerinin sitolitik etki göstermeleri için CTL'nin aksine antijen spesifikliği gerektirmez. MHC klas 1 moleküllerini tanıma CTL'nin sitolitik etkisini tetiklediği halde NK hücrelerinde bu etkiyi kapatmaktadır. Bu nedenle iki hücre sitolitik immün cevaplarda birbirini tamamlayan fonksiyon yaparlar. Erken dönemde NK hücreleri CTL'lerin oluşumunu hızlandırır ve efektör CTL yoğunluğu artınca NK hücrelerinin aktivitesi aşağı çekilir (67).

TNF alfa pleotropik etkileri bulunan proinflamtuvar bir sitokin olduğu gibi, patojenik ajana ve enfeksiyona bağlı olarak viral klirens ve/ veya organ hasarına katkıda bulunur (68, 69). TNF alfa'nın büyük bir kısmı kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalarda karaciğerdeki sitotoksik T lenfositleri tarafından çok az bir kısmı da hepatositler tarafından üretilmektedir (70). Sözü edilen bu immün patogeneze dayanarak kronik HCV'li hastalarda TNF alfa düzeyinin yüksek olması beklenmektedir.

TNF alfa, hücrel immün yanıtın ve inflamasyonun önemli medyatörlerdendir. Kronik hepatit C enfeksiyonlarında, hastaların hem serumlarında hem de karaciğer dokusunda TNF alfa seviyeleri yükselmiştir.

Nick E. ve arkadaşları karaciğer hasar mekanizmalarını açıklamak için hemodiyalize giren ve kronik hepatit C'li 41 hastayı, kontrol grubu olarak 44 sağlıklı bireyi aldıkları 85 kişilik çalışmada karaciğer biyokimyasal değerlerini, TNF alfa ve diğer sitokin düzeylerini, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmışlar. Yapılan bu çalışmanın sonucunda TNF alfa düzeyi sağlıklı kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (71).

Zylberg ve arkadaşlarının 60 kronik hepatit C'li hasta, 34 HBV ile enfekte hasta ve 60 kişilik sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada TNF alfa aktivitesi, TNF reseptors (TNFR) düzeyi ile hepatit C virüsünün virolojik, biyolojik, klinik ve histolojik özellikleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bu çalışmanın sonuçları arasında kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalarda serum TNF düzeyi ve TNFR düzeyi kontrol grubundan yüksek bulunmuştur, TNFR düzeyi ile HAI düzeyi arasında korelasyon olduğu tespit edilmiştir (72).

Kakumo S. ve ekibi, ALT düzeyleri normal asemptomatik hepatit C'li, kronik hepatit C'li, hepatit C'ye bağı karaciğer siroz ve hepatoselüler Ca'lı hastalarda yaptıkları çalışmada TNF alfa1 (p55) ile TNF alfa 2 (p75) in Elisa yöntemiyle ölçümünü yapmışlardır. Reseptör düzeyi yüksek saptanan hastalarda hastalığın progresyon gösterdiğini ancak interferon tedavisine yanıt ile bu reseptör seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığını belirtmişlerdir (73).

Huang ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 29 akut hepatit C'li, 43 kronik hepatit C'li, 40 karaciğer sirozlu, 36 hepatoselüler Ca'lı anti-HCV'si (+) hasta ve 30 sağlıklı kişide sitokin düzeyleri bakılmış olup TNF alfa siroz ve hepatoselüler Ca'da daha yüksek tespit edilmiştir. TNF alfa düzeyi ile protrombin zamanı arasında korelasyon görülmüş olup AST ve ALT düzeyi ile korelasyon tespit edilmemiştir. TNF alfa düzeyinin hepatik disfonksiyonu diğer inflamasyon parametrelerinden daha iyi gösterdiği sonucuna varılmıştır (74).

Zou B. ve ekibi kronik hepatit C'li, karaciğer sirozlu ve primer hepato karsinomalı 94 hastada yaptıkları çalışmada, 31 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıp, serum TNF alfa düzeyleri bakılan üç hasta grubunda da TNF alfa düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (75).

Crespo ve arkadaşları, 135 kronik hepatit C enfeksiyonlu hasta ve 75 kişilik sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada TNF alfa, fibrozis ve plazma leptin değerlerini incelemişlerdir. TNF alfa düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulunmuş ve TNF alfa, ileri derecedeki fibrozisli (stage IV) kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalarda, hafif fibrozisli (stage I ve II) hastalara göre daha yüksek bulunmuş, TNF alfa ile HAI arasında korelasyon saptanmamıştır (76). İnflamasyon parametrelerinden olan TNF alfa bizim çalışmamızda da yüksek bulunmuş olup, HAI ile korele olduğu tespit edildi. Hepatositler viral hasarı da içeren karaciğer hasarlanmalarında yanıt olarak sitokin üretim kapasitelerini artırmaktadır. Bu da immün yanıt ve hasar artışı ile sitokin düzeyinin yüksekliğinin paralel olacağı fikrini bize vermektedir. Fibrozis ilişkisine bakmadığımızdan fikrimiz oluşmadı.

Karabulut ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 10 akut hepatit C tanılı hasta, 10 kronik hepatit C tanılı hasta, altı aylık interferon tedavisini tamamlamış 10 kronik hepatit C'li hastada bazı sitokin düzeylerini 10 kişilik sağlıklı kontrol grup ile karşılaştırılmış ve tüm gruplarda TNF alfa düzeyi kontrol grubundan daha yüksek

bulunmuştur. TNF alfa düzeyleri her grupta farklı olup akut hepatit C'li hastalarda en yüksek tespit edilmiştir. Bu farklı sonuçlar incelenen grupların immün yanıtının ve hastalığın evresinin etkili olabileceğini düşündürmüştür (77).

Kallinowski ve arkadaşları 105 kronik HCV'li hasta ve 48 sağlıklı kontrol grubu ile yaptığı çalışmada TNF alfa, TNRF ve HAI değerlerini incelemişler. Çalışmanın sonucunda kronik HCV'li hastalarda TNF alfa ve TNRF düzeylerinin HAI ile korele olarak arttığını tespit edip, bunun histolojik aktivitesinin bir yansıması olarak değerlendirmişlerdir (78).

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde 35 kronik hepatit C'li hastanın TNF alfa değerleri 35 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında TNF alfa değerleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda ve bizim çalışmamızda görülen TNF alfa düzeylerindeki yükseklik bir savunma mekanizması olarak karşımıza çıkmakla birlikte virüsle enfekte hepatosit bölgesinde TNF alfa düzeylerindeki artış ile beraber virüse karşı direk antiviral etki ve immün cevap oluşmaktadır. Bu etkiler sonucunda karaciğerde virüs klerensi ve/veya hasar birlikte oluşabilir.

Hepatit C virüs core proteini multifonksiyonel olup, viral nükleokapsitin bir parçasıdır. Hepatit C virüs core proteini öncelikle TNFR etkileşimine girmektedir. Hepatit C virüs core proteini, TNFR ile birleşmesi sonrasında, sinyal proteinleri aracılığıyla apoptozis olmakta ve hücre ölümü gerçekleşmektedir. Oluşan bu hücre ölümü ve inflamasyon karaciğer hasarı meydana getirmekte hasarın gösterilebilmesi için yapılacak karaciğer biyopsi sonucu değerlendirilebilen hepatik aktivite indeksi de kronik hepatitli hastaların karaciğer hasarının derecelendirilmesinde bir skala olarak kullanılmaktadır (79).

TNF alfanın karaciğerdeki fibrozis oluşumunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir (80).

Kasprzak ve arkadaşları 21 kronik hepatit C enfeksiyonlu hasta ve 6 kontrol grubu olgu ile yapmış olduğu çalışmada TNF alfa düzeyi kontrol grubundan yüksek bulunmuş olup, doku düzeyinde TNF alfa düzeyinin hepatik aktivite indeksi ile korele olduğunu göstermişlerdir (81).

Sobchak ve arkadaşları 22 hepatit C'li hastada sitokin düzeyleri ile HAI ilişkisi incelenmiş olup HAI knodell skala ile değerlendirilmiştir. Kronik hepatit C'li hastalarda

TNF alfa düzeyi yüksek tespit edilmiş olup TNF alfa düzeyi ile intralobuler dejenerasyon, hepatik nekroz, portal alanda inflamatuvar infiltrasyon arasında korelasyon görülmüştür. HAI ile transaminazlar arasında korelasyon tespit edilmemiştir (82).

Neuman MG ve arkadaşlarının Kronik hepatit C'li hastalarda sitokinlerin immünite ve inflamasyonda kritik role sahip olduğunu belirttikleri bir çalışmada 778 hasta üzerinde çalışılmış. 59 düşük fibrozis ve düşük knodell HAI değerine sahip hasta, 372 hafif fibrozis ve hafif yüksek knodell HAI değerine sahip hasta, 270 orta derece fibrozis ve orta derece knodell HAI değerine sahip hasta ve 77 yüksek fibrozis ve yüksek knodell HAI değerine sahip hasta incelenmiş. Çalışmada nonsirotik hastalarda inflamasyon düzeyi ile TNF alfa düzeyi arasında pozitif bir korelasyon görülmüştür (83).

Akçam ve arkadaşları 25 hepatit C'li, 25 hepatit B'li hasta ve 30 kontrol grubu olgu ile yaptıkları çalışmada sitokin düzeylerini HAI ve fibrozis düzeyleri ile karşılaştırmış. Hem KHC'li, hem de KHB'li hastalarda TNF alfa'nın HAI ve fibrozis değerleri ile arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu görülmüş ($p<0.05$). Çalışmada her iki grupta da sitokin çalışmanın hastalığın ciddiyeti ve klinik progresyonunda gösterge olacağı sonucu belirtilmiştir (84).

Pasha ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hepatit C'li hastalarda tedavi cevabı ile TNF alfa yapısında polimorfizm ilişkisi incelenmiş. 440 hepatit C'li hastadan 220'si kombinasyon (interferon+ribavirin) tedavisi ile virolojik cevabı olan 220 tanesi ise tedaviye cevapsız gruptan seçilmiş. TNF alfa 308 polimorfizmi olanların kombine antiviral tedaviye dirençli olduğu görülmüş. TNF alfa gen polimorfizm olanlarda sitokin yapısının değiştiği HCV enfeksiyonuna yatkınlık olabileceği ve tedavi cevabının düşük olduğu bildirilmiştir (85).

Kronik hepatit C enfeksiyonunda TNF alfa ve HAI üzerine sözü edilen bazı çalışmalar Tablo 9'da özetlenmiştir:

Tablo 9: Kronik Hepatit C’de TNF Alfa ve HAI Üzerine Yapılan Bazı Çalışmalar

Çalışmacı	Hastalar	TNF (Hasta-Kontrol) P Değeri	TNF-HAI P Değeri	TNFR-HAI P Değeri
Nick E. (71)	41 HCV + 44 Kontrol Grup	p=0.000		
Zylberg (72)	60 HCV + 60 Kontrol Grup	p =0.0001		0.01
Kallinowski (78)	105 HCV + 48 Kontrol Grup	p <0.0001	p <0.001	p <0.001
Crespo (76)	135 HCV + 75 Kontrol Grup	p =0.01	p >0.05	
Kasprzak (81)	22 HCV + 6 Kontrol Grup	p <0.02	p =0.04	
Akçam (84)	25 HCV + 30 Kontrol Grup	p =0.017	p P=0.00	
Karabulut (77)	30 HCV + 10 Kontrol Grup	p <0.0001		
Neuman MG (83)	778 HCV +		p <0.001	
Kakumo S. (73)	71 HCV + 11 Kontrol Grup			p <0.0001
Bizim Çalışmamız	35 HCV + 35 Kontrol Grup	p =0.00	p =0.02	

Bizim çalışmamızda da kronik hepatit C’li hastalarda TNF alfa seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulundu, kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalarda karaciğer biyopsi sonucunda değerlendirilen HAI ile serum TNF alfa seviyeleri arasında ilişki olduğu saptandı.

Sonuç olarak kronik hepatit C’li hastalarda serum TNF alfa seviyelerinin yükseldiği, bu yükselmenin hepatik aktivite indeksi ile korele olduğu, bu nedenle TNF alfa seviyelerinin kronik hepatit C’li hastalarda karaciğer hasar seviyesini noninvazif olarak ortaya koyabileceği görülmüştür. Karaciğer biyopsisi klinik seyri belirlemede altın standart olarak kabul edilse de invazif ve komplikasyonlara açık bir girişim olması sebebiyle onun yerine TNF alfa seviyelerinin karaciğerde nekroinflamasyonun durumu hakkında bize fikir vereceği kanaatindeyiz. Karaciğer biyopsisinin yapılamadığı veya

hastanın biyopsiyi reddettiği durumlarda alternatif olarak TNF alfa seviyesi bakılabilir. Ancak bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

HCV’de immün yanıtın yokluğu kadar aşırı oluşunun da istenmeyen sonuçlar verdiği düşünülmektedir. İleride yapılacak çalışmalarda HCV’deki tüm klinik tablolarda TNF alfa düzeyleri belirlenerek iyileşme için gerekli olan TNF alfa miktarı eksikse yerine konması, aşırı ise antagonize edilmesi ile yeni tedavi yollarının bulunması mümkün olabilir.

6. KAYNAKLAR

1. Quer J, Esteban J. Epidemiology. In: Thomas HC, Lemon S, Zuckerman AJ (eds). Viral hepatitis. Massachusetts, USA. Third Edition. Blackwell Publishing, 2005; 407-425.
2. Aydın K. Akut Viral Hepatitlerde Epidemiyoloji. In: Köksal İ. (Eds). Viral Hepatitlerde Yenilikler. Karadeniz Teknik Üniversitesi Matbaası, Trabzon 1998:43-57.
3. Dolar ME. Klinik Karaciğer Hastalıkları. Nobel & Güneş Tıp Kitabevi, 2002; İstanbul.
4. Usluer G. Hepatit C Virusü Mikrobiyolojisi, Patogenez, Epidemiyolojisi, Klinik, Tedavi ve Korunma. In: A'dan Z'ye Akut Viral Hepatitler, Güneş Kitabevi, 2002; Ankara.
5. Pullukçu H. Hepatit C epidemiyolojisi ve tanımlar. Arman D, Leblebicioğlu H (editörler). Enfeksiyon Hastalıklarında tedavi dizisi 14. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2009;9-15.
6. Lauer GM, Walker Bd. Hepatitis C virus infection. N.Engl. J.Med.2001;345:41-52
7. Yenen OŞ. Akut viral hepatitler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 1148-1189.
8. Akhan S. Hepatit C virusu. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 1148-1189.
9. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. AASLD practice guideline. Hepatology 2004; 39: 1147-1171.
10. Thomas DL, Ray SC, Lemon SM. Hepatitis C in: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R. (eds.) principles and Practice of Infections diseases 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2005; 1950-1981.
11. Dienstag JL. Chronic viral hepatitis C in: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R. (eds.) principles and Practice of Infections diseases 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2005; 1441-1464.

12. Özaras R. Hepatit C’de güncel yaklaşımlar. Flora 2005; 10: 155-162.
13. Köse Ş, Sarıca A, Çevik FÇ, Cüce M. Yüksek risk grubunda olan sağlık çalışanlarında viral hepatit A, B, C seroprevalansı. Viral Hepatit Dergisi 2003; 8:152-154.
14. Kölgelir S, Ertek M, Erol S, Taşyaran MA. Erzurum ve çevresinde hepatit C seroprevalansı. Viral Hepatit Dergisi 2003; 8: 166-170.
15. Türkoğlu S. Hepatit C virusu viroloji ve seroloji. Tabak F, Balık İ, Tekelli E (editörler). Viral Hepatit. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2007: 228-245.
16. Akkız H. Epidemiyoloji ve Korunma (HCV) In: Tekeli E, Balık İ (Eds). Viral hepatit 2003. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Ankara 2003;199-221.
17. <http://aac.asm.org/cgi/content/full/43/2/347>
18. EASL 2011 journal of hepatology vol.55/245-264
19. Sünbül M. HCV enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve korunma. Tabak F, Balık İ, Tekelli E (editörler). Viral Hepatit. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2007: 208-219.
20. Aygen B. Hemodiyaliz ünitelerinde hastane enfeksiyonu kontrolü. Hastane Enfeksiyonları Dergisi 2006; 10: 52-62.
21. Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, Levey AS. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. N Engl J Med 1991; 325:454-60
22. Barut HŞ, Günel Ö. Dünyada ve ülkemizde hepatit C epidemiyolojisi. Klinik Journal 2009; 2: 38-43.
23. Akhan S. Gebelik ve Kronik Hepatitler. In: Tabak F, Balık İ, (Eds) Viral Hepatit 2009, Ankara, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2009;189-194.
24. Çakaloğlu Y. Hepatit C virus enfeksiyonu epidemiyolojisi. Kılıçturgay K (editörler). Viral Hepatit. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği 1994: 191-235.
25. Hafta A, Çolakoğlu S, Akkız H ve ark. Çukurova bölgesinde çeşitli risk gruplarında anti HCV seroprevalansı. Viral Hepatit Dergisi 1996; 1: 46-49.
26. Asian Pasific Association for the study of the liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. Asian Pasific Association for the Study of the Liver (APASL) Hepatitis C Working Party. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22: 615-633.

27. Yenen OŞ. Hepatit C Virusu. İn: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Eds). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Nobel Tıp Kitabevi 2002;1377-1400
28. Dündar İH, Saltoğlu N. Hepatit Viruslarında Mutasyon ve Getirdiği Sorunlar. İn: Tekeli E, Balık İ (Eds). *Viral Hepatit 2003*. 1. Baskı, İstanbul: Viral Hepatit Savaşım Derneği; 2003;430-458.
29. Chan S-W, McOmish F, Holmes E C, Dow B, Peutherer JF, Follett E, Yap PL, Simmonds P. Analysis of a new hepatitis C virus type and its phylogenetic relationship to existing variants. *J Gen Virol* 1992;73:1131-1141.
30. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:21-29.
31. Şentürk H. Hepatit C’de klinik bulgular ve tanı. *Viral Hepatit 2003*. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2003;222-225.
32. Akıncı E, Bodur H. HCV Enfeksiyonunda Klinik ve Tanı. İn: Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Eds). *Viral Hepatit 2007*. Viral Hepatitle Savaş Derneği. İstanbul: Oban matbaası 2007;220-225
33. Söyletir G, Doğanay M (Eds). Hepatit C virüsü. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2. Baskı. Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri 2002;1377-1400
34. Küçükbaş R, Parlak E, Şaşmaz N, Oğuz P, Koşar Y. Kronik hepatit C ve kriyoglobulinemi. *Gastroenteroloji* 1996; 7: 32.
35. Akhan S. Hepatit C virusu. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008;1911-1928
36. Ersöz G. Ekstrahepatik tutulumlar ve tedavisi. Mezuniyet sonrası eğitim toplantısı. *Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği 10. Yıl Toplantısı* 2002; 201-215.
37. Leblebicioğlu H. Viral Hepatitler. *İnfeksiyon Hastalıkları Ders Notları*. 5. Baskı Samsun 2001.
38. Arman D. Hepatit C tanısı. Köksal İ. Leblebicioğlu H. Kronik hepatitlerin tanı ve tedavisinde güncel yaklaşımlar Ankara 2009;188-195.
39. Orland J, Wright TL, Cooper S: Acute hepatitis C. *Hepatology* 2001;33(2):321-327.
40. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL (Eds.). *Basic Pathology (Temel Patoloji)*. Çevikbaş U (Çev. Ed.).İstanbul: Nobel; 2000;525-532.

41. Altıparmak E. Karaciğer biyopsisi. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E. (Eds), Viral Hepatit 2005. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Ankara 2005;176-178.
42. Erdem H. Karaciğer İğne Biyopsisi. Köksal İ. Leblebicioğlu H. Kronik hepatitlerin tanı ve tedavisinde güncel yaklaşımlar Ankara 2009:54-61.
43. Lau JYN, Xie X, Lai MM, Wu PC. Apoptosis and viral hepatitis. Semin Liver Dis 1998;18:169-176.
44. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, Judson FN, Mares A, Aleander WJ and et al. The natural history of community acquired hepatitis C in the United States. The Ssentinel Countines Chronic non-A, non-B Hepatitis Study Team. N Eng J Med 1992; 327:1899-1905.
45. Kamal I, Amelia B, Loenerdo B. Histological grading and staging of chronic hepatitis. Journal of Hepatology 1995;22:696-699.
46. Prodromos H, Swan NT, Michael AG. Histological classification and quantitation of the severity of chronic hepatitis: Seminars in liver disease 1995;15:414-421.
47. Cooksley WGE, Brodbear RA, Robinson W, Harrison M, Holliday JW, Powel LW et al. The prognosis of chronic active hepatitis without cirrhosis in relation to bridging necrosis. Hepatology 1986;6:345-348.
48. Knodell RG, et al. Formulation and Application of a Numerical Scoring System for Assessing Histological Activity in Asymptomatic Chronic Active Hepatitis. *Hepatology* 1981;1(5):431-5
49. Aygen B, Şentürk H. Hepatit C enfeksiyonununda tanı ve tedavi. 2. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi Antalya 2007: 21-32.
50. Tahan V, Kalaycı C. Kronik hepatit C güncel tedavisi. Tabak F, Balık İ, Tekelli E (editörler). Viral Hepatit. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2007: 246-254.
51. Aygen B. Kronik Hepatit C’de Tedavi ve İzlem. Köksal İ, Leblebicioğlu H (editörler). Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Ankara Bilimsel Tıp Yayınevi, 2007;253-262.
52. Örmeci N. Hepatit C virusu. Tabak F, Tosun S (editörler). Viral Hepatit. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2013: 319-334.
53. Brok J, Gluud C. Ribavirin monotherapy for chronic hepatitis C infection: A cochrane hepato-biliary group systematic review and meta-analysis of randomized trials. Am J Gastroenterol 2006;101:842-7.

54. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD et al: Peginterferon α -2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B, J Viral Hepat 2003;10:298-305.
55. Sümbül M, Kronik hepatit tedavisinde kullanılan antiviraller. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (editörler).Viral Hepatit 2005. Viral Hepatit Savasım Derneği Yayını 1.Baskı, Ankara, 2005;182-198.
56. Saltoğlu N, B tipi kronik hepatitin güncel tedavisi, Tabak F, Balık İ, Tekeli E (editörler).Viral Hepatit 2005. Viral Hepatit Savasım Derneği Yayını 1. Baskı, Ankara, 2005;214-232.
57. Balık İ, Ertem G. Kronik hepatitler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 1189-1205.
58. Roitt I, Brostoff J, Male D. Immunology. International Edition: Mosby and WB Saunders, 2001;119-129.
59. Abbas KA, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology. USA: Saunders Company 2000;235-269.
60. Stefan H.E. Kauffman, Michael W. Steward. Topley and Wilson's Microbiology and Microbial İnfections: Immunology. 10th Edition (2007)
61. Kılıçturgay K. İmmünolojiye Giriş. 2.Basım. Bursa: Güneş Kitabevi, 1991;1-150.
62. Onat T, Emerk K, Sözmen E. İnsan Biyokimyası. 2002;12:557-569.
63. Makhatadze NJ. Tumor necrosis factor locus: genetic organization and biological implications. Human Immunology 1998;59:571-579.
64. Koziel MJ. Cytokines in viral hepatitis. Semin Liver Dis 1999;19: 157–169
65. Eckels DD, Flomenberg P, Gill JC. Hepatitis C virus: models of immunopathogenesis and prophylaxis. Transfusion, 1996;36:836-844.
66. Tsai SL, Huang SN. T cell mechanism in the immunopathogenesis of viral hepatitis B and C. J Gastroentrol Hepatol, 1997;12:227-235.
67. Kılıçturgay K. Kan Hücrelerinin (Beyaz Seri) Gelişimi. İmmünoloji 2000: 15-45.
68. Liu Z G. & Han, J. (2001). Cellular responses to tumor necrosis factor. Curr Issues Mol Biol 3, 79–90.
69. Schlüter, D. & Deckert, M. (2002). The divergent role of tumor necrosis factor receptors in infectious diseases. Microbes Infect 2,1285–1292.

70. Gonzales-Amaro R, Garcia-Monzon C, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R, Alonso JL, Yagüe E. Induction of tumor necrosis factor alpha production by human hepatocytes in chronic viral hepatitis. *J Exp Med*, 1994;179(3):841-848.
71. Spanakis NE, Garinis GA, Alexopoulos EC, Patrinos GP, Menounos PG, Sklavounou A, Manolis EN, Gorgoulis VG, Valis D. Cytokine serum levels in patients with chronic HCV infection. *J Clin Lab Anal*. 2002;16(1):40-6.
72. Zylberberg H, Rimaniol AC, Pol S, Mason A. Soluble tumor necrosis factor receptors in chronic hepatitis C: *J Hepatol*. 1999;30:185-191.
73. Kakumo S, Okumura A, Ishikawa T, Yano M, Enomoto A, Nishimura H, Yoshioka K, Yoshika Y. Serum levels of IL-10, IL-15 and soluble tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) receptors in type C chronic liver disease. *Clin. Exp. Immunology*, 1997 september, ;109(3):458-68
74. Huang YS, Hwang SJ, Chan CY, Wu JC, Chao Y, Chang FY, Lee SD. Serum levels of cytokines in hepatitis C-related liver disease: a longitudinal study. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 1999 Jun;62(6):327-33.
75. Zou B, Ling Q, Huo J, Lin L, He J, Pan Y. The clinic significance of serum hyaluronate and tumor necrosis factor alpha levels in liver diseases. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 1998;23(1):97-9.
76. Crespo J, Rivero M, Fabrega E, Cayon A, Amado JA, Garcia-Unzeta MT, Pons-Romero F. Plasma leptin and TNF-alpha levels in chronic hepatitis C patients and their relationship to hepatic fibrosis. *Dig Dis Sci*. 2002 Jul;47(7):1604-10.
77. Karabulut AB, Sönmez E, Öztürk Ç, Bayındır Y, Yoloğlu S, Gözükar E. Cytokine Activity in The Plasma of Patients with Hepatitis C Infection. *Turkish Journal of Infection* 2002; 16 (2): 147-150
78. Kallinowski B, Haseroth K, Marinos G, Hanck C, Stremmel W, Theilman L, Singer MV, Rossol S. Induction of tumour necrosis factor (TNF) receptor type p55 and p75 in patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection. *Clin Exp Immunol*. 1998 Feb;111(2):269-77.
79. Matsumoto M, Hsieh T.Y, Zhu N, VanArsdale T, Hwan S.B, Jeng K.S. et al. Hepatitis C virus core protein interacts with the cytoplasmic tail of lymphotoksin-b receptor. *J. Virol*. 1997;71:1301-1309.

80. Britton RS, Bacon BR. Intracellular signaling pathways in stellate cell activation. *Alcohol Clin Exp Res.* 1999 May;23(5):922-5.
81. Kasprzak A, Zabel M, Biczysko W, Wysocki J, Adamek A, Spachacz R, Surdyk-Zasada J. Expression of cytokines (TNF- α , IL-1 α , and IL-2) in chronic hepatitis C: comparative hybridocytochemical and immunocytochemical study in children and adult patients. *J Histochem Cytochem.* 2004 Jan;52(1):29-38.
82. Sobchak DM, Monakova EA. Immune parameters in patients with chronic hepatitis C and with various histologic changes. *Klin Med (Mosk).* 2004;82(4):49-52.
83. Neuman MG, Benhamou JP, Marcellin P, Valla D, Malkiewicz IM, Katz GG, Trepo C, Bourliere M, Cameron RG, Cohen L, Morgan M, Schmilowitz-Weiss H, Ben-Ari Z. Cytokine--chemokine and apoptotic signatures in patients with hepatitis C. *Transl Res.* 2007 Mar;149(3):126-36.
84. Akcam FZ, Tigli A, Kaya O, Ciris M, Vural H. Cytokine levels and histopathology in chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *J Interferon Cytokine Res.* 2012 Dec;32(12):570-4. doi: 10.1089/jir.2012.0048. Epub 2012 Oct 15.
85. Pasha HF, Radwan MI, Hagrass HA, Tantawy EA, Emara MH. Cytokines genes polymorphisms in chronic hepatitis C: impact on susceptibility to infection and response to therapy. *Cytokine.* 2013 Feb;61(2):478-84. doi: 10.1016/j.cyto.2012.11.003. Epub 2012 Dec 3.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ENFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM DALI ABAŞKANLIĞI

Dr. Fatma KESMEZ CAN'ın "Hepatit C'li hastalarda TNF Alfa düzeyi ile Hepatik Aktivite İndeksi arasındaki ilişkinin incelenmesi "

Dr. Fatma KESMEZ CAN

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi :24.04.2007

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 25.06.2013

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 25.06.2013

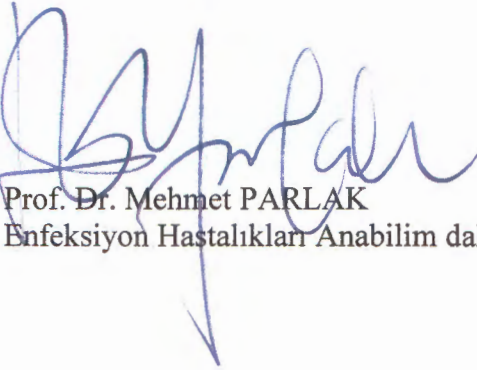
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Mehmet PARLAK

Jüri üyesi : Prof. Dr. Zülal ÖZKURT

Jüri üyesi : Doç. Dr. Kemalettin ÖZDEN

Jüri üyesi : Doç. Dr. Celalettin KOŞAN

Jüri üyesi : Yrd.Doç. Dr. Rahşan YILDIRIM



Prof. Dr. Mehmet PARLAK
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim dalı Başkanı

Haziran-2013
ERZURUM