

**KRONİK HEPATİT C HASTALARINDA TEDAVİYE ERKEN
CEVABIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE SERUM AKUT FAZ
PROTEİNLERİNİN PREDİKTİF DEĞERİ**

Uzmanlık Tezi

**Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gaziantep Üniversitesi**

**AYTEN OĞUZ
KASIM-2005**

ÖZ**KRONİK HEPATİT C HASTALARINDA TEDAVİYE ERKEN CEVABIN
DEĞERLENDİRİLMESİNDE SERUM AKUT FAZ PROTEİNLERİNİN
PREDİKTİF DEĞERİ****Dr. Ayten OĞUZ****Uzmanlık tezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı****Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mehmet KORUK****Kasım 2005, 82 sayfa**

Bu çalışmada Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniğine başvuran ve daha önce tedavi olmamış kronik hepatit C'li (KHC) hastaların tedaviye cevabının takibinde akut faz proteinlerinin kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışmaya biyokimyasal, serolojik ve histopatolojik olarak KHC tanısı konan ve tıbbi tedavisi (pegylated-interferon ve ribavirin kombinasyon tedavisi) planlanan 45 hasta dahil edildi. Tedavi öncesi ve tedavinin 12. haftasında kantitatif HCV-RNA ve 48. haftada kalitatif HCV-RNA düzeylerine, tedavi öncesi, tedavinin 4.,12. ve 48. haftalarında ferritin, CRP, transferrin, albümin, alfa-1 asid glikoprotein (A1AG), alfa-2 macroglobulin (A2MG) düzeylerine bakıldı. HCV RNA PCR (polimeraz zincir reaksiyon) hibridizasyon yöntemi ile çalışılırken, ferritin, CRP, transferrin, A1AG, A2MG nefelometrik yöntemle, albumin ise spektrofotometrik yöntemle çalışıldı. Tedavi öncesi KHC'li hastalar ile kontrol grubundaki ortalama CRP ve albumin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0,05$), ferritin, transferrin, A1AG, A2MG değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Olguların tedavi öncesi ve tedavi süresince ferritin ve A1AG değerlerine bakıldığında; istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemlendi ($p<0,05$). Tedavi öncesi ve tedavinin ilk aylarında A2MG değerleri arasında, istatistiksel açıdan anlamlı azalma gözlenirken ($p<0,05$), CRP değerleri arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı artış saptandı ($p<0,05$). Transferrin değerleri açısından bakıldığında; tedavi öncesi ile tedavinin ilk ayları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmayan değişiklikler gözlenirken ($p>0,05$), tedavi sonunda ise

anlamli azalma saptandı ($p < 0,05$). Albumin değerleri arasında, tedavi öncesi ve tedavi süresince istatistiksel açıdan anlamli fark saptanmadı ($p > 0,05$). ALT ve HCV-RNA değerleri açısından bakıldığında; tedavi öncesi ve tedavi süresince istatistiksel açıdan anlamli düşüş gözlemlendi ($p < 0,05$). Tedaviye cevap veren ve vermeyen hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 12. haftasında CRP, ferritin, transferrin, A1AG, A2MG ve ALT düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamli fark saptanmadı ($p > 0,05$). Olguların tedavinin 12. ve 48. haftasındaki HCV-RNA düzeyi ile CRP, ferritin, transferrin, A1AG, A2MG düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamli korelasyon tespit edilemedi ($p > 0,05$). HCV-RNA düzeyi ile albumin arasında sadece tedavinin 48. haftasında istatistiksel olarak anlamli negatif korelasyon saptandı ($r = -0,75$, $p < 0,05$). ALT ile albumin arasında ise sadece tedavinin 12. haftasında istatistiksel olarak anlamli negatif korelasyon gözlenirken ($r = -0,37$, $p < 0,05$), ALT ve ferritin arasında tedavinin 48. haftasında istatistiksel olarak anlamli pozitif korelasyon saptandı ($r = 0,53$, $p < 0,05$).

Sonuç olarak, akut faz protein düzeyleri, tedavi öncesi ve tedavi esnasında bazı değişiklikler göstermekle beraber HCV-RNA ile korelasyon göstermemeleri nedeniyle virolojik cevabın değerlendirilmesinde faydalı ve kullanılabilir parametreler olmadıkları kanaatini oluşturmuştur. Ancak KHC'li hastalarda tedaviye cevapta akut faz proteinleri ile ilişkinin değerlendirilmesi için farklı akut faz proteinleri ve daha fazla sayıda hastada yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kronik hepatit C, HCV-RNA, ALT, CRP, Ferritin, Transferrin, A1AG, A2MG, Albumin, Pegylated-interferon alfa.

ABSTRACT**PREDICTIVE VALUE OF ACUTE PHASE PROTEINS IN THE
EVALUATION OF EARLY THERAPEUTIC RESPONSE IN PATIENTS WITH
CHRONIC HEPATITIS C****Dr. Ayten Oğuz****Residency Thesis, Department of Internal Medicine****Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Mehmet Koruk****November 2005, 82 Pages**

In this study, it was aimed to evaluate the utility of the acute phase proteins (APPs) in predicting therapeutic response in naive patients with chronic hepatitis C (CHC), referring to Gaziantep University School of Medicine Gastroenterology outpatient clinic.

Material and methods: Forty-five patients with CHC who were diagnosed by biochemical, serological, histopathological findings and planned medical treatment were included. HCV-RNA levels were measured before and 12 weeks (quantitatively) and 48 weeks (qualitatively) of the treatment. In addition, ferritin, C-reactive protein (CRP), transferrin, albumin, alfa-1 acid glycoprotein (A1AG), alfa-2 macroglobulin levels were measured before and at 4, 12 and 48 weeks of the treatment. HCV-RNA levels were measured by PCR hybridization method; ferritin, CRP, transferrin, A1AG, A2MG by nephelometric method; albumin by spectrophotometric method.

Results: There was no statistically significant difference between median CRP and albumin values in patients with CHC and control group ($p>0,05$). The levels of ferritin, transferrin, A1AG, A2MG were significantly increased ($p<0,05$). There were statistically significant increase in levels of ferritin and A1AG before and during the therapy ($p<0,05$). The A2MG values were statistically decreased before and beginning of the treatment and there were significant statistical increase in CRP values at the same period ($p<0,05$). While no statistical difference was observed in transferrin values compared with before and 4 and 12 weeks of the treatment ($p>0,05$), significant decrease was determined at the end of

the treatment ($p < 0,05$). Albumin values didn't significantly change before and during the therapy ($p > 0,05$). ALT and HCV-RNA values was statistically decreased before and during the therapy ($p < 0,05$). No statistical difference in CRP, ferritin, transferrin, A1AG, A2MG and ALT levels before and 12 weeks of the treatment was observed in patients with responsive and nonresponsive to treatment ($p > 0,05$). There were no statistical correlation among the HCV-RNA and CRP, ferritin, transferrin, A1AG, A2MG levels determined in 12 and 48 weeks of the treatment ($p > 0,05$). There was statistically significant negative correlation between HCV-RNA and albumin levels, at and of the treatment ($r = -0,75$, $p < 0,05$). While negative correlation was observed between ALT and albumin levels at 12 weeks of the therapy ($r = -0,37$, $p < 0,05$), there was statistically significant positive correlation observed between ALT and ferritin levels at 48 weeks of the therapy ($r = 0,53$, $p < 0,05$).

In conclusion, although APPs levels have some changes before and during the therapy, there was no correlation with HCV-RNA levels. Our results suggest that APPs have no beneficial and useful role in prediction of virologic response to medical treatment in patients with CHC. However, more studies with higher number of patients are need to make more clear conclusion.

Key Words: Chronic hepatitis C, HCV-RNA, ALT, CRP, Ferritin, Transferrin, A1AG, A2MG, Albumin, Pegylated-interferon alfa

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın gerçekleşmesi için gerekli ortamı hazırlayan ve araştırmanın planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarda bana danışmanlık yaparak yardımlarını esirgemeyen tez hocam Doç. Dr. Mehmet Koruk'a, İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Yalçın Kepekçi'ye, Uzm. Dr. Murat Gülşen'e, mesai arkadaşım Dr. Hakan Büyükhatoğlu'na, endoskopi ünitesi çalışanlarına, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarıma ve her konuda beni destekleyen aileme yardımlarından dolayı sonsuz teşekkürler.

Dr. Ayten Oğuz
Gaziantep 2005

KISALTMALAR

A1AG	: Alfa-1 asid glikoprotein
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
A2MG	: Alfa-2 macroglobulin
ANA	: Anti nükleer antikor
Anti-LKM	: Anti-karaciğer-böbrek mikrozomal antikor
Anti-SMA	: Anti-düz kas antikoru
AST	: Aspartat aminotransferaz
BK	: Beyaz küre
BMI	: Body mass index
CRP	: C-reaktif protein
BT	: Bilgisayarlı tomografi
ELİSA	: Enzyme immunoassay
ESR	: Eritrosit sedimantasyon hızı
GGT	: Gamma glutamil transferaz
HAV	: Hepatit A virüs
HAİ	: Histolojik aktivite indeksi
Hb	: Hemoglobin
HBV	: Hepatit B virüs
HCC	: Hepatoselüler karsinoma
HCV	: Hepatit C virüs
HVR-1	: Hypervariable region 1
IFN	: İnterferon
IRES	: İnternal ribosomal entry site
IMPDH	: İnosin monofosfat dehidrogenaz
KHB	: Kronik hepatit B
KHC	: Kronik hepatit C

NS	: Nonstructural
ORF	: Open reading frame
OAS	: Oligoadenilat sentetaz
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PEG-IFN	: Pegylated interferon
RIBA	: Recombinant immunoblot assay
T. Bil	: Total bilirubin
TÖ	: Tedavi öncesi
TS	: Tedavisi sırasında
US	: Ultrasonografi
UTR	: Translasyon olmayan bölge

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Hepatit C virüsü enfeksiyonu tanı/takibinde kullanılan testler	11
Tablo 2.	Kişilerin risk durumlarına göre hepatit C virüsü enfeksiyonu yönünden test endikasyonları	12
Tablo 3.	KHC tanısına algoritmik yaklaşım	24
Tablo 4.	KHC tedavisi algoritması	35
Tablo 5.	Kronik C hepatitinde tedaviye cevap kriterleri ve tanımlamalar	36
Tablo 6.	KHC'li hastaların ve kontrol grubunun klinik ve demografik özellikleri	45
Tablo 7.	KHC'li hastalarda ve kontrol grubunda ortalama CRP, ferritin, transferin, A1AG, A2MG, albumin değerleri	46
Tablo 8.	KHC enfeksiyonlu hastaların tedavi öncesi, tedavinin 4., 12. ve 48. haftalardaki CRP, ferritin, A1AG, A2MG, albumin, transferrin ve ALT ile tedavi öncesi, tedavinin 12.ve 48. hafta HCV-RNA değerleri	47
Tablo 9.	KHC enfeksiyonlu hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 4. hafta CRP, ferritin, A1AG, A2MG, albumin, transferrin, ALT düzeyleri	47
Tablo 10.	KHC enfeksiyonlu hastaların tedavi öncesi, tedavinin 12. hafta CRP, ferritin, A1AG, A2MG, albumin, transferrin, ALT, HCV-RNA düzeyleri	48
Tablo 11.	KHC enfeksiyonlu hastaların tedavi öncesi, tedavinin 48. hafta CRP, ferritin, A1AG, A2MG, albumin, transferrin, ALT, HCV-RNA düzeyleri	48
Tablo 12.	Tedaviye cevap veren ve vermeyen hastaların tedavi öncesi CRP, ferritin, transferin, A1AG, A2MG, albumin değerleri	49
Tablo 13.	Tedaviye cevap veren ve vermeyen hastaların tedavinin 12. hafta CRP, ferritin, transferin, A1AG, A2MG, albumin, ALT ve HCV-RNA değerleri	49

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. HCV genomu	3
Şekil 2. KHC'li hastalarda ve kontrol grubunda ortalama ferritin değerleri	46
Şekil 3. KHC'li hastalarda ve kontrol grubunda ortalama CRP, transferrin, A1AG, A2MG, albumin değerleri	47
Şekil 4. KHC enfeksiyonlu hastaların tedavi öncesi, tedavinin 4., 12. ve 48. hafta ortalama A1AG, A2MG, transferrin düzeyleri	48
Şekil 5. KHC enfeksiyonlu hastaların tedavi öncesi, tedavinin 4., 12. ve 48. hafta ortalama CRP düzeyleri	49
Şekil 6. KHC enfeksiyonlu hastaların tedavi öncesi, tedavinin 4., 12. ve 48. hafta ortalama ferritin düzeyleri	49
Şekil 7. KHC enfeksiyonlu hastaların tedavi öncesi, tedavinin 4., 12. ve 48. hafta ortalama ALT düzeyleri	50
Şekil 8. KHC enfeksiyonlu hastaların tedavi öncesi, tedavinin 4., 12. ve 48. hafta ortalama HCV-RNA düzeyleri	50

İÇİNDEKİLER

ÖZ	i
ABSTRACT	iii
ÖNSÖZ	v
KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik hepatit C enfeksiyonu	3
2.1.1. Hepatit C virüsü; viroloji ve seroloji	3
2.1.2. Quasispecies ve genotipler	6
2.2. Serolojik tanı	7
2.2.1. Tanı için örnek alınması ve taşınması	12
2.3. Epidemiyoloji	13
2.4. Bulaşma biyolojisi	14
2.5. Bulaşma yolları	15
2.5.1. Parenteral bulaşma	15
2.5.1.1. Meslek ile ilgili bulaşma:	15
2.5.1.2. Kan ve kan ürünleri transfüzyonu	15
2.5.1.3. Nazokomiyal Bulaşma	16
2.5.1.4. Hemodiyaliz Hastaları	16
2.5.1.5. İntravenöz İlaç Bağımlılığı	17
2.5.2. Nonparenteral bulaşma	17
2.5.2.1. Cinsel Yolla Bulaşma	17
2.5.2.2. Perinatal Bulaşma	18
2.5.2.3. Hastadan hastaya geçiş	19
2.5.2.4. İntrafamilyal Bulaşma	19
2.5.2.5. Bulaşmanın Diğer Yolları	19

2.6. Klinik bulgular ve tanı	20
2.6.1. Kronik hepatit C	20
2.6.2. Kronik Hepatit C' de Doğal Seyir	24
2.6.3. Kronik alkolik karaciğer hastalarında HCV enfeksiyonu	25
2.6.4. HCC ve HCV Enfeksiyonu	25
2.7. Kronik hepatit C tedavisi	26
2.7.1. Kronik hepatit C tedavisinde kullanılan ilaçlar	26
2.7.1.1. İnterferon	26
2.7.1.2. Pegylated interferon	28
2.7.1.3. Ribavirin	30
2.7.1.4. Diğer tedavi modelleri-araştırmalar	31
2.7.1.4.1. Amantadin	31
2.7.1.4.2. Mikofenolat mofetil	31
2.7.1.4.3. Histamin hidroklorid	31
2.7.1.4.4. Timozin α -1	31
2.7.1.4.5. IL-10	31
2.7.1.4.6. Diğerleri	32
2.7.2. Kronik hepatit C tedavisinin planlanması	32
2.7.2.1. ALT Normal kronik C hepatiti Tedavisi	33
2.7.2.2. Kalıcı Cevap Ne Anlama Gelir?	34
2.8. HCV enfeksiyonundan korunma	37
2.9. Kronik hepatit C ve akut faz proteinleri	37
2.9.1. C-reaktif protein	38
2.9.2. Albumin	39
2.9.3. Transferrin	39
2.9.4. α 1-asid glikoprotein	40
2.9.5. α -2 makroglobulin	40
2.9.6. Ferritin	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. Hastalar	42
3.2. Ölçümler ve yöntem	43

3.3. İstatistiksel yöntem	44
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	61
7. KAYNAKLAR	62

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit C virüs (HCV) infeksiyonu tüm dünyada yaygın, oldukça ciddi bir sağlık sorunudur. Dünya genelinde 300 milyon insanın hepatit C virüsü ile enfekte olduğu bildirilmektedir. Türkiye’de genel popülasyonda anti-HCV prevalansı %1,8 olarak bildirilmiştir (37). KHC infeksiyonu, siroz ve hepatoselüler karsinomanın (HCC) en sık nedenleri arasındadır.

Genel olarak 6 aydan uzun süreli, başka bir nedene bağlı olmayan ALT yüksekliği ile birlikte anti-HCV pozitifliği KHC tanısı için yeterlidir. Anti-HCV pozitifliği ile viremi arasında iyi bir korelasyon olmasına rağmen, gerekli hallerde HCV-RNA tayini ile HCV infeksiyonu teyid edilir ve replikasyonun olduğu (viremi) gösterilir. HCV-RNA tayini tedavi uygulanacak olgularda tedaviye cevabı (HCV-RNA’nın kaybolması) değerlendirmek için de kullanılır.

Klasik olarak HCV-RNA pozitif, ALT düzeyi yüksek ve biyopside kronik hepatiti olan hastalar tedavi adayıdır. Ciddi KHC hastaları, yani biyopside orta-ağır nekroinflamatuvar aktivite ile evre 2-3 fibrozisi (periportal fibroz septalar veya portal-portal, portal-santral fibroz bantların gelişmesi) olan kişilerin progresif bir seyirle siroza ilerleme riski yüksektir ve tedavi edilmesi gerekir; diğer taraftan biyopside minimal-hafif nekroinflamatuvar aktivite ve evre 0-1 arası fibrozis saptanan kişilerle, hastalığı ilerlemiş yani siroz gelişmiş hastalarda tedavi kararının hastaya göre (individual) verilmesi görüşü benimsenmiştir. Ayrıca Genotip 2 veya 3 olan hastalar ALT düzeyi normal bile olsa tedaviye iyi cevap verirler. Genotip 1 veya 4 olan vakalarda ise tedaviye cevap daha zordur. Hepatit C tedavisinde giderek artan başarı oranları, tedaviye kalıcı cevabın istisnalar dışında HCV infeksiyonunun kürü (yok edilmesi) anlamına gelmesi ve hafif histolojili hastalarda tedaviye cevabın daha iyi olması gibi gerekçelerle, bugünkü baskın görüş kontrendikasyon olmayan her hastanın tedavi edilmesi şeklindedir.

Tedaviye cevabın en önemli ölçütü HCV-RNA’nın kaybı olduğundan, tedavi öncesi her hastada sağlıklı yöntemlerle HCV-RNA (mümkünse genotip ve viral yük) bakılmalıdır.

KHC'li hastalarda demir birikimi ve serum demiri ile hepatik fibrozis ve inflamatuvar aktivite arasında önemli bir ilişki vardır. Demir yükü, hepatik disfonksiyon ve makrofaj aktivasyonu oluşturarak HCV infeksiyonunun klinik seyrini etkiler. Karaciğer hastalarında, özellikle KHC'de transferrin saturasyonu artmış saptanır. Serum ferritin değerleri karaciğer demir birikiminden bağımsız olarak hepatik fibrozisin ciddiyetini gösterir. A2MG hepatosit ve stellat hücrelerde üretilen bir akut faz proteindir. Sentezinin artması, matriks proteinlerinin katabolizmasını ve fibrotik süreci inhibe eder, fibrogenezis arttığında A2MG düzeyi artar. KHC'li ve sirozlu hastalarda karaciğer dokusunda lenfosit hücre ve fibroblastlarda artış saptanmıştır. Bu artışla paralel olarak serum A2MG düzeyi yüksek saptanmıştır. CRP, inflamasyon ve doku hasarını gösteren bir inflamasyon belirteçidir. Serum albumin düzeyi karaciğer hasarının ciddiyetini gösterir. A1AG, hepatositler gibi nötrofiller, monositler, lenfositler tarafından yapılır. Lökositlerin integral membran proteini olup, hücrelerin parçalanmasıyla plazmada serbestleşir.

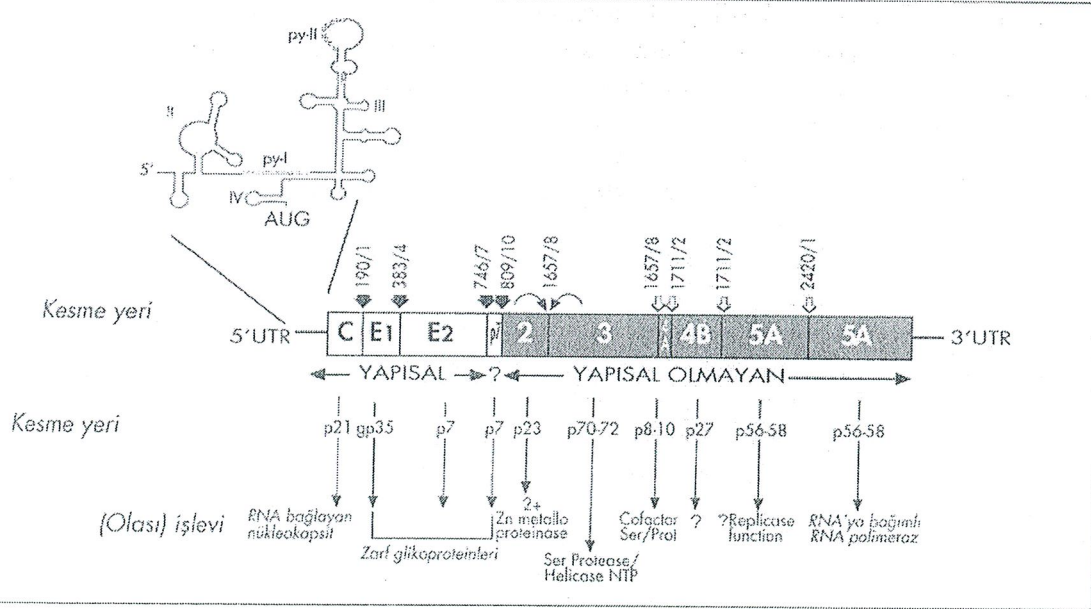
Bu çalışmada Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvuran ve daha önce tedavi olmamış ve antiviral tedavi alacak KHC'li hastaların tedaviye cevabının takibinde daha ucuz ve daha kolay bakılabilen akut faz proteinlerinin kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. KRONİK HEPATİT C ENFEKSİYONU

2. 1. 1. Hepatit C virüsü; viroloji ve seroloji

HCV 40-50 nm büyüklüğünde lipid bir zarf taşıyan küçük bir RNA virüsüdür (1). HCV'nin genomu tek zincirli pozitif sens bir RNA molekülüdür. Yaklaşık 9700 kilo baz uzunluğundadır ve tek bir open reading frame (ORF) içerir (2). Bu ORF hemen hemen tüm genomu kapsamaktadır ve yaklaşık 3010 aminoasit uzunluğunda büyük bir poliprotein kodlar. Nükleik asid ve aminoasid düzeyinde diğer genomlarla karşılaştırıldığında HCV'nin onlarla benzerlik göstermediği saptanmıştır. Genom özellikleri en çok flaviviruslere benzer. Filaviridae ailesi içerisindeki insan flavivirusleri ve hayvan pestiviruslerinden ayrı olarak HCV'nin ayrı bir cins olarak ele alınması ve Hepacivirus cinsi adı altında yeni bir grupta yer almasına neden olmuştur (3).



Şekil 1. HCV genomu

Çeşitli genom incelemeleri ve bakteriden memeli hücrelerine kadar çeşitli in vitro sistemlerde yapılan incelemeler sonucu HCV genomu ile ilgili elde edilen veriler şekil 1'de şematize edilmiştir (4). Buna göre HCV genomunda 5' ve 3' translasyon olmayan, her iki uçta bulunan genom bölgeleri ve bunların arasında bulunan ORF'ler bulunmaktadır.

Genomun 5' ucunda bulunan 5' UTR (translasyon olmayan bölge) adı verilen bölge 332-342 nucleotid uzunluğundadır. Tüm dünyada bulunan HCV suşları arasında çok fazla düzeyde benzerlik göstermektedir (5). Bu özellik nedeniyle bugüne kadar yapılan çalışmalar ve halen kullanılan rutin tanı kitlerinin hepsinde hedef bölge 5' UTR olmuştur (6). Çeşitli suşlar arasında yapılan karşılaştırmalar, tek ve çift sarmal RNAse'a duyarlılık ve termodinamik tahminler sonucu bu bölgedeki RNA yapısının şekil 1'de de görüldüğü gibi 6 tane "stem-loop" yapı içerdiği düşünülmektedir (6). Bu bölge, HCV proteinlerinin translasyonu için gereken işlevler yapmaktadır. Bir RNA molekülünün ribozom ile yaptığı bağlanma translasyonda rol almakta, HCV genomundaki bağlanan bölge de, 5' UTR'de bulunmakta ve "internal ribosomal entry site" (IRES) olarak adlandırılmaktadır. Başlangıçtaki 29 nucleotid hariç, 5'-UTR'nin tamamı bu işlevde yer almakta, IRES'i oluşturmaktadır (7). Buna karşılık ilk 23 nucleotidin, translasyonu baskılayıcı rolü olduğu sanılmaktadır (8). HCV'nin 5' UTR bölgesinin pestiviruslarla benzer bir mekanizma kullanarak, ökaryotlarda benzeri bulunmayan bir şekilde ribozomların 40S alt ünitesine bağımsız olarak bağlandığı ve prokaryotlara benzer şekilde translasyonu başlattığı, bu sayede gelecekteki antivirallere uygun bir hedef oluşturabileceği düşünülmektedir (9). Şekil 1'de görüldüğü gibi HCV büyük tek bir polipeptid kodlamaktadır ve bu polipeptid sonradan virüs ve konak proteinazları tarafından kesilir ve işlevsel olarak farklı proteinler oluşur. Poliproteinin N-ucundan itibaren yaklaşık dörtte bir bölümü virüse ait yapısal proteinleri, kalan kısım ise yapısal olmayan proteinleri oluşturur. Genler şu şekilde sıralanabilir: 5'-C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-3'. Poliproteinin N-terminal bölgesindeki ilk kodlanan C geni ürünü olan kor proteindir (p22) (10). Çeşitli suşlar arasında benzerlik yüksektir. Çok immünojenik bir proteindir. HCV ile infekte kişilerde bu proteine karşı antikor bulunur. Bu proteinin biyolojik etkileri şöyle sıralanabilir: HBV replikasyonunun

baskılanması, hücre siklusunun düzenlenmesi, hücresel protoonkogenlerin transkripsiyonunun düzenlenmesinde değişiklikler yapmak, apoptozun indüksiyonu yada baskılanması. HCV, sarı humma virüsü ve başka flaviviruslarda olduğu gibi, kordan sonra gelen tek bir zarf proteini ve hücreyle ilişkili, glikozillenmiş bir NS1 proteini içermez. C'den sonra gelen bölge, E1 ve E2 genleri, iki zarf glikoproteini kodlarlar: gp35 ve gp70 (11). Arada, NS2A (P7) proteininin oluşumuna yol açan bir kesilme daha olur. E1 ve E2 yoğun bir şekilde glikozillenmiştir. E2 geninin önemli bir özelliği gp70'in ilk 27 aminoasidine denk gelen bölgenin çok fazla genetik değişiklik göstermesidir (12). Bu bölge "Hypervariable region 1" (HVR-1) olarak adlandırılmaktadır. Linear B hücreleri epitoplara taşıyan bu bölgenin nötralize edici epitoplara taşıyor olabileceği ve "immün seleksiyon" için bağışıklık sisteminin ağır baskısı altında olduğu düşünülmektedir (13).

Yapısal proteinlerden sonra 6 adet yapısal olmayan (nonstructural, NS) protein saptanmıştır. NS2 ve NS3, poliprotein öncülünün (prekürsörünün) yapısal olmayan bölgelerin oluşumunda rol oynayan proteazları kodlarlar (14). NS3 çok işlevli olup, işlevlerinin arasında helikaz aktivitesi bulunur. NS4A'nın işlevi NS3 proteaz için (bazı diğer bölgeler için de) kofaktör olmaktır (15). NS4B'nin işlevi bilinmemektedir. NS5A'nın kısa bir bölümündeki dizi polimorfizminin (interferona duyarlılığı belirleme bölgesi) interferona direnci belirlediği ve bunun genotiplerle bağlantılı olduğu saptanmıştır. NS5B ürünü ise (p68-p70) RNA'ya bağımlı RNA polimeraz işlevi görmektedir ve bu in vitro transkripsiyon deneyleri ile kanıtlanmıştır (16).

3' UTR bölgesi yaklaşık 27 ila 54 nukleotidi kapsamaktadır. HCV'nin bazı farklı genotiplerine göre değişmek üzere, bu bölge poly-U yada poly-A ile sonlanmaktadır (17). Bunun virus replikasyonuna pek bir etkisinin olmadığı düşünülmektedir. Poly-U bölgesinden sonrada 98 baz uzunluğunda, 3'-X dizisi adı verilen, bir dizi bulunmaktadır. Virus replikasyonunda, negatif RNA zincirinin sentezinin başlamasında rol oynayan bir "replikaz tanıma bölgesi" olarak işlev gördüğü sanılmaktadır.

HCV'nin replikasyonu konusunda bilinenler yetersizdir. Virüsün hücreye bir hücre yüzey molekülüne bağlanarak girdiği düşünülmekte ve bu molekülünde çok büyük olasılıkla (E2'nin bağlandığı) CD81 molekülü olduğu sanılmaktadır.

HCV'nin genoma integre olmadığı bilinmektedir (9). Flavivirusler ve pestivirusler gibi bir negatif aracı RNA'nın replikasyonda rol oynadığı düşünülmektedir (18). Bu "negatif" RNA molekülü gerek karaciğerde gerekse serumda saptanmıştır, ancak, her ne kadar çeşitli yayınlarda bu bildirilse de sonuçların güvenilirliği soru işaretleri doğurmaktadır.

Bir çok RNA virusunda olduğu gibi HCV'nin de genom düzeyinde değişkenliği fazladır. Bunun nedeni, çok iyi bilindiği gibi, RNA'ya bağımlı RNA polimerazların "proofreading" (düzeltme) aktivitelerinin olmamasıdır. HCV viriyonlarının kandaki yarı ömrünün yaklaşık 2,5 saat olduğu ve kronik olarak infekte olan bir kişide her gün, 1.0×10^{12} viriyon olduğu hesaplanmaktadır. Bu şekilde, genomun kısalığı, mutasyon oranının fazlalığı ve virus topluluğunun bir yada daha fazla nucleotid farklılığından oluşan, birbirinden farklı virüslerin toplamı olmasına yol açmaktadır. Bunlar "quasispecies" (türümsü) olarak adlandırılmaktadırlar.

2.1.2. Quasispecies ve genotipler: HCV genom yapısının infekte konakta oluşan bu özelliği sayesinde yaşadığı ortama olağanüstü bir adaptasyon sağlamaktadır. Her an bir başkasından çok az farklar taşıyan virus toplulukları diğerlerine göre avantajlı duruma geçebilmekte, böylece o belli grup çoğalarak enfeksiyonu sürdürmede hakim olmakta ve enfeksiyonun sürekliliği sağlanmaktadır. Bunun tipik örneği tedaviye oluşan direnç yada bağışıklık sisteminden kaçıştır (19). HCV genomunda en hızlı değişen bölgelerin E1 ve E2 olduğu saptanmıştır. HVR-1 bölgesindeki quasispecies'lerin fazlalığının interferona yanıtızlıkla ilgisi bugün bir çok çalışma sonuçlarına göre doğrulanmaktadır (20). Tüm genom dizileri belirlenmiş HCV suşları incelendiğinde, virüsün genomu boyunca, hemen hemen tüm bölgeleri kapsayan, protein dizisi benzerlikleri gözlenmiş ve bunları alt gruplar halinde sınıflandırmak mümkün olmuştur. Bu sınıflandırma genotiplerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Genel olarak kabul gören bir sınıflandırmaya göre bu genotiplerin ana tipleri arap harfleri ile (1, 2, 3..), alt tipleri ise küçük latin harfleri (a, b, c..) ile anılmaktadırlar (1a, 1b, 2a..) (21). Bugün, kimi araştırmacılara göre 6 kimisine göre ise 11 ana HCV tipi bulunmaktadır. Bunların çeşitli alt tiplerle birlikte yaklaşık 70'e ulaştığı bildirilmektedir (22). Genotip 1, 2 ve 3 no' lu genotipin bütün

dünyada yaygın bir şekilde görüldüğü 1b'nin Japonya, Güney ve Doğu Avrupa ve Güney Doğu Asya'da ana genotipi oluşturduğu bugün genotiplerle ilgili söylenebilecek en önemli özelliktir (23). Genotiplerin toplumda dağılımı risk grupları, yaş gibi faktörlerle de değişiklik göstermektedir.

Bugün genotiplerle ilgili yapılan bir çok çalışma sonuçlarına göre belli genotiplerin hastalığın klinik gidişi ve tedavisi ile ilgili farklılıklar içerdikleri söylenebilmektedir. Özellikle hastalarda HCV Genotip 1b ile infeksiyon ve viral yükün yüksekliği, IFN'a düşük düzeyde yanıt ya da yanıtızlıkta birbirinden bağımsız faktörler olarak karşımıza çıkmaktadırlar (24).

Uzun süreli yanıt elde edilebilen hastalar (long-term responders, LTR) genotipler açısından incelendiğinde, Genotip 2 ve 3 ile infekte olmuş hastalarda, 1b ve 1a ile infekte olanlara göre HCV-RNA'nın serum, karaciğer, hatta mononükleer lökositlerden eradikasyonu belirgin bir şekilde daha fazla olmaktadır (25). Yine ağır kronik hepatit ve siroz ile Genotip 1b arasındaki ilişki de araştırılmıştır. İtalya ve Fransa'dan hastalarla yapılan bir çalışma sonuçlarına göre, genotip 1b ile siroz (HCC olsun ya da olmasın) arasında ve hastalığın uzun süreli gidişi ile yakın bir ilişki bulunmuştur (26). İntravenöz uyuşturucu kullananların da başlıca tip 3, 2 ve daha az bir oranda da tip 1a ile infeksiyona yakalandıkları gösterilmiştir. Tip 1b ise kan verilmesi sonrası ve sporadik hepatitlerde daha sık oranda bulunmaktadır (27). Genotiplemede bugün en sık kullanılan ve en kesin sonucu veren yöntem genomun C, E1 ya da NS5b bölgesinin PCR yöntemi ile çoğaltılarak dizi analizinin yapılmasıdır (28). Bugün HCV'nin genotiplerinin saptanmasında en çok kullanılan yöntem revers dot-blot hibridizasyon prensibine dayalı olan "line probe assay" dir. Bu yöntem HCV'nin bir çok genotipini alt tipleri ile birlikte kolayca saptama imkanını da sağlamaktadır, ancak maliyet olarak yüksek kalmaktadır.

2.2. Serolojik Tanı

HCV infeksiyonu tanısı için bugün kullanılan en pratik yöntem antikör aranmasıdır. Bu amaçla çeşitli recombinant ve sentetik antijenlerin kullanıldığı ELISA testleri geliştirilmiştir. Bir kişide ELISA pozitifliği, ALT düzeyi yüksekliği ve parenteral bir risk faktörü, aksi kanıtlanmadıkça aktif HCV infeksiyonu göstergesidir. Bu kişilere bir sonraki aşamada (yönlendirme ve tedavi gibi) serum

HCV-RNA bakılması önerilmektedir. Özellikle düşük derecede HCV infeksiyonu riski olan kan donörlerinde, yanlış pozitifliğe sık rastlanıldığı için, antikor özgüllüğünün doğrulanması gerekmekte ve ek testlere başvurulmaktadır. Bunun için ELISA testlerinin geliştirilmesi ile koşut olarak doğrulama testleri de geliştirilmiştir. Yani, bu testler de, bugün üç kuşaktan oluşmaktadır. Bunlardan en çok bilineni RIBA adı verilen “recombinant immunoblot assay” dir. HIV infeksiyonu tanısında sık olarak başvuru alan, çok iyi bildiğimiz western blot testi gibi, bu testte (diğer immunoblot testlerde) de başlıca, ELISA’da kullanılan antijenler kullanılmakta, ELISA’dan farklı olarak bu kez, her antijene karşı oluşmuş antikor ayrı ayrı saptanabilmektedir. Blot testlerinin genel olarak tüm ELISA testlerinden daha az duyarlı olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle duyarlılığı daha düşük bir testle diğer bir testin özgüllüğünün nasıl doğrulanabileceğini sorgulayanlar da olmuştur (29). Bu testlerde, kullanılan antijenler rekombinant ya da sentetik antijenlerdir ve genellikle en az iki tanesine karşı pozitiflik testin doğrulanmış sayılması için yeterli kabul edilmektedir. Tek bir antijen pozitifliği “indetermine” (indeterminate) denilen, “doğrulanamama” durumudur. Gerek RIBA “indeterminate”, gerekse diğer RIBA testlerinin performanslarının karşılaştırılması için birçok çalışma yapılmıştır (30). HCV’ye karşı oluşan Ig M tipi antikorlarla ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda elde edilen bulgular IgM tipi antikor saptanmasının akut infeksiyon göstergesi olarak değeri olmadığı yönündedir (31). Akut dönemde IgM saptanmayabildiği gibi, infeksiyonu geçirdikten sonra geç dönemde ortaya çıkabilmekte, kaybolmakta ya da uzun süre boyunca saptanabilmektedirler. Yani HCV’ye özgül IgM’ler, HCV infeksiyonu sırasında herhangi bir zamanda saptanabilmektedirler.

HCV’nin direkt tanısında virüsün kültürünün yapılamaması ve antijeninin de saptanamamasından dolayı eldeki tek olanak olarak nükleik asit testleri kalmış ve bugüne dek başarı ile kullanılmışlardır. Ancak, hem özel teknoloji gerektirmeleri, hemde çok pahalı olmaları nedeni ile özellikle çok miktarda testin sonucunun hızla alınması gereken kan bankacılığında kullanıma girememişlerdir. Oysa, HCV infeksiyonunda pencere dönemi oldukça uzundur ve eldeki tarama testleri (anti-HCV), her ne kadar çok geliştirilmiş de olsalar bu dönemde anlamlı kısalma sağlayamamışlardır. Bu amaçla çabalar iki yönde yoğunlaşmıştır. Birincisi, nükleik asit testlerinin kan bankalarında uygulanmasını sağlamak,

ikincisi ise HCV antijenini, bir şekilde serumda saptamaktır. Nükleik asit testlerinin kan bankalarında yapılabilmesinin tek yolu tarama yapılan kanların (plazma) havuzlaştırılmasıdır (pooling). Yapılan ön çalışmalar serumda HCV antijeninin başarı ile saptanabildiğini göstermektedir (32,33). HCV enfeksiyonunun tanısında kullanılan çeşitli yöntemlerden (ELISA ile anti-HCV, PCR ile HCV-RNA, serum ALT ve AST düzeyleri, histopatolojik yöntemler) kullanıma en son girmiş olanı serum/plazma HCV-RNA miktarının saptanmasıdır. Özellikle kronik HCV enfeksiyonunda hastalığın gidişi ve tedavinin takibinde önem kazanmıştır. Bugün bunu kanıtlayan birçok çalışma yayınlanmış durumdadır. HCV-RNA miktar belirlenmesi ile, hastalığın doğal ilerleyişi "monitörize" edilebilecek, belli bir hasta grubu için en uygun tedavi protokolü belirlenebilecek, hastaların tedavisi için, tedaviye yanıt verebilecekleri en uygun zaman seçilebilecek, tedavinin dozu ve süresi tayin edilebilecek, yanıtız olan ya da relapslar gösterenlere alternatif tedavi protokolleri uygulanabilecektir. Bugün kantitatif yöntemler, moleküler yöntemler (PCR ve PCR dışı) olarak kullanıma girmişlerdir. Hedef molekül virüsün RNA'sıdır. Tüm yöntemler çeşitli çoğaltma prensiplerini kullanmaktadırlar. Dallanmış problemler-Branched DNA (Quantiplex HCV-RNA, Chiron Diagnostics) testi bir işaret (signal) çoğaltma yöntemidir. Burada çoğalan nükleik asitler değil onlara bağlanan "işaretler" dir. Uygulanışı da ELISA testine çok benzer. Sonuçlar genome equivalents/ml (Eq/ml) olarak verilir. Bu teknik hedef çoğaltma yöntemlerine göre biraz daha az duyarlıdır, ancak "carry over" denilen kontaminasyon bu yöntemde daha az olur. Amplicor HCV monitör testi (Roche Diagnostic Systems), PCR temelinde çalışan bir sistemdir. Bir "internal standart" içerir ve hedef molekül ile aynı tüpte, dolayısı ile aynı koşullarda çoğaltma uygulanır. Bu sayede hedef molekül eldesinden (ekstraksiyon) itibaren tüm aşamaları kontrol edilebilir. Çoğaltma sonrası, ürünler ayrı problemlerle kaplı microdilüsyon plaklarında seri sulandırılmalarla hibridize edilirler. Sonuçlar IU/ml olarak verilir.

Hasta tanısı ve izleminde HCV-RNA'nın kalitatif ve kantitatif saptanması bir çok durumda gerekli olmaktadır (34). Bunları sıralamak gerekirse:

1. Akut enfeksiyon tanısında kullanılır. Serokonversiyon öncesinde virüsle ilgili ilk saptanan belirteçtir. Antikor testlerinin pozitifleşmesinden haftalar önce serum/plazmada HCV-RNA saptanabilir.

2. Kronik hepatitli ancak testleri negatif ya da "indeterminate" olan hastalarda kullanılır. Bağışıklık sistemi yetersiz olan ya da hemodiyaliz hastalarında bu duruma sıklıkla rastlanılır.

3. ALT düzeyleri normal kişilerde HCV enfeksiyonu tanısında kullanılır.

4. Antiviral tedavinin takibinde kullanılır. Tedavi öncesi virüs yükünün bilinmesi önemli olabilir. Virüs yükü az olan kişilerin tedaviye daha iyi yanıt vermeleri beklenebileceği gibi, çok olan kişiler için farklı tedavi protokolleri düzenlenebilir.

5. Tedavi sırasında virüs yükü düzeylerinin hiç değişmemesi tedavi protokolünün gözden geçirilmesini gerektirebilir.

6. Serumda HCV-RNA düzeylerinin saptanamayacak duruma gelmesi tedaviye yanıt alındığı anlamına gelebilir.

7. Tedavi ve hastalığın gidişi ile ilgili çalışmalarda HCV-RNA düzeylerinin saptanması yeni bilgilere ışık tutabilir.

Hepatit C virüsü enfeksiyonlarının tanısında kullanılan testler, endikasyonlar ve tanıda kullanılabilecek algoritm örnekleri tablo 1 ve 2'de görülmektedir (35)

Tablo 1. Hepatit C virüsü enfeksiyonu tanı/takibinde kullanılan testler (35)

Test	Amaç	Yorum
Hepatit C virüsü antikor (Anti-HCV) 1. EIA (Enzyme immunoassay) 2. RIBA (Recombinant immunoblot assay)	-İnfeksiyon olduğunu gösterir, ancak akut, kronik yada iyileşmiş olup olmadığını göstermez. -Tüm EIA pozitiflikleri RIBA yada RT-PCR ile doğrulanmalıdır.	-Duyarlılık %97'den fazladır. -Düşük prevalanslı topluluklarda EIA'in yalancı pozitiflik oranı çok yüksektir. -Bulaşmadan sonraki 15 hafta içerisinde hastaların %80' inde anti-HCV'i saptar. -Sero konversiyon geç oluşabilir ve erken yapılan test sonuç vermeyebilir.
Hepatit C virus RNA'sı (HCV RNA) 1. Kalitatif testler (RT-PCR)	-Virüsü bulaşmadan sonraki 1-2 hafta içerisinde saptar. -Virüs her zaman saptanmayabilir. -Tek bir negatif test sonucu yeterli sayılmaz. -Tedavi altındaki hastaların takibinde kullanılır.	-Örneğin alınması, transportu ve işlenmesi ile ilgili yanlış pozitif ve negatif sonuçlar elde edilebilir. Örnek almadan laboratuvarlarla ilişkiye geçilmeli.
2. Kantitatif testler	-HCV-RNA miktarını saptarlar.	-Kalitatif HCV-RNA'dan daha az duyarlıdır. -HCV enfeksiyonu olmadığını ya da tedavi sonlandığını göstermez.
Genotipleme -Bir çok yöntem bulunmaktadır	-HCV'nin genetik farklılıklarını 6 genotip, 50' den fazla alt tipi belirlerler. -Önerilen tedavinin süresi belirlenen genotipe bağlı olarak değişebilir.	-Genotip 1 (1a, özellikle 1b alt tipi) Türkiye'de en sık rastlanan genotiptir ve var olan tedavilere düşük yanıt gösterir.

Tablo 2. Kişilerin risk durumlarına göre hepatit C virüsü enfeksiyonu yönünden test endikasyonları (35)

Yüksek Risk (Test yapılması önerilir)	Belirlenemeyen risk (Test yapılması uygun olur)	Düşük ya da belli risk yok (Test yapılması gerekli değildir)
<ul style="list-style-type: none"> -Yıllar öncesinde bir yada daha çok kez yasa dışı damar içi uyuşturucu kullanmış kişiler -1987 yılı öncesinde pıhtılaşma faktörü konsantreleri almış kişiler -1996 yılı Şubat ayından önce kan, kan ürünü ya da organ nakledilmiş kişiler -Hemodiyaliz olan kişiler -İsrarla anormal ALT seviyeleri olan (en az iki kez normal sınırın üzerinde) yada karaciğer hastalarının başka belirtileri olan kişiler -HCV ile enfekte kan ile perkütanöz ya da mukoza teması olan sağlık çalışanları yada diğer kişiler -HCV ile enfekte olan annelerden doğan çocuklar -HIV ile enfekte kişiler 	<ul style="list-style-type: none"> -Çoğul cinsel partneri yada cinsel temasta bulaşan hastalık öyküsü olanlar -HCV ile enfekte kişilerin uzun dönem cinsel partneri olan kişiler -Burun içi kokain kullanma öyküsü olan kişiler -Dövme ve "piercing" yaptıranlar (kulak delme risk sayılmamaktadır) -Doku transplantasyonu alıcısı olan kişiler (kornea, deri, ovum, sperm) 	<ul style="list-style-type: none"> -Belirli bir teması olmayan sağlık çalışanları -HCV-pozitif kişilerin ev içi temasta (cinsel olmayan) buldukları kişiler -Gebe kadınlar -Genel toplum
	<p>*Testler enfekte olma olasılığı en yüksek kişilere yapılmalıdır. Bu kişilerin saptanması için tüm hastalar risk faktörleri açısından dikkatlice sorgulanmalıdır. HCV için risk faktörü bugün için kesinlik kazanmamış kişilerin durumu doktorlar tarafından tek tek değerlendirilmelidir. HCV ile enfekte olma durumunu bilmek isteyen herkesin bu testleri yaptırmayı sağlanmalıdır.</p> <p>**Kan bankacılığı ve kan ürünleri ile ilgili 2857 sayılı yönetmeliğe göre T. C.'de kan bankalarında anti-HCV taraması 1996 yılının Şubat ayında zorunlu hale getirilmiştir.</p>	

2.2.1. Tanı için örnek toplanması

Antikor testleri için serum yada plazma kullanılır. HCV-RNA saptanması için tercihan steril serum kullanılır; plazma da kullanılabilir. Plazma tercih edildiğinde tüpler EDTA, asit sitrat dekstroz, sodyum sitrat ya da diğer antikoagülanları içerebilir. Heparin kullanımından ise özellikle kaçınılmalıdır, çünkü heparin DNA polimeraz üzerine inhibitör etki gösterir. Virion bozulmadığı sürece virüs

RNA'sına bir şey olmamakla birlikte, kandaki proteinazlar ve RNA'azlar RNA'yı parçalama eğilimindedirler. Bunu önlemek ve virüsün granüositler tarafından etkilenmesini en aza indirmek için serum ya da plazma ayrıldıktan sonra 4 ila 6 saat içerisinde buzdolabına konulmalı, hatta, tercihan -80 derecede dondurulmalıdır (34).

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Klinisyenler yıllardır hepatit A virüs (HAV) ve hepatit B virüs (HBV)'lerinin dışında başka virüslerin de akut ve kronik hepatite neden olduğunu düşünüp non-A, non-B hepatit kavramını kullanmışlardır. Chiron firması ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) araştırmacıları 1988 yılında yaptıkları ortak araştırmada kontamine insan faktör VI-II'i ile kronik infeksiyon geliştirilen şempanzenin serum örneğinde recombinant cDNA yöntemi ile yeni bir virüs tanımladılar. Araştırma sonucu 1999 yılında ortak bir makale olarak yayınlandı (2). HCV olarak adlandırılan bu virüsün tanımı ile non-A, non-B hepatitlerinin %95' inin nedeni ortaya konulmuş oldu (36).

Hepatit C virüs (HCV) infeksiyonu tüm dünyada yaygın, oldukça ciddi bir sağlık sorunudur. Dünya genelinde 300 milyon insanın hepatit C virüsü ile enfekte olduğu bildirilmektedir (37). Bir başka ifadeyle dünya nüfusunun yaklaşık %3'ü HCV taşıyıcısıdır (37). Türkiye'de genel populasyonda anti-HCV prevalansı %1,8 olarak bildirilmiştir (38). Akut hepatit infeksiyonlarının %20'sinin, kronik hepatitlerin ise %70'inin nedeni HCV infeksiyonlarıdır. Akut infeksiyonların yaklaşık %85'i kronikleşmektedir. KHC infeksiyonu, siroz ve HCC'ının en sık nedenleri arasındadır (37). HCV genotipleri biyolojik davranışları bakımından farklılık göstermektedir (39-41). Bu nedenle antiviral tedaviye yanıt oranları ve kronikleşme riskleri genotipler arasında farklıdır (39). Virüs sadece insan ve şempanzede enfeksiyona neden olmaktadır. Konak dağılımının bu kadar olmasının moleküler nedeni bilinmemektedir. HCV'ü hepatositin dışında periferik kanda mononükleer hücrelerde de bulunabilir ve bu hücrelerde replike olabilir. Antiviral tedaviden sonra gelişen nükste veya transplante karaciğerin reenfeksiyonunda bu hücreler önemli rol oynayabilirler (42). Epidemiyolojik çalışmalar KHC enfeksiyonu ile hepatosellüler karsinoma arasında güçlü bir ilişkinin olduğunu ortaya koymaktadır (43). Ülkemizde kan donörleri arasında

bildirilen anti-HCV sıklığı %1 dolayındadır. HCV enfeksiyonu her yaş grubunda görülmekle birlikte yapılan çalışmaların tümünde yaşla birlikte artmaktadır. Enfeksiyon riski özellikle 30 yaşından sonra artmaktadır. Kadın erkek oranı 2:1 olarak bildirilmektedir. ABD'de HCV prevalansı 30-49 yaş arasındaki grupta (%3-4) ve bu yaş grubundaki zencilerde (%9-10) yüksek bulunmuştur. 1986 yılından önce yapılan vaka kontrol çalışmalarında akut semptomatik non-A, non-B hepatitleri ile kan transfüzyonu öyküsünün bulunması, intravenöz ilaç enfeksiyonu, kanla sık olarak teması söz konusu olan sağlık çalışanı (laboratuvar çalışanları), hepatitli hasta ile cinsel veya aile içi temas öyküsü, multipl cinsel partner öyküsü ve düşük sosyoekonomik seviye arasında önemli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (44-46).

2.4. BULAŞMA BİYOLOJİSİ

Bulaşma için enfeksiyöz materyalin hassas dokuya teması gereklidir. HCV-RNA'ı bir çok vücut sıvısında tespit edilmiş olmakla beraber en düzenli olarak ve yüksek düzeylerde kanda bulunmaktadır (47-50). HCV-RNA fragmentlerinin tespiti infektiviteyi belirtmek için gerekli değildir. RNA degrade eden enzimler, pH ve tuz konsantrasyonu gibi faktörler bir vücut sıvısında bulunan viral partiküllerin viyabilitesini etkileyebilir. Örneğin; HCV çeperi safra içerisinde stabil olmayıp dışkıda görülen HCV canlı değildir. Çepersiz hale gelmiş hepatit A virusunun aksine HCV, kontamine fekal materyale maruz kalma ile bulaşmaz (50). Bulaşma için ihtiyaç duyulan diğer bir faktör ise replikasyonu destekleyecek bir dokunun bulunmasıdır. HCV esas olarak hepatositlerde replike olmaktadır (51-53). Replikasyonun kesin olarak ispatlanmamakla birlikte diğer hücrelerde de özellikle retikuloendotelyal hücrelerde gerçekleşebildiği bildirilmiştir (54-55). Hepatit C virüsü, in-vivo şartlarda düşük dansiteli bir lipoprotein olan CD81 ile etkileşime girmekle beraber gerçekte hücreye ne şekilde girdiği bilinmemektedir (56). HCV RNA semende ve tükürükte tesbit edilebilmesine rağmen bu vücut sıvılarının enfeksiyöz partiküller taşıyıp taşımadıkları bilinmemektedir. Eğer bu sıvılar enfeksiyöz partikül taşıyorlarsa ve mukozal hücreler de bu sıvılarla tipik olarak temas halindedirse enfekte olmuş olabilirler. HCV'nin kana direkt olarak inoküle edilmesi enfeksiyona sebep olacaktır (57).

2.5. BULAŞMA YOLLARI

2.5.1. PARENTERAL BULAŞMA

2.5.1.1. Meslek ile ilgili bulaşma:

HCV, infekte hastalardan sağlık çalışanlarına iğne batmaları sonucunda %3-8 oranında bulaşmaktadır (58-60). Aynı zamanda enjektörden konjonktivaya kan sıçraması ile de HCV enfeksiyonunun bulaştığı bildirilmiştir (61). Hastanede görevli sağlık çalışanları arasında yapılan seroprevalans çalışmalarında ortalama anti-HCV oranı %1 olarak bildirilmektedir (62). Bununla beraber dental veya tıbbi sağlık çalışanlarında HCV enfeksiyon prevalansı genel popülasyona oranla daha düşük veya birbirine yakın değerlerdedir (63-69). Günümüzde Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi, sağlık çalışanlarının enfektif materyale maruz kaldıktan sonraki 3 ve 6.cı aylarda HCV antikoru ve HCV-RNA bakımından test edilmesini tavsiye etmektedir (62).

2.5.1.2. Kan ve kan ürünleri transfüzyonu

HCV-RNA pozitif kan transfüzyonunda enfeksiyon genellikle oluşmaktadır. ABD'de ilk belirlenen HCV enfeksiyonlarının %20'inden fazlası transfüzyon yoluyla oluşmuştur (75). Gönüllü donörlerin hepatit B markerleri ve HCV antikoru bakımından rutin testlere tabi tutulması ve bu testler sonrası transfüzyon yapılması ile posttransfüzyon HCV enfeksiyonlarında önemli azalmalar sağlanmıştır (76-77). Kümülatif olarak bu değerlerle tahmin edilen transfüzyon ile bulaşan HCV enfeksiyon oranı transfüzyon yapılmış 100 000 Ü kanda 1 Ü'den daha düşük bir seviyeye inmiştir (77). Kan transfüzyonu ile HCV enfeksiyonunun transfüzyonu halen dünyada donörlerin HCV antikorları bakımından test edilmediği bölgelerde oluşmaktadır (57). HCV kontaminasyonundan sonra ortalama 60-80 gün içerisinde HCV'e karşı antikorlar oluşmaktadır. Bu sürede çok az kişide semptomlar ortaya çıktığı için antikor belirleme testlerine rağmen transfüzyon yolu ile HCV enfeksiyonu bulaşması gerçekleşebilmektedir (78). Bu sebeble ABD'de Haziran 1999'da kan bankaları donörlerde HCV-RNA belirleme testleri uygulamaya başlamıştır. Buna rağmen anti-HCV'si negatif olan örneklerde HCV-RNA tespit etme frekansı oldukça düşük bulunmuştur (57). HCV kontamine immunoglobulin ve pıhtılaşma faktörleri gibi kan ürünlerinin intravenöz uygulamaları ile de çeşitli büyük salgınlarda bulaşma göstermiştir (79-82).

Ülkemizde kanama diatezli hastalarda anti-HCV prevalansı %42 olarak bildirilmiştir (43). Günümüzde uygulanan immunglobulin dekontaminasyon prosedürleri ve recombinant pıhtılaşma faktörlerinin kullanılmaya başlanması, bu ürünlerde oluşan bulaşma riskini azaltmaktadır. Sebebi bilinmemekle beraber intramüsküler immunglobulin uygulamaları ile HCV arasında bir bağlantı ortaya konmamıştır. HCV non-disposabl iğneler ve şırıngaların kullanılması veya geleneksel sağlık teknikleri ile, örneğin akupunktur gibi, iatrojenik olarak bulaşabilir (57).

2.5.1.3. Nazokomiyal Bulaşma:

HCV'nin hastahane çevresinden bulaşması durumuna nosokomial bulaşma olarak tanımlanmaktadır. Bu kavrama hastane dışında yapılan medikal ve cerrahi girişimler sonucu gelişen bulaşma da katılabilir. HCV'nün kontamine kan veya kan ürünlerinin, örneğin immunglobulin transfüzyonu veya infekte organın transplantasyonu gibi işlemlerin sonucu bulaşması, tıpkı sağlık çalışanlarına bulaşma gibi nosokomial bulaşma olarak düşünülmelidir. Çünkü bulaşma hastane koşullarından olmaktadır. HCV enfeksiyonlu hastalarda hospitalizasyon öyküsünün olması epidemiyolojik bir risktir (83).

2.5.1.4. Hemodiyaliz Hastaları

Hemodiyaliz hastaları arasında anti-HCV seropozitifliği %10-20 arasında değişmektedir (84). Ülkemizde hemodiyaliz hastalarında anti-HCV seroprevalansı %14,4 olarak bildirilmiştir (82). Son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle periyodik hemodiyaliz programında olan hastalarda HCV enfeksiyonu, kan donörleri ve aynı coğrafik bölgede yaşayan genel popülasyona göre oldukça yüksektir. Son dönem böbrek hastalarında hemodiyaliz dışında yapılan birçok medikal, cerrahi ve endoskopik işlemler HCV enfeksiyonundan sorumlu olabilirler. Bu uygulamalar alternatif bulaşma yollarını oluşturabilmelerine rağmen yapılan çalışmalar bu işlemlerin önemli bir bulaşma biçimi olmadığını göstermektedir. Ancak, hemodiyaliz ünitelerinde HCV'nün hastadan hastaya bulaşabildiği bilinmektedir. HCV seropozitifliği ile önceden kan transfüzyonu uygulanması ve hemodiyaliz süresi arasında ilişkinin varlığı gösterilmiştir. Periton diyalizli

hastalarda daha önce uygulanan hemodiyaliz seropozitiflik için önemli bir risk faktörüdür (85-86).

2.5.1.5. Intravenöz İlaç Bağımlılığı

İ.V. ilaç kullanımı ile HCV bulaşıcılığı ABD'de ve bir çok gelişmiş ülkede HCV bulaşmasında dominant şeklini oluşturmaktadır. HCV enfeksiyonunun yıllık insidansı intravenöz ilaç kullanıcıları arasında yaklaşık olarak %15-20 arasında olup 5 yıl veya daha uzun süreden beri enjeksiyon ile ilaç alanların %80'inden fazlasında HCV antikoru mevcuttur (87-91). İ.V. ilaç kullanıcıları enfeksiyonu; ortak kontamine iğne ve ekipman kullanımı yolu ile almaktadırlar (92). Türkiye'de i.v ilaç bağımlıları arasında anti-HCV seroprevalansı %57 olarak bildirilmiştir (93). HCV enfeksiyonu aynı zamanda intranasal yol ile alınan kokain kullanımıyla da ilişkilendirilmiştir (94). Bununla beraber HCV ile enfekte kişiler arasında intranasal kokain kullanımının kontrol grubundan daha fazla sıklıkta olduğu bildirilmemiştir. Bu sebeple intranasal kokain kullanımı araştırılmaya açık bir alan olarak kalmaktadır (57).

2.5.2. NONPARENTERAL BULAŞMA

2.5.2.1. Cinsel Yolla Bulaşma

HCV enfeksiyonu cinsel yolla bulaşmaktadır, ancak bunun hangi oranda gerçekleştiği bilinmemektedir. Hayat kadınları arasında anti-HCV prevalansı %2-12 arasındadır. Bu oran kan donörleri arasındaki sıklıktan daha yüksektir. Cinsel yolla bulaşan viral hastalık riski yüksek gruplarda HCV enfeksiyonu prevalansı da artmıştır (95). Yüksek risk gruplarında HCV enfeksiyonu prevalansı cinsel yolla bulaşan diğer hastalıklara kıyasla daha düşük bulunmaktadır (96-97). Buna neden olarak da, HCV ile enfekte hastalarda viremi seviyesinin KHB'li hastalara kıyasla daha düşük olması ve HCV'nin vücut sekresyonlarında rutin olarak bulunmaması gösterilebilir (98). Ayrıca HCV-RNA'nın vücut sekresyonlarında bulunması örneğin tükürükte tespit edilmesi bu sekresyonun mutlaka enfeksiyöz olduğu anlamına gelmez. KHC enfeksiyonlu hastalarda serumda viral yükün küçük kitlede olması virüsün insandan insana bulaşma riskini azaltmaktadır. Oysa virüsün direkt perkütan inokülasyonu, transfüzyon veya uyuşturucu ilacın kontamine iğne ile uygulanması gibi, son derece etkin bir bulaşma yoludur. HCV-

RNA'sı kanın dışında vücut sekresyonlarında genellikle tespit edilmez. Ancak, oldukça yüksek sensitif PCR teknikleri ile kanın dışında vücut sekresyonlarında seyrek olarak bildirilmiştir (örneğin tükürük, seminal sıvı ve vajinal sekresyon gibi) (99-103). HCV'li homoseksüeller arasındaki prevalans oranları da HIV, HBV ve sifiliz gibi net olarak ortaya çıkarılmış infeksiyonlara göre genellikle daha düşüktür (104-107).

2.5.2.2. Perinatal Bulaşma

HCV infeksiyonu; HCV ile infekte annelerden doğan çocuklarda %2-8 oranında meydana gelmektedir (108-114). Maternal HCV antikorlarının pasif transferi sebebi ile yenidoğan HCV infeksiyonu tanısı için; yenidoğanın serumunda HCV-RNA'nın tespit edilmesi veya HCV antikorunun 18 aylık dönemden sonra tesbit edilmesi gerekir (115-116). Doğumun vaginal yolla veya sezeryanla yapılması infeksiyon riski oranında bir değişikliğe neden olmamaktadır. Sezeryan uygulaması ile doğmuş olan yenidoğanlarda da HCV bulaşması bildirilmiştir. Son yıllarda bazı çalışmalarda sezeryan uygulamasında normal vaginal doğuma göre daha düşük bir bulaşma riski olduğunu bildirmişlerdir (116). Ancak HCV-RNA düzeyi- 10^{10} kopya/ml materyal serumlar vakaların %36'ında vertikal bulaşma ile ilişkilendirilmektedir (117). HCV'nin diğer durumlardaki vertikal geçişi oldukça nadirdir (118). Periferik kan mononükleer hücrelerinin infeksiyonu virüslerin vertikal geçişlerinde önemli bir olay olduğu gösterilmiş olup HCV'ünün de bu hücreleri enfekte edebildiği bilinmektedir (119). Perinatal bulaşma riski ile viremi seviyesi arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır (110,120). HCV-RNA seviyesi $<10^6$ kopya/ml olan annelerden doğan bebekler arasında HCV infeksiyonunun maternal fetal bulaşması söz konusu değildir. Bunun aksine HCV-RNA seviyesi $>10^6$ kopya/ml olan annelerden doğan bebekler arasında bulaşma riski %36 oranına kadar yükselmektedir (110). Akut enfeksiyon gelişen bebeklerin büyük çoğunluğunda infeksiyon kronikleşmekte ve akut fulminan hepatit oldukça seyrek görülmektedir. HCV'ün anneden bebeğe vertikal bulaşması HBV'a kıyasla oldukça düşük orandadır (110,121-123). Bazı çalışmalarda HIV ile oluşan koenfeksiyon, daha yüksek HCV bulaşması ile ilişkilendirilmiştir (120,124-126). Maternal HIV'in perinatal HCV bulaşması üzerine olan etkisi HIV ile infekte olan kişilerde daha yüksek HCV viral yükünün

mevcut olması ile ilişkili olabilir (127-131). HCV-RNA'sı anne sütünde de tespit edilmiştir (132,133). Bununla beraber bir çok çalışma anne sütü ile beslenen yenidoğanları artmış risk altında bulmamaktadır (115,116,134,135). Hastalık kontrol ve korunma merkezi ve Amerikan Pediatri Akademisi HCV enfeksiyonunun bir kadının emzirme kararını etkilemesini tavsiye etmemektedir (115,136).

2.5.2.3. Hastadan hastaya geçiş

HCV enfeksiyonunun hastanelerde kullanılan enstrümantal girişimler yada cerrahi setler aracılığı ile hastadan hastaya geçişi de dökümente edilmiştir. HCV ile enfekte bir hastaya saatlerce önce kolonoskopide kullanılan bir enstrüman ile yapılan kolonoskopiden 8-10 hafta sonra 2 hastada HCV enfeksiyonu bildirilmiştir (137). Ayrıca jinekolojik cerrahi set aracılığı ile hasta-hasta rotası izleyen 4 HCV enfeksiyonu tanımlanmıştır (138).

2.5.2.4. İntrafamilyal Bulaşma

HBV gibi HCV'nün de aile içi bulaşma söz konusu olduğu özellikle virusun orta derecede endemik olduğu yörelerde, bir çok çalışmada bildirilmiştir (82, 93, 139-141). İtalya'da sirotik hastaların yakınlarında yapılan anti-HCV sıklığı eşlerde %12,5, çocuklarda %11,3 oranında bulunmuştur (140). Ülkemizde bildirilen intrafamilyal bulaşma oranı %0-4,2 arasında bulunmuştur (82,93). HCV enfeksiyonlu ve bir çok defa kan nakli, hemodiyaliz yapılan hemofilik hastalardan oluşan aile fertleri arasında düşük düzeyde bir intrafamilyal HCV bulaşması bildirilmiştir (142).

2.5.2.5. Bulaşmanın Diğer Yolları

HCV-RNA ter, tükürük ve idrar gibi bir çok vücut sıvısında tesbit edilmiştir (143-144). HCV'nin tükürükteki konsantrasyonu kandaki konsantrasyonundan çok daha düşüktür (145). Tükürük yolu ile bulaşma insan ısırmasının olduğu sadece bir vakada bildirilmiştir (146). Bu sebeplerle, vücut sıvıları HCV bulaşmasında araç olabilmekle beraber bulaşmanın etkinliği oldukça düşük görünmektedir. HCV'nün artropod aracılığı ile bulaşıp bulaşmadığı da araştırılan konulardandır. HCV'nün sivrisinek hücrelerinde replike olduğu ispatlanmıştır. HCV'nün sivrisinek

aracılığı ile bulaşma gösterip göstermediğinin araştırıldığı deneysel bir çalışmada HCV pozitif kan ile beslenen, HCV pozitif kan ile intratorasik olarak inoküle edilen veya HCV'li hastaların evlerinden temin edilen *Culex quinquefasciatus* türü sivrisineklerde HCV-RNA'sı PCR kullanılarak araştırılmıştır. HCV-RNA'sı her 3 durumda da tespit edilebilir olmakla beraber HCV sivrisineklerde replike olmamış ve beslenme esnasında saptanabilir düzeylerde bulaşma sağlamamıştır (147).

2.6. KLİNİK BULGULAR VE TANI

2.6.1. KRONİK HEPATİT C

Genel olarak 6 aydan uzun süreli, başka bir nedene bağlı olmayan ALT yüksekliği ile birlikte anti-HCV pozitifliği KHC tanısı için yeterlidir. Anti-HCV pozitifliği ile viremi arasında iyi bir korelasyon olmasına rağmen, gerekli hallerde HCV-RNA tayini ile HCV enfeksiyonu teyid edilir ve replikasyonun olduğu (viremi) gösterilir. HCV-RNA tayini aynı zamanda, ALT yüksekliğine neden olabilecek diğer patolojilerin (obesite, alkol, ilaç, HBV enfeksiyonu vb.) varlığında, HCV enfeksiyonunun karaciğer patolojisinden sorumlu olduğunu göstermek ve tedavi uygulanacak olgularda tedaviye cevabı (HCV-RNA'nın kaybolması) değerlendirmek için kullanılır.

KHC tanısı konulan kişilerin yarısından fazlasında eğer olay dekompanse siroz veya HCC aşamasına gelmemişse, bu tanı ya kan bağıışı esnasında ya da check up amacıyla yapılan tetkikler sonucunda konulmaktadır. Dolayısıyla KHC tanısı konulanların yarısından fazlasında yakınma yoktur. Herhangi bir nedenle hastaneye başvuran hastaların bakılan transaminaz düzeylerinin yüksek bulunması genellikle tanıda ilk adımdır. En sık rastlanan ALT paterni, zaman zaman normal değerlere de inebilecek şekilde dalgalanmalar (normalin 2-20 katı arasında; artış ve azalma dönemleri) gösteren tiptir. ALT artışı ile karakterli alevlenme dönemlerinde viremi ve buna paralel olarak hepatosit hasarı artar. Diğer bir tip ise daha ılımlı (100-200 IU/L arası) ancak devamlı enzim yüksekliği ile karakterlidir. KHC enfeksiyonlu hastaların bir kısmında ise ALT normal bulunabilir.

Klinik pratikte en sık karşılaşılan hasta tipi, yüksek ALT ile birlikte anti-HCV testi pozitif, anamnezinde akut hepatit olmayan, 40-50 yaşlarında ve genel olarak sağlıklı bir kişidir. Bu durumda hasta ya 3-6 ay izlenmelidir veya özellikle protein

elektroforezinde gamaglobulin artışı varsa karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Ancak kan bağıışı esnasında, yapılan tetkiklerde saptanan anti-HCV pozitifliklerinin yarısından fazlasında serum ALT düzeyi normal sınırlar içerisinde ve ALT düzeyi normal olanların yarısından fazlasında serumda HCV-RNA yoktur (148). Sonuçta bu şekilde anti-HCV pozitif bulunanların bir kısmında aktif bir infeksiyon yoktur. Bu kişilerde karaciğer histolojisi hakkında bilgiler sınırlıdır. Bunun nedeni de HCV-RNA negatif ve serum ALT düzeyi normal olan anti-HCV pozitif hastalara genellikle karaciğer biyopsisi yapılmamasıdır. Ancak yapılan az sayıda karaciğer biyopsilerin histolojik incelemesinde ya hasar yoktur ya da minimal değişiklikler saptanır. HCV-RNA pozitif bulunan yani aktif infeksiyonu olanların ise hemen tümünde, serum ALT düzeyi kalıcı olarak normal sınırlar içerisinde de olsa, karaciğerde histolojik değişiklikler mevcuttur (149). Hatta, az sayıda dahi olsa, siroz bulunabilmesi bile söz konusu olabilmektedir. Serum ALT düzeyi geçiciden yüksek olan bir şahsın tetkikleri arasında anti-HCV mutlaka yer almalıdır. Bu yüksekliği izah edecek örneğin alkol alımı gibi bir başka neden bu gereksinimi ortadan kaldırmaz. Alkole bağlı olduğu düşünülen karaciğer hastalıklarında anti-HCV pozitifliğine seyrek olmayarak rastlanılmaktadır. Hepatit B işaretleyicileri pozitif bulunan bir kişide de bu gereksinim vardır. Çünkü HBV sağlıklı taşıyıcılığı yanında KHC olabilir, veya ko-enfeksiyon bulunabilir. KHC bulunan hastalarda hepatit B yada A açısından araştırılmalı ve eğer bu virüslerle karşılaşmamışlarsa onlara karşı aşılınmaları uygun olur. KHC tanısı konulan kişi, kadınsa ve serum gamma globulin düzeyi bariz olarak yüksekse, otoimmünite işaretleyicilerinin anti nükleer antikor (ANA), anti-düz kas antikor (anti-SMA), anti-karaciğer-böbrek mikrozomal antikor (anti-LKM) istenmesi gerekir. Böyle hastaların bir kısmında otoimmün hepatit bulunabilir ve KHC tanısıyla interferon tedavisi başlanmasıyla, iyileşme bir yana, alevlenme olabilmektedir.

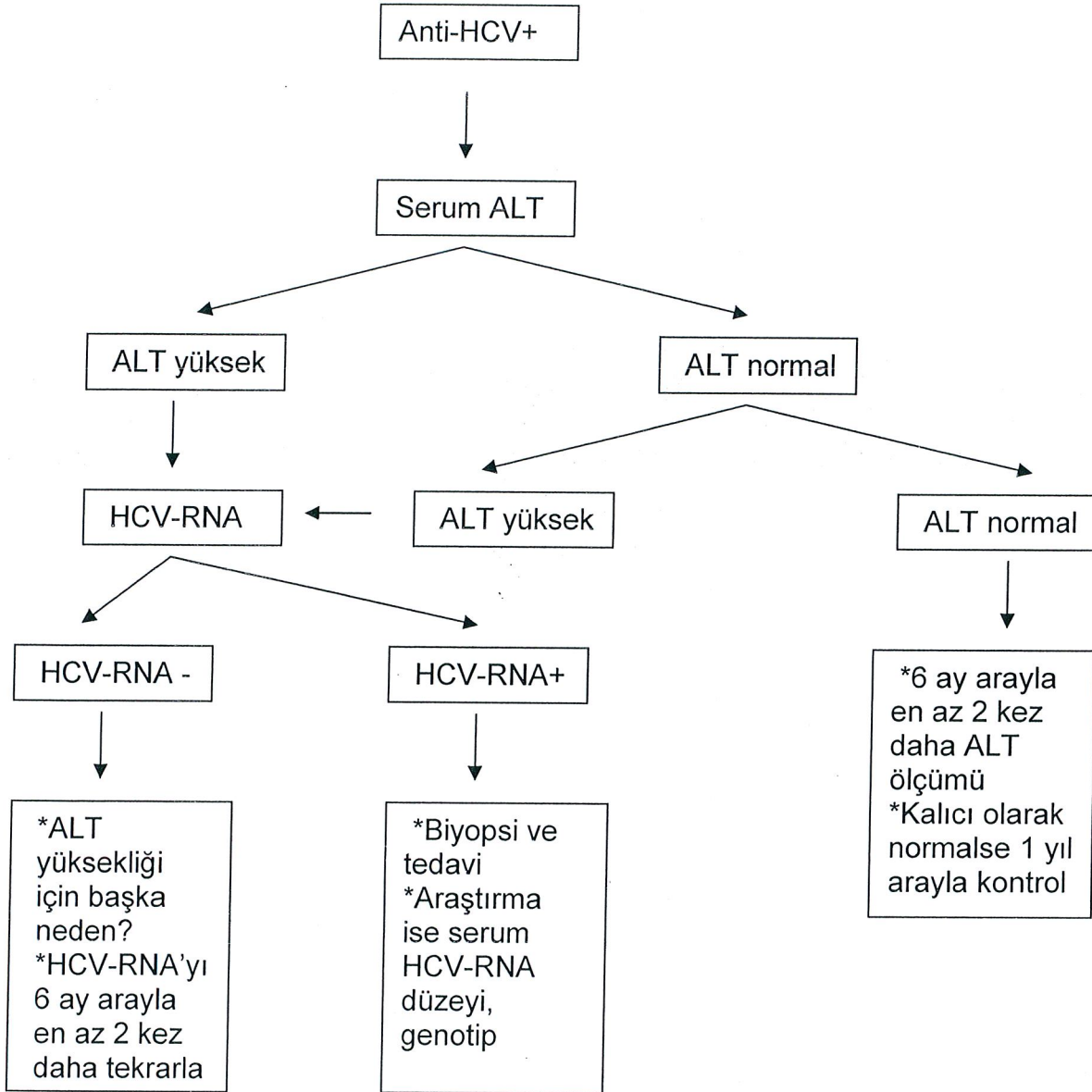
Siroz aşamasına gelmemiş bir KHC'li hasta, yukarıda da belirtildiği gibi, genellikle asemptomatik olmakla birlikte, halsizlik, çabuk yorulma, kuşku ağrıları (kas, eklem, karın sağ üst kadranda ağrıları gibi) ve dispepsi gibi yakınmalarda olabilir. Eğer hepatit C virüs enfeksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülen ekstrahepatik hastalıklar (kryoglobulinemi, liken planus vs.) varsa bunlara ait yakınmalar da bulunacaktır. Histolojik olarak siroz saptanmasına karşın dekompanse gelişmemiş hastaların önemli bir kısmında ise yukarıdaki

yakınmalar bulunabilir. Dekompense siroz aşamasında ise yakınmalar herhangi bir dekompanse sirozdan çok farklı değildir (150). İlginç olarak bu hastalarda dekompanse siroz aşamasında dahi iştahsızlık yoktur. İştahsızlık hepatoselüler karsinom gelişimini şüphelendirmelidir. Ülkemizde KHC tanısı konulanların %30'unda kan veya kan ürünü transfüzyonu hikayesi varken, %70'inde böyle bir hikaye yoktur (151). Hepatit C kuşkulanılan kişilere, her hastaya olduğu gibi, ciddi bir fizik muayene yapılması ihmal edilmemelidir. Bu fizik muayenede, kronik karaciğer hastalığının periferik bulguları (palmar eritem, spider angioma, jinekomasti, ekimozlar, kas atrofisi) yanında, hepatomegali, splenomegali, kollateraller, asit gibi abdominal bulgularda dikkatle araştırılmalıdır. KHC'de en sık rastlanılan bulgu hepatomegalidir. Portal hipertansiyon gelişmeden splenomegaliye rastlanabilir. (KHC'si olan hastaların bir kısmında siroz gelişmeden trombositopeniye rastlanması bununla ilişkili olabilir). Söz edilen diğer bulgulara ise siroz ve sıklıkla da dekompanse siroz aşamasında rastlanılmaktadır.

KHC'de görüntüleme yöntemleri genellikle tamamen normal bulunmaktadır. Siroz geliştiğinde ultrasonografi (US) ve bilgisayarlı tomografi (BT) de karaciğer yapısında değişikliklere rastlanabilir. Bu görüntüleme yöntemleri KHC'ye bağlı siroz zemininde HCC gelişimini saptamakta özellikle yararlıdırlar. Sonuçta KHC'nin tanısında ve izleminde laboratuvar tetkikleri ve histolojik inceleme ön plandadır, yakınmalar ya yoktur ya da özgül değildir. Fizik muayene bulguları, eğer varsa, hastalığın ileri evrelerine kadar hepatomegali ve splenomegali ile sınırlıdır. Bazen bu bile yoktur. Görüntüleme yöntemlerinde de ileri evrelere kadar hiçbir anormallik bulunmamaktadır. Dolayısıyla güvenilir laboratuvar yöntemlerine sahip olmak gerekir. Yaygın olarak kullanılmakta olan 2. ve 3. kuşak ELISA testlerinin duyarlılık ve özgüllükleri oldukça yüksektir. Ancak kan donörlerinde 2. kuşak ELISA ile pozitif bulunan örneklerin %50'sinde, 3. kuşak ELISA ile pozitif bulunan örneklerin ise %75'inde RIBA doğrulama testi negatif veya indetermine (kuşkulu) bulunmaktadır. Bu anti-HCV pozitif RIBA negatif veya kuşkulu kişilerin (genellikle donörler) durumlarının ne olduğuna karar verilmesinde bazen güçlüklerle karşılaşmaktadır. Ancak genel görüş, RIBA negatif bulunanlarda aktif infeksiyon bulunmadığı yolundadır. RIBA negatif, anti-HCV pozitif olanlar, akut hepatit C geçirip hastalığı kronikleşmeyenler olabilir. Tabii

bunların arasında az sayıda da olsa yalancı anti-HCV pozitiflerde bulunabilir. Bunların çoğu HCV-RNA negatiftir, ve serum ALT düzeyleride normal sınırlar içerisinde bulunmaktadır. RIBA kuşkulu sonuç verenlerin ise bir kısmı RIBA pozitif, bir kısmı ise RIBA negatif durumdadır (4). Ancak anti-HCV pozitif bulunanları en az bir kez daha test etmek gerekir. Yine pozitif bulunanlarda serum ALT, AST, bilirubin, alkalen fosfataz ve gammaglutamil transpeptidaz, protrombin zamanı tayini ve tam kan sayımı gerekmektedir. Bunlar normal bulunduğu serum ALT düzeyinin birkaç ay arayla 3 kez tekrar edilmesi gerekir. Yine normal değerler bulunursa ve fizik muayenede de anormallik yoksa bunlardan HCV-RNA tayini gereksizdir. Eğer serum ALT yüksekse HCV-RNA tayin edilmeli ve bu da pozitif bulunursa karaciğer biyopsisi yapılarak tedavi düşünülmelidir. HCV-RNA negatifse ALT yüksekliği hepatit C dışı bir nedene (örneğin yağlanma) bağlı olabilir. HCV-RNA tayininde PCR tekniği kullanılmaktadır ve bu tetkik güvenilirliğini ispatlamış bir laboratuarda yapılmalıdır. Aksi takdirde hata oranı çok yüksektir. Serum HCV-RNA düzeyi ve genotip tayini ise, genellikle araştırma protokolleri çerçevesinde yapılmaktadır.

Tablo 3. KRONİK HEPATİT C TANISINA ALGORİTMİK YAKLAŞIM



2.6.2. Kronik Hepatit C' de Doğal Seyir

Yapılan prospektif ve retrospektif çalışmalar akut HCV infeksiyonunun %80 asemptomatik (anikterik) geçirildiğini ve kronikleşme oranında %80 olduğunu göstermektedir. Kronikleşen hastaların %20'inde siroz gelişir ve sirotik evredeki hepatit C'li hastalarda hepatoselüler karsinom gelişme riski %3 civarındadır (152-153). Siroz gelişimi infeksiyöz etkenin alınmasından yaklaşık 20 yıl sonra olmaktadır. KHC, hastalarının en az dörtte biri benign seyretmemektedir (154-156). Bazı özellikler hastalığın doğal seyrini olumsuz etkiler ve siroza gidişi

hızlandırmaktadır. Özellikle kronik alkol kullanımı, erkek cinsiyet, ileri yaş (>40 yıl), ikili üçlü infeksiyonlar (HCV+HBV, HCV+HIV veya HCV+HBV+HIV gibi), KHC tanısı konulduğunda ciddi histopatolojik bulguların (evre 3-4, orta-ağır aktivite gibi) olması olumsuz prognostik faktörlerdir ve siroza gidiş ihtimali yüksek ve hızlıdır (157). Kadınlarda ve çocuklarda HCV infeksiyonu daha selim seyirlidir. Hem akut infeksiyondan iyileşme oranları daha yüksek (%30-45), hemde siroza ilerleme riski daha düşüktür (158-160).

2.6.3. Kronik alkolik karaciğer hastalarında HCV infeksiyonu

Alkolik karaciğer hastalarında HCV infeksiyonu oranı ABD'de %25, Japonya'da %50 oranındadır. Alkolik siroz hastalarında oran daha yüksektir. HCV infeksiyonu karaciğer hastalığının derecesi ile paralellik göstermektedir. Anti-HCV pozitif alkoliklerin büyük çoğunluğunda HCV-RNA seviyesi non-alkoliklere göre daha yüksektir (161).

2.6.4. HCC ve HCV Enfeksiyonu

HCC karaciğerin en sık gelişen primer malignansisidir. HCV'nün hangi mekanizma ile HCC'ya neden olduğu bilinmemektedir. İki mekanizma üzerinde durulmaktadır. Birincisi HCV'nün infekte hepatosit üzerinde direkt onkojenik etkisi olabilir. İkincisi ise, virüsün neden olduğu kronik inflamasyon hücre turnoverını hızlandırmakta ve bu nedenle mutasyonel olaylar artmaktadır. Yapılan çalışmaların hepsinde HCV'ne bağlı HCC ileri derecede kronik karaciğer hastalığında olan, genellikle sirozlu vakalarda gelişmektedir. HCV'nün direkt karsinojenik olduğu konusunda kesin bir veri yoktur. HBV'nün aksine bir RNA virüsü olması nedeniyle viral genom konak hepatosit genomu ile entegre olmamaktadır. Bununla birlikte HCV core proteini hücrel transformasyon üzerinde bazı etkileri gösterilmiştir ve HCV core proteinini ekprese eden transgenik mice'larda HCC'a gelişmektedir. Siroz ve HCC ilişkisi uzun zamandan bu yana bilinmektedir. Siroz displazik nodüllere neden olmaktadır, bu nodüller HCC prekürsörleridir. Displazik nodüller atipik hepatosit nodülleri olarak tanımlanmaktadır. Atipi, hafif (low-grade displastik nodül) veya orta ve ağır (high-grade displastik nodül) olabilir. Lezyonun büyüklüğü arttıkça high-grade veya malign lezyon riski artmaktadır. 2 cm'nin üstünde benign lezyonlar seyrekler. Atipi

karsinoma in-situ ve son olarakta matür malignensiye progresyon göstermektedir. Displastik nodüller US veya BT ile gösterilebilir. HCV genotipleri ile HCC gelişme riski arasında bir ilişkinin olduğu bildirilmektedir. Bir çok çalışmada da HCV-HCC'li hastaların tümünde Genotip 1b HCV bulunmuştur. Avrupa ve Japonya'dan da benzer sonuçlar bildirilmektedir (162-163).

2.7. KRONİK HEPATİT C TEDAVİSİ

Klasik olarak HCV-RNA pozitif, ALT düzeyi yüksek ve biyopside kronik hepatiti olan hastalar tedavi adayıdır. Ciddi KHC olan hastaların, yani biyopside orta-ağır nekroinflamatuvar aktivite ile evre 2-3 fibrozisi (periportal fibroz septalar veya portal-portal, portal-santral fibroz bantların gelişmesi) olan kişilerin progresif bir seyirle siroza ilerleme riski yüksektir ve tedavi edilmesi gerekir; diğer taraftan biyopside minimal-hafif nekroinflamatuvar aktivite ve evre 0-1 arası fibrozis saptanan kişilerle, hastalığı ilerlemiş yani siroz gelişmiş hastalarda tedavi kararının hastaya göre (individual) verilmesi görüşü benimsenmiştir (164-165). ALT düzeyi normal veya normale çok yakın değerlerde hastalarda tedavi kararı konusunda görüş birliği yoktur. Bu hastalarda karaciğer biyopsisinde ciddi kronik hepatit varsa tedavi edilmelidirler. Ayrıca Genotip 2 veya 3 olan hastalar ALT düzeyi normal bile olsa tedaviye iyi cevap verirler. Genotip 1 veya 4 olan vakalarda ise tedaviye cevap daha zordur. Yeni kombine tedaviler ALT düzeyinden bağımsız olarak HCV-RNA negatifleşmesini sağlar gözükmektedir. Hepatit C tedavisinde giderek artan başarı oranları, tedaviye kalıcı cevabın istisnalar dışında HCV enfeksiyonunun kürü (yok edilmesi) anlamına gelmesi ve hafif histolojili hastalarda tedaviye cevabın daha iyi olması gibi gerekçelerle, bugünkü baskın görüş kontrendikasyon olmayan her hastanın tedavi edilmesi şeklindedir.

Tedaviye cevabın en önemli ölçütü HCV-RNA'nın kaybı olduğundan, tedavi öncesi her hastada sağlıklı yöntemlerle HCV-RNA (mümkünse genotip ve viral yük) bakılmalıdır.

2.7.1. KRONİK HEPATİT C TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

2.7.1.1. İNTERFERON (IFN): IFN'lar geniş biyolojik aktiviteye sahip doğal proteinlerdir. Çeşitli indükleyicilerin varlığında salgılanırlar; viral enfeksiyonlar,

kimyasal interferon uyarıcıları, bakteri endotoksinleri sayılabilir. En güçlü indükleyici çift zincirli RNA'dır. IFN'lar türe özgü, bir çok etkisi olan, son derece güçlü sitokinlerdir. 3 ana tipe ayrılırlar (166-167).

1. Alfa IFN: Çoğunlukla monositler ve transforme B lenfositler tarafından bazı antijenler ve virüslerin uyarısı ile üretilir. 30 kadar alt tipi vardır. Kullanımı en yaygın IFN'dur.

2. Beta IFN: Virüsler ve poliribonükleotidler aracılığı ile fibroblastlardan salgılanır. Tek tipi vardır. Antiviral ve immunomodulör etkisi alfa IFN α 'a benzer.

3. Gama IFN: Antijen ve mitojenlerin uyarısı ile T lenfositlerce salgılanır. Alfa ve beta IFN'a göre immunomodulör etkisi daha fazla ancak antiviral etkisi daha azdır. Daha toksiktir.

IFN' lar çeşitli hücrelerde bulunan reseptörlerine bağlanarak antiviral ve immunomodulör etkilerini başlatırlar. Makrofajlar, natural killer hücreler ve sitotoksik T hücrelerinin aktivitesini artırarak virüsle infekte olmuş hücrelerin eliminasyonunu sağlarlar. IFN'ların başlıca, antiviral, immunomodulör ve antiproliferatif (antitümoral) etkileri vardır (166-170). IFN'lar virusun hücre içine girişini ve viral RNA ile protein sentezini inhibe ederek antiviral etki gösterirler (166-170). Hücresel immunité ve antikor sentezini düzenleme, antijenlerin ekspresyonu ve tanınmasını artırma NK (natural killer) hücre aktivitesini artırma, MHC (major histocompatibility) antijenlerinin ekspresyonunu artırarak immunomodulör etkilerini gösterirler (166-169). Normal hücrede reversibl, neoplazik hücrede irreversibl sitostaz yaparak antiproliferatif etki yaparlar. Onkojen virusların transfer edici etkisini inhibe ederler (171).

IFN'lar viral infeksiyonlarda direkt antiviral etki ve infeksiyona immun yanıtı düzenleyerek etkilerini gösterirler (172). IFN- α 'nın intramüsküler veya subkütan enjeksiyondan sonra %80'den fazlası emilir, 4-8 saat içinde pik yapar, 18-36 saat sonra bazal değere döner. IFN'un biyolojik yanıtının göstergesi olarak kullanılan, periferik kan mononükleer hücrelerindeki 2'-5' OAS (oligoadenilat sentetaz) düzeyi tek dozdan 6 saat sonra yükselmeye başlar ve 4 gün süresince devam eder. IFN- α ve β intravenöz olarak verilirlerse hızla atılırlar. IFN'lar nörotoksik, kardiyotoksik, hematotoksik ilaçların yan etkilerini potansiyelize edebileceğinden birlikte verildiğinde dikkatli kullanılmalıdır (173). IFN'lar kronik B, C ve D hepatitinin tedavisinde kullanılmaktadır. IFN-alfa-2b'nin 3, 5 ve 10 MÜ'lik

preperatları vardır. IFN- α -2a'nın ise 3, 4, 5, 6 ve 9 MÜ'lik preperatları bulunmaktadır. Deri altına uygulanır.

2.7.1.2. PEGYLATED İNTERFERON (PEG-IFN): Pegilasyon bir protein molekülünün monometoksi polietilen glikol (PEG) molekülüne kovalen olarak bağlanması işlemidir. Bu işlem proteinin molekül ağırlığını ve yarı çapını artırır. Böylelikle tedavi amacıyla kullanılacak olan proteinin serum yarı ömrü uzar, proteolize dayanıklı hale gelir ve antijenitesi azalır. Pegilasyon işlemi plazma yarı ömrünü uzatmak için interferonlara da uygulanmıştır. Bugün için kullanımda iki IFN molekülü (PEG-IFN alfa-2b ve PEG-IFN alfa-2a) bulunmaktadır. PEG-IFN alfa-2b, IFN alfa-2b'nin 34. pozisyondaki histidin aminoasidine, 12 kd ağırlığında tek zincirli bir monometoksi PEG molekülüne konjugasyonu ile, PEG-IFN alfa-2a ise, IFN alfa-2a'nın 4 major pozisyonel izomer (Lys31, Lys121, Lys131, Lys134) içeren 40 kd ağırlığında dallı monometoksi PEG molekülüne konjugasyonu ile oluşturulmuştur (174). Pegilasyon işlemi sayesinde IFN alfa-2b'nin serum yarı ömrü 7-9 saatten 40 saate çıkarken, IFN alfa-2a'nın 6-9 saatten 72-96 saate çıkar (175, 176). Farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerin araştırıldığı çalışmalarda pegylated interferon alfa-2b'nin serum klirensi, IFN alfa-2b' den 10 kat daha uzun sürede gerçekleşirken enjeksiyon yerinden absorpsiyon süresi ve dağılım hacminde belirgin farklılık tespit edilememiştir. Pegylated interferon'un maksimum serum konsantrasyonu 48-72 saat devam ettikten sonra yavaş bir eliminasyon ile 160 saat sonra 100 pg/ml'nin altına düşmektedir. IFN büyük oranda (%70-80) renal yolla elimine edilirken pegylated IFN'un ancak %30'u bu yolla elimine edilir. Kalan kısmın hücrel IFN reseptörlerine bağlanma ve nonspesifik hepatik metabolizma yoluyla elimine olduğu düşünülmektedir (175). PEG-IFN alfa-2b'nin IFN kadar tolere edildiği görülmüştür. PEG-IFN alfa-2b'nin vücut ısısını yükselttiği, serum neopterin ve 2'-5' OAS konsantrasyonunu artırdığı trombosit ve lökosit sayısını (özellikle nötrofilleri) düşürdüğü, ancak bu etkilerin IFN alfa-2b ile aynı olduğu bildirilmiştir (175,177). Benzer farmakokinetik özellikler, PEG-IFN alfa-2a ve IFN alfa-2a arasında da gözlenmiştir. Tek doz PEG-IFN alfa-2a uygulamanın ardından IFN alfa-2a ile karşılaştırıldığında maksimum serum konsantrasyonuna ulaşılma süresi 7 kat, serum yarılanma ömrü 10 kat uzamıştır. Bir hafta boyunca yeterli

serum konsantrasyonlarının sağlandığı, kararlı durum konsantrasyonlarına 5-8 haftada ulaşıldığı tesbit edilmiştir. Serum 2'-5' OAS konsantrasyonundaki artış PEG-IFN alfa-2a'da daha uzun sebat etmiştir. PEG-IFN alfa-2a'nın PEG-IFN alfa-2b'den farklı olarak karaciğer üzerinden elimine edildiği, renal yetmezlikte farmakokinetik özelliklerinin etkilenmediği bildirilmiştir (176, 178). PEG-IFN'lar KHC tedavisinde kullanılmak üzere ruhsatlandırılmıştır. Ülkemizde subkütan uygulama için hazırlanmış PEG-IFN alfa-2b 50, 80, 100, 120 ve 150 mcg içeren flakonlarda ve PEG-IFN alfa-2a, 135 ve 180 mcg kullanıma hazır enjektörler de satışa sunulmuştur. KHB tedavisinde Peg-IFN ile standart IFN'lara göre daha yüksek yanıt sağlandığı gösterilmiştir (179).

IFN ve PEG-IFN genellikle iyi tolere edilir. En sık görülen yan etkileri injeksiyonu takiben görülen "Flu Like Sendromu" olarak tanımlanan grip benzeri tablodur. Bunun dışında ateş, halsizlik, iştahsızlık, bulantı, baş ağrısı, miyalji gibi bulgular genellikle tedavinin 1-2. haftasında şiddetli olarak görülebilir. Bunlar parasetamol ile kontrol edilebilir. Uzun dönemde de depresyon, alopesi, granülositopeni, trombositopeni, hipo ve hipertroidi ve otoimmün reaksiyonlar görülebilir. Akut psikoz, intihar girişimi, deliryum gibi ciddi psikiyatrik bulgular gelişmişse interferon tedavisi kesilmelidir (180). IFN verilen hastalarda nötrofil sayısı $750/\text{mm}^3$, trombosit sayısı $70000/\text{mm}^3$ altında ise ya interferon dozu yarıya düşürülmelidir. Nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$, trombosit sayısı $50000/\text{mm}^3$ altında ise IFN tedavisi kesilmelidir. Takipte bu parametrelerde düzelme olursa tekrar ideal doz ile tedaviye devam edilebilir (181-182).

Dekompanse siroz, ciddi kardiyovasküler hastalıklar, böbrek yetmezliği, intihar eğilimi olan hastalar, ciddi lökopeni veya trombositopeni, gebelik veya laktasyon, otoimmün hastalıklar (otoimmün hepatit, ülseratif kolit, crohn hastalığı), reproduktif dönemdeki bir kadının tedavi süresince efektif kontrasepsiyon kullanmayı kabul etmemesi durumunda IFN kullanımı kontrendikedir (180,182). PEG-IFN yan etkileri standart IFN'lara benzer ancak daha iyi tolere edilirler (183).

PEG-IFN'lar KHC tedavisinde standart IFN'larda olduğu gibi ribavirin ile kombine kullanılmaktadır (184,185).

2.7.1.3. RİBAVİRİN:

KHC tedavisinde kullanılan tek antiviral ilaç ribavirindir. Ribavirin 1970'li yıllardan beri bilinen bir purin nukleozid analogudur ve hem antiviral (viral polimeraz üzerine etkili), hemde immunomodulatuvar etkilidir. Ribavirin ve levovirin (ribavirinin 2. jenerasyon L- izomeri) in vitro ortamda tip 1 sitokin cevabını artırır ve HCV'ne karşı sitotoksik T lenfositlerinde proliferatif cevaba yol açar. Ribavirinin bir diğer antiviral (indirekt etkisi) ise Inosin monofosfat dehidrogenaz (IMPDH) enzimi inhibisyonu aracılığı ile dir. Bu enzimin inhibisyonu intraselüler GTP düzeylerinin azalmasına ve viral RNA sentezinin (nonspesifik olarak) azalmasına sebep olur. Ribavirin ayrıca mutajenik etki ile patojenik etkisini kaybetmiş HCV-RNA mutantlarının oluşumunu artırır (186,187). HCV viral kinetiği (virus üretimi ile klirensi arasındaki ve tedavi etkisi) ile ilgili araştırmalar, kombine tedavi yapılan hastalarda viral yükün azalması ile ilgili olarak; süratli bir ilk faz (serbest-kanda dolaşan viral partiküllerin süratle azaldığı evre-genellikle tedavinin ilk 24 saati veya ilk günleri) ile çok daha yavaş (haftalar süren) bir ikinci fazdan (HCV ile infekte hepatositlerin klirensi) bahsetmektedir. İşte ribavirinin bu ikinci fazdaki viral klirenste etkili olduğu (Th1 inflamatuvar cevabı yani hücre sel immunit e aracılığı ile viral klirensi artırarak) ve böylece tedaviye cevaplı hastalarda nüksün önlenmesini sağladığı ileri sürülmektedir (188-190). Günlük doz 75 kilogramın altında 1000mg, 75 kilogramın üzerinde ise 1200mg, genotip 2 ve 3 hastalarda 800 mg/gündür. 12 saat arayla günde 2 kez önerilmektedir (185).

En önemli yan etkisi hemolitik anemidir. Ayrıca kaşıntı, döküntü ve nefes darlığına neden olabilir. Teratojenik etkilidir (174). Ribavirin tedavisi sırasında %10 olguda doza bağımlı, geri dönüşümlü hemolitik anemi görülür. Çoğu hastada tedavinin ilk 4-8 haftasında hemoglobin düzeyinde 2-3 gr/dl düşme olabilir. Eğer hemoglobin düzeyi 10 gr/dl'nin altına inerse ribavirin dozu yarıya düşürülmeli, hemoglobin düzeyi 8,5 gr/dl'nin altına inerse tedavi kesilmelidir (192).

Ribavirin teratojeniktir. Bu yüzden etkili doğum kontrol yöntemlerinden birini kullanmayan kişilere tedavi verilmemelidir. Kalp yetmezliğinde, hamilelikte ve hemoglobinopatisi olanlarda kontrendikedir. Kontrol edilemeyen hipertansiyon ve ileri yaşta relatif kontrendikasyonlar arasında sayılabilir (193). Ribavirinin

eritrositlerde birikmesi nedeniyle hemodiyaliz hastalarında kullanımı kontrendikedir (194).

2.7.1.4. Diğer tedavi modelleri-araştırmalar

2.7.1.4.1. Amantadin: İnfluenza'ya karşı etkili ve Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan bir antiviral ajandır. Oral olarak günde 2 kez kullanılır. IFN- α + ribavirin ile yapılan kombinasyon tedavilerinde ilave bir yarar gösterilememiştir (195,196).

2.7.1.4.2. Mikofenolat mofetil: Organ rejeksiyonu profilaksisinde kullanılan immunsupresif bir ajandır. IMPDH inhibitörüdür. Günde 2 kez kullanılır. Tek başına yada IFN- α ile kombine tedavisinin etkisiz olduğu bildirilmiştir (197,198).

2.7.1.4.3. Histamin hidroklorid: Histamin hidrokloridin T ve NK hücrelerinin IFN ile aktivasyonunu potansiyalize ettiği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada uzun süreli IFN alan C tipi kronik hepatitli hastaların tedaviye yanıtı olmayanlarında, tedaviye kalıcı cevap verenlere göre histamin düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiş ve periferal kandaki "hipohistaminizmin" IFN'a kötü yanıtı sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (199).

2.7.1.4.4. Timozin α -1: İmmunmodülatör bir peptiddir. IL-2 reseptör ekspresyonunu, CD4+ T lenfositlerini ve NK hücrelerinin etkinliğini artırır. Ancak IFN' la kombine tedavinin anlamlı bir fayda sağladığı gösterilememiştir (200).

2.7.1.4.5. IL-10: Th2 kaynaklı bir sitokindir. Özellikle proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IFN- γ , IL-2) üretimini azaltır. Doku kollojen içeriğini ve karaciğer yıldızimsı hücrelerden yeni kollojen sekresyonunu azaltır. Tedaviye yanıtı olmayan olgularda IL-10 ile yapılan bir çalışmada olguların %86'ında ALT normalleşmesi sağlanmış, fakat HCV-RNA üzerinde etkisiz kalmıştır. İnflamasyon ve fibrozda azalmaya yol açması nedeniyle belkide gelecekte kombine tedavide kullanılabilecek bir ajan olacaktır (201).

2.7.1.4.6. Diğerleri: Nükleik asiti temel alan yaklaşımlar (antisense ve ribozomlar) ve HCV'nün kodlanması için gerekli enzimlerin inhibitörleri (proteaz, helikaz, polimeraz) ile çalışmalar düşünülmekte ve uygulamaya geçilmektedir. Bu konuda çalışmaların sonucunu beklemek gerekmektedir (202).

2.7.2. KRONİK HEPATİT C TEDAVİSİNİN PLANLAMASI

HCV infeksiyonunda interferon α 'nın yararlı etkileri ilk kez 1986 yılında rapor edildi. 1997 yılında Consensus Development Conference bu hastalığın tedavisinde 3 MU (haftada 3 kez) 48 hafta boyunca interferon kullanımını önerdi. IFN- α monoterapisi (6-12 ay, 3-10 MU/haftada 3 gün) ile, hastaların %15-20'inde kalıcı HCV RNA kaybı sağlanır ve bu oran Genotip 1 vakalarda %10 civarındadır (203,204). Ribavirin, hepatit C tedavisinde tek başına etkili değildir. IFN- α ve ribavirin kombine tedavisi KHC tedavisinde önemli bir aşama olmuş ve kalıcı cevap oranlarında ciddi yükselmeler sağlanmıştır (205,206). Kombine tedavi IFN- α tedavisinden sonra nüks eden vakalar veya IFN- α tedavisine cevapsız kalanlarda da etkili bulunmuştur (207). Buna rağmen bu yanıt oranlarının tatmin edici bulunmaması nedeniyle yeni çalışmalar sonucu pegylated interferon ortaya çıktı. Son yıllarda giderek artan geniş klinik çalışmalar, PEG-IFN'nin standart IFN'dan (ribavirinle kombine olsun yada olmasın) daha etkin olduğunu göstermiştir. Bu nedenle PEG-IFN hepatit C tedavisinde standart IFN'un yerini almıştır. Tüm çalışmalar ribavirin ve PEG-IFN kombine tedavisinin, PEG-IFN monoterapisine belirgin üstünlüğünü göstermiştir. Bu nedenle hepatit C tedavisi mutlaka kombine olmalıdır (208-211).

PEG-IFN ve ribavirin kombine tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalarda (208-210) kalıcı virolojik cevap oranları, her iki PEG-IFN+ribavirin kombine tedavisinde çok yakın (PEG-IFN-alfa 2a'da %56, PEG-IFN-alfa 2b'de %54) ve fakat standart IFN+ribavirin kombinasyonuna göre daha başarılı bulunmuştur. Bu çalışmalar kısaca özetlenecek olursa;

- 1- Kalıcı virolojik cevabı etkileyen kriterler sırasıyla, genotip 2 ve 3, düşük HCV-RNA düzeyi, vücut ağırlığı, yaş ve karaciğer fibrozisi derecesidir.
- 2- PEG-IFN-alfa 2b ile yapılan çalışmalarda, kiloya dayalı ribavirin (doz>10,6mg/kg) uygulamasının, tedavi etkinliğini artırdığı gözlenmiştir.

- 3- Ribavirin+standart IFN veya PEG-IFN kombine tedavileri arasında farklı hasta gruplarında yanıtlar uniform değildi. PEG-IFN-alfa 2b, kalıcı virolojik cevap sağlama açısından, tip 1 ve düşük viral yüke sahip hastalarda standart IFN tedavisine göre belirgin avantaj sağlarken, tip2, 3 veya tip1 fakat yüksek viral yüke sahip hasta gruplarında kısıtlı bir üstünlük sağlamıştır.
- 4- PEG-IFN-alfa 2a ile yapılan bir çalışmada, tip 1 vakalarında tedavi süresini, 24 yerine 48 haftaya uzatmanın, tedavi öncesi viral yükten bağımsız olarak etkinliği artırdığı belirlenmiştir. Tip 2, 3 vakalarında 800mg sabit doz ribavirin, kalıcı virolojik cevap için yeterli bulunurken, tip 1 için daha yüksek doz (1000-1200mg/gün) gerekli bulunmuştur.
- 5- Tüm çalışmalarda, kalıcı virolojik cevabı iyileştirmede (özellikle tip 1 ve yüksek viral yük için), PEG-IFN ve ribavirin doz ve tedavi süresinin belirleyici olacağı gözlenmiştir.
- 6- PEG-IFN'nin her iki tipinde de, standart IFN'larla benzer tolerans ve yan etki oranları elde edilmiş, fakat kemik iliği toksisitesi (özellikle nötropeni) daha sık gözlenmiştir.

Özet olarak pegylated interferonlar KHC tedavisinde haftada bir kere uygulanarak HCV viral yükünü etkili bir şekilde baskılamakta, haftada 3 kez uygulanan standart IFN tedavisine oranla belirgin olarak daha yüksek viral eradikasyon oranları sağlamaktadır. KHC tedavisinde en yüksek antiviral etkinlik sağlayan tedavi protokolü pegylated interferon ve ribavirin kombinasyonudur. PEG-IFN-alfa 2a için önerilen doz kilodan bağımsız 180 mcg/hafta, ribavirin dozu genotip 1 için 1000-1200 mg/gün, tip 2, 3 için 800 mg/gündür. PEG-IFN-alfa 2b için önerilen doz 1,5 mcg/kg/hafta, ribavirin dozu ise genotipten bağımsız olarak kiloya göre (>10,6 mg/kg)'dır. Tedavi süreleri tip 1 için 1 yıl, tip 2, 3 içinse en az 6 aydır. Tedaviye sonuna kadar devam için 12. ve 24. haftalardaki HCV-RNA sonucuna göre karar verilmelidir.

2.7.2.1. ALT Normal kronik C hepatiti Tedavisi

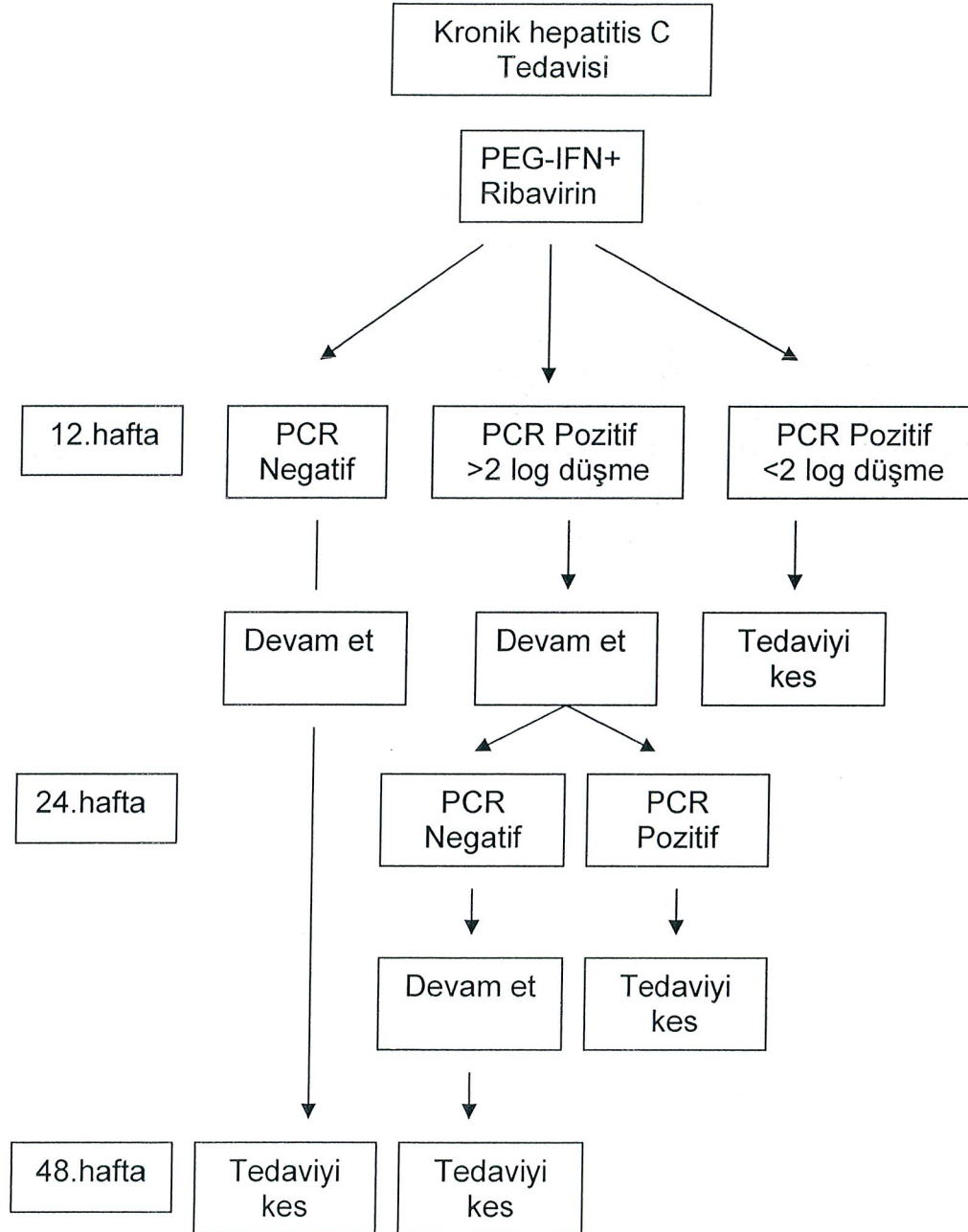
Kronik HCV enfeksiyonlu hastaların yaklaşık %10-20'inde HCV-RNA pozitifliğine rağmen devamlı normal serum transaminaz (ALT) düzeyleri söz konusudur. Bu hastaların çoğu hafif kronik hepatitlidir ve IFN-alfa tedavisine

cevapsızdırlar. Ancak IFN-alfa ve ribavirin kombine tedavisinin ALT düzeyi $<1,3 \times \text{NÜS}$ olan hasta grubunda diğer hastalarla ($\text{ALT} >1,3 \times \text{NÜS}$) aynı etkinlikte olduğunun gösterilmesi (kalıcı cevap oranları sırasıyla %25 ve %27), ciddi histolojiye sahip, ALT normal veya normale yakın KHC'li hastalarda kombine tedavinin etkili olacağını düşündürmektedir (214).

2.7.2.2. Kalıcı Cevap Ne Anlama Gelir?

Uzun süreli takip sonuçları kalıcı cevabın hastaların %95'inde korunduğunu göstermektedir (215). Kalıcı cevaplı hastaların hemen tamamında karaciğer dokusunda da HCV-RNA'nın kaybolduğu ve bunun HCV infeksiyonunun eradikasyonu anlamına geldiği belirtilmiştir (216). Ayrıca serum HCV-RNA ile hepatik HCV-RNA arasında çok iyi bir korelasyon olduğu, kalıcı cevaplı (serum HCV-RNA negatif) hastaların %98'inde hepatik HCV-RNA'nın da negatif olduğu gösterilmiştir (217).

Tablo 4. KRONİK HEPATİT C TEDAVİ ALGORİTMASI



Tablo 5. KRONİK C HEPATİTİNDE TEDAVİYE CEVAP KRİTERLERİ VE TANIMLAMALAR (230)

<u>Tanımlama</u>	<u>Kriterler</u>
Tedavi sonu cevap	Tedavi sonunda ALT normal ve HCV-RNA negatif
Kalıcı cevap	Hem tedavinin ve hem de tedavi sonrası 6 aylık izlemenin sonunda ALT normal ve HCV-RNA negatif
Uzun süreli cevap	Kalıcı cevaplı hastalarda artı 12 aylık takip sonrası ALT normal ve HCV-RNA negatif, (biyopsi: histolojik düzelme: HAI 2 puan azalmış, evrede ilerleme yok)
Cevapsızlık	ALT yüksek ve HCV-RNA pozitif a) IFN-alfa monoterapisi için 3. ay sonunda b) IFN-alfa/ribavirin kombine tedavisi için 6. ay sonunda
Nüks(relaps)	Cevaplı hastalarda tedaviden sonraki 6-12 ay içinde ortaya çıkan ALT yükselmesi ve HCV-RNA pozitifliği
"Brekthrough"	Tedavi devam ederken ALT normal ve HCV-RNA negatif olan hastada ALT yükselmesi ve HCV-RNA pozitifliğinin gelişmesi

2.8. HCV İNFEKSİYONUNDAN KORUNMA

Kan donörlerinin anti-HCV için taranmasından sonra transfüzyona bağlı HCV enfeksiyon riskinde dramatik bir azalma oldu. 2. kuşak ELISA testleri ile risk % 0,5'den daha düşüktür (218,219). Seyrek olarak donörün maruziyeti ile serokonversiyon arasındaki pencere periyodunda olduğu kan transfüzyonlarında bulaşma olmaktadır (220). Ayrıca plazmanın anti-HCV için taramalarında solvent-deterjan tedavisi en efektif yöntem olup yaygın olarak kullanılmaktadır. Böylelikle pıhtılaşma faktör konsantrelerinden ve immunglobulinlerden HCV'nün bulaşması elimine edilmektedir (221). Hastane infeksiyonu olarak bulaşmanın mekanizmaları net değildir. Cerrahi girişimler sırasında yaralanmaların büyük çoğunluğunda cerrahi tekniklerde basit değişikliklerle, enstrümanları ve barrier materyallerini geliştirerek kaçınılabılır (222). Başlangıçta transfüzyona bağlı hepatit C infeksiyonunu önlemek için standart immün serum globulini verilerek yapılan pasif immünoproflaksi uygulamaları başarısız olmasına rağmen (223,224), yeni geliştirilen in-vitro nötralizasyon çalışmaları (225,226) ve kronik enfeksiyonun erken döneminde önemli konsantrasyonda serum nötralizan aktivitenin gösterilmesi maruziyet sonrası proflaksi için hiperimmun globulin geliştirilmesine imkan sağlayabilir. Şüphesiz asıl proflaksi stratejisi güvenli ve etkili aşının geliştirilmesidir. Şempanzelerde prototip glikosilat E1/E2 multimerik aşının güçlü bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir, ancak hümmoral immün yanıt geçicidir (227). Aşı konusunda ümit verici gelişme çıplak plasmid DNA aşılardır, virüsün antijenik proteinlerinin kodlandığı bir veya daha çok geni kapsamaktadır. Bu aşılar, taşıyıcı vektöre gerek olmaksızın injekte immün yanıtı stimüle ederler(228). Bu uygulamalar HCV immunizasyonu için potansiyel aşılar olarak araştırılmaktadır (229-230).

2.9. KRONİK HEPATİT C VE AKUT FAZ PROTEİNLERİ

Akut faz cevabı, stres yada bir travmanın olumsuz etkilerine karşı organizmayı hazırlıklı hale getirmek amacıyla oluşan bir dizi reaksiyonlar olarak tanımlanabilir (231). Plazma proteini olan akut faz reaktanlarının plasmadaki konsantrasyonlarındaki değişiklik, akut faz cevabı boyunca oluşan bir dizi kompleks fizyolojik reaksiyonların bir kısmını oluşturur (232,233). Doku

hasarının bulunduğu bölgeden salınan mediyatörlere cevap olarak sentezlendikleri düşünülen bu proteinlerin serumdaki dönüşümleri hızlıdır. Bu proteinlerin düzeylerinin yükselmesinden önceki döneme lag fazı denir. Lag fazı esnasında alınan serumun hayvanlarda veya organ kültürlerinde akut faz proteinlerini uyarma yeteneğini aktarabildiği gösterilmiştir. Bu ise uyarıcı faktörlerin bulunduğu bir kanıtıdır. Bu uyarıcı faktörler sitokinlerdir (234). Akut faz proteinlerinin sentez ve katabolizmasının düzenlenmesinde IL-1, IL-6, IL-11, TNF, lökemia inhibitör faktör, onkostatın M gibi bazı polipeptidler rol oynar. IL-6 daha çok hepatik akut faz cevabında etkili olurken, IL-1 ve TNF ekstrahepatik bulgularda daha etkindir (235, 236). Akut faz reaktanları enflamasyonlu veya enfeksiyonlu dokunun tamiri sırasında çeşitli fonksiyonel roller üstlenirler (237, 238). Akut faz cevabını bir göstergesi olarak sık kullanılmasına rağmen eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) akut faz proteinine nazaran daha az güvenilirdir. Çünkü ESR hastalıklar dışında pek çok faktörden etkilenmektedir (239).

Doku hasarıyla birlikte bazı proteinlerin üretimi artarken (pozitif akut faz reaktanı), diğer bazı proteinlerin üretimi baskılanır (negatif akut faz reaktanı). Negatif akut faz reaktanları arasında prealbümin, albümin, transferrin bulunur, diğerleri pozitif akut faz reaktanı olarak kabul edilirler. Pozitif akut faz reaktanları arasında seruloplazmin, C3, alfa-1 asid glikoprotein, alfa-1 antitripsin, alfa-1 antikimotripsin, fibrinojen, haptoglobulin, C-reactive protein, serum amiloid A protein, ferritin, alfa-2 macroglobulin bulunur (239-243).

2.9.1. C-REAKTİF PROTEİN

İnsan CRP'si bir β -globulindir. Globuler yapısına bakıldığında, birbirine nonkovalent olarak bağlı beş subünitten meydana gelmiş, elektron mikroskopunda disk şeklinde görülen, siklik, nonglikolize bir yapıdan oluşmuştur (237, 238). İnsan CRP geni, kromozom 1 üzerinde lokalizedir. CRP'deki her bir subünit 206 aminoasit rezidüsünden oluşmuş ve molekül ağırlığı 23,017'dir (237, 244). İn vivo ve in vitro çalışmalar CRP'nin konakçıda yabancı patojen ve hasarlı hücrelere spesifik olarak bağlanabilme yeteneğinin bulunduğunu ve kandaki hümmoral ve hüccresel effektör sistemlerle etkileşerek, yabancı olarak algılanan hücreleri ortadan kaldırmayı başlatma ile ilgili olduğunu göstermiştir.

CRP inflamasyon ve doku hasarını gösteren bir inflamasyon belirtecidir (244). CRP'nin fibronektin ve kromatine bağlanarak hücre nekrozu esnasında hasarlı kromatini ortadan kaldırdığı ifade edilmiştir (245). CRP'nin enflamatuvar reaksiyonların erken döneminde platelet aktivatör faktörü inhibe ederek koruyucu bir rol oynadığı bildirilmiştir (247).

Sağlıklı insanda serum CRP konsantrasyonu 1 mg/dl'den daha azdır. Enflamasyon esnasında hepatositlerde CRP'nin sentezi ve sekresyonu artar (238,248). CRP'nin doku travmasını takiben en erken 4. saatte yükseldiği ve pik seviyesine 24-72 saatte ulaştığı tespit edilmiştir. Yarı ömrü ise 19 saat olarak belirlenmiştir (252).

Serum CRP düzeyleri inflamatuvar ve noninflamatuvar olaylarda farklı oranda yükselmektedir. CRP kardiyovasküler hastalık açısından bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. CRP akut inflamasyonu gösterir ve genellikle enflamatuvar hastalıkların izleminde kullanılır (252).

2.9.2. ALBÜMİN

Albumin plazma onkotik basıncının dengesini sağlama, karaciğerden diğer dokulara mobil amino asid deposu olarak hizmet etmenin yanı sıra, genel bir taşıyıcı protein olma özelliği vardır. Bir çok organik ve inorganik ligandlar (tiroksin, bilürubin, penicilin, kortizol, serbest yağ asidleri, warfarin, kalsiyum, magnezyum ve hem) albuminin farklı bölgeleri ile kompleks yaparlar (254). Bir negatif akut faz reaktanı olan albumin, tümörlerde, malnutrisyonda, infeksiyon ve enflamasyonda azalır (243,254). Serum albumin düzeyi karaciğer hasarının ciddiyetini gösterir (251).

2.9.3. TRANSFERRİN

Transferin 687 a.a.'den meydana gelir, moleküler ağırlığı 79,550 daltondur. Yüzde 6'sı karbonhidrat olan bir polipeptid zinciridir, izoelektrik noktası 5,5-5,9 arasındadır (254). Major bir β globulin olan transferrin, demir iyonlarını mukozal ve intraselüler demir depolarından, üzerlerinde iyonların reseptörleri bulunan eritrosit ve diğer hücre prekürsörlerini ihtiva eden kemik iliğine nakleder (241). Demirin transferinden hücreye aktarılabilmesi için demir yüklü transferinin membrandaki reseptörüne bağlanması gerekir ve bu bağlanma için pH'nın

nötral olması lazımdır. Bağlanmayı takiben transferrin–reseptör kompleksi vezikül şeklinde hücreye alınır. Bu vezikül içerisinde demir ayrıldıktan sonra, ekzositoz yoluyla vezikül membrana bağlanır ve demirsiz transferrin reseptörden ayrılır. Transferrin seviyesi beslenme durumunun göstergesi olarak kullanılabilir. Transferrin seviyesi, negatif akut faz reaktanı olarak enflamasyonda ve tümörlerde albümin, prealbümin ve β -lipoproteinle birlikte azalır (243, 254). Demir yükü, hepatik disfonksiyon ve makrofaj aktivasyonu oluşturarak HCV enfeksiyonunun klinik seyrini etkiler. Karaciğer hastalarında, özellikle KHC’de transferrin saturasyonu artmış saptanır (249).

2.9.4. α 1-ASİD GLİKOPROTEİN (A1AG)

A1AG bir orosomukoid olarak bilinir, yaklaşık 40,000 dalton molekül ağırlığında 183 aminoasitten oluşan tek bir glikoprotein zinciridir ve insanda önemli bir akut faz reaktanıdır (237). Yetişkinde serum A1AG konsantrasyon aralığı nefelometrik yöntemle 50-150 mg/dl’dir (254-256). A1AG immunoregülatör bir glikoproteindir. A1AG, hepatositler gibi nötrofiller, monositler, lenfositler tarafından yapılır. Lökositlerin integral membran proteini olup, hücrelerin parçalanmasıyla plazmada serbestleşir. Fonksiyonu bilinmez. A1AG’nin lenfosit cevabının azaltılması, kollajen yapımında rolü olduğu ileri sürülmektedir (250). A1AG’nin bir fonksiyonunda, bazı steroid hormonları ve ilaçları bağlama özelliğinin olmasıdır. Progesteron yüksek affiniteyle bağlanırken, bazı analjezik ilaçlar, β blokerler, trisiklik antidepresanlar ve fenotiazinleri de kapsayan psikotrop düzenleyicilerin önemli derecede bağlandığını gösteren deliller mevcuttur (257).

2.9.5. α -2 MACROGLOBULİN (A2MG)

Plazmadaki en büyük (725 000 dalton) non-immunglobulinlerden biridir. A2MG hepatosit ve stellat hücrelerde üretilen bir akut faz proteindir. Sentezinin artması, matriks proteinlerinin katabolizmasını ve fibrotik süreci inhibe eder. Fibrojenesis ve akut faz cevabı sırasında oluşan sitokinler tarafından salınan hepatosit growth faktör, A2MG sentezini stimüle eder. Yani fibrojenesis arttığında A2MG düzeyi artar (277). Kronik persistan hepatitli ve sirozlu hastalarda karaciğer dokusunda lenfosit hücre ve fibroblastlarda artış

saptanmıştır. Bu artışla paralel olarak serum A2MG düzeyi yüksek saptanmıştır (253).

2.9.6. FERRİTİN

Ferritin, 40.000 dalton molekül ağırlığında, karaciğer, dalak ve kemik iliğinde bulunan bir depo bileşimidir. Sağlıklı bireylerde dolaşımdaki ferritin konsantrasyonu demir depoları ile orantılı olduğundan demir yetersizliğinin hassas bir göstergesidir. Bununla beraber çok sayıda kronik hastalıkta (infeksiyon, inflamasyon, viral hepatit ve malignensi) ferritin düzeyleri artmış saptanır. Klinikte demir metabolizması bozukluğu, karaciğer hastalıkları ve ateşli hastalıklar gibi benign durumların yanı sıra akut lösemi, hodgkin hastalığı, meme, pankreas, hepatosellüler karsinoma ve germ hücreli tümörler gibi malign durumlarda da artış gözlenmektedir (258). KHC'li hastalarda demir birikimi ve serum demiri ile hepatik fibrozis ve inflamatuvar aktivite arasında da önemli bir ilişki vardır. Serum ferritin değerleri karaciğer demir birikiminden bağımsız olarak hepatik fibrozisin ciddiyetini gösterir (259).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. HASTALAR

Mayıs 2004 ile Mayıs 2005 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniğine başvuran, daha önceden tedavi görmemiş biyokimyasal, serolojik ve histopatolojik olarak KHC tanısı konan ve tıbbi tedavisi (interferon ve ribavirin kombinasyon tedavisi) planlanan 45 hasta çalışmaya dahil edildi.Yirmi altı kadın, on dokuz erkek olmak üzere toplam 45 hastanın yaş ortalaması $46,1 \pm 6,1$ olup, kronik aktif hepatit C tanısı anamnez, fizik muayene, biyokimyasal, serolojik ve histopatolojik değerlendirme yapılarak konuldu. Biyokimyasal parametrelerden aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gamma glutamil transferaz (GGT), alkalin fosfataz (ALP), total bilirubin(T. Bil), albumin düzeyi ,beyaz küre, hemoglobin, trombosit sayısı, protrombin zamanına bakıldı. Serolojik parametrelerden anti-HCV, HBsAg, antiHBs, otoantikörler (ANA, anti-SMA, antiLKM-1) ve HCV-RNA düzeyine bakıldı. Histolojik parametreler modifiye knodell skorlamasına göre belirlendi.

Aşağıdaki kriterlere uyan hastalar çalışmaya dahil edildi.

- 1- En az 6 ay süreyle ALT yüksekliği olması
- 2- Anti-HCV' nin pozitif ve HCV-RNA>200 IU/ml olması
- 3- Histoloji: Histolojik aktivite indeksi(grade) orta veya ağır aktiviteli olması, fibrozis evresi > 2-6/6 olması

Aşağıdaki durumların olduğu hastalar çalışma dışı bırakıldı:

- 1- Konjestif kalp yetmezliği olması
- 2- Kronik böbrek yetmezliği olması
- 3- Psikoz
- 4- Hamilelik
- 5- Hematolojik bozukluklar
- 6- Dekompanse karaciğer sirozu
- 7- Dual hepatit C virus+hepatit B virus enfeksiyonu olanlar veya hepatit C virus+hepatit B virus+hepatit D virus enfeksiyonu olanlar

Çalışmaya alınan hastalara Pegylated-IFN+ribavirin tedavisi başlandı ve hastalar 48 hafta süreyle izlendiler. Hastalar tedavinin birinci ayında 15 günde bir, daha sonra ayda bir kontrole geldiler. Hastaların her ay karaciğer fonksiyon testlerine ve tam kan sayımlarına, tedavi öncesi, tedavinin 12. haftasında kantitatif HCV RNA ve 48. haftasında kalitatif HCV RNA düzeylerine, tedavi öncesi, tedavinin 4., 12., ve 48. haftada ferritin, CRP, transferrin, albümin, A1AG, A2MG düzeylerine bakıldı.

3. 2. ÖLÇÜMLER VE YÖNTEM

Bütün hastalara Helsinki deklarasyonunda söylendiği gibi kendilerine yapılacak işlemler ve çalışma hakkında gerekli bilgiler verildi. Şikayetleri ve öyküleri alınıp fizik muayeneleri yapıldıktan sonra her hasta için rutin biyokimya, tam kan sayımı, tam idrar tetkiki, elektrokardiyografi ve akciğer grafisi istendi. Hastalardan ferritin, CRP, transferin, albümin, A1AG, A2MG için kan örnekleri, tedaviye başlarken, tedavinin 4., 12., 24. ve, 48. haftada alındı. Bütün örnekler alınırken; test sonuçlarının etkilenmemesi için kan verecekleri günü öncesi ağır egzersiz yapmamaları, sigara veya alkol içmemeleri ve akşamdan itibaren bir şey yememeleri önerildi. Hastaların antekubital venlerinden 19 G kelebekle plastik enjektöre 15 ml venöz kan örnekleri alındı; daha sonra yapılacak testlerle ilgili deney tüplerine aktarıldı. Tüpler 3000 devirde 10-15 dakika boyunca 10-18 °C'de santrifüj edildi. Elde edilen plazma -70 °C'de saklandı.

Histolojik parametreler modifiye knodell skorlamasına göre belirlendi.

Histolojik aktivite indeksi (HAI) değerlendirilirken aşağıdaki parametrelere bakıldı:

- A) Periportal veya periseptal interfaz hepatit (piecemeal nekroz)
- B) Konfluent nekroz
- C) Fokal (spotty) litik nekroz, apoptoz ve fokal iltihap
- D) Portal iltihap

Fibrozis değerlendirilirken aşağıdaki evreleme sistemi kullanıldı:

- 0: Fibrozis yok
- 1: Bazı portal alanlarda kısa fibröz septumlu ve septumsuz fibroz genişleme
- 2: Çoğu portal alanlarda kısa fibröz septumlu veya septumsuz fibröz genişleme
- 3: Çoğu portal alanlarda kısa fibröz genişleme, nadir P-P köprüleşme

4: Portal alanlarda belirgin köprüleşmeyle birlikte hem P-P hem P-C köprüleşme

5: Nadir nodüllerle birlikte belirgin köprüleşme (P-P ve/veya P-C)(inkomplet siroz)

6: Siroz, muhtemel veya kesin

Histolojik aktivite indeksi (HAİ=grade) 0-18 arasında bir puan alırken, evre (fibrozis) 0-6 arası bir skor aldı. HAİ 1-3 arasında ise minimal aktiviteli, 4-8 arası ise hafif aktiviteli, 9-12 arasında orta aktiviteli, 13-18 arasında ise ağır aktiviteli olarak sınıflandırıldı.

Biyokimyasal parametrelerden AST, ALT, GGT, ALP, total bilirubin, albumin düzeyine Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarında Roche Diagnostic Modular System Otoanalyser'de spektrofotometrik yöntemle bakıldı.

Serolojik parametrelerden anti-HCV, HBsAg, anti-HBs, otoantikolar (ANA, anti-SMA, antiLKM-1) Exim cihazında ELİSA yöntemi ile, HCV-RNA ölçümü ise fluorion iontec kiti ile PCR-hibridizasyon yöntemiyle (IU/ml) çalışıldı.

Ferritin ölçümü Roche E-170 Modular System Electro Kemiluminesans (ECLİA) yöntemi ile çalışıldı.

CRP, A1AG, A2MG ve transferrin Nefelometrik yöntemle Dade Behring Nephelometer 100 analyser cihazında (mg/l) çalışıldı. A1AG için "Dade Behring N antiserum to human alfa-1 asid glikoprotein" kiti, A2MG için "Dade Behring N Antisera to human alfa-2 makroglobulin" kiti, transferrin için "Dade Behring N Antisera to Human Transferrin" kiti kullanıldı.

3. 3. İSTATİKSEL YÖNTEM

Çalışmamızın istatistiksel analizi bilgisayar ortamında SPSS V10.00 (Statistical Package For Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı. Değerler "ortalama±standart sapma" olarak verildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Lilliefors testi ile değerlendirildi. Lillieforse testinde $p>0,05$ olan verilerin normal dağılım gösterdiği kabul edildi. Normal dağılım gösteren veriler parametrik testlerle (Paired sample T test, Independent sample T test) değerlendirildi. Veriler arasındaki korelasyon bivariate test olan Pearson testi ile değerlendirildi. p değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların ve kontrol grubunun yaş, cins, ve laboratuvar özellikleri Tablo 6'da gösterilmiştir. Her iki grup arasında yaş, cins, (body mass index) BMI, hemoglobin (Hb), beyaz küre (BK), trombosit (Plt) değerleri açısından anlamlı farklılık yoktu. Hastalardan interferon ve ribavirin tedavisi öncesi, tedavinin 4., 12. ve 48. haftada kan örnekleri alınıp değerleri 4 grupta toplandı.

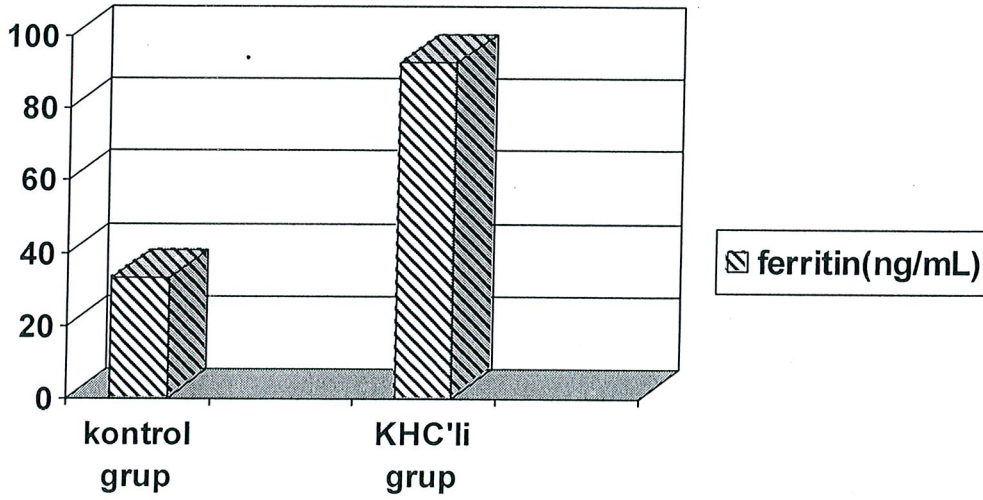
Tablo 6. KHC'li hastaların ve kontrol grubunun klinik ve demografik özellikleri

	KHC'li hastalar	Kontrol Grubu
Hasta sayısı	45	30
Cinsiyet	26K, 19E	19K, 11E
Ortalama yaş	46,1 \pm 6,1	45,2 \pm 3,1
BMI (kg/m ²)	25,7 \pm 2,7	24,5 \pm 3,4
HCVRNA (IU/ml)	1007598 \pm 1438867,9	-
ALT (U/L)	66,6 \pm 38,6	33,0 \pm 4,1
AST (U/L)	60,8 \pm 34,8	36,2 \pm 3,4
GGT (U/L)	55,4 \pm 43	45 \pm 10
ALP (U/L)	203,9 \pm 41,4	170,2 \pm 25,4
T.Bil (mg/dL)	0,59 \pm 0,14	0,4 \pm 0,2
BK (10 ³ / μ L)	6972,0 \pm 1438	5355,0 \pm 1206,0
Hb (g/dL)	13,2 \pm 1,3	13,0 \pm 1,1
Plt (10 ³ / μ L)	255133 \pm 155477	250410,0 \pm 110444,0
PT (sn)	14,3 \pm 0,3	-
HAI	6 \pm 2,2	-
Fibrozis	2,1 \pm 1,0	-

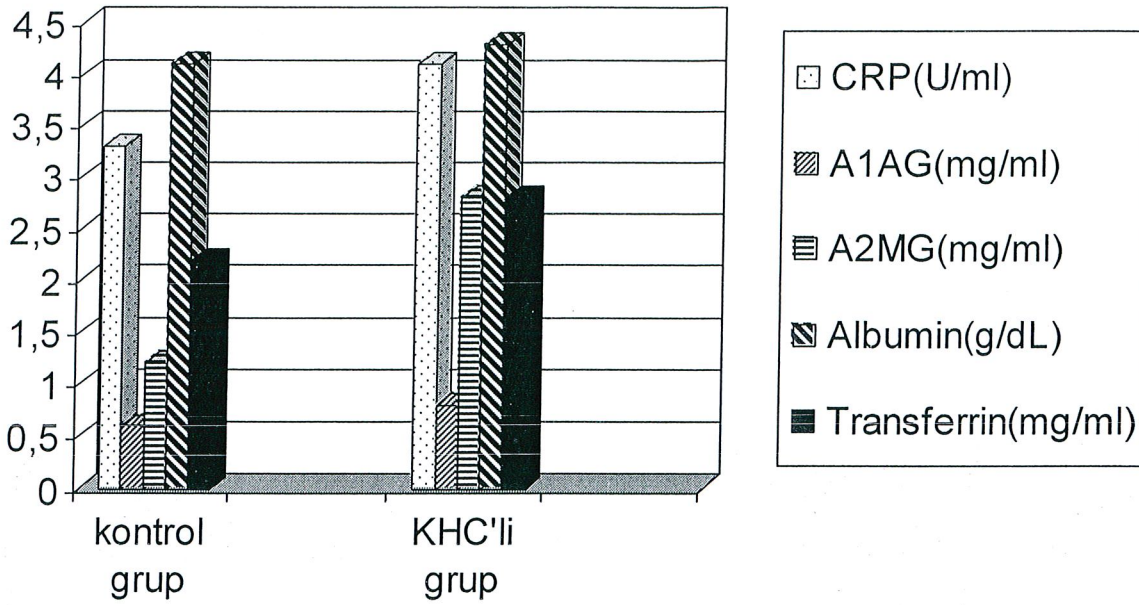
KHC'li hastalarda ve kontrol grubundaki ortalama CRP, ferritin, transferrin, A1AG, A2MG, albumin değerleri tablo 7'de, grafiksel olarak şekil 2 ve 3'de görülmektedir. KHC'li hastalarda ve kontrol grubundaki ortalama CRP ve albumin değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmazken ($p>0,05$), ferritin, transferrin, A1AG, A2MG değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptandı ($p<0,05$).

Tablo 7. KHC'li hastalarda ve kontrol grubunda ortalama CRP, ferritin, transferin, A1AG, A2MG, albumin değerleri

Parametreler	Kontrol grup	KHC'li grup	p değeri
CRP	3,3±0,6	4,05±2,3	p>0,05
Ferritin	32,9±19,3	95,4±93,9	p=0,01
Transferrin	2,2±0,6	2,8±0,5	p<0,01
A1AG	0,6±0,2	0,7±0,3	p=0,017
A2MG	1,2±0,5	2,7±0,9	p<0,01
Albumin	4,1±0,4	4,3±0,4	p>0,05



Şekil 2. KHC'li hastalarda ve kontrol grubunda ortalama ferritin değerleri



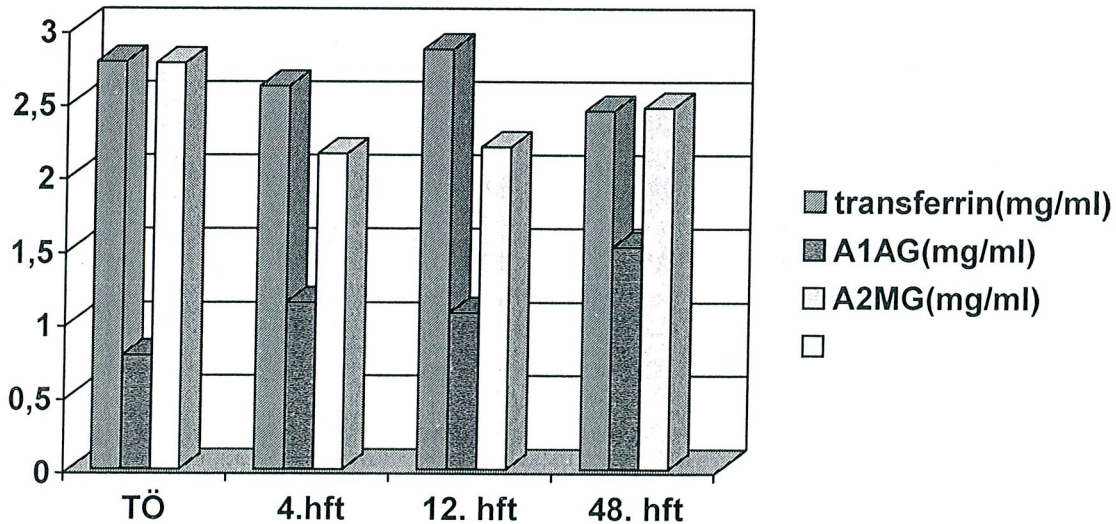
Şekil 3. KHC'li hastalarda ve kontrol grubunda ortalama CRP, transferin, A1AG, A2MG, albumin değerleri

Olgularımızın tedavi öncesi (TÖ), tedavinin 4., 12. ve 48. hafta CRP, ferritin, A1AG, A2MG, albumin, transferrin, ALT değerleri ile tedavi öncesi, tedavinin 12. ve 48. hafta HCV-RNA değerleri Tablo 8' de grafiksel olarak şekil 4, 5, 6,7, 8'de gösterilmiştir. CRP değerleri arasında tedavi öncesi ile tedavinin 4. ve 12. haftası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenirken ($p < 0,05$) bu artma tedavi öncesi ile tedavinin 48. haftası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Ferritinin tedavi öncesi ile tedavinin 4., 12. ve 48. haftadaki değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenirken ($p < 0,05$), tedavinin 4. haftası ile 12. ve 48. haftası karşılaştırıldığında ferritin değeri azalmakla birlikte tedavi öncesi değere göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksek saptandı ($p < 0,05$). A1AG değerleri arasında tedavi öncesi ile tedavinin 4., 12. ve 48. haftası arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir artış saptandı ($p < 0,05$). A2MG değerleri arasında tedavi öncesi ile tedavinin 4. hafta ve 12. haftası arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma gözlenirken ($p < 0,05$), tedavi öncesi ile tedavinin 48. haftası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Transferrin değerleri arasında; tedavi öncesi ile tedavinin 4. haftası arasındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı değilken ($p > 0,05$), tedavi öncesi ile tedavinin 12. haftası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı

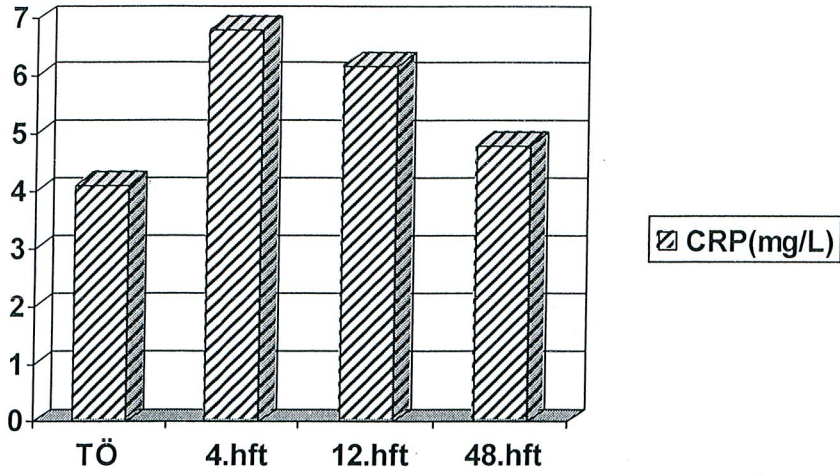
olmayan bir artış saptandı ($p>0,05$). Ancak tedavi öncesi ile tedavinin 48. haftası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı ($p<0,05$). Albumin değerleri arasında tedavi öncesi ile tedavinin 4., 12. ve 48. haftaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). ALT değerleri arasında tedavi öncesi ile tedavinin 4., 12. ve 48. haftası arasındaki azalma istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p<0,05$). HCV-RNA değerleri arasında tedavi öncesi ile tedavinin 12. ve 48. haftası arasındaki azalma istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p<0,05$).

Tablo 8. KHC enfeksiyonlu hastaların tedavi öncesi (TÖ), tedavinin 4., 12. ve 48. haftalardaki ortalama CRP, ferritin, A1AG, A2MG, albumin, transferrin ve ALT değerleri ile tedavi öncesi, tedavinin 12. ve 48. hafta HCV-RNA değerleri

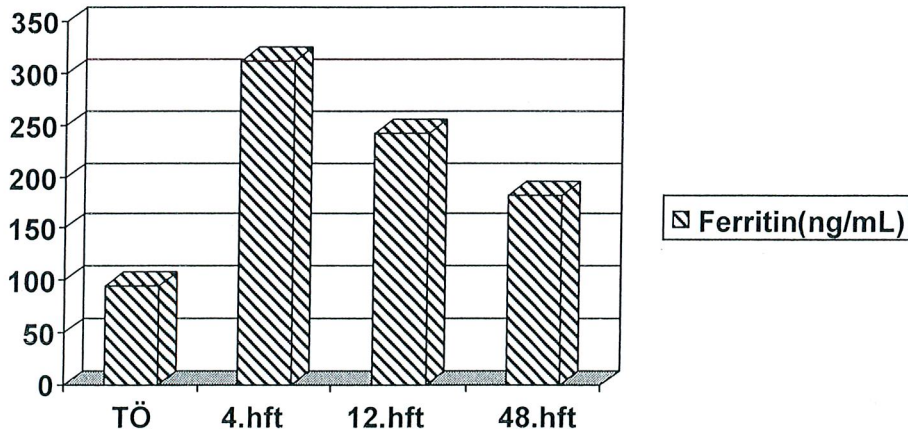
Parametre	TÖ	4. hafta	12. hafta	48.hafta
CRP	4,1+ 2,3	6,8+6,5	6,2+5,5	4,8 +2,6
Ferritin	95,5+93,9	311,9+302,9	242,1+218,2	182,3+134,1
Transferrin	2,8+0,5	2,6+0,7	2,9+0,6	2,5+0,5
A1AG	0,8+0,3	1,1+ 0,5	1,1+0,5	1,5+0,8
A2MG	2,8+0,9	2,1+0,8	2,2+0,9	2,5+0,7
Albumin	4,3+0,5	4,2+0,5	4,2+0,4	4,3+0,6
ALT	66,6+38,7	40,9+24,1	31,7+16,5	29,7+16,5
HCV-RNA	1007598,0+1438867,9	-	312741,9+ 950001,9	209,1+49,1



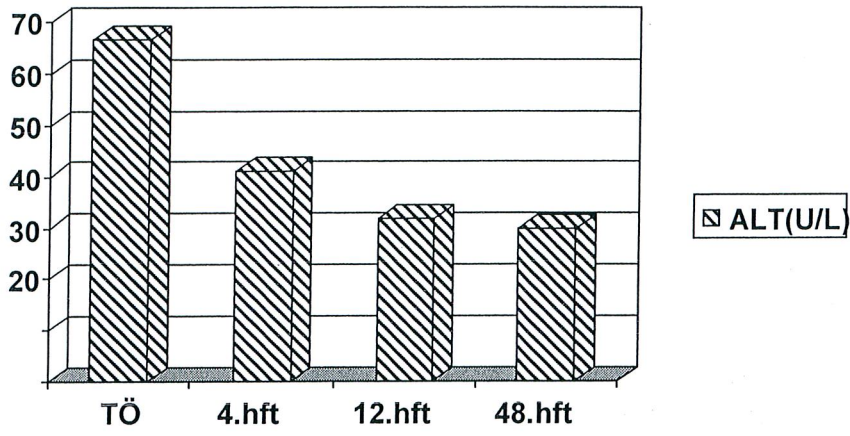
Şekil 4. KHC enfeksiyonlu hastaların tedavi öncesi, tedavinin 4., 12. ve 48. hafta ortalama A1AG, A2MG, transferrin düzeyleri



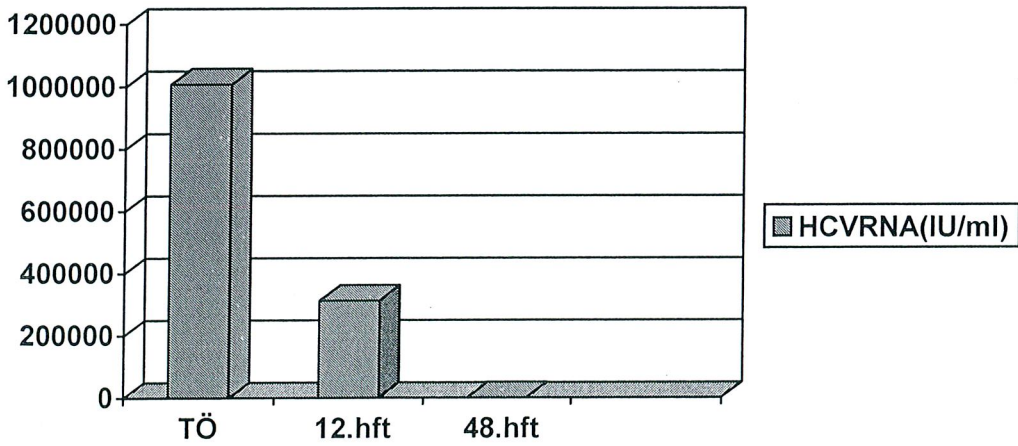
Şekil 5. KHC enfeksiyonlu hastaların tedavi öncesi, tedavinin 4., 12. ve 48. hafta ortalama CRP düzeyleri



Şekil 6. KHC enfeksiyonlu hastaların tedavi öncesi, tedavinin 4., 12. ve 48. hafta ortalama ferritin düzeyleri



Şekil 7. KHC enfeksiyonlu hastaların tedavi öncesi, tedavinin 4. , 12. ve 48. hafta ortalama ALT düzeyleri



Şekil 8. KHC enfeksiyonlu hastaların tedavi öncesi, tedavinin 4., 12. ve 48. hafta ortalama HCV-RNA düzeyleri

Olguların tedavi öncesi ve tedavinin 4. hafta CRP, ferritin, transferrin, A1AG, A2MG, albumin düzeyleri tablo 9'da gösterilmiştir. Görüldüğü gibi CRP, ferritin, A1AG, A2MG arasında anlamlı fark vardı ($p < 0,05$). Ancak albumin ve transferrin düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$).

Tablo 9. KHC enfeksiyonlu hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 4. hafta ortalama CRP, ferritin, A1AG, A2MG, albumin, transferrin, ALT düzeyleri

Parametreler	Tedavi öncesi	4. hafta	p
CRP	4,1 \pm 2,3	6,8 \pm 6,5	<0,05
Ferritin	95,5 \pm 93,9	311,9 \pm 302,9	<0,05
Transferrin	2,8 \pm 0,5	2,6 \pm 0,7	>0,05
A1AG	0,8 \pm 0,3	1,1 \pm 0,5	<0,05
A2MG	2,8 \pm 0,9	2,1 \pm 0,8	<0,05
Albumin	4,3 \pm 0,5	4,2 \pm 0,5	>0,05
ALT	66,6 \pm 38,7	40,9 \pm 24,1	<0,05

Olguların tedavi öncesi ve tedavinin 12. hafta CRP, ferritin, transferin, A1AG, A2MG, albumin düzeyleri tablo 10'de gösterilmiştir. Görüldüğü gibi CRP, ferritin, A1AG, A2MG arasında anlamlı fark vardı ($p < 0,05$). Ancak albumin ve transferrin düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$).

Tablo 10. KHC enfeksiyonlu hastaların tedavi öncesi, tedavinin 12. hafta ortalama CRP, ferritin, A1AG, A2MG, albumin, transferrin, ALT, HCV-RNA düzeyleri

Parametreler	TÖ	12. hafta	p
CRP	4,1 \pm 2,3	6,2 \pm 5,5	<0,05
Ferritin	95,5 \pm 93,9	242,1 \pm 218,2	<0,05
Transferrin	2,8 \pm 0,5	2,9 \pm 0,6	>0,05
A1AG	0,8 \pm 0,3	1,1 \pm 0,5	<0,05
A2MG	2,8 \pm 0,9	2,2 \pm 0,9	<0,05
Albumin	4,3 \pm 0,5	4,2 \pm 0,4	>0,05
ALT	66,6 \pm 38,7	31,7 \pm 16,5	<0,05
HCV-RNA	1007598 \pm 1438867,9	312741,9 \pm 950001,9	<0,05

Olguların tedavi öncesi ve tedavinin 48. hafta CRP, ferritin, transferrin, A1AG, A2MG, albumin düzeyleri tablo 11'de gösterilmiştir. Tedavi başlangıcı ile

tedavi sonu ferritin, A1AG, transferrin arasında anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Ancak albumin, CRP ve A2MG düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 11. KHC enfeksiyonlu hastaların tedavi öncesi, tedavinin 48. hafta ortalama CRP, ferritin, A1AG, A2MG, albumin, transferrin, ALT, HCV-RNA düzeyleri

Parametreler	TÖ	48. hafta	p
CRP	4,1 \pm 2,3	4,8 \pm 2,6	>0,05
Ferritin	95,5 \pm 93,9	182,3 \pm 134,1	<0,05
Transferrin	2,8 \pm 0,5	2,5 \pm 0,5	<0,05
A1AG	0,8 \pm 0,3	1,5 \pm 0,8	<0,05
A2MG	2,8 \pm 0,9	2,5 \pm 0,7	>0,05
Albumin	4,3 \pm 0,5	4,3 \pm 0,6	>0,05
ALT	66,6 \pm 38,7	29,7 \pm 16,5	<0,05
HCV-RNA	1007598 \pm 1438867,9	209,1 \pm 49,1	<0,05

Olgulardan tedaviye cevap veren 37 hasta ile tedaviye cevap vermeyen 8 hastanın tedavi öncesi CRP, ferritin, transferin, A1AG, A2MG, albumin düzeyleri tablo 12'de gösterilmiştir. Tedaviye cevap veren ve vermeyen hastaların tedavi öncesi CRP, ferritin, transferin, A1AG, A2MG, ALT düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Albumin ve HCV-RNA düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kayda değer bir azalma olarak değerlendirildi (sırasıyla; $p=0,054$ ve $p=0,055$).

Tablo 12. Tedaviye cevap veren ve vermeyen hastaların tedavi öncesi ortalama CRP, ferritin, transferin, A1AG, A2MG, albumin değerleri.

Parametreler	Tedaviye cevap veren (n=37) TÖ	Tedaviye cevapsız (n=8 hasta) TÖ	p
CRP	4,4 \pm 0,7	5,0 \pm 3,7	>0,05
Ferritin	92,8 \pm 96,8	108 \pm 84,1	>0,05
Transferrin	2,8 \pm 0,5	2,6 \pm 0,55	>0,05
A1AG	0,78 \pm 0,25	0,75 \pm 0,45	>0,05
A2MG	2,6 \pm 0,9	3,25 \pm 0,5	>0,05
Albumin	4,3 \pm 0,4	4,0 \pm 0,7	$p=0,054$
ALT	67,4 \pm 40	62,8 \pm 33,3	>0,05
HCV-RNA	816862,2 \pm 1331726,1	1889750 \pm 1676629	$p=0,055$

Olgulardan tedaviye cevap veren 37 hasta ile tedaviye cevap vermeyen 8 hastanın tedavinin 12. haftasındaki CRP, ferritin, transferrin, A1AG, A2MG, albumin ve ALT düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Ancak HCV-RNA düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p<0,01$) (Tablo 13).

Tablo 13. Tedaviye cevap veren ve vermeyen hastaların tedavinin 12. hafta ortalama CRP, ferritin, transferin, A1AG, A2MG, albumin, ALT ve HCV-RNA değerleri.

Parametreler	Tedaviye cevap veren (n=37) 12. hafta	Tedaviye cevapsız (n=8) 12. hafta	p
CRP	5,9 \pm 4,8	5,4 \pm 2,4	>0,05
Ferritin	374,3 \pm 385,4	213,4 \pm 156,7	p=0,58
Transferrin	2,8 \pm 0,5	2,9 \pm 0,6	>0,05
A1AG	0,9 \pm 0,3	1,1 \pm 0,4	>0,05
A2MG	2,7 \pm 1,9	2,1 \pm 0,6	>0,05
Albumin	4,2 \pm 0,6	4,3 \pm 0,3	>0,05
ALT	39,1 \pm 23,8	53,4 \pm 23,1	>0,05
HCV-RNA	1240,6 \pm 5995	1862750 \pm 1492880	<0,01

Olguların tedavinin 12. haftasındaki HCV-RNA düzeyi ile CRP, ferritin, A2MG, albumin arasında pozitif korelasyon bulundu ve istatistiksel açıdan anlamlı değildi [(sırasıyla; $r=0,01$; $r=0,27$; $r=0,19$; $r=0,08$), ($p>0,05$)]. ALT ile CRP, ferritin, transferrin, A2MG arasında da pozitif korelasyon bulundu ve istatistiksel açıdan anlamlı değildi [(sırasıyla; $r=0,04$; $r=0,1$; $r=0,13$; $r=0,0$), ($p>0,05$)]. HCV-RNA düzeyi ile transferrin, A1AG arasında negatif korelasyon bulundu ve istatistiksel açıdan anlamlı değildi [(sırasıyla; $r=-0,22$, $r=-0,125$), ($p>0,05$)]. ALT ile A1AG arasında da negatif korelasyon bulundu ve istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($r=-0,18$, $p>0,05$). ALT ile albumin arasında da negatif korelasyon bulundu ve istatistiksel açıdan anlamlıydı ($r=-0,37$, $p<0,05$).

Olguların tedavinin 48. haftasındaki HCV-RNA düzeyi ile CRP, transferrin, A2MG, arasında pozitif korelasyon bulundu ve istatistiksel açıdan anlamlı değildi [(sırasıyla; $r=0,11$; $r=0,03$; $r=0,33$), ($p>0,05$)]. ALT ile CRP, transferrin, A1AG, albumin arasında da negatif korelasyon bulundu ve istatistiksel açıdan anlamlı değildi [(sırasıyla; $r=-0,16$; $r=-0,05$; $r=-0,21$; $r=-0,29$), ($p>0,05$)]. HCV-RNA düzeyi ile ferritin, A1AG arasında negatif korelasyon bulundu ve istatistiksel açıdan

anlamli değildi [(sirasıyla; $r=-0,02$; $r=-0,17$), ($p>0,05$)]. ALT ile ferritin arasında da pozitif korelasyon bulundu ve istatistiksel açıdan anlamlıydı ($r=0,53$, $p<0,05$). ALT ile A2MG arasında da pozitif korelasyon bulundu ve istatistiksel açıdan anlamli değildi ($r=0,05$, $p>0,05$). HCV-RNA düzeyi ile albumin arasında negatif korelasyon bulundu ve istatistiksel açıdan anlamlıydı ($r=-0,75$, $p<0,05$).

5.TARTIŞMA

Akut faz reaktanları enflamasyonlu veya enfeksiyonlu dokunun tamiri sırasında çeşitli fonksiyonel roller üstlenirler (237). Akut faz proteinlerinin sentez ve katabolizmasının düzenlenmesinde IL-1, IL-6, IL-11, TNF, lökemia inhibitör faktör, oncostatin M gibi bazı polipeptidler rol oynar. IL-6 daha çok hepatik akut faz cevabında etkili olurken, IL-1 ve TNF ekstrahepatik bulgularda daha etkindir (235, 236). Doku hasarıyla birlikte bazı proteinlerin üretimi artarken (pozitif akut faz reaktanı), diğer bazı proteinlerin üretimi baskılanır (negatif akut faz reaktanı). Negatif akut faz reaktanları arasında prealbümin, albümin, transferrin, alfa 2 glikoprotein bulunur, diğerleri pozitif akut faz reaktanı olarak kabul edilirler. Pozitif akut faz reaktanları arasında seruloplazmin, C3, A1AG, A2MG, alfa-1 antitripsin, alfa-1 antikimotripsin, fibrinojen, haptoglobulin, CRP, serum amiloid A protein bulunur (239-243).

Günümüzde KHC'de tedaviye cevabın değerlendirilmesinde, HCV-RNA ve ALT virolojik ve biyokimyasal parametreler olarak kullanılmaktadır. Erken virolojik cevap, tedavinin 12. haftasında HCV-RNA düzeyine bakılarak tespit edilir ve PCR ile bakılan HCV-RNA'nın negatif veya 2 log düşmesi anlamına gelir (230). Bu çalışmada daha ucuz ve daha kolay bakılabilen akut faz proteinlerinin tedaviye cevap parametresi olarak kullanılabilirliği değerlendirildi.

Kronik viral hepatitlerde serum IL-1, TNF- α düzeyi yüksek saptanır ve CRP'de bu sitokinlerin etkisiyle hepatositlerden salınır. Ancak CRP'nin sitokinler tarafından uyarılması hastalığın viral hepatitlerin progresyonundaki rolünü tam olarak açıklamaz. Buradan yola çıkarak Shima ve arkadaşlarının (260) yaptığı bir çalışmada, KHC ve B'li hastalardaki CRP düzeyleri karşılaştırılmış. Bu çalışmada KHB'li hastalardaki hepatik CRP salınımı ile karaciğer histolojik aktivitesi arasında korelasyon bulunmuş. Ayrıca kronik KHB'li hastalardaki serum ALT seviyeleri ile CRP seviyeleri arasında korelasyon saptanırken, bu korelasyon KHC'lilerde gözlenmemiş. CRP düzeyi kronik B hepatitinde hastalığın progresyonu ile ilişkili bulunurken, kronik C hepatitinde böyle bir ilişki

saptanmamış. Atono ve arkadaşlarının (261) yaptığı bir çalışmada da, akut A ve B hepatitinde CRP düzeyleri yüksek saptanırken, nonA-nonB hepatitinde ise genellikle düşük saptanmış. Literatürde de fikir birliği olmamakla birlikte, yaptığımız çalışmada KHC'li hastalar ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında CRP düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptamadık.

IFN'a cevap alkol kullananlarda azalmıştır. Alkolik ve nonalkolik KHC'li hastalar karşılaştırıldığında tedavi sonrası CRP düzeyi nonalkolik HCV'lilerde daha düşük saptanmıştır (262). Lapinski ve arkadaşları (263) yaptıkları çalışmada IFN-alfa 2a tedavisi verilmesi planlanan toplam 20 KHC'li hastada tedavi öncesi, tedavinin 2. ve 12. haftasındaki CRP ve albumin seviyelerinde farklılık saptamazken, Stam ve arkadaşlarının (264) yaptığı bir çalışmada ise; yüksek riskli melanoma nedeniyle eksizyon uygulanmış, IFN- α -2b tedavisi alan 15 hasta ile tedavi verilmeyen 6 hasta karşılaştırılmış ve tedavinin 4. haftası ve 6. ayında bakılan CRP'nin önemli düzeyde azaldığı görülmüş. Bizim hastalarda ise tedaviye cevapsızlar ve tedaviye cevap verenler karşılaştırıldığında, tedavi öncesi ve tedavinin 12. haftasındaki CRP düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında tedavinin 4. haftası ve 12. haftasında belirgin CRP artışı saptanırken, 48. haftadaki artış ise anlamlı saptanmadı. Literatürün aksine biz bu artışın IFN etkisine bağlı bir artış olabileceği kanısındayız.

KHC'li hastalarda serum ferritin düzeyi yüksek saptanır (265, 266). Yaptığımız çalışmada literatüre benzer olarak, KHC'li hastalar ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında, KHC'li hastalarda ferritin düzeylerinde anlamlı bir artış saptadık. Stam ve arkadaşları (264) yaptıkları çalışmada ayrıca, tedavinin 4. haftası ve 6. ayında bakılan ferritin düzeyinde önemli artış saptamış ve bu çalışmanın sonucunda IFN- α -2b'nin ferritin sentezinde veya sekresyonunda spesifik rol oynadığı sonucuna varılmış. IFN verilmesi sonrası ferritin seviyesindeki artışın mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak IFN tedavisi sonrası karaciğer enzimlerinin arttığı ve karaciğer hasarı nedeniyle de ferritin seviyesinin arttığı gösterilmiştir. Ancak bu çalışmaların aksine IFN ve ribavirin kombine tedavisinin serum demir, ferritin, transferrin düzeyini azalttığı ve transferrin reseptör sayısını artırdığını ifade eden çalışmalarda vardır (267). Bizim hastalarımızdaki ferritin değerleri ise, tedavi öncesine göre tedavinin 4., 12.

ve 48. haftalarında anlamlı şekilde yüksek saptandı. Erken virolojik cevabın değerlendirildiği 12. haftadaki ferritin değerleri tedaviye cevap verenlerde, cevapsızlara göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber ($p=0,058$) kayda değer düzeyde yüksek bulundu. Ancak HCV-RNA ve ferritin arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Literatürde de benzer çalışmaların olması nedeniyle, IFN etkisine bağlı olarak ferritin düzeyinin yükseldiğini düşünmekteyiz.

IFN- α 'ya cevapsız hastalarda demir saturasyonu normalden yüksek saptanır (268). Viral enfeksiyonda oluşan serbest oksijen radikallerine bağlı hepatik hasara ek olarak demir yükü artışı hepatik fibrogenezi uyarır (269). Bayraktar ve arkadaşlarının (270) yaptığı bir çalışmada ise KHB'li 40 hasta alınmış. 21 hastaya yalnız IFN ve 19 hastaya IFN ve desferroksamin tedavisi birlikte verilmiş. IFN ve şelasyon uygulanan grupta ferritin düzeylerinin daha düşük olduğu gözlenmiş ve bununda histolojik skor ve HBV-DNA'nın düşmesinde daha olumlu etkileri olduğu görülmüş. Bir başka çalışmada, siyah ırktaki serum demir, ferritin ve transferrin saturasyonunun beyaz ırka göre daha fazla olduğu ve KHC'li siyah ırktan olanlarda, IFN tedavisine cevabın daha kötü olduğu saptanmış (271). Bir başka çalışmada pegylated interferon ve ribavirin tedavisi verilen KHC'li hastalarda tedavi öncesi bakılan karaciğer demir konsantrasyonu ile tedaviye cevapluluk arasında ilişki bulunmazken serum ferritin seviyesinin artışı ile tedaviye cevapsızlık arasında olumlu bir ilişki saptanmıştır (272). KHC'li hastalarda demir birikimi ve serum demiri ile hepatik fibrozis ve inflamatuvar aktivite arasında anlamlı bir ilişki vardır (273). Serum ferritin değeri karaciğer demir birikiminden bağımsız olarak hepatik fibrozisin ciddiyetini gösterir (273). Serum demir düzeyi ve karaciğer demir içeriği IFN tedavisine cevap vermeyen hastalarda yüksek saptanır (274). Demir aşırı yükü interferona kötü cevaba yol açar. Demir aşırı yükü azaltılırsa interferona cevap düzelecektir (274). Biz de çalışmamızda tedaviye cevap veren hastalarda tedavi öncesi ferritin düzeylerini, tedaviye cevapsızlardan istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha düşük saptadık.

Serum transferrin düzeyi hepatik demir yükünü, IFN tedavisine kötü cevabı gösterir ve hastalığın ciddiyetine katkıda bulunan bir risk faktörüdür (274). Kalabay ve arkadaşları (275), IFN- α -2b tedavisi alan 40 KHC'li hastada tedavi öncesi ve tedavi sonrası, tedaviye cevap veren ve vermeyen hastalardaki CRP

ve transferrin düzeyleri karşılaştırmış; tedavinin sonunda tedaviye cevaplı hastalarda transferrin düzeyi azalmış saptanırken, tedaviye cevapsızlarda fark görülmemiş. Tedaviye cevap veren ve vermeyen hastalar arasındaki CRP düzeyinde ise fark saptanmamış. Karaciğer hastalarında, özellikle KHC'de transferrin saturasyonu artmış saptanır (276). Demir yükü, hepatik disfonksiyon ve makrofaj aktivasyonu oluşturarak HCV infeksiyonunun klinik seyrini etkiler (276). IFN ve ribavirin kombine tedavisi serum demir, ferritin, transferrin düzeyini azaltır ve transferrin reseptör sayısını artırır (267). Hastalarımızdaki transferrin düzeyi, tedavi öncesi ile tedavinin 4. haftası ve 48. haftası karşılaştırıldığında anlamlı olmayan azalma gösterirken, tedavinin 12. haftasında anlamlı değişiklik saptanmadı. Tedaviye cevap verenler ve cevapsızlar karşılaştırıldığında ise tedavi öncesi ve tedavinin 12. haftasındaki transferrin düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmadı. Transferrin düzeyindeki azalmanın, literatürle benzer olarak IFN tedavisine bağlı olduğu düşüncesindeyiz.

A2MG, haptoglobulin, GGT ve total bilirubin hepatik fibrozis ile ilişkili serum belirteçleridir (277). A2MG hepatosit ve stellat hücrelerde üretilen bir akut faz proteindir. Sentezinin artması, matriks proteinlerinin katabolizmasını ve fibrotik süreci inhibe eder. Fibrojenesis ve akut faz cevabı sırasında oluşan sitokinler tarafından salınan hepatosit growth faktör, A2MG sentezini stimüle ederken, haptoglobulin sentezini azaltır. Yani fibrojenesis arttığında haptoglobulin düzeyi azalırken, A2MG düzeyi artar (277). Patel ve arkadaşlarının (278) yaptığı bir çalışmada, A2MG düzeyi ile fibrozis evresi karşılaştırılmış ve orta/ciddi fibroziste serum A2MG düzeyi yüksek saptanmıştır. Bir başka çalışmada ise kronik persistan hepatitli ve sirozlu hastalarda karaciğer dokusunda lenfosit hücre ve fibroblastlarda artış saptanmıştır. Bu artışla paralel olarak serum Ig G ve A2MG düzeyi yüksek saptanmıştır (279). Poynard ve arkadaşlarının (280) yaptığı bir çalışmada, KHC'li hastalardaki fibrozis progresyonunun, dolayısıyla bununla ilişkili olan virolojik cevabın izleminde A2MG, haptoglobulin, GGT ve total bilirubin gibi serum belirteçlerinin kullanılmasının hem daha ucuz bir yöntem olduğu, hemde invaziv bir yöntem olan karaciğer biyopsi oranını azaltacağı ileri sürülmüştür. Yaptığımız çalışmada, KHC'li hastalar ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında KHC'li hastalarda A2MG düzeylerinde anlamlı bir artış saptandı. Tedaviye cevap veren ve cevapsız hastalar karşılaştırıldığında, tedavi

öncesi A2MG düzeyleri cevapsızlarda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksek saptandı. Ayrıca hastalarımızın tedavi öncesi ve tedavinin 4., 12. ve 48. haftası karşılaştırıldığında A2MG değerlerinde, tedavi öncesi ile tedavinin 4. hafta ve 12. haftasında anlamlı bir azalma gözlenirken, tedavinin 48. haftasındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Biz bu azalmanın literatürle ilişkili olarak IFN tedavisine bağlı inflamasyonun azalmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Serum albumin ve trombosit sayısı karaciğer hasarının ciddiyetini gösterir (281). KHC'li hastaların izlemi sırasında trombosit sayısının $<140000/\text{mm}^3$, $\text{AST/ALT}>1$, $\text{globulin/albumin}>1$ olması karaciğer sirozuna gidişi gösteren basit kan testleridir (282). Volchkova ve arkadaşlarının (283) yaptığı bir çalışmada, akut viral hepatitli hastalarda albumin, prealbumin, transferrin düzeyleri düşük saptanırken, haptoglobulin düzeyi yüksek saptanmıştır. KHC'li hastalarda ise, albumin, prealbumin, transferrin, haptoglobulin düzeyi düşük saptanmıştır. Hastalarımızın albumin düzeyleri karşılaştırıldığında, tedavi öncesi ile tedavinin 4., 12. ve 48. haftasında anlamlı bir fark saptanmadı. Tedaviye cevap verenler ve tedaviye cevapsızların albumin düzeyi karşılaştırıldığında, tedaviye cevapsızlarda tedavi öncesi albumin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber kayda değer olarak düşük saptanırken ($p=0,054$), tedavinin 12. haftasındaki albumin değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Tedavinin 48. haftasında HCV-RNA ve albumin arasında, 12. haftasında ise ALT ve albumin arasında istatistiksel açıdan negatif korelasyon saptandı. Literatürle ilişkili olarak albumin düzeyinin tedavi öncesi dönemde düşük saptanmasının tedaviye cevabı olumsuz etkileyen bir bulgu olduğu kanaatindeyiz.

A1AG, hepatositler gibi nötrofiller, monositler, lenfositler tarafından yapılır. Lökositlerin integral membran proteini olup, hücrelerin parçalanmasıyla plazmada serbestleşir. Fonksiyonu bilinmiyor, ancak A1AG'nin lenfosit cevabının azaltılması, kollajen yapımında rolü olduğu ileri sürülmektedir (284). Stam ve arkadaşları (267) yaptıkları çalışmada IFN- $\alpha 2b$ tedavisinin 4. haftası ve 6. ayında bakılan A1AG düzeyinde artış saptamışlardır. Çalışmamızda KHC'li hastalarda A1AG düzeylerinin hem tedavi öncesi hemde tedavi süresince artış gösterdiği tespit edildi. Tedaviye cevap veren ve cevapsız hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 12. haftasındaki değerleri karşılaştırıldığında ise anlamlı fark

saptanmadı. Biz A1AG değerlerinin KHC hastalarında arttığını, ancak tedavi sonrası artışın ise literatürle ilişkili olarak IFN etkisine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Elde ettiğimiz sonuçlara göre, antiviral tedavi alan KHC'li hastalarda ferritin, A2MG, albumin, CRP, transferrin ve A1AG düzeyindeki değişikliklerin virolojik ve biyokimyasal parametrelerle kıyaslandığında tedaviye erken cevabın değerlendirilmesinde prediktif değerinin olamayacağı kanaatindeyiz. Ancak KHC'li hastalarda tedaviye cevapta akut faz proteinleri ile ilişkinin değerlendirilmesi için farklı akut faz proteinleri ve daha fazla sayıda hastada yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada;

- KHC'li hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre serum ferritin, transferrin, A1AG ve A2MG düzeylerinde artış saptanırken, CRP ve albumin arasında anlamlı fark saptanmadı.
- KHC hastalarında PEG-IFN ve ribavirin tedavisi sırasında tedavi öncesi ile tedavinin 4., 12. ve 48. haftası karşılaştırıldığında serum CRP ve A1AG düzeyinde artış saptanırken, ferritin, transferrin ve A2MG seviyesinde azalma saptandı. Albumin düzeyleri karşılaştırıldığında ise anlamlı fark saptanmadı.
- Tedaviye cevap veren ve vermeyen hastalar arasındaki serum CRP, A1AG, A2MG, ferritin ve transferrin düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmazken, tedaviye cevapsız hastalardaki albumin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kayda değer bir azalma saptandı.
- Tedavinin 48. haftasında ALT ile ferritin arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon saptanırken, 12. haftada ise ALT ile albumin arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı.
- Tedavinin 48. haftasında HCV RNA ile albumin arasında ise istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı.

Sonuç olarak; antiviral tedavi alan KHC'li hastalarda tedaviye cevabın değerlendirilmesinde akut faz proteinlerinin, biyokimyasal ve virolojik parametrelere alternatif serum belirteçleri olamayacağı kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

- 1- HE LF, Alling D, Popkin T, et al. Determining the size of non-A , non-B hepatitis by filtration. *J Infect Dis* 1987; 156: 636-640
- 2- Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived rom a blood-borne non-A, non-B hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-362
- 3- Miller RH, Purcell RH. Hepatitis C virus shares amino acid sequence similarity with pestiviruses and flaviviruses as well as members of two plant virus sopergroups. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 2057-2061
- 4- Esteban JI, Gomez J, Martell M, Guardia J. Hepatitis C. In: Willson R A (Eds): *Viral Hepatitis*, Marcel Dekker, New York, 1997: s.147-216
- 5- Bukh J, Purcell RH, Miller RH. Sequence analysis of the 5' non-coding region of the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:4942-4946
- 6- Brown EA, Zhang H, Ping LH, Lemon SM. Secondary structure of the 5' untranslated region of the hepatitis C virus and pestivirus genomic RNAs. *Nucleic Acid Res* 1992; 20: 5041-5045
- 7- Wang C, Siddiqui A. Structure and function of the hepatitis C virus internal ribosome entry site. *Curr Top Microbiol* 1995; 203: 99-115
- 8- Yoo B J, Spaete R R, Geballe A P, et al. 5' end-dependent translation inition of hepatitis C virus RNA and the presence of putative pozitive and negative translational control elements within the 5' untranslated region. *Virology* 1992; 889-899
- 9- Thomas DL, Lemon SM. Hepatitis C. In: Mandell, Douglas, and Bennet's *Principles and Practice of Infecious Diseases*, Fifth Edition, Churchill Livingston; 2000:1736
- 10- Houghton M, Weiner A, Han J, et al. Molecular biology of the hepatitis C viruses: Implication for diagnosis, development and control of viral disease. *Hepatology* 1991;14: 381-388
- 11- Hijikata M, Kato N, Ootsuyama Y, et al. Gene mapping of the putative structural region of the hepatitis C virus genome bye in vitro processing analysisi. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 5547-5551
- 12- Weiner AJ, Brauer MJ, Rosenbalt J, et al. Variable and hypervariable domains are found in the regions of HCV correspondings to the flavivirus

- envelope and NS1 proteins and pestivirus envelope glycoproteins. *Virology* 1991; 180: 842-848
- 13- Taniguchi S, Okamoto N, Sakamoto M, et al. A structurally flexible and antigenically variable N-terminal domain of the hepatitis C virus E1/NS1 protein: implications for an escape from antibody. *Virology* 1993; 195: 297-301
 - 14- Suzich J A, Tamura J K, Palmer-Hill F, et al. Hepatitis C virus NS3 protein polynucleotide-stimulated nucleoside triphosphatase and comparison with the related pestivirus and flavivirus enzymes. *J Virol* 1993; 67: 6152-6158
 - 15- Failla C, Tomel L, De Francesco R. Both NS3 and NS4A are required for proteolytic processing of hepatitis C virus nonstructural proteins. *J Virol* 1994; 68: 3753-3760
 - 16- Esteban JI, Gomez J, Martell M, Guardia J. Hepatitis C. In: Wilson RA (eds): *Viral Hepatitis*, Marcel Dekker, New York, 1997: s.147-216
 - 17- Han JH, Shyamala V, Richman KH, et al. Characterization of the terminal regions Hepatitis C viral RNA: identification of conserved sequences in the 5' untranslated region and poly (a) tails at the 3' end. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 1711-1715
 - 18- Fong TL, Shindo M, Feinstone SM, et al. Detection of replication ve intermediates of hepatitis C viral RNA in liver and serum in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Invest* 1991;88: 1058-1060
 - 19- Ogata N, Alter HJ, Miller RH, Purcell RH. Nucleotidd sequence and mutation rate of the H strain of hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 3392-3396
 - 20- Kanazawa Y, Hayashi N, Mita E, et al. Influence of viral quasispecies on effectiveness of interferon therapy in chronic hepatitis C patients. *Hepatology* 1994; 20: 1121-1130
 - 21- Chan S-W, McOmish F, Holmes E C, et al. Analyzis of a new hepatitis C virus type and its phylogenetic relationship to existing variants. *J Gen Virol* 1992; 73:1131-1141
 - 22- Tokita H, Okamoto H, Tsuda F, et al. Hepatitis C virus variants from Vietnam are classifiable into the seventh, eight, and ninth major genetic groups. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 11022-11026
 - 23- Abacıoğlu H. Hepatit C virüsünün virolojik ve moleküler özellikleri. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 143-150/Türkođlu S. yayınlanmamış sonuçlar
 - 24- Brechot C. Hepatitis C virus: molecular biology and genetic variability. In: John Libbey (eds): *Hepatitis C virus: genetic heterogeneity and viral load*, Paris, Eurotext, 1997; s. 7-27

- 25- Gil B, Qian C, Riezu-Boj JI, et al. Hepatic and extra-hepatic strands in chronic hepatitis C: different patterns of response to interferon treatment. *Hepatology* 1993; 18: 1050-1054
- 26- Noursbaum JB, Pol S, Nalpas B, et al. Hepatitis C virus type 1b (II) infection France and Italy. *Ann Intern Med* 1995; 122: 161-168
- 27- Pawlotsky JM, Tsakiris L, Roudot-Thoraval F, et al. Relations hip between HCV genotypes and routes of transmission in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1994; 21: S38
- 28- Simmonds P. Variability of hepatitis C virus. *Hepatology* 1995; 21: 570-583
- 29- Wilber JC. Hepatitis C and G viruses. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds), *Manuel of Clinical Microbiology* (7th ed), Washington, 1999: 1043
- 30- Pillod J, Dubreuil P. Are blotting tests (RIBA,western-blot...) stil usefull as markers of hepatitis C virus infection? *J Hepatol* 1995 Jul; 23: 103-105
- 31- Garcia Samaniego J, Soriano V, Silva E, et al. Significance of HCV RIBA-2 indeterminate results in high-risk individuals: Assesment by a new third generation RIBA assay and PCR. *Vox Sang* 1994; 66: 148-149
- 32- Clemens JM, Tastcar S, Chau K, et al. Ig M antybody responce in acute hepatitis C viral infection. *Blood* 1992; 79: 169-172
- 33- Kurtz JB, Boxall E, Qusir N, Shirley J, Coleman D, Chandler C. The diagnostic significance of an assay for 'total' hepatitis C core antigen. *J Virol Meth* 2001; 96: 127-132
- 34- Icardi G, Ansaldi F, Bruzzone BM, Durando P, Lee S, De Luigi C, Cruvari P. Novel approach to reduce the hepatitis C virus (HCV) window period: clinical evaluation of a new enzyme linked immunosorbent assay for HCV Core Antigen. *J Clin Microbiol* 2001; 9: 3110-3114
- 35- City health information. Hepatitis C tests. Published by New York City Department of Health 2000;19:2
- 36- Choo QL, Richman KH, Han JH, et al. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1991; 88: 2451-2455
- 37- Manns MP, Mc Hatchison JG, Gordon SL, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-965
- 38- Gürbüz AK, Doğalp K, Gülşen M ve ark. Hepatitis C virüs infeksiyonunda aile içi geçiş. *Gastroenteroloji* 1993; 4: 405-408

- 39- Zeuzem S, Lee IH, Roth WK. Mutations in the nonstructural 5A gene of European hepatitis C virus isolates and response to interferon alfa. *Hepatology* 1997;25:740-744
- 40- Akkız H, Çolakoğlu S, Köksal F, et al. Hepatitis C virus genotypes in patients with hepatocellular carcinoma. *J Env Toxi Oncology* 1996;15:85-89.
- 41- Bruno S, Sihini E, Crosignon A, et al. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis; A prospective study. *Hepatology* 1997; 25: 754-758
- 42- Bukh J, Miller RH, Purcell Rh. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Semin liver Dis.* 1995; 15: 41-63
- 43- Kocabaş E. Hemofiliyalı hastalarda anti-HCV seroprevalansı. *UHK*, 1995:10-12
- 44- Alter MJ. Epidemiology of Hepatitis C in the west. *Sem Liver Dis*1995;15:5-14
- 45- Kondili LA, Chionne P, Constantino A, et al. Infection rate and spontaneous seroreversion of anti-hepatitis C virus during the natural course of hepatitis C infection in the general population. *Gut* 2002; 50: 693-696
- 46- Alter MJ, Gerety RJ, Smallwood L, et al. Sporadic non-A, non-B hepatitis: frequency and epidemiology in an urban United States population. *J Infect Dis* 1982; 145: 886-893
- 47- Chen M, Yun Z-B, Sallberg M, et al. Detection of hepatitis C virus RNA in the cell fraction of saliva before and after oral surgery. *J Med Virol* 1995; 45: 223-226
- 48- Fiore RJ, Potenza D, Mono L, et al. Detection of HCV RNA in serum and seminal fluid from HIV-1 co-infected intravenous drug addicts. *J Med Virol* 1995; 46: 364-367
- 49- Liou TC, Chang TT, Young KC, et al. Detection of HCV RNA in saliva; urine, seminal fluid, and ascites. *J Med Virol* 1992; 37: 197-202
- 50- Wang JT, Wang TH, Sheu JC, et al. Hepatitis C virus RNA in saliva of patients with posttransfusion hepatitis and low efficiency of transmission among spouses. *J Med Virol* 1992; 36:28-31
- 51- Krawczynski K, Beach MJ, Bradley DW, et al. Hepatitis C antigens in hepatocytes. Immuno-morphologic detection and identification. *Gastroenterology* 1992; 103: 622-629
- 52- Negro F, Pacchioni D, Shimizu Y, et al. Detection of intrahepatic replication of hepatitis C virus RNA by in situ hybridization and comparison with histopathology. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 2247-2251
- 53- Shimizu YK, Feinstone SM, Kohara M, et al. Hepatitis C virus: Detection of intracellular virus particles by electron microscopy. *Hepatology*; 23: 205-209

- 54- Lerat H, Berby F, Trabaud MA, et al. Specific detection of hepatitis C virus minus strand RNA in hematopoietic cells. *J Clin Invest* 1996; 97: 845-851
- 55- Shimizu YK, Igarashi H, Kanematu T, et al: Sequence analysis of the hepatitis C virus genome recovered from serum, liver, and peripheral blood mononuclear cells of infected chimpanzees. *J Virol* 1997; 71: 5769-5773
- 56- Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, et al: Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science* 1998; 282: 938-941
- 57- David L, Thomas MD. Hepatitis C: Epidemiologic quandaries . *Clin Liver Dis* 2001; 5: 225-232
- 58- Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al: Hepatitis C in hospital employees with needlestick injuries. *Ann Intern Med* 1991; 115: 367-369
- 59- Midsui T, Iwano K, Masuko K, et al: Hepatitis C virus infection in medical personnel after needlestick accident. *Hepatology* 1992; 16: 1109-1114
- 60- Ridzon R, Gallagher K, Ciesielski C, et al: Simultaneous transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus from a needle-stick injury. *N Eng J Med* 1997; 336: 919-922
- 61- Sartori M, La Terra G, Aglietta M, et al: Transmission of hepatitis C via blood splash in to conjunctiva. *Scand J Infect Dis* 1993; 25: 270-271
- 62- Centers for disease Control And Prevention. Risk of acquiring hepatitis C for health care workers and recommendations for prophylaxis and follow up after occupational exposure. *Hepatitis surveillance report No:56 Atlanta* 1995;3-6
- 63- Campello J, Majori S, Poli A, et al: Prevalence of HCV antibodies in health-care workers from northern Italy. *Infection* 1992; 20: 224-226
- 64- Gerberding JL; Incidence and prevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus, and cytomegalovirus among health care personnel at risk for blood exposure: Final report from a longitudinal study. *J Infect Dis* 1994; 170: 1410-1417
- 65- Kuo MY, Hahn LJ, Hong CY, et al: Low prevalence of hepatitis C virus infection among dentists in Taiwan. *J Med Virol* 1993; 40: 10-13
- 66- Polish LB, Tong MJ, Co RL, et al: Risk factors for hepatitis C virus infection among health care personel in a community hospital. *Am J Infect Control* 1993; 21: 196-200
- 67- Puro V, Petrosilo N, Ippolito G, et al. Occupational hepatitis C virus infection in Italian health care workers. *Am J Public Health* 1995; 85: 1272-1275
- 68- Thomas DL, Factor S, Kelen G, et al: Hepatitis B and C in health care workers at the Johns Hopkins Hospital. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1705-1712

- 69- Thomas DL, Gruninger SE, Siew C, et al: Occupational risk of hepatitis C infections among general dentists and oral surgeons in North America. *Am J Med* 1996; 100: 41-45
- 70- Esteban JI, Lopez-Talavera JC, Genesca J, et al: High rate of infectivity and liver disease in blood donors with antibodies to hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 1991; 115: 443-449
- 71- Pereira BJG, Milford EL, Kirkman RL, et al: Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Engl J Med* 1991; 325:454-460
- 72- Pereira BJG, Milford EL, Kirkman RL, et al: Prevalence of hepatitis C virus RNA in organ donors positive for hepatitis C antibody and in the recipients of their organs. *N Engl J Med* 1992; 327: 910-915
- 73- Terrault NA, Wright TL. Hepatitis C virus in the setting of transplantation, *Semin Liver Dis* 1995;15:92-100
- 74- Vrieling H, Van Der Poel CL, Reesink HW, et al: Look-back study of infectivity of anti-HCV ELISA-positive blood components. *Lancet* 1995; 345: 95-96
- 75- Blajchman MA, Bull SB, Feinman SV: Post-transfusion hepatitis: Impact of non-A, non-B hepatitis surrogate tests. *Lancet* 1995;345:21-25
- 76- Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, et al: The risk of transfusion-transmitted viral infections the retrovirus epidemiology donor study. *N Engl J Med* 1996; 334: 1685-1690
- 77- Widell A, Elmud H, Persson MH, et al: Transmission of hepatitis C via both erythrocyte and platelet transfusion from a single donor in serological window-phase of hepatitis C. *Vox Sang* 1996; 71: 55-57
- 78- Bjoro K, Froland SS, Yun Z, et al: Hepatitis C infection in patients with primary hypogammaglobulinemia after treatment with contaminated immune globulin. *N Engl J Med* 1994; 331: 1607-1611
- 79- Breese JS, Mast EE, Coleman FJ, et al: Hepatitis C virus infection associated with administration of intravenous immune globulin-a cohort study. *JAMA* 1996; 276: 1563-1567
- 80- Power JP, Lawlor E, Davidson F, et al: Hepatitis C viremia in recipients of Irish intravenous anti-D immunoglobulin. *Lancet* 1994; 344: 1166-1167
- 81- Yap PL, Mc Omish F, Webster ADB, et al: Hepatitis C virus transmission by intravenous immunoglobulin. *J Hepatol* 1994; 21: 455-460
- 82- Hafta A, Çolakoğlu S, Akkız H, ve ark. Çukurova bölgesinde çeşitli risk gruplarında anti-HCV seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg* 1996; 1: 46-49

- 83- Chiaramonte M, Straffoline T, Lorenzoni U, et. Risk factors in community-acquired chronic hepatitis C virus infection: A case control hepatitis study in Italy. *J Hepatol* 1996; 24: 129-134
- 84- Moyer CA, After MJ. Hepatitis C virus in the hemodialysis setting? A review with recommendations for control. *Sem Dial* 1994;7;124-127
- 85- Pol S, Legendre C, Saltiel C, et al. Hepatitis C virus in kidney recipients. Epidemiology and impact on renal transplantastion. *J Hepatol* 1992; 15: 202-206
- 86- Ponz E, Campistol JM, Barrena JM, et al. Hepatitis C virus antibodies in patients on hemodialysis and after kidney transplantastion. *Transplant Prac* 1991; 23: 1371-1372
- 87- Bell J, Batey RG, Farrell GC, et al: Hepatitis C virus in intravenous drug users. *Med J Aust* 1990; 153: 274-276
- 88- Girardi E, Zaccarelli M, Tossini G, et al: Hepatitis C virus infection in intravenous drug users: Prevalence and risk factors. *Scand J Infect Dis* 1990; 22: 751-752
- 89- Patti AM, Santi AL, Pompa MG, et al: Viral hepatitis and drugs: A continuing problem. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 135-139
- 90- Thomas DL, Vlahov D, Solomon L, et al: Corre lates of hepatitis C virus infections among injection drug users in Baltimore. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74: 212-220
- 91- Van Ameijden EJ, Van Den Hoek JA, Mientjes GH, et al: A longitudinal study on the incidance and transmission patterns of HIV, HBV and HCV infection among drug users in Amsterdam. *Eur J Epidemiol* 1993; 9: 255-262
- 92- Garfein RS, Doherty MC, Brown D, et al: Hepatitis C virus infection among short-term injection drug users. *Journal Of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 1998; 18: S11-S19
- 93- Çakaloğlu Y. Hepatitis C virüs infeksiyonu epidemiyolojisi. *Viral hepatitis* 1994. 191-235
- 94- Conry-Cantilena C, Vanraden MT, Gibble J, et al: Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996; 334: 1691-1696
- 95- Wejstal R, Sexual transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999; 31: 92-95
- 96- Chayama K, Kabayashi M, Tsubato A, et al. Molecular analysis of intrapousal transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol* 1995; 24: 612-616
- 97- Bresters D, Bunshoten EP, Reesing HW, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1993; 342: 210-211

- 98- Akahane Y, Aikowa TL, Luba D, et al. Transmission of HCV between spouses. *Lancet* 1992; 339: 1059-1060
- 99- Failure to detect hepatitis C virus genome in human secretions with polymerase chain reaction. *Hepatology* 1991; 14: 763-767
- 100- Hadziyannis SJ, Viral Hepatitis. In: Hadziyannis SJ (eds) *Liver Disease, Diagnosis and Management*. Churchill Livingstone 2000:45-75
- 101- Hallam NF, Fletcher ML, Read SJ, et al. Low risk of sexual transmission of hepatitis C virus. *J Med Virol* 1993; 40: 251-253
- 102- Weinstock HS, Bolan G, Reingold AL, et al. Hepatitis C virus infection among patients attending a clinic for sexually transmitted disease, *JAMA* 1993; 269: 361-365
- 103- Nelby M, Bigger RJ, Wantzin P, et al. Sexually transmission of non-A, non-B hepatitis by saliva. *J Infect Dis.* 1987; 55: 1078-1079
- 104- Bodsworth NJ, Cunningham P, Kaldor J, et al: Hepatitis C virus infection in a large cohort of homosexually active men: Independent associations with HIV-1 infection and injecting drug use but not sexual behaviour. *Genitourin. Med.* 1996; 72: 118-122
- 105- Donahue JG, Nelson KE, Munoz A, et al: Antibody to hepatitis C virus among cardiac surgery patients, homosexual men, and intravenous drug users in Baltimore, Maryland. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 1206-1211
- 106- Melbye M, Biggar RJ, Wantzin P, et al: Sexual transmission of hepatitis C virus: Cohort study (1981-1989) among European homosexual men. *BMJ* 1990; 301: 210-212
- 107- Osmond DH, Charlebois E, Sheppard HW, et al: Comparison of risk factors for hepatitis C and hepatitis B virus infection in homosexual men. *J Infect Dis.* 1993; 176: 66-71
- 108- Lam JPH, McOmish F, Burns SM, et al: Infrequent vertical transmission of hepatitis C virus. *J Infect Dis.* 1993; 167: 572-576
- 109- Novate R, Thiers V, Monforte AD, et al: Mother-to-child transmission of hepatitis C virus detected by nested polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 1992; 165: 720-723
- 110- Ohto H, Terazawa S, Nobuhiko S, et al: Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Engl J Med* 1994; 330: 744-750
- 111- Reinus JF, Leikin EL, Alter HJ, et al: Failure to detected vertical transmission of hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 1992; 117: 881-886

- 112- Roudot Thoraval F, Pawlosky JM, Theirs V, et al. Lack of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-seronegative women: A prospective study with hepatitis C virus RNA testing. *Hepatology* 1993; 17: 772-777
- 113- Wejstal R, Widell A, Mansson A-S, et al: Mother-to-infant transmission hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 1992; 117: 887-890
- 114- Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S, et al: Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1995; 345:289-291
- 115- Jaeckel E, Cornberg M, Mayer J, et al: Early treatment of acute hepatitis C infection with interferon-alpha 2b monotherapy prevents development of chronic HCV infection. *Hepatology* 2000; 634: 318
- 116- Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, et al: Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: Evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet* 2000; 356: 904-907
- 117- Reinus JF, Leikin EL. Pregnancy and liver disease: Viral hepatitis in Pregnancy. *Clin Liver Dis* 1999; 3: 115-130
- 118- Reinus JF, Leikin EL, Alter HJ, et al. Failure to detect vertical transmission of hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 1992; 117: 881
- 119- Azar C, Resti M, Moriondo M, et al. Vertical transmission of HCV is related to maternal peripheral blood mononuclear cell infection. *Blood* 2000; 96: 2045-2048
- 120- Lin H-H, Kao J-H, Hsu H-Y, et al. Possible role of high-titer maternal viremia in perinatal transmission of hepatitis C virus. *J Infect Dis* 1994;169: 638-641
- 121- Inoue Y, Miyamura T, Takahashi K, et al. Maternal transfer of HCV. *Nature* 1991; 353: 609
- 122- Reesing HW, Wang VCW, van der Poel CL. Mother-to-infant transmission and hepatitis C virus. *Lancet* 1990; 335: 1216-1217
- 123- Granovsky MO, Minkoff HL, Tess BH, Waters D, et al. Mother-infant hepatitis C transmission; Second generation research. *Hepatology* 1999; 29: 992-993
- 124- Matsubara T, Sumazaki R, Takita H: Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: A prospective study. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 973-978
- 125- Okamoto M, Nagata I, Murakami J, et al: Prospective reevaluation of risk factors in mother-to-child transmission of hepatitis C virus: High virus load, vaginal delivery, and negative anti-NS4 antibody. *J Infect Dis* 2000; 182: 1511-1514

- 126- Thomas DL, Villano SA, Riester KA, et al: Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1 infected mothers. *J Infect Dis* 1998; 177: 1480-1488
- 127- Eyster ME, Fried MW, Di Bisceglie AM, et al: Increasing hepatitis C virus RNA levels in hemophiliacs: Relationship to human immunodeficiency virus infection and liver disease. *Blood* 84; 1020-1023
- 128- Osella AR, Misciagna G, Leone A, et al: Epidemiology of hepatitis C virus infection in an area of southern Italy. *J Hepatol* 1997; 27: 30-35
- 129- Tefler PT, Brown D, Devereux H, et al: HCV RNA levels and HIV infection: Evidence for a viral interaction in haemophilic patients. *Br J Haematol* 1994; 88: 397-399
- 130- Thomas DL, Shih JW, Alter HJ, et al: Effect of human immunodeficiency virus on hepatitis C virus infection among injecting drug users. *J Infect Dis* 1996; 174: 690-695
- 131- Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999; 31: 96-100
- 132- Ogasawara S, Kage M, Kosai K, et al: Hepatitis C virus RNA in saliva and breastmilk of hepatitis C carrier mothers. *Lancet* 1993; 341: 561
- 133- Ohto H, Okamoto H, Mishiro S: Vertical transmission of hepatitis C virus (reply). *N Engl J Med* 1994; 331: 400
- 134- Linn H-H, Kao J-H, Hsu H-Y, et al: Absence of infection in breast-fed infants born to hepatitis C virus-infected mothers. *J Pediatr* 1995; 126: 589-591
- 135- Manzini P, Sarocco G, Cerchier A, et al. Human Immunodeficiency virus infection as risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission; persistence of anti-hepatitis C virus in children associated with the mother's anti-hepatitis C virus immunoblotting pattern. *Hepatology* 1995; 21: 328-332
- 136- American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases: Hepatitis C virus infection. *Pediatrics* 1998; 101: 481-485
- 137- Bronowicki JP, Venard V, Botte C, et al: Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. *N Engl J Med* 1997; 337: 237-240
- 138- Massari M, Petrosillo N, Ippolite G, et al. Transmission of Hepatitis C virus in a gynecological surgery setting. *J Clin Microbiol* 2001; 2860-2863
- 139- Menedez SR, Garcia MR, Sanchez Roman S, et al. Intrafamilial spread of hepatitis C virus. *Infection* 1991; 19: 431-433

- 140- Mondello P, Hatti S, Vitale MG, et al. Anti-HCV antibodies in household contacts of patients with cirrhosis of liver-preliminary results. *Infection* 1991; 20: 51-52
- 141- Tanaka E, Kiyosawa K, Tokunaga K, et al. Prevalence of antibody to hepatitis C virus in Japanese school children; a comparison with adult blood donors. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 46: 460-464
- 142- Knöll A, Helmig M, Peters O, et al. Hepatitis C virus transmission in a pediatric oncology ward: Analysis of an outbreak and review of the literature. *Lab Invest* 2001; 81: 251-262
- 143- Liou TC, Chang TT, Young KC, et al. Detection of HCV RNA in saliva, urine, seminal fluid and ascites. *J Med Virol* 1992; 37: 197-202
- 144- Nakano I, Imoto M, Fukuda Y, et al. Hepatitis C RNA in urine, saliva and sweat. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1522
- 145- Taliani G, Celestino D, Badolato MC, et al. Hepatitis C virus infection of salivary gland epithelial cells. Lack of evidence. *J Hepatol* 1997; 26: 1200-1206
- 146- Dushiko GM, Smith M, Scheuer PJ. Hepatitis C virus transmitted by human bite. *Lancet* 1990; 356: 503-504
- 147- Chang TT, Chang TY, Chen CC, et al. Existence of Hepatitis C virus in *Culex quinquefasciatus* after ingestion of infected blood: Experimental approach to evaluating transmission by mosquitoes. *J Clin Microbiol* 2001; 3353-3335
- 148- Mert A, Şentürk H, Tabak F, et al. Anti-HCV pozitifliği saptanan kan donörlerinin değerlendirilmesi. 2. Ulusal Hepatoloji Kongresi kitapçığı 1997; 14 (P54).
- 149- Mert A, Yıldırım B, Şentürk H. HCV RNA positive blood donors: A histology study EASL Postgraduate Course Abstract Book 1998; 146 (A26)
- 150- Hoofnagle JH. Hepatitis C: The clinical spectrum of disease. *Hepatology* 1997; 26 (suppl 1): 15-20
- 151- Tabak F, Yıldırım B, Mert A, Akdoğan M, Barut G, Şentürk H. The risk factors of HCV infection in Turkey. EASL Postgraduate Course Abstract Book. 1998; 149 (A29)
- 152- DiBisceglie AM. Natural history of hepatitis C: its impact on clinical management. *Hepatology* 2000; 31: 1014-1018
- 153- Alter HJ, Seef LB. Recovery, persistence and sequelae in hepatitis C virus infection: Prospective on long term outcome. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 17-35

- 154- Seeff LB, Buskell-Bales Z, Wright EC, et al. Long term mortality after transfusion associated non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1992; 327: 1906-1911
- 155- Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type-C: Aretrospective follow up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112: 463-472
- 156- Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995; 332: 1463-1466
- 157- Alberti A, Chemello L, Benvegno L. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31 (suppl 1): 17-24
- 158- Kenny Walsh E, for the Irish Hepatology Research Group. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. *N Engl J Med* 1999; 340: 1228-1233
- 159- Vogt M, Lang T, Frösner G, et al. Prevalance and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Engl J Med* 1999; 341: 866-870
- 160- Muller R. The natural history of hepatitis C. Clinical experiences. *J Hepatol* 1996; 24 (suppl): 52-54
- 161- Sanchez-Tapieas JM, Barrera J, Costa J, et al. Hepatitis C virus infection in patients with non alkolik chronic liver disease. *Ann Intern Med* 1990; 112: 921-924
- 162- Akkız H, Çolakoğlu S, Ergün Y, ve ark. Hepatosellüler karsinomalı hastalarda anti-HCV seroprevelansı. *Ulusal Gastroenteroloji Kongresi 1993, Bursa*
- 163- Bruno S, Silin E, Crosignani A, et al. Hepatitis C virus Genotypes and risk of hepatoselular crasinoma in cirrhosis; a prospective study. *Hepatology* 1997; 25: 754-758
- 164- NIH Consensus Development Conference Panel Statement: Management of Hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26 (suppl 1): 2-10
- 165- Consensus statement "EASL International Consensus Conference on Hepatitis C". *J Hepatol* 1999; 30: 956-61
- 166- Eddleston ALWF and Dixon B: *Interferons in the treatment of chronic viral infection of the liver*, 1. edit, UK, Penine Pres 1990
- 167- Lok ASF. Treatment of chronic hepatitis B Viral hepatitis A to F: an update. *AASLD postgraduate course, Chicago, 1994: 146-61*
- 168- Peters M. Viral hepatitis: mechanism of cell injury. Viral hepatitis A to F: an update. *AASLD postgraduate course, Chicago, 1994;22-8*

- 169- Dianzani F, Antonelli G, Capobianchi MR. The biological basis for clinical use of interferon. *J Hepatol* 1990;(suppl 1):5-10
- 170- Rogers et al. Hepatitis B virus: clinical disease. In: Richard AW (eds). *Viral hepatitis*, 1. edit. New York, Marcel Dekker 1997:134-46
- 171- Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, et al. Interferon decreases hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis caused by the hepatitis B virus: a pilot study. *Cancer* 1998; 82: 827-35
- 172- Meager A. Biological assay for interferons. *J Immunol Methods* 2002; 261: 21-36
- 173- Hayden FG. Antiviral drugs. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York Churchill Livingstone, 2000: 460-491
- 174- Luxon BA, Grace M, Brassard D, et al. Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C infection. *Clin Ther.* 2002; 24: 1363-83
- 175- Glue P, Fang JW, Rouzier-Panis R, et al. For the Hepatitis C Intervention Therapy Group. Pegylated interferon-alpha 2b: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. *Clin Pharmacol Ther.* 2000; 68: 556-67
- 176- Reddy KR, Wright TL, Pockors PJ, et al. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon-alpha 2a compared with interferon alpha-2a in non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 33: 433-38
- 177- Lurie Y. Assessment of optimal dosing frequency of pegylated interferon alpha-2b in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; 32: 444A
- 178- Martin P, Mitra S, Farrington K, et al. Pegylated (40-kd) interferon-alpha 2a is unaffected by renal impairment. *Hepatology* 2000; 32: 370A
- 179- Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, Mahachai V, Chao YC, Tanwadee T et al. Peginterferon alpha-2a: an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003;10:298-305
- 180- Chutaputti A. Adverse effects and other safety aspects of the hepatitis C antivirals. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 156-163
- 181- Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002; 36:237-244
- 182- Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345: 41-52

- 183- Bonis P, Chopra S, Shiffman M. Pegylated interferon in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. In: Rose B, (eds) UpToDate. Wellesley, MA: 2004: 47-82
- 184- Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heatcote EJ, Lai MY, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000; 343: 1666-1672
- 185- McHutchison JG. Hepatitis C advances in antiviral therapy: What is accepted treatment now? *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:431-441
- 186- Lau JYN, Tam RC, Liang TJ, Hong Z. Mechanism of action of ribavirin in the combination treatment of chronic HCV infection. *Hepatology* 2002;35:1002-1009
- 187- Cameron CE, Castro C. The mechanism of action of ribavirin: lethal mutagenesis of RNA virus genomes mediated by the viral RNA-dependent RNA polymerase. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 757-764
- 188- Lam NP, Neumann AU, Geretch DR, et al. Dose-dependent acute clearance of hepatitis C genotype 1 virus with IFN alfa. *Hepatology* 1997; 26: 226-231
- 189- Buti M, Sanchez-Avila F, Lurie Y, et al. Viral kinetics in genotyp 1 chronic hepatitis C patients during therapy with different doses of peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *Hepatology* 2002; 35: 930-936
- 190- Layden JE, Layden TJ. Viral kinetics of hepatitis C: New insights and remaining limitations. *Hepatology* 2002; 35: 967-970
- 191- Zeuzum S. Favourable and disappointing lessons from viral kinetics. *J Hepatol* 2002; 37: 151-153
- 192- Shad JA, McHutchison JG. Current and future therapies of hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2001; 5: 335-359
- 193- Booth JC, O'Grady J, Neuberger J. Clinical guidelines on the management of hepatitis C. *Gut* 2001; 49:11-21
- 194- Pol S, Zylberberg H, Fontaine H, Berchot C. Treatment of chronic hepatitis C in special groups. *J Hepatol* 1999; 31: 205-209
- 195- Shiffman ML. Management of interferon therapy nonresponders. *Clin Liver Dis* 2001; 5: 1025-43
- 196- Oliveira A, Serrano C, Erdozain JC, Calleja JL, Castillo P, Segura JM, Escartin P. Interferon, ribavirin ve amantadine in prior nonresponders to interferon and ribavirin therapy with chronic hepatitis C (genotype 1). *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26: 465-8
- 197- Cornberg M, Hinrichsen H, Teuber G, Berg T, Naumann U, Falkenberg C, Zeuzem S, Manns MP. Mycophenolate mofetil in combination with recombinant

- interferon alfa-2a in interferon nonresponder patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2002; 37: 843-7
- 198- Firpi RJ, Nelson DR, Davis GL. Lack of antiviral effect of a short course of mycophenolate mofetil in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Liver Transpl* 2003; 9: 57-61
- 199- Hellstrand K, Brune M, Mellqvist UH, Norkrans G, Lundberg PA, Hermodsson S, Wejstal R. Histamine and the response to IFN-alpha in chronic hepatitis C. *J Interferon Cytokine Res* 1998; 18: 21-2
- 200- Sherman KE, Sjögren M, Creager RL, Damiano MA, Freeman S, Lewey S, et al. Combination therapy with thymosin alpha 1 and interferon for the treatment of chronic hepatitis C infection: randomized, placebo-controlled double blind trial. *Hepatology* 1998; 27: 1128-35
- 201- Nelson DR, Lauwers GY, Lau JY, Davis GL. Interleukin 10 treatment reduces fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a pilot trial of interferon nonresponders. *Gastroenterology* 2000; 118: 655-60
- 202- Francesco R, Rice CM. New therapies on the horizon for hepatitis C: are we close? *Clin Liver Dis* 2003; 7: 211-42
- 203- Poynard T, Leroy V, Cohard M, et al. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: Effects of dose and duration. *Hepatology* 1996; 24: 778-89
- 204- Nguyen MH, Wright TL. Therapeutic advances in the management of hepatitis B and hepatitis C. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 593-601
- 205- Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J, for the International Hepatitis Interventional Group. Randomised trial of interferon alfa2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426-1432
- 206- McHutchinson JG, Gordon SC, Shiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rutgi VK, Goodman ZD, Ling M-H, Cort S, Albrecht JK, for the hepatitis interventional Therapy Group. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-92.
- 207- Davis G, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon SC, Trepo C, Shiffman ML, Zeuzem S, Craxi A, Ling M-H, Albrecht J, for the international Hepatitis Interventional Therapy Group. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1493-1499
- 208- Alberti A, Benvegnu L. Management of hepatitis C. *J Hepatol* 2003; 38: 104-118

- 209- Camma C et al. Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Hepatology* 2004; 39: 333-342
- 210- Strader D B, Wright T, Thomas DL, and Seef LB. Diagnosis, Management, and treatment of Hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147-171
- 211- Viral hepatite savaşın derneği konsensus kitapçığı "kronik viral hepatit tanı ve tedavi rehberi"-2004
- 212- Forman E, et al Twice-Weekly Peginterferon-alpha-2b Best in Chronic Hepatitis C Genotype 1. *J Viral Hepatitis* 2003;10:271-276
- 213- Abacıoęlu YH, Davidson F, Tuncer S, et al. The distribution of hepatitis C virus genotypes in Turkish patients. *J Viral Hep* 1995; 2: 297-301
- 214- Gordon SC, Fang JWS, Silberman AL, et al. The significance of baseline serum alanin aminotransferase on pretreatment disease characteristics and response to antiviral therapy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; 32:400-404
- 215- Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001; 345: 1452-1457
- 216- McHutchinson JG, Poynard T, Esteban-Mur R, Davis GL, et al. Hepatitis HCV RNA before and after treatment with interferon alone or combined with ribavirin. *Hepatology* 2002; 35: 688-693
- 217- Davis GL, Nelson DR, Reyes GR. Future options for the management of hepatitis C. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 103-112
- 218- Brechot C. Hepatitis C virus 1b, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997; 25: 772-774
- 219- Gonzales A, Esteban JI, Medoz P, et al. Efficacy of screening donors for antibodies to hepatitis C virus to prevent transfusion associated hepatitis; final report of a prospective trial. *Hepatology* 1995; 22:439-445
- 220- Chung HT, Lee USK, Lok ASF. Prevention of posttransfusion hepatitis B and C by screening blood donors for antibody to HBcAg. *Hepatology* 1993; 18: 1045-1049
- 221- Wang YJ, Lee SD, Hwang SJ, et al. Incidence of posttransfusion hepatitis is before and after screening for hepatitis C virus antibody. *Vox Sang* 1994; 67: 187-190
- 222- Alter MJ. Hepatitis C virus in the United States. *J Hepatol* 1993; 31: 88-91
- 223- Horowitz B, Prince AM, Horowitz MS, et al. Viral safety of solvent-detergent treated blood products. *Dev Biol Stand* 1993; 81: 147-161

- 224- Seef LB, Zimmermann HJ, Jright EC, et al. A randomized double blind controlled trial of the efficacy of immune serum globulin for the prevention of posttransfusion hepatitis: A veterans administration cooperative study. *Gastroenterology* 1977; 72: 111-121
- 225- Zibert A, Schreier E, Roggendorf M. Antibodies in human seraspecific to hypervariable region 1 of hepatitis C virus can block viral attachment. *Virology* 1995; 208: 653-661
- 226- Rosa D, Campognoli S, Moretta C, et al. A quantitative test to estimate neutralizing antibodies to the hepatitis C virus; Cytofluorimetric assasment of envelope glycoprotein 2 binding to target cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 208: 653-661
- 227- Choo QL, Kuo G, Raltson R, et al. Vaccination of chimpanzees against infection by the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 1294-1298
- 228- Donnelly JJ, Freidman A, Martinez D, et al. Preclinical efficacy of a prototype DNA vaccine; Enhanced Protection against antigen drift in influenza virus. *Nat Med* 1995; 1: 538-587
- 229- Saito T, Sherman GJ, Akatsuka T, et al. Plasmid DNA-based immunization and antibody responce to hepatitis C virus structural antigents. Third International Symposium on hepatitis C virus and related viruses. Gload Coast, Australla, 1995:30;3
- 230- Tokushige K, Wakita T, Moredpour D, et al. Expression and immune response to hepatitis C virus DNA vaccine constructs. *Hepatology* 1995; 22: 22A
- 231- Emery P, Luqmani R. The validity of surrogate markers in rheumatic disease. *Brit J Rheum* 1993; 32: 3-8
- 232- Volanakis JE. Acute phase proteins in rheumatic disease. In: Mc Carty DJ, Kopman WJ (eds) *Arthritis and allied conditions*. Philadelphia: Lea- Febiger; 1993: 469-475
- 233- Sivas A. Aminoasitler ve proteinler. İçinde: Onat T, Emerk K, (eds). *Temel biyokimya*. İzmir: Başsaray Yayınevi:1996: 150
- 234- Lowry SF. Cytokine mediators of immunity and inflammation. *Arch Surg* 1993; 128:1235-1241
- 235- Benzi I, Chow DA, Sabbadini ER. Neuroimmunoregulation and natural immunity. *Doment Anim Endocrin* 1998;15:273-281
- 236- Downton SB, Colten HR. Acute phase reactants in inflammation and infection. *Semin Hemat* 1988; 25: 84-90

- 237- Arvidsson NG, Gudbjornsson B, Hallgreen R, Larsson A. Concordant message of different inflammatory markers in patient with rheumatoid arthritis. *J Med Sci* 1998; 35-42
- 238- Sönmez E. Protein enerji malnutrisyonu olan çocuklarda akut faz cevabının değerlendirilmesi. *İstanbul: İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak; 1992:25-50*
- 239- Akkuş İ, Gürbilek M, Çağlayan O. Klinik biyokimya laboratuvarı el kitabı. *İstanbul:1997:15-55.*
- 240- Tiftik AM. Klinik biyokimya. *Konya: Mimoza AŞ: 1996;55-60.*
- 241- Jahoor F, Sivakumar B, Rosario MD, Frazer EM. Isolation of acute phase proteins from plasma for determination of fractional synthesis rates by a stable isotope tracer technique. *Analyt Biochem* 1996; 236: 95-100
- 242- Kushner I. Erythrocyte sedimentation rate and acute phase reactants. In: Mc Carty DJ, Kopman WJ, editors. *Arthritis and allied conditions*. Philadelphia: Lea-Febriger; 1993: 720-725
- 243- Volanakis JE. Complement activation by reactive protein complexes. *Annal NY Acad Sci* 1982; 389: 612-614
- 244- Robey FA. Binding of the, C-reactive protein to chromatin and nucleosome core particles possible physiological role of C-reactive protein. *J Biol Chem* 1984; 259: 7311-7316
- 245- Volanakis JE, Narkates AJ. Binding of human C4 to C-reactive protein pneumococcal C polysaccharide complexes during activation of the classical complement pathway. *Mol Immunol* 1983;20:1201-1207
- 246- Kilpatrick JM, Virella G. Inhibition of platelet activating factor by rabbit C-reactive protein. *Clin Immunol Immunopathol* 1985;337:276-81
- 247- Schultz DR, Arnold PI. Properties of four acute phase proteins: C-reactive protein, serum amyloid A protein, α_1 acid glycoprotein and fibrinogen. *Sem Arth Rheum* 1990;20:129-47
- 248- Goldberger G, Bind DH, Sipe JD, Colten HR. Transcriptional regulation of genes encoding the acute phase proteins CRP, SAA and C3. *J Immunol* 1987;138:3967-3971
- 249- Weiss G, Umlauf F, Urbanek M, Herold M, Lovevsky M, Offner F, Gordeuk VR. Associations between cellular immune effector function, iron metabolism, and disease activity in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Infect Dis*. 1999 Nov;180:145-148
- 250- Bienvenu J, sann L, Bienvenu F, et al. Laser nephelometry of orosomucoid in serum of newborns. *Clin Chem* 1981; 27: 721-726

- 251- Anderson S, Nevins CL, Green LK, El-Zimaity H, Anand BS. Assessment of liver histology in chronic alcoholics with and without hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci.* 2001;46:1393-1398
- 252- Connel EB, Connel JT. C-reactive protein in pregnancy and contraception. *Am J Obstet Gynecol* 1971;110:633-639
- 253- Feher J, Jakab L, Jozsa L, Szilvasi I, Papp G. Serum immunoglobulin and glycoprotein concentration and mesenchymal reaction in chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Morphol Igazsagugyi Orv Sz.* 1977;17:180-186
- 254- Baalistieri WF, Deodhar S, Fritsche H, Grene MF, Hefner LJ, Jennings CD. General clinical tests. In: Tietz NW, editor. *Clinical guide to laboratory tests.* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Comp; 1990;111-115.
- 255- Mc Pherson RA. Specific proteins. In: Henry JB, editor. *Diagnosis and management by laboratory methods.* Philadelphia: WB Saunders Comp; 1991: 215-27
- 256- Cheresch D, Haynes D, Distasio J. Interaction of the an acute phase reactant, alpha 1-acideglycoprotein with the lymphoid cell surface: A model for nonspecific immune suppression. *Immunology* 1984;51:541-8
- 257- Paxton JW. Alpha 1-acidglycoprotein and binding of basic drugs. *Meth Find Exptl Clin Pharmacol* 1983; 5: 635-48
- 258- Topuz, E., Yasasever, V., *Tümör Belirleyiciler: Meme kanseri, biyoloji, tanı, evreleme, tedavi.* İstanbul, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları 3, 1. Baskı, 1997: 161
- 259- Metwally MA, Zein CO, Zein NN. Clinical significance of hepatic iron deposition and serum iron values in patients with chronic hepatitis C infection. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99: 286-91
- 260- Shima M, Nakao K, Kato, Y, Nakata K, Ishii N and Nagataki S. Comparative study of CRP in chronic hepatitis B and hepatitis C. *Tohoku J. Exp. Med.* 1996: 178:287
- 261- Atono Y, Sata M, Tanikawa K. Kinetics of C-reactive protein in acute viral hepatitis. *Gastroenterol Jpn.* 1989;24: 655-62
- 262- Ono K, Sata M, Murashima S, Fukuizumi K, Suzuki H, Tanikawa K. Biological responses to administered interferon in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res.* 1996; 20:1560-1563
- 263- Lapinski TW. Activation of acute phase proteins in patients with chronic hepatitis C treated with interferon-alpha 2a. *Polski Merkurisz Lekarski* 2001; 10: 138

- 264- Stam TC, Swaak AJG, Kruit WHJ, and Eggermont AMM. Regulation of ferritin: a specific role for interferon-alpha (IFN- α)? The acute phase response in patients treated with IFN- α -2b. *European J of Clinical Investigation* 2002;32:79-83
- 265- Bolewska B, Wojtacha A, Juszczak J, Przedwojewski M. Serum iron parameters in chronic hepatitis C patients and comparison of the results before and during antiviral treatment. *Pol Merkuriusz Lek.* 2005;18:552-555
- 266- Kawamura Y, Akuta N, Sezaki H, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Determinants of serum ALT normalization after phlebotomy in patients with chronic hepatitis C infection. *J Gastroenterol.* 2005; 40: 901-906
- 267- Mozer-Lisewska I, Mania A, Kowala-Piaskowska A, Figlerowicz M, Sluzewski W. Alterations of soluble transferrin receptor level in children with chronic hepatitis C during treatment with recombinant interferon-alpha and ribavirin. *Hepatol Res.* 2005; 12:125
- 268- Martin-Vivaldi R, Nogueras F, Gonzales A, Quintero D, Pinel L. M., Castro T, and Hernandez A. Response of chronic hepatitis C to interferon-alpha treatment and relationship with iron metabolism. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 1997; 98: 523
- 269- Casaril M, Stanzial AM, Tognella P, Pantalena M, Capra F, Colombari R, Corrocher R. Role of iron load on fibrogenesis in chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterol.* 2000; 47: 220-225
- 270- Bayraktar Y, Saglam F, Temizer A, Uzunalimodlu B, Van Thiel DH. The effect of interferon and desferrioxamine on serum ferritin and hepatic iron concentrations in chronic hepatitis B. *Hepatogastroenterol.* 1998; 45: 2322-2327
- 271- Ioannou GN, Dornitz JA, Weiss NS, Heagerty PJ, Kowdley KV. Racial differences in the relationship between hepatitis C infection and iron stores. *Hepatology.* 2003;37:795-801
- 272- Hofer H, Osterreicher C, Jessner W, Penz M, Steindl-Munda P, Wrba F, Ferenci P. Hepatic iron concentration does not predict response to standard and pegylated-IFN/ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2004;40:1018-1022
- 273- Metwally MA, Zein CO, Zein NN. Clinical significance of hepatic iron deposition and serum iron values in patients with chronic hepatitis C infection. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:286-91
- 274- Arber N, Moshkowitz M, Konikoff F, Halpern Z, Hallak A, Santo M, Tiomny E, Baratz M, Gilat T. Elevated serum iron predicts poor response to interferon treatment in patients with chronic HCV infection. *Dig Dis Sci.* 1995;40: 2431-2433
- 275- Kalabay L, Nemesanszky E, Csepregi A, Pusztay M, David K, Horvath G, et al. Paradoxical alteration of acute-phase protein levels in patients with chronic hepatitis C treated with IFN-alpha2b. *Int. Immunol.* 2004;16:51-54

- 276- Weiss G, Umlauff F, Urbanek M, Herold M, Lovevsky M, Offner F, Gordeuk VR. Associations between cellular immune effector function, iron metabolism, and disease activity in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Infect Dis.* 1999;180:1452-1458
- 277- Imbert-Bismut F, Ratziu V, Laurence Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T, for the MULTIVIRC group. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C infection: a prospective study. *Lancet* 2001; 357: 1069-1075
- 278- Patel K, Gordon SC, Jacobson I, Hezode C, Oh E, Smith KM, Pawlotsky JM, McHutchinson JG. Evaluation of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate to advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *J of Hepatol* 2004; 41: 935-942
- 279- Feher J, Jakab L, Jozsa L, Szilvasi I, Papp G. Serum immunoglobulin and glycoprotein concentration and mesenchymal reaction in chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Morphol Igazsagugyi Orv Sz.* 1977 Jul;17(3):180-186
- 280- Poynard T, Imbert-Bismut F, Ratziu V, Shevret S, Jardel C, Moussalli J, Messous D, and Degos F for the GERMED cyt04 group. Biochemical markers of liver fibrosis in patients infected by hepatitis C virus: longitudinal validation in a randomized trial. *J of Virol Hepatitis*, 2002; 9: 128-133
- 281- Anderson S, Nevins CL, Green LK, El-Zimaity H, Anand BS. Assessment of liver histology in chronic alcoholics with and without hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci.* 2001;46:1393-1398
- 282- Luo JC, Hwang SJ, Chang FY, Chu CW, Lai CR, Wang YJ, Lee PC, Tsay SH, Lee SD. Simple blood tests can predict compensated liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterol.* 2002;49:478-481
- 283- Volchkova EV, Pak SG, Malov VA, Umbetova KT. Changes in the levels of acute phase proteins in viral hepatitis. *Ter Arkh.* 2000;72:18-21
- 284- Bienvenu J, sann L, Bienvenu F, et al. Laser nephelometry of orosomuroid in serum of newborns. *Clin Chem* 1981; 27: 721-726