

**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI BİLİM DALI**

**HEPATİT C ENFEKSİYONUNUN DOĞAL SEYRİNDE
DÜŞÜK DENSİTELİ LİPOPROTEİN VE ÇÖPÇÜ
RESEPTÖR SINIF B TİP 1'İN POLİMORFİZMLERİNİN
ETKİSİ**

Dr. EBRU KELEBEK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. ENGİN ALTINTAŞ

MERSİN-2009

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	
TEŞEKKÜRLER	
ÖZET	5
ABSTRACT	6
GİRİŞ ve AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	10
Virüs	10
Epidemiyoloji	10
Hepatit C ve Türkiye	11
Bulaşma	12
Patogenez	12
Tanı	14
HCV hücrel reseptörler	15
HCV için bir reseptör olarak CD81	16
HCV için bir reseptör olarak SR-BI	17
HCV için bir reseptör olarak LDL reseptörü	17
Doğal Seyir	18
Kronik İnfeksiyon	21
HCV Taşıyıcılığı	21
Biyokimyasal olarak aktif kronik hepatit C	21
Kronik hepatit C'nin klinik özellikleri	23
Kronik hepatit C'nin karaciğer dışı bulguları	26
HCV ve HIV enfeksiyonu	27
Hemodiyaliz hastalarında HCV	27
Böbrek nakli ve HCV	27
GEREÇ VE YÖNTEMLER	29
Hastaların toplanması	29
DNA İzolasyonu	30
Moleküler Analiz	31
İstatiksel yöntem	32
BULGULAR	34
TARTIŞMA	56

KAYNAKLAR	64
KISALTMALAR	79
TABLolar	81
GRAFİKLER	82

Teşekkürler

Tezimin tüm aşamalarında büyük katkısı ve desteği olan tez danışmanım Sn. Doç.Dr. Engin ALTINTAŞ'a, İç Hastalıkları Anabilim Dalında asistanlık eğitimim boyunca emeği geçen tüm değerli hocalarıma, eğitimim boyunca her türlü desteğini esirgemeyen birlikte çalıştığım arkadaşlarıma hepsine teşekkür ederim.

Tıbbi Genetik ve Biyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof.Dr. M. Emin ERDAL'a, kanların çalışılmasında emeği geçen Sn. Zuhâl ALTINTAŞ'a, istatistikleri ve bulguların değerlendirilmesi konusundaki yardımlarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sn. Doç. Dr. Bahar TAŞDELEN'e teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

HCV için reseptör fonksiyonları önerildiğinden, immun yanıtta ve polimorfizmde yer alması, düşük dansiteli lipoprotein reseptörü (LDLR) ve çöpçü reseptör sınıf B tip I (SR-BI)'nin, hepatit C enfeksiyonunun genetik yatkınlığının belirlenmesi açısından çok önemli yere sahip olduğu öne sürülmüştür. İnflamasyonun başından sonuna genetik varyanslar ve viral temizlenme, arasındaki muhtemel ilişkiler, fibrozisin ciddiyeti ve karaciğer steatozu değerlendirilmiştir. Spesifik olarak, HCV enfeksiyonunun çeşitli klinik tablolarındaki adı geçen genlerin polimorfizmleri arasındaki korelasyonunu, özellikle de HCV'nin kronikliği üzerine ve de klinik dönemlerinin farklılığıyla (asemptomatik HCV taşıyıcılarından, karaciğer sirozlu ve hepatosellüler karsinomalıları(HSK)) olan ilişkisi araştırıldı.

Hastaları kronik aktif hepatit grubuna grup1, iyileşmiş HCV li gruba grup 2, hepatosellüler kanserli gruba grup 3, HCV sirozlu gruba grup 4 diye adlandırdık. Toplam 123 kişi çalışmaya dahil edildi.

Açlık kan şekeri, insülin, insülin direnci, vücut kitle indeksi, HDL, total kolesterol, trigliserid ve HCV RNA düzeylerine bakıldı.

Çalışmada HCV virüsünün hücre içine girmesinde rol oynayan LDLR reseptör polimorfizmi, SR-B1 polimorfizmi ile hastalığın seyri, histolojik hasarı (fibrozis, hepatik aktivite indeksi) ve karaciğer steatozu arasında bir ilişki saptayamadık. Tanımladığımız gruplar arasında bir fark olmaması, kronik aktif hepatit grubu hariç diğer gruplardaki hasta sayısının az olmasından kaynaklandığı kanısındayız. Bu nedenle bu hasta grubunun arttırılmasına yönelik çalışmamız devam etmektedir. İlginç olmaktadır ki çalışma grubunda LDLR Gene Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) polimorfiziminde polimorfizminin mutand genotipi ve alleli sık görüldü.

Anahtar kelimeler; CD81, LDLR, kronik aktif hepatit C, reseptör polimorfizmi

ABSTRACT

The Impact of Low Density Lipoprotein, and Scaveger Receptor Class Type 1 Polymorphisms in the Course Of Hepatit C Infection

HCV infection prevalence is going up for everyday in the world, and antiHCV prevalence is 0,6 percent in our country. In all HCV infections; 15 percent heals, and other 85 percent progresses to chronic hepatitis.

Receptor functions are suggested for HCV because receptor functions plays a role in immune response and polymorphism. It has been suggested that, in the establishment of HCV infection genetic susceptibility LDLR and SR-BI have a very important impact. From beginning to end of inflammation; association between genetic variations and viral clearance determines severity of fibrosis and response to treatment.

In addition, in this study probable presence of CD81 genetic structure polymorphism have assessed. Specifically, in different HCV infection pictures we investigated correlation of polymorphism, especially we investigated correlation of HCV infection chronicity and clinic stages differences (asymptomatic HCV carrier, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma).

Patients grouped as; active hepatitis patients group I, healed HCV group II, hepatocellular cancer patients group III, HCV cirrhosis patients group IV. Totally 123 patients involved to study. Blood glucose, Insulin and Insulin Resistance, Body Mass Index (BMI), HDL, Total Cholesterol, Triglycerid, and HCV RNA levels worked in study protocol.

We did not find a correlation between LDLR receptor polymorphism, SCAR-1 polymorphism and clinic course of disease, histological damage (fibrosis and hepatic activity index (HAI)), and liver steatosis.

In this study no difference are found between groups and this can be caused by limitation of patients number in some groups. So that we are working for increase number of patient in these groups. Interestingly in study group LDLR-12 gen polymorphism mutant genotype and allele was common so we decided to make up a non HCV infected control group.

Key words: chronic active hepatitis, receptor polymorphism, CD81, LDLR, SCAR-1.

GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit C dünya genelinde %3'lük görülme sıklığına sahip bir hastalıktır¹. Hepatit C virüsü (HCV) ile enfekte bireylerin %80'inde kalıcı enfeksiyonun geliştiği, bu hastalarda karaciğer sirozu ve/veya kanseri gibi kronik karaciğer hastalıklarının gelişmesinin muhtemel olduğu tahmin edilmektedir². Hastalığın ilerleme oranı oldukça değişkendir ve uzun dönemde klinik tabloyu belirleyen ne olduğu bilinmemektedir.

Bu nedenle, hepatosit hücresi içine giren virüsün giriş mekanizması bilinmemektedir. Son yıllarda virüsün hücre içine girmesine olanak sağlayan reseptörlerin tanımlanabilmesi için pek çok çaba harcanmıştır. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve antiproliferatif antikor-1 (CD81) olmak üzere iki molekülün HCV reseptörü olarak fonksiyon gösterdiği öne sürülmüştür³⁻⁵. LDLR gen ailesi, soğuk algınlığı viruslarının minör grupları ve Rous sarkoma virüsleri için reseptör olarak rol aldıkları daha önceden gösterilmiştir^{6,7}. LDLR, kolesterol homeostazinde ve plazma LDL'nin hücrel kullanımını düzenleyerek lipid aktarımında önemli rol oynayabilmektedir^{8,9}. LDL genindeki mutasyon ve polimorfizmlerin ailesel hiperkolesterolemi (FH), obezite ve aterosklerozis ile ilişkili olduğu güçlü bir şekilde ortaya konulmuştur¹⁰⁻¹².

CD81, tetraspanin veya transmembran 4 süperailisinin bir üyesidir ve bu ailenin diğer üyeleri gibi sinyal iletimi, hücre-hücre adhezyonu ve hücrel aktivasyon ya da hücrel gelişimde görev alır¹³. Özellikle CD81 molekülünün geniş olan hücre dışı kısmı, HCV zarı glikoprotein E2 ile CD81'in bağlandığı bölge olarak dikkatleri çekmektedir^{5,14}. Bu sebepten, her ne kadar bağlanma sonrası reseptör downregulasyonu gözlenmemiş olsa da, CD81'in HCV endositozunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir. CD81 ve SR-BI, HCV girişi açısından gereklidir¹⁵⁻¹⁷. CD81'in: HCV girişindeki rolü iyi bir şekilde belirtilmişken, SR-BI'in HCV girişine olan katkısının daha ileri düzeyde karakterize edilmesi gereklidir¹⁵⁻¹⁹.

SR-BI fizyolojik olarak lipoprotein reseptörü ile ilişkili olan yüksek dansiteli lipoproteinlerden (HDL) seçici olarak kolesterol esterlerini almaktan sorumludur^{20,21}. SR-BI aracılı kolesterol esterlerinin selektif alınımı, lipoproteinlerin kendilerine ait olan ekstrasellüler kısımlarına bağlanmalarının ardından, plazma membranında lipid değişimi olmak üzere iki aşamada gerçekleşir. SR-BI, temelde, karaciğer ve steroid hormonların sentezi, biliyer

sekresyon için gerekli olan kolesterolün selektif alınımın gerektiği steroidojenik dokularda eksprese olan proteinlerdir²². HDL aynı zamanda, adenosin trifosfat (ATP) bağlayıcı A1 reseptörü olarak ta adlandırılan ikinci HDL reseptörü vasıtasıyla karaciğer hücrelerine taşınıp SR-BI tarafından alınması sağlanarak, aşırı miktardaki kolesterolün periferel dokulardan uzaklaştırılmasını da sağlar. Enfeksiyon hastalıklarından çoğunun sonuçları, çevresel faktörleri de içeren birçok faktör ile patojen, konak faktörleri ve özellikle de genetik varyans arasındaki etkileşimin baskısı altındadır. Hastalık ile ilişkili polimorfizme dayalı çalışmalar çeşitli hastalıkların etkisinde konak genetik faktörlerinin aydınlatılması, hastalığın birey düzeyindeki risklerini ve hastalığın gelişimsel sonucunu tanımlamaya yardımcı olabileceğinden sıklıkla kullanılmaktadır²³. Hepatit C enfeksiyonunun, şu an ki mevcut tedavilere yanıtı ve klinik sonuçları, değişken olup halen tam olarak anlaşılammıştır. Enfekte bireylerin sadece %20-30'u spontan olarak kendini sınırlarken, aksine geri kalan %70-80'inde kronik HCV enfeksiyonu devam etmektedir². Hastalar tedavi edilirse, genellikle, 6-12 ay kadar, interferon ve ribavirin kombine tedavisi alırlar.

Kronik hepatit C değişen derecelerde hepatik fibroz ve inflamasyon ile karakterizedir. Yaklaşık olarak taşıyıcıların üçte birinde, uzun dönemde, siroz ve/veya karaciğer kanseri gelişir²⁴. İnflamasyonun derecesi, fibrozisin şiddeti ve tedaviye yanıt, konağa bağlı faktörler tarafından belirlenmesi muhtemeldir. Hepatit C'nin ilerlemesinde etkili olan konak genetik faktörlerin aydınlatılması için artan sayıda çalışmaya odaklanılmıştır^{25,26}. Olgu-kontrollü çalışmalarda, HCV polimorfizmi ve oranının, histocompatibility antijen (HLA), TNF- α , IL-10 ve TGF- β 1 kadar hemokromatozis (HFE) geninin HCV enfeksiyonu ile korele olduğu tanımlanmıştır^{27,33}. HCV için reseptör fonksiyonları önerildiğinden, immun yanıtta ve polimorfizmde yer alması, LDLR ve SR-BI'nin, Hepatit C enfeksiyonunun genetik yatkınlığının belirlenmesi açısından çok önemli yere sahip olduğu öne sürülür. İnflamasyonun başından sonuna genetik varyanslar ve viral temizlenme, arasındaki muhtemel ilişkiler, fibrozisin ciddiyeti ve tedaviye olan yanıt değerlendirilmiştir. Spesifik olarak, HCV enfeksiyonunun çeşitli klinik tablolarıyla, LDLR Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) polimorfizmi, LDLR Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val) polimorfizmi, LDLR Exon18, A/G (rs5742911) polimorfizmi ve SC-B1 Exon1, +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser), polimorfizmi korelasyonunu araştırdık, özellikle de HCV'nin kronikliği üzerine ve de klinik

dönemlerinin farklılığıyla (asemptomatik HCV taşıyıcılarından, karaciğer sirozlu ve hepatosellüler karsinomalılar (HSK) olan ilişkisi araştırıldı.

GENEL BİLGİLER

Virüs

HCV tüm dünyada yaygın olarak görülen, insidansı giderek artan bir virüstür. Akut hepatitlerin %20'sinden kronik hepatitlerin %70'inden sorumlu tutulmaktadır³⁴. Hepatit C virüsü akut ve kronik hepatite neden olan lipid-zarflı ve tek sarmallı bir RNA virüsüdür. Saptanması uzun süre mümkün olmamıştır. Bu virüsün kuluçka dönemi 2-22 hafta arasında değişmektedir³⁵. Bilinen en küçük virüsler arasındadır ve oldukça heterojen bir yapısı olduğu bilinmektedir. Spontan mutasyon sık olduğu için bağışıklık sistemi bu virüsü kontrol altına almakta güçlük çekmektedir.

HCV antikoru enfekte kişilerin %60'ında 4 ayda, %90'ında ise 6 ayda pozitifleşir³⁵. Ancak enfekte kişilerin önemli bir bölümünde (%80) kronik enfeksiyona yol açmaktadır.

Epidemiyoloji

Dünya nüfusunun %3'ü kronik olarak Hepatit C virüsü ile enfektedir. (Dünya çapında 180 milyon; Amerika' da 3 milyon) ³⁶. Donörlerin HbsAg için taranması ve 1970'lerin başlarında ticari kan örneklerinin önüne geçilmesi, transfüzyona bağlı hepatitin görülme sıklığını azaltmıştır fakat ortadan kaldırmamıştır. Transfüzyona bağlı hepatit C sıklığı donör taramasının bir sonucu olarak düşse de, damar içi ilaç bağımlılarının sayısında bir azalmanın gözlemlendiği 1990'ların başlarına kadar hepatit C sıklığı %80'lerde ve aynı düzeyde kalmıştır. Donör havuzundan anti-HCV (+) plazmaların uzaklaştırılmasından sonra damar içi (kas içi değil) immünglobin alıcıları arasında, nadiren sporadik HCV örnekleri gözlenmiştir.

Transfüzyona bağlı hepatit öyküsü olan hastaların (hemen hepsi ikinci kuşak HCV tarama testlerinin kullanıldığı 1992'den önce), pıhtılaşma faktörleri ile tedavi edilen hemofili hastalarının ve damar içi (İV) ilaç bağımlılarının %90'ında; tanımlanabilir risk faktörlerinden yoksun sporadik "Non-A Non-B" hepatitli hastaların %60'ı ile %70'inde; gönüllü donörlerin %0,5'inde ve ABD'de genel populasyonun %1,8 'inde olmak üzere toplam 4 milyon kişide HCV enfeksiyonu için serolojik bulgular saptanmıştır³⁷. Dünya genelinde karşılaştırılabilir HCV sıklıkları gözlenir, ancak belli başlı ülkelerde sıra dışı yüksek HCV prevalansları mevcuttur.

Mısır: bazı şehirlerde nüfusunun %20'den fazlası enfektedir. Mısır'daki yüksek oran tıbbi işlemlerdeki kontamine aletlere ve güvenilir olmayan enfeksiyon tedavilerine bağlı olabilir.

ABD: Afrikalı ve Meksikalı Amerikalılar beyazlardan daha yüksek HCV insidansına sahiptir. 30-49 yaş arası erkeklerde sıklık en yüksektir.

Avustralya: 260 bin hasta gözlenmiştir, bunların 200 bininde halen kronik enfeksiyon mevcuttur ve toplamda 8 bininde siroz gelişecektir.

Hong Kong: iv ilaç bağımlısı olmayanlar arasında HCV genotipi dağılımı, genotip 1b için %63.6, 6a için %23.6, 1a için %4.5, 3a için %3.9, 2a için %3.1'dir. oysa İV ilaç bağımlıları arasında oranlar genotip 6a için %58.8 (en yüksek), 1b için %33, 3a için %5.7, 1a için %0.9, 2a için %0.9 dur³⁷.

Hepatit C ve Türkiye

Ülkemiz HCV enfeksiyonu açısından orta endemisitede bir bölgedir. Önceden de belirtildiği gibi topluma dayalı bir çalışma olmadığından hastalığın gerçek sıklığı bilinmemektedir. Çeşitli bölgelere ve risk gruplarına göre bildirilen prevalans farklıdır. Sağlıklı popülasyonda yapılan kohort çalışmalarında anti-HCV prevalansı %1.2-2.6 arasında değişirken, kan donörlerinde %0.05-1.5, sağlık çalışanlarında %0.2-1, hemodiyaliz hastalarında %6.8-51.6 gibi rakamlar bildirilmiştir³⁸. HCV sıklığı sosyoekonomik durum, eğitim düzeyi, bulunulan şehir ve araştırmayı yapan merkezin hasta popülasyonuna göre değişiklik göstermektedir.

Ülkemizde kronik hepatitlerin etyolojisinde HCV'nin rolü son yıllarda giderek artmaktadır. Ökten ve ark'nın yaptığı çalışmaya göre HBV enfeksiyonunun etyolojide hala önemini korumasına karşılık son 10 yılda HCV'nin katkısı %3'den %38.1'e çıkmıştır³⁷. Benzer şekilde sirozların etyolojisinde HBV %56.6'dan %5.9'a inerken, HCV'nin katkısı %25.2'dan %45.9'a yükselmiştir. Kuşkusuz burada HCV tanı testlerinin geliştirilmesinin önemi büyüktür³⁹.

HCV geçişi ile ilgili risk faktörlerinin incelendiği bir başka çalışmada Yıldırım ve ark. HCV bulaşında en önemli etkenlerin küçük ve büyük cerrahi girişimler, kan transfüzyonu, birden fazla cinsel partneri olma, sık diş tedavisi ve diş çektirme olduğunu ortaya koymuşlardır³⁹. Bu çalışmada HCV'li hastaların eşlerinde %1.8, çocuklarında ise %1.2 oranında HCV antikoru rastlanmıştır³⁹. Ülkemizde HCV'de eş geçişi çeşitli çalışmalarda %0.78-7.8 arasındadır³⁹.

Tahan ve ark'nın retrospektif-prospektif çalışmasında bu oran %2 bulunmuştur. Tek eşlilikte olan düşük geçiş ülkemiz için de geçerlidir. Ancak risk gruplarında, örneğin birden fazla partneri olanlarda bu oran %4.2 olarak bildirilmiştir³⁹.

Bulaşma

Transfüzyon alıcılarında yapılan çalışmada HCV'nin etkili bir şekilde kan ve kan ürünleriyle bulaştığı gösterilmiştir. Bununla beraber çeşitli çalışmalarda hepatit C'li sadece %5-35 hasta transfüzyona maruz kalmıştır⁴⁰. Öyle ki bu oran vericilerinin anti-HCV ile taranmasıyla çok daha düşmüştür. Bazı bölgelerde infeksiyonun %50'sini oluşturan İV ilaç kullanıcılarını akut ve kronik infeksiyona büyük kaynak sağlar. Diğer belirlenmiş parenteral yollar; iğne batmasıyla yaralanma ve dövme yaptırmadır ki, bunlar maruziyetin %5'inden fazlasını oluşturmaz⁴⁰. Bundan dolayı önemli oranda hepatit C'li hastada belirlenmiş perkutanöz maruziyet yoktur. Bu grupta infeksiyon kaynağı ve bulaş şekli merak ve tartışma konusu olmuştur⁴⁰.

Hemodiyaliz hastaları HCV enfeksiyonunu kapmada önemli ölçüde bir risk altındadırlar⁴¹. Bu hastalarda %20-60 anti-HCV pozitifliği, %8-25 HCV-RNA pozitifliği bildirilmiştir⁴². HCV enfeksiyonu riski diyaliz süresi ve kan transfüzyonu sayısı ile paralellik gösterdiğinden kan ürünleri enfeksiyonun olası kaynağı olarak görülmektedir.

Patogenez

İnfekte hücrelerdeki moleküler organizasyonu ve sunumu, konağın immün yanıtının tipi ve patternini içeren HCV'nin biyolojik davranışı hakkındaki bilgilerimiz son yıllarda anlamlı olarak artmaktadır^{43,44}. Bununla beraber hepatit C'nin patogenezini, virüsün sebatının, hepatoselüler hasarın mekanizmasının ve karaciğer dışı tutulumun belirleyicileri gibi hala belirsizdir. HCV kronik infeksiyon olmaya doğru kuvvetli eğilime sahiptir. Dünya genelinde kronik karaciğer hastalığının etiolojisinde bu virüsün baskın rolünü haklı çıkarmaktadır. Hepatit C'nin kronikleşmesinin aşağıdaki durumlara bağlı olabileceği ayrıntılı kanıtlarla öne sürülmektedir.

- 1-Karaciğer ve karaciğer dışı hücrelerin non- sitopatik infeksiyonu.
- 2-Konakçı immün cevabının yetersiz cevabı.

Birçok viral infeksiyon vakalarında olduğu gibi, HCV'nin eradikasyonu olasılıkla dolaşımdaki virionlarla etkileşen nötralize edici antikörlerin, infekte hücrelerin öldürülmesi için sitotoksik T lenfositlerin aktivasyonunu ve intraselüler

virüsün regülatuar sitokinlerin salınımı yoluyla inhibisyonunu kapsar. HCV; zarf proteinlerinin antijenik kompozisyonunun hızlı mutasyonlarıyla nötralize edici antikorlara yanıtta korunabilir. Non-structural glikoprotein (NSI)/ Kılıf proteini (E2) proteinlerin amino ucunun yakınındaki aşırı değişken bölgesi nötralize edici antikorları içeren dolaşımdaki antikorlarla tanınır. HCV ile infekte hastaların zarf proteinlerinde yüksek hızlı genetik değişim gözlenir. HCV kronikleşmeyi sağlamak ve konakçı immün yanıtından sakınmak için bu bölgedeki mutasyon oluşturan oldukça yüksek etkili stratejiye sahiptir. Bu strateji HCV'nin benzer türlerinin doğasını yansıtır. Bunlar homojen bir virüs popülasyonu olarak dolaşmazlar fakat immünolojik olarak farklı tipte karışımlar olarak dolaşırlar. Öyle ki birlikte buldukları soylar immün sistem tarafından kontrol edilirken biri baskın soy haline gelir. Burada nötralize edici antikorlar etkinliğini sınırlamaktadır. Nötralizasyon; HCV benzeri türlere karşı dar bir spesifisiteye sahip olabilir, böylece etkin bir HCV aşısı geliştirmeyi problem haline getirir^{42,43}.

HCV aynı zamanda lenfoid hücreleri doğrudan etkileyerek de antiviral immün cevabı azaltabilir. Ancak virüsün bu hücrelerde çoğaldığına dair tanımlayıcı kanıt yoktur ve beyaz küre alt gruplarının virüsü barındırdığına dair tartışmalar hala devam etmektedir.

HCV sekansları CD8+ ve CD4+ T lenfositlerinde B lenfositlerde ve ayrıca monositlerde tespit edilmiştir. Birçok viral hastalığın bir kaç nedenini oluşturan diğer flavivirüslere benzer şekilde hepatit C'nin mevcudiyetinin lenfoid hücrelerin non-sitopatik infeksiyonu için önemli bir belirleyici olup olmadığı belli değildir. Hatalı interferon üretimi de dahil edilebilir.

HCV'nin hangi mekanizmayla hepatoselüler hasar meydana getirdiği bilinmemektedir. Hepatit C'nin orta düzeyde inflamatuvar infiltrasyonla birlikte çarpıcı dejeneratif değişiklikleri içeren histolojik lezyonlarının sıklıkla gözlenmesi, virüsün doğrudan sitopatik etkisinden kaynaklandığı şeklinde yorumlanmaktadır. Flavivirida ailesinin birçok patojeni doğrudan sitopatik etkiyle hücre hasarına neden olmaktadır (Sarı ateş virüsünün neden olduğu karaciğer hasarı gibi). Ancak, virüsün invitro şartlarda kültür edilememesi nedeniyle doğrudan sitopatik etki olasılığı tam olarak belirlenememiştir. Klinik çalışmalar karaciğerdeki virüs çoğalmasının veya birikmesinin hastalığa neden olup olmayacağını açığa çıkarmak için serum ve/veya hepatik virüs sunumuyla karaciğer hasarının şiddeti/ aktivitesi arasındaki bağlantıyı analiz etmektedir.

Sonuçlar tartışmalıdır, öyle ki bir kısmı desteklerken diğerleri karşı çıkmaktadır. Diğer çalışmalar bazı HCV 1b genotiplerinin çok daha sitopatik olabileceğini öne sürmektedir.

HCV'nin, E2 proteini ile hepatositler ve B lenfositler dahil bazı hücrelerin CD81 moleküllerine bağlanarak hücreye girdiği düşünülmektedir⁴⁵. Akut olgularda strüktürel birçok viral antijene karşı belirgin CD4+ T hücre proliferasyonu gelişir. Bu hücreler IL-2 ve IFN- γ sekrete ederler, fakat IL-4 ve IL-10 sekrete etmezler. Böylece tipik Th-1 yanıtı ortaya çıkar⁴⁶. Sitokin yapan CD4+ T ve CD8+ T hücreleri, muhtemelen hem virüs replikasyonunun baskılanmasında, hem de karaciğer hasarının oluşmasında önemli rol oynarlar⁴⁷. Apoptozun HCV enfeksiyonunda arttığı ve bunun, histolojik aktivite indeksi ve karaciğeri infiltre etmiş CD8+ T hücre miktarı ile pozitif korelasyon gösterdiği, fakat aminotransferaz düzeyleri, HCV yükü veya genotip ile korelasyon göstermediği saptanmıştır⁴⁷.

Bu, biokimyasal aktivite ile karaciğerin histolojik hasarı arasında korelasyon olmayabileceğini de kısmen açıklar⁴⁸. Kronik hepatit C olgularında serumda tumor nekroz faktörü-a (TNF-a) düzeyleri inflamasyonun gelişimini, transforming growth factor b (TGF-b) ise fibrozisin derecesini yansıtabilir⁴⁹.

HCV enfeksiyonu kryoglobulinemi, vaskülit, glomerulonefrit, artrit ve tirodit gibi bir grup immünolojik bozukluğa ve en karakteristik bulgu olan tip-2 otoimmün kronik hepatit'te tipik karaciğer böbrek mikrozomal antikorun (anti-LKM) varlığı gibi bir grup antikorun indüklemesine eşlik etmektedir⁵¹. HCV ilişkili kryoglobülinemi ve diğer tip vaskülitlerin patogenezi oligoklonal/monoklonal antikor reaksiyonlarının indüksiyonuyla immün sistemin uzun süreli viral sitimulasyonuna ve İmmünglobulin G (İgG)/ İmmünglobulin M (İgM) tip immün kompleks yapılarına bağlı olabilir^{49,51}. Alternatif olarak HCV lenfoid dokuyu doğrudan infekte edebilir. İmmün sistemin kronik sitimulasyonu / enfeksiyonu sonunda düşük gradeli B-hücreli lenfoma gelişiminden sorumlu olabilir.

Tanı

Laboratuar tekniklerinde birinci sırada "serum anti-HCV" gelmektedir. Doğruluğundan emin olunabilmesi için birkaç kez tekrar edilebilmesi gerekir. Kan merkezinde yapılan testlerde anti-HCV (+) bulunanların %30'unda daha sonra tekrarlanan testlerde anti-HCV (-) bulunmaktadır. Anti-HCV hem hastalığı

geçirip iyileşenlerde, hem de halen aktif replikasyon devam edenlerde (+)'dir. İkinci serolojik test HCV-RNA'dır. Bu test çok çeşitli metodlarla yapılmaktadır. Tanısal olarak yapılması gereken PCR metodudur⁵². Bu metodun da çok çeşitli uygulamaları vardır. Ticari kitlerin ve laboratuvar koşulları uygun olmadığı taktirde yanlış pozitif likve negatiflik oranı yüksektir. HCV-RNA negatif olduğuna karar verilen fizik muayenesi ve diğer laboratuvar tetkiklerinde anormallik saptanmayan hastalarda hepatit C'nin geçirildiğine ve halen aktif enfeksiyonun olmadığına karar verilebilir. Ancak bu kişiler hepatit C'ye karşı immun kabul edilememektedir. Çünkü bu antikorların bulunmasına karşın kişi tekrar aynı virüsle enfekte olabilmektedir. Kronik hepatit C olan hastalar serum ALT (alanin aminotransferaz) düzeyi açısından iki grupta mütaala edilebilmektedir. Bir grupta HCV-RNA pozitif olmasına karşın, serum ALT düzeyi tekrarlanan tetkiklerde normal sınırlar içerisindeydir. Diğer grupta ise serum ALT düzeyi yüksektir. Ancak bu yüksek olan grupta da ALT düzeyi dalgalanma göstermektedir ve zaman zaman bu gruptakilerde de düzey normal sınırlar içerisine inebilmektedir. Ancak daha sonraki tetkiklerde tekrar yükseldiği görülmektedir⁵³. Serum AST, GGT, alkali fosfataz gibi tetkiklerde de yükselmeler bulunabilir. Kronik hepatit C'de serum ALT düzeyinin yüksek bulunması seyrek değıldir. Siroz geliştiğinde serum bilirubin ve gama-globulin düzeylerinde yükselme, serum albumin düzeyinde düşme, protrombin zamanında uzama ve sitopeni bulunabilir⁵⁴. Her ne kadar serum, fizik muayenesi ve serum ALT düzeyi normal olan bir hepatit C hastasının karaciğer biyopsisinde genel olarak hafif hasar saptanmaktaysa da siroz bile bulunabilmesi hepatit C'de mümkündür⁵⁵. Tüm karaciğer fonksiyonları normal olmasına rağmen fizik muayenesinde anormallikler saptanan hastalarda da karaciğer fonksiyon testleri anormal çıkanlar gibi tetkik edilmelidirler⁵⁵.

HCV Hücresel Reseptörler

Virusun absorpsiyon, penetrasyon ve replikasyonunu incelemek için başlıca engel in vitro infeksiyon sisteminde virüsün etkili olmaması ve çoğaltılamamasıydı. Bu yüzden özellikle hepatositler başta olmak üzere; duyarlı hücrelerin yüzeyinde HCV reseptörünün saptanması, hem in vitro hücre kültür sistemlerinin gelişmesi, hem de başarılı tedavilerin planlanması için ilgi odağı olarak dikkat çekmektedir^{56,57}. Hücrelere HCV'nin girmesinde aracılık eden

reseptörlerin CD81, çöpçü reseptör sınıf B tip I (SR-BI) reseptör ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptör reseptörleri olduğu ileri sürülmüştür⁵⁸⁻⁶².

İn vitro hücre kültür sistemlerinin gelişmesi ve başarılı tedavilerin planlanması için özellikle hepatosit yüzeyinde HCV reseptörün saptanması ilgi odağı olarak görülmektedir^{56,57}.

HCV için bir reseptör olarak CD81

Tetraspanin CD81 (TAPA-1 olarak da adlandırılır) 26 kDa ağırlığında hücre yüzeyinde yaygın olarak bulunan bir protein olup, hücre adhezyonu, hareketi, yayılması, hücre aktivasyonu ve sinyal iletimi gibi etkilerinde görev alır⁶³. Fiziksel olarak integrinler, lineage-spesifik moleküller (hücre türüne spesifik) ve diğer tetraspaninler (dörtlü yapı) ile ilişki içindedir. Kırmızı kan hücreleri ve plateletler hariç çoğu dokuda ekspresse olmaktadır. CD81 ile diğer moleküllerin ilişkisi B ve T hücrelerinde çok çalışılmıştır⁶⁴.

CD81 ekspresse eden nonpermissiv (müsaade etmeyen) mürini olmayan insan hepatik hücrelere, HCV psödoviruslarının girişinin sağlandığı gösterilmiştir⁶⁶. Viral girişin inhibisyonu anti-CD81 monoklonal antikorların verilmesiyle başarılmış ve hedef hücrelere viral bağlanma bu adımda meydana gelmiştir⁶⁵. HCV zarf glikoproteini E1 ve E2 boculovirus sisteminde ekspresse edildiğinde, purfiriye edilen (yani arıtılan E1 ve E2) E1-E2 heterodimeri LDL reseptörü ile birlikte CD81 ile etkileşmiştir⁶⁶.

Birkaç çalışmada CD81 ekspresyonu ile HCV bağlanması arasında ilişki olmadığı görülmüştür. Bu çalışmalar hepatositlere HCV nin bağlanmasının tamamıyla CD81'e bağımlı olmadığını ileri sürer⁶⁷. Bunun yerine bu araştırmacılar, CD81 in viral girişe aracılık etmek için zayıf bir bağlanma reseptör olabileceğini ve indirgeyici (veya azalan) ortamların CD81-HCV etkileşiminde istenmeyen şekilde olmayabileceğini ileri sürmüştür. Gerçekten, CD81'e E2 nin bağlanması HCV ve konak hücreler arasındaki infeksiyon-yapan etkileşimlerin bir göstergesi olmamaktadır⁶⁸. Üstelik HCV-benzeri partiküllerin bağlanması CD81-bağımlı değilmiş ve LDL reseptörün ekspresyonu ile ilişkisizmiş⁶⁹.

HCV için bir reseptör olarak SR-BI

Çöpçü reseptörler asetile ve okside LDL gibi kimyasal olarak modifiye olan lipoproteinleri bağlayan hücre membran proteinleridir. Bu reseptörler yapılarına göre geniş sınıflara (A,B,C,D, vs) ayrılmıştır⁷⁰. SR-BI reseptörü

hücre membranında kolesterol transportunda görev alan ve hem HDL hem de LDL'yi bağlayabilen bir reseptördür⁷¹. İlk transferi plazma membranına yapıyor gibi görüldüğünden kolesterol uptake klasik LDL reseptör–aracılı endositoz yolundan farklıdır⁷². SR-BI hepatositlerde oldukça çok ekspresse olmaktadır, ve kolesterolden-zengin lipid membran kompartımanında yerleşiktir^{73,74}. HCV E2 proteini hepatoma hücrelerine CD81 reseptöründen bağımsız olarak bağlanabilir. Bu bağlanmanın bir aracısı (mediyatörü) olarak saptanmıştır⁷⁵. Bu etkileşim ne fare SR-BI ne de yakın ilişkili insan çöpçü reseptör CD36 ya göre selektif olup E2 yi bağlayabilir⁷⁵. SR-BI tarafından E2 nin tanınması izolata-spesifik yoluyla hypervariable region 1 (çok değişken bölge) (HVR1, E2 polipeptidin N-terminal ucunda lokalize 27 aminoasitlik segment)'e karşı artmış bir monoklonal antikor tarafından kompetatif (yarışmalı) olarak inhibe olmaktadır⁷⁵.

HCV için bir reseptör olarak LDL reseptörü

LDL reseptörü, hücre içine reseptör aracılı endositoz yoluyla esas olarak kolesteroldan zengin lipoprotein LDL'nin aktarım yapan endositik reseptördür⁷⁶⁻⁷⁷. Bu aktarım süreci, hücre yüzey reseptörünün LDL partikülünü tanınması ve takiben kltrin-kaplı çukurlardan içeri (hücre içine) alınmasını kapsar^{78,79}. HCV nin hücrelere LDL reseptör yoluyla girdiği öne sürülmüştür^{80,81}. Çözünür olmayan CD81 düşük dansiteli HCV partiküllerin bağlanması hücre yüzeyindeki LDL reseptörün boyutu ile ilişkiliydi fakat CD81 çözünür değildi⁸². Tersine, HCV-benzeri partiküllerin bağlanması ile LDL reseptörün ekspresyonu arasında ilişki yoktu ve CD81 den bağımsızdır. Hücre-bağlı lipoproteinler alınmadan bu hepatoma ve lenfoma hücrelerine virus-like partikülleri direkt olarak inkübe edilmiştir⁸³. Üstelik insan serumundaki serbest beta-lipoproteinler virus ile yarışarak hepatositlerin infeksiyon sıklığını etkileyebilir. LDL reseptörünün HCV reseptörü gibi fonksiyon görebildiği ve LDL reseptörü üzerinden HCV nin hepatositleri infekte etmesini beta-lipoproteinlerin kompetatif olarak inhibe ettiğinin gösterilmesi bunu desteklemektedir⁸⁴. Gerçekten, hücre-bağlı lipoproteinlerin kaldırılması HCV ile hepatositlerin infeksiyonu için önemli olduğu (önemli ve önceden yapılması gerektiği) fikrini vermiştir^{85,86}.

Doğal Seyir

Hepatit C infeksiyonunun akut evrede tanımlanması zordur ve %70-80 anikterik ve subklinik seyreder. Hastaların %70-80'inde kronik infeksiyon

gelişir^{87,88}. Akut evrede tanı, serumda anti-HCV antikor pozitifliği 6-8 hafta sonra olacağı için, HCV-RNA'nın serumda saptanması ile olur⁸⁷. HCV-RNA'yı polimeraz zincir tepkimesi (PCR) ile tayin için 1-2 haftanın geçmesi gerekmektedir. Hepatit C infeksiyonu için tanı testleri 1989 yılından itibaren kullanılmaktadır. Serumda anti-HCV antikorları Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) veya rekombinant immunoblot assay (RIBA) yöntemi ile ölçülebilir. Sensitivitesi %80-90'dır ve geçirilmiş ve akut infeksiyon ayrımı yapılamaz^{87,88}. Hiperglobülinemi, romatoid faktör pozitifliği durumlarında ve influenza aşılama sonrası nonspesifik olarak pozitiflik gösterebilir. Yalancı pozitiflik olabilirse de, transaminaz yüksekliği ile birlikte anti-HCV antikor pozitifliği HCV infeksiyonunu gösterir⁸⁹. Hepatit C infeksiyonunun en duyarlı tanı metodu serumda HCV-RNA'yı saptamaktır. HCV-RNA'sını serumda ölçmek için polimeraz zincir reaksiyonu, b-DNA (quantiplex) metodu ve transkripsiyon aracılı amplifikasyon (kantitatif olarak saptayan test) yöntemleri vardır^{87,88}.

Akut evrede anti-HCV antikorlarının saptanabilir düzeye gelmeleri 4-6 hafta almaktadır ve tanı konulabilmesi için HCV-RNA'nın araştırılması gerekmektedir. Olayın akut hepatit evresinde yakalanması tedavi açısından çok avantajlı bir noktadır. Çünkü akut hepatit devresinde tedavinin etkinliği %80'in üzerindedir⁹⁰.

Akut hepatit C'de şiddetli veya fulminan seyir, immün yetmezliği olan veya önceden karaciğer hastalığı olan veya hepatit A, B veya ilaçlar gibi kofaktörlerin varlığı hariç, nadiren meydana gelir. HCV'nin fulminan hepatik yetmezliğe neden olduğu tartışmalıdır, batı toplumlarında HCV-RNA nadiren fulminan hepatitte saptandığı gibi anlamlı coğrafik farklılıklar olabilir, fakat Japon olgularda siktir^{91,93}.

Akut hepatit C'nin klinik semptomları herhangi bir viral hepatitteki gibidir. Sıklıkla hepatit A ve B'den ayıredilemez. Semptomatik vakalarda halsizlik, koyu idrar, bulantı (kusma olabilir olmayabilir), karın rahatsızlığı ve/veya sarılık olabilir. Hepatit C, aminotransferaz yüksekliğinin birçok paternini gösterir⁹⁴. Zaman içinde enzim seviyelerinin anlamlı dalgalanma gösterdiği polifazik patern en tipik olanıdır. Bazen biyokimyasal anormalliklerin fazı alanin aminotransferaz (ALT) normalliğinin olduğu periyodla ayrılır. Diğer prognostik ALT paternleri;

1- Aminotransferaz seviyelerinde hızlı bir yükselişi takiben hızlı bir düşüş ve normale dönen monofazik patern.

2- Anlamli fluktuasyon olmaksizin ALT'nin ısrarlı olarak yükseldiği plato fazı, akut faz sıklıkla kronik fazın içine girer.

Kronik C hepatit sıklıkla polifazik ALT paterni gösteren hastalarda gelişir. Akut hepatit C'de gama glutaril transferaz (GGT) seviyeleri diğer viral hepatitlerden biraz daha yüksek olur. Serum immünglobülinlerinin İgG fraksiyonu İgM fraksiyonunda anlamlı değişiklik olmaksizin sıklıkla artar, İgM diğer akut hepatitlerde İgG'den daha fazla etkilenir. Akut hepatit C'nin histolojik özellikleri genelde viral hepatitlerin klasik özelliklerine ilaveten kendine özgü birkaç morfolojik değişiklikleri kapsar. Karaciğer biyopsisi sitoplazmada eozinofilik kümelenme, makroveziküler steatoz, sinusoidal hücrelerde belirgin aktivasyon, lümen içindeki safra kanalı hücrelerinde yığılma ve büyük miktarda asidofilik cisimcikleri gösterebilir⁹⁴. Bu değişiklikler hepatit A ve B'de daha az görülen lenfositik infiltrasyonla birlikte olabilir.

Karakteristik bulgulara rağmen, akut hepatit C'nin teşhisinde hiçbir histolojik lezyon spesifik olmadığı için rutin olarak tavsiye edilmemektedir⁸⁵. Karaciğer biopsisi kronikleşmeye gidişini belirleme için esas değildir, bu ALT ve HCV-RNA seviyelerinin akut hastalıktan sonra aylar içinde izlenmesiyle yapılabilir. Tanımlamak gerekirse 6-12 aydan fazla bir sürede anormal ALT değerine sahip bir hasta kronik hepatit C'ye ilerlemektedir ve bu durumda hastalığın histolojik aktivitesini saptamak için karaciğer biopsisi yapılabilir. Aynı zamanda ALT seviyeleri normale dönmesine rağmen serum HCV-RNA'sı pozitif kalan hastalarda da yapılabilir ki bunlarda sıklıkla kronikleşmenin kanıtları vardır ve karaciğer biopsisinde genellikle hafif aktivite mevcuttur. Hepatik yetmezliğe ilerleyen hepatit C'nin subakut seyri çok iyidir ve her zaman karaciğer hasarının diğer nedenlerini araştırmak için uyarır. Evriminin en sık paterni enzim aktivitesinin tekrarlanması takiben sıklıkla normal seviyelerin geçici uzamış perioduyla birlikte, erken akut fazdan sonra ALT seviyelerinde devamlı düşüş göstermesidir. Serum HCV-RNA seviyesi ısrarla veya ara sıra pozitifdir. Hastanın en az 6-12 ay süresince değerlendirilmesi akut hepatit C'nin sonuçlarının doğru tanımlanması için esastır.

Patern A

Bu tipte virus eradikasyonu ile tam iyileşme sağlanır. Bu uygun sonuç enfekte bireylerin %10-30'da meydana geldiği düşünölmektedir. Kendini sınırlayan infeksiyon yüzdesi farklı serilerde içerdđi hasta tipleri ve iyileşmeyi

tanımlamak için kullanılan kriterlerden dolayı değişkenlik gösterir. Akut fazdan sonra normal bir ALT seviyesinin sebat etmesi şifa için kriter değildir çünkü normal ALT düzeylerinde bile kronik infeksiyon gelişebilir. Bundan başka tek serum örneğinde negatif bir HCV-RNA testi, kronik infeksiyon sürecinde intermittan viremi olasılığından dolayı virüs eradikasyonunu garanti etmez. Bu çalışmalar komple virus eradikasyonu ile birlikte akut hepatit C'nin tam şifa bulma olasılığını son derece reddetmekte ancak bir diğerleri bu tür olguları bildirmişlerdir. HCV-RNA negatif olarak tam şifa bulmuş hastalar, uzun dönemde tüm anti-HCV negatif olmadan önce RIBA paterni C22'ye karşı izole edilmiş reaksiyonuyla tesbit edilemeyebilir⁹⁵. Akut hepatit C'nin rezolusyonu vireminin titresine, HCV'nin genotipine ve infeksiyon kaynağındaki yarı türlerin genomik heterojenitesine de bağlıdır.

Patern B

Bu tipte normal ALT seviyesiyle birlikte sebat eden viremi vardır. Bu hastalarda akut hepatitten sonra ALT normal kalmakta iken HCV-RNA devamlı veya intermittan olarak pozitif kalarak kronik HCV taşıyıcısı olmaktadır. Akut hepatit C'li hastaların %10-20'sinde bu profil gelişir. Bu hastalarda genellikle uzun dönem yüksek anti-HCV titreleri vardır. Bu vakalarda kronik infeksiyonun doğal seyri ancak kısmen bilinmektedir ve kronik infeksiyon durumunda tanımlanacaktır.

Patern C

Bu tipte biyokimyasal olarak aktif kronik hepatite ilerleme vardır. En sık pattern budur. Akut hepatit C'li vakaların %40-60'nı kapsar. Biyokimyasal aktivite ALT değişikliğiyle gösterilir. Enzim profili devamlı anormal kalabilir veya ALT pikleri gösterebilir ve yükselmeler birkaç aydan yıllara kadar bir sürede sonlanan normal seviyelerin olduğu dönemlerle ayrılır. Asemptomatik HCV taşıyıcılığı ve biyokimyasal olarak aktif kronik hepatit C ayrı iki klinik antiteden çok aynı hastalığın farklı fazları olarak sunulabilir. Viremi sıklıkla fakat her zaman olmayan büyük dalgalanmalarla birlikte sebat edebilir veya intermittan olabilir, ALT'nin davranışını taklit eder.

Kronik İnfeksiyon

Genellikle kronik HCV infeksiyonu akut ataktan önce meydana gelmez. İki farklı biyokimyasal profil bilinir.

1-Sebat eden viremi ve normal ALT ile birlikte olan HCV taşıyıcılığı.

2-ALT anormalliğiyle birlikte olan kronik hepatit C.

HCV Taşıyıcılığı

Kronik HCV taşıyıcılığından bir subgrup sebat eden veya intermittan viremiye rağmen normal ALT seviyelerine sahiptir. Bu bireyler asemptomatik HCV taşıyıcısı olarak isimlendirilir. Ancak bu terim uygun değildir, çünkü semptomlardan ziyade biyokimyasal anormalliklerin yokluğuna işaret etmektedir. Daha iyi bir tanımlama beklide normal ALT'li HCV taşıyıcısı şeklinde olabilir. HCV-RNA'sı pozitif ve tekrarlayan (en az altı ay) normal ALT seviyeleri olan bireyler sıklıkla kan vermek için tarama esnasında veya rastgele anti-HCV testi esnasında belirlenirler. Karaciğer enzimlerinin normalliğine rağmen bu HCV taşıyıcılarının büyük kısmı karaciğer biopsisi yapıldığında hastalığın histolojik bulgularına sahiptir. Gerçek sağlıklı taşıyıcı durumu nisbeten yaygın değildir. Tamamen normal karaciğer biopsisi nadiren görülür, %10-30'u non-spesifik değişikliklere sahiptir. Bu virus taşıyıcılarında HCV infeksiyonunun patogenezi ve doğal hikayesi tam olarak tanımlanmamıştır. Başlangıçta normal ALT'li HCV taşıyıcısı olarak belirlenmiş hastalar takip süresince biyokimyasal olarak aktif kronik hepatit C'ye geçerek karaciğer enzimlerinde bir aktivasyon gösterebilirler. HCV infeksiyonunun çözümlenmesiyle beraber HCV-RNA'nın devamlı klirensi, en azından orta derecede takipte son derece nadirdir. Karaciğer biopsisi fibrozisin miktarına ve patternine bağlı olarak hasarın evresini tanımlamakta yararlı olmasına rağmen, normal ALT'li HCV taşıyıcılarında histolojik evreye ve aktiviteye bakmaksızın interferonla tedavi endikasyonu yoktur. Periyodik ALT izlenmesi biyokimyasal reaksiyon gösteren ve karaciğer biopsisi yaparak tedavi vermeye karar verilecek hastaları belirlemek için kullanılabilir.

Biyokimyasal olarak aktif kronik hepatit C

ALT yükselmesiyle birlikte kronik hepatit C'nin seyri sıklıkla hastalarda önceden söylenemez. Bir grup hastada yavaştan şiddetliye doğru ve artan fibrozisle birlikte aktif karaciğer hastalığına ve eninde sonunda siroza ilerler. Ökten ve arkadaşları, HCC vakalarının %92,4'ünde siroz teşhis etmişlerdir⁹⁶.

Diğer hastalarda karaciğer hastalığı anlamlı kötüleşme olmaksızın hafif veya ara evrede stabil kalabilir. Son dönem karaciğer hastalığına ilerlemenin hızı tartışmalı kalmıştır. İlerleme hızı açıkça zamandan ve gözlemin başladığı hastalığın evresinden etkilenebilir. Hepatik fibrozisin derecesi bilinen HCV

infeksiyonunun süresiyle ilişkilendirildiğinde, kronik HCV taşıyıcıları hızlı, orta ve yavaş fibrozis gelişenler olarak sınıflandırılabilirler.

Hepatit C infeksiyonu yavaş seyirli bir hastalıktır. Hastalığın doğal seyrini belirlemede bazı engeller söz konusudur.

Bunlar:

-Akut hepatit C'nin genellikle asemptomatik olması, hastaların çoğunda tanınamaması, bu nedenle hastalığın başlangıcının net olarak belirlenememesi,

-HCV ve onun serolojik belirleyicilerinin keşfinin 20 yıl içinde olması nedeniyle, çalışmaların çoğunun süre açısından yeterli uzunlukta olmaması,

-Hastaların çoğunda tanı ve endikasyon konusunda hemen tedaviye başlanması⁹⁷.

Akut hepatit C geçirenlerin ortalama %25'inde iyileşme olup olay kronikleşmezken, %25'inde de karaciğerdeki harabiyet hafif düzeyde kalmakta ve ciddi bir ilerleme göstermemektedir⁹⁸. Hastaların yarısında ise ilerleyici bir seyir görülmektedir. Bu hastalarda serum ALT düzeyi ya sürekli yüksek kalmakta ya da zaman zaman yükselip zaman zaman da normal sınırlar içerisine inmektedir (fluktuasyon). Bazı hastalarda ise serum ALT düzeyi kalıcı olarak normal sınırlar içerisinde olmasına rağmen histolojik olarak progresyon görülmektedir⁹⁸. Hepatit C'de, enfeksiyona maruz kalınmasından kronik hepatit gelişmesine kadar geçen ortalama süre 10 yıl, siroz gelişmesine kadar 20 yıl, hepatoselüler karsinom gelişmesine kadar da 30 yıl olmasına karşın, ilk kez hepatoselüler karsinom ile prezente olan ve hatta onun bile tesadüfen ortaya çıktığı hastalar vardır⁹⁹. Hepatit C'nin siroza ilerlemesi halinde, yılda %1-3 hepatoselüler karsinom gelişme riski ortaya çıkmaktadır⁹⁹.

Hastalığın derecesi ve hızını her birey için tahmin etmek güçtür. Cinsiyet, viral yük, karaciğerin demir içeriği, enfeksiyonun geçiş şekli ve süresi, alkol kullanımı gibi faktörler hastalığın doğal seyrini etkilemektedir¹⁰⁰. Erkek cinsiyet, artmış viral yük, genotip 1b, artmış türümsü sıklığı ve karaciğerin demir içeriğinin yüksek olması, ciddi hastalıkla daha fazla oranda birliktelik göstermektedir¹⁰¹.

Kan transfüzyonu yoluyla HCV bulaşanlarda siroz, madde bağımlılarına göre daha sık görülmektedir¹⁰⁰.

Eğer iv ilaç kullanıcıları HIV ile enfekte değillerse, kronik hepatit C'in hafif formuna sahiptirler. Sıklıkla genotip HCV-3'le infekteldirler. Muhtemelen sıklıkla

HCV-Ib ile infekte bireylerde görülen karaciğer hastalığının şiddeti intrinsek virüs patojenitesinden ziyade ileri yaşa ve infeksiyonun uzun süresine bağlı olabilir⁹⁷⁻⁹⁹. Serum HCV seviyelerinin yüksekliği ve farklı HCV benzeri türlerin kronik hepatit C'nin seyrini ve şiddetini etkilediği de tartışmalıdır. Biyokimyasal ve virolojik belirteçlerin şüpheli prognostik değeriyle karaciğer histolojisi hala kronik hepatit C'nin evresini ve prognozunu tayin etmede en yeterli yoldur.

HBV veya HIV koinfeksiyonu, alkol kullanımı ve malignensi gibi etiyolojik kofaktörlerin kronik hepatit C üzerinde belli kötüleştirici etkileri vardır¹⁰¹. Hepatit C'nin seyri hipo/agammaglobulinemili hastalarda çok daha şiddetli olduğu görülmektedir¹⁰².

Sonuçta erkek cinsiyet, yaş ve infeksiyonun süresi, karaciğer histolojisi, özellikle HBV ve alkol gibi etiyolojik kofaktörlerin varlığı ve konağın immünokompetansı kronik hepatit C'nin seyrini belirlemede önemlidir. Virüs yükü ve tipi gibi diğer parametrelerin prognostik değerlerini iyi tasarlanmış ve kontrol edilmiş prospektif çalışmalarla daha iyi tanımlamaya gereksinim vardır.

Kronik hepatit C'nin klinik özellikleri

Klinik özellikler altta yatan karaciğer hastalığının evresine bağlıdır. Siroz olmaksızın kronik hepatitte, olguların yaklaşık 1/3'ü semptomatiktir ve semptomlar başka herhangi bir karaciğer hastalığındaki gibidir¹⁰³. Olguların %30-70'de hafif-orta hepatomegali ve %0-15'de ise splenomegali bulunur. Hastalığın evresine bağlı olarak hastaların %50-100 ana semptom yorgunluktur. İştahsızlık, kilo kaybı ve karın rahatsızlığı başlangıçta nadiren görülür fakat karaciğer hastalığının ilerlemesiyle çok daha belirgin hale gelir. Kas ağrıları, artralji ve kaşıntı da olabilir. Sarılık son dönem hastalığı olan dekompanse hastaların bir kısmında %1'den fazla değildir. Karaciğer hasarını belirlemede ALT, AST'den daha duyarlıdır. Reaktivasyonlar arasında normal ve normale yakın değerlerin olduğu periodlarla azalıp artmaktadır.

Dalgalanmalar hastalığın sirotik evreye ilerlemesiyle azalmaya eğilimlidir. Biyokimyasal iyileşmesi gecikmiş hepatiti olan hastalarda da benzer pattern görülür. Kararsız ALT erken faz için tipiktir, uzun dönem hastalığın bir özelliği olmayabilir. Gammaglobulinler yükselmez veya hafifçe yükselir, sirozu olmayan hastalarda artış İgG fraksiyonuna bağlıdır. GGT aktivitesi genellikle diğer hepatit formlarından daha çok yükselir. Kronik hepatit C'nin histolojik özellikleri non-spesifik ve hafif değişikliklerden kronik lobuler, kronik persistan ve sirozun

süperpoze olduğu veya olmadığı kronik aktif hepatite kadar bir aralığı kapsar⁹³. Hepatit B ve otoimmün karşılaştırıldığında hepatit C genellikle daha az portal ve periportal aktivite ile daha çok lobuler dejeneratif değişiklikler gösterir. Köprüleşme nekrozu nadirdir, akut hastalıkla benzerlikte makroveziküler steatoz, sinusoidal hücre aktivasyonu ve eosinofilik granüller sıktır.

Bazal membranda kırılma olmaksızın kanal lümeninde duktular epitelial hücrelerin yığılmasıyla birlikte olan safra kanalı lezyonları, karakteristik olarak rapor edilmektedir. Ancak son çalışmalarda değişken oranlarda mevcuttur ve hastaların %25'de bulunmaktadır. Makroveziküler steatoz olguların %30-70'de bulunmaktadır^{104,105}.

Bundan dolayı histolojik özellikler kronik hepatit C'den şüphelenmek ve tanımlamak için yardımcı olabilir fakat hiçbiri patognomanik değildir ve morfolojik teşhisi belirlemede birçoğuna güvenilmez. Yine de hastalığın prognozu, evrelemesi ve derecelendirilmesinin tayini için karaciğer biyopsi değerlendirilmesi önemlidir^{106,107}. Hepatit C'yi içeren kronik viral hepatitli hastaların karaciğer biopsilerinin skorlandırılması için semikantitatif metodlar geliştirilmiştir. Bu metodlar dört farklı özelliği derecelendirir. Bunlar, köprüleşme nekrozu olsun veya olmasın periportal nekroz, parankimal hasar, portal inflamasyon ve fibrozistir⁹⁷. Gradeleme ilk üç parametrenin özetinden çıkartılarak evreleme fibrozis skoruyla tanımlanır. Yüksek dereceli skorlar çok aktif hastalıkla birlikte ve çok daha hızlı bir ilerlemeyi göstermektedir. Fibrozis skorlaması çok ilerlemiş hastalığa işaret eder. Fibrozis skoru hepatit C'nin başlangıç zamanı bilindiğinde nihayetinde sirozun ne zaman gelişeceğini belirlemeye yardım eder. O nedenle karaciğer histolojisi hepatit C'nin prognozu ve şiddetini tayin etmede altın standarttır.

Tablo 1: Kronik hepatit C'nin klinik özellikleri

Başlangıçtaki klinik özellikler	Post-transfüzyon hepatiti %	Toplum kökenli hepatit %
Semptomlar	39	25
Sarılık	12	0
Hepatomegali	25	10
Splenomegali	13	10
Spider nevi	12	0
Portal hipertansiyon	11	0
Biyokimyasal Özellikler		
Alt düzensizliği	90	75
Yükselmiş İgG	35	15
Yükselmiş İgM	0	0
Yükselmiş GGT	90	55

Siroza gitme riski, virüse 40 yaşından sonra maruz kalanlarda ve birlikte alkol alanlarda ve erkeklerde daha yüksektir^{108,109}. Akut hepatit C'den sonra kronik hepatitin gelişme süresi ortalama 10 yıl, siroz gelişme süresi 20 yıl, hepatoselüler karsinom gelişme süresi ise 30 yıldır¹¹⁰. Dolayısıyla hepatit C yavaş ilerleyen, ancak yaşamları boyunca hastaların ortalama %10'unda ciddi komplikasyonlara ve ölüme yol açabilen bir hastalıktır. Fizik muayene tamamen normal olabilir. Ancak kronik hepatit evresindekilerin yarısından fazlasında hepatomegali mevcuttur. Splenomegali, palmar eritem, spider anjiom, jinekomasti, kas erimesi, ekimozlar gibi bulgular ise genellikle siroz gelişen olgularda bulunmaktadır. Bu devredeki hastaların bile çoğu asemptomatiktir. Bazı hastalarda tanı liken planus, kriyoglobulinemi gibi hepatit C ile yakın ilişkisi olan hastaların semptomları ile konulmaktadır¹¹¹.

Çoğu hepatit C infeksiyonu, primer infeksiyon genellikle sessiz olduğundan kronik fazda tanınır. Kronik süreçte uzun yıllar boyunca bazı hastalar asemptomatik olabildiğinden, henüz karaciğer hastalığının kompanse evresinde ve herhangi bir biokimyasal anormallik gözlenmez iken hastalığın

doğal seyri en iyi histolojik değişimlerle değerlendirilebilir. Karaciğer fibrozis gelişimi ve fibrozisin progresyonu en iyi ölçüdür. Fibrozis progresyonunun ve klinik seyrin primer infeksiyon sırasındaki yaş, alkol alımı, immunsupresyon varlığı, human immündeficiency virüs (HIV) veya HBV koenfeksiyonu, majör histocompatibilite antijeni (MHC) tip II alleleri, hemokromatozis geni heterozigotluğu gibi faktörlerinden etkilenebileceğini ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur¹¹². Kompanse siroza gidiş, ilk tanı anında karaciğerde ciddi histolojik değişiklikleri olan hastalarda yıllık %10 iken, ılımlı histolojik değişiklikleri olanlarda %1 oranındadır¹¹³. Dekompansasyona gidiş 30 yaşında tanı almış olanlarda 25 yıl, 60 yaşında tanı almış olanlarda 15 yıldır. HCC gelişimi için ise bu oranlar sırasıyla 29 ve 18 yıl olarak verilmiştir¹¹³⁻¹¹⁴. Kliniklere anormal ALT ile başvuranlarda progresyon hızı daha yüksek olarak dikkati çekmektedir. Üç-beş yıl içinde dekompanse (%11-21), HCC'ye progres (%3-6) bildirilmiştir¹¹⁴. Histolojik olarak daha ılımlı kronik hepatit C'de (anormal veya normal ALT) siroz ve komplikasyonlarına gidiş hızını ölçmek daha güçtür. Kompanse siroz aşamasında gelmiş olguların progresyonları incelendiğinde 384 hastanın ortalama 5 yıllık izlem sonunda dekompanse riski %18, HCC gelişim riski %7 ve karaciğer hastalığına bağlı ölüm riski %9 olarak bildirilmiştir¹¹⁵.

Kronik Hepatit C'nin Karaciğer Dışı Bulguları

Kronik HCV infeksiyonu çeşitli karaciğer dışı bulgularla birlikte. Birlikteliğin spesifikliğı esansiyel mixed kryoglobulinemi (EMK), vaskülitler ve membranoglomerulonefrit (MGN) başta olmak üzere, ayrıca Porfiria kutanea tarda (PKT), Low grade B-cell Lenfomanın bazı formları, Mooren's korneal ülser (MKÜ), ve otoimmün tiroidit (OT) ile kuvvetli, Sjögren's Sendromu (SS), Liken Planus (LP) ve idiopatik pulmoner fibrozis (İPF) için ise zayıf ve şüpheli bir ilişki olduğu saptanmıştır¹¹⁶.

Kolarski V ve ark'ı, HCV'nin, ekstrahepatik lezyonlarını immün sisteme bağlanıp ona katılarak aynı zamanda olasılıkla etkilediğı dokuda, organda ve sistemde çoğalarak meydana getirdiğini kaydetmekle birlikte ekstrahepatik ve otoimmün manifestasyonların patogenetik mekanizmasının hala izah edilememiştir¹¹⁶. Yine tedavide İF ve/veya steroid hormon seçimine bağlı olarak bir takım zorluklar yaşanacağını vurgulamışlardır¹¹⁶.

HCV Ve HIV Enfeksiyonu

HIV ile HCV koinfeksiyon sıklığını değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır. Batı Avrupada HIV ile infekte olguların 1/3-1/4'ü HCV ile infektidir ve HCV ile infekte olanların %10'unda HIV pozitifdir¹¹⁷. Damar içi uyuşturucu madde kullanan HIV pozitif olgularda ise HCV koinfeksiyonu oranı %72-95 arasındadır¹¹⁷⁻¹¹⁹. Avrupada HIV enfeksiyonlu olguların yaklaşık %35'i ise HCV ile infektidir. Özellikle Güney ve Doğu Avrupa'da HIV/HCV koinfeksiyon sıklığı daha yüksektir¹²⁰⁻¹²².

Hemodiyaliz Hastalarında HCV

Böbrek yetmezliği olan hastalarda ırk, yaşanan coğrafi bölge, renal replasman tedavisinin tipi, hemodiyalizde kalma süresi, transfüzyon sayısı, transplantasyon sayısı, Hepatit B virusu enfeksiyonunun varlığı anti-HCV pozitifliğini etkileyen faktörlerdir¹²³. Hemodiyaliz (HD) hastalarında HCV prevalansı uygulanan tanısal teste göre %12-85 arasında değişir. Bu hastalarda HD tedavisinde geçen süre ve yapılan kan transfüzyonlarının fazlalığına paralel olarak artan sıklıkta anti-HCV pozitifliği belirlenmiştir¹²⁴. Beş yıldır HD tedavisi gören hastalardaki HCV riski, bir yıldır HD'de izlenenlere göre 3 kat fazladır¹²⁵. Kan transfüzyonları da HCV enfeksiyonu riskini iki kat artırır. Seropozitif kişiden kan alanlarda anti-HCV pozitifliği ve hepatit oranı %88'dir^{125,126}. Bununla birlikte hiç kan transfüzyonu almayan HD hastalarında da %7-27 oranında anti-HCV pozitifliği saptanmıştır^{127,128}. Bu yüksek oranlar, nozokomiyal bulaş şekillerini ve diyaliz ünitelerinin enfeksiyon kaynağı olabileceğini düşündürmektedir^{127,128}. Anti-HCV pozitif donörden transplantasyon da risk faktörüdür. Anti-HCV pozitif vericiden yapılan böbrek nakli ile alıcıda çok yüksek oranda anti-HCV (%67) ve HCV-RNA (%96) düzeyleri saptanmıştır¹²⁷.

Böbrek Nakli ve HCV

Böbrek nakli sonrası karaciğer hastalığı prevalansı %4-38, ortalama %16 olarak bildirilmektedir¹²⁹. Son yıllarda HD ve transplant (tx) hastalarında HBV insidansındaki belirgin düşüş, giderek artan HCV enfeksiyonları ve NANBH'nin büyük bir kısmından HCV'nin sorumlu olduğunun saptanması ile HCV enfeksiyonu, posttransplant karaciğer hastalığının en sık nedeni olarak kabul görmektedir¹²⁸. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında anti-HCV pozitifliği prevalansı %0-50, ortalama %8,1'dir¹²⁹. Böbrek nakli alıcılarının ise, nakil öncesi dönemde anti-HCV prevalansı %11-49'dur¹²⁹. Renal tx'dan sonra

HCV enfeksiyonunun hasta sűrvisi űzerine etkisi tam bilinmemektedir. eűitli araűtırmalar enfekte hastalara yapılan renal tx'un, tx sonrası dűnemde artmıű lűm riski ile birlikte olduėu belirtilmektedir^{129,130}.

Sonuç olarak, anti-HCV pozitif hastalarda diyaliz tedavisiyle izlensin veya böbrek nakline verilsin, seronegatif hastalara göre daha ktű prognoz vardır. Böbrek naklinin etkisi her iki grupta aynıdır. Böbrek naklinin uzun dönemde yararlı etkileri zararından daha fazladır. Anti-HCV pozitif olan böbrek nakli alıcısında da erken post transplant dönemde karaciėer hastalıėı ve enfeksiyona baėlı artmıű lűm riski varken, 6 aydan sonraki tűm dönemlerde nakil uygulanan hastalarda diyalizde devam eden hastalara göre daha dűűk lűm riskleri saptanmıűtır¹³⁰. Bu nedenle tek baűına anti-HCV pozitifliėi, alıcıda HCV enfeksiyonuna baėlı ciddi karaciėer hastalıėı yoksa böbrek nakli için kontrendikasyon oluűturmaz. Fakat hastalara nakil öncesinde biyopsi yapılarak mevcut karaciėer hasarının belirlenmesi önerilmektedir. Yűksek hastalık aktivitesi ve kűk karaciėer hűcre kitleleri gibi karaciėer yetmezliėine gtűrebilecek durumlar, nakil için kontrendikasyon olarak kabul edilebilir¹³²⁻¹³³. İlerlemiű karaciėer sirozu geliűen HCV enfeksiyonlarında kombine karaciėer böbrek nakli önerilebilmektedir. Öte yandan anti-HCV pozitif böbrek nakli alıcısına yapılan nakilden sonra uygulanan imműnsupresif tedavi ile HCV-RNA dűzeylerinin arttıėı bilinmektedir¹²⁹. Ŭremik hastalarda zeminde zaten mevcut olan imműn baskılanma da buna eklenince, bu hastaların viral enfeksiyonun yan etkileri ve ktű sonuçlarından çok etkilenecekleri bilinmelidir. Ayrıca anti-HCV pozitif SDBY hastalarına ve ailelerine nakil yapılması veya diyalizde kalma konusunda ayrıntılı bilgi verilerek seėme űansı da tanınmalı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastaların Toplanması

Bu çalışmada, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran, 123 hepatit C'li hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların verileri Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji kliniği hepatoloji kayıt dosyalarından geriye dönük taranarak temin edildi. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Komitesinin izni (B.30.2.MEÜ.0.01.00.00/1870) alındıktan sonra tüm katılımcılara bilgi verilerek çalışma öncesi yazılı ve sözlü onamları alındı.

Aktif hepatit B veya HIV enfeksiyonu, otoimmün hepatit, ilaç hepatiti, steatohepatit, primer bilier siroz, primer sklerozan kolanjit, hemokromatozis, wilson hastalığı ve α -antitripsin eksikliği tespit edilen olgular çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca tip 2 diyabetes mellitus öyküsü olan veya tanısı konulan hastalar çalışmaya alınmadı.

Karaciğer biyopsisi yapılmadan 1 ay önce laboratuvar testleriyle tam kan sayımı, AKŞ, trigliserid, total kolesterol, insulin, HCV-RNA düzeyleri kaydedildi. Herbir hasta için tam klinik değerlendirilme yapıldı. Yaş, boy, ağırlık ve vücut kitle indeksi (VKİ) eş zamanlı olarak kaydedildi.

Karaciğer biyopsisi yapıldığı anda; hiçbir hastanın, sarılık, hepatik ensefalopati, asit, hepatorenal sendrom, varis kanaması gibi hepatik yetmezlik semptomları gözlenmedi.

VKİ; NIH (National Institute of Health; Ulusal Sağlık Enstitüsü) ve WHO (World Health Organization; Dünya Sağlık Örgütü) sınıflamalarına göre yapıldı^{134,135}.

- Zayıf — VKİ < 18.5 kg/m²
- Normal kilolu — VKİ ≥ 18.5 - 24.9 kg/m²
- kilolu — VKİ ≥ 25.0 - 29.9 kg/m²
- Sınıf I obez — VKİ = 30.0 - 34.9 kg/m²
- Sınıf II obez — VKİ = 35.0 - 39.9 kg/m²
- Sınıf III obez — VKİ ≥ 40 kg/m².

İnsülin direncini HOMA ile değerlendirdik. Homeostatic model assesment of İnsülin Resistance (HOMA): açlık insülini (μ u/ml) x açlık plazma glukozu (mg/dl) / 405 formülü ile hesaplandı¹³⁶. Normal bireylerde HOMA değeri 2.7'den

düşük olarak bildirilmektedir, 2.7'nin üzeri ise değişik derecelerde insülin direncini yansıtır¹³⁶.

Knodell's histolojik aktivite indeksine göre nekroinflamatuvar aktivite skorlandı; 0-4 portal inflamasyon, 0-4 lobüler dejenerasyon ve nekroz, 0-10 periportal nekroz olarak puanlandı¹⁰⁶. Hastalık evresi Scheuer'e sınıflamasına göre yapıldı¹⁸⁵. Fibrozis yok ise 0, portal traktlarda fibrotik genişleme için 1, normal yapı korunup periportal veya portaportal septalar var ise 2, aşikar sirozun olmadığı ancak normal yapının bozulduğu fibrozis için 3 ve muhtemelen yada tam siroz için 4 puan verildi. Karaciğer steatozu şöyle evrelendirildi. Steatoz: hepatositlerin <%5 ise evre 0, %5-34 arasında ise evre 1, %35-69 arasında ise evre 2, >%69 üzerinde ise evre 3.

Kronik C hepatit tanısını, anti-HCV (+), HCV-RNA (+) hastalarda, karaciğer biyopsisi yapılarak histopatolojik olarak koyduk. Karaciğer sirozu tanısını; anti-HCV (+) hastalarda klinik, radyoloji ve/veya biopsi ile koyduk. 6 ay ara ile 2 kez yapılan testlerde anti-HCV (+), HCV-RNA (-) olan hastalar için iyileşmiş HCV tanımlamasını yaptık. HCV ilişkili karaciğer hastalığı zemininde en az iki görüntüleme yöntemi ile hipervasküler kitle görülmesiyle veya >300 ng/ml alfafetoprotein düzeyleri ile veya biyopsi hepatoma tanısını koyduk. Hastaları kronik aktif hepatit grubuna grup1, iyileşmiş HCV li gruba grup 2, hepatosellüler kanserli gruba grup 3, HCV sirozlu gruba grup 4 diye adlandırdık.

DNA İzolasyonu

DNA izolasyonu tuz çöktürme yöntemine göre elde edildi. Yöntemin esası, lökositlerde bulunan DNA dışındaki tüm yapıların bozularak parçalanması, yoğun bir tuz çözeltisi ile çöktürülmesi ve üstte kalan sıvı kısımda bulunan DNA'nın etil alkol yardımı ile yoğunlaşması sağlanarak izole edilmesidir¹³⁷.

Moleküler Analiz

Tablo 2: Genler, primerler, PCR koşulları ve kesim ürünleri

Çalışılan Gen	Primer (Forward)	Primer (Reverse)	Bağlanma Derecesi	PCR ürünü (bp)	Kesim Enzimi	Alleller	Kesim uygulanmış PCR ürünü (bp)
SCARB1 rs4238001 (Gly2Ser)	5'-CCGGCGATGGGG CATAAAACCACT-3'	5'-CGCCCAGCACAGCGC ACAGTAGC-3'	64 °C	263	Alul	GG GA AA	263 263, 192, 71 192, 71
LDLR ekzon 12 rs688 (Asn591Asn)	5'-TTCCTTATCCACT TGTGTGTCTAG-3'	5'-CTTCGATCTCGTACGT AAGCCACAC-3'	62 °C	190	HincI	TT TC CC	136, 54 136, 100, 54, 36 100, 54, 36
LDLR ekzon 13 rs5925 (Val653Val)	5'-GTCATCTTCCTTG CTGCCTGTTTAG-3'	5'-GTTTCCACAAGGAGGT TCAAGGTT-3'	60 °C	219	Eco47I	TT TC CC	219 219, 136, 83 136, 83
LDLR ekzon 18 rs5742911	5'-CAATCTTGTCGTT GATGG-3'	5'-CAAACGATCCAGACTG GAGG-3'	57 °C	859	NcoI	AA AG GG	480, 379 859, 480, 379 859

PCR Ortamı:

- 1-Bidistile Su..... 170 µl
- 2-10x PCR Buffer (NH₄)₂SO₄25 µl
- 3- dNTP Mix (2 mM)..... 25 µl
- 4- Primer F..... 5 µl
- 5- Primer R5 µl
- 6-MgCl₂15 µl
- 7- Taq DNA Polimeraz (5ünite/µl)2.µl
- 8- Hedef DNA1 µl

Çöpçü Receptor Class B Member 1 (SC-B1) Geni Exon1, +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser) Polimorfizmi

SC-B1 geni Exon1, +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser) polimorfiziminde 263 bp'lik gen bölgesinin amplifikasyonu belirlemek için PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) yapıldı. +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser) polimorfizimini belirlemek için kullanılan oligonükleotid primerler dizileri daha önce tanımlanmış dizilerdir¹³⁸.

Genotipleme; SC-B1 geni Ekson1 +4 G/A rs4238001 (Gly2Ser) polimorfizmi için; GG genotipine sahip bireylerde 263 bp'lik tek bant, GA genotipine sahip bireylerde 263 bp, 192 bp ve 71 bp'lik 3 bant ve AA genotipine sahip bireylerde ise 192 bp ve 71 bp'lik 2 bant gözlemlendi.

LDLR Geni Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) Polimorfizminin Belirlenmesi

LDLR geni Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) polimorfizminde 190bp'lik gen bölgesinin amplifikasyonu belirlemek için PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) yapıldı. T/C, rs688 (Asn591Asn) polimorfizmini belirlemek için kullanılan oligonükleotid primerler dizileri daha önce tanımlanmış dizilerdir¹³⁹.

Genotipleme; LDLR geni Exon12, T/C rs688 (Asn591Asn) polimorfizmi için; TT genotipine sahip bireylerde 136bp, 54bp'lik 2 bant, TC genotipine sahip bireylerde 136bp, 100bp, 54bp, 36bp 4 bant ve CC genotipine sahip bireylerde ise 100bp, 54bp, 36bp 'lik 3 bant gözlemlendi.

LDLR Geni Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val) Polimorfizminin Belirlenmesi

LDLR geni Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val) polimorfizminde 219bp'lik gen bölgesinin amplifikasyonu belirlemek için PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) yapıldı. C/T, rs5925 (Val653Val) polimorfizmini belirlemek için kullanılan oligonükleotid primerler dizileri daha önce tanımlanmış dizilerdir¹⁴⁰.

Genotipleme; LDLR geni Exon13, C/T rs5925 (Val653Val) polimorfizmi için; TT genotipine sahip bireylerde 219bp'lik 1 bant, TC genotipine sahip bireylerde 219bp, 136bp, 83bp 3 bant ve CC genotipine sahip bireylerde ise 136bp, 83bp'lik 2 bant gözlemlendi.

LDLR Geni Exon18, A/G (rs5742911) Polimorfizminin Belirlenmesi

LDLR geni Exon18, A/G (rs5742911) polimorfizminde 859bp'lik gen bölgesinin amplifikasyonu belirlemek için PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) yapıldı. C/T, rs5742911 polimorfizmini belirlemek için kullanılan oligonükleotid primerler dizileri daha önce tanımlanmış dizilerdir¹⁴¹.

Genotipleme; LDLR geni Exon18, A/G(rs5742911) polimorfizmi için; AA genotipine sahip bireylerde 480bp, 379bp'lik 2 bant, AG genotipine sahip bireylerde 859bp, 480bp, 379bp 3 bant ve GG genotipine sahip bireylerde ise 859bp lik 1 bant gözlemlendi.

İstatiksel yöntem

Sürekli değişkenler için normal dağılım kontrolü yapıldıktan sonra normal dağılım değişkenler için ANOVA, çoklu karşılaştırmalarda LSD, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için ise Kruskal Wallis, çoklu karşılaştırmalarda DUNN testleri kullanıldı. Kategorik değişkenlerin düzeyleri

arasındaki ilişkinin test edilmesinde Ki-kare analizi kullanıldı. Tanıtıcı istatistik olarak normal dağılıma sahip değişkenler için ortalama±standart sapma, normal dağılıma sahip olmayanlar için medyan, %25-%75 lik persantil değerleri, kategorik değişkenler için frekanslar verildi. Analizlerde SPSS for Windows 11.5, Statistica 6.1 ve Medcalc 9.4.2 paket programları kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza 123 kişi dahil edildi.

Bu hastaların ortalama yaşı $51,36 \pm 9,61$ bulundu.

107 hastaya karaciğer biyopsisi yapıldı. Grup1 105 hasta, grup2 4 hasta, grup3 1 hasta, grup4 13 hasta vardı.

VKİ'lerine bakıldı; ortalama ağırlıkları $70,73 \pm 10,8$, boy ortalamaları $164,40 \pm 7,12$, BMI ortalamaları $26,17 \pm 3,76$ olarak bulundu.

Açlık kan şekeri ortalamaları $104,70 \pm 35,90$.

Tablo 3: Hastaların Özellikleri

Hastaların özellikleri	Ortalama
AKŞ	104,706 ($\pm 35,9008$)
VKİ	26,179 ($\pm 3,7622$)
Ağırlık	70,737 ($\pm 10,8213$)
Boy	164,407 ($\pm 7,1243$)
İnsülin	19,741 ($\pm 21,0711$)
Total kolesterol	159,610 ($\pm 39,3925$)
Trigliserid	123,364 ($\pm 75,9402$)
Yaş	51,360 ($\pm 9,6156$)
Cinsiyet (E/K)	59/90

Grup 1'deki hastaların fibrozis ve steatoz evrelerinin dağılımı tablo 4'te gösterilmektedir.

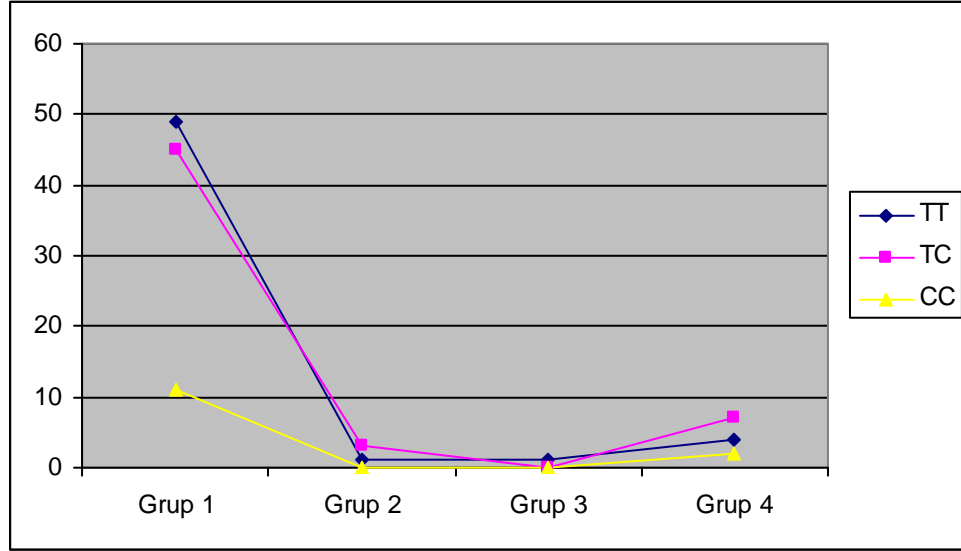
Tablo 4: Steatoz ve fibrozis evresi, hasta sayısı dağılımı

	Evre 0	Evre 1	Evre 2	Evre 3		
Steatoz						
Hasta sayısı	38	55	11	3		
Fibrozis evresi	Evre 0	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Evre 5
Hasta sayısı	12	38	35	16	6	2

Seyir ve Polimorfizmler Arasındaki İlişki

LDLR Geni Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val) Polimorfizmi ile Seyir Arasındaki İlişki

Grafik 1: LDLR Geni Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val) Polimorfizmi ile Seyir Arasındaki İlişki:

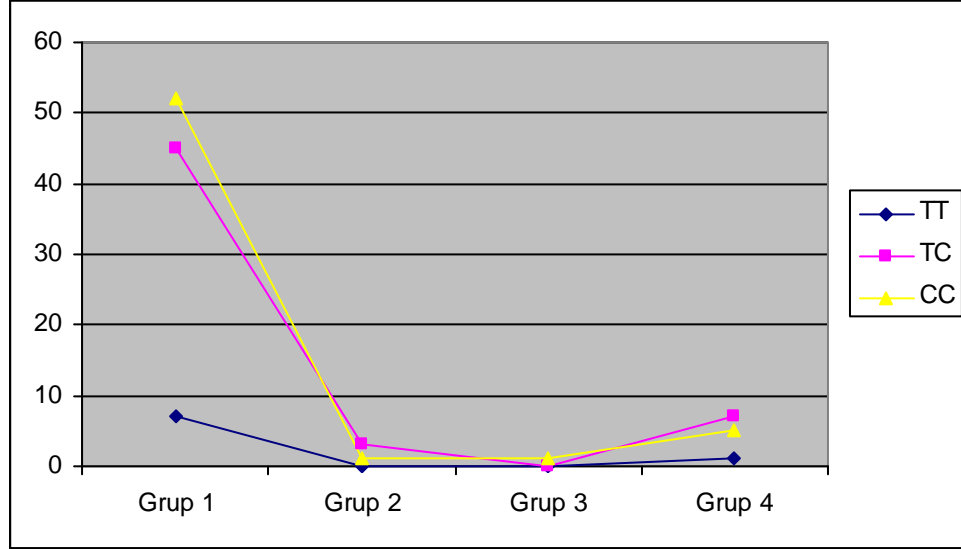


LDLR geni Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val) polimorfiziminde TT alleleline sahip 49 KAH (%89,1), 1 iyileşmiş (%1,8), 1 HCC (%1,8), 4 siroz (%7,3) hasta, TC allelli 45 KAH (%81,8), 3 iyileşmiş (%5,5), 7 siroz (%12,5) hasta, CC allelli 11 KAH (%84,6), 2 siroz (%15,4) hasta bulduk.

Seyir ile LDLR geni Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val) polimorfizimi arasında istatistiksel ilişki bulunmadı ($p=0,565$).

LDLR Geni Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) Polimorfizmi ile Seyir Arasındaki İlişki

Grafik 2: LDLR Geni Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) Polimorfizmi ile Seyir Arasındaki İlişki

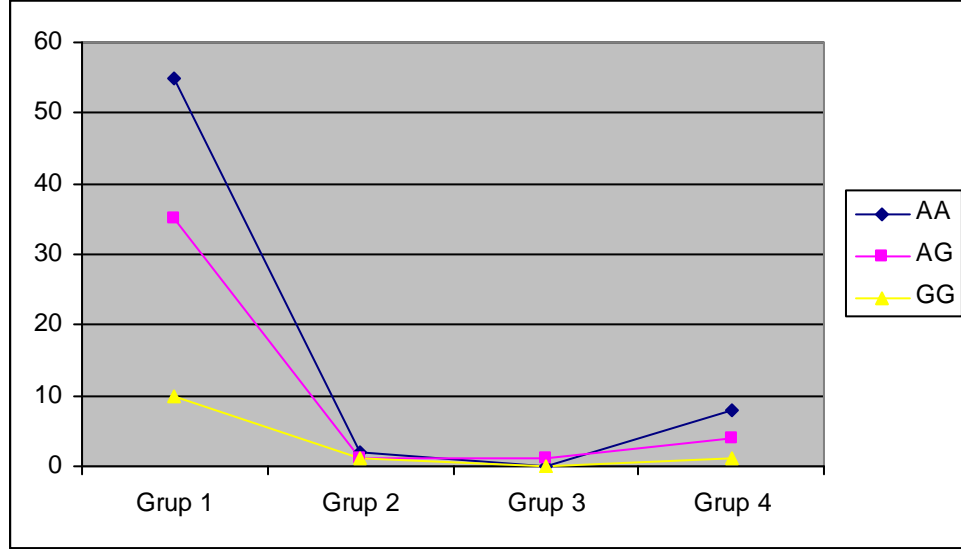


LDLR geni Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) polimorfiziminde TT alleleline sahip 7 KAH (%87,5), 1 siroz (%12,5) hasta, TC allelli 45 KAH (%81,8), 3 iyileşmiş (%5,5), 7 siroz (%12,5) hasta, CC allelli 52 KAH (%88,1), 1 iyileşmiş (%1,7), 1 HCC (%1,7), 5 siroz (%8,54) hasta bulduk.

Seyir ile LDLR geni Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) polimorfizimi arasında istatistiksel ilişki bulunmadı ($p=0,698$).

LDLR Geni Exon18, A/G (rs5742911) Polimorfizmi ile Seyir Arasındaki İlişki

Grafik 3: LDLR Geni Exon18, A/G (rs5742911) Polimorfizmi ile Seyir Arasındaki İlişki

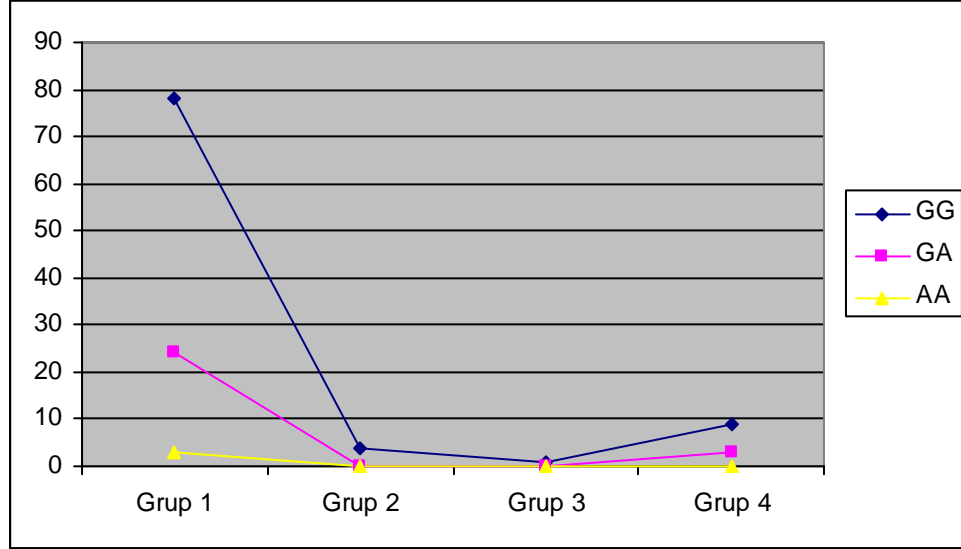


LDLR geni Exon18, A/G (rs5742911) polimorfiziminde AA alleleline sahip 55 KAH (%84,6), 2 iyileşmiş (%3,1), 8 siroz (%12,3) hasta, AG allelli 35 KAH (%85,4), 1 iyileşmiş (%2,4), 1 HCC (%2,4), 4 siroz (%9,8) hasta, GG allelli 10 KAH (%83,3), 1 iyileşmiş (%8,3), 1 siroz (%8,3) hasta bulduk.

Seyir ile LDLR geni Exon18, A/G (rs5742911) polimorfizimi arasında istatistiksel ilişki bulunmadı ($p=0,667$).

Çöpçü Receptor Class B Member 1 (SC-B1) Gene Exon1, +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser) Polimorfizmi ile Seyir Arasındaki İlişki

Grafik 4: Çöpçü Receptor Class B Member 1 (SC-B1) Geni Exon1, +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser) Polimorfizmi ile Seyir Arasındaki İlişki

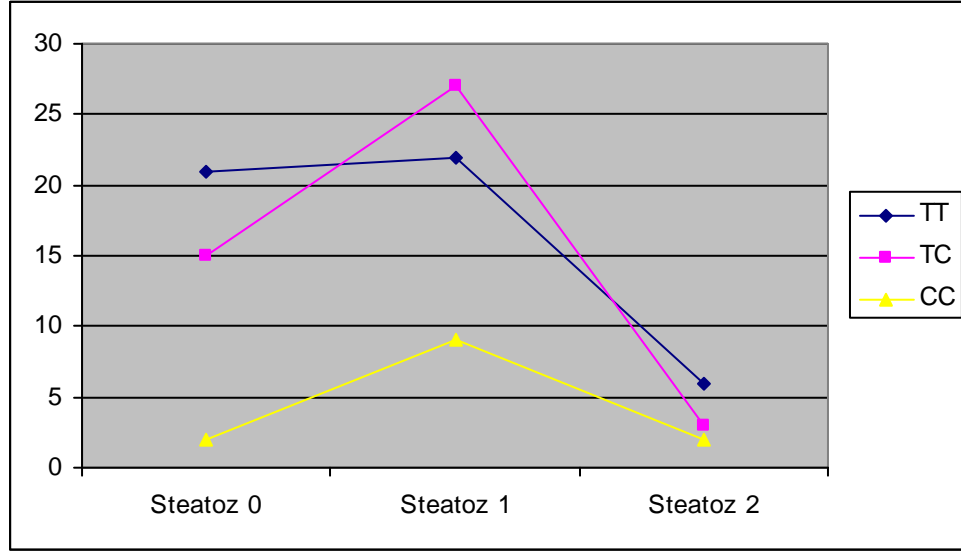


SC-B1 geni Exon1, +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser) polimorfiziminde GG alleleline sahip 78 KAH (%84,8), 4 iyileşmiş (%4,3), 1 HCC (%1,1), 9 siroz (%9,8) hasta, GA allelli 24 KAH (%88,9), 3 siroz (%11,3) hasta, AA allelli 3 KAH (%100,0) hasta bulduk.

Seyir ile SC-B1 gene Exon1, +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser) polimorfizimi arasında istatistiksel ilişki bulunamadı ($p=0,736$).

Steatoz ile Polimorfizmler arasındaki ilişki
LDLR Geni Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val) Polimorfizmi ile Steatoz arasındaki ilişki

Grafik 5: LDLR Geni Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val) Polimorfizmi ile Steatoz arasındaki ilişki

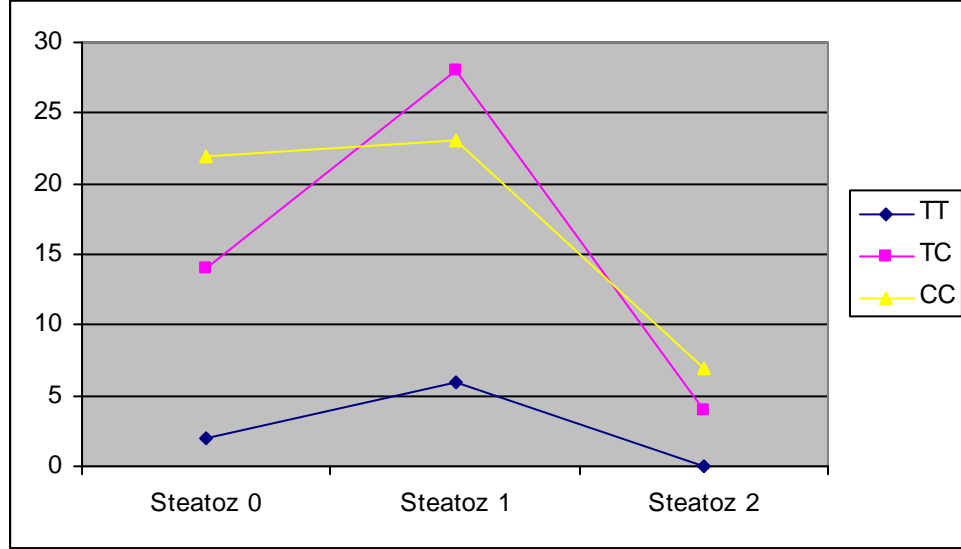


LDLR geni Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val) polimorfiziminde TT alleleline sahip 21 hasta (%42,9) 0 derece steatoz, 22 hasta (%44,9) 1 derece steatoz, 6 hasta (%12,2) 2 derece, TC allelinde 15 hasta (%33,3) 0 derece steatoz, 27 hasta (%60,0) 1 derece steatoz, 3 hasta (%6,7) 2 derece oranında, CC allelinde 2 hasta (%15,4) 0 derece steatoz, 9 hasta (%69,2) 1 derece steatoz, 2 hasta (%15,4) 2 derece steatoz saptadık.

Steatoz ile LDLR gene Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val) polimorfizimi arasında istatistiksel ilişki bulunmadı ($p=0,253$).

LDLR Geni Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) Polimorfizmi ile Steatoz arasındaki ilişki

Grafik 6: LDLR Geni Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) Polimorfizmi ile Steatoz arasındaki ilişki

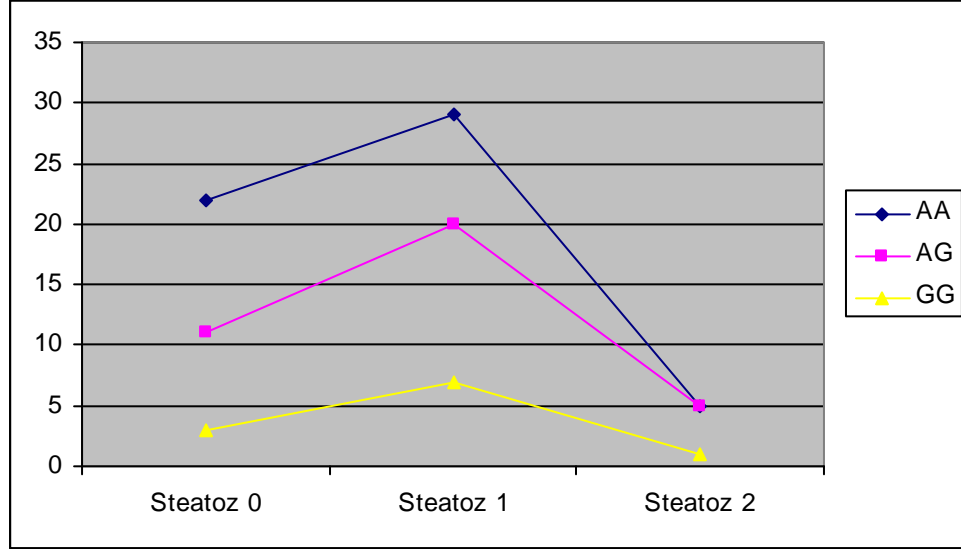


LDLR geni Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) polimorfiziminde TT alleleline sahip 2 hasta (%25,0) 0 derece steatoz, 6 hasta (%75,0) 1 derece steatoz, TC alleleline 14 hasta (%30,4) 0 derece steatoz, 28 hasta (%60,9) 1 derece steatoz, 4 hasta (%8,7) 2 derece, CC alleleline 22 hasta (%42,3) 0 derece steatoz, 23 hasta (%44,2) 1 derece steatoz, 7 hasta (%13,5) 2 derece steatoz saptadık.

Steatoz ile LDLR geni Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) polimorfizimi arasında istatistiksel ilişki bulunmadı ($p=0,245$).

LDLR Geni Exon18, A/G (rs5742911) Polimorfizmi ile Steatoz arasındaki ilişki

Grafik 7: LDLR Geni Exon18, A/G (rs5742911) Polimorfizmi ile Steatoz arasındaki ilişki

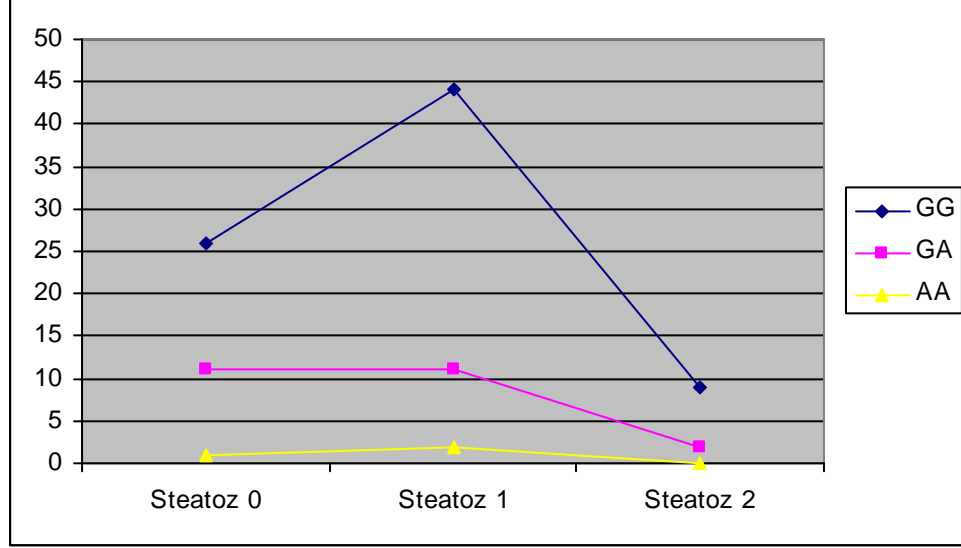


LDLR geni Exon18, A/G (rs5742911) polimorfiziminde AA alleleline sahip 22 hasta (%39,3) 0 derece steatoz, 29 hasta (%51,8) 1 derece steatoz, 5 hasta (%8,9) 2 derece, AG allelinde 11 hasta (%30,6) 0 derece steatoz, 20 hasta (%55,6) 1 derece steatoz, 5 hasta (%13,9) 2 derece, GG allelinde 3 hasta (%27,3) 0 derece steatoz, 7 hasta (%63,6) 1 derece steatoz, 1 hasta (%9,1) 2 derece steatoz saptadık.

Steatoz ile LDLR geni Exon18, A/G (rs5742911) polimorfizimi arasında istatistiksel ilişki bulunmadı ($p=0,834$).

Çöpçü Receptor Class B Member 1 (SC-B1) Gene Exon1, +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser) Polimorfizmi ile Steatoz arasındaki ilişki

Grafik 8: Çöpçü Receptor Class B Member 1 (SC-B1) Gene Exon1, +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser) Polimorfizmi ile Steatoz arasındaki ilişki



SC-B1 geni Exon1, +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser) polimorfiziminde GG alleleine sahip 26 hasta (%32,9) 0 derece steatoz, 44 hasta (%55,7) 1 derece steatoz, 9 hasta (%11,4) 2 derece, GA allelinde 11 hasta (%45,8) 0 derece steatoz, 11 hasta (%45,8) 1 derece steatoz, 2 hasta (%8,3) 2 derece, AA allelinde 1 hasta (%33,3) 0 derece steatoz, 2 hasta (%66,7) 1 derece steatoz saptadık.

Steatoz ile SC-B1 geni Exon1, +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser) polimorfizimi arasında istatistiksel ilişki bulunmadı ($p=0,726$).

Viral yük ile polimorfizmler arası ilişki

Hastaların HCV-RNA düzeyleri ile genotiple arasındaki ilişkiye baktık.

LDLR Geni Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val) Polimorfizmi ile Viral yük arasındaki ilişki

Tablo 5: LDLR Geni Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val) Polimorfizmi ile Viral yük arasındaki ilişki

	Hasta Sayısı	HCV- RNA
TT	39	700000 (415000,000 - 700000,000)
TC	32	700000 (346000,000 - 700000,000)
CC	9	700000 (700000,000 - 700000,000)

LDLR geni Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val) polimorfiziminde TT alleli olan 39 hastanın ortalama HCV-RNA= 700000 (415000- 700000). TC alleli 32 hastanın ortalama HCV-RNA= 700000 (346000-700000), CC alleli 9 hastanın HCV-RNA=700000 (700000-700000) bulduk.

HCV-RNA düzeyleri ile LDLR geni Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val) polimorfizim arasında istatistiksel fark görülmedi ($p=0,094$).

LDLR Geni Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) Polimorfizmi ile Viral yük arasındaki ilişki

Tablo 6: LDLR Geni Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) Polimorfizmi ile Viral yük arasındaki ilişki

	Hasta Sayısı	HCV- RNA
TT	4	700000 (600000,000 - 700000,000)
TC	31	700000 (548750,000 - 700000,000)
CC	45	700000 (393000,000 - 700000,000)

LDLR geni Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) polimorfiziminde TT alleli olan 4 hastanın ortalama HCV-RNA= 700000 (600000-700000). TC alleli 31 hastanın ortalama HCV-RNA= 700000 (548750-700000), CC alleli 45 hastanın HCV-RNA=700000 (393000-700000) bulduk.

HCV-RNA düzeyleri ile LDLR geni Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) polimorfizim arasında istatistiksel fark görülmedi ($p=0,545$).

LDLR Geni Exon18, A/G (rs5742911) Polimorfizmi ile Viral yük arasındaki ilişki

Tablo 7: LDLR Geni Exon18, A/G (rs5742911) Polimorfizmi ile Viral yük arasındaki ilişki

	Hasta Sayısı	HCV- RNA
AA	38	700000 (500000,000 - 700000,000)
AG	30	700000 (465000,000 - 700000,000)
GG	8	700000 (700000,000 - 700000,000)

LDLR geni Exon18, A/G (rs5742911) polimorfiziminde AA alleli olan 38 hastanın ortalama HCV-RNA= 700000 (500000-700000). AG alleli 30 hastanın ortalama HCV-RNA= 700000 (465000-700000), GG alleli 8 hastanın HCV-RNA=700000 (700000-700000) bulduk.

HCV-RNA düzeyleri ile LDLR geni Exon18, A/G (rs5742911) polimorfizimi arasında istatistiksel fark görülmedi (p=0,416).

Çöpçü Receptor Class B Member 1 (SC-B1) Geni Exon1, +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser) Polimorfizmi ile Viral yük arasındaki ilişki

Tablo 8: Çöpçü Receptor Class B Member 1 (SC-B1) Geni Exon1, +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser) Polimorfizmi ile Viral yük arasındaki ilişki

	Hasta Sayısı	HCV- RNA
GG	62	700000 (405000,000 - 700000,000)
GA	16	700000 (593500,000 - 700000,000)
AA	2	373150 (463000,000 - 700000,000)

SC-B1 geni Exon1, +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser) polimorfiziminde GG alleli olan 62 hastanın ortalama HCV-RNA= 700000 (405000-700000). GA alleli 16 hastanın ortalama HCV-RNA= 700000 (593500-700000), AA alleli 2 hastanın HCV-RNA=373150 (463000-700000) bulduk.

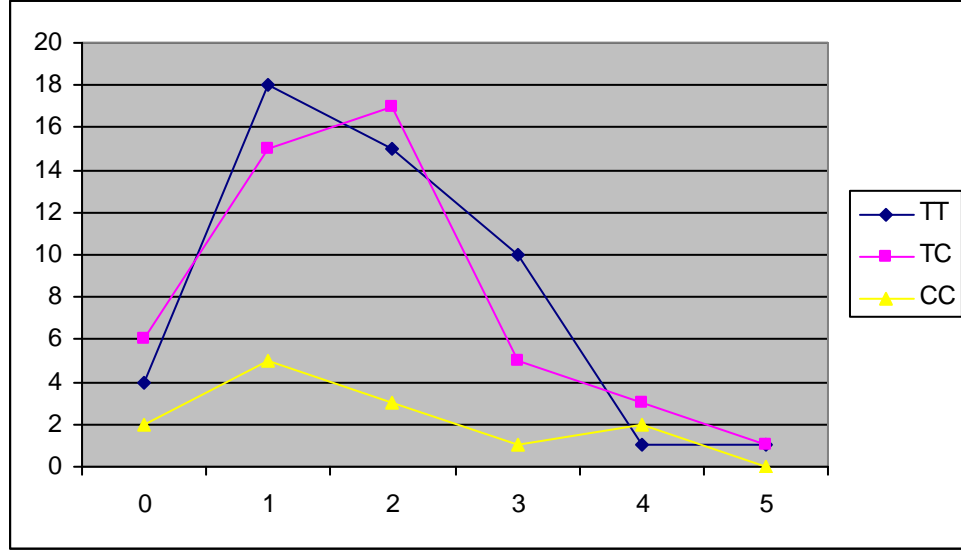
HCV-RNA düzeyleri ile SC-B1 geni Exon1, +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser) polimorfizimi arasında istatistiksel fark görülmedi (p=0,409).

Fibrozis Derecesi ile Polimorfizmler Arasındaki İlişki

Fibrozis derecesi ile genotipler arasındaki ilişkiye baktık

LDLR Geni Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val) Polimorfizmi ile Fibrozis Derecesi Arasındaki İlişki

Grafik 9: LDLR Geni Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val) Polimorfizmi ile Fibrozis Derecesi Arasındaki İlişki



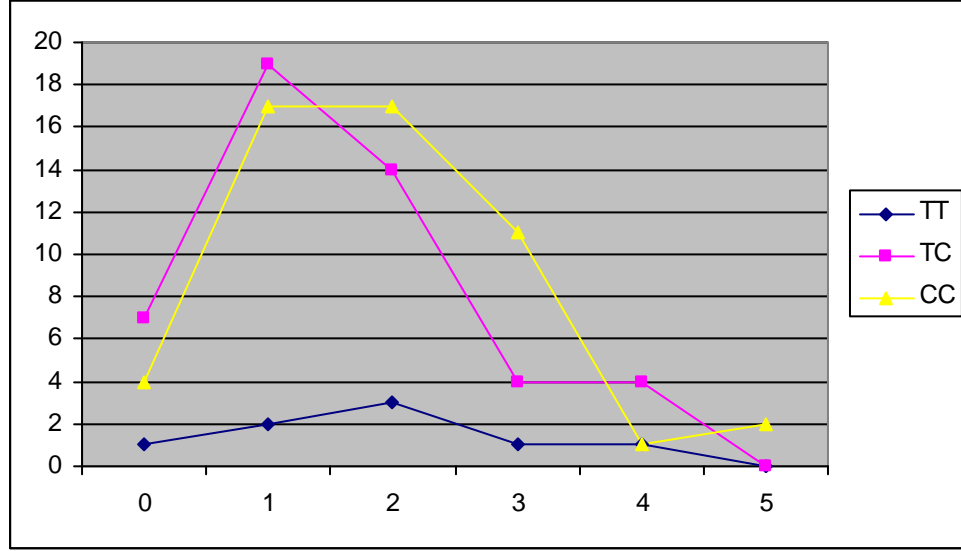
LDLR geni Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val) polimorfiziminde TT alleli 4 hasta evre 0, 18 hasta evre 1, 15 hasta evre 2, 10 hasta evre 3, 1 hasta evre 4, 1 hasta evre 5, TC alleli 6 hasta evre 0, 15 hasta evre 1, 17 hasta evre 2, 5 hasta evre 3, 3 hasta evre 4, 1 hasta evre 5, CC alleli 2 hasta evre 0, 5 hasta evre 1, 3 hasta evre 2, 1 hasta evre 3, 2 hasta evre 4 bulduk.

Fibrozis derecesi ile LDLR geni Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val) polimorfizimi arasında istatistiksel fark görülmedi ($p=0,709$).

LDLR geni Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val) polimorfizimine sahip hastalarda T alleleline sahip C alleli bulundurmaları kıyaslandığında anlamlı fark saptandı ($p=0,003$).

LDLR Geni Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) Polimorfizmi ile Fibrozis Derecesi Arasındaki İlişki

Grafik 10: LDLR Geni Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) Polimorfizmi ile Fibrozis Derecesii Arasındaki İlişki

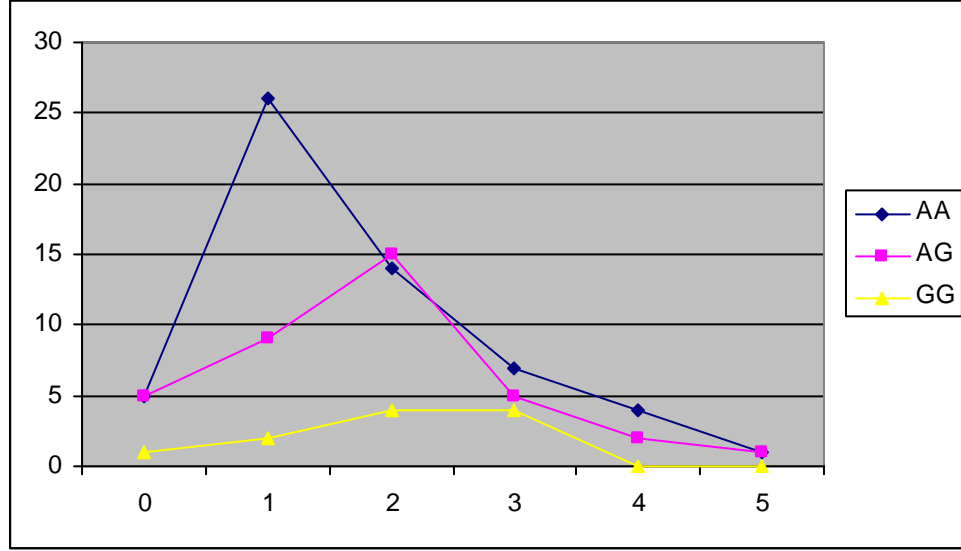


LDLR geni Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) polimorfiziminde TT alleli 1 hasta evre 0, 2 hasta evre 1, 3 hasta evre 2, 1 hasta evre 3, 1 hasta evre 4, TC alleli 7 hasta evre 0, 19 hasta evre 1, 14 hasta evre 2, 4 hasta evre 3, 4 hasta evre 4, CC alleli 4 hasta evre 0, 17 hasta evre 1, 17 hasta evre 2, 11 hasta evre 3, 1 hasta evre 4, 2 hasta evre 5 bulduk.

Fibrozis derecesi ile LDLR geni Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) polimorfizimi arasında istatistiksel fark görülmedi ($p=0,401$).

LDLR Geni Exon18, A/G (rs5742911) Polimorfizmi ile Fibrozis Derecesi Arasındaki İlişki

Grafik 11: LDLR Geni Exon18, A/G (rs5742911) Polimorfizmi ile Fibrozis Derecesi Arasındaki İlişki

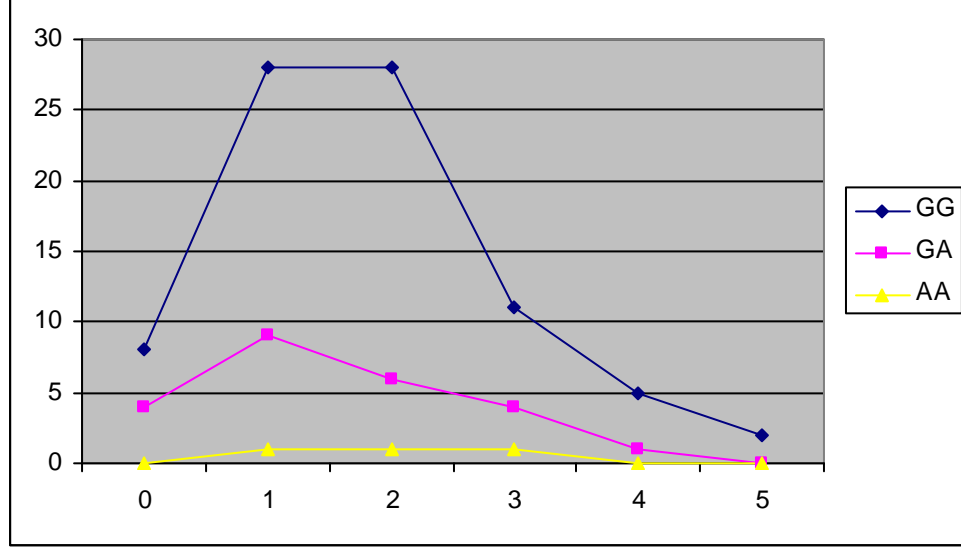


LDLR geni Exon18, A/G (rs5742911) polimorfiziminde AA alleli 5 hasta evre 0, 26 hasta evre 1, 14 hasta evre 2, 7 hasta evre 3, 4 hasta evre 4, 1 hasta evre 5, AG alleli 5 hasta evre 0, 9 hasta evre 1, 15 hasta evre 2, 5 hasta evre 3, 2 hasta evre 4, 1 hasta evre 5, GG alleli 1 hasta evre 0, 2 hasta evre 1, 4 hasta evre 2, 4 hasta evre 3 bulduk.

Fibrozis derecesi ile LDLR geni Exon18, A/G (rs5742911) polimorfizimi arasında istatistiksel fark görülmedi ($p=0,343$).

Çöpçü Receptor Class B Member 1 (SC-B1) Geni Exon1, +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser) Polimorfizmi ile Fibrozis Derecesi Arasındaki İlişki

Grafik 12: Çöpçü Receptor Class B Member 1 (SC-B1) Geni Exon1, +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser) Polimorfizmi ile Fibrozis Derecesi Arasındaki İlişki



SC-B1 geni Exon1, +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser) polimorfiziminde GG alleli 8 hasta evre 0, 28 hasta evre 1, 28 hasta evre 2, 11 hasta evre 3, 5 hasta evre 4, 2 hasta evre 5, GA alleli 4 hasta evre 0, 9 hasta evre 1, 6 hasta evre 2, 4 hasta evre 3, 1 hasta evre 4, AA alleli 1 hasta evre 1, 1 hasta evre 2, 1 hasta evre 3 bulduk.

Fibrozis derecesi ile SC-B1 geni Exon1, +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser) polimorfizim arasında istatistiksel fark görülmedi ($p=0,936$).

LDLR geni Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val), LDLR geni Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn), LDLR gene Exon18, A/G (rs5742911) ve SC-B1 geni Exon1, +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser) polimorfizimlerine bakıldığında Hardy Weinberg dengesinin sağlandığı görülmüştür ($p=0.666$, $p=0.7342$, $p=0.093$, $p=0.824$).

Cinsiyet ile Polimorfizmler Arasındaki İlişki

LDLR geni Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val) polimorfizmin TT alleli %67,6 kadın, %32,4'ü erkek, TC alleli %58,2'si kadın, % 41,8'i erkek, CC alleli %35,7'si kadın %64,3'ü erkek bulundu. LDLR geni Exon13, C/T, rs5925

(Val653Val) polimorfizminde cinsiyetle genotip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0.074$).

LDLR geni Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) polimorfizmi TT alleli %45,5'i kadın, %54,5'i erkek, TC alleli %56,5'i kadın, %43,3'ü erkek, CC alleli %65,8'i kadın, %34,2'si erkek bulundu. LDLR gene Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) polimorfizminde cinsiyetle genotip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0.308$).

LDLR geni Exon18, A/G (rs5742911) polimorfizmi AA alleli %64,1'i kadın, %35,9'u erkek, AG alleli %59,2'si kadın, %40,8'i erkek, GG alleli %40,0'ı kadın, %60,0'ı erkek bulundu. LDLR geni Exon18, A/G (rs5742911) polimorfizminde cinsiyetle genotip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0.217$).

SC-B1 geni Exon1, +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser) polimorfizmi GG alleli %59,8'i kadın, %40,2'si erkek, GA alleli %55,9'u kadın, %44,1'i erkek, AA alleli %100,0'ü kadın bulundu. SC-B1 geni Exon1, +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser) polimorfizmi ile cinsiyetle genotip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0.192$).

Yaş ile Polimorfizmler Arasındaki İlişki

LDLR geni Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val) polimorfizmi TT olanlarda yaş ortalaması $51,38 \pm 9,28$, TC'de yaş ortalaması $51,01 \pm 9,82$, CC'de yaş ortalaması $54,86 \pm 7,36$ bulundu. Bunlar arasında istatistiksel olarak LDLR Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val) polimorfizmi genotipi ile yaş yönünden anlamlı fark bulunmadı ($p=0,374$).

LDLR geni Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) polimorfizmi TT olanlarda yaş ortalaması $50,00 \pm 10,29$, TC'de yaş ortalaması $52,53 \pm 9,55$, CC'de yaş ortalaması $50,57 \pm 9,65$ bulundu. Bunlar arasında istatistiksel olarak LDLR Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) genotipi ile yaş yönünden anlamlı fark bulunmadı. ($p=0,441$).

LDLR geni Exon18, A/G (rs5742911) polimorfizmi AA olanlarda yaş ortalaması $50,64 \pm 8,98$, AG'de yaş ortalaması $53,49 \pm 10,14$, GG'de yaş ortalaması $49,80 \pm 9,04$ bulundu. Bunlar arasında istatistiksel olarak LDLR geni Exon18, A/G (rs5742911) genotipi ile yaş yönünden anlamlı fark bulunmadı. ($p=0,193$).

SC-B1 geni Exon1, +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser) polimorfizmi GG olanlarda yaş ortalaması $51,51 \pm 10,14$, GA'da yaş ortalaması $51,09 \pm 8,19$, AA'da yaş ortalaması $48,67 \pm 7,57$ bulundu. Bunlar arasında istatistiksel olarak SC-B1 geni Exon1, +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser) genotipi ile yaş yönünden anlamlı fark bulunmadı ($p=0,868$).

Vücut Kitle İndeksi ile Polimorfizmler Arasındaki İlişki

Hastaların VKİ değerleri hesaplandı ve LDLR geni Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val), LDLR Geni Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn), LDLR geni Exon18, A/G (rs5742911), SC-B1 geni Exon1, +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser) polimorfizimleri arasındaki istatistiksel farklılıklarına bakıldı.

LDLR geni Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val)'te TT allelinde VKİ $=26,24 \pm 4,13$, TC allelinde $BMI=26,07 \pm 3,43$, CC allelinde $VKI=26,30 \pm 3,57$ bulundu. LDLR geni Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val) genotipi ile VKİ değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,966$).

LDLR geni Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn)'te TT allelinde $VKI=26,04 \pm 3,45$, TC allelinde $BMI=26,08 \pm 3,20$, CC allelinde $VKI=26,32 \pm 4,31$ bulundu. LDLR geni Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) genotipi ile VKİ değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,937$).

LDLR geni Exon18, A/G (rs5742911)'te AA allelinde $BMI=26,03 \pm 3,40$, AG allelinde $VKI=26,63 \pm 4,34$, GG allelinde $VKI=26,28 \pm 3,52$ bulundu. LDLR geni Exon18, A/G (rs5742911) genotipi ile VKİ değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,730$).

SC-B1 geni Exon1, +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser)'te GG allelinde $VKI=26,51 \pm 3,98$, GA allelinde $VKI=25,26 \pm 3,13$, AA allelinde $VKI=25,21 \pm 1,54$ bulundu. SC-B1 geni Exon1, +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser) genotipi ile VKİ değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,289$).

Total Kolesterol Değeri ile Polimorfizmler Arasındaki İlişki

Hastaların total kolesterol değerlerine ve genotipler arasındaki istatistiksel farklılıklarına baktık.

LDLR geni Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val) polimorfizminde TT allele sahip hastanın %45,7'sinin total kolesterol= $153,83 \pm 40,30$, TC allele sahip %44,2 hastanın total kolesterol= $163,55 \pm 40,25$, CC allele sahip %10 hastanın total kolesterol= $167,00 \pm 30,01$ bulduk. LDLR geni Exon13, C/T, rs5925

(Val653Val) polimorfizminin genotipi ile T. Kolesterol değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,292$).

LDLR geni Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) polimorfizminde TT alleleline sahip %7,8 hastanın total kolesterol= $149,91 \pm 23,64$, TC alleleline sahip %42,5 hastanın total kolesterol= $172,62 \pm 44,72$, CC alleleline sahip %50,7 hastanın total kolesterol= $151,08 \pm 33,74$ bulduk. LDLR geni Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) polimorfizmi genotipi ile total kolesterol değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p=0,005$).

Total kolesterol değerleri açısından LDLR geni Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) polimorfizminde alleller arası istatistiksel fark saptandı.

TC ve CC allellerinde anlamlı farklılık görüldü.

LDLR geni Exon18, A/G (rs5742911) polimorfizminde AA alleleline sahip %55 hastanın total kolesterol= $164,29 \pm 39,94$, AG alleleline sahip %34,5 hastanın total kolesterol= $155,59 \pm 43,14$, GG alleleline sahip %10,5 hastanın total kolesterol= $150,50 \pm 30,90$ bulduk. LDLR geni Exon18, A/G (rs5742911) polimorfizmi genotipi ile total kolesterol değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,344$).

SC-B1 geni Exon1, +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser) polimorfizminde GG alleleline sahip %75,8 hastanın total kolesterol= $156,11 \pm 34,19$, GA alleleline sahip %22,1 hastanın total kolesterol= $170,94 \pm 50,86$, AA alleleline sahip %2,1 hastanın total kolesterol= $183,33 \pm 60,25$ bulduk. SC-B1 geni Exon1, +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser) polimorfizmi genotipi ile total kolesterol değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,105$).

HDL Değeri ile Polimorfizmler Arasındaki İlişki

Hastaların HDL değerlerine ve genotipler arasındaki istatistiksel farklılıklarına baktık.

LDLR geni Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val) polimorfizminde TT alleleline sahip %45,25 hastanın HDL= $51,37 \pm 15,22$, TC alleleline sahip %44,52 hastanın HDL= $49,52 \pm 14,86$, CC alleleline sahip %10,21 hastanın HDL= $41,36 \pm 12,94$ bulduk. LDLR geni Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val) polimorfizminin genotipi ile HDL değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,078$).

LDLR geni Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) polimorfizminde TT alleleline sahip %8,02 hastanın HDL= $49,09 \pm 13,61$, TC alleleline sahip %42,33 hastanın

HDL=46,48 ± 14,05, CC alleleline sahip %49,63 hastanın HDL=52,18 ± 15,73 bulduk. LDLR geni Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) polimorfizmi genotipi ile HDL değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görölmedi (p=0,105).

LDLR geni Exon18, A/G (rs5742911) polimorfizmi nde AA alleleline sahip %54,19 hastanın HDL=51,49 ± 14,27, AG alleleline sahip %35,11 hastanın HDL=47,48 ± 15,34, GG alleleline sahip %10,68 hastanın HDL=43,93 ± 16,01 bulduk. LDLR geni Exon18, A/G (rs5742911) polimorfizmi genotipi ile HDL değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görölmedi (p=0,134).

SC-B1 geni Exon1, +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser) polimorfizminde GG alleleline sahip %75,18 hastanın HDL=49,72 ± 14,61, GA alleleline sahip %22,62 hastanın HDL=49,87 ± 16,14, AA alleleline sahip %2,18 hastanın HDL=49,00 ± 17,34 bulduk. SC-B1 Exon1, +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser) polimorfizmi genotipi ile HDL değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görölmedi (p=0,995).

Trigliserid Değeri ile Polimorfizmler Arasındaki İlişki

Trigliserid değeri ortalamalarının, genotipler arasında istatistiksel fark olup olmadığına baktık.

LDLR geni Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val) polimorfizminde TT alleleline sahip %45,32 hastanın ortalama trigliserid= 95,00 (69,25- 127,00), TC alleleline sahip %44,60 hastanın ortalama trigliserid= 116,00 (86,00- 147,00), CC alleleline sahip %10,07 hastanın ortalama trigliserid= 126,00 (105,00- 162,00) bulduk.

Trigliserid değerlerinde LDLR geni Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val) polimorfizminde alleller arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göröldü (p=0,010).

TC allelinde anlamlı fark gördük.

LDLR geni Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) polimorfizminde TT alleleline sahip %7,91 hastanın ortalama trigliserid= 84,00 (59,25- 112,50), TC alleleline sahip %41,72 hastanın ortalama trigliserid= 127,50 (104,00- 171,00), CC alleleline sahip %50,35 hastanın ortalama trigliserid= 92,00 (73,00- 127,00) bulduk.

Trigliserid değerlerinde LDLR geni Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) polimorfizminde alleller arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göröldü (p=0,003).

TT ve TC allellerinde anlamlı fark gördük.

LDLR geni Exon18, A/G (rs5742911) polimorfizminde AA alleleline sahip %54,54 hastanın ortalama trigliserid= 109,00 (76,00-136,00), AG alleleline sahip %34,84 hastanın ortalama trigliserid= 111,00 (76,00-175,00), GG alleleline sahip %10,60 hastanın ortalama trigliserid= 111,00 (76,00-127,00) bulduk.

LDLR geni Exon18, A/G (rs5742911) polimorfizminde trigliserid değerlerinde genotipler arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,583$).

SC-B1 geni Exon1, +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser) polimorfizminde GG alleleline sahip %75,53 hastanın ortalama trigliserid= 108,00 (76,00-142,00), GA alleleline sahip %22,30 hastanın ortalama trigliserid= 114,00 (88,25-182,75), AA alleleline sahip %2,15 hastanın ortalama trigliserid= 90,00 (62,25-124,50) bulduk.

SC-B1 geni Exon1, +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser) polimorfizminde trigliserid değerlerinde genotipler arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,425$).

AKŞ Değeri ile Polimorfizmler Arasındaki İlişki

Hastaların açlık kan şekeri değeri ortalamalarının, LDLR geni Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val), LDLR geni Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn), LDLR geni Exon18, A/G (rs5742911), SC-B1 geni Exon1, +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser) polimorfizimleri arasında istatistiksel fark olup olmadığına baktık.

LDLR geni Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val) polimorfizminde TT alleleline sahip %45,76 hastanın ortalama AKŞ= 95,00 (87,00-101,00), TC alleleline sahip %44,06 hastanın ortalama AKŞ= 92,50 (85,50-102,00), CC alleleline sahip %10,16 hastanın ortalama AKŞ= 110,00 (95,50 - 128-50) bulduk.

LDLR geni Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val) polimorfizminde AKŞ değerleri bakımından genotipler arasında anlamlı bir farklılık saptamadık ($p=0,103$).

LDLR geni Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) polimorfizminde TT alleleline sahip %7,62 hastanın ortalama AKŞ= 96,00 (79,50-108,50), TC alleleline sahip %44,06 hastanın ortalama AKŞ= 96,00 (88,00-110,00), CC alleleline sahip %48,30 hastanın ortalama AKŞ= 95,00 (87,00 - 101,75) bulduk.

LDLR geni Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) polimorfizminde AKŞ değerleri bakımından genotipler arasında anlamlı bir farklılık saptamadık ($p=0,520$).

LDLR geni Exon18, A/G (rs5742911) polimorfizminde AA alleleline sahip %50,44 hastanın ortalama AKŞ= 95,00 (87,00-107,00), AG alleleline sahip %38,05 hastanın ortalama AKŞ= 98,00 (89,00-113,75), GG alleleline sahip %11,50 hastanın ortalama AKŞ= 89,00 (82,00 - 94,00) bulduk.

LDLR geni Exon18, A/G (rs5742911) polimorfizminde AKŞ değerleri bakımından genotipler arasında anlamlı bir farklılık saptamadık (p=0,091).

SC-B1 geni Exon1, +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser) polimorfizminde GG alleleline sahip %73,94 hastanın ortalama AKŞ= 96,50 (88,50-110,00), GA alleleline sahip %23,52 hastanın ortalama AKŞ= 90,00 (86,00-98,00), AA alleleline sahip %2,52 hastanın ortalama AKŞ= 91,00 (89,50 - 125,50) bulduk.

SC-B1 geni Exon1, +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser) polimorfizminde AKŞ değerleri bakımından genotipler arasında anlamlı bir farklılık saptamadık (p=0,223).

İnsülin ile Polimorfizmler Arasındaki İlişki

34 hastanın insülin değeri ortalamalarının, genotipler arasında istatistiksel fark olup olmadığına baktık.

LDLR geni Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val) polimorfizminde TT alleleline sahip 18 hastanın ortalama insülin= 13,50 (8,00-28,00), TC alleleline sahip 14 hastanın ortalama insülin= 11,00 (9,00-16,00), CC alleleline sahip 2 hastanın ortalama insülin= 20,00 (18,00 - 22,00) bulduk.

LDLR geni Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val) polimorfizminde insülin değerleri bakımından genotipler arasında anlamlı bir farklılık saptamadık (p=0,490).

LDLR geni Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) polimorfizminde TT alleleline sahip 3 hastanın ortalama insülin= 20,00 (11,00-21,00), TC alleleline sahip 14 hastanın ortalama insülin= 14,50 (9,00-17,00), CC alleleline sahip 17 hastanın ortalama insülin= 12,00 (7,875 - 28,50) bulduk.

LDLR geni Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) polimorfizminde insülin değerleri bakımından genotipler arasında anlamlı bir farklılık saptamadık (p=0,923).

LDLR geni Exon18, A/G (rs5742911) polimorfizminde AA alleleline sahip 19 hastanın ortalama insülin= 10,00 (8,00-16,75), AG alleleline sahip 7 hastanın ortalama insülin= 22,00 (15,00-28,25), GG alleleline sahip 7 hastanın ortalama insülin= 9,00 (7,875 - 22,75) bulduk.

LDLR geni Exon18, A/G (rs5742911) polimorfizminde insülin değerleri bakımından genotipler arasında anlamlı bir farklılık saptamadık ($p=0,087$).

SC-B1 geni Exon1, +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser) polimorfizminde GG alleleline sahip 27 hastanın ortalama insülin= 10,00 (8,25-21,50), GA alleleline sahip 6 hastanın ortalama insülin= 16,00 (13,00-30,00, AA alleleline sahip 1 hastanın ortalama insülin= 16,00 (16,00-16,00) bulduk.

SC-B1 geni Exon1, +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser) polimorfizminde insülin değerleri bakımından genotipler arasında anlamlı bir farklılık saptamadık ($p=0,404$).

İnsülin Direnci ile polimorfizmler arasındaki ilişki

Toplam 32 hastada insülin direnci olup olmadığına baktık. İnsülin direnci: LDLR geni Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val) polimorfizminde TT alleleline sahip 8 hastada (%50), TC alleleline sahip 8 hastada (%57,1) hastada, CC alleleline sahip 2 hastada (%100) hastada insülin direnci saptadık. LDLR geni Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val) polimorfizminin ile insülin direnci bakımından istatistiksel ilişki bulunmadı ($p=0,278$).

LDLR geni Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) polimorfizminde TT alleleline sahip 2 hastada (%66,7), TC alleleline sahip 10 hastada (%71,4) hastada, CC alleleline sahip 6 hastada (%40) hastada insülin direnci saptadık. LDLR geni Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) polimorfizmi ile insülin direnci bakımından istatistiksel ilişki bulunmadı ($p=0,212$).

LDLR geni Exon18, A/G (rs5742911) polimorfizminde AA alleleline sahip 10 hastada (%55,6), AG alleleline sahip 5 hastada (%83,3) hastada, GG alleleline sahip 3 hastada (%42,9) hastada insülin direnci saptadık. LDLR geni Exon18, A/G (rs5742911) polimorfizmi ile insülin direnci bakımından istatistiksel ilişki bulunmadı ($p=0,292$).

SC-B1 geni Exon1, +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser) polimorfizminde GG alleleline sahip 13 hastada (%50,0), GA alleleline sahip 4 hastada (%80,0) hastada, AA alleleline sahip 1 hastada (%100,0) hastada insülin direnci saptadık. SC-B1 geni Exon1, +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser) polimorfizmi ile insülin direnci bakımından istatistiksel ilişki bulunmadı ($p=0,245$).

TARTIŞMA

Şimdiki çalışmada HCV virüsünün hücre içine girmesinde rol oynayan LDLR reseptör polimorfizmi ve SC-B1 polimorfizmi ile hastalığın seyri, histolojik hasarı (fibrozis, hepatik aktivite indeksi) ve karaciğer steatozu arasında bir ilişki saptayamadık. Tanımladığımız gruplar arasında bir fark olmaması, kronik aktif hepatit grubu hariç diğer gruplardaki hasta sayısının az olmasından kaynaklandığı kanısındayız. Bu nedenle bu hasta grubunun arttırılmasına yönelik çalışmamız devam etmektedir. İlginç olmaktadır ki çalışma grubunda LDLR Gene Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) polimorfizminin mutant genotipi ve alleli sık görüldü. Diğer çalışmalarda mutant olduğu söylenen bu durumun çalışılan hasta grubunun mu yoksa Türk insanının bir özelliğidir bilinmemektedir. Bu nedenle hepatit C'li olmayan kontrol grubu oluşturulmasına karar verdik.

Hepatit C heterojen bir hastalıktır, önemli mortalite ve morbiditeden sorumludur¹. Tüm dünyada 170 milyon insanı etkiler. %80 den fazlasında kronik hastalığa ilerler, kalan %10-20 doğal immünite ile spontan iyileşir. Akut hepatit %20 ikterik seyreder ve nadiren ciddi seyreder. Kronik hepatit C hastalarının büyük çoğu asemptomatik seyreder, %60-80 ALT artar, %30 normal ALT pozitif serum HCV-RNA ile seyreder. 1/3 kronik hep C hastasında 20-30 yıl içinde ilerleyici karaciğer hasarı, siroz, fibrozis oluşur. Virüs yükü, HCV genotipi, karaciğer hastalığı ilerlemesi arasındaki ilişki tartışmalıdır. 40 yaş sonrası kazanılmış hastalık, erkek cinsiyet, ileri derece alkol tüketimi, hepatit B veya HIV koenfeksiyonu, steatoz ve imünsüpresyonu; fibroza ilerleme ve siroz gelişimi ile ilgili kofaktörler olarak tanımlanmıştır. Sirozlu hastalarda yıllık HCC insidansı %2-5'tir. Günümüzde HCV'ye bağlı siroz karaciğer transplantasyonunun ilk nedenidir¹⁴². HCV enfeksiyonu kronik karaciğer hastalığının majör bir nedenidir. Kronik hepatit C'li kişilerde; sirozla sonuçlanan ve hepatoselüler ca riskini artıran hepatik fibroz gelişebilir. Fibroz gelişimi bireyler arasında değişkenlik gösterir. Birçok demografik ve çevresel faktörden etkilense de bu parametreler değişkenlerin küçük bir kısmıdır. Bireyde fibrozis gelişimini oranını belirleyen bir marker veya test yoktur. Bu nedenle hastalığın ilerlemesini ve ciddi hastalık gelişebilecek hataalarda genetik bir işaret bulabilmek adına konakçı genetik faktörlerine ilgi artmıştır. Çok sayıda vaka-kontrol, gen, allel çalışmaları konakçı tek nükleotid polimorfizmi veya diğer

genetik mutasyonlar ile kronik hepatit C ile fibrozis arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Bununla birlikte bu çalışmalar tekrarlanamamış ve bizim çalışmamızdaki gibi hayal kırıklığı ile sonuçlanmıştır. Başka hastalıklarla ilgili genetik çalışmalar görülmüştür ki; küçük çalışma kohortlarında ve zayıf çalışmalar sınırlı anlamlı bulgularla sonuçlanmıştır. Kronik hepatit C hastalarının fibroza ilerlemesi ile ilgili genetik işaretlerin başarılı biçimde tanımlanması çok merkezli işbirliğini gerektirir. (iyi tanımlanmış fenotipik örneklerde ve geniş genomik çalışmalar). Bu çalışmalar ciddi finansal kaynak gerektirir ancak daha iyi hasta yönetimi ve kişisel tedavi yönetimi için umut vadetmektedir¹⁴³.

Virüs invazyonundaki, konjenital ve spesifik insan immün cevabın etkisi genetik olarak geniş yelpazede parametreler tarafından belirlenir. Beyaz ırk ve kadın cinsiyet artmış iyileşme ile ilişkilidir. Herediter immün yetmezlik, iyileşmede azalmaya, kronik dönem hastalığın komplike olmasına neden olur. Th1 ve Th2 ile sonuçlanan immün cevabı belirleyen bazı HLA haplotipleri ve gen allelleri taşıyıcılığı, akut hepatit C ve kronik hepatit C enfeksiyonu sonlanım noktalarını predikte etmede önemlidir. Özellikle, Th1 immün cevabını niteleyen IL-12 ve IFN-gamma HCV enfeksiyonunda iyi sonlanımı hızlandırır. Aynı zamanda, Th2 oryente eden IL-6 ve 10 artışı kronik hastalığı predispoze eder. Son çalışmalar; diğer konjenital immün cevap ve özel immün cevap tanımlayan genlerin yanında LDL ce complaman tip 1 reseptör kodlayan gen polimorfizmi enfeksiyonun sonuçları ile ilişkilidir. HCV enfeksiyonuna genetik predispozisyonun ve prediksyon olasılığının anlaşılması viral Hep C tedavi politikalarını tanımlanmasına katkıda bulunabilir¹⁴⁴.

Kronik C enfeksiyonu dünyada önemli morbidite ve mortalite nedenidir¹⁴². Hastalığın doğal seyrini etkileyen virüse ve konağa ait faktörler vardır. Bunlar düzeltilebilir ve düzeltilemez risk faktörleri olarak ayrılır. Konağa ait risk faktörleri ileri yaş, akut enfeksiyon, alkol kötüye kullanımı, hepatit B veya bağışık eksikliği durumlarında, immünsüpresyon, DM, metabolik sendrom veya ağır karaciğer yaralanması gibi durumlar siroz gelişimine katkıda bulunur. Bunlar olmaksızın da siroz gelişebilir. Genetik faktörler etkili olabilir.

Virusun absorpsiyon, penetrasyon ve replikasyonunu incelemek için başlıca engel in vitro enfeksiyon sisteminde virüsün etkili olmaması ve çoğaltılamamasıydı. Bu yüzden özellikle hepatositler başta olmak üzere; duyarlı hücrelerin yüzeyinde HCV reseptörünün saptanması, hem in vitro hücre kültür

sistemlerinin gelişmesi, hem de başarılı tedavilerin planlanması için ilgi odağı olarak dikkat çekmektedir^{56,57}. Hücrelere HCV'nin girmesinde aracılık eden reseptörlerin CD81, SR-BI reseptör ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptör reseptörleri olduğu ileri sürülmüştür⁵⁸⁻⁶².

Siroz progresyonu olanlarda; bir çok tek nükleotid polimorfizm (SNPs) genomda spesifik pozisyonda popülasyonda %1'in üzerinde tespit edilmiş, aynı şekilde HCC'ye ilerleme ve tedaviyi yanıtı etkiler. İmmün ve inflamatuvar yanıtlarda genomlar etkili olduğu için SNP genleri önemlidir^{145,146}.

Kronik hepatit C'li hastalarda karaciğer fibrozisinin ilerleme oranı IFN- γ geninin 1874 üncü pozisyonunda ki (T-A) TNF-a'nın promoter bölgesindeki -308(G-A)'da, monosit kemotaktik protein 2 genindeki 46. pozisyondaki (Q-K)'dan etkilenir. SNP mutasyonu ile ilişkili olabileceği de yayınlarda rapor edilmiştir^{147,148}. RANTES geninde SNP'nin kronik HCV hastalarında inflamasyonda etkili olabileceğini bildirilmiştir.

Metodolojik çalışmada genetik epidemiyolojik kısıtlaması çalışılan genlerin fonksiyonların yeterince bilinmemesinden kaynaklanır¹⁴⁹. IRF-7 ise immün fonksiyonu bilindiğinden böyle bir kısıtlaması yoktur. Hellier ve arkadaşları IRF-7 gen polimorfizmi fibrozise gitmeye neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir¹⁵⁰. IFN-7, IFN- β gelişimini indükler, normal T hücre ekspresyonunu artırır, sekresyonu (RANTES) artar ve sinyal transdüksiyon geni, transkripsiyon aktivasyonu ve apoptozisi indükler. Gerçekte RANTES aktivasyonu fibrozise ilerlemede önemli bir role sahiptir¹⁵⁰⁻¹⁵².

Kato ve arkadaşları Japon hastalarda HCV pozitifliği olanlarda siroz gelişimi için Taqman allel dağılımı ve sekans teknikleri kullanılarak IFN regülatuar faktör 7 (IRF-7) geninin 7 SNP'si üzerinde 406 hastada (178 sirozlu) çalışma yapmışlardır¹⁵³. Taqman allelik ayrışma ve sequencing tekniklerini kullanarak, SNP1047A/G (Lys / Glu) ve SNP2157A/G (Gln / Arg) genlerini de içeren, IRF-7'nin toplamda 9 polimorfizmini çalışmışlar¹⁵⁴. SNP1047AG ve SNP2157AG genotiplerinin komple bağlantı eşitsizliği / düzensizliğinde olduğu ve sirozlu olan HCV enfekte hastalarda, sirozu olmayanlara göre daha yüksek oranda olduğu bulunmuştur. Multivaryant analizlerde SAP1047 ve SNP2157'nin, bağımsız bir şekilde, 2,5 odds ratio oranı ile sirozla bağlantılı olduğunu ortaya çıkarmıştır. Fonksiyonel analizler SNP1047G ve SNP2157G allellerinin IFNA ekspresyonunu arttırdığını göstermiştir. SNP1047AG ve

SNP2157AG genotipleri, sirozla kuvvetli bir şekilde bulunmuştur. Bu 2 genotip, kronik HCV enfeksiyonu olan Japon hastalarda, yüksek siroz riski ile ilişkili konak faktörleri için marker olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir.

Zhu C ve arkadaşları ApoB promater polimorfizmi ve HCV enfeksiyonu arasındaki ilişkileri incelemişlerdir. -516 pozisyonundaki ApoB polimorfizmi hastalarda, sağlıklı bireylerden istatistiksel olarak farklılık saptanmıştır¹⁵⁵. CC genotipi hastalarda, sağlıklı bireylerden yüksek, TT genotipi hastalarda, sağlıklı gruptan düşük bulunmuştur. T allel hastalarda kontrollerden daha düşük, CC genotipi HCV RNA pozitif hastalarda negatif olanlardan yüksek, TT genotipi, HCV RNA negatif hastalarda, (önemli derecede) HCV RNA pozitif hastalardan yüksek bulunmuştur. ApoB promoter'un -516 pozisyonundaki CC genotipi viral klirenste ilişkili olabileceğini bulmuşlardır¹⁵⁵.

Şilomikronların sık, geleneksel bileşeni olan apolipoprotein E (ApoE), çok daha düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL) ve yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL); plazma lipoprotein metabolizmasında anahtar rol oynarlar. Apo ε sentezinin ana yeri karaciğerdir ancak beyin, dalak, böbrekler, gonadlar, adrenaller ve makrofajlar gibi organ ve dokular da senteze katılırlar¹⁵⁶. ApoE ε4 alleli taşıyan kronik hepatit C'li immunkomponent hastalar; ciddi fibrozis gelişiminde düşük olasılıkla ilişkilidirler ancak; antiviral tedavi sonrası yüksek viral klirens oranları ile ilişkili değildirler¹⁵⁷⁻¹⁵⁸.

Bir çalışmada; HCV rekürrensi olan, interferon ve ribavirinle tedavi edilen küçük bir grup Ortotopik karaciğer transplantasyonu (OLT) hastasında; fibrozis gelişimini ile bağlantılı olduğunu gözlemlenmiştir. Bu ilişki sadece erkek alıcıların bir subgrubunda kanıtlanmıştır¹⁵⁹. ApoE geninin spesifik bir allelik varyantının taşınmasının; HCV'nin sonuçlarını etkileyebilecek mekanizmaların özellikleri büyük oranda hala bilinmemektedir. Bununla birlikte; artan miktardaki kanıtlar; kan lipoproteinlerinin ve hepatosit yüzeyindeki lipoprotein reseptörlerinin HCV virionlarını bağladıklarına işaret etmektedir¹⁵⁹⁻¹⁶⁰. Bu sebeplerden; ε4 allelinin sağladığı koruma; hastaların kan lipid profili ve hepatositlere viral giriş kinetikleri ile ilişki içinde olabilir.

Bizim çalışmamızda LDLR geni Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val) polimorfizminin genotipi, LDLR geni Exon18, A/G (rs5742911) polimorfizmi genotipi, SC-B1 geni Exon1, +4 G/A, rs4238001 (Gly2Ser) polimorfizmi genotipi ile total kolesterol değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı

farklılık görülmedi. LDLR geni Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) polimorfizmi genotipi ile T. Kolesterol değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü.

Apo E4, diğer 2 isoformdan daha fazla bir şekilde LDL reseptörüne (LDLr) afiniteye sahiptir: düşünülmektedir ki; reseptörle artmış Apo ε aracılı kolesterol uptake'i LDLr geninde down regülasyon ve son olarak da (LDL) birikimi ile devam eder¹⁶¹. T/C oranını; dolaşımdaki VLDL ve LDL oranının indeksi olarak hesaplanmıştır¹⁶². OLT'den bir yıl sonra düşük T/C oranı yani kolesterolün trigliseritten fazla olması, daha yüksek VKİ ile ilişkili idi. ε4 alleli taşıyıcıları, artmış obezite riskine sahipmiş aynı zamanda; aşırı vücut ağırlığı, kan lipid seviyeleri, ε4 taşıyıcılarında, diğer ApoE genotiplerinden daha fazla oranda mevcutmuş¹⁶²⁻¹⁶⁴. Son olarak; VKİ, kan lipid seviyeleri ve ApoE polimorfizmi, en azından kısmen, cinsiyetle ilişkili imiş¹⁶⁴. Bunlara dayanarak, mevcut serilerde, en az bir tane ε4 alleli taşıması, OLT'den 1 yıl sonra, düşük T/C oranı ile ilişkilymiş ancak bu durum bayanlarda değil, erkeklerde böyleymiş. Bununla birlikte, alıcıların, donörlerin değil, ε4'ünün dominant bir role sahip olduğu bulunmuştur¹⁶²⁻¹⁶⁴.

Yakın tarihli bir çalışma, aşırı kilo varlığının, OLT sonrası daha iyi sağkalım ile ilişkili olduğunu belirtmektedir¹⁶⁵. Bu sebeplerden; yüksek total ve LDL kolesterol konsantrasyonu ile karakterize bir lipid profili, ApoE'nin ε4 varyantını taşıyan aşırı kilolu erkeklerde daha sıktır ve böyle bir profil en azından OLT sonrası ilk yıllarda agresif hepatit C rekürrensine karşı koruyucu olabilir.

ApoE polimorfizminin OLT sonrası HCV rekürrensini, lipoprotein metabolizmasına olan etkileri aracılığıyla modüle ettiğini düşündürmektedir¹⁶⁶. Dolaşımdaki HCV lipoproteinlere bağlanır: enfeksiyonun başlangıç fazında HCV virionları, LDL partikülleri ile birleşmiş şekilde tespit edilebilir, enfeksiyonun daha geç dönemlerinde temel olarak HDL partikülleri ile ilişkilidirler^{159,167}. HCV'nin hücrelere girişinde temel giriş alanı LDLr olarak bilinmektedir^{160,166}. Bu sebeple HCV'nin hepatositlere girme olasılığı, hücre yüzeyindeki LDLr ekspresyonuna ve/veya LDLr'ye karşı LDL partikülleri ve HCV-LDL kompleksleri arasındaki yarışmaya bağlı olabilir¹⁶². Deneysel modeller ve klinik kanıtlar göstermektedir ki; ApoE'nin ε4 allelinin taşınması, azalmış LDLr ekspresyonu

ve dolaşımda artmış LDL miktarı ile ilişkilidir ve her iki faktör de transplant sonrası hepatit C rekürrensini erken gelişimini engelleyebilir.

Enfekte bireyin immünitesi virüsün persiste etmesinde ve karaciğer hastalığında ilerlemesinde etkileri araştırılmıştır. Bir çalışmada bu ilişkiyi araştırmışlar. IL-12p240 A1188C gen polimorfizmini 253 kronik hepatit C enfeksiyonlu ve 380 kontrol grubu karşılaştırmışlar¹⁶⁸. A/A, A/C veya C/C allellerinin kontrol grubu dağılımı karşılaştırılmış. C/C allel dağılımı hastalarda daha önemli hafif veya ağır fibrozisle ilişkili olarak bulmuşlardır (23,7 ve 6,25% $p=0,004$). HAI ile birlikte olan genetik belirteç varlığı ile ALT yüksekliğinin birbirinden anlamlı bir fark bulamamışlardır¹⁶⁸. HCV ile enfekte bireylerde IL-12p40 geninin C/C aleli birçok şiddetli hastalığa karşı genetik koruyuculuk rolünü üstlenmektedir¹⁶⁸.

Çin'de yapılan bir çalışma LDL(R) *Ava II* polimorfizmi (13 lokus exon geninde) olan, kronik hepatit C enfeksiyonlu 84 kişi (antiviral almayan) ile 72 sağlıklı kişi alınarak yapılmış¹⁶⁹. Genotip dağılımı ve allel sıklığı sağlam ve hasta kişiler arasında anlamlı farklılık göstermediği bulunmuştur ($p=0,048$ ve $p=0,036$)¹⁶⁹. Minör allel frekansının C sağlıklılarda daha fazla olduğu görülmüştür¹⁶⁹. Genotip dağılımı olarak viremili HCV- viremisiz HCV arasında, ($p=0.130$) genotip dağılım ve allel frekansı ALT normal veya anormal genotipler arasında anlamlı fark olamadığı saptanmıştır¹⁶⁹. Bizim çalışmamızda LDLR geni Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val) polimorfizminin hastalığın seyri ve histopatolojik olarak anlamlı ilişki görmedik.

IFNA2 geni promoterindeki polimorfizm, IL-18 promoter polimorfizminin, mannose-binding lectin MBL2 gen exon-1 genindeki polimorfizm, fas-1377 G>A polimorfizmi, IL-10RA'daki varyasyon, homozigot TRL2 Arg753Gln polimorfizmi, İL6'ya bağlı STAT3 aktivasyonunun HCV enfeksiyonun seyrinde etkili olduğunu bulmuşlardır¹⁷⁰⁻¹⁸⁰.

PTPN22 geni, OLT sırasında Postreperfusion Sendrom (PRS) sitokin gen polimorfizminin ile kronik hepatit C enfeksiyonu arasında ilişki bulunamamıştır^{181,182}.

Recürren hepatit C'li hastalar angioconverting enzim delesyon alleli taşıyanlarda pediküler lipid profili ile ilişkili olmasından dolayı daha yavaş fibrozisle ilişkilidir¹⁸³.

Bir çalışmada geniş bir skalada son dönem karaciğer hastalığı HCV progresyonunda HLA-DRB1 güçlü etkileri olduğu görülmüştür¹⁸⁴.

Sonuç olarak; bizim çalışmamızda HCV virüsünün hücre içine girmesinde rol oynayan LDLR reseptör polimorfizmi, SC-B1 polimorfizmi ile hastalığın seyri, histolojik hasarı (fibrozis, hepatik aktivite indeksi) ve karaciğer steatozu arasında bir ilişki saptayamadık. Bu durum önceden bahsettiğimiz hasta sayısındaki azlıktan kaynaklanıyor olabilir. Bu nedenle bu hasta grubunun artırılmasına yönelik çalışmamız devam etmektedir. İlginç olmaktadır ki çalışma grubunda LDLR Gene Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) polimorfizminin mutant genotipi ve alleli sık görüldü. Diğer çalışmalarda mutant olduğu söylenen bu durumun çalışılan hasta grubunun mu yoksa Türk insanının bir özelliği midir bilinmemektedir. Bu konunun araştırılması gerekir.

Virüsün invazyonunda hem konjenital hem de spesifik insan bağışık yanıtlarının etkisi genetik olarak belirlenen geniş kapsamlı parametreler tarafından belirlenir. Artmış iyileşme oranı kadın cinsiyet ve beyaz ırkla ilişkilidir. Herediter immün bozukluk/eksiklik spontan iyileşmenin azalmış hızına ve hastalığın kronik evresinin daha karmaşık seyrine yol açar. Th1 veya Th2'yi takiben bir immün yanıtın gelişimini belirleyen bazı HLA haplotiplerinin veya gen allellerinin taşınması hem akut HCV enfeksiyonunun gidişi hem de kronik HCV enfeksiyonunun seyrini öğrenmede temeldir. Viral hepatit olgularında daha ılımlı bir seyirle ilişkili olan çeşitli MHC allelleri farklı toplumlarda saptanmıştır. DQB1*0301, DQB1*0201, DQB1*03, DQA1*03, DRB1*01, DRB1*0101, DRB1*0301, DRB1*04, DRB1*0401, DRB1*11, DRB1*12, DRB1*1101, DRB1*1104, DRB1*1302, DRB3*03, DRQ1*1101, DQA1*03, DQA1*0501, DQB1*0302, A*1101, B*57, Cw*0102, DR15 allelleri daha daha iyi HCV seyri ile ilişkilidir. Diğer taraftan, kimi çalışmalar HCV hastaları için belirli alleller ve daha az iyi klinik seyir arasında korelasyon göstermiştir. Özellikle, bir Th1 immün yanıtı belirleyen gama IFN ve ve IL-12'nin daha fazla araya girmesi HCV enfeksiyonunun iyi seyrini kolaylaştırır. Aynı zamanda, IL6 ve IL 10'a yönelik Th2'nin aşırı üretimi hastalığın kronik seyrini yatkınlaştırır. Son çalışmalarda ise enfeksiyonun seyri konjenital bir bağışık yanıt ve özel bir yanıtın gelişimini saptayan diğer genler olan düşük yoğunluklu lipoproteinler ve tamamlayıcı tip 1 reseptörleri kodlayan genlerin polimorfizmiyle de ilişkilidir. Bizim çalışmamız Türk nüfusunda kronik hepatit C'nin seyrinde, kronik hepatit C'nin virolojik

özelliklerinde ve klinik tablosunda LDL reseptör ve SC-B1 genlerinin bu polimorfizmlerinin bir rolü olduğunu desteklemedi.

Spesifik genler ve hepatit C virüs infeksiyonunun gelişimi arasındaki korelasyonun saptanması hepatit C'nin patogenezi için daha fazla anlamaya yönelik ilk adımdır. Sonraki adım bu genlerle immün yanıt arasında bir bağlantı bulmak olacaktır. Bu bulgular viral hepatiti kontrol etmek için uygun tedavi yöntemlerini geliştirmek konusunda yakın gelecekte yardımcı olacaktır; aynı zamanda hepatit C'nin prognozu konusunda bilgilerimizi daha fazla geliştirecektir. Hepatit C'de var olan spesifik genler saptanabileceğinden farklı toplumları kapsayan daha fazla çalışmalara gerek vardır.

KAYNAKLAR

- 1-www. WHO. Weekly Epidemiological Record. Record: WHO; 1999 10/12/1999. Report No: 49.29.12.2008.
- 2-Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. J Hepatol 1999; 31(Suppl 1): 9–16.
- 3-Agnello V, Abel G, Elfahal M, Knight GB, Zhang QX. Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96:2766–12771.
- 4-Monazahian M, Bohme I, Bonk S et al. Low density lipoprotein receptor as a candidate eceptor for hepatitis C virus. J Med Virol 1999;57:223–229.
- 5-Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. Science 1998;282:938–941.
- 6-Hofer F, Gruenberger M, Kowalski H et al. Members of the low density lipoprotein receptor family mediate cell entry of a minorgroup common cold virus. Proc Natl Acad Sci USA 1994;91:1839–1842.
- 7-Bates P, Young JA, Varmus HE. A receptor for subgroup A Rous sarcoma virus is related to the low density lipoprotein receptor. Cell 1993;74:1043–1051.
- 8-Hobbs HH, Brown MS, Goldstein JL. Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. Hum Mutat 1992;1:445–466.
- 9-Hussain MM, Strickland DK, Bakillah A. The mammalian low density lipoprotein receptor family. 1999;19:141–142.
- 10-Goldstein JL, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Frederickson DS, Golstein JL, Brown JS (eds). The Metabolic Basis of Inherited Disease. 5th edn. McGraw-Hill, New York, 1983;672–712.
- 11-Zee RY, Schrader AP, Robinson BG, Griffiths LR, Morris BJ. Association of HincII RFLP of low density lipoprotein receptor gene with obesity in essential hypertensives. Clin Genet 1995;47:118–121.
- 12-Salazar LA, Hirata MH, Giannini SD et al. Seven DNA polymorphisms at the candidate genes of atherosclerosis in Brazilian women with angiographically documented coronary artery disease. Clin Chim Acta 2000;300:139–149.

- 13-Maecker HT, Todd SC, Levy S. The tetraspanin superfamily: molecular facilitators. *Faseb J* 1997;11:428–442.
- 14-Higginbottom A, Quinn ER, Kuo CC et al. Identification of amino acid residues in CD81 critical for interaction with hepatitis C virus envelope glycoprotein E2. *J Virol* 2000;74:3642–3649.
- 15-Bartosch B, Dubuisson J, and Cosset F L. *J. Exp. Med.* 2003;197,633–642.
- 16-Hsu M, Zhang J, Flint M, et al. Hepatitis C virus glycoproteins mediate pH-dependent cell entry of pseudotyped retroviral particles. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003;100,7271–7276.
- 17-Bartosch B, Vitelli A, Granier C. et al. *J. Biol. Chem.* 2003;278,41624–41630.
- 18-Zhang J, Randall G, Higginbottom A, Monk P, Rice C. M and McKeating J. CD81 is required for hepatitis C virus glycoprotein-mediated viral infection A. *J. Virol.* 2004;78,1448–1455.
- 19-Cormier E G, Tsamis F, Kajumo F, Durso R J, Gardner J P, and Dragic T. CD81 is an entry coreceptor for hepatitis C virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2004;101,7270–7274.
- 20-Rigotti A, Trigatti B L, Penman M, Rayburn H, Herz J, and Krieger M. A targeted mutation in the murine gene encoding the high density lipoprotein (HDL) receptor scavenger receptor class B type I reveals its key role in HDL metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1997;94,12610–12615.
- 21-Kozarsky K F, Donahee M H, Rigotti A, Iqbal S N, Edelman E R, and Krieger M. Overexpression of the HDL receptor SR-BI alters plasma HDL and bile cholesterol levels. *Nature* 1997;387,414–41.
- 22-Connelly M A, and Williams D L. Scavenger receptor BI: a scavenger receptor with a mission to transport high density lipoprotein lipids. *Curr. Opin. Lipidol.* 2004;15,287–295.
- 23-Hill AV. Immunogenetics and genomics. *Lancet* 2001;357:2037–2041.
- 24-Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345:41–52.
- 25-Minuk GY. The influence of host factors on the natural history of chronic hepatitis C viral infections. *J Viral Hepat* 1999;6:271–276.

- 26-Thio CL, Thomas DL, Carrington M. Chronic viral hepatitis and the human genome. *Hepatology* 2000;31:819–827.
- 27-Thursz M. MHC and the viral hepatitis. *QJM* 2001;94:287–291.
- 28-Hohler T, Kruger A, Gerken G, et al: Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphism at position –238 is associated with chronic active hepatitis C infection. *J Med Virol* 1998;54:173–177.
- 29-Powell EE, Edwards-Smith CJ, Hay JL, Clouston AD et al. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;31:828–833.
- 30-Edwards-Smith CJ, Jonsson JR, Purdie DM, Bansal A, Shorthouse C, Powell EE. Interleukin-10 promoter polymorphism predicts initial response of chronic hepatitis C to interferon alfa. *Hepatology* 1999;30:526–530.
- 31-Kazemi-Shirazi L, Datz C, Maier-Dobersberger T et al. The relation of iron status and hemochromatosis gene mutations in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1999;116:127–134.
- 32-Smith BC, Gorve J, Guzail MA et al. Heterozygosity for hereditary hemochromatosis is associated with more fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998;27:1695–1699.
- 33-Hezode C, Cazeneuve C, Coue O et al. Hemochromatosis Cys282Tyr mutation and liver iron overload in patients with chronic active hepatitis C. *Hepatology* 1998;27:306.
- 34-Thomas DL, Leman SM: *Hepatitis C. Mandell, Douglas and Bennet (ed.): Principles and Practice of Infectious Diseases*, Fifth ed. Churchill Livingstone 2000;27:3.
- 35-Şahin N. Hepatit C virüsünün saptanması ve kliniği. *Türk Nefroloji Diyaliz ve transplantasyon dergisi* 1995;3:1180-183
- 36-J Hepatol. Hepatitis C: Public health strategies. Lavanchy D. 1999;31 (Suppl 1):146-51.
- 37-Hepatitis C virus genotype distribution among intravenous drug user and the general population in Hong Kong. *J Med Virol.* 2006;78(5):574-81.
- 38-Ökten A: Türkiye'de Kronik Hepatit, Siroz ve Hepatosellüler Karsinoma Etiyolojisi *Güncel Gastroenteroloji* 2003;7:(3)187-191.

- 39-Sümbül M. HCV enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve korunma. İn: Viral Hepatit 2007. F.Tabak, İ.Balık ve E.Tekeli Eds. Oban matbaası 2007;208-219.
- 40-Alter HJ. Transmission pattern in hepatitis C virüs infection. *Viral hepatitis and Liver Diseases* 1994;445-9.
- 41-Sanjiv C, MD, Rees MK. A'dan E'ye Hepatit. *Modern Medicine Cilt 2, Sayı 8, İstanbul.*1994;38-36,
- 42-Dana F, Bechrer P, Bacon B. Hepatit C Virüsü, Sendrom, Sayı 12, İstanbul 1994:28-65.
- 43-Matsuura Y and Miyamura T. The molecular biology of hepatitis C virüs. *Virology* 1993;203:297-304.
- 44-Booth JCL and Thomas HC. Patogenesis of chronic hepatitis C and associated clinical manifestations. İn Alberti A, ed. *Bailliere's Clinical Gastroenterology Vol* 1996:10:257-74.
- 45-Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science* 1998;282:938-941.
- 46-Tsai SL, Liaw YF, Chen MH, et al. Detection of type-2 like T helper cells in hepatitis C virus infection: Implications for hepatitis C virus chronicity. *Hepatology* 1997;25:449-458.
- 47-Koziel MJ. The role of immune responses in the pathogenesis of hepatitis C infection. *Journal of Viral Hepatitis* 1997;4(2):31-41.
- 48-Calabrese F, Pontisso P, Pettenazzo E, et al. Liver cell apoptosis in chronic hepatitis C correlates with histological but not biochemical activity or serum HCV-RNA levels. *Hepatology* 2000;31:1153-1159.
- 49-Neuman MG, Benhamon JP, Malkiewicz, et al. Kinetics of serum cytokines reflect changes in the severity of chronic hepatitis presenting minimal fibrosis. *Journal of Viral Hepatitis* 2002;9:134-140.
- 50-Koff RS and Dienstag JL. Extrahepatic manifestations of hepatitis C and association with alcoholic liver disease. *Seminars in Liver Diseases* 1995;15:101-9.
- 51-Strassburg CP and Manns MP. Autoimmune versus Viral Hepatitis C, *Liver* 1995;15:225-32.
- 52-Marc Boucher, MD, FRCSC, et al. The Reproductive Care of Women Living With Hepatitis C Infection No. 96, 2000:45-56.

- 53-Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36:21-9.
- 54-Rosen HR, Pawlotsky J-M. (eds). *Scientific Advances in Hepatitis C Virüs*. *Clinics in Liver disease* 2003;7(1):1-293.
- 55-Şentürk H. Hepatit C. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No:28. 2002;79-85.
- 56-Moriishi K, Matsuura Y: Mechanisms of hepatitis C virus infection. *Antivir Chem Chemother* 2003,14(6):285-297.
- 57-Nishioka T, Chayama K: [Mechanism of HCV cell entry mediated by envelope and receptor proteins]. *Nippon Rinsho* 2004;62(Suppl 7, Pt 1):195-198.
- 58-Flint M, Maidens C, Loomis-Price LD, Shotton C, et al: Characterization of hepatitis C virus E2 glycoprotein interaction with a putative cellular receptor, CD81. *J Virol* 1999, 73(8):6235-6244.
- 59-Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, et al: Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science* 1998;282(5390):938-941.
- 60-Scarselli E, Ansuini H, Cerino R, et al: The human scavenger receptor class B type I is a novel candidate receptor for the hepatitis C virus. *Embo J* 2002;21(19):5017-5025.
- 61-Monazahian M, Bohme I, Bonk S, et al: Low density lipoprotein receptor as a candidate receptor for hepatitis C virus. *J Med Virol* 1999; 57(3):223-229.
- 62-Agnello V, Abel G, Elfahal M, Knight GB, Zhang QX: Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(22):12766-12771.
- 63-Levy S, Todd SC, Maecker HT: CD81 (TAPA-1): a molecule involved in signal transduction and cell adhesion in the immune system. *Annu Rev Immunol* 1998;16:89-109.
- 64-Zhang J, Randall G, Higginbottom A, Monk P, Rice CM, McKeating JA: CD81 is required for hepatitis C virus glycoprotein-mediated viral infection. *J Viral* 2004, 78(3):1448-1455.

- 65-Cormier EG, Tsamis F, Kajumo F, Durso RJ, Gardner JP, Dragic T: CD81 is an entry coreceptor for hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004, 101(19):7270-7274.
- 66-Lambot M, Fretier S, Op De Beeck A et al: Reconstitution of hepatitis C virus envelope glycoproteins into liposomes as a surrogate model to study virus attachment. *J Biol Chem* 2002, 277(23):20625-20630.
- 67-Petracca R, Falugi F, Galli G, et al: Structure-function analysis of hepatitis C virus envelope-CD81 binding. *J Virol* 2000, 74(10):4824-4830.
- 68-Meola A, Sbardellati A, Bruni Ercole B, et al: Binding of hepatitis C virus E2 glycoprotein to CD81 does not correlate with species permissiveness to infection. *J Virol* 2000, 74(13):5933-5938.
- 69-Wellnitz S, Klumpp B, Barth H et al: Binding of hepatitis C virus-like particles derived from infectious clone H77C to defined human cell lines. *J Virol* 2002, 76(3):1181-1193.
- 70-Krieger M, Stern DM: Series introduction: multiligand receptors and human disease. *J Clin Invest* 2001, 108(5):645-647.
- 71-Krieger M: Scavenger receptor class B type I is a multiligand HDL receptor that influences diverse physiologic systems. *J Clin Invest* 2001;108(6):793-797.
- 72-Acton S, Rigotti A, Landschulz KT, Xu S, Hobbs HH, Krieger M: Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. *Science* 1996;271(5248):518-520.
- 73-Calvo D, Gomez-Coronado D, Lasuncion MA, Vega MA: CLA-1 is an 85-kD plasma membrane glycoprotein that acts as a highaffinity receptor for both native (HDL, LDL, and VLDL) and modified (OxLDL and AcLDL) lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997, 17(11):2341-2349.
- 74-Calvo M, Enrich C: Biochemical analysis of a caveolae-enriched plasma membrane fraction from rat liver. *Electrophoresis* 2000;21(16):3386-3395.
- 75-Scarselli E, Ansuini H, Cerino R, Roccasecca RM, et al: The human scavenger receptor class B type I is a novel candidate receptor for the hepatitis C virus. *Embo J* 2002;21(19):5017-5025.

- 76-Chung NS, Wasan KM: Potential role of the low-density lipoprotein receptor family as mediators of cellular drug uptake. *Adv Drug Deliv Rev* 2004, 56(9):1315-1334.
- 77-Nykjaer A, Willnow TE: The low-density lipoprotein receptor gene family: a cellular Swiss army knife? *Trends Cell Biol* 2002, 12(6):273-280.
- 78-Steer CJ: Receptor-mediated endocytosis: mechanisms, biologic function, and molecular properties. In *Hepatology: a textbook of liver disease Volume 1*. Edited by: Zakim D, Boyer TD. W.B. Saunders Company; 1996:149-214.
- 79-Cooper AD, Ellsworth JL: Lipoprotein metabolism. In *Hepatology: a textbook of liver disease Volume 1*. Edited by: Zakim D, Boyer TD. W.B. Saunders Company; 1996:92-130.
- 80-Monazahian M, Bohme I, Bonk S et al: Low density lipoprotein receptor as a candidate receptor for hepatitis C virus. *J Med Virol* 1999;57(3):223-229.
- 81-Agnello V, Abel G, Elfahal M, Knight GB, Zhang QX: Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(22):12766-12771.
- 82-Wunschmann S, Medh JD, Klinzmann D, Schmidt WN, Stapleton JT: Characterization of hepatitis C virus (HCV) and HCV E2 interactions with CD81 and the low-density lipoprotein receptor. *J Virol* 2000;74(21):10055-10062.
- 83-Wellnitz S, Klumpp B, Barth H et al: Binding of hepatitis C virus-like particles derived from infectious clone H77C to defined human cell lines. *J Virol* 2002;76(3):1181-1193.
- 84-Enjoji M, Nakamuta M, Kinukawa N, et al. Beta-lipoproteins influence the serum level of hepatitis C virus. *Medical Science Monitor* 2000;6(5):841-844.
- 85-Favre D, Berthillon P, Trepo C: Removal of cell-bound lipoproteins: a crucial step for the efficient infection of liver cells with hepatitis C virus in vitro. *C R Acad Sci III* 2001, 324(12):1141-1148.
- 86-Thomssen R, Bonk S, Thiele A: Density heterogeneities of hepatitis C virus in human sera due to the binding of beta-lipoproteins and immunoglobulins. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 1993;182(6):329-334.

- 87-Uzunalimoğlu Ö. Viral Hepatitlerde Ekstrahepatik Manifestasyonlar. viral Hepatit 2003 E. Tekeli, İ. Balık Eds. Viral Hepatitlerde Savşım Derneği. 2003;309-317.
- 88-Marsano L.S. Hepatitis. Primary Care of Clinical Office Practice. 2003;3081-107.
- 89-McMurray R, Elbourne K. Hepatitis C Virus İnfektion and Autoimmunity. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 1997;26:4.689- 701.
- 90-Şentürk H. Hepatit C. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No:28. 2002;79-85.
- 91-Theilmann L, Solbach C, Toex U., et al. Role of hepatitis C virus infection in German patients with fulminant and subacute hepatic failure. Eur. J. Clin. Invest. 1992;22:569-575.
- 92-Gordon FD, Anastopoulos H, Khettry U, et al. Hepatitis C infection: A rare cause of fulminant hepatic failure. Am. J. Gastroenterol. 1995;90:117-125.
- 93-Yoshiba M, Dehara K, Inoue K, et al. Contribution of hepatitis C virus to non-A, non-B fulminant hepatitis in Japan. Hepatology 1994;19:829-836.
- 94-Goodman ZD and İshak KD. Histopatoloji of hepatitis C Virüs İnfektion. Seminars in Liver Disease 1995;15:70-81.
- 95-Selim Badur, Ali Ağaçfidan, Salih Türkoğlu ve ark. Klimik Dergisi 1992;5(2):6-9.
- 96-Ökten A, Demir K, Kaymakoğlu S, Özdil S, Dinçer D,Durakoğlu Z ve ark. Karaciğer sirozunda hepatosellüler karsinoma sıklığı ve etiyolojisi. Güncel Gastroenteroloji 2001;5:293-7.
- 97-Dökmeci A, Sarıoğlu M. Hepatit C virüs infeksiyonu ve tedavisi. Modern Tıp Seminerleri. Güneş Kitabevi 2001;12:81-10660.
- 98-Şentürk H. Hepatit C'de klinik bulgular ve tanı. Viral Hepatit 2003. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2003;222-225.
- 99-Şentürk H, Canbakan B, Yıldırım B. Hepatit C. Gastroenterolojide Klinik Yaklaşım. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyumu 2004;38:151-157.

- 100-Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R. Chronic hepatitis C. Principles and Practice of Infectious Diseases. Fifth edition volume 1,2000;1307-1331.
- 101-Hu KQ, Kyulo NL, E, et al: Overweight and obesity, hepatic steatosis, and progression of chronic hepatitis C: A retrospective study on a large cohort of patients in the United States. J Hepatol 2004;40:147.
- 102-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.
- 103-Dienstag JL. NANB hepatitis. Recognition, Epidemiology and Clinical Features. Gastroenterology 1983;85:439-62.
- 104-Sleisenger & Fortman's Gastrointestinal and Liver Disease 1333.
- 105-Cholet F, Noursbaum JB, Richecoeur M, et al. Factor associated with liver steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C patients. Gastroenterol Clin Biol. 2004;28 (3):272-8.
- 106-Knodell RG, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in a symptomatic chronic active hepatitis. Hepatology 1981;1;431-5.
- 107-Desmet VJ, et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. Hepatology 1994;19:1513-20.
- 108-NIH conference. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. Ann Intern Med 2000;132:296-305.
- 109-Davis GL. Current therapy for chronic hepatitis C. Gastroenterology 2000;118:104-14.
- 110-Bailey MA, Brunt EM. Hepatocellular carcinoma: Predisposing conditions and precursor lesions. Gastroenterol Clin N Am 2002;31:641-62.
- 111-Şentürk H. Hepatit C. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No:28.2002;79-85.
- 112-Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. Lancet 1997;349:825-832.
- 113-Pagliari L, Peri V, Linea C. Natural history of chronic hepatitis C. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999;31:28-44.

- 114-Alberti A, Chemello L. Natural History. EASL International consensus conference on hepatitis C 1999;25-29.
- 115-Fattovich G, Guistina G, Degos F. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C. *Gastroenterology* 1997;111:463-472.
- 116-Kolarski V, Petrova D, Todorov A. The Extrahepatic Manifestations in Hepatitis C Virus (HCV) infection. *Vutr Boles* 1999; 31(2-3):11-5.
- 117-Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol* 2006;44:6-9.
- 118-Soriano V. Treatment of chronic hepatitis C in HIV-positive individuals: selection of candidates. *J Hepatol* 2006;44:44-48.
- 119-American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006;130:225-230.
- 120-Benhamou Y, Salmon D. Introduction. *J Hepatol* 2006; 44: 1.
- 121-Benhamou Y. Treatment of chronic hepatitis C in HIV coinfecting patients. *Hepatology Rev* 2005;2:105-110.
- 122-Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005;42:615-624-27.
- 123-Vosnides GG. Hepatitis C in renal transplantation. *Kidney Int* 1997;52:843-861.
- 124-Kılıçturgay K. (ed). *Viral Hepatitis 94*. Nobel Tıp Ltd. İstanbul 1994;133-235.
- 125-Doherty CC, Girndt M, Gerken G, Köhler H. Gastrointestinal effects and liver disorders. In: Davison AM, Cameron JS, Griinfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG (eds). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford Medical Publications, Oxford 1998;1919-1935.
- 126-Briggs ID, Junor BJR. Long-term results and complications. In: Davison AM, Cameron JS, Griinfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG(eds). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford Medical Publications, Oxford 1998;2178-2204.
- 127-Doherty CC, Girndt M, Gerken G, Köhler H. Gastrointestinal effects and liver disorders. In: Davison AM, Cameron JS, Griinfeld JP, Kerr DNS, Ritz E. Winearls CG (eds). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford Medical Publications, Oxford 1998;1919-1935.

- 128-Vosnides GG. Hepatitis C in renal transplantation. *Kidney Int* 1997;52:843-861.
- 129-Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi/Office Journal of the Turkish Nephrology, Association 1998;4:179-183.
- 130-Percira BJG, Natov SN, Bouthot BA, et al. Effect of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1998;53:1374-1381.
- 131-Pereira BJC, Wright TL, Schmid CH, Levey AS, New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. The impact of pretransplantation hepatitis C infection on the outcome of renal transplantation. *Transplantation* 1995;60:799-805.
- 132-Doherty CC, Girndt M, Gerken G, Köhler H. Gastrointestinal effects and liver disorders. In: Davison AM, Cameron JS, Griinfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG (eds). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford Medical Publications, Oxford 1998;1919-1935.
- 133-Stempel CA, Lake J, Kuo G, Vincenti F. Hepatitis C-its prevalence in end-stage renal failure patients and clinical course after kidney transplantation. *Transplantation* 1993;55:273-76.
- 134-World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO convention, Geneva, 1999. WHO technical report series 894, Geneva 2000.
- 135-Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998; 6:2:51S.
- 136-Türk Endokrinoloji ve Metabolizma hastalıkları Derneği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubu, 2008-8.
- 137-Martin LM, Younossi ZM, Price L. The impact of ribavirin induced anemia on health-related quality of life, *hepatology*, 2001; 34:600A.
- 138-Acton S. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1734-1743.
- 139-*Thromb Vasc Biol* 1999;19:1734-1743.
- 140-Li H. *J of Medical Virology* 2006, 78:1289-1295.
- 141-Miseraz AR. *Am J Hum Genet*; 1993; 52:808-826.
- 142-Leone N, Rizzetto M. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2005;51(1):31-46.

- 143-Jonsson JR, Purdie DM, Clouston AD, Powell EE. Recognition of genetic factors influencing the progression of hepatitis C potential for personalized therapy *Mol Diagn Ther*. 2008;12(4):209-18.
- 144-Role of a host in spontaneous recovery from viral hepatitis C: genetic redetermined factors 2008;53(6):40-5.
- 145-National Institute of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002;10–12, 2002. *Hepatology* 2002; 36(Suppl. 1): S3–20.
- 146-Ghany MG, Kleiner DE, Alter H, et al. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003;124:97–104.
- 147-Knapp S, Hennig BJ, Frodsham AJ, et al. Interleukin-10 promoter polymorphisms and the outcome of hepatitis C virus infection. *Immunogenetics* 2003;55:362–9.
- 148-Abbas Z, Moatter T, Hussainy A, et al. Effect of cytokine gene polymorphism on histological activity index, viral load and response to treatment in patients with chronic hepatitis C genotype 3. *World J Gastroenterol* 2005;11:6656–61.
- 149-Bataller R, North KE, Brenner DA. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal. *Hepatology* 2003;37:493–503.
- 150-Hellier S, Frodsham AJ, Hennig BJ, et al. Association of genetic variants of the chemokine receptor CCR5 and its ligands, RANTES and MCP-2, with outcome of HCV infection. *Hepatology* 2003;38:1468–76.
- 151-Barnes BJ, Richards J, Mancl M, et al. Global and distinct targets of IRF-5 and IRF-7 during innate response to viral infection. *J Biol Chem* 2004; 279:45194–207.
- 152-Bone-Larson CL, Simpson KJ, Colletti LM, et al. The role of chemokines in the immunopathology of the liver. *Immunol Rev* 2000;177: 8–20.
- 153-Kato N, Muroyama R, Dharel N, et al. Association of IRF-7 gene polymorphism with liver cirrhosis in chronic hepatitis C patients. *Liver Int* 2008;28:798–806.
- 154-Association of interferon regulatory factor-7 gene polymorphism with liver cirrhosis in chronic hepatitis C patients. *Liver Int*. 2008;28(6):764-6.

- 155-Zhu C, Zhang R, Liu D et al. [Epub ahead of print] LinkOut Association of functional polymorphism of ApoB promoter with hepatitis C virus infection. *Clin Chim Acta*. 2008;6.
- 156-Mahley R W. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science* 1988;240:622-308.
- 157-Wozniak M A, Itzhaki R F, Faragher E B, James M W, Ryder S D, Irving W L. Apolipoprotein eE-epsilon 4 protects against severe liver disease caused by hepatitis C virus. *Hepatology* 2002;36:456-63.
- 158-Muller T, Gessner R, Sarrazin C, Graf C, Halangk J, Witt H, et al. Apolipoprotein E4 allele is associated with poor treatment response in hepatitis C virus (HCV) genotype 1. *Hepatology* 2003;38:1592-3.
- 158-Watson J P, Bevitt D J, Spickett G P, Toms G L, Bassendine M F. Hepatitis C virus density heterogeneity and viral titre in acute and chronic infection: a comparison of immunodeficient and immunocompetent patients. *J Hepatol* 1996;25:599-607.
- 159-Monazahian M, Bohme I, Bonk S, Koch A, Scholz C, Grethe S, et al. Low density lipoprotein receptor as a candidate receptor for hepatitis C virus. *J Med Virol* 1999;57:223-9.
- 160-Malloy S I, Alterburg M K, Knouff C, Lanning-Ham-Foster L, Parks J S, Maeda N. Harmful effects of increased LDLR expression in mice with human APOE*4 but not APOE*3. *arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;24:91-7.
- 161-Long J R, Liu P Y, Liu Y J, Xiong D H, Elze L, et al. APOE and TGF-beta1 genes are associated with obesity phenotypes. *J Med Genet* 2003;40:918-24.
- 162-Tsunoda K, Harihara S, Dashnyam B, Sehjidhaa D, Yamaguchi Y, Tanabe Y, et al. Apolipoprotein E and H polymorphisms in Mongolian Buryat: allele frequencies and relationship with plasma lipid levels. *Hum Biol* 2002;74:659-71.
- 163-Marques-Vidal P, Bongard V, Ruidavets J B, Fauvel J, Hanairé-Brootin H, Perret B, et al. Obesity and alcohol modulate the effect of apolipoprotein E polymorphism on lipids and insulin. *Obes Res* 2003;11:1200-6.

- 164-Rustgi V K, Marino G, Rustgi S, Halpern M T, Johnson L B, Tolleris C, et al. Impact of body mass index on graft failure and overall survival following liver transplant. *Clin Transplant* 2004;18:634-7.
- 165-Agnello V, Abel G, Elfahal M, Knight G B, Zhang Q X. Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:12766-71.
- 166-Pumeechockchai W, Bevitt D, Agarwal K, Petroulou T, Langer B C, Belohradsky B, et al. Hepatitis C virus particles of different density in the blood of chronically infected immunodeficient patients: Implications for virus clearance by antibody. *J Med Virol* 2002;68:335-42.
- 167-Suneetha PV, Goyal A, Hisar SS, Sarin SK. Studies on TAQ1 polymorphism in the 3'untranslated region of IL-12P40 gene in HCV patients infected predominantly with genotype 3. *J Med Virol*. 2006;78(8):1055-60.
- 168-Han Li, Zhengwen Liu, Qunying Han, Yan Li, Jinghong Chen National Natural Science Foundation of China; Grant Number: 30170842 *J. Med. Virol*. 2006. 78:1289-1295.
- 169-Alves Pedroso ML, Boldt AB, Pereira-Ferrari L et al. Mannan-binding lectin MBL2 gene polymorphism in chronic hepatitis C: association with the severity of liver fibrosis and response to interferon therapy. 2008;152(2):258-64
- 170-Tena-Tomás C, de Messias-Reason I, Song le H, Tomiuk J, Kemsner PG, Kun JF. A globally occurring indel polymorphism in the promoter of the IFNA2 gene is not associated with severity of malaria but with the positivity rate of HCV 2008;3;9:80.
- 171-Bouzgarrou N, Hassen E, Schvoerer E Association of interleukin-18 polymorphisms and plasma level with the outcome of chronic HCV infection 2008;80(4):607-14.
- 172-Koutsounaki E, Goulielmos GN, Koulentaki M, Choulaki C, Kouroumalis E, Galanakis E. Mannose-binding lectin MBL2 gene polymorphisms and outcome of hepatitis C virus- infected patients 2008;28(5):495-500.
- 173-Chen S, Wang YM Evolutionary study of hepatitis C virus envelope genes during primary infection 2007;20;120(24):2174-80.

- 174-Jung YJ, Kim YJ, Kim LH et al. Putative association of Fas and FasL gene polymorphisms with clinical outcomes of hepatitis B virus infection 2007;50(5):369-76.
- 175-Hraber P, Kuiken C, Yusim K. Evidence for human leukocyte antigen heterozygote advantage against hepatitis C virus infection 2007;46(6):1713-21.
- 176-Hennig BJ, Frodsham AJ, Hellier S Influence of IL-10RA and IL-22 polymorphisms on outcome of hepatitis C virus infection 2007;27(8):1134-43.
- 177-Eid AJ, Brown RA, Paya CV, Razonable RR. Association between toll-like receptor polymorphisms and the outcome of liver transplantation for chronic hepatitis C virus 2007;27;84(4):511-6.
- 178-Nattermann J, Vogel M, Berg T et al. Effect of the interleukin-6 C174G gene polymorphism on treatment of acute and chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus coinfecting patients. Hepatology 2007;46(4):1016-25.
- 179-Fabris C, Toniutto P, Bitetto D et al. Sex-related influence of angiotensin-converting enzyme polymorphisms on fibrosis progression due to recurrent hepatitis C after liver transplantation 2007;42(7):543-9.
- 180-Montes-Cano MA, García-Lozano JR, Aguilar-Reina J et al. PTPN22 C1858T polymorphism and the outcome of hepatitis C virus infection 2008;21(4):491-4.
- 181-Ulukaya S, Basturk B, Kiliç M, Ulukaya E. Cytokine gene polymorphism and postreperfusion syndrome during orthotopic liver transplantation 2008;40(5):1290-3.
- 182-Chen S, Wang YM Evolutionary study of hepatitis C virus envelope genes during primary infection 2007;20;120(24):2174-80.
- 183-Hraber P, Kuiken C, Yusim K. Evidence for human leukocyte antigen heterozygote advantage against hepatitis C virus infection 2007;46(6):1713-21.
- 184- Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. J Hepatol. 1991;13(3):372-4

KISALTMALAR

A	Adenin
Anti-LKM	Anti karaciğer böbrek mikrozomal antikor
ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
ATP	Adenozin trifosfat
BMI	Vücut kitle indeksi
C	Sitozin
CD81	Antiproliferatif antikor-1
dCTP	Deoksisitozin trifosfat
dGTP	Deoksiguanozin trifosfat
DNA	Deoksiribonükleotid trifosfat
dNTP	Deoksiribonükleotid Trifosfatlar
EDTA	Etilendimetil tetra asetik asit
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
G	Guanin
GGT	Gama glutaril transferaz
HAİ	Hepatit aktivite indeksi
HBV	Hepatit B virusu
HCC	Hepato selüler karsinom
HCV	Hepatit C virusu
HD	Hemodiyaliz
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HIV	Human immündeficiency virüs
HLA	Histocompatibility antijen
HOMA	Homeostatic model assesment of İnsülin Resistance
ITP	İmmün trombositopeni
IV	Damar içi
İF	İnterferon
İg G	İmmünglobulin G
İg M	İmmünglobulin M
KAH	Kronik aktif hepatit

LDH	Laktat dehidrogenaz
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
LDLR	Düşük dansiteli lipoprotein reseptörü
Mg⁺²	Magnezyum
MgCl₂	Magnezyum klorür
MHC	Majör histocompatibilite antijeni
NANBH	Non-A Non-B hepatit
NIH	National Institute of Health; Ulusal Sağlık Enstitüsü
OLT	Ortotopik karaciğer transplantasyonu
PCR	Polimeraz zincir tepkimesi
RNA	Ribonükleik asit
SDBY	Son dönem böbrek yetmezliği
SR-BI	Scavenger reseptör sınıf B tip I
Th	T Yardımcı Hücreler
TGF-b	Transforming growth factor b
TNF a	Tumor nekroz faktörü
Tx	Transplant
WHO	World Health Organization; Dünya Sağlık Örgütü

TABLULAR

Tablo 1: Kronik hepatit C'nin klinik özellikleri

Tablo 2: Genler, primerler, PCR koşulları ve kesim ürünleri

Tablo 3: Hastaların Özellikleri

Tablo 4: Steatoz ve fibrozis evresi, hasta sayısı dağılımı

Tablo 5: LDLR Gene Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val) Polimorfizmi ile Viral yük arasındaki ilişki

Tablo 6: LDLR Gene Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) Polimorfizmi ile Viral yük arasındaki ilişki

Tablo 7: LDLR Gene Exon18, A/G (rs5742911) Polimorfizmi ile Viral yük arasındaki ilişki

Tablo 8: Çöpçü Receptor Class B Member 1 (SCARB1) Gene Exon1, Polimorfizmi ile Viral yük arasındaki ilişki

GRAFİKLER

Grafik 1: LDLR Gene Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val) Polimorfizmi ile Seyir Arasındaki İlişki:

Grafik 2: LDLR Gene Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) Polimorfizmi ile Seyir Arasındaki İlişki:

Grafik 3: LDLR Gene Exon18, A/G (rs5742911) Polimorfizmi ile Seyir Arasındaki İlişki:

Grafik 4: Çöpçü Receptor Class B Member 1 (SCARB1) Gene Exon1, Polimorfizmi ile Seyir Arasındaki İlişki:

Grafik 5: LDLR Gene Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val) Polimorfizmi ile Steatoz arasındaki ilişki

Grafik 6: LDLR Gene Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) Polimorfizmi ile Steatoz arasındaki ilişki

Grafik 7: LDLR Gene Exon18, A/G (rs5742911) Polimorfizmi ile Steatoz arasındaki ilişki

Grafik 8: Çöpçü Receptor Class B Member 1 (SCARB1) Gene Exon1, Polimorfizmi ile Steatoz arasındaki ilişki

Grafik 9: LDLR Gene Exon13, C/T, rs5925 (Val653Val) Polimorfizmi ile Fibrozis Derecesi Arasındaki İlişki

Grafik 10: LDLR Gene Exon12, T/C, rs688 (Asn591Asn) Polimorfizmi ile Fibrozis Derecesi Arasındaki İlişki

Grafik 11: LDLR Gene Exon18, A/G (rs5742911) Polimorfizmi ile Fibrozis Derecesi Arasındaki İlişki

Grafik 12: Çöpçü Receptor Class B Member 1 (SCARB1) Gene Exon1, Polimorfizmi ile Fibrozis Derecesi Arasındaki İlişki