



**T.C.**  
**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**KRONİK VİRAL HEPATİT C HASTALARINDA VİTAMİN A (RETİNOL DÜZEYİ), VİTAMİN D, VİTAMİN B 12 DÜZEYLERİNİN HASTALIK ŞİDDETİ VE TEDAVİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Abdulrahim EREN**  
**İÇ HASTALIKLARI GASTROENTEROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Mehmet DEMİR**

**HATAY – 2015**

**T.C.**  
**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**KRONİK VİRAL HEPATİT C HASTALARINDA VİTAMİN A(RETİNOL DÜZEYİ) , VİTAMİN D,VİTAMİN B 12 DÜZEYLERİNİN HASTALIK ŞİDDETİ VE TEDAVİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Abdulrahim EREN**  
**İÇ HASTALIKLARI GASTROENTEROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Mehmet DEMİR**

**HATAY – 2015**

## TEZ ONAY SAYFASI

T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI GASTROENTEROLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK VİRAL HEPATİT C HASTALARINDA VİTAMİN A(RETİNOL DÜZEYİ), VİTAMİN D,VİTAMİN B 12 DÜZEYLERİNİN HASTALIK ŞİDDETİ VE TEDAVİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Abdulrahim EREN**

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....  
Prof.Dr.Yusuf ÖNLEN  
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....  
Prof. Dr. Hasan KAYA

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....  
Doç. Dr.Mehmet DEMİR  
Tez Danışmanı

### **ASIL TEZ JÜRİSİ:**

1. Doç. Dr. Mehmet DEMİR

2. Doç. Dr. Edip UÇAR

3. Doç. Dr. Adnan TAŞ

### **YEDEK TEZ JÜRİSİ:**

1. Doç. Dr. Faruk Hilmi TURGUT

2. Yrd. Doç. Dr. Ahmet Taner SÜMBÜL

## İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	III
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
KISALTMALAR .....	V
TEŞEKKÜRLER .....	VI
ÖZET.....	VII
ABSTRACT.....	IX
1.GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Hepatit C.....	2
2.1.1. Hepatit C Virüsünün Yapısı.....	2
2.1.2. Prevalans ve Epidemiyoloji .....	2
2.1.3. Klinik Özellikler .....	3
2.1.4. Tanı .....	5
2.1.5. Tedavi .....	8
2.2. Vitamin A.....	14
2.3. Vitamin D.....	16
2.3.1. D Vitamini Sentezi ve Metabolizması .....	16
2.3.2. D Vitamini Kaynakları ve İhtiyaçları: .....	18
2.3.3 D Vitamini Fonksiyonları .....	20
2.4. Vitamin B12 .....	21
2.4.1. Vitamin B12 Metabolizması ve fonksiyonları.....	21
2.4.2 Vitamin B12 Eksikliğinde Görülen Klinik Bulgular .....	23
3. MATERYAL VE METOD .....	25
3.1. Hasta Seçimi.....	25
3.2. İstatistiksel Analiz .....	26

3.3. Etik ve Hasta Onayı.....	27
4. BULGULAR.....	28
4.1. Olguların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı .....	28
4.8. Hastaların KVV elde edilmesine göre Vitamin Düzeyleri .....	39
5. TARTIŞMA .....	41
6. SONUÇ .....	46
7. KAYNAKLAR .....	49
8. ÖZGEÇMİŞ .....	58

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> KVY'Yİ olumsuz etkileyen konağa ve virüse ait faktörler.....	11
<b>Tablo 2:</b> Serum vitamin A düzeylerine göre vitamin A durumunun Değerlendirilmesi.....	15
<b>Tablo 3:</b> 1,25 (OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> 'ün Sentezini Etkileyen Faktörler.....	18
<b>Tablo 4:</b> Serum 25 (OH)D <sub>3</sub> Vitamini Değerlerinin Yorumu.....	20
<b>Tablo 5:</b> D Vitamini Fonksiyonları.....	21
<b>Tablo 6:</b> Olguların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı.....	28
<b>Tablo 7:</b> KHC'li Hastalarda Tedaviye Cevap Dağılımı.....	29
<b>Tablo 8:</b> KHC ve Kontrol Grubu Vitamin ve Karaciğer Fonksiyon Testleri Düzeyleri.....	29
<b>Tablo 9:</b> KHC'li Hastalarda Vitamin B <sub>12</sub> Düzeylerine Göre Klinik Parametrelerin Dağılımı.....	30
<b>Tablo 10:</b> KHC'li Hastalarda Vitamin D Düzeylerine Göre Klinik Parametrelerin Dağılımı.....	34
<b>Tablo 11:</b> Düşük ve Normal Vitamin A düzeylerine göre Ortalama Sonuçlar.....	38
<b>Tablo 12:</b> KVY Ortalama Vitamin Düzeyleri ve Viral yükleri.....	40

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil: 1</b> Hepatit C virüs genomunun şematik görünümü.....	2
<b>Şekil: 2</b> HCV’de güncel tedavi seçenekleri.....	11
<b>Şekil: 3</b> HCV de yeni direkt etkili antiviral ajanlar.....	12
<b>Şekil: 4</b> D vitamini sentezi.....	17
<b>Şekil: 5</b> Vitamin B12 Emilimi.....	22
<b>Şekil: 6</b> Vitamin B12 ve DNA sentezi.....	23
<b>Şekil: 7</b> Olguların Vitamin B12 Düzeyi Dağılımları.....	32
<b>Şekil: 8</b> Tedavi Yanıtlarına Göre Vitamin D Düzeyleri.....	34
<b>Şekil: 9</b> KHC Hasta Grubunda ve kontrol grubu Vitamin D dağılımı grafiği.....	36
<b>Şekil: 10</b> Tedavi Yanıtlarına Göre Vitamin A Düzeyleri.....	38

## KISALTMALAR

AASLD	: American Association for the Study Liver Diseases
AFP	:Alfafetoprotein
AHC	:Akut Hepatit C
ALT	: Alanin aminotransferaz
Ark.	: Arkadařları
AST	: Aspartat aminotransferaz
EASL	: The European Association for Study of the Liver
EIA s	: Enzyme Immunoassay
ELİSA	: Enzim linked immüno sorbent assay
EVY	: Erken Viral Yanıt
GGT	: Gamaglutamil transferaz
HAI	: Histolojik Aktivite İndeksi
HCV	: Hepatit C Virüsü
HIV	: Human İmmunodeficiency Virus
İFN	: İnterferon
İü	: İnternational unit
KD	: Kilo Dalton
KHC	: KHC
KVY	: Kalıcı Virolojik Yanıt
Mg	: Miligram
ml	: Mililitre
Mü	: Milyon Ünite
NIH	: National Institutes of Health
PEG	: Polietilenglikol
PEG İFN	: Pegile interferon
RNA	: Ribonükleikasit
RT-PCR	: Real Time Polimerase Chain Reaction
TSY	: Tedavi Sonu Yanıt



## TEŞEKKÜRLER

İç Hastalıkları uzmanlık tezimi hazırlamamda ve tüm eğitim sürecimde katkı, yardım ve görüşlerini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Mehmet Demir'e teşekkürlerimi sunarım.

İç Hastalıkları Uzmanlık eğitimim süresince değerli destek ve katkılarını esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Hasan KAYA'ya ve bütün saygıdeğer İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğretim Üyeleri'ne teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca beni destekleyen, deneyimleri ile hayatıma yön veren, Sevgilerini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, sevgili babam Abdulgani EREN ve sevgili annem Servet EREN'e teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Son olarak da hayatıma hüzün ve sevinciyle anlam katan, eşim Ela EREN ve biricik kızım Beren Elif EREN'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Abdulrahim EREN  
Ekim 2015- Hatay

## ÖZET

### KRONİK VİRAL HEPATİT C HASTALARINDA VİTAMİN A (RETİNOL DÜZEYİ), VİTAMİN D, VİTAMİN B 12 DÜZEYLERİNİN HASTALIK ŞİDDETİ VE TEDAVİ ÜZERİNE ETKİSİ

**Amaç:** Önceki klinik çalışmalar karaciğerde depolanan vitaminlerin fibrozis gelişimi üzerine önemli role sahip olduğunu düşündürmektedir. Bu çalışmanın amacı A, B12 veya D vitamin düzeylerinin KHC enfeksiyon klinik parametreleri üzerine olan ilişkisini araştırmaktır. Kronik viral hepatit C hastalarında vitamin A (retinol düzeyi), vitamin D, vitamin B 12 düzeylerinin hastalık şiddeti ve tedavi üzerine etkisinin değerlendirilmesi.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız Mustafa Kemal Üniversitesi Gastroenteroloji Kliniklerine başvuran KHC tanısı almış 106 kişiden oluşmaktadır. Çalışmamızda 106 kişi KHC hastası iken, başvuran 50 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak dahil edildi. 106 KHC hastasından 79 u naive ve 27 kişide cevapsız (pegile –interferon ve ribavirin tedavisi almış ama nüks etmiş) hasta idi. Kuantitatif yöntemler ve eş zamanlı PCR yöntemi ile HCV-RNA (TaqMan, Roche) düzeyleri saptanmıştır. HCV tiplendirmesi (innolipo genetik kit) ile yapılmıştır.

Çalışma ve kontrol grupları yaş ve cinsiyet uyumlu kişilerden oluşturuldu. Hastaların demografik özellikleri, tıbbi geçmişi, tedavide toplamda ve yılda aldıkları eritrosit süspansiyonu sayısı, tedavide exchange transfüzyon varlığı ve sayısı, genital enfeksiyon varlığı, cerrahi operasyon öyküsü, ailede hepatit virüs enfeksiyonu varlığı, diş tedavisi açısından sorgulandı. Vitamin A düzeyi High Pressure Liquid Chromatography (HPLC) cihazı kullanılarak ölçüldü (Shimatzu LC-20 A, Japonya). HPLC Vitamin A referans değerlerimiz 400-1500 ng/ml idi. Vitamin D düzeyleri ise immunoassay yöntem ile ticari kitler kullanılarak otoanalizörde çalışıldı (Advia Centaur XP, USA). Vitamin D referans değerlerimiz 30-100 / ng/ml idi. Vitamin B12 düzeyleri ise immunoassay yöntem ile ticari kitler kullanılarak otoanalizörde çalışıldı (Advia Centaur XP, USA). Vitamin B12 referans aralığımız 191-663 pg/ml idi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 106 hastadan %41,5 (44/106)'i erkek, %58,5 (62/106)'i kadındı. Kontrol grubunu oluşturan 50 kişinin %42 (21/50)'isi erkek, %58 (29/50)'i kadındı. Cinsiyet bakımından çalışma grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel fark yoktur. KHC'li hasta grubunun ortalama yaş  $56,37 \pm 12,1$  iken, kontrol grubunun yaş ortalaması  $52,08 \pm 15,33$  idi ( $p= 0,61$ ) ve grupların yaş ortalamalarının benzer olduğu saptandı. KHC'li hasta grubunun ortalama vitamin B12 düzeyi  $352,3 \pm 143,1$  pg/ml, kontrol grubunun ortalama vitamin B12 düzeyi  $379,0 \pm 201,9$  pg/ml olarak saptandı. KHC hastalarında ortalama vitamin D düzeyi  $18,1 \pm 7,2$  ng/ml, kontrol grubunun ortalama vitamin D düzeyi  $19,0 \pm 8,8$  ng/ml olarak saptandı ( $p=0,518$ ). KHC'li hasta grubunun ortalama vitamin A düzeyi  $605,5 \pm 242,0$  ng/ml, kontrol grubunun ortalama vitamin A düzeyi  $469,7 \pm 219,4$  ng/ml olarak saptandı ( $p=0,328$ ). Çalışmamızda hastalar vitamin A düzeylerine göre gruplandırıldığında; vitamin A düzeyi düşük olan ( $<400$  ng/ml) hasta sayısı 24 iken, düşük olmayan grubun ( $>401$  ng/ml) hasta sayısının 82 olduğu saptandı. KVV alınan KHC'li hastaların vitamin A düzeyleri  $620,62 \pm 239,80$  ng/ml, cevapsız hastalarında  $567,47 \pm 247,77$  ng/ml olarak saptanmıştır. Vitamin A düzeyi yüksek olan hastalarda tedaviye yanıtın daha iyi olduğu görülmüş olup istatistiksel anlam saptanmamıştır ( $p=0,31$ ).

**Sonuç:** Karaciğerde depolanan vitaminlerden B12 ve D açısından hasta sayısının yetersizliği nedeni fibrozisi değerlendirmede net bir veri elde edilememiştir. Vitamin düzeyleri değerlendirilen hastalarda vitamin A düzeyi düşük olmayan KHC'li hasta grubunda kalıcı virolojik yanıt oranlarının daha yüksek olduğu saptandı.

**Anahtar kelimeler:** KHC, vitamin B12, Vitamin A, Vitamin D

## ABSTRACT

### VITAMIN A, VITAMIN D AND VITAMIN B 12 LEVELS EFFECTS ON TREATMENT AND PROGRESION ON HEPATITIS C PATIENTS

**Objective:**Recent data suggest that vitamins that deposit in liver may have a roll in fibrosis or can be a predicted measurement for fibrosis. This study aimed to investigate the prevalence of vitamin A, B12, D deficiency could be associated with unresponsiveness to interferon and ribavirin antiviral therapy. Shortly we aimed to evaluate the effect of vitamin levels on chronic hepatitis C prognosis and treatment.

**Method:**This study included 156 people who apply to the Mustafa Kemal University Internal Medicine Clinics for diagnosis and treatment. In our study 106 chronic hepatitis c patient (79 naive patients and 27 unresponders) and 50 healthy volunteers are included. We study vitamins A, B12, D levels for all 156. This result were compared in controls group and chronic hepatitis c patients group. End of treatment of hepatitis c infection we evaluate the treatment response of patients with vitamins levels.

**Results:**This study included 106 patient %41.5 of them were man (44/106) and %58.5 of them were women (62/106). Healthy volunteers were 50 and %42 of them were (21/106) men, %58 of them (29/106) were women. For sexual distribution there were no significant differences between control group and patient group. Patients group mean age is  $56,37 \pm 12,1$ , healthy volunteers mean age was  $52,08 \pm 15,33$  ( $p= 0,61$ ). Chronic hepatitis C group mean vitamin B12 levels were  $352.3 \pm 143.1$  pg/ml, control group mean vitamin B12 levels were  $379.0 \pm 201.9$  pg/ml. We found that the patient group vitamin B12 levels which is deposit on liver were lower than control group because of the fibrosis. Chronic hepatitis C patients mean vitamin D levels were  $18.1 \pm 7.2$  ng/ml, control group mean vitamin D levels were  $19.0 \pm 8.8$  ng/ml. ( $p=0.518$ ) Chronic hepatitis C patients mean vitamin A levels were  $605.5 \pm 242.0$  ng/ml, control group mean vitamin A levels were  $469.7 \pm 219.4$  ng/ml. ( $p=0.328$ ) When our study, patients were grouped according to their vitamins levels; first group with low

levels of vitamin A (<400 ng/ml) n=24 patient, the normal levels of vitamin A group (>401 ng/ml) were n= 82 patient. After the antiviral therapy of hepatitis C, sustained viral response patients mean vitamin A levels were  $620.62 \pm 239.80$  ng/ml, unresponders patients mean vitamin A levels were  $567.47 \pm 247.77$  ng/ml. Patients with high vitamin A levels had much more sustained viral response than low vitamin A levels but there was no statistical significance. (p=0,31)

**Conclusion:** In terms of liver stored vitamins B12 and D, we can't get clear data due to insufficient number of patients to evaluate the liver fibrosis. Normal vitamin A levels had higher sustained viral response rate than low vitamin A levels.

**Key words:** Chronic hepatitis C, vitamin B12, Vitamin A, Vitamin D

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

A, B 12, D vitaminlerinin düzeylerinin hepatit C'li hastalarda viral yük derecesi ile, parankim harabiyeti ve fibrozisle ilişkili olduğu düşünülmektedir (1). Vitamin D'nin başlıca DNA ve RNA sentezinde aktif rol oynadığı bilinmektedir. Düşük 25-hidroksivitamin D [25 OH D]serumdüzeylerigenotip1 kronik hepatitC hastalarının karaciğer fibroz şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. D vitamininin serumdüzeyleleri fonksiyonel teknükleotid polimorfizmleri(SNP) sunarak genler tarafından kontrol edilir.

Siyanokobalamin doğal B12 vitamini ve hücrelerdeDNA yapımında rol alan önemli bir maddedir. Serumda bulunan B12 vitamini transkobalamin ve haptokorrine bağlanır. Karaciğer vücutta bulunan B12 vitamini büyük kısmını depolar ve kullanır. Kronik karaciğer hastalığında, serumda B12 vitamini artmakta ve karaciğer hücresine vitamin girememektedir. Yapılan bazı çalışmalarda artan serum B12 düzeyi ALT, AST ve GGT yüksekliği ile direkt ilişkili bulunmuştur(2). Serum vitamin B12düzeyi karaciğer hücre harabiyetinin bir göstergesi olarak kronik viral hepatitlerde bir parametre olabilir mi diye bu çalışma planlanmıştır.

Vitamin D'nin anti-inflamatuar, anti-fibrotik, anti-viral etkileri olduğu düşünülmektedir. Vitamin D'nin karaciğer hastalıklarının progresyonuna karşı koruyuculuğu ve tedaviye yanıtı olumlu etkilediği düşünülmektedir (3).

Yakın zamanda yapılan, HCV tedavisine yanıtızsız hastalardaki kohort çalışmasında, all-transretinoik-asidin (vitamin A) direkt anti-viral etkisinin olduğu ve pegile-IFN ile adiktif veya sinerjistik etki gösterdiği düşünülmektedir(4).

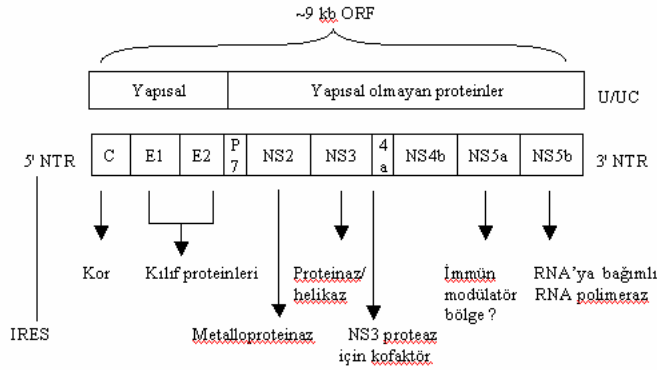
A, B12, D vitaminleri ile karaciğer fibrozisi arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Tedavilere cevap ile vitamin düzeyleri arasında korelasyon olduğu ileri sürülmüştür. Ülkemizde KHC'li hastaların klinik özellikleri ile A, B12, D vitamin düzeyleri arasındaki ilişki hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Bizim bu çalışmada ki amacımız KHC 'li hastaların klinik özellikleri ile A, B12, D vitamin düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmak idi.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hepatit C

#### 2.1.1. Hepatit C Virüsünün Yapısı

HCV, 40-50 nm büyüklüğünde, yaklaşık 9400 nükleotidden oluşan, pozitif sarmal RNA içeren, zarflı bir virüsdür. Flaviviridae ailesi içinde, Hepacivirus genusu içinde yer alır. Virüsün yapısal proteinleri, 21 kD ağırlığında çekirdek “core” proteini ile iki tane zarf proteinidir (E1 ve E2). Yapısal olmayan proteinleri ise, helikaz (NS2), proteaz (NS3), RNA polimeraz (NS5B), membran bağlayan protein (NS5) ve diğer düzenleyici proteinlerdir (Şekil-1). Bunların dışında interferon direnci ve protein sentez inhibisyonundan sorumlu değişik protein yapısında ürünler tanımlanmıştır (5).



Şekil 1: Hepatit C virüs genomunun şematik görünümü

#### 2.1.2. Prevalans ve Epidemiyoloji

Hepatit C enfeksiyonu, 1989'da HCV'nin tanımlanmasından sonra önemi giderek iyi anlaşılan çapında bir sağlık sorunudur. Önemli ölçüde kronikleşerek ciddi karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinomaya (HCC) yol açmasının yanı sıra hastalığın sinsi seyretmesi, klinik belirti vermemesi ve enfekte kişilerin bulaşa neden olması, extrahepatik manifestasyonlara yol açması nedeniyle önemli bir hastalıktır.

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre HCV enfeksiyonunun sıklığı %2'dir ve 170 milyon insanı etkilemektedir (6). HCV enfeksiyonunun dünyadaki sıklığı coğrafi bölgelere göre değişkenlik gösterir. Amerika'da sıklık %2'nin altındadır. Latin Amerika ülkeleri ve Rusya'da %2'nin üzerindedir. Avrupa'da genel sıklık ülkeler arasında değişmekle birlikte %1'dir. Dünya'da en yüksek sıklığa sahip olan Mısır'da %10'dur (7). Ülkemizde yapılan çeşitli kohort çalışmalarına göre HCV sıklığı %0,5-1'dir. Kan donörlerinde bu oran %1 civarında iken, hemodiyaliz hastalarında %51,6'ya kadar çıkmaktadır (1).

### **2.1.3. Klinik Özellikler**

Hepatit C virüs enfeksiyonunun akut fazında nadiren tanı konulur. Klinik belirtiler genellikle hepatit C virüsüne maruz kalmadan sonraki 7 ile 8 haftası (2 ile 26 hafta aralığında) içinde klinik belirti verir, hastaların büyük çoğunluğunda ya semptom yoktur, yada hafif semptom vardır. Fulminan hepatit nadir olmasına rağmen bu süre içinde tanımlanmıştır(8). Akut hepatitin bulguları genellikle sarılık, yorgunluk ve bulantıdan oluşmaktadır(9). 6 aydan daha uzun süren HCV enfeksiyonları KHC olarak tanımlanmaktadır. Kronikleşme oranı çok sensitif testler kullanılarak hesaplanmış olup, bu oran %74-86 arasındadır. Kronik enfeksiyon geliştikten sonra spontan viremi klirensi çok nadirdir (10).

Akut HCV enfeksiyonunu takiben olguların %15 ile %45'inde spontan iyileşme gözlenirken, %55-86'sında kronik hepatit gelişmektedir. Enfeksiyonun oluşma yaşı hastalığın kronikleşme riski ve ilerleme hızı ile ilişkili olan en önemli faktördür, fakat diğer faktörlerin de katkısı bulunmaktadır. Bunlar; erkek cinsiyet, enfeksiyonun ileri yaşta alınması (> 40 yaş), kronik alkol kullanımı (> 50 g/gün), HIV (CD4< 200) veya HBV ko-enfeksiyonudur. Transplantasyon gibi diğer immünespresif durumlarda da karaciğer hastalığının ilerleme riski fazladır. Steatoz ve ırk faktörü fibrozisi olumsuz yönde etkiler (11). Günümüzde serumdaki viral yükün, genotipin, bulaş yolunun fibrozis ilerlemesi üzerine etkili olmadığı düşünülmektedir(12, 13). 20 yıl veya daha uzun sürede hastalığın siroza ilerleme oranı %20-30'dur. Siroz gelişen olgularda karaciğer dekompanasyon oranı yılda %2-5 ve karaciğer kanseri insidansı yılda %1-5'tir (14).



Kronik enfeksiyonların çoğu, yorgunluk gibi nonspesifik semptomların eşlik ettiği, hepatite neden olur (15). KHC enfeksiyonunda en çok korkulan komplikasyonlar HCC ve sirozdur. Bu farklılık hepatit C virüsünün doğal seyri ile ilgili çalışmalarda anlaşılmıştır. Doğal seyir sürecinde hastaların çoğunda ilerleyici karaciğer hasarının ortaya çıkışı sinsidir. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde 15-20 yıl içinde (hızlı fibrotik ilerleme), 1/3'ünde 20-30 yıl içinde (intermediate fibrotik ilerleme) ve 1/3'ünde ise 30 yıldan sonra (yavaş fibrotik ilerleme) siroz gelişir. Virüs ile enfekte olan kişilerde çoğunlukla (%50-80) enfeksiyon kronikleşir. Hastalarının (KHC) %20-33'u 20-30 yıllık süre içerisinde siroza ilerlerken geri kalanı ilerleme göstermeyen veya çok yavaş ilerleyen ılımlı kronik hepatit (KH) hastalarıdır (16). Normal ALT'li kişilerde hastalığın ilerleme hızı yavaştır. Bunların az bir bölümünün biyopsilerinde köprüleşen fibrozis, hatta siroz görülebilir. ALT düzeyi sürekli yüksek olanlara göre ALT düzeyi normal olan KHC'li hastalarda fibrozis ilerleme hızı yavaştır. Ancak ALT değerlerinin normal olması fibrozis olmadığını göstermez, bu hastaların yaklaşık 1/3'ünde de fibrozis olduğu gösterilmiştir (17). Tedavide amaç HCC, siroz ve siroz komplikasyonlarını azaltıp hayat kalitesini artırmaktır.

Transfüzyon sonucu hepatit C enfeksiyonu bulaşan hastalar arasında yapılan bir çalışmada ortalama 21 yıl sonra siroz, 28 yıl sonrada HCC tanısı konulmuştur(15). Bazı hastalarda kısa sürede siroz ve HCC gibi komplikasyonlar ortaya çıkar iken, bazı hastalarda da uzun dönem sonucunda bu komplikasyonlar ortaya çıkmamaktadır. KHC'li hastalarda 20 yıl sonra siroz gelişme riski %20 civarındadır(18). Birçok komplikasyon ve ölüm siroz gelişmiş hastalarda olmaktadır(19). Biyolojik farklılıklar KHC'nin sonuçlanmasında önemli katkıda bulunmaktadır. Çok merkezli, 2200 den fazla KHC'li hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastalığın doğal seyri ortaya konulmaya çalışılmıştır, sonuç olarak fibrozise ilerleme oranıyla ilişkili olan, farklılıklar tanımlanmıştır, bu farklılıklar; 40 yaşından sonra hepatit C ile enfekte olma, erkek cinsiyet, günlük alkol tüketiminin 50 gramdan fazla olması, başlangıçtaki fibrozis düzeyi, eşlik eden metabolik sendrom, BMI, insülin direnci, demir birikimi, eşlik eden HBV veya HIV enfeksiyonları (20).

Hepatit C virüsü ile enfekte kişilerde, enfekte olmayanlara göre 17 kat daha fazla HCC gelişme riski vardır(21). HBV enfeksiyonundan farklı olarak KHC’de HCC sadece siroz zemininde gelişmektedir, hastalar arasında HCC gelişme insidansı %1-4 yıldır(22). Sirozlu hastalarda, spontan klerens gelişse bile HCC gelişme riski nedeniyle 6 ayda bir alfa-feto protein ve karaciğer ultrasonografisi ile HCC taraması önerilir. Tedavi ile HCV-RNA miktarı azalarak siroz riski azaldığından HCC gelişme riski azalmaktadır. Ama risk tamamen yok olmadığı için virüs ile enfekte hastalara 6 aylık aralıklarla alfa-feto protein seviyesi ve karaciğer ultrasonografisi yapılmalıdır(23).

HCV enfeksiyonu ekstrahepatik manifestasyonlara neden olabilir (17). Bunlar en sık esansiyel miks kriyoglobülinemi olmak üzere, membranoproliferatifve glomerülonefrit, porfiria kutanea tarda, poliarteritis nodosa, sjögren sendromu, myastenia gravis, tip 2 diabetes mellitus, otoimmün tiroidit, B hücreli non hodgkin lenfoma, eritema nodosum, liken planus, oküler hastalıklar ve idiopatik pulmoner fibrozistir(24-26).

#### **2.1.4. Tanı**

##### **Standart immunoassay:**

Genellikle klinik laboratuvarlarda serum ve plazmadaki anti-HCV antikorlarını saptamak için kullanılan testtir. Bir çok farklı metot mevcuttur; enzimatik reaksiyonlar veya ışık emisyon yöntemleri gibi. Bu immunoassay yöntemlerin birçok avantajı mevcuttur. Örneğin kullanım kolaylığı sağlaması, düşük değişkenlik, kolaylaştırılmış otomasyon ve nispeten düşük maliyetler gibi.(27)

Hepatit C virüsü 40-60 nm büyüklüğünde lipit zarfla çevrili tek iplikli 9500 nükleotidden oluşmuş küçük bir virüstür. N terminal ucu 2 glikoprotein noktasının etkisiyle basit nükleokapsidi oluştururlar. Bu gen bölgesinin altında yapısal olmayan NS2, NS3, NS4 ve NS5 kodlanır. En son çıkan 3. kuşak EIAs’lar (Enzim immunoassay) antikorların rekombinant antijenlerden ayrımını çekirdek, NS3, NS4 ve NS5 proteinleri yardımıyla tanır ve saptar. Anti- HCV EIAs testleri virüsle temastan sonra pozitifleşirler, birçok hastada serokonversiyon 2 ile 6 ay içinde gerçekleşir.

HCV-RNA saptanması ile teyit edilen vakalar ve çalışmalar sonrası EIAs-3 ün sensitivitesi %97,2 olarak saptanmıştır. Hepatit bulguları veya diyalize giren hastalarda spesifitesi %100'dür. Önceki EIAs jenerasyon testleri ile kıyaslandığında EIAs-3 ün kan bağışı yapan popülasyonda spesifitesinin daha iyi olduğu bildirilmiştir (27). Ancak dünyanın farklı yerlerinde 3. Jenerasyon EIAs ların yüksek yanlış pozitifliği saptanmıştır. Uganda 'da daha önce HCV açısından tedavi almayan 1000 kişide yapılan bir çalışmada HCV-RNA negatif olmasına rağmen %7,6 kişide 3. Jenerasyon EIAs ile anti-HCV pozitif saptanmıştır. Bunun nedeninin anti-HCV nin schistosoma ile çapraz reaksiyon vermesi olduğu düşünülmüş ama testin bu ikisi arasındaki ayrımı yapamadığı görülmüştür. 2. kuşak EIAs lar mevcut olup sensitivileri ve spesifitesi yeni jenerasyonlara göre daha düşüktür. Ama yüksek sensitiviteye sahip PCR yöntemleri ile konfirme edilebilirler (27).

Eski kuşak EIAs testleri ile immunsuprese bireylerde (HIV enfeksiyonu, diyaliz hastaları ve transplant hastalarında...) HCV enfeksiyonu olmasına rağmen anti-HCV saptanmayabilir. Bunlara ek olarak akut HCV enfeksiyonlarında anti-HCV antikoları erken dönemde henüz oluşmadığından saptanmayabilir, bu yüzden HCV enfeksiyonları açısından riskli hastalarda, HCV enfeksiyonu düşünülen hastalarda (artmış serum ALT düzeyleri) anti-HCV negatif olsa bile HCV-RNA testi uygulanmalıdır (27).

### **Hızlı Immuno Test Yöntemleri:**

Bu testler venous kandan , parmak ucu strip yöntemi ile, serum , plazma veya oral sıvı örneklerinden yapılabilir ve 30 dakikanın altında sonuç verir. Bu testler geleneksel klinik dışındaki bakım noktalarında HCV saptanmasına olanak sağlar. Örneğin toplumsal klinikler, toplum temelli organizasyonlar ve klinisyen muayenehaneleri gibi. Bu test tek strip ile yapılmakta olup herhangi başka ekipmanlara gereksinim duymaz. Ayrıca sensitivitesi ve spesifitesi EIAs testleri ile eşittir.

### **Rekombinant Immunoblot Testi:**

RIBA 2. kuşak EIAs larla benzer sensitivitede ama daha yüksek spesifitedir. RIBA kullanılan yerlerde, eski enfeksiyonla (RIBA pozitif) yalancı pozitiflik (RIBA negatif) ayrımı yapılabilir (27).

**HCV-RNA Testleri:**

HCV-RNA saptanması ve miktarı kronik HCV enfeksiyonunun tanısında ve değerlendirilmesinde kullanılır. Nükleik asit yöntemi ile HCV-RNA saptanması geleneksel olarak 2 kategoride incelenir. Kalitatif ve kantitatif yöntemler. Bir çok kronik HCV-RNA hastasındaki HCV-RNA düzeyleri kantitatif testlerin saptayabileceği minimum miktarın çok üzerinde olmasına rağmen kalitatif testler tedavinin viral cevabını takipte ve kalıcı virolojik yanıt takibinde hala altın standarttır.

**RNA saptama metodları:**

HCV-RNA'yı saptamak ve ölçmek için birçok yöntem vardır, örneğin polimerase chain reaksiyon(PCR) , transcription mediated amplification (TMA) ve daha nadir olarak branched DNA testi gibi(27).

**Polymerase chain reaksiyon (PCR)**

Hedef amplifikasyonuda denir. Virüsteki nükleik asidin ekstraksiyonuna bağlı bir testtir. Standart PCR yöntemleri ile 50 IU/ml ye kadar saptanabilir.

**Transcription Mediated Amplification (TMA):**

PCR a benzerlik gösterir. Hedef HCV-RNA üzerinden etkilidir. Method virüsü manyetik mikro-damlacıklar ve reverse transkripsiyon yöntemi ile ayırmaya dayanır. Ortalama 10 IU/ml ye kadar saptayabilir.

**Kantitatif Testler:**

Ortalama 10 -15 IU/ml ye kadar saptayabilirler. Bu testler tedavi öncesi bazal HCV viral yükü, tedavi sırasındaki cevabı ve tedavide yol göstermesi açısından kullanılır. Tedavinin dışında kalan kronik HCV hastalarında viral yükün prognoza bir etkisi olmadığı saptandığından beri bu kalitatif ve kantitatif testler tedavi cevabının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (27).

### **Kalitatif testler:**

Çok düşük düzeydeki HCV-RNA miktarını saptayabildiği için HCV enfeksiyonu tanısında ve antiviral tedavi sonrası kalıcı virolojik yanıtı değerlendirmede kullanılır <10 IU/ml(27).

Viral RNA saptanmasında, PCR(polimeraz zincir reaksiyon) kullanılır, PCR yöntemiyle yakın zamanda enfekte olan ve antikor negatif olan immünsüprese hastalardaönemlidir. İlave olarak, PCR yöntemi kuşkulu antikor profili olan hastaların durumunubelirlenmesinde kullanılır. Klinik pratikte, anti-HCV pozitif hastaların viremi durumunun saptanmasında ve anti-viral tedavi verilecek hastaların seçiminde ve tedaviye yanıtın takibinde kullanılır. PCR ile serumda HCV RNA'nın negatif olduğunun gösterilmesiönemlidir, ancak, hastaların hemen hemen hepsinde karaciğerde HCV RNA pozitifdir(28).

### **2.1.5. Tedavi**

KHC enfeksiyonunda antiviral tedavinin amacı, viral klirensin sağlanması, kronik hepatitin remisyonunun sağlanması ve bu yolla hastalığın siroz ve hepatosellüler karsinoma (HSK) gibi geç komplikasyonlarının önlenmesidir (29). Tedaviye cevap HCV-RNA testi ile yapılır. Kalıcı virolojik yanıt (KVY) elde edildiğinde enfeksiyonun eradike olduğu kabul edilmektedir. Kalıcı viral yanıt, tedavi sonunda ve tedavinin bitiminden 6 ay sonra serumda duyarlı testlerle HCV-RNA'nın tespit edilememesi şeklinde tanımlanmaktadır. HCV-RNA tedavileri son dönemde gelişmiş olup, tedavi sonrası 3. ayda KVC değerlendirilmektedir. Dolayısı ile tedavide eradikasyon asıl amaçtır. Eradikasyonun sağlanması ile siroza gidişin yavaşlatıldığı, hatta önlenildiği ve hayat kalitesinde de düzelmeye sağlandığı bir çok çalışmada gösterilmiştir (32).

1990 yılında 'interferon monoterapisi' ile başlatılan tedavilerden sonra, 1998'de tedaviye ribavirinin eklenmesi ile bu hastaların tedavilerinde daha iyi yanıt alındığı gözlenmiştir (30, 31). İzleyen yıllarda gerçekleştirilen araştırmalar sonunda 'PEG-interferon ve ribavirin kombinasyon tedavisi KHC için standart tedavi olarak uygulanmaya başlanmıştır. Bu tedavi ile genotip-1 hastalarında %50 - 60, genotip-2 ve

genotip-3 hastalarında ise %80 - 90 oranlarında tedavi yanıtlarına ulaşılmıştır (13, 32, 33).

Ülkemizde KHC'nin güncel tedavisinde kullanılan kombinasyon, pegile interferon- $\alpha$ 2a (180  $\mu$ g/haftada bir) veya 2b'nin (1,5  $\mu$ g/kg, haftada bir) ribavirin ile kombinasyonu veya bu tedavilere ek olarak bazı spesifik hasta gruplarında (sirotik veya nüks hastalarda) telaprevir veya boceprevir eklenmesidir. Dünyada bu tedavi seçeneklerinden düşük KVV oranları ve yan etkilerinin fazla olması nedeni ile vazgeçilmeye başlanmış olup yeni tedavi rejimleri kullanılmaktadır. HCV genotip-2 ve genotip-3 olgularında ribavirin dozu 800 mg/gün, genotip-1'de ise 1000-1200 mg'dır. Tedavi süresi HCV genotip-1 olgularında 48 hafta, genotip-2 ve genotip-3 olgularında ise 24 haftadır (29, 34).

İkili tedaviler ve boceprevir veya telaprevirle olan üçlü tedavilerde cevap verme ve cevapsızlık durumları mevcuttur. Cevap verme durumları erken virolojik yanıt, yavaş virolojik yanıt, hızlı virolojik yanıt tedavi sonrası yanıt ve kalıcı virolojik yanıttır. Cevapsızlık durumları ise primer cevapsızlık, kısmi cevapsızlık, kırılma, nükstür.

#### **Primer cevapsızlık : (NR)**

12.haftada HCV-RNA da 2 log düşüş olmaması

#### **Kısmi cevapsızlık (partial nonresponse) (PR):**

12.haftada HCV RNA'da  $>2$  log<sub>10</sub> azalma olması, ancak 24. haftada HCV RNA'nın pozitif bulunması

#### **Kırılma (Breakthrough) (BR):**

Erken veya yavaş viral cevap geliştikten sonra tedavinin devam ettiği sırada (12/24-48 hafta arası) HCV RNA'nın yeniden pozitifleşmesi

#### **Hızlı virolojik yanıt : (RVR "Rapid virologic response"):**

Tedavinin 4. haftası sonunda HCV RNA'nın kalitatif olarak negatif bulunması ( $<50$  IU/ml, hatta daha hassas testler tercih edilir). Kalıcı virolojik cevap açısından pozitif prediktif değeri en yüksek testtir. Tedavi süresini belirler.

**Erken virolojik cevap (EVR):**

Tedavinin 12.haftası sonunda HCV RNA negatif (tam EVC) veya  $\geq 2 \log_{10}$  (100 kat) azalma olması (kısmi EVC). Kalıcı virolojik cevap açısından negatif prediktif değeri en yüksek olan testtir

**Yavaş virolojik cevap (DVR):**

Geç viral cevap (GVC) da denir. Tedavinin 12.haftasında HCV RNA pozitif ancak  $\geq 2 \log_{10}$  azalmış olan hastalarda, 24.haftada HCV RNA'nın negatif olması hali.

**Kalıcı Virolojik Yanıt:**

Tedaviden sonraki 24 haftalık izlem sonunda HCV-RNA negatif

**Nüks:**

Tedavi sonunda HCV-RNA negatifliği elde edildiği halde daha sonra pozitifleşme olması.

Bu tedavi cevaplılığı veya cevapsızlığı durumları ikili tedavi (peg-interferon + ribavirin) için geçerlidir. Bunlara ek olarak boceprevir veya telaprevir alan üçlü tedavilerde HVY (Lead-in RVR) paternide mevcuttur. HVY'de HCV-RNA tedavisinin 4. haftasında negatif olarak saptanır. HCV-RNA testlerinde yanıt açısından günümüzde 3. ayın sonunda HCV-RNA bakılmaktadır. Tedavi verilen hastalarda, tedavi sonrası aminotransferazların normale dönmesi biyokimyasal yanıt, HCV-RNA'nın negatifleşmesi virolojik yanıt, karaciğerde nekroinflamasyonun azalması ise histolojik yanıt olarak adlandırılır. Diğer yeni interferonsuz direnç etkili antiviral ilaçlarda ise bu tanımlar yoktur. (29, 33).

KVY, çok sayıda faktör tarafından etkilenmektedir (35). Bu faktörler, konağa ve konakçıya ait faktörler olarak iki grup halinde incelenebilir (Tablo-1). Konağa ait faktörler arasında IL-28B polimorfizminin diğerlerinden daha büyük önem taşıdığına dair çalışmalar mevcuttur (36, 37). Ancak bu polimorfizm interferon tedavisi alanlarda önemli iken günümüzde yeni çıkan antiviral ajanlarda bir önemi yoktur.

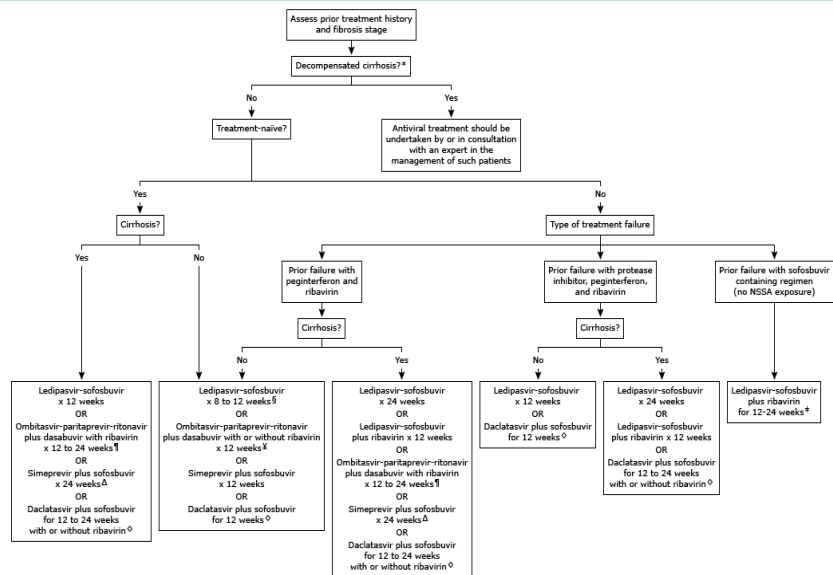
**Tablo 1:** KVY'yl olumsuz etkileyen konağa ve virüse ait faktörler

Konağa ait faktörler	Konakçıya ait faktörler
IL-28B polimorfizmi İleri derecede karaciğer fibrozu >40 yaş Erkek cinsiyet Beden kitle indeksinin artması İnsülin direnci Hepatosteatoz Afrika kökenli Amerikalı olma (IL-28B ile ilişkili olabilir)	Genotip-1 Tedavi sürecindeki viral kinetik

Dünya da yüksek etkileri ve başarı oranları nedeni ile interferonsuz tedaviler artan bir hızda kullanılmaya başlanmıştır. Ancak bu yeni çıkan antiviral tedavilerin yüksek maliyetleri tüm dünyada kullanımlarını önemli ölçüde kısıtlamaktadır. (38)

©2015 UpToDate®

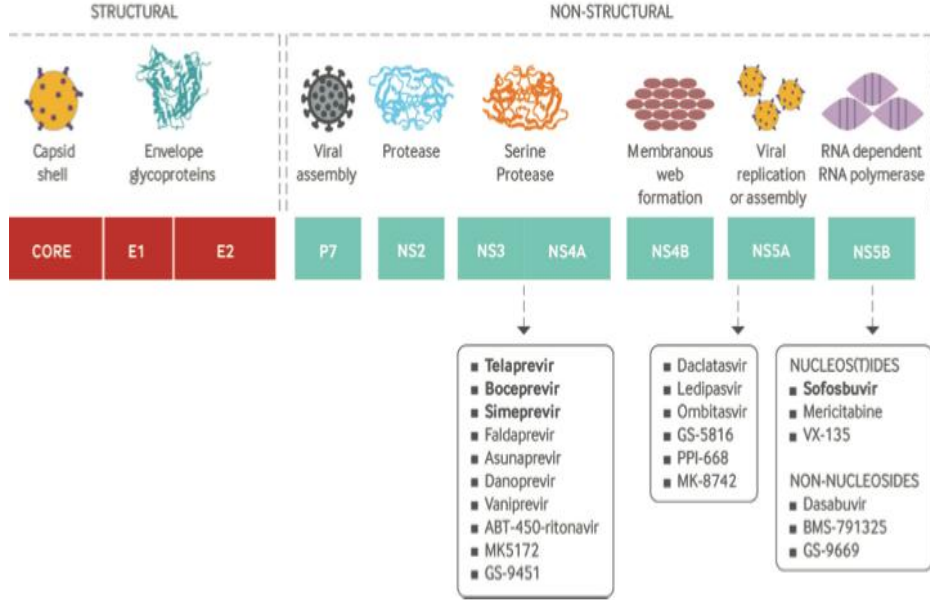
**Antiviral regimen selection for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection**



Şekil 2: HCV de güncel tedavi seçenekleri



Daha önce proteaz inhibitörleri kullananlarda çapraz direnç nedeni ile proteaz inhibitörleri kullanılamamaktadır (39). Direkt etkili ajanlardan sadece proteaz inhibitörleri telaprevir ve boceprevir ülkemizde şuan için kullanılabilir. Yakın gelecekte diğer antiviral ajanlarında ülkemizde kullanımı olacaktır.



Şekil 3: HCV de yeni direkt etkili antiviral ajanlar

### Naive Hastalarda İnterferonsuz Yeni Direkt Etkili Antiviral Tedavi Seçenekleri:

Ledipasvir-sofosbuvir: Naive hastaların tedavisinde, tedavi süresi viral yük <6 milyon IU/ml ve siroz olmayan hastalar için 8 haftadır. Naive hasta olup viral yük >6 milyon IU/ml veya siroz olan hastalar için tedavi süresi 12 haftadır. Siroz olsun veya olmasın bu hastalarda KVV oranı %94 tür. Bu ilaçlar GFR %30 altında kullanılamazlar.

Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir ve dasabuvir: Naive hastaların tedavisinde, tedavi süresi ve kiloya bağımlı ribavirin eklenmesi (<75 kg 1000 mg/gün ve ≥75 kg 1200 mg/gün) enfeksiyonun subtipine ve hastada siroz olmasına göre değişmektedir. Subtipi 1a olan hastalarda tedavi ribavirinle beraber siroz olmayan hastalarda 12 hafta, siroz olan hastalarda 24 haftadır. Subtipi 1 b olan hastalarda ribavirinsiz tedavi hasta siroz olsun veya olmasın 12 hafta verilir. Sirozlu Child Pugh B ve C hastalarında

verilmesi kontraendikedir, çünkü sirozlu hastalarda kullanıldığında bu ilaçlar karaciğerde metabolize olduğundan dolayı dikkatli kullanılması gerekmektedir. KVV yanıt oranları %95 üstündedir. Subtip 1 b de KVV oranı %99-100 dür.

Simeprevir ve sofosbuvir: Bu tedavi siroz olmayan hastalarda 12 hafta, sirozu olan hastalarda 24 haftadır. Eğer bu tedavi subtip 1a olan sirozlu hastalara verilecekse öncesinde Q80K polymorphism bakılmalı, saptanması halinde farklı bir tedavi rejimi tercih edilmelidir. Simeprevir Child Pugh B ve C sirozlu hastalarda kullanılmamalıdır. Daha az hastada çalışılmasına rağmen KVV oranı %90'dır.

Daclatasvir ve sofosbuvir: Sirozu olmayan hastalarda tedavi 12 haftadır. Sirozu olan hastalarda klavuzlar arasında fark vardır, AASLD/IDSA klavuzları 24 hafta kullanımını önermektedir. EASL sirozlu hastalarda kiloya bağlı ribavirinle beraber 12 hafta, ribavirinsiz 24 hafta kullanımını önermektedir.

### **Tedavi Deneyimi Olan Hastalarda İnterferonsuz Yeni Direkt Etkili Antiviral**

#### **Tedavi Seçenekleri:**

Peg-interferon ve ribavirin tedavisi başarısız olan hastalarda yeni tedavi rejimlerinin başarısı ve güvenilirliği oldukça yüksektir. Tedavi seçenekleri naive hastalarda olduğu gibidir. Daha önce proteaz inhibitörleri kullananlarda, tekrardan proteaz inhibitörleri çapraz direnç nedeni ile tercih edilmez.

Ledipasvir-sofosbuvir: Daha önce tedavi alan hastalarda, ledipasvir-sofosbuvir tedavi süresi hastanın siroz olup olmamasına göre değişmektedir. Siroz olmayan hastalarda tedavi 12 haftadır, ortalama %95 üstünde KVV oranı mevcuttur. (Tedavi süresinin 24 haftaya çıkarılması KVV oranını değiştirmedüğinden tercih edilmemektedir.) Sirozlu hastalarda tedavi süresi ortalama %100 KVV ile 24 haftadır(12 hafta verildiğinde KVV oranı %86'dır). Bu ilaçlar GFR %30 altında kullanılamazlar(38).

Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir ve dasabuvir: Tedavi süresi ve kiloya bağımlı ribavirin eklenmesi (<75 kg 1000 mg/gün ve ≥75 kg 1200 mg/gün) enfeksiyonun subtipine ve hastada siroz olmasına göre değişmektedir. Subtipi 1a olan hastalarda

tedavi ribavirinle beraber siroz olmayan hastalarda 12 hafta, siroz olan hastalarda 24 haftadır. Subtipi 1 b olan hastalarda ribavirinsiz tedavi hasta siroz olsun veya olmasın 12 hafta verilir. Sirozlu Child Pugh B ve C hastalarında verilmesi kontraendikedir, çünkü sirozlu hastalarda kullanıldığında bu ilaçlar karaciğerde metabolize olduğundan dolayı dikkatli kullanılması gerekmektedir. KVV yanıt oranları %94 üstündedir(38).

Simeprevir ve sofosbuvir: Bu tedavi siroz olmayan hastalarda 12 hafta, sirozu olan hastalarda 24 haftadır. Eğer bu tedavi subtip 1a olan sirozlu hastalara verilecekse öncesinde Q80K polimorfizm bakılmalı, saptanması halinde farklı bir tedavi rejimi tercih edilmelidir. Simeprevir Child Pugh B ve C sirozlu hastalarda kullanılmamalıdır. Daha az hastada çalışılmasına rağmen KVV oranı %90'dır(38).

Daclatasvir ve sofosbuvir: Daha önce tedavi almış sirozu olmayan hastalarda tedavi 12 haftadır. Sirozu olan hastalarda klavuzlar arasında fark vardır, AASLD/IDSA klavuzları 24 hafta kullanımını önermektedir. EASL sirozlu hastalarda kiloya bağlı ribavirin ile beraber 12 hafta, ribavirinsiz 24 hafta kullanımını önermektedir (38).

## **2.2. Vitamin A**

Lipitlerde çözünebilen bir antioksidandır. Membranlarda ve lipoproteinde 20 farklı tipi mevcut olup bunlardan en önemlisi  $\beta$ -karotendir(40). Retinol, retinaldehit, retinoik asit ve ilişkili tüm bileşiklere retinoidler denir. Her üç molekül de bitkisel kaynaklı  $\beta$ -karoten türevidir.  $\beta$ -karoten, aldehit uçlarından birbirine bağlanmış iki molekül retinalden oluşmuştur ve provitamin A adı da verilmektedir.

Yüzlerce farklı karotenoid vardır, ancak bunların %10'u provitamin A aktivitesine sahiptir. Karotenoidlerin immünostimulan etkileri vardır. Vitamin A'ya, diğer adıyla retinole, dönüşerek de görev yaparlar. Vitamin A, besinlerde büyük oranda esterleşmiş olarak retinil palmitat şeklinde bulunur. Bağırsaklarda pankreatik esteraz ve fırçamsı kenar hidrolazları ile hidrolize olur ve safra asitleri ile retinol şeklinde emilir. Karaciğerde depolanma retinol esterleri şeklinde olur. Kanda karaciğerden ekstrahepatik dokulara retinol taşıyıcı protein ile taşınır.

Tüm karotenoidlerin antioksidan etkileri vardır. Retinol ve askorbat, vitamin E gibi lipid peroksidasyonunu engelleyebilir.  $\beta$ -karoten ve diğer karotenoidlerin vücutta yüksek seviyelerde olmasının, özellikle sigara içenlerde, kanser ve kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı epidemiyolojik olarak ortaya konmuştur(41). Retinol ve metabolitleri epitel bütünlüğü ve işlevleri için gereklidirler. Epitel bütünlüğünün korunması, enfeksiyonlara karşı direncin artmasında önemli basamaklardan biridir. Deri ve mukoza hücreleri (sindirim kanalı ve idrar yollarını döşeyen hücreler) mikroorganizmalara karşı ilk engeli oluşturmaktadırlar. Retinol ve metabolitleri bu hücrelerin bütünlüğü ve işlevleri için gereklidir. Vitamin A eksikliğinde, goblet hücrelerinden mukus salgınımı ve glikoprotein sentezi azalmıştır. Mukozal yüzeyler bakteri kolonizasyonuna elverişli hale gelmiştir. Hücrel immünite ve lizozom aktivitesinin etkilendiği gösterilmiştir (42).

Yaşlara ve fizyolojik duruma göre günlük vitamin A gereksinimleri, 400- 1000 mg arasında değişmektedir. Serum vitamin A düzeylerine göre vitamin A durumunun değerlendirilmesi Tablo 2’de verilmiştir.

**Tablo 2:** Serum vitamin A düzeylerine göre vitamin A durumunun değerlendirilmesi

Vitamin A durumu	$\mu\text{g/dl}$	$\mu\text{mol/L}$
Normal	>20	>0.7
Düşük	10-20	0.35-0.69
Eksik	<10	<0.35

1  $\mu\text{mol/L}$ =28.57  $\mu\text{g/dl}$

Genel olarak besinlerde serbest retinol bulunmaz. Vitamin A’nın depo şekli ve prekürsörü olan retinil palmitat, hayvansal kaynaklı besinlerde bulunur. Bitkisel besinler ise yine vitamin A’nın prekürsörü olan  $\alpha$  ve  $\beta$ -karotenden zengindir. Karoten havuç, domates, ıspanak ve brokolide bulunmaktadır. Zenginleştirilmiş tahıllar, yumurta, tereyağı, tam süt, kayısı ve kabak vitamin A’dan zengin olan gıdalardır (43, 44).

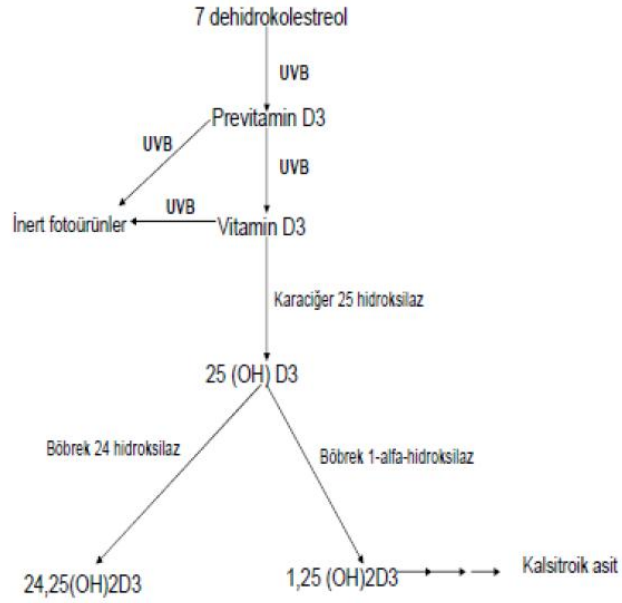
## 2.3. Vitamin D

Vitaminler besinler ile veya ek olarak dışarıdan alınması zorunlu olan besin öğeleri olarak tanımlanmasına rağmen; D vitamini bir dokuda üretilerek kan dolaşımına verilmesi, diğer dokular üzerinde etki göstermesi ve bu etkisinin “feedback” mekanizmalarla düzenlenmesi nedeniyle vitaminden çok steroid yapılı bir hormon olarak değerlendirilir(45). Vitamin D kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler(46).

D vitamini yetmezliği çocuklarda riketse yol açarken, erişkinlerde ise osteoporozu neden olur. Ayrıca ağrılı bir kemik hastalığı olan osteomalaziye yol açmaktadır. D vitamini hormonu sağlıklı kemik gelişimi yanı sıra, birçok kanser tipinin, otoimmün, kardiyovasküler ve enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde gerekli olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (47).

### 2.3.1. D Vitamini Sentezi ve Metabolizması

D vitamini yapısal olarak steroid hormonlara benzer. Steroidlerde B halkası kapalıyken, D vitamininde bu halka açıktır (48). Çok çeşitli formları olan D vitaminin iki temel formu; vitamin D2 (ergokalsiferol) ve vitamin D3 (kolekalsiferol) ‘dür. D3 ve D2 vitamini benzer yolla metabolize olduklarından ortak bir isimle D vitamini (kalsiferol) olarak isimlendirilebilir (48). D3 vitamini deride sentezlenirken, D2 vitamini (ergokalsiferol) besinlerle alınır. D3 vitamininin sentetik formları da mevcuttur. D2 vitamini, D3 vitaminine göre D vitamini bağlayıcı proteinine (DBP) daha zayıf bağlandığı için plazma yarı ömrü daha kısadır ve dolaşımdan daha çabuk temizlenir (49).



Şekil 4: D vitamini sentezi (46)

Normal koşullarda insan vücudunda bulunan D vitamininin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile sentez edilir. 7-dehidrokolesterol ultraviyole B ışınları etkisi ile deride önce pre-vitamin D'ye daha sonra vücut ısısı ile hızla D vitaminine dönüşür (48). Daha sonra "Vitamin D Bağlayıcı Protein" (VDBP)'e bağlanarak taşınır. Karaciğerde 25-hidroksilaz ve böbrekte 1-alfahidroksilaz enzimi tarafından hidroksillenerek aktif form olan 1,25(OH) 2 D3'e dönüşür. 25-hidroksilasyonun %90'ı karaciğerde (CYP27A1, CYP2C11), %10'u fibroblast, böbrek, duodenum ve kemik gibi diğer dokularda (CYPA1) gerçekleşir. Böbrekte özellikle proksimal tübülüs hücreleri, 1-alfahidroksilaz (CYP27B1) enzimi açısından zengindir. Ayrıca meme dokusu, prostat, kolon ve makrofajlarda 25(OH) D3'nin, 1,25(OH)2D3'e dönüşebildiği gösterilmiştir (50). 1-alfahidroksilaz aktivitesi paratiroid hormon ve prolaktin tarafından artırılır (Tablo 7). Bu enzimler p450 enzim ailesine aittir.

**Tablo 3:** 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>'ün Sentezini Etkileyen Faktörler

Olumlu etkileyen faktörler	Olumsuz etkileyen faktörler
PTH	Kan Ca yüksekliği
Kalsitonin	Kan P yüksekliği
Büyüme hormonu	Kan 1,25 (OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> yüksekliği
Östrojen	Stronsiyum
Gebelik	Alüminyum
Laktasyon	Kurşun
Proksimal tübülde Ca ve P düşüklüğü	Kadmiyum

Oral yoldan alınan D vitamini şilomikronların yapısında kana geçerken, deride sentezlenen D vitamini, VDBP'ye bağlanarak taşınır.

25(OH)D<sub>3</sub> inaktif olup (1.25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün 500-1000'de bir etkinliğine sahiptir), daha çok D vitamini deposu gibi davranır. VDBP alfa globülin yapısında olup karaciğerde yapılır. Östrojen kullanımı ve gebelikte VDBP düzeyi artar.

D vitamininin katabolize olma yolu 24-hidroksilasyondur (Hem karaciğer hem böbrekte). 24,25-dihidroksivitamin D daha polardır. Hızlı olarak böbrekten atılır. 1.25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ise 24-hidroksilasyonla "Kalsitroik aside" dönüşür ve safra yolu ile atılır (51).

### **2.3.2. D Vitamini Kaynakları ve İhtiyaçları:**

Yağda eriyen bir vitamin olan D vitamini, çok az miktarda doğal gıdalarda bulunur. Salmon (Somon balığı), uskumru, ton balığı, sardalya gibi yağlı balık türleri; yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan, maydanoz, su teresi D vitamini yönünden zengindir (52). Ancak şu unutulmamalıdır ki hiçbir gıda maddesi günlük ihtiyacı karşılayacak kadar D vitamini içermez. Ancak en önemli kaynak güneş ışınları etkisi ile deride sentez edilen D vitamindir (53, 54). Bu nedenle yıl içinde D vitamini üretiminin en uygun olduğu aylarda, düzenli ve bilinçli bir şekilde güneş ışıklarına maruz kalmak (Eller ve yüzün haftada 2 saat etkili güneş ışığına maruz kalması çoğunlukla yeterlidir) her yaş için D vitamini eksikliğinden korunmada en etkili yoldur. Ancak değişik

nedenlerle güneş ışınlarından yarar sağlanamadığında diyet ile destek yapılmalıdır (46, 55-57).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yeni-doğan, çocuklar ve 50 yaşına kadar olan yetişkinlere 200 IU/gün, 51- 70 yaş arasına 400 IU/gün ve 70 yaş üzeri olan yetişkinlere 600 IU/gün D vitamini önerilmektedir (45, 57). Kanada Osteoporoz Cemiyeti ise 50 yaş üzeri kadın ve erkeklerde 800 IU/gün D vitamin desteği öneriyor(48).

Yukarıda önerilen dozlar genelde kemik sağlığını ve çocukları raşitizmden koruması için önerilen dozlardır. D vitamininin kemik sağlığı dışında etkiler göstermesi ve uzun vadeli hastalıklardan koruması için günlük optimal D vitamin ihtiyacının ne olduğu tartışılan bir konudur. Günlük verilecek D vitamini miktarı enaz yan etki gösteren değer olarak kabul edilmekte olup, toksisiteyi gösterecek kanıtlarda yeterli değildir. Günlük D vitamini ihtiyacı 200 IU ile 4000 IU gibi geniş bir yelpaze içinde önerilmektedir (58).

Gebelikte ve laktasyonda, optimal D vitamini ihtiyaçları bilinmemekle birlikte bugün önerilen 200-400 IU/gün olan referans değerlerinden daha yüksek olduğu görülmektedir. Gebeliğin son trimesterinde 1000 IU/gün D vitamini desteği alan ve almayan gebeler arasında, almayan gebelerden doğan bebeklerde intrauterin büyüme geriliği daha fazla olduğu, bir yaşında daha az kilo aldıkları ve büyüme hızının daha düşük olduğu bildirilmiştir(59). Emziren annelere 2000 ve 4000 IU/gün D vitamini verilmesi ile anne sütü alan bebeklerin D vitamini ihtiyaçlarının karşılanacağını ve süt çocuklarının D vitamini değerlerinin olumlu etkilendiğini bildirilmiştir(60).

D vitamini eksikliğinin değerlendirmesinde klinik bulgular yanında biyokimyasal parametreler de kullanılmaktadır. Bugün D vitamininin serum değerini belirlemek için biyokimyasal olarak iki test bulunmaktadır; 1,25(OH)2D3 ve 25(OH)D3 düzeyleri. Serum 25(OH)D3 değerleri en uygun laboratuvar testi olarak kabul edilmekte olup, aylar öncesinden eksiklik durumunu göstermektedir (47). Bu ölçüm ile diyetle alınan veya güneş ışınlarının etkisi ile oluşan D vitamini kısımları ayırt edilememektedir. Serum 25(OH)D3 vitamin seviyesi mor ötesi ışınlar ile artarken endokrin sistem tarafından sıkıca kontrol edilen 1,25(OH)2D3 vitamini değerleri etkilenebilmektedir. Serum 25(OH)D3 vitamini düzeyinin; <20 ng/ml olması eksiklik,



20-32 ng/ml olması yetersizlik, 32-100 ng/ml arasında olması normal olarak kabul edilmektedir (61). Ancak bazı otörler son zamanlarda yapılan yayınlarda bu değerleri <20 ng/ml eksiklik, 21-29 ng/ml arası yetersizlik, >30ng/ml normal olarak kabul etmektedir (62).

**Tablo 4:** Serum 25 (OH)D3 Vitamini Değerlerinin Yorumu (57)

25(OH)D3 Vitamini(ng/ml)	25(OH)D3 Vitamini(nmol/L)	Yorum
<20	<50	Eksiklik
20-32	50-80	Yetersizlik
32-100	80-250	Normal
54-90	135-225	Güneşli ortamda bulunan kişilerde ki değerler
>100	>250	Fazlalık
>150	>325	Zehirlenme

### 2.3.3 D Vitamini Fonksiyonları

D vitamini reseptörü temel olarak bağırsakta bulunur. Sitoplazmik bir reseptördür. D vitamini ve reseptörü kompleks oluşturarak nükleusta ilgili bölgeye giderler. D vitamini bağırsakta kalsiyum bağlayıcı protein olan “calbindin” aracılığı ile kalsiyum absorpsiyonunu sağlar. Vitamin D yokluğunda kalsiyum emilimi %10-15 düzeyindeyken, D vitamini etkisi ile bu oran %30-80’e çıkar (63). Ayrıca bu etkiden bağımsız bağırsaktan fosfor emilimini artırır. Böbrekte ise kalsiyum emiliminin regülasyonunu sağlar. Direkt etki ile fosfor geri emilimini artırır. Kemikte osteoklast sayı ve aktivitesini artırır. D vitamini hücrelerin proliferasyonunu inhibe ederken, hücre farklılaşmasını stimüle eder. İmmün sistem modülatörüdür. T hücrelerinde, antijen sunan hücrelerde, makrofajlarda D vitamini reseptörü bulunur. Ayrıca makrofajlar 25-hidroksivitamin D, 1-alfa hidroksilaz aktivitesine de sahiptir.

**Tablo 5:**D Vitamini Fonksiyonları

Organ	Görevler
Kemik	Osteoblastları daha fazla alkalın fosfat ve osteokalsin (vitamin K bağımlı bir kemik proteini) ve daha az kollajen üretmek için uyararak kemik oluşumunu destekler. Mononükleer hücreleri makrofajlara ayrılması için uyarır ki bunlar osteoklastlarla birlikte erirler ve Ca mobilizasyonunu arttırmaları.
İmmun	Immunojenik ve antitümör aktiviteyi uyarır
Böbrekler	Tübüllerden Ca'un geri emilimini artırır
Bağırsak	Ca ve fosfat taşınmasını (emilimini) artırır
Paratiroid Bezleri	Paratiroid hormonu salgısını engeller

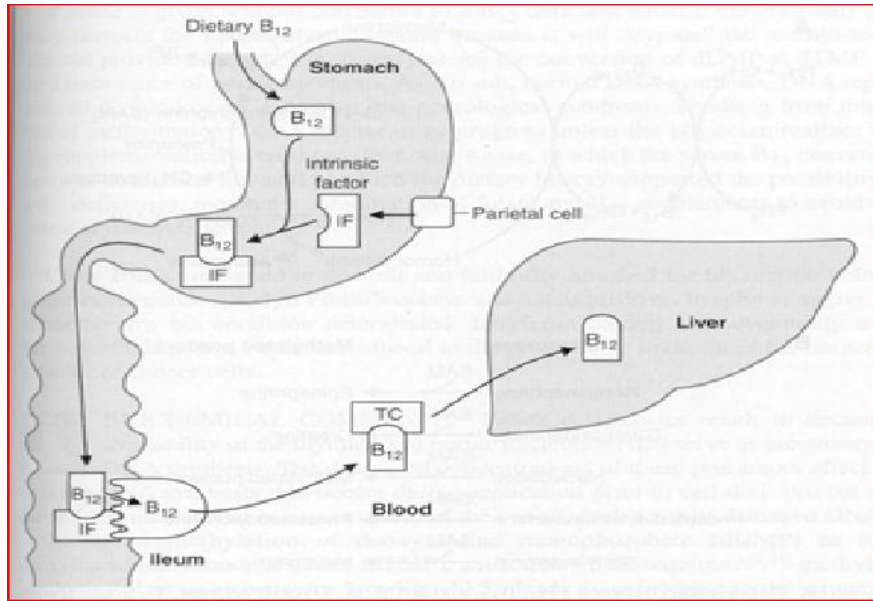
D vitamini makrositlerin maturasyonunu sağlar. Aktive T lenfosit proliferasyonunu ise inhibe eder (64). İnsülin sekrete eden hücrelerde vitamin D reseptör ekspresyonu mevcuttur, D vitamini suplemantasyonunun Tip 1 diyabet riskini azalttığı ortaya konmuştur (65, 66). Ayrıca D vitamininin renin salgılanmasını azalttığı gösterilmiştir (67). D vitamininin tüberküloza karşı koruyucu olduğu, makrofaj içindeki M. Tuberculosis'in çoğalmasını inhibe ettiği, osteoartrit, hiperparatiroidizm, koroner arter hastalığı, psöriasis, meme kanseri, prostat kanseri ve diğer enfeksiyonlardan koruyabileceği yönünde bulgular mevcuttur (68-70).

## **2.4. Vitamin B12**

### **2.4.1. Vitamin B12 Metabolizması ve fonksiyonları**

Vitamin B12'nin metabolizması, hayvansal gıdalardan elde edilen ve proteinlere bağlı olarak alınan kobalaminin mideye girişi ile başlar. Midede pepsin ve hidroklorik asit hayvansal proteini ayırarak kobalamini serbestleştirir. Daha sonra serbest

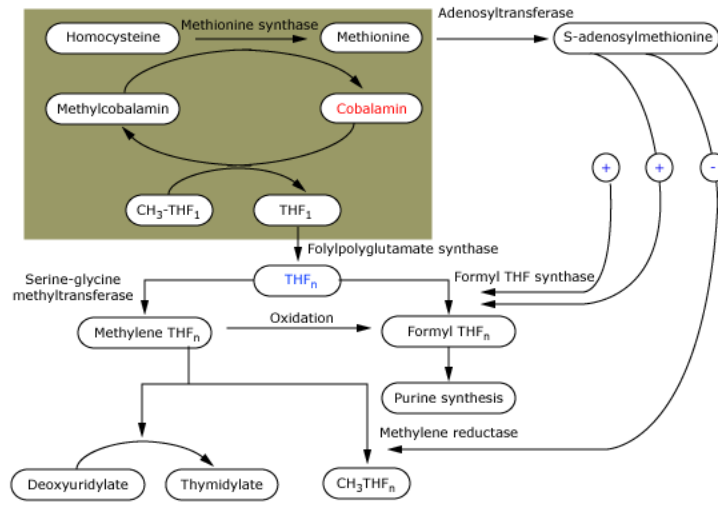
kobalaminin büyük bir kısmı parietal ve tükürük bezlerinden salınan R-proteine bağlanır. R-proteinlerine bağlanarak duodenuma geçer. Duodenumda R-proteinleri pankreatik proteaz ile yıkılır. Mideden salgılanan intrinsik faktör de duodenumda serbest kalan kobalamin ile bağlanır. Kobalamin-intrinsik faktör kompleksi mukozal hücre reseptörlerine (kubilin) bağlandığı ileuma kadar (ileumun distal 80 cm sine kadar) değişmeden kalır ve burada kobalamin, transkobalamin I, II, III (TCI, TCII ve TCIII) olarak bilinen taşıyıcı proteinlere bağlanır. Transkobalamin II, transkobalaminlerin sadece küçük bir bölümünü (yaklaşık %10) temsil etse de kobalamini vücuttaki tüm hücrelere dağıtabilme yeteneği nedeniyle en önemlisidir. Kobalamin daha sonra portal sistem aracılığıyla karaciğere taşınır (Şekil 5). Transkobalamin II - kobalamin kompleksi hücre içine endositoz yoluyla alınır, lizozomal enzimlerle kobalamin serbestleştirilir ve sonra kobalamin iki koenzim formuna (metilkobalamin ve adenzilkobalamin) enzimatik olarak dönüştürülür (71).



**Şekil 5:** Vitamin B12 Emilimi

Metabolize olan kobalamin, DNA sentezi, homosisteinden metionin sentezi ve propionilin suksinil koenzime dönüştürülmesi gibi birçok biyokimyasal reaksiyonda kofaktör ve koenzimdir. Vitamin B12 eksikliğinin geniş spektrumlu ve ciddi sonuçlara yol açmasının temel nedeni, B12 vitamininin mono aminlerin katabolizmasında anahtar

role sahip olması ve yaşamın devamı için en önemli faaliyetler arasında yer alan DNA ve RNA yapımında görev almaktadır (72). Vitamin B12 insanlarda iki temel enzimatik reaksiyonda gereklidir; bunlar metionin sentezi ve tek sayıda karbon atomu içeren yağ asitlerinden gelen metil malonil CoA'nın izomerizasyonudur. Bu vitamin eksikliğinde anormal yağ asitleri birikir ve sinir sistemi dahil olmak üzere hücrelerin membranlarında birleşirler (73). Sinir sisteminde vitamin B12 etkilerinin çok geniş bir yelpazede oluşmasının ve özellikle myelin üreten hücreleri daha çok ilgilendirmesinin nedeni budur.



**Şekil 6:** Vitamin B12 ve DNA sentezi

## 2.4.2 Vitamin B12 Eksikliğinde Görülen Klinik Bulgular

Vitamin B12 eksikliği hematolojik, nöropsikiyatrik, sindirim ve jinekolojik belirtilerle ilişkilidir (74). Bu belirtiler sensöriyel nöropati ve makrositoz gibi hafif durumlardan spinal kordun kombine sklerozu ve pansitopeni gibi ciddi bozukluklara kadar değişen geniş bir spektrum içinde görülebilir(74, 75). Vitamin B12 eksikliği makrositer anemi, izole trombositopeni, nötropeni ve ilerlemiş vakalarda pansitopeninin sık görülen nedenlerinden biridir (74). DNA replikasyon ve tamirindeki bozukluklar sonucunda oluşan inefektif eritropoezle birlikte makrositer anemi gelişir(76). Nöropsikiyatrik belirtiler paresteziler, periferik nöropatiler, spinal kordun kombine sklerozu, optik nörit, üriner veya fekal inkontinans, hafıza bozuklukları, depresyon,

demans, huzursuzluk ve psikoza içerir (75, 77). Vitamin B12 eksikliğinde gastrointestinal sistem de etkilenir; normalde yenilenme hızı yüksek olan gastrointestinal epitelyal hücrelerde yenilenme güçlüğü görülür.

Belirti ve bulgular arasında iştahsızlık, atrofik glossite bağlı dilde ağrı ve kırmızılık, karın ağrısı, bulantı, kusma, dispepsi, mukokutanöz ülserler, hemolize bağlı sarılık, ishal ile barsak fonksiyonlarında değişiklikler sayılabilir(78, 79). Bunların dışında saçlarda erken beyazlaşma, taşikardi, konjestif kalp yetmezliği görülebilir(79, 80). Vajinal mukoza atrofisi, tekrarlayan düşükler, hipofertilite, venöz tromboembolizm ve anjinanın vitamin B12 eksikliği ile ilişkisi olabileceği ileri sürülmüştür(81, 82). Vitamin B12 eksikliği bulunan annelerin bebeklerinde veya Imerslünd - Grasbeck sendromlu (transkobalamin II eksikliği ve intrasellüler kobalamin bozuklukları gibi herediter hastalığı bulunan bebeklerde) anormal vitamin B12 metabolizması oluşur. Uterusta kazanılan vitamin B12 depoları boşaldığında, gelişme geriliği, letarji, zayıf beslenme, mental retardasyon, nöbetler, hiporefleksi, hipotoni, patolojik refleksler, koma, tremor ve myoklonus görülebilir(83).

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamız Mustafa Kemal Üniversitesi Gastroenteroloji Kliniklerine başvuran KHC tanısı almış 106 kişiden oluşmaktadır. Çalışmamızda 106 kişi KHC hastası iken, başvuran 50 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak dahil edildi. 106 KHC hastasından 79 u naive ve 27 kişide cevapsız (pegile –interferon ve ribavirin tedavisi almış ama nüks etmiş) hasta idi. Hastalar Ocak 2012 –Ocak 2014 tarihleri arasında seçilmiştir. KHC’li hastalar anti-HCV pozitifliği sonrası, HCV-RNA düzeyine bakılarak saptanmıştır.

Dekompanse karaciğer sirozu olan hastalar (Child Pugh >6) , hepatosellular karsinomu olan hastalar, birlikte HBV veya HIV enfeksiyonu olanlar, otoimmün karaciğer hastalığı olanlar, genetik karaciğer hastalığı olanlar, vitamin düzeylerini etkileyecek replasman tedavisi alanlar ve madde bağımlılığı olanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastalardan serum ve plazma örnekleri bir gecelik açlık (8 saatlik açlık) sonrası toplanmış olup tam kan sayımı, AST, ALT testlere ek olarak, kuantitatif yöntemler ve eş zamanlı PCR yöntemi ile HCV-RNA (TaqMan, Roche) düzeyleri saptandı. HCV tiplendirmesi (innolipo genetik kit) ile yapıldı. Toplanan tüm örnekler ışıktan ve ısıdan korunmak üzere -70 C de saklandı.

Çalışma grubuna uygun yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kişilerden kontrol grubu oluşturuldu. 106 KHC’li hastanın tamamında genotip tayini yapıldı. Hastaların trombosit sayıları, ALT, AST değerlerine bakılarak FIB-4 skorları hesaplandı. FIB-4 <1,45 ileri fibrozis yok, 1,45-3,25 şüpheli, 3,25 üstü ileri fibrozis var olarak gruplandırıldı.

Hasta serumlarında vitamin A düzeyi High Pressure Liquid Chromatography (HPLC) cihazı kullanılarak ölçüldü (Shimatzu LC-20 A, Japonya). HPLC Vitamin A referans değerlerimiz 400-1500 ng/ml’idi. Çalışmamızda vitamin A düzeyi 400 ng/ml’nin altı olan hastalar düşük ve üstü olan hastalar normal olarak gruplandırılarak

İstatistiksel analizler yapılmıştır. KHC'li hastalar ve kontrol grubu vitamin A düzeylerine göre <400 ng/ml düşük ve >401 ng/ml normal olarak gruplandırıldı.

Vitamin D düzeyleri ise immunoassay yöntem ile ticari kitler kullanılarak otoanalizörde çalışıldı (Advia Centaur XP, USA). Vitamin D referans değerlerimiz 30-100 / ng/ml idi. Çalışmamızda vitamin D düzeyi 30 ng/ml'nin altı olan hastalar düşük ve üstü olan hastalar normal olarak gruplandırılarak istatistiksel analizler yapılmıştır. KHC'li hastalar ve kontrol grubu vitamin D düzeylerine göre <30 ng/ml düşük, >31 ng/ml normal olacak şekilde gruplandırıldı.

Vitamin B12 düzeyleri ise immunoassay yöntem ile ticari kitler kullanılarak otoanalizörde çalışıldı (Advia Centaur XP, USA). Vitamin B12 referans değerlerimiz 191-663 pg/ml idi. Çalışmamızda vitamin B12 düzeyi 191 ng/ml'nin altı olan hastalar düşük ve üstü olan hastalar normal olarak gruplandırılarak istatistiksel analizler yapılmıştır. KHC'li hastalar ve kontrol grubu vitamin B12 düzeylerine göre <191 pg/ml düşük ve >192 pg/ml normal olarak ikili gruplara ayrıldı.

### **3.2. İstatistiksel Analiz**

Olgulardan elde edilen veriler kodlanarak bilgisayar programına aktarıldı. İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Statistical Package for Social Science, Worldwide Headquarters SPSS Inc.) 21.0 Windows paket programı kullanıldı.

Analiz yapılırken tanımlayıcı istatistikler ve frekans tabloları uygulandı. İstatistiksel analizlerde korelasyon, sürekli değişkenlerde normal dağılım gösterenlere Student Ttest ve normal dağılım göstermeyenlere Mann Whitney-U, kategorik değişkenlerde Ki-Kare testi uygulandı ve  $p < 0,05$  anlamlı olarak kabul edildi.

### **3.3. Etik ve Hasta Onayı**

Çalışmada Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uyulmuş olup, hastanemizin kurumsal inceleme kurulu ve etik kurul komitelerinden gerekli izinler alındı. Çalışmaya katılan tüm kişilerden imzalı yazılı onay belgeleri alındı.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Olguların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı

KHC'li hastaların ortalama yaş  $56,37 \pm 12,1$  iken, kontrol grubunun yaş ortalaması  $52,08 \pm 15,33$  idi. Çalışmaya dahil edilen 106 KHC'li hastadan %41,5'i (44/106) erkek, %58,5 (62/106)'i kadındı. Kontrol grubunu oluşturan 50 kişinin %42 (21/50)'i erkek, %58 (29/50)'i kadındı. Yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı benzerdi ( $p>0,05$ )(Tablo 6).

**Tablo 6:** Olguların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı

	Hasta (n=106)	Kontrol grubu (n=50)	p
Yaş (yıl) (ort $\pm$ SD)	56,3 $\pm$ 12,1	52,08 $\pm$ 15,3	0,61
Cinsiyet(n, %)			
Kadın	62 (%58,5)	29 (%58)	0,95
Erkek	44 (%41,5)	21 (%42)	

\*ort: ortalama, SD; standart deviasyon

KHC'li hastaların 100 (%64,1)'ünde genotip 1b, 3 (%1,9)'ünde genotip 2a/2c, 1 (%0,6)'inde genotip 3a, 1 (%0,6)'inde genotip 4a, 1 (%0,6)'inde genotip 1a tespit edildi. KHC'li hastaların HCV-RNA ortalaması  $2.2 \times 10^6 \pm 3,4 \times 10^6$  IU/ml olarak saptandı.

Tedavi yanıtlarına göre takip edilen 106 KHC'li hastadan %2,8 (3/106) ü kırılma (BR), %5,7 (6/106)'si yavaş virolojik yanıt (DVR) %19,8 (21/106)'i erken virolojik yanıt(EVR) , %7,5 (8/106)'i primer cevapsızlık (NR), %11,3 (12/106)'ü kısmi cevapsızlık (PR), %50,9 (54/106)'ü hızlı virolojik yanıt (RVR), %1,9 (2/106)'u yan etki nedeni ile kesildi (Tablo 7).

**Tablo: 7** KHC’li Hastalarda Tedaviye Cevap Dağılımı

	TEDAVİYE YANIT DURUMU	n (%)
Cevapsızlar	PR	12 (%11,3)
	NR	8 (%7,5)
	BR	3 (%2,8)
		2 (%1,9)
Cevap alınanlar	RVR	54 (%50,9)
	EVR	21 (%19,8)
	DVR	6 (%5,7)
Yan etki nedeni ile tedavi kesilen		2(%1,9)
		106(%100)

\*n= hasta sayısı, primer cevapsızlık (Null response) (NR), kısmi cevapsızlık (Partial nonresponse) (PR), kırılma (Breakthrough) (BR), hızlı virolojik yanıt (rapid virologic response) (RVR), erken virolojik yanıt (Early virolojik response) (EVR), yavaş virolojik yanıt (DVR)

FIB-4 skorlarına göre KHC hastaların %38,7 (41/106)’sinde ileri derecede fibroz olmadığı, %18,9 (20/106) ’unda ise ileri derecede fibrozis saptandı. %43,3 (45/106)’ünde ise FIB-4 skoruna şüpheli olarak değerlendirildi ve fibrozis evresine karar verilemedi.

**Tablo: 8** KHC ve Kontrol Grubu Vitamin ve Karaciğer Fonksiyon Testleri Düzeyleri

	KHC	Kontrol	P
Yas	56,37	52,08	0,61
BMI	27,10	30,10	0,12
Vitamin B12 (pg/ml)	352,33	379,02	0,35
Vitamin D (ng/ml)	18,15	19,02	0,52
Vitamin A (ng/ml)	605,58	469,78	0,01
ALT (U/L)	33,05	24,32	0,17
AST (U/L)	31,56	23,56	0,12
Viral yük	2.2 x 10 <sup>6</sup>	-	-

KHC: kronik hepatit C, \*BMI: Body mass Indexi, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz

KHC’li hasta grubunun ortalama vitamin B12 düzeyi 352,3±143,1 pg/ml, kontrol grubunun ortalama vitamin B12 düzeyi 379,0±201,9 pg/ml olarak saptandı (p=0,345). KHC’li hastaların ortalama vitamin B12 düzeyi ile kontrol grubunun vitamin B12 düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,345)(Tablo 8).

KHC’li hastaların %7’sinde (7/106) vitamin B12 yetmezliği, kontrol grubunda %6’sında (3/50) vitamin B12 yetmezliği saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,886)(Tablo 8).

Düşük vitamin B12 seviyesine sahip grubun yaş ortalaması 61,86 iken normal olan grubun yaş ortalaması 55,98 olarak saptandı (p=0,22). Her iki grubunda BMI'leri 27 olarak saptandı ve istatistiksel bir fark yoktu (p=0,63). Düşük vitamin düzeyine sahip grubun ortalama AST, ALT, trombosit sayısı ile normal vitamin B12 düzeyine sahip grubun ortalamaları arasında anlamlı istatistiksel bir fark saptanmadı(Tablo 9).

Düşük vitamin B12 seviyesine sahip grubun FIB-4 ortalaması 2,06 iken, normal vitamin B12 seviyesine sahip KHC'li hastaların FIB-4 ortalaması 2,20 olarak saptandı. Bu iki grup arasında anlamlı istatistiksel bir fark saptanmadı (p=0,83). İleri derecede fibrozis olmayan hastalar da vitamin B12 düzeyleri ortalaması 334±143,1, ileri derecede fibrozis olanlarda 363 ± 133,5 olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değil idi (p=0,68)(Tablo 9).

Düşük vitamin B12 seviyesine sahip hastaların ortalama viral yükü 2,62x10<sup>6</sup> iken, normal vitamin B12 seviyesine sahip grubun ortalama viral yükü 2,19x10<sup>6</sup> olarak saptandı. Bu iki grup arasında ki fark istatistiksel olarak değildi (p=0,75) (Tablo 9).

**Tablo: 9** KHC'li Hastalarda Vitamin B12 Düzeylerine Göre Klinik Parametrelerin Dağılımı

	KHC'li Hastalarda Vitamin B12 Düzeylerine Göre Klinik Parametrelerin Dağılımı		
	Vit B12 <191 pg/ml n=7	Vit B12 >192 pg/ml n= 99	p
Yaş	61,86	55,98	0,22
BMI	27,80	27,06	0,63
Vitamin D (ng/ml)	16,58	18,26	0,56
Vitamin A (ng/ml)	569,42	608,13	0,69
AST (U/L)	24,86	33,63	0,56
ALT (U/L)	22,57	32,20	0,63
PLT (mm <sup>3</sup> /ml)	222142,86	193857,14	0,41
FİB-4	2,06	2,20	0,83
Viral yük 10 <sup>6</sup>	2,62	2,19	0,75

Vit B12: vitamin B12, \*BMI: Body mass Indexi, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, PLT: Trombosit sayısı, n= hasta sayısı

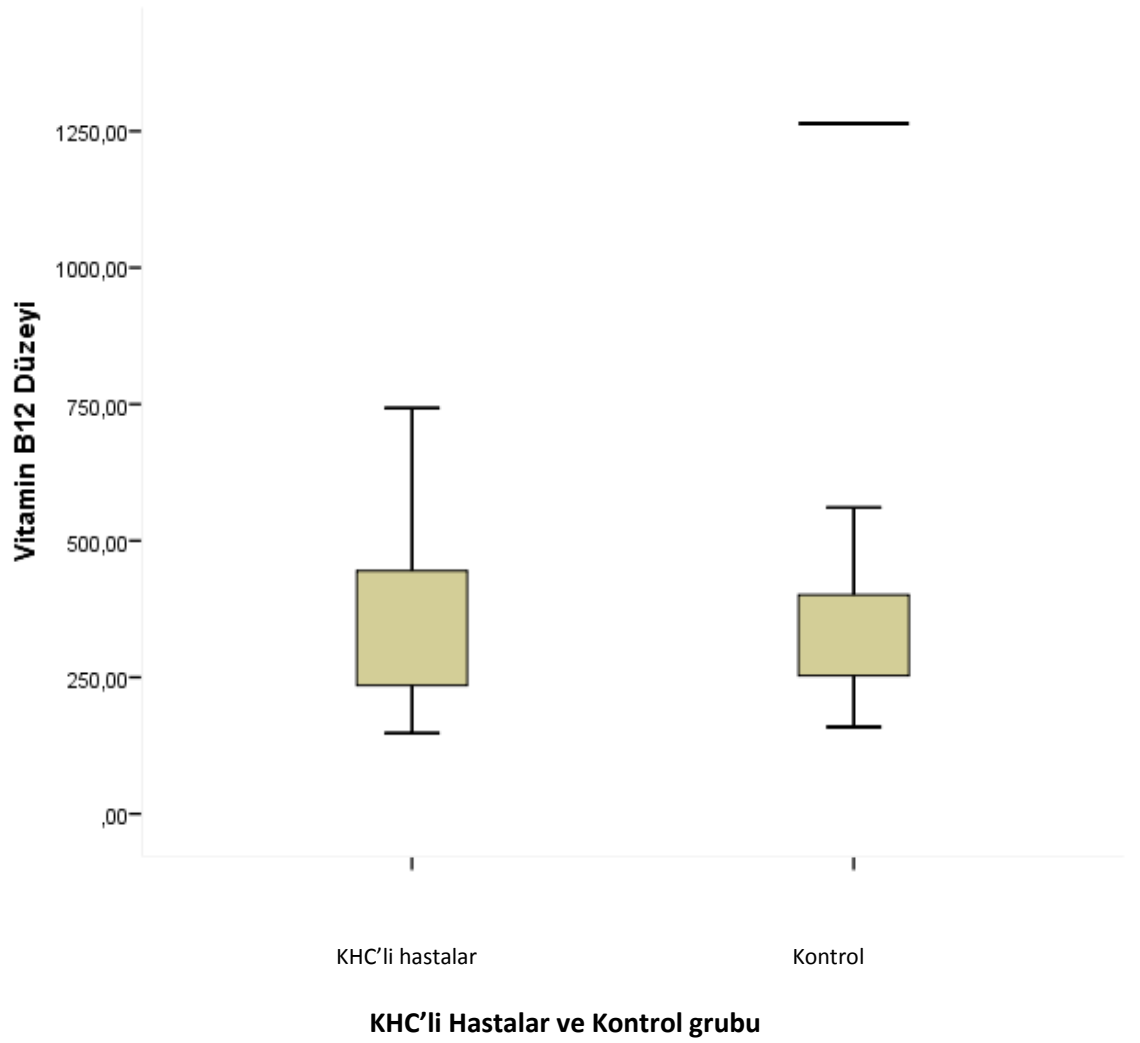
KHC'li hastalar tedavi yanıtlarına göre gruplandırıldıklarında, cevapsız olan hastalarda ortalama vitamin B12 düzeyleri  $370,84 \pm 136,26$  pg/ml, cevaplılarda ortalama vitamin B12 düzeyleri  $358,98 \pm 169,33$  pg/ml olarak saptandı. Arada ki fark istatistiksel olarak anlamlı değil idi ( $p=0,74$ ). Cevapsız olan 25 hastanın tamamının normal vitamin B12 düzeyine sahip olduğu saptandı. Cevap alınan grubun %8,7'sinde (7/81) düşük vitamin B12 düzeyleri mevcuttu ( $p=0,128$ ).

Cevap paterni açısından subgrup analiz yapıldığında, RVR olanların ortalama vitamin B12 düzeyleri  $341,83 \pm 138,72$  pg/ml, RVR olmayanların ortalama vitamin B12 düzeyi  $363,23 \pm 148,24$  pg/ml olarak saptandı. Bu iki grup arasında istatistiksel bir anlam saptanmadı ( $p=0,444$ ). RVR olanların %9,3 (5/54)'ünde düşük vitamin B12 düzeyleri, RVR olmayanların %3,8 (2/52)'inde düşük vitamin B12 düzeyi olduğu saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı değil idi ( $p=0,26$ ).

EVR olanların ortalama vitamin B12 düzeyleri  $374,05 \pm 167,31$  pg/ml, EVR olmayanların ortalama vitamin B12 düzeyi  $346,96 \pm 137,17$  pg/ml olarak saptandı. Bu iki grup arasında istatistiksel bir anlam saptanmadı ( $p=0,440$ ). EVR olanların %4,8 (1/21)'inde düşük vitamin B12 düzeyleri olduğu, EVR olmayanların %7,1 (6/85)'inde düşük vitamin B12 düzeyi olduğu saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı değil idi ( $p=0,70$ ).

KVY yanıtına göre hastalar değerlendirildiğinde 106 KHC'li hastanın %71,6 (76/106)'sın da KVY elde edildiği, %28,4 (30/106)'ünde yanıt alınmadığı saptandı. KVY alınan hastaların ortalama vitamin B12 düzeyi  $348,67$  pg/ml, KVY alınmayan hastaların ortalama vitamin B12 düzeyi  $361,60$  pg/ml olarak saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı değil idi ( $p=0,678$ ).

Diğer cevap paternleri hasta sayısının az olması nedeni ile karşılaştırma yapılamamıştır.



**Şekil: 7** Olguların Vitamin B12 Düzeyi Dağılımları

KHC hastalarında ortalama vitamin D düzeyi  $18,1 \pm 7,2$  ng/ml, kontrol grubunun ortalama vitamin D düzeyi  $19,0 \pm 8,8$  ng/ml olarak saptandı. Arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,518$ ) (Tablo 8).

KHC'li hasta grubundaki erkeklerin ortalama vitamin D düzeyi  $20,7 \pm 7,5$  ng/ml, kadınların  $16,3 \pm 6,5$  ng/ml olarak saptandı. Kontrol grubundaki erkeklerin ortalama vitamin D düzeyi  $21,1 \pm 8,6$  ng/ml, kadınların  $17,4 \pm 8,7$  ng/ml olarak saptandı.

Cinsiyetlerin ortalama vitamin düzeyleri arasında ki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,76).

KHC'li hastaların %8,4'ünde (9/106) vitamin D düşük saptandı, %91,6'sın da (97/106) normal olarak saptandı. Kontrol grubunun %10'unda (5/50) düşük vitamin D düzeyleri saptandı. KHC ve kontrol grubunun vitamin D düzeyleri arasında ki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,75). Düşük vitamin D seviyesine sahip grubun yaş ortalaması 55,11 iken normal olan grubun yaş ortalaması 56,48 olarak saptandı (p=0,75). Her iki grubunda BMI'leri 27 olarak saptandı ve istatistiksel bir fark yoktu (p=0,91). Düşük vitamin D düzeyine sahip grubun ortalama AST 27,78 u/l, ALT 28,67 u/l, trombosit sayısı  $2,3 \times 10^5$  u/ml olarak saptandı. Normal vitamin D düzeyine sahip grubun ise ortalama AST 33,54 u/l, ALT 31,83u/l, trombosit sayısı  $1,9 \times 10^5$  u/ml olarak saptandı. Bu iki grup arasında ki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi(Tablo 10).

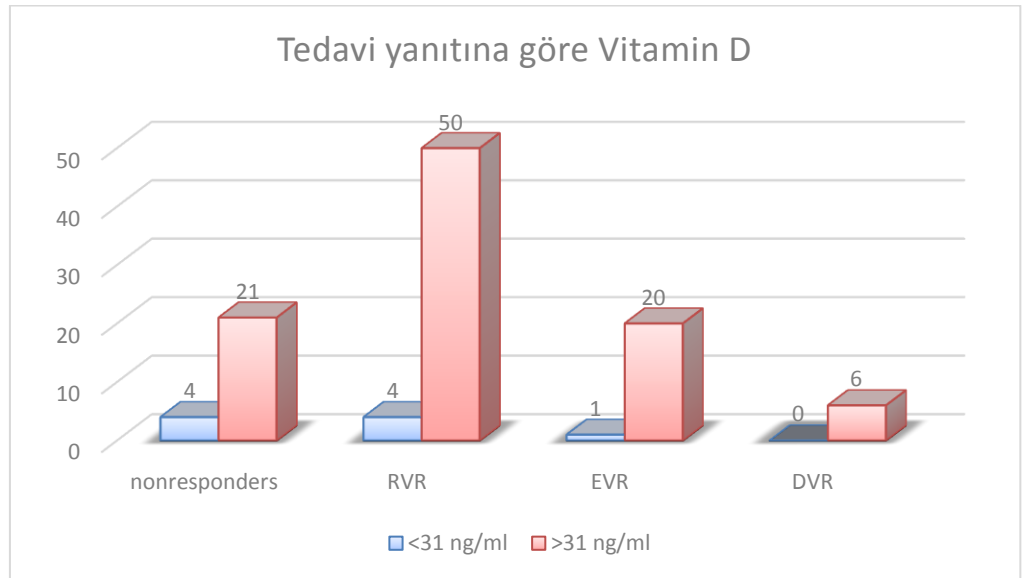
Düşük vitamin D seviyesine sahip grubun FIB-4 ortalaması 1,49 iken, normal vitamin D seviyesine sahip KHC'li hastaların FIB-4 ortalaması 2,26 olarak saptandı. Bu iki grup arasında anlamlı istatistiksel bir fark saptanmadı (p= 0,18). İleri derecede fibrozis olmayan hastalar da vitamin D  $18,4 \pm 8,07$ , ileri derecede fibrozis olanlarda  $17,3 \pm 6,5$  olarak saptandı(p=0,84)(Tablo 10).

Düşük vitamin D seviyesine sahip hastaların ortalama viral yükü  $2,23 \times 10^6$  u/ml iken, normal vitamin D seviyesine sahip grubun ortalama viral yükü  $2,22 \times 10^6$  u/ml olarak saptandı. Bu iki grup arasında ki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,99)(Tablo 10).

**Tablo: 10** KHC'li Hastalarda Vitamin D Düzeylerine Göre Klinik Parametrelerin Dağılımı

	KHC'li Hastalarda Vitamin D Düzeylerine Göre Klinik Parametrelerin Dağılımı		
Vitamin D ng/ml	<30 ng/ml n=9	>31 ng/ml n= 97	p
Yaş	55,11	56,48	0,75
BMI	27,26	27,10	0,91
Vitamin B12 pg/ml	357,22	351,88	0,92
Vitamin A ng/ml	582,00	607,76	0,76
AST (U/L)	27,78	33,54	0,67
ALT (U/L)	28,67	31,83	0,86
PLT (mm <sup>3</sup> /ml)	228888,89	192635,42	0,24
FIB-4	1,49	2,26	0,18
Viral yük 10 <sup>6</sup>	2,23	2,22	0,99

\*BMI: Body mass Indexi, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, PLT: Trombosit sayısı, n=hasta sayısı



**Şekil:8** Tedavi Yanıtlarına Göre Vitamin D Düzeyleri

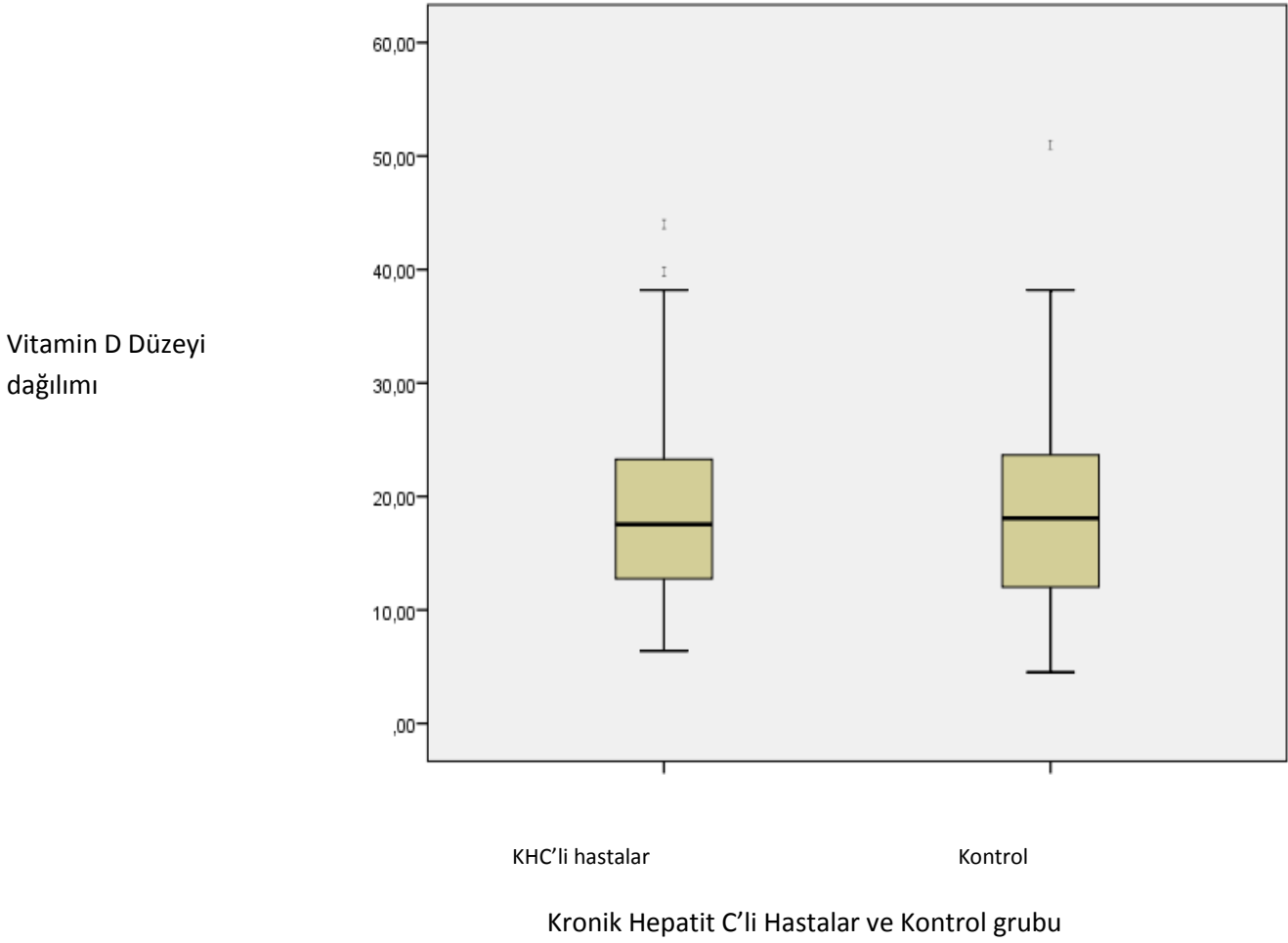
KHC'li hastalar tedavi yanıtlarına göre gruplandırıldıklarında, cevapsız olan hastalarda ortalama vitamin D düzeyleri  $18,99\pm 8,09$  ng/ml, cevaplılarda ortalama vitamin D düzeyleri  $17,89\pm 7,06$  ng/ml olarak saptandı. Arada ki fark istatistiksel olarak anlamlı değil idi ( $p=0,51$ ). Cevapsızlar grubundaki 25 KHC'li hastanın %16,0 (4/25)'sında düşük vitamin D düzeyleri, %84,0 (21/25)'ünde normal vitamin D düzeyleri saptandı. Cevap alınan grubun %6,2 (5/81)'sinde düşük vitamin D düzeyleri mevcuttu. Arada ki fark istatistiksel olarak anlamlı değil idi ( $p=0,123$ ).

Cevap paterni açısından subgrup analiz yapıldığında, RVR olanların ortalama vitamin D düzeyleri  $18,19\pm 7,73$  ng/ml, RVR olmayanların ortalama vitamin D düzeyi  $18,11\pm 6,89$  ng/ml olarak saptandı. Bu iki grup arasında istatistiksel bir anlam saptanmadı ( $p=0,955$ ). RVR olanların %7,4 (4/54)'ünde düşük vitamin D düzeyleri olduğu saptandı, RVR olmayanların %9,6 (5/52)'sında düşük vitamin D düzeyi olduğu saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı değil idi ( $p=0,683$ ).

EVR olanların ortalama vitamin D düzeyleri  $17,65\pm 5,84$  ng/ml, EVR olmayanların ortalama vitamin D düzeyi  $18,27\pm 7,63$  olarak saptandı. Bu iki grup arasında istatistiksel bir anlam saptanmadı ( $p=0,728$ ). EVR olanların %4,8 (1/21)'inde düşük vitamin D düzeyleri olduğu, EVR olmayanların %9,4 (8/85)'ünde düşük vitamin D düzeyi olduğu saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı değil idi ( $p=0,49$ ).

KVY alınan hastaların ortalama vitamin D düzeyi  $17,96\pm 7,20$  ng/ml, KVY alınamayan hastaların ortalama vitamin D düzeyi  $18,62\pm 7,63$  ng/ml olarak saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı değil idi ( $p=0,677$ ).





**Şekil: 9** KHC Hasta Grubunda ve kontrol grubu Vitamin D dağılımı grafiği

KHC hasta grubunun ortalama vitamin A düzeyi  $605,5 \pm 242,0$  ng/ml, kontrol grubunun ortalama vitamin A düzeyi  $469,7 \pm 219,4$  ng/ml olarak saptandı. Arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,328$ ) (Tablo 8).

KHC'li hasta grubundaki erkeklerin ortalama vitamin A düzeyi  $615,7 \pm 256,6$  ng/ml, kontrol grubundaki erkeklerin ortalama vitamin A düzeyi  $479,8 \pm 191,5$  ng/ml olarak saptandı. KHC'li hasta grubundaki kadınların ortalama vitamin A düzeyi  $598,3 \pm 233,0$  ng/ml iken kontrol grubundaki kadınların ortalama vitamin A düzeyi  $462,4 \pm 240,7$  ng/ml olarak saptandı. Arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,71$ ).

KHC'li hastaların %22,6'sın da (24/106) vitamin A düşük saptandı, %77,4 (82/106)'ünde normal olarak saptandı. Kontrol grubunun %54 (27/50)'ünde normal vitamin A düzeyleri, %46 (23/50)'sın da düşük vitamin A düzeyleri saptandı. KHC ve kontrol grubunun vitamin A düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel bir fark saptandı (p=0,003).

Düşük vitamin A seviyesine sahip grubun yaş ortalaması 55,79 iken normal olan grubun yaş ortalaması 56,54 olarak saptandı (p=0,79). Düşük vitamin A seviyesine sahip grubun BMI'sı 26,73 iken normal olan grubun BMI'sı 27,22 olarak saptandı ve istatistiksel bir fark yoktu (p=0,59).

Düşük vitamin A düzeyine sahip grubun ortalama AST, ALT, trombosit sayısı ile normal vitamin A düzeyine sahip grubun ki kıyaslandığında iki grup arasında anlamlı istatistiksel bir fark saptanmadı.

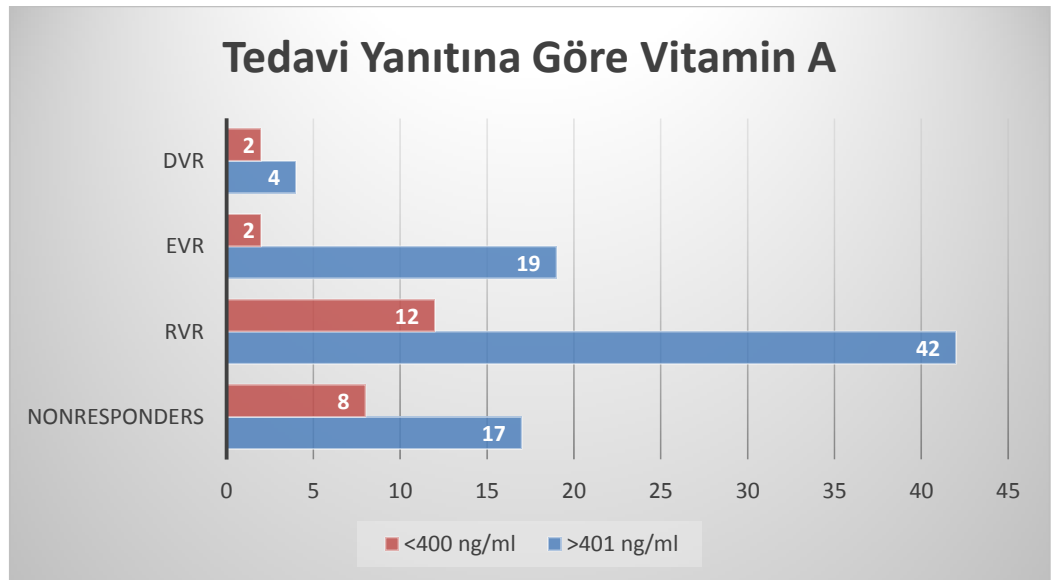
Düşük vitamin A seviyesine sahip grubun FIB-4 ortalaması 2,32 iken, normal vitamin A seviyesine sahip KHC'li hastaların FIB-4 ortalaması 2,15 olarak saptandı. Bu iki grup arasında anlamlı istatistiksel bir fark saptanmadı (p=0,66). İleri derecede fibrozis olmayan hastalar da vitamin A düzeyleri ortalaması  $610 \pm 269,6$ , ileri derecede fibrozis olanlarda  $555 \pm 240,7$  olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değil idi (p=0,446)(Tablo 11).

KHC'li hastaların HCV RNA ortalaması  $2.2 \times 10^6 \pm 3,4 \times 10^6$  Iu/ml olarak saptandı. KHC 'li hastalarda viral yük dağılımlarına göre Pearson Korelasyon analizi sonuçlarına göre viral yük arttıkça vitamin A düzeylerinde düşüş olduğu ve negatif bir korelasyon olduğu saptanmıştır(p=-0.04)(Tablo 11).

**Tablo: 11** Düşük ve Normal Vitamin A düzeylerine göre Ortalama Sonuçlar

	Vitamin A		p
	<400 ng/ml n=24	>401 ng/ml n= 82	
YAŞ	55,79	56,54	0,793
BMI	26,733	27,222	0,591
Vitamin B12 pg/ml	356,2083	351,1972	0,881
Vitamin Dng/ml	20,1783	17,5582	0,122
AST (U/L)	34,38	32,65	0,848
ALT (U/L)	31,88	31,47	0,972
PLT (mm <sup>3</sup> /ml)	201916,67	193913,58	0,696
FİB-4	2,32	2,15	0,66
Viral yük 10 <sup>6</sup>	2,28	2,20	0,92

\*BMI: Body mass Indexi, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, PLT: Trombosit sayısı, n=hasta sayısı



**Şekil: 10** Tedavi Yanıtlarına Göre Vitamin A Düzeyleri

KHC'li hastalar tedavi yanıtlarına göre gruplandırıldıklarında, cevapsız olan hastalarda ortalama vitamin A düzeyleri  $551,84 \pm 242,60$  ng/ml, cevap alınan hastaların ortalama vitamin A düzeyleri  $622,16 \pm 241,01$  ng/ml olarak saptandı. Arada ki fark istatistiksel olarak anlamlı değil idi ( $p=0,21$ ). Cevapsızlar grubundaki 25 hastanın %68,0 (17/25)'in da normal vitamin A düzeyleri, %32,0 (8/25)'in da düşük vitamin A düzeyleri saptandı ( $p=0,20$ ). Cevap alınan hastaların %19,8 (16/81)'inde düşük vitamin A düzeyleri mevcuttu. Arada ki fark istatistiksel olarak anlamlı değil idi ( $p=0,20$ ).

Cevap paterni açısından subgrup analiz yapıldığında, RVR olanların ortalama vitamin A düzeyleri  $600,68 \pm 251,70$  ng/ml, RVR olmayanların ortalama vitamin A düzeyi  $610,65 \pm 234,04$  ng/ml olarak saptandı. Bu iki grup arasında istatistiksel bir anlam saptanmadı ( $p=0,83$ ). RVR olanların %22,2 (12/54)'sinde düşük vitamin A düzeyleri olduğu, RVR olmayanların %23,1 (12/52)'inde düşük vitamin A düzeyi olduğu saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı değil idi ( $p=0,916$ ).

EVR olanların ortalama vitamin A düzeyleri  $666,71 \pm 197,91$  ng/ml, EVR olmayanların ortalama vitamin A düzeyi  $590,47 \pm 250,54$  ng/ml olarak saptandı. Bu iki grup arasında istatistiksel bir anlam saptanmadı ( $p=0,198$ ). EVR olanların %9,5 (2/21)'inde düşük vitamin A düzeyleri olduğu, EVR olmayanların %25,9 (22/85)'unda düşük vitamin A düzeyi olduğu saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı değil idi ( $p=0,109$ ).

Hastalar DVR yanıtlarına göre gruplara hasta sayısının azlığı nedeni ile ayrılamadı.

KVY alınan hastaların ortalama vitamin A düzeyi  $620,61 \pm 239,80$  ng/ml, KVY alınamayan hastaların ortalama vitamin A düzeyi  $567,46 \pm 247,77$  ng/ml olarak saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı değil idi ( $p=0,311$ ).

#### **4.8. Hastaların KVY elde edilmesine göre Vitamin Düzeyleri**

KVY alınan hastalarda tedavi öncesindeki viral (HCV-RNA ortalaması=  $1.7 \times 10^6$ ) yükün, cevapsız hastalarına (HCV-RNA ortalaması=  $3.4 \times 10^6$ ) göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Viral yükü daha çok olan KHC'li hastalarda KVY oranlarının daha düşük olduğu saptandı ama istatistiksel olarak anlam saptanmadı ( $p=0,17$ ).

Tedavi öncesinde prognozu ve tedaviye yanıtı değerlendirmek açısından oluşturulan FIB-4 skorlarının KVY alınan KHC 'li hastalarda ortalamasının 1,69, bu değerin cevapsız KHC'li hastalarda 3.47 olduğu saptandı. (p=0,01) Bunun sonucunda FIB-4 skorlamasının tedavi yanıtını öngörmeye çalışmamızda kullanılabileceği saptanmıştır.

**Tablo: 12** KVY Ortalama Vitamin Düzeyleri ve Viral yükleri

	KVY n=76	Cevapsız n=30	p
Viral yük	1719668,82	3496390,83	0,17
Vitamin B 12 pg/ml	348,67	361,60	0,678
Vitamin D ng/ml	17,96	18,62	0,67
Vitamin A ng/ml	620,62	567,47	0,31
FIB-4	1,69	3,47	0,01

## 5. TARTIŞMA

Türkiye’de yapılan çalışmalarda 4 genotip bildirilmiştir. Türkiyede en sık genotip 1 görülmektedir. Son dönemlerdeki göç nedeniyle diğer genotipler de saptanmaya başlanmıştır. Öztürk ve ark.’larının yapmış olduğu çalışmada çoğunluğunu (%66,7-100) genotip 1b oluşturmaktadır. Bunu genotip 1a (%3,4-33,7) ve 4 (%3,7) izlemektedir(84). Bizim çalışmamızda da genotip dağılımı genotip 1b %64,1, genotip1a %0,6, genotip 4 %0,6 olmak üzere benzer şekilde saptandı. Bu genotiplerin tedaviye yanıt oranları farklı olmakla beraber birçok diğer neden üzerinde araştırmalar devam etmektedir. Tedavi yanıtlarına etkisi olduğu düşünülen nedenlerden biride vitaminlerdir. Bizde yaptığımız araştırmalar sonucunda ülkemizde vitamin A, B12, D’nin kronik hepatit C’ye olan etkisini ve tedaviye olan katkısını araştıran bir yayın bulamadık ve bu çalışmayı bu şekilde oluşturduk.

Manns ve ark.’nın çalışmalarında 1530 KHC’li olguda PEG İFN alfa 2b (1.5 g/kg, haftada tekdoz) + ribavirin (800 mg/gün) kombinasyonu 48 hafta süreyle uygulanmış ve KVV oranı %54 bulunmuştur. Genotip 1 ile enfekte olgularda KVV oranı %42, genotip 2,3enfeksiyonlarda ise %82 olarak saptanmıştır. Çalışma verilerinin retrospektif analizi ribavirin dozunun kiloya ayarlı uygulaması ile başarı oranının %61’e çıktığı gösterilmiştir (32). Fried ve ark. nin yaptığı diğer bir çalışmada 1121 KHC hastasında verilen PEG İFN alfa 2a ve ribavirin tedavisinin kalıcı viral yanıt oranı %56 olarak bulunmuştur. Bu oran genotip 1 olgular için %46 ve genotip 2-3 olgular için %76 olarak saptanmıştır (13). Fried ve ark.’nın çalışmasında da TSY %69, KVV %56 ve EVY %80 idi. Bizim çalışmamızda ribavirinle kombine PEG İFN kullanan KHC’li hastaların TSY oranı %70 ve KVV oranı %62’idi. EVY oranı ise %86 ile oldukça yüksekti. Bunun nedeninin bizim çalışmamızdaki ileri derece fibrozis hasta sayısının daha az olması ve tedavi alan hastaların tamamının kilo bağımlı ribavirin tedavileri ile tedavi verilmesi olduğunu düşünmekteyiz.

Jose M ve ark. nin yaptığı çalışmada HCV hastalarının %36,1 inde vitamin D eksikliği saptanmış. Vitamin D tedavisi ile serum vitamin D düzeyleri düzelmiş ancak HCV RNA düzeyi ve biyokimyasal testlerde düzelme görülmemiştir. Buna göre vitamin D tedavisinin KHC tedavisinde yeri olmadığı düşünülmüştür (85). Biz çalışmamızda vitamin D tedavi desteği vermedik ama araştırdığımız vitamin D düzeyleri hasta ve kontrol grubunda benzerdi. HCV tedavisi alan hastaların tedaviye olan yanıtlarını değerlendirdiğimizde, tedaviye yanıt veren hastalarla vermeyenler arasında istatistiksel bir anlam saptanmadı, buna göre vitamin D tedavisinin HCV tedavisinde yeri olmadığını düşünmekteyiz.

Benjamin Terrier ve ark.'nın yaptığı çalışmada serum vitamin D düzeyi ile belirlenen karaciğer fibrozisi arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur. Bizim çalışmamızda FIB-4 skorlamasına göre oluşturmuş olduğumuz, ileri fibrozis olan grubun vitamin D düzeyi daha yüksek saptanmıştır. Bundan yola çıkarak vitamin D'nin fibrozisi göstermediğini düşünmekteyiz. Benjamin Terrier ve ark.'nın yaptığı aynı çalışmada serum vitamin D düzeyi ile interferon tedavisine verilen viral cevap arasında ilişki bulunmamıştır (86). Bizde çalışmamızda cevapsız hastaların vitamin D düzeylerini cevap alınan hastalara göre yüksek saptadık. Vitamin D'nin fibrozisi göstermede ve viral cevap üzerine etkisi olmadığını düşünmekteyiz.

Ülkemizden Uçar ve ark.'nın son yıllarda Ankara bölgesinde yaptıkları bir çalışmada; oldukça yüksek oranda (%51,8) D vitamini eksikliği (20 ng/mL'den düşük) ve %20,7 oranında D vitamini yetersizliği (21 ile 29 ng/mL ) tespit edilmiştir. (87) Bizim çalışmamızda Hatay bölgesinden alınan kontrol grubumuzda D vitamini eksikliği oranı %62, D vitamini yetersizliği oranı %28 olarak saptandı. Kontrol grubumuzun vitamin D dağılımının Uçar ve ark.'nin çalışmasına benzer olmasına rağmen daha yüksek olması beklenmekteydi ama bizim kontrol grubumuzun vitamin D düzeyinin daha düşük olduğunu saptadık. Bunun nedeni olarak ta kontrol grubumuzdaki hastalardan toplanan kan örneklerinin ağırlıklı olarak kış aylarında toplanması olduğunu düşünmekteyiz.

Goel A. ve ark'larının yaptığı çalışmada non-sirotik karaciğer hasarı olan hastalar ile sirozlu hastaların vitamin B12 seviyeleri kıyaslanmıştır. Sirozlu hastaların vitamin B12 seviyelerinin yüksek olduğunu saptamışlardır, bunun da hepatosit hasarı ile olduğunu düşünmüşlerdir (88). Biz çalışmamızda karaciğer sirozlu hastaların vitamin

B12 düzeylerinin sağlıklı kişilere göre daha düşük olduğunu saptadık ve vitamin B12 ‘nin hepatosit hasarıyla ilişkili olmadığını düşünmekteyiz.

Mechie NC ve ark.’nın yaptığı çalışmada vitamin B12 düzeyi ile serum transaminaz düzeyi, fibrozis derecesi, kalıcı viral cevap ve hızlı viral cevap ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (89). Bizim çalışmamızda vitamin B 12 düzeyi fibrozis olan grupta daha yüksek çıkmış olup transaminaz düzeyi, fibrozis derecesi, kalıcı viral cevap ve hızlı viral cevap ile ilişkili olmadığı düşünülmüştür.

Rocco A ve ark.’nın çalışmasında sadece ikili tedavi alan grup ile, ikili tedaviye ek olarak vitamin B12 tedavi desteği alan gruplar karşılaştırılmıştır. Hızlı viral yanıtta iki grup arasında anlamlı fark görülme de, erken viral yanıt ve kalıcı viral yanıtta vitamin B12 tedavisi verilmiş grupta daha iyi cevap alınmıştır (90). Bizim çalışmamızda ikili tedavi öncesi hastaların ortalama vitamin B 12 düzeylerine bakılmış olup etik nedenlerden dolayı destek tedavisi yapılmamıştır. Ancak hastaların mevcut vitamin B12 düzeylerine göre hızlı viral yanıtta veya kalıcı virolojik yanıtla bir ilişki saptanmamıştır. EVR olan hastaların vitamin B12 düzeylerinin daha yüksek olduğunu saptadık ama burada da istatistiksel anlam saptayamadık. Bu sonuçlar ışığında vitamin B12 düzeylerinin tedavi cevabında kullanılmayacağını düşünmekteyiz.

Sırmatel ve ark.’larının yapmış olduğu çalışmada serum vitamin B12 düzeyinin kronik viral hepatitlerde karaciğer fonksiyon bozukluğunun ve hücre harabiyetinin bir göstergesi olduğu düşünülmüştür. Yapılan çalışmada hasar görmüş hepatositlerin vitamin B12 alımında azalma olduğu ve buna bağlı olarak serum vitamin B12 seviyesinin karaciğer sirozu hastalarında daha yüksek olduğu savunulmuştur. HCV hastaları ortalama vitamin B12 düzeylerini 428 pg/ml, kontrol grubunun ortalama vitamin B12 düzeylerini 357 pgl/ml olarak saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da KHC’li hastaların ortalama vitamin B12 düzeyi 352,3±143,1 pg/ml, kontrol grubunun ortalama vitamin B12 düzeyi 379,0±201,9 pg/ml olarak saptandı. İki çalışmanın da kontrol gruplarının vitamin düzeyleri birbirine yakın olup genel popülasyonu yansıttığını düşünmekteyiz. KHC’li hasta gruplarındaki vitamin düzeyleri arasındaki farkında Sırmatel ve ark.’larının yapmış olduğu çalışmada KHC’li hasta sayısının bizim çalışmamıza göre az olması olduğunu düşünmekteyiz (91). Biz çalışmamızda karaciğer harabiyeti ile vitamin B 12 arasında bir ilişki olmadığını düşünmekteyiz.



WB Lott ve ark'larının yaptığı çalışmada KHC'li hastaların viral yükleri (HCV-RNA düzeyleri) ile vitamin B12 düzeyleri kıyaslanmıştır. Bu çalışmalarında 200 pg/ml'nin altında viral yük artıkça vitamin B12 düzeylerinin arttığını saptamışlardır. Bizim çalışmamızda vitamin B12 düzeyi 200 pg/ml'nin altında olan KHC'li hastaların viral yüklerinin artışı ile vitamin B12 düzeylerinin düştüğünü saptadık ve bundan yola çıkarak vitamin B12 ile viral yük arasında ilişki olmadığını düşünmekteyiz. Ancak vitamin B12 düzeyi 200 pg/ml altındaki hasta sayımızın azlığının da bu sonucu etkilemiş olabileceğini düşünmekteyiz (92).

Davide Bitetto ve ark. nın yaptığı çalışmada HCV pozitif hastaların vitamin A düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuş. Vitamin A ve D düzeyindeki eksikliğin tedaviye yanıtızsızlık oluşturabileceği düşünülmüştür ve saptanmıştır (4). Bizim çalışmamızda hastaların tedaviye yanıtlarına göre vitamin A seviyeleri kıyaslandığında, vitamin A seviyesi KVV alınan grupta, KVV alınamayan gruba göre daha yüksek saptanmıştır ama istatistiksel bir anlam saptanmamıştır.

Davide Bitetto ve ark.'ları ayrıca tedavi cevapsız hasta grubunda düşük vitamin A düzeyleri saptamışlardır (4). Bunun nedeninin IFN receptör aktivitesinin vitamin A ile daha sensitive hale gelmesi olduğunu ve ileride yapılacak çalışmalarda vitamin A tedavisinin 2'li tedavinin yanında yer alacağını düşünmüşlerdir. Biz de çalışmamızda tedavi cevapsız grubun ortalama vitamin A düzeylerini, cevap alınan gruba göre düşük saptadık. Ama istatistiksel bir anlam saptamadık. Bunun nedeninin Davide ve ark'larının hasta sayısının bizim hasta sayımızdan fazla olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Böcher ve ark.'ları ikili tedavi alan gruba ATRA (all-trans retinoic acid) tedavisi eklediklerinde KVV oranlarının arttığını ve IFN tedavisinin etkinliğinin arttığını savunmuş ve saptamışlardır (93). KVV alınan hastaların vitamin A düzeylerinin, KVV alınamayanlara göre daha yüksek olduğunu saptadık.

Santana ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada KHC'li hastalarda fibrozis derecesi yüksek olan hastaların vitamin A düzeyleri düşük saptanmıştır (94). Bizde çalışmamızda ileri evre fibrozis olan hastaların ortalama vitamin A düzeylerini, olmayan gruba göre düşük saptadık ama istatistiksel bir ilişki saptayamadık. Santana ve

ark.'larının yapmış olduğu aynı çalışmada viral yük ile vitamin A arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bizde alışmamızda vitamin A ve viral yük arasında bir anlam saptayamadık. Fibrozis evresini yaptığımız çalışmalarda en iyi gösteren vitamin A olarak saptadık.

## 6. SONUÇ

Bu çalışmada KHC hastalarında, karaciğerde depolanan Vitamin A, C, D düzeylerinin hastaların prognozunda etkili olup olmadığı araştırılmıştır. Bu çalışmadesitsel bir çalışmadır ve ülkemizde tedaviye başlamadan önce karaciğer biyopsisi önerilmediği için çalışmaya katılan hastalardan karaciğer biyopsisi alınmamış olup hastaların fibrozis evresi skorlama yöntemleri kullanılarak hesaplanmıştır.

KHC hastalarında ortalama vitamin D düzeyi  $18,1 \pm 7,2$  ng/ml, kontrol grubunun ortalama vitamin D düzeyi  $19,0 \pm 8,8$  ng/ml olarak saptandı. Karaciğerde fibrozis oluşan grupta bu düzeylerin daha düşük olduğunu saptadık. Vitamin D düzeyleri ortalaması fibrozis olmayan grup için  $18,4 \pm 8,07$ , fibrozis olan grup için  $17,3 \pm 6,5$  olarak saptandı. Gruplar arasında anova ya göre yapılan analizler sonucunda Vitamin D düzeyleri arasında anlamlı bir sonuç saptanmadı. ( $p=0,84$ ) Vitamin D düzeyleri gün ışığından etkilendiğinden hastaların kan örneklerinin toplanma zamanının mevsimsel etkileri olabileceği düşünülmüş olupilerde yapılacak çalışmalarda bunların göz önünde bulundurulmasında fayda olabileceği düşünülmektedir. KVY alınan hastalarda vitamin D ( $17,96$  ng/ml), cevapsız hastalarında ( $18,62$  ng/ml) olarak saptandı. Bu sonuçlar ışığında çalışmamızda vitamin D düzeylerinin tedavi yanıtını değerlendirmede anlam ifade etmediği saptanmıştır, ama bu durumun nedeninin vitamin D düzeyi düşük hasta sayımız olmasından kaynaklandığı düşünülmüş olup bir daha ki çalışmalarda hasta sayılarının artırılmasına gidilmesi veya birkaç merkezde eş zamanlı yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

KHC'li hasta grubunun ortalama vitamin B12 düzeyi  $352,3 \pm 143,1$  pg/ml, kontrol grubunun ortalama vitamin B12 düzeyi  $379,0 \pm 201,9$  pg/ml olarak saptandı. Beklenildiği üzere karaciğerde fibrozisi olan grubun vitamin düzeyleri düşük çıktı. Ama hastalar kendi içlerinde gruplandırıldığında fibrozisle vitamin B12 düzeyleri arasında farklılık saptanmadı. Hastalar arasında vitamin B12 düzeylerine göre tedavi yanıtlarında bir farklılık olup olmadığı değerlendirildiğinde görüldüğü, hastalar vitamin B12 düzeylerine göre gruplandırıldığında ( $<191$  pg/ml düşük,  $>192$  pg/ml normal olarak

gruplandırıldı.) , düşük vitamin düzeyine sahip grupla normal vitamin B12 düzeyine sahip grup arasında AST, ALT, Trombosit sayısı arasında istatikselsel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Kalıcı virolojik yanıt ve cevapsız hastalar kıyaslandığında, cevapsız hastaların ortalama vitamin B12 düzeylerinin 361,60 pg/ml olduğu saptandı. KVY ortalama vitamin B12 düzeyleri 348,67'idi. Bunun nedeni olarak öne atılan hipotezlerden bir tanesi fibrozisin ileri evrelerinde vasküler sızıntı tarzında vitamin B12'nin kana karışması ve vitamin B12 düzeyinin yüksek saptanmasıdır. Bu hipotezin dışında bir diğersel neden olarak ta KHC'li hasta grubu sayısının az olması düşünöldü. Önumüzdeki çalışmalarda belki de çok merkezli yapılacak bir çalışma ile bu hasta sayılarının artırılarak daha olumlu sonuçlar alınabileceğini düşünmekteyiz.

KHC'li hasta grubunun ortalama vitamin A düzeyi 605,5±242,0 ng/ml, kontrol grubunun ortalama vitamin A düzeyi 469,7±219,4 ng/ml olarak saptandı. Bu değersel beklediğimiz bir sonuç olmamakla beraber kontrol vitamin A düzeyleriyle ilgili yapılmış geniş kapsamlı bir çalışma olmaması nedeni ile hastalar kendi içlerinde vitamin A düzeylerine göre gruplandırıldı (<400 ng/ml düşük, >401 ng/ml normal olarak gruplandırıldı.)

Düşük vitamin düzeyine sahip grupla normal vitamin A düzeyine sahip grup arasında AST, ALT, trombosit sayısı arasında istatikselsel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,01). Ama kalıcı virolojik yanıt alınan grubun ortalama vitamin A düzeylerinin 620,62 ng/ml, cevapsız hastaların ortalama vitamin A düzeylerine göre 567,47 ng/ml daha yüksek olduğu saptandı. Hastalar daha sonra FIB-4 skorlamasına göre gruplandırıldığında vitamin A düzeyleri ortalaması ileri derece fibrozis olmayan grup için 610±269,6, ileri derece fibrozis olan grup için 555±240,7 olarak saptandı. Bundan yola çıkarak ileri derece fibrozisi olan karaciğersel hastalarında vitamin A rezervinin daha az olduğu saptandı.

Hastaların tedaviye yanıtlarına göre vitamin seviyeleri kıyaslandığında, vitamin düzeyleriyle fibrozis veya viral yük üzerine istatikselsel bir anlam saptanmamış olup. Vitamin A seviyesi KVY alınan grupta daha yüksek saptanmış olup vitamin A düzeyi yüksek olan hastalardaki fibrozisin daha düşük olduğu saptanmıştır. Çalışmalarımız

arasında vitamin düzeyleri içinde en predictive değeri yüksek olan vitamin A olarak saptanmış olup fibrozisi dolayısıyla tedaviye yanıtı değerlendirmekte diğer vitaminlere göre daha etkili olduğu saptanmıştır.

#### **Kısıtlılıklar:**

Hasta sayısının azlığı çalışmamızdaki kısıtlamalardan bir tanesi idi. Ayrıca KHC'li hastalarda fibrozisin derecesini saptamak için karaciğer biyopsisi yapılmaması da diğer kısıtlamalardan biriydi. Prognozu değerlendirmedeki biyopsinin önemi Altıparmak ve ark.'nın yaptığı çalışmada biyopside saptanan histopatolojik bulgular ile biyokimya (ALT, AST) ve viral yük arası istatistiksel ilişkinin bulunamaması ile ortaya konmaktadır (95). Biz çalışmamızda FIB-4 skorlama sistemini kullandık, bu test non-invaziv olarak karaciğer fibrozisini gösteren testlerden biridir. Sterling ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada FIB-4 skorununun <1.45 değerlerde negatif prediktif değeri %90 iken, FIB-4'e göre >3.25 değerlerde spesifitesi %97 ve ileri evre fibrozis için pozitif prediktif değeri %65 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada %86 doğruluk payıyla bu hastalardan biyopsiden kaçınılabileceğini düşünülmüştür (96).

## 7. KAYNAKLAR

1. Tosun S. Hepatit Delta virüs enfeksiyonu epidemiyolojisinde deęişim ve ülkemizdeki güncel durum. *Viral Hepatit Dergisi*. 2013;19(1):1-7.
2. Lok AS, McMahon BJ. AASLD practice guideline update. *Hepatology*. 2009.
3. Rahman AH, Branch AD. Vitamin D for your patients with chronic hepatitis C? *Journal of hepatology*. 2013;58(1):184-9.
4. Bitetto D, Bortolotti N, Falletti E, Vescovo S, Fabris C, Fattovich G, et al. Vitamin A deficiency is associated with hepatitis C virus chronic infection and with unresponsiveness to interferon-based antiviral therapy. *Hepatology*. 2013;57(3):925-33.
5. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(1):41-52.
6. Thomson B, Finch R. Hepatitis C virus infection. *Clinical microbiology and infection*. 2005;11(2):86-94.
7. Sy T, Jamal MM. Epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection. *International journal of medical sciences*. 2006;3(2):41.
8. Farci P, Alter HJ, Shimoda A, Govindarajan S, Cheung LC, Melpolder JC, et al. Hepatitis C virus-associated fulminant hepatic failure. *New England Journal of Medicine*. 1996;335(9):631-4.
9. Health NIO. National Institutes of Health Consensus development conference panel statement: management of hepatitis C. *Hepatology*. 1997;26(1):2S-10S.
10. Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gibble J, Melpolder J, Shakil AO, Viladomiu L, et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(26):1691-6.
11. di Bisceglie AM, Goodman ZD, Ishak KG, Hoofnagle JH, Melpolder JJ, Alter HJ. Long-term clinical and histopathological follow-up of chronic posttransfusion hepatitis. *Hepatology*. 1991;14(6):969-74.
12. ANNEMARIE WASLEY SD, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Hepatitis C: State of the Art at the Millennium*. 2000;20(1):1.

13. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales Jr FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(13):975-82.
14. Bozkurt İ, Aygen B, Yıldız O, Gökahmetoğlu S. Bölgemizdeki hemodiyaliz hastalarında hepatit C virusu infeksiyonunun sıklığı ve epidemiyolojik özellikleri. *Klimik Dergisi*. 2011;24(3):167-72.
15. Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *New England Journal of Medicine*. 1995;332(22):1463-6.
16. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Journal of hepatology*. 2001;34(5):730-9.
17. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *International journal of medical sciences*. 2006;3(2):47.
18. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36(1):S35.
19. International Consensus Conference on Hepatitis C. P, Liver EAftSot. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C: 26-27 February [1999], Paris, France: Munksgaard; 1999.
20. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *The Lancet*. 1997;349(9055):825-32.
21. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in the United States. *Hepatology*. 2002;36(S1):S74-S83.
22. Gordon SC, Bayati N, Silverman AL. Clinical outcome of hepatitis C as a function of mode of transmission. *Hepatology*. 1998;28(2):562-7.
23. Gebo KA, Chander G, Jenckes MW, Ghanem KG, Herlong HF, Torbenson MS, et al. Screening tests for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C: a systematic review. *Hepatology*. 2002;36(5B):s84-s92.
24. Kömür S, İnal AS, Ulu AC, Kurtaran B, Taşova Y, Aksu HSZ. Effects of mannose-binding lectin and mannose-binding lectin polymorphisms on treatment response in patients with chronic hepatitis C. *The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2014;25(6):702-6.
25. Re VL, Kostman J. Management of chronic hepatitis C. *Postgraduate medical journal*. 2005;81(956):376-82.

26. Lai CL, Ratziu V, Yuen M-F, Poynard T. Viral hepatitis B. *The Lancet*. 2003;362(9401):2089-94.
27. sanjiv chopra pJp. overview of the management of the chronic hepatitis c virus infection 2015.
28. Haydon G, Jarvis L, Blair C, Simmonds P, Harrison D, Simpson K, et al. Clinical significance of intrahepatic hepatitis C virus levels in patients with chronic HCV infection. *Gut*. 1998;42(4):570-5.
29. TABAK F. KRONİK HEPATİT C'DE GÜNCEL TEDAVİ.
30. Dr Poynard T, Dr Marcellin P, Dr Lee S. Randomized trial of interferon alfa-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet*. 1998;352:1426-32.
31. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(21):1485-92.
32. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *The Lancet*. 2001;358(9286):958-65.
33. Hadziyannis S, Sette H, Morgan T, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribovirin combination therapy in chronic hepatitis C: randomized study of the effect of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004;140(346):55.
34. Hadziyannis S, Cheinquer H, Morgan T, Diago M, Jensen D, Sette H, et al. Peginterferon alfa-2a (40 KD)(Pegasys) in combination with ribavirin (RBV): efficacy and safety results from a phase III, randomized, double-blind, multicentre study examining effect of duration of treatment and RBV dose. *Journal of hepatology*. 2002;36:3.
35. ABACIOĞLU H. HCV İNFEKSİYONLARININ TEDAVİ BAŞARISINDA VİRAL FAKTÖRLERİN ÖNEMİ.



36. Clark PJ, Thompson AJ, McHutchison JG. IL28B genomic-based treatment paradigms for patients with chronic hepatitis C infection: the future of personalized HCV therapies. *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(1):38-45.
37. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology*. 2010;139(1):120-9. e18.
38. Chopra S, Muir AJ, Di Bisceglie AM, Bloom A. Treatment regimens for chronic hepatitis C virus genotype 1. 2012.
39. K. E. Reed CMR. Overview of Hepatitis C Virus Genome Structure, Polyprotein Processing, and Protein Properties. *Current Topics in Microbiology and Immunology*.242:55-84.
40. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med*. 1997;336(3):186-95.
41. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: a personal view. *Nutrition reviews*. 1994;52(8):253-65.
42. Bendich A. Antioxidant micronutrients and immune responses. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1989;587:168-80.
43. Özmert EN. Erken çocukluk gelişiminin desteklenmesi-I: Beslenme. *Çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi*. 2005;48(2):179-95.
44. Yurdakök K, Özmert E, Yalçın SS, Laleli Y. Vitamin A supplementation in acute diarrhea. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2000;31(3):234-7.
45. Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D--new horizons for the 21st century. *The American journal of clinical nutrition*. 1994;60(4):619-30.
46. Jameson JL WAIBE, Fauci S,, Kasper DL HS, LongoDL, Jameson JL, editors. Çeviri editörü: Sağlıkker Y. *Tiroid bezi hastalıkları. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (15Edisyon) İstanbul: Nobel Matbaacılık*. 2004:2060-75.
47. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;80(6):1678S-88S.
48. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(8):2062.

49. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *Journal of cellular biochemistry*. 2003;88(2):296-307.
50. Holick MF. Sunlight “D” ilemma: risk of skin cancer or bone disease and muscle weakness. *The Lancet*. 2001;357(9249):4-6.
51. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends in biochemical sciences*. 2004;29(12):664-73.
52. Dimitri P, Bishop N. Rickets: new insights into a re-emerging problem. *Current Opinion in Orthopaedics*. 2007;18(5):486-93.
53. Holick MF. Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(3):266-81.
54. Henderson A. Vitamin D and the breastfed infant. *Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing*. 2005;34(3):367-72.
55. Lucas RM, Repacholi MH, McMichael AJ. Is the current public health message on UV exposure correct? *Bulletin of the World Health Organization*. 2006;84(6):485-91.
56. Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? *Progress in biophysics and molecular biology*. 2006;92(1):26-32.
57. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev*. 2005;10(2):94-111.
58. Calvo MS, Whiting SJ. Overview of the proceedings from Experimental Biology 2004 symposium: vitamin D insufficiency: a significant risk factor in chronic diseases and potential disease-specific biomarkers of vitamin D sufficiency. *The Journal of nutrition*. 2005;135(2):301-3.
59. Brooke O, Brown I, Bone C, Carter N, Cleve H, Maxwell J, et al. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *BmJ*. 1980;280(6216):751-4.
60. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;80(6):1752S-8S.
61. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;80(6):1689S-96S.

62. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Annals of epidemiology*. 2009;19(2):73-8.
63. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *The American journal of clinical nutrition*. 1999;69(5):842-56.
64. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocrine reviews*. 2005;26(5):662-87.
65. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin M-R, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *The Lancet*. 2001;358(9292):1500-3.
66. Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and  $\beta$  cell dysfunction. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;79(5):820-5.
67. Li YC. Vitamin D regulation of the renin–angiotensin system. *Journal of cellular biochemistry*. 2003;88(2):327-31.
68. Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, Patel P, Pasvol G, Lalvani A, et al. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study. *The Lancet*. 2000;355(9204):618-21.
69. Rook G, Steele J, Fraher L, Barker S, Karmali R, O'riordan J, et al. Vitamin D<sub>3</sub>, gamma interferon, and control of proliferation of *Mycobacterium tuberculosis* by human monocytes. *Immunology*. 1986;57(1):159.
70. Zmuda JM, Cauley JA, Ferrell RE. Molecular epidemiology of vitamin D receptor gene variants. *Epidemiologic Reviews*. 2000;22(2):203-17.
71. Swain R. An update of vitamin B<sub>12</sub> metabolism and deficiency states. *The Journal of family practice*. 1995.
72. Johnston PL, Carell EF. VITAMIN B<sub>12</sub> AND THE MACROMOLECULAR COMPOSITION OF EUGLENA II. Recovery from Unbalanced Growth Induced by Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency. *The Journal of cell biology*. 1973;57(3):668-74.
73. Beck WS. Diagnosis of megaloblastic anemia. *Annual review of medicine*. 1991;42(1):311-22.
74. Oh R, Brown DL. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *American family physician*. 2003;67(5):979.

75. Stabler S, Allen R, Savage D, Lindenbaum J. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency [see. *Blood*. 1990;76(5):871-81.
76. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *The American journal of medicine*. 1994;96(3):239-46.
77. Andrès E, Perrin A-E, Demangeat C, Kurtz J-E, Vinzio S, Grunenberger F, et al. The syndrome of food-cobalamin malabsorption revisited in a department of internal medicine. A monocentric cohort study of 80 patients. *European journal of internal medicine*. 2003;14(4):221-6.
78. Nilsson-Ehle H. Age-related changes in cobalamin (vitamin B12) handling. *Drugs & aging*. 1998;12(4):277-92.
79. Braunwald E et al (eds). USA M-HC. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 2003;Fifteenth edition:674-80.
80. Allen RH, Wyngaarden JB SL, Bennett JC,, F aP. *Megaloblastic anemias*. Cecil Textbook of Medicine 19th Ed Orlando, Florida WB Saunders. 1991:846-54.
81. Field EA, Speechley JA, Rugman F, Varga E, Tyldesley W. Oral signs and symptoms in patients with undiagnosed vitamin B12 deficiency. *Journal of oral pathology & medicine*. 1995;24(10):468-70.
82. Noppakun N, Swasdikul D. Reversible hyperpigmentation of skin and nails with white hair due to vitamin B12 deficiency. *Archives of dermatology*. 1986;122(8):896-9.
83. Gulden KD. Pernicious anemia, vitiligo, and infertility. *The Journal of the American Board of Family Practice*. 1990;3(3):217-20.
84. ÖZTÜRK AB, DOĞAN ÜB, ÖZTÜRK NA, ÖZYAZICI G, Demir M, Akin MS, et al. Hepatitis C virus genotypes in Adana and Antakya regions of Turkey. *Turkish journal of medical sciences*. 2014;44(4):661-5.
85. Ladero JM, Torrejón MJ, Sánchez-Pobre P, Suárez A, Cuenca F, de la Orden V, et al. Vitamin D deficiency and vitamin D therapy in chronic hepatitis C. *Ann Hepatol*. 2013;12(2):199-204.

86. Terrier B, Carrat F, Geri G, Pol S, Piroth L, Halfon P, et al. Low 25-OH vitamin D serum levels correlate with severe fibrosis in HIV-HCV co-infected patients with chronic hepatitis. *Journal of hepatology*. 2011;55(4):756-61.
87. Uçar F, Taşlıpınar MY, Soydaş AÖ, Özcan N. Ankara Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesine Başvuran Hastalarda 25-OH Vitamin D Düzeyleri. *Eur J Basic Med Sci*. 2012;2(1):12-5.
88. Goel A, Ramakrishna B, Muliyl J, Madhu K, Sajith K, Zachariah U, et al. Use of serum vitamin B12 level as a marker to differentiate idiopathic noncirrhotic intrahepatic portal hypertension from cryptogenic cirrhosis. *Digestive diseases and sciences*. 2013;58(1):179-87.
89. Mechie N-C, Goralczyk AD, Reinhardt L, Mihm S, Amanzada A. Association of serum vitamin B 12 levels with stage of liver fibrosis and treatment outcome in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: a retrospective study. *BMC research notes*. 2015;8(1):260.
90. Rocco A, Compare D, Coccoli P, Esposito C, Di Spirito A, Barbato A, et al. Vitamin B12 supplementation improves rates of sustained viral response in patients chronically infected with hepatitis C virus. *Gut*. 2012:gutjnl-2012-302344.
91. SIRMATEL F, SIRMATEL Ö, BUGDAYCI G, Fatma N, DINÇER S. Analysis of Holo-Transcobalamin (Active Vitamin B12) in the Sera of Patients with Chronic Viral Hepatitis. *Viral Hepatit Dergisi*. 2010;16(2).
92. Lott WB, Takyar SS, Tuppen J, Crawford DH, Harrison M, Sloots TP, et al. Vitamin B12 and hepatitis C: molecular biology and human pathology. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(9):4916-21.
93. Böcher WO, Wallasch C, Höhler T, Galle PR. All-trans retinoic acid for treatment of chronic hepatitis C. *Liver International*. 2008;28(3):347-54.
94. Santana R, Machado A, Martinelli A, Jordão A, Ramalho L, Vannucchi H. Assessment of indicators of vitamin A status in non-cirrhotic chronic hepatitis C patients. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2015;49(1).
95. Puoti C, Magrini A, Stati T, Rigato P, Montagnese F, Rossi P, et al. Clinical, histological, and virological features of hepatitis C virus carriers with persistently normal or abnormal alanine transaminase levels. *Hepatology*. 1997;26(6):1393-8.

96. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317-25.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

21.01.1985 Mersin doğumluyum. İlkokulu 1991-1996 yılları arasında 24 Kasım İlkokulu'nda okudum. Ortaokul eğitimimi 1996-1999 yılları arasında Tarsus Amerikan Kolej'inde, lise eğitimimi 1999-2003 Yıldırım Bayezit Lisesi'nde tamamladım. 2003 yılında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım ve 2010 yılında mezun oldum. 2011 'de Mustafa Kemal Üniversite'si İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda araştırma görevlisi doktor olarak çalışmaya başlamış olup halen burada görevime devam etmekteyim. Evli ve bir çocuk babasıyım.

Abdulrahim EREN