



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**VAN BÖLGESİNDEKİ ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA
HEPATİT B VE HEPATİT C PREVELANSININ BELİRLENMESİ**

Dr. Azer GÖKMEN

UZMANLIK TEZİ

VAN - 2019



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**VAN BÖLGESİNDEKİ ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA
HEPATİT B VE HEPATİT C PREVELANSININ BELİRLENMESİ**

Dr. Azer GÖKMEN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. CengizDEMİR

VAN - 2019

TEŞEKKÜR

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince hiçbir konuda desteğini ve zamanını esirgemeyerek beni teşvik edip yönlendiren sayın hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Cengiz DEMİR 'e, eğitim süresince ve yaptığım çalışmalarım da her zaman destek, ilgi ve anlayışını gördüğüm, yetişmemde büyük katkıları olan sayın hocalarım; Prof. Dr. Mehmet Aslan'a, Doç. Dr. Yasemin Usul SOYORAL'a, Doç. Dr. Rıfık ÜÇLER'e, Doç. Dr. Erkan DOĞAN'a, Yrd. Doç. Dr. Saliha Yıldız'a, Yrd. Doç. Dr. Sinan Demircioğlu'na, Uzm. Dr. Nurhan ÖNAL KALKAN, Uzm. Dr. Murat ALAY'a, en içten dileklerle teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca her daim desteğini esirgemeyen çok değerli abim

Yrd. Doç. Dr. Fatih YILDIZ'a ve değerli asistan arkadaşlarıma, iç hastalıkları yardımcı sağlık personeli, sekreter ve personellerine ayrıca teşekkür ederim.

Yine bu süreç içerisinde desteklerini ve sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşim ve aileme teşekkür ederim.

Dr. Azer GÖKMEN

VAN-2019

ÖZET

AMAÇ:Romatoid artrit (RA) dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkileyen inflamatuvar bir poliartropatidir. Hepatit B (HBV) ve Hepatit C (HCV) virüsleri ise dünyada 2 milyardan fazla enfekte insanın olduğu kronik karaciğer hastalığının önde gelen nedenlerindedir. RA tedavisinde kullanılan immun baskılayıcı ve immun düzenleyici ilaçlar hepatit virüs enfeksiyonlarının RA hastalığında insidansını arttırabilmektedirler. Çalışmamızda Van bölgesindeki RA hastalarındaki HBV ve HCV insidansını saptamanın yanında hastaların kullandığı immun baskılayıcı ve immun düzenleyici ilaçların bu insidansa olan etkilerini araştırmayı hedefledik.

GEREÇ VE YÖNTEM:Bu çalışmaya 2015 ocak ile 2018 temmuz tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Bölümlerinde RA tanısı alan, takip ve tedavisine devam edilen ardışık 403 hasta alındı. Hastaların demografik bilgileri ve laboratuvar değerleri retrospektif olarak tarandı. Hastalar kullandıkları ilaç tiplerine göre 3 gruba ayrıldı. Metotreksat, Salazopril, Hidroksiklorokin veya Leflunamid gibi hastalık modifiye edici (DMARD) grubu ilaç kullananlar grup 1, DMARD ile birlikte kortikosteroid alanlar grup 2, biyolojik ajanlarla birlikte DMARD ve/veya kortikosteroid kullananlar ise grup 3 olarak sınıflandırıldı. Gruplar arasında AST, ALT, ALP ,GGT, CRP, ESR, RF, anti-CCP, HBSag, Anti-HBs, Anti HCV düzeyleri arasındaki istatistiksel ilişki incelendi.

Çalışmamızda üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi p değeri 0,05 olarak alınmıştır.

BULGULAR:Hastaların yaşları ortalama $50,943 \pm 12,90$; aralık (19-91) yıl idi. Hastalık süreleri ise $4,876 \pm 3,74$; aralık (1-20) yıl idi. Hastalar aldıkları tedaviye göre gruplandırıldığında ise birinci gruptaki 183 hasta (% 45) Metotreksat, Salazopril, Hidroksiklorokin veya Leflunamid gibi hastalık modifiye edici (DMARD) grubu ilaç kullanmakta iken, ikinci gruptaki 176 hasta (% 43,6) ise DMARD ile birlikte kortikosteroid almaktaydı, üçüncü grupta da 45 hasta (% 11,1) biyolojik ajanlarla birlikte DMARD ve/veya kortikosteroid kullanmaktaydı. Hastaların HBSag, Anti-HCV ve Anti- HBs pozitiflik yüzdeleri sırası ile %2,8, %0,8 ve % 28,1 olarak bulundu. Anti-HCV ve anti HBS değerleri

arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken HBsag pozitiflik oranları biyolojik ajanların bulunduğu 3. grupta anlamlı olarak yüksek bulundu. ($p<0.05$)

SONUÇ:RA hastalarında HBV ve HCV prevelansında normal popülasyona göre belirgin bir artış görülmemekle birlikte özellikle biyolojik ajan kullanımında hepatit reaktivasyon riski göz önünde bulundurulmalıdır. Tüm hastalardan tedavi öncesi viral hepatit tarama testleri istenmelidir ve aşılama gereken hastalar hepatit aşısı planlanmalıdır. Ülkemizde RA'da HBV prevelansını değerlendiren çeşitli çalışmalar mevcut olmakla birlikte bizim çalışmamız ise Van bölgesindeki RA hastalarındaki HBV ve HCV prevelansını değerlendirmek açısından yapılmış ilk çalışmadır.

ANAHTAR KELİMELER:Romatoid Artrit; Hepatit B; Hepatit C; İmmun Baskılayıcılar, İmmun Düzenleyiciler, Biyolojik Ajanlar

SUMMARY

AIM:Rheumatoid arthritis (RA) is an inflammatory polyarthropathy that affects approximately 1% of the world population. Hepatitis B (HBV) and Hepatitis C (HCV) viruses are the leading causes of chronic liver disease in more than 2 billion infected people worldwide. Immunosuppressive and immunomodulating drugs used in the treatment of RA can increase the incidence of hepatitis virus infections in RA. In our study, we aimed to determine the incidence of HBV and HCV in patients with RA in Van region and to investigate the effects of immunosuppressive and immunoregulatory drugs used by patients to the incidence of HBV and HCV.

MATERIALS AND METHODS:This study included 403 consecutive patients with RA who were diagnosed as RA in the Rheumatology Departments of Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine and Health Sciences University Van Training and Research Hospital between January 2015 and January 2018. Demographic data and laboratory values of the patients were retrospectively reviewed. Patients were divided into 3 groups according to the type of drug they used. Disease modifier (DMARD) group drug user patients such as methotrexate, salazopril, hydroxychloroquine or Leflunamide were classified as group 1, group 2 included corticosteroids with DMARD users and group 3 included biological agent and/or corticosteroids users. The statistical relationship between AST, ALT, ALP, GGT, CRP, ESR, RF, anti-CCP, HBsag, Anti-HBs and Anti HCV levels were investigated between the groups.

Descriptive statistics for continuous variables from the features emphasized in our study were; mean, standard deviation, minimum and maximum values, while categorical variables are expressed as numbers and percentages. The statistical significance level was calculated as 0.05.

RESULTS:The mean age of the patients was $50,943 \pm 12,90$; range(19-91) years. The disease duration was $4,876 \pm 3,74$; range (1-20) years. When the patients were grouped according to the treatment they received, 183 patients (45%) in the first group were using the disease modifier (DMARD) group such as Methotrexate, Salazopril, Hydroxychloroquine or Leflunamid, while 176 patients (43.6%) were receiving corticosteroids with DMARD, in the third group, 45 patients (11.1%) were using DMARD and / or corticosteroids with biological agents. HBsag, Anti-HCV and Anti-HBs positivity percentages of the patients were 2.8%, 0.8% and 28.1%, respectively. There was no statistically significant difference between the

anti-HCV and anti-HBS values, but HBsag positivity rates were significantly higher in the third group. (P <0.05)

CONCLUSION:There is no significant increase in the prevalence of HBV and HCV in RA patients compared to the normal population, but the risk of hepatitis reactivation should be considered especially in the use of biological agents. All patients should be asked for pre-treatment viral hepatitis screening tests, and patients who need to be vaccinated should receive hepatitis vaccine. Although there are several studies evaluating the prevalence of HBV in our country, our study is the first study to evaluate the prevalence of HBV and HCV in patients with RA in Van region.

KEYWORDS: Rheumatoid Arthritis; Hepatitis B; Hepatitis C; Immune Suppressors, Immune Modifiers, Biological Agents

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-----------|
| TEŞEKKÜR | 3 |
| ÖZET | 4 |
| SUMMARY | 6 |
| İÇİNDEKİLER | 8 |
| TABLolar DİZİNİ | 9 |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | 10 |
| KISALTMALAR | 11 |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 12 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 13 |
| 2.1. ROMATOİD ARTRİT | 13 |
| 2.1.1 Tanım | 13 |
| 2.1.2 Epidemiyoloji | 13 |
| 2.1.3 Etiyoloji | 14 |
| 2.1.4 Patoloji ve Patogenez | 15 |
| 2.1.5 RA Kliniği: | 17 |
| 2.1.6 RA Tanı ve Sınıflaması: | 20 |
| 2.1.7 RA Laboratuvar Bulguları: | 23 |
| 2.1.8 RA Tedavisi:..... | 24 |
| 2.2.HEPATİT B ENFEKSİYONU | 26 |
| 2.2.1HBV Genomu ve Yapısı..... | 26 |
| 2.2.2 HBV Replikasyonu..... | 27 |
| 2.2.2HBV Klinik Gelişimi ve İmmün Patogenezi | 29 |
| 2.2.3Akut ve Kronik HBV Enfeksiyonunun Tanısı..... | 31 |
| 2.2.4Kronik HBV Enfeksiyonunun Tedavisi..... | 32 |
| 2.3. HEPATİT C ENFEKSİYONU | 34 |
| 2.3.1 HCV Genomu ve Yapısı..... | 34 |
| 2.3.1 HCV Tanısı | 35 |
| 2.3.2 HCV Enfeksiyonunun Epidemiyolojisi Ve Bulaşma Yolları | 37 |
| 2.3.3 HCV Enfeksiyonunun Seyri | 38 |
| 2.3.4 HCV Enfeksiyonunun Tedavisi..... | 40 |
| 3.GEREÇ VE YÖNTEM | 42 |
| 3.1 Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri | 42 |
| 3.2 İstatistiksel Değerlendirme | 43 |
| 4. BULGULAR | 44 |
| 5. TARTIŞMA: | 48 |
| 6. KAYNAKLAR: | 52 |

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1 Romatoid Artrit in Eklem Dışı Bulguları

Tablo 2 Amerikan Romatizma Birliği'nin romatoid Artrit İçin tanımladığı tanı kriterleri

Tablo 3 ACR ve EULAR'ın erken RA için 2010 yılında birlikte geliştirmiş olduğu sınıflama kriterleri

Tablo 4 HBV Belirteçleri ve Klinik Yorumu

Tablo 5 HBV Tedavisinde onaylanmış nükleozid analogları

Tablo 6 Hastaların cinsiyetleri, ortalama yaşları ve hastalık süreleri

Tablo 7 Hastaların ortalama AST, ALP, ALT, GGT, CRP, ESR, RF, CCP değerleri

Tablo 8 RA hastalarının Hbsag, Anti-HCV, Anti-Hbs pozitiflik oranları

Tablo 9 RA hastalarının ilaç kullarımlarına göre gruplar arasında yaş, hastalık süresi, AST, ALT, ALP, GGT, CRP, ESR, HBSag, anti-HCV ve anti HBS değerleri ile kıyaslanması.

Tablo 10 RA hastalarının yaş, hastalık süresi, AST, ALT, ALP, GGT, CRP, EST, RF, ilaç tipi, HBSag, anti-HCV, anti HBS ve cinsiyet değişkenleri arasında pearson testi kullanılarak bulunan korelasyonlar.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sekil 2.1 Romatoid artrit patogenezindeki temel süreçler

Sekil 2.2 a) İnce bir sinovyal membrana birlikte düzgün kontürlü sağlıklı bir eklem şematik görünümü **b)** Sinovyal membrandaki hiperplastik kronik iltihabi hücreler ve bu hücre aktivasyonu sonucu gelişen pannus dokusu ile kıkırdak ve eklem harabiyetinin şematik görünümü

Sekil 2.3 Romatoid artrit eklem bulgularının şematik gösterimi

Sekil 2.4 HBV virüsünün enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan partikülleri: Sol tarafta PreS1, PreS2 ve S proteinleri içeren Dane partikülü. HBV genomunun çekirdek proteinleri ile çevrilmiş şematik gösterimi. Sol tarafta ise enfeksiyöz olmayan filamentöz ve sferik partiküller.

Sekil 2.5 HBV Virüsünün Yaşam Döngüsü

Sekil 2.6 Akut ve Kronik HBV enfeksiyonunun klinik ve serolojik profili

Sekil 2.7 HCV genomunun şematik gösterimi

Sekil 2.7 Kronik Hepatit C enfeksiyonundaki viral serolojik markerlar

KISALTMALAR

RA - Romatoid Artrit
RF - Romatoid Faktör
HLA - İnsan lökosit antijeni
ACPA- Anti-citrullinated protein antikoru
CCP - Siklik citrullinated peptid
HBV- Hepatit B virüsü
HCV- Hepatit C virüsü
HIV- İnsan İmmün Yetmezlik virüsü
IG - Immunoglobulin
IL – Interlökin
TNF - Tümör nekroz faktörü
PIF - Proksimal interfalan gial eklem
DIF - Distal interfalangial eklem
MKP - Metakarpofalangial eklem
MTP - Metatarsofalangial eklem
ACR - Amerikan Romatizma Birliği
EULAR- Avrupa Romatizma ile Mücadele Kurumu
ESR- Eritrosit Sedimentasyon Hızı
CRP- C reaktif Protein
NSAİİ - Non-Steoid Antiinflamatuvar İlaçlar
ANA- Anti Nükleer Antikor
DMARDS- Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaçlar
JAK- Janus Kinaz
DNA- Deoksiribonükleik Asit
RNA- Ribonükleik Asit
CCC- Kovalen Olarak Kapalı Dairesel DNA
MHC- Major Histokompatibilite Kompleksi
IG- İmmunglobulin
HCC- Hepatoselüler Karsinom
WHO- Dünya Sağlık Örgütü
ALT- Alanin Aminotransferaz
AST- Aspartat Aminotransferaz
GGT- Gama Glutamil Transferaz
ALP- Alkalen Fosfataz

1. GİRİŞ VE AMAÇ:

Romatoid artrit (RA) kronik inflamatuvar bir poliartrit olup ilerleyici sinovyal eklem harabiyeti yapar sistemik komplikasyonlara neden olur. RA dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkileyen bir sağlık problemidir (1). Hepatit enfeksiyonları ise dünyadaki yaygın hastalıklardandır ve tahminen 2 milyar insan hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte olmuş ve 170 milyon insan ise hepatit C virüsü (HCV) ile enfekte olmuştur(2, 3). Genel popülasyonda HBV ve HCV enfeksiyonlarının prevalansı coğrafi bölgelere göre farklılık gösterebilir. Ülkemizde ise HBV ve HCV prevalansı sırasıyla% 3.99 ve% 0.95 olarak bildirilmiştir(4).

HBV enfeksiyonu dünya çapında kronik karaciğer hastalığının en önde gelen nedenlerindedir. HBV, hepatositler ve bağışıklık sistemi ile etkileşime girebilir ve HBV'ye bağlı karaciğer fibrozu, siroz, dekompanseasyon ve hepatosellüler karsinom (HCC) gelişebilir. Bununla birlikte kronik HBV enfeksiyonunun RA patogenezinde de rol aldığı gösterilmiştir. RA hastalarında bir çok bakteriyel ve viral enfeksiyon riski artmış olmakla birlikte RA tedavisinde kullanılan immunbaskılayıcı ilaçlar sonucu da HBV sıklığının arttığı düşünülmektedirve bu hastalara yakın takip önerilmektedir (5).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan son küresel tahmin (WHO, 1999), dünya nüfusunun yaklaşık% 3'ü veya 170 milyon kişinin Hepatit C virüsü ile enfekte olduğunu göstermektedir. Hepatit C prevalansı açısından bölgeler ve ülkeler arasında önemli değişiklikler vardır. Afrika ve Doğu Akdeniz en yüksek bölgesel yaygınlık gösterir, sırasıyla% 5.3 ve% 4.6 enfeksiyon oranları görülür. Ülkeleri tek tek inceleyecek olursak en yüksek oranlar Mısır (% 18), Ruanda (% 17), Kamerun (% 12,5) ve Bolivya (% 11,2)'da, en düşük kaydedilen oranlar ise İsveç (% 0,003), Birleşik Krallık (% 0.02) ve Finlandiya (% 0,02)'dadır. Ancak bazı ülkeler için yeterli veri olmadığı ve çalışmalarda metodoloji açısından önemli ölçüde değişiklik olduğu için bu veriler sağlıklı olmayabilir(6).Hepatit C genotiplerinin dağılımı da dünya çapında değişmektedir. Genotipler 1, 2ve 3 sıklıkla dünyanın birçok bölgesinde, özellikle batı ülkelerinde görülürkengenotip 4 ise Orta ve Kuzey Afrika ile Orta Doğu'da tipik olarak bulunur.Genotip 5 ise tipik olarak Güney Afrika'da ve Güney Doğu Asya'da ise genotip 6 bulunur(7).

Biz bu çalışmamızda ülkemizde Van bölgesindeki RA artrit hastalarındaki HBV ve HCV sıklığını bulmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER:

2.1. ROMATOİD ARTRİT

2.1.1 Tanım:

RA sebebi bilinmeyen, kronik seyirli, sistemik iltihabi bir hastalıktır. Birçok eklemi aynı anda etkilemesi sonucu şekil kaybı ve önemli sakatlıklara neden olur. Ancak RA sadece eklem hastalığı olarak görülmemelidir. İltihabi bir hastalık olması sebebi ile sistemik belirtiler ve önemli organ tutulumları da gelişebilmektedir (8). RA en sık görülen inflamatuvar eklem hastalığıdır ve dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkilemektedir. RA prevalansı dünyada coğrafyaya göre farklılık göstermekle beraber ABD ve Kanada'da %1 civarında olup kadınlarda 3-4 kat daha sıktır (9). Romatoid artrit (RA) simetrik, destrüktif, inflamatuvar poliartropati ile karakterize, geniş ekstraartriküler tutulumlarla birliktelik gösteren, romatoid faktör (RF) olarak adlandırılan antikörlerin kanda bulunabildiği, kronik, otoimmün, inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın karakteristik bulgusu genellikle periferik eklemlerin tekrarlayıcı, simetrik tutulumuyla seyreden inflamatuvar sinovittir(10). Sinovyal inflamasyon kemik erozyonları ve kırıkta hasarı ile sonradan gelişen eklem bütünlüğünde bozulmalara sebep olur. RA eklemlerde yoğun tahribat potansiyeli taşısa da klinik değişkenlik gösterebilmektedir. Bazı hastalarda kısa süreli olarak eklemlerde hafif inflamasyon yapsa da genellikle eklemlerde belirgin fonksiyonel defekt bırakan ilerleyici poliartropati şeklinde seyreder(11).

2.1.2 Epidemiyoloji

Birçok popülasyonda RA insidansı yaşla paralel olarak sekizince dekata kadar artmakta, sonrasında ise tekrar azalmaktadır. Kadınlarda RA erkeklere göre daha sık görülmeyle birlikte 35 yaş altı erkeklerde nadiren görülür(12). Yaş gruplarına göre hastalığın prevalansı değişkenlik göstermekle beraber genç erişkin hastalarda erkek/kadın oranı 1/5 iken, 60 yaşında bu oran 1/1 olarak bulunmuştur(9). RA prevalansı dünyada coğrafya ve ırklara göre belirgin farklılıklar göstermektedir. Pima Amerikan kızıl derililerinde %5,3 ve

Chippa kızılderililerinde ise %6,8 gibi yüksek oranlarda görülebildiği gibi Güney Afrika, Nijerya, Çin ve Japonya gibi ülkelerde ise %0.2 ile %0.3 oranında bulunmuştur (13). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise %0.22 ile %3.7 arasında değişiklik göstermektedir. Çalışmalarda İstanbul kırsalında %0.22, Trabzonda %3,7, İzmirde %0.49, Antalya'da ise %0.38 olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (14).

2.1.3 Etiyoloji

RA sebebi bilinmeyen, gelişiminde genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı duyarlı bireyleri etkileyen otoimmün bir hastalıktır. Hastalığın genetik faktörleri incelenecek olursa ikiz çalışmaları ve 1. derece akrabalar arasında yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde özellikle ciddi hastalığı olanlarda ve seropozitif romatoid faktör (RF) olanlarda hastalık sıklığındaki belirgin artış dikkat çekmektedir (15). Bir diğer çalışmada ise monozygotik ikizlerdeki RA konkordansı dizigotik ikizlere göre belirgin şekilde yüksek bulunmuştur (16).

RA'nın insan lökosit antijenleri (HLA) ile ilişkisi özellikle HLA-DRB1 allellerindeki HLA-DR-β zincirinde tanımlı shared epitope bölgeleri ile ilişkilidir. Bu bölgeler özellikle Anti-citrullinated protein antikorları (ACPA) pozitif RA'lı bireylerde etkindir (17). ACPA varlığı anti-cyclic citrullinated antikorlar (anti-CCP) ile ölçülür ve RA için yüksek derecede spesifik bir markerdir (18). Tanımlanan diğer birliktelikleri ise HLA-DR10, HLA-DR9 ve HLA-DR3'üdür. RA HLA ilişkili olmayan diğer genlerle de birliktelikler gösterbilir, örneğin tirozin fosfatazı kodlayarak T hücre aktivasyonunu engelleyen PTPN22 genindeki poliformizmin de RA ile güçlü bir ilişki içinde olduğu gösterilmiştir (10).

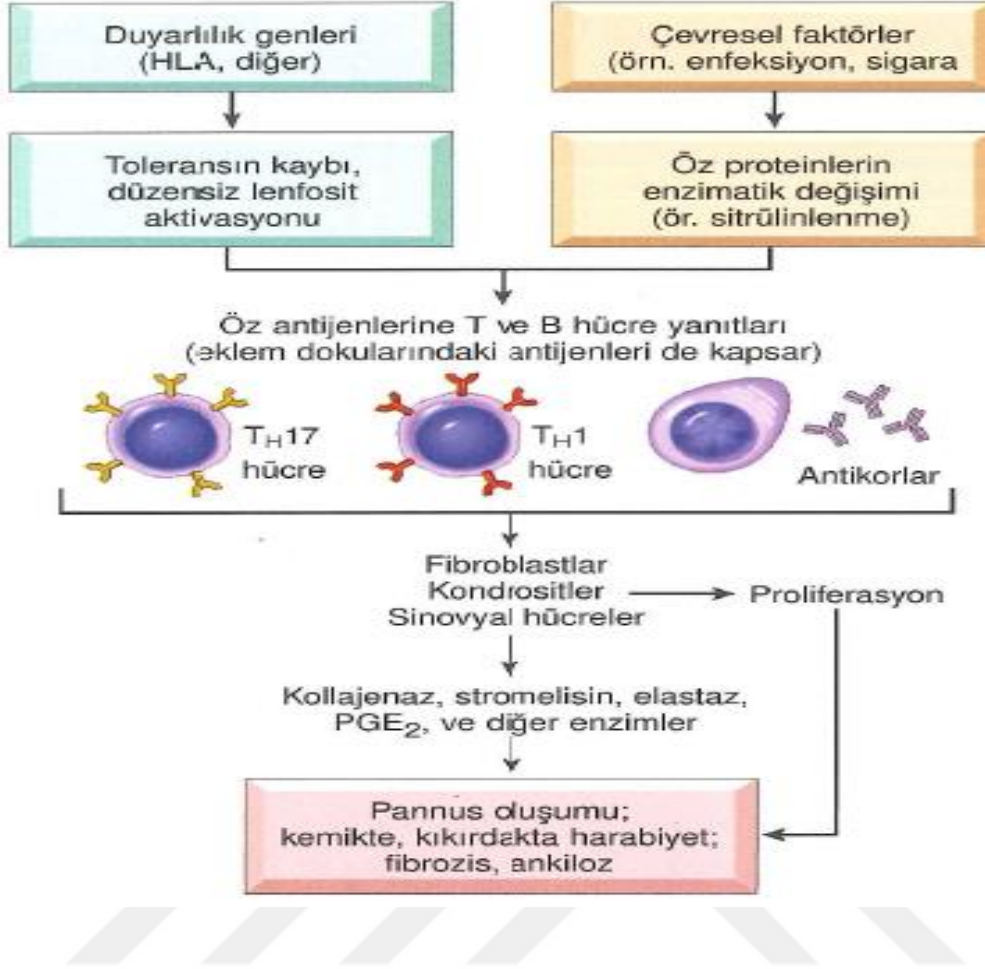
Çevresel faktörlerin de RA etiyojisinde etkili olduğu gösterilmiştir. İklim, şehirleşme ve sigara içmenin hastalığın insidansı ve şiddeti üzerine önemli bir etkisinin olduğu kanıtlanmıştır (19-21). RA da ayrıca birçok viral ajanın da hastalığın etyopatogenezindeki etkinliği tartışılmaktadır. HBV, HCV, insan immun yetmezlik virüsü (HIV), parvovirus B19, insan T-hücre lenfositik virüsü-I, ve alfa virüslerin inflamatuvar artritlere neden olduğu bilinmektedir (22).

2.1.4 Patoloji ve Patogenez

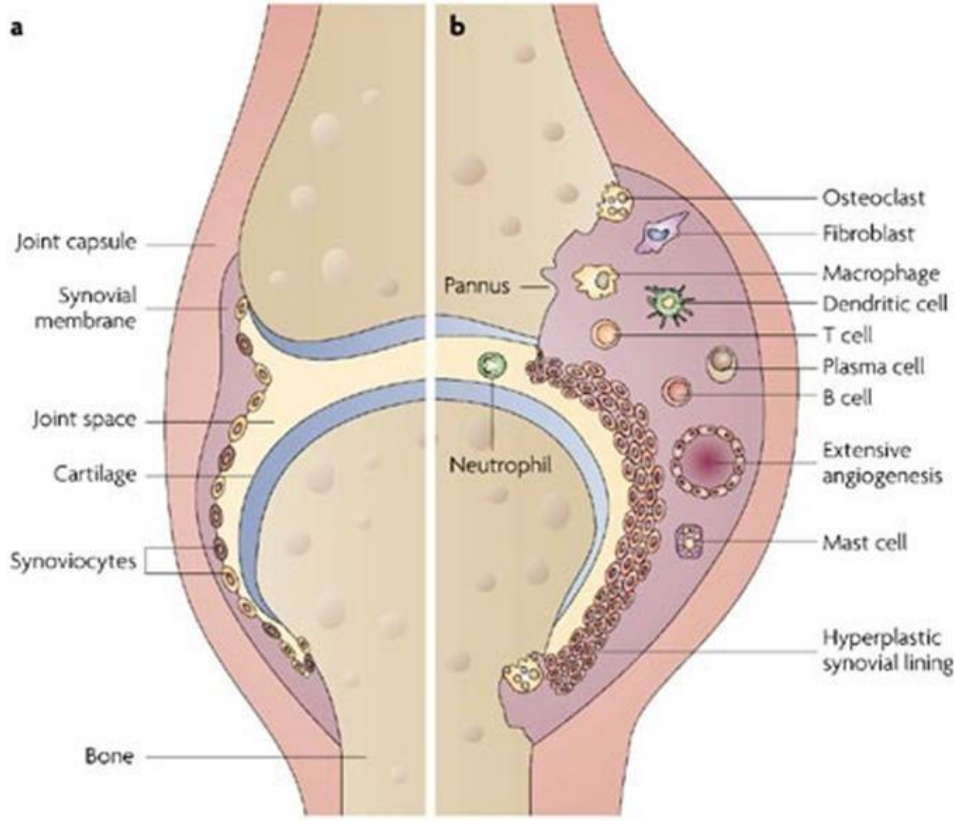
RA'da immun sistemdeki değişikler ve immun sistem aktivasyonu sonucu eklemlerde inflamasyon, Şekil bozuklukları ve yıkım gözlenmektedir. Bu inflamasyonun temel kaymağı CD4+ T hücre ilişkili sitokinlerin aktivasyonudur. Bu aktivasyonla birlikte CCP'lere karşı da bir antikor üretimi olur ve bu antikorlar da eklem harabiyetine sebep olurlar. CCP'ler translasyon sonrası arginin rezidülerinin sitrüllin rezidülerine dönüŐtürölmesi sonucu oluşurlar. Ra'da sitrüllemiş fibrinojen, tip 2 kollagen, a-enolaz ve vimentine karşı otoantikorlar gelişir ve bu antikorlar eklemlerde birikerek immun kompleksler oluştururlar. Bu antikorlar ve kompleksler RA için tanısaldır ve doku hasarından sorumludurlar. Hastalığın muhtemelen genetik duyarlılığı bulunan kişilerde eklemlerde inflamasyona sebep olan mikrobik bir ajanın indüklemesi sonucu ya da CCP gibi bir oto-antijene karşı yanıt olarak gelişen CD4+ T yardımcı hücre aktivasyonu sonucu geliŐtięi kabul edilmektedir. CD+ T yardımcı hücrelerinin salgıladığı sitokinler Blenfositleri aktive ederek makrofaj göçünü tetikler ve meydana gelen inflamasyona bağlı olarak kollagenaz ve proteolitik enzimler eklem kıkırdağı, bağ doku ve tendonlarda harabiyete sebep olurlar. RA'da üretilen sitokinler içerisinde Tümör nekrozis faktör (TNF) baskın bir konumdadır nitekim tedaviye dirençli olgulardaki vakalarda TNF antagonistlerinin belirgin etkinliği bunun bir göstergesidir.

RA'da %80 hastada serumda hastanın kendi Ig G'lerinin Fc kısmına bağlanan Ig M'ler ve az miktarda da Ig A'lar görülür, bu otoantikorlara romatoid faktör (RF) denir ve RF'lerin eklemlerde oluŐturduęu immun kompleksler dokuda birikerek RA'daki inflamasyon ve doku hasarından sorumludurlar.

Histoloji kesitlerinde ise etkilenen eklemlerde sinovyal hücrelerde hiperplazi, proliferasyon, sinovyumda CD4+ T hücreler, makrofajlar ve plazma hücrelerinden oluşan yoğun bir perivasküler enflamasyon ile birlikte inflamatuvar hücre infiltrasyonu, anjiogenez sonucu vaskülarite artıŐı, sinovyum yüzeyinde ve eklem boşluğunda organize fibrin kalınlıları ve nötrofil artıkları, kemiklerde osteoklast aktivasyonu sonucu artmış olan perivasküler kemik yıkımı ve sinovya penetrasyonu ile karakterize kronik papiller sinovit görülür. İlerleyen evrelerde ise sinovyal hücrelerle karıŐık kronik iltihabi hücreler, granülasyon ve fibröz bağ dokusu artıŐına bağlı pannus oluŐumu gözlenir(23). (Şekil 2.1, Şekil 2.2)



Şekil 2.1 Romatoid artritinin patogenezindeki temel süreçler



Nature Reviews | Drug Discovery

Şekil 2.2 a) İnce bir sinovyal membrana birlikte düzgün kontürlü sağlıklı bir eklem şematik görünümü **b)** Sinovyal membrandaki hiperplastik kronik iltihabi hücreler ve bu hücre aktivasyonu sonucu gelişen pannus dokusu ile kırık ve eklem harabiyetinin şematik görünümü

2.1.5 RA Kliniği:

Ra semptomları çoğunlukla ağrı, şişlik ve eklemlerde sabah sertliği şeklinde belirti vermektedir. RA genellikle sinsi seyirli, semptomların gelişmesi haftalar ve aylar bulan yavaş bir başlangıç gösterir. Ancak hastaların 3 te birinde günler ve haftalar içinde hızlı seyirli bir başlangıç da gözlenebilir(24). Metakarpofalangeal (MKF) eklemler , proksimal interfalangeal (PIF) eklemler, metatarsalfalangeal (MTF) eklemler ve bilekler en sık etkilenen eklemlerdir. Temporomandibuler, sternoklavikuler eklemler ve atlantookspital eklem dışında servikal intervertebral eklemler nadiren etkilenir. Parmaklarda distalinterfalangeal eklemler

genellikle hastalıktan korunur. Bazı hastalarda omuzlar, dirsekler, dizler ve ayak bilekleri de etkilenebilmektedir. Eklem tutulumları genellikle simetrik olur. Tedavisiz kalan hastalarda bu eklemlerde 10 yıl içerisinde eklem deformitesi ve kısıtlılığı gelişebilmektedir (25). Yüzde on hastada ateş, lenfadenopati ve splenomegali ile seyreden akut bir başlangıç görülebilir. Ağrı etkilenen eklemlerdeki en sık semptomdur. Bir saatten uzun süren sabah sertlikleri, halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, anoreksi, kilo kaybı görülebilir. 38 derece üzeri ateş nadiren görülür (10).

RA'da ileri evrelerde kronik inflamasyon sonucu parmaklarda ulnar deviasyon, el bileğinde radyal deviasyon, ve proksimal falankslarda palmar sublüksasyon (Z deformitesi) görülebilir. PIF eklemlerdeki aşırı ektansiyonun, DIF eklemlerdeki fleksiyonu ile kompanse edilmeye çalışılması sonucu kuğu boynu deformitesi, PIF eklemlerindeki fleksiyon kontraktürünün, DIF eklemlerindeki ekstansiyonla kompanzasyonu sonucu Boutonniere deformitesi görülebilmektedir. Baş parmakta hareket kaybı, ayakta subtalar eklemlerde eversiyon, halluks valgus, ayak parmaklarında lateral ve dorsal tarafa sublüksasyon da görülebilmektedir (10, 11, 24). (Şekil 2.3)



Sekil 2.3Romatoid artrit eklem bulgularının şematik gösterimi

Hastalığın eklem dışı bulguları ise mortalite ve morbiditeyi etkilemektedir ve eklem dışı tutulum ciddi hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Aşırı kilo kaybı, osteoporoz ve kardiyovasküler hastalıklar eklem dışı bulgulara örnek olabilir(26). RA'nın ek sık eklem dışı bulgusu romatoid nodüllerdir. Vaskülit, serozit, interstisyel akciğer hastalığı, Felty sendromu, karpal tünel sendromu, osteoporoz, göz bulguları olan sklerit, keratit, kuru göz diğer bulgularıdır (10, 27). (Tablo 1)

Tablo 1 Romatoid Artritin Eklem Dışı Bulguları

| | |
|----------------|--|
| Deri | Romatoid nodüller (%25-50) |
| Hematolojik | Normokrom normositer anemi (%25-30), Trombositoz, Trombositopeni (<%5), lenfadenopati |
| Felty Sendromu | Nötropeni, büyük granüllü lenfositler, trombositopeni ile beraber splenomegali |
| Karaciğer | Transaminazlarda spesifik olmayan artış |
| Akciğer | Plevrada kalınlaşma, plevral efüzyon, pulmoner nodüller, difüz interstisyel akciğer hastalığı, bronşiolitis obliterans, Caplan sendromu, Krikoaritenoid eklem artriti (pulmoner arterit, pulmoner hipertansiyon, büzülmüş akciğer<%5) |
| Kalp | Perikardit, valvulit <%5, hızlanmış ateroskleroz |
| Göz | Keratokonjunktivit sikka (%10-15), episklerit, sklerit, üveit <%5, ülseratif keratit <%5 |
| Nörolojik | Periferik tuzak nöropati, servikal subluksasyona bağlı servikal miyelopati |
| Kas | Kas atrofisi, infalmatuar miyozit <%5 |
| Böbrek | Membranöz glomerulonefrit, reaktif amiloid |
| Damar | Küçük damar vaskülit, sistemik vaskülit <%5 |

2.1.6 RA Tanı ve Sınıflaması:

RA tanısı semptomlar, radyolojik bulgular ve laboratuvar bulgularının bileşimi ile konulur. Bunun için kabul görülen Amerikan Romatizma Cemiyeti'nin (ACR) 1987'de yayınlamış olduğu kriterler dikkate alınır. Bu kriterlere göre RA için 7 kriterden en az 4 tanesi karşılanmalıdır. 1-4. maddelerin 6 haftadan beri devam etmesi gerekmektedir. İki klinik tanı hastalar dışlanmaz. Klasik, kesin veya olası RA gibi tanımlamalar yapılmaz. (Tablo 2) ACR kriterlerinin duyarlılığı %91-94, özgüllüğü %89'dur(28).

Tablo 2Amerikan RomatizmaBirliği'nin romatoid artrit İçin tanımladığı tanı kriterleri

| | | |
|---|---|--|
| RA için bu 7 kriterden en az 4 tanesi karşılanmalıdır. 1-4.maddelerin 6 haftadan beri devam etmesi gerekmektedir. İki kliniktanlı hastalar dışlanmaz.Klasik,kesin veya olası RA gibi tanımlamalar yapılmaz. | Sabah katılığı | Eklem ve çevresinde, düzelmesi en az 1 saati bulan sabah katılığı |
| | İki veya daha fazla eklem bölgesinde artrit | En az 3 eklem bölgesinde doktor tarafından gözlemlenen eş zamanlı yumuşak doku şişliği veya sıvı (tek başına kemiksi genişleme değil) Olası 14 bölge sağ ve sol proksimal interfalengeal,metakarpofalengeal,el bileği,dirsek,diz,ayak bileğive metatarsofalengeal eklemlerdir. |
| | El eklemlerinin artrit | El bileği,MKF,PIF eklemlerden en az bir tanesinin şişliği |
| | Simetrik artrit | Vücudun her iki tarafında,2.maddede açıklanan aynı eklem bölgelerinin eş zamanlı tutulumu.(Mutlak simetri olmadan PIF,MKF ve MTF eklemlerin tutulumu kabul edilebilir.) |
| | Romatoid nodüller | Doktor tarafından gözlemlenen, kemik çıkıntılar üzerinde veyaektensr yüzlerde veya eklem koşuluğundaki blgelerdesubkutan nodüllerdir. |
| | Romatoid faktör | Normal kontrollerde %5'in üzerinde pozitiflik bildiren herhangibir metodla anormal serum romatoid faktör düzeyinin gözlenmesi |
| | Radyografik değişiklikler | PA el ve el bileği grafilerinde RA için tipik radyografik değişikliklerin bulunması.Bu radyografik değişiklikler;tutulanekleme lokalize veya tutulan ekleme yakın erozyonlar veya bantosteoporozudur. (tek başına osteoartritlik değişiklikler kabuledilmez) |

Romatoid artrit düşünülen hastalarda Anti-CCP antikorlarında özgüllüğü vardır. 1987 ARA Kriterlerine anti-CCP antikor düzeyleri de eklenerek bu kriterlerin sensitivitesi artmaktadır. 2010 yılında ACR/ (Avrupa Romatizma ile Mücadele Kurumu) EULAR'ın ortak çalışması ile RA için yeni sınıflama kriterleri belirlenmiştir, özellikle erken RA tanısında EULAR kriterleri ile duyarlılık artırılmaya çalışılmıştır (29). (Tablo 3)

Tablo 3 ACR ve EULAR'ın erken RA için 2010 yılında birlikte geliştirmiş olduğu sınıflama kriterleri

| Romatoid Artrit 2010 Klasifikasyon Kriterleri (An ACR / EULAR Collaborative Initiative) | |
|--|---|
| 1. En az bir eklemden klinik olarak saptanmış kesin sinoviti (şişlik) olan ^a 2. Bu sinoviti açıklayacak başka bir hastalığın olmadığı hastaların hedef popülasyonudur. ^b | |
| Eklem Tutulumu ^c | 0 1 büyük eklem ^d 1 2-10 büyük eklem 2 1-3 küçük eklem (eşlik eden büyük eklem tutulumu olsun veya olmasın) ^e 3 4-10 küçük eklem (eşlik eden büyük eklem tutulumu olsun veya olmasın) 5 >10 eklem (en az biri küçük eklem) ^f |
| Seroloji ^g (tanı için en az bir + sonuç gereklidir) | 0 Negatif RF ve negatif ACPA 2 Düşük-pozitif RF veya düşük-pozitif ACPA 3 Yüksek-pozitif RF veya yüksek-pozitif ACPA |
| Akut Faz Reaktanları ^h (Tanı için en az 1 anormal + sonuç gereklidir) | 0 Normal CRP veya normal ESH 1 Anormal CRP veya anormal ESH |
| Semptom süresi ⁱ | 0 6 haftadan az 1 6 haftadan daha uzun süredir var |
| Hastaya kesin RA tanısı konması için yukarıdaki kategorilere ait puanlamanın 6/10 ve üzeri olması gereklidir ^j | |
| Açıklamalar: a) Bu kriterler hastalığın yeni prezente olduğu kişilere yöneliktir. Ek olarak RA'nın tipik eroziv artrit olup da 2010 kriterlerini daha öncesinde dolduruyor idiyse yine RA olarak kabul edilir. Uzun süredir hastalığı olan ancak hastalığı (tedavi alsın ya da almasın) aktif olmayan ancak mevcut kayıtlarda 2010 kriterlerini doldurduğu tespit edilen hastalar da RA olarak kabul edilebilir. b) Ayırıcı tanı hastadan hastaya değişiklik gösterir, yine de SLE, PsA ve Gut akılda tutulmalıdır. Ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulacak hastalıklar net değilse bir Romatolog'dan konsültasyon | |

istenmelidir.

c) Eklem tutulumu ile ifade edilen durum muayene sırasında herhangi bir eklemden şişlik ya da hassasiyetin varlığıdır. Bu durum görüntüleme teknikleri ile sinovite ait kanıt varlığı ile de sağlanabilir. DİF, 1. Karpometakarpal ve 1. MTF eklem değerlendirme dışı tutulur. Eklem dağılımı tutulan eklemlerin lokalizasyon ve sayısına göre kategorize edilir. Eklem tutulum paterni mümkün olan en üst kategoride ele alınmalıdır.

d) Büyük Eklemler: Omuz, Dirsek, Kalça, Diz, Ayak Bileği

e) Küçük Eklemler: MKF (MetaKarpofalangeal), PİF (ProksimalİnterFalangeal), 2.3.4.5. MTF (MetaTarsoFalangeal), Başparmak İF (İnterFalangeal) ve El Bileği

f) Bu kategoride tutulan eklemlerden en az biri küçük eklem olmalıdır. Diğer eklemler temporomandibuler, akromiyoklaviküler, sternoklaviküler gibi herhangi bir yerde spesifik olarak listelenmeyen diğer eklemlerle dâhil büyük, ilave küçük eklemlerin herhangi bir kombinasyonu olabilir.

g) Negatif Sonuç: Belirlenen aralığın üst limitinin altında bir değere sahip olmasıdır.

Düşük Pozitif Sonuç: Normalin üst limitinden fazla ancak üst limitin 3 katından küçük değere sahip olmasıdır. Yüksek Pozitif Sonuç: Normalin üst limitinin 3 katından büyük değere sahip olmasıdır.

Eğer laboratuvar RF'yi kantite edemiyor da sadece (+) veya (-) olarak bildiriyorsa düşük pozitif sonuç olarak değerlendirilmelidir.

h) Normal veya anormal değerler laboratuvarın referans değerleri baz alınarak tespit edilir. CRP: CReaktif Protein. ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

i) Semptom Süresi: Muayene sırasında etkilendiği tespit edilen eklemlerdeki sinovite ait ağrı, şişlik, hassasiyet gibi sinovit semptomlarının hasta tarafından bildirilen süresidir.

j) Puanı 6'nın altında kaldığı için RA tanısı konamayan hastaların bulguları zamanla birikerek kriterleri karşıladığında tanı konabilir.

2.1.7 RA Laboratuvar Bulguları:

Rutin laboratuvar değerlendirme RA'da iltihabın şiddeti, sistemik tutulum ve tedaviye bağlı gelişen toksisitenin takibi açısından önem taşımaktadır. Laboratuvar testlerinde hastaların metabolik durumunun yanı sıra akut faz reaktanları ve tam kan sayımları ile değerlendirilmesi önemlidir. RA'lı hastaların böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ile serum elektrolit seviyeleri genellikle normal bir seyir göstermektedir. Karaciğer fonksiyonu saptanan RA'lı hastalarda ise çoğunlukla metotreksat, leflunamid gibi karaciğere toksik ilaçların yan etkileri, böbrek fonksiyonu saptanan olgularda ise nonüsteroid anti inflamatuvar (NSAİİ) yan etkileri değerlendirilmelidir(30).

RA'da hipoalbuminemi ve poliklonal gammopati görülebilir, nadiren de monoklonal gammopatiye rastlanabilir. Akut iltihabın bulgusu olarak da serum protein elektroforezinde alfa-1 ve alfa-2 bantlarında artış görülür, kronik iltihabın bir bulgusu olarak ise normokrom normositer anemi, NSAİİ ilaç yan etkilerine bağlı gis kanamadan demir eksikliği anemisi görülebilir. Felty Sendromlularında lökopeni, nötropeni ve trombositopeni olur. En sık iltihap belirteci olarak ise eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerindeki artış görülür. RF ve CCP'ye karşı sentezlenen otoantikörler hastalık tanısında

yardımcıdır. İlk 6 ayda RA hastalarının %50sinde, ilkiki yılda ise %85 inde RF pozitif saptanır ancak RF, RA için spesifik değildir. Bakteriyel endokardit,

HCV, primer biliyer siroz, kriyoglobulinemi ve yaşlılıkta da düşük miktarlarda artış görülebilir. Yüksek titlerde pozitifliği diğer klinik bulgularla birleştirilerek RA tanısında yardımcıdır. RF'un sensitivitesi %66, spesifitesi %82'dir. Anti-CCP'nin RA için sensitivitesi %70, spesifitesi ise %95'dir. Yüksek düzeylerde RF ve anti-CCP eroziv hastalık ve eklem dışı bulgular gelişimi açısından bir belirteçtir. RF ve anti-CCP pozitifliği eklem bulgularından 10 yıl önce ortaya çıkabilir. Bu bulgu RA gelişim riskini belirlemeye yardım eder ancak hastaların az bir kısmında ise seronegatiflik mevcuttur. RA hastalarında %20-30 oranında antinükleer antikor (ANA) pozitifliği mevcuttur. RF (+) olan ve ANA (+) olan olgularda eklem dışı bulguların sıklığı artmıştır. RA'da kompleman düzeyleri de akut faz yanıtına sekonder olarak normal veya artmış olarak bulunabilir. RA'da sinovyal eklem analizlerinde tanıda spesifik özellikli bir bulgu yoktur ancak sinovyal analiz septik artrit ve kristal artropati ayırıcı tanısında faydalıdır ve rutin olarak sinovyal doku biyopsisi yapılmamakla beraber ayırıcı tanı düşünüldüğünde yapılır. RA'da sinovyal sıvıdaki hücre sayısı genellikle $2000/mm^3$ olup çoğunluğu nötrofiller oluşturur. Septik artritte ise hücre sayısı $50000/mm^3$ üzerinde olup sıvıda bakteriler izole edilir(24, 31, 32).

2.1.8 RA Tedavisi:

RA tedavisinin amaçları maddeler halinde sıralanacak olursa

- İnflamasyonu baskılamak (hastalığı remisyona sokmak)
- Semptomları Azaltmak
- Eklem ve organ harabiyetini azaltmak
- Fiziksel fonksiyonları arttırmak ve genel sağlığı korumak
- Uzun dönemde gelişebilecek komplikasyonları azaltmak olarak sayılabilir.

Bu hedeflere ulaşabilmek için uygulanacak stratejiler ise erken evrede gerekirse agresif tedaviye başlamaktan geçer. RA'de inflamasyon hastalık aktivitesi olarak değerlendirilmektedir. Tedavinin nihai hedefi inflamasyonu baskılamak ve hastalığı remisyonda tutmaktır. İnflamasyonun olmaması veya minimal düzeylerde olması hastalığın

remisyonda olduğunun göstergesidir. Hastalık remisyona girdiği zaman da hastalığın sıkı kontrolü gereklidir(33).

Bu amaçlara ulaşmak için kullanılan ilaçlar ise NSAİİ, kortikosteroidler. hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (DMARDS), biyolojik ajanlar ve Janus kinaz (JAK inhibitörleridir.

NSAİİ'lar ağrıyı azaltırlar ve inflamasyonu bir miktar baskılayabilirler. İbuprofen, ketoprofen and naproxen sodium bu gruba örnek olarak sayılabilirler ancak kullanılırken gis mukozal hasar yaptıkları, nefrotoksik ve hepatotoksik yan etkileri olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Mide ülseri olan hastalarda cox-2 selektif NSAİİ kullanılabilir. Prednizolon gibi kortikosteroidler inflamasyon ve ağrıyı hızlı bir şekilde azaltırlar ve eklem harabiyetini engellerler ancak kemiklerde incelme, diyabet ve kilo alımı gibi metabolik yan etkileri vardır ve uzun süreli kullanımları sakıncalıdır ve genellikleDMARDS tedavilerinin öncesinde hızlı etkileri nedeniyle tercih edilir.

DMARDS grubuna örnek olarak ise metotreksat, leflunomide, siklofosfamid, azathiopürin, hidroksiklorokin ve sülfasalazin sayılabilir. Bu grup ilaçlar yavaş gelişen eklem harabiyetinden ve kalıcı hasarlardan eklemleri diğer dokuları uzun vadede korurlar. Yan etki olarak ise karaciğer hasarı, kemik iliği baskılanması yapabilirler ve immun sistem baskılanması sonucu enfeksiyonlara direnç azalarak ciddi akciğer enfeksiyonlarına sebep olabilirler(34).

Biyolojik ajanlar ise yeni çıkan bir grup ilaç olup DMARDS'ın bir alt grubu olarak sayılabilirler. Abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab ve tofacitinib bu grubun üyeleridir. Genellikle biyolojik olmayan DMARDS tedavisine yeterli yanıtın alınmadığı olgularda ve metotreksat ile kombine kullanıldığında yüksek etkinlik gösterirler, kortikosteroidler gibi genel bir immun baskılanma yerine immun sistemin belirli basamaklarındaki sitokin interlökinlere etki ederler, tofacitinib ise JAK enzimini inhibe ederek etki eder ancak bu ilaçlarla immun sistemdeki ciddi baskılanma nedeniyle enfeksiyonlara karşı direnç de azalır ve enfeksiyon riskini de arttırırlar(35).

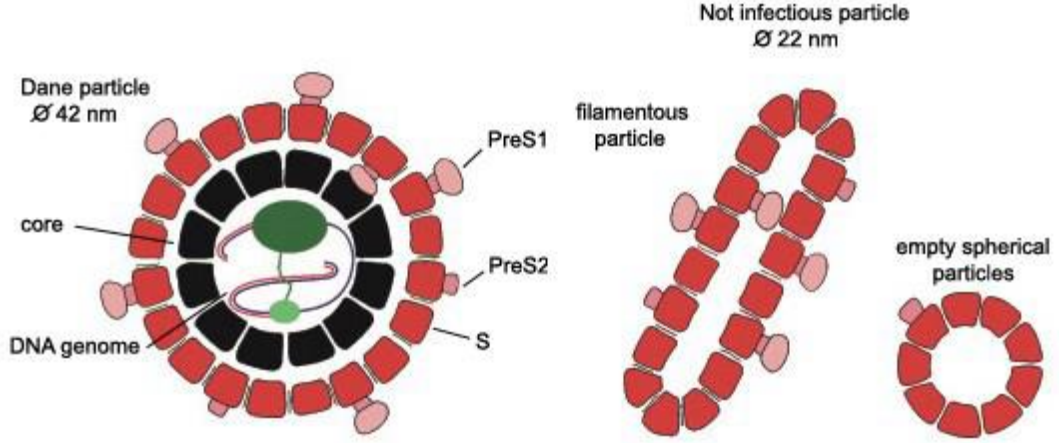
Fizyoterapi de RA tedavisinde eklem hareket açıklığını sağlamak açısından destek tedavi olarak kullanılabilir. Medikal tedavilere rağmen yanıt alınmaz ve eklemlerde medikal tedavi ile giderilemeyecek durumlarda ise cerrahi gündeme gelmektedir. Cerrahi ile gelişen eklem deformiteleri ve ağrı da düzeltilebilmektedir. Sinovyektomi diz, dirsek, bilek, parmak ve kalça eklemlerine uygulanır, inflame sinovyumun cerrahi olarak çıkarılması işlemidir. İnflamasyona bağlı gelişen tendon gevşeklikleri ve rüptürleri de cerrahi olarak tamir

edilir. Geri dönülmez hasar olan eklerde ise eklem cerrahi replasmanı ile eklem protezleri takılır. Eklem protezi yapılamayan olgularda ise ağrıyı azaltmak için eklem füzyonu yapılabilir(36).

2.2. HEPATİT B ENFEKSİYONU

2.2.1 HBV Genomu ve Yapısı

Hepatit B virüsü (HBV) Hepadnovirüs ailesine mensup olup ortohepadnovirüs sınıfında zarflı bir vürüstür. HBV genomu 3.2 kb uzunluğunda kısmi çift sarmallı yapıdadır. Hepadnovirüs ailesinden ortohepadnovirüsler ve avian virüsleri benzer yapısal özellikler gösterirler ve inatçı viral enfeksiyonlardan sorumludurlar(37). HBV virionları aynı zamanda Dane parçacıkları olarak bilinirler ve 42 nm boyutundadırlar.(Şekil 2.4) HBV zarfında 3 tür protein bulunur, bunlar glikolize veya non-glikolize formlarda olabilirler ve large (L), middle (M) ve small (S) proteinler olarak adlandırılırlar. S proteini s geni tarafından kodlanır ve 226 aminoasitten oluşur. M proteini pres2 ve s genleri tarafından kodlanarak 281 aminoasitten oluşurlar. L proteini ise pres1, pres2 ve s genleri tarafından kodlanarak alttıplere bağlı olarak 389-400 aminoasitten oluşur. HBV genomu nükleokapsit (çekirdek) proteinleri tarafından çevrilidir ve viral deoksiribonükleik asisi (DNA)'yı taşır. HBV çekirdek proteinleri genotipe bağlı olarak 183 veya 185 aminoasitten oluşur ve bütün HBV genotiplerinde ileri derecede korunmuştur(38). Virüs partikülleri enfekte hastaların kanlarında çok yüksek miktarlarda bulunurlar 10^{11} partikül/ml. Bununla birlikte boş sferik veya filamentöz partiküllerde kanda bulunurlar yaklaşık 22nm çapındadırlar(39).



Sekil 2.4 HBV virüsünün enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan partükülleri: Sol tarafta PreS1, PreS2 ve S proteinleri içeren Dane partikülü. HBV genomunun çekirdek proteinleri ile çevrilmiş şematik gösterimi. Sol tarafta ise enfeksiyöz olmayan filamentöz ve sferik partiküller.

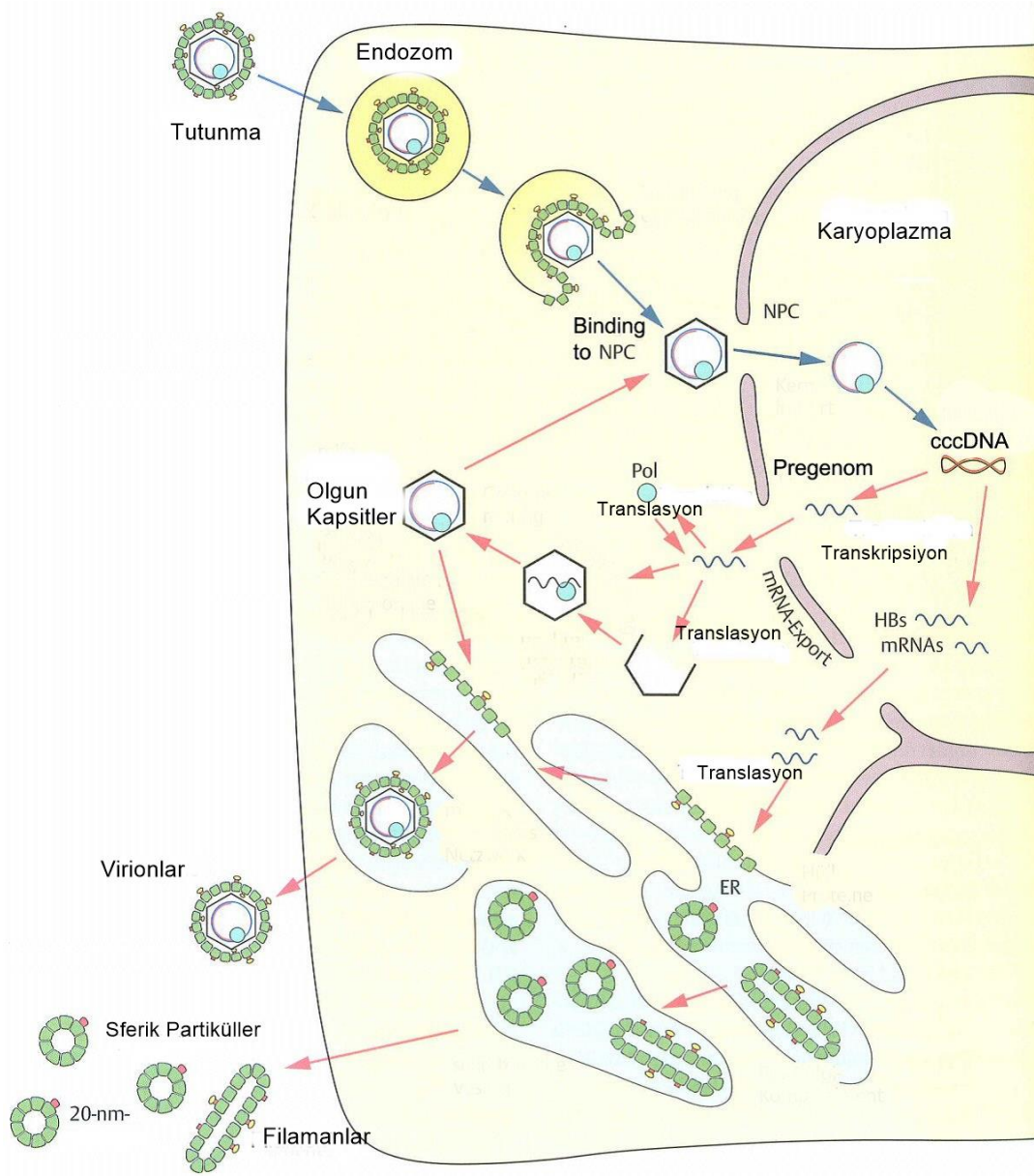
HBV genomu yaklaşık olarak 3.2 kb uzunluğundadır ve replikasyon yeteneğine sahip en küçük genomlardan biridir. HBV farklı coğrafi dağılıma sahip sekiz genotipe (A-J) ayrılır. HBV'nin kısmi çift sarmallı DNA yapılı genomu previral RNA'ların sentezini sağlayan gen kodlarını içerir. Viral genom yüzey, çekirdek, polimeraz enzimi ve x proteininin transkripsiyonunu sağlayan çerçeve kodlarını içerir. Viral polimeraz p proteini – sarmalın 5' ucuna kovalen bağlarlaa bağlıdır. HBV virion DNA'sı düzdür ancak sarmal şeklinde sıralanmıştır (40).

2.2.2 HBV Replikasyonu

HBV replikasyonu asıl olarak hepatositlerde gerçekleşir ancak diğer hücre çeşitlerinde de az bir miktarda replikasyon olabilir. HBV'nin hepatositlere girişi büyük yüzey antijeninin (L protein) N ucuna bağlanarak olur (41). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda virüsün hücreye girişinde sodyum tauroklorat cotransportation peptidinin de hepatositlerde virüsün hücre içine girişinde reseptör görevi yaptığı gösterilmiştir (42). Virüsün hücre içine girişi sonrasında viral kapsid hücre nükleusuna doğru ilerler ve nükleik asitleri salınarak kovalen

olarak kapalı bir dairesel (ccc) DNA yapısı oluşturur. Bu plasmid benzeri DNA yapısı viral ribonükleik asitlerin (RNA) sentezi için şablon görevi görür. Pregenomik ve prenükleal 3.5 kb uzunluğunda iki tür RNA ile 2.4 kb, 2.1 kb ve 0.7 kb uzunluğunda subgenomik RNA'lar oluşturulur (43). Viral RNA'ların sitoplazmaya salınmasından sonra ribozomlarda translasyona uğrayarak çekirdek proteinleri, yüzey proteinleri (S, M ve L) ve X proteinleri sentezlenir. Yüzey proteinleri N terminal uçlarında L ve M proteini olarak görülmezler ancak artık ortak S ve M proteinlerine ilave olarak preS1 ve preS2 bölgeleri olarak da görülürler ve proteinler zarf proteinleri olarak da bilinirler ve viral zarfı oluştururlar. Yüzey proteinleri viral DNA içeren nükleokapsitle birlikte salgılanabildiği gibi, kapsit içermeyen sferik partikül veya filamanlar şeklinde de salgılanabilir(44). (Şekil 2.5)

Pregenomik RNA çekirdek DNA'sı ve viral DNA polimeraz için şablon görevi görür. Viral DNA polimeraz pregenomik RNA'ya bağlanarak çekirdek proteinleri ile paketlenmesini sağlar. Bu çekirdek proteinleri nükleokapsitin temelini oluşturur ve pregenomik RNA'nın bağlanma ve paketlenmesinde aktif rol oynar. Pregenomik RNA'nın negatif sarmallı DNA'ya transkripsiyonu sonrasında pozitif sarmallı da sentezlenir ve çekirdek yüzey proteinleri ve kapsitle birlikte veziküler cisimcikler halinde HBV partikülleri hücre dışı boşluğa multiveziküler cisimcikler halinde salınır(45).



Sekil 2.5 HBV Virüsünün Yaşam Döngüsü

2.2.2 HBV Klinik Gelişimi ve İmmün Patogenezi

HBV virüsle kontamine olmuş kan, semen, vajinal sıvılar gibi vücut sıvıları ile bulaşmaktadır. İnkübasyon süresi 30 ila 180 gün arasında değişkenlik göstermektedir. Hastalıkla enfekte bireylerin %65'inde asemptomatik seyrederek ancak %35 inde enfeksiyon

karaciğerde enflamasyon ile sonuçlanır. Akut hepatitin semptomları ise ikter, büyümüş karaciğer ve kan yapımının baskılanması olarak sayılabilir. Semptomatik akut hepatit genellikle iki veya üç hafta sürmektedir. Bu sürecin sonunda hastalık ya iyileşmektedir veya %5 ila %10 luk bir geç veya erişkin grupta ise kronik faza geçmektedir (46). Yeni doğan infantlarda durum farklıdır ve enfekte bireylerin % 90 a yakını kronik faza geçmektedir. Erken çocukluk döneminde ise %50 oranında kronikleşme görülür. HBV ile kronik enfekte olan bireylerin ise %60'ında hastalık asemptomatik olmakla birlikte kronik persistan hepatit olarak seyir gösterir. Geri kalan %40 lık kısım ise kronik aktif hepatit şeklinde seyir eder ancak zamanla kronik aktif hepatitler de kronik persistan hepatite kendiliğinden zamanla dönüşebilir(47, 48).

Virüsün vücuda girmesi ile birlikte kan yoluyla HBV karaciğere ulaşır ve hepatositleri enfekte eder. HBV'ye karşı doğuştan gelen immün cevap zayıftır ancak edinilmiş adaptif immün yanıtın gelişmiş olması, virüsün temizlenmesi ve karaciğer patolojileri gelişimi açısından belirleyici faktördür (49). Hepatositlerdeki viral replikasyonun öncesinde muhtemelen Kupffer hücreleri HBV patternlerini tanımakta ve proinflamatuvar sitokinleri aktifleştirmektedir. Bununla birlikte IL-6 mitojenle-aktive protein kinazve c-Jun N-terminal kinazı aktivasyonu sonrasıHBV gen ekspresyonunun anahtar faktörleri olan hepatosit transkripsiyon faktörleri hepatisit nükleer faktör 4 α ve hepatosit nükleer faktör 1 α 'nın down regülasyonu ile HBV gen ekspresyonunu baskırlarlar(50). Bütün bu faktörlere rağmen erken dönemde interferon cevabının yetersiz olması HBV'nin karaciğerde yaygınlaşmasına sebep olur. Farelerdeki invivo çalışmalar göstermiştir ki erken dönemde HBV gen ekspresyonunu interferon- α and $-\beta$ baskılamaktadır(51). Hastalığın yaygınlığı ve virüsün temizlenmesi adaptif immün yanıtla yüksek seviyede ilişkilidir. HBV'ye spesifik CD8 T hücre cevabı virüsün kendiliğinden sınırladığı olgularda kuvvetli ve multispesifik olmakla beraber bu yanıt kronik HBV geliştiren hastalarda daha zayıf görülmüştür(49). Akut hepatitte HBV erken evrelerde inkübasyon peryodunda immün sistem tarafından tanınmaktadır. İnterferonlar major histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf 1'leri hücre yüzeyinde aktive ederek enfekte hücrelerin yok edilmesini sağlarlar. MHC 2 ile sınırlı immün cevap başta kapsid proteinleri olan HBcAg ve HBeAg'e karşıdır. HBsAg'ye karşı olan immün cevap ise daha zayıftır. B hücreleri HBcAg ve sonrasında da L ve M proteinleri ile küçük yüzey proteinlerine karşı gelişir. Virüse karşı gelişen nötralize edici antikörler olan anti-HBs ise HBV'nin hepatositlerde yayılmasını engellerler. Kronik HBV iseana olarak HBV'ye spesifik adaptif T hücre immün cevabı ve HBsAg'ye karşı oluşan hümorale immün cevap yetersizliğinden gelişir(48).

2.2.3 Akut ve Kronik HBV Enfeksiyonunun Tanısı

HBV tanısı klinik, biyokimyasal, histolojik ve serolojik tanılara dayanır. Bu bulguların yorumlanması HBV enfeksiyonun farklı klinik formlarının tanınması açısından elzemdir.

Tablo 4 de HBV virüsünün serolojik ve virolojik belirteçleri ve yorumlanması gösterilmiştir(43).

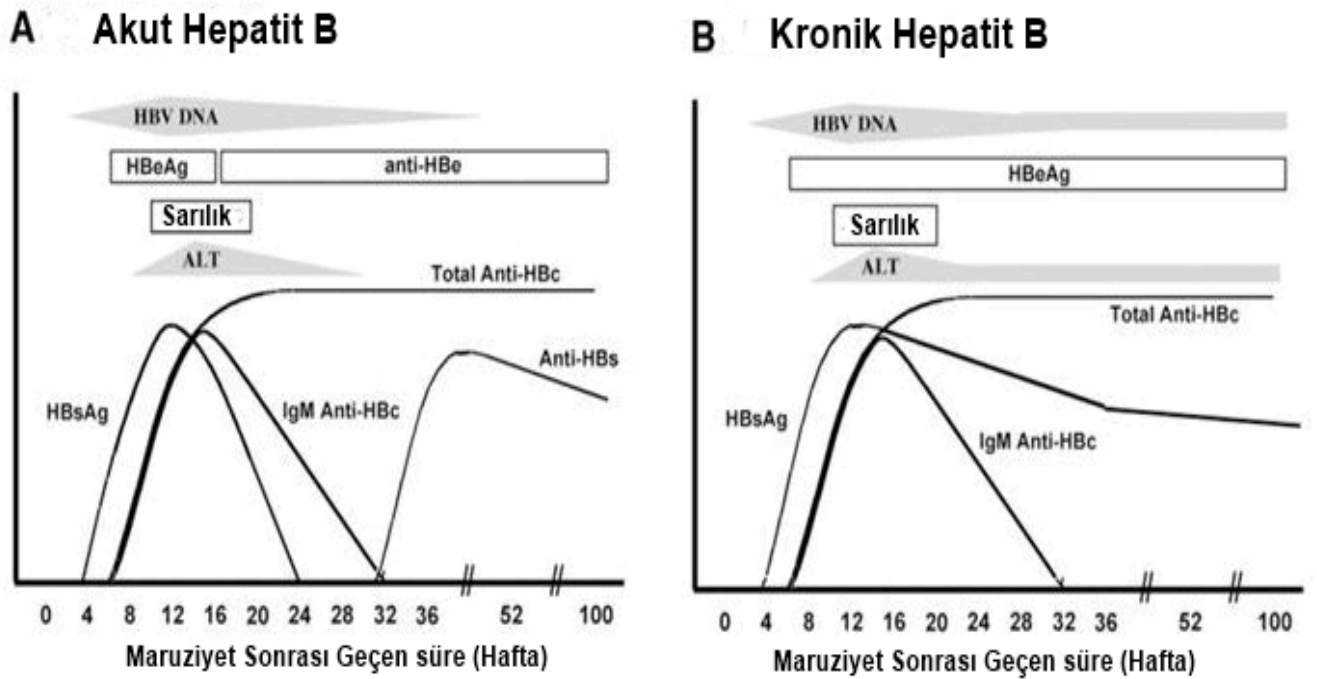
Tablo 4 HBV Belirteçleri Ve Klinik Yorumu

| HBV BELİRTECİ | HEDEFİ VE GÖSTERGESİ |
|---|---|
| HBsAg | <i>HBV enfeksiyonu (akut ve kronik)</i> |
| HBeAg | <i>Yüksek derecede HBV replikasyonu ve bulaştırıcılığı (aynı zamanda tedaviye cevabın belirteçidir)</i> |
| HBV DNA | <i>HBV replikasyonunun derecesi (aynı zamanda tedaviye cevabın birincil belirteçidir)</i> |
| Anti- HBc (IgM) | <i>Akut HBV enfeksiyonu (ayrıca kronik enfeksiyonun alevlenmesi)</i> |
| Anti- HBc (IgG) | <i>Geçirilmiş HBV enfeksiyonu veya kronik HBV enfeksiyonu</i> |
| Anti- HBs | <i>Geçirilmiş HBV enfeksiyonu ve HBV ile aşılama (titresi aşının etkinliğini gösterir)</i> |
| Anti- HBe | <i>Düşük derecede HBV replikasyonu ve bulaştırıcılığı</i> |
| Anti- HBc IgG + ve anti- HBs ve HBsAg - olması | <i>Geçirilmiş HBV enfeksiyonu</i> |
| Anti- HBc IgG ve HBsAg 6 aydan uzun süre + olması | <i>Kronik HBV enfeksiyonu</i> |
| Anti HBc IgG ve/veya anti-HBs ve HBV-DNA + olması | <i>Latent veya okült HBV enfeksiyonu</i> |

Akut ve kronik HBV’de serolojik belirteçlerin seyri şekil 2.6 da gösterilmiştir. HBsAg akut HBV enfeksiyonundaki ilk serolojik belirteçtir ve genellikle enfeksiyonla bulaş sonrası 6. haftada tespit edilebilir. Sekizinci haftadan itibaren ise anti-HBc-IgM ve HBeAg görülmeye başlar. HBeAg‘ye karşı oluşan Ig’ler ise vireminin pik yaptığı noktadan sonra tespit edilebilir bu dönemde aynı zamanda karaciğer transaminazlarında da yükselmeler görülür.Enfeksiyonun ilk iyileşme belirtilerinin tanısal bulguları ise viral yükün azalması ile birlikte HBsAg ve HBeAg’nin periferik kanda düşmesidir (52).

Kronik HBV enfeksiyonu da akut HBV’ye benzer bir başlangıç gösterir (şekil 2.6) ancak kronik HBV ile enfekte bireylerde HBV DNA yükü azalmaz, HBsAg ve HBeAg ise nadiren

kaybolur. HBsAg akut enfeksiyonun kronikleştiğinin bir göstergesi olarak kullanılabilir. HBsAg'nin 6 aydan uzun süre ile pozitif olması HBV enfeksiyonlarının tanısını doğrular. HBV DNA aktif HBV replikasyonunun akut ve kronik HBV enfeksiyonlarındaki belirteçidir. Polimeraz zincir reaksiyonu ile tespit edilen HBV DNA hastalığın bulaştıcılığının bir göstergesidir. Anti-HBc ise toplumdaki enfestasyonu tespit edilebilecek bir belirteçtir. HBcAg aşıda kullanılmadığından sadece HBV enfeksiyonu geçirenlerde görülebilir.



Sekil 2.6 Akut ve Kronik HBV enfeksiyonunun klinik ve serolojik profili

2.2.4 Kronik HBV Enfeksiyonunun Tedavisi

Kronik HBV enfekte hastalar karaciğerde siroz geliştirme ve HCC geliştirme riski taşırlar. HBV DNA yükünün yüksek miktarlarda olması HCC ve siroz gelişimi ile ilişkilidir. HCC'de HBV prevalansının yüksek bulunduğu toplumlarda yüksek bulunmuştur. Kronik HBV

enfeksiyonunun ilk tedavisi interferon- alfadır. Alfa interferonun özellikle pegile edilmiş formu kronik HBV enfeksiyonlarda ilk basamak tedavi olarak tercih edilmektedir ve %30 olgu bu yöntemle tedavi edilebilmektedir. Peg-IFN böylelikle günümüzde ilk basamak kronik HBV tedavisi olarak kabul görmektedir(53). Nükleozit analogları ise bir diğer güncel tedavi yaklaşımıdır. Geçmişte en sık kullanılan nükleozit analogu lamivudin idi. Lamivudin ters transkriptazın pirofosforilaz aktivitesini inhibe eder ve HIV tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir. HBV pregenomik RNA'sının virionlar plazmaya salınmadan önce DNA ya transkripsiyonu olur. Virüs partiküllerinin plazmada yarı ömrü 1,5 gün olduğundan tedaviye başladıktan sonra çok hızlı bir şekilde viral yük azalır, ancak nükleozit analogları ile tedavi HBV cccDNA'sının hepatosit nükleuslarında sebat etmesi sebebi ile elemine edilemez. Bununla beraber yalnızca %10 ile %20 hasta HBeAg pozitifliğini 1 yıllık terapi içerisinde kaybeder yaklaşık aynı oranda bir kısım ise HBV polimeraz genlerindeki mutasyon sonucu lamivudine karşı direnç kazanır ve tekrar viral yükselme olur. Lamivudine karşı gelişen direnç sebebi ile daha az direnç gelişimi olan entekavir ve tenofovir gibi nükleozit analogları geliştirilmiştir(54, 55). (Tablo 5) Tenofovir ve entekavirin diğer nükleozit analoglarına göre belirgin şekilde düşük direnç geliştirme potansiyeli vardır, bu sebeple bu ilaçlar bugün birinci basamak tedavide kullanılmaktadır. HBV'ye bağlı karaciğer yetmezliği veya HCC gelişen hastalarda ise son seçenek olarak ise karaciğer naklidir. HBV ile enfekte hastalarda karaciğer transplantasyonu sonrası tedavi kullanılan immunsupresif ilaçlar nedeniyle zordur ve bu hastalara nükleozit analogları ile birlikte HBsAg'e karşı immunglobulinler tedaviye eklenir. Bütün bu tedavilere rağmen periferik kanda dolaşan HBV partikülleri nedeniyle nakledilen karaciğerde de tekrar enfeksiyon görülebilir(56, 57).

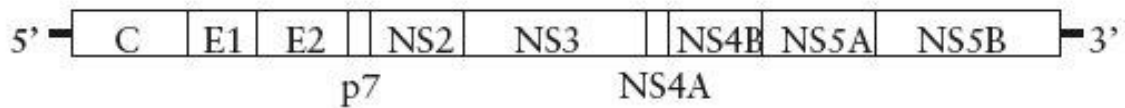
Tablo 5 HBV Tedavisinde onaylanmış nükleozid analogları

| İLAC | YAPISI |
|-------------|-------------------------|
| LAMİVUDİN | <i>Sitidin Analoğu</i> |
| ADEFOVİR | <i>Adenozin Analoğu</i> |
| ENTECAVİR | <i>Guanozin Analoğu</i> |
| TELBUVIDİNE | <i>Timidin Analoğu</i> |
| TENOFOVİR | <i>Adenozin Analoğu</i> |

2.3. HEPATİT C ENFEKSİYONU

2.3.1 HCV Genomu ve Yapısı

Hepatit C virüsü, Flavivirüs ailesinden Hepasivirüs genomuna sahiptir. HCV sferik yapıda, zarflı bir virüs olup yaklaşık olarak 50 nm çapındadır. Tek pozitif zincirli RNA genomu yaklaşık 9500 nükleotit içerir ve 5' ve 3' uçlarından okunma yapılmayan yüksek korunmaya sahip bölgelerle çevrili büyük bir açık okuma çerçevesi içerir (58). (Şekil 2.7)



Şekil 2.7 HCV genomunun şematik gösterimi

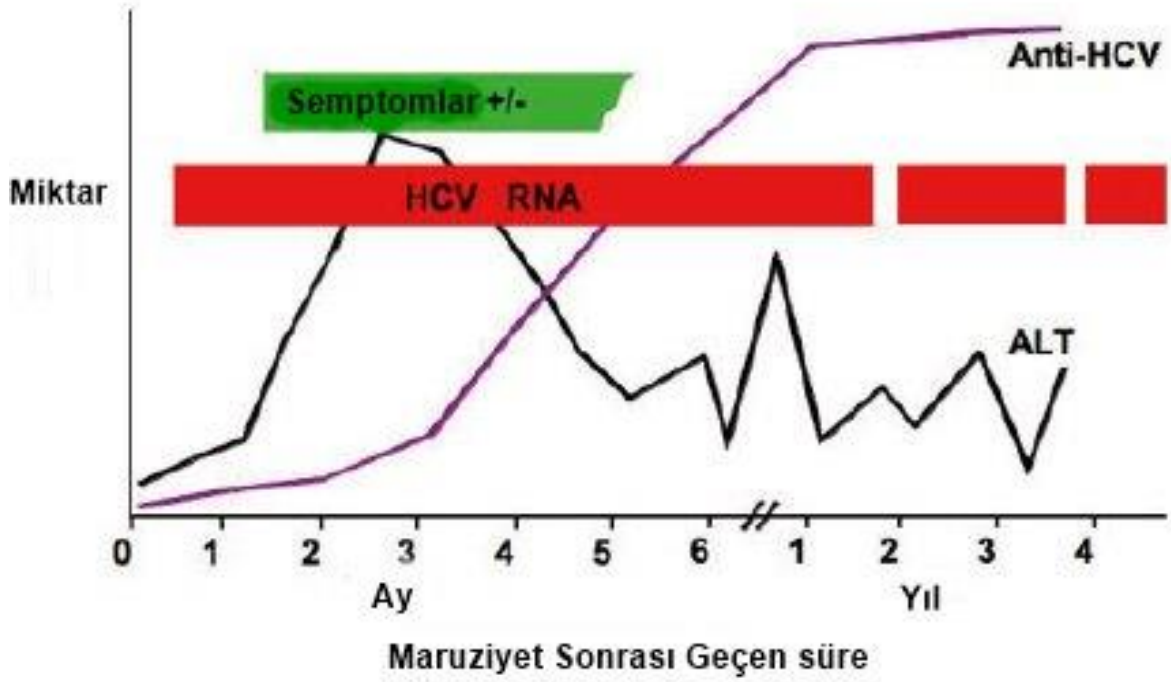
Büyük açıkokuma çerçevesi yaklaşık 3,000 amino asitlik büyük bir polipeptini kodlar. Bu polipeptinin işlenmesi sonucu en az 10 farklı yapısal ve yapısal olmayan protein meydana gelir. Bunlar viral kapsidi oluşturan çekirdek (C) proteini, iki zarf glikoproteini (E1 ve E2), kısa membran peptid p7, viral nucleocapsid'i oluşturan iki çekirdek protein (C), iki zarf glikoproteini (enfeksiyöz virionların salımında ve birleştirilmesinde görevlidir) ve 6 yapısal olmayan ve polipeptin işlenmesi ve viral replikasyonda görev alan proteini(NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A and NS5B) içerir(59). HCV genotipleri altı ana genotipe ayrılır ve

bunların ise seksenden fazla alt tipi veya varyantı vardır ve rakamlarla genotipik, harflerle ise alttip olarak gösterilirler(60). Genotipleri birbirleri arasında nükleozit düzeyinden %30 dan fazla farklılık ihtiva eder, alttipler arasında ise bu oran %20-25 civarındadır.

HCV'nin viral yaşam döngüsünün ve yapısal detayları tatmin edici bir hücre kültürü sistemi olmadığından yeterince anlaşılammıştır ancak HCV hücre kültürleri yeni üretilebildiğinden bu konuda çalışmalar devam etmektedir(61). Hücre kültürlerinden izole edilen virionlar yaklaşık 50 nm çapında düzgün bir dış yüzey sahip olup flavirüs grubundan batı nil virüsü ve deng virüsü ile benzer özellikler gösterirler. Viral dinamiklerin matematiksel modellenmesi viral üretim ve yıkımın yüksek devir oranlarını ortaya çıkardığını göstermektedir, yaklaşık olarak günde 10^{11} ila 10^{13} arasında virion üretilmekte olup bunların tahmini yarı ömürleri ise birkaç saat olmaktadır (62).

2.3.1 HCV Tanısı

HCV enfeksiyonu için tanı yöntemleri 1990 yılında kullanıma sunuldu. Vücut sıvılarındaki spesifik antikorların tespit yöntemi enzim immunoassay ve rekombinant immüno blot teknikleri ile yapılır. İmmunoassay ve immüno blot teknikleri HCV antikorlarını yüksek sensitivite ve spesifitede tespit etmektedir ancak pecere dönemindeki akut HCV enfeksiyonları atlanabilir. Bu dönem ortalama 23 gün olmakla birlikte 60 güne kadar uzayabilir. HCV antikorları genellikle enfeksiyonun akut fazından 2-8 hafta sonra ortaya çıkar(63, 64). (Şekil 2.7)



Sekil 2.7 Kronik Hepatit C enfeksiyonundaki viral serolojik markerler.

İstisnai olarak, immün sistemde bakılanma, HIV, agammaglobulinemi veya hemodiyaliz hastalarında HCV-RNA pozitif enfeksiyonuna rağmen HCV-antikorları negatif olabilir. Antikor testleri akut veya kronik enfeksiyonun, tedavi edilmiş bir enfeksiyondan ayırt edilmesini sağlamaz. Spesifik antikorlar kronik enfeksiyonlu hastada ömür boyu kalabilir, geçirilmiş enfeksiyonda da uzunyıllar veya ömür boyu bu enfeksiyon kalıcı olabilir. Bununla birlikte bu bireylerde geçirilmiş enfeksiyondan kronik enfeksiyonu ayırt etmek için HCV-RNA tespiti gereklidir. immunoassay yöntemi ucuz, kolay uygulanabilen, tamamen otomatize edilmiş ve yüksek miktarlardaki viral yükleri tespit etmekte başarılıdır. Rekombinant immünoblot ise dört antijeni ayırır ve doğrulama testi olarak kullanılmaktadır ancak günümüzde RNA testleri ön plana çıkmaktadır(65).HCV-RNA'nın tespiti için yapılan analizler, viraemiye açıklamak için kullanılır. HCV-RNA saptaması, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) veya dallanmış DNA testi gibi sinyal amplifikasyonu ve hedef

amplifikasyon kullanılarak elde edilebilir(65). Viral genom tespit ve ölçümü için kullanılan klasik teknikler artık gerçek zamanlı PCR analizleriyle değiştirilmektedir. Bu tahliller geniş bir dinamik aralığa sahiptir ve klasik PCR'den daha duyarlıdır ve yaklaşık 10–15 IU / ml'lik alt limit ve 7–8 log₁₀ IU / ml'lik bir üst limit ölçümü yapabilir. Gerçek zamanlı PCR tam otomatik olabilir ve klinik uygulamada HCV-RNA'yı tespit etmek ve ölçmek için tercih edilen bir teknik haline gelmiştir. Niceleme için tercih edilen birim mililitre başına uluslararası birimlerdir (IU / ml), IU'lar ve daha önce kullanılan standartlaştırılmamış kopyalar / ml arasındaki ilişki için dönüşüm faktörleri kullanılabilir(66).

HCV-RNA, enfeksiyonun başlamasından 1-2 hafta sonra saptanabilir hale gelir. HCV-RNA'nın saptanması ve ölçümü klinik pratikte HCV enfeksiyonunu tespit etmek ve doğrulamak ve antiviral tedaviye virolojik yanıtı izlemek için yararlıdır. Bununla birlikte, tedavi edilmeyen hastalarda HCV-RNA seviyesinin hiçbir tanısal değeri yoktur, bu hastalarda takip ve tekrarlayan analizlerin de yeri yoktur (67).

2.3.2 HCV Enfeksiyonunun Epidemiyolojisi Ve Bulaşma Yolları

Hepatit C virüsü enfeksiyonu küresel bir sağlık problemidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) HCV'nin küresel prevalansını % 3 olarak tahmin etmektedir, daha yakın tarihli veriler ise dünya genelinde 150 milyon kişiye karşılık gelen % 2.2'lik bir oran belirtmektedir(68, 69). Dağılımda büyük bir coğrafi değişkenlik derecesi vardır; HCV-antikorların en yüksek yaygınlık oranları Asya ve Afrika'da bildirilmiştir. Örneğin Mısır'da genel HCV seroprevalansı parenteral antischistosomal terapinin bir sonucu olarak % 15-20 civarındadır. Daha düşük prevalansa sahip ülkeler ise Birleşik Devletler, Japonya, Avustralya ve Orta Avrupa'yı % 1–2, bildirilen oranlar%, Güney Avrupa genel yaygınlık oranları % 2.5–3.5 ve Kuzey Avrupa <% 1, Birleşik Krallık ve İskandinavya en düşü yaygınlığa sahip bölgelerdir(70, 71). HCV'nin Güney ve Orta Avrupa'da yayılmasının son yüzyılda güvenli olmayan enjeksiyonlar, tıbbi ve cerrahi prosedürler ve kan ürünlerinin transfüzyonu yoluyla iyatrojenik bir salgın olarak başladığı öne sürülmüştür. Yaşlı bireylerdeki prevalans yüksekliği bu şekilde açıklanabilir(72).

Kuzey Avrupa'da HCV esas olarak intravenöz madde kullanımı ile yayılmaktadır, bu da genel olarak % 0.1 ile % 1 arasında bir yaygınlık ile sonuçlanmakta olup, enfekte bireyler

ağırlıklı olarak 30-49 yaşındadır. Prevelansın son 20-40 yılda ve özellikle genç yetişkinler arasında artmasının temel sebebi bu olarak gösterilebilir. Benzer bir yayılım Amerika Birleşik Devletleri, Avustralya ve benzer HCV epidemiyolojisi olan diğer ülkelerde de görülmüştür(73-75).

Kan transfüzyonu, HCV enfeksiyonunun önde gelen bir nedeni olarak kabul edilmektedir, teşhis yöntemlerinin kullanılabilirliği, daha sonra kan donör taramasının başlatılması ve sağlık bakım koşullarının hızlı bir şekilde iyileştirilmesi, sanayileşmiş ülkelerde transfüzyonla ilişkili bulaşmayı neredeyse tamamen ortadan kaldırmıştır ancak nozokomial enfeksiyonlardan kaynaklanan salgınlar halen görülmektedir ve iatrojenik salgınlar ise daha çok gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir (76). Batı ülkelerinde damardan madde kullanımı, HCV'nin ana bulaş mekanizması haline gelmiştir. Risk, enjeksiyon ekipmanının iğneler ve şırıngaların ortak olarak paylaşılmasıyla ilişkili artmakla birlikte, kaşıklar, pamuklular ve diğer gereçler de bulaş riski oluşturmaktadır(77). Enfekte bir anneden yenidoğana geçişi, elektif sezaryen doğumunun koruyucu etkisi olmaksızın yaklaşık % 5 olarak tahmin edilmektedir, ancak anne sütüyle beslenmenin anne sütüyle beslenmesine ilişkin bir kanıt yoktur (78).

2.3.3 HCV Enfeksiyonunun Seyri

Hepatit A ve B dışı hepatitler ilk tanımlandığı zaman, bu hepatitin uzun süredir devam ettiği ve semptomların hafif olduğu, teşhisin daha çok alanin aminotransferaz (ALT) seviyelerine dayanarak daha fazla olduğu görülmekteydi (79). İlk maruziyetten sonra HCV-enfeksiyonu, serum HCV-RNA'sının saptanmasıyla 7-10 gün içinde tanımlanabilir. Birkaç hafta sonra, ALT gibi karaciğere bağlı serum enzimleri yükselir ve zirve sıklıkla enfeksiyon tarihinden yaklaşık iki ay sonra kaydedilir(80). (Şekil 2.7)

Akut HCV'li kişilerin sadece % 20'si sarılık semptomları geliştirir ve inkübasyon süresi ise yaklaşık 7 hafta civarındadır. HCV enfeksiyonunda fulminan hepatit nadiren görülür. HCV'ye özgü antikorlar, akut enfeksiyon fazından ortalama 2-8 hafta sonra ortaya çıkar, bu nedenle akut HCV enfeksiyonunun teşhisi için HCV-RNA analizi tercih edilir. Kronik HCV enfeksiyonu, 6 ay veya daha uzun süre HCV-RNA'nın kalıcılığı olarak tanımlanır, ancak önceden de sabit bir HCV-RNA pozitifliği ve dalgalanan ALT seviyeleri ile de önceden tahmin etmek mümkündür (81).

Kronik HCV enfeksiyonuna ilerleme yaklaşık olarak % 75 oranında gerçekleşir. Bununla birlikte, bu durum çalışmalarda % 50-85 arasında değişkenlik göstermektedir, muhtemelen yaş, ırk, bağışıklık durumu gibi konak faktörlerine ve bazı viral faktörlere bağlıdır (82).

Sarılık ile akut enfeksiyon gelişenler ile çocuk ve genç kadınlar daha yüksek spontan enfeksiyon geçirme oranına sahip olma eğilimindedirler ancak yaşlılar ile bağışıklık sistemi baskılanmış kişiler daha çok kronik enfeksiyon geliştirme eğilimindedir. Kronik enfeksiyon genellikle uzun yıllar asemptomatik kalır. Bununla birlikte, bazı çalışmalar, bu hastaların karaciğer sirozu olmasa da yaşam kalitesinde azalma olduğunu göstermiştir. Bu, HCV enfeksiyonuna bağlı olabilir, fakat aynı zamanda enfeksiyon bilgisinin psikolojik etkisine veya uyuşturucu kullanımına bağlı bir psikiyatrik duruma da bağlı olabilir (83, 84).

Kronik hepatit C, 20 yıl içinde enfekte olanların % 15-25'inde karaciğer sirozuna ilerler. Genel olarak, toplum temelli çalışmalardan ve enfeksiyon başlangıcında genç yaşta olanlarda daha düşük siroz gelişim oranları bildirilmiştir. Otuz yıldan uzun süren enfeksiyonda progresyon hakkında çok az bilgi vardır, ancak hastalık progresyonunun lineer bir yol izlemediği ve enfekte kişi yaşlandıkça artma olasılığının arttığına dair artan kanıtlar vardır (85).

Alkol, obezite ve HBV veya HIV ko-enfeksiyonu gibi eş faktörler prognozu kötüleştirebilir. Siroz geliştirenlerde karaciğer fibrozunun ilerlemesi başlar ve uzun yıllar önceden tanımlanabilir. Siroz geliştiğinde ise progresyon ilerlemeye devam eder ve her yıl % 2-4 oranında son dönem karaciğer hastalığına ilerleme ihtimali vardır. Ayrıca sirozlu hastalarda trombositopeni, uzamış protrombin değerleri, hipoalbuminemi, ardından asit, özofagus varisleri, ensefalopati ve / veya HCC gelişim son evre karaciğer hastalığı gelişiminden önce ortaya çıkabilir (82, 86).

Karaciğer biyopsisi, karaciğer histolojisi için, enflamasyon derecesini ve fibrozisin evresini değerlendirmek için kullanılır. Örnekleme hatası riskini en aza indirmek için 25 mm'den uzun bir biyopsi optimal kabul edilir. Biyopsi potansiyel komplikasyon riski olan invaziv bir girişimdir, çeşitli invaziv olmayan fibrozisi tespit eden yöntemler mevcut olsa da biyopsi halen altın standart olarak kabul edilmektedir (87).

Hepatoselüler karsinom, ilerlemiş sirozlu hastalarda tipik olarak HCV enfeksiyonu ile 25 yıldan uzun bir süre sonra ortaya çıkan geç bir komplikasyondur. Klinik bulgular, semptomların ve siroz belirtilerinin ve sağ-üst-kadran ağrısının kötüleşmesi olabilir. Serum

alfa-fetoprotein bazen yüksektir, ancak ultrason veya bilgisayarlı tomografi tümörü daha iyi ortaya çıkarabilir. Sirotik hastaların her yıl % 1-4'ünün HCC geliştirdiği ve HCV-enfeksiyonu olan hastaların toplam HCC gelişme riskinin ise 40 yılda ya da yaşam boyu% 7 civarında olduğu tahmin edilmektedir(88).

HCV ile enfekte olmuş kişilerdekimortalite çalışmaları, karaciğer hastalığına bağlı mortaliteye odaklanmıştır ve sıklıkla seçilmiş popülasyonlarda gerçekleştirilmiştir.HCV düşük endemik ülkelerde mortalite ve ölüm nedenleri üzerine toplum tabanlı birkaç çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar, HCV ile enfekte kişilerde genel popülasyondan 3–6 kat artmış tüm nedenlere bağlı mortaliteyi ve karaciğer hastalığı ile karaciğer kanserine bağlı olarak artmış çok yüksek mortalite oranlarını göstermiştir(89).

HCV enfeksiyonu, birkaç karaciğer dışı tezahürlerle ve immünolojik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Esansiyel mixed-kryoglobulinemi ile ilişkisi gösterilmiştir (90).Ayrıca tartışılrsa da malign olmayan Hodgkin lenfoma (NHL) ile bir ilişki olabileceği savunulmuştur(91). Ayrıca HCV, multipl miyelom ve tiroid kanseri gibi diğer hepatik olmayan neoplazmlar ile de ilişkilendirilmiştir(92). HCV aynı zamanda glomerülonefrit ve son dönem böbrek hastalığı ile de ilişkilendirilmiştir (93).

2.3.4 HCV Enfeksiyonunun Tedavisi

Kronik HCV'deki ana tedavi hedefi genellikle karaciğer sirozu ve HCC'nin önlenmesidir. Tedavideki bir diğer hedef de HCV'nin eradikasyondur ve HCV eradikasyonu karaciğer histolojisini iyileştirir. Tedavi ile kalıcı virolojik yanıt elde edildiğinde enfeksiyonun eradike olduğu düşünülmektedir. Kalıcı viral yanıt gelişen hastalarda(tedavi sonrası 24 haftada HCV RNA negatif ise) virüsün kalıcı eradikasyonu hastaların %99'unda sağlanır.HCV ye bağlı kronik karaciğer hastalığı olan ve daha önce tedavi almamış tüm hastalar tedaviye istekli iseler ve kontrendikasyon yoksa tedavi edilmelidirler. İleri fibrozisi olan ve/veya karaciğer dışı bulguları olan(semptomatik kriyoglobulinemi, HCV immün kompleks nefropati) hastalarda hemen tedaviye başlanmalı, tedavi ertelenmemelidir. Fibrozisi olmayan veya minimal olan hastalarda tedavi başlama zamanı tartışmalıdır ve yeni tedaviler beklenebilir(94). Belirlenebilir düzeyde (50 IU/mL üzerinde) HCV-RNA'sı olanlar, 18 yaş ve üzeri hastalar, karaciğer hastalığı kompanse olanlar, hematolojik ve biyokimyasal değerleri tedaviye uygun hastalar (*Serum bilirubin <1.5 mg/dl,Albumin >3.0 g/dl; Hemoglobin >12 g/*

dl; Nötrofil sayısı >1.500 / mm³ ; Trombosit sayısı >75000 /mm³ ; Serum Kreatinin <1.5 mg/dl),depresyon tanılı olanlardan *hastalığı* kontrol altında olanlar, tedavi uyumunun yeterli olacağı düşünülen hastalar tedavi için uygundur. Kontrol altında olmayan depresyon, psikoz veya epilepsi, gebeler, gebelikten korunamayacağı düşünülen çiftler, eşlik eden ciddi hastalığı olanlar, dekompanse karaciğer hastalığı olanlar ise IFN- α ve Ribavirin yan etki ve risklerinden dolayı tedaviye uygun değildirler(95).

HCV tedavisinde kullanılan ilaçlar: pegileinterferonlar; ribavirin, telaprevir, boceprevir, simeprevir ve sofosbuvir olarak sayılabilir.Kronik HCV’de standart tedavi potokolü olarak pegileinterferon ve ribavirin tedavisi kullanılmaktadır.Bu tedaviyle genotip 1’de %40-50 oranında, genotip 2 ve 3’de % 80 oranında kalıcı virolojik yanıt elde edilmektedir.Tedavi süresi genotip 1,4,5,6 için 48 hafta, genotip 2 ve 3 için ise 24 haftadır.Genotip 1 tedavi-naiv hastalarda ise telaprevir ve boceprevir ile üçlü tedavi PEG-IFN/Ribavirin tedavisinden daha yüksek KVY oranlarına sahiptir ve ilk seçenek olmalıdır. Genotip 1 dışı ve tedavi başarısızlığı olan hastalarda IFN- α ve Ribavirin ile yeniden tedavi düşünülmelidir. Kompanse sirozlu hastalarda 4 hafta PEG- IFN/Ribavirin + 44 hafta süreyle boceprevir + PEG- IFN/Ribavirin önerilir. HCV RNA 12 haftada >100 IU/ml veya 24 haftada >10-15 IU/ml ise tüm tedavi kesilmelidir (96).

Bazı tedavi naive seçilmiş genotip 1 hasta gruplarında PEG IFN/Ribavirin tedavisi ile yüksek tedavi başarısı elde edilmektedir. İkili tedavi daha ucuz olması ve yan etkisinin üçlü tedaviye göre daha az olması nedeniyle veya telaprevir ve boceprevirin kontendike olduğu hastalarda seçenek olabilir. IL28B genotipi uygun olan hastalarda ikili tedavi ile elde edilen başarı oranı üçlü tedaviye benzerdir (97).

Genotip 2,3,4,5 veya 6 hastalarında ise tedavi günümüzde PEG-IFN/Ribavirin tedavisi ile yapılmaktadır. Büyük çaplı çalışmalarda genotip 2’de %76, genotip 3’ de % 82 başarı söz konusudur. Genotip 2 ve 3’de ribavirin dozu 800 mg/gün olmalıdır. Genotip 1 dışı hastalarda üçlü tedavi endikasyonu yoktur. Akut HCV’li hastaların ise kronikleşmesini engellemek için tedavi edilmesi gereklidir. HCV genotipinden bağımsız olarak akut hepatit C’li hastaların pegileinterferon monoterapisiyle KVY oranı %90’ın üzerinde bulunmuştur(95).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 2015 ocak ile 2018 temmuz tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Bölümlerinde RA tanısı alan, takip ve tedavisine devam edilen 403 hasta alındı. Demografik bilgileri ve laboratuvar değerleri hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) üzerinden retrospektif olarak elde edildi. Çalışma öncesi VEAH Bilimsel Araştırma Projeleri Danışma Kurulundan etik onay alındı (Karar no: 2017/7). Çalışma sürecinde Helsinki Deklarasyonu'na uyuldu. Tüm bireylerin dosyalarından, hastalık süreleri, demografik bilgileri, AST, ALT, Alkalen Fosfataz (ALP), GGT, CRP, ESR, RF, CCP, HBSag, Anti-HBs, Anti HCV düzeyleri ve kullandıkları ilaçlar retrospektif olarak tarandı.

Romatoid artrit tanısı için ACR-EULAR 2010'da tanımladığı sınıflama kriterlerinden 6 puan ve üzeri olan kadın ve erkek hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.1 Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Hastaların 19 yaş ve üzerinde olması
- En az 1 yıldır romatoid artrit tanısı bulunması
- Romatoid artrit dışında, herhangi bir bağ doku hastalığı bulunmaması

RF'yi etkileyebilecek sistemik lupus eritematozisi, Sjögren sendromu gibi diğer bağ doku hastalıkları ve overlap sendromları, malignitesi, aktif-kronik enfeksiyonu (osteomyelit, tüberküloz, subakut bakteriyel endokardit vs.) olan hastalar ve çalışmaya katılmayı kabul etmemiş olan RA hastaları ile yakınları çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastalar kullandıkları ilaç tiplerine göre 3 gruba ayrıldı. Metotreksat, Salazopril, Hidroksiklorokin veya Leflunamid gibi hastalık modifiye edici (DMARD) grubu ilaç kullananlar grup 1, DMARD ile birlikte kortikosteroid alanlar grup 2, biyolojik ajanlarla birlikte DMARD ve/veya kortikosteroid kullananlar ise grup 3 olarak sınıflandırıldı. Gruplar arasında AST, ALT, Alkalen Fosfataz (ALP), GGT, CRP, ESR, RF, anti-CCP, HBSag, Anti-HBs, Anti HCV düzeyleri arasındaki istatistiksel ilişki incelendi.

3.2 İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmeler “Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 20.0 for Windows” programı kullanılarak yapıldı. Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Shapiro-Wilk ve Kolmogorov Smirnov-testi ile grupların normalite analizleri yapıldı. Grupların arasındaki farkları değerlendirmek için ANOVA testi kullanıldı. Bu değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Pearson testi kullanılmıştır. Sonuçlar için %95’lik güven aralığında; $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 404 romatoid artrit hastası dahil edildi. Hastaların yaşları ortalama $50,943 \pm 12,90$; aralık(19-91) yılıdi. Hastalık süreleri ise $4,876 \pm 3,74$; aralık (1-20) yıl idi.

Hastaların yaşları ve hastalık sürelerinin cinsiyete göre dağılımı ise tablo 6 de gösterilmiştir. Hastaların cinsiyetleri ve hastalık süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla $p = 0,874$, $p = 0,109$). Hastaların tamamı immün baskılayıcı tedavi altında takip edilmekteydi. Hastaların ortalama AST, ALP, ALT, GGT, CRP, ESR, RF, Anti-CCP değerleri tablo 7 de gösterilmiştir.RA hastalarının HBSag, Anti-HCV, Anti-HBs pozitiflik oranları ise tablo 8 de belirtilmiştir.

Tablo 6Hastaların cinsiyetleri, ortalama yaşları ve hastalık süreleri

| Cinsiyet | Toplam Sayı | Yaş (Yıl) Ortalama \pm SD; Aralık (Minimum;Maximum) | Hastalık süresi Ortalama \pm SD; Aralık (Minimum;Maximum)Yıl |
|-----------------|--------------------|---|---|
| Kadın | 318 | $50,89 \pm 13,25$; (19-91) | 56.5 (45;69) 60 (45;68) |
| Erkek | 86 | $51,14 \pm 11,57$; (26-77) | $5,03 \pm 3,7$; (1-20) |

Tablo 7 Hastaların ortalama AST, ALP, ALT, GGT, CRP, ESR, RF, CCP değerleri

| | Sayı | Aralık | Minimum | Maksimum | Ortalama | Standart Deviasyon |
|----------|------|--------|---------|----------|----------|--------------------|
| AST | 404 | 124,0 | 8,0 | 132,0 | 19,18 | 9,42 |
| ALP | 399 | 831,0 | 9,0 | 840,0 | 86,03 | 51,08 |
| ALT | 403 | 145,0 | 3,0 | 148,0 | 19,09 | 12,46 |
| GGT | 397 | 385,0 | 4,0 | 389,0 | 28,65 | 29,06 |
| CRP | 404 | 14,90 | ,10 | 15,00 | 1,82 | 2,30 |
| ESR | 403 | 95,0 | 1,0 | 96,0 | 28,96 | 18,52 |
| RF | 401 | 3030,0 | ,0 | 3030,0 | 188,00 | 335,92 |
| Anti-CCP | 254 | 709,0 | ,0 | 709,0 | 175,97 | 171,88 |

Tablo 8 RA hastalarının HBSag, Anti-HCV, Anti-HBS pozitiflik oranları

| | HBSag | Anti-HCV | Anti-HBs |
|-------------------------------|-------|----------|----------|
| Hasta Sayısı (N) | 386 | 393 | 164 |
| Pozitiflik Sayısı (N) | 11 | 3 | 64 |
| Pozitiflik Yüzdesi (%) | 2,8 | 0,8 | 28,1 |

Hastalar aldıkları tedaviye göre gruplandırıldığında ise birinci gruptaki 183 hasta (% 45) Metotreksat, Salazopril, Hidroksiklorokin veya Leflunamid gibi hastalık modifiye edici DMARD grubu ilaç kullananmakta iken, ikinci gruptaki 176 hasta (%43,6) ise DMARD ile birlikte kortikosteroid almaktaydı, üçüncü grupta da 45 hasta (% 11,1) biyolojik ajanlarla birlikte DMARD ve/veya kortikosteroid kullanmaktaydı.

RA hastalarının ilaç kullanımına göre gruplar arasında yaş, hastalık süresi, AST, ALT, ALP, GGT, CRP, ESR, HBSag, anti-HCV ve anti HBS değerleri ile kıyaslanmasının P değerleri ise tablo 9' de gösterilmiştir. Gruplar arasında AST, ALT, ALP, GGT, CRP, ESR,

anti-HCV ve anti HBS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken HBsag pozitiflik oranları arasında anlamlı bir fark mevcuttu ($p<0.05$). İlaç grupları arasında HBsag pozitiflik düzeylerine göre yapılan post- Hoc Tukey analizlerinde ise biyolojik ajan kullanan 3. grupta 1. gruba göre ($p=0,017$) ve 2. gruba göre ($p=0,032$) anlamlı bir artış mevcuttu, 2. ve 3. grup arasında ise anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

RAhastalarının ilaç kullanımlarına göre 3 grup için yaş, hastalık süresi, AST, ALT, ALP, GGT, CRP, ESR, RF, HBsag, anti-HCV, anti HBS ve cinsiyet değişkenleri arasında pearson testi kullanılarak bulunan korelasyonlar ise tablo 10' da gösterilmiştir.

Tablo 9RAhastalarınınilaç kullanımlarına göre gruplar arasında yaş, hastalık süresi, AST, ALT, ALP, GGT, CRP, ESR, HBsAg, anti-HCV ve anti HBS değerleri ile kıyaslanması.

| İlaç Kullanımı ANOVA | |
|----------------------|------|
| | P |
| Yaş | ,270 |
| HastaliksüreYıl | ,554 |
| AST | ,861 |
| ALT | ,562 |
| ALP | ,541 |
| GGT | ,599 |
| CRP | ,291 |
| EST | ,241 |
| HBsag | ,020 |
| antiHCV | ,441 |
| antiHBS | ,927 |

Tablo 10RAhastalarının yaş, hastalık süresi, AST, ALT, ALP, GGT, CRP, ESR, RF, ilaç tipi, HBsag, anti-HCV, anti HBS ve cinsiyet değişkenleri arasında pearson testi kullanılarak

bulunan korelasyonlar

Correlations

| | | Yaş | Hastalık Süresi | AST | ALT | ALP | GGT | CRP | EST | RF | ilaç Tipi | HBsag | antiHCV | antiHBs | Cinsiyet |
|-----------------|---------------------|--------|-----------------|--------|--------|-------|--------|-------|--------|--------|-----------|-------|---------|---------|----------|
| yaş | Pearson Correlation | 1 | ,232** | ,051 | -,020 | ,065 | ,033 | ,090 | ,143** | ,199** | ,065 | ,036 | ,062 | ,026 | ,008 |
| | Sig. (2-tailed) | | ,000 | ,310 | ,694 | ,197 | ,513 | ,072 | ,004 | ,000 | ,190 | ,477 | ,219 | ,694 | ,874 |
| | N | 403 | 403 | 403 | 402 | 399 | 397 | 403 | 402 | 400 | 403 | 396 | 395 | 228 | 403 |
| hastaliksüreYil | Pearson Correlation | ,232** | 1 | -,081 | -,14** | ,025 | -,129* | ,14** | ,135** | ,092 | ,020 | ,017 | ,026 | -,036 | -,080 |
| | Sig. (2-tailed) | ,000 | | ,103 | ,006 | ,622 | ,010 | ,004 | ,007 | ,066 | ,693 | ,742 | ,609 | ,585 | ,109 |
| | N | 403 | 404 | 404 | 403 | 399 | 397 | 404 | 403 | 401 | 404 | 397 | 396 | 228 | 404 |
| AST | Pearson Correlation | ,051 | -,081 | 1 | ,805** | ,57** | ,536** | -,063 | -,066 | -,002 | -,019 | -,019 | -,041 | -,061 | -,035 |
| | Sig. (2-tailed) | ,310 | ,103 | | ,000 | ,000 | ,000 | ,207 | ,188 | ,961 | ,707 | ,709 | ,415 | ,360 | ,488 |
| | N | 403 | 404 | 404 | 403 | 399 | 397 | 404 | 403 | 401 | 404 | 397 | 396 | 228 | 404 |
| ALT | Pearson Correlation | -,020 | -,138** | ,805** | 1 | ,47** | ,489** | -,087 | -,095 | -,047 | -,015 | -,040 | -,052 | -,089 | ,022 |
| | Sig. (2-tailed) | ,694 | ,006 | ,000 | | ,000 | ,000 | ,080 | ,056 | ,346 | ,768 | ,424 | ,306 | ,178 | ,660 |
| | N | 402 | 403 | 403 | 403 | 399 | 397 | 403 | 402 | 400 | 403 | 396 | 395 | 228 | 403 |
| ALP | Pearson Correlation | ,065 | ,025 | ,570** | ,474** | 1 | ,487** | ,039 | ,059 | ,054 | ,002 | ,016 | -,027 | ,040 | -,063 |
| | Sig. (2-tailed) | ,197 | ,622 | ,000 | ,000 | | ,000 | ,435 | ,244 | ,279 | ,974 | ,752 | ,596 | ,552 | ,207 |
| | N | 399 | 399 | 399 | 399 | 399 | 397 | 399 | 398 | 396 | 399 | 392 | 391 | 228 | 399 |
| GGT | Pearson Correlation | ,033 | -,129* | ,536** | ,489** | ,49** | 1 | ,102 | ,035 | -,058 | -,047 | -,043 | -,029 | -,057 | ,040 |
| | Sig. (2-tailed) | ,513 | ,010 | ,000 | ,000 | ,000 | | ,042 | ,489 | ,249 | ,347 | ,402 | ,574 | ,392 | ,426 |
| | N | 397 | 397 | 397 | 397 | 397 | 397 | 397 | 396 | 394 | 397 | 390 | 389 | 228 | 397 |
| CRP | Pearson Correlation | ,090 | ,144** | -,063 | -,087 | ,039 | ,102* | 1 | ,533** | ,026 | ,043 | -,014 | ,165** | -,016 | ,094 |
| | Sig. (2-tailed) | ,072 | ,004 | ,207 | ,080 | ,435 | ,042 | | ,000 | ,597 | ,391 | ,787 | ,001 | ,808 | ,058 |
| | N | 403 | 404 | 404 | 403 | 399 | 397 | 404 | 403 | 401 | 404 | 397 | 396 | 228 | 404 |
| EST | Pearson Correlation | ,143** | ,135** | -,066 | -,095 | ,059 | ,035 | ,53** | 1 | ,037 | ,051 | ,035 | ,034 | -,038 | -,059 |
| | Sig. (2-tailed) | ,004 | ,007 | ,188 | ,056 | ,244 | ,489 | ,000 | | ,457 | ,304 | ,488 | ,494 | ,571 | ,240 |
| | N | 402 | 403 | 403 | 402 | 398 | 396 | 403 | 403 | 400 | 403 | 396 | 395 | 228 | 403 |
| RF | Pearson Correlation | ,199** | ,092 | -,002 | -,047 | ,054 | -,058 | ,026 | ,037 | 1 | -,003 | ,038 | ,075 | ,162* | ,040 |
| | Sig. (2-tailed) | ,000 | ,066 | ,961 | ,346 | ,279 | ,249 | ,597 | ,457 | | ,957 | ,448 | ,139 | ,015 | ,422 |
| | N | 400 | 401 | 401 | 400 | 396 | 394 | 401 | 400 | 401 | 401 | 394 | 393 | 226 | 401 |
| ilactipi | Pearson Correlation | ,065 | ,020 | -,019 | -,015 | ,002 | -,047 | ,043 | ,051 | -,003 | 1 | ,111* | ,046 | -,022 | -,042 |
| | Sig. (2-tailed) | ,190 | ,693 | ,707 | ,768 | ,974 | ,347 | ,391 | ,304 | ,957 | | ,028 | ,362 | ,742 | ,402 |
| | N | 403 | 404 | 404 | 403 | 399 | 397 | 404 | 403 | 401 | 404 | 397 | 396 | 228 | 404 |
| hbsag | Pearson Correlation | ,036 | ,017 | -,019 | -,040 | ,016 | -,043 | -,014 | ,035 | ,038 | ,111* | 1 | -,015 | -,096 | ,024 |
| | Sig. (2-tailed) | ,477 | ,742 | ,709 | ,424 | ,752 | ,402 | ,787 | ,488 | ,448 | ,028 | | ,770 | ,150 | ,632 |
| | N | 396 | 397 | 397 | 396 | 392 | 390 | 397 | 396 | 394 | 397 | 397 | 396 | 227 | 397 |
| antihcv | Pearson Correlation | ,062 | ,026 | -,041 | -,052 | -,03 | -,029 | ,16** | ,034 | ,075 | ,046 | -,015 | 1 | -,042 | -,046 |
| | Sig. (2-tailed) | ,219 | ,609 | ,415 | ,306 | ,596 | ,574 | ,001 | ,494 | ,139 | ,362 | ,770 | | ,532 | ,365 |
| | N | 395 | 396 | 396 | 395 | 391 | 389 | 396 | 395 | 393 | 396 | 396 | 396 | 227 | 396 |
| antihbs | Pearson Correlation | ,026 | -,036 | -,061 | -,089 | ,040 | -,057 | -,016 | -,038 | ,162* | -,022 | -,096 | -,042 | 1 | ,013 |
| | Sig. (2-tailed) | ,694 | ,585 | ,360 | ,178 | ,552 | ,392 | ,808 | ,571 | ,015 | ,742 | ,150 | ,532 | | ,847 |
| | N | 228 | 228 | 228 | 228 | 228 | 228 | 228 | 228 | 226 | 228 | 227 | 227 | 228 | 228 |
| cins | Pearson Correlation | ,008 | -,080 | -,035 | ,022 | -,06 | ,040 | ,094 | -,059 | ,040 | -,042 | ,024 | -,046 | ,013 | 1 |
| | Sig. (2-tailed) | ,874 | ,109 | ,488 | ,660 | ,207 | ,426 | ,058 | ,240 | ,422 | ,402 | ,632 | ,365 | ,847 | |
| | N | 403 | 404 | 404 | 403 | 399 | 397 | 404 | 403 | 401 | 404 | 397 | 396 | 228 | 404 |

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

5. TARTIŞMA:

Hepatit enfeksiyonları romatolojik hastalıklara yaklaşıırken üzerinde önemle durulması gereken bir konudur. HBV ve HCV enfeksiyonları romatolojik hastalıkların ve otoimmün hastalıkların etiopatogenezinde rol almakla birlikte bu hastalıkların tedavisinde kullanılan immun baskılayıcı ilaçlar da HBV ve HCV enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Hastalık tedavisinde kullanılan tedavi ajanları HBV ve HCV taşıyıcı bireylerde viral reaktivasyona ve enfeksiyonun alevlenmesine neden olabilmektedir (98). HBV ve HCV enfeksiyonları ciddi bir halk sağlığı sorununu temsil etmektedir. Dünyada tahminen 240 milyon insanda kronik HBV enfeksiyonu ve 130-170 milyon kişi de kronik HCV enfeksiyonu mevcuttur(99). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre ise ülkemiz HBV için ortaendemik ve HCV için ise düşük endemite bölgesi olarak gösterilmektedir. Seroprevalansı inceleyen epidemiyolojik çalışmalar ise HBsAg'ın prevalansını % 2-7 arasında göstermektedir, HCV için ise yaş ve coğrafi bölgelere göre farklılıklar görülmekle birlikte genel popülasyonda %0,95 olarak bildirilmiştir(100, 101). Bizim çalışmamızda ise HBs Ag %2,8, Anti HCV ise % 0,8 olarak bulunmuştur. Bu oranlar Türkiye'deki genel popülasyonun HBV ve HCV pozitiflik oranlarıyla benzerlik göstermektedir.

Yılmaz ve arkadaşlarının Diyarbakır bölgesi RA ve Ankilozan spondilit (AS) hastalarında yapmış oldukları benzer HBV ve HCV prevalans çalışmasında da RA da HBsAg pozitiflik oranını %2,3 olarak genel popülasyondan düşük olarak bulmuşlardır ve bu düşüklüğün sebebini son yıllarda artan aşılama oranları ve hasta yaşları ortalama 49.0 ± 13.2 yıl olan genç popülasyongrubuna bağlamışlardır. HCV pozitiflik oranlarını ise %1,1 olarak bulmuşlardır(101). Güneydoğu ve Doğu Anadolu bölgesinde hepatit C ülke ortalamasının üzerindedir. Bizim çalışmamızda da bu oranlara benzer şekilde %2,8 HBsAg ve %0,8 anti HCV oranları bulunmuş olup genel popülasyondan düşük olmakla birlikte bu çalışmaya yakın oranlardır.

Hasta grubumuzun yaş ortalaması ise $50,943 \pm 12,90$ yıl olup nispeten genç sayılabilecek ve aşılamanın etkisiyle genel popülasyona göre düşük HBsAg ve anti HCV oranlarını açıklayabilir. Anti HCV oranlarının düşük olmasının bir diğer sebebi de son yıllarda gündeme giren ve ülkemizde de kullanılmaya başlanan yeni proteaz inhibitörleri etkisiyle HCV tedavisinin etkin bir şekilde yapılabilmesi olabilir (102).

RA prevalansı kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmekle birlikte 35 yaş altı erkeklerde nadiren görülür. Yaş gruplarına göre hastalığın prevalansı değişkenlik göstermekle

beraber genç erişkin hastalarda erkek/kadın oranı 1/5 iken, 60'lı yaşlarda bu oran 1/1 olarak bulunmuştur(9). Bizim çalışmamızda da 318 (% 78,7) kadın hasta ve 86 (%21,2) erkek hasta mevcuttu ve literatür ile uyumluydu.

Çalışmamızda hastaların AST (19,18±9,42) , ALP (86,0±51,0), ALT (19,0±12,4), GGT (28,6±29,0), CRP (1,8±2,3), ESR (28,9±18,5), RF (188,0±335,9), anti-CCP (175,9±171,8) ortalama değerleri olarak bulunmuştur. RA 'in eklem dışı bulguları olarak genellikle akciğerlerde plevral efüzyon, pulmoner nodüller, interstisyel akciğer hastalığı; kardiyak olarak perikardit, myodardit, aritmi, iskemik kalp hastalığı, böbrek tutulumunda ise membranöz nefropati, sekonder amiloidoz ve hematolojik olarak ise kronik hastalık anemisi, Felty sendromu, nötropeni, lenfoma gibi bulgular görülür. Ancak karaciğer tutulumu ise oldukça nadir görülmektedir(103). Karaciğer ve safra yolları fonksiyonlarının değerlendirilmesine yönelik laboratuvar testleri çalışmamızda normal sınırlarda idi. Çalışmamızda karaciğer fonksiyonlarını etkileyebilecek bir diğer faktör ise hastaların kullanmış olduğu ilaçların karaciğere olan toksik etkileri olabilir ancak hastaların düzenli takipleri ve uygun ilaç seçimi ile bu etkiler en aza indirgenebilmektedir.

RA inflamatuvar bir eklem hastalığı olduğundan ve CRP ile ESR'nin yükselmesi beklenen bir durumdur ancak bu belirteçler RA'ya spesifik değildir ve bizim hastalarımız da antiinflamatuvar ve immüdüzenleyici tedavi altında olduğundan anlamlı bir yükselme saptanmamıştır.

Çalışmamızda yüksek seviyelerde bulunan diğer belirteçler ise RF ve anti-CCP'dir. Romatoid Faktör, RA hastalarında keşfedilen ilk otoantikör olmakla birlikte sadece RA hastalarında görülmez; diğer otoimmün hastalıklar, bazı kronik enfeksiyonlar, diyabet, bakteriyel endokardit, kanser, normal yaşlanma, aşılama ve transfüzyonlar RF seviyelerini arttırabilmektedir. Anti-CCP ise RA şüphesinde istenilen bir belirteç olup RA için %97 oranında spesifiktir. RF ve CCP hastalık aktivitesini izlemek için kullanılmaz, çünkü her ikisi de remisyona rağmen pozitif kalma eğilimindedir (10, 103).

RA tedavisinde birinci basamakta EULAR 2013 kılavuzuna göre metotreksat veya DMARD grubu bir sentetik ilaçla birlikte tek başına tedaviye başlanması veya hastalık aktivitesine göre düşük doz bir kortikosteroidin tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Yine aynı kılavuza göre biyolojik ajanların kullanımı ise hastalığın ikinci ve üçüncü basamak tedavisinde yer bulmaktadır (104). Bizim çalışmamızda da toplam % 88,9 hasta birinci basamakta önerilen tedavileri almakta iken, % 11,1 hasta ise ikinci ve üçüncü basamakta önerilen

biyolojik ajan tedavilerini almaktaydı. Bu tedavilerle hastalığın remisyonda olması birinci basamak tedavilerle %90'a yakın bir hasta grubunun uygun ilaç seçimi ile biyolojik ajana gerek kalmadan tedavi edilebildiğini göstermektedir.

İlaç grupları arasında HBsAg pozitiflik düzeylerine göre yapılan post-Hoc Tukey analizlerinde ise biyolojik ajan kullanan 3. grupta 1. gruba göre ($p=0,017$) ve 2. gruba göre ($p=0,032$) anlamlı bir artış mevcuttu, 2. ve 3. grup arasında ise anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Literatürde immün baskılayıcı ilaçların RA'da HBV reaktivasyon riskini arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Chen ve arkadaşları HBsAg pozitif olan 123 RA hastasının takibinde en fazla HBV reaktivasyonu gelişen hastaların biyolojik ajan tedavisi altında olduğunu, DMARD ve glukokortikoidlere göre biyolojik ajanların HBV enfeksiyonu riskini arttırdığını bulmuşlardır(105). Japonya'da yapılan bir ulusal çalışmada ise RA hastalarındaki HBV reaktivasyonunda glukokortikoidlerin DMARD ve biyolojik ajanlara göre HBV reaktivasyon riskini daha çok arttırdığı gösterilmiştir(106). Tayvan'da yapılan bir çalışmada da benzer şekilde Ritüksimab (RTX) kullanan RA hastalarında HBV reaktivasyonu görülmüştür (107). Yine Japonya'da yapılan bir çalışmada: Abatacept, Golimumab, Etanercept, Tocilizumab, Adalimumab, İnfliximab ve Certolizumab kullanan ve HBV taşıyıcısı 152 RA hastasının 15 aylık takiplerinde hastaların %4,6'sında HBV reaktivasyonu gözlenmiştir(108). Bizim çalışmamıza benzer şekilde literatürde biyolojik ajanların HBV ve HCV reaktivasyon riskini arttırdığını gösteren daha birçok olgu gösterilmiştir (109-112). Literatürdeki bu bilgiler ışığında RA hastalarında HBV reaktivasyonundan korunmak için biyolojik ajanların doğru endikasyonla kullanılması ve HBV açısından hastaların yakın takip edilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızdaki anti-HCV pozitiflik oranının düşük olmasından dolayı gruplar arası ilişkinin daha doğru bir şekilde değerlendirilebilmesi için daha geniş hasta serilerine ihtiyaç vardır. Anti-HBs oranı ise HBV aşılmasından etkilendiğinden tedavi ile ilişkisiz bulunmuştur ($p>0,05$).

Çalışmamızın kısıtlılıkları olarak ise hastaların aşılama oranlarının bilinmesi ve tüm hastalarda anti Hbc-ig G'nin çalışmada yer almaması occult hastaların atlanmış olabileceğini düşündürülebilir. Ancak AST-ALT-ALP ve GGT'nin normal olması ve takiplerde de yükselmemiş olması, ilaç tedavisi ile fulminan hepatit gelişen hasta olmaması akut hepatit/reaktivasyon tablosunun gelişmediğinin indirekt göstergesi olabilir.

Sonuç olarak RA hastalarında HBV ve HCV prevelansında normal popölasyona göre belirgin bir artış görölmemekle birlikte özellikle biyolojik ajan kullanımında hepatit reaktivasyon riski göz önünde bulundurulmalıdır. Tüm hastalardan tedavi öncesi viral hepatit tarama testleri istenmelidir ve aşılama gereken hastalar hepatit aşısı planlanmalıdır. Ülkemizde RA'da HBV prevelansını değerlendiren çeşitli çalışmalar mevcut olmakla birlikte bizim çalışmamız ise Van bölgesindeki RA hastalarındaki HBV ve HCV prevelansını değerlendirmek açısından yapılmış ilk çalışmadır.



6. KAYNAKLAR:

1. Costenbader KH, Karlson EW. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis: is there a link? *Arthritis research & therapy*. 2006;8(1):204.
2. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiologic reviews*. 2006;28:112-25.
3. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis* 2000;20(1):1-16
4. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2015;21(11):1020-6.
5. Hsu CS, Lang HC, Huang KY, Lin HH, Chen CL. Association of Rheumatoid Arthritis and Hepatitis B Infection: A Nationwide Nested Case-Control Study From 1999 to 2009 in Taiwan. *Medicine*. 2016;95(18):e3551.
6. WHO. World Health Organization Hepatitis C - global prevalence (update). *Weekly Epidemiological Record*, 74(49), 425-427. 1999.
7. Zou S, Tepper M, Giulivi A. Current status of hepatitis C in Canada. *Canadian journal of public health = Revue canadienne de sante publique*. 2000;91 Suppl 1:S10-5, S-6.
8. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *Jama*. 2018;320(13):1360-72.
9. Spector TD. Rheumatoid arthritis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 1990;16(3):513-37.
10. O'Dell JR. Rheumatic disease. In Goldman L, Ausiello D, editors: *Cecil medicine*, ed 23, Philadelphia, 2007, Saunders. 2007.
11. Lipsky PE. Rheumatoid Arthritis. In Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, editors: *Harrison's principles of internal medicine*, ed 17, New York, 2008, McGraw-Hill.
12. Hochberg MC. Adult and juvenile rheumatoid arthritis: current epidemiologic concepts. *Epidemiologic reviews*. 1981;3:27-44.
13. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis research*. 2002;4 Suppl 3:S265-72.
14. Nurullah A. Türkiye'de Romatizmal Hastalıkların Epidemiyolojisi ve Diğer Ülkelerle Karşılaştırılması. *RAED DERGİSİ* 2010;2:1-8.
15. Lawrence JS. Heberden Oration, 1969. Rheumatoid arthritis--nature or nurture? *Annals of the rheumatic diseases*. 1970;29(4):357-79.
16. Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, Holligan S, Carthy D, Farhan A, et al. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *British journal of rheumatology*. 1993;32(10):903-7.
17. Bodis G, Toth V, Schwarting A. Role of Human Leukocyte Antigens (HLA) in Autoimmune Diseases. *Rheumatology and therapy*. 2018;5(1):5-20.
18. van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, de Jong BA, Breedveld FC, Verweij CL, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50(3):709-15.
19. Edwards CJ, Cooper C. Early environmental factors and rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental immunology*. 2006;143(1):1-5.
20. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1987;30(11):1205-13.

21. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2017;31(1):3-18.
22. Vassilopoulos D, Calabrese LH. Virally associated arthritis 2008: clinical, epidemiologic, and pathophysiologic considerations. *Arthritis research & therapy*. 2008;10(5):215.
23. Rosenberg A. Bones, Joints, and Soft Tissue Tumors. In Kumar M, Abbas AK, Aster JC, editors *Robbin's basic pathology*, ed 9, Philadelphia, 2013, Saunders.
24. Rindfleisch JA, Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *American family physician*. 2005;72(6):1037-47.
25. Sherrer YS, Bloch DA, Mitchell DM, Young DY, Fries JF. The development of disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1986;29(4):494-500.
26. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(8):722-7.
27. Das S, Padhan P. An Overview of the Extraarticular Involvement in Rheumatoid Arthritis and its Management. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics*. 2017;8(3):81-6.
28. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1988;31(3):315-24.
29. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(9):1580-8.
30. Firth J. Rheumatoid arthritis: diagnosis and multidisciplinary management. *British journal of nursing*. 2011;20(18):1179-80, 82, 84-5.
31. Kaushik P, Kaushik R. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *The American journal of medicine*. 2008;121(6):e7; author reply e9-10.
32. Majithia V, Geraci SA. Rheumatoid arthritis: diagnosis and management. *The American journal of medicine*. 2007;120(11):936-9.
33. Allen A, Carville S, McKenna F, Guideline Development G. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis in adults: summary of updated NICE guidance. *Bmj*. 2018;362:k3015.
34. Katchamart W, Narongroeknawin P, Chevairsakul P, Dechanuwong P, Mahakkanukrauh A, Kasitanon N, et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and management of rheumatoid arthritis for non-rheumatologists: Integrating systematic literature research and expert opinion of the Thai Rheumatism Association. *International journal of rheumatic diseases*. 2017;20(9):1142-65.
35. Agarwal SK. Biologic agents in rheumatoid arthritis: an update for managed care professionals. *Journal of managed care pharmacy : JMCP*. 2011;17(9 Suppl B):S14-8.
36. Rehart S, Henniger M. [Surgery for inflammatory rheumatic joint destruction]. *Der Orthopade*. 2018.
37. Sekiba K, Otsuka M, Ohno M, Yamagami M, Kishikawa T, Suzuki T, et al. Hepatitis B virus pathogenesis: Fresh insights into hepatitis B virus RNA. *World journal of gastroenterology*. 2018;24(21):2261-8.
38. Chain BM, Myers R. Variability and conservation in hepatitis B virus core protein. *BMC microbiology*. 2005;5:33.
39. Gilbert RJ, Beales L, Blond D, Simon MN, Lin BY, Chisari FV, et al. Hepatitis B small surface antigen particles are octahedral. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102(41):14783-8.
40. Gerlich WH, Robinson WS. Hepatitis B virus contains protein attached to the 5' terminus of its complete DNA strand. *Cell*. 1980;21(3):801-9.
41. Schulze A, Schieck A, Ni Y, Mier W, Urban S. Fine mapping of pre-S sequence requirements for hepatitis B virus large envelope protein-mediated receptor interaction. *Journal of virology*. 2010;84(4):1989-2000.

42. Zhong G, Yan H, Wang H, He W, Jing Z, Qi Y, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide mediates woolly monkey hepatitis B virus infection of *Tupaia* hepatocytes. *Journal of virology*. 2013;87(12):7176-84.
43. Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology*. 2009;49(5 Suppl):S13-21.
44. Bock CT, Schwinn S, Locarnini S, Fyfe J, Manns MP, Trautwein C, et al. Structural organization of the hepatitis B virus minichromosome. *Journal of molecular biology*. 2001;307(1):183-96.
45. Karayiannis P. Hepatitis B virus: virology, molecular biology, life cycle and intrahepatic spread. *Hepatology international*. 2017;11(6):500-8.
46. WHO. Hepatitis B. Department of Communicable Diseases Surveillance and Response 2002.
47. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *The New England journal of medicine*. 2004;350(11):1118-29.
48. Pan CQ, Zhang JX. Natural History and Clinical Consequences of Hepatitis B Virus Infection. *International journal of medical sciences*. 2005;2(1):36-40.
49. Chisari FV, Isogawa M, Wieland SF. Pathogenesis of hepatitis B virus infection. *Pathologie-biologie*. 2010;58(4):258-66.
50. Quasdorff M, Hosel M, Odenthal M, Zedler U, Bohne F, Gripon P, et al. A concerted action of HNF4alpha and HNF1alpha links hepatitis B virus replication to hepatocyte differentiation. *Cellular microbiology*. 2008;10(7):1478-90.
51. Wieland SF, Guidotti LG, Chisari FV. Intrahepatic induction of alpha/beta interferon eliminates viral RNA-containing capsids in hepatitis B virus transgenic mice. *Journal of virology*. 2000;74(9):4165-73.
52. Gerlich WH. Medical virology of hepatitis B: how it began and where we are now. *Virology journal*. 2013;10:239.
53. Takkenberg RB, Weegink CJ, Zaaijer HL, Reesink HW. New developments in antiviral therapy for chronic hepatitis B. *Vox sanguinis*. 2010;98(4):481-94.
54. D'Souza R, Foster GR. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2004;97(7):318-21.
55. Tang CM, Yau TO, Yu J. Management of chronic hepatitis B infection: current treatment guidelines, challenges, and new developments. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(20):6262-78.
56. Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *The New England journal of medicine*. 1998;339(2):61-8.
57. Tillmann HL, Trautwein C, Bock T, Boker KH, Jackel E, Glowienka M, et al. Mutational pattern of hepatitis B virus on sequential therapy with famciclovir and lamivudine in patients with hepatitis B virus reinfection occurring under HBIg immunoglobulin after liver transplantation. *Hepatology*. 1999;30(1):244-56.
58. Choo QL, Richman KH, Han JH, Berger K, Lee C, Dong C, et al. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1991;88(6):2451-5.
59. Penin F, Dubuisson J, Rey FA, Moradpour D, Pawlotsky JM. Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology*. 2004;39(1):5-19.
60. Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deleage G, Enomoto N, Feinstone S, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2005;42(4):962-73.
61. Heller T, Saito S, Auerbach J, Williams T, Moreen TR, Jazwinski A, et al. An in vitro model of hepatitis C virion production. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102(7):2579-83.
62. Zeuzem S. The kinetics of hepatitis C virus infection. *Clinics in liver disease*. 2001;5(4):917-30.
63. Pears E. Hepatitis C virus infection: risk factors, diagnosis and management. *Nursing standard*. 2010;25(15-17):49-56; quiz 8.

64. Mukherjee R, Burns A, Rodden D, Chang F, Chaum M, Garcia N, et al. Diagnosis and Management of Hepatitis C Virus Infection. *Journal of laboratory automation*. 2015;20(5):519-38.
65. Chevaliez S, Pawlotsky JM. How to use virological tools for optimal management of chronic hepatitis C. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2009;29 Suppl 1:9-14.
66. Gretch D. Standardization of hepatitis C virus--RNA quantification: advances and unfinished business. *Hepatology*. 2000;31(3):788-9.
67. Lagging M, Wejstal R, Norkrans G, Karlstrom O, Aleman S, Weiland O, et al. Treatment of hepatitis C virus infection: updated Swedish Guidelines 2016. *Infectious diseases*. 2017;49(8):561-75.
68. Global Burden Of Hepatitis CWG. Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. *Journal of clinical pharmacology*. 2004;44(1):20-9.
69. WHO. Hepatitis C--global prevalence (update). *Releve epidemiologique hebdomadaire*. 1999;74(49):425-7.
70. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005 Sep;5(9):558-67.
71. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, Lavanchy D, Arthur RR, Magder LS, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet*. 2000;355(9207):887-91.
72. Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *Journal of hepatology*. 2008;48(1):148-62.
73. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World journal of gastroenterology*. 2007;13(17):2436-41.
74. Mehta SH, Vogt SL, Srikrishnan AK, Vasudevan CK, Murugavel KG, Saravanan S, et al. Epidemiology of hepatitis C virus infection & liver disease among injection drug users (IDUs) in Chennai, India. *The Indian journal of medical research*. 2010;132:706-14.
75. Martins T, Narciso-Schiavon JL, Schiavon Lde L. [Epidemiology of hepatitis C virus infection]. *Revista da Associacao Medica Brasileira*. 2011;57(1):107-12.
76. Prati D. Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: a global review. *Journal of hepatology*. 2006;45(4):607-16.
77. Matheï C, Buntinx F, van Damme P. Seroprevalence of hepatitis C markers among intravenous drug users in western European countries: a systematic review. *J Viral Hepat* 2002 May;9(3):157-73.
78. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. A significant sex--but not elective cesarean section--effect on mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2005 Dec 1;192(11):1872-9.
79. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Alter HJ, Holland PV. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N Engl J Med* 1975;292(15):767-70.
80. Chevaliez S, Pawlotsky JM. How to use virological tools for optimal management of chronic hepatitis C. *Liver Int* 2009;29 Suppl 1:9-14.
81. Hofer H, Watkins-Riedel T, Janata O, Penner E, Holzmann H, Steindl-Munda P, et al. Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. *Hepatology*. 2003;37(1):60-4.
82. Thomas DL, Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Clinics in liver disease*. 2005;9(3):383-98, vi.
83. Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998 Jan;27(1):209-12.
84. Bjornsson E, Verbaan H, Oksanen A, Fryden A, Johansson J, Friberg S, et al. Health-related quality of life in patients with different stages of liver disease induced by hepatitis C. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2009;44(7):878-87.
85. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008;48(2):418-31.

86. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997;112(2):463-72.
87. Bedossa P. Assessment of hepatitis C: non-invasive fibrosis markers and/or liver biopsy. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2009;29 Suppl 1:19-22.
88. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S35-50.
89. Duberg AS, Torner A, Davidsdottir L, Aleman S, Blaxhult A, Svensson A, et al. Cause of death in individuals with chronic HBV and/or HCV infection, a nationwide community-based register study. *Journal of viral hepatitis*. 2008;15(7):538-50.
90. Hirayama K, Koyama A. Mixed cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus infection. *Internal medicine*. 2000;39(5):351-2.
91. Nieters A, Kallinowski B, Brennan P, Ott M, Maynadie M, Benavente Y, et al. Hepatitis C and risk of lymphoma: results of the European multicenter case-control study EPILYMPH. *Gastroenterology*. 2006;131(6):1879-86.
92. Montella M, Crispo A, de Bellis G, Izzo F, Frigeri F, Ronga D, et al. HCV and cancer: a case-control study in a high-endemic area. *Liver*. 2001;21(5):335-41.
93. Tsui JJ, Vittinghoff E, Shlipak MG, Bertenthal D, Inadomi J, Rodriguez RA, et al. Association of hepatitis C seropositivity with increased risk for developing end-stage renal disease. *Archives of internal medicine*. 2007;167(12):1271-6.
94. Lagging M, Wejstal R, Uhnöo I, Gerden B, Fischler B, Friman S, et al. Treatment of hepatitis C virus infection: updated Swedish Consensus recommendations. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2009;41(6-7):389-402.
95. Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. *Lancet* 2015 Mar 21;385(9973):1124-35.1124-35.
96. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for Study of Liver D. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011;54(4):1433-44.
97. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009;461(7262):399-401.
98. Ostuni P, Botsios C, Punzi L, Sfriso P, Todesco S. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(7):686-7.
99. Hatzakis A, Wait S, Bruix J, Buti M, Carballo M, Cavaleri M, et al. The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference*. *Journal of viral hepatitis*. 2011;18 Suppl 1:1-16.
100. Specialist Panel on Chronic Hepatitis BitME. A review of chronic hepatitis B epidemiology and management issues in selected countries in the Middle East. *Journal of viral hepatitis*. 2012;19(1):9-22.
101. Yilmaz N, Karadag O, Kimyon G, Yazici A, Yilmaz S, Kalyoncu U, et al. Prevalence of hepatitis B and C infections in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: A multicenter countrywide study. *European journal of rheumatology*. 2014;1(2):51-4.
102. Horsley-Silva JL, Vargas HE. New Therapies for Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology & hepatology*. 2017;13(1):22-31.
103. Dan L, Anthony F, Kasper D, Stephen H, Jameson J, . LJ. *Harrisons Manual of Medicine, 18th Edition*2012.
104. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(3):492-509.

105. Chen MH, Chen MH, Liu CY, Tsai CY, Huang DF, Lin HY, et al. Hepatitis B Virus Reactivation in Rheumatoid Arthritis Patients Undergoing Biologics Treatment. *The Journal of infectious diseases*. 2017;215(4):566-73.
106. Fujita M, Sugiyama M, Sato Y, Nagashima K, Takahashi S, Mizokami M, et al. Hepatitis B virus reactivation in patients with rheumatoid arthritis: Analysis of the National Database of Japan. *Journal of viral hepatitis*. 2018;25(11):1312-20.
107. Tien YC, Yen HH, Chiu YM. Incidence and clinical characteristics of hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients receiving rituximab for rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2017;35(5):831-6.
108. Watanabe T, Fukae J, Fukaya S, Sawamukai N, Isobe M, Matsuhashi M, et al. Incidence and risk factors for reactivation from resolved hepatitis B virus in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs. *International journal of rheumatic diseases*. 2018.
109. Nakamura J, Nagashima T, Nagatani K, Yoshio T, Iwamoto M, Minota S. Reactivation of hepatitis B virus in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs. *International journal of rheumatic diseases*. 2016;19(5):470-5.
110. Pyrpasopoulou A, Douma S, Vassiliadis T, Chatzimichailidou S, Triantafyllou A, Aslanidis S. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection following rituximab administration for rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*. 2011;31(3):403-4.
111. Germanidis G, Hytioglou P, Zakalka M, Settas L. Reactivation of occult hepatitis B virus infection, following treatment of refractory rheumatoid arthritis with abatacept. *Journal of hepatology*. 2012;56(6):1420-1.
112. Lin KM, Lin JC, Tseng WY, Cheng TT. Rituximab-induced hepatitis C virus reactivation in rheumatoid arthritis. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*. 2013;46(1):65-7.

.....