

**T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KRONİK HEPATİT B VE KRONİK HEPATİT C HASTALARINDA
FIBROTEST-ACTİTEST'İN KARACİĞER BİYOPSİSİNE ALTERNATİF
OLARAK KULLANIMI**

Dr. Cemile UYAR

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİMDALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. F. Zeynep AKÇAM**

Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından
1383-TU-06 proje numarası ile desteklenmiştir.

**2008
ISPARTA**

ÖNSÖZ

Uzmanlık öğrenciliğim süresince eğitimimi bilgi ve deneyimleri ile sağlayan ve her zaman yanımda olan hocam Prof. Dr. Güler YAYLI'ya, eğitimimde çok emeği olan, desteğini hiç esirgemeyen ve tez çalışmalarımı yöneten hocam Yrd. Doç. Dr. Füsun Zeynep AKÇAM'a, eğitimimde çok emeği olan ve hep desteğini gördüğüm hocam Yrd. Doç. Dr. Onur KAYA'ya teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarımda bilgi ve desteğini esirgemeyen Dr. Tufan NAYİR ve Mustan ÜLKER'e, benim için çok değerli olan ve her zaman değerli kalacak Dr. Emin ÖZEL başta olmak üzere, kötü gün dostum Dr. F. Özge AYGÜN'e, beraber çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum asistan arkadaşlarım Dr. Arzu TIĞLI, Dr. Nefise BAŞOĞLU, Dr. Esra NURLU TEMEL, Dr. Tennure CEYLAN, Dr. Hüseyin ERSAVAŞ, Dr. Kemal AVŞAR'a, başta Emine YUMUŞAK olmak üzere tüm servis hemşirelerine, Enfeksiyon Kontrol Komitesi hemşirelerine, sekreterimiz Melek KOZLAY başta olmak üzere tüm Enfeksiyon Hastalıkları Servisi çalışanlarına ve her zaman yanımda olan CANIM AİLEM'e çok teşekkür ederim.

KISALTMALAR ve SEMBOLLER

ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
DNA	: Deoksi Ribonükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ELİSA	: Enzyme Linked İmmuno Sorbent Assay
GGT	: Gama Glutamil Transpeptidaz
HBV	: Hepatit B Virüsü
HbcAg	: Hepatit B Çekirdek Antijeni
HbeAg	: Hepatit B Enfektivite Antijeni
HBsAg	: Hepatit B Yüzey Antijeni
HCC	: Hepatosellüler Karsinoma
HCV	: Hepatit C virüsü
Ig	: İmmunglobulin
IFN	: İnterferon
ORF	: Open Reading Frame
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RNA	: Ribonükleik Asit
TNF	: Tümör Nekrosiz Faktör

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
KISALTMALAR ve SEMBOLLER	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİLLER ve TABLOLAR DİZİNİ.....	iv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu	2
2.1.1. Virüsün Yapısı	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Patogenez	5
2.1.4. Klinik Seyir.....	7
2.1.4.1. Akut Hepatit B’de Klinik.....	7
2.1.4.2. Kronik Hepatit B’de Klinik	7
2.1.5. Tanı	8
2.2. Hepatit C Virüs Enfeksiyonu	10
2.2.1. Virüsün Yapısı	10
2.2.2. Epidemiyoloji.....	11
2.2.3. Patogenez	14
2.2.4. Klinik	14
2.2.5. Tanı	15
2.3. Karaciğer Biyopsisi.....	17
2.4. Serum Fibrozis Göstergeleri	21
2.4.1. Fibrotest ve Actitest	23
3. MATERYAL-METOD.....	26
4. BULGULAR ve SONUÇLAR.....	29
5. TARTIŞMA	32
ÖZET	35
SUMMARY	37
KAYNAKLAR	39

ŞEKİLLER ve TABLOLAR DİZİNİ

Şekil 1. FIBROTEST, ACTITEST skorlarının Metavir skorlama sistemine göre belirlediği fibrozis ve nekroinflamatuvar aktivite düzeylerinin, diğer skorlama sistemlerine göre dönüşümü	25
Tablo 1. HBV Enfeksiyonunda Bulaşma Yollarına Göre Risk Grupları.....	3
Tablo 2. Çalışmada kullanılan FIBROTEST ve fibroz düzeyleri arasındaki dönüşüm ile ACTITEST ve nekroinflamatuvar aktivite düzeyleri arasındaki dönüşüm	25
Tablo 3. Serolojik incelemede kullanılan Metavir skorlama sistemine göre fibroz düzeyleri.....	26
Tablo 4. Serolojik incelemede kullanılan Metavir skorlama sistemine göre aktivite düzeyleri.....	27
Tablo 5. Histopatolojik incelemede kullanılan Metavir skorlama sistemine göre fibrozis düzeyleri.....	27
Tablo 6. Histopatolojik incelemede kullanılan Metavir skorlama sistemine göre aktivite düzeyleri.....	27
Tablo 7. Fibroz düzeylerine göre tespit edilen frekanslar	29
Tablo 8. Aktivite düzeylerine göre tespit edilen frekanslar	29
Tablo 9. ACTITEST aktivite düzeyleri ile biyopsi aktivite düzeylerinin karşılaştırılması.....	30
Tablo 10. FIBROTEST fibrozis düzeyleri ile biyopsi sonucu tespit edilen fibrozis düzeylerinin karşılaştırılması	30
Tablo 11. Kappa istatistik değerlendirme kategorileri.....	30
Tablo 12. FIBROTEST Sonuçları	31
Tablo 13. ACTITEST Sonuçları.....	31

1. GİRİŞ

HBV (Hepatit B Virüsü) ve HCV (Hepatit C Virüsü) kronik hepatite yol açan başlıca hepatotropik virüslerdir.

Kronik hepatitler, tüm dünyada önemli sağlık sorunları arasında bulunmaktadır. Kronik HBV ve kronik HCV’de tedavi endikasyonlarının tespit edilebilmesi için doğru tanı testlerine ihtiyaç vardır. Tanı testleri içinde, serolojik testler, viral yükün belirlenmesi ve karaciğer biyopsisi yapılması önem taşır.

Kronik viral hepatitlerin tanı ve evrelendirilmesi, karaciğer biyopsisinin başlıca endikasyonları arasında yer alır (1).

Karaciğer biyopsisinin; komplikasyonlar, örnekleme hatası ve patolojik değişiklikler olmak üzere üç ana kısıtlaması mevcuttur (1-6). Özellikle komplikasyonlar nedeniyle biyopsinin yerini alabilecek non invaziv testler günümüzde önem kazanmaktadır.

FIBROTEST ve ACTITEST, altı serum biyokimyasal belirleyicinin düzeylerini, hastanın yaşı ve cinsiyeti ile birlikte patentli bir yapay zeka algoritmasında birleştirilerek, karaciğerdeki fibroz düzeyinin ve nekroinflamatuvar aktivite derecesinin belirlenmesinde kullanılabilecek non invaziv testlerdir.

Çalışmamızda, FIBROTEST ve ACTITEST’in karaciğer biyopsisine alternatif olarak kullanılabilirliğini araştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu

2.1.1. Virüsün Yapısı

HBV, Hepadnaviridae ailesinin orthohepadnavirüs cinsi içinde yer alan hepatotropik, zarflı bir virüs olup, aile içinde insanlarda enfeksiyon oluşturan tek türdür.

Enfekte hücrelerde üç farklı HBV partikülü gösterilmiştir. Dane partikülü olarak isimlendirilen, yaklaşık 42 nm çapındaki küresel şekilli partikül enfektif özelliktedir. 22 nm çapındaki küresel partikül ile tübüler partiküller ise nükleik asit içermeyip enfektif değildirler (7). Dane partikülünün çekirdeğinde bulunan viral genom çember şeklinde ve kısmen çift iplikçikli DNA (Deoksi Ribonükleik Asit) yapısındadır. İplikçiklerden uzun olanı L veya negatif zincir, kısa olanı ise S veya pozitif zincir olarak isimlendirilir. Genetik bilginin tamamı uzun sarmal üzerinde kodlanmış olup bu sarmal üzerinde S, C, X ve P kısaltmaları ile gösterilen dört değişik protein kodlayan nükleik asit dizisi (ORF= Open Reading Frame) tanımlanmıştır. S geni üzerinde pre S1, pre S2 ve S olmak üzere üç, C geni üzerinde pre C ve C olmak üzere iki farklı bölge bulunmaktadır. S gen organizasyonu hangi bölgeden başlarsa başlasın HBsAg (yüzey antijeni HBsAg) sentezlenirken, C gen organizasyonu pre C bölgesinden başlarsa HBeAg, C bölgesinden başlarsa HBcAg sentezlenmektedir (8-11).

HBV'nün konak hücreye bağlanmasında bazı konak doku faktörlerinin rol oynadığı düşünülmektedir. Fibronektin, transferrin reseptörü, apolipoprotein H, insan serum albumini, pre S2 glikan ve HBV bağlayan faktör gibi birçok reseptör adayı tanımlanmıştır (12).

Hepatosite bağlanan virüsün konak hücre çekirdeğine nasıl ulaştığı tam olarak açıklanamamakla birlikte reseptör bağımlı endositoz yoluyla hücre içine girdiği düşünülmektedir (12).

2.1.2. Epidemiyoloji

Hepatit B, dünyada en yaygın saptanan enfeksiyon hastalıklarından biridir. DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tahminlerine göre iki milyardan fazla insan bu virüsle karşılaşmış ve halen dünya üzerinde 300 milyondan fazla kişi de taşıyıcı olarak

bulunmaktadır (9). HBV'nün yayılmasında asemptomatik taşıyıcılık oldukça önemlidir. Taşıyıcılık gelişmesinde enfeksiyonu alma yaşının küçük olması, erkek cinsiyet, doğuştan veya kazanılmış bağışıklık bozukluğunun bulunması önemli risk faktörleridir(13).

Dünyada yılda beş milyondan fazla akut hepatit B olgusu ortaya çıkmakta, akut enfeksiyondan sonra yetişkin hastaların %5'i kronik olarak enfekte kalmaktadır. Eğer enfeksiyon 1-5 yaş arası alınmışsa %20-50 olasılıkla kronikleştiği bilinmektedir (14-16).

HBV'nün bulaşmasında taşıyıcıların yanısıra, akut ve kronik enfeksiyonlu bireylerin kan ve vücut sıvıları önemli rol oynar (17,18). İnsan vücut sıvılarından kan, semen ve vajinal sekresyonlarda önemli oranda HBV bulunurken (HBsAg ve HBV DNA pozitifliği) ter, gözyaşı, tükürük, süt ve diğer vücut sıvılarında da virüs tespit edilmiş olup, bu sıvılar da potansiyel olarak enfeksiyöz kabul edilmektedir. Bununla birlikte enfeksiyöz HBV partikülleri yalnızca serum, tükürük ve semende kesin olarak gösterilebilmiştir (18,19).

Enfekte kan yada vücut salguları ile parenteral temas (perkütan), cinsel temas, enfekte anneden bebeğe bulaşma (perinatal-vertikal), enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal) olmak üzere HBV'nün dört ana bulaşma yolu vardır. HBV enfeksiyonunun bulaşma yolları ve bulaşma yollarına göre risk grupları Tablo 1'de özetlenmiştir (17).

Tablo 1. HBV Enfeksiyonunda Bulaşma Yollarına Göre Risk Grupları

1- Parenteral (perkütan) bulaşma

- Çoğul transfüzyon yapılan hastalar
- Hemodiyaliz hastaları
- Damar içi uyuşturucu bağımlıları
- Dövme yaptıranlar
- Sağlık personeli

2- Cinsel temasla bulaşma

- Erkek eşcinseller
- HBV taşıyıcılarının cinsel partnerleri
- Çok partnerli heteroseksüeller

3- Perinatal-vertikal bulaşma

- HBV taşıyıcısı annenin bebekleri

4- Horizontal bulaşma

- Kötü hijyen ve düşük sosyoekonomik durum
- Mental özürlüler

Dünyada HBV Enfeksiyonu Prevalansı

HBV enfeksiyonu prevalansı tüm dünyada oldukça iyi araştırılmıştır. HBsAg ve anti-HBs pozitifliği oranları, enfeksiyonun alınma yaşı, en sık görülen bulaşma yolu gibi kriterler gözönüne alınarak dünya, düşük, orta ve yüksek endemisite bölgelerine ayrılmıştır (17,20).

Düşük endemisite bölgeleri, Kuzey Amerika, Kuzey ve Batı Avrupa, Yeni Zelanda, Avustralya gibi gelişmiş ülkelerdir (17,21). Bu ülkelerde genel popülasyonda hepatit B insidansı düşük olup cinsel temas en önemli bulaş yoludur. En yüksek riske sahip olanlar homoseksüeller, çok partnerli heteroseksüeller, hemodiyaliz hastaları, intravenöz ilaç bağımlıları ve sağlık çalışanlarıdır. Etken ile çoğunlukla erişkin dönemde karşılaşılır. HBV taşıyıcılık prevalansı %2'den azdır. Erişkinler için enfeksiyonla karşılaşma oranı %20'yi geçmez (22). Enfeksiyonun epidemiyolojisine etki eden faktörlerden biri de HBV'nün genotipleridir. Enfeksiyon açısından düşük endemisite bölgeleri olan Kuzeybatı Avrupa ülkelerinde virüsün baskın genotipi, Genotip A'dır (23).

Orta endemisite bölgelerinde (Japonya, Orta Asya, Orta Doğu, Orta Amerika) HBsAg pozitifliği %2-5 oranındadır. Yetişkinlerin %20-60'ında anti-HBs pozitifdir. Enfeksiyon çoğunlukla çocukluk, ergenlik ve genç erişkinlik döneminde alınır. Başlıca bulaş yolu perkütanöz yada horizontaldir (14,15).

Yüksek endemisite bölgelerinde (Sahra altı Afrika, Güneydoğu Asya, Çin, Alaska) HBsAg pozitifliği %5-20 oranındadır ve yetişkinlerin %70'ten fazlası enfeksiyona karşı bağıştır. Perinatal ve horizontal bulaş ana bulaş yoludur. Asya'da perinatal bulaşma, Afrika'da horizontal bulaşma ön plandadır (14,15).

Türkiye'de HBV Enfeksiyonu Prevalansı

Ülkemizde hepatit B orta derece endemiktir. Toplumun %20-60 kadarı HBV ile karşılaşmıştır. Ülkemizde HBsAg seroprevalansı bölgeler arası değişmek üzere %3,9-12,5 olarak belirtilmiştir (24). Lokal faktörler, etnik yapı, yüksek riskli cinsel ilişki sıklığı ve damar içi ilaç kullanımı, HBV prevalansının bölgesel farklılığında rol oynar (25). Kronik HBV enfeksiyonu ya da kronik hepatiti olan hastalarda ülkemizde baskın HBV genotipi, Genotip D'dir (23,26).

2.1.3. Patogenez

HBV enfeksiyonunun patogenezinde immün kökenli süreçlerin rol oynadığı ve enfeksiyondan iyileşmede konağın immün sisteminin önem kazandığı bilinmektedir (27). HBV'ne bağılı fulminan hepatitlerde virüs düzeyinin düşük olmasına rağmen masif hepatosellüler nekrozun görülmesi bu görüşü desteklemektedir (24). Hastaların bir kısmında virüs etkin bir şekilde temizlendiği halde, bazılarında persistan enfeksiyon gelişebilir. HBV enfeksiyonunun doğal seyrindeki bu farklılıklarda, immün yanıtın güç ve kalitesinin sorumlu olduğunu destekleyen kanıtlar elde edilmiştir (28).

Temel mekanizma, enfekte hepatositlerin, sitotoksik T hücre aracılığı ile lizise uğramasıdır.

HBV'nün hepatositlere, virüsün pre S1 domeni ile bir transmembran enzimi (gliseraldehit 3 fosfat dehidrogenaz), IgA reseptörü, IL-6 reseptörü veya asialoglikoprotein reseptörüne, pre S2 domeni ile polimerize insan serum albüminine bağlanarak hücreye girdiği ileri sürülmektedir. Ayrıca virüsün pre S1 aracılığı ile karaciğer hücresi membranında fosfolipid bağlayan türe spesifik bir protein olarak yer alan anneksin V ile membrana bağlandığı ve anti-anneksin V antikollarının HBsAg'nin sağlam hepatositlere bağlanmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (29).

Virüsün hepatosite girmesinden sonra HBV enfeksiyonu bazı immünolojik belirleyicilerin belirlediği, birbirini izleyen dört evrede gelişir (19,30).

Evre 1: Enfeksiyonun semptomsuz inkübasyon dönemine uyar. Bu dönemde virüs replikasyonuna rağmen, oluşan immuntolerans nedeniyle karaciğer hasarı ortaya çıkmaz. HBsAg ve HBV-DNA yüksek titrelerde saptanırken, transaminaz seviyeleri normaldir. Karaciğer biyopsisi normaldir veya minimal hepatit bulguları gösterir (31).

Evre 2: Aktif, hepatit ile karakterize olup HBsAg, anti-HBc IgM ve IgG pozitif ve transaminazlar yüksektir. HBV-DNA miktarı azalmıştır. Bu evre kronik hastalarda yıllarca sürer, hastalık siroz ve hepatosellüler kanserle sonuçlanabilir. Karaciğer biyopsisinde belirgin inflamatuvar aktivite tespit edilir (30).

Evre 3: Konak immun yanıtın gelişmesi ile karakterize olan bu evrede HBsAg pozitif olmakla birlikte HBV-DNA negatifleşmiştir. Normal yada normale yakın transaminaz seviyeleri olup karaciğer biyopsisinde nekroinflamatuvar aktivitenin azalmış olduğu görülür (32).

Evre 4: Virüsün klirensi ve immünitinin tam oluşmasıyla karakterize bu dönemde HBsAg ve HBV-DNA negatif, anti-HBs ve anti-HBc pozitifdir, transaminazlar normal seviyede olup enfeksiyonda tam şifa sağlanmıştır (31).

HBV enfeksiyonunun progresyonunun belirlenmesinde sitotoksik T lenfosit yanıtı önemli rol oynar. Virüsün temizlenmesi ve virüsle enfekte hepatositlerin harabiyetinden sitotoksik hücrelerin sorumlu olduğu kabul edilmektedir. TNF-alfa ve IFN-gama gibi inflamatuvar sitokinlerin de aracılık ettiği ikincil mekanizmaların rol oynadığı gösterilmiştir (24,31). HBV persistansı enfeksiyonun alındığı yaş ile de ilişkili olup bebeklik ve çocukluk çağında alınan enfeksiyon çoğunlukla persiste ettiği halde, erişkinlerde enfeksiyonun %90 kadarı kendiliğinden iyileşmektedir (18,31,33).

Sonuç olarak, immun yanıtın kalitesi ve gücü enfeksiyonun doğal seyrini belirleyen başlıca faktördür. Virüsün proteinlerine karşı gelişen immuntolerans, virüsün etkin bir şekilde temizlenmesini engellemekte, ancak immun yanıt karaciğer hasarına neden olmaktadır (28).

2.1.4. Klinik Seyir

2.1.4.1. Akut Hepatit B'de Klinik

HBV enfeksiyonunun klinik seyri ve sonuçları değişkendir. Asemptomatik enfeksiyondan fulminan hastalığa kadar değişen farklı klinik tablolar görülebilir (17).

Akut HBV enfeksiyonunun inkübasyon dönemi 60-180 gündür. Enfeksiyonunun klinik bulguları ve seyri, enfeksiyonun alındığı yaş, virusun genetik yapısı, eşlik eden bir başka hepatotrop virüs enfeksiyonunun varlığı, konakçının immun durumuna göre değişiklik gösterebilir. Hastalık çocuk ve gençlerde yetişkinlere göre daha hafif ve asemptomatik olarak seyredir. Akut hepatitin başlangıç semptomları nonspesifiktir. Semptomatik akut HBV enfeksiyonu hafif veya ciddi, iktersiz yada ikterli olabilir. HBV'nü almış olan erişkinlerin %5-20'sinde klinik olarak belirgin akut hepatit belirtileri ortaya çıkmaktadır (22,34). Hepatitin ortaya çıkması serumda HBsAg'nin tespit edilmesinden ortalama 4 hafta sonradır (22,34). Tipik semptomları halsizlik, yorgunluk, bulantı, kusma, iştahsızlık ve sağ üst kadranda künt ağrıdır. Preikterik dönemdeki bu semptomlar yaklaşık 3-10 gün sürer. Sarılığın başlaması ve koyu idrar çıkmasıyla ikterik dönem başlar. Bu dönemde, preikterik dönemdeki bulgulara genellikle düzelleme görülmekle birlikte sarılık, hafif kaşıntı, idrar renginde koyulaşma, dışkı renginde açılma gözlenebilir. Serum bilirubini %2.5-3 mg üzerinde olduğu durumda skleral ikter klinik olarak ortaya çıkar (22). Sarılık genellikle 1-3 hafta kadar sürer.

Fizik muayenede, nonspesifik bulgulara rastlanılabileceği gibi, sarılık ve genellikle hassasiyetin de eşlik ettiği hepatomegali (%10), splenomegali (%5) ve lenfadenopati (%5) saptanabilir (35,36). Vaskülit, immun kompleks nefriti, artrit, poliarteritis nodosa, glomerulonefrit, eritema nodosum, Guillain Barre Sendromu gibi genellikle immun kompleks fenomenini yansıtan ekstrahepatik bulgulara da rastlanabilir (37,38). Akut HBV enfeksiyonu geçiren erişkin hastaların büyük çoğunluğunda, tam iyileşme görülür.

2.1.4.2. Kronik Hepatit B'de Klinik

Akut enfeksiyondan sonra kronikleşme riski sağlıklı erişkinde %5 civarındadır (39). Akut enfeksiyon sonrası, altı aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği kronik hepatit

B'nin göstergesidir. HBsAg pozitifliği durumunda karaciğerde viral replikasyon ve kanda değişik titrelerde viremi devam eder. Karaciğerde hepatosit ölümüne eşlik eden inflamatuvar infiltratların varlığı kronik viral hepatit için karakteristiktir.

Kronik hepatit B sıklıkla sessiz bir hastalıktır. Tanı, genelde donör olarak kan verme veya rutin kan taraması sırasında tesadüfen HBsAg pozitifliğinin bulunması veya serum transaminazlarında orta derecede yüksekliklerin araştırıldığı sırada konabilir.

Kronik hepatit B'de en sık görülen genel semptom yorgunluktur. Bazı hastalarda halsizlik, bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları gibi nonspesifik şikayetler de bulunabilir. Ayrıca anksiyete başta olmak üzere hastalarda bir takım psikiyatrik semptomlar, endişe hali, uyku bozuklukları, kas gerginliği, depresyon görülebilir (40).

Klinik bulgular, sarılık, nadiren örümcek nevüs, küçük veya büyük karaciğer ve splenomegalidir. Asit ve ösefagus varis kanamaları portal hipertansiyona bağlı geç ortaya çıkan belirtilerdir.

Kronik hepatit B enfeksiyonunun en önemli komplikasyonları, siroz, portal hipertansiyon, asit, özofagus varis kanaması, hepatorenal sendrom ve hepatosellüler karsinomdur. Kronik hepatit B'li olguların %15-20'sinde 5 yıl içerisinde siroza ilerleme tespit edilir, sirozlu hastaların %20'sinde ise hepatosellüler karsinoma saptanır. Kronik HBV enfeksiyonu olan olguların her yıl %1-10 kadarında spontan HBeAg/AntiHBe serokonversiyonu görülür ve genellikle karaciğer hastalığında alevlenme ile birlikte dir. HBsAg kaybının görülme olasılığı ise yılda %1-2 civarındadır. HBsAg taşıyıcılığı ile kronik hepatit arasındaki ayırım karaciğerdeki kronik nekroinflamatuvar hastalığın histolojik olarak ortaya konması ile mümkün olur (25,35,41).

2.1.5. Tanı

Laboratuvar Bulguları

Akut HBV enfeksiyonunda hafif azalmış hematokrit veya hemoglobine rastlanabilir. Lökosit sayısı normal, granülositopeni ve relatif lenfositoz saptanabilir. Geçici steatore hastalığın erken döneminde saptanabilir (22). Total serum bilirubini çoğu hastada %10 mg'ı geçmez ve 10-14 gün kadar yüksek kalır. Akut viral hepatitin esas göstergesi serum transaminaz seviyelerindeki hızlı yükseliştir. Transaminaz yükselmesi semptomlar başlamadan önce başlar ve genelde semptomların birinci

haftasında en yüksek değere ulaşır. ALT, AST'den daha yüksek saptanır (22,34). Transaminaz pik seviyeleri karaciğer hastalığı ile doğru orantılıdır ama prognostik faktör değildir. Serum alkalin fosfataz seviyesi normal veya hafif yüksektir. Serum albumin ve globulin konsantrasyonu genelde normaldir (22). Protrombin zamanı sıklıkla normaldir ancak 17 saniye üzerinde olması prognozun ciddiliğini gösterir ve fulminan karaciğer yetmezliği açısından değerlendirilmelidir. Uzamış akut hepatit B'de anormal laboratuvar bulguları 3-4 aydan 12 aya kadar devam edebilir (34).

Serolojik Tanı

Akut HBV enfeksiyonunun tanısı spesifik serolojik testlerle konabilmektedir. Serolojik tanıda HBV'nün iki antijeni (HBsAg, HBeAg) ve üç antijene karşı gelişmiş antikorlar (anti-HBs, anti-HBc, anti-HBe) kullanılır.

Akut HBV enfeksiyonu sırasında, HBsAg virüse ait ilk saptanan antijendir. HBsAg hastalık semptomları ortaya çıkmadan 3-5 hafta önce serumda saptanabilir, seviyesi giderek yükselerek akut enfeksiyon sırasında pik seviyeye ulaşmaktadır. İyileşme ile sonlanan olgularda 2-6 ay içinde azalarak ortadan kaybolmaktadır.

Serumda HBsAg ortadan kaybolduktan sonra buna karşı oluşan koruyucu anti-HBs antikorları ortaya çıkar ve genellikle hayat boyu saptanabilir bir düzeyde kalırlar. HBsAg'nin ortadan kaybolduğu ve anti-HBs antikorlarının ortaya çıkmadığı dönem pencere dönemi olarak adlandırılır. Akut HBV enfeksiyonundan sonra anti-HBs antikorlarının oluşması hastalığın iyileşme ile sonlandığını ve bağışıklığı göstermektedir. Anti-HBs akut HBV enfeksiyonu dışında, hepatit B aşılması sonrasında immün bir cevap olarak da oluşmakta veya hepatit B immünglobülin verilmesiyle, kan transfüzyonuyla ve anneden bebeğe pasif olarak da transfer edilebilmektedir. Serumda anti-HBs seviyesinin 10 mIU/ml'nin üzerinde olması koruyucu bir bağışıklık seviyesini göstermektedir (8,9,24,35).

Akut enfeksiyon sırasında HBsAg'nin ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra HBeAg ortaya çıkar ve HBsAg'den önce kaybolur. Serumda HBeAg'nin varlığı bulaşıcılık, enfektivite ve aktif viral replikasyon varlığı ile ilişkilidir. HBeAg genellikle 12-14 haftada ortadan kaybolur ve kısa süre sonra anti HBe antikorları ortaya çıkar. Anti-HBe antikorlarının ortaya çıkması viral replikasyonun azaldığını ve hastalığın iyileşmeye doğru gidişini göstermektedir (9-11,42,43). HBeAg'nin serumdaki varlığının

3-4 aydan uzun sürmesi kronik HBV enfeksiyonuna gidişin bir göstergesidir. Kronik HBV enfeksiyonunda HBeAg'nin pozitifliğini sürdürmesi ağır karaciğer hastalığı gelişmesi riskini arttırmaktadır (42).

HBcAg erken dönemde hızla spesifik antikorlu ile birleştiğinden serumda saptanması güçtür (44). Anti-HBc, HBsAg saptandıktan kısa süre sonra, anti-HBs ortaya çıkmadan önce görülmektedir. Başlangıçta anti-HBc'nin baskın immünoglobülin sınıfı IgM'dir. Anti-HBc IgM enfeksiyon başladıktan birkaç hafta sonra pik seviyelere ulaşır, sonra titresi azalmaya başlar ve ortaya çıktıktan 4-8 ay sonra ortamdaki kaybolur. Anti-HBc IgM sınıfı antikorlarının görülmesinden sonra IgG sınıfı antikorlar da ortaya çıkar ve genellikle hayat boyu saptanabilir düzeylerde kalır (9,10,35). Anti-HBc IgM, akut HBV enfeksiyonunun pencere dönemi sırasında enfeksiyonun tek göstergesidir, bu dönemde serum enfeksiyöz olarak kabul edilir. Sadece akut dönemde değil kronik HBV enfeksiyonunun akut alevlenmeleri sırasında da pozitifleşir. Ancak akut dönemdeki IgM titresi oldukça yüksek düzeyde iken, kronik enfeksiyon sırasında düşük seviyelerde olmaktadır. Anti-HBc IgG'nin pozitifliği kişinin HBV ile karşılaştığını gösterir ama akut, kronik veya eski enfeksiyonu birbirinden ayırt edemez.

Replikasyonun önemli göstergesi olarak kullanılan HBV-DNA'nın saptanması tanıda son derece önemlidir (24).

2.2. Hepatit C Virüs Enfeksiyonu

2.2.1. Virüsün Yapısı

Hepatit C virüsü, Flaviviridae ailesi içinde Hepacivirus cinsinde yer alan, 40-50 nm büyüklüğünde, yaklaşık 9400 nükleotidden oluşan, pozitif sarmal RNA (Ribonükleik asit) içeren lipid zarflı bir virüsdür. Serumda düşük titrelerde bulunması ve hücre kültüründe üretilmeyişi nedeniyle viryonun özellikleri tam olarak bilinmemektedir. HCV genomu yaklaşık 9700 kilobaz uzunluğunda olup bir adet ORF içerir (45). Virüsün yapısal proteinleri, çekirdek (core) proteini ve iki tane zarf proteinidir (E1 ve E2). HCV'nün yapısal olmayan proteinleri ise helikaz (NS2), proteaz (NS3), RNA polimeraz (NS5B), membran bağlayan protein (NS5) ve diğer düzenleyici proteinlerdir. Tanımlanan bu proteinlerin dışında interferon direnci ve protein sentez inhibisyonundan sorumlu değişik protein yapısında ürünlerde saptanmıştır (46).

HCV sadece insanda enfeksiyon yapmaktadır. Hepatosit dışında periferik kan mononükleer hücrelerinde de bulunabilir ve burada replike olabilir. Antiviral tedaviden sonra gelişen nüksde ve transplante karaciğerin reenfeksiyonunda bu hücreler önemli rol oynayabilir (47).

Hepatit C virüsünün hücre tropizmi ve hücreleri nasıl enfekte ettiği anlaşılamamıştır. HCV zarf proteini (E2) ile CD18 molekülü arasında ilişki gösterilmiştir. CD18, hepatositler ve B hücreleri dahil birçok hücrede bulunur. HCV replikasyon hızı yüksek bir virüsdür, yüksek oranda genom değişkenliği gösterir. Bunun nedeni, RNA'ya bağımlı RNA polimerazların proofreading (düzeltme) aktivitelerinin olmamasıdır. Böylece, türümsüler de denen quasispecies adlı, enfekte kişideki nükleotidleri az çok farklı virüsler topluluğu ortaya çıkmaktadır. HCV, genom yapısının enfekte konakta oluşan bu özelliği sayesinde yaşadığı ortama olağanüstü bir adaptasyon sağlamaktadır. Bu özellik virüsün immün yanıtı kaçarak dirençli bir biçimde var olmasını ve enfeksiyonun sürekliliğini sağlar (48). Tüm genom dizileri belirlenmiş HCV suşları incelendiğinde, virüsün genomu boyunca, hemen hemen tüm bölgeleri kapsayan, protein dizisi benzerlikleri göze çarpmış ve bunlar grup ve altgruplar halinde sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırma genotiplerin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Genel olarak kabul edilen bir sınıflandırmaya göre, bu genotiplerin ana tipleri (1,2,3 ..), alttipleri ise (a,b,c,...) olarak isimlendirilmiştir (49). En az 6 majör genotip ve 100'e yakın subtip (1a,1b,2a ve 2b en sık) bulunmaktadır (50). Majör genotipler arasında en az %33 genetik varyasyon mevcuttur. Genotiplerin coğrafi dağılımında da farklılıklar bulunur.

2.2.2. Epidemiyoloji

Dünyada yaklaşık 170 milyon insanın hepatit C virüsü ile enfekte olduğu tahmin edilmekte ve önemli bir sağlık sorunu olarak devam etmektedir (51). Kronik karaciğer hastalığının en az % 40'ından HCV sorumludur (52).

Kronik hepatit C enfeksiyonu siroz ve hepatosellüler karsinoma (HCC)'nin en sık nedenleri arasındadır (53).

HCV'nün Bulaş Yolları

HCV'nün temel bulaş yolu parenteraldir. HCV enfeksiyonunun risk faktörleri arasında başlıcaları, kontamine kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, damar içi ilaç kullanımı ve riskli cinsel temastır. Enfekte hastaların %40-50'sinde bilinen herhangi bir risk faktörü tanımlanamamıştır (47,54). Parenteral ve diğer bulaşma yolları için riskli gruplar aşağıda gösterilmiştir.

1- Parenteral bulaş: HCV bulaşında parenteral yol hepatit C vakalarının 1-2/3'ünden sorumludur.

a- Kan ve kan ürünleri transfüzyonu: 1990'dan önce anti-HCV taramalarının yapılmadığı dönemde bu yolla sık bulaş olmuştur. Bu oran coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir. Talasemi veya hemofili gibi çok sayıda transfüzyon yapılan hastalarda HCV enfeksiyon sıklığı daha yüksektir (55,56).

b- Damar içi ilaç kullanımı: Gelişmiş ülkelerde HCV bulaşında en önemli faktörlerden biridir. Kontamine iğne ve/veya tıbbi ekipmanın ortak kullanımı yoluyla enfeksiyon alınmaktadır (47).

c- Hemodiyaliz: Tüm dünyada hemodiyaliz hastalarının %10 ile %60'ı HCV ile enfekte olup ülkemiz için bu oran %14 ile %61 arasındadır (57).

d- Organ transplantasyonu: Organ transplant alıcıları HCV enfeksiyonu için ciddi risk taşırlar.

e- Nazokomiyal bulaş: HCV enfeksiyonu olan hastalarda daha önce hastanede kalma bir risk faktörüdür. Çünkü hospitalize hastalardaki HCV enfeksiyon sıklığı daha yüksektir. Bu oran hastanın kaldığı servise göre değişmekle birlikte %2-20 arasındadır. Nazokomiyal bulaş yetersiz dezenfeksiyon ve kontamine aletlerin kullanımı sonucu olmaktadır.

2- Şüpheli parenteral bulaş

a- Tatuaj: Tatuaj ile HCV bulaşı olabilir. Tayvan'da yapılan bir çalışmada tatuaj yaptıran başka risk faktörü olmayan genç ve sağlıklı 87 kişinin % 12.6'sında anti-HCV pozitif bulunmuştur. 126 kişiden oluşan kontrol grubunda ise bu oran % 2.4 olarak bulunmuştur (58).

b- Akupunktur: Uygun şekilde sterilize edilmeyen iğnelerle ve deneyimli olmayan kişiler tarafından yapıldığında akupunktur potansiyel bir risk faktörü olabilir (55).

c- Sağlık personeli: HCV ile enfekte hastadan sağlık personeline bulaş bilinmektedir. İğne batması sonucu HCV enfeksiyon oranı % 5-10 olmasına rağmen genel popülasyona göre kıyaslandığında sağlık çalışanları bir miktar daha artmış risk taşımaktadır (56).

3- Non-parenteral bulaş

a- Anneden bebeğe geçiş: HCV ile enfekte kadınlardan doğan bebeklerin yaklaşık % 5'inde perinatal bulaş olabilir. Annede HIV ile koinfeksiyon ve üçüncü trimesterde yüksek HCV viremisi varlığında bebeğe geçiş riski 2-4 kat daha fazladır. Annede HCV RNA negatifse bulaş sıfıra yakındır. Yenidoğana bulaşı önlemek amacıyla sezeryanla doğum önerilmemektedir. Anti-HCV, anneden pasif olarak bebeğe geçebildiği için yenidoğanlarda enfeksiyonun erken tanısında HCV RNA testi yapılmalıdır. Anne sütünde HCV gösterilmesine karşın hepatit C ile enfekte kadından doğan bebekte emzirme ile enfeksiyon riskinin arttığını gösteren herhangi bir çalışma yoktur (59,60).

b- Cinsel yolla bulaş: Seksüel bulaş riski düşük olmasına rağmen eş zamanlı HIV enfeksiyonu, birden fazla cinsel eşin bulunması ve eşcinsel ilişki HCV bulaş riskini artırmaktadır (47).

c- Aile içi bulaş: Bazı çalışmalarda, HCV'nün özellikle virüsün orta derecede endemik olduğu yerlerde aile içi bulaşının olduğu tespit edilmiş, hasta ile temas süresi ve bulaşma riski arasında da paralellik saptanmıştır (61).

HCV enfeksiyonunun prevalansı dünyanın değişik bölgelerinde farklıdır. Bazı Afrika ve Orta Doğu ülkelerinde %4-6 gibi yüksek değerlere ulaşan prevalans, Akdeniz ülkeleri, Amerika Birleşik Devletleri'nin güney eyaletleri ve Japonya'da %0,5-1,5'dur. Amerika Birleşik Devletlerinde HCV antikor prevalansı %1,8'dir ve 2,7 milyon kişinin aktif HCV enfeksiyonu olduğu kabul edilmektedir (46,62).

Ülkemizde HCV sıklığı %1-2.4 arasında değişmektedir (63). Kan donörlerindeki anti-HCV sıklığı ise %0,3 -1,8 arasında değişmektedir (47). Ülkemizde en sık genotip

1b bulunur (64,65). HCV genotip 1b ile enfekte hastalarda siroz ve hepatosellüler kanser gelişme riskinin yüksek olduğu ileri sürülmektedir. Genotip 1b diğer genotiplere göre tedaviye daha direçlidir (46).

2.2.3. Patogenez

HCV'nün hedefleri, hepatositler ve muhtemel B lenfositleridir. Viral replikasyon çok güçlüdür. Replikasyon RNA'ya bağımlı RNA polimeraz aracılığıyla olur (46).

HCV erken dönemde güçlü bir doğal yada adaptif immun yanıt uyandırmaktan kaçmakta, konağın etkin immun yanıtını baskılayacak yollar geliştirmektedir (66). Hepatitte parankim içinde lenfositlerin olması, immun kaynaklı hasarın kanıtıdır. Virüsün eradikasyonunda hücresel bağışıklığın rolü olduğunu destekleyen bulgular mevcuttur. T helper hücreleri ve sitotoksik T lenfositleri tarafından virüse spesifik cevabın güçlü gelişmesi ve sürdürülmesi viral klirensle ilişkilidir. T helper hücre cevabının önemli olduğu ve bu hücrelerin kaybıyla vireminin tekrar ortaya çıkması arasında güçlü bağlantının olduğu görülmüştür. HCV ile enfekte kişilerde diğer HCV genotipleri ile süper enfeksiyonun ortaya çıkması etkisiz immüitenin varlığını desteklemektedir (46).

2.2.4. Klinik

Akut hepatit C olgularının çoğu subklinik ve anikterik seyrettiği için akut dönemde hepatit C'nin tanınması oldukça güçtür. İnkübasyon süresi ortalama 6-8 haftadır (67). Kan ve kan ürünleri ile bulaş virüsün miktarı ile ilişkili olup, inkübasyon süresi daha kısadır.

Akut hepatit C enfeksiyonu çoğunlukla asemptomatik olmasına rağmen halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, sağ üst kadranda ağrısı, idrar renginde koyulaşma kas ağrısı gibi semptomlar görülebilir. Sarılık %20'den az olguda görülür (68). Serum transaminaz ve bilirubin düzeyleri fazla yükselmez. ALT'nin normalleşmesi hastanın virüsten temizlendiğini göstermez. Hastaların %15-20'si tam olarak iyileşirken, geri kalanında hastalık kronikleşir (67,69). HCV enfeksiyonunda, hepatik hastalığa ek olarak ekstrahepatik bulgular önemlidir (70). Bu bulguların çoğu otoimmünite veya lenfoproliferatif durum ve HCV'nün lenfoid hücrelerde replikasyon yeteneğinin olması ile ilişkili olabilir. HCV ile enfekte kişilerin çoğunda kriyoglobulinler bulunabilir ve

kriyopresipitatlar genelde çok miktarda HCV antijenleri ve antikorları içerir. Ancak etkilenen kişilerin %10-15'inde semptomatik hastalık gelişir. Bu semptomlar artralji, halsizlik ve purpuradan oluşur ve sıklıkla vaskülit ile ilişkilidir (46).

Kronik hepatit C tanısı konulan hastalar genelde kan bağıışı sırasında veya başka bir amaçla yapılan tetkikler sonucunda tesadüfen farkedilir. Kronik hepatit C'de en sık bildirilen semptom yorgunluktur (69). İştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı, kaşıntı, eklem ağrısı, bulantı gibi semptomlar da görülebilir. Serum ALT düzeyi karakteristik olarak dalgalı seyir gösterir ve genelde normalin 3 katını geçmez. Bilirubin normal sınırlardadır (71).

Kronik HCV enfeksiyonunun en önemli komplikasyonu hepatik fibrozis ve sonucunda siroz ve HCC'nin gelişmesidir (72). Bu uzun süreli komplikasyonlar genellikle enfeksiyonun başlangıcından 20 yıl ve üzerindeki sürelerde oluşurlar. Daha hızlı ilerleyen olgular da vardır. HCV enfeksiyonu alındıktan sonra hastaların %5-20'sinde 10-20 yıl sonra siroz gelişir (72,73).

Kronik hepatit C'nin en iyi prognostik göstergesi karaciğer histolojisidir. Hafif nekroz ve inflamasyon ile sınırlı fibrozisi olan hastaların prognozu oldukça iyidir, siroza ilerleme oranları düşüktür. Orta ya da şiddetli nekroinflamasyonu veya belirgin fibrozisi olan hastalarda 10-20 yıl sonra siroza ilerleme ihtimali yüksektir. Kompanse siroz gelişen hepatit C olgularında 10 yıllık yaşam oranı %80 dolayında, mortalite ise yılda %2-6 oranındadır. Bu hastaların yılda %4-5'inde dekompanseasyon, %1-4'ünde ise HCC gelişir (74).

2.2.5. Tanı

HCV enfeksiyonu tanısı için bugün kullanılan en pratik yöntem antikor aranmasıdır. Bu amaçla çeşitli rekombinant ve sentetik antijenlerin kullanıldığı ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) testleri geliştirilmiştir.

Temastan sonra, genellikle karaciğer enzimlerinin yükselmesinden 1-4 hafta önce, kanda HCV-RNA pozitifleşir. Enfeksiyonun ilk 8-12 haftasında viremi pik yapar (72). Anti-HCV antikorları virüs alındıktan 20-150 gün sonra pozitifleşir (69). ALT yükselmesi ise genellikle 4. haftadan sonra olur. HCV enfeksiyonu tanısında antikor tayini için serolojik testler ve viral partiküllerin tespitinde de moleküler testler

kullanılmaktadır. Antikor tespitine dayanan tarama testleri transfüzyonla ilişkili enfeksiyon riskini belirgin azaltmıştır. Enfeksiyonun kendiliğinden düzeldiği az sayıda hastada, HCV antikor düzeyinin zamanla azaldığı gösterilmiştir. Anti-HCV bazı olgularda bir yıla yakın saptanmayabilir (46,75). Serum ALT ölçümü, hepatik hastalığı belirlemede ve tedavi etkinliğinin izlenmesinde önemli, ucuz ve iyi bir nonspesifik laboratuvar testidir. Ancak HCV enfeksiyonlu kişide ALT düzeyi normal veya dalgalı seyir gösterebilir, tek bir normal değer aktif enfeksiyonu, progresif karaciğer hastalığını veya sirozu dışlamaz (76).

ELISA testleri ile enfeksiyon sonrası 4-10 hafta içerisinde antikorlar belirlenebilir. Herhangi bir risk faktörü ve karaciğer hastalığı belirtileri olmayan kan donörleri ve sağlık çalışanlarında yalancı pozitiflik olabilir ki bu kişilerde enfeksiyon varlığı diğer testlerle doğrulanmalıdır. Yalancı negatif sonuçlar pencere dönemi dışında, immun yetmezliği olan HIV enfeksiyonu gibi hastalarda, böbrek yetmezliği ve HCV ile ilgili esansiyel miks kriyoglobulinemi hastalarında görülebilir. ELISA testini doğrulamak için rekombinant immunoblot test kullanılır (75). Bu testte başlıca, ELISA'da da kullanılan antijenler kullanılmaktadır farklı olarak, her antijene karşı oluşmuş antikor ayrı ayrı saptanabilmektedir. Bu testlerde katı faz, ELISA'dan farklı olarak, nitroselüloz bir banttır. Bu yüzden, bu katı fazın, ELISA 'da kullanılan katı fazdan (polistiren) daha az duyarlılık sağladığı ve blot testlerinin genel olarak tüm ELISA testlerinden daha az duyarlı olduğu da bildirilmiştir. Bu testlerde, rekombinant ya da sentetik antijenler kullanılır, genellikle en az iki tanesine karşı pozitiflik testin doğrulanmış sayılması için yeterli kabul edilmektedir. Tek bir antijen pozitifliği indetermine denilen, doğrulanamama durumudur (77).

HCV enfeksiyonlarında akut enfeksiyona yönelik IgM yanıtının saptanamaması, anti-HCV IgG pozitifliğinin geç saptanması, HCV-RNA'nın kronik enfeksiyonda da pozitif olması, akut ve kronik enfeksiyon ayırımında zorluğa neden olur. Karaciğer biyopsisi yapılarak bu ayırım yapılabilir (78).

Son zamanlarda HCV RNA'nın moleküler tayinine dayanan yeni testler kullanıma girmiştir. HCV RNA'nın gösterilmesi, vireminin saptanması, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi açısından ve kronik karaciğer hastalığına yol açan diğer nedenlerin dışlanması açısından da önemlidir (46). HCV'de güvenilir tanı, anti-HCV antikor

testinden sonra klinik, biyokimyasal ve laboratuvar sonuçları gözönüne alınarak, PZR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) testinin yapılması ile sağlanır (79).

Kronik HCV ile enfekte hastaların ilk değerlendirilmesinde genellikle biyopsi önerilmektedir.

2.3. Karaciğer Biyopsisi

Perkütan karaciğer biyopsisi ilk kez 1883 yılında Almanya’da diabetik bir hastada karaciğer glikojen içeriğini araştırmak üzere Paul Erlich tarafından uygulanmıştır (80). Bu yöntem zor ve fazla zaman alması nedeniyle rağbet görmemiş, 1956 yılında Menghini’nin geliştirdiği şekliyle, yeniden yaygınlaşarak güncel halini almıştır (81).

Histopatolojik inceleme ile karaciğerin yapısal bütünlüğü, karaciğerdeki hasarın düzeyi ve tipi konusunda veriler elde edilmektedir (82). Kronik viral hepatitlerin histolojik değerlendirilmesinde çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Yaygın olarak kullanılan ilk skorlama sistemi Knodell ve arkadaşları tarafından 1981 yılında geliştirilmiştir. Zaman içerisinde viral hepatitlerdeki gelişmeler ve bu sistemin aldığı eleştiriler doğrultusunda yeni skorlama sistemleri ortaya atılmıştır. Günümüzde sık kullanılan skorlama sistemleri Knodell, METAVİR ve İshak skorlama sistemleridir (83).

Karaciğer iğne biyopsisi, genellikle HbsAg pozitifliği altı ayı aşan ve karaciğer enzimleri uzun süre yüksek olan hasta grubunda uygulanmaktadır. Karaciğer dokusundan örnek alınabilmesi için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır.

- Perkütan karaciğer biyopsisi,
- Transjuguler karaciğer biyopsisi,
- Laparoskopik karaciğer biyopsisi ,
- USG (Ultrason)/ CT (Tomografi) aracılı ince iğne aspirasyon biyopsisi.

Genellikle tercih edilen yöntem perkütan karaciğer biyopsisidir. Bu yöntemle orta aksiller çizgide, 8.-9. interkostal aralıktan lokal anestezi uygulandıktan sonra, hasta ekspiryum sonunda nefesini tutarken örnek alınır. İnterkostal teknik ile non-sirotik

karaciğerlerin % 99'unda, sirotik karaciğerlerin ise 2/3'ünde yeterli parça sağlanır. Biyopsi sonrası hasta, sağ yan tarafına yatırılır, tansiyon ve nabız takibine alınır (84,85).

Karaciğer biyopsisinin endikasyonları (82,86), kontrendikasyonları (82), komplikasyonları (82,87-96) ve değerlendirme sorunları (1-6,97-99) aşağıda sıralanmıştır.

Karaciğer Biyopsi Endikasyonları

- Kronik hepatit B ve C'nin evrelendirilmesi ve derecelendirilmesi
- Negatif veya tam yorumlanamayan serolojik yanıtları olan karaciğer enzim yüksekliklerinin araştırılması
 - Alkolik karaciğer hastalığı, alkol dışı steatohepatit ve otoimmün hepatitin tanı, evrelendirme ve derecelendirilmesi
 - Kolestatik karaciğer hastalığının değerlendirilmesi
 - Hemokromatozda, karaciğer demir yükünün ölçümü
 - Wilson hastalığının tanısı ve karaciğer bakır yükünün ölçümü
 - Sebebi bilinmeyen ateş tanısı (doku kültürü ile birlikte)
 - Karaciğer kitlelerinin tanısı
 - Transplantasyon sonrasında karaciğerin durumunun değerlendirilmesi ve donör karaciğerinin takibi

Perkütan Karaciğer İğne Biyopsisi Kontrendikasyonları

Karaciğer iğne biyopsisinin kesin ve relatif kontrendikasyonları mevcuttur.

Kesin Kontrendikasyonları:

- Uyumsuz hasta
- Kanama eğilimi
- Açıklanamayan kanama öyküsü
- Protrombin zamanı normal en az 4 saniye aşmış,
- Kanama zamanı 10 dakikayı aşmış,

- Trombosit sayısı 60.000/mm³'ün altında,
- Son bir hafta içinde nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç kullanımı
- Kan transfüzyonu imkanının olmayışı
- Karaciğerde hemanjiom veya damar kökenli tümör varlığı
- Perküsyon veya USG ile uygun biyopsi bölgesi saptayamama
- Karaciğer hidatik kisti varlığı

Relatif Kontrendikasyonları:

- Aşırı şişmanlık
- Hemofili
- Ciddi asit varlığı
- Sağ plevra bölgesinde enfeksiyon varlığı
- Sağ diafram altında enfeksiyon varlığı

Karaciğer Biyopsisi Komplikasyonları

Karaciğer iğne biyopsisi deneyimli kişilerce uygulandığında oldukça güvenilir bir yöntemdir. Yılda 50'nin üzerinde biyopsi yapan hekimlerde komplikasyon oranının çok sınırlı olduğu gösterilmiştir. Gelişen komplikasyonların yaklaşık %60'ı ilk iki saat, %96'sı ise ilk 24 saat içinde gerçekleşmektedir.

Geniş serilerde yapılan çalışmalarda, mortalite ortalama %0.01, komplikasyon ise %0.06-0.32 civarında tespit edilmiştir. Karaciğer iğne biyopsisi sonrası komplikasyonlar, ciddi ya da önemsiz sorunlar olarak sınıflandırılmıştır.

Önemsiz kabul edilen sorunlar, uygulama bölgesinde rahatsızlık hissi, ağrı ve gelip geçici hipotansiyon (vazovagal) durumudur.

Ağrı: Vakaların yaklaşık dörtte birinde biyopsi sonrası sağ üst kadran veya sağ omuz bölgesinde ağrı oluşmaktadır. Hasta soluk alma ile artan, orta şiddette, kısa süreli ve künt bir ağrı tarifler. Ancak, devam eden aşırı bir karın ağrısı, kanama veya peritonit gibi daha ciddi bir komplikasyon konusunda uyarıcı olmalıdır.

Kanama: Karaciğer iğne biyopsisi uygulamasında karaciğer içine hafif düzeyli bir kanama olması beklenilir ancak ciddi komplikasyonlar içerisinde en sık karşılaşılan sorun yoğun kanamadır. Kanamanın bulguları genellikle biyopsiden sonraki 3-4 saat içerisinde ortaya çıkar.

Karaciğer iğne biyopsisi sonucu üç farklı kanama ortaya çıkabilir,

- Biyopsi sırasında hastanın derin soluk alması sonucu hepatik arter veya portal ven hasarına bağlı batın içi kanamalar

- Karaciğer içi kanamalar

- Safra yollarına kanama (hemobiliya): En az karşılaşılan karaciğer iğne biyopsisi komplikasyonudur. Bir seride 68,276 vakadan sadece dördünde (% 0,006) saptanmıştır. Bu kanama tipi biliyer ağrı ve sarılık ile kendini gösteren bir komplikasyondur. Genellikle arter kaynaklı olup, biyopsiden sonra semptomların başlama süresi yaklaşık beş gün olarak bildirilmektedir.

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

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

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

Nadir komplikasyonlar: Cilt altı amfizemi, karsinoid kriz, kist hidatiğe bağlı anaflaksi, hemobilyaya bağlı pankreatittir. Ayrıca biyopsi sırasında biyopsi iğnesinin kırılmasında başka bir sorundur.

Karaciğer Biyopsisi Değerlendirme Sorunları

Karaciğer biyopsisinin komplikasyonlar yanısıra, örnekleme hatası, inter ve intra patolojik değişkenliği gibi kısıtlamaları da bulunmaktadır.

Biyopsi ile alınan karaciğer örneği, erişkinde karaciğerin 1/25000 ile 1/50000'ini oluşturmaktadır. Karaciğerin her bölgesini aynı şekilde etkilemeyen kronik viral hepatit gibi hastalıklarda, tek bir biyopsi örneği hastalığın özelliklerini yansıtamamaktadır. Alınan biyopsi örneğinin boyutunun ne olması konusunda günümüzde tam bir görüş birliği olmamasına rağmen, optimal karaciğer biyopsi örneğinin, en az 20-25 mm uzunluğunda ve en az 11 portal alan içermesi önerilmektedir. Her iki karaciğer lobundan yapılan biyopsi sonuçları arasında da farklılık görülebilmektedir. Biyopsi sonrası biyopsi materyalinin objektif olarak değerlendirilmesi de güç olup Knodell, Metavir ve Ishak gibi skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Ayrıca aynı biyopsi materyalinin aynı patoloğ tarafından farklı zamanlarda veya farklı patoloğlar tarafından değerlendirildiği çalışmalarda uyum oranında farklılıklar saptanmıştır.

2.4. Serum Fibrozis Göstergeleri

Karaciğer biyopsisi ciddi komplikasyonları olan, örnekleme ve değerlendirme hataları olabilen bir işlem olduğundan karaciğer biyopsisinin yerini alabilecek non invaziv testler günümüzde önem kazanmaktadır.

Çok sayıda biyokimyasal test tek başına veya kombine olarak hepatik fibrozisi göstermek amacıyla kullanılmıştır.

İdeal serum fibrozis göstergelerinin özellikleri (100),

- Kolay uygulanabilir olmalı
- Tekrarlanabilir olmalı
- Geçerli sonuçlar ortaya koymalı
- Hastalığın durumunu gösterme yanında hastalığı ilerlemeyi gösterebilmeli
- Karaciğere özgül olmalı
- Metabolik değişikliklerden etkilenmemeli
- İdrar ve safra yolu atılımından etkilenmemeli
- Fibrozis evrelerini birbirinden ayırtdebilmeli
- Fibrojen ve fibrozis regresyonunun dinamik değişikliklerini saptayabilmeli

Serumda hepatik fibrozis göstergeleri başlıca ikiye ayrılır (101),

Direkt göstergeler, matriks sentezi, ayrışması veya matriks sentezi ile ilgili ilişkili enzimlerin test edilmesidir. Bunlar,

- Kollajen tip 4
- Hyaluronik asit
- Metalloproteinaz doku inhibitörü
- Prokollajen tip 1 karboksi terminal peptit
- Prokollajen tip 3 amino terminal peptit
- Transforming growth faktör beta
- Prokollajen tip 4 C peptit
- Prokollajen tip 4 N peptit

İndirekt göstergeler,

- ALT
- AST
- GGT (Gama glutamil transpeptidaz)
- Total bilirubin
- Kolesterol
- Apolipoprotein A
- Alfa 2 makroglobulin
- Haptoglobulin
- Trombosit sayısı

İndirekt ve direkt yöntemlerin kombinasyonları karaciğer biyopsisine alternatif olarak fibrozisin evresini gösterebilir (102).

2.4.1. Fibrotest ve Actitest

FIBROTEST ve ACTITEST kolay erişilebilir, kolay uygulanabilir ve karaciğer biyopsisine göre noninvaziv testler olması nedeniyle Eylül 2002 tarihinden itibaren bir çok ülkede karaciğer fibrozu ve nekroinflamatuvar aktivite düzeylerinin değerlendirilmesinde karaciğer biyopsisine alternatif testler olarak kullanılmaktadır (103). Bu testler kronik hepatit hastalarında karaciğerin histolojik özelliklerinin temsili belirleyicileri olarak kabul edilmektedir.

FIBROTEST ile, serumda alfa 2 makroglobulin, haptoglobulin, apolipoprotein A1, gamaglutamil transpeptidaz ve total bilirubin sonuçlarına göre fibrozis değerlendirilmektedir (104). FIBROTEST hafif ve şiddetli fibrozisi ayırmada yararlıdır. ACTITEST’de ise FIBROTEST’te kullanılan biyokimyasal belirleyicilere ek olarak alanin aminotransferaz düzeyi de hesaplamada kullanılmakta, sonuçları nekroinflamatuvar aktiviteyi göstermektedir (105). Testlerin kantitatif sonuçları, hastanın yaşı ve cinsiyeti ile birlikte patentli bir yapay zeka algoritmasında birleştirilerek, karaciğerdeki fibroz ve nekroinflamatuvar aktivitenin düzeyi belirlenir. Sonuçlar Metavir skorlamasına göre düzeylendirilir (6,98).

Metavir skorlama sistemine göre, Fibroz, 0-4 arasında (F0= Fibroz yok, F1=Septasız portal fibroz, F2= Köprüleşme fibrozu yanında az septa, F3= Köprüleşme fibrozu yanında çok septa, F4= Siroz), aktivite ise 0-3 arasında düzeylendirilmiştir (A0= Nekroinflamatuvar aktivite yok, A1=Hafif aktivite, A2= Orta aktivite, A3= Şiddetli aktivite)

FIBROTEST- ACTITEST skorlarının, laboratuvarında kullanılan Metavir skorlama sistemine göre belirlediği fibrozis ve nekroinflamatuvar aktivite düzeylerinin, diğer skorlama sistemlerine göre dönüşümü Şekil 1’de ve çalışmada kullanılan FIBROTEST ve fibroz düzeyleri arasındaki dönüşüm ile ACTITEST ve nekroinflamatuvar aktivite düzeyleri arasındaki dönüşüm Tablo 2’de gösterilmiştir.

FIBROTEST-ACTITEST’i oluşturan komponentlerde farklı nedenlerle meydana gelebilecek değişiklikler test sonuçlarının yanlış negatiflik veya yanlış pozitiflik şeklinde yorumlanmasına neden olabilir. FIBROTEST-ACTITEST’i oluşturan komponentlerde değişiklik oluşturabilecek nedenler (106).

- Haptoglobulinde düşüşe ve nonkonjuge bilirubinde yükselişe sebep olan akut hemoliz durumu

- Toksik yada otoimmün hepatit (bu durumlarda yoğun hepatik nekroz transaminazlarda ve total bilirubinde artışa sebep olur)

- Eşlik eden karaciğer dışı bakteriyel yada akut viral infeksiyon, solunum sistemi yada üriner sistem infeksiyonlarında olduğu gibi akut inflamasyon durumları (haptoglobulinde büyük artışa ve yanlış negatif sonuçlara neden olabilir)

- Ekstrahepatik kolestaz (safra taşları gibi)

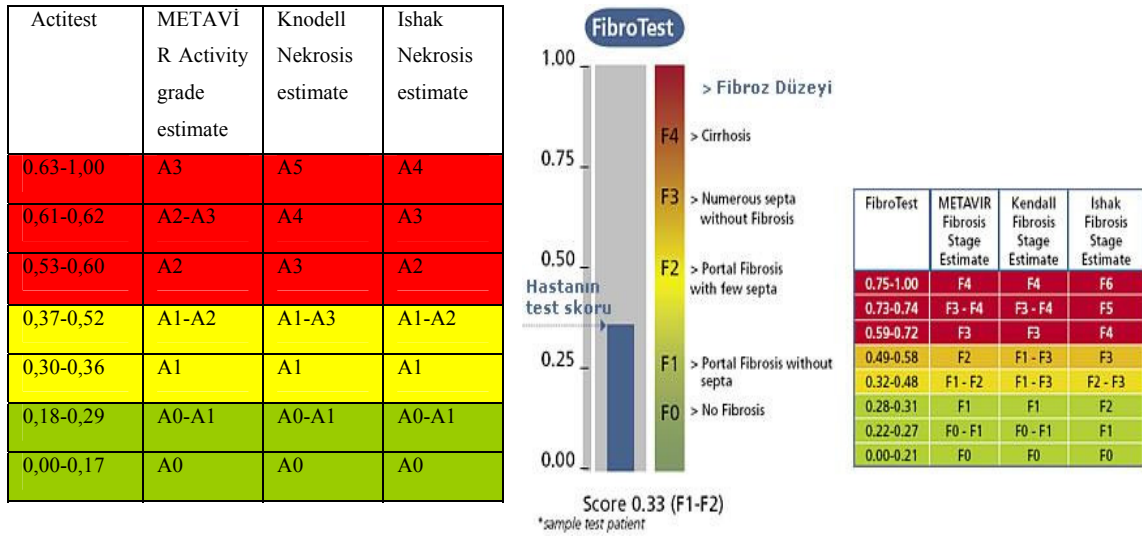
Genel bir kural olarak, FIBROTEST-ACTITEST'i içeren altı komponentin herhangi birinin tek başına aşırı yüksek değerleri, sonuçlar değerlendirilirken dikkatli olunmasını gerektirmektedir. Bunlar,

- Haptoglobulin düzeyi 0,12 g/L'den düşük ise hemoliz varlığı araştırılmalı

- Haptoglobulin düzeyi 3,2 g/L, alfa 2 makroglobulin düzeyi 5,0 g/L'den yüksek olduğunda akut inflamasyon ve sepsis olmadığı kontrol edilmelidir.

- Transaminaz düzeylerinin 661 IU/L'den yüksek olduğu durumlarda akut hepatit olmadığı kontrol edilmelidir.

- Bilurubin 30 mikromol/L ve GGT 50 IU/L'den düşük olduğu durumlarda Gilbert sendromundan şüphelenilmelidir.



Şekil 1. FIBROTEST, ACTITEST skorlarının Metavir skorlama sistemine göre belirlediği fibrozis ve nekroinflamatuvar aktivite düzeylerinin, diğer skorlama sistemlerine göre dönüşümü

Tablo 2. Çalışmada kullanılan FIBROTEST ve fibroz düzeyleri arasındaki dönüşüm ile ACTITEST ve nekroinflamatuvar aktivite düzeyleri arasındaki dönüşüm

FIBROTEST	Metavir Fibrosiz Düzeyi	ACTITEST	Metavir Aktivite Düzeyi
0,00-0,27	F0	0,00-0,29	A0
0,28-0,48	F1	0,30-0,52	A1
0,49-0,58	F2	0,53-0,62	A2
0,59-0,74	F3	0,63-1,00	A3
0,75-1,00	F4		

3. MATERYAL-METOD

Hastalar

Çalışmaya, Haziran 2005 - Aralık 2007 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğine takip edilen 25 kronik hepatit B ve 25 kronik hepatit C enfeksiyonu olan toplam 50 hasta alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda, daha önce tedavi almamış olmaları ve çalışmaya katılmayı kabul etmeleri şartı arandı. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler ile daha önceden interferon ve/veya antiviral tedavi almış olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Çalışma Dizaynı

Hastalardan, biyopsi öncesi karanlık bir ortamda biyokimya tüpüne en az 4 ml olacak şekilde venöz kan örnekleri alındı. Alınan kanlar, santrifüj edilip elde edilen serumlar, soğuk ortamda, 24 saati aşmayacak sürede FIBROTEST ve ACTITEST çalıştırılmak üzere patent sahibi bir laboratuvara gönderildi. Karaciğerdeki fibroz düzeyini gösteren FIBROTEST ve nekroinflamatuvar aktivite düzeyini gösteren ACTITEST'in Metavir skorlama sistemine göre düzeylendirilmiş olan sonuçları toplandı (Tablo 3 ve 4).

Fibrozis düzeylerinden F0 ve F1 düşük, F2, F3 ve F4 yüksek fibrozis olarak, aktivite düzeylerinden ise A0 ve A1 düşük aktivite, A2 ve A3 düzeyleri ise yüksek aktivite değeri olarak kabul edildi.

Tablo 3. Serolojik incelemede kullanılan Metavir skorlama sistemine göre fibroz düzeyleri

Fibroz Düzeyi	Fibroz Skoru	Yorum
F0	0,00-0,27	Fibroz Yok
F1	0,28-0,48	Septasız portal fibroz
F2	0,49-0,58	Köprüleşme fibrozu yanında az septa
F3	0,59-0,74	Köprüleşme fibrozu yanında çok septa
F4	0,75-1,00	Siroz

Tablo 4. Serolojik incelemede kullanılan Metavir skorlama sistemine göre aktivite düzeyleri

Aktivite Düzeyi	Aktivite Skoru	Yorum
A0	0,00-0,29	Nekroinflamatuvar aktivite yok
A1	0,30-0,52	Hafif aktivite
A2	0,53-0,62	Orta aktivite
A3	0,63-1,00	Şiddetli aktivite

Hastalara, kanlarının alındığı gün karaciğer ince iğne biyopsisi yapıldı. Biyopsi materyali, biyokimyasal belirleyici sonuçlarının farkında olmayan araştırmacı patolog tarafından incelendi. Histopatolojik incelemede kullanılan Metavir skorlama sistemine göre fibrozis düzeyleri (Tablo 5) ve aktivite düzeyleri (Tablo 6) tespit edildi (83).

Tablo 5. Histopatolojik incelemede kullanılan Metavir skorlama sistemine göre fibrozis düzeyleri

FO	F1	F2	F3	F4
Fibrozis yok	Septa oluşumu yok, portal bölgelerde genişleme	Seyrek septa oluşumu, portal bölgelerde genişleme	Belirgin septa oluşumu, siroz yok	Siroz

Tablo 6. Histopatolojik incelemede kullanılan Metavir skorlama sistemine göre aktivite düzeyleri

A0	Güve yeniği nekrozu 0 ve Fokal lobüler nekroz 0
A1	Güve yeniği nekrozu 0 ve Fokal lobüler nekroz 1 Güve yeniği nekrozu 1 ve Fokal lobüler nekroz 0-1
A2	Güve yeniği nekrozu 0 ve Fokal lobüler nekroz 2 Güve yeniği nekrozu 1 ve Fokal lobüler nekroz 2 Güve yeniği nekrozu 2 ve Fokal lobüler nekroz 0-1 Güve yeniği nekrozu 3 ve Fokal lobüler nekroz 0-1-2
A3	Güve yeniği nekrozu 2 ve Fokal lobüler nekroz 2

Aktivite, portal inflamasyon, güve yeniği nekrozu, fokal lobüler nekroz ve köprüleşme nekrozu düzeylerine göre, aşağıdaki şekilde derecelendirilmektedir.

Portal inflamasyon

Yok	0
Bazı portal bölgelerde mononükleer hücre agregatları	1
Bütün portal bölgelerde mononükleer hücre agregatları	2
Bütün portal bölgelerde büyük ve yoğun mononükleer hücre agregatları	3

Güve yeniği nekrozu

Yok	0
Bazı portal bölgelerde periportal plakta fokal alterasyon	1
Bazı portal bölgelerde periportal plakta diffüz alterasyon	2
Bütün portal bölgeler çevresinde fokal lezyonlar	2
Bütün portal bölgelerde periportal plakta diffüz alterasyon	3

Fokal lobüler nekrozlar

Lobül başına düşen nekroinflamatuvar odak sayısı birden az	0
Lobül başına düşen nekroinflamatuvar odak sayısı en az bir	1
Her lobülde birden fazla nekroinflamatuvar odak	2
Birleşen nekrozlar	2

Köprüleşme nekrozu

Yok	0
Var	1

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 15.0 programına yüklendi.

Hasta kanlarından biyokimyasal belirleyicilerle elde edilen, FIBROTEST sonucu verilen fibrozis düzeyleri ile ACTITEST sonucu verilen aktivite düzeyleri, histopatolojik değerlendirme ile elde edilen fibrozis ve aktivite düzeyleri ile Fisher ki-kare testleri kullanılarak karşılaştırıldı. Ayrıca, histopatolojik inceleme ile elde edilen sonuçlar altın standart kabul edilerek Kappa testi uygulandı. Duyarlılık-Seçicilik ve Pozitif-Negatif Prediktivite değerleri hesaplandı.

4. BULGULAR ve SONUÇLAR

Hastalar, hepatit B grubunda 20 erkek, 5 kadın; hepatit C grubunda ise 11 erkek, 14 kadından oluşmaktaydı. Hepatit B’de yaş ortalaması $37,7 \pm 10,6$, hepatit C’de yaş ortalaması $50,4 \pm 10,3$ olarak tespit edildi.

Histopatolojik inceleme sonucu, kronik HBV hastalarında, biyopsi materyal uzunluğu ortalama $12 \text{ mm} \pm 0,51$, içerdiği portal alan sayısı ortalama $7,88 \pm 2,42$ şeklinde tespit edildi. Kronik HCV hastalarında ise biyopsi materyal uzunluğu ortalama $14 \text{ mm} \pm 0,56$, içerdiği portal alan sayısı ortalama $8,92 \pm 3,29$ olarak tespit edildi.

Hepatit gruplarının fibroz düzeylerine göre tespit edilen frekansları Tablo 7’de, ve aktivite düzeylerine göre tespit edilen frekansları ise Tablo 8’de belirtilmiştir.

Tablo 7. Fibroz düzeylerine göre tespit edilen frekanslar

Hepatit Türü	Histopatoloji		FIBROTEST	
	Düşük Fibrozis (%)	Yüksek Fibrozis (%)	Düşük Fibrozis (%)	Yüksek Fibrozis (%)
HBV	23 (92)	2 (8)	17 (68)	8 (32)
HCV	22 (88)	3 (12)	16 (64)	9 (36)

Tablo 8. Aktivite düzeylerine göre tespit edilen frekanslar

Hepatit Türü	Histopatoloji		ACTITEST	
	Düşük Aktivite (%)	Yüksek Aktivite (%)	Düşük Aktivite (%)	Yüksek Aktivite (%)
HBV	13 (52)	12 (48)	13 (52)	12 (48)
HCV	15 (60)	10 (40)	17 (68)	8 (32)

ACTITEST aktivite düzeyleri ile histopatolojik inceleme sonucu elde edilen aktivite düzeylerinin karşılaştırılması (Tablo 9), FIBROTEST fibrozis düzeyleri ile histopatolojik inceleme sonucu elde edilen fibrozis düzeylerinin karşılaştırılması (Tablo 10) yapıldı.

Tablo 9. ACTITEST aktivite düzeyleri ile biyopsi aktivite düzeylerinin karşılaştırılması

Hepatit Türü	ACTITEST Aktivitesi = Biyopsi aktivitesi n (%)	ACTITEST Aktivitesi > Biyopsi aktivitesi n (%)	Biyopsi aktivitesi > ACTITEST Aktivitesi n (%)	Toplam n (%)
Hepatit B	4 (16)	10 (40)	11 (44)	25 (100)
Hepatit C	2 (8)	7 (28)	16 (64)	25 (100)

ACTITEST'in aktivite düzeylerini göstermede biyopsiye göre durumu bakımından hepatit B ve hepatit C'li gruplar arasında fark yoktu ($p=0,346$).

Tablo 10. FIBROTEST fibrozis düzeyleri ile biyopsi sonucu tespit edilen fibrozis düzeylerinin karşılaştırılması

Hepatit Türü	FIBROTEST Fibrozisi= Biyopsi Fibrozisi n (%)	FIBROTEST Fibrozis > Biyopsi Fibrozisi n (%)	Biyopsi Fibrozisi > FIBROTEST Fibrozisi n (%)	Toplam n (%)
Hepatit B	7 (28)	17 (68)	1 (4)	25 (100)
Hepatit C	6 (24)	16 (64)	3 (12)	25 (100)

Gruplar arası fibrozis açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,575$).

Çalışmanın istatistiksel analizinin yapıldığı Kappa istatistik değerlendirme kategorileri Tablo 11'de belirtilmiştir.

Tablo 11. Kappa istatistik değerlendirme kategorileri

0.10 ve/veya küçük değerler	Zayıf Uyum
0.11-0.30 arasındaki değerler	Az Uyum
0.31-0.50 arasındaki değerler	Orta Derece Uyum
0.51-0.70 arasındaki değerler	İyi Derece Uyum
0.71 ve üstü değerler	Mükemmel Uyum

Hasta gruplarında histopatolojik inceleme sonucu tespit edilen düzeyler ile FIBROTEST ve ACTITEST düzeylerinin karşılaştırılmasıyla elde edilen sonuçlar Tablo 12 ve 13’de belirtilmiştir.

Tablo 12. FIBROTEST Sonuçları

Hepatit Türü	Seçicilik (%)	Duyarlılık (%)	PPV (%)	NPV (%)	Tutarlılık (%)	Kappa Değeri	p Değeri
HBV	54,5	100	100	76,9	60	0,22	0,76
HCV	45,5	100	100	20	52	0,16	0,13

Tablo 13. ACTITEST Sonuçları

Hepatit Türü	Seçicilik (%)	Duyarlılık (%)	PPV (%)	NPV (%)	Tutarlılık (%)	Kappa Değeri	p Değeri
HBV	53,8	91,7	87,5	64,7	68	0,44	0,01
HCV	66,7	40	71,4	41,5	64	0,26	0,18

PPV: Pozitif Prediktivite Değeri
NPV: Negatif Prediktivite Değeri

5. TARTIŞMA

FIBROTEST ve ACTITEST'in karaciğer biyopsisine alternatif olarak kullanılabilirliğinin araştırıldığı bu çalışmada, FIBROTEST'in hem HBV hem de HCV ile enfekte hastalarda yüksek fibrozis düzeylerini tespit etmede, ACTITEST'in ise sadece HBV ile enfekte hastalarda yüksek aktivite düzeyini tespit etmede duyarlılığı yüksek bulundu.

Birçok çalışmada, HCV ile enfekte hastalarda karaciğer biyopsisine alternatif non invaziv seçenekler arasında fibroz değerlendirilmesi için FIBROTEST, nekroinflamatuvar aktivite değerlendirilmesi için ACTITEST önerilmiştir (104,107-110).

Kronik hepatit B'li hastalarda ise non invaziv serum belirleyicilerinin tanıda kullanılabilirliğini belirlemek için 209 kronik Hepatit B'li hastayı içeren bir çalışmada, FIBROTEST ve ACTITEST'in HBV ile ilişkili aktivite ve fibrozisin doğru sonuçlar veren non invaziv belirleyicileri olduğu sonucuna varılmıştır (111).

Gebo ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptıkları bir sistematik gözden geçirmede, FIBROTEST'in minimal ve ilerlemiş fibroz ile sirozu öngöründe en iyi oldukları, orta düzeyde fibroz öngörüsünde vasat oldukları belirtilmiştir (107) .

Çalışmamızda, histopatolojik inceleme sonucu tespit ettiğimiz aktivite ve fibrozis düzeyleri ile ACTITEST-FIBROTEST'de belirlenen düzeyler arasında uyumsuzluklar tespit edildi. FIBROTEST-ACTITEST'i oluşturan komponentlerde meydana gelebilecek değişiklikler, test sonuçlarının yanlış negatiflik yada pozitiflik şeklinde yorumlanmasına neden olabileceğinden, hastaların FIBROTEST-ACTITEST'i oluşturan komponentleri tekrar değerlendirildi. Test sonucunu etkileyecek anormal laboratuvar verisine rastlanmadı. Bu yüzden tespit edilen uyumsuzlukların, yapılan karaciğer biyopsisi değerlendirme sorunlarına ve biyopsi materyal uzunluğuna bağlı olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda, kronik HBV hastalarında biyopsi materyal uzunluğu ortalama 12 mm \pm 0,51, içerdiği portal alan sayısı ortalama 7,88 \pm 2,42, kronik HCV hastalarında ise biyopsi materyal uzunluğu ortalama 14 mm \pm 0,56, içerdiği portal alan sayısı ortalama 8,92 \pm 3,29 olarak tespit edildi.

Karaciğerin her bölgesini aynı şekilde etkilemeyen kronik viral hepatit gibi hastalıklarda, tek bir biyopsi örneği hastalığın özelliklerini her zaman yansıtamamaktadır. Alınan biyopsi örneğinin boyutunun ne olması konusunda tam bir görüş birliği olmamasına rağmen, optimal karaciğer biyopsi örneğinin, en az 20-25 mm uzunluğunda ve en az 11 portal alan içermesi önerilmektedir (5,97,99).

Bazı vaka raporlarında, karaciğer biyopsisinin biyokimyasal belirleyicilerle karşılaştırılmasında biyopsinin yanlış negatiflikleri ortaya konulmuştur (104,108,109). Bu yanlış negatiflikler, karaciğer biyopsisine bağlanmış olup, vakalarda ösefajial varisler, düşük trombosit sayıları, USG'da karaciğer sirozuna ait verilerde elde edilmiştir. Yapılan prospektif bir çalışmada ise FIBROTEST-ACTITEST ile karaciğer histolojisi arasındaki uyumsuzlukların %18'inin biyopsi hatasından ve %2 oranında da FIBROTEST-ACTITEST hatasından kaynaklandığı düşünülmüştür (109).

Poynard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, biyokimyasal belirleyicilerin, karaciğerde meydana gelen fibrojenik ve nekrotik hasarları karaciğer biyopsisine göre, kantitatif olarak daha doğru tespit edebildikleri ileri sürülmüştür. 15 mm'den daha kısa biyopsi örnekleri ile olan karşılaştırmalarda, FIBROTEST-ACTITEST'in daha yüksek doğruluklara sahip olması, FIBROTEST-ACTITEST ve histoloji arasında kısmi uyumsuzluğun biyopsi örneğinin örnekleme hatasından kaynaklandığı ortaya konulmuştur (108).

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, noninvaziv biyokimyasal testlerin karaciğerde oluşan fibrozisi göstermede, karaciğerin histopatolojik incelenmesine alternatif olarak kullanılabilmesi görüldü. Nekroinflamatuvar aktivitenin gösterilmesinde ise noninvaziv biyokimyasal test sonuçları hepatit B ile enfekte hasta grubunda, karaciğerin histopatolojik incelenmesiyle elde edilen sonuçlarla uyumlu iken, hepatit C ile enfekte hastalarda bu testlerin nekroinflamatuvar aktiviteyi doğru yansıtmadıkları bulunmuştur.

Viral hepatitlerde karaciğerde hepatosit hasarı, nekroz ve dejenerasyonu ile reaktif iltihap cevabının gelişmesi sözkonusudur. Karaciğerde meydana gelen hasarın düzeyi, karaciğer biyopsisi yapılarak histopatolojik inceleme ile belirlenmektedir. Hepatit C'li hastalarda histopatolojiye alternatif olabilecek, aktiviteyi belirlemede daha güvenilir olan yeni noninvaziv biyokimyasal testlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Günümüzde histolojik aktiviteyi belirlemede karaciğer biyopsisi halen altın standart olarak önemini korumaktadır.

Sonuç olarak, HCV ile enfekte hastalarda nekroinflamatuvar aktiviteyi daha iyi gösterecek noninvaziv testlerin gerektiğine ve optimal bir karaciğer biyopsi materyalinin incelenmesi ile elde edilecek fibrozis ve aktivite değerlerinin, FIBROTEST-ACTITEST ile elde edilecek fibrozis ve aktivite değerleri ile karşılaştırılmasının daha uygun olacağı kanaatine varılmıştır.

ÖZET

HBV ve HCV kronik hepatite yol açan başlıca hepatotropik virüslerdir. Tüm dünyada önemli sağlık sorunları arasında bulunan kronik HBV ve kronik HCV'de tedavi endikasyonlarının tespit edilebilmesinde, karaciğer biyopsisi büyük önem taşır. Biyopsi için komplikasyonlar, örnekleme hatası ve patolojik değişkenliği olmak üzere üç ana kısıtlama mevcuttur (1-6). Özellikle komplikasyonlar nedeniyle biyopsinin yerini alabilecek non invaziv testler günümüzde önem kazanmaktadır.

FIBROTEST ve ACTITEST, altı serum biyokimyasal belirleyicinin düzeylerini, hastanın yaşı ve cinsiyeti ile birlikte patentli bir yapay zeka algoritmasında birleştirilerek, karaciğerdeki fibroz düzeyinin ve nekroinflamatuvar aktivite derecesinin belirlenmesinde kullanılabilecek non invaziv testlerdir.

FIBROTEST ve ACTITEST'in karaciğer biyopsisine alternatif olarak kullanılabilirliğini araştırdığımız çalışma kapsamına, 25 kronik hepatit B ve 25 kronik hepatit C enfeksiyonu olan toplam 50 hasta alındı. Serum örnekleri alınan hastalara, aynı gün karaciğer iğne biyopsisi yapıldı. Metavir skorlama sistemlerine göre fibrozis ve aktivite düzeyleri belirlendi. Hasta serumlarından biyokimyasal belirleyicilerle elde edilen FIBROTEST fibrozis düzeyleri ile ACTITEST aktivite düzeyleri, histopatolojik değerlendirme ile elde edilen fibrozis ve aktivite düzeyleri ile karşılaştırıldı. ACTITEST'in belirlediği aktivite düzeyleri ile histopatolojik inceleme sonucu elde edilen aktivite düzeylerinin uyumu bakımından yapılan karşılaştırmada ($p=0,346$), FIBROTEST'in belirlediği fibrozis düzeyleri ile histopatolojik inceleme sonucu elde edilen fibrozis düzeylerinin uyumu bakımından yapılan karşılaştırmada ($p=0,575$) hepatit grupları arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Histopatolojik inceleme ile elde edilen sonuçlar altın standart kabul edilerek sonuçlara Kappa testi uygulandı. Duyarlılık ve seçicilik değerleri tespit edildi. HBV'li hasta grubunda FIBROTEST'in seçiciliği %54,5, duyarlılığı %100, Kappa değeri 0,22 ve $p=0,76$ olarak bulunurken, HCV'li hasta grubunda FIBROTEST'in seçiciliği %45,5, duyarlılığı %100, Kappa değeri 0,16 ve $p=0,13$ olarak tespit edildi. ACTITEST sonuçları ise HBV'li hasta grubunda seçiciliği %53,8, duyarlılığı %91,7, Kappa değeri 0,44 ve $p=0,01$, HCV'li hasta grubunda ise seçicilik %66,7, duyarlılığı %40, Kappa değeri 0,26 ve $p=0,18$ olarak tespit edildi.

Çalışmanın sonuçlarına göre, noninvaziv biyokimyasal testlerin karaciğerde oluşan fibrozisi göstermede, karaciğerin histopatolojik incelenmesine alternatif olarak kullanılabileceği görüldü. Nekroinflamatuvar aktivitenin gösterilmesinde ise noninvaziv biyokimyasal test sonuçları, hepatit B ile enfekte hasta grubunda, karaciğerin histopatolojik incelenmesiyle elde edilen sonuçlarla uyumlu bulunmuş olup, hepatit C ile enfekte hastalarda bu testlerin nekroinflamatuvar aktiviteyi doğru yansıtmadıkları görülmüştür. Hepatit C'li hastalarda histopatolojiye alternatif olabilecek, aktiviteyi belirlemede daha güvenilir olan yeni noninvaziv biyokimyasal testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Günümüzde histolojik aktiviteyi belirlemede karaciğer biyopsisi halen altın standart olarak önemini korumaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatitler, karaciğer biyopsisi, FIBROTEST-ACTITEST

SUMMARY

HBV and HCV are the leading hepatotroph viruses causing chronic hepatitis. Liver biopsy is still the major way of discriminating the patients who need therapy. Until recently regarded as the gold standard for the staging of liver disease, liver biopsy has three major limitations, including the complications, pathologist view and sampling error resulting from heterogeneous distribution of aetiological changes. (1-6). The consensus statements have indicated the importance of development of noninvasive tests for hepatic fibrosis in an effort to improve upon and eventually replace liver biopsy as gold standard because of the limitations.

FIBROTEST and ACTITEST are non-invasive blood tests that combines the quantitative results of six serum biochemical markers with the patient's age and gender in a patented artificial intelligence algorithm representing the necroinflammatory activity and the stage of fibrosis in liver.

25 CHB and 25 CHC patients were included in the study. FIBROTEST and ACTITEST were used comparatively with the liver biopsy. Liver needle biopsy was performed to our patients in the same day after serum samples were collected. Liver biopsy examinations were performed with evaluation of histological grading (hepatic activity index [HAI]) and staging according to the METAVIR scoring system. All biochemical parameters and FIBROTEST determinations were performed without the knowledge of liver biopsy results.

Histological activity via ACTITEST and fibrosis scoring via FIBROTEST were compared with pathological examination and found to be ($p=0,346$), and ($p=0,575$) respectively. No statistical difference was detected between groups.

Kappa statistical method was performed for the gold standard pathological examination. The selectivity and sensitivity values are determined. The selectivity and sensitivity of FIBROTEST in HBV patients was % 54,5 and %100 respectively and Kappa value was found to be 0,22 and $p=0,76$. The selectivity and sensitivity of FIBROTEST in HCV patients was %45,5 and %100 respectively and Kappa value was found to be 0,16 and $p=0,13$.

The selectivity and sensitivity of ACTITEST in HBV patients was % 53,8 and % 91,7 respectively and Kappa value was found to be 0,44 and $p=0,01$. The selectivity and sensitivity of ACTITEST in HCV patients was %66,7 and %40 respectively and Kappa value was found to be 0,26 and $p=0,18$.

Regarding all these results, noninvasive biochemical markers studied show overall good diagnostic accuracy for significant fibrosis in liver and can be used alternatively to histopathological examination of the liver.

Noninvasive biochemical marker results were comparable in determining necroinflammatory activity in CHB patients with liver biopsy results but not in CHC.

In CHC patients new noninvasive biochemical procedures are needed to replace showing the activity in histopathological examination of liver. Liver biopsy is recently regarded as the gold standard for the staging of histological activity caused by HCV.

Key Words: Chronic hepatitis, Liver biopsy, FIBROTEST and ACTITEST

KAYNAKLAR

1. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S: Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001, 344:495-500
2. Dienstag J: The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002,36: 152-160
3. Poynard T, T, Ratziu V, Bedossa P. Appropriateness of liver biopsy. *Can J Gastroenterol* 2000, 14:543-548
4. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection . *Am J Gastroenterol* 2002,97:2614-2618
5. Bedossa P, Dargere D, Paredis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003,38:1449-1457
6. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996, 24:289-293
7. Kıyan M. Viroloji: HBV enfeksiyonu. Kılıçturgay K (Eds). *Viral Hepatit* 98. 1998;66-94
8. Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th Ed, New York: Churchill Livingstone, 2000: 1652-85
9. Horvat RT, Tegtmeier GE. Hepatitis B and D Viruses. Murray P, Baron E, Jorgensen J, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover MC (Eds). *Manual of Clinical Microbiology*. 8. Edition. 2003;1464-1479
10. Badur S. Viral hepatitler (HAV, HBV, HDV). Ustaçelebi Ş, Abacıoğlu H, Badur S (Eds). *Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji*, Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 175-202
11. Hollinger FB. Hepatitis B virus. Fields BN, Knipe DM, Howley PM (Eds). *Fields Virology*, 3rd Ed, Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996: 2738-61
12. Kıyan M. Hepatit B Virüsü Replikasyon Stratejisi. Kılıçturgay K, Badur S (Eds). *Viral Hepatit 2001*. Viral Hepatitle Savaş Derneği. İstanbul: Deniz Ofset. 2001:92-93
13. Shaw-Stiffel TA. Chronic hepatitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds). *Principles of infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone; 2000:1297-1333
14. Curry MP, Chopra S. Acute Viral Hepatitis. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone. 2005:1426-1441
15. Taşyaran MA. HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ (Eds). *Viral Hepatit 2003*. Viral hepatitle Savaşım Derneği, Ankara 2003:121-128
16. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection,disease burden, and vaccine prevention. *J Clin Virol* 2005;34 (suppl):1-3

17. Taşyaran MA. HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K.(Eds). Viral Hepatit 98. Viral hepatitle Savaşım Derneği. İstanbul: Deniz Ofset 1998:94-100
18. Aydın K. Akut Viral Hepatitlerde Epidemiyoloji. In: Köksal İ. (Eds). Viral Hepatitlerde Yenilikler. Karadeniz Teknik Üniversitesi Matbaası, Trabzon 1998:43-57
19. Akçam FZ. Hepatit B Virüsü Enfeksiyonu. Sted. 2003;12 (6):211
20. Taşyaran MA. HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi. In: Tekeli E, Balık İ (Eds). Viral Hepatit 2003: Viral hepatitle Savaşım Derneği, Ankara 2003. 121-128.
21. Balık İ. Hepatit B Epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K (Eds). Viral Hepatit'94. Viral Hepatitle Savaşım Derneği. İstanbul 1994. Nobel Tıp Kitabevleri. 91-101
22. Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds). Principles and Practise of Infectious Diseases. 4 Edition. NewYork: Churchill Livingstone, 1995; 1406-1439
23. Özdemir D, Balık İ. Ülkemizde Hepatit B Virus (HBV) Genotip Dağılımı. Viral Hepatit Derg 2002;1:451-454
24. Bilgiç A, Özacar T. Hepatit B Virus. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Eds). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevi. 2002:1350-1370
25. Leblebicioğlu H. Hepatit B Virus Mikrobiyolojisi, Patogenez Epidemiyoloji, Klinik, Tedavi ve Korunma. In: Usluer G (Eds). A'dan Z'ye Akut Viral Hepatitler. Modern Tıp Seminerleri. Güneş Kitabevi, Ankara 2002:16-23
26. Sünbül M, Leblebicioğlu H. Distribution of hepatitis B virus genotypes in patients with chronic hepatitis B in Turkey. World J Gastroenterol 2005;11:1976-1980
27. Sünbül M. Hepatit B ve C. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi 1997;14(4):309-318
28. Bozkaya H. Hepatit B Virus İnfeksiyonunun İmmunpatogenezi. T Klin J Gastroenterohepatol 2001;12(2):54-56
29. De Meyer S, Gong ZJ, Suwandhi W, J et al. Organ and Species Specificity HBV Infection: a review of litterature with a special reference to preforential attachment of HBV to human hepatocytes. J Viral Hepatol 1997;4:145-153
30. Lee W M. Hepatitis B virus infection. N Engl J Med 1997;37:1733-1745
31. Kılıçturgay K: Viral Hepatitte İmmünopatogenez. In: Tekeli E, Balık İ (Eds). Viral hepatit 2003. Viral hepatitle Savaşım Derneği, Ankara 2003:315-318
32. Wai CT and Lok AS. Treatment of Hepatitis B. J Gastroenterol 2002;37:771-778
33. Leblebicioğlu H. A'dan E'ye Akut Viral Hepatitler: Klinik. In: Uzun Ö, Ünal S (Eds). Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları II. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 2002:567-571

34. Terrault NA, Wright TL. Viral hepatitis A through G. In: Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology/diagnosis/management. 6.th Edition Philadelphia: WB Saunders Company, 1998:1123-64.
35. Gitlin N. Hepatitis B: Diagnosis, Prevention and Treatment. Clin Chem 1997; 43:1500-6.
36. Kajino K, Jilbert AR, Saputelli J, et al. Woodchuck Hepatitis Virus Infections: very rapid recovery after a prolonged viremia and infection of virtually every hepatocyte. J Virol 1994;68: 5792-803
37. Yoffe B, Burns DK, Bhatt HS, Combes B. Extrahepatic B Virus DNA sequences in patients with acute hepatitis B infection. Hepatology 1990;12:187-92
38. Venkateshan VS, Lieberman K, Kim DU, et al. Hepatitis B-associated glomerulonephritis: pathology, pathogenesis, and clinical course. Medicine 1990;69:200-16
39. Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. Clin Infect Dis 1995;20(4):992-1000
40. Balcıoğlu İ, Özdemir S. Kronik Hepatitli Hastalarda Nöropsikiatrik Bulgular. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Eds) Viral Hepatit 2005, Ankara, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2005;76-82
41. Akagi G, Furuya K, Otsuka H. Hepatitis B antigen in the liver in hepatocellular carcinoma in Shikoku, Japan. Cancer 1982;49:678-82
42. Hadzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV Virological Assesment, J Hepatol. 2006; 44: 71-6
43. Bahn A, Hilberd K, Martine U, et al. Selection of precore mutant after vertical transmission of different hepatitis B virus variants is correlated with fulminant hepatitis in infants, J Med Virol. 1995; 47: 336-41
44. Kimura T, Rokuhara A, Matsumoto A, et al. New enzyme immunoassay for detection of hepatitis B virus core antigen (HBcAg) and relation between levels of HBcAg and HBV DNA. J Clin Microbiol. 2003; 41: 1901-6
45. Choo Q-L, Kuo G, Weiner A J, et al. İsolation of a cDNA clone derived rom a blood-borne non-A, non-B hepatitis genome. Science 1989;244: 359-362
46. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2001;345: 41-52
47. Akkız H. Epidemiyoloji ve Korunma (HCV) İni: Tekeli E, Balık İ (Eds). Viral hepatit 2003. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Ankara 2003: 199-221
48. Türkoğlu S. Hepatit C Virüsü Viroloji ve Seroloji. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Eds) Viral Hepatit 2007. Viral Hepatitle Savaşım Derneği. İstanbul: Oban matbaası.2007: 227-228
49. Chan S-W, McOmish F, Holmes E C, et al. Analysis of a new hepatitis C virus type and its phylogenetic relationship to existing variants. J Gen Virol 1992;73: 1131-1141
50. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. Hepatology 2002;36: 21-29

51. Shuhart MC, Gretch DR. Hepatitis C and G viruses. Murray P, Baron E, Jorgensen J, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (Eds). *Manual of Clinical Microbiology*. 8. Edition. 2003;1480-1494
52. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute Viral Hepatitis. In: Hauser K, Longo B, Jameson F (Eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th ed. New York, McGraw-Hill 2005: 1822-1838
53. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SL, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358: 958-965
54. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, et al. For the German Acute Hepatitis C Therapy Group. Treatment of Acute Hepatitis C with Interferon Alfa-2b. *N Engl J Med* 2001;345:1452-1457
55. Quer J, Esteban J. Epidemiology. In: Thomas HC, Lemon S, Zuckerman AJ (Eds). *Viral hepatitis*. Third Edition. Massachusetts, Blackwell Publishing. 2005: 407-425
56. Di Bisceglie AM. Hepatitis C. *Lancet* 1998; 351: 351-55
57. Tabak F. Virus Hepatitlerinin Epidemiyolojisi. In: Yücel A, Tabak F (Eds). *Günümüzde Virus Hepatitleri*. İstanbul Bulaşıcı Hastalıklar Savaşım Derneği 1998;11: 21-30
58. Sünbül M. HCV Enfeksiyonunun Epidemiyolojisi ve Korunma. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Eds) *Viral Hepatit 2007*. Viral Hepatitle Savaşım Derneği. İstanbul: Oban matbaası 2007:207
59. Leao JC, Teo CG, Porter SR. HCV infection: aspects of epidemiology and transmission relevant to oral health care workers. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2006; 35: 295-300
60. Hardikar W. Hepatitis C in childhood. *J Gastroenterol and Hepatol.* 2002;17: 476-481
61. Akkız H. Epidemiyoloji ve Korunma. In: Tekeli E, Balık İ (Eds). *Viral Hepatit 2003*. Viral Hepatitle Savaşım Derneği. 1. Baskı. Ankara. 2003: 199-221
62. Steven K. Herrine, MD. Approach to the Patient with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Ann Intern Med* 2002;136:747-757
63. World Health Organization, Geneva. *Weekly Epidemiological Record*. 1997;72:341-348
64. Abacıoğlu YH, Davidson F, Tuncer S, et al. The distribution of hepatitis C virus genotypes in Turkish patients. *J Viral Hep* 1995;2:297-301
65. Türkoğlu S, Bozacı M, Bozfakioğlu S, Kaymakoğlu S, Badur S. İstanbul'da HCV genotiplerinin araştırılması. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği III. Viral Hepatit Sempozyumu Program ve Kongre Kitabı*, İstanbul. 1996, S:16
66. Yenen OŞ. Hepatit C Virusü. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Eds). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Nobel Tıp Kitabevi 2002: 1377-1400
67. Şentürk H. HCV Enfeksiyonu: Klinik Bulgular ve Tanı. In: Tekeli E, Balık İ (Eds). *Viral Hepatit 2003: Viral hepatitle Savaşım Derneği*, 2003, Ankara. 222-225

68. Yenen OŞ. Akut Viral Hepatitler.In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Eds). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 2. baskı. Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri 2002: 820-835
69. Söyletir G, Doğanay M (Eds). Hepatit C virüsü. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 2. Baskı. Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri 2002: 1377-1400
70. Zignego AL, Brechot C. Extrahepatic manifestations of HCV infection: facts and controversies. J Hepatol 1999;31:369-376
71. Akıncı E, Bodur H. HCV Enfeksiyonunda Klinik ve Tanı.In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Eds). Viral Hepatit 2007. Viral Hepatitle Savaş Derneği. İstanbul: Oban matbaası 2007:217
72. Thomas DL, Ray SC, Lemon SM. Hepatitis C. In: Mandell GL, Bennett JE and Dolin R (Eds). Principles and Practice of Infectious Diseases, 6 th. ed. Philadelphia, Churchill Livingstone 2005: 1950-1981
73. Marcus EL, Tur-Kaspa R. Chronic hepatitis C virus infection in older adults. Clin Infect Dis 2005; 41: 1606-1612
74. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Chronic hepatitis In: Hauser K, Longo B, Jameson F (Eds). Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th ed. New York, McGraw-Hill 2005:1844-1855
75. Leblebicioğlu H. Viral Hepatitler. İnfeksiyon Hastalıkları Ders Notları. 5. Baskı Samsun 2001
76. EASL İnternational Consensus Conference on hepatitis C: Paris, 26-28 February 1999, consensus statement. J Hepatol 1999;30: 956-961
77. Türkoğlu S. Hepatit C Virüsü Viroloji ve Seroloji. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Eds). Viral Hepatit 2007. Viral Hepatitle Savaş Derneği. İstanbul: Oban matbaası 2007: 229
78. Orland J, Wright TL, Cooper S: Acute hepatitis C. Hepatology 2001;33 (2):321-327
79. Us T, Akgün Y, Vural M. RT-PCR ve üçüncü kuşak ELİSA yöntemleri ile saptanan HCV-RNA ve anti-HCV sonuçlarının karşılaştırılması. Viral Hepatit Derg 2001;2:298-301
80. Leeuwen van DJ, Wilson L, Crowe DR. Liver biopsy in the mid-1990s: questions and answers. Semin Liver Dis 1995;15(4): 340-59
81. Menghini G. One-second liver biopsy of the liver. Gastroenterology 1958;35(2):190-9
82. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy N Engl J Med 2001;344(7):495-500
83. Güllüoğlu MG, Özlük Y, Öztürk AS, et al. Viral Hepatitlerin Histolojik Skorlamasında Gözlemciler Arası Uyum. Türk Patoloji Dergisi 2005, Cilt 21, Sayı 1-2: 003-007
84. Friedman LS. Controversies in liver biyopsi; Liver disease in the 21st century: clinico-pathologic corelates. AASLD postgraduate course book 2003; Boston , MA: 233-43

85. Caturelli E, Giacobbe A, Facciorusio D et al. Percutaneous biopsy in diffuse liver disease: increasing diagnostic yield and decreasing complication rate by routine ultrasound assessment of puncture site. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1318-21
86. Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. *British Society of Gastroenterology Gut* 1999; Supp 14: IV1-11
87. Froehlich F, Lamy O, Fried M, Gonvers JJ. Practice and complications of liver biopsy. Results of a nationwide survey in Switzerland. *Dig Dis Sci* 1993;38(8):1480-4
88. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol* 1986;2(2):165-73
89. Castera L, Negre I, Samii K, Buffet C. Pain experienced during percutaneous liver biopsy. *Hepatology* 1999;30(6):1529-30
90. Hederstrom E, Forsberg L, Floren CH, Prytz H. Liver biopsy complications monitored by ultrasound. *J Hepatol* 1989;8(1): 94-8
91. Raines DR, Van Heertum RL, Johnson LF. Intrahepatic hematoma: a complication of percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology* 1974 67(2): 284-9
92. Lichtenstein DR, Kim D, Chopra S. Delayed massive hemobilia following percutaneous liver biopsy: treatment by embolotherapy. *Am J Gastroenterol* 1992; 87(12):1833-8
93. Ruben RA, Chopra S. Bile peritonitis after liver biopsy: nonsurgical management of a patient with an acute abdomen: a case report with review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1987; 82(3):265-8
94. Reddy KR, Schiff ER. Complications in liver biopsy. In: Taylor G (Eds). *Gastrointestinal emergencies*. 2 ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997: 959-63
95. Van Thiel DH, Gavalier JS, Wright H, Tzakis A. Liver biopsy. Its safety and complications as seen at a liver transplant center. *Transplantation* 1993;55(5):1087-90
96. Sherlock S, Dooley J. *Disease of the liver and biliary system*. Oxford: Blackwell Science, 2002: 37-46
97. Colleredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol* 2003;39 (2): 239-244
98. Intra observer and inter observer variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1994; 20: 15-20
99. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38(6): 1449-1457
100. Friedmann SL. Liver fibrosis –from bench to bedside. *J Hepatol* 2003;38 suppl 1: 38-53

101. Kelleher TB, Afdhal N. Assessment of liver fibrosis in co-infected patients. *J Hepatol* 2006; 44(1 Suppl): 126-131
102. Rochey DC, Bissel DM. Noninvasive measures of liver fibrosis. *Hepatology* 2006; 43 (2 suppl1): 113-120
103. Poynard T, Imbert-Bizmut F, Munteanu M, et al. Research. Overview of the diagnostic of biochemical markers of liver fibrosis (Fibrotest, HCV FibroSure) and necrosis (Actitest) in patients with chronic hepatitis C. *Comparative Hepatology*. 2004,3:8 doi:10.1186/1476-5926-3-8
104. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Laurence Pieroni L, et al. MULTIVIRC Group: Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study, *Lancet* 2001, 357:1069-1075
105. Halfon P, Bourliere M, Deydier R, et al. Independent prospective multicenter validation of biochemical markers (fibrotest –actitest) for the prediction of liver fibrosis and activity in patients with chronic hepatitis C: the fibropaca study. *Am J Gastroenterol* 2006;101(3):547-555
106. Ürün Bilgisi. www.vitaldp.com/fibrotest.asp - 42k
107. Gebo KA, Herlong HF, Torbenson MS, et al. Role of liver biopsy in management of Chronic hepatitis C: A systematic review. *Hepatology* 2002, 36: 161-172
108. Poynard T, McHutchison J, Manns M, et al. Biochemical surrogate markers of liver fibrosis and activity in a randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin. *Hepatology* 2003, 38: 481-492
109. Poynard T, Munteanu M, Imbert-Bismut F, et al. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clinical Chemistry* 2004 V: 50 (8) 1344-1356
110. Munteanu M, Messous D, Thabut D, et al. Intraindividual fasting versus postprandial variation of biochemical markers of liver fibrosis (Fibrotest) and activity (Actitest). *Comp Hepatol* 2004, 3:3
111. Myers R.P, Tainturier M.H, Ratziu V, et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatolol*. 2003 Aug: 39(2): 222-30