

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI



**MERAM
TIP FAKÜLTESİ**

Dr. Esmâ EROĞLU

UZMANLIK TEZİ

**KRONİK HEPATİT C HASTALARINDA ESANSİYEL MİKST
KRİYOGLOBULİNEMİ**

KONYA

2017

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Mehmet BİTİRGEN

Dr. Esmâ EROĞLU

UZMANLIK TEZİ

KRONİK HEPATİT C HASTALARINDA ESANSİYEL MİKST
KRİYOGLOBULİNEMİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mehmet BİTİRGEN

I.TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini bizden esirgemeyen aynı zamanda mesleki tecrübeler dışında bana kattığı ahlaki değerler için saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mehmet Bitirgen'e ve hiçbir konuda desteklerini esirgemeyen, saygıdeğer hocalarım Yrd. Doç. Dr. Bahar Kandemir ve Yrd. Doç. Dr. İbrahim Erayman'a teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Tezimin hazırlanma aşamasında yardımcı olan tüm asistan arkadaşlarıma, sağlık memuru, hemşire, laborant ve hasta bakıcılarımıza, tezimi maddi olarak destekleyen N.E.Ü. bilimsel araştırma projeleri koordinatörlüğüne, istatistiksel analizleri yapan Yrd. Doç. Dr. Mehmet UYAR'a, Biyokimyasal testler ile ilgili yardımları için Öğr. Gör. Cemile Topçu'ya teşekkür ederim.

Ayrıca beni fedakarca günlere getiren sevgili anne ve babama, değerli kardeşlerime, bu zorlu süreçte desteğini esirgemeyen eşim Çağrı Eroğlu'ya ve oğlum Ömer Asaf'a teşekkürü bir borç bilir, sonsuz sevgilerimi sunarım.

ŞUBAT 2017

Esmâ EROĞLU

II.ÖZET

Kronik hepatit C hastalarında esansiyel mikst kriyoglobulinemi

Esmâ EROĞLU

Uzmanlık Tezi 2017

Hepatit C virüsü (HCV), dünya genelinde yaklaşık 200 milyon insana bulaşan bir Hepavirüs türü; Flaviviridae ailesinin bir üyesidir. HCV ile enfekte olan hastaların yaklaşık %80'inde kronik hepatit gelişir. Bunların % 10-20'si siroza, sirotik hastaların %5'i ise hepatokarsinomaya dönüşür. HCV esas olarak hepatopatik olmasına rağmen, birçok ekstrahepatik belirtileri vardır. HCV'nin en yaygın ekstrahepatik belirtilerinden birisi mikst kriyoglobulinemi (MK)'dir. Altta yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, HCV dolaşan imüunkompleks oluşumunu artırarak, sistemik immünolojik bozukluklara sebep olduğu, esansiyel mikst kriyoglobulinemi (EMK) gibi ekstrahepatik komplikasyonların etyopatogenezinde rol alabileceği düşünülmektedir. EMK ile HCV enfeksiyonu arasındaki ilişki iyi bilinmektedir.

Bu çalışma, HCV enfeksiyonu ve kriyoglobulinemi arasındaki ilişkiyi araştırmak için tasarlandı. Necmettin Erbakan Üniversitesi'nde Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji polikliniğinde takip edilen 62 HCV pozitif hasta çalışmaya alındı. Sağlıklı gönüllülerden oluşan 60 Anti HCV negatif kişi kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. 62 HCV pozitif ve 60 Anti HCV negatif hastada kriyoglobulin düzeyleri çalışıldı. 62 HCV pozitif hastanın 32'sinde (% 51.6) ve Anti HCV negatif hastaların 17'sinde (% 28,3) kriyoglobulin pozitif bulundu. Kriyoglobülinemi ile yaş, cinsiyet, karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT), AFP, HCV-RNA, fibrozis seviyesi, aktivite indeksi arasında korelasyon saptanmadı. Verilerimiz HCV enfeksiyonu ve kriyoglobulinemi arasındaki ilişkiyi doğruladı.

Anahtar kelimeler : Kronik hepatit C, esansiyel mikst kriyoglobulinemi, karaciğer histopatolojisi, fibrozis

III.ABSTRACT

Essential mixed cryoglobulinemia in patients with chronic hepatitis C

Hepatitis C virus (HCV) is a Flaviviridae family member, infecting about 200 million people worldwide. About 80% of HCV-infected patients develop chronic hepatitis. Among them, 10–20% evolve into cirrhosis, while 1–5% of cirrhotic patients display an hepatocarcinoma. Although HCV is primarily hepatopathic, its clinical feature is characterized by the emergence of several extrahepatic manifestations. Mixed cryoglobulinemia (MC), recognized as the most common HCV-induced extrahepatic disease. Although the underlying mechanisms have not been fully elucidated, its persistence represents a continuous stimulus for host immune system with production of circulating immune complexes. The association between essential mixed cryoglobulinemia (EMC) and HCV infection is well recognized.

This study was designed to investigate the association between HCV infection and cryoglobulinemia. 62 HCV positive patients followed in Necmettin Erbakan University , Infectious diseases and clinical microbiology polyclinic and 60 patients Anti HCV negative control group were involved in the study. We studied cryoglobulin levels in 62 HCV positive and 60 Anti HCV negative patients. Essential mixed cryoglobulins were found in 32 (%51.6) of the 62 HCV positive patients and in 17 (%28,3) of the Anti HCV negative patients. No correlation was found between cryoglobulinemia and age, sex, liver function tests (AST, ALT), AFP, HCV-RNA, fibrosis level, activity index. Our data confirm the close link between HCV infection and cryoglobulinemia.

Key words: chronic C hepatitis, essential mixed cryoglobulinemia, histopathology of liver, liver fibrosis

IV. İÇİNDEKİLER

Sayfa

I. TEŞEKKÜR	iii
II. ÖZET	iv
III. ABSTRACT	v
IV. İÇİNDEKİLER	vi
V. TABLOLAR	vii
VI. KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. HEPATİT C	2
2.1.1. Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Bulaşma Yolları	2
2.1.3. Viroloji.....	3
2.1.4. Patogenez	4
2.1.5. Kronik Hepatit C Enfeksiyonunda Klinik.....	5
2.1.6. Kronik Hepatit C Enfeksiyonunda Ekstrahepatik bulgular	6
2.1.7. Kriyoglobulin.....	7
2.1.7.1. Esansiyel mikst kriyoglobulinemi	7
2.1.7.2. Viral enfeksiyonda kriyoglobulinler	7
2.1.7.3. HCV kaynaklı kriyoglobulineminin patogenezi	8
2.1.8. Kronik Hepatit C Enfeksiyonunda Tanı	9
2.1.9. Kronik Hepatit C Tedavisi	10
2.2. KARACİĞER HİSTOPATOLOJİSİ	11
2.2.1. Karaciğer Fibrozisi	12
2.2.2. Ishak Modifiye Histolojik Aktivite İndeksi	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. İstatistiksel Analiz	17
4. BULGULAR	17
5. TARTIŞMA	22
6. SONUÇLAR	26
7. KAYNAKLAR	27

V. TABLOLAR

Tablo 1. Ishak ve Knodell Histolojik Aktivite İndekslerinin karşılaştırılması

Tablo 2. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyete göre dağılımı

Tablo 3. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşlara göre dağılımı

Tablo 4. Çalışmaya dahil edilen hastaların AST ALT seviyeleri

Tablo 5. KHC hastalarında AST, ALT, AFP, HCV-RNA düzeyleri

Tablo 6. KHC hastalarında evre dağılımı

Tablo 7. KHC hastalarının histolojik aktivite indeksine göre dağılımı

Tablo 8. KHC hastalarının genotipe göre dağılımı

Tablo 9. KHC hastalarının ve kontrol grubunun kriyoglobulin seviyeleri

Tablo 10. KHC hastalarında kriyoglobulinemi pozitif/negatif olan hastaların özellikleri ve kriyoglobulinemi durumu ile hasta laboratuvar sonuçları arasındaki ilişki.

VII. KISALTMALAR

AFP: Alfa-fetoprotein

ALT: Alanin aminotransferaz

ANA: antinükleer antikor

Anti-LKM: Anti-liver/kidney mikrozomal antikor

AST: Aspartate aminotransferase

BOC: Boceprevir

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EMK: Esansiyel mikst kriyoglobulinemi

HAI: Histolojik Aktivite İndeksi

HBV: Hepatit B virüsü
HCC: Hepatoselüler karsinom
HCV: Hepatit C virüsü
HIV: Human Immunodeficiency Virus
HSH: Hepatik stellat hücreler
KHC: Kronik hepatit C
KVC: Kalıcı virolojik cevap
MK: Mikst kriyoglobulinemi
NASH: Nonalkolik steatohepatit
OPRD: Ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, dasabuvir
PEG-IFN: Pegile interferon
RBV: Ribavirin
RF: Romatoid Faktör
SMA: Düz kas antikorları
S/L: sofosbuvir / ledipasvir
TKAD: Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği
TLP: Telaprevir
VHSD: Viral Hepatitle Savaşım Derneği

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu dünyada önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. HCV karaciğer parankim hasarına yol açan temel sebeplerden birisi olup bugün dünyada yaklaşık 200 milyon insan bu virüsle enfektedir. HCV enfeksiyonu her yaş ve cinsiyette görülebilmekle birlikte, görülme oranları ülkeden ülkeye değişmekte, hatta bölgeler arasında farklılık göstermektedir. Dünyada HCV enfeksiyonunun prevalansı yaklaşık %2-3 arasında değişmektedir. Enfekte hepatositlerde biriken viral partiküller ve patojenlere karşı gelişen immün cevap karaciğer hasarından sorumludur.

Esansiyel mikst kriyoglobülinemi (EMK) primer olabileceği gibi sekonder nedenlerle de ortaya çıkabilen ve serumda kriyoglobülin varlığı ve karakterize bir vaskülitir. Mikst kriyoglobülinemi sistemik bir hastalıktır. Kriyoglobulin soğukta presipite olan immün globulindir. EMK antijenik stimulus ile immün olayın tetiklenmesi sonucunda, dolaşımdaki immün komplekslerin artması ve bu immün komplekslerin küçük ve orta çaplı damar duvarında depolanması ile karakterizedir. Son zamanlarda HCV ile EMK arasında güçlü bir ilişki olduğunu gösteren birçok araştırmalar yayınlanmıştır (Karabay 2016). HCV dolaşan immüunkompleks oluşumunu arttırarak, serolojik olarak sistemik immünolojik bozukluklara sebep olduğu, EMK gibi ekstrahepatik komplikasyonların etyopatogenezinde rol alabileceğini ileri sürülebiliriz.

HCV pozitif hastalar normal populasyonla karşılaştırıldığında, HCV'nin kriyoglobülinemi oluşum patogenezinde önemli olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir. Bu sonuçların geniş yelpazede oluşu kriyoglobülin ölçümünde standart bir değer kullanılmayışına bağlı olabilir (Toplak 1998, Ökten 2003, Tifitkçi 2012).

Çalışmamızda kronik hepatit C hastalarında kriyoglobülin düzeylerini araştırmak, normal populasyonla karşılaştırıldığında anlamlı bir düzeyde yükseklik olup olmadığını saptamak istedik.KHC hastalarında kriyoglobülin düzeyinin erken dönemde belirlenmesi kriyoglobülineminin komplikasyonlar oluşturmadan erken dönemde tarama yapılması gerekliliğini araştırmayı hedefledik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. HEPATİT C

Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu kronikleşme riski yüksek olan bir hastalıktır. Ülkemizde kronik hepatitlerin etiyolojisinde HCV'nin rolü son yıllarda giderek artmaktadır. HCV ülkemiz için halihazırda önemli bir sağlık problemidir ve önümüzdeki yıllarda önemini koruyacak gibi görünmektedir (Ökten 2003).

2.1.1. Epidemiyoloji

Hepatit C virüsü, karaciğer parankim hasarına yol açan temel sebeplerden birisi olup bugün dünyada yaklaşık 200 milyon insan bu virüsle enfektedir (Örmeci 2013). HCV enfeksiyonunun ülkemizdeki prevalansının %1'den az olduğu düşünülmekte olup kronik karaciğer hastalıkları arasındaki yeri ise %30'lar civarındadır. HCV ülkemizde ikinci sıklıkta yaygın olan kronik viral hepatit nedenidir. Hangi yaş ve şartlarda alınırsa alınsın %80'lere varan viral kalıcılık göstermekte ve bunların çok büyük kısmı kronikleşmektedir. Kronik viral hepatitler siroza, karaciğer yetmezliğine, HCC'ye ve nihayetinde ölümle sonuçlanmaktadır (Can 2016).

Ülkemizde, bölgesel Kızılay Kan Merkezi ve diğer hastane kan merkezlerinden bildirilenlere göre son 10 yıldaki donör taramalarında 5 milyona yakın donörde anti HCV pozitiflik oranı %0.3'tür. Toplum taramalarında durum biraz farklıdır. Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD)'nin yaptığı taramada %0.7 ve Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD)'nin çalışmasında %0.95 oranında anti-HCV pozitifliği bulunmuştur. VHSD'nin çalışmasında en düşük prevalansın Ege Bölgesi'nde olduğu görülmüştür. Yaş arttıkça prevalans artmaktadır. Hemodiyaliz hastalarında yapılan çalışmaların çoğunda yüksek prevalans göze çarpmakta ancak bu oranın geçmişe göre düşük olduğu da görülmektedir.

Bir başka önemli nokta da anti HCV pozitif olanların %30'a yakınında HCV-RNA pozitif bulunmasıdır. Bunun nedenleri arasında transfüzyon, yanlış pozitiflik, tedavi almış ve düzelmiş olgular olduğu düşünülebilir. Sağlık çalışanlarındaki prevalans çoğu çalışmada toplumdaki ve kan donörlerindeki prevalanstan daha düşük bulunmuştur.

2.1.2. Bulaşma Yolları

HCV enfeksiyonunun yayılmasında enfekte kan ürünlerine perkütan yolla maruziyet en önemli bulaş yoludur. HCV'nin bulaş yolları ülkeler arasında farklılık gösterebilir. Enfekte

kan ürünleri ile geçiş HCV için ana bulaş yoludur. Gelişmiş ülkelerde kan bankalarında uygulanan rutin taramalar HCV insidansında belirgin azalmalara neden olmuştur. Ancak gelişmemiş ülkelerde rutin tarama testlerinin kullanılmaması yada yetersiz kaması nedeniyle bu ülkelerde enfekte kan ürünleri halen önemli bir kaynak olmaya devam etmektedir. Çok sayıda kan nakli, organ nakli yapılan hastalar risk grubunda sayılmaktadır. Kontamine medikal malzemelerin kullanımı özellikle de invaziv metodlarla tanı ve tedavi uygulanan hastalarda HCV bulaşına yol açabilir.

İntravenöz ilaç kullanıcıları gelişmiş ülkelerde HCV enfeksiyonunun yayılmasında önemlidir. Son zamanlarda intravenöz ilaç kullanıcılarının eğitilmesi ve danışmanlık hizmeti verilmesi ile akut HCV enfeksiyonunda anlamlı düşmeler izlenmiştir. Gelişmemiş ülkelerde bilgi toplanmasındaki yetersizlik nedeni ile İV ilaç kullanıcılarının HCV enfeksiyonunun yayılmasındaki rolü tam olarak bilinmemektedir. Kozmetik prosedürlerin, sünnet, akupunktur, pearsing, dövme gibi dini ve kültürel uygulamaların HCV yayılımı üzerine etkileri araştırılmıştır. Ancak sonuçlar tartışmalıdır ve enfeksiyonun yayılmasındaki rolleri net olarak ortaya konulamamıştır.

HCV enfeksiyonunda cinsel yolla bulaş gerçekleşmektedir. Fakat bulaş oranı HIV ve HBV enfeksiyonlarına göre daha az sıklıkta gözlenir. HCV ile enfekte bireylerin uzun dönem partnerlerinde HCV enfeksiyonunun sıklığı genel popülasyondan sıktır. Ancak bu sıklık üzerinde medikal ve hijyen malzemelerinin ortak kullanımının etkisinin de olabileceği akılda tutulmalıdır.

Aile içi bulaş konusunda görüşler tartışmalıdır. Ailede HCV pozitif bireyin kadın olması durumunda bulaş riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Ancak ülkemizde yapılan bir çalışmada HCV pozitif bireyin çocuklarında HCV sıklığı genel popülasyonla benzer olarak rapor edilmiştir. Özellikle yüksek viral yüke sahip annelerden bebeğe vertikal geçiş riski artmıştır. Özellikle bu risk kız bebekler için daha yüksektir. HCV enfeksiyonun vertikal geçişinden korunmada sezaryenin rolü tartışmalıdır. Bebeğe HCV bulaşından korunmak için elektif sezaryen, HIV ko-enfeksiyonu olan kadınlara tavsiye edilmiştir (Yüksel 2013).

2.1.3. Viroloji

Hepatit C virusu, Flaviviridae ailesine ait Hepacivirus cinsinin bir uyesidir (Nar 2013). HCV insana bulaştığında hepatotropik özelliği nedeniyle doğrudan karaciğer hepatositleri üzerindeki reseptörlere yapışır. HCV hepatosit dışında, periferik kanda mononükleer hücrelerde de bulunabilir ve bu hücrelerde replike olabilir. Hepatosit içerisine girdikten sonra

zarfından sıyrılarak RNA genomu haline döner. Genomu teşkil eden gerek yapısal (kor, E1,E2) gerekse yapısal olmayan proteinler (p7,NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) hem virüs hem de konağın proteaz enzimleri aracılığıyla birbirinden ayrılır. mRNA'lar kalıp görevi yaparak bu proteinlerin kopyalanmasını ve virüsün replikasyonunu sağlarlar. Üretilen bu proteinler toplanıp yeni virüs oluştuktan sonra hücreden dışarıya ekzositozla atılır. Günde yaklaşık 10^{12} virüs çoğalır. Bu çoğalma sırasında kodlama hataları olduğu için 6 genotipi ve 80'den fazla subtipi mevcuttur. Ülkemizde hakim olan genotip 1b dünyadaki bütün izolatların %69'undan sorumlu HCV genotipidir (Örmeci 2013). Ülkemizde yapılmış çalışmalarda baskın HCV genotipi 1b (%68-94) olarak bulunmuştur. Bu çalışmaların hepsi göz önüne alındığında; genotip 1b'nin yanında, %2-19 arasında genotip 1a, %2-5 oranında genotip 2a, %1-4 arasında ise genotip 4 bulunduğu bildirilmiştir (Nar 2013).

2.1.4. Patogenez

Hepatit C virüsü insana bulaştığında hepatotropik özelliği ile doğrudan doğruya karaciğer hepatositleri üzerindeki reseptörlere yapışır. Hepatositlere girdikten sonra zarfından sıyrılarak RNA genomu haline döner. Genomu teşkil eden gerek yapısal proteinler, gerekse yapısal olmayan proteinler hem virüs hem de konağın proteaz enzimleri aracılığıyla birbirinden ayrılır (Örmeci 2013). Kronik olarak enfekte kişilerde karaciğer hasarının patogenezi büyük oranda immün aracılıdır (Pham 2008).

Akut HCV enfeksiyonu sonrası iyileşen hastaların ortak özellikleri erken, belli bir düzeyin üzerinde ve multispesifik T hücre yanıtlarının olmasıdır. Akut enfeksiyondan sonraki altı ay içerisinde hastaların ancak %10-25'inde spontan olarak virüs klirensi olabilmektedir. HCV'ye spesifik kuvvetli CD8+ T hücre yanıtı akut faz döneminde viremiyi kontrol etmek için gelişir ve bu yanıtın akut karaciğer hasarından sorumlu olduğu düşünülmektedir (Tang 2008).

HCV'ye karşı oluşan immün yanıt tam olarak anlaşılacakla beraber HCV enfeksiyonu konakta ilk olarak doğal bağışıklığı uyarır, devamında adaptif cevapların gelişmesine yol açar. Doğal cevap virüse karşı gelişen ilk koruyucu yanıt olup natural killer (NK) hücre aktivasyonunu ve hücrel antiviral mekanizmaların aktivasyonunu içerir. Bu olaylar enfeksiyonun ilk saatlerinde enfekte hücrelerin apoptozisi ile sonuçlanabilir. NK hücreler, dendritik hücre maturasyonu ve adaptif immünite için kritik olan TNF-beta ve IFN-alfa gibi sitokinleri üretir. Doğal ve devamında adaptif immüntenin virüse bağlı

etkisizleştirilmesi değişik basamaklarda olmaktadır. HCV'nin doğal immün yanıt gelişimini engellemesi, enfeksiyona karşı güçlü bir adaptif immün yanıt oluşmasına da engel olmaktadır. NK hücreler dendritik hücreleri yeterince aktive edemez ve sonucunda HCV ile enfekte vakalarda CD8 ve CD4 T hücre düzeyi yetersizdir (Bartosch 2005).

Hepatit C virüs enfeksiyonu patogeneğinde hücrel immün yanıt temel olsa da humoral yanıtın önemi tam aydınlatılmış değildir. İnsan çalışmaları ve şempanzelerde deneysel olarak oluşturulan enfeksiyonlardan elde edilen bulgular HCV'ye karşı oluşan antikorların koruyucu olmadığını, HCV'ye karşı bağışıklığın yaşam boyu olmayabileceğini ve HCV enfeksiyonu geçiren olguların başka HCV suşlarıyla enfekte olabileceğini göstermektedir (Yenen 2002, Murrey 2010). Akut enfeksiyon periyodunda başlıca antikor cevabı IgG1 alt sınıfı ile sınırlıdır. Bunlar düşük oranda gözlenir ve nadir olarak nötralizandır (Yüksel 2013).

2.1.5. Kronik Hepatit C Enfeksiyonunda Klinik

Akut hepatit C olgularının çoğunda asemptomatik geçer. (Yüksel 2013). Akut hepatit C enfeksiyonunun inkübasyon süresi 1-30 hafta arasında olup, ortalama 6-8 haftadır (Yenen 2002). Etken kan ve kan ürünleri transfüzyonu sonrası alındıysa virüs miktarı yüksek olacağı için inkübasyon süresi daha kısadır (Akıncı 2007). Hafif semptomlarla ve anikterik seyreden akut hastalık formu genellikle karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk veya serolojik testlerle tanımlanabilmektedir. Semptomatik olgular (tüm olguların %15-20'si) en sık sarılık ile belirti vermekle birlikte iştahsızlık, halsizlik, bulantı, kusma, ateş, kas ve eklem ağrıları, sağ üst kadranda hassasiyet gibi özgül olmayan bulgular da eşlik edebilir.

Akut HCV enfeksiyonunda klinik, akut hepatit A ve B'ye göre daha hafif seyirlidir. Fulminan seyir nadir olarak gözlenir. Hastalığın doğal seyri ve kronikleşme oranı çalışmanın yapıldığı popülasyona bağlı olarak değişiklik gösterir. Avrupa'da yapılan bazı çalışmalarda kronikleşmiş viremi oranı %50-60 civarında bildirilirken, iv ilaç kullanıcıları, kan donörleri ve transfüzyon ilişkili hepatit vakalarını içeren bazı çalışmalarda %80 gibi daha yüksek oranlar da bildirilmiştir. Semptomatik seyreden hastalarda kronikleşme oranı %50-70 gibi daha düşük oranlarda iken asemptomatik hastalarda bu oran %80-90'a çıkmaktadır. Tedavisiz viral temizlenme ile ilişkili bazı faktörler tanımlanmıştır (Yüksel 2013).

Spontan viral temizlenme ile ilişkili faktörler:

- Semptomatik seyir

- 40 yaşın altında olmak
- Kadın cinsiyet
- Genotip-3 ile enfeksiyon
- Koenfeksiyonun olmaması
- Beyaz ırk
- Düşük viral yük
- İmmün sistemi tutan hastalıkların olmaması

Semptomatik seyreden, özellikle sarılık görülen hastalarda enfeksiyonun kronikleşmesi daha nadirdir ve bu durum daha şiddetli bir immün yanıtla ilişkilidir. Fulminan seyir ise oldukça nadir gözlenir. HCV enfeksiyonunda etkene maruz kalınmasından kronik hepatit gelişmesine kadar geçen ortalama süre 10 yıl, siroz gelişmesine kadar geçen süre ortalama 20 yıl, hepatoselüler karsinom (HSC) gelişmesine kadar geçen süre ise ortalama 30 yıldır. KHC enfeksiyonu birçok hepatit dışı bulgularıyla seyredebilir. HCV ile enfekte hastaların %40-74'ünde hastalığın seyri sırasında en az bir ekstrahepatik bulgu gelişmektedir. Kriyoglobulinemiler KHC'li hastaların 1/3'ünde görülür. (Aygen 2014)

2.1.6. Kronik Hepatit C Enfeksiyonunda Ekstrahepatik Bulgular

Kronik viral hepatitlerin karaciğerde yaptığı hasar yaygın olarak bilinmektedir. HCV keşfinden kısa bir süre sonra pek çok ekstrahepatik hastalığın da virüse eşlik edebileceği saptanmıştır. Kronik Hepatit C'de hematolojik hastalıklardan, otoimmün hastalıklara, diyabet ve hatta miyokardit ve kardiyomiopati gibi kardiyolojik hastalıklara kadar geniş bir spektrumda ekstrahepatik bulgularla karşılaşabiliriz

Patogenez tam olarak açıklanamamış olsa da dolaşan immün komplekslerin rolü üzerinde durulmaktadır. Kronik viral hepatit klinik olarak belirgin olmadan da ekstrahepatik bulgular görülebilmektedir (Tiftikçi 2012).

Yapılan bir çalışmada HCV enfeksiyonu olan hastalarda herhangi bir ekstrahepatik bulgu oranı, romatolojik ve deri bulguları daha sık olmak üzere %38 olarak verilmiştir (Zucker 2006). Kronik HCV enfeksiyonu olanların yaklaşık üçte birinde organ nonspesifik oto-antikorlar antinükleer antikor (ANA), düz kas antikorları (SMA) gibi, 1:100 titrenin üzerinde pozitif bulunmuştur. Anti karaciğer böbrek mikrozomal antikorları (ALKM), antimitokondriyal antikorlar ve ANCA gibi organ spesifik otoantikorlar ise daha az oranda görülmektedir (Yumuk 2008).

Mikst kriyoglobulinemi, HCV enfeksiyonunun en yaygın ekstrapatik bulgusu olmasına karşın, kriyoglobulinemik bulgular nispeten seyrek görülmektedir (Nicolau 2011).

2.1.7. Kriyoglobulin

Kriyoglobulin soğukta presipite olan immün globulin olup, klonal yapılarına göre 3 gruba ayrılırlar;

A. Tip 1 kriyoglobulinleri monoklonal Ig M tipi soğuk protein aglutinasyonu olup, neoplastik hastalıklarda görülür.

B. Tip 2 kriyoglobulinler Mikst tip homojen immünglobulinler ile heterojen poliklonal IG tipi serum protein aglutinasyonudur.

C. Tip 3 kriyoglobulinler ise poliklonal IgG Romatoid Faktör (RF) tipi protein aglutinasyonudur.

Tip 2 ve 3 kriyoglobulinler esansiyel olabileceği gibi, sekonder olarak enfeksiyon hastalıkları, otoimmün hastalıklar ve lenfoproliferatif hastalıklarda da görülebilir.

2.1.7.1. Esansiyel mikst kriyoglobulinemi

EMK antijenik stimulus ile immün olayın tetiklenmesi sonucunda, dolaşımdaki immün komplekslerin artması ve bu immün komplekslerin küçük ve orta çaplı damar duvarında depolanması ile karakterizedir. Halsizlik, güçsüzlük, artralji, purpura, sistemik vaskülit, periferik nöropati, Raynaud sendromu, glomerulonefrit ve karaciğer hasarı gibi semptom ve klinik durumlara sebep olan bir hastalıktır. Hepatotrop virüslerin özellikle HCV'nin hastalığın patogenezesinden sorumlu olabileceğinden bahsedilmektedir. B hücrelerinin uzun süreli uyarılması sonucu immünglobulin üretimi artar, anormal proteinler ortaya çıkar, kriyoglobulin agregatları damarlarda ve hedef organlarda birikerek komplikasyonlara neden olur. Tutulan organa göre semptomlara neden olur. Eklem ağrısı, kas ağrısı, akut böbrek yetmezliği ve glomerulonefrite neden olabilir. Ayrıca vaskülitik sendromlarına neden olabilir. İskemiye bağlı kol ve bacak kaybı meydana gelebilir. Hastaların %18'inden fazlasında artralji ve kaşıntı görülebilir. Biyopside tipik olarak orta çaplı damarlarda lökoklastik vaskülit görülür.

Tip 2 ve tip 3 kriyoglobulinemide RF sıklıkla pozitifdir (Buran 2015).

2.1.7.2. Viral enfeksiyonda kriyoglobulinler

Mikst kriyoglobulinler HIV, HBV ve HCV dahil olmak üzere viral enfeksiyonlarla ilişkili olsalar da, kriyoglobulin yaygınlığı HCV'de HBV'den 2-4 kat daha yüksektir. Çeşitli sebeplere bağlı akut viral hepatitlerde, kriyoglobulinler virüslerin tetiklediği hastalığın akut döneminde ortaya çıkar. Kriyopresipitat çoğunlukla monoklonal IgM (RF) ve poliklonal

IgG'yi içeren tip II EMK'dir. Dolaşımdaki mikst kriyoglobülinler, HCV enfekte bireylerin % 40-66'sında tespit edilir ve çoğunlukla asemptomatiktir (Chesinta 2016).

2.1.7.3. HCV kaynaklı kriyoglobulineminin patogenezi

Mikst kriyoglobulinemi olan hastaların % 42-98'in HCV'den etkilenmektedir. HCV immün yanıtın uyarılması ve retikuloendotelial işlev bozukluğuna neden olarak kriyoglobulinemiye neden olur. Böylece vücut sıcaklığının altında çökelebilen antikorların üretimi ve bu antikorlar ile belirli sistemlerde hasara yol açar.

HCV ve mikst kriyoglobülin pozitif olan hastalarda, HCV pozitif fakat mikst kriyoglobülin-negatif olanlara göre, HCV antijenlerine karşı IgG3 yanıtlarının daha yüksek bir prevalansı vardır (Chesinta 2016).

Normal insanlar kriyoglobülin (0-60 mg/L) serum konsantrasyonlarına çok düşük seviyede sahiptir. Kriyoglobulinler, kimyasal bileşimde değişiklik gösteren heterojen bileşikler olduğundan, termal özellikler ve kompleman stimüle etme yeteneğinden etkilendiği için, serum düzeyleri ile hastalığın şiddeti arasındaki korelasyonun iyi olması beklenmemelidir. Kriyoglobulin yüksekliği olan HCV hastaları, kriyoglobulin bulunmayan hastalarla karşılaştırıldığında, kriyoglobulin pozitif grupta hastalığın ciddiyeti daha yüksektir.

Çalışmalar aynı zamanda serum kriyoglobülin konsantrasyonu ile hastalığın ciddiyeti arasında bir uyumsuzluk olduğunu göstermektedir. Çoğu hasta, serum kriyoglobülin düzeyleri yüksek olsa bile asemptomatik olabilir. Bu durum, klinik semptomların ve ciddiyetin sadece serum kriyoglobülin konsantrasyonuna bağlı olmadığını gösterir.

Bununla birlikte, semptomatik hastalarda kriyoglobülin seviyesi belirlemek önemlidir, çünkü hastalarda tedavi geciktirilmemelidir. Ayrıca, kriyoglobulin seviyesi, tedaviye yanıtın takibinde de yararlı olabilir (Chesinta 2016).

Kriyoglobulin analizleri yapılmadan önce birkaç faktör göz önüne alınmalıdır. Uluslararası olarak kabul edilmiş bir referans değeri yoktur ve bu standardizasyon eksikliği, mikst tip II kriyoglobulinemide eksik tanıya götürebilir. Çeşitli yazarlar, üst sınır olarak 20-80 mg / L bildirmişlerdir (Vermeersch 2008). Referans aralığındaki bu geniş varyasyon, klinik kullanımını sınırlamaktadır. Varyasyon, diğer proteinlerin birlikte çökeltilmesinden kaynaklanıyor olabilir. Referans eksikliği klinisyenler tarafından yapılan yorumlamayı engeller, zira sağlıklı kişilerde düşük miktarda kriyoglobülin bulunabilir (Chesinta 2016).

2.1.8. Kronik Hepatit C Enfeksiyonunda Tanı

Hepatit C virüs enfeksiyonunun tespitinde kullanılan başlıca testler; serolojik olarak anti-HCV (ELISA/RIBA) ve moleküler olarak HCV-RNA'dır. Anti-HCV pozitifliği sadece virüsle karşılaşmış olmayı ifade eder, akut, kronik veya geçirilmiş enfeksiyon ayırımında kullanılmaz.

Virüs ile temastan sonra 1-4 hafta içinde önce HCV-RNA pozitifleşir. Dördüncü haftadan sonra ALT yükselir. Enfeksiyonun ilk 8-12 haftasında viremi pik yapar. Anti-HCV antikoru virüs alındıktan 20-150 gün sonra pozitifleşir (Akıncı 2007).

Akut Hepatit C enfeksiyonunu genellikle gözden kaçır. Hastaların büyük çoğunluğunun asemptomatik veya nonspesifik semptomların olması tanıyı güçleştiren diğer bir sorundur. Bu nedenle klinisyen enfeksiyonun potansiyel kaynaklarının ve risk altındaki hasta gruplarının farkında olmalı ve bu koşullarda akut HCV enfeksiyonunu aklına getirmelidir. Akut HCV enfeksiyonunun tek kesin kanıtı daha önce seronegatif olduğu bilinen bireylerde serokonversiyonun ortaya konmasıdır. Ancak anti-HCV antikoru tespit edilememesi akut HCV enfeksiyonunu dışlamaz. Semptomların başlangıç zamanında anti-HCV antikoru henüz gelişmemiş olabilir. Bu nedenle akut HCV enfeksiyonunun tanısı şüpheli maruziyetten sonra 1-2 hafta gibi erken dönemde HCV-RNA'nın tespiti ile birlikte belirgin yükselmiş karaciğer enzimleri temeline dayandırılmalıdır (Yüksel 2013).

Bugün için standardize edilemese de akut HCV enfeksiyonunun tanısında IgG aviditesi (antiijen bağlama gücü) testi kullanılabilir (Yüksel 2013).

CDC, HCV'ye maruziyetten sonra takip için ilk başvuruda bazal anti-HCV ve ALT testlerinin çalışılmasını, 4-6 hafta sonra HCV-RNA çalışılmasını ve 6 ay sonra ALT ve anti-HCV testlerinin tekrar çalışılmasını tavsiye etmektedir (Yüksel 2013).

Kronik hepatit C, genelde kan bağıışı veya başka amaçla yapılan tetkikler sırasında tesadüfen farkedilir. Anti-HCV pozitifdir, serum ALT düzeyi karakteristik olarak dalgalı seyir gösterir ve genelde normalin 3 katını geçmez. HCV-RNA seviyeleri oldukça sabit seviyelerde ölçülür. Serum ALT düzeyindeki periyodik yükselmeler KHC'nin en belirgin özelliğidir. ALT artışı ile karakterize alevlenme dönemlerinde viremi ve buna paralel olarak hepatosit hasarı artar. Viral yük hastalığın şiddetini ve prognozunu göstermede güvenli bir belirleyici değildir. Ancak viral yükün bilinmesi antiviral tedaviye cevabın izlenmesinde yararlıdır. Yüksek viral yükü olanlarda relaps daha yüksek oranda bildirilmektedir (Akıncı 2007, Poynard 2003).

Kronik HCV enfeksiyonunun en önemli sonucu hepatik fibrozis ve bunun sonucunda

siroz ve HCC gelişmesidir. Kronik hepatit C'nin en iyi prognostik göstergesi karaciğer histolojisidir (Akıncı 2007).

2.1.9. Kronik Hepatit C Tedavisi

Kronik viral hepatitte antiviral tedavinin amacı siroz, dekompanse karaciğer hastalığı ve hepatosellüler karsinoma gelişmesini engellemektir (Arhan 2007). Tedavinin nihai amacı kalıcı viroloji cevaptır (KVC). KVC sağlanan hastaların uzun dönem takiplerinde %99-100'ünde HCV-RNA negatifliği devam etmiştir (Aydemir 2013). Son zamanlarda duyarlı tanı araçlarının kullanıma girmesi, yeni tedavilerin ve tedavi stratejilerinin geliştiriliyor olması ve bunun yanında ufukta gözüken yeni ilerlemelerin de işaret ettiği üzere HCV enfeksiyonlarının tanı ve tedavisi tıbbın hızlı gelişim ve değişim gösteren bir alanıdır. HCV taşıyan hastaların, hayatlarının ileriki yıllarında karşılaşacağı sağlık sorunları ve sağlıklı kişilere bulaştırabilme olasılıkları göz önüne alındığında hastalık bulaşının engellenmesi ve enfekte bireylerin tedavi edilmesi HCV enfeksiyonlarının yönetimindeki temel stratejilerdir (Cebeci 2015)

IFN-alfa, PegIFN-alfa 2a veya 2b enjeksiyonu ile oral ribavirin kombine tedavisi uzun süredir kronik hepatit C tedavisinde standart hale gelmiştir. HCV genotip 2 ve 3 hastalarında 24 haftalık tedavi yeterli iken, HCV genotip 1 ve 4 hastalarında tedavinin 48 haftaya uzatılması gerekmektedir. Yeni geliştirilen birçok direkt etkili antiviral ilaç mevcuttur. Direkt etkili antivirallerin dört farklı grubu vardır:

-NS3/NS4A serin proteaz inhibitörleri (telaprevir, boceprevir, narlaprevir, simeprevir, vaniprevir, danoprevir, sovaprevir, asunaprevir)

-NS5B polimeraz inhibitörleri (sofosbuvir, merisitabin, setrobuvir)

-NS5A inhibitörleri (daclatasvir, ledipasvir)

-Siklofilin inhibitörleri (alisporivir)

Hepatit C tedavisi yıllar içinde belirgin değişiklikler göstermiştir. Önceleri sadece klasik interferonlarla yapılan hepatit C tedavisi (başarı oranı %20) daha sonra ribavirinle kombine edildi (başarı oranı %40). Daha sonra pegile interferona (PEG-IFN) ribavirin eklendi (başarı oranı %66). Takvimler 2011'i gösterdiğinde ilk kuşak direkt etkili proteaz inhibitörü oral ajanlar tedaviye girdi. Önceki SUT ile sirotik ya da cevapsız hastalarda bir dönem kullanılan Telaprevir (TLP) ya da Boceprevir (BOC) içeren rejimler ile daha yüksek başarı oranlarına ulaşılsa bile olumsuz bir çok etkisi nedeniyle uzun ömürlü olmadı. TLP ve BOC rejimleri

uygulanan hastalarda belirgin yan etkiler gözlemlendi, tedaviyi yarıda bırakan ya da dekompanseasyonu artıran hastalar nadir değildi. Çünkü; TLP ve BOC içeren tedavilerin etkinliği kısıtlı, yan etki profili kötü, tedavi süresi uzun, ilaç etkileşimleri fazla ve ileri evre hastalıklarda riskli olma dezavantajları vardı. Ayrıca tedavinin yönetimi zor ve hastanın alacağı ilaç yükü de fazla idi (Karabay 2016). HCV tedavisinde kullanılan ilaçların muhtemel ciddi yan etkiler ve dikkate değer tedavi maliyetleri nedeni ile gereksiz ilaç uygulanmasının önlenmesi ve maliyet etkin bir protokol izlenmesi büyük önem arz etmektedir. Günümüzde HCV tedavi protokolünün ve süresinin belirlenmesinde dikkate alınması gereken en önemli kriterlerin başında kalıcı viral cevaba etkili olabilecek tedavi öncesi parametrelerin değerlendirilmesi gelmektedir. Böylece tedavilere bağlı gereksiz komplikasyonlarının engellenmesi ve tedavi maliyetlerinin düşürülmesi hedeflenmektedir. Örneğin, tedavi süresinin belirlenmesinde yol gösterici olan ve kalıcı virolojik cevabın en güçlü cevap göstergesi olarak kabul edilen tedavi öncesi genotip belirleme bu parametrelerinden önemlilerinden birisidir (Cebeci 2015)

Yıllardır kronik hepatit C hastalarında kolay kullanımını olan, kısa süreli tedaviye izin veren, zor hastalara etki edebilecek, primer cevapsız/nüks hastalarda, karaciğer sirozu olan hastalarda ve transplant hastalarında kullanılacak ilaç arayışları sürerken beklenen direkt etkili oral kombinasyonlar nihayet kullanıma girdi. Dünyadaki ve ülkemizdeki kılavuzlar incelendiğinde HCV tedavisinde; sofosbuvir / ledipasvir (S/L) 12 hafta veya ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, dasabuvir (OPRD) (Genotip 1a hastalarda OPRD+RBV) 12 hafta veya sofosbuvir+daclatasvir 12 hafta veya sofosbuvir+simeprevir 12 hafta tedavileri başlıca önerilen seçeneklerdir. S/L ve OPRD kombinasyon rejimleriyle %90-100 oranında başarılı hepatit C tedavi sonuçları bildirildi (Karabay 2016).

Tedavi endikasyonları

Evre I'den itibaren HCV-RNA pozitif tüm hastaların tedavisi değerlendirilmelidir.

Kalıcı cevap; Tedavi sonunda ve tedavi kesilmesinden 6 ay sonrasında HCV-RNA'nin negatif kalmasıdır.

2.2. KARACİĞER HİSTOPATOLOJİSİ

Karaciğerin temel yapı elemanı karaciğer hücresi ya da 'hepatosit'tir. Hepatositler, karaciğer sinüzoidlerinin arasında düzensiz tabakalar şeklinde sıralanmış, yaklaşık 20-30 µm çapında poligonal parankim hücreleridir. Hepatosit kordonlarını birbirinden ayıran dar aralık

sinüzoidal aralıktır. Hepatositler birbirleriyle bağlantılı plaklar halinde dizilerek karaciğer dokusunun yaklaşık %80'ini oluşturan parankimi meydana getirir. Geriye kalan %20'lik kısım ise bağ dokusunun hassas, destekleyici çerçevesini oluşturan stromadır (Netter 2009).

Karaciğerin en küçük fonksiyonel birimi "hepatik lobül" dür. Karaciğer lobülü 1 mm çapında ve 2 mm uzunluğunda, çevresinde portal aralıklar ile ortasında santral ven bulunan poligonal bir doku kitlesinden oluşan altı kenarlı bir prizma şekline sahiptir (Kumar 2009). Her bir lobül, enine kesitte, bir-iki hücre kalınlığında olan, birbirlerinden karaciğer sinüzoidleri tarafından ayrılan ve küçük santral venden dışa doğru ışınsal şekilde seyreden hepatosit kümeleri içerir (Netter 2009). Terminal hepatik venin çevresinde bulunan hepatositler 'sentrilobüler', portal alanın yakınındakiler ise 'periportal' olarak adlandırılır (Kumar 2009). Portal aralıklar lobüllerin köşelerinde yer alır ve bağ dokusu, safra kanalları, lenf damarları, sinirler ve kan damarları içerir. Karaciğer lobülünde 3-6 portal alan bulunur ve her bir portal alanda bir venül (portal venin bir dalı), bir arteriol (hepatik arterin bir dalı), bir kanal (safra kanalı sisteminin bir parçası) ve lenfatik damarlar bulunur. Portal alana bitişik hepatositler 'sınırlayıcı plak' (limiting plate) adını alır ve portal alan mezenkimi etrafında, devamlılık göstermeyen bir sınır oluşturur. Kan, karaciğer lobülünde çevreden merkeze, safra akışının zıttı yönünde akar. Klasik lobül modelinde sırayla periportal (periferik) zon, midzonal (midlobüler) bölge ve sentrilobüler (santral) zon olarak isimlendirilen bölgeler, asinus modelinde zon 1, 2 ve 3 olarak isimlendirilir (Mills 2007).

Sinüzoidlerin endotelial yüzeyi ve hepatositler arasında disse aralığı bulunur. Disse aralığında; hepatosit villusları, endotelden filtre edilen plazma, fibronektin, proteoglikanlar ve kollajen bulunur. Disse aralığındaki kollajen fibriller (özellikle tip I ve tip IV kollajen) hepatositlere destek için çatı özelliği taşır. Bu çatı yapısı hasarlanır ise, iyileşme süreci fibrozise yol açar. Fibrozisin ilerlemesi ise siroz ile sonuçlanır (Roy 2006, Guyot 2006).

2.2.1 Karaciğer Fibrozisi

Karaciğer fibrozisi ilerleyici karaciğer hasarının göstergesidir. Karaciğer hasarına yol açan bütün etkenler karaciğerde enflamasyon ve nekrozla birlikte fibrozise yol açarlar. Akut olaylarda geri dönüşümlü olan fibrozis, kronik zedelenme sürecinde rejenerasyon nodülleri ve fibröz bantların oluşumu ile siroza kadar ilerler. Karaciğer fibrozisine yol açan etkenler arasında; viral hepatitler (B, C, D), metabolik nedenler (hemakromatozis, alfa-1 antitripsin eksikliği, wilson hastalığı, galaktozemi, tirozinemi, Tip IV glikojen depo hastalığı), hepatik venöz obstrüksiyon, toksin ve ilaçlar (alkol, amiodaron, metotreksat vs.), primer biliyer siroz,

nonalkolik steatohepatit (NASH), otoimmün hepatit, helmintler (şistozomiazis) ve kriptojenik sirozlar sayılabilir (Guyot 2006, Friedman 2000). Fibrozis sürecinde birçok hücre tipi ve değişik faktörler rol oynamaktadırlar. Hepatik stellat hücreler (HSH) ve kupffer hücreleri fibroziste rol oynayan esas hücrelerdir.

HCV enfeksiyonu için nispeten ılımlı bir kronik hepatit tablosuna eşlik eden bazı morfolojik özelliklerin tanı koydurucu olmasa da karakteristik olduğu bildirilmektedir. Bu özellikler; portal alan lezyonları (lenfoid agregat ve/veya follikül oluşumu ile safra kanalı lezyonları) ve parankim değişiklikleridir (sinüzoidal yangısal hücrelerin aktivasyonu, makroveziküler steatozis, asidofil cisimler, hepatositlerde asidofil değişiklik ve Mallory cismi benzeri bir materyal varlığı) (Yılmaz 2000)

Günümüzde en yaygın kullanılan histopatolojik değerlendirme yöntemleri arasında Knodell, modifiye Ishak ve Metavir evrelendirmesi sayılabilir (Bravo 2001, Kleiner 2005). Bu çalışmada hastalarımızın karaciğer biyopsi örnekleri Ishak Modifiye Histolojik Aktivite İndeksi ile değerlendirilmiştir.

2.2.2. Ishak Modifiye Histolojik Aktivite İndeksi

Knodell histolojik aktivite indeksinin bir modifikasyonudur. Knodell sisteminin kurucularından olan Ishak önderliğinde toplanan uluslararası bir patolog grubu tarafından geliştirilmiştir. Ishak aktivite indeksi, karaciğer iğne biyopsi örneklerinde periportal ve periseptal interfaz hepatiti (piecemeal nekroz), konfluent nekroz, odakal litik nekroz, apoptoz ve fokal inflamasyon ve son olarak da portal inflamasyon olmak üzere dört parametrenin histomorfolojik tanımlar ile puanlanması temeline dayanır (Ishak 1995). Ishak sisteminde fibrozis, nekroinflamasyondan ayrı olarak ele alınır. ‘piecemeal’ nekroz ve ‘konfluent’ nekroz değerlendirmesinde ‘birkaç’, ‘bazı’, ‘en çok’ gibi subjektif tanımlamaların kullanılması Ishak sisteminin tartışılan noktasıdır (Brunt 2000, Guido 2011)

Tablo 1. Ishak ve Knodell Histolojik Aktivite İndekslerinin karşılaştırılması (Soyuer 2009)

Ishak Sistemi	Skor	Knodell Sistemi
Periportal veya periseptal interfaz hepatit (‘piecemeal’ nekroz)		Periportal +/- köprüleşen nekroz (‘piecemeal’ nekroz)
Yok	0	Yok

Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1	Hafif 'piecemeal' nekroz
Hafif/orta (çoğu portal alanda)	2	
Orta (trakt veya septanın %50'sinden azının çevresinde)	3	Orta 'piecemeal' nekroz (çoğu portal trakt çevresinin %50'sinden azını kapsıyor)
Ağır (trakt veya septanın %50'sinden fazlasının çevresinde)	4	Belirgin 'piecemeal' nekroz (çoğu portal trakt çevresinin %50'sinden fazlasını kapsıyor)
'Konfluent' nekroz		
Yok	0	
Fokal 'konfluent' nekroz	1	
Bazı alanlarda zon 3 nekroz	2	
Çoğu alanda zon 3 nekroz	3	
Zon 3 nekroz + nadir porto-santral köprüleşme	4	
Zon 3 nekroz + çok sayıda porto-santral köprüleşme	5	Orta 'piecemeal' nekroz + köprüleşen nekroz
Panasiner veya multiasiner nekroz*	6	Belirgin 'piecemeal' nekroz + köprüleşen Nekroz
	10	Multilobüler nekroz
Fokal (odaksal) litik nekroz, apoptoz ve fokal inflamasyon		İntralobüler dejenerasyon ve fokal nekroz
Yok	0	Yok
Her x10 objektif için bir ya da daha az odak	1	Hafif (lobül veya nodülün 1/3'ünden azında asidofilik cisimcikler, balonlaşma dejenerasyonu veya nekroz odakları)

Her x10 objektif için 2-4 odak	2	
Her x10 objektif için 5-10 odak	3	Orta (lobül veya nodülün 1/3-2/3'ünün tutulumu)
Her x10 objektif için 10'dan fazla odak	4	Belirgin (portal traktların 2/3'ünden fazlasının tutulumu)
Portal inflamasyon		
Yok	0	Yok
Hafif, bazı veya tüm portal alanlarda	1	Hafif (inflamatuvar hücrelerin portal traktın 1/3'ünden azında kümelenmesi)
Orta, bazı veya tüm portal alanlarda	2	
Orta/belirgin, tüm portal alanlarda	3	Orta (portal traktların 1/3-2/3'ünde artmış inflamatuvar hücreler)
Belirgin, tüm portal alanlarda	4	Belirgin (portal traktların 2/3'ünden fazlasında yoğun inflamatuvar hücre birikimi)
Fibrozis evre**		
Fibrozis yok	0	Fibrozis yok
Bazı portal alanlarda fibröz genişleme +/- septa	1	Köprüleşme olmaksızın fibröz genişleme
Çoğu portal alanda fibröz genişleme +/- septa	2	
Porto-portal köprüleşen fibrozis	3	Köprüleşme ile birlikte fibröz genişleme
Porto-santral köprüleşen fibrozis	4	Siroz
İnkomplet siroz	5	
Siroz	6	

*Knodell sistemindeki multilobüler nekroz, Ishak sisteminde bu kategoride değerlendirilir.

**Ishak sisteminde fibrozis evresi, histolojik aktivite indeksinden ayrı olarak değerlendirilir ve ayrı skor verilir; Knodell sisteminde fibrozis evresi, histolojik aktivite indeksinin bir parçasıdır

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğinde takip edilen KHC hastalarından çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan 62 KHC hastası ve Anti-HCV negatif olan 60 kişiden oluşan kontrol grubu çalışmamıza dahil edildi. Çalışma prospektif olarak yapıldı. Hastaların demografik verileri, AST, ALT, TB, DB, albumin, HCV-RNA düzeyi ve karaciğer histopatoloji sonucu kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

KHC hastaları için;

- 18-90 yaş, erkek ve kadın
- Anti-HCV pozitif tedavi almış sonrasında nüks gelişen, tedavi yanıtı olmayan veya naiv olan Kronik Hepatit C enfeksiyonu olan hastalar

Kontrol grubu için;

- 18-90 yaş, erkek ve kadın
- Anti-HCV negatif olan hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

KHC hastaları için;

- Anti-HCV pozitif fakat HCV-RNA negatif hastalar

Tüm hastalardan ve kontrol grubundan biyokimya tüpüne kan alındı, örnekler oda sıcaklığında iki saat bekletildi, ardından 1000 x g'de 15 dakika süreyle santrifüje edildi. Serumları ayrıldı ve endorfa koyuldu -80°C'de saklandı. Çalışma sonunda tüm serumlardan Kriyoglobulin düzeyleri, biyotin bazlı, çift antikor sandviç teknolojisine dayalı, enzim bağlı immünosorbent analiz (ELISA) yöntemi kullanılarak ölçüldü. (Shanghai Yehua Biological Technology, China). ELx50 Mikroplate strip yıkayıcı (BioTek, Instruments, USA) ve Mikroplate absorban okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, California, USA) marka ve menşei cihazlar kullanıldı. Kriyoglobulin seviyesi 20-80mg/L aralığı pozitif olarak kabul edildi. Çalışma sonunda KHC hastaları ve kontrol grubunda kriyoglobulin düzeyleri karşılaştırıldı. Kriyoglobulin pozitif olarak bulunan KHC hastaları ile kriyoglobulin negatif

bulunan KHC hastalarının demografik verileri, karaciğer enzimleri, karaciğer fibrozisi, aktivite indeksleri ile kriyoglobulin düzeyleri arasındaki ilişki karşılaştırıldı.

3.1 İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS versiyon 16.0 programı ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk analizleri yapıldı. Tanımlayıcı istatistiksel ortalama \pm standart sapma ve sıklık tabloları ile gösterildi. Veriler normal dağılım göstermediği için gruplar arası karşılaştırmada Mann Whitney U testi kullanıldı. Değişkenlerin birbirleri ile ilişkileri için Pearson ve Spearman korelasyon kullanıldı. $P < 0.05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamızda Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesinde Enfeksiyon Hastalıkları polikliniği tarafından düzenli olarak takip edilen 62 KHC hastası ve sağlıklı gönüllülerden oluşan 60 kişi olmak üzere toplam 122 kişi dahil edildi. Çalışmaya alınan 62 KHC hastasının 26'si erkek (%42), 36'sı ise kadındı (%41,3). 60 kişiden oluşan kontrol grubunun 28'i erkekti (%47), 32'si kadındı (%53).

Tablo 2. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyete göre dağılımı

	Kadın	Erkek	Toplam
Hasta grubu	36(%58)	26(%42)	62
Kontrol grubu	32(%53)	28(47)	60

Hastaların yaşları 18-90 arasında idi. KHC hastalarının yaş ortalaması $64,1 \pm 10,7$, kontrol grubunun yaş ortalaması $53,8 \pm 19$ olarak saptandı.

Tablo 3.Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşa göre dağılımı

	Yaş
Hasta grubu	$64,1 \pm 10,7$
Kontrol grubu	$53,8 \pm 19$

KHC hastalarının AST ALT düzeylerine bakıldığında AST seviyesi 78,7419±228,6U/L ALT seviyesi 55,8710 ±77,86526U/L olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunda AST seviyesi bakıldığında AST 23,0000 ±16,4U/L ALT seviyesi 22,0339 ±14,7U/L olarak ölçülmüştür.

Tablo 4. Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubunun AST ALT seviyeleri

	AST	ALT
Hasta	78,7419 ±228,6U/L	55,8710 ±77,86526U/L
Kontrol	23,0000 ±16,4U/L	22,0339 ±14,7U/L

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 62 KHC hastasının karaciğer fibrozis düzeyi, histolojik aktivite indeksi, genotip dağılımı, HCV-RNA, AST, ALT, AFP seviyeleri dosyalar taranarak not edildi. KHC hastalarının AST, ALT, AFP, HCV-RNA düzeyleri, minimum ve maksimum değerleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Tablo 5. KHC hastalarında AST, ALT, AFP, HCV-RNA düzeyleri

	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
AST	12.00U/L	1800U/L	78.7419U/L	228.61299
ALT	7.00U/L	600U/L	55.8710U/L	77.86526
AFP	0.90IU/ml	8549	247.5 IU/ml	1314.70693
HCV-RNA	23800IU/ml	7790000IU/ml	1703545.9IU/ml	1691598.3

Bu 62 KHC hastasının geçmişe yönelik dosyaları tarandığında 40 tanesine biyopsi yapıldığı görüldü. KHC hastalarının karaciğer fibrozis evresi Modifiye Ishak evreleme ile yapıldı. Hastalarımızın karaciğer fibrozis evresi I-V arasında değişmekteydi. Toplamda, evre I'de 5 hasta (%12,5), evre II'de 12 hasta (%30), evre III'te 14 hasta (%35), evre IV'te 5 hasta (%12,5) ve evre V'te 4 hasta (%10) vardı. KHC hastalarında evrelerin dağılımı tablo 6'daki gibidir.

Tablo 6. KHC hastalarında evre dağılımı

Evre	Sayı	Yüzde (%)
I	5	12,5
II	12	30
III	14	35
IV	5	12,5
V	4	10
Toplam	40	100

Modifiye Ishak Histolojik aktivite indeksi normal aralığı 0-18'dir. Çalışmaya dahil edilen hastalar histolojik aktivite indekslerine göre 0-5, 6-10, >11 olmak üzere 3 gruba ayrılarak değerlendirme yapıldı.

Tablo 7. KHC hastalarının histolojik aktivite indeksine göre dağılımı

HAI	Sayı	Yüzde (%)
0-5	4	10
6-10	19	47,5
>11	17	42,5
Toplam	40	100

Çalışmaya dahil ettiğimiz 62 KHC hastasının 28'inde genotip incelemesi yapıldığı görüldü. Bu hastaların 5 (%17,8)'inde genotip 1a, 23'ünde genotip 1b (%82,1) tespit edildi.

Tablo 8. KHC hastalarının genotipe göre dağılımı

Genotip	Sayı	Yüzde (%)
Genotip 1a	5	17,8
Genotip 1b	23	82,1
Toplam	28	100

Kriyoglobulin seviyesi 20-80mg/L aralığı pozitif olarak kabul edildi. 62 tane hepatit C hastasının kriyoglobulin seviyesi $24,7258 \pm 18,09462 \mu\text{g/l}$ olarak saptandı. 62 KHC hastasının 32'sinde (%51,6) pozitif olarak bulundu. Anti-HCV negatif 60 kişiden oluşan kontrol

grubunun kriyoglobulin seviyesi ise $21,2148 \pm 20,68861 \mu\text{g/l}$ olarak ölçüldü 60 kontrol grubunun 17'sinde (%28,3) pozitif olarak saptandı. İki grup karşılaştırıldığında kriyoglobulin seviyesi hepatit C hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulundu ($p < 0.05$). KHC hastalarında kriyoglobulin pozitifliği 32/62 (%51,6) iken kontrol grubunda 17/60 (%28) olarak saptandı. Sonuçlar Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. KHC hastalarının ve kontrol grubunun kriyoglobulin seviyeleri

	Kriyoglobulin Seviyesi	Sayı		Yüzde (%)	Toplam	P
		(+)	(-)	(+)		
Hasta	$24,7258 \pm 18,09462 \mu\text{g/l}$	32	30	51,6	62	<0.05
Kontrol	$21,2148 \pm 20,68861 \mu\text{g/l}$	17	43	28,3	60	

KHC hastalarında kriyoglobulin pozitif olan 32 hastanın yaş ortalaması $66,4 \pm 9,7$ idi. Bu 32 hastanın 16'sı kadın, 16'sı erkek'ti. AST-ALT ortalamasına bakıldığında $102,9 \pm 314,5$ - $58,9 \pm 102,7$ idi. AFP düzeyi $457,6 \pm 1786,6$ IU/ml, HCV-RNA düzeyi $1579240,6 \pm 1330857,3$ IU/ml idi. Kriyoglobulin negatif olan 30 hastanın yaş ortalaması $61,7 \pm 11,3$ idi. Bu 32 hastanın 20'si kadın, 10'u erkek'ti. AST-ALT ortalamasına bakıldığında $52,9 \pm 53,1$ idi. AFP düzeyi $7,5 \pm 9,4$ IU/ml, HCV-RNA düzeyi $1840710,3 \pm 2033150,3$ IU/ml idi. Kriyoglobulin pozitif 32 hasta ve kriyoglobulin negatif 30 hasta AST, ALT, AFP, HCV-RNA düzeylerine göre karşılaştırıldığında hiçbirinde arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).

KHC hastalarının 28'inde genotip tayini yapılmıştı. Genotip 1a olan toplam 5 hastanın 2'sinde (%40) kriyoglobulin pozitif iken 3 hastada (%60) kriyoglobulin negatifti. Genotip 1b olan 11 (%47,8) hastada kriyoglobulin pozitif iken, 12 (%52,2) hasta kriyoglobulin negatifti. Kriyoglobulin pozitif olan 32 hasta ile kriyoglobulin negatif olan 30 hastanın genotip ile ilişkisi karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).

KHC hastalarında kriyoglobulin pozitif 32 hastada, HAİ gruplar ayrılarak değerlendirildi. HAİ, 1-5 arasında 3 (%75) hasta, 6-10 arasında 10 (%41,7) hasta ve >11 olan 19 (%55,9) hasta saptandı. Kriyoglobulin negatif 30 hastada HAİ, 1-5 arasında olan 1 (%25) hasta, 6-10 arasında 14 (%58,3) hasta ve >11 olan 15%(44,1) hasta saptandı. HAİ grupları ile kriyoglobulin değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).

KHC hastalarında, kriyoglobulin pozitif olan 32 hastanın 20'sine biyopsi yapılmış olup; 4'ü evre I, 6'sı evre II, 5'i evre III, 2'si evre IV, 3'ü evre V idi. Kriyoglobulin negatif olan 32 hastanın 20'sine biyopsi yapılmış olup; 1'i evre I, 6'sı evre II, 9'u evre III, 3'ü evre IV ve 1'i evre V idi. Kriyoglobulineminin fibrozis ile ilişkisine bakıldığında fibrozis seviyesinin artması ile aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Sonuçlar Tablo 10'da görülmektedir.

Tablo 10. KHC hastalarında kriyoglobulinemi pozitif/negatif olan hastaların özellikleri ve kriyoglobulinemi durumu ile hasta laboratuvar sonuçları arasındaki ilişki.

	Kryoglobulin (+) hastalar 32 (%51,6)	Kryoglobulin (-) hastalar 30(%48,4)	P
Yaş	66,4±9,7	61,7±11,3	>0,05
Cinsiyet(E/K)	16/16(%61,5/%44,4)	10/20(%38,5/%55,6)	>0,05
AST	102,9±314,5 U/L	52,9±53,1 U/L	>0,05
ALT	58,9±102,7 U/L	52,5±37,9 U/L	
AFP	457,6±1786,6 IU/ml	7,5±9,4 IU/ml	
HCV-RNA	1579240.6±1330857,3 IU/ml	1840710.3±2033150.3 IU/ml	
Genotip 1a	2 (%40)	3 (%60)	>0,05
Genotip 1b	11 (47,8)	12 (52,2)	
HAI 1-5	3 (%75)	1 (%25)	>0,05
HAI 6-10	10 (%41,7)	14 (%58,3)	
HAI >11	19 (%55,9)	15%(44,1)	
Evre I	4 (%80)	1 (%20)	>0,05
Evre II	6 (%50)	6 (%50)	
Evre III	5 (%35,7)	9 (%64,3)	
Evre IV	2 (%40)	3 (%60)	
Evre V	3 (%75)	1 (%25)	

TARTIŞMA

Çalışmamızda kronik hepatit C hastalarında kriyoglobulin düzeylerini araştırmak, normal popülasyonla KHC hastaları karşılaştırıldığında anlamlı bir yükseklik olup olmadığını belirlemek istedik. Eğer normal popülasyonla KHC hastaları karşılaştırıldığında anlamlı bir yükseklik var ise KHC hastalarında kriyoglobulin düzeyinin belirlenmesi, kriyoglobulinemi komplikasyonlarının oluşmadan hastalığın tedavi edilmesiyle komplikasyonlar önlenebilir mi konusu önem kazanmaktadır.

HCV enfeksiyonuna yakalanmış hastaların karaciğer dışı komplikasyonları gelişmekte olduğu bilinmektedir. Morbidite ve mortalite riski, kronik HCV enfeksiyonunun karaciğer dışı komplikasyonları hesaba katıldığında oldukça yüksektir. Hastaların %74'ünde çok sayıda ekstrahepatik belirtiler bildirilmiştir (Gulli 2017). Hepatit C virüs enfeksiyonunun ekstrahepatik bulguları çok yaygındır. Bunlardan en yaygın olanı mikst kriyoglobulinemidir (Husa 2016).

Esansiyel mikst kriyoglobülinemi primer olabileceği gibi sekonder nedenlerle de ortaya çıkabilen ve serumda kriyoglobülin varlığı ile karakterize bir vaskülitir (Foerster 1993). Kriyoglobulin soğukta presipite olan immünglobulindir. EMK antijenik stimulus ile immün olayın tetiklenmesi sonucunda, dolaşımdaki immün komplekslerin artması ve bu immün komplekslerin küçük ve orta çaplı damar duvarında depolanması ile karakterizedir. Halsizlik, güçsüzlük, artralji, purpura, sistemik vaskülit, periferik nöropati, raynaud sendromu, glomerulonefrit ve karaciğer hasarı gibi semptom ve klinik durumlara sebep olan bir hastalıktır (Ökten 2003).

EMK ve HCV enfeksiyonu arasındaki ilişki ilk olarak Pascual ve arkadaşları tarafından 1990 yılında ortaya konmuştur (Pascual 1990). EMK'li hastalarda HCV enfeksiyon prevalansı çok sayıda çalışma ile doğrulanmıştır (Agnello 1992, Misiani 1992). EMK'li hastaların yaklaşık %50-80'inde HCV antikörleri veya HCV-RNA tespit edilmiştir. Buna karşılık, HCV ile enfekte hastalar arasında EMK prevalansı son derece değişkenlik göstermektedir (Cacoub 1997).

Yapılan bir çalışmada, HCV'nin, vakaların kabaca %80'inde kriyoglobulinemi vaskülitinin nedeni oluşturduğunu belirtilmiştir. Kriyoglobülinler, HCV ile enfekte hastaların % 40 ile % 60'ında kolaylıkla saptanabilirken, mikst kriyoglobulinemi bu vakaların yalnızca % 5 ile % 10'unda gelişmekte olduğunu gösterilmiştir (Rosenthal 2015).

Yapılan bir diğer çalışmada, EMK'li hastalarda HCV enfeksiyon prevalansı %71-86 olarak bulunmuştur. HCV enfeksiyonunda kriyoglobulinemi prevalansı ise %13-54'tür (Dolar 1998). İdilman ve arkadaşları Türk ve Amerikan hastalarda HCV ve kriyoglobulin birlikteliğini araştırmışlar, Türkiye'de HCV'li hastalarda %23 oranında kriyoglobulinemi tesbit edilmişken, Amerika'da bu oranı %34,2 bulmuşlardır (İdilman1997). Dore ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada esansiyel mikst kriyoglobulinemi olan hastaların % 90'dan fazlasını HCV ile enfekte olduğu tespit etmişlerdir. Kronik karaciğer hastalığı olan 226 hasta serisinde mikst kriyoglobulinemi yaygınlığı %41.5 olarak saptamışlardır. Hepatit C hastalarında % 54.3, hepatit B hastalarında % 15 diğer karaciğer hastalıklarında %32 oranında bulunmuştur. Hepatit C hastalarında diğerlerine göre daha yüksek oranda EMK saptamışlardır (Dore 2007). Yapılan bir diğer çalışmada HCV pozitif toplam 52 hastanın 17'sinde (% 32.6) EMK saptanmıştır. Sağlıklı kontrol grubunda ise hiçbirinde EMK görülmemiştir. EMK açısından her iki grubun karşılaştırılması istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı bulunmuştur (Kırış 1996). Yapılan başka bir çalışmada HCV vakalarında MK oranı % 40-90 gibi geniş bir aralıkta olduğu saptanmıştır (Krishnamurthy 2015). Araştırmacılar, mikst kriyoglobulinemi olan hastaların yaklaşık % 50-80' inde HCV antikoru ve / veya HCV-RNA tespit etmişlerdir. Buna karşılık, HCV ile enfekte hastalar arasında mikst kriyoglobulinemi prevalansı son derece değişkenlik göstermiştir. Akdeniz ülkelerinde daha yüksek prevalanslar bildirilmiştir, İtalya' da % 50, Fransa'da hastaların yaklaşık % 90'ında mikst kriyoglobulinemi tespit edilmiştir (Cacoub 1994). Yapılan bir çalışmada kronik karaciğer hastalıklarında kriyoglobulin prevelansı yüksek bulunmuştur (%45), bu oran hepatit C'de %54.3, hepatit B'de %15, otoimmün karaciğer hastalığında % 40 olarak saptanmıştır (Franioise 1998). Normal insanlar çok düşük seviyede kriyoglobulin serum konsantrasyonlarına (0-60 mg / L) sahiptir. Kriyoglobulinler, kimyasal kompozisyon, yazım, termal özellikler ve kompleman stimüle etme kabiliyeti bakımından farklı heterojen bileşikler olduğundan, serum seviyelerinin semptomların ciddiyetiyle iyi korele olması beklenmemelidir. Kriyoglobulinemi olan HCV hastaları bir grup olarak kriyoglobulinemi bulunmayan hastalarla karşılaştırıldığında, kriyoglobulin pozitif grupta hastalığın şiddeti daha yüksek saptanmıştır (Chesinta 2016).

Hepatit C virüsü, Amerikan nüfusunun % 1.8'inde saptanmıştır ve HCV hastalarının yaklaşık % 38'inde, hastalık seyrinde en az bir ekstrahepatik tutulum oluşturduğu gösterilmiştir (Mayo 2003). Yapılan bir diğer çalışmada, 42 EMK hastasında anti-HCV taranmış ve 29'unda (% 69) pozitif olduğu bulunmuştur. HCV enfeksiyonu ve EMK arasındaki bilinen ilişkiyi tekrar göstermiştir (Gharagozloo 2001). Araştırmacılar, yüksek

HCV insidansı olan bölgelerdeki vakaların % 80'inde HCV enfeksiyonuna mikst kriyoglobulinemi eşlik ettiğini belirtmişlerdir. Öte yandan, dolaşımdaki saptanabilir düzeyde mikst kriyoglobulinler, HCV ile enfekte olmuş bireylerin % 50'sinde tespit edilebilirken, kriyoglobulinemik belirtilerin yaklaşık % 5'inde geliştiğini göstermişlerdir (Gulli 2017). Hirayama ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada EMK'li hastalarda anti-HCV prevelansı %42-100 olarak saptanmış. Diğer yandan KHC hastalarının ise %37-54'ünde kriyoglobulin pozitif saptanmıştır (Hirayama 2000). Schmidt ve arkadaşları % 46.9 (Schmidt 2000), Donada ve arkadaşları bu oranı % 55.4 (Donada 1998), Mazzaro ve arkadaşları % 54 olarak bulmuşlardır (Mazzaro 1996). Diğer yandan, Weiner ve arkadaşları ve Wong ve arkadaşları HCV pozitif hastaların % 19'unda kriyoglobulin tespit etmişlerdir (Wong 1996, Weiner 1998). Schamberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise HCV ile enfekte olan hastalarda MK oranı % 40-50 olarak saptanmıştır (Schamberg 2007). Sansonno ve arkadaşlarının farklı yıllarda yaptığı iki çalışmaya bakacak olursak EMK'de HCV enfeksiyonu görülme sıklığı % 40 ila % 90 arasında (Sansonno 2005), HCV negatif hastalarda EMK oranı ise yaklaşık % 5-10 olarak saptanmışlardır (Sansonno 2007). Iannuzzella ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada mikst kriyoglobulinemi, HCV ile enfekte olan hastaların % 36-55'inde tespit edilmiştir; Bununla birlikte, belirgin vaskülitik bulgular bu hastaların sadece % 2 -% 3'ünde görüldüğünü belirtmişlerdir (Iannuzzella 2010). Tedeschi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, HCV'li hastaların % 20 ile %56'sında kriyoglobulinemi saptanmıştır. Bu olguların sadece % 10-27'si klinik bulgu oluturduğu bildirilmiştir. (Tedeschi 2007). Yapılan bir başka çalışmada ise EMK insidansı % 20 ile % 56 aralığında olmasına rağmen, bu vakaların sadece % 10 ile % 27'sinde klinik semptomlar bulunmaktadır. EMK'nin HCV pozitiflik süresinin uzunluğu ile ilişkili olduğu bilinmekle birlikte virüsün neden bazı hastalarda EMK'yi indüklediğini, ancak bazılarında indüklemediği belli değildir. Bu mikst kriyoglobulinler, tüm organ sistemlerinin küçük damar ve orta damar endotelinde çökebilir. Bu nedenlerle, hastalar geniş bir yelpazede bulgu verebilir (Donald 2013). Asemptomatik EMK'nin daha erken teşhisi, HCV enfeksiyonunun ekstrahepatik bulgularının ve özellikle dermatolojik bulguların erken saptanması ve bu hastaların serum kriyoglobülin varlığı açısından taranması ile mümkün olduğu ileri sürülmüştür (Doaa Salah 2015).

Cacoub ve arkadaşları kronik hepatit C'li 1083 hastanın %40'ında mikst kriyoglobulinemi tesbit ettiklerini bildirmişlerdir. Kriyoglobulinemi varlığı ile kadın cinsiyet ve HCV genotip 2 ve 3 arasında anlamlı bağlantı olduğunu bildirmişlerdir (Cacoub 1994). Edgar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HCV enfeksiyonunda MK yaygınlığının % 10-70 arasında değişkenlik gösterebileceği belirtilmiştir. Buna ek olarak tüm HCV genotiplerinde

MK saptanmıştır ve belli bir genotip ile net bir ilişki gösterilememiştir. Kadın cinsiyetin MK'ye yatkın olabileceği bulunmuş, ancak güçlü bir ilişki saptanmamıştır (Edgar 2009). Monia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 76 KHC hastası ele alınmış ve bu hastaların 65'inde esansiyel mikst kiyoglobulinemi (% 85.5) saptanmıştır. Siroz, yaşlılık ve KHC enfeksiyonunun süresi, kriyoglobulinemi pozitifliği ile ilişkili bulunmuştur (Monia 2005). Yapılan bir çalışmada EMK'li hastalarda serum anti-HCV prevalansı % 70-100 arasında değişmekte olduğu bulunmuştur. HCV pozitif hastalarda EMK ise %72 oranında saptanmıştır. HCV genotipleri ve EMK arasında ilişki araştırılmış fakat aralarında anlamlı bir bağlantı saptanmamıştır (Rossa 2001). Schmidt ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hepatit C virüsü ile enfekte olan 115 hastanın 54'ünde EMK saptamışlardır. Kriyoglobulinemi ile ALT, HCV-RNA, genotip ve HAI arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Fibrozis ile kriyoglobulinemi arasında ise anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (Schmidt 2000). Liakina ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 87 KHC hastası ele alınmış. Bu hastaların 44'ünde (%50,6) kriyoglobulin saptanmıştır. Kriyoglobulinemi ile yaş, cinsiyet, AST ALT düzeyleri ile ilişkisi bakılmış fakat anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Kriyoglobulinemi ile fibrozis ve aktivite indeksi ile ilişkili saptamışlardır. Fibrozis derecesi arttıkça kriyoglobulineminin arttığı saptanmıştır (Liakina 2002).

Owlia ve arkadaşlarının 50 HCV pozitif hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada kriyoglobulinemi 8 (%16) hastada saptamıştır. Çalışmada yaş, cinsiyet, AST, ALT ile kriyoglobulinemi oluşumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Owlia 2007). HCV negatif bireylerde MK ise yaklaşık % 5-10 olarak bulunmuştur (Lauletta 2012). Mısır'da 118 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada MK 12 hastada pozitif (%7,6) saptanmıştır. MK ile yaş, cinsiyet, AST, ALT arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Hegab 2015). Çalışmamızda ise kriyoglobulinemi ile yaş, cinsiyet, AST, ALT, HCV-RNA, genotip, fibrozis ve aktivite indeksi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak; Bulgularımız, KHC hastalarında esansiyel mikst kriyoglobulinemi yüksek prevalansını ortaya koymuştur. EMK ile yaş, cinsiyet, AST, ALT, HCV-RNA fibrozis ve aktivite indeksi ile arasında bir ilişki olmadığı söylenebilir. HCV dolaşan immünkompleks oluşumunu arttırarak, sistemik immünolojik bozukluklara sebep olduğu, EMK gibi ekstrahepatik bulguların etyopatogenezinde rol alabileceğini ileri sürülebiliriz. Çalışmamızda ise 62 KHC hastasının 32'sinde EMK (%51,6) tespit edildi. HCV negatif 60 kişiden oluşan kontrol grubunun ise 17'sinde EMK (% 28,3) saptandı. KHC hastalarında EMK anlamlı yükseklikte bulundu. Bu oran yapılan birçok çalışma ile benzerlik göstermektedir. EMK

oranları yapılan çalışmalarda geniş yelpazede görülmektedir. Bu da, diğer birçok faktörün kriyoglobulinemi gelişimini etkileyebileceğini göstermektedir. Bu konuda birçok yayın yapılmış olmasına rağmen MK'nin klinik değerlendirmesinin standart olmayışı belli bir laboratuvar aralığının olmayışı, yanlış negatif sonuçlar verebilmesi, normal popülasyonda da pozitif olabilmesi, ölçüm esnasında birçok faktörden etkilenmesi EMK ölçümünde daha duyarlı metodların gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu durum daha yeni ve hassas metodlarla çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak, çalışmamızın verileri HCV enfeksiyonu ile kriyoglobülinemi arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.

-Çalışmamızda 62 KHC hastasının 32'sinde kriyoglobulin (%51,6) pozitif olarak bulundu. Anti HCV negatif 60 kişiden oluşan kontrol grubunun kriyoglobulin seviyesi ise 17'sinde (%28,3) pozitif olarak bulundu.

-Yaş ve cinsiyetin kriyoglobulin oluşumu ile bir ilişkisi olmadığı saptandı.

-Karaciğer enzimleri (AST, ALT), AFP seviyelerinin kriyoglobulin oluşumu ile bir ilişkisi gösterilemedi.

-HCV-RNA seviyesi ile kriyoglobulin oluşumu arasında bir ilişki bulunamadı.

-Genotip ile kriyoglobulinemi arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi.

-Fibrozis seviyesi ve aktivite indeksi ile kriyoglobulinemi arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi.

-Farklı laboratuvarlarda kullanılan test koşullarının değişkenliği, test standartlarının ve referans değerlerin eksikliği, uygun şartlarda ölçülmesi göz önüne alındığında, gelecekte kriyoglobulin testinin standardizasyonu ve daha duyarlı testlerle araştırma yapılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

- Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virüs infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1992; 327: 1490–5.
- Akkız H. Epidemiyoloji ve Korunma. Edt; Tekeli E, Balık İ. Viral Hepatit 2003 kitabı. Viral hepatitle savaşım derneği 2003; Birinci Baskı:199-221.
- Akıncı E, Bodur H. HCV enfeksiyonunda klinik ve tanı. Edt; Tabak F, Balık İ, Tekeli E Viral hepatit 2007 kitabı. Viral Hepatitle Savaşım Derneği. Orhan Matbaası, İstanbul 2007;220-226.
- Arhan M, Köksal AŞ, Yüksel O, Akdoęa M Karaciğer Fibrozisinin Deęerlendirilmesinde Serum Hyaluronik Asit Düzeyinin Yeri Türkiye Klinikleri *J Med Sci* 2007, 27:21-26.
- Aydemir S. Kronik Hepatit C Tedavi Rehberlerinin Gözden Geçirilmesi. Edt; Tabak F, Tosun S. Viral Hepatit 2013 kitabı , İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler dizisi 2013;365-375.
- Aygen B, Keten B, Akalın h, Asan A, Bozdaę H, Kronik Hepatit C Virusu İnfeksiyonunun Yonetimi: Turk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlař Raporu, *Klimik Dergisi* 2014; 27(Ozel Sayı 1): 19-39.
- Bartosch B, Verney G, Dreux M, et al. An inter play between hypervariable region 1 of the hepatitis C virüs E2 glycoprotein, the scavenger receptor BI, and high-density lipoprotein promotes both enhancement of infection and protection against neutralizing antibodies. *J Virol* 2005;79:8217-8229.
- Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;344(7):495-500.
- Brunt EM. Grading and stagingthe histopathological lesions of chronic hepatitis: The Knodell Histology Activity Index and Beyond. *Hepatology* 2000;31:241-246.
- Cacoub P, Lunel-Fabiani F, Musset L, Perrin M, Frangeul L, Leger JM, et al. Mixed cryoglobulinemia and hepatitis C virus. *Am J Med* 1994; 96: 124–32.
- Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. Arthritis and Rheumatism. 1999;42:10:2204-2212.
- Can G, Can H, Yılmaz B, Korkmaz U, Ümit HC, Kronik Hepatit B ve C’li Hastalarda Karaciğer Hastalığın Farklı Evrelerinde Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi Mustafa Kemal Üniv. Tıp Derg 2016; 7(25): 28-40.
- Cebeci İ, Tanoglu A, Şahiner F, Özel M, Öncü K, Yazgan Y, Kronik hepatit C hastalarında antiviral tedaviye yanıtta etkili olabilecek parametrelerin değerlendirilmesi *Gülhane Tıp Derg* 2015;57: 373-377.
- Chesinta B. Voma and Stanley S. Levinson Analysis, detection and quantitation of mixed cryoglobulins in HCV infection: brief review and case examples *Clin Chem Lab Med* 2016; 54(12): 1853–1859.
- Dolar E. Kronik hepatit C virüs enfeksiyonunda ortaya çıkan renal ve immünolojik anormallikler. *Viral hepatit dergisi* 1998(1):9-11.
- Donada C, Crucitti A, Donadon V et al: Systemic manifestations and liver disease in patients with chronic hepatitis C and type II or III mixed cryoglobulinemia. *J Viral Hepatitis*, 1998; 5: 179-85.
- Donald Mebust, Mixed Cryoglobulinemia: An Unusual Presentation of Hepatitis C, *Perm J* 2013 Summer;17(3):e112-113.

- Dore MP, Fattovich G, Sepulveda AR; Cryoglobulinemia Related to Hepatitis C Virus Infection *Dig Dis Sci* (2007) 52:897–907 DOI 10.1007/s10620-006-9510-9.
- Dermatology Research and Practice Volume 2015, Article ID 182609, 6.
- Edgar D. Charles MD, Lynn B. Dustin, PhD, Hepatitis C Virus-Induced Cryoglobulinemia, *Kidney Int.* 2009; 76(8): 818–824. doi:10.1038/ki.2009.247.
- Foerster J, Athens JW, Lukens J, , Cryoglobulins and Cryoglobulinemia. In:Lee GR- Bithell Neds. *Wintrobe's Clinical Hematology.* Pennsylvania: Lea&Febiger, 1993; 2284-2293.
- Gharagozloo S, Khoshnoodi J, Shokr F Hepatitis C Virus Infection In Patients With Essential Mixed Cryoglobulinemia, Multiple Myeloma And Chronic Lymphocytic Leukemia *Pathology Oncology Research* Vol 7, No 2, 2001.
- Guido M. Chronic Hepatitis: Grading and Staging. Ed: Saxena R, *Practical Hepatic Pathology A diagnostic Approach.* 1st Edition, Elsevier Inc, Philadelphia, USA 2011;201-233.
- Gulli F, Santini SA, Napodano2, Bottoni P, Cryoglobulin Test and Cryoglobulinemia Hepatitis C-Virus Related, *Mediterr J Hematol InfectDis* 2017; 9; e2017007.
- Guyot C, Lepreux S, Combe C, Doudnik off E, Sage PB, Balabaud C et al. Hepatic fibrosis and cirrhosis: The (myo)fibroblastic cell subpopulations involved. *Int J Biochem Cell Biol* 2006;38:135–151.
- Hegab DS, Sweilam M Cryoglobulinaemia in Egyptian Patients with Extrahepatic Cutaneous Manifestations of Chronic Hepatitis C Virus Infection *Hindawi Publishing Corporation* Volume 2015, Article ID 182609, 6.
- Hirayama K, Koyama DA, Mixed Cryoglobulinemia Associated with Hepatitis C Virus Infection *Department of Internal Medicine, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, Internal Medicine*Vol. 39, No. 5; 2000.
- Husa P, Extrahepatic manifestations of HCV infection, [Vnitr Lek.](#) 2016 Fall;62(Suppl2):18-22.
- Iannuzzella F, Vaglio A, Garini G, Management of Hepatitis C Virus-related Mixed Cryoglobulinemia, *The American Journal of Medicine*, Vol 123, No 5, May 2010
- Idilman R, Uzunalimoğlu Ö, İki toplum arasında kriyoglobulin sıklığının karşılaştırılması. XIII. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi Özet Kitabı.
- Ishak K, Baprista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, Denk H. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22: 696-699.
- Karabay O, Öğütlü A, Güçlü E. Hepatit C tedavisinde 2016 sağlık uygulama tebliğinin getirdiği yenilikler, *Online Türk Sağlık Bilimleri dergisi*, Cilt 1, Sayı 2, 2016,23-29.
- Kırış S, Direşkendi H, Özener Ç, Akoğlu E kronik hemodiyaliz hastalarında kriyoglobülinemi prevalansı ve hcv enfeksiyonu ile ilişkisi *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* Official Journal of the Turkish Nephrology, Association 1996;3:110.
- Kleiner DE, The Liver Biopsy in Chronic Hepatitis C: A View from the other side of the microscope. *Semin Liver Dis.* 2005;25(1):52-64.
- Krishnamurthy K, Mohapatra S, Mishra K, Early onset mixed cryoglobulinemia in hepatitis C *Department of Biochemistry, Maulana Azad Medical College, Bahadur Shah Zafar Marg, New Delhi, India* 14 Aug 2015.
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins ve Cotran Hastalığın Patolojik Temelleri (Çev. Ed: Özdamar GO, Sav A) 7. Basım Güneş Tıp Netter FH, Ovalle WK, Nahirney PC.

- Lauletta G, Russi S, Conteduca V, Sansonno L, Hepatitis C Virus Infection and Mixed Cryoglobulinemia, Hindawi Publishing Corporation Clinical and Developmental Immunology Volume 2012, Article ID 502156, 11.
- Liakina V, Speiciene D, Irnius A, Naraskeviciene J, Prevalence of cryoglobulinemia in patients with chronic HCV infection, *Med Sci Monit*, 2002; 8(1): CR31-36.
- Mayo MJ, Kaplan NM, Palmer BF, Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Infection *The American Journal of the Medical Sciences* Volume 325, Issue 3, March 2003, Pages 135–148.
- Mazzaro C, Zagonel V, Monfardini S et al: Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas. *Br J Haematol*, 1996; 94: 544-50.
- Mills SE. *Alimentary Tract, Liver. Histology for pathologists* 3rd Edition. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA 2007;685-703.
- Misiani R, Bellavita P, Fenili D, Borelli G, Marchesi D, Hepatitis C virüs infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1992; 117: 573–7.
- Monia F, Lamia B, Jalel B, Samira M, Amel S, Azza F. Cryoglobulinemia in chronic hepatitis C virus infection. About 76 cases. *Tunis Med*. 2005 Nov;83(11):664-8.
- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Tıbbi Mikrobiyoloji kitabı* 2010;645-659.
- Nar H, Uyankoğlu A, Aydoğan T, Yenice N Şanlıurfa Yöresi Hepatit C Hastalarının Değerlendirilmesi *Viral Hepatit Dergisi* 2013; 19(2): 62-6.
- Netter's *Essential Histology* (Çev. Ed: Müftüoğlu S, Kaymaz F, Atilla P) Güneş Tıp Kitabevi, Ankara 2009;313-327.
- Nicolau A, Tanasescu R, Balanescu E, Balanescu P, Patraşcu R, Tanasescu C. Hepatitis C virüs mixed cryoglobulinemia lymphoma relationship. *Rom J Intern Med*. 2011;49(1):3-10.
- Owlia M B, Sami R, Akhondi M, Salimzadeh A, Cryoglobulinaemia in hepatitis C-positive patients in Iran, *Singapore Med J* 2007; 48 (12) : 1136.
- Ökten A, Türkoğlu S, Akkiz H, Şentürk H. HCV enfeksiyonu *Viral Hepatit*. 2001;179-213.
- Ökten A. Türkiye'de kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinoma etiyojisi. *Güncel Gastroenterol*. 2003; 7(3): 187-91
- Parkes J, Guha IN, Roderick P, Rosenberg W. Performance of serum marker panels for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44:462–474.
- Pascual M, Perrin L, Giostra E, Schifferli JA. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II. *J Infect Dis* 1990; 162: 569–70.
- Pham TN, King D, Macparland SA, et al. Hepatitis C virus replicates in the same immune cell subsets in chronic hepatitis C and occult infection. *Gastroenterology* 2008;134:812-822.
- Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet* 2003;362:2095-2100.
- Rosenthaland E, Cacoub P, Extrahepatic manifestations in chronic hepatitis C virüs carriers, *Lupus* (2015) 24, 469–482.
- Rossa Ad, Tavoni A, Baldini C and Bombardieri S Mixed Cryoglobulinemia and Hepatitis C Virus Association: Ten Years Later *Clinical Immunology Unit, Department of Internal Medicine, University of Pisa*, 2001;3:430-434.
- Roy-Chowdhury N, Roy-Chowdhury J. Liver Physiology and Energy Metabolism. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (Eds.). *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*:

- Pathophysiology/Diagnosis/Management. 8th ed. Philadelphia. W.B. Saunders;2006;1551-1573.
- Samuel DG, Rees IW. Ekstrahepatik manifestations of hepatitis C virüs. *Gastroenterol.* 2013;4(4):249-254.
- Sansonno D, Carbone A, Dammacco F, Hepatitis C virüs infection, cryoglobulinaemia, and beyond, *Rheumatology*, vol. 46, no. 4, pp. 572–578, 2007.
- Sansonno D, Dammacco F, “Hepatitis C virus, cryoglobulinaemia, and vasculitis: immune complex relations,” *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 5, no. 4, pp. 227–236, 2005.
- Schmidt WN, Stapleton JT, Labrecque DR et al: Hepatitis C virus (HCV) infection and cryoglobulinemia: analysis of whole blood and plasma HCV-RNA concentrations and correlation with liver histology. *Hepatology*, 2000; 31: 737-44.
- Schamberg NJ, Lake-Bakaar GV, Hepatitis C Virus-related Mixed Cryoglobulinemia: Pathogenesis, Clinical Manifestations, and New Therapies, *Gastroenterology&Hepatology Volume 3, Issue 9 September 2007*
- Soyuer I. Kronik viral hepatitlerin patolojisi. www.vhsd.org/files/file/2009_sunumlar/279.pdf.
- Stasi C, Arena U, Vizzutti F, et al. Transient elastography for the assessment of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis: Them is sing tool *Dig.Liver.Dis.* 2009;41:863-866.
- Tang H, Grise H. Cellular and molecular biology of HCV infection and hepatitis. *ClinSci* 2009;117:49-65.
- Tedeschi A, Barate C, Minola E, Cryoglobulinemia, *Blood Reviews* (2007) 21, 183–200.
- Tiftikçi A, Vardareli NE, Kronik Viral Hepatitlerin Ekstrahepatik Tutulumlarında Genel Tedavi Prensipleri, *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi Cilt:3 Sayı:2 Nisan 2012*.
- Topalak Ö, Batur Y. HCV enfeksiyonu ve hematolojik değişiklikler. *Güncel Gastroenteroloji.* 1998;55-63.
- Weiner SM, Berg T, Berthold H et al: A clinical and virological study of hepatitis C virus-related cryoglobulinemia in Germany. *J. Hepatol*, 1998; 29: 375-84.
- Wong VS, Egner W, Elsey T et al: Incidence, character and clinical relevance of mixed cryoglobulinemia in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Exp Immunol*, 1996; 104: 25-31.
- Valentina Liakina, Danute Speiciene, Algimantas Irnius, Jolanta Naraskeviciene Ausrine Barakauskiene, Teresa Semuchiniene Prevalence of cryoglobulinemia in patients with chronic HCV infection *Signature: MedSciMonit*, 2002; 8(1): CR 31-36.
- Yenen ŞO. Hepatit C virüsü. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi kitabı.* 2002;1377-400.
- Yılmaz G. Kronik hapatit tanısında invaziv ve invaziv olmayan testlerin karşılaştırılması. Edt; Tabak F, Tosun S, *Viral Hepatit 2013 kitabı*, İstanbul Medikal Yay. Bilimsel Eserler dizisi 2013; 201-213.
- Yılmaz F, Yücel G, Özdemir N, Ersöz G, Kronik C Hepatitinde Histopatolojik Özellikler: Kronik B Hepatiti İle Karşılaştırmalı Bir Çalışma *Ege Tıp Dergisi* , 2000,39 (1): 5 – 10.
- Yumuk Z, Sayan M, Çalışkan Ş, Kronik Hepatit C Hastalarında Oto Antikorların Hcv-Rna Düzeyi İle İlişkisi, *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)* 2008;22(1):29-34.
- Zeremski M, Talal AH. Non-invasive markers of hepatic fibrosis: Are they ready for prime time in the

management of HIV/HCV co-infected patients J Hepatol 2005;43:2–5.

Zucker SD. Hepatitis C. In: Boyer DT, Wright TL, Manns MP (eds), Zakim and Boyer hepatology: a textbook of liver disease (5th ed) Saunders Elsevier, Canada 2006;665-687.



