

37 803

T.C.  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI A.B.D.BAŞKANI  
Prof.Dr.Ekrem MÜFTÜOĞLU

**YÖREMİZDE KARACİĞER SİROZUNDA  
HBV,HDV VE HCV'NİN ROLÜ  
(UZMANLIK TEZİ)**

**Dr.M.Orhan AYYILDIZ**

**Tez Yöneticisi  
Prof.Dr.Fikri CANORUÇ**

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

**DIYARBAKIR-1994**

# İÇİNDEKİLER

SAYFA NO:

ÖNSÖZ

GİRİŞ VE AMAÇ

1-2

GENEL BİLGİLER

3-67

MATERYAL VE METOT

68-69

BULGULAR

70-81

TARTIŞMA VE SONUÇ

82-86

ÖZET

87-

LİTERATÜR

## ÖNSÖZ

Karaciğer sirozu tüm Dünyada olduğu gibi ülkemizde de ciddi sağlık sorunu olma özelliğini koruyan bir hastalıktır. Laennec tarafından tanımlandığı 1819 yılında bu yana etyolojisinde ve tanısında oldukça mesafe katedilmesine karşı, tedavisinde ciddi bir ilerleme elde edilemeyişi İnsanoğlunun bu hastalığa olan ilgisini yıllarca aynı tazeliğiyle korumuştur. Son yıllarda gelişen fizik ve biyosimik, invazif ve noninvazif tanı metodları İnsanoğluna erişilmez derinliklerde olan bu hastalığı bir nebze daha tanıma, en azından kapıyı aralama imkanı vermiştir.

Ülkemizde ve bilhassa yöremiz gibi yüksek risk bölgesinde önem arz eden viral etyolojili siroz olguları ile ilgili değerli araştırmacılar tarafından yapılmış bir çok çalışma olmakla birlikte özellikle son birkaç yıldır Hepatit C virusunun tanınması ile NANB diye nitelendiridiğimiz kısımda bilinmeyeninin azalmaya başlaması, bizide yöremizde karaciğer sirozunda HBV, HDV ve HCV'nin etkilerini, beraberliklerini incelemeye teşvik etmiştir.

Fakültemiz ve bölümümüzün gelişmesinde büyük katkıları olan, Asistanlık eğitimim esnasında her zaman yakın ve müşfik ilgi ve alakalarını gördüğüm İç Hastalıkları A.B.D. Başkanı hocam Prof.Dr.Ekrem Müftüoğlu başta olmak üzere ayrıca tezimin hazırlanma aşamasında başından beri yakın desteklerini esirgemeyen hocalarım Prof.Dr.Fikri Canoruç, Prof.Dr.Halil Değertekin ve Doç.Dr. Vedat Göral ile Bölümümüzün değerli hocaları Prof.Dr.M.Salih Yıldırım, Prof.Dr.Bünyamin Işıkoğlu, Prof.Dr.İsmet Aydın, Doç.Dr.Şehmus Ertop Yrd.Doc.Dr.M.Emin Yılmaz ve Yrd.Doç.Dr.Orhan Yazanel ile şu anda Fakültemizde bulunmayan hocalarım Denizli Devlet Hastanesi Hematoloji Şefi Doç.Dr.Zahit Bolaman ve İzmir Buca SSK 2. Dahiliye Şefi Doç.Dr.Oktay Bilgir'e,aynı güzellikleri 4 yıl boyunca paylaştığım değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tezimin laboratuar aşamasında emeği geçen tüm İç Hastalıkları ve İnfeksiyon hastalıkları kliniği laborant ve personeline derin şükranlarımı sunarım.

Dr.M.Orhan AYYILDIZ

Ekim 1994

DİYARBAKIR

## GİRİŞ VE AMAÇ:

Karaciğer Sirozu tüm dünyada olduğu gibi Ülkemizde ve özellikle yöremizde sık görülen bir hastalıktır. Özellikle HBV'nin bu hastalığın etyopatogenezinde önemli bir rolünün olduğu kesindir. HBV yönünden Ülkemizin Orta endemisite bölgesi içinde yer alması, Bölgemizin daha önce yapılan HBV seropozitiflik ve HBsAg araştırmalarında Türkiye ortalamasının üstünde bir durum göstermesi ve HBV ile ilgili markerların son yıllarda daha fazla kullanılması bu virusun önemini artırmaktadır (24). Tüm dünyada 300-400 milyon kişinin HBV taşıyıcısı olduğu kabul edilmektedir. Ülkemizde yaklaşık 3 milyon kişinin HBV taşıyıcısı olduğu ayrıca yılda 200 bin kişinin Akut Viral Hepatit geçirdiği bilinmektedir. Nufusumuzun en az 3 kişiden biri Hepatit yapan viruslarla karşılaşmaktadır (20,46). HBV'u yalnız Akut ve fulminant hepatite neden olmaz. Kronik hepatit, karaciğer sirozu ve primer hepatosellüler karsinoma gibi morbidite ve mortalitesi yüksek hepatik komplikasyonlarada yol açar. Hepatit B yeni doğanların %90'ında, 6 yaştan küçük çocukların %20-50'sinde, ve erişkinlerin %10'unda kronik hepatitlere neden olmaktadır (20,51).

HDV antijeni ilk olarak bulunduğu 1977 yılında başlangıçta HBV'ye ait bir antijenik yapı olarak düşünülmüştür. Ancak, daha sonra bunun farklı bir Viral ajan olduğu anlaşılmıştır (62). Coğrafi dağılımı HBV ile bir ölçüde paralellik gösterirserde tam bir paralellik yoktur. Güney Avrupa, Orta Doğu ve Güney Amerikanın bazı bölgelerinde daha yaygındır. Ülkemizde, ilk olarak 1984 yılında HDV ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. 1988-1990 yılları arasında elde edilen verilerle yurdumuzda K.C. sirozunda Anti-HDV pozitifliği %23 ile %44 arasında bulunmuştur (57). Yöremizde yapılan bir çalışmada kronik karaciğer hastalığında Anti HDV pozitifliğinin %53,4 olduğu görülmüştür (46). HDV tek başına

hayatini devam ettiremediğinden her zaman HBV ile hastalık meydana getirmekte böylece klinik tablo daha ağır seyretmektedir. Yöremizde, HBsAg taşıyıcılığının yüksek bulunması ve bunlardaki HDV sıklığı gözönüne alındığında HDV'nin karaciğer sirozundaki önemi daha iyi anlaşılabilir.

Son yıllarda kronik karaciğer hastalığı ve primer hepatosellüler karsinomun etyolojisinde NANB hepatit viruslarından olan Hepatit C virusu önem kazanmıştır. Günümüzde Dünyada yaklaşık 100 milyon taşıyıcısı olduğu kabul edilen bu virus ile ilgili Yurdumuzda da oldukça fazla araştırmalar yapılmaktadır (46). Kriptojenik siroz karaciğer hastalığında önemli oranda etkili olan bu virusla ilgili bölgemizde de çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Araştırmamızın amacı; tüm Dünyada olduğu gibi, yurdumuzu ve özellikle bölgemizi ilgilendiren, yüksek morbidite ve mortaliteye sebep olan karaciğer sirozunun etyolojisinde önemli rol oynayan HBV, HDV ve HCV'nin bölgemizdeki önemlerini, paylarını ve beraber görülme sıklığını araştırmaktır.

## GENEL BİLGİLER

### KARACİĞERİN YAPISI

Karaciğer, İnsan organizmasının en büyük organı olup, karın boşluğunun üst tarafında, diafragmanın altında., sağ hipokandriumdan sol hipokondriuma uzanan, 1200-1500 gram ağırlıkta bir organdır.

### Karaciğerin Gelişimi:

Karaciğer gebeliğin 3. haftasında endodermal tüpün ventral bir gelişimi ile ortaya çıkar. Tüp, iki ana kısma ayrılır. Hepatik kısmı, hepatik kanal ve dalları ile esas karaciğer parankima kısmını, kistik kısmı da safra kesesi ve safra kanallarını oluşturur. Safra 13. haftadan sonra oluşmaya başlar. Hepatik kısım, karaciğerin mezodermal elemanlarını (konnektif doku hücreleri), hemopoetik hücreleri ve kupffer hücreleri sağlayan mezodermal bir kitleyide içine alır. Buna septum transversum denir. Fetal karaciğer, intrauterin hayatın son 2 ayına kadar hemopoetik sistemde major rol oynar. Doğum ve sonrasında bu görevi azalır (66).

### Karaciğerin Anatomisi

Karaciğer, sağ üst kadranda kostalar tarafından korunan, diafragmanın altında, apexi ksifoide varan piramit tarzında bir organdır. Üst kenarda sağ meme ucuna kadar yükselebilir. Anatomik olarak iki lobu vardır. Sağ lob erişkinde sol lobun altı katı büyüklüktedir. Karaciğer vucüt ağırlığının 1/50'sini oluşturur. Sağ lobun daha küçük segmentleri, alt yüzünde kuadrat lob ve arka yüzünde kaudat lob'dur. Sağ ve sol loblar önden falsiform ligament denen periton kıvrımı, aşağıdan ligamentum teres'in fissürü ve arkadan ligamentum venosum tarafından birbirinden ayrılır. Karaciğerin üzerini 50-60 mikron kalınlığında fibröz bir kapsül örter. (Glisson Kapsülü). Organın hilusunda bu kapsül kalınlaşarak içeri girer ve bölmeler halinde organı loblara ayırır. Loblar arasında da ilerleyerek lobulus aralarına kadar girer .

Karaciğer; V. cava inferiorun sağ kenarı, V. Cava inferiorun alt kısmı ve safra kesesinin altı dışındaki tüm yerleri periton ile kaplıdır. Karın boşluğundaki pozisyonunu intrabdominal basınç ve peritoneal bağlar vasıtasıyla korur.

Karaciğer kanını 2 yerden sağlar. Barsaklardan ve dalaktan venöz kanı V.porta aracılığıyla, Çölyak trunkustanda arteryel kanı Arteria hepatica aracılığıyla alır. Normalde karaciğer kanının %70'i V.Porta, %30'u ise A. hepatica ile gelir. Karaciğer oksijen tüketimi ise bu iki damar kanı ile yarı yarıya sağlanır (7,66). Porta hepatisten her iki damar karaciğere girdikten sonra kollara ayrılarak sağ ve sol loblara ve lobuslara kadar seyrederler. Lenfa damarları ve safra yollarıda bunlara refakat eder.

Lobulusların çevresine gelen A.Hepatica dalları kanını Sinusoidlere verir. Bazılarıda doğrudan doğruya V.centralise ağızlanırlar. Karaciğer hücre kordonları birbirlerinden sinüzoidlerle ayrılmışlardır. Sinüzoidler birbirleriyle her istikamette anastomoz yaparak retikulum çatısı oluşturmaktadırlar. V. Centralis lobulusun ortasında yer alır. V. Centralisler birbirleriyle sublobuler veya toplayıcı venaları oluştururlar. Bunlarda birleşerek V. Hepaticayı meydana getirirler. V. Hepaticada V. Cava inferiora ağızlanır. Sinüzoid lümenlerinin değişik genişlikleri ve sfinkterleri kan dolaşımını miktar ve akış sürati bakımından ayarlamaya yararlar. V. Cava inferior kaudat lobun sağ tarafında orta hattan 2,5 cm uzaklıkta derin bir oluk yapar.

Karaciğerin Lenfatik yolları derinde ve yüzeyde olmak üzere 2 bölgededir. lenfatik damarları porta hepatis civarındaki ufak lenf bezlerinin içinde sonlanır. Efferent damarlar çölyak trunkus civarındaki lenf bezlerine boşalır. Bazı yüzeysel Lenfatikleri ise ligamentum falsiform içinde diafragmaı geçerek mediastinal lenf bezlerine boşalır. Diğer bir gurup lenfatikler ise V.cava inferior ile birlikte gidip intratorasik parçası civarındaki ufak birkaç lenf bezinde sonlanır.

**Karaciğer sinir plexusu:** Çölyak plexusta sinaps yapmış olan T7-10 arası sempatik ganglionlardan, sağ ve sol Vagus sinirinden dallar alır. Bunlarda karaciğer hilusundan girerler, hepatik arter ve safra kanalları boyunca uzanır ve karaciğer parankimi ile portal bölgelere ulaşır.

### **Karaciğerin Fonksiyonel Anatomisi**

Safra drenajı ve damarlanmaya göre sağ ve sol loblara fonksiyonel bölünme, anatomik bölünmeden farklıdır. Fonksiyonel bölünme çizgisi, falsiform ligamentinin bağlanma yerinin sağında uzanarak inferior V. Cava'dan safra kesesinin tepesine giden ve karaciğerin üst yüzünü oblik olarak kateden düzensiz bir hat şeklindedir.

### **Segmental Anatomisi:**

Lober fissür, yukarıda V. Cava inferiorun fissürü ve aşağıda safra kesesinin yerleştiği çukur arasındaki çizgidedir. Bu fissür soldan sağa portal hepatisine doğru oblik bir yol işleyerek karaciğeri sağ ve sol olmak üzere 2 anatomik loba ayırır. Sol segmental fissür sol lobu medial ve lateral segmentlere böler. Sağ segmentel fissür sağ lobu anterior ve posterior segmentler böler. Bu yapının bilinmesi özellikle karaciğer rezeksiyonu ve lobektomilerini planlamada önemlidir.

### **Karaciğerin Anatomik Anormallikleri (66).**

**1-Aksesuar Loblar:** İnsan karaciğerinde nadiren rastlanan bir durumdur. Klinik bir önemi yoktur. Loblar küçük olup, genellikle karaciğerin alt yüzünde yerleşirler 16 loba kadar lob görülebileceği bildirilmiştir. Aksesuar lobun kendi mezenteri olabilir. Bu mezenterde hepatik arter, Portal ven, hepatik ven ve safra kanalı bulunabilir. Bazen mezenterin kendi etrafında dönmesi sonucu cerrahi müdahale gerektirecek klinik durum ortaya çıkabilir.

**2-Riedel Lobu:** Kadınlarda ve daha sık görülür. Karaciğerin sağ lobundan aşağıya dil gibi uzanır. Basit bir anatomik varyasyondur. Karnın sağ tarafında



solunumla hareket eden bir kitle olarak ele çarpar. Tümör veya pitotik sağ böbrek ile karıştırılabilir. Semton vermeyip, tedavi gerektirmez, kesin teşhis Radyoizotop tekniklerle konur.

3-Öksürük Nedeni İle Karaciğer Üzerinde Oluşan Oluklar: Genellikle otoposilerde ortaya çıkartılır. Kronik öksürüğü olanlarda muhtemelen hipertrofik diafragmanın kas şeritlerinin basısı ile oluşur.

4-Korse Karaciğeri: Oluşum mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Ancak, uzun yıllar korse kullanan yaşlı bayanlarda daha sık görülür. Karaciğer ön veya alt tarafında bir kitle imajı verir. Ancak, karaciğer ile aynı dansite özelliği gösterir. Hepatik tümörlerle karıştırılabilir.

5-Lober Atrofi: Portal akımda veya safra akımında bozukluk olduğunda Lob'ta atrofi gelişebilir. Karşı lopta genellikle hipertrofi gözlenir. Sol lob atrofisi ya postmortem çalışmada veya Scanning esnasında gözlenir. Sebep genellikle portal venin sol dalının yetmezliğidir. Bu doğuştan veya edinsel olabilir. Doğumda duktus venozus kapanınca sol lob kan ve oksijen kaynağını kaybeder. Bunu takiben degeneratif değişiklikler teşekkül eder. Malign bir hastalık nedeniyle sol hepatik kanala veya portal venin sol dalına veya hepatik arterin sol dalına baskı, sol lobun atrofisine yol açabilir. Sağ veya sol hepatik safra kanalının benign veya kolanjio karsinoma gibi malign bir nedenle tıkanmasında lobar atrofiye sebep olabilir. Burada Alkalen fosfataz genellikle yükselir. Atrofik lopta safra yolları genişlememiştir.

6-Sağ Lob Agenezisi: Nadir görülen, safra yolları ve diğer konjenital anomalilerle birlikte olan bir durumdur. Presinusoidal portal hipertansiyona sebep olabilir. Diğer segmentlerde kompensatuar hipertrofi gelişebilir.

### **KARACİĞER MORFOLOJİSİ (66)**

Karaciğer esas yapısının hepatik lobullardan oluştuğunu 1833'te Kiernan domuz karaciğerinde yaptığı araştırmalar sonucu ileri sürmüştür. Ortada hepatic

ven, çevrede safra kanalı, portal ven dalı ve hepatic arter dalını içeren portal bölgelerden oluşan piramit şeklinde lobüller tanımladı. Bu iki sistemi arasında kan dolu Sinusoidler ve karaciğer hücrelerinden oluşan sütunlar uzanmaktadır. Karaciğer dokusu portal kanal ve hepatic santral kanallardan oluşan ve birbirleriyle hiç temas etmeyecek şekilde dağılmış olan 2 tünel sistemi tarafından doldurulmuştur. Portal venin terminal dalları kanını sinusoidlere boşaltırlar, burada akımın yönü basıncın daha yüksek olduğu portal venden santral vene doğrudur.

Santral hepatic kanallar hepatic venin kökcüklerini ve kökcüklerin adventisyasını içerir. Az sayıda karaciğer hücresinin oluşturduğu bir tabaka ile çevrelenmişlerdir.

Portal bölge (portal alan) Portal ven kökcüğü, hepatic arteryol ve safra kanalı ile az sayıda yuvarlak hücre ve küçük bir destek dokusunu içerir.

Karaciğer fonksiyonel olarak ta bölümlere ayrılmalıdır. Bir ünitenin santral ven ve onu çevreleyen karaciğer hücrelerinden oluştuğu kabul edilir.

Karaciğerde, değişik bölgelerin değişik görevleri vardır. Sentrizonal bölgedeki hücreler özellikle karbonhidratların anaerobik metabolizması için önemli iş görür. Periportal bölgedeki hücreler özellikle anaerobik glikolizis yapabilirler.

Karaciğer hücreleri (hepatosit) Karaciğerin hemen hemen %60'ını oluşturur. Çekirdeği tektir, nadiren de birden fazla olabilir, mitozla bölünürler.

Kupffer hücreleri Sinuzoidlerin duvarları retikuloendotelyal sistemin fagositik ve endotelyal hücrelerinden oluşmuştur. Bu hücreler fagositozda, immün cevapta ve kan yapımında önemli rol oynarlar..

Disse aralığı Karaciğer hücreleri ile sinuzoidlerin duvarları arasında kalan kısımdır. Bu boşluklar portal mesafedeki lenfatiklere doğru akan doku sıvısını içerirler .

Hepatik lenfatikler Periportal destek dokuda bulunurlar. ve endotelle döşelidirler. Dokunun sıvısı endotelden lenf damarlarına sızar.

Hepatik arteriolün dalı Safra kanalları etrafında plexus yapıp portal bölgedeki yapıların kamını sağlar. Çeşitli seviyelerde sinuzoidal ağa dökülür.

Karaciğer itrah sistemi safra kanalikülü ile başlar. Bu tübüller, karaciğer hücrelerinin yüzeylerindeki oluklara yerleşmiştir. İntralöbüler kanaliküler ağ ince duvarlı terminal safra kanalları veya kolanjiollere (Hering kanalları) açılır ve bunlar da portal kanallardaki daha büyük safra kanallarında sonlanır.

Sinuzoidal Hücreler Yukarıda kısaca değindiğimiz Sinuzoidal yapı ve hücrelerini aşağıda daha geniş izah etmek uygun olur.

Hepatosit ile birlikte fonksiyonel ve histolojik bir ünit oluşturan bu hücreler (Endotel hücreleri, kupffer hücreleri, yağ depolayan hücreler ve pit hücreleri) dir.

Kupffer hücreleri Yüksek derecede mobil makrofajlar olup, endotelyumda bulunurlar. Büyük partikülleri, yaşlı hücreleri, tümör hücrelerini, bakteri, virüs , parazit ve mantarları fagosit ederler, Vakuol ve lizozim içerirler.

Yaygın enfeksiyon ve travmalarda kupffer hücreleri aktive olur. Endotosin ile karşılaştığında cevap olarak Tümör nekroze edici faktör (TNF), interleokin, kollajenaz az ve lizozomal hidrolaz gibi faktörleri salgırlar. Ayrıca, Araşidonik asit metabolitlerini (Prostaglandinler) salgırlar.

Kupffer hücrelerinde insülin, glukagan ve lipoproteinlere Spesifik membran reseptorleri de bulunmaktadır. Fetal hayatta eritroblastoid fonksiyon gösterirler .

Kupffer hücrelerinin endositozunun hızlanması ve antijeni tanınması opsoninler, plasma fibronectin ve immunoglobulinler tarafından arttırılır.

Endotelyal hücreler : Bu hücreler sinusoid lümeni boyunca uzanırlar. Sinusoidal endotelyal hücreler dolaşımdaki makromoleküller ve ufak partikülleri temizlerler. Bunlar IgG'nin Fc kısmının II ve III, reseptorleri ve lipopolisakkarit binding protein reseptorleri gibi yüzeylerinde hyaluronaz ve kondroitin sülfat

reseptörleri taşırlar. Kanda denatüre olmuş olan kollajeni temizler, bağlar ve lipoprotein ile kaynaştırır.

**Yağ depolayan hücreler (ITO CELLS):** Yıldız tarzında olan bu hücreler disse aralığında bulunurlar. Yağ depo ederler. Yağda eriyen vitaminleri, özellikle A Vitamini ve diğer retinoidleri depolarlar. Hepatosit hasarlandığında bunlar 3. zona hareket ederek miyofibroblastlara dönüşerek kollajen tip I,III,IV ve laminin salgırlar. Sinosoidal kan akımını kontrol ederek portal basıncı kontrol ederler.

**Pit hücreleri (PIT CELLS) :** Oldukça hareketli Naturel killer lenfositler olup, endotelyumda bulunurlar. Tümör veya Viral kökenli hepatosit hasarlanmasında spontan sitotoksik etki gösterirler.

### **HEPATİK MİKROSİRKÜLASYON BOZUKLUĞU**

Karaciğer rahatsızlıklarında özellikle alkolik karaciğer hastalığında disse aralığında kollajenizasyon oluşarak mikrosirkulasyon etkilenmektedir. Bu birikim daha çok zon-3'te oluşmaktadır. Hepatositlerin yetersiz beslenmesi ve portal hipertansyon gelişmesine sebebiyet verir.

#### **Adhezyon Molekülleri**

Hepatik inflamasyonda karaciğerde büyük miktarda lenfosit infiltrasyonu olur. Lökosit yüzeylerinde bulunan LFA-1. (lympocyte function associated antigen) ve ICAM-1 veya ICAM-2 (intercelluler adhesion molecuele) arasında etkileşimler olmaktadır.

ICAM-1 sinusoidal hücrelerde, hasarlanmış portal hücrelerde ve normal hepatic endotelyumda expresse edilir. Posttransplant rejeksiyonda, ICAM-1 biliyer epitel, vascüler endotel ve perivenular hepatositte expresse edilir.

Primer bilier siroz ve primer sklerozan kolanjitte bu adezyon moleküllerinin safra yollarında expresin edildikleri gözlendi (3,4).

## KARACİĞERİN METABOLİK FONKSİYONLARI

Karaciğer, hayatın devamı için gerekli olan bir çok fizyolojik ve biyokimyasal olayların geçtiği önemli bir organdır. Organizmanın tahliye, tasfiye, sentezleme ve depolama yeri olan bu organdaki metabolik fonksiyonların sırasıyla incelenmesi uygun olacaktır.

### 1-Karaciğerin Protein Metabolizmasındaki Rolü

Karaciğerin önemli bir fonksiyonuda vücudun yapıtaşları olan aminoasitlerden proteinleri sentezlemektir. Bu sentez olayı gramüllü endoplazmik retikulum ve ribozomlarda gerçekleşir. Hepatosite albümin, Alfa ve  $\beta$  globulinler, protrombin, fibrinojen , transferrin, seruloplazmin, haptoglobin ve ferritin gibi proteinler sentez edilmektedir(Tablo1). Gamaglobulin ve İmumglobulinler ise B-lenfositlerde yapılmaktadır.

**TABLO-1- Karaciğerde Sentezlenen Plazma Proteinleri**

Normal Konsantrasyon	
Albümin	40-50 g/lt
Alfa 1-Antitripsin*	2-4 g/lt
Alfa -Fetoprotein	<10 ku /lt
Alfa 2-Makroglobulin	2.2-3.8 g/lt
AlfaSeruloplazmin*	0.2-0.4 g/lt
Kompleman Komponentleri (C3,C6 ve C1)	
Fibrinojen*	2-6 g/lt
Hemopeksin	0.8-1.0 g/lt
Protrombin (Faktör II)+	
Transferrin	2-3 g/lt

\*Akut Faz Proteinleri

+Vitamin K ya bağlı, Özellikle Faktör VII ve X,

Amiasitlerle ilgili karaciğerin fonksyonları şöyle sıralanabilir.

a- Besinlerle alınan aminoasitleri depolar.

b- Aminoasitlerden enerji sağlar.

c- Aminoasitleri karbonhidrat ve yağ asitlerine çevirerek depo edilebilecek enerji kaynağını oluşturur.

d- Aminoasitlerden amonyağın ayrılmasını ve üre sentezini gerçekleştirir

(5,53)

## 2- Karaciğerin Karbonhidrat Metabolizmasındaki Rolü

Karaciğer, karbonhidrat metabolizmasında anahtar rolü oynar (şekil- 1) Sirozda karbonhidrat metabolizması kompleks olup tam olarak anlaşılmış değildir (66).

Karbonhidratlar karaciğerde enerji sağlamak, yakıt deposu meydana meydana getirmek ve diğer metabolitlere çevirmek için kullanılır.

Karaciğere portal ven yoluyla alınan glikoz, Glukokinaz ve ona benzeyen heksokinaz enzimleri aracılığıyla glikoz -6-fosfat şekline çevrilir. Bundan sonra değişik kademelerde kullanılabilir.

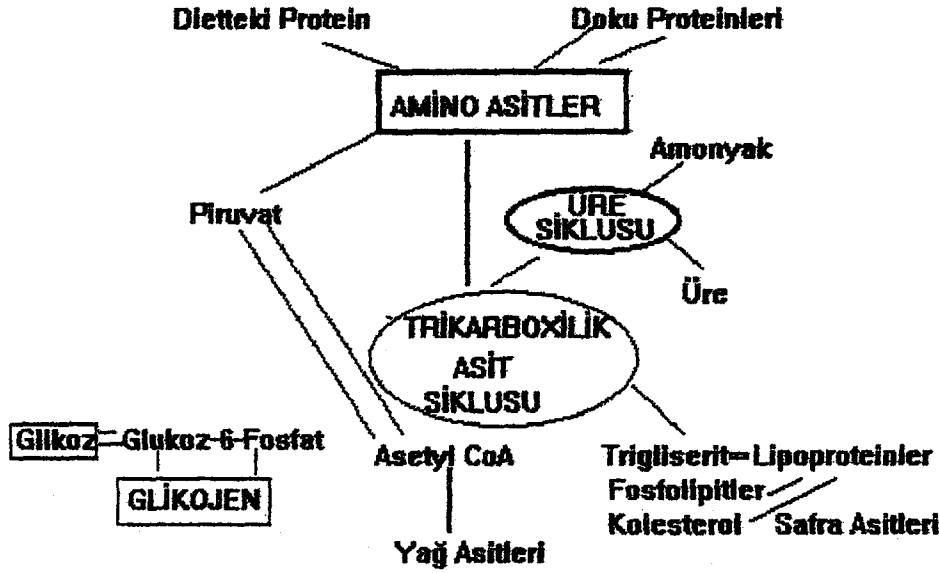
Karaciğer karbonhidrat metabolizması açısından glikojen sentezi, glikoliz, fruktoz ve galaktoz metabolizması, pentoz fosfat yolu, glukojenoliz ve glukoneojenez gibi oldukça önemli ve hayati fonksiyonların görüldüğü organdır.

Karaciğerin edinsel hastalıkları dışında karbonhidrat metabolizmasını ilgilendiren çok sayıda hastalığı (G6PD eksikliği, Von-Gierke hastalığı, pompe hastalığı, Gori hastalığı, fruktozri Galaktezemi v.s) vardır.

Akut Fulminant hepatik nekrozda kan glukoz düzeyi düşebilir. Kronik karaciğer hastalığında ise nadiren bu durum gözlenir. Sirozlu hasta aç bırakıldığında karbonhidratların enerjiye dönüşümü azalırken, yağların dönüşümünde artma olur.



Şeki-1- Karaciğerin Karbonhidrat Metabolizmasındaki Rolü



### 3-Karaciğer ve Lipid Metabolizması

Karaciğerin lipid metabolizmasında da önemli rolü vardır. Yağların ve yağda çözünen vitaminlerin barsakta emilimine yardımcı olan safra tuzlarının yapım yeridir.

Karaciğere gelen yağ asitleri tekrar trigliserid sentezlemek, oksitlenerek enerji sağlamak ve fosfolipid ve kolesterol esteri sentezlemek için kullanılır.

Karaciğere şilomikron şeklinde gelen yağlar ise digliserid monogliserid, yağ asidi ve gliserole parçalanırlar. Trigliseridler yoğun enerji depoları olup, karbonhidrat ve proteinlerden daha çok enerji sağlarlar. Trigliseridler suda erimediği için lipoprotein sistemi tarafından emülsiyon halinde taşınırlar. Lipoprotein partikülü, kolesterol ve trigliserid içeren bir yağ ile bunu çevreleyen hidrofilik lipoprotein membranından oluşur.

Lipoproteinler elektroforezdeki migrasyonlarına göre Alfa-1 globulin (HDL), β-globulin (LDL) olarak ayrılırlar. Üçüncü bir fraksiyon VLDL'dir

VLDL'ler trigliseridlerini dokulara bırakınca hacimleri küçülür, dansiteleri biraz artarak LDL aline geçerler. Dördüncü bir lipoprotein tipide şilomikronlardır.

LDL'nin görevi karaciğerden dokulara kolestrol taşımaktadır.

Karaciğer kolestrolü hem metabolize hemde atılımını sağlayan tek organdır. Bu nedenle fazla kolesterdün dokulardan karaciğere taşınması gerekir, karaciğerden salınan HDL, kolesterolün fazlasını dokulardan ve diğer plazma lipoproteinlerinden alır ve yıkım için karaciğere taşır.

Yağ asitlerinin veya piruvatın yükseltgenmesinden oluşan Asetil CoA'lar karaciğerde keton cisimlerine dönüştürülür.

Kolesterolda başlıca karaciğerde Asetil CoA' dan sentezlenir (5).

Kolestaziste total serum kolesterolü yükselir. Bunun nedeni kesin olarak bilinmemektedir. 4 faktör üzerinde durulmaktadır. Bunlar;

- 1) Kolestrolün hepatik sentezinde artış
- 2) Biliyer kolesterolün sirkülasyona regürjite olması
- 3) Plazma LCAT (Lesitin kolestrol açıl transferaz) aktivitesinde azalma
- 4) Biliyer lesitin regürjite olması (52).

Siroz da total serum kolestrolü genelde normaldir. Siroza malnütrisyon veya dekompanasyon eşlik ederse düşük olabilir.

Hepatosellüler bozukluk ve obstrüktif sarılıklarda plazma trigliseridi artışa meyil gösterir.

Kolestazis te; serbest kolesterol ve lesitinden zengin bir lipoprotein olan anormal lipoprotein-x görülür.

Sonuç olarak serum kolesterol esterleri lipoproteinler LCAT ve Lipoprotein her zaman olan bulgular değildir. Karaciğer fonksiyonları teşhis ve takibinde kullanılan veriler değildir. Ancak karaciğer nakillerinde allograftın kötü fonksiyon yaptığının erken bir belirtisi olarak plazma LCAT düzeyi düşer.



### Yağlı Karaciğer:

Karaciğerde artmış yağ, büyük damlacıklar, mikrovesiküler veya her ikisi kombine tarzda olabilir. Yağlı karaciğer tanısı koymak için biyokimyasal olarak yağ, karaciğer ağırlığının %5'ini geçmelidir. Yağlı karaciğerin daha fazlaca görüldüğü risk grupları Diabetik, alkolik, şişman ve Cushing sendromlu bireylerdir.

#### 4- Karaciğer ve Bilirubin Metabolizması

Karaciğerin bilirubin metabolizmasının değişik kademelerinde çok önemli fonksiyonları vardır. Bilirubin RES'de ömrü sona eren eritrositlerden ayrılan hemoglobinin yıkılmasıyla meydana gelir. Bu yıkımın %80'i dolaşımdaki olgun eritrositlerin dalakta parçalanmasıyla oluşur, geri kalanı ise karaciğerde myoglobin ve Hem içeren enzimlerin metabolizması sırasında meydana gelir. Oluşan bilirubin albümine gevşek bir şekilde bağlanarak kana geçer ve karaciğere taşınır. Karaciğere gelen ankonjuge bilirubinin karaciğer hücresinden safra kanalına atılışına kadar olan devrede;

- 1) Karaciğer hücresince yakalanma (uptake),
- 2) Karaciğer hücresi içinde transport,
- 3) Karaciğer hücresi içinde glukoronik asitle birleşme ,
- 4) Salgılanma (Ekskresyon) olarak 4 ayrı işlemde geçer.

Karaciğer hastalıklarında pek çoğunda safra atılışı bozularak sarılık meydana gelir.

Önemli sarılık formları nedenlerine göre :

- a) Kanla gelen bilirubinde anormal artış (Hemoliz)
- b) Bilirubin uptake'inde bozulma (Gilbert hast).
- c) Bozulmuş bilirubin konjugasyonu (enzim defekti= Crigler Najjar send).
- d) Bozulmuş bilirubin atılışı. (Dubin-Johnson send).
- e) Safra kanallarının ekstrahepatik tıkanması.
- f) Hepatosellüler hasara bağlı sarılık (hepatit).

e) Toxik nedenlere bağlı

Hepatosellüler sarılıklarda her iki tip bilirubinde de artış vardır.

#### Karaciğer Safra Yapımı:

Karaciğer hücreleri sürekli safra sentezlerle günlük konsantrde olmamış safra yapımı 600 ml kadardır. Safra içinde en çok safra tuzları bulunur. Diğer bileşikler bilirubin-diglukoronid, kolesterol, alkalen fostataz, HCO<sub>3</sub>, Safra asitleri, yağ asitleri, plazma elektrolitleri ve eser bileşiklerdir. Safranın 1 litresinde 1 gr. kadar kolestrol bulunur. Safra tuzları kolestrolde sentezlenirler. Kolestrolün oksidasyonu sonucu primer ve secnuder safra asitleri oluşur. Bu primer safra asitleri karaciğerde taurin ve glisinle konjuge olurlar. Böylece safra tuzları oluşur. Bakteriler safra tuzlarını safra asidi glisin veya taurine de hidrolize edebilirler.

Terminal safra kanallarında toplanan safra buradan hepatik kanala, sonra ya doğrudan duodenuma dökülür, ya da safra kesesi içinde depo edilir. Safra barsak içeriğini alkalileştirir ve lipazı aktive eder. Ayrıca yağları emülsiyona uğratarak sindirimi kolaylaştırır.

#### 5. Karaciğerin Koagülasyon Mekanizmasında Rolü:

Pıhtılaşma faktörlerinin yaklaşık yarısı karaciğerde yapılır. Karaciğer tarafından yapılan bu faktörler; fibrinojen (I), Protrombin (II), proakselerin (V), Prokonvertin (IX), Christmas faktörü (IV) Stuart faktörü (X)'dir. Bunlardan II, VII, IX ve X faktörlerin yapımı için K vitaminine gereksinim vardır.

Hepatosellüler harabiyette pıhtılaşma faktörleri yeterince sentezlenemediği için protrombin zamanı uzar.

Bunun dışında karaciğer rahatsızlıklarında değişik nedenlerle (varisler, splenomegali ve secnuder trombositoperi, peptik ülser ve gastritise secunder kanamalar) kanamalara rastlanabilir (75).

#### 6 Karaciğerin İnaktivasyon ve Detoksifikasyon Fonksiyonu:

Karaciğer endojen ve eksojen toksik maddeleri safra ve idrarla atılabilen daha az toksik maddelere çevirir. Bu fonksiyonlar hepatositlerin düz endoplazmik retikulumlarının membranındaki enzimler ile sağlanır. (Stikrom -C-redüktaz ve sitokrom P-450 gibi).

### 7 Karaciğer ve Alkol Metabolizması

**Alkol Metabolizması:** Alkol vucüda alındıktan sonra başlıca yıkım yeri karaciğerdir. Vucüta deposu yoktur. Sağlıklı bir organizma günde 160 gr'dan fazlasını metabolize edemez. Alkol kendi katabolizmasında yer alan enzimleri indükler. Alkol vucüta alkol dehidrojenaz enzimi etkisiyle oksitlenerek asetaldehide dönüşür. Meydana gelen asetaldehid sitooli ve mitokondrilere zarar verebilir. Hücre nekrozu ve membran hasarı oluşturabilir.

Asetaldehid karaciğerde Asetilcoa'ya çevrilir. Daha sonra asetata yıkılır. CO<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O'ya oksitlenir. Sitrik asit siklusunda yağ asitlerine çevrilir. Reaksiyonun hidrojen akseptörü NAD + dir. Alkol asetaldehide ve Asetilco A'ya çevrilirken meydana gelen NADH, NADH/NAD<sup>+</sup> oranını değiştirir. (Alkolik karaciğer hasarının önemli bir sebebi de budur). Karaciğerin redox durumu değişerek trigliserid sentezi ve lipid peroxidasyonu artar Sitrik asit siklusu aktivitesi azalır. Yağ asidi oksidasyonunun azalmasına yol açar. Alkol tesiri ile lipoprotein sentezi artar. NADH, hidrojen kariyeri olarak pirüvatın laktata çevrilmesi ve kan laktat ve ürik asit düzeylerinin artmasına sebep olur, Post alkolik hipoglisemi ve gut bu mekanizma ile açıklanabilir. Alkolün asetaldehide dönüşümü protein sentezinin inhibisyonuna yol açar.

Alkol mikoizomal etanol oksitleyici sistemin enzimlerini indükler. Bu indüksiyon kronik alkoliklerin aşırı alkol alımını ve diğer ilaçlara toleransını açıklar.

Alkole bağlı hipermetabolik durum diğer bir önemli hasar nedenidir. Kronik alkol tüketimi aşırı oksijen tüketimine yol açar Bu asetaldehitin sebep olduğu

hasara bağlı olabilir. Artmış oksijen ihtiyacı karaciğerde zon 3'te (sentrizonal alan) hücre nekrozu ve hepatitise neden olur.

Alkolik karaciğer hasarında immünolojik mekanizma söz konusu olabilir. Alkolün kesilmesine rağmen hasarın devam ettiği vakalarda bu mekanizma sorumlu görülmektedir. Alkolik karaciğer hasarındaki Mallory'nin alkolik hyaleninin bir çeşit antijenik oluşum olduğu ileri sürülmüştür. Bu vakalarda hümmoral ve hüccresel inmünite bozukluğu tespit edilmektedir.

Hasta diyetinin yağlı oluşu karaciğerde yağ asiti sentezinin alkol etkisiyle artması, periferik yağ dokularından serbest yağ asitlerinin karaciğere taşınması, karaciğerde yağ asitlerinin trigliseridlere esterleşmesi, karaciğerden VLDL sekresyonu ve salınımının azalması gibi nedenler alkolik karaciğer yağlanması sorumlu tutulmaktadır.

Serum transminaz değerleri alkol alanlarda orta derecede yükselmiştir. SGOT aktivitesi alkolün mitokondrilere yaptığı hasar sonucu SGPT'den daha çok artar. Serum Gama glutamil transpeptidaz düzeyinde artma olur. Serum glutamat dehidrojenaz (GLDH) aktivitesi hastanın son zamanlarda kullandığı alkol miktarı ile artar. Fakat alkolik hepatit teşhisi için önemli değildir ve ciddi karaciğer hasarını göstermez (76).

Özellikle ciddi kolestaz ve alkolik hepatitlerde Alkalen fostataz normalin 4 katından fazla yükselir.

Serum Ig A değerleri yüksek olabilir.

Alkolik karaciğer hastalığında Vitamin A seviyesinde şiddetli bir düşüklük olabilir (7).

Çok hassas biyokimyasal metotlar bile alkolik karaciğer hastalığını göstermekte yetersiz kalabilir. Bu durumda karaciğer biyopsisi gerekebilir (51.66).

8. Karaciğerin Demir ve Bakır Metabolizmasıyla İlgisi:

Karaciğerin, metabolik fonksiyonlarında rol alan metallerden özellikle bakır ve demir ile yakın ilişkisi vardır.

Demir metabolizmasında;

- 1) Transferrin, ferritin ve hemosiderin yapımı,
- 2) Demirin karaciğerde depo edilmesi, Demir karaciğerde ferritin ve hemosiderin şeklinde depo edilir. Karaciğer hücreleri nekroze olursa kanda demir düzeyi artar.

Karaciğerin depo kapasitesi aşılmca demir diğer parankimal dokularda, pankreasın asiner hücrelerinde, adrenallerde ve vücuttaki diğer salgı dokularında depo edilir. Demirin hepatositlerde aşırı depolanması durumlarında (hemokromatoz veya hemosideroz) değişik karaciğer rahatsızlıkları husule gelir.

Bakır: Bakırın bir çok protein ve enzim formlarında önemli rolü vardır. Bakırlı proteinlerin fonksiyonları genel olarak oksijen ile ilgilidir.

Bakırın emilimi mide ve ince barsaklarda gerçekleşir. Alınan bakırın %50'si emilir. Absorbsiyondan sonra bakır, kanda albümin veya aminoasitler ile kompleks oluşturarak taşınır. Bakırın hemen hepsi karaciğerde depolanır. Orada Sitokrom-c-oksidad ve seruloplazminin yapısına girer. Bu protein karaciğerden dokulara bakır taşır. Bakırın atılışı normal şartlarda safra ile olur. Bakır metabolizması bozukluğu ile ilgili bilinen hastalıklardan biri Wilson hastalığıdır.

#### 9. Karaciğer ve Vitamin Depolama Fonksiyonu:

Vitaminlerin pek çoğunun depo yeri karaciğerdir. Niasin (NAD+) barsaklardan emilir ve karaciğerde depo edilir. B-12, vitaminide karaciğerde depo edilir. Vitamin hematopoz için gerekli reaksiyonlara girdiğinden kan yapımını dolaylı yoldan desteklemektedir. Safra tuzları salgılanması yetersiz ise yağda çözünen A,D,E,K vitaminleri absorbe edilemez. Karaciğer aynı zamanda vitaminlerin taşınmasında rol alacak proteinleri de (Mesela transkobalamin) sentez eder.

## 10. Enfeksiyon Hastalıkları ve Karaciğer:

Karaciğer enfeksiyon nedeni olabilen hemen hemen tüm mikroorganizmaların yerleşebildiği bir organdır.

Piyojenik karaciğer abseleri, Amip abseleri, karaciğer tüberkülozu, Malarya, Kala-ozar, Askariyazis, Trişinozis, kist hidatik ve çeşitleri virüslere bağlı olarak karaciğer enflamasyonları olabilir. Bu enfeksiyonlar ajanın özelliğine göre akut veya kronik, yavaş veya hızlı seyirli, benign veya malign karakterli olabilir.

## 11. Karaciğer Fonksiyon Testleri:

Karaciğer İnsan vücudundaki metabolik olayların merkezi olan en büyük hormonal bezdir. Karaciğerin yapısal sistemi aşağıdaki kısımlardan oluşur.

- Hepatik parankim hücreleri
- Dışarı açılan safra kanalları
- Kan ve lenf damarları
- RES, Retikülohistiyosital (RHS) savunma ve depolama sistemi
- Bağ dokusu

Karaciğer fonksiyon testlerinin yapılışında genellikle 2 yöntem uygulanır.

1) Karaciğerin etkili olduğu çeşitli metabolizma ürünlerinin, enzimlerin, kimyasal maddelerin miktar tayin ve normal değerler ile karşılaştırılması

2) Dışarıdan test maddesi olarak verilen bazı maddelerin vücut sıvılarından çıkış veya kayboluş zamanı ile miktarlarının araştırılmasıdır.

**Enzim Testleri** : Enzimler, vücuttaki kimyasal reaksiyonların aktivasyon enerjisini düşürerek substrattan ürün oluşumunu hızlandırır. Yani biyolojik katalizördürler.

Hepato-biliyer hastalıklarda serum enzim aktivitesi düzeylerindeki değişiklikler karaciğer fonksiyon bozukluğunu en erken dönemde gösterir. Bu lezyonlarda enzim aktivitesi değişiklikleri 3 sebebe dayanır.



a) Karaciğer hücresinde bulunan bazı parankim enzimlerinin hücre nekrozu sonucu kana geçmesi ve serumda miktarlarının artmasıdır. (Transaminazlar, Alkol dehidrojenaz, v.s).

b) Karaciğer hücreleri tarafından yapılan bazı enzimlerin sentelenememesi sonucu miktarının azalmasıdır. (Kolinesteraz)

c) Safra ile atılan bazı enzimlerin atılışlarının bozulması sonucu kana geçmesi ve miktarının artmasıdır. Bu enzimler Alkalen fostataz, Lösin aminopeptidaz, 5', nükleotidaz vs.dir.

Özellikle karaciğer hücre hasarının göstergesi olan enzimler;

1)Transaminazlar

2) İzositrat Dehidrojenaz

3) Aldolaz

4)Sorbitol dehidrojenaz

5) Ornitin Karbamrol transferaz

Özellikle kolestatik göstergesi olan enzimler ise;

1) Alkalen fosfataz

2) Gama glutamil transpeptidaz

3) 5'-Nükleotidaz

4) Lösin aminopeptidaz

Transaminazlar : Bunlar 1950'li yıllarda kullanılmaya başlanmıştır.

Karaciğer hastalıklarının teşhis ve takibinde önemli yeri vardır. ALT karaciğere daha spesifiktir. Hücre stoplazmasında bulunur. Yarı ömrü AST'den daha uzun olduğu için serumda daha uzun süre yüksekliği devam eder. Donör kanlarında NANB hepatit enfeksiyonu tehlikesinin ALT düzeyleri ile paralel olduğu gösterildiğinden ABD'de 1982 yılında beri donörlerde rutin olarak ALT düzeyi tayin edilmektedir (65).

AST ise karaciğer hücresi dışında kalp ve çizgili kaslarda yüksek miktarda bulunmaktadır. AST hücre içinde hem sitozol hemen mitokondride bulunmaktadır. ALT ise sadece hücre stoplazmasında bulunur. Orta dereceli bir doku hasarında sitozoldeki enzimler, ağır doku hasarında ise hem sitozal hemde mitokondrideki enzimler seruma geçer. Bu nedenle ALT ve AST testlerini birlikte kullanmak daima daha değerlidir. Akut olaylarda ALT artışı AST artışını aşar. Olay kronikleşirse AST artışı ALT artışını aşar. Sirozda ise AST,ALT'den daha fazla artar.

Gama Glutamil Transpeptidaz : Hemen hemen tüm dokularda bulunur. Özellikle pankras, dalak, karaciğer, ince barsak, dalak ve böbrek proximal tübüllerinde gama-GT aktivitesi yüksektir. gama-GT tayini özellikle alkol içilmesi ile indüklenen yağlı karaciğer veya hepatit gibi hafif toksik hasarın belirlenmesinde, bilinen kanalların intra veya extrahepatik okstrüksiyonu sonucu atılışının azaldığı hallerde,kardiyok konjesyan, kronik pankreatit ve malign tümör gibi karaciğerin secunder nedenlerle etkilendiği durumlarda artar. İlaveten Alkalen fosfataz artışının karaciğerden veya kemikten kaynaklandığının anlaşılmasında yararlıdır.

Asetilkolinesteraz (AcChE), Psödokolinesteraz (ChE) : AcChE Eritrositler, sinir sistemi ve beyinde bulunur ve atesilkolin veya asetiltiyokolini hidrolize eder.

ChE serumda ölçülür. En az 11 izoenzimi vardır. Bu enzimler karaciğerde yapılamadıklarından enzim aktivitesi düşer. Akut bir karaciğer hastalığının ağırlık derecesini veya kronik hastalığın durumunu gösterebilir. Bazı kas hastalıklarında da düşük ChE düzeylerine rastlanır.

Glutamat Dehidrojenaz (GLDH) : Mitokondrilerde yerleşmiştir ve karaciğer dokusunda oldukça yüksek bir aktiviteye sahiptir. Alkolün sebep olduğu hepatik hasarların erken teşhisinde,yağlı karaciğerin ilk devresinde, obstrüktif ikterde artış gösterir.



Alkalen Fosfataz ve Lösin Aminopeptidaz : Alkalen Fosfotaz (AP) izoenzimleri kemik, böbrek, barsak, plasenta ve karaciğer gibi çeşitli organlarda bulunur. Yükselmiş AP aktivitesini ölçmek için Lösihaminopeptidaz (LAP) aktivitesi tayin edilir. Barsak ve kemiğe ait alkalen fosfataz safrayla atılmaz. AP'nin hangi nedenle arttığını araştırmak için gama-GT ve 5'nükleotidaz ölçümleri yapılabilir.

Kretenizm ve C vitamini eksikliğinde ALP düzeyi düşer. Yüksek AP aktivitesi hamilelik, kemik hastalıkları, safra atılımı ilgilendiren karaciğer hastalıklarında görülür.

AP'in değişmediği veya hafif yükseldiği karaciğer hastalığı durumlarında LAP çok yükselirken, AP'in yüksek olduğu kemik hastalıklarında ise AP'i değişme göstermez.

Laktat Dehidrojenaz : (LDH) aktivitesi hemen hemen tüm hücrelerde bulunur. Karaciğer, kalp, böbrek, eritrosit vb. dokularda seruma oranla çok yüksek miktarda bulunur ve herhangi bir doku hasarında serumdaki enzim aktivitesi yüksektir. 5 izoenzimi bulunmaktadır. Bundan ayrı postpubertel dönemde testislerde tespit edilen 4 tane X alt ünitesinden oluşmuş LDH-X izoenzimi bulunmuştur. Karaciğer hastalıklarında seconder olarak karaciğer anoksisinde LDH-5 izoenzim düzeyi belirgin olarak artar.

5' Nükleotidaz : Dokularda yaygın olarak ve sitoplazma zarına yerleşmiş şekilde bulunur. İntra veya extrahepatik nedenlerle safra akımının engellendiği durumlarda 2-6 katı artış gösterir

Alkalen fosfataz ile birlikte hepatobilier hastalıklarda aynı aktiviteyi gösterir, kemik hastalıklarında etkilenmediği için ALP'nin orjininin araştırılmasında önemlidir.

İzositrol Dehidrojenaz : (ISD), Normal bireylerde serum ISD aktivitesi oldukça düşük düzeydedir. ISD aktivitesindeki artış, parenkimal karaciğer

hastalıklarının erken teşhisine imkan verir. Viral hepatitlerde 10-40 misli artabilir. Sirozda ise normal 4 katına kadar yükselebilir.

**Lesitin kolesterol aciltransferaz:** (LCAT), LCAT aktivitesi endojen kolesterol esterleşme hızını gösterir. Familial LCAT eksikliği; hiperlipidemi, hipertrigliseridemi, hepatosellüler bozukluklar, lipoproteini bileşiminde ve yapısında değişiklikler, renal yetmezlik, erken ateroskleroz ve orta şiddette hemolitik anemiye sebep olmaktadır. LCAT aktivitesi eksik olduğunda kolesterolün esterleşmesi azalır, plazma serbest kolesterol ve Lesitin düzeyleri normalin 5-10 misli kadar yükselir.

**Ornitin Karbamoil Transferaz :** (OCT), Akut viral hepatit, toksik hepatik nekroz, primer veya sekonder neoplastik hastalıklar, karaciğer sirozu, enfeksiyon veya parazit varlığında, tıkanma sarılığında, miyokard enfarktüsünde, kollajen vasküler hastalıklar gibi immün sistem bozukluklarında aktivite yükselir. Hepatosellüler hasarın hassas bir göstergesidir.

**Sorbitol Dehidrojenaz :** (SDH); Parankim hücre hasarının bir göstergesi olup, viral Hepatit, Toksik hepatit, hipoksik karaciğer hasarı, siroz ve primer ve sekunder karaciğer neoplazmalarında enzim aktivitesi yükselir.

Ayrıca karaciğerin ekskresyon ve sentez fonksiyonunu gösteren;

- 1) Bromsulfaftalein testi (BSP)
  - 2) İndosiyasni yeşili boyası atılışı testi
  - 3) Aminopirin solunum testi,
- gibi fonksiyon göstergeleride mevcuttur.

## 12. Karaciğer ve İmmünoloji:

Karaciğer İmmun sistemde önemli rol oynayan bir yapıdır. İmmun sistemin hem hücresel hemde hümmoral komponentlerinde önemli rolü vardır. Değişik sebeplerle hepatosellüler bozukluk olduğunda bu iki sistemde hareketlenme ortaya çıkar. Kronik karaciğer hastalıklarında enfeksiyonların sık görülmesi bu hastalarda

konakçı savunma mekanizmalarında bir bozukluk olabileceğini düşündürmektedir. Dolaşımdaki enfeksiyona karşı konakçı savunmalarından biri olan kompleman sistemi, dolaşan fagositlerdir. Karaciğer retiküloendotelial sistemi ve kompleman sentez yeri olması nedeniyle önemli bir rol oynar.

Akut hepatitlerde, IgM geçirilmiş veya kronik hepatitlerde serumda IgG. karakterinde immunolojik cevap görülür. IgG / IgM oranı viral hepatitlerin ayırımında önemlidir. Tip A'da düşük, Tip B'de normal, Tip NANB'de ise yüksektir (7). C3 Komplemanı sirozda düşük, kronik aktif hepatitte normal ve primer biliyer sirozda ise yüksek bulunmuştur (66).

**Alfa-Fetoprotein (AFP);** Bu protein fetal hayatta yüksek konsantrasyonda bulunur. Sağlıklı kişilerde 20 ng/ml düzeyindedir, Hepatik karsinomaların erken teşhis ve tedavisinin gözlenmesinde önemlidir. Daha önce yükselmiş olan AFP düzeylerinin operasyon sonrasında düşmesi olumlu bir sonuçken, yeniden yükselmesi hastalığın tekrarı konusunda şüphe uyandırır. Akut viral hepatitte ALT değeri ile paralellik gösteren geçici bir AFP yüksekliği görülür (5).

**Karaciğer Spesifik Membran Lipoproteini (LSP);** Kronik aktif hepatitli hastalarda bu antikorlar bulunur. Kronik persistant hepatit ve sirozda bulunmakla birlikte titresi düşüktür. Kronik aktif hepatit ve kriptojenik sirozda anti-LSP antikorlarının belirmesi organa spesifik olmayan Antimitokondriyal antikor,, antinükleer antikor ve düz kas antikorlarının varlığı ile paralel gider.

Otoimmün cevap ile ilişkili, hepatik bozukluklarda da şu antikorları görmek mümkündür.

-Antinükleer Antikor, (ANA)- Kronik aktif hepatit

-Antimitokondriyal Antikor (AMA) - Kronik aktif hepatit, kolestaz ve primer biliyer siroz.

-Düz kas antikor (SMA) -Akut ve kronik hepatitler için tayin edilir.

-Karaciğer hücre membranı otoantikoru (LMA) ise HBsAg negatif kronik karaciğer hastalıklarında spesifiktir.

### **Karaciğer hastalıkları ve Histokompatibilite Antijenleri (HLA):**

HLA analizleri karaciğer hastalıklarının teşhisinde önemli bir özellik arz etmezler. Ancak, kronikleşmeye neden olan risk faktörlerinden biri olarak genetik predispozisyon kabul edilmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar HLA-B8'in tek başına veya HLA-B12 ile birlikte kronikleşmede birlikte etken olabileceğine değinilmiştir (32,66). HLA-B8'in bir çok otoimmün hastalıkta rolü olması bu düşünceyi pekiştirmektedir. HBsAg negatif vakaların %60'ında HLA-B8 pozitif bulunmuştur. Vakaların çoğunun 40 yaşın altında kadın olması ve steroid tedavisinden sonra remisyona girmesi, Nonspesifik antikorların pozitif bulunması ve gamaglobulinleri yüksek bulunması otoimmunitiyi desteklemektedir.

Örneğin idiyopatik hemokromatoziste HLA-A3, HLA- B7 ve HLA -B14 ile ilişki bulunmuştur. Bu hastalık araştırmasında aile bireylerinin tetkikine yardımcı olur.

Primer bilier sirozda ise HLA antijenleri ile bir ilgi bulunamamıştır.

### **KARACİĞER SİROZU**

Tanımlama: Karaciğer yapısının rejenerasyon nodulleri ve fibröz doku ile bozularak değişmesi olayıdır. Hepatosellüler nekrozu takip eden bir olaydır. Değişik etyolojik nedenleri olan, ancak sonuçları benzer olan bir hastalıktır.

Fibrozis ile siroz eş anlamlı değildir. Siroz olmaksızın mesela; kalb yetmezliğinde Zon 3'te, konjenital hepatik fibrozis ve safra yolları obstrüksiyonlarında Zon 1'de veya granülomatöz karaciğer hastalıklarında interlobuler mesafede fibrozis teşekkül edebilir. Benzer olarak Parsiyel noduler transformasyonda da fibrozis mevcut olmayıp siroz teşekkülü olmamaktadır.

**Siroz Gelişimi** : Karaciğerde nekroz olduktan sonra hepatik lobullerde kollaps, diffüz fibröz septa teşekkülü ve nodul gelişimi ile oluşmaktadır.

Hepatosellüler nekrozu fibrozis takip eder (Ancak her zaman hepatosellüler nekrozdan sonra siroz gelişmez).

Karaciğerde 3 tip nekroz oluşur

1) Spotty nekroz (benekler tarzında). Akut hepatitte görülür. Nekroz bölgesinde Lobal, afonksiyonel fibroz doku gelişebilir, siroz husule gelmez.

2) Piece meal (güve yeniği tarzında) nekroz Peripoortal alanın çevresinden başlayan bu nekroz lobule doğru ilerler. İmmunolojik tipte bir nekrozdur. periportal alandan lobülün çevresini sınırlayan hepatosit dizisini zorlayarak bozar ve parankimi tahrip eder. Bu tip nekrozdan sonra lobül içerisinde bağ dokusundan septalar oluşur, bu septalara aktif septa denir.

3) Bridging (Köprüleşen) nekroz; Karaciğerin çeşitli yapılarını birleştirir. Masif olarak oluşan nekroz ekseriya vasküler yapılar arasındadır. Bu nekroz sentrosentral, sentroportal ve portoportal olmak üzere 3 şekilde olabilir. Sentroportal tipte kısa bir zaman sonra siroz gelişebilir. Diğer tiplerde ise siroz oluşmadan, lezyon tamir edilebilir.

**FİBROGENEZİS:** Kollajen, heterojen extrasellüler bir protein olup, (%30 glisin, %20 proline+Hidroxi proline ve değişen oranda hidroxilizin)'den oluşur. 4 tip kollejen vardır (Tablo-2). Sirozda bu 4 çeşit kollajende değişik oranlarda artış görülür. Kollajendeki artış hepatic yapıyı bozmakta, sinusoidleri kapillerlere çevirmekte hepatosit ve kan damarları arasındaki metabolik alışverişi bozmakta ve böylece portal hipertansiyona sebep olmaktadır.

**TABLO- 2 KOLLAJEN TIPLERİ**

<u>Tip</u>	<u>Yerleşim Yeri</u>	<u>Boyanması</u>
I	Portal zon, Santral zon	Van-giesen
II	Sinüsoidler (Elastik doku)	Elastin
III	Reticülin lifler	Gümüş
IV	Basal membran	Periodic Asit schiff (PAS)

Sirozda kollajen artışının bir sebebi fibroblastlardan aşırı kollajen sentezi, diğeri kollajen sentez eden hücrelerin aşırı artışıdır. Tipik fibroblastlar sadece portal alanda bulunurlar. Ito hücreleri parankimin fibroblastlarının prekürsör halidir. Miyofibroblastlar disse aralığında bulunup kollajen sentezine katkıda bulunurlar. Ito hücrelerinin Zon 3'te çoğalmasından önce fibrogenesis teşekkül etmesi, bu hücrelerin fenotipik olarak fibroblastlara dönüşümüne sebep olur

Patolojik fibrozisde aşırı ve düzensiz miktarda extrasellüler hepatik matrix'te artış olmaktadır. Bu matrixte kollajen I,III,ve IV,fibronektin, büyük moleküllu glikoproteinler ve proteoglikanlar mevcuttur.

Normal karaciğerde extrasellüler matrix hepatosit yağ hücreleri ve endotel hücrelerince oluşturulur. Fibroziste ise normalde hepatositlerde yapılmayan tip III ve IV kollajen yapılmaktadır.

**Fibronektin :** Hücre yüzey glikoproteini olup kollajen fibrillerinin ve proteoglikanların hepatositlere yapışmasını sağlar. Hepatik zedelenmeden yaklaşık 1 saat sonra kollajen ile birlikte kümelenme oluşturur.

**Laminin :**Büyük moleküllu glikoprotein olup ita hücreleri ve endotelyal hücrelerde yapılır. Genellikle bazal membran civarında bulunur. Hepatik zedelenme ve regenerasyonda hepatosit etrafında basal membranda gözlenir.

### **Hepatik Büyüme Faktörleri ve Sitokinler :**

Sitokinler, hormon benzeri proteinler olup, hücrelerini differansiasyonunda ve fizyolojik homoestazis sağlanmasında rol alırlar. Sitokinler hem hepatik hemde ekstrahepatik-hepatik etkileşimi etkilerler. Aminoasitler, proteinler, karbonhidratlar, lipid ve minerallerin metabolizmasında rol alırlar. Klasik hormonlarla, mesela glukortikoidlerle etkileşim gösterirler. Sitokinlerin proinflamatuvar etkilerine ilaveten Growth faktör benzeri etki gösterdikleri anlaşıldıktan sonra sitokin ve Growth faktörler arasındaki ilişki daha iyi anlaşılmaktadır.



Karaciğer, özellikle kupffer hücreleri Tümör nekrozis faktör alfa (TNF-alfa), İnterlökin-1 (İl-1) ve İl - 6 gibi proinflatuar sitokinleri salgılar ve aynı zamanda bunların eliminasyonunda karaciğerden olur. Sirozda klirenslerinin azalması değişik immunolojik reaksiyonları oluşturabilir.

Barsak orjinli endotoxinlerin monosit ve makrofajları aktive etmesi sonucunda sitokinler üretilir. Sirozdaki sistemik reaksiyonların çoğunda mesela ateş ve anorekside sitokinlerin rolü vardır. TNF-alfa, IL-1 ve alfa -İnferferonların etkisiyle yağ asidi artışı yağlı karaciğerden sorumlu tutulmuştur. Sirozda gelişen Gram negatif bakteriyemi ve Şokta Human monoklonal antikorları kullanılabilir.

Sitokinler hepatik rejenerasyonu inhibe ederler. IL-,6, IL-1 ve TNF-alfa akut faz proteinlerinin (CRP, Amyloid-A, Haptoglobin, kompleman B ve alfa-antitripsin sentezini indüklerler.

Epidermal Growth faktör : Rejenere hepatositlerde görülür. EGF reseptorleri daha çok hepatosit membranında ve nukleusunda bulunurlar. Periportal alanda çokça bulunmaları rejenerasyonun fazla olduğunu gösterir.

Transforming Growth Faktör alfa (TGF-alfa) %30-40 oranında EGF ile benzerlik gösterir. Hepatosit replikasyonunun başlamasında EGF reseptörlerine bağlanır.

Transforming Growth Faktör-β-(TGF-β):Muhtemelen hepatosit proliferasyonunu inhibe eder ve nonparankimal hücrelerde exprese edilir. Kültürdeki hepatositlerin aminoasit alımını inhibe eder. Normal karaciğerde TGF -β1 Portal traktüs stromal hücrelerinde bulunurken, TGF-β2 bulunmamıştır. Fibrotik karaciğerde ise mezenkimal karaciğer hücrelerinde, inflamatuvar hücrelerin çoğunda ve safra kanalları epitel hücrelerinde yüksek düzeyde TGF β1'se rastlanır. TGF. β2'ine fibrotik karaciğerin proliferen olmuş safra kanallarında yüksek düzeyde rastlanmıştır (54.66).

Hepatocyte Growth Factor (HGF) (Hepatopoietin): Hepatik zedelenme sonrası DNA sentezini stimule eder ve karaciğer rejenerasyonuna başlatır.

Sitokin ve growth faktörler kollajen metabolizmasını kontrol eder. TNF-alfa ve IL-1alfa kollajen sentezini stimule ederler.

Hepanin-binding growth factor : Fibroblastlar için primer büyüme faktörüdür.

Retinol-binding protein : (RBP), karaciğerden hedef epitel dokulara Vitamin A'nin moleküler formu olan retinolü taşıyan düşük molekül ağırlıklı bir proteindir ve tamama yakını karaciğerde hepatositlerde sentez ve sekrete edilir. RBP'nin hepatic fonksiyonlar için iyi bir klinik test olabileceği bildirilmiştir. Ancak, bu konuda yeterince çalışma mevcut değildir. Ancak kronik aktif hepatit ve siroz olgularında düşük bulunduğu dair yayınlar mevcuttur (29).

Fibrogenozis Tespiti : Konnektif doku metabolizması hakkında protein ve metaboliteleri ile bilgi alabiliriz. Fibrozis hakkında bilgi vermesine rağmen spesifik bir informasyon sağlamamaktadır.

Aminoterminal prokollajen tip III peptid (P-III P) kollajen tip 3 sentezinde rol alan prokollajen molekülü hakkında bilgi verir. Ancak serum düzeyinin diagnostik bir değeri yoktur. Özellikle alkolik nedenli fibrozislerde kullanılır. Ancak bu değer çocuklarda, hamilelerde ve böbrek yetmezliği olanlarda da yüksek bulunabilir.

Plasma Fibronektin düzeyi rejeneratif karaciğer için bir marker olarak kullanılabilir. Laminin düzeyide nekroz ve fibrozis için iyi bir indikatördür.

Ancak bütün bunlar deneysel aşamalarda olup, klinik kullanıma tam olarak girmemişlerdir (59.66)

Adenozin Deaminaz izoenzimleri: Akut hepatit, Alkolik hepatic fibroz, kronik aktif hepatit, karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinomada yüksek enzim düzeylerine rastlanır. ADA-2 aktivitesi serum gama-glubulin düzeyi ile korelasyon



gösterir. karaciğer hastalıklarında bir marker olup olamayacağı net değildir (48). $\beta$ -2 Microglobulin ile ilgili yapılan çalışmalarda Aktif inflamatuvar karaciğer hastalıklarında düzeyinin yükseldiğini göstermiştir. Bununla ilgili çalışmalar sürdürülmektedir (14).

Güçlü bir vazokonstriktör madde olan Endotelin 'in karaciğer sirozunda yüksek bulunduğu dair yayınlar mevcuttur (72): Ayrıca alkolik sirozlarda sık olmamakla birlikte hiperprolinem'i durumuna rastlanabilmektedir (64).

Pıhtılaşma faktörlerinin bir kısmı hepatositte sentezlenmektedir. Dolayısıyla bu faktörlerin ölçümü karaciğer hastalıkları hakkında bir fikir verir. Yapılan araştırmalarda plazma protein- C düzeyinin özellikle alkolik hepatosellüler hasarda bir marker olabileceğini düşündürmektedir (47). Aynı şekilde fibrinolizisin karaciğer sirozunda arttığı ve bu artışın birçok faktöre bağlı olduğu ileri sürülmektedir. Plazminin proenzimi olan plazminojen profibrinolitik sistemin en önemli enzimidir. Plazminojen ve plazmin aktivitesinin inhibe edilmesine yani antifibrinolitik sistemde ise en önemli faktör alfa-2 antiplazmindir. Siroz olgularında her iki faktörün aktivitelerinde azaldığı bildirilmiştir. Net sonuç ise fibrinoliziste artış olarak izlendiğinden alfa-2 antiplazminin fonksiyon bozukluğundan daha çok etkilendiğini göstermektedir (30).

### **Karaciğer Sirozunda Sınıflandırma:**

Sirozu morfolojik, fonksiyonel ve etyopatogenetik olarak ayrı ayrı sınıflandırmak mümkündür.

#### **a) Morfolojik sınıflandırma**

Anatomik olarak mikronoduler makronoduler ve mixt olmak üzere 3 tipi vardır.

**Mikronoduler Tip:** Kalın fibröz septalar arasında, hemen hemen eşit reenerasyon nodullerinin bulunması ile karakterize siroz tipidir. Hepatosellüler nekrozdan sonra hücre gelişimi kapasitesini bozan başlıca alkol, malnütrisyon,

yaşlılık ve anemi gibi faktörlerin etkileriyle geliştiği düşünülmektedir. Alkolik siroz genellikle bu tiptedir.

**Makronoduler Tip** : Farklı büyüklükte rejenerasyon nodulleri ve arada kollabe olmuş, çökük görünen fibröz septaların oluşturduğu kısımların bulunduğu tiptir. posthepatitik siroz bu tiptedir.

**Mixt Tip** : Mikronoduler sirozun makronoduler siroza dönüşümü ile oluşan siroz tipidir.

### **Karaciğer Sirozunda Etyoloji :**

- 1) Viral hepatitler B,C ve D.
- 2)Alkol
- 3)Metabolik nedenler (Hemokromatozis, Wilson hastalığı alfa-1 antitripsin eksikliği, Glikojen depo hastalığı, galactosemi, konjenital tyrosinoz).
- 4)Uzamış kolestaz uzun süren extra ve intrahepatik kolestaz biliyer siroza neden olur.
- 5)Hepatik Venöz oklüzyonlar; Venookluzif hastalık,Budd-chiari sendromu ve konstrüktif perikardit gibi.
- 6)İmmunolojik değişimler.Lupoid hepatit ve primer biliyer siroz.
- 7)İlaçlar ve toksinler= Metotrexate ve amiadorone gibi,
- 8)İntestinal bypass, Jejuno-ileal fistüller,
- 9)Hindistan çocukluk sirozu (Hindistanın her bölgesinde orta sınıf halkta görülen sebebi bilinmeyen bir siroz tipidir).

Karaciğer dokusunda bakır birikimi husule gelir. Mikronoduler tipte olup, çevresel faktörler suçlanmaktadır.

### **Etyolojik rolü kesin olmayanlar :**

- 1) İnfeksiyonlar: malarya ve şistosomiazis siroza sebep olmaz.Ancak, bazen Malarya malnütrisyonu, Viral hepatiti ve toksik faktörleri takiben bir arada

bulunabilir. Sifiliz yeni doğanda siroza sebep olabilirse de erişkinlerde siroza sebep olmaz.

2) Granülomatöz lezyonlar: Brucella, Tüberküloz ve sarkoidoz gibi hastalıklarda fibrozis olmasına rağmen noduler değişiklikler oluşmaz.

**Kriptojenik Siroz:**Heterojen bir gurup olup, etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Dünyanın değişik bölgelerinde değişik sıklıkta görülür. Spesifik tanı metotları geliştikçe kriptojenik siroz oranı düşmektedir. Posthepatitik kriptojenik sirozlarda büyük oranda Anti HCV bulunmuştur.

**Anatomik Teşhis :** Siroz tanısı fibrozis ile kombine yaygın nodullerin görülmesi ile konur. Buda laparotomi ve laparaskopi ile direkt görmeye dayanır. Bununla birlikte laparotomi karaciğer yetmezliğini presipite edeceği için kullanılmamaktadır. Laparaskopi ile nodulleri direkt olarak görmek mümkün olduğu gibi bununla biyopsi almakta mümkündür.

Radyoizotop scanning ile karaciğer uptake'nin azaldığı ve irreguler patern gösterdiği ve tutulumun dalak ve kemik iliğinde gerçekleştiği izlenir. Noduller radyoizotopp tekniği ile tespit edilemezler.

Komputerize tomografi (CT Scan) siroz ve komplikasyonlarının tespitinde önemli bir teşhis aracıdır. Karaciğer büyüklüğü ve düzensiz noduller tespit edilemezler. Yağlı karaciğer değişimleri, demir birikimine bağlı artmış karaciğer dansitesi ve karaciğer yüzeyindeki lezyonları tanımak mümkündür. Portal hipertansiyon tanısı için intravenöz kontrast madde veriminden sonra portal ven, hepatik ven ve kollateral dolaşımı hakkında bilgi verir. Asit varsa görülür. Safra kesesi veya yollarında safra taşları varsa izlemek mümkündür.

#### **ULTRASONOGRAFİNİN KARACİĞER HASTALIKLARINDA TANI YETENEĞİ (27).**

Karaciğer hastalıklarında Ultrasonografi ile 1 cm'den daha büyük oluşumları görmek mümkündür.

Komputerize tomografide tanı yeteneği %80-85, sintigrafide %70 iken , US için tanı yeteneği %80-95'tir.

-A,MOD

-D,MOD

-B,MOD olmak üzere üç farklı muayene yöntemi kullanılarak yapılır.

Ultrasonografi ile siroz teşhisi koymak güçtür. Ekografik resimler, aletin düzenlenmesi (Proben odaklaştırılması, frekansı ve amplifikasyon değeri) ile orantılı olarak değişik girintiler verir sirozda yüksek güç, düşük dinamik sınırlarda ölçüm yapmalıdır. Karaciğer sirozunda Ultrasonik taramayı genellikle sağ interkostal aralıktan yapmak daha iyidir.

Karaciğer sirozunda şu ultrasonik veriler tespit edilebilir.

-Karaciğer atrofisi veya hepatomegali

-Karaciğer kapsül yüzeyinin intizamsız olması, alt kenarının küntleşmesi

-Parankim ekosunun heterojen olması ve artması

-Kodal lobda büyüme

-Karaciğer için hepatik ve portal ven dallarının deformasyonu, düzensizliği ve incilmesi, perief dallarda ince venlerin görülmemesi

-Karaciğer arka yüzeyinin (Ses demetleri şiddetinin azalmasına bağlı olarak) gözlenmesi.

-Safra kesesinin hafifçe büyümesi (sabit bir bulgu değildir).

-Splenik ven genişlemesi ve splenomegali

-Asit varsa, asitin görüntülenmesi

**Fonksiyonel Sınıflandırma** : Siroz karaciğer fonksiyonlarına ve komplikasyonlarına göre evrelere ayrılır.

Asit, hepatik ansefalopati dekompanse evreyi gösterir Eğer ansefalopati belirtisi ve asit oluşmamışsa kompanse evreyi gösterir. Biliyer siroz dışında sarılıkla beraber transaminazlar yüksek ise siroz aktiftir. Bu şekilde karaciğer

fonksiyon kapasitesini gösteren tiplendirme tedavi ve prognoz bakımından önemlidir.

**Klinik Semptomlar** : Karaciğer sirozunda klinik tabloyu karaciğer hücre yetmezliği ve portal hipertansiyon belirtilerinin çeşitli kombinasyonları oluşturur. Prognoz ve tedavi bu iki faktörün durumuyla ilişkilidir. Hastaların daha büyük bir kısmı genellikle dekompanse evrede asit ve sarılık septomları ile hekime müracaat eder. Geri kalan kısmında ise tanı başka sebeplerle başvuran hastalarda rastgele konur. Mesela kompanse sirozda hasta hekime halsizlik, isteksizlik ve libido azlığı gibi karaciğer hastalığına özgü olmayan şikayetlerle başvurabilir. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerinde sirozun nedeni olarak alkol, kronik hepatit B ve C ile kriptojenik siroz yer almaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde ise B ve C Hepatit virusları rol alır.

Değişik tip sirozlarda terminal evre hep benzerdir. Etyolojik araştırma prognoz ve tedavi açısından önemlidir. Örneğin alkol nedenli alkolün kesilmesi, hemokromatoziste venosection veya otoimmün kronik aktif hepatitte prednizolon tedavisi verilmesi gibi.

Sonuç olarak dünyanın değişik bölgelerinde farklı etyolojiler rol almasına rağmen sirozda sonuç her zaman aynıdır.

**Genel Hastalık Belirtileri** : Halsizlik, İsteksizlik, çabuk yorulma gibi nonspesifik belirtiler görülebilir. Bazı vakalarda nadiren bulantı ve kusma da vardır. Üst extremitelerde, kollarda kas erimeleri görülür.

**Splenomegali ve Karın Duvarı Venöz kollaterallerin gözlenmesi**; Genellikle portal hipertansiyonu gösterir .

**Kronik relapsing Pankreatit ve Pankreatik Kalsifikasyonlar** :Genellikle alkolik karaciğer hastalığı ile birlikte.

**Gastrointestinal Bulgular** : Endoskopi ile varisler tespit edilir. Özellikle alkolik sirozlarla birlikte peptik ülser sık görülür.

Steatore : Pankreatit veya alkolizm olmadanda hepatik safra tuzlarının sekresyonunun azalmasına bağlanmaktadır.

Beslenme: Kötü beslenmeye sahip sirotiklerde enerji üretimi azalmaktadır. Kas kitlesinde protein sentezindeki azalmaya paralel olarak azalma gözlenir.

Abdominal Hernasyonlar : Özellikle asitli vakalarda gözlenir.

Primer Karaciğer Kanseri : Biliyer ve kardiak siroz dışındaki vakalarda kanser gelişebilir,

Safra Taşları : Ultrasonografik olarak kronik karaciğer hastası olan erkeklerin %18.5'i, kadınların %31.2'sinde genellikle pigment taşı karakterinde taşlara rastlanmıştır. Normal popülasyondan 4-5 misli fazla oranda sirozlarda gözlenir. Safra taşlarının prognoza bir etkisi yoktur. Safra tuzları / Unkonjuge billuribin oranının düşmesi ile safrada monokonjuge billüribin artması pigment taşlarının predispozan faktörüdür.

Comak Parmak (Clubbing ) ve hipertrofik osteoartropati: özellikle biliyer sirozda gözlenir. Siyanoz ve kardiak debi artışı ile ilgisi gösterilememiştir. Sebebi belli değildir.

Dupuytren kontraktürü ve Parotis Bezi Büyümesi ; Özellikle alkolik siroz vakalarında rastlanır.

Primer biliyer siroz ve hemokramatoziste pigmentasyon gözlenebilir. Bunun dışında Alkolik ve Postnekrotik sirozda da pigmentasyon gözlenebilir.

Renal Değişimler: İntrarenal sirkülasyon değişiklikleri, özellikle kortexte kan akımında değişimler gözlenir. Bu durum hepatorenal sendroma predispozisyon teşkil eder.

Glomerullerde mezangiumda artış kapiller duvar kalınlığında azalma gözlenir. (Sirotik Glimeruler Sklerozis), Sıklıkla IgA depositlerine rastlanır. Özellikle alkolik nedenli sirozlarda daha sık görülür.



İnfeksiyonlar: İntrahepatik portosistemik şantlara bağlı olarak reatiküluendotelyal sistem fagositik aktivitesinde bozulma olmaktadır. Özellikle intestinal orjinli bakterilerin etkisiyle sirotik hastaların her yıl %4-5'inde bakteriyel enfeksiyonlar teşekkül eder.

End-stage sirotik hastalarda septisemi sık görülen bir durumdur. Spontan bakteriyel peritonitis gelişebilir. Tüberküloz azalmış olmakla beraber halen tüberküloz peritonitis vakaları görülmektedir.

Solumun yolları enfeksiyonlarında değişik şekillerde olabilir. Sirozda ölüm nedenlerinden biride pnömonilerdir.

Kardiyovasküler değişimler: Sirozlu olgularda koroner ve aortik ateroma oluşumu normal bireylerden daha az bulunmuştur. Arteryal kan basıncı sağlıklı kişilerden daha düşük bulunmuştur. Hiperkinetik dolaşım söz konusudur. Özellikle periferde ve deride kan akımı artmıştır. Tam olarak bilinmemekle beraber vazoaaktif intestinal peptid ve barsak kökenli başka bir nörotransmitter ve ferritin gibi vazoaaktif rol alabilen maddelerin artmasının arteryel tansiyonu düşürdüğü ve arteryovenöz Anastomozların açılmasına yol açtığı düşünülmektedir. Dekompense siroz vakalarının yaklaşık 1/3'ünde arteryel oksijen saturasyonunda düşüklük ve siyanoz görülebilir. Bunun intrapulmoner A-V şantlara bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bunlarda pulmoner arter dallarında dilatasyon mevcuttur ve plevrada örümcek şeklinde arteryolar genişlemeler görülebilir (7,66).

Ödem: Hipoproteinemi ve asidin V.Cava'ya basısı sonucu oluşur.

Deri Değişiklikleri : Sirozda husule gelen deri değişikliklerinin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Spider nevus; deriye dik gelen arteryollerden deriye yayılan ince damarcıkların yaptığı vasküler bir tezyondur. En fazla boyunda olmak üzere vücudun üst kısmında görülür. Toplu iğne başından yarım santimetreye kadar değişik boyutta olabilir. Ağız mukozasındada olabilir. Üzerine basılınca

kaybolur. Bazen normal kişilerde de olabilir. Gebeliğin 2-5 aylarında görülebilir. Kan östrojen düzeyi ile ilgisi olduğu gösterilmiştir.

**Palmar Eritem;** Parmakların iç yüzü ile tenar ve hipotenar kaslarda eritem görülmesi halidir. Burda siroz dışında, normal bireylerde gebelerde kronik ateşli hastalıklarda, Hipertiroidi, kronik lösemilerde ve familyal olarak görülebilir.

**Beyaz tırnak;** Genellikle bilateral olup, el parmaklarında gözlenir. Sebebi bilinmemektedir.

**Endokrin Değişiklikler :** Hipogonadizm; sirozlu erkek hastalarda libido azlığı, empotans ve genital bölge kıllarında azalma testislerde atrofi ve yumuşama görülür. Özellikle alkolik nedenli sirozlarda daha belirgindir. kadın hastalarda overler, uterus ve memelerde atrofi koltukaltı kıllarında azalma görülür. Menstruasyonda azalma, nadiren artma gözlenir.

**Feminizasyon;** Bilateral Jinekomasti gözlenir. Kılların dağılımında değişim gözlenir. Patogeneizde hiperöstrojenemi suçlanmaktadır. Bazı vakalarda yüksek prolaktin düzeylerine rastlanmıştır. Ancak, Jinekomasti ile ilişkisi belli değildir.

**Hemorajik Diatez :** Hemorajik diatezin sebebi karaciğer hastalığının koagülasyon mekanizmasını bozmasıdır. Pıhtılaşma faktörlerinin karaciğerde yapılamaması yanında, hipersplenizm nedeniyle gelişen trombositopeni de hemorajik diatezi kolaylaştıran bir faktördür.

DIC (Dissemine intravasküler koagülasyon) ve Fibrinolizis te hemorajik diatezin bir sebebi olabilir.

**Hiperglobulinemi :** Total Serum Globulinlerinde artış gözlenir. Ancak, Özellikle gama globulinde belirgin bir artış olur. Elektroforezde genellikle poliklonal nadiren monoklonal gama bandı gözlenir. Düz kas antikorları gibi otoantikör artışının olduğu durumlarda gastrointestinal kanaldan gelen antijenlere karşı antikör cevabında bir artış oluşur. Kronik karaciğer hastalarında supresör T



lenfosit fonksiyonlarında azalma gözlenmiştir. ve bu da B-lenfosit supresyonunu azaltmışve antikor üretimi artmıştır.

Karaciğer sirozunda Portal hipertansiyona bağlı olarak Splenomegali, karın duvarı venöz kollateraller, hemoroid ve osafagus ve mide varisleri gözlenir.

Sirozda Portal Hipertansiyon Mekanizması Sirozda portal sistemde basınç artışı,

1) Çölyak prekapiller direnç azalması ve bunun sonucunda portal kan akımının artması (Forward akım teorisi)

2) Karaciğer içinde portal akıma karşı direncin artması (Backward akım teorisi). şeklinde 2 teori ile izah edilmektedir.

Portal hipertansiyon karaciğer sirozundaki fibroz sptalar, Sinusoid ve postsinusoidal bölgedeki vasküler anatomiye değiştirir. Portal venlerdeki kanın büyük bir kısmı karaciğer hücre dizilerine uğramadan vena hepaticaya akar, Postsinusoidal basınç artar. Bu artış tıkalı hepatic ven basıncının artmasıyla kendini gösterir.

Bu artış geriye doğru sinusoidal, vena portal, intrasplanik basıncı artırır. Tıkalı hepatic ven basıncı portal basınca eşit olur. Oysa sarkiodoz, tüberküloz, shistosemiazis, miyeloid metaplazi gibi portal hipertansiyon yapan hastalıklarda portal basınç yükseldiği halde tıkalı hepatic ven basıncı normaldir.

Sirozda Asit Oluşumu Sirozda asit oluşumu bir çok faktörün etkileşimi ile teşekkül eder. Plazma onkotik basıncın azalması, portal basıncın artması, vasküler permeabilitenin artması ve hepatic lenf doluşunda artma da eklenerek asit oluşumu meydana gelir (Şekil 2).

Asit oluştuktan sonra efektif plazma volümü azalması ile volüm reseptörlerinin uyarılması sonucu Renin-anjiotensin sistemi etkilenerek aldosteron artar, Sempatik tonus artar, Renal prostaglandin seviyeleri azalır ve Natriüretik faktörlerin azalması ile sodyum reabsorbsiyonunda artma sonucu idrar

sodyumunda azalma oluşur. Bunlar asiti fazlalaştırır ve fonksiyonel böbrek bozukluğu meydana gelmesine yardım eder.

Asit dekompanse sirozda en önemli belirtidir. Genelde transüda vafındadır. Hastalarda genellikle sinsi ve yavaş yavaş oluşursa da hepatosellüler fonksiyonu birden bire azaltan olgularda hızla asit meydana gelebilir.

Asit bazen abdominal distansiyon ile karışabilir. Dekompanse sirozların bir kısmında asit ile birlikte plevrada mayi birikebilir.

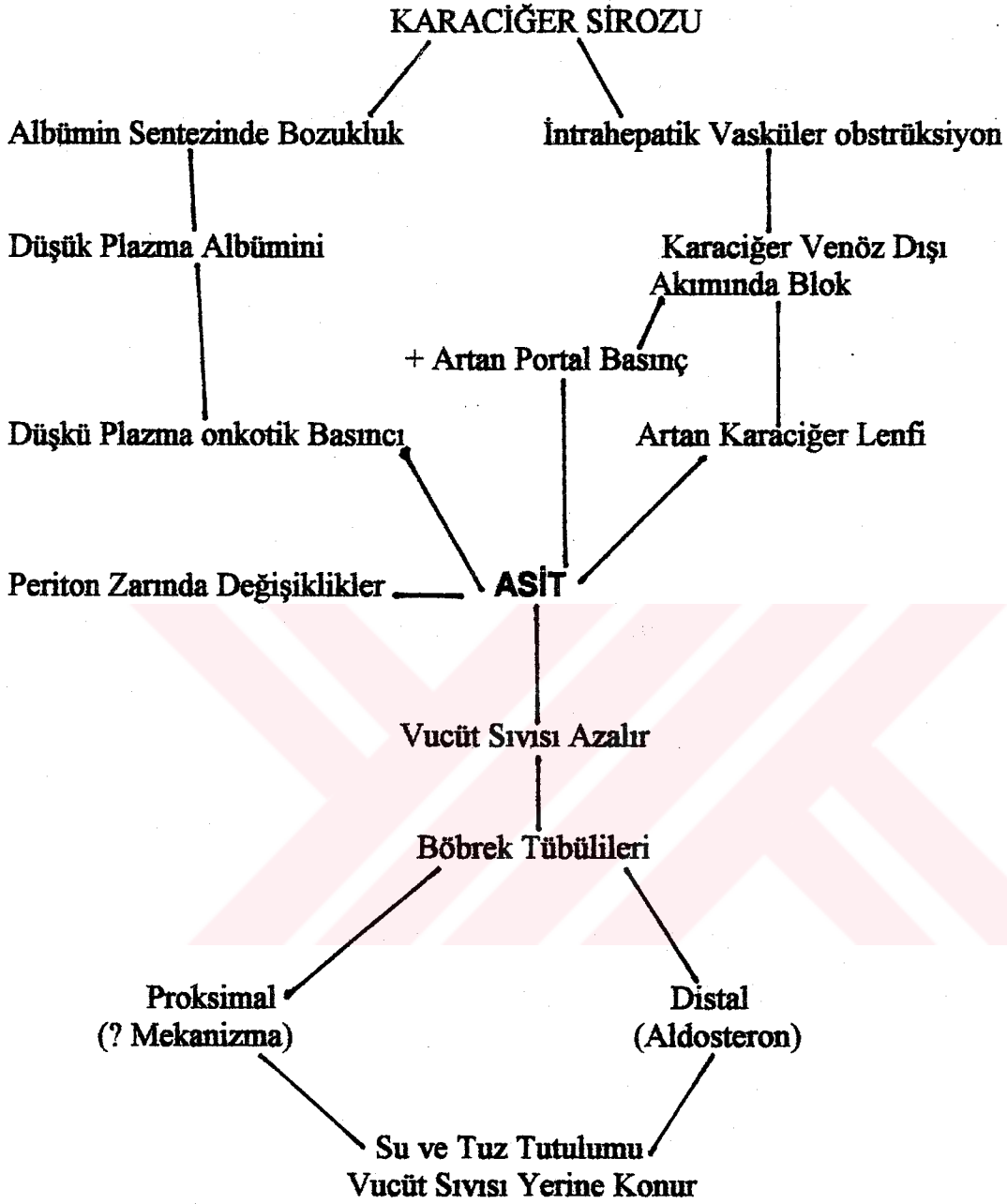
Laboratuvar Bulguları: İdrar: Genellikle billurubin bulunur. Bilyer siroz dışında ürobilinojen miktarı artar. Dekompanse sirozlu vakalarda prognozu gösteren diğer bir idrar bulgusu sodyum sekresyonunun günde 4 mEq'den az olmasıdır.

Kan : Orta derecede normositik normokrom anemi görülür. Nadiren makrositik olabilir. Gastrointestinal kanamalar hipokromik anemilere neden olabilir. Sekonder hipersplenizme bağlı lökopeni ve trombositopeni görülebilir. Kemik iliği makro-normoblastiktir. Plasma hücreleri hiperglobulinemi ile orantılı olarak artış gösterir.

Karaciğer fonksiyon Testleri : Primer ve sekonder biliyer sirozlar dışındaki vakalarda billurubin yükselmesi aktivite belirtisidir. Transaminazlar aktif sirozda yüksektir. Alkalen fosfataz yükselebilir. Albümin düşer, gamaglobulinler artış gösterir. Ester kolestrol oranı düşer.

Protrombin zamanı uzamıştır ve K- vitamini tedavisine cevap vermez. Serum albümin düzeyi ve PTZ hastalığın şiddeti hakkında, billurubin hastalığın prognozu hakkında, transaminazlar sirozda aktivite bakımından, Alkalen fosfataz malign intiltrasyon ve kolestaz hakkında, gama globulinlerde teşhise yardımcı olarak kullanılırlar.

## ŞEKİL:2-KARACİĞER SİROZUNDA ASİT OLUŞUM MEKANİZMASI -(12)



HBV ve HCV'ye ait markerların bulunması etyoloji açısından önemlidir. Alfa fetoprotein düzeyi sirozlu hastanın takibinde hepatosellüler Ca gelişimi yönünden izlenmelidir.

Safra asit düzeyleride prognoz belirlemede önemlidir.

Karaciğer sirozunda ayrıca prognoz, tedaviye cevap cerrahi riskin belirlenmesinde kantitatif fonksiyon testleri önemlidir. Bu testler sayesinde karaciğerin metabolik ve ekskresyon kapasiteleri araştırılır.

Bunlar Bromsulfoftalein testi, Galaktoz eliminasyon kapasitesi, Aminopirin solunum testi ve kafein klirens testleri olarak bilinirler.

Laboratuar bulgularında ayrıca daha önce değindiğimiz Radoynüklid sintigrafi, Ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemleri tanıda oldukça yardımcı testlerdir.

Karaciğer İğne Biyopsisi :Sirozun kesin tanısı biyopsi materyalinin histopatolojik incelenmesi ile konulur. Mutlak kontrendikasyonu yoktur, ancak asitli vakalar ile hemorajik diatezi olan vakalarda önlem almak,dikkatli olmak gereklidir. Yorumu her zaman kolay değildir. Özellikle yapısal bozukluğu ortaya çıkarmak için retikülin ve kollajen boyası şarttır. Histokimyasal metotlarla HBV antijenleri, Alfa fetoprotein karaciğer dokusunda tespiti ile etyoloji ortaya konabilir.

Karaciğer Sirozunda Prognoz : Sirozun genellikle irrevesiblo olduğu kabul edilir. Ancak, hemokramatozis ve wilson hastalığını tedavi ettikten sonra olduğu gibi fibroziste regresyon olabilir. Ancak İrreversibilliğin kriterleri tam olarak bilinmemektedir.

Prognoz bakımından sirozu tanımlamada kullanılan engeçerli sınıflandırma Child tarafından yapılmıştır (Tablo 3). Protrombil zamanının uzaması, belirgin asit, Gastrointestinal kanama, ileri yaş, aşırı alkol alımı, yüksek billurubin ve

alkalen fosfataz düzeyi, düşük albümin düzeyi ve kötü beslenme gibi durumlar prognozun kötü olduğuna işaret ederler.

**TABLO-3- CHILD KLASİFKASYONU**

GRUP ÖZELLİKLERİ	A	B	C
Serum Billurubin (%mg)	2'den az	2-3	3'den Fazla
Serum Albümün (%gr)	3,5'un üzerinde	2-3,5	2'den Aşağı
Asit	Yok	Kontrolü Kolay	Kontrolü Güç
Nörolojik Bozukluk	Yok	Minimal	İleri
Beslenme	Çok İyi	İyi	Kötü

Güney İtalya'da yapılan geniş çaplı bir araştırmada kompanse sirozların %10'u her yıl dekompanse hale geldiğini göstermiştir. Asit bunların ilk bulgusuydu. Dekompense vakalarda 6 yıllık survi oranı %21'dir.

Aşağıdaki faktörler prognoza şu tarzda etki ederler.

- 1.Etyoloji; Alkolik sirozun prognozu postrekrotik sirozdan daha iyidir.
- 2.Kanama, Enfeksiyon ve alkolizm sonrası gelişen dekompanasyon spontan gelişine göre daha iyi prognoza sahiptir. Çünkü presipite eden faktörler düzeltilebilir.
- 3.Bir aylık hastane tedavisine rağmen durumu düzelmeyen hastalarda prognoz kötüdür.
- 4.Sarılık; Özellikle inatçı devam eden sarılık prognozun ciddiyetini gösterir.

5.Özellikle kontrolü için yüksek doz diüretiğe ihtiyaç duyan asitlerde prognoz ciddidir.

6.Karaciğer büyüklüğü; Büyük karaciğerde prognoz küçük karaciğeri olan sirozlu vakadan daha iyidir. Çünkü bunda fonksiyonel hücre sayısı daha fazladır.

7.Ösafagus varis kanamalarında prognoz kötüleşir.

8.Hiponatremi ve 2,5 gr'ın altında albümin düzeyi olan vakalarda prognoz kötüdür.

9. Persistan hipoprotrombinemi (Özellikle spontan kanamalarla birlikteyse) prognoz kötüdür.

10.Devamlı hipotansiyon; Sirozda tansiyon genellikle düşüktür. Ancak, sistolik <100 mmHg olunca prognoz kötüleştiğini gösterir.

Serum transaminazları ve globulinleri prognoza etkili olmadıkları kabul edilmektedir.

**KARACİĞER SİROZUNDA TEDAVİ** : Kompanse karaciğer sirozunda alkol ve toksikmaddelerin alımını yasaklamak ve yeterli kalorili diyet tedavisi önermek yeterlidir. Malnütrisyonu olmayan bir hastaya 1 gr/kg proteini içeren diyet yeterlidir. Metionin veya diğer hepatoprotektif ajanlara gerek yoktur. Stabil sirotiklere dallı zincirli aminositleri vermeye ihtiyaç duyulmaz. Serum albümin düzeyi düşenlere yaklaşık 3 hafta boyunca bunu ve Child skorunu düzeltmek için total enteral nütrisyon verilir.

Ürsodeoksikolik asit tedavisi; Nütrisyonu düzeltmek için kullanılır. Serum biyokimyasal testlerini (transaminazları) normale getirir. Yapılan çalışmalarda UDCA'in yüksek transaminaz seviyelerini düşürdüğü bildirilmiştir. Ayrıca, son zamanlarda UDCA'nın İmmuno Supressif potansiyele sahip olduğu iddia edilmiş ve primer biliyer sirozlu vakalardaki iyileştirici etkisi kısmen bu özelliğine bağlanmıştır. Günlük kesin bir kullanım dozu olmamakla birlikte günde 2 kez 150 mg olarak kullanılır (23,42,66).



Dekompanse sirozlularda asit önemli bir problemdir. Esas olarak bu hastalarda asitin tamamen kaybolmasına çalışılmamalıdır. Asit tedavisine önce tuz kısıtlanmasıyla başlanır. Günde 0,5 gr Na alınmalıdır. Sodyum ile su birlikte kısıtlanır. Günde 800-1000 cc su alınmalıdır. Kilo ve idrar çıkışı takibi yapılmalıdır. Kan elektrolitleri izlenmeli, hipopotasemi varsa düzeltilmelidir. Serum albümin düzeyi %3 gr'ın altında ise Na'suz insan albümini verilmelidir.

Diüretik kullanımı; sirozlu vakalarda diüretik kullanımı dikkatle ve özenle yapılmalıdır. Kontrolsüz diüretik tedavisi hepatik ansefalopatiyi kışkırttığı gibi aşırı hipovolemi, hiponatremi ve azotemi oluşturarak hepatorenal sendromun ortaya çıkmasına neden olabilir. Diüretik tedavisinde önce günde 50-100 mg spironolacton (Aldacton) ile yeterli diürezin sağlanmasına çalışılır. Diürez yeterli değilse 25-50 mg Thiazid veya furosemid (günde 40 mg) başlanabilir.

Tedavi esnasında hipopotasemi, hiperpotasemi, hiponatremi, Azotemi ve kreatinin yükselmesi olur. Bu durumda da diürez sağlanamazsa diüretik tedavisine son verilir.

Antifibrotik ilaç kullanımı: Sirozda tedavinin esası kollajen sentezini durdurabilmektir. Prokollagen kollajenin ön molekülünün parçalanma ürünüdür. Karaciğer içinde bağ dokusunun artmasını belirtmeye yarar. Prokollajen sekresyonu için mikrotubullerin polimerizasyonu gerekir. Kolşişin işte bu polimerizasyonu inhibe eder. Kolşişin aynı zamanda kuvvetli antiinflamatuvar etkiside vardır. Plasebo ile karşılaştırılmalı olarak haftada 5 gün, günde 1 mg olarak kolşişin verilen vakalarda surviyi düzelttiği gözlenmiştir (45) İltihap hücrelerinin teşekkülünü, lezyonun bulunduğu bölgede muhtemelen kemotaxis ve hücre motilitesinin blokajı aracılığı ile inhibe eder. Kolşişinin polimorfonukleer lökositlerin degranulasyonunu önleme etkiside vardır (41). Karaciğer kollajen miktarı hakkında hidroksiprolin düzeyi bir marker olarak kullanılabilir (67).

Karaciğer sirozunda kortikosteroid tedavisi ile alınan sonuçlar yararsızdır. Ancak aktif sirozlarda bilirubin yüksek olduğu vakalarda geçici olarak bir fayda sağlayabilir. Steroitler antiinflamatuvar etki gösterirler ve proillhidroksilaz aktivitesini inhibe ederler. Kollajen sentezini inhibe etmesi yanında aynı zamanda prokollajenez'i da inhibe eder.

Gama-interferon, 2-oxoglutarat analogları ve prostaglandinler ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Kronik hepatitli vakalarda alfa interferon tedavisi fibrogenezisin stimülasyonunu azaltarak siroz gelişimini engellediği ileri sürülmüştür (16). Gen tedavisi ile konnektif doku proteinlerinin bloke edilmesi ile ilgili çalışmalara gereksinim vardır. Ve ihtimal gibi görünmektedir. Diüretik tedavisine cevap vermeyen asitli vakalarda mekanik olarak asidin kaldırılmasına yönelik müdahaleler vardır.

Bunlar içinde bugün en sık olarak kullumalan La veen (Peritoneovenöz) şantıdır. Bu şantın mortalitesi yüksektir (%15). Postoperatif DIC, sepsis veya peritonitis oluşabilir. Yaşlı hastalarda konjestif kalb yetmezliği oluşabilir. Bu durumda şant çıkartılır.

#### Siroz ve Cerrahi:

Sirozlu vakalarda bütün cerrahi manipulasyonlar yüksek risk ve mortalite taşırlar. Kanaması olmayan Sirozik vakalardaki operasyon mortolite ve morbiditesi yaklaşık %30 civarındadır. Bu oran hastanın bulunduğu Child gurubuna göre değişir. Örneğin Child A'da %10 iken, Child B'de %31 ve Childe C'de ise %76 dolaylarında bir mortalite söz konusudur. Safra yolları, peptik ülser ve kolon rezeksiyonu gibi hastalıklara bağlı operasyonlarda prognoz kötüdür. Düşük albümin, enfeksiyon varlığı ve uzamış protrombin zamanı kötü prognostik faktörlerdir. Sirozik hastalarda gelişen hepatosellüler karsinomada segmental rezeksiyon başarıyla yapılabilir.

## KARACİĞER SİROZUNDA VİRAL ETYOLOJİLER:

Kronik karaciğer hastalıklarına yol açtığı bilinen Viral etyolojiler Hepatit B virusu (HBV), Hepatit C Virusu (HCV) ve Hepatit D virusu (HDV) dir.

### Hepatit B Virusu (HBV):

Viral hepatitlerin asırlar önce tanımlanmış olmasına rağmen, bu önemli enfeksiyon hastalığının etkeninin bir virus olabileceği bu yılın başında anlaşılmıştır. Ancak yinede 1964 yılında Blumberg ve arkadaşları Filedelfiada hemofik hastaların serumunda bir Avusturalya yerlisinin kanındaki yabancı bir antijenle presipitasyon bantları veren antikorları tespit etmesiyle Viral hepatitler hakkındaki çığır yeni başlamış oluyordu. Daha sonra aynı antijeni Viral hepatit hastalarında tespit etmişlerdir. Bu çalışmalarından dolayı 1977 yılında Nobel Tıp ödülüne layık görülmüşlerdir. Bugün tüm dünyada 2 milyardan fazla kişinin bu virus ile temas ettiği, çoğunluğu gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere 300 milyon kişinin HBV taşıyıcısı olduğu, Yurdumuzda yaklaşık 3 milyon kişinin HBV taşıyıcısı olduğu, nüfusumuzun 1/3'ünün enfeksiyonla karşılaştığı kabul edilmektedir (20.46).

HBV'u enfekte yeni doğanların %90'ında, enfekte erişkinlerin %6-10'unda kronik enfeksiyonlara neden olur. Kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinoma dışında poliarteritis, Glomerülonefritis, polimiyalgia rheumatica, Gullian-Barre ve Myocarditis gibi ekstrahepatik komplikasyonlara da yol açabilen önemli bir virustur.

### HBV'nin Yapısı:

HBV'yi doku ve hücre kültürlerinde üretmek mümkün olmamıştır. Ancak 1980'li yıllardan sonra moleküler biyoloji konusundaki ilerlemeler bu virus ile ilgili bilgilerimizi arttırmıştır. Böylece HBV'nin genetik yapısı aydınlatılmış, Karaciğer ve serumda HBV-DNA'sının araştırılması ve rekombinan aşı elde edilmesi mümkün olmuştur.

HBV'unun yapısı elektron mikraskobunda incelendiğinde 3 farklı partikülün varlığı saptanmıştır. HBsAg içeren tüm serumlarda ortalama 22 nm çapında (16-25 nm) küresel partiküller görülür. Özellikle replikasyonun olduğu olgularda ise bunların dışında ve 22 nm çapında, daha uzun tubuler yapılar bulunur. İncelenen bazı serum örneklerinde ise 22 nm'lik yapılara ilaveten iç içe girmiş iki bölgeden meydana gelen 42 nm çapında büyük partiküllere rastlanır. Bu partiküllere Dane partikülü veya Hepatit B vironu adı verilmektedir. B tipi hepatitin Dane partikülü ile bulaştığı, İmmunojen özellik taşıyan 22 nm'lik partiküllerin ise infeksiyöz olmadığı tespit edilmiştir. Bu 3 partikülün birlikte bulunduğu serumlarda oranları aynı değildir. Dane partiküllerinin sayısı her zaman diğerine nazaran daha azdır.

Her 3 tipte partikülün Anti HBs antikorları ile reaksiyon vermesi tümünün yapısında HBsAg'in bulunduğunu gösterir. Ancak 22 nm'lik partiküllerin tamamı bu antijenden oluşurken, Dane partiküllerinin sadece dış bölgesi, lipit tabakası içine entegre olmuş HBsAg'den meydana gelir. Bu tabakanın altında ise 28 nm çapında "kor" bölgesi bulunmaktadır. Bu bölgenin Anti HBs antikorları ile reaksiyon vermediği buna karşılık Anti HBc ile reaksiyon verdiği belirlenmiştir. Bunun farklı bir antijenik yapı olduğu bilinmektedir. HBcAg özelliğinin yapısına bu antijenin yapısal değişikliğe uğramış şekli olan HBeAg özelliğinin taşıması. Bu iki antijenin yanı sıra, kor kısmı; virus DNA'sını, DNA polimeraz enzimini ve DNA'ya kovalan bağlarla birleşmiş bir polipeptidi de içerir.

#### HBV'nin Patojenitesi:

Virus ile temas eden kişilerin ortalama %20'sinde 2-6 aylık inkübasyon süresini takiben çeşitli klinik ve biyokimyasal belirtilerle seyreden Akut Viral hepatit (AVH) tablosu oluşur. Semptomatik olguların %0,1'inde fulminan hepatit gelişir. Önemli bölümü kaybedilen bu vakalarda sitotoksik T lenfositlerinin infekte hepatositleri yoğun biçimde yıkıma uğratmaları sonucu karaciğerde ağır nekroz ve ölüm meydana gelmektedir. HBV'u ile karşılaşan olguların %80'inde ise klinik hiç

bir belirti ortaya çıkmamakta, Kişinin HBV ile karşılaştığı ancak tesadüfen bir tarama sırasında tespit edilmektedir. B tipi viral hepatit genellikle iyileşme ile sonlanmakta, bu bireylerin serumlarında birkaç hafta içinde antijen kaybolarak yerini nötralizan antikorlara bırakmaktadır. Ancak, %10 vakada ise hastalık kronikleşme eğilimindedir. Ve bu kişilerde antijenemi yıllarca, hatta ömür boyu sürebilir. Taşıyıcı olma olasılığı henüz immün sistemi yeterince olgunlaşmamış olan ve doğum sırasında virüsü alan yenidoğanlar ile immün sistemi baskılanmış bireylerde %60-80 gibi çok daha yüksek oranlarda seyretmektedir (46).

HBV, Hepadnaviridae ailesinde yer alan bir DNA virusudur. Kısa olan genomu çember şeklinde ve kısmen çift sarmalı olup, 3200 nükleotitten oluşur. Virus proteinlerini kodlayan kısa zincir "S zinciri" 1800-2700 nükleotid içerir. Uzun zincir "L zinciri" ise 3200 nükleotid taşır ve 5' ucunda terminal bir protein içerir. Enfekte ettikleri hücre ile teması takiben serbest kalan HBV-DNA'sı hücre çekirdeğine geçer ve DNA polimerazın etkisiyle kısa zincirin eksik kısmı tamamlanır. Sonuçta süper kıvrımlı, tamamı çifte sarmallı, çember şeklinde DNA molekülü meydana gelir. Konak hücre RNA Polimerazının etkisiyle mRNA transkripsiyonu gerçekleşir. Daha sonraki aşamada ise translasyon sonucu mRNA'dan virusun yapısal proteinleri ve DNA polimeraz, revers transkriptaz gibi enzimleri sentezlenir. Oluşan pregenom korpartikülün içine yerleşerek yeni DNA replikasyonu başlatır. Genom üzerinde dört adet genom olabilecek DNA bölgesi (Open-reading-Frame=ORF) tanımlanmıştır. Bunlar S, C, X ve P bölgeleridir (Şekil -3). Bu genom yapısı HBV serolojisinde saptanan antijenlerin üretimini kontrol eder. Bunlar (Tablo-4)da gösterilmiştir.

#### HBV Antijenleri:

##### Kılıf Proteinleri ve HBsAg:

HBV S geni virionu çevreleyen kılıf proteinlerini kodlar; bu ürünler, Dane partiküllerinin yüzeylerinde bulunmalarının yanı sıra 22 nm'lik partiküllerin

yapısında oluşturlar. Önceleri HBV yüzeyinin S geni ürünü olan tek bir proteinden meydana geldiği kabul edilmiş ise de, antijen biyokimyasal incelemeleri; HBV kılıfında üç farklı proteinin yer aldığı gösterilmiştir. Aslında bu proteinler tek bir genin (S geni) ürünleri olup, protein sentezinin aynı gen üzerindeki farklı başlangıç kodonlarında harekete geçmesi sonucu farklı ürünlerin ortaya çıkması ile oluşmaktadır.

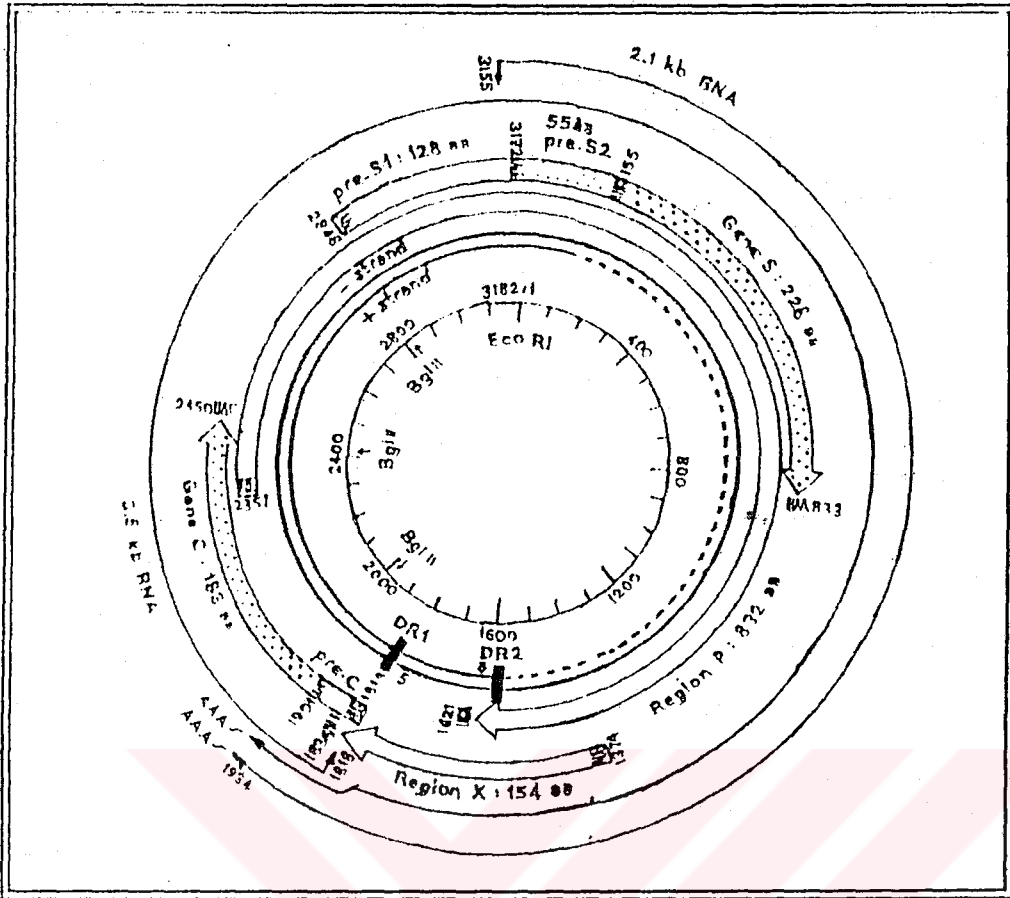
Eğer okuma işlemi birinci kodonlarda başlarsa S geninin ön kısmındaki " PreS1+ Pre S2+ S" bölgeleri okunur ve sonuçta (Large proteini;L) şeklinde tanımlanan ürün sentezlenir. Okuma ikinci başlangıç kodonundan harekete geçerse "Pre S2+S" bölgelerine ait ürün ortaya çıkar (Middle Protein M) Eğer okuma üçüncü kodonda başlarsa bu kez (Small Protein=S) sentezlenir.

Sadece S bölgesinin okunduğu durumlarda ortaya çıkan S proteini kılıfın major proteini olan HBsAg'nin büyük bölümünü oluşturur.

Pre-S2 kısmı, virusun replikasyonunun olmadığı durumlarda HBsAg içinde yer almaz, bu durum Pre-S2 antijeni varlığının Viral replikasyonunun bir göstergesi olduğunun kanıtıdır. Pre-S2 bölgesi virusun hepatosite absorpsiyonunda rol oynar. Virus- Konak hücre bağlanmasını sağlar.

L Proteini ise N terminal bölgesinin hücreye direkt olarak bağlanmada rolü olduğu kabul edilir. Burada bulunan bir yağ asidi olan "Mirastik asidin" HBV replikasyonunda da görevi vardır. Yine bu proteinin hepatositlerdeki lezyonların oluşumunda ve belkide hepatosellüler karsinomunun gelişmesinde katkısı olabileceği ileri sürülmüştür. Son yıllarda Pre S1 bölgesinin hepatosit yüzeyindeki IgA reseptörü aracılığıyla doğrudan virus-hücre bağlanmasında rol oynadığı gösterilmiştir (46). S,M ve L proteinleri partiküllerin yüzeyinde farklı oranlarda bulunurlar.





Şekil-3: HBV'nun genom yapısı, genlerin yerleşim bölgeleri.

HBV GENİ	POLİPEPTİD / ANTİJENLER
S	HBs-Ag (Major protein)
Pre-S2+S	Pre-S2 Peptid (Orta protein)
Pre-S1+Pre-S2+S	Pre-S1 Peptid (Büyük protein)
C	HBc-Ag ve HBe-Ag
Pre-C+C	Pre-core Peptid
P	DNA Polimeraz
X	X Proteini

Tablo-4: Hepatitis B virus polipeptid/antijenleri

### HBcAg ve HBeAg:

HBcAg viral partikül ve enfekte karaciğer ektrelerinden saflaştırılan 22 Kd ağırlığında bir polipeptidir. Antijenin viral DNA'ya afinitesi vardır ve immunojen özelliğinin fazla olması nedeniyle yüksek titrede Anti HBc sentezine yol açtığı bilinmektedir. HBcAg kanda sadece Dane partikülleri içinde bulunur. Hepatositlerde ise nükleusta yer alır.

Kor Partiküllerin bazı kimyasal maddeler ile muamelesi sonucu HBc aktivitesinin azaldığı HBe özelliğinin ortaya çıktığı görülür. HBeAg C geninin Pre-C bölgesi tarafından kontrol edilir. Son yıllarda dolaşıma salınan HBe proteinlerinin İmmun toleransın oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir.

### DNA Polimeraz:

Genomun yaklaşık 3/4 ünü oluşturan P geni tarafından DNA polimeraz kodlanır. Bunun immunojen özelliği vardır. Anti DNA polimeraz antikorlarını kan örneklerinde göstermek mümkündür Replikasyonun belirli aşamalarında rol oynar.

### X Proteini :

154 aminoasitlik x proteini, x geninin ürünü olup, yapısal olmayan, karaciğerde bulunan ve muhtemelen replikasyonda rol oynayan bir antijendir. Transjenik farelerde HBxAg'nin hepatosellüler karsinom gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir. Bazı araştırmacılar çeşitli hasta gruplarında Anti HBxAg antikorlarının varlığını araştırmışlar ve bu göstergenin insanlarda Hepotosellüler karsmiona ve kronik karaciğer hastalıklarında bir tanı markırı olabileceğini öne sürmüşlerdir (44-74).

### HBV Genetik Varyantları:

HBV genomu oldukça stabil özellik taşır ve nükleotid sekanslarındaki değişmeler %10 dan fazla olmaz Bu mutasyonların pratikte önemli sonuçları bulunur.

Bu Mutasyonlardan Bazıları;

1) HBsAg proteinlerinin hidrofilik bölgelerindeki çok değişken kısımlar bulunmaktadır. Bunun sonucu subtipler farklılık arz eder. Mesela; bazı delesyonlar sonucu "d" yerine "y" veya "w" yerine "r" subtip allerinin ortaya çıkması gibi fenotip veya subtip olarak isimlendirilen adw, adr, ayw, ayr antijenik determinantlarının pratikte büyük önemleri yoktur.

2) İlk başlarda "HBV-Tıp 2" olarak isimlendirilen ve Batı Afrikalı hastalarda saptanan "HBsAg (+) Anti HBc (-) olgularda, infeksiyondan sorumlu etkenin yeni bir virus olabileceği savunulmuştur. Ancak daha sonraki incelemeler bu olgulardan sorumlu etkenin farklı bir virus olmadığını buna karşılık söz konusu bireylerin saptanabilir düzeyde Anti HBc sentezleyemediklerini göstermiştir.

3) Bir diğer kuraldışı durum aşya rağmen AntiHBs oluşturmayan olgularda gözlenmiştir. Bu tablo söz konusu HBV mutant şuşunda 145. aminoasit bölgesinde ortaya çıkan "glisimin yerini arjinine " bırakması ile açıklanmıştır.

4) Pre-C bölgesinde gözlenen ve HBeAg sentezinin baskılanmasına yol açan bir mutasyonda söz konusudur.

## **HBV ENFEKSİYONLARINDA SEROLOJİK TANI**

### **1-HBsAg /Anti HBs Sistemi:**

İnfeksiyon göstergesi olarak kabul edilen HBsAg'nın varlığı, virion replikasyonu ile eş anlamlı değildir. Yapılan incelemeler sağlıklı taşıyıcılardan HBsAg üretiminin devam ettiği dönemlerde enfeksiyöz virüs partiküllerinin bulunmadığını göstermiştir. Bu tip olgularda hepatosit içine viral genomun tamamen veya kısmen integre olduğu ve sadece major proteini (S proteini) sentezlediği bilinmektedir. Klasik olarak, HBV ile teması takiben henüz inkübasyon döneminde transaminaz düzeyinde artış olmadan ve sarılık belirtileri başlamadan HBsAg'yi serumda saptamak mümkündür.

Bu antijenin belirmesinden ortalama 4 hafta kadar sonra klinik hepatit tablosu ortaya çıkar. Belirtilerle birlikte serumda HBeAg, DNA polimeraz ve HBV-DNA'da saptanabilir. HBsAg, Akut viral hepatit B olgularında 2-6 ay içerisinde kaybolur ve bir boşluk döneminden (Pencere periyodu) sonra Anti HBs pozitifliği olur. Akut enfeksiyon geçiren biri HBsAg varlığını altı aydan fazla sürdürür ise hastalığın kronikleşmesi söz konudur.

### **2.HBcAg/ Anti HBc Sistemi:**

HBc Ag'yi serumda saptamak oldukça güçtür. Ancak Anti HBc serumda saptanabilir. Akut Viral B Hepatitte serumda yüksek düzeyde IgM Anti HBc saptanır (44). Özellikle HBsAg'nin kaybolup Anti HBs'lerin belirmediği "boşluk" periyodunda enfeksiyonun tek göstergesi bu antikordur. Anti HBc antikoru erken beliren ve uzun süre kalıcı olan antikordur. Ancak IgM anti HBc'lerin sadece akut dönemde pozitif olabileceğini düşünmek hatalıdır. Geliştirilen duyarlı teknikler sayesinde günümüzde taşıyıcıların %20'sinde, kronik hepatitlerin %80'inde düşük titrasyonda da, olsa bu antikora rastlanmaktadır.

Pratikte IgM Anti Hbc göstergesinin pozitifliği yerine negatif bulunması önemlidir. Çünkü bu antikorumun negatif bulunması HBs Ag (+) olgularda akut enfeksiyon olasılığını ortadan kaldırır. Son zamanlarda Anti HBc IgM antikorumunun interferon tedavisine yanıtı gözlemede önemli olup olmadığı tartışılmaktadır.

### **3.Hbe Ag / Anti HBe Sistemi:**

Akut vakalarda HBeAg, HBsAg ile hemen aynı dönemde serumda belirir ve HBsAg'den önce kaybolur.HBe Ag'nin varlığı viral partiküllerin, DNA polimerazın ve HBV-DNA'nın serumda bulunduğunu gösterir. Kısaca bu antijen infeksiyozitenin ve aktif replikasyonun işaretidir. Anti HBe'nin belirlenmesi iyileşmeye doğru gidişin kanıtı olarak kabul edilir. HBeAg'nin 10 hafta ve daha yukarısı dönemde pozitif devam etmesi kronikliğe gidişin göstergesi kabul edilir (66).

Ancak son yıllarda HBV-DNA ile ilgili Hibridizasyon ve özellikle PCR çalışmalarının yaygınlaşması HBe/AntiHBe göstergelerinin güvenilir replikasyon belirleyicileri olarak ele alınmalarında bazı şüphelerin doğmasına yol açmıştır. Örneğin HBe Ag negatif olgularda aktif replikasyonun göstergesi olan DNA'nin bulunması, özellikle PCR gibi duyarlı yöntemlerle Anti HBe (+) olguların %58-80'inde HBV-DNA gösterilmesi (49,78) ve HBe Ag pozitif bazı olgularda HBV-DNA'ya rastlanılmaması bazı bilgilerin zaman içinde değişebileceğini kanıtlamaktadır.

#### **4-Pre S /Anti Pre S Sistemi :**

Bu sistemle ilgili son zamanlarda yapılan çalışmalar Pre-S1 ve Pre S2 antijenlerinin varlığının HBeAg'ye oranla replikasyonun daha kesin göstergeleri olarak değerlendirilmelerine yol açmıştır. Bu antijenler HBs Ag ile birlikte ortaya çıkmakta ve iyileşme ile sonlanan olgularda, çok daha erken yerlerini Anti-PreS antikorlarına bırakmaktadır. Bu durumda henüz HBsAg pozitif olgularda saptanan PreS/Anti PreS serekonversiyonu, kronikleşmenin olmayacağını erken bir göstergesi olmaktadır. Ancak, PreS antijenlerinin eser miktarda da olsa 22 nm'lik partiküllerde de bulunması, bu göstergenin saptanmasının kesin replikasyon kanıtı olarak değerlendirilmesinde bazı teorik kuşklara yol açmıştır. Ayrıca kronik olgularda Anti PreS antikorlarının miktarlarında dalgalanmalar olduğu, dönem Antipre S/PreS markörlerinin yer değiştirdikleri ve Anti PreS varlığının bifazik olduğu ileri sürülmüştür.

HBV enfeksiyonlarında görülen çeşitli marker'ların serumda belirme ve kaybolma eğrileri şekil - 4'te gösterilmiştir.

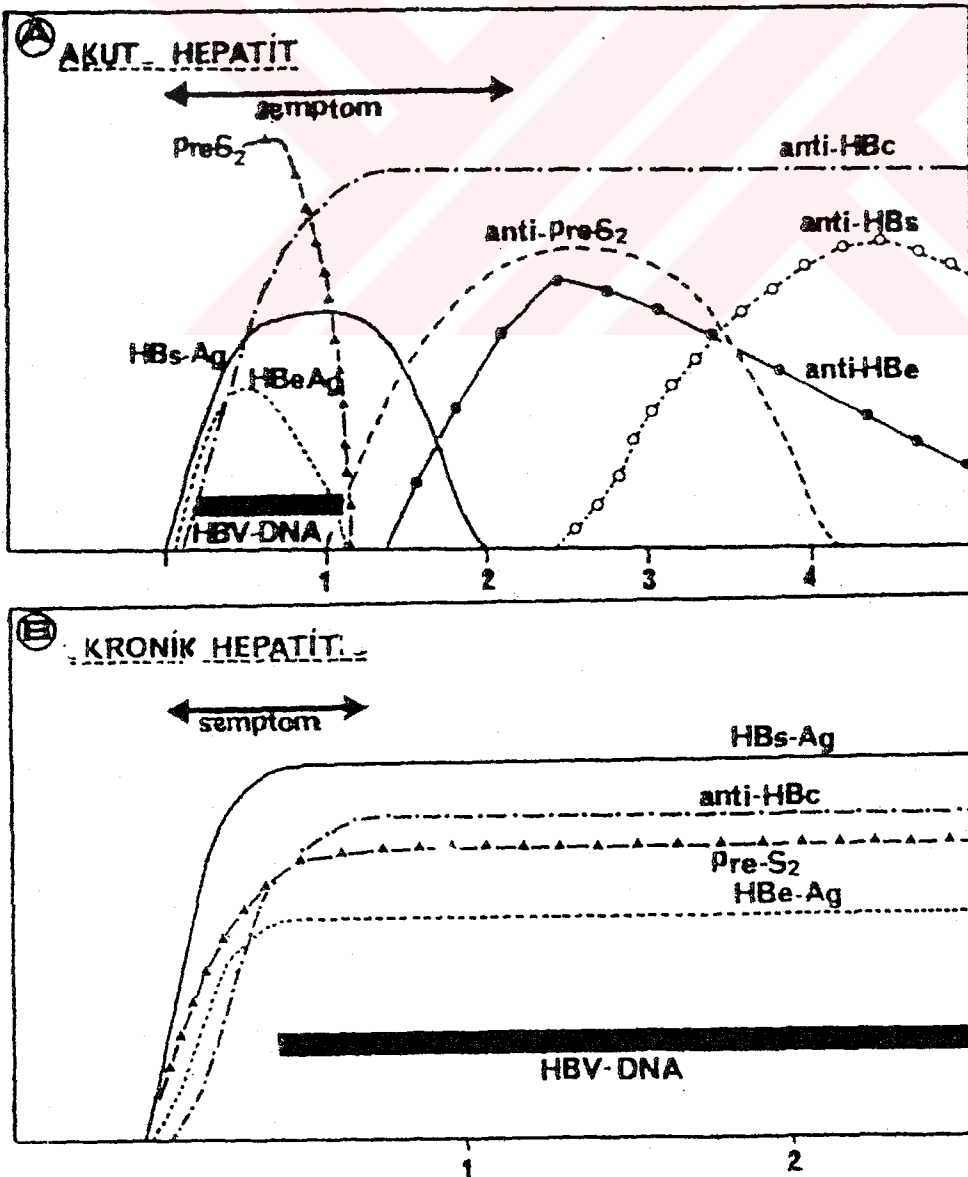
#### **5-HBV-DNA Testi:**

Özellikle Seronegatif kişilerden bulaşan HBV enfeksiyonlarında tek göstergenin DNA olduğunun kanıtlanması, ayrıca HBsAg negatif olup, transaminazları yüksek olan donörlerde HBV-DNA'ya rastlanması Anti HBs

pozitif hastaların bir çalışmada %30'unda HBV DNA saptanması (38). Kronik asemptomatik HBV taşıyıcılarında %52, normal bireylerde %20 HBV-DNA saptanması ve nihayet PCR gibi duyarlılığı yüksek yöntemlerin kullanıma girmesi DNA incelenmesinin önemini arttırmıştır.

Son yıllarda serolojik testlerdeki bu ilerlemeler sonunda alışılmışın dışında tablolarla karşılaşmıştır. Örneğin; HBe Ag (+), HBV-DNA (-) olgular; Anti HBe (+), HBV-DNA (+) olgular; Anti HBs (+), Anti HBc (+), HBV-DNA (+) olgular gibi.

Ancak bu gibi tablolar acaba HBV-DNA tetkiki bazı durumlarda gerçekten aktif replikasyonun göstergesimidir. Sorusunu akla getirmektedir. Bunun izahı ancak replikasyonun ara ürünleri olan RNA'larm (Pregenom) saptanması ile mümkün olacaktır.



Şekil-4: Akut ve kronik hepatit olgularında HBV antijen ve antikor-



Sonuç olarak HBV ile ilgili olarak kaydedilen her ilerlemenin olayın bilinmeyenler kısmını azaltmadığını aksine arttırdığını söyleyebiliriz.

**HBV' nin buluşma Yolları:**

1-Parenteral uygulamalar.

- Kan ve kan ürünleriyle temas
- Hemodializ hastaları
- İ.V uyuşturucu kullananlar
- Kontamine kesici, delici alet yaralanması
- Akupunktur, dövme, kulak delme, traş vs.

2-Perinatal bulaşma (Taşıyıcı anneden çocuğa)

3-Horizontal yayılım

4-Sexüel temas

**HBV Enfeksiyonu İçin Risk Grupları:**

- 1-Sağlık personelleri
- 2-HBsAg taşıyıcılarının sexüel partnerleri ve aile bireyleri
- 3-HBsAg taşıyıcı annenin bebeği
- 4-İ.V uyuşturucu kullanan bağımlılar
- 5-Hemodializ hastaları
- 6-İmmun yetmezlikli ve immün supresif hastalar
- 7-Multipl transfüzyon yapılanlar
- 8-Bakım evlerinde yaşayanlar
- 9-Homosexüeller, hayat kadınları

**HBV'nin Epidemiyolojisi:**

HBV ile ilgili antijen ve antikörlerin tesbitiyle HBV enfeksiyonu prevalansını araştırmak mümkün olmuştur. Enfeksiyon dünyada görülme sıklığına göre düşük, orta ve yüksek endemisite bölgelerine ayrılmıştır(Tablo-5)(20).Bu

bölgelerdeki bulaşma ve prevalansın değişikliği HBsAg taşıyıcılığı, bulaşma yollarının önlemleri, sosyo-ekonomik durum ve yaşam standartlarıyla ilgilidir. İtalya gibi orta endemisite bölgesi içindeki bir ülkede sosyo-ekonomik durum, yaşam standartlarının düzeltilmesi ve düzenli aşılama yöntemleriyle HBV endemisitesinin azaldığı ve 1981'de %16,8 oranı 1990'da % 5,8'e düştüğü gözlenmiştir.

**TABLO-5- DÜNYADA HBV İNFEKSİYONU PREVALANSI (3)**

	HBsAg(+)	Anti HBs (+)
ABD, Kanada, Orta Kuzey Avrupa İngiltere	%1	%3-8
Akdeniz, Güney ve Doğu Avrupa, Güney Amerika, Japonya ve Türkiye	%2-10	%20-50
Güney Afrika, Asya (Çin, Vietnam, Tayvan), Alaska	%10-20	%50-70

(Sobeslovsky O, Bull Who, 58; 621,1980)

Ülkemizde bununla ilgili bir çok çalışma yapılmıştır. Ancak bu çalışmaların çoğu sağlıklı epidemiyolojik yorumlar yapabilmek için yeterli düzeyde değildir. Çalışmalarda kullanılan test yöntemlerinin farklı, veya sayılarının az ve özelliklerinin ortak olmaması çelişkili sonuçları ortaya çıkarmaktadır.

Yurdumuzda HBV prevalansı için yapılan çalışmalarda HBsAg pozitifliği birbirine yakın oranlarda ortalama % 7-10 dolaylarında bulunmuştur. Örneğin **Hacıbektasoğlu ve ark.ları** Ankara'da GATA kan bankasında 32.000 donörde HBsAg oranını %8,7 bulmuşlardır (13). **İstanbulda Kızılay Kan Merkezinde**

donörlerde %5,3-7 oranında bulunmuştur (46). Donörler içinde asker, mahkum ve paralı donörlerin sayısının artmasıyla HBsAg oranında yükselmektedir. Dolayısıyla donör verilerini normal populasyon verisi olarak değerlendirirken dikkatli olunmalıdır. Donör dışı normal popülasyonda ülkemizdeki sıklık %4,4-12,5 arasında değişmektedir. Ankarada **Soylu ve ark.ları** tarafından normal popülasyonda yapılan çalışmada %5,8 (46). Diyarbakır'da normal popülasyonda **Değertekin ve ark.ları** %8-8,3, Kırsal kesimde %12,5 oranında, Donörlerde, ise bu oranı %11,5 bulmuşlardır. Diyarbakırda donörlerde yapılan başka bir çalışmada **Ayaz ve ark.ları** %8.9 pozitiflik bulmuşlardır (11).

Türkiyede erkeklerde Hepatit B insidansı kadınlardan biraz daha yüksektir. Yine yeterli veri olmamakla birlikte sosya-ekonomik durumu düşük ve kırsal kesimde HBsAg sıklığı kentlere göre daha yüksek bulunmuştur. Buradan hareketle yöremizde HBsAg sıklığının batı bölgelerine göre daha yüksek olduğunu (%8-14) söyleyebiliriz (13).

Nüfusumuzun yaklaşık 3 milyonu HBV taşıyıcısı, toplam seropozitivite %25-60 civarında olduğunu kabul edersek, bu denli yaygın, önemi işgücü istihdam ve ekonomik kayıplara yol açan bu virusun önemli daha iyi anlaşılacaktır.

#### Hepatit B'den Korunma:

Hepatit B virusu enfeksiyonu mortalite ve morbiditenin önlenilecek nedenlerinden biridir. HBV enfeksiyonunun potansiyel komplikasyonları kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomadır. HBV deri ve mukozanın direkt olarak enfekte kan ile teması, enfekte kişi ile cinse ilişki ve enfekte anneden yenidoğana perinatal olarak bulaşmaktadır. 1982 yılında ilk hepatit B aşısı İngilterede uygulamaya sokuldu (50). Bu aşı insan plazmasında elde edilen tehlikesiz ve etkili bir aşıydı. Genetik mühendisliğiyle ilgili çalışmalar sayesinde 1986 yılında yeni bir rekombinan HB aşısı elde edildi. Ayrıca perinatol dönemde veya kazara iğne batması sonucu HBV pozitif kimselerle veya bu gibi kimselerin

kanlarıyla temas edenlerin bu olaydan hemen sonra korunma altına alınabilmesi için bu aşının HBIG (Hepatit B İmmünglobulini) ile birlikte kullanılması öngörülmektedir.

#### 1) İmmünglobulin İmmunoprofilaksisi:

Bunu temas öncesi ve sonrası immünoglobulinle koruma olarak ikiye ayırmak mümkündür. Temas öncesi immünoprolaksi bir çok hemodializ hasta ve çalışanlarına denenmiştir ve profilaksi yapılmayan guruplara göre koruyucu bulunmuştur. Ancak, aşının bulunmasında vede kan vericilerinin HBV yönünden taranmasından sonra buna gerek kalmamıştır.

Temastan sonra İmmünglobulin ile korunma; HBV içeren meteryalin deri yoluyla inokulasyonu, ağız yolu ile alınması veya doğrudan mukozalara teması, Akut viral hepatit B geçiren kişi ile eşinin cinsel yakın ilişkisi ve HB'li annelerden bebeğine fetal, neonatal temas ile bulaşma gibi hallerde yapılır.

Burada korunmayı etkileyen faktörler, temastan ne kadar süre sonra kullanıldığı ve de HBIG 'nin dozudur.

Maternal-neonatal bulaşma açısından tüm gebe kadımların HBsAg taramasından geçirilmesi ve eğer pozitif ise yenidoğanın HBIG ve aşı ile immünoprofilaksiye alınmasını önerilmektedir.

#### 2) Hepatit B Aşısı:

Plazma kökenli hepatit B aşısı, HBV taşıyıcısı kişilerin plazmalarında bulunan 22 nm büyüklükte infeksiyöz olmayan HBsAg partiküllerinin biyofiziksel yöntemlerle saflaştırılıp ısı ve kimyasal maddelerle inaktivasyonu sonucu elde edilmiştir. 1980'lerde yeni aşılar genetik mühendisliği aracılığıyla elde edilmiştir. Bu aşılardan her biri oldukça saflaştırılmış HBsAg (>%95) içerir. Bu aşılardan mililitresinde 10-40 mikrogram HBsAg mevcuttur. Bu aşılar her yaş grubuna 3 doz olarak (ilk doz birer ay ara ile 3 doz birinci dozdan 6 ay sonra olmak üzere) deltoid kas içine uygulanmaktadır. Alternatif bir şema olarak 4 doz önerenler (İlk 3 doz

birer ay ara ile 4. doz ilk dozdan 12 ay sonra olmak üzere) önerilmektedir. Yapılan araştırmalara göre bu aşuların koruyuculuğu 5-7 yıl arasında değişmektedir.

HB ile ilgili aşuların tümü, miktarı ve önerilen şema'sı tablo-6 da gösterilmiştir.

**TABLO-6-HBV Açısından Bulaştırıcılık Riski Taşıyan Materyalle Karşılaşma Sonrası Profilaksi Şeması**

Aşı Adı, Türü, İçeriği	Doz (Ug)	Miktar (Ml)	Önerilen Şema (Ay)
HEVAC B Plazma Kökenli, S ve Per-S Proteinleri	5	1	0-1-2-12
Engerix B Maya Kökenli, Rekombinant S Proteinini	20	0,5	0-1-6 veya 0-1-2-12
GENHEVAC B Meme Hücresi Kökenli Rekombinant S ve PreS Proteinleri	20	0,5	0-1-2-12

### HEPATİT DELTA VİRUS (HDV):

Delta virusu 36 nm çapında, tek başına patojen olmayan defektif bir virustur. HDV antijeni ilk olarak 1977 yılında İtalya'da Rizetto ve Arkadaşları tarafından HBsAg pozitif hastaların serumlarında bulunmuş, Başlangıçta HBV'ye ait olduğu sanılan bu antijenik yapının farklı bir viral ajan olduğu anlaşılmıştır (62).

Virus, sferik partiküller şeklinde, tek sarmallı RNA içeren bilinen en küçük insan virusudur. Çevresi HBsAg ile çevrilmiş, ortada ise delta antijeni bulunur. HBV, delta virusunun kılıfını oluşturur. Organizmada HBV olmadığında HDV fonksiyonsuz kalır. HDV serumda ve enfekte hepatosit nükleusunda tespit edilir. Virus hepatosit nükleusunda yapılır. Çoğalır ve hepatosit stoplazmasına geçer. Burada HBsAg ile sarılır ve dolaşıma verilir. Delta virusunun RNA genomu 1700 nükleotid boyunda ve negatif yüklüdür.

HDV'nin toksik etkisinin HBV'den ayırt edilmesi güçtür. Yani toksik etkinin HBV veya HDV'ye ne ölçüde bağlı olduğunun tahmini zordur. Ancak, hem akut, hem de kronik HDV enfeksiyonunda klinik tablonun daha şiddetli seyrettiği kabul edilmektedir. HDV enfeksiyonunun asıl bulaşım yolu parenteraldir. Sexuel bulaşım muhtemeldir. HDV endemik bölgelerindeki araştırmalarda parenteral bulaşım olasılığının az olması parenteral olmayan bulaşımın söz konusu olabileceğini düşündürmektedir.

Delta hepatiti 3 farklı klinik tabloya yol açar;

1-HDV koenfeksiyonu: Akut Hepatit B enfeksiyonu üzerine akut HDV enfeksiyonu eklenmesidir. Kronik HDV riski %5'tir.

2-HDV superenfeksiyonu: HBV taşıyıcıları ve kronik HBV hastalarında HDV enfeksiyonlarının olmasıdır. Kronikleşme riski %70'dir.

3-Kronik HDV enfeksiyonu superenfeksiyona benzer tarzda HBV enfeksiyonu olan hastalarda araya giren HDV enfeksiyonunun kronikleşmesi ile ortaya çıkar. Burada da siroz gelişimi şansı artar.

HDV'nin kronik karaciğer hastaları ve HBsAg taşıyıcılarında hepatoma gelişimine neden olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak bu iki virusun rollerini kesin olarak ayırt etmek zordur.

HDV SEROLOJİSİ:



HDV koenfeksiyonunda HDV alımını takiben 2-12 haftalık kuluçka döneminin sonlarına doğru HBsAg pozitifliğinden sonra HDVAg ve HDV-RNA ortaya çıkar IgM anti HDV klinik belirtilerin başlamasından kısa bir süre sonra pozitif olur, ancak, titresi düşüktür ve bir kaç ayda kaybolur. Total anti HDV ise IgM anti HDV'yi takiben yükselir yüksek, titrelere varmaz, daha geç düşmeye başlar ve kaybolur. Total anti HDV içinde IgG anti HDV daha hakimdir. Kronik HDV enfeksiyonunda ise kanda HBsAg ile birlikte yüksek titrelere devamlı anti HDV tespit edilir. Kronik delta hepatitinde total anti HDV titresi superenfeksiyondan daha yüksektir (46).

Organizmada HDV superenfeksiyonu, HBV replikasyonunu suprese eder. Bunun sonucunda serum ve karaciğerde HBV markerleri geçici olarak yok olabilir. Böyle vakalarda HDV markerları aranmazsa hastalığa yanlışlıkla NANB hepatiti tanısı konabilir. Bu serolojik özellik HBV negatif kronik karaciğer hastalıklarının ayrıca tanısında akla gelmelidir.

İmmünperoxidaz yöntemiyle Delta antijeni hepatosit nükleusunda gösterilebilir (66)..

#### HDV'den KORUNMA:

HDV enfeksiyonu, HBV enfeksiyonu ile yakın epidemiyolojik benzerlik göstermektedir. Bu nedenle HDV'den korunma HBV'ye benzerlik göstermektedir. Temel bulaşım yolu parenteral ve sexüel yol olduğu için bu konulara dikkat edilmelidir. Kan nakli ve kan ürünleri verilmesi sırasında dikkatli olunmalıdır.

Özellikle yüksek risk guruplarında B hepatit aşısı D hepatitine karşı da koruyucudur (46).

#### **HEPATİT C VIRUS (HCV):**

1970'li yıllarda Hepatit A ve Hepatit B viruslarının teşhis edilebilmesiyle, kan transfüzyonuyla oluşan hepatitlerin bunlar ve diğer bilinen ajanların dışında etkenlerle oluştuğu ortaya çıkmıştır. Kan transfüzyonu yapılan hastaların yaklaşık

%10'unda hepatit görülmektedir (63). Kan ürünlerinde rutin HBV taraması yapılan ülkelerde posttransfüzyon hepatitlerinin yaklaşık %90'nın nedeni NANB hepatitlerdir. Hepatitin bu formu, Akut A ve B hepatiti serolojik markerlarının bulunamaması, karaciğer enzimlerinin normalin 2-5 katından yüksek olması ve klasik akut viral hepatit septomlarının varlığı ile karakterlidir. Yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmalar, NANB hepatitlerinden en az 2 veya daha fazla virusun sorumlu olduğunu göstermiştir.

1-Parenteral bulaşan NANB hepatit virusu:

a-Kloroforma duyarlı virus..... HCV

b-Kloroforma dirençli virus

2-Enterik bulaşan NANB hepatit virusu...HEV

Hepatit C virusu (HCV); 50-60 nm çapında, Kloroforma duyarlı, ısıya dirençli, parenteral bulaşan, kesin olarak hangi virus ailesinden geldiği belli olmayan bir virustur. Virusun kesin tanımlanmamasına yönelik çalışmalar devam etmekle birlikte, 10.000 nükleotidli tek pozitif uçlu bir RNA zincirine sahip olduğu ve flavivirus, togavirus ve picornavirus grubuna benzediği kabul edilmektedir. HCV izolasyon çalışmalarında her ne kadar başarılı sonuçlar alınmamışsa da viroloji alanında ilk kez bir virus antijenini moleküler biyoloji teknikleriyle hazırlamak mümkün olmuştur.

#### HCV GENOMU:

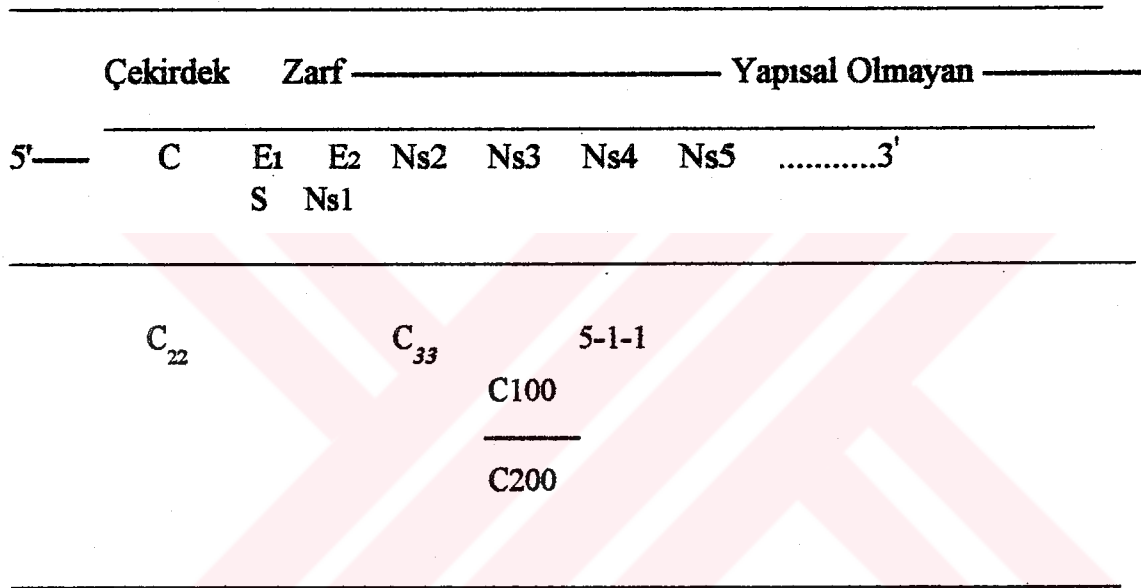
HCV-RNA genomunun tüm sekansları günümüzde belirlenmiştir. Genom tek bir geniş "ORF" (Open reading frame) içeren 9033 nükleotidlik tek, pozitif sarmallı bir RNA'dan ibarettir. ORF, 3011 yada 3010 aminoasidlik geniş bir viral polipeptidi kodlar. (Şekil-5) flaviviruslarla analogi yoluyla HCV poliproteininin 3 strüktürel ve 4 tanede non-strüktürel proteine parçalanabildiği düşünülmektedir. Strüktürel proteinler RNA genomunu enfeksiyöz ve dış çevrede stabil bir ünit

halinde korunmasını sağlarlar. Nonstrüktürel proteinler ise enfekte hücreler içerisinde genom replikasyonunu module ederler.

### HCV FARKLILIKLARI:

Özellikle Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yönteminin geliştirilmesiyle değişik ülkelerde elde edilen HCV izolatları arasında genomun değişik bölgelerinde nükleotid ve aminoasid sekansları bakımından önemli farklılıklar

**ŞEKİL -5 Uzunluğu 50-60 nm Olan HCV'nin yaklaşık 3011 aminoasit, 9033 Nükleotid İçerir (66).**



ortaya çıkmıştır. Bu çalışmalar viral RNA genom sekanslarına bakılarak HCV için en azından 3 temel tipten sözedilebileceğini göstermektedir. HCV I, HCV II ve HCV III. Japonlar daha farklı bir terminoloji kullanarak HCV. III içinde ele alınmakta olan K2a ve b'yi ayrı gruplandırmakta böylece 4 ayrı HCV tipinden sözetmektedirler (68).

HCV izolatları arasındaki bu genom farklılıkları bir yandan virüs- konak ilişkileri ve enfeksiyonun kronikleşmesi ve aşı geliştirme çalışmaları açısından dikkati çekmeke, ayrıca aynı kişide farklı izolatların var olması vertikal

bulaşma sırasında genotipde ortaya çıkan varyasyonlar gibi yönleriyle özellik arz etmektedir (46).

### **HCV SEROLOJİSİ:**

HCV genomunun klonlanması çalışmaları sırasında elde edilen 5-1-1 klonunun, NANB enfeksiyonlulardan büyük bölümünde var olan dolaşan antikorları bağlama yeteneğindeki İmmunolojik bir epitopu kodladığı anlaşıldı. Bu nedenle HCV poliproteininin bu bölgesi antikorların saptanması için geliştirilecek test sistemine temel alındı. Çalışmalar sonucunda HCV ORF'nin 363 aminoasitlik bir bölümü elde edildi ve bu parçaya C100 adı verildi.

Bu bölüm HCV poliproteininin non-strüktürel bölgesi içindeydi.

Bugün için HCV için 1. ve 2. kuşak ELİSA testleri ile doğrulayıcı testler kullanım sahasına girmiştir. Ancak,değişik nedenlerden dolayı Günümüzde 1 kuşak ELİSA testleri kullanımdan kalkmıştır.

### **1- BİRİNCİ KUŞAK ELİSA TESTLERİ :**

Birinci kuşak Anti HCV testleri Ns3 ve Ns4 bölgeleri içerisinde bulunan C 100-3 antijenine karşı antikorları saptamaktadır. Bunu (C 100-3 proteinini) antijen olarak kullanan ilk çalışmalar HCV 'nin NANB hepatitinin başlıca etkeni olduğunu gösterdi. Ancak bu testle ilgili kimi yetersizlikler gözlenmiştir. Bunlar başlıca yanlış pozitiflik ve yetersiz duyarlılık gibi sorunlardır. Alkolik karaciğer hastalığı ve otoimmün hepatitlerde yanlış pozitiflik oranı yüksek tespit edilmiştir. 1. Kuşak Anti HCV ELİSA test sonucunun doğru değerlendirilebilmesi için destekleyici testlerden biri ile desteklenmesi ve serumun Anti-SMA,anti-LKMA gibi otoantikorlar yönünden negatif olması gerekmektedir.

Birinci kuşak ELİSA testleri ile Akut C hepatitli hastalarda Anti HCV genellikle septomların başlamasından sonraki 4-24. haftalarda saptanabilmektedir. Anti HCV testi IgM ve IgG antikorları ayırt etmediğinden, Akut C hepatitlerinde hem akut hemde nekahat dönemi serumları test edilmelidir.

## **2-İKİNCİ KUŞAK ELİSA TESTLERİ:**

1.Kuşak testlerindeki problemler nedeniyle nükleokapsid (Core bölgesinde 22 kd (c22c) ve nonstrüktürel NS-3 bölgesinde 33kd (c33c) ağırlığında rekombinant peptidlerin belirlediği antikorlarla duyarlılığın belirgin derecede arttığı gösterilmiştir.2.Kuşak testlerinde C100-3 antijenine ilaveten C22 c ve C33 c antijenleri de bulunmaktadır. Yüksek risk guruplarında 2. kuşak testlerde %5-40 oranında daha fazla gerçek pozitiflik saptanmaktadır. Olguların %75'inde daha erken serokonversiyon olmaktadır. Akut vakalarda %20, kronik vakalarda %10 oranında daha fazla gerçek anti HCV pozitifliği saptama ihtimali vardır. Ayrıca 2. kuşağın daha duyarlı olduğu, erken tanıyı koymada daha etkin olduğu gösterilmiştir.

## **3-DİĞER ELİSA TESTLERİ:**

Bir başka ELİSA testinde ise iki rekombinan molekül kullanılmaktadır. Bunlardan biri genomun nükleokapsid bölgesinden türetilmiştir. ve NC 450 adı verilir. Diğeri ise Ns3 bölgesinden elde edilmekte olup 409-1-1 adı ile anılır. Bunun düşük risk guruplarını taramada ve duyarlılığın tespitinde özgürlüğünün yüksek olduğu bildirilmiştir.

Ayrıca hem nükleokapsid hem de non-strüktürel bölge sentetik peptitleri kullanan bazı ELİSA testleri geliştirilmiştir. Bunlara bir örnek UBI HCV ELİSA testi verilebilir.

## **4 DESTEKLEYİCİ / DOĞRULAYICI TESTLER:**

### **A-RİBA-BİRİNCİ KUŞAK (2-RİBA)**

Mayalarda rekombine edilmiş HCV C 100-3 antijeni ile E. Colilerde kombine edilerek üretilmiş HCV S-1-1 antijenlerini içerir. Bu antijenlerin yerleştirildiği nitro-sellüloz bantlar üzerinde değişik düzeylerde insan IgG'si içeren bant I ve bant II ve birde insan superoksit dismutaz (SOD) füzyon protein bandı vardır (46).

**B-RIBA-İKİNCİ KUŞAK (4-RIBA):**

Birinci kuşak RIBA'nın duyarlılığını arttırmak amacıyla C-22-c ve C33c antijenleri ilave edilerek hazırlanmıştır. Bu test ile duyarlılık artmış ve anti HCV ELİSA pozitif olanlar arasında enfeksiyözitenin belirlenmesi olanağı doğmuştur.

**C-ABOTT NÖTRALİZASYON TESTLERİ (BİRİNCİ VE İKİNCİ KUŞAK)**

Bu testeki temel ilke antikorların önce antijenle nötralize edilmesi ve ondan sonra normal ELİSA testi işleminin uygulanmasıdır (46).

**D-LATEX HCV:**

Bu da doğrulama testidir. On bant bulunmaktadır ve diğer testlerden farklı olarak genomun Ns5 bölgesinden üretilmiş HCV antijeni içerir. Ayrıca nükleokapsid bölgesine ait 4 ayrı antijenik bant bulunur.

**E-MARTIX HCV (Abott):**

Bu test yarı otomatize dot blot test temeline dayanır.

**F-POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU (PCR):**

PCR yöntemiyle HCV RNA'yı saptamak mümkün olmuştur. Böylece Hem klinik tanı hemde HCV 'nin epidemiyolojisinin saptanmasında yararı olmuştur.

Sonuç olarak bugün HCV tanısında 2. kuşak ELİSA testinin doğrulayıcı testlerle birlikte tanıda oldukça başarılı olduğunu, ancak kesin tanıda PCR ile HCV RNA tespitinin çok daha kesin tanı koydurucu olduğunu söyleyebiliriz.

%50 civarında kronikleşme riski olan bu virus ile ilgili çalışmalar her geçen gün artan hızla devam etmektedir.



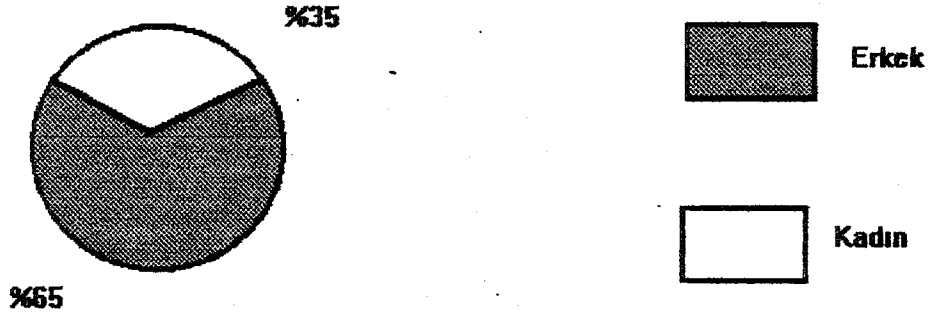
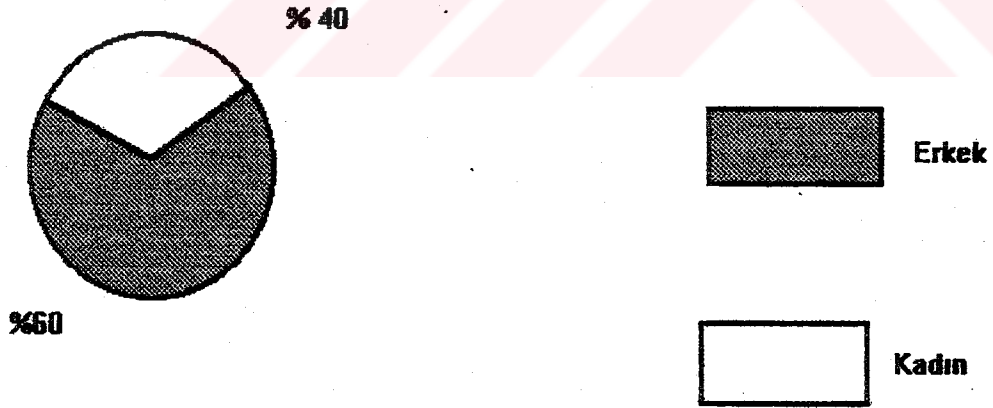
## MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Temmuz 1993 ile Haziran 1994 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğine yatırılarak Fizik muayene, biyokimyasal tetkikler, serolojik çalışma, endoskopik, ultrasonografik muayene ve bir kısmında karaciğer biyopsisi ile karaciğer sirozu tanısı konulan 100 hasta ve polikliniğe başvurup tüm tetkikleri (Fizik muayene, Biyokimyasal tetkikler, Endoskopik ve Ultrasonografik muayene tetkikleri) normal saptanan 50 kontrol vakası üzerinde yapıldı.

Karaciğer sirozu olan 100 vakanın 65'i erkek, 35'i kadındı. Erkeklerin yaş ortalaması 43.4, Bayanların yaş ortalaması 46.7'idi. Toplam yaş ortalaması 44.6'idi Erkek /kadın oranı 1.8/1 idi. (Şekil-6) Kontrol gurubu olarak alınan 50 vakanın 30'u erkek, 20'si kadındı, Erkeklerin yaş ortalaması 33.3, bayanların yaş ortalaması 33.8'idi. Toplam yaş ortalaması 33.5'idi (Şekil-7).

HBV ve HDV'nin serolojik markırları Abott diagnostik kiti, HCV için Anti-HCV serolojik markırı 2. jenerasyon Abott diagnostik kiti kullanılarak ELİSA yöntemiyle bakıldı.

Karaciğer sirozu olan gurup ile kontrol gurubu arasında iki yüzde arasındaki farkı test eden Student's t testi ve örnekler arası önemlilik içinde aynı test kullanıldı.

**ŞEKİL-6- SİROZ OLGULARININ CİNSİYET DAĞILIMI****ŞEKİL-7- KONTROL GURUBUNDA CİNSİYET DAĞILIMI**

## BULGULAR

### A. Karaciğer sirozu olan 100 vaka:

1-100 vakanın 75'inde (%75) HBV tek başına veya HDV ve HCV ile birlikte müspet bulundu. Bu vakaların 40'ında (%40) tek başına HBV, 27 vakada (%27) HBV + HDV pozitif tespit edildi. 5 vakada (%5) HBV+HCV birlikte bulundu. Ayrıca 3 vakada (%3) HBV,HDV ve HCV için serolojik markırlar birlikte pozitif idi (Tablo - 7).

2- 8 vakada (%8) tek başına HCV tespit edildi.

Bu vakalar HCV'ye bağlı karaciğer sirozu olarak kabul edildi. HBV ve HDV ile birlikte toplam 16 vakada (%16)) anti HCV (Tablo-7).

3- Vakaların 17'sinde ise (%17) HBV,HCV ve HDV markırları yoktur (Tablo 7).

### Tablo -7 Karaciğer Sirozlu 100 Vakada Serolojik Bulgular:

Vaka No	Bulgular	Sayı	Yüzde	Yorum
75	HBsAg	40	40	HBV
	HBsAg (+),AntiHCV (+)	5	5	HBV,HCV
	HBsAg(+),AntiHCV(+), Anti Delta (+)	3	3	HBV,HCV ve HDV
	HBsAg (+),AntiDelta(+)	27	27	HBV,HDV
8	AntiHCV	8	8	HCV
17	HBsAg (-) AntiDelta(-) AntiHCV (-)	17	17	?
100		100	100	

4- HBV'nin rol almadığı 25 vakanın 8'inde (%32) Anti HCV pozitif, 17'sinde (%68) hiç bir ajan tespit edilmedi (Tablo-8).

5- HCV'u HBsAg (+) olan vakaların 8'inde (%10.6). müsbet bulundu. HBsAg (-) olan vakalarda ise 8 vakada (%32). Pozitif bulundu (Tablo-9).

6- Vakaları Anamnezinde kan transfüzyonu olup olmamasına göre ayırdığımızda; Tek başına Anti HCV pozitif 8 vakanın 3'ünde (%37,5), Tek başına HBsAg pozitif 40 vakanın 4'ünde (%10), Anti Delta Pozitif olan 27 vakanın 5'inde (%18,5), HBV,HDV ve HCV pozitif olan 3 vakanın 1'inde (%33.3) olarak tespit edilmiştir (Tablo-10).

7- 100 hastanın serolojik özellikleri, yaş ve cins dağılımı Tablo-11'da gösterilmiştir.

8- Olguları cinsiyetine göre ayırdığımızda;

40 HBs Ag Pozitif vakanın 12'si Bayan (%30), 28'i erkek (%70)'idi.

27 HBV+HDV vakasının 10'u Bayan (%37), 17'si Erkek (%63)'idi 5 HBV+HCV vakasının 3'ü Bayan (%60), 2'si erkek (%40)'idi. 3 HBV+HCV+HDV vakasının 1'ü Bayan (%33.3), 2'si Erkek (%66.6) ve tüm serolojik markerları negatif olan 17 vakanın 7'si Bayan (%41), 10'u Erkek (%59) bulundu.

#### **B- Kontrol Gurubu Olarak Alınan 50 Vaka:**

1- Yalnız 5 vakada (%10) HBsAg müsbet bulundu.

2- Olguların hiç birinde ne Anti Delta ne de Anti HCV müsbetliği tespit edilmedi.

3- Kontrol gurubunu içeren vakaların 30'u erkek 20'si kadın olup yaş ortalaması 33,5 yıl idi (Şekil -7).

4- Konrol gurubunda HBsAg müsbet bulunan vakaların 4'ü Erkek (%80), 1'i kadındı (%20). yaş ortalaması 36,4'idi.

Kontrol gurubunu içeren 50 vakanın yaş, cins ve serolojik özellikleri tablo-12'de gösterilmiştir.

Her iki gurubu karşılaştırdığımızda P değerleri istatistiki olarak önemli ve anlamlı derecede farklı bulundu.

a- HBV için her iki grup karşılaştırıldığında istatistiki olarak aradaki fark anlamlı ve önemli idi ( $p < 0,001$ ).

b- HDV için her iki grup karşılaştırıldığında istatistiki olarak aradaki fark anlamlı ve önemli idi ( $p < 0,001$ ).

c- HCV için her iki grup karşılaştırıldığında istatistiki olarak aradaki fark anlamlı ve önemli idi ( $p < 0,05$ ).

d- HBV,HDV ve HCV'nin birlikte olmasına göre gruplar karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

TABLO -8 HBV DIŞINDAKİ KARACİĞER SİROZU VAKALIRINDA SEROLOJİK BULGULAR

VAKA NO	BULGULAR	YORUM	% 'DE
8	Anti HCV	HCV	32
17	HBsAg(-), AntiDelta (-) ve AntiHCV(-)	?	68
25			%100

TABLO-9= HCV POZİTİF KARACİĞER SİROZU VAKALARI

HBsAG (+)			HBsAg (-)		
VAKA	NO	%(YÜZDE)	VAKA	NO	%(YÜZDE)
75	8	10.6	25	8	32

TABLO-10= ANAMNEZİNDE KAN TRANSFUZYONU OLAN VAKALAR

GRUP			VAKA SAYISI	ANAMNEZİNDE KAN TRANSFUZYONU OLANLAR	
HBsAg	AntiDelta	AntiHcv		Vaka	%(Yüzde)
+	-	-	40	4	10
+	+	-	27	5	18,5
+	+	+	3	1	33,3
-	-	-	17	1	5,8
-	-	+	8	3	37,5



TABLO-11= 100 KARACİĞER SİROZU VAKASININ ÖZELLİKLERİ

NO	CİNS	YAŞ (YIL)	HBsAg	IgG ANTi DELTA	ANTI HCV
1	E	55	-	-	-
2	E	45	-	-	-
3	B	63	+	-	-
4	B	45	-	-	-
5	E	59	+	-	-
6	E	41	+	-	-
7	E	65	-	-	-
8	E	53	+	-	-
9	B	45	+	-	-
10	E	60	-	-	-
11	E	55	-	-	-
12	B	16	-	-	-
13	E	55	+	-	-
14	E	48	+	-	-
15	E	35	-	-	-
16	E	35	-	-	+
17	B	50	-	-	-
18	E	60	+	-	-
19	B	28	-	-	-
20	B	29	+	-	-
21	B	63	-	-	-
22	B	53	-	-	-
23	E	41	+	-	-
24	E	48	-	-	-

NO	CINS	YAS(YIL)	HBsAg	IgG ANTI DELTA	ANTI HCV
25	E	18	-	-	-
26	E	38	+	-	-
27	E	27	+	-	-
28	B	37	+	-	-
29	E	70	-	-	-
30	B	40	+	-	-
31	B	50	+	-	-
32	B	60	-	-	+
33	B	32	+	-	-
34	B	32	+	-	-
35	B	42	+	+	-
36	B	48	-	-	-
37	E	55	-	-	+
38	E	17	+	-	-
39	E	42	-	-	-
40	E	37	+	+	-
41	B	32	+	+	-
42	E	55	-	-	+
43	E	29	+	+	-
44	E	46	+	+	-
45	E	47	+	+	-
46	E	50	-	-	+
47	B	50	+	-	-
48	B	66	-	-	+

NO	CİNS	YAŞ(YIL)	HBsAg	IgG ANTi DELTA	ANTI HCV
49	B	50	+	-	-
50	E	30	+	-	+
51	E	42	+	-	-
52	B	45	-	-	+
53	E	38	+	+	-
54	E	45	+	-	-
55	E	35	+	+	-
56	B	46	+	+	-
57	E	55	+	-	-
58	B	47	+	+	-
59	E	28	-	-	+
60	E	60	+	-	-
61	E	62	+	-	-
62	B	40	+	-	+
63	E	42	+	-	-
64	B	56	+	-	+
65	B	44	+	+	-
66	E	18	+	-	-
67	E	50	+	+	-
68	E	55	+	-	-
69	E	32	+	+	-
70	E	48	+	-	-
71	B	48	+	+	-
72	E	45	+	+	-

NO	CİNS	YAS(YIL)	HBsAg	IgG ANTi DELTA	ANTi HCV
73	B	45	+	+	-
74	E	42	+	+	-
75	B	50	+	+	-
76	E	38	+	+	-
77	E	55	+	-	-
78	E	40	+	+	-
79	E	50	+	-	-
80	E	45	+	+	-
81	E	55	+	-	-
82	E	26	+	+	-
83	B	55	+	-	-
84	E	30	+	+	+
85	E	40	+	-	-
86	E	38	+	+	-
87	E	45	+	-	-
88	E	40	+	+	-
89	B	42	+	-	+
90	E	28	+	+	+
91	B	46	+	-	-
92	E	26	+	-	-
93	E	35	+	-	+
94	E	45	+	-	-
95	B	40	+	+	+
96	E	36	+	+	-

NO	CİNS	YAS(YIL)	HBsAg	IgG ANTi DELTA	ANTi HCV
97	B	42	+	+	-
98	E	42	+	+	-
99	E	48	+	-	-
100	E	50	+	-	-



TABLO-12= 50 KONTROL GURUBU VAKASININ ÖZELLİKLERİ

NO	CİNS	YAS(YIL)	HBsAg	IgG ANTI DELTA	ANTI HCV
1	E	35	+	-	-
2	B	38	-	-	-
3	E	36	-	-	-
4	E	40	-	-	-
5	B	42	-	-	-
6	E	40	+	-	-
7	B	25	-	-	-
8	E	24	-	-	-
9	B	20	-	-	-
10	E	32	-	-	-
11	E	40	-	-	-
12	E	18	-	-	-
13	B	29	-	-	-
14	E	20	-	-	-
15	B	40	-	-	-
16	E	40	-	-	-
17	E	32	-	-	-
18	B	40	+	-	-
19	E	30	-	-	-
20	E	40	-	-	-
21	B	40	-	-	-
22	E	25	-	-	-
23	B	32	-	-	-
24	E	38	-	-	-



NO	CİNS	YAŞ(YIL)	HBsAg	IgG ANTi DELTA	ANTI HCV
25	E	46	-	-	-
26	B	40	-	-	-
27	B	42	-	-	-
28	E	35	+	-	-
29	E	34	-	-	-
30	E	22	-	-	-
31	E	28	-	-	-
32	B	30	-	-	-
33	E	32	-	-	-
34	B	29	-	-	-
35	E	40	-	-	-
36	B	40	-	-	-
37	E	43	-	-	-
38	B	42	-	-	-
39	E	36	-	-	-
40	E	32	+	-	-
41	B	38	-	-	-
42	E	24	-	-	-
43	E	28	-	-	-
44	E	32	-	-	-
45	E	39	-	-	-
46	B	18	-	-	-
47	E	17	-	-	-
48	B	36	-	-	-

NO	CINS	YAS(YIL)	HBsAg	IgG ANTI DELTA	ANTI HCV
49	B	24	-	-	-
50	B	33	-	-	-



## TARTIŞMA VE SONUÇ

Karaciğer sirozu etyolojisinde tüm Dünyada ve ülkemizde Hepatit B virusunun (HBV) önemli rol oynadığı bilinmektedir. Ancak HBV ve HDV dışında karaciğer sirozuna yol açan bir gurup etyolojik ajanında olduğu kabul edilmektedir. NANB hepatitlerden posttransfüzyon yolu ile geçen HCV ile ilgili bilgilerimizin artmasından sonra karaciğer sirozunda bu virusunda önemli bir etyolojik ajan olduğu anlaşılmıştır.

Yurdumuzda değişik bölgelerde daha önce yapılan çalışmalarda HBV'nin siroz etyolojisindeki payının %20 civarında olduğu ifade edilirken özellikle son yıllarda ELİSA tekniğinin gelişmesiyle bu payın %80-%90'lara yükseldiği görülmüştür. (8.20,25,26,77). Karaciğer sirozunun sık görüldüğü yöremizde de HBV'nin payları bu oranlara yakındır. (25,26,77). Ayrıca Konvansiyonel HBV belirleyicileri yanında hepatic ve serum HBV-DNA'sının araştırılması ile karaciğer siroz etyolojisinde HBV'nin payının artacağı düşünülmektedir.

Nitekim İngiltereden **Fagan ve ark.ları** (34). ile Çin'den **Zhang ve ark.ları** (78). yaptıkları çalışmalarda daha önce konvansiyonel HBV markırları ile HBV'nin tespit edilmediği vakalarda da HBV-DNA'sı saptamıştır. HBV Prevalansına göre dünya 3 ayrı endemik bölgeye ayrıldığında Türkiye HBsAg taşıyıcılığının %2-7, Seropozitivitenin %20-60 arasında olduğu orta derece endemik bölgeye girmektedir (46).

Yüksek derecede endemik bölgelerden Nijerya da **Otu'nun** yaptığı çalışmada karaciğer sirozunda HBV %90 oranında pozitif (56), Hindistanda **Gandhi ve ark.ları** bu oranı %81,8 (38), Afrika kıtasında **Coursaget ve ark.ları** yaptığı çalışmada %63,3 (19). ve Çin'den **Zhang ve ark.ları** bu oranın

%68 olduğunu tesbit etmişlerdir. (78). Yöremizde yapılan çalışmalarda karaciğer sirozunda HBsAg müsbetliği %64.4 (27) ve %89 (71) oranında saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda HBV'yi karaciğer sirozunda tek başına %40, HDV ve HCV ile birlikte toplam 100 vakada 75 (%75) oranında pozitif bulduk (Tablo-7). Bu veriler yöremizde daha önce yapılan çalışmalar ile uyum göstermektedir.

Hepatit Delta virusu Dünyanın bir çok yöresinde ve ülkemizde birbirine yakın oranlarda görülmektedir. Ancak Ortadoğu, Afrika, Amazon ve İtalya gibi yörelerde endemik olarak görülür (62). Bulaşım yolu parenteral olan HDV virusunun ko veya superenfeksiyonunun karaciğer hastalığını ağırlaştırdığı, kronikleşmeyi hızlandırdığı göz önüne alınırsa HBV prevalansının yüksek olduğu ülkemizde HDV'nin önemi daha iyi anlaşılmaktadır. HDV ile ilgili HBV taşıyıcılarında ve kronik karaciğer hastalarında yapılan bir çok yurt içi ve yurt dışı çalışma mevcuttur. Yurdumuzda HBV taşıyıcılarında HDV sıklığını **Erbaş ve ark.ları %2,4 (33)** **Oğuz ve ark.ları %4 (55)**. ve **Tecimer ve ark.ları %2,9 (69)**. oranlarında pozitif bulmuşlardır. Yöremizde taşıyıcılarla ilgili yapılan bir çalışmada **Doğan** bu oranı %19.4 (28) gibi diğer bölgelerden anlamlı derecede farklı bulmuştur. Yurt dışında HBV taşıyıcılarında HDV sıklığına bakıldığında **İran'da %2,5 (61)**, **Yunanistan'da %2,4 (46)**. **A.B.D'de %1.4-8 (46)**. **Rusya'da %3-15 (46)** olmasına karşın **Romanya'da %72,2 (70)** gibi çok farklı olarak yüksek bulunmuştur. Karaciğer sirozunda HDV sıklığı değişik yörelerde birbirine yakın sonuçlar göstermektedir. **Emri ve ark.ları** bu oranı %34.5 (31). **Oğuz ve ark.ları %37 (55)**. **Erbaş ve ark.ları %31,5 (33)**, **Özdemir ve ark.ları %39 (57)** ve bölgemizden **Değertekin ve ark.ları %53,4** bulmuşlardır (46). Dünyada karaciğer sirozunda Delta antikor sıklığı ise değişkenlik göstermektedir. İspanya'da %9 (46), ABD'de %25 (46)., Amazonlarda %85 (46), İran'da %49.2 (61), Mısır'da %8.9 (1) ve Macaristan'da %13,6 (43) oranında pozitif bulunmuştur. Çalışmamızda 100 vakada Delta Antikor sıklığı tek başına

%27, HCV ile birlikte toplam %30 oranında müsbet saptandı. Buldumuz sonuçlar Türkiye Ortalaması ile paralelik göstermektedir.

Son yıllarda özellikle kriptojenik karaciğer sirozunda NANB viruslarından olan HCV'nin de rolü olduğunun ortaya çıkmasından sonra bu virüse yönelik çalışmalar hızlanmıştır. Toplumlardaki Anti HCV prevalansı çok fazla değişiklik göstermekte olup yaklaşık %0,2-2 arasındadır. Buna karşılık Batı Ülkelerinde HBV endemik olmadığından HCV kronik karaciğer hastalığının önemli bir nedenidir. İtalya'da **Amitrano ve ark.ları** kronik karaciğer hastalığında AntiHCV sıklığını %45 kriptojenik vakalarda ise %69 (9). pozitif bulmuşlardır. Yine İtalya'da **Gaeta ve ark.ları** kriptojenik karaciğer hastalığında bu oranı %69 müsbet bulmuşlardır (37). Rusya'da **Favurov** kronik karaciğer hastalığında bu oran %41 (35). Hindistan'dan **Ramesh ve ark.ları** % 16,2 (60), Çin'den **Zhang ve ark.ları** %23.1 (79), Suudi Arabistan'dan **Ayoola ve ark.ları** %38,1 (12), ve İran'da **Gokulan ve ark.ları** bu oranı %13,3 (39) bulmuşlardır.

Yurdumuzda Anti HCV prevalansı ile ilgili normal popülasyonda ve kan donörlerinde yapılan çalışmalar birbirine yakındır. Yöremizden **Canoruç ve ark.ları** gönüllü kan donörlerinde Anti HCV sıklığını %1 (15) gibi Türkiye ortalaması sınırlarında (%0,2-2) bulmuşlardır. Ancak kronik karaciğer hastalıklarında Anti HCV sıklığı yurdumuzda değişik yörelerde farklı sonuçlar arz etmektedir. **Uzunalimoğlu ve ark.ları** kriptojenik karaciğer hastalığında bu oranı %76 (73), **Akkız ve ark.ları** %72,4 (6), **Acar ve ark.ları** %25,4 (2), **Çakaloğlu ve Ark.ları** %52 (21) bulmuşlardır. Yöremizden **Göral ve ark.ları** bu oranı %17 (40) bulmuştur.

Bizim çalışmamızda ise HBV dışı nedenlerle oluşan karaciğer sirozunda Anti HCV sıklığı %32 bulundu.

Görüldüğü gibi yöremizde daha önce yapılan bir çalışma ile yakın bir oran gösteren çalışmamız diğer bölgelerden farklı olarak daha düşük bulunmuştur. HBV dışındaki olguların %68'inde ise hiçbir viral etyolojiye rastlanmamıştır.

Kronik HBV enfeksiyonu olan vakalarda AntiHCV oranı ile ilgili yapılan çalışmalarda; Japonya'dan **Chang ve ark.ları** bu oranı %11,4 (18), Yurdumuzdan **Çakaloğlu ve ark.ları** bu oranı %12 (21), **Akkız ve ark.ları** %10,8 (6), **Acar ve ark.ları** %4,87 (2), **Özyıkan ve ark.ları** %8.8 (58) bulmuşlardır. Çalışmamızda ise HBV pozitif karaciğer sirozu vakalarında HCV oranını %10,6 oranında tespit ettik. Bu sonuç diğer çalışmalara paralellik göstermektedir.

Kronik HCV enfeksiyonunda HBV oranı ise, **Fuiano ve ark.ları** tarafından %37,2 (36), **Ramesh ve ark.ları** %51,7 (60) **Favurov ve ark.ları** %18,8 (35), **Gaeta ve ark.ları** %18,6 (37) ve **Zhang ve ark.ları** %83,9 (79) tespit edilmiştir. Bizim çalışmada ise Anti HCV pozitif kronik karaciğer hastalarında HBV oranı %50 bulduk. Sonuçlarımız söz konusu çalışmalar ile yakınlık göstermektedir.

100 Vakanın 17'sinde (%17) hiç bir etyolojik viral ajan tespit edilmedi.

Sonuç olarak; Bu verilerin ışığı altında şunları söyleyebiliriz.

1-Yöremizde kronik karaciğer hastalıklarında Hepatit B virusu hala yerini ve güncelliğini korumaktadır.

2-Böylesine mortalite ve morbiditesi yüksek olan hastalıklarla sonuçlanması HBV'ye yönelik korunma ve eradikasyon çalışmalarının hızlandırılarak devam ettirilmesi gerektiğini bir kez daha ortaya çıkarmıştır.

3-Sosyo-ekonomik düzeyin diğer bölgelerden daha geri olduğu yöremizde buna paralel olarak yüksek morbidite ve mortaliteye sahip enfeksiyon hastalıklarının daha sık görülmesi sebebiyle sosyo-ekonomik tedbirler ve bölge halkına mikro organizmaların bulaşma yolları, önemi ve korunma yollarının



öğretilmesi, HBV pozitif gebe anneden doğan çocuğun aşılması ve kan transfüzyonlarından önce HBV'nin mutlaka araştırılması gerekmektedir.

4-Ancak HBV varlığında hayatiyet kazanan HDV'nin %27 gibi bir oranda bulunması ve bu virusunda parenteral geçiş göstermesi HBV'ye karşı alınacak tedbirlerin aynı zamanda HDV'ye karşıda korunma sağlayacağı ve kronik karaciğer hastalığının yoremizde görülme sıklığını azaltacağı açıktır.

5-HBV ve HDV dışında karaciğer sirozuna yol açan diğer önemli bir viral ajan HCV'dir. HBV dışındaki vakalarda HCV'nin rolü diğer bölgelere nazaran bölgemizde daha düşüktür. Ancak yine de kriptojenik karaciğer hastalığının etyolojisinde önemli derecede yeri olduğu görülmektedir.

6- HCV'nin de HBV ve HDV gibi parenteral (Özellikle posttransfüzyon) yolla bulaşımı olduğu için özellikle kan donörlerinin taranması kronikleşme riski HBV'den daha yüksek olan bu virusa karşı alınacak en önemli tedbirdir.

7- Vakaların bir kısmında (%17) hiç bir viral etyolojiye rastlanmadı. Bu vakaların ya başka bilemediğimiz bir viral ajan veya karaciğer sirozuna yol açan diğer etyolojik nedenlerle (alkol, ilaç, metabolik nedenler vs.) oluşmuş olabileceği düşünüldü. Buradan hareketle kriptojenik olarak değerlendirilen vakaların serumlarının saklanması ilerde muhtemel bir ajanın araştırılmasında faydalı olacağını düşünmekteyiz.

## ÖZET

Siroz ve karaciğer hastalıklarında HBV, HDV ve HCV'nin önemli etyolojik nedenler olduğu bilinmektedir. HBV, HDV ve HCV'nin bölgemizdeki sirozların etyolojisindeki rol ve paylarını araştırmak, amacıyla Temmuz 1993 ile Haziran 1994 tarihleri arasında Gastroenteroloji kliniğinde yatan karaciğer sirozu tanısı konulan 100 vaka araştırıldı.

HBV ve HDV'nin serolojik markırları Abott diagnostik kiti, HCV için Anti-C serolojik markırı 2. jenerasyon Abott diognostik kiti kullanılarak ELİSA yöntemiyle bakıldı.

100 Karaciğer sirozlu vakanın 75'inde (%75) HBV'ye ait markırlar pozitif bulundu. 27 vakada (%27) HBV ve HDV serolojik markırları beraber müsbet saptandı. Yine 3 vakada (%3) HBV, HDV ve HCV için serolojik markırları birlikte pozitif idi. 8 vakada (%8) sadece Anti HCV müsbet bulundu. 5 vakada (%5) HBV ve HCV markırları beraberce müsbetti 100 vakanın 17'sinde (%17) bu üç virüsle ilgili hiç bir serolojik markır saptanmadı.

Kontrol gurubunu oluşturan 50 vakanın yalnız 5'inde (%10) HBsAg pozitif tesbit edildi.

Grupların, kontrol gurubu ile karşılaştırılmasında P değerleri istatistiki olarak önemli ve anlamlı derecede farklılıklar gösterdi (HBV için  $P<0,001$ , HDV için  $P<0,001$ , HCV için  $P<0,05$ ).

Sonuç olarak; Güneydoğu Anadolu Bölgesinde virüsler arasında siroz etyolojisinde en önemli payın (%75) HBV'ye ait olduğu, HCV'nin daha az oranda (%16) etyolojik pay ve öneme sahip bulunduğu saptandı. Ayrıca, HDV'nin %30 gibi azımsanmayacak bir oranda rol ve payının olduğu belirlendi. 17 vakada da (%17) bu virüslardan hiçbirinin etyolojide rol almadığı görüldü.

## LİTERATÜR

- 1- Abdel- Fattah- S; el- kholy Ms; Abdel Fattah-SM;el-Shimi-S; el-Rasad-MM; Mikhail -TH; Wassef-E. Delta Virus and Hepatitis B Surface antigen in chronic liver diseases.  
J.Egypt. Public- Health. Assoc 1991; 66 (3-4): 427-439.
- 2- Acar Y, Acar N, Erbaş O, Dolar ME, Caner ME, Onaran L. Çeşitli karaciğer hastalıklarında Anti HCV prevalansı. Gastroenteroloji, 1992;2,2 : 289-292
- 3- Adams DH, Hubscher SG, Show J. al İntercellular adhesionmolecule 1 on liver allgrafts during rejection, Lancet 1989; II,1122.
- 4- Adams DH, Hubscher SG, Shaw J et al. İncresed expression of intercellular adhesion molecule 1 on bile ducts in Primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholanjitis. Hepatology, 1991; 14, 426.
- 5- Akın G, Pekgöz E, Gökhan İ.H., Karaciğer. Şubat. 1992 Tertip matbaası. İstanbul.
- 6- Akkız H, Çolakoğlu S, Arca M. Kronik karaciğer hastalıklı vakalarda Hepatit C virus sıklığı.  
Gastroentroloji kongresi. Kongre kitapçığı, 1991. Nevşehir.
- 7- Aktan H.Ed. Gastroenteroloji. 1988.
- 8- Alptuna E; Kronik Karaciğer hastalıklarının seyirinde Hepatit B antijeni ve alfa-fetoprotein arasındaki ilişkinin araştırılması. Gastroenteroloji ihtisas Tezi Ankara Tıp Fakültesi. ANKARA 1976.
- 9- Amitrano-L, Ascione-A, Canestrini-C, D'Agastina-S,İaccarino-L, Vacca-C, Gigliotti-T..  
Prevalance of antibody to hepatitis C virus in Chronic liver diseases in southern İtaly.  
İtal-J- Gastroenterol-1990- Feb; 22 (1):16-18.

- 10- Atmaca N,S. Dianostik Ultrasonografi 2.Baskı-Ankara
- 11- Ayaz C; Bolaman Z, Gül. K.Yenice N. Diyarbakırda kan donörlerinde HBsAg Araştırması. Klimik Derg. 5: 87-88;1992
- 12- Ayoola-EA, al- mafleh. IA, al-faleh-FZ. al-Rashed.R,Arit MA, Ramia. S, Mayet. I.  
Prevalance of antibodies to hepatitis C virus among Saudi patient, with chronic liver disease.  
Hepatogastroentorology. 1992 Aug: 39 (4):337-9,
- 13- Badur S; Viral Hepatitle Savaşım Derneği raporu. 1991
- 14- Beorchia S.; Vincent- C; Revillard- JP; Trepo-C.Elevation of serum  $\beta 2$  microglobulin in liver disease. Clin-Chim- Acta. 1981, Feb 5; 109 (3): 245-55
- 15- Canoruç F,Muallaoglu S,Yenice N,Değertekin H, Göröl V ve Canoruç N; Gönüllü Kan Dönürlerinde Anti HCV sıklığı Gastroenterohepatoloji 4 (2), Nisan 1993: 130-132
- 16- Capra-F; Casaril-M; Gabrielli. GB; Tongnella-P; Rizzi-A; Dolci- L;Colombari-R; Mezzelanı-P; Corroher-R; De- Sandreh Alphainterferon in the treatment of chronic viral hepatitis: effects on fibrogenesis serum markers.j.Hepatol, 1993. Apr, 18 (1): 112-8
- 17- Chan KH, Hargre MP, Deckor RH et al Serodiagnosis of recent hepatitis B infection by IgM class anti HBc, Hepatology 1983; 3; 142
- 18- Chuang - WL, Chuang-Wy. Lu - SN, Lin ZY, Chen-SC,Hsieh-MY, Wang- LY, You- SL, Chan-Cs,  
The role of hepatitis C virus in chrouic Hepatitis B virus infection  
Gastroenterol- Jpn. 1993. May: 28. Suppl.S.23-27

- 19- Coursaget-P, Chiron-Jp, Barren- JL, Barin-F, Cottey-P Tortey-E, Yurannet-B, Diop-B, M. Boup-S, Dirop-Mar-I; et al Hepatitis B virus serological markers in Africans With liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma IARC- sci-publ. 1984 (63):181-98
- 20- Çakaloğlu Y., Ökten A, Yalçın S. Türkiyede HBV İnfeksiyonu seroepidemiolojisi. Turkish J. Gastroentero hep 1; 49,53; 1990
- 21- Çakaloğlu Y, Ökten A, Kaymakoğlu S, Badur S, Yalçın S, Hepatit B virusuna bağlı, Alkolik ve kriptojmik kronik karaciğer hastalıklarında ve kan donörlerinde hepatit C virus antikor prevalansı. Gastroenteroloji kongresi Kongre kitapçığı 1991, Nevşehir.
- 22- D'Amelio-R, Matricardi-pm, Biselli-R, Stroftalmi- T, Mele-A Speda-E, Chronne-Pm, Biselli-R, Stroffolini-T, Mele-A, Spada-E, Chronne-P, Rapicetta M, Ferrigno-L, Pasguini,P. Changing epidemiology of hepatitis B in İtaly: Public health implications. Am-J-Epidemiol. 1992 May 1; 135 (a): 1012-8.
- 23- De Caestacker- JS; Jasrawi -Rp; Petroni-ML; Northfield-TC. Ursodeoxycholic acid in Chronic liver disease Gut. 1991 sep; 32 (9)1061-5.
- 24- Değertekin H, İlçin E, Gül K ve Ark. Kırsal Alanda HBsAg ve anti HBs İsdiansı VII Türk Gastroenteroloji Kongresi, 25,28 Ekim Diyarbakır, Bildiri kitabı, 107, 1987,
- 25- Değertekin H, Uzunalimoğlu Ö. Güneydoğu Anadolu Bölgesinde çeşitli karaciğer hastalıklarında HBsAg sıklığı. Ankara Tıp Fak. Mecm. 46.478-487 (1983)
- 26- Değertekin H, Göral V, Canoruç F, Arıkan E, Karaciğer sirozu vakalarında HBV ile ilgili serolojik özellikler, Ankara Tıp Bülteni 1989, 11:79.84.

- 27- Değertekin H, Uzunalimoğlu Ö, Paykoc Z, Aktan H ve Çobanoğlu N, Güneydoğu Anadolu Bölgesinde karaciğer siroz etyolojisinde HBsAg'nin rolü. Ankara Tıp Fak. Mecm 32:2.165 (1979)
- 28- Doğan Y.  
Asemptomatik Hepatitis B. virus taşıyıcılarında Viral hepatitis Markerleri Uzmanlık Tezi, Dicle Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları A.B.D. Diyarbakır. 1994
- 29- Dolar M.E., Ayaz S, Baysal Ç., Yılmaz U., Boyacıoğlu A.S ve Caner M.E. Kronik karaciğer hastalıklarında serum Retinol-binding protein düzeyi
- 30- Dolar M.E; Baysal Ç; Ayaz S; Yılmaz U; Şahin B. Karaciğer Sirozunda Fibrinolitik Enzim Sistemi Gastroenteroloji Cilt 3, Sayı 4, 1992
- 31- Emri S, Bayraktar Y, Arslan S, karacaoğlu E, Arıcıoğlu S, Kayhan B, Telatar H.  
HbsAg (+) kronik karaciğer hastalıklarında Delta Hepatiti VIII. ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi Bildiri Kitapçığı 1989-92.
- 32- Erbaş O., Esen B.A., Acar N.S., Soydiñç J., Acar Y., Şahin B. HBsAg Pozitif kronik hepatitlerde HLA Antijenleri-Gastroenteroloji, (4),1, 1993.
- 33- Erbaş O, Gürbüz Y, Acar N, Acar Y, Aktan F, HBV enfeksiyonlarında Delta antikor sıklığı. Gastroenteroloji 1991: 2,2 11-119.
- 34- Fagan EA, Davicon FD, Trowbridge R, Cormon WF, smith HM, Tedder R and Williamd R. Detection of Hepatitis B virus DNA sequences in liver in HBsAg seronegative patients with liver disease with and without anti HBc antibodies Quartely Journal of medicine, New series 78, No: 286, pp. 123-134, February 1991.

- 35- Favurov-Mo, Fields-HA, Yashina-TL, Goldberg EL, Yeramishantsev-AK, Rakchimova HK, Burbov-AN, Margolis HS and Lvor-Dk. Hepatitis C virus in the etiology of chronic hepatitis and liver cirrhosis possibility of on mixed viral infections due to parenteral transmission .  
J. Med. virol 1992 Mar 36 (3):184-187
- 36- Fuianu-B, Panullo-A, Annovazzi-G, D'anna-C, Materazzetti-B, Ne, tola-G, Puoti-C.  
Risk factors and association with HBV infection in Chronic C Hepatitis  
Ital-J. Gastroenterol. 1992 Sep:24 (7): 409-411
- 37- Gaeta GB, Rapicetta M, Sandaro A, Spadaro-FC, Freni AM, Ajello A, Constantino A, Givsti G. Prevalence of anti HCV antibodies in patients with chronic liver disease and its relationship to HBV and HDV infections  
Infection 1990 sept-oct: 18 (5): 277-9.
- 38- Gandhi-BM, Irshad-M, Acharya Sk, Joshi-YK and Tandon- BN. Hepatitis B Virus replication in patients With Chronic Liver diseases. Gastroenterol-  
Jpn 1990. Apr; 25 (2):258-64
- 39- Gokulan C, O'Garman T, Corbett FG, Mc- Carthy CF.  
Prevalence of hepatitis C antibodies in patients with liver disorders in the west of Ireland  
Irish-Med. Jun. January 1993. vol. 86. No.1: 32-33
- 40- Göral V, Değertekin H, Turhanoglu M, Canoruç F, Arıkan E.  
Güneydoğu Anadolu Bölgesinde karaciğer sirozu etyolojisinde HCV'nin yeri.  
Gastroenteroloji 1992; 3,2: 285-288
- 41- Gürakar M, Gürakar A- Karaciğer Hastalıkları (Hepatoloji), 3. Baskı  
İstanbul.



- 42- Gürbüz A.K, Dağalp. K. Bağcı S, Karaeren N, Alper A. Viral etyolojili kronik karaciğer hastalıklarında ursedooxycholic asit tedavisi. Gastroenteroloji Cilt 4, Sayı 3, 1993
- 43- Harvath- G; Tolvaj-G; Stotz-G; David-K. The incidence of hepatitis delta virus infection in chronic liver diseases in Hungary Acta-Med-Hung- 1992-93; 49 (1-2):109-117.
- 44- Katayama K, Hayashi N, Sasaki Y, Kasahara A; Ueda K, Fusamoto H, Sato N, Chisaka O, Matsubara K, and Kamada T. Detection of Hepatitis B Virus X gene protein and antibody in Type B Chronic Liver Disease Gastroenterology, 1989; 97: 990.8.
- 45- Kershenobich D, Vargas F, Garcia- Tsao G ek al. Colchicine in the treatment of cirrhosis of the liver N. Engl J. Med. 1988; 318:1709
- 46- Kılıçturgay K., Ed. Viral Hepatit 1992
- 47- Kloczko-J; Mian-M; Wojtukiewicz- MZ; Babiuch-L; Bielawiec M; Galar-M. Plasma protein C as a marker of hepatocellular damage in alcoholic liver disease Haemostasis. 1992,22 (6): 340-4.
- 48- Kobayashi-F; Ikeda-T; Marumo-F; Sato-C Adenosine deaminase isoenzymes in liver disease. Am.J. Gastroentrol. 1993 Feb; 88 (2): 266-71
- 49- Krogsgaard K; Hepatitis B Virus DNA in serum Applied molecular biology in the evaluation of hepatitis B Infection Liver 8; 257 (1988).
- 50- Maxwell SRJ, Oates BC and Sidebottom A.J.Efficacy of hepatitis B vaccination: Knowledge among clinical medical students, Br. Med.Journ 1993 Jul, (307).301.
- 51- Mc. Mahon BJ, Alward WLM, Hall DB. et al Acute hepatitis B virus infection; Relation of age to clinical expression of disease and subsequent development of carrier state. J Infect Dis. 151; 599-603. 1985

- 52- Mc. İntrye N. Plazma lipids and lipoproteins in liver disease. Gut, 1978; 19;526.
- 53- Menevşe A. Menevşe S: Temel Biyokimya Ankara İktisadi Ticaret İlimleri Akademisi Gatezecilik ve Halkla İlişkiler Yüksekokulu Basımevi, 1982
- 54- Milani.S.,Herbot. H, Shupper D.Stein H and Surrenti C.Transforming Growth factors B<sub>1</sub> and B<sub>2</sub> are differantially expressed in fibrotic liver Disease Am.Journ. of. Path. Vol: 139.No:6. Dec.1991.
- 55- Oğuz P, Şaşmaz N, Cengiz D, Onarant HBsAg pozitif kronik karaciğer hastalıklarında ve taşıyıcılarda Delta Hepatiti. Gastroenteroloji 1991; 2,2: 138-140
- 56- Otu-AA  
Hepatocellüler Carcinoma, hepatic cirrhosis and Hepatitis B Virus infection in Nigeria, Cancer 1987. Nov 15, 60(10) 2581-5
- 57- Özdemir S, Sonsuz A, Gürakar M: Hepatit Delta virus (HDV) enfeksiyonu ve ülkemizdeki sıklığı. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Derg. 22; 509-515,1991,
- 58- Özyılkan E, Tatar G, Köseoğlu T, Telatar H. Prevalance of AntiHCV antibodies in HBV-Related Chronic liver Disease and its Relation ship to HDV infection Tr. J.of. Medical sciences 21 (1994):35-37.
- 59- Ramadori- G; Zohrens- G; Manns-M; Rieder H; Dienes-HP, Hess-G; Meyer-KH; Buschenfelde-Z. Serum Hyalurndate and type III procollagen aminoterminal propeptide concantration in Chronic liver disease- Relationship to Cirrhosis and disease activity Eur-J-Clin-İvest. 1991 Jun; 21 (3): 323-30.
- 60- Ramesh-R, Manshi-A,Panda-SK.  
Prevalence of hepatitis C virus antikodies in chronic liver disenses and hepatocellular carsihoma patient in india-J-Gastroentesol-Hepatol. 1992 Jul-Aug: 7 (4): 393-395

- 61- Rezvan H, Forouzandeh B. Taroyan S, Fadaiee S, Azordegan F.  
A Study on Delta Virus Infection and its clinical impact in Iran. *Infection*  
18:26-8,1990
- 62- Rizetto M, Verma G; Delta hepatitis J. *Hepatol* 1; 187-193-1985
- 63- Seef LB, Dienstag JL: Transfusion associated non-A,non-B hepatitis  
wher do we go from here?  
*Gastroenterology* 95:530-33,1988
- 64- Shaw. S; Worner-TM; Lieber-C S. Freguency of hyperprolinemia in  
alcoholic liver Cirrhosis: Relationship to blood lactate. *Hepatology*. 1984  
Mar-Apr; 4 (2):295-9;
- 65- Sheehan, M., P. Haythorn; Predictive Values of varions Liver function test  
with respect to the Diagnosis of liver Disease Progress in clinical enzym  
ology, maason. Pbl-New York, S.184,1980
- 66- Sherlock S and Dooley J. Disease of the liver and biliary system. Ninth  
Edition. 1993.
67. Stancikova M, Frysak-2; Trnavsky-k Effect of Colchicine on the activity of  
cathepsin Band D in human liver cirrhosis.  
*Acta-Med-Hung*. 1987; 44 (2-3): 181-8
- 68- Takada N, Takase S, Takada A,Date T. HCV genotypes in different  
countries. *Lancet* 1992; 339: 808
- 69- Tecimer C, Durmaz R, Durmaz B, Temel İ, Günal S ve Aladağ M.  
Hepatitis Delta virus infection Among the different Groups in the region  
of Malatya  
*Gastroenteroloji*, 1993 4,2: 257-259.
- 70- Topalaga D, Forzani B,etal.

- Prevalance of the hepatitis delta virus in Rumania Hepatogasrol. 33.238-39. 1989.
- 71- Toprak N, Toktaş S, Muallaoglu S, Yenice N, Sağlıklı kişilerde ve karaciğer sirozlu olgularda Hepatit B yüzey antijen ve antikor oranı, Gastroenteroloji, Cilt 3, Sayı 2, 1992: 282-285
- 72- Uchihara-M; Izumi-N; Sato- C; Maruma F. Clinical Significance of elevated plazma endothelin concentration in patients with cirrhosis, Hepatology-1992. Jul ; 16 (1): 95-9
- 73- Uzunalimoğlu Ö, Dönderici Ö, Çetinkaya H, Karayalçın S, Sipahi N Kronik karaciğer hastalığında hepatit C virus antikor Prevalans, Gastroenteroloji 1990:1:15-17.
- 74- Wang WL, London WT , Lega-L. Feitelson MA , HBxAg ın the liver from carrier patients with chronic hepatitis and cirrhosis . Hepatology, 1991 Jul; 14(1): 29 37.
- 75- Wilson J.D.et al. Harrison Principles of İnternal Medicine. Twelfth edition. vol.2.Mc Graw.Hill.inc. İnt.Ed.1991
- 76- Wyngaarden J.B. and Smith L.tl. Cecil Textbook of medicine, 18 th Edition, Vol.1 W.B. Saunders İnt.Ed. Philedelphia. 1988
- 77- Yalçın S, Ökten A, Ulagay I; Türkiye de Sirozun bazı özellikleri Diyarbakır Tıp Fakültesi 1. Kurultayı serbest Bildiri. 20.22 Ekim 1991
- 78- Zhang Y. Y., Hansson BG, kuo L S, Widell A, Norderfelt E. Hepatitis B virus DNA in serum and Liver is commonly Found in Chinese Patients with Chronic Liver Disease Despite the presnce of Antibodies to HBsAg Hepatology. V-1 17,NO, 4 1993; 538-544
- 79- Zhang- DF, Zhan- Ys, Jia-XP.  
Prevalance of antibodies to hepatitis C virus in Chinese patient whit viral hepatitis and hepatic failure. Chin-Med-J Engl.1992. Jul:105 (7):539;543