

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ESOGÜ TIP FAKÜLTESİ GASTROENTEROLOJİ
BİLİM DALINDA
2001-2011 YILLARI ARASINDA KRONİK VİRAL
HEPATİTLİ HASTALARIN GENEL
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ebru TAŞ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenteroloji Bilim Dalı
TİPTA YANDAL UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2012

T.C.

ESKİSEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**ESOGÜ TIP FAKÜLTESİ GASTROENTEROLOJİ
BİLİM DALINDA
2001-2011 YILLARI ARASINDA KRONİK VİRAL
HEPATİTLİ HASTALARIN GENEL
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ebru TAŞ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Gastroenteroloji Bilim Dalı

TIPTA YANDAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ayşegül HARMANCI ÖZAKYOL

ESKİSEHİR

2012

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

Tc

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Ebru TAŞ'a ait "ESOGÜ Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalında 2001-2011 Yılları Arasında Kronik Viral Hepatitli Hastaların Genel Değerlendirilmesi" adlı çalışma jüriimiz tarafından Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda Tipta Yandal Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Baskanı

Prof. Dr. Ayşegül ÖZAKYOL HARMANCI
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Aysen AKALIN
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji ve Met. Hastalıkları Bilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Cengiz KORKMAZ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Rumatoloji Hastalıkları Bilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun Tarih
ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalında yapmış olduğum yandal uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren eğitim sorumlum ve tez danışmanım Gastroenteroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ayşegül Harmancı ÖZAKYOL'a teşekkür ederim.

ÖZET

Taş, E. ESOGÜ Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniğindeki 2001-2011 yılları arasındaki kronik viral hepatitlerin genel değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı Yan Dal Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2012 KVH'in ülkemiz için en önemli nedeni viral hepatitlerdir. KVH yaptığı bilinen iki etken hepatit B ve C virusleridir. Oluşturabilecekleri klinik tablo asemptomatik hastadan siroz ve HCC'ye kadar geniş bir yelpazede yer almaktadır. Amacımız Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Polikliniği'nde 2001-2011 yılları arasında takip ve tedavi edilen KVH'lı hastaların verilerinin dökümante edilmesi, hastaların demografik özelliklerinin ve tedaviyi etkileyen faktörlerin irdelenmesiydi. Polikliniğimizde 2001-2011 yılları arasında takip edilen 193 KVH'lı olgunun dosyaları retrospektif olarak incelendi. Olguların 95'i KHC, 80'i KHB ve 18'i dual enfeksiyona sahipti. KVH'lerde cinsiyet dağılımında KHC'de kadın, KHB'de ise erkek dominansı vardı. Yaş grubu dağılımında tüm KVH'ler anlamlı olarak 45-64 yaş grubunda daha fazla tespit edildi. KHC'de DM ve HT diğer KVH'lerden anlamlı olarak fazlaydı. Tedavi öncesi viral yük KHC'de yüksek, KHB'de ise düşük viremi şeklindeydi. KHB'lı 80 hastanın 13'i HBeAg pozitif iken 63'i HBeAg negatifti. KHB'de HBeag pozitif grubun viremi düzeyleri negatiflere göre anlamlı olarak yüksek bulundu. KHB tedavisinde en iyi sonlanım noktalarından HBsAg kaybı 2 (%3) hastada gerçekleşmişti. KHC'de hem KVV ve hem de tedaviye yanıtı olan grupların viral yükleri olmayanlara göre daha düşük saptanmıştı, ayrıca KVV'ı olan grubun hastalık yaşı olmayanlara göre daha düşüktü. KHC'de genel olarak bakıldıgında tedavi sonu yanıt oranı %57, KVV'a bakılanlarda KVV oranı %68 olarak tespit edildi. KHC'de en sık yan etkiler flu-like sendrom ve otoimmünite tetiklenmesi olarak tespit edildi. Sonuç olarak; KVH'ler toplum sağlığını tehdit eden önemli hastalıklar olup bu hastalıkların en sık görüldüğü riskli grupların belirlenerek bunlara yönelik tarama programlarının geliştirilmesi ve tedaviye yanıt verebilecek grupların öngörülebilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kronik Viral Hepatit, Kronik Hepatit B, Kronik Hepatit C

ABSTRACT

Tas, E. General Evaluation of chronic viral hepatitis in ESOGU Faculty of Medicine Gastroenterology Clinic Between 2001 and 2011. Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology, Subspecialty Thesis, Eskisehir, 2012. Viral hepatitis is the most important cause of CVH in our country. Two factors known to cause CVH are hepatitis B and C viruses. It has a wide range of clinical manifestations from asymptomatic patients to cirrhosis and HCC. We aimed to document the data of patients with CVH treated and followed-up in ESOGU Faculty of Medicine, Gastroenterology Clinic between 2001 and 2011 and to evaluate the demographic characteristics of patients and the factors affecting treatment. Medical records of 193 CVH patients followed-up in our clinic between 2001 and 2011 were retrospectively analyzed. Of the patients, 95 had CHC, 80 had CHB and 18 had dual infection. In terms of gender distribution in CVH, female and male dominance was found in CHC and CHB, respectively. In terms of age distribution, CVH was significantly more seen in the age group of 45-64. DM and HT were more common in CHC patients compared to other CVH patients. Pre-treatment viral load was high and low viremia in CHC and CHB patients, respectively. HBeAg was positive in 13 and negative in 63 patients out of 80 CHB patients. Viremia levels were significantly higher in HBeAg-positive CHB patients than HBeAg-negative ones. One of the best outcomes in the treatment of CHB, HBsAg loss, was seen in 2 patients (3%). Among patients with CVH, viral load was lower in those with SVR or response to treatment than those without; age of the disease was lower in patients with SVR than those without. Post-treatment response rate was 57% in patients with CHC and the rate of SVR was 68% in patients evaluated for SVR. The most common side effects of the CHC treatment were flu-like syndrome and induction of autoimmunity. In conclusion, CVHs are the major diseases that threaten public health and further studies are needed to develop screening programs for the identification of patients at high risk for these diseases and to predict the patients who will respond to the treatment.

Key Words: Chronic Viral Hepatitis, Chronic Hepatitis B, Chronic Hepatitis C

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii-viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix-x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLOLAR DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hepatit B	2
2.2.1. Virüsün Yapısı ve Özellikleri	2
2.1.2. Epidemiyoloji	7
2.1.3. Patojenez ve Patoloji	9
2.1.4. Klinik Belirti ve Bulgular	11
2.1.5. Tanı	13
2.1.6. Tedavi	18
2.2. Hepatit C	24
2.2.1 Virüsün Yapısı ve Özellikleri	24
2.2.2. Epidemiyoloji	26
2.2.3. Patojenez ve Patoloji	27
2.2.4. KHC'nin klinik özellikleri ve doğal gidiş	28
2.2.5. Tanı	29

	Sayfa
2.2.6 Tedavi	29
3.GEREÇ VE YÖNTEM	34
4.BULGULAR	39
5.TARTIŞMA	51
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	65
KAYNAKLAR	67

SİMGELER VE KISALTMALAR

AFP	Alfa feto protein
ALT	Alanin aminotransferaz
AntiHBcIgM ve IgG	Hepatit B virüs kor immünglobülin M ve G antikoru antikoru
AST	Aspartat aminotransferaz
AKY	Akut karaciğer yetersizliği
DNA	Deoksiribonükleikasit
DM	Diabetes mellitus
HAİ	Histolojik aktivite indeksi
HBV	Hepatit B virüs
HBeAg	Hepatit B virüs e antijeni
HBsAg	Hepatit B virüs yüzey antijeni
HCV	Hepatit C virus
HCC	Hepatoselüler karsinom
HPL	Hiperlipidemi
HT	Hipertansiyon
KHB	Kronik hepatit B
KHC	Kronik hepatit C
KKY	Konjestif kalp yetersizliği
KVV	Kalıcı viral yanıt
KVH	Kronik viral hepatit
LAM	Lamivudin
NA	Nükleoz(t)id analogu
NASH	Nonalkolik steatohepatit
NAYKH	Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı

PEG INF	Pegile interferon
PZR	Polimeraz zincir reaksiyonu
RNA	Ribonükleik asit
SUT	Sağlık uygulama tebliği
SVR	Sustained viral response
USG	Ultrasonografi

ŞEKİLLER

	Sayfa
1.1. HBV'nin genetik haritası	3
2.1. İyileşme ile sonlanan Akut HBV infeksiyonunda serolojik göstergeler	16
2.2. Akut hepatiti izleyerek kronikleşen HBV infeksiyonunda serolojik göstergeler	16
2.3. HCV genomunun yapısı	25

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. HBV infeksiyonunda serolojik testlerin yorumlanması	17
2.2. KHC'nin histolojik derecelendirilmesi	28
2.3. KHC'nin histolojik dönemlendirilmesi	28
3.1. Histolojik fibrozis skorlama sistemi	36
3.2. Modifiye histolojik aktivite indeksi	37
4.1. KHB, KHC ve Dual enfeksiyonun total olgu sayısı açısından dağılımı	39
4.2. KVH gruplarında cinsiyete göre dağılım	40
4.3. KVH gruplarında yaşa göre dağılım	41
4.4. KVH'lerde yandaş hastalıkların gruplar arasındaki dağılımı	42
4.5. KHB ve KHC'de yaş, tedavi öncesi ALT düzeyi ve viremi düzeylerinin ortalama değerleri	43
4.6. KHB ve KHC'de karaciğer biyopsisinde NAYKH varlığı-yokluğu ile HCVRNA, HBVDNA düzeyi ve tedavi öncesi ALT düzeyi arasındaki ilişki	44
4.7. KHB'de DNA düzeyi ile HBeAg arasındaki ilişki	44
4.8. KHB'de tedavi başlangıç gruplarının sayısal dağılımı	45
4.9. KHB'de cinsiyete göre NAYKH varlığı ve yokluğunun belirlenmesi	46
4.10. KHC'de KVY varlığı-yokluğu ile NAYKH varlığı-yokluğunun ilişkisi	47
4.11. KHC'de KVY varlığı-yokluğu ile başlangıç HCVRNA düzeyi ve hastalık yaşı arasındaki ilişki	48
4.12. KHC'de tedaviye yanılı ve yanıtsız hastalarda karaciğer biyopsisindeki fibrozis derecelerinin dağılımı	48
4.13. KHC'de tedaviye yanılı ve yanıtsız hastalarda karaciğer biyopsisinde NAYKH varlığı-yokluğunun sayısal dağılımı	48
4.14. KHC'de tedaviye yanılı ve yanıtsız hastalarda cinsiyete göre dağılım	49
4.15. KHC'de tedaviye yanılı ve yanıtsızlar arasında yaş ve tedavi öncesi HCVRNA düzeyi arasındaki ilişki	49
4.16. KHC'de PEG INF+ribavirin alan hastalarda gelişen yan etkiler	50
4.17. KHC 'de cinsiyete göre NAYKH varlığı ve yokluğunun belirlenmesi	51

1.GİRİŞ

HBV infeksiyonu ülkemizde karaciğer hastalıklarının en önemli nedenlerinden biridir. HBV'ye bağlı gelişen akut hepatit, kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatosellüler kanser gibi tablolar, medikal-cerrahi tedavileri ve ciddi komplikasyonları ile tıbbın birçok alanını ilgilendiren ve sağlık sorunları arasında önemli yer tutan bir hastalık grubunu oluşturur. HBV infeksiyonu ülkemizde ortalama % 6 (% 4.4-12.5) taşıyıcılık oranı ile yaklaşık 4 milyon insanımızı ilgilendirmekte, muhtemelen yüzbinleri bulan kronik hepatit ve karaciğer sirozu vakaları ile maddi ve manevi yönleri olan ciddi bir sorun oluşturmaktadır. Klinik olarak tanı konan ve tedavi edilen karaciğer hastalarının ötesinde, büyük bir grubun tanınmadığı veya tedavi şansı bulamadığı kabul edilmektedir. Dünyada yaklaşık 400 bin hepatit B hastası olduğu tahmin edilmektedir.

Hepatit C virus infeksiyonu hepatit B infeksiyonuna nazaran çok daha yüksek oranda kronikleşmektedir ve Ülkemizde kronik karaciğer hastalıklarının etyolojisinde önemli bir yere sahiptir. HCV infeksiyonu HBV infeksiyonu kadar yaygın değildir. Ülkemizdeki HCV prevalansı % 0.3-1.8 arasında olup yaklaşık 600 bin insanımızı ilgilendirmektedir. Dünyada yaklaşık 300 milyon kişide HCV infeksiyonu olduğu tahmin edilmektedir (1,2)

Çalışmamızın amacı; Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Polikliniği’nde 2001-2011 yılları arasında takip ve tedavi edilen KVH’lı hastaların dökümante edilmesi , hastaların demografik özelliklerinin ve tedaviyi etkileyen faktörlerin irdelenmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

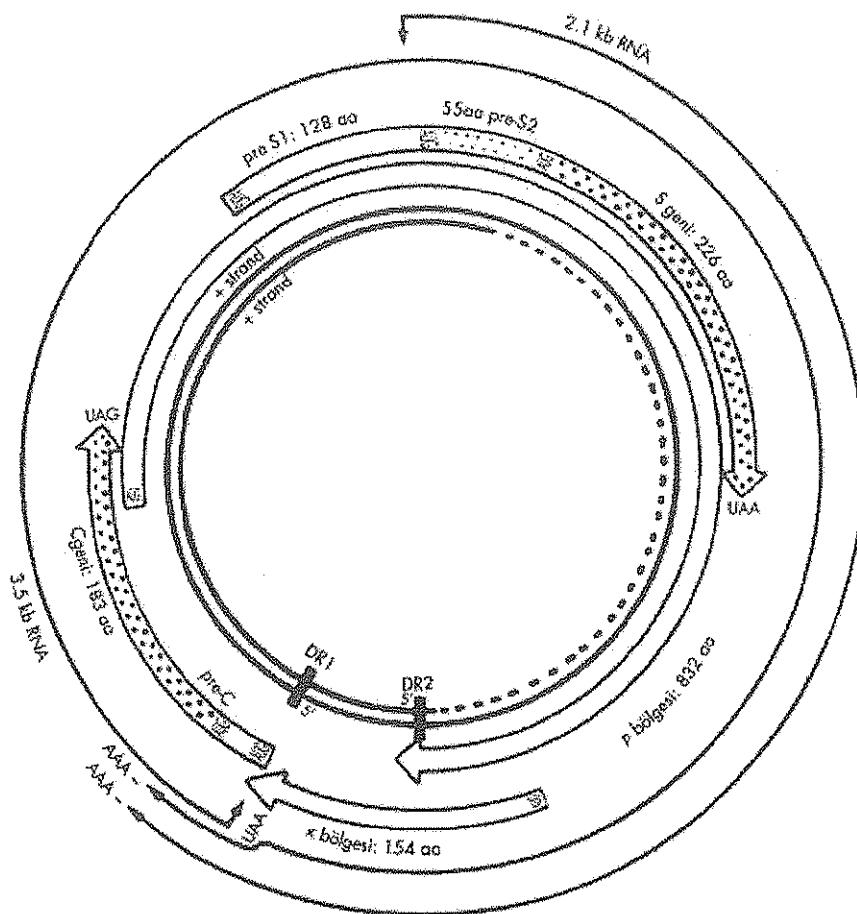
2.1.Hepatit B

2.1 .1 Virüsün Yapısı ve Özellikleri

Hepadnaviridea ailesinin Orthohepadnavirus genusunda yer alan HBV, ailenin diğer üyeleri olan kuş ve memeli virusları gibi dar bir konak spektrumu ve doku tropizmine sahiptir. Aynı ailede yer alan ördek hepatit B virusu (DHBV) ve Ağaçkakan hepatit B virusu (WHBV) ile %70'e varan dizi benzerlikleri vardır. HBV 42 nm çapında, sferik bir biçimde ve zarflı bir virustur. Hepatositlerde replike olur ve karaciğer fonksiyon bozukluğuna yol açar. Kısmen çift sarmallı olan 3.2 kb uzunlığında, sirküler DNA genomu içerir. Konak hücre yüzeyinden kazanılmış olan lipid zarf üzerinde üç formda viral yüzey antijeni (HBsAg) bulunur: Büyük (L), orta (M) ve küçük (S) yüzey antijenleri. Virusun kapsidi 27 nm çapındadır; çekirdek antijeni (HBcAg), infektivite antijeni (HBeAg) ve viral genom ile polimeraz enzimini içerir. HBV ile infekte hastaların kanında elektron mikroskopu ile üç ayrı viral partikül gösterilmiştir. 42-47 nm çapında olan partiküller (Dane partikülü) tam HBV virionu olup infeksiyözdür. 17-25 nm çapındaki sferik yapılar ile 17-25 nm eninde ve birkaç yüz nm boyundaki filamentöz partiküller infeksiyöz değildirler. Bu partiküllere karşı nötralizan antikorlar sentezlenmektedir (3-7).

Genomun Yapısı

Hayvan virusları içinde en küçük genoma sahip HBV'nin genomu 3200 nükleotid uzunluğundadır (şekil 1). Sirküler yapıdaki bu genom kısmen çift sarmallıdır. Negatif polariteli ipçik tam bir halka oluşturur, pozitif polariteli ipçik ise daha kısadır ve değişken uzunlukta bulunur. Negatif ve pozitif ipçiklerin 5' ucundaki hidrojen bağları onları bir arada tutar. Her iki ipçik üzerinde "Direct repeats 1" (DR1) ve "Direct repeats 2" (DR2) olarak tanımlanan 10-12 nükleotidlik benzer diziler bulunur. Negatif ipçiğin 5' ucunda kovalen bağlanmış viral polimeraz ve pozitif ipçiğin 5' ucunda kovalen bağlanmış oligonükleotid RNA bulunur. Viral genomun bu yapısı gevşek sirküler DNA (rc DNA) olarak adlandırılır.



Şekil 2.3. HCV genomunun yapısı

HBV, proteinleri sentezlerken aynı genomik dizileri, kayan çerçeveler esasına göre farklı açık okuma çerçeveleri (Open Reading Frame = ORF) olarak kullanır. Genomdaki nükleotid dizilerinin yarısı, birden fazla mRNA sentezi için kullanılır. Ayrıca aynı ORF içerisinde birden fazla başlangıç kodonu bulunur. Bu şekilde birbiri ile ilişkili, birden fazla proteinin sentezi sağlanır. Genom içerisinde bu proteinleri kodlayan genler sunlardır

S Geni: Büyük (39 kD), orta (31 kD) ve küçük (24 kD) yüzey proteinlerini kodlar.

C Geni: İki ayrı protein sentezletir. Bunlar 21 kD'luk çekirdek proteini (HBcAg) ve 30 aminoasitlik preC ürününü taşıyan 16 kD'luk infektivite proteinini (HBeAg) kodlar.

P Geni: DNA polimeraz, revers transkriptaz ve RNaz H aktivitesine sahip olan viral polimeraz enzimini kodlar.

X Geni: X proteinini kodlar.

Virusun Replikasyonu

HBV'nin plazma yarı ömrü 24 saatdir, günlük virion üretimi 10^{11} kadardır. Prodüktif infeksiyon çok kısıtlı hücrede gerçekleşir, HBV'nin tek kanıtlanmış infeksiyon bölgesi hepatositlerdir. Safra kanalı epitelyum hücreleri, böbrek ve lenfoid dokuda replikasyon bölgesi olabilir fakat hepatosit dışındaki replikasyon bölgelerinin viral patogenezde rolü olmadığı düşünülmektedir. Lenfositlerdeki replikasyon viral persistans için ikincil bir rezervuar olabilir (7). Viral replikasyon, pregenom olarak adlandırılan RNA (pg RNA) aracısını kullanarak revers transkripsiyonla rc DNA sentezlenmesi basamaklarını içerir.

Virusun hücre içine girmesi ve çekirdekte çift ipçikli DNA'nın tamamlanması: Viral tutunma ve hücre içine giriş için hepatosit reseptörü ve virusun preS proteinini etkileşir. PreS1 proteinini 3-77. aminoasitleri viral infektivite ile ilişkilidir. PreS2 ayrıca albumine bağlanır ve hepatosite bağlanmada albumini aracı olarak kullanır. Viral tutunmayı takiben membran füzyonu ile nükleokapsid sitoplazmaya girer, pasif difüzyon veya tübüler taşınım ile çekirdeğe taşınır. Viral replikasyonun başında polimeraz enzimi rc DNA'sının tamamlanmasında rol oynar. Negatif ipçiğin 5' ucuna tutunmuş olan viral polimeraz, pozitif ipçiğin 5' ucuna tutunmuş olan kısa RNA dizisinden başlayarak pozitif ipçiği tamamlar. Oluşan kovalen bağlarla kapanmış sirküler DNA (covalently closed circuler DNA=cccDNA) viral pg RNA için kalıp görevi gördüğünden infeksiyonun bağladığını gösterir. Virus infeksiyonundan 24 saat sonra karaciğerde cccDNA gösterilmiştir.

Pregenomik ve subgenomik RNA'ların sentezi: Çekirdekte hücresel RNA polimeraz II enzimi kullanılarak cccDNA'dan, mRNA'lar sentezlenir. "Core promoter" bölgesi viral replikasyonun merkezidir ve negatif ipçikten pregenomik RNA (pg RNA) olarak adlandırılan 3,5 kb'lik en büyük RNA'yı sentezletir. Sentezlenen mRNA'lar sitoplazmaya taşınarak translasyona uğrar ve viral proteinler sentezlenir.

Viral kapsidin sentezi ve genomun replikasyonu: pg RNA önce 200-300 molekül çekirdek proteini sentezletir, sonra polimeraz sentezine izin verir, sentezlenen polimeraz kendi mRNA'sının 5' ucuna bağlanarak revers transkripsiyonu başlatır ve aynı anda çekirdek içine yerleşir. Polimerazın sentezlenmesi pg RNA

sentezlenmesini durdurur. pg RNA'nın 5' ucundaki enkapsidasyon dizisi (e-dizisi) adı verilen nükleotid dizileri, viral polimeraz enzimini bağlar ve viral korun yapımı başlar. Çekirdek proteinleri ikişer ikişer bir araya gelir, disülfit bağları ile stabilize olur, bu birimlerden 120 tanesi bir araya gelerek ikozahedral kapsidi oluşturur. Enkapsidasyon dizisi taşıyan pg RNA'lar kapsid içine yerleşir ve pg RNA'dan revers transkripsiyon ile negatif DNA ipçığının sentezi, viral çekirdek içinde, sitoplazmada gerçekleşir. Negatif DNA sentezlendikten sonra viral polimerazın RN'az H aktivitesi ile pg RNA yıkılır ve DNA polimeraz aktivitesi ile 5' ucundaki RNA primeri kullanılarak pozitif ipçik sentezlenir. Pozitif ipçik sentezi için negatif ipçığın 5' ucundaki DR1 bölgesindeki primer, DR2 bölgesinde taşınır ve pozitif ipçik sentezi buradan başlar. Her iki ipçığın 5' uçları bu yüzden farklıdır. Pozitif ipçığın sentezi tamamlanmaz ve eksik kalır. Her iki ipçik 5' ucundan bağlanarak rc DNA sentezi tamamlanmış olur (3-7).

Diğer proteinlerin sentezi: Zarf ya da yüzey proteinleri, 2.1 ve 2.4 kb'lik subgenomik mRNA'lardan sentezlenirler. Yüzey proteinleri, nükleokapsidin zarfını kazanması için gereklidir. Her üç yüzey蛋白ini de glikozillenmiştir ve Dane partikülünde yer alırlar. Büyük ve orta yüzey proteinleri Dane partikülünde eşit miktarda bulunurlar ve tüm yüzey proteinlerinin %30'unu oluştururlar. Küçük yüzey protein ise Dane partikülünden 100 kat daha fazla sentezlenir ve infekte hücreden salınır. İnfekte kişilerde kana salınan ve fazla bulunan sferik ve filamentöz partiküler antikorlarla kompleksler oluşturur ve hastalık sırasında görülen immun kompleks sendromlarına yol açarlar. Büyük hücre protein ise hücreden salınmaz ve aşırı sentezlendiğinde karaciğerde "buzlu cam hücreleri" görüntüsünü oluştururlar (4). HBV replikasyonu sırasında endoplazmik retikulum zarına transmembranöz olarak yerleşen büyük yüzey proteininin iç kısmında kalan dizileri, virusun infekte edeceği hücre için reseptör görevini üstlenir.

İnfektivite proteini (HBeAg): Kor proteinini sentezleten başlangıç kodonundan daha önce yer alan diğer bir başlangıç kodonundan başlayarak preC+C protein sentezlenir. Precore bölgesi bu proteini endoplazmik retikulum'a yönlendiren sinyali taşıır. Endoplazmik retikulumda konak proteazları proteinin karboksi terminalini ayırr ve HBeAg oluşur. HBeAg'nin tam fonksiyonu bilinmemektedir, replikasyon için gerekli değildir. HBcAg ile çapraz immun reaktivitesi nedeni ile

konak immun yanıtını, virusla infekte hücrelerden uzak tuttuğu düşünülmektedir. HBeAg sentezleyemeyen mutant viruslarla oluşan infeksiyonlarda daha ağır hepatik hasar görülmesi de bu şekilde açıklanabilir. HBeAg'nin fazla miktarda olması, aktif viral replikasyonu gösterir.

X proteini: Doğal infeksiyondaki rolü tam olarak bilinmemesine karşın, virus replikasyonu için gereklidir. Viral genom transkripsiyonu için gerekli olan bu protein, aynı zamanda kronik infeksiyonda hepatosellüler karsinom (HCC) gelişmesinden de sorumlu tutulmaktadır (8).

Zarfın kazanılması ve hücreden salınma: Viral çekirdek endoplazmik retikulumdan geçerken zarf ve yüzey proteinlerini kazanır. Zarfın kazanılması için büyük yüzey proteinini gereklidir. L proteini endoplazmik retikulum zarına yerleşir, zarın iç kısmında kalan bölümleri çekirdek proteinleri ile bağlanarak tomurcuklanır. Her üç yüzey proteinini de içeren zarflı viruslar Golgi Cihazı'na taşınır, burada S proteininin asparagin rezidüsü glikozillenir ve olgun viriyonlar veziküler transport ile hücre yüzeyine taşınarak salınırlar (9).

Subtip ve Genotipler

S proteininin tüm HBV kökenlerinde ortak olan "a" determinantından başka iki determinantı daha saptanmıştır. Bunlardan biri 122. aminoasitte olup "d" ya da "y" özgülüğünde, diğeri 160. aminoasitte ve "w" ya da "r" özgülüğündedir. Bu üç determinantın kombinasyonu ile 4 ana serotip oluşur: adw, ayw, adr, ayr. "w" determinantının 4 antijenik çeşitliliği ile de subtipler 8'e ulaşmıştır. Daha sonra "q" determinantının bulunmasıyla subtipler 9'a ulaşmıştır: Bunlar ayw1, ayw2, ayw3, ayw4, ayr, adw2, adw4, adrq+, adrq- subtipleridir (10,11).

Mutant Viruslar

HBV ile infekte bireylerde infeksiyon yaşı arttıkça, viral populasyonda mutant virusların ortaya çıktığı saptanmıştır. HBV uzun yıllar kronik olarak kaldılarından, mutant kökenler zaman içinde birikmekte ve populasyona hakim olmaktadır. Bunun yanında antiviral tedavi verilmesi "wild type" virusa göre, replikasyon üstünlüğü olan mutant virusların seleksiyonu daha hızlı olmaktadır (12).

Precore/core Geni Mutasyonları

Kronik karaciğer hastalığı ve aktif viremisi olan birçok hastada, HBeAg'nin negatif olduğu görülmüştür. Bu hastalarda precore/core geninde 1896. nükleotidin

mutasyonu ile stop kodon oluşmakta ve HBeAg translasyonu durmaktadır. Çekirdek proteini (HBcAg) sentezi bu kodondan daha sonra başladığı için bu mutasyondan etkilenmemektedir. "e-minus" olarak adlandırılan bu varyant viruslar fulminan hepatit ve ağır kronik karaciğer hastalıklarında da tanımlanmıştır. HBV mutasyonlarının genotiplerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Precore 1896 mutasyonu A genotipinde nadirdir. Core promoter 1762 mutasyonu ise genotip B'den çok genotip C'de görülmekte ve daha ağır inflamasyona neden olmaktadır (13-16).

Düzen Mutaşyonlar

S geni , Pgeni ve X geni mutasyonlarıdır(17).

Virusun Stabilitesi

HBV, 30-32 °C'de saklandığında en az 6 ay, -20 °C'de ise 15 yıl infektivitesini kaybetmemektedir. Çok yoğun olmayan virus eter ve asit (pH:2,4) etkisinde 6 saatte, 98 °C'de 1 dakikada veya 60 °C'de 10 saatte infektivitesini yitirmektedir. Serum içerisindeki virusun infektivitesi doğrudan kaynatmakla 2 dakikada, 121 °C ve 0,5 atmosfer basınç altında 20 dakikada, 160 °C'de kuru sıcak hava ile 1 saatte kaybolmaktadır. 500 ppm klor solusyonunda 10 dakikada, %0.1-2 sıvı gluteraldehid, %70 izopropil alkol, %80 etil alkolde 2 dakikada inaktif olduğu gösterilmiştir (4-5).

2.2.2. Epidemiyoloji

Bulaşma Yolları

HBV temel olarak parenteral yolla (% 75) , infekte kişiyle cinsel ilişki (%15) ve perinatal yolla (%10-15) bulaşmaktadır.

Parenteral Yol: Kan ve kan ürünlerini nakli, damar içi uyuşturucu kullananlarda ortak enjektör kullanımı ve diğer ortak kullanılan kesici-delici aletler aracılığıyla bulaşma en önemli bulaşma yoludur. HBsAg negatif anti-HBc pozitif olanlardan yapılan kan ve dokuların aktarımı ile de virusun bulaşıldığı gösterilmiştir (21-23).

Cinsel Yolla Bulaşma: Taşıyıcıların cinsel salgılarında HBV bulunmakta ve cinsel eşlerinin mukozal giriş kapılarından girerek infeksiyona neden olmaktadır. Travmatik ilişkilerde ve başka bir cinsel hastalığın bulunması durumunda bulaşma riski daha da artmaktadır (24).

Taşıyıcı anneden bebeğe bulaşma: Transplasental (in utero), perinatal veya postnatal anne sütü ile bulaşma olabilir. İn utero bulaşma %10-15 oranındadır. En sık doğum sırasında infekte kan ve salgılar aracılığıyla bulaşma olmaktadır. HBeAg pozitif olan annelerden bulaşma daha yüksek orandadır (25).

Dünyada HBV İnfeksiyonu

Dünya nüfusunun yaklaşık %5'inde kronik HBV infeksiyonu vardır (300 milyon kişi). Her yıl yaklaşık 500 bin ile 1 milyon kişi HBV ile ilgili nedenlerden ölmektedir. HBV infeksiyonunun görülmeye sıklığı ve yaygın bulaşma şekli dünyanın farklı bölgelerinde değişiklikler göstermektedir. Buna göre dünya ülkeleri 3 gruba ayrılır (27-30).

1. Yüksek Endemisite Bölgeleri: Toplumda HBsAg pozitifliği %8'in üzerindedir. Dünya nufusunun %45'i bu bölgelerde yaşar. Japonya ve Hindistan dışında kalan birçok Asya ülkesi, Amazon bölgesi, Pasifik adaları, Avustralya ve Yeni Zelanda yerlileri bu grupta yer alır. Bu ülkelerde hayat boyu HBV ile karşılaşma riski %60'tan fazladır. Çoğu infeksiyon kronikleşme riskinin yüksek olduğu yenidoğan ve erken çocukluk döneminde kazanılmaktadır. Bu toplumlarda tüm hastalar içinde, perinatal bulaşma gebelerdeki HBsAg pozitifliği oranına bağlıdır. Anne HBsAg pozitif ve HBeAg pozitif ise immunoprofilaksi uygulanmadığı takdirde bebek %70-90 oranında infekte olur. Anne HBsAg pozitif HBeAg negatif ise bu oran %5-20'ye iner. HBV taşıyıcısı annelerin bebekleri doğumda infekte olmamışlarsa erken çocukluk döneminde yakın temas ile infekte olurlar. Güneydoğu Asya ülkelerinde HBsAg pozitif annelerin %35-50'si HBeAg pozitiftirler ve çocukluktaki kronik HBV infeksiyonlarının %30-50'si perinatal yolla kazanılmıştır. Diğer bölgelerdeki HBsAg pozitif kadınların HBeAg pozitifliği düşüktür ve bulaşma daha çok erken çocukluk döneminde olmaktadır. Bu ülkelerde çocuklarda kronik infeksiyon gelişmesi %1-2 oranında olup perinatal bulaş olguların %10-20'sinden sorumludur.

2. Orta Endemisite Bölgeleri: HBsAg pozitifliği %2-7 arasında olup, Dünya nufusunun %43'ü bu bölgelerde yaşar. Bu bölgelerde hayat boyu HBV ile karşılaşma riski %20-60 olup, infeksiyon tüm yaş gruplarında görülür. Gebe kadınların %2-7'si HBsAg pozitif olup bunların %20'den az bir kısmı HBeAg pozitiftir. Kronik infeksiyonların içinde perinatal infeksiyon daha seyrekir (%10- 20). Kuzey Afrika

ülkeleri, Ortadoğu ülkeleri, Türkiye'nin de içinde bulunduğu Akdeniz havzası, Doğu Avrupa ve Rusya orta endemisite ülkeleri arasında yer alır.

3. Düşük Endemisite Bölgeleri: Toplumdaki HBsAg pozitifliği %2'nin altındadır ve Dünya nufusunun %12'si bu bölgelerde yaşar. ABD, Kuzey ve Batı Avrupa ülkeleri ve Avustralya düşük endemisite ülkeleridir. Bu ülkelerde hayat boyunca HBV infeksiyonuyla karşılaşma riski %20'den azdır. İnfeksiyonların çoğu erişkinlerde ve risk gruplarında görülür.

Türkiye'de HBV infeksiyonu: Orta endemisite bölgesinde yer alan ülkemizde HBsAg pozitifliği %1-14.3 arasında bildirilmiştir. İstanbul ve İzmir gibi batı illerimizde %3-4.5 gibi daha düşük oranda HBsAg pozitifliği gösterilirken Diyarbakır, Elazığ, Van gibi Güneydoğu ve Doğu Anadolu illerinden %8-14.3 gibi yüksek oranlar bildirilmiştir (25,26).

2.1.3 Patojenez ve Patoloji

HBV infeksiyonunda karaciğer hasarının oluşmasında viral faktörlerden çok konak immun yanıtının rolü vardır. Yüksek düzeyde viral replikasyon gösteren fakat normal karaciğer enzim düzeyi ve histopatolojisine sahip olan kronik taşıyıcılar, virusun direkt sitopatik etkisi olmadığını göstermektedir. Ayrıca hücre kültürlerinde üretilen virusun, hücre canlılığı üzerine etkisi görülmemiştir. Yapılan araştırmalar virusun temizlenmesi ve karaciğer hasarının spesifik immun yanılara bağlı olduğunu göstermiştir. Akut infeksiyonda birçok viral antijene karşı CD4 + ve CD8 + T hücre yanıtları görülmektedir. CD4 + T hücre yanıtları özellikle kor ve polimeraz proteinlerine, daha az olarak da yüzey proteinlerine karşı gelişir. Virusun temizlenemediği kronik infeksiyonlarda CD4 + ve CD8 + T hücre yanıtları belirgin olarak azalmıştır, buna karşın hem akut hem de kronik infeksiyonlarda humorallar yanıtlar görülmektedir. Özellikle tümör nekrotizan faktör alfa (TNF- α) ve interferon-gamma (IFN-gamma), HBV'nin temizlenmesinde etkili olmaktadır. Bu sitokinler iki ayrı yolu aktive ederek nükleokapsidlerin ve viral nükleik asidin yıkılmasını sağlamaktadırlar. Akut infeksiyonda, virusu temizlemek için immun sistemin birçok kola aktive olduğu görülmektedir. Transaminazların yükseldiği dönemde, HBV proteinlerine karşı antikor sentezlenmeye başlanmış olmaktadır. Bunlar içinde en kritik olanı anti-HBs antikorlarıdır (27,28,31). Sınırlı akut infeksiyon sırasında HBcAg, HBeAg ve HBsAg'ye karşı güçlü CD4 + T hücre yanıtları gelişmektedir.

İyileşen akut HBV infeksiyonunda CD4 + T hücrelerinde Tip 1 sitokin yanıtı izlenmekte buna karşın kronik infeksiyonlarda Tip 2 sitokin yanıtı oluşturmaktadır. Sınırlı akut HBV infeksiyonunda Tip 1 T hücre yanıtlarının yanında güçlü poliklonal ve multispesifik sitotoksik T hücreleri (CTL) yanıtları da gözlenmiştir. Kor, zarf ve polimeraz proteinlerinin birçok epitopuna karşı olan bu CTL yanıtı, virusun temizlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Fakat karaciğer gibi solid organlarda bu yanıldan çok, sitokinler virusun temizlenmesini sağlamaktadır. TNF-a, HBV mRNA'sının yıkımını hızlandırır, ayrıca "core promoter" TNF-a, IFN-γ ve IFN-α'ya duyarlıdır ve bu sitokinlerin varlığında inhibe olmaktadır. HBV spesifik CTL'ler karaciğerdeki doku hasarından da sorumludur, CTL infekte hepatositi tanıyma apoptotik sinyal gönderir ve hepatositin ölümüne neden olur. Biyopsi örneklerinde apoptotik hepatositler asidofilik "Councilman cisimcikleri" olarak görülür. CTL'ler sitokinler aracılığıyla bölgeye makrofaj ve Naturel Killer (NK) hücrelerini çapğırır. Fazla HBsAg eksprese eden olgularda bunun sonucunda fulminan hepatitis gelişmektedir (32-35).

Histopatoloji

HBV infeksiyonunda buzlu cam hücrelerinin varlığı olguların büyük kısmında histolojik bir belirleyici olarak görev yapmaktadır. KHB histolopatolojisinde en sık görülen bulgular peripolezis (%91,30), nükleer polimorfizm (%86,9), buzlu cam hücreleri (%78,26), asidofil değişiklik (%65,21), asidofil cisim varlığı (%65,21), kumlu nukleuslar (%52,17) ve emperipolezis (%52,17)'dir (30).

HBV İnfeksiyonunda İmmün Yanıttan Kaçma Mekanizmaları

1. Gizli Bölgeler ve Antijenik Özelliğin Kaybı: HBV karaciğerin sıkışık parankiminde CTL saldırısından kaçabilir, ayrıca virusun precore/core genlerinde oluşan mutasyonlarla HBeAg sentezi durmakta ve virusa karşı oluşan immun yanıtlar oldukça zayıflamaktadır.

2. Antikorlardan Kaçma: Yüzey antijenlerinde "a" determinantlarında meydana gelen mutasyonlar, bu bölgeye karşı oluşmuş antikorların nötralizan etkisinden kaçabilemektedirler.

Antijen İşlenmesi ve T Lenfosit Sunumun Etkilenmesi: Viral antijenlerde değişikliğe yol açan mutasyonlar, bu antijenlerin MHC antijenlerine bağlanmasını ve TCR ile bağlanma özgüllüğünü etkiler. HBC proteininde meydana gelen bazı

mutasyonların, T hücre tanımmasını engellediği ve hatta farklı bağlanma bölgeleri nedeniyle değişik T hücre klonlarını aktive ederek immun yanımı antagonize ettiği gösterilmiştir.

3. Aktive T Hücre Yanıtlarını Değiştirilmesi: Virus yükünün çok fazla olduğu durumlarda, uzun süreli maksimal T hücre uyarısı, T hücrelerinde yanıtsızlığa veya apoptozis sinyaline neden olabilir. Bu durumda, subdominant epitoplarca uyarılan T hücreleri infeksiyonu kontrol etmeye çalışır. Fakat bu yanıt yeterli olmadığından kronik infeksiyon meydana gelir.

4. İmmun Yanıtı Değiştiren Viral Proteinler: HBcAg, IFN-P transkripsyonunu inhibe etmekte, terminal kısmı da IFN- a ve IFN-P'ya hücresel yanıtları inhibe etmektedir (36).

2.1.4. Klinik Belirti ve Bulgular

HBV infeksiyonunun seyri dört dönemde incelenebilir. Bunlar:

1. İmmuntolerans Dönemi: Bu fazın diğer adları 1. inaktif faz veya replikatif fazdır. Sağlıklı erişkinlerin inkubasyon dönemine karşılık gelir, yenidoğanlar da ise onlarca yıl sürebilir. Virus replikasyonu yüksek, aminotransferazlarda yükselme ve klinik belirti yoktur, histolojik değişiklikler yoktur veya minimaldir. Hastalarda HBeAg pozitiftir. Bu fazda tedavi verilmemelidir.

2.İmmunolojik Yanıt Dönemi: Bu fazın diğer adları immünreaktif faz (1. aktif faz) veya klerens fazıdır. İnflamatuar yanıt ve hücre harabiyeti bu dönemde görülür. Erişkinlerde akut hepatit tablosu bu döneme örmektir. İnfekte hücre ölümüyle birlikte HBV DNA düzeyi düşer, transaminazlar yükselir. Fazın başında HBeAg pozitif olup fazın sonuna doğru AntiHBe serokonversiyonu gerçekleşir. Klinik olarak sarılık tablosu görülebilir, kronik olgularda bu dönem 10 yıl veya daha uzun bir süre devam edebilir.Bu fazda hastalar tedavi edilmelidir.

3.Viral Replikasyonun Baskılndığı Dönem: Bu fazın diğer isimleri 2. inaktif faz veya HBV taşıyıcılığı dönemi dir. HBeAg kaybolur ve anti-HBe pozitifleşir, HBsAg halen pozitiftir. Aminotransferazlar normal düzeye iner. HBV'nin hepatosit DNA'sına integre

İmmun dönem: Bu fazın diğer adı 2. Aktif fazdır. HBsAg negatifleşip anti-HBs ortaya çıkar. Viremi düşük olup ALT dalgalı seyir gösterir. Bu dönemlerin gelişmesi bazı etkilere bağlı olarak farklılık gösterir. Genetik özellikler, diğer viruslarla

infeksiyonlar, immunsupresyon, cinsiyet ve HBV mutantları gibi faktörler infeksiyonun seyrini etkiler. Buna bağlı olarak da HBV infeksiyonunda farklı klinik tablolar görülür. Tedavi edilmesi gereken bir dönemdir.

5. HbsAg Negatif Faz: Tedavi gerekmeyez.

KHB dinamik bir süreç olduğundan bu fazların sırasıyla gitmesi şart değildir. syonu bu dönemde olur. Bu fazda datedavi vermez.

HBV Enfeksiyonunda Görülen Klinik Tablolar

Akut İnfeksiyon

İnkubasyon dönemi alınan virus miktarı ve kişinin immunite durumuna bağlı olarak 45-180 gün olarak belirlenmiştir. Akut infeksiyon, asemptomatik infeksiyon, sarılıklı kolestatik hepatit ve nadiren de fulminan hepatit olarak farklı klinik tablolarda görülebilir. Virusun alınmasından 6 hafta sonra HBsAg ve diğer aktif viral replikasyon göstergelerinin pozitifleşmesiyle birlikte biyokimyasal testlerde bozulma ve klinik belirtiler ortaya çıkar. Semptomatik akut hepatit tablosunun görülmesi kişinin yaşı ile ilişkilidir. Okul öncesi çocuklarda HBV infeksiyonu genellikle asemptomatik olarak geçirilir. Erişkinler de ise %25 oranında yorgunluk, iştahsızlık, kas ağruları, hafif ateş, kokulardan rahatsız olma, bulantı , sarılık görülebilir. Sarılıkla seyreden olgularda, idrar renginde koyulaşma, skleralar ve ciltte sararma gibi hiperbilirubinemi bulguları vardır. Nadiren fulminan seyreden infeksiyonda hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom ve kanama diyatezi ile akut karaciğer yetmezliği gelişir. Fulminan hepatitte mortalite riski %75'in üzerindedir ve yaşla birlikte artar. Akut HBV infeksiyonu geçirenlerin %10-20'sinde antijen antikor komplekslerine bağlı olarak ekstrahepatik belirtiler görülür. Bunlar, serum hastalığı benzeri sendrom, poliarteritis nodoza (PAN), membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN) ve çocuklarda papüler akrodermatitistir. Akut infeksiyonu geçiren birçok olgu immun yanıt ile virusu karaciğerden temizler ve iyileşme görülür. Oluşan anti- HBs antikorları kişiyi yeni infeksiyonlara karşı korur.

Kronik İnfeksiyon

Akut infeksiyonu takiben, HBsAg pozitifliğinin 6 ayı geçmesi durumunda kronik HBV infeksiyonundan söz edilir. Böyle olgularda anti-HBs saptanamaz. HBV infeksiyonunun kronikleşmesi ile yaş ve immun sistemin durumu arasında sıkı bir ilişki vardır. Doğum sırasında infeksiyonu alan bebeklerde kronikleşme %80-90

oranındadır, 6 yaş altında olanlarda %30, erişkenlerde ise %5- 10 civarındadır. Kronik infeksiyon riski hemodiyaliz hastaları, organ transplantasyon alıcıları ve kemoterapi hastalarında yüksek olarak bulunmuştur. Olguların çoğunda infeksiyon asemptomatiktir. Transaminazlar normal, karaciğer biyopsisinde normal histolojik yapı ya da portal alanda minimal mononükleer hücre infiltrasyonu görülebilir. Bu olgulara kronik persistan hepatit denir. Olguların %25'inde ise orta-belirgin derecede karaciğer enzimlerinde yükselme ve biyopside "piecemeal" nekrozu, lobuler inflamasyon ve asidofilik "Councilman inklüzyon cisimcikleri" görülür, böyle olgular da kronik aktif hepatit olarak adlandırılır. Kronik aktif hepatitte kliniğin ağırlığına göre değişen sürelerle, karaciğer sirozuna ilerleme görülebilir. Prognosu karaciğer hasarının derecesi ile ilişkilidir. Olguların %50'sinde aktif viral replikasyon vardır ve serum aminotransferazları yüksektir, bunların %15-20'sinde 5 yıl içinde siroz görülür. Olguların her yıl %7-20'sinde HBeAg spontan olarak kaybolur ve bu karaciğer hastalığının alevlenmesi ile beraberdir. HBsAg yıllık %1-2 oranında spontan olarak kaybolur fakat bu hastalar, ömürlerinin sonuna kadar infekte kalırlar. Hastalar normal aminotransferaz seviyesi ve normal karaciğer histolojisine sahipse bunların prognosu daha iyidir.

Hepatosellüler Karsinom (HCC)

Dünyada her yıl 500.000 kişi HSK nedeniyle ölmektedir. HBV infeksiyonu HSK gelişmesinde en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir. HBV ile infekte kişilerde hayat boyu HSK gelişme riski %10-25 olup, infeksiyonun başlamasından yaklaşık 30-50 yıl sonra gelir. Hastada siroz gelişmişse HSK riski daha da artar (7,37-39).

2.1. 5 Tanı

Serolojik Testler

HBV'ye ait antijenlerin ve antikorların hasta serumunda saptanması infeksiyonun özgül tanısı için yaygın kullanılan yöntemlerdir. Virusa ait HBsAg ve HBeAg ticari olarak bulunan birçok "enzym immunoassay" (EIA) ve "radio immunoassay" (RIA) kiti aracılığıyla saptanabilir. Bu antijenlere karşı gelişen antikorlar (anti-HBc IgM, total anti-HBc, total anti HBs ve antiHBe IgG) yine ticari kitler kullanılarak tespit edilebilir (4,5,40).

HBsAg

Akut infeksiyonda semptomların bağılmasından 3-5 hafta önce kanda saptanabilir. Akut ve kronik hastalıkların ayırmını yapamaz, hastalık iyileşme ile sonlanırsa 4-6 ay içinde kaybolur. Akut infeksiyonda 6 aydan daha uzun bir süre kalması, infeksiyonun kronikleştiğini düşündürür. Aşılamaдан sonra çocukların geçici HBsAg pozitifliği saptanabilir.

HBeAg

Akut infeksiyonda HBsAg'yi izleyerek pozitifleşir, aktif viral replikasyonun göstergesidir. HBeAg pozitifliği olan hastaların bulaşırıcılığı daha fazladır. HBeAg'nin pozitif olması kronik infeksiyonda ağır karaciğer hastalığı gelişme riskini arttırmır. İnfeksiyon eskidikçe hastaların yaklaşık %50'sinde spontan AntiHBe serokonversiyonu gelişir (41).

AntiHBc IgM

Akut infeksiyonun göstergesidir. Pencere döneminde tek pozitif göstergedir. 3-12 ayda serumdan kaybolur, kronik infeksiyonların akut alevlenmesinde tekrar pozitif saptanabilir.

AntiHBc IgG ve Total Anti-HBc

AntiHBc IgG, antiHBc IgM'den sonra pozitifleşir ve ömür boyu pozitif kalır. Kişinin HBV infeksiyonu ile karşılaşığının göstergesidir. Uzamiş pencere dönemi, HBsAg'nin saptanamayacak düzeyde düşük olduğu kronik infeksiyonlarda ya da serolojik çapraz reaksiyonlara bağlı durumlarda tek başına pozitif saptanabilir (22). Çok eskiden geçirilmiş ve anti-HBs'nin saptanamayacak kadar düşük olduğu durumlarda da anti-HBc IgG tek başına pozitif olarak saptanır.

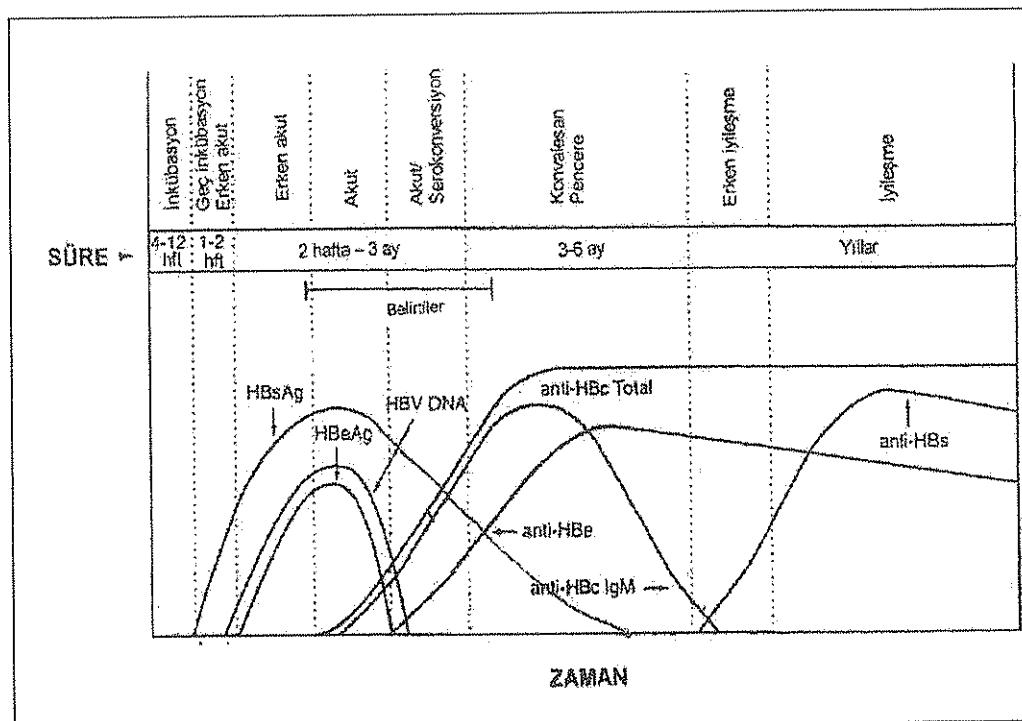
Anti-HBe

Viral replikasyonun azaldığını gösterir, oluşması hastalığın iyileşmeye yöneldiğinin habercisi olarak kabul edilir. Kronik infeksiyonlarda anti-HBe infektivite ve viral replikasyonun azaldığını gösterir.

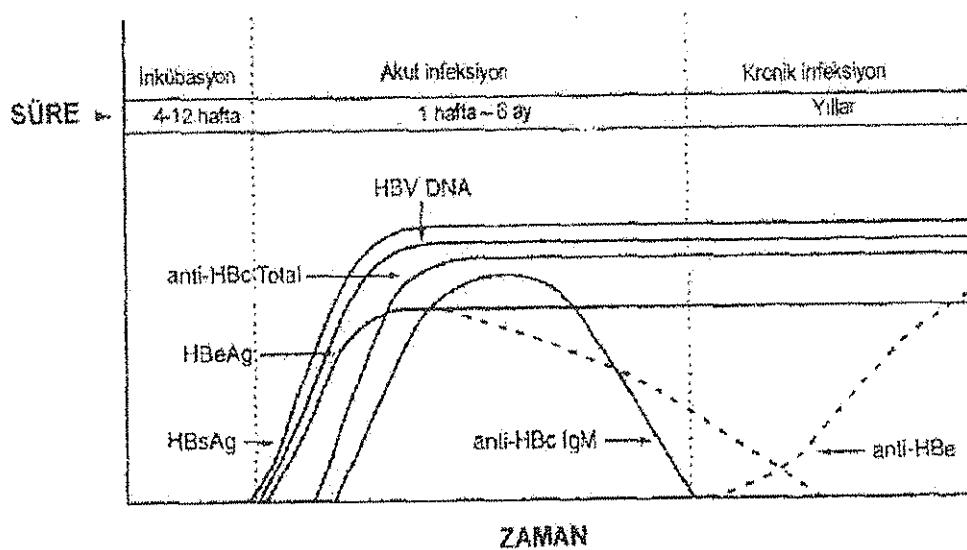
Anti-HBs

Akut infeksiyondan sonra hastalığın iyileşme ile sonlandığını ve bağışıklığı gösterir. Oluşan anti-HBs, anti-HBc ile genellikle ömür boyu saptanabilir düzeyde kalır. Bununla birlikte %15 olguda 6 yıl içinde anti-HBs'nin kaybolduğunu bildiren çalışmalar vardır. Aşılamaдан sonra da anti-HBs pozitifleşir fakat anti-HBc

negatiftir. Aşından sonra serumda ölçülen 10 IU/ml'nin üzerindeki anti-HBs düzeyleri koruyucudur. Bazı kronik HBV infeksiyonu olgularında HBsAg ile beraber düşük titrede anti-HBs saptanabilir (41).



Şekil 2.1. İyileşme ile sonlanan Akut HBV infeksiyonunda serolojik göstergeler



Şekil 2.2. Akut hepatiti izleyerek kronikleşen HBV infeksiyonunda serolojik göstergeler

Tablo2.1. HBV Serolojik Testlerinin Yorumlanması

HBsA g	HBeA g	Anti- i- Hb	Anti- HBcIg M			Anti- HBcIgGi- HB S	YORUM
			Anti- HBcIg		Anti- HBcIgGi-		
			Hb	M	HB		
+	-	-	-	-	-	-	Erken infeksiyon dönemi
+	+	-	+	+	-	-	Akut infeksiyon
-	-	-	+	+ / -	-	-	Pencere dönemi
-	-	+	+	+	-	-	Akut hastalığın nekahat dönemi
-	-	+ / -	-	+	+	-	Geçirilmiş infeksiyon
+	+	-	-	+	-	-	Kronik infeksiyon (infektivitesi yüksek)
+	-	+	-	+	-	-	Kronik infeksiyon (infektivitesi düşük)
-	-	+	-	+	-	-	Kronik infeksiyon
-	-	-	-	-	+	-	Aşılama ile kazanılmış bağışıklık

Direkt Tanı

Viral Nükleik Asitlerin Gösterilmesi

İnsitu Hibridizasyon: Biyopsi örneklerinde uygulanır

İnsitu polimeraz zincir reaksiyonu (PZR): Kopya sayısının az olduğu karaciğer biyopsi örneklerinde kullanılır.

Serum Örneklerinde Sıvı Hibridizasyon: Tüm HBV genomuna komplementer DNA veya RNA problemleri kullanılarak serumda bulunan viral nükleik asitler saptanmakta ve miktarı belirlenebilmektedir. Saptanan HBV DNA aktif viral replikasyonunun göstergesidir (3).

Serum Örneklerinde PZR: Bu yöntemle serumdaki HBV DNA'nın, amplifiye edilerek saptanması mümkündür. Bu testler serumda 10 kopya/ml gibi az bir virus miktarını bile saptayacak kadar yüksek duyarlılıktadır (3).

Mutant Virüs İnfeksiyonlarında Tanı: Bunlarda precore/core mutasyonu nedeni ile HBeAg sentezlenmeyebilir veya antiHBe pozitif olmasına rağmen viral

replikasyon vardır. Yüzey proteini mutantlarında ise aşılama ile gelişen antiHBs varlığında bile aktif viral replikasyon vardır. Bunlarda HBV DNA pozitif saptanır (36).

Antiviral Direncin Saptanması: Line probe assay ile tedavi sırasında mutasyon gelişen pol genindeki 528, 552 ve 555. kodonları etkileyen mutasyonlar hızlı bir şekilde saptanabilir (41).

2.1.6. Tedavi

2.1.7. Akut Enfeksiyonun Tedavisi

Destek tedavisi uygulanır, özgül bir tedavisi yoktur. Hastanın karaciğer yetmezliği yönünden takip edilmesi gereklidir. Diyet kısıtlamasına gerek yoktur. Klinik ve biyokimyasal iyileşme sağlanana kadar alkol alımı, başta analjezik, trankilizan ve sedatifler olmak üzere hepatotoksik ilaç kullanımı yasaklanmalıdır. Olguların büyük bir kısmı hastaneye yatırılmadan izlenebilir. Protrombin zamanı ve bilirubin değerleri 2-3 haftalık plato halinde seyrederken transaminazlarda hızlı düşüş halinde olan olgular hastanede yatırılarak izlenmelidir (41).

Akut Fulminan B Hepatit Tedavisi

AKY olan hastaların çoğunda, karaciğer transplantasyonu yapılmazsa ölüm meydana gelir. Bu hastalar yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir.

Destek Tedavisi: Karaciğerin rejenerasyonu için destek tedavisi verilmelidir. Sıvı ve elektrolit dengesi düzenlenmelidir, verilen sıvıların çoğunu dekstroz ve yüksek kalorili enteral besinler oluşturmmalıdır.

İnfeksiyon Tedavisi: İnfeksiyon sık görülmekte olup AKY olgularının %11'inde ölüm nedeni sepsistir. Bu nedenle kültürler ve mikrobiyolojik incelemeler için uygun materyaller alındıktan sonra empirik olarak uygun antibiyotikler/antifungaller başlanmalı ve kültür sonuçlarına göre antimikrobiyal tedavi tekrar gözden geçirilmelidir.

Koagülasyon Bozukluğu Tedavisi: Koagülasyon bozukluğu ciddi ise taze donmuş plazma, kriyopresitat ve K vitamini verilmelidir.

Serebral Ödem: Grade IV encefalopatili hastaların %80'inde serebral ödem gelişir ve bu tablo hastaların %30-50'sinde ölüm nedenidir. Kafa içi basıncı monitörize edilmeli, basınç artışına neden olan davranışlardan kaçınılmalıdır. Sıvı kısıtlaması ve intravenöz manitol kısa vadede yardımcı olabilir.

Antiviral Tedavi: LAM ve adefovir dipivoksil HBV replikasyonunu inhibe ederek serum HBV düzeylerinde hızlı bir şekilde azalmaya neden olur.

Karaciğer Transplantasyonu: Karaciğer transplantasyon kriterleri taşıyan hastalarda süratle transplantasyon planlanmalıdır (41).

KHB Tedavisi

Tedavinin amacı komplikasyonları engellemek ve bulaştırıcılığı azaltmaktadır. Viral replikasyonun durması HBVDNA kaybı, antiHBe serokonversiyonu, karaciğer enzimlerinde geri dönüş ve karaciğer biyopsisinde inflamasyonda azalma ile birliktedir (38,39).

1-HBV infeksiyonlu inaktif taşıyıcılarda strateji aşağıdaki gibi olmalıdır: (41). Hasta 6-12 ay aralarla izlenmeli ve HBVDNA bakılmalıdır. HBVDNA 10 000 kopya/ml'nin üzerindeyse biyopsi düşünülmelidir. İnaktif HBsAg taşıyıcılarında tedavi endikasyonu yoktur ancak immünsupresif veya kanser tedavisi alacak taşıyıcılar proflaksi amaçlı tedavi edilmelidir.

2- Yüksek serum HBV DNA düzeyine sahip ancak normal ALT düzeyleri olan hastalarda tedavi yaklaşımı enzim düzeyleri yüksek olan hastalardan farklı değildir. Bu hastalarda HBV DNA düzeyi $> 10\ 000$ kopya/ml ise karaciğer biyopsisi yapılmalı ve tedavi kriterlerine uyuyorsa tedavi verilmelidir.

3- KHB'li infeksiyonlarda izlem: HBeAg pozitif veya negatif hastalarda serum HBV DNA düzeyi $> 10\ 000$ kopya/ml ve persistan veya intermittan ALT yüksekliği varsa karaciğer biyopsisi düşünülmeli ve tedavi kriterlerine uyuyorsa tedavi verilmelidir.

HCC İçin İzlem

Tüm HBV enfeksiyonlu hastalar periyodik olarak 3-6 ayda bir hem AFP hem de abdominal USG ile takip edilmelidir.

KHB İnfeksiyonunda Kullanılan İlaçlar (41)

İnterferonlar: Önceki yıllarda konvansiyonel interferon alfa kullanılmış olup günümüzde PEG INF'ler kullanılmaktadır. PEG interferonlarla yapılan tedavi sınırlı süreli tedavi olup bu süre 48 haftadır. Direnç gelişiminin olmaması ve KVY olasığının daha yüksek olması NA'lara göre avantajıdır. PEG INF'lerde uygulama dozu: PEG INF alfa 2a için 180 mikrogram/hafta ve PEG INF alfa 2b için 1.5 mikrogram/kg/haftadır. PEG INF α -2a'nın başlıca atılım yolu karaciğer

üzerindendir. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda atılım %25–45 azalır. PEG INF α-2b'nin vücuttan atılımı %30 oranında böbrekler üzerinden olmaktadır. Hastanın böbrek fonksiyonlarında bozulma (kreatinin klirensi 50ml/dk altında) durumunda PEG INF α-2b klirensi yarıya iner. INF'lar günümüzde bazı durumlarda tercih edilir. Bu durumlardan bazıları yüksek HAI, yüksek enzim seviyeleri, viral yükün düşük olması ve interferona karşı herhangi bir kontendikasyon bulunmamasıdır(41).

Lamivudin: KHB'de onaylanmış ilk oral ilaçtır. Normal böbrek fonksiyonlu ve HIV koinfeksiyonu olmayan erişkinlerde günlük 100 mg dozunda kullanılır. Oral alındığında %86 oranında emilir. Serum yarılanma ömrü 2.5 saat, biyolojik olarak aktif formunun hücre içinde yarılama ömrü ise 11-14 saatdir. İlacın yaklaşık %70'i idrarla değişmeden atılır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır. HBeAg pozitif KHB infeksiyonunda tedavi sonrası relaps gelişimini önlemek amacıyla tedaviye AntiHBe serokonversiyonu gerçekleşikten sonra en az 6 ay daha devam edilmelidir. Serokonversiyon gelişmeyen hastalarda ise direnç gelişene kadar tedaviye devam edilmelidir. HBeAg negatif KHB'de HBVDNA negatifliği sağlandığı sürece ve HBsAg kaybolana kadar devam edilmelidir. YMDD mutasyonu gelişmeksiz LAM'in erken kesilmesi durumunda lamuvidine tekrar başlanır. KHB infeksiyonunda kombiné tedavinin monoterapiye üstünlüğü gösterilememiştir. Alternatifszilik olmadıkça gebelerde ve süt veren annelerde kullanılmamalıdır. LAM tedavisinde en önemli sorun tedavi seyrinde direnç gelişimidir. LAM direnci ile ilişkili faktörler arasında tedavinin uzun sürmesi, tedavi öncesi yüksek serum HBV DNA düzeyi ve tedaviye başlandıktan sonraki yüksek rezidüel virüs yükü yer almaktadır(41)

Adefovir : Adefovir'in normal böbrek fonksiyonlu erişkinlerdeki dozu günlük 10 mg'dır. Böbrek yetmezliğinde adefovir için kreatinin klirensine göre doz ayarlaması yapılmalıdır. PEG INF'lara yanıtız KHB 'li hastalarda LAM veya adefovir kullanılabilir. LAM'e yanıt vermeyen INF alfa, PEG INF alfa ile veya adefovir dipivoksil ile tedavi edilebilir (41).

Entekavir: 2'-deoksiguanozinin bir karboksilik analogudur. HBV polimeraza etkilidir. Hücre içinde hızla aktif trifosfat forma dönüşür. *In vitro* olarak bu trifosfat form, doza bağımlı olarak dGTP ile kompetisyonla girerek HBV replikasyonunu

inhibe eder. Entekavir günde tek doz oral olarak kullanılan bir ilaçtır. Oral biyoyararlanımı %70'dir. Yiyeceklerle beraber alındığında absorbsiyonu gecikir. Nükleozid naiv hastalarda aç ya da tok karnına alımı fark etmezken, LAM refrakter hasta grubunda mutlaka aç olarak alınmalıdır. Sağlıklı erişkinlerde çoğul dozlarda alındıktan sonra eliminasyonu esas olarak böbrekler yoluyla sağlanır. Renal yetmezliği olanlarda doz ayarlanması gerekmektedir. Ortalama terminal atılım süresi 55 saattir. Bu nedenle bu sistemi kullanan diğer ilaçlar ve nükleozid(t) analoglarıyla etkileşimi yoktur, birlikte kullanılabilir. Önerilen doz daha önce nükleosid analoğu kullanmamış hastalarda oral olarak 0.5 mg/gün, LAM cevapsız veya dirençli hastalarda 1 mg/gün olup, %50 çapraz direnç olduğundan LAM direncinde kullanılması önerilmez. Klinik çalışmalarda, entekavirin güvenilirlik profili LAM benzer bulunmuştur. Gebelerde kullanımı önerilmemektedir(41).

Telbivudin: HBV'ye karşı güçlü antiviral aktivitesi olan bir L-nükleosid analogudur. Klinik çalışmalar, telbivudinin HBV replikasyonunu baskılamada LAM'den daha güçlü olduğunu göstermektedir. Ancak telbivudin yüksek direnç oranlarıyla ilişkili bulunmuştur ve telbivudine dirençli mutasyonlar LAM çapraz dirençlidir. Bu nedenle telbivudin monoterapisi hapatit B tedavisinde sınırlı bir role sahiptir(41).

Tenofovir: Tenofovir disokproksil fumarat bir nükleotid analogudur. Tenofovir yapısal olarak adefovire benzer. Önerilen dozu oral 245 mg/gün'dür. Yüksek direç bariyerli ilaç gruptan olup bu özelliği nedeniyle yüksek viremiye sahip hastalarda ilk seçenek olabilir. Renal yetersizlikte doz ayarı gereklidir. Gebelerde kategori B'dir. Henüz 5 yıllık verilere dayanılarak tenofovire karşı direnç gelişimi tespit edilmemiştir(41).

KHB'de NA'le tedavi süresi ve tedavide en iyi sonlanım noktaları: KHB'de tadavinin sonlanım noktaları açısından gerek HBeag pozitif ve gerekse HBeag negatif hastalarda ideal sonlanım noktası antiHBs serokonversiyonu ve/veya serokonversiyon olmaksızın sürekli HBsAg kaybıdır. Bu durum KHB tedavisinde tam ve kesin remisyon ve uzun süreli iyileşme ile ilişkilidir. HBeag pozitif hastalarda sürekli AntiHBe serokonversiyonu, prognozda iyileşme ile ilişkisi gösterildiğinden tatmin edici bir sonlanım noktasıdır. HBeAg negatif hastalar için

hedeflenen amaç AntiHBe serokonversiyonu olamayacağı için PZR yöntemi ile serumda HBVDNA'nın belirlenemez düzeylere indirilmesidir (189).

NA Tedavisinde Virolojik Yanıtlar (189)

Primer Yanıtsızlık: Primer yanıtsızlık, tedavinin 3.cü ayındaki taban çizgisinden HBV DNA seviyesindeki 1 log'dan az olan azalma olarak tanımlanır.

Virolojik Cevap: Hassas bir PCR tayini ile tespit edilemeyen HBV DNA olarak tanımlanır. Karaciğer hastalığının şiddetine ve NA tipine göre genellikle tedavi sırasında her 3-6 ayda bir değerlendirilir.

Kısmi Virolojik Cevap: HBV DNA'daki 1 log'dan fazla olan azalma fakat uygun hastalardaki tedavinin en az 6 ayından sonra tespit edilebilir HBV DNA olarak tanımlanır.

Virolojik Kırılma (Breakthrough): Tedavideki en düşük HBV DNA seviyesi ile karşılaşıldığında 1 log'dan fazla olan HBV DNA seviyesindeki artış olarak tanımlanır ; ALT seviyelerindeki artış ile karakterize edilen biyokimyasal kırılmadan önce gelir. NA tedavisindeki virolojik kırılmanın ana nedenleri, tedaviye uyumsuzluk olmaksızın ilaca dirençli HBV suşlarının gelişimidir.

Histolojik Cevap: Tedavi öncesindeki histolojik bulgulara kıyasla fibrozda kötüleşme olmaksızın nekroenflamatuar aktivitedeki azalma (HAI'deki ≥ 2 puan azalma) olarak tanımlanır.

Tam Cevap: HBsAg kaybı ile beraber kalıcı tedavisiz virolojik cevap olarak tanımlanır.

KHB'de NA Tedavisinde Başarısızlık Durumunda Stratejiler (189)

Primer yanıtsızlık, kısmi virolojik cevap ve virolojik ilerlemeyi birbirlerinden ayırmak önemlidir.

Primer Yanıtsızlık Durumunda: Primer yanıtsızlık, entekavir veya tenofovir, telbivudin veya LAM'le nadir görülür. Herhangi bir NA'ya primer yanıtsız olan hastalarda, hasta uyumunun kontrol edilmesi önemlidir. Primer yanıtsızlıklı, uyumlu bir hastada, olası direnç mutasyonlarının tanımlanması için HBV suşlarının genotiplenmesi ve dirençli HBV suşuna karşı aktif olan daha potent bir ilaca erken geçilmesi önerilir. Primer yanıtsızlığın, diğer NA'lar ile karşılaştırıldığında, düşük antiviral etkinliği nedeniyle adefovir (yaklaşık %10-20) ile daha sık olduğu

görülmektedir. Adefovire primer yanısız olan NA(lar) naif hastalarda, tenofovir veya entekavire hızlı bir değişiklik tavsiye edilmektedir.

Kısmi Virolojik Cevap Durumunda: Kısmi virolojik cevaba, tüm mevcut NA'larda rastlanabilir. Hasta uyumunun kontrol edilmesi her zaman için önemlidir. 24. haftada kısmi virolojik cevaplı, LAM veya telbivudin (dirence karşı düşük genetik korumalı ilaçlar) alan hastalarda veya 48.ci haftada kısmi cevaplı adefovir (direncin kısmen geç ortaya çıkmasına neden olan orta derecedeki potent ilaç) alan hastalarda, tercihen çapraz direnç olmaksızın daha potent bir ilaca (entekavir veya tenofovir) değişiklik tavsiye edilir. Entekavir veya tenofovir (dirence karşı yüksek genetik korumalı potent ilaçlar) alan, kısmi virolojik cevaplı hastaların optimal yönetimi net değildir. 48.ci haftada kısmi virolojik cevaplı bu gibi hastalarda, 48.ci haftadaki HBV DNA seviyeleri ve bunların kinetikleri dikkate alınmalıdır. Gerileyen serum HBV DNA seviyelerine sahip hastalarda, zaman içerisinde virolojik cevabın oranında artış beklenigidinden ve bu ajanlarla (entekavir veya tenofovir) yapılan uzun dönem monoterapide çok düşük direnç riskine sahip olduklarından aynı ajan ile tedaviye devam edebilir. HBV DNA gerilemesinin olmadığı nadir hastalarda, uzun dönemde direnci önlemek için, diğer bir ilacın eklenmesini (tenofovire entekavir, entekavire tenofovir eklenmesi) önerebilir.

Virolojik Kırılma Durumunda Stratejiler (189)

Lamivudin Direnci: tenofovire geçiş (tenofovir mevcut değilse adefovir eklenir)

Adefovir Direnci: adefovirden önce eğer hasta NA naif ise, entekavir veya tenofovire geçiş yapılır; yüksek viremili hastalarda entekavir tercih edilebilir. Eğer hastada önceden LAM direnci varsa, tenofovire geçiş yapılır ve bir nükleosid analogu eklenir.

Telbivudin Direnci: tenofovire geçiş yada bu ajanın eklenmesi (tenofovir mevcut değilse adefovir eklenir).

Entekavir Direnci: tenofovire geçiş yada bu ajanın eklenmesi (tenofovir mevcut değilse adefovir eklenir).

Tenofovir Direnci: tenofovire direnç günümüze kadar tespit edilmemiştir ve bu nedenle böyle bir deneyim bulunmamaktadır. Tenofovir direnci doğrulanırsa, entekavir, telbivudin, LAM veya emtrisitabin eklemek makul gözükmektedir.

Geçmişte hasta LAM ile tedavi edilmemişse, entekavire geçiş yeterli olabilirken önceden LAM dirençli hastalar için entekavir eklemek tercih edilen bir seçenektır.

2.2. Hepatit C

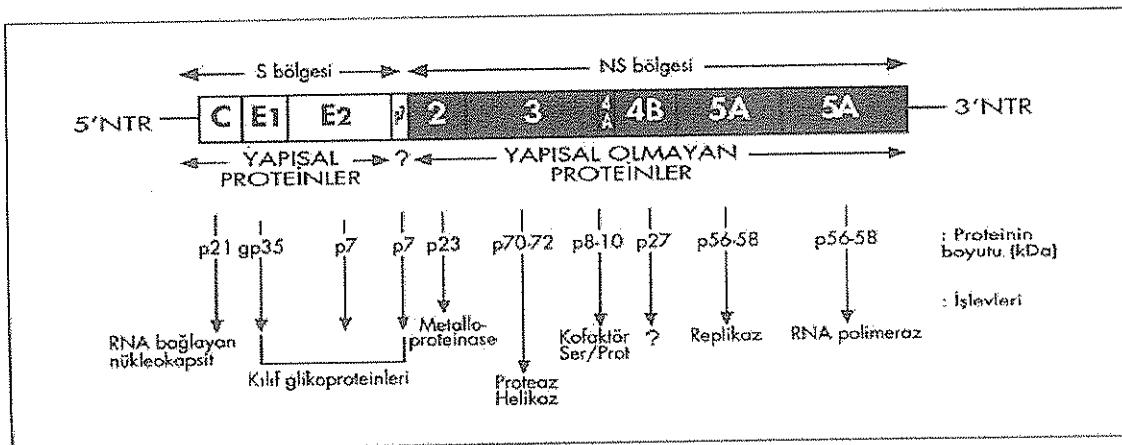
HCV küremsi, zarflı ve yaklaşık 50 nm büyüklüğünde bir RNA virusudur. Flaviviridae ailesinde Hepacivirus adıyla ayrı bir cins olarak sınıflandırılmıştır (42,43)

2.2.1. Virüsün Yapısı ve Özellikleri

Küremsi partiküller 50-65 nm çapında ve yaklaşık 6 nm boyunda küçük çıktıları olan lipoprotein bir kılıfı sahiptir, bu kılıf ikozahedral simetrisi 30-35 nm çapında bir nükleokapsidi çevreler. İnfeksiyözitesi +4 °C'de göreceli -70 °C de kesinlikle stabildir. İnfekte plazmanın inaktivasyonu için 100 °C'de 5 dakika, 82 °C'de 72 saat ısıtılma, pastörizasyon, eter, kloroform, formalin veya solvent/deterjan ile muamele gibi yöntemler gereklidir (44-48).

HCV Genomu

Tek bir geniş açık okuma penceresi (open reading frame = ORF) içeren kabaca 9600 nükleotidlik tek, pozitif sarmallı bir RNA'dan ibarettir (Şekil 2.3). Hepatosite girdikten sonra partikülden RNA salınır, ribozomlara bağlanır ve translasyona uğrar. Viriyon tümüyle bir haberci RNA (mRNA) olarak işlev görür. Memeli mRNA'larına benzemez. HCV ORF'si yaklaşık 3000 aminoasitlik bir poliproteini kodlar, bu protein konak peptidazları ve virus proteazları ile en az 10 ayrı ürüne dönüştürülür. Bunların bir bölümü yapısal proteinlerdir ki RNA genomunun infeksiyöz ve dış ortamda stabil bir yapı halinde korunmasını sağlarlar. Yapısal olmayan proteinler ise başlıca genomun enfekte hücreler içerisinde replikasyonunu düzenlerler(49,50).



Şekil 2.3. HCV genomunun yapısı.

HCV'nin Replikasyonu

İlk adım viryonun hücre zarına tutunmasıdır bunu için düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) veya CD81 reseptörünü kullandığı ileri sürülmüştür. Tutunma ve penetrasyondan sonra virusun RNA'sı nükleokapsidden sitoplazma içerisine salınır. Virus genomu translasyona uğrar ve poliprotein bireysel proteinlere parçalanır. HCV proteinlerinin hücre içerisinde belli bir düzeye gelmesi ile bir kısım HCV RNA'sının translasyon işleminde replikasyon sürecine kaymasına yol açarak pozitif sarmallar elde edilir. Bu sarmallar ya infeksiyöz partiküller halinde paketlenip kana salınır veya tekrar translasyona uğrayarak viral protein üretirler. E proteinleri Golgi cihazından öteye transport edilmediklerinden virusun nükleokapsidleri, hücre içi membran kompartmanlarının lümenlerinin içerisine tomurcuklanarak kılıflarını kazanırlar (51,52).

HCV Genomunun Çeşitliliği

Degisik ülkelerden elde edilen HCV suşları arasında genomun değişik bölgelerinde nükleotid ve aminoasit sekansları bakımından önemli farklılıklar saptanmıştır. HCV'de 6 ana genotip tanımlanmıştır. Genotip 1, 2 ve 3 Dünyada en sık rastlanan genotiplerdir. Ülkemizdeki olguların %70'i tip 1b'dir. Viral genotipler antiviral tedaviye yanıt açısından önemlidir ve bağımsız tahmin ettirici bir özellik taşırlar. Genotip 1'in tedaviye olumsuz yanıtta sorumlu olduğu yönünde güçlü kanıtlar elde edilmiş olup genotip 2 ve 3 ise daha olumlu yanıtlarla ilişkilidir (59-63).

2.2.2 Epidemiyoloji

Enfeksiyonun dünyadaki genel prevalansı %3'tür fakat dağılım homojen değildir. İngiltere ve İskandinavya'da prevalans %0.01-0.1 iken Mısır'da %17-26 oranında bildirilmiştir. Günümüzde dünyada 137 milyon kişinin HCV ile infekte olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde anti-HCV pozitifliği %0.3-1.7 arasında değişmektedir (58-60).

Bulaşma Yolları

HCV'nin başlıca bulaşma yolu parenteral olup, bu yol vakaların %50'den fazlasında sorumludur. Non parenteral yolla bulaşmalar (%20) tanımlanmasına rağmen, %30 vakada bulaşma yolu açıklanamamıştır.

Parenteral Bulaşma: Kan ve kan ürünleriley bulaşma en iyi tanımlanmış bulaşma şekillerinden biridir. AntiHCV taramaları yapılmadan önce en önemli bulaşma şekli kan transfüzyonu olup günümüzde risk oranı her transfüze edilen 103 000 üitede 1'in altına düşmüştür. Plazma kaynaklı pihtilaşma faktörleri, preparatları solvent/deterjan ya da ısı ile inaktivasyon işlemleri uygulanmaya başladıkten sonra bu yolla bulaş hemen tamamen ortadan kalkmıştır. İntravenöz immunoglobulin preparatlarıyla bulaşma bildirilmiş fakat intramüsküler immunoglobulin preparatlarıyla bulaşma ilişkisi kurulamamıştır. Hemodializ hastaları anti-HCV prevalansının yüksek olduğu hastalardır. Solid organ transplantasyonları ile HCV bulaşması iyi belgelenmiştir, öte yandan damarsız bir organ olan korneanın naklinde HCV bulaşmamaktadır. Damar içi uyuşturucu bağımlılığına bağlı HCV infeksiyonu %80'lere varan oranda bütün dünyada yüksektir. Ülkemizde de bağımlıların yarısından fazlasında antiHCV pozitif bulunmuştur (61-63).

Nonparenteral Bulaşma: Bilinen parenteral risk faktörlerini taşımayan sporadik veya toplumdan kazanılmış HCV infeksiyonlu olgulardaki infeksiyondan sorumludur. HCV infeksiyonun cinsel yolla bulaşabileceğine ilişkin veriler elde edilmiştir ancak bu tür bulaşmanın başlangıçta sanıldığı gibi çok etkin olmadığı anlaşılmıştır. HCV'nin vertikal/perinatal bulaşma oranı ortalama %6 dolaylarındadır.

Öteki Bulaşma Yolları: HCV infeksiyonu belgelenmiş hastaların idrar, dışkı ve vagina sekresyonlarında HCV RNA gösterilememiştir. Bazı çalışmalar aile içi bulaşmaya ilişkin veriler sağlamışken başka çalışmalarda bu ilişkinin etkinliği gösterilememiştir (64).

HCV ile infekte bir kaynaktan perkutan temas sonrasında ortalama antiHCV serokonversiyonu insidansı %1.8 (%0-7) olarak bildirilmiştir. HCV ile infekte iğne batması olan sağlık personelinin %3-8'ine HCV bulaşmaktadır.

2.2.3 Patojenez ve Patoloji

İmmunopatogenez

HCV infeksiyonunun patogenezi henüz ayrıntılılarıyla açığa kavuşmamış olup enfeksiyon sırasında oluşan karaciğer hücre hasarının hem doğrudan HCV'ye karşı hem de infeksiyona gelişen bağışık yanıt elemanlarına karşı olması olasıdır. HCV infeksiyonu geçirmiş olguların başka HCV suşlarıyla infekte olabilecekleri gösterilmiştir. İnsanlarda HCV infeksiyonlarının yüksek oranda (%80) kronikleşiyor olması da bağışık yanıtın yetersiz kaldığının bir başka kanıtıdır. HCV infeksiyonunda virusun antijenlerine karşı gelişen ilk antikor yanıtları genellikle NS3 ve C (kapsid) proteinlerini içermektedir. Kronik infeksiyonda tüm viral proteinlerdeki epitoplara karşı antikorları saptamak olanaklıdır. HCV'ye özgü antikorlar genellikle infeksiyonun 7-31. haftalarında saptanabilmektedir (65-68).

Histopatoloji

KHC infeksiyonlu hastaların yaklaşık %30'unda ALT düzeyi sürekli normal olarak bulunmaktadır. Bu hastaların yaklaşık % 15-20'sinin karaciğer biyopsisinde ileri fibrozis ve/veya siroz bulguları saptanabilir. Bu nedenle güncel yaklaşımda ALT'nin normal olması tedavi algoritminde değişiklik yaratmaz ve tedavi başlangıcı açısından biyopsi önemini korumaktadır. Kronik C hepatitinde karaciğerin histomorfolojisi, öteki kronik hepatitlere benzer şekilde geniş bir yelpaze oluşturmaktadır. Diffuz portal inflamasyon, güve yeniği nekroz, spotly nekroz ve apoptoz ve nekroinflamasyonun sekelleri (periportal fibroz, köprüleme fibrozu ve siroz) şeklindedir. KHC olgularında histolojik aktivitenin ve fibrozisin saptanması önemlidir. Bu amaçla çeşitli klasifikasyon sistemleri oluşturulmuştur. Nekroinflamatuar aktivite iki ana parametrenin değerlendirilmesiyle belirlenir (Tablo 2.2). Bu parametreler periportal inflamasyonun şiddeti ve fokal parenkimal nekrozun derecesidir (70-75).

Tablo 2.2. KHC'nin histolojik derecenlendirilmesi

Derece	Histolojik tanım
0	İnflamasyon yok
1	İnflamasyon portal alanla sınırlı
2	Hem periportal inflamasyon hem de parankimal hasar hafif şiddette
3	Ya periportal inflamasyon ya da parankimal hasar orta şiddette
4	Ya periportal inflamasyon ya da parankimal hasar yüksek şiddette

Fibrozisin değerlendirilmesi ise Masson trikrom boyasıyla yapılır ve 4 derecede tanımlanır (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. KHC'nin Histolojik Dönemlendirmesi

Dönem	Histolojik tanım
0	Fibrozis yok
1	Fibroz portal alan genişlemesi
2	Periportal fibrozis
3	Köprüleşme ya da septal fibrozis
4	Siroz

2.2.4. KHC'nin Klinik Özellikleri ve Doğal Gidiş

HCV infeksiyonlarının %80-85'i kronikleşir. Kronik hepatit döneminde en sık bildirilen semptom yorgunluktur. Ayrıca iştahsızlık, bulantı, halsizlik, eklem ağrıları, karın sağ üst kadranda ağrı, kaşıntı ve kilo kaybı görülebilir. Hastaların bir kısmında kriyoglobülinemi, tiroidit, lökositoklastik vaskülit gibi extrahepatik bulgular da olabilir. KHC'de transaminaz düzeyleri genellikle normal düzeylerin 3 katını geçmez. Serum bilurabin ve alkalen fosfataz düzeyleri ise genellikle normal sınırlardadır.(76,77) KHC'li hastalarda siroz gelişme oranı %20'dir (78). Farklı genotipten HCV ile infekte ve devamlı ALT yüksekliği olan hastalarda yapılan çalışmalarda genotip 1b, 2a ve 2b'nin karaciğer fibrozisi gelişiminde benzer oranlara sahip oldukları gösterilmiştir.

Özellikle 30 yaş üstü yaşlarda kazanılan infeksiyonda fibrozis daha hızlı seyretemiştir. İnfeksiyonun doğal seyrini etkileyen faktörler arasında alkolizm, genotip, viral yük, HAV, HBV ve HIV ko-infeksiyonunun fibrotik progresyon hızını etkileyebileceği anlaşılmıştır(78-81).

2.2.5 Tanı

Serojistik Testler

Bugün için kullanılan en pratik yöntem antikor aranmasıdır. 1997'de 3. kuşak ELISA (EIA 3) kullanıma girmiştir, bu testte NS3抗jeni yeniden düzenlenmiş ve NS5 bölgesine ait bir抗jen de eklenmiştir. Bundan başka ELISA ile yanlış pozitiflik saptanan yerleri belirlemek için HCV spesifik ve non-spesifik reaksiyonları birbirinden ayıran ek bir test olarak strip immunoassay (RIBA) geliştirilmiştir. HCV'ye özgü IgM yapısındaki özgü antikorlar infeksiyonun herhangi bir döneminde saptanabilmekte ve dalgalanmalar göstermektedir (65,81).

Nükleik Asit Testleri

Kalitatif Testler : HCV RNA'mn tespitinde RT-PCR testi kullanılmaktadır, ticari olarak yarı otomatik Amplicor ve tam otomatik COBAS Amplicor HCV testi mevcuttur. İlkinin duyarlılık ve özgüllüğü %95'e %100, ikincisinin %96'ya %100 bulunmuştur. VERSANT HCV testinde duyarlılık %100 özgüllük >%98 bulunmuştur. Bu testlerin tanı laboratuarlarında kullanılabilmeleri için standardize edilmeleri zorludur (81).

Kantitatif Testler: HCV miktarını kantitatif ölçen sinyal çoğaltıcı yöntemi olan dallanmış probalar (bDNA) ve PZR testleri bulunmaktadır. Sonuç, bDNA yönteminde Eq/ml, PZR yönteminde kopya/ml olarak verilir. Son zamanlarda bazı laboratuarlarda HCV RNA için real-time PZR testi uygulanmaktadır.

2.2.6.Tedavi

Tedavi öncesinde HCV RNA kantitatif olarak belirlenmelidir, kalitatif HCV RNA testleri için alt sınır 50 IU/ml olmalıdır. Tedavinin başlangıcında hangi yöntem ile ölçüm yapılmışsa takip döneminde de aynı yöntemlerin uygulanması ve sonuçların IU/ml olarak rapor edilmesi önerilmektedir. Viral genotip tayini tedavi süresini belirlemek ve tedaviye yanıt olasılığını belirlemek için yapılmalıdır. Yüksek transaminaz düzeyleri karaciğerde inflamasyon ve fibrozis gelişimiyle uyumlu olmakla beraber, normal olmaları karaciğer hasarının olmadığını göstermez.

Karaciğer biyopsisi karaciğer dışı patolojilerin dışlanması, nekroz ve inflamasyonun derecelendirilmesi ve fibrozisin evrelendirilmesi için önerilmektedir (81). Tedavide primer amaç HCV'nin eradikasyonudur, sekonder amaçlar ise hepatik inflamasyonu azaltmak, siroza gidişi geciktirmek, HSK riskini azaltmak, transplantasyon ihtiyacını azaltmak, ekstra hepatik belirtileri azaltmak ve bulaşı engellemektir.

Tedaviye Alinma Kriterleri

Günümüzde HCVRNA'sı pozitif ve tedavi kontrendikasyonu olmayan 18-65 yaş arası her hasta tedavi adayıdır.

Tedavi Kontrendikasyonları

Dekompanse siroz, otoimmün hastalık, uyumsuzluk, solit organ nakli, gebelik, önemli yandaş hastalık, yaşı uygunsuoluğu, aktif malignite bulunması, intravenöz ilaç ve madde bağımlıları tedavi adayı olarak kabul edilemez.

KHC 'de KKY'ı Olumlu Etkileyen Faktörler

40 yaş altında olmak, vücut ağırlığının 75 kg altında olması, karaciğer biyopsisinde HAI ve fibrozis skorlarının düşük olması, genotip 2 ve 3 enfeksiyonu, HCVRNA düzeyinin 800000 IU/ml'nin altında (düşük viremi) olması, tedavi döneminde RVR ve EVR'nin olması, hastanın tedaviye uyumlu olması, IL 28 CC (+)'lığı bulunmasının tedavi başarısını artttırduğu düşünülmektedir.

KHC İnfeksiyonunda Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Hızlı Viral Yanıt (RVR): 4 hafta tedavinin ardından HCVRNA için polimeraz zincir reaksiyon (PZR)-seronegatif (<50 IU/mL)

Komplet Erken Virolojik yanıt (cEVR): 12 hafta tedavinin ardından HCVRNA için PZR seronegatif olması.

Parsiyel EVR (PEVR): 12. haftada HCVRNA için taban çizgisinden en az 2 log düşüş veya 24. haftada HCVRNA'nın negatifleşmesi. (kısmi cevap veya parsiyel EVR)

Erken Virolojik Yanıt: Tedavinin 12. haftasında HCVRNA düzeyinde en az 2 logaritmalık azalma olması veya HCVRNA'nın kaybolmasıdır.

Tedavi Sonu Yanıt: ALT düzeylerinin normal olması biyokimyasal yanıt, HCVRNA'nın negatifleşmesi virolojik yanıt olarak tanımlanır.

Kalıcı Virolojik Yanıt: Hem tedavi bitiminde hem de tedaviden sonraki 24 haftalık izlem sonunda HCVRNA'nın negatif olmasıdır.

Yanıtsızlık: Tedavi süresince HCV RNA'nın pozitif kalmasıdır.

Relaps: Tedavi sonu virolojik yanıt alınıp, tedavi kesildikten sonra HCV RNA'nın yeniden pozitifleşmesidir.

Virolojik Breakthrough (Kırılma): Antiviral Tedavi esnasında HCVRNA negatif ancak tedavinin sonundan önce yeniden görülmüşdür.

KHC İnfeksiyonu Olan Naiv Hastaların Tedavisi

Bu hastalara eğer kontrendikasyon yoksa PEG alfa ve ribavirin kombinasyonu verilmelidir. Tedavi süresi viral genotipe bağlıdır. Genotip 1 ile infekte olan hastalara 48 hafta verilmelidir. PEG INF alfa subkutan yolla haftada bir kez (PEG INF alfa-2a 180 mikrogram veya PEG INF alfa-2b 1.5 mikrog/kg) ve ribavirin oral yolla günde iki doz şeklinde (75 kg ve altında olanlarda toplam günlük doz 1000 mg, 75 kg'dan fazla olanlarda ise 1200 mg) verilir. Tedavinin 12. haftasında erken virolojik yanıt alınmazsa tedavi sonlandırılır. Genotip 2 veya 3 ile infekte olgularda ise tedavi 24 hafta olup, ribavirinin dozu 800 mg/gün'dür.

Tedaviye Yanıtsız veya Relaps Olan KHC İnfeksiyonlu Hastaların Tedavisi

Tedaviye yanıtsızlarda veya relaps görülen olgularda yeniden tedavi yaklaşımı için viral genotip, önceki tedaviye yanıt tipi, tedavide uygulanan ilaçlar, tedaviye uyum ve ilaç yan etkileri gibi faktörler göz önüne alınmalıdır. Klasik INF alfa monoterapisine yanıtsız hastalarda yeniden tedavi ile yanıt olasılığı düşüktür bununla birlikte PEG INF alfa ile ribavirin kombinasyonu verilebilir. Klasik INF alfa monoterapisi sonrası relaps görülen hastalarda PEG INF alfa ve ribavirin kombinasyonu verilmelidir. Klasik INF alfa ve ribavirin kombinasyonuna yanıtsız hastalarda seçeneklerden biri hastanın izlenmesi diğer ise pegile INF alfa ile ribavirin kombinasyonu verilmesidir. Bunlarda yanıt olasılığı düşüktür ve tedavi süresi en az 48 hafta olarak planlanmalıdır. Klasik INF alfa ile ribavirin kombinasyonu sonrası gelişen relapslarda PEG INF ile ribavirin kombinasyonu verilebilir, burada da tedavi süresi en az 48 hafta olmalıdır. PEG INF alfa ile ribavirin kombinasyonuna yanıtsız veya relaps gelişen hastalarda, özellikle relaps gelişen olgularda daha önce HCV RNA düzeyinde iki logaritma veya daha fazla düşme görülmüşse veya tedaviye yanıt kriterleri göz önüne alındığında HCV RNA negatifleşme olasılığı olan grupta yer alıyor ise uzun süreli PEG INF alfa tedavisi

faydalı olabilir. Uzun süreli tedavi komplike siroz, hiç virolojik yanıt gelişmemiş olanlar ile hafif histolojik değişiklik gösteren yanıtsız olgularda uygulanmamalıdır. PEG INF alfa ve ribavirin kombinasyon tedavisine yanıt alınmayan olgularda tekrar aynı kombinasyon tedavisinin verilmesi önerilmez.

Tedavi Verilen Hastalarda İzlem

Tedavi Öncesi Eşlik Eden Durumlara İlişkin Yapılması Gereken

Tetkikler

Hepatit A serolojisi , HBV serolojisi , HIV serolojisi, Tiroid fonksiyon testleri , ANA, anti-SMA ve anti-LKM1 , Hepatit A serolojisi, HBV serolojisi, HIV serolojisi,tiroid fonksiyon testleri,serum kreatini ve idrarda protein, kan şekeri ve lipit profili, ferritin ve transferrin saturasyonu, kadın hastalar için gebelik testi, psikiyatrik değerlendirme.

Biyokimyasal İzlem

Tedavi boyunca her ay, tedaviden sonra ilk 6 ay süresince 2 ayda bir, daha sonra yanıt veren hastalarda yılda bir ya da iki kez transaminazlara bakılmalıdır.

Virolojik İzlem

Genotip 1 ile infekte hastalarda başlangıçta kantitatif HCV RNA düzeyi tespit edildikten sonra, 12. haftada, tedavi sonunda ve tedavi bittikten sonraki 24. haftada tekrar HCV RNA bakılmalıdır. Genotip 2 veya 3 ile infekte olgularda ise tedavinin başında, tedavi bittikten sonra ve tedaviden sonraki yirmidördüncü haftada HCV RNA bakılmalıdır.

Tedaviye İlişkin Yan Etkilerin İzlemi

Tiroid fonksiyon testlerine 3 ayda bir, eğer daha önce fonksiyon bozukluğu saptanmışsa ayda bir bakılmalıdır. Hematolojik yan etkiler için ilk ay her hafta daha sonra ayda bir tam kan sayımı yapılmalıdır. Tedavi alan kadın ve erkeklerin tedavi süresince ve tedavi bittikten altı ay sonrasına kadar güvenli bir gebelikten korunma yöntemine mutlaka uymaları konusunda uyarılmaları gereklidir (81).

İlaç Yan Etkileri

İnterferon Alfa: En sık görülen yan etkiler flu like sendrom, sitopeniler , tiroit fonksiyon bozuklukları, alopesi'dir.Hematolojik yan etkilerden trombositopenide trombosit sayısı $< 50\ 000/mm^3$, absolu nötrofil sayısı $< 750/\ mm^3$ olursa doz yarıya indirilir, iki hafta içerisinde yan etkiler düzelirse optimal tedaviye

tekrar dönülür. Trombosit sayısı < 25 000/mm³, absolu nötrofil sayısı < 500/ mm³ olursa tedavi kesilir. interferon alfaya bağlı yan etkileri azaltmak için parasetamol (maksimum 4 gr/gün), steroid dışı antiinflamatuar ilaçlar ve antidepresif ilaçlar ve bol sıvı alınması önerilir.

Ribavirin: Doza bağlı hemolitik anemi ve hiperürisemi en önemli yan etkileridir. Hemoglobin düzeyi < 10 g/dl olursa doz yarıya inilir, hemoglobin düzeyi < 8,5 g/dl olursa tedavi kesilir. Hiperürisemi asemptomatikse, hastada gut hastalığı yoksa kadında 10 , erkekte 13 ‘ün altındaki değerlerde tedaviye gerek yoktur. Bu kriterler mevcutsa allopürinol başlanabilir (81).

Beklenen Tedaviler

Hepatit C virüsüne karşı son zamanlarda direkt antiviral ajanlar ya da yeni spesifik inhibitörler geliştirilmiştir. NS3 proteaz inhibitörleri, NS5A ve NS5B polimeraz inhibitörleri, siklofilin inhibitörleri, yeni interferon formları, ribavirin deriveleri ve terapötik aşılar geliştirilmektedir. Çalışmalar sıkılıkla genotip 1 HCV’ye karşı geliştirilmiştir (82). Peginterferon alfa, ribavirin ve HCV polimeraz inhibitörü olan telaprevir ve boceprevir ile ilgili çalışmalar tamamlanmış olup özellikle zor hasta grubunda onaylanması beklenmektedir. Tedavi naif hastalarda üçlü tedavi ile KVV oranları %27-31 oranında daha yüksektir; telaprevir alan ve 4 ve 12. haftada HCV RNA’sı negatif olanlarda ya da boceprevir alan ve 8 ile 24. haftalar arasında HCV RNA’sı negatif olan hastalarda tedavi süresi 24 haftaya kısaltılabilir (83-86). Kısa süreli tedavi %50-66 hastada mümkün olabilecektir. Önceki tedaviyle relaps gözlenen hastalarda KVV oranları %75-86 kadar yüksektir fakat kısmi yanıtı olan hastalar için (%50-60) ve null responderlar için (%33) daha düşüktür (87). Üçlü tedaviye olumsuz yanıt ile ilişkili faktörler ilerlemiş fibrozis ve Afrikan-Amerikan etnik kökendir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda 2001-2011 yılları arasında KVH nedeniyle takip ve tedavi altındaki hastalar çalışmaya alındı. Hastaların dosya bilgileri retrospektif olarak değerlendirildi. Bu dönemde KVH saptanan olgular arasındaki 193 hastanın dosya bilgilerinin araştırımıya alınma için yeterli kriterlere sahip olduğu tespit edildi. Çalışmamız için Eskişehir Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 23.09.2010 tarih ve 5 numaralı kararı ile etik kurul onayı alınmıştır.

Araştırmaya viral etyolojili hastalardan histopatoloji ile belirlenmiş siroz aşamasındaki hastalar ve biyopsisi olmasa da klinik olarak siroz olan hastalar alınmadı. Çalışmaya 18 yaş ve üstü hastalar alınmıştır.

Çalışmamızda hasta gruplarındaki toplam olgu sayılarına ve olguların yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımına bakılmıştır.

Araştırmaya alınan toplam 193 hastamızın 95'i KHC, 80'i KHB ve 18 tanesi kronik dual enfeksiyona sahipti. Çalışmamızda, dual enfeksiyonlu hastaların sayısı, istatistiksel analize elverişli olamayacak kadar az olduğundan ‘genel olgu sayısı dağılım tablosu’ haricinde bu grup istatistiksel analiz tablolarımızda kullanılmadı. KHB'lı 80 hastamızın 64'ü tedavi almış olup, geri kalan 16 hastanın 4'ü inaktif taşıyıcı olduğundan ve 12'si de içinde bulunulan dönemin SUT'na göre tedavi başlangıcı için gerekli olan karaciğer biyopsisindeki histolojik skorlarının yeterli olmayışından dolayı tedavi alamamıştır. KHC'lı 95 hastamızın ise 52'si tedavi almıştır. KHC'lı tedavi alamayan 43 hastamızın 12'si 65 yaş üstü bağıl kontrendikasyon nedeniyle, 11'i kontrol altında olmayan otoimmün hastalık nedeniyle, 8'i immünsupresif tedavi gerektiren yandaş sistemik hastalıklar nedeniyle, 2'si kontol altında olmayan konvülviziv hastalık nedeniyle, 2'si semptomatik kalp hastalığı nedeniyle, 3'ü renal transplantasyonlu oluşu nedeniyle, 2'si ağır şizofrenik hastalığı nedeniyle ve 5'i de tedaviyi kabul etmediğinden dolayı tedavi alamamıştır. Tedaviye yanıtlı hastalar aynı zamanda KVY'ı olan hastalar olup, tedaviye yanıtsız grup KVY'ı olmayanlar, tedavi sonu yanıtı olmayanlar ve EVR (parsiyel ve/veya komplet) segilemeyen hastaların toplamı olarak belirlenmiştir.

Hastalarımıza ait verilerden yaş ortalaması ve cinsiyet kullanılmıştır. Hastalık yaşı hastanın son güncellenen yaşı ile tanı anındaki yaşıının farkı alınarak elde edilmiştir.

Biyokimyasal parametrelerden hastaların tedavi öncesi ALT'leri ve bunun NAYKH ve viremi düzeyleri ile olan ilişkisine bakılmıştır.

Hastalarımızın viremi düzeylerine ve serolojik verilerine bakılmıştır. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Bölümü tarafından HCVRNA ve HBVDNA düzeylerine PZR yöntemiyle ve serolojik verilerden HBsAg, antiHBs, HBeAg, AntiHBe, antiHCV 'ye ELIZA yöntemiyle bakılmıştır.

KHC'li hastalarda KKY'ı ve tedaviye yanıtı etkileyen faktörlerden ; tedavi öncesi viremi düzeyi, karaciğer biyopsisinde NAYKH varlığına, karaciğer biyopsisindeki fibrozis skorlarına , firozis skorunu yansitan hastalık yaşına , cinsiyetle bu yanıtların ilişkisine bakılmıştır.

KHB'li hastalar HBeAg(+) ve HBeAg(-) grup olarak ikiye ayrılmış, bu grupların cinsiyete göre dağılımına ve tedavinin çeşitli aşamalarında bu iki grup arasındaki tedaviye cevap parametrelerine cevap açısından farklı bakılmıştır.

KHB'de tedaviye yanıt kriteri olarak sırasıyla oluşması beklenilen HBVDNA negatifleşmesi, HBeAg kaybı ve AntiHBe serokonversiyonu, HBsAg kaybı (tam yanıt) , AntiHBs serokonversiyonu, bakıldı.

Histopatolojik olarak hastalarda karaciğer biyopsilerideki histolojik aktivite indeksi ve fibrozis skorlarına ve NAYKH varlığına bakılmıştır. Karaciğer biyopsisindeki NAYKH varlığı-yokluğunun cinsiteye göre dağılımına bakılmıştır.

Biyopsiler Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı'da fibrozis skorlama sistemi ve modifiye histolojik aktivite indeksine (Tablo 3.1 ve Tablo 3.2) göre değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Tüm veri analizleri SPSS 20.0 paket programları ile yapılmıştır. Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart sapma olarak, Nitel veriler ise n, ortanca değer, 25'inci ve 75'inci yüzdelik değerler olarak ifade edilmiştir. Bağımsız ölçümlerden oluşan ve normal dağılım gösteren sürekli veriler, t testi ile analiz edilmiş olup, normal dağılım göstermeyen veya skor değişkenlerinden oluşan verilerlere ise Mann

Whitney U testi uygulanmıştır. Kategorik yapıdaki değişkenlere ise Ki-kare analizi uygulanmıştır. $P < 0.05$ olasılık değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Tablo 3.1: Histolojik fibrozis skorlama sistemi(188).

	Fibrozis
0	Fibrozis yoktur.
1	Bazı portal alanlarda fibröz uzantılar (kısa fibröz septa ile ya da olmaksızın) mevcuttur.
2	Çoğu portal alanda fibröz uzantılar (kısa fibröz septa ile ya da olmaksızın) mevcuttur.
3	Çoğu portal alanda fibröz uzantılar (seyrek porto-portal köprüleşme ile birlikte) mevcuttur.
4	Portal alanlarda fibröz uzantılar, belirgin porto-portal (P-P) ve portosantral (P-S) köprüleşme mevcuttur.
5	Az sayıda nodülasyon ile birlikte belirgin köprüleşme (P-P ve/veya PS) mevcuttur.
6	Siroz (büyük olasılıkla ya da kesin) mevcuttur.

Tablo 3.2 Modifiye histolojik aktivite indeksi(188)

Portal inflamasyon	
0	Portal inflamasyon yoktur.
1	Bazı ya da bütün portal alanlarda hafif derecede inflamasyon mevcuttur.
2	Bazı ya da bütün portal alanlarda orta derecede inflamasyon mevcuttur.
3	Bütün portal alanlarda orta/belirgin derecede inflamasyon mevcuttur.
4	Bütün portal alanlarda belirgin derecede inflamasyon mevcuttur.
Periportal ya da periseptal interfaz hepatiti (güve yeniği nekrozu)	
0	Periportal ya da periseptal güve yeniği nekrozu yoktur.
1	Hafif derecede (fokal, birkaç portal alanda) periportal ya da periseptal güve yeniği nekrozu mevcuttur.
2	Hafif/orta derecede (fokal, çoğu portal alanda) periportal ya da periseptal güve yeniği nekrozu mevcuttur.
3	Orta derecede (portal alanların ya da septumların %50'sinden azında, devamlılık gösteren) periportal ya da periseptal güve yeniği nekrozu mevcuttur.
4	Şiddetli derecede (portal alanların ya da septumların %50'sinden çoğunda, devamlılık gösteren) periportal ya da periseptal güve yeniği nekrozu mevcuttur.
Fokal (spotty) litik nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyon	
0	Fokal litik nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyon yoktur.
1	10x objektif başına 1 odakta fokal litik nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyon mevcuttur.
2	10x objektif başına 1-4 odakta fokal litik nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyon mevcuttur.
3	10x objektif başına 5-10 odakta fokal litik nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyon mevcuttur.

Tablo 3.2. Modifiye histolojik aktivite indeksi (devamı)

4	10x objektif başına 10'dan fazla odakta fokal litik nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyon mevcuttur.
Konfluent nekroz	
0	Konfluent nekroz yoktur.
1	Fokal konfluent nekroz mevcuttur.
2	Bazı alanlarda zon 3 nekrozu mevcuttur.
3	Çoğu alanda zon 3 nekrozu mevcuttur.
4	Zon 3 nekrozu + seyrek porto-santral (P-S) köprüleşme mevcuttur.
5	Zon 3 nekrozu + multipl porto-santral (P-S) köprüleşme mevcuttur.
6	Panasiner ya da multiasiner nekroz mevcuttur.

4. BULGULAR

KVH nedeniyle takip edilmekte olan hastaların 80 tanesini (%41) KHB , 95 tanesini KHCC (% 49) ve 18 tanesi (%9) dual enfeksiyonlu olguların oluşturduğu belirlendi. Buna göre KVH'lı olguların çoğunu KHC oluşturmaktaydı, bunu sırasıyla KHB ve dual enfeksiyon izlemekteydi(Tablo 4.1).

Tablo 4.1.KHB,KHC ve Dual enfeksiyonun total olgu sayısı açısından dağılımı

Total olgu sayısı	n	%
KHB	80	41
KHC	95	49
Dual enfeksiyon	18	9
Total	193	100

KVH nedeniyle takip edilmekte olan hastalardan KHB'lerin 23'ü (%28) kadın ve 57'si (% 71) erkek idi. KHC ile takip edilmekte olan hastalardan 56'sı kadın (%58) ve 39'u erkek(%41) idi. Dual enfeksiyon nedeniyle takip edilmekte olan hastalardan 12'si kadın (%66) ve 6 'sı erkek (%33) idi. Bu dağılıma göre KHC ve dual enfeksiyon gruplarında anlamlı olarak ($p<0,001$) kadın sayısında dominans ve KHB grubunda ise yine anlamlı olarak($p<0,001$) erkek sayısında dominans vardı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. KVH gruplarında cinsiyete göre dağılım

		TOTAL OLGU DAĞILIMI						
		KHB	%	KHC	%	Dual Enfeksiyon	%	Total
Cinsiyet	Kadın	23	28	56	58	12	66	91
	Erkek	57	71	39	41	6	33	102
Total		80	100	95	49	18	100	193

Kikare= 18,92 SD=2 p<0,001

KVH'li hastalarda yaşa göre dağılım sayılarını belirleyebilmek için toplam KVH'li hastalarda yaşa göre dağılım sayılarını belirleyebilmek için toplam hasta gruplarını yaşa göre; 18-44 yaş (genç yaşı), 45-65 yaş (orta yaşı) ve 65 yaş ve üstü (ileri yaşı) olmak üzere 3 ayrı grubaya ayırdık. Buna göre KHB'li hastaların 29'u (%36) 18-44 yaş grubu, 45'i (%56) 45-65 yaş grubu ve 6'sı (%7) 65 yaş ve üstü grubunda tespit edildi. KHC 'li hastaların ise 16'sı (%16) 18-44 yaş grubunda, 61'i (%64) 45-64 yaş grubunda ve 18'i (%18) 65 yaş ve üstü grupta tespit edildi. Dual enfeksiyona sahip hastaların ise 2'si (%11) 18-44 yaş grubunda, 9'u (%50) 45-64 yaş grubunda ve 7'si (%38) 65 yaş ve üstü grupta tespit edildi. Buna göre tüm KVH gruplarında hasta dağılımı dominant olarak 45-64 yaş grubundaydı (p<0,01) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. KVH gruplarında yaşa göre dağılım

TOTAL OLGU DAĞILIMI								
		KHB	%	KHC	%	Dual enfeksiyon	%	Total
Yaş Grup	18-44	29	36	16	16	2	11,1	47
	45-64	45	56	61	64	9	50,0	115
	65+	6	7	18	18	7	38,9	31
Total		80	100	95	100	18	100	193

Kikare=18,897 SD= 4 p< 0,01

KVH'li 193 hastanın toplam 22'sinde DM vardı. Bu 22 hastanın dominans grup olarak 18'i (%81) KHC grubundaydı, 3'ü (%13) dual enfeksiyon grubundaydı ve 1'i (%4) KHB grubundaydı. DM değişkeni açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.01$) (Tablo 4.4).

KVH'li 192 hastanın toplam 52 (%27) tanesinde HT vardı. Bu 52 hastanın dominans olarak 36'sı (%69) KHC grubunda olup, 8'i (%15) KHB ve 8'i de dual enfeksiyon grubundaydı. HT değişkeni açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$) (Tablo 4.4).

KVH'li 192 hastanın toplam 2 (%1) tanesinde KKY vardı. Bu 2 hastanın 2'si de (%100) KHC grundaydı. KHB ve dual enfeksiyon gruplarında KKY'li hasta yoktu.

KVH'li 193 hastanın toplam 8 (%4) tanesinde HPL vardı. Bu 8 hastanın 5'i (% 62,5) KHC grubunda 3'ü (%37) KHB grubundaydı.

Tablo4.4. KVH'lerde yandaş hastalıkların gruplar arasındaki dağılımı

		OLGU DAĞILIMI				p
		KHB	KHC	Dual enfeksiyon	Total	
DM	var	1	18	3	22	P<0.01
	yok	79	77	15	171	
Total		80	95	18	193	
HT	VAR	8	36	8	52	P<0.001
	YOK	72	58	10	140	
Total		80	94	18	192	
KKY	VAR	0	2	0	2	p>0.05
	YOK	80	92	18	190	
Total		80	94	18	192	
HPL	var	3	5	0	8	p>0.05
	yok	77	90	18	185	

Tüm olgularda toplam 5 tane HCC saptanmış olup bunların 2'si KHB'li ve 3'ü KHC'li hastalarda tespit edilmiştir.

KHB'de yaş ortalaması 46 ± 13 yaş iken KHC'de yaş ortalaması 55 ± 11 yaş'tır. KHB'de tedavi öncesi ALT ortalaması 67 ± 10 IU/L iken, KHC'de 81 ± 20 IU/L'dir. KHB'de tedavi öncesi HBVDNA ortalaması 1610437 ± 332007 kopya/ml iken KHC'de tedavi öncesi HCVRNA ortalaması 2862880 ± 736688 IU/ml'dir. (Tablo 4.5)

Tablo 4.5. KHB ve C'de yaş, tedavi öncesi ALT düzeyi ve viremi düzeylerinin ortalama değerleri

	B	C	
	N	Mean \pm Std.	Mean \pm Std.
Yaş	80	46 ± 13	$55,26 \pm 11$
Tedavi öncesi ALT düzeyi	79	67 ± 10	81 ± 20
HBVDNA ve HCVRNA	68	1610437 ± 332007	2862880 ± 736688

KHB'de karaciğer biyopsisinde NAYKH olan grupta HBVDNA düzeyi (450859 kopya/ml), olmayan grubunkine göre (8000 kopya/ml) yüksektir. Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$) (Tablo 4.6). KHB'de karaciğer biyopsisinde NAYKH olan grupta tedavi öncesi ALT düzeyi (38 IU/L), olmayan grubunkine göre (29 IU/L) yüksektir. Ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$) (Tablo 4.6). KHC'de karaciğer biyopsisinde NAYKH olan grupta HCVRNA düzeyi (1000000 IU/ml) olmayan grubunkine göre (320000 IU/ml) yüksektir. Ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$) (Tablo 4.6). KHC'de karaciğer biyopsisinde NAYKH olanlarla olmayanlar ALT düzeyi açısından kıyaslandığında fark yoktur ($p > 0.05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. KHB ve KHC'de karaciğer biyopsisinde NAYKH varlığı-yokluğu ile HCVRNA, HBVDNA düzeyi ve tedavi öncesi ALT düzeyi arasındaki ilişki

	NAYKH	25	Median	75	P
KHB'de ALT düzeyi	Var	22	28	70	P>0.05
	Yok	19	30	79	
KHC'de ALT düzeyi	Var	24	38	77	p>0.05
	Yok	20	29	73	
HBVDNA	Var	134500	450859	2627500	P<0.05
	Yok	6000	80000	1329000	
HCVRNA	Var	203500	1000000	2280274	p>0.05
	Yok	200000	320000	497000	

Çalışmamızda KHB'de HBeAg'nin pozitif hastalarda HBVDNA düzeyi 9830289 kopya/ml , HBeAg'nin negatif hastalarda ise 325500 kopya/ml'dir. Buna göre HBVDNA düzeyi HBeAg pozitif hastalarda negatif hastalara göre anlamlı derecede fazladır ($p<0.05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. KHB'de DNA düzeyi ile HBeAg arasındaki ilişki

	HBeAg	Percentiles			p
		25	Median	75	
HBVDNA (kopya/ml)	poz	983250	9830283	29550000	P<0,05
	neg	17246	325500	2075293	

Mann-Whitney U

Çalışmamızda KHB'de tedavi alan 64 hastanın 35'inde (%54) NA , 25 'inde (%39) INF , 4'ünde (%6) NA+INF ile tedaviye başlandı (Tablo 4.8).

Çalışma grubumuzda toplam 80 KHB hastası bulunmaktaydı. Bunlardan 4'ü inaktif hepatit B olup bu nedenle tedavi almadılar. Geri kalan 12 hastada ise içinde

bulunulan dönemin SUT' na göre biyopsi skorları yeterli olmadığından tedavi başlanamamıştı.

Tüm hasta (HBeag pozitif ve negatif) ve tedavi gruplarında gruplarında sırasıyla ; HBVDNA negatifleşmesi, HBeAg kaybı, AntiHBe serokonversiyonu, HBsAg kaybı ve AntiHBs serokonversiyonuna baktık. HBVDNA negatifleşmesi toplam 37 hastada izlenmiş olup bunların 4 'ü HBeAg pozitif , 33'ü HBeAg negatif gruptandır. Sadece HBAag pozitif grupta bakılan AntiHBe serokonversiyonu 2 hastada mevcuttu. HBsAg kaybı ise 2 hastamızda tespit edilmiştir ve bunların ikiside daha önceden HBeAg pozitif olup AntiHBe serokonversiyonu sergileyen hastalarımızdı. AntiHBs serokonversiyonu sergileyen hastalarımızın sayısı 2 olup bunlar daha önceden HBsAg kaybı gerçekleşen hastalarımızdı.

Tablo 4.8 KHB'de tedavi başlangıç gruplarının dağılımı

KHB'de Başlangıç Tedavisi		
	n	%
NA	35	54
NA+INF	4	6
INF	25	39

KHB'de HBeAg bakılan 76 hastanın 63 tanesinde (%82) HBeAg negatif ve 13 tanesinde (%17) HBeAg pozitifti.

KHB'de biyopsi yapılan 61 hastamızın 19'unda NAYKH olup (%31), bunların 16'sı erkek ve 3'ü kadındı. Hastaların 42'sinde ise NAYKH bulunmuyordu ve bunların da 27'si erkek ve 15'i kadındı. KHB'li hastalarda biyopside NAYKH olan ve olmayan grupların her ikisinde de erkek dominansı olup gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından fark yoktur ($p>0.05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9.KHB'de cinsiyete göre NAYKH varlığı ve yokluğunun belirlenmesi

		NAYKH		Total
		Var	Yok	
Cinsiyet	Kadın	3	15	18
	Erkek	16	27	43
Total		19	42	61

$$\text{Kikare}=1.631 \quad \text{Sd}=1 \quad p>0.05$$

KHC'de genotip tespiti SUT tarafından tedavi öncesi genotip belirlenmesinin şart koşulmasından sonra hastanemizde yapılmaya başlandığından, KYY ve tedaviye yanıt açısından genotip değerlendirmesi için yeterli düzeyde veri toplanamamıştır.

KHC'li hastalarda KYY bakılan 16 hastanın 11 tanesinde yanıt olup bunların 8'i kadın ve 3'ü erkekti. KYY olmayan 5 hastanın ise 2'si kadın 3'ü erkekti. KYY olan grupta kadın dominansı, olmayan grupta ise erkek dominansı olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Çalışmamızda KYY'ın NAYKH ile ilişkisi açısından bakılan 15 hastanın 11'inde KYY olup, 4'ünde yoktu. KYY'ı olan hastaların 4'ünde NAYKH var iken, 7'sinde yoktu. KYY'ı olmayan hastaların ise 3'ünde NAYKH var iken 1'inde NAYKH yoktu. KYY'ı olan ve olmayan grupların her ikisinde de NAYKH olmayanlar dominans göstermekteydi. Ancak gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10 KHC'de KFY varlığı-yokluğu ile NAYKH varlığı-yokluğunun ilişkisi

		Biyopside NAYKH		Total
		Var	Yok	
KFY	Var	4	7	11
	Yok	1	3	4
Total		5	10	15

Fisher Exact Test= $p>0.05$

KHC'li hastalarda tedavi öncesi HCVRNA düzeyi kalıcı viral yanıtı olanlarda olmayanlara göre anlamlı olarak düşüktür (Sırasıyla 257890 IU/ml, 3209000 IU/ml, ($p<0.01$) (Tablo 4.11).

KHC'li hastalarda KFY'ı olan grubun hastalık yaşı (6 hastalık yaşı) olmayan grubunkine (12 hastalık yaşı) göre daha düşüktür. Fakat bu fark istatistiksek olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11 KHC'de KFY varlığı-yokluğu ile tedavi öncesi HCVRNA düzeyi ve hastalık yaşı arasındaki ilişki

	KFY	25	Median	75	p
Tedavi öncesi HCVRNA düzeyi	Var	200000	257890	800000	$P<0,01$
	Yok	1187500	3209000	17667000	
Hastalık yaşı	Var	4	6	8	$p>0,05$
	Yok	5	12	19.7	

Mann-Whitney U

Çalışmamızda tedaviye yanıt açısından bakılan 29 hastanın yanılı olan 11'inde erken evre fibrozis skorları (1 ve 2) mevcut olup yanıtsızlarda ise ileri evre fibrozis skorları (4 ve 5) mevcuttu. Tedaviye yanılı ve yanıtsız grup arasında fibrozis derecelerindeki dağılım açısından anlamlı derecede fark yoktur ($p>0.05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12 KHC'de tedaviye yanılı ve yanıtsız hastalarda karaciğer biyopsisindeki fibrozis derecelerinin dağılımı

		Fibrozis					Total
		1	2	3	4	6	
Tedaviye Yanıt	Yanılı	8	3	0	0	0	11
	Yanıtsız	1	0	7	2	8	18
Total		9	3	7	2	8	29

$$\text{Kikare}=12.010 \quad \text{Sd}=4 \quad p>0.05$$

Tedaviye yanıtın NAYKH ile ilişkisine bakılan toplam 33 hastada yanılı grupta NAYKH olmayanlar baskın ilen yanıtsız grupta NAYKH olanlar baskındı, ancak tedaviye yanımı olan ve olmayanlar arasında NAYKH açısından istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4.13)

Tablo 4.13 KHC'de tedaviye yanılı ve yanıtsız hastalarda karaciğer biyopsisinde NAYKH varlığı-yokluğunun dağılımı

		NAYKH		Total
		Var	Yok	
Tedaviye Yanıt	Yanılı	4	7	11
	Yanıtsız	12	10	22
Total		16	17	33

$$\text{Kikare}=0.379 \quad \text{Sd}=1 \quad p>0.05$$

Tedaviye yanıtın cinsiyetle ilişkisine bakılan toplam 38 hastanın 11'i tedaviye yanılı, 27'si tedaviye yanıtsızdır. Yanılı 11 hastanın 8'i kadın, 3'ü erkek olup yanıtsız 27 hastanın ise 17'si kadın, 10'u erkektir. KHC'de tedaviye yanımın cinsiyetle ilişkisinde kadınlar ve erkekler arasında istatistiksel fark yoktur ($p>0.05$) (Tablo 4.14)

Tablo 4.14 KHC'de tedaviye yanılı ve yanıtsız hastalarda cinsiyete göre dağılım

		Cinsiyet		Total
		Kadın	Erkek	
Tedaviye Yanıt	Yanılı	8	3	11
	Yanıtsız	17	10	27
Total		25	13	38

Fisher's Exact Test= P>0.05

Tedaviye yanılı hastalardaki ortalama yaş 54, yanıtsız hastalardaki ortalama yaş ise 55 bulundu. Tedaviye yanılı ve yanıtsız hastalar arasında ortalama yaş açısından istatistiksel fark yoktur ($p>0.05$)

Tedavi öncesi HCVRNA düzeyi tedaviye yanılı hastalarda 257890 IU/ml ve yanıtsız hastalarda 1000000 IU/ml olup cevapsız grubun tedavi öncesi HCVRNA düzeyi cevaplı grubundan anlamlı derecede yükseldi ($p<0.01$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15 KHC'de tedaviye yanılı ve yanıtsızlar arasında yaş ve tedavi öncesi HCVRNA düzeyi arasındaki ilişki

	Tedaviye Yanıt	Percentiles			P
		25	Median	75	
Yaş	Yanılı	47	54	60	$p>0.05$
	Yanıtsız	51	55	60	
Tedavi Öncesi HCVRNA düzeyi	Yanılı	200000	257890	800000	$P<0.01$
	Yanıtsız	385500	1000000	3809500	

Mann-Whitney U

KHC'de genel olarak bakıldığından tedavi sonu yanıt oranı %57, KVY bakılabilenlerde KVY oranı %68'dir.

Tedavi alan KHC'li toplam 52 hastamızdan 22'sinde yan etki gelişti. 5'inde yan etki nedeniyle tedavi kesidi. Gelişen yan etkiler sıklık sırasına göre ; anemi,

ateş ve halsizlik, otoimmün tiroidit, sitopeni, hiperürisemi, allerji, hiperferritinemi, cilt lezyonları, papillit ve optik nörit idi (Tablo 4.1)

Tablo 4.16 KHC'de PEG INF+Ribavirin alan hastalarda gelişen yan etkiler

KHC'de gelişen yan etkiler		
Yan etkiler	N	%
Anemi	6	27
Ateş ve halsizlik	4	18
Otoimmün tiroidit	3	13
Sitopeni	3	13
Hiperürisemi	2	9
Cilt lezyonları	1	4
Hiperferritinemi	1	4
Allerji	1	4
Papillit-optik nörit	1	4
Total	22	100

KHC'de karaciğer biyopsisini yaptığımız 71 hastanın 35'inde NAYKH varken (%49), 36'sında yoktu. NAYKH olanların 22'si kadın, 13'ü erkek olup olmayanların 16'sı erkek, 20'si kadındı. KHC'li hastalarda cinsiyete göre NAYKH dağılımında istatistiksel olarak bir fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17 KHC'de cinsiyete göre NAYKH varlığı ve yokluğunun belirlenmesi

		NAYKH		Total
		Var	Yok	
Cinsiyet	Kadın	22	20	42
	Erkek	13	16	29
Total		35	36	71

Kikare=0.148 Sd=1 p>0.05

5. TARTIŞMA

KHB halen dünyada önemli bir mortalite ve morbidite sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Klinik tablo asemptomatik hastadan siroz ve hepatosellüler kansere kadar geniş bir yelpazede yer almaktadır. Tüm dünyada olduğu gibi hepatit B ülkemizde de önemli bir sağlık sorunu olarak ciddiyetini korumaktadır. Yurdumuzun orta endemik bölgede yer alması ve halen 4 milyona yakın hepatit B taşıyıcısının mevcudiyeti tehlikenin boyutunu göstermektedir (88-90).

KHC virüslü hastaların yaşamlarının ileri dönemlerinde meydana gelebilecek kronik karaciğer hastalığı, siroz ve hepatoselüler karsinoma ve bunlara bağlı gelişebilecek komplikasyonlar nedeni ile hasta konforu bozulmakta ve maliyeti yüksek bir tedaviye ihtiyaç duyulabilmektedir. Bulaştırma riski olduğu için sağlıklı kişilerin de bu hastalıktan korunması gerekmektedir. Ancak güncel tıbbi bilgiler ve araştırmalar henüz HCV'ne yönelik koruyucu bir aşısı geliştirilmesi konusunda yetersizdir. Tüm bu olumsuzluklara rağmen, uygun hastalarda mevcut tedavi yöntemleri ile hasta ve virusün özelliğine bağlı olmak üzere, hastaların %50-80 oranında tedavi olma şansı vardır. İlk bakışta tedavi, yüksek maliyetli bir tedavi olarak görülmekle birlikte, infeksiyonun sonuçları ve ileride oluşabilecek komplikasyonların tedavisi için harcanan maliyet göz önüne alındığında, tedavi maliyet - etkin olarak görülmektedir.

Hastaları hem gereksiz tedavi komplikasyonlarından korumak hem de tedaviden fayda görme olasılığı düşük hastalara yüksek maliyetli bir tedavi vermekten kaçınmak için, tedaviden önce bazı parametrelerle tedaviden fayda görebilecek hastaları belli bir oranda belirlemek mümkün olabilir. Ancak tedavi öncesi hiçbir faktör, kesin olarak tedavi sonucunu öngöremez (91). KHC için tedaviye yanıtı en iyi gösteren, KVV'ın olmasıdır. KVV ile fibroziste regresyon, HCC gelişme oranında azalma, karaciğer yetmezliği ve karaciğer ile ilişkili ölüm gibi diğer komplikasyon oranlarında azalma ve hayat kalitesinde artış sağlanmaktadır (92).

Kronik hepatitlerin ülkemiz için en önemli nedeni viral hepatitlerdir. KVH yaptığı bilinen iki etken HBV ve HCV'dir (93, 94). HBV Dünya'da ve ülkemizde en yaygın kronik hepatit nedenidir. HBV'nun alınma yaşı ve kişinin immun durumu virusun persistansını ve klirensini belirler. Bilindiği gibi yenidoğan döneminden itibaren yaş arttıkça persistansı azalmakta, buna karşın immun süpresyon arttıkça

kalıcılığı artmaktadır. Aynı şekilde küçük yazlarda ve immunsüprese hastalarda akut infeksiyonların seyri genellikle anikterik olmaktadır (93-95). Hepatit B'nin yaygınlığı ülkemizde değişik yörenlerde değişlik oranlarda karşımıza çıkmakta, kabaca batıdan doğuya doğru gidildikçe prevalansının arttığı görülmektedir (93,94,96). Yüksek endemisite bölgesi hiç kuşkusuz %10'lara varan HBsAg oranıyla Diyarbakır bölgesidir (97). TC Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1997'de ihbarı yapılan viral hepatitli olguların yaklaşık 1/4'ü HBV'li iken 2002'de 1/3'ü ve 2004'te ise bu oran yaklaşık 1/2'sini kapsamaktadır. Yine bu verilere göre en fazla olgunun 25-35 yaşları arasında olduğu görülmektedir (98). Erişkinlere bulaş yolu çeşitlilik göstermektedir. Uygulanan asepsi, antisepsi, dezinfeksiyon ve sterilizasyon yeterli değilse bu gibi durumda bulaş riskinin cinsel temas ve sağlık personeli gibi risklerdeki sorundan daha fazla olduğu görülmektedir (99). Ülkemizde perinatal bulaşın en azından Bursa ve Ankara'da yapılan çalışmalarda gösterildiği gibi çok önemli olmadığı düşünülmektedir (100). HBsAg pozitifliği yaşla parel olarak artmakta ve 12-15 yaşlarında tepe düzeylere ulaşmaktadır (93, 96). HCV ülkemizde ikinci sıklıkta yaygın olan kronik hepatit nedenidir. Anikterik ve subklinik hepatit oranı yüksek olan bu infeksiyon kişilerde hangi yaş ve şartlarda alınırsa alınsın %80'lere varan kalıcılık göstermekte ve bunların çok büyük kısmı kronikleşmektedir ve gelişmiş ülkelerde en sık kronik hepatit nedenidir. Bizim polikliniğimizde 2001-2011 yılları arasında takip ettiğimiz 193 KVH'li olgunun çoğunu KHC oluşturmaktaydı, bunu sırasıyla KHB ve dual enfeksiyon izlemektedi. Kan donör çalışmaları HBsAg pozitifliğinin ülkemizde yıllar içinde azaldığını göstermektedir (%5.2'den %2.97'ye). Bu azalmanın donör tarama programlarının iyileştirilmesi, aşılama veya belkide daha önemlisi 1986'dan itibaren tek kullanımlık tıbbi malzeme kullanımı ve artan toplum bilinci sebebi ile olduğu düşünülebilir. Polikliniğimizde KHB 'lerin KHC'lerden daha az saptanmasının nedeni de bu duruma bağlı olabilir.

HBV infeksiyonunun insidansı cinsiyete göre farklılık göstermekte olup, olguların çoğunu erkekler oluşturmaktadır (101). HCV infeksiyonunda kadın-erkek oranı 2:1 olarak bildirilmektedir (102). Bizim verilerimizde de literatürle uyumlu olarak KHC hastalarımızda kadın dominansı ve KHB hastalarımızda ise erkek dominansı vardı.

Literatürde KHB ve KHC'nin en sık görüldüğü yaşla ilgili bilgiler oldukça farklıdır. KHC için ülkemizde yaşa özgü prevalansın incelendiği çalışmalarında

özellikle 50 yaşından sonra prevalansın arttığı izlenmektedir (103,105). Karadeniz Bölgesi'nde yapılmış ve Tokat ilini temsil edecek geniş bir örneklem üzerinde yapılması nedeniyle metod yönünden oldukça iyi olan bir çalışmada 12 şehir merkezinden ve 58 kırsal yerleşim yerinden 1095 sağlıklı kişi antiHCV pozitifliği yönünden incelenmiştir. Bu çalışmada genel prevalans %2.1 bulunmuş, yaşa özgü prevalansın 40'lı yaşlardan sonra artmaya başladığı 50-59 yaş grubunda %4.2, 60-69 yaş grubunda %3.4 olduğu belirlenmiştir (104). KHC hastalarının değerlendirildiği İstanbul'dan bir çalışmada hastaların en çok 50-59 yaş grubunda yığılma gösterdikleri ayrıca kronik hepatit, siroz, HCC gibi komplikasyonların da en sık bu yaş grubunda görüldüğü bildirilmiştir (106). Yine Karadeniz Bölgesi'nde Tokat ilinden bir çalışmada anti-HCV-pozitif olanların yaklaşık üçte ikisinin 50 yaş üzerinde olduğu saptanmıştır(107).

Aile bireylerinde HBsAg pozitifliğinin araştırıldığı Salkic ve ark.'nın yaptığı çalışmada, en yüksek HBsAg pozitifliği; 21-30 yaş grubunda , Erol ve ark.'nın yaptığı çalışmada da 21-30 yaş grubunda, Dikici ve ark.'nın yaptığı çalışmada 31-40, Ersoy ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise 40-49 yaş grubunda bulunmuştur (108-111). Bizim polikliniğimizdeki verilere göre hem kronik KHB hem KHC hem de dual enfeksiyon gruplarında anlamlılık oluşturacak şekilde hasta yığılımı 45-64 yaş grubundaydı. Bizim elde ettiğimiz sonuçlar da literatürdeki çeşitliliği destekler niteliktedir.

Literatürde KVH'lere eşlik eden yandaş hastalıklar ile ilgili çeşitli bilgiler vardır. KVH'lerin karaciğerde yaptığı hasar yaygın olarak bilinmektedir. Özellikle KHC, daha az olmak üzere KHB bazı yandaş hastalıklarla birliktelik gösterebilir. KHC'de hematolojik hastalıklardan, otoimmun hastalıklara, diyabet ve hatta miyokardit ve kardiyomiyopati gibi kardiyolojik hastalıklara kadar geniş bir spektrumda hastalıklarla karşılaşabiliriz. KHB'li hastaların ise %10-20'sinde sıklıkla artrit-dermatit, poliarteritis nodosa, glomerulonefritler, kriyoglobulinemi gibi eşlik eden hastalıklar olabilir. Patogenez tam olarak açıklanamamış olsa da dolaşan immun komplekslerin rolü üzerinde durulmaktadır (118). Bizim takip ettiğimiz hastalarda DM ve HT'yi literatürle uyumlu olarak KHC'li hastalarda diğer KVH gruplarına göre daha fazla bulduk. KHC'nin diabetojenik etkisinin olması ve diabetin de aterojenik zemin oluşturması nedeniyle diabetin sık görüldüğü KHC hastalarında HT'nin de artması beklenen bir sonuctur.

HCC tüm dünyada erkeklerde 5. kadınlarla 8. en sık rastlanan kanserdir. Türkiye'deki yıllık insidansı 100.000'de 0.83'tür (113). İnsidansı yaşlanmaya birlikte artar. Erkeklerde kadınlara kıyasla 4-8 kat fazla saptanır (114). HCC prognozu kötü bir kanser türüdür. HCC'ye bağlı yıllık ölüm oranı yeni tanı alan olgu sayısıyla aynıdır. Tüm dünyada yılda 598.000 kişinin ölümüne yol açmaktadır. Bir yıllık sağ kalım oranı %66, üç yıllık sağ kalım oranı %39,7 ve beş yıllık sağ kalım oranı %32.52'dir. Sağ kalımı arttıran en önemli etken erkevre tam ile hastalara cerrahi rezeksiyon veya karaciğer nakli uygulanmasıdır (114,115). HCC gelişiminde rol oynayan ana risk faktörleri hepatit B ve C enfeksiyonu ile karaciğer sirozudur. Dünya üzerindeki KHB ile enfekte hasta sayısı dört yüz milyondur (115). Tüm HCC'li olguların yaklaşık %80'inde etyolojik faktör olarak hepatit B enfeksiyonu saptanmıştır. Kronik inaktif hepatit B enfeksiyonlu bireylerde yıllık HCC gelişim riski %0.26-%0.6, kronik aktif hepatitli olgularda %1 ve hepatit B enfeksiyonuna ikincil siroz gelişmiş hastalarda %2-3'tür. KHC enfeksiyonu ise gelişmiş ülkelerde HCC oluşumunda rol oynayan ana faktördür (115). Ülkemizde KHC enfeksiyonu insidansı %1.5'tir (113). KHC enfeksiyonlu bireylerde HCC riski 17 kat artmıştır ve HCC gelişiminde rol oynayan en önemli faktör altta yatan karaciğer hasarının derecesidir. F1-3 fibrozisli bireylerde yıllık HCC gelişim riski %0.5-2.6, F4 fibrozisli bireylerde %5.8'dir (115). Altta yatan nedenden bağımsız olarak karaciğer sirozu HCC gelişimi için onde gelen risk faktörlerinden biridir. HCC'li bireylerin %80'i sirotik olgularda gelişmektedir. Ülkemizde HCC epidemiyolojisine yönelik yapılan çalışmada sirotik bireylerin oranı %74,2 olarak saptanmıştır (113,116). Bizim çalışmamızda 5 tane HCC tespit edilmiştir. Polikliniğimizde çok sayıda HCC tespit edilmiş olmasına rağmen bunların çoğu klinik veya histopatolojik olarak siroz gelişmiş olgulardır. Çalışmamızda her iki viral hepatit grubunda HCC sayılarının oldukça az oluşunun nedeni ise muhtememelen çalışma gruplarımızda histopatoloji ile kanıtlanmış siroz ve klinik siroz olan hastaların dışlanması olması ve HCC'nin sadece KVH'li olan olgularda dökümante edilmesinden kaynaklanmaktadır.

Serum aminotransferaz düzeyleri, inflamatuar aktiviteyi gösteren en önemli biyokimyasal göstergedir. HBV ve HCV'ye bağlı kronik hepatitlerde transaminazlar genellikle hafif derecede yüksektir ve genellikle normalin üst sınırının 5 katının üstüne çıkmaz (117). Çalışmalarda KVH'lerde ALT düzeyinin inflamatuar aktiviteyi değerlendirmede bir kriter olarak kullanılabileceğinin yanı sıra buna aksi

görüş olarak enzim düzeyinin her zaman hepatit şiddetiyle korelasyon göstermediği rapor edilmiştir (118-120). Çobanoğlu ve ark'nın (121) yaptıkları çalışmada tedavi öncesi ALT ile hepatitis şiddetinin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Aynı çalışmanın sonucu olarak literatür bilgisile uyumlu şekilde KVH'lerde ALT düzeyinin eflamatuar aktiviteyi değerlendirmede bir kriter olarak kullanılabilirliğinin yanısıra, buna aksi görüş olarak enzim düzeyinin her zaman hepatitis şiddeti ile korelasyon göstermediği düşünülmektedir ve bu yüzden tek başına enzim düzeylerine bakılarak hastalığın aktivitesini belirlemenin doğru olmayağı ve biyopsinin önemli olduğu vurgulanmaktadır. Berg ve ark'nın 260 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada yüksek ALT seviyelerinin KVY açısından bağımsız bir prediktif değer olduğu belirtilmiştir (123). Bizim çalışmamızda KHB'de tedavi öncesi ALT'nin ortalaması 67 ± 10 IU/L, KHC'de ise 81 ± 20 IU/L bulunmuştur. Çalışmamızda her iki KVH grubunda ALT ortalamasının hafif dereceli transaminaz yüksekliği şeklinde olması literatür bilgisile benzerdir. Tedavi öncesi hasta yaşı KVY'a etkisi özellikle KHC için literatürde pek çok çalışmada vurgulanmıştır. Poynard ve ark'nın 2000 yılında PEG-interferon alfa-2b ve ribavirin ile yaptıkları kombinasyon tedavisinde 1744 hasta karşılaşılmış ve 40 yaşın altında olmanın, KVY ile bağımsız olarak olumlu yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir (124). Pehlivan ve ark'nın yaptığı çalışmada da 48 KHB'lı hastada 20'si erkek (yaş ortalaması: 35 ± 12 yıl), 28'i kadın (yaş ortalaması 47 ± 11 yıl) ve 60 KHC'lı hastadan 21'i erkek (yaş ortalaması: 40 ± 14 yıl), 39'u kadın (yaş ortalaması: 50 ± 8 yıl) (125). Bizim çalışmamızda KHC'de yaş ortalaması 55 ± 11 yıldır. Çalışmamızdaki KHC'lilerde yaş ortalamasının 40 yaş üzeri olmasının KVY açısından hastalarımızın sonuçlarını olumsuz etkilemiş olabileceği söylenebilir.

Tedavi öncesi HBVDNA düzeyinin tedavi başarısındaki önemi gündeminin korumaktadır. Man-Fung Yuen ve ark'nın (126) yapmış olduğu bir çalışmada, YMDD motif mutasyon oluşumu ile tedavi öncesi HBV-DNA düzeylerinin ilişkili olduğu gösterilmiştir. George V. Papatheodoridis ve arkadaşları HBeAg negatif hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada, tedavi öncesi serum HBVDNA düzeylerinin LAM direnci gelişen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (127). Bizim çalışmamızda ise HBVDNA ortalaması 1610467 ± 332007 kopya/ml idi, bununla birlikte çalışmamızdaki KHB'lı hastaların sayısal çoğunluğu HBeag negatif hastalardan oluşmaktadır. Bu durum ortalama

düşük viral yüklerine rağmen çoğunluğu HBeag negatif olan hastalarımızda muhtemelen oluşmuş olabilecek YMDD mutasyonlarının paradoks oluşturacak şekilde tedavi başarımızı neden olumsuz yönde etkilemiş olabileceğini açıklayabilir.

KHC'de viral yük ve tedavi cevabını inceleyen araştırmalar mevcuttur. Viremi düzeyi tedaviye yanıtı öngörmeye en önemli faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. APASL 2007 konsensus raporunda belirtilen 2 büyük faz 3 çalışmada, HCVRNA düzeyi <400.000 IU/ml hastalarda, daha yüksek viral yükü olan hastalara göre daha yüksek bir KFY oranı elde edildiği gösterilmiştir (128,130). Klinik bir çalışmada (170) >600.000 IU/ml HCVRNA düzeyi ile düşük KFY oranı elde edildiği ve yüksek viral yükün KFY oranını azalttığı belirtilmektedir (129,131). Erdem ve ark'ının yaptığı bir çalışmada ise KHC'lerde HCVRNA ortalaması: 996351+707552 kopya/ml (düşük viremi) olarak bulunmuştur (122). Bizim KHC'li hastalarımızda ise HCVRNA düzeyi ortalaması 2862880+736688 IU/ml olup yüksek viremi şeklindedir. Çalışmamızdaki KHC'li hastalarımızın tedavi öncesi HCVRNA ortalamasının yüksek viremi olmasının kalıcı viral yanıt için olumsuz bir faktör oluşturduğunu söyleyebiliriz.

KVH ile yağlanması arasındaki ilişki birçok araştırmaya konu olmuş ve özellikle KCH ile yağlanması arasındaki ilişki ortaya konmuştur. KHC'li hastalarda yağlanması %48-70 oranlarında bulunmuş ve yağlanması varlığının KHC'nin tedaviye yanıtını kötü yönde etkilediği gösterilmiştir. Yağlanması varlığının HAİ ve fibrozisi de artırıldığı görülmüştür. (132,133). Yapılan çalışmalarla HCV'li hastalarda görülen yağlanması şiddetinin BMI ile ilişkisi ortaya konmuş ve BMI arttıkça yağlanması ve fibrozis daha sık görülmüştür. Bu sonuçlar; BMI'leri yüksek KHC'li hastaların zayıflatılmasının hepatik fibrozun progresyonunu önemli oranda yavaşlatacağını göstermektedir. Bazı çalışmalarla IFN tedavisi sonrası steatozun da azaldığı görülmüştür. KHC'li hastaların antiviral tedavi ile birlikte kilo kontrolleri tedaviye yanıt olumlu şekilde etkileyecektir. Yapılan diğer bir çalışmada ise HCVRNA düzeyindeki artış ile karaciğerin nekroinflamatuar aktivite ve fibrozis evresi yüksek bulunmuş, bu hastalarda steatoz evresinin de yüksek olduğu görülmüştür. HCVRNA düzeyi düşük hastalarda steatoz derecesinin de düşük olduğu gösterilmiştir (134). Yapılan çalışmaların sonuçları incelendiğinde KHC'de diyabet ve hiperlipideminin varlığı, yüksek BMI gibi metabolik sendromun komponentleri, genotip 3 varlığı ve yüksek viremi olması steatatozu artırmakta ve tedaviyi güçlendirmektedir.

KHB ile karaciğer yağlanması arasındaki ilişki net olarak ortaya konamamıştır. Bu konuya ilgili araştırma sayısı da HCV'ye göre daha az sayıdadır. Ülkemizde Altıparmak ve ark'nın (137) yaptıkları ve 2005 yılında yayınlanan çalışmalarında tedavi almamış 164 KHB hastasını yağlanması olan 100 hasta ve yağlanması olmayan 64 hasta olarak 2 grupta değerlendirmiştir. Yağlanması olan grubu da kendi arasında hafif yağlanması ve şiddetli yağlanması olarak 2 gruba ayırmışlardır. Grupları cinsiyet, BMI, karaciğer enzimleri,コレsterol, trigliserid, HBeAg, viral yük ve histolojik bulgulara göre karşılaştırdıklarında; yağlanması olan grupta yaş, BMI,コレsterol ve trigliserid düzeylerinin yağlanması olmayan gruba göre anlamlı yüksek olduğunu göstermişler. Her iki grup arasında ALT, AST, ALP, GGT, HBeAg, viral yük, histolojik aktivite indeksi ve stage açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Şiddetli yağlanması olan grupta sadece BMI'nin hafif yağlanması olan gruba göre anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir. Böylece yağlanması viral etkene değil metabolik faktörlere bağlı olduğu sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda KHB'de yağlanması oranı % 31(19/61) iken KHC'de yağlanması oranı % 49 (37/71) bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hem KHB'de hem de KHC'de yağlanması olan grupta, olmayan gruptakine göre viral yük yüksek çıkmıştır. KHB'de yağlanması ile viral yük arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı iken, KHC'de anlamsız çıkmıştır. Bu sonuç literatür bilgisi ile çelişkilidir. Bunun nedeninin vaka sayımızdaki azlıktan kaynaklanabileceğini düşünüyoruz.

Genel olarak, serum HBVDNA düzeyi, KHB seyrinde HBeAg pozitif fazda, antiHBe pozitif faza göre daha yüksek düzeyde seyretmektedir (138-141). Aslında, antiHBe pozitif KHB'li hastalarda kor promoter ve prekor mutasyonlarının araştırılması gerekmektedir. Çünkü bu hastaların prekor mutant tip taşıyıp taşımadığını bilmeden HBV viral yükü ile 'e' antijen durumu arasındaki korelasyon hakkında kesin yorum yapabilmek zordur. Ancak yakın zamanda yapılmış bir çalışmada, HBeAg negatif KHB'de kor promoter veya prekor stop kodon mutasyonlarının aksine serum HBV DNA düzeyi ile viral genotipin daha şiddetli karaciğer hasarıyla ilişkisi olduğu gösterilmiştir (142). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde HBeAg pozitif hastalarımızın HBVDNA düzeyleri HBeAg negatif olanlarındakine göre anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır.

HBV tedavisi son 15 yıldır çok fazla değişiklik göstermiştir. Bu değişiklikler hem yeni ilaçların kullanıma girmesi hem de tedavi algoritmelerinin değişmesi

şeklindedir. Günümüzde KHB hastalarının tedavisi, INF ile bağışıklık sisteminin uyarılması veya nükleoz(t)id analogları ile viral replikasyonun baskılanması şeklinde yapılmaktadır (144). Tedavide temel amaçlar : HBV replikasyonunun supresyonu, karaciğerde histopatolojik düzelleme, HBV'nin eradikasyonu, siroz ve hepatosellüler kanserin önlenmesi ve sonuçta yaşam süresinin uzamasıdır (144,145). Konvansiyonel interferonlar KHB tedavisinde ilk kullanılan ilaçlardır (145). Proteinlerin pegilasyonu, etken maddenin atılım süresini uzatmak ve etkisini artırmak amacıyla oldukça yaygın kullanılmıştır. PEG İFN-alfa büyük molekül ağırlıklı bir protein olan polietilen glikolün IFN-alfa molekülüne konjugasyonu ile oluşur. Böylece daha büyük molekül ağırlığına sahip ürün, renal atılımının uzamasına bağlı dolaşımda daha uzun süre kalmaktadır. Ayrıca uzun süre serum düzeylerinin sabit kalması nedeniyle antiviral etkide artış olmaktadır. Günümüzde KHB'de bazı olgularda PEG INF alfa kullanılmaktadır (145,146). KHB tedavisinde interferon dışı tedavi seçenekleri nükleoz(t)id analoglarıdır. Nükleozid analogları, selüler deoksiribo nükleik asit polimeraza bağlanmak için doğal substratlar ile yaraşan, yeni yapılmakta olan DNA'ya bağlandıklarında ise DNA zincir sentezini durdurup viral replikasyonu bloke eden bileşiklerdir (147). KHB'de tadavinin sonlanım noktaları açısından gerek HBeag pozitif ve gerekse HBeag negatif hastalarda ideal sonlanım noktası antiHBs serokonversiyonu ile veya serokonversiyon olmaksızın sürekli HBsAg kaybıdır. Bu durum KHB tedavisinde tam ve kesin remisyon ve uzun süreli iyileşme ile ilişkilidir. HBeAg pozitif hastalarda sürekli AntiHBe serokonversiyonu, прогнозda iyileşme ile ilişkisi gösterildiğinden tatmin edici bir sonlanım noktasıdır. HBeAg negatif hastalar için hedeflenen amaç AntiHB'ye serokonversiyon olamayacağı için PZR yöntemi ile serumda HBVDNA'nın belirlenemez düzeylere indirilmesidir (189). HBeAg negatif hastalara Asya ve Akdeniz ülkelerinde sık rastlanır Bu durum sıkılıkla HBeAg ekspresyonu yapamayan viral mutantlarla ilişkilidir (154). Marcellin ve ark.(149) HBeAg negatif hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında; PEG alfa-2a alan grupta HBVDNA düzeyinin 400 kopya/ml'nin altında saptanması oranını %63, PEG IFN alfa-2a ve LAM kombinasyon grubunda %87, LAM grubunda ise %73 olarak bulmuşlardır. Çok merkezli ve uluslararası bir çalışmada 266 HBeAg pozitif hastaya, 48 hafta PEG IFN-alfa 2b monoterapisi veya PEG IFN alfa-2b + LAM kombinasyonu kullanıldığından kombine tedavideki sonuçlar, monoterapi ile benzer

bulunmuştur. Sonuç olarak tek başına PEG IFN tedavisi, PEG IFN + LAM kombinasyonuna eşit, ancak her iki tedavide tek başına LAM tedavisinden üstün olarak değerlendirilmiştir. Ancak kombine tedavide tedavi sırasında HBVDNA supresyon oranı daha yüksek ve direnç gelişme sıklığı daha düşük bulunmuştur (150). Bizim çalışmamızda KHB'de tedavi başlangıç grupları arasında tedavi alan 64 hastanın 35'ini (%54) NA grubu, 25'ini (%39) INF grubu, 4'ünü (%6) NA+INF grubu oluşturmaktaydı. Çalışma grubumuzda toplam 80 KHB hastası bulunmaktadır. Bunlardan 4 tanesi inaktif hepatit B idi ve bu nedenle tedavi verilmemi. Geri kalan hastalardan 12 tanesine ise SUT'taki tedavi kriteri için gerekli olan HAI ve fibrozis skorları tutmadığından dolayı tedavi başlanamadı. Tüm hasta (HBeAg pozitif ve negatif) ve tedavi gruplarında "hasta grubunun özelliğine" göre sırasıyla; HBVDNA negatifleşmesi, HBeAg kaybı, AntiHBe serokonversiyonu, HBsAg kaybı ve AntiHBs serokonversiyonuna baktık. HBVDNA negatifleşmesi toplam 37 hastada izlenmiş olup bunların 4'ü HBeAg pozitif, 33'ü HBeAg negatif gruptandı. Sadece HBeAg pozitif grupta bakılan AntiHBe serokonversiyonu 2 hastada mevcuttu. HBsAg kaybı ise yine 2 hastamızda tespit edilmiş ve bunların ikisiside daha önceden AntiHBe serokonversiyonu sergileyen hastalarımızdı. AntiHBs serokonversiyonu sergileyen hastalarımızın sayısı 2 olup bunlar daha önceden HBsAg kaybı gerçekleşen hastalarımızdı. Çalışmamızda literatürle benzeyen veya çelişen noktalar olup çalışmamızın kısıtlayıcı tarafı hasta sayılarımızın azlığından kaynaklanmış olabilir.

HBeAg negatif hastalara ülkemizin de dahil olduğu Ortadoğu ve Akdeniz ülkelerinde sık rastlanır. Sıklıkla HBeAg ekspresyonu yapamayan viral mutantlarla ilişkilidir. HBeAg negatif hastalar için hedeflenen amaç AntiHBe serokonversiyonu olamayacağı için PZR yöntemi ile serumda HBV DNA'nın belirlenemez düzeylere indiğinin gösterilmesidir (148). Bizim çalışmamızda KHB'de HBeag-AntiHBe 'nin sayısal dağılımına bakılan toplam 76 hastanın 13'ünde HBeag pozitif iken 63'ünde dominans grup olarak HBeag negatifti. Bu sonuç literatür bilgileriyle benzerdir.

Yağlanması ile KHC arasında bulunan ilişki yağlanması ile KHB arasında bulunamamıştır. Bu konuda yapılan araştırma sayısı da KHC'ye göre daha az sayıdır. Czaja ve ark. yaptıkları bir çalışmada KHC hastalarında yağlanması %52 oranında, KHB hastalarında %27 ise oranında bulmuşlardır. Çalışmalarında KHC'nin yağlanması temel rol oynadığını KHB hastalarında ise yağlanması viral

faktöre bağlı olmadığını belirtmişlerdir (151). NAYKH 50-60 yaşlarında daha sıkılıkla kadınlarda görülen obezite, diabetes mellitus ve hiperlipidemi ile sıklığı artan bir durum olarak bilinirken artık günümüzde NAYKH lipid ve glukoz metabolizmalarında anormallik olmayan normal kilolu erkek ve çocukların da içine alan geniş spektrumlu bir antite olarak tanımlanmaktadır. Toplumun yaklaşık %20'sinde NAYKH görülmektedir (152). KHC ile yapılan araştırmalarda yağlanması oranı %48-70 iken KHB'de bu oran %22-66 arasında bulunmuştur (132-133). Daha önce KHB'de yağlanması oranları Gordon A. tarafından %29, Wieslaw K. ve ark. tarafından %34 olarak bulunmuştur. Genel populasyon incelendiğinde yağlanması kadınlararda %65-83 oranında olduğu görülür (137). NAYKH kadınlarda erkeklerde oranla daha sık görülür. Çalışmamızda ise KHB'lı hastalarda yağlanması erkeklerde %37(16/43), kadınlarda %16(3/18) olarak bulundu. KHB'lı hastalarda cinsiyete göre NAYKH açısından sayısal dağılımda istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu($p>0.05$). Genel bilgi olarak kadınlarda yağlanması daha sıkılıkla görüldüğü kabul edilse de sonuçlarımıza paralel olarak Japon araştırmacılar Oshibuchi ve arkadaşları Japon eriskinler arasında yaptıkları radyolojik incelemede erkek oranının yağlanması daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Benzer bir araştırmada Tominagave ark. aynı sonuca ulaşmışlardır (153,154).

Hastanemizde HCV genotipi SUT zorunluluğu ile çalışmaya başlanmış olup önceki yıllarda genotipi bakılmamıştır. Bu nedenle elimizde yeterli veri olmadığından çalışmamızda genotip yorumu yapmak mümkün değildir.

KHC tedavisinde olumlu prediktif faktörlerden birisi de kadın cinsiyettir (168). Bizim çalışmamızda KVY bakılan 16 hastanın 11'inde KVY olup bu olguların 8'i kadın ve 3'ü erkekti. KVY olmayan 5 hastanın ise 2'si kadın 3'ü erkekti. KVY olan grupta kadın dominansı, olmayan grupta ise erkek dominansı vardı. Ancak gruplardaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi($p>0.05$). Sayısal kadın dominansı olması ancak ancak anlamlılığa ulaşamayışının nedeninin olgu sayısının azlığı olabileceği düşünüldü.

KHC'de KVY için NAYKH negatif bir prediktif değer olup Rubbia-Brandt ve ark'nın 2001 yılında yaptıkları çalışmada obezite, diyabetes mellitus veya alkol kullanımına bağlı hepatosteatozlu hastaların, steatozu olmayan hastalara göre interferona daha az yanıt verdiklerini göstermişlerdir (169). Bizim çalışmamızda KVY ve tedavi sonu yanıt açısından bakıldığından, her iki yanıt da sergileyen

hastalarda NAYKH daha az oranda çıkmış, yanıtsız hastalarda ise NAYKH daha yüksek oranda bulunmuştur. Ancak muhtemelen hasta sayılarımızın azlığından dolayı sonuçlarımız istatistiksel olarak anlamsızdır.

Viral yük KHC'de KKY ve tedaviye yanıtta önemli bir prediktif değerdir. APASL 2007 konsensus raporunda belirtilen 2 büyük faz 3 çalışmada, HCVRNA düzeyi <400.000 IU/ml hastalarda, daha yüksek viral yükü olan hastalara göre daha yüksek bir KKY oranı elde edildiği gösterilmiştir (128,130). Klinik bir çalışmada (176) >600.000 IU/ml HCVRNA düzeyi ile düşük KKY oranı elde edildiği ve yüksek viral yükün kalıcı viral yanıt oranını azalttığı belirtilmektedir (129,131). Bizim çalışma grubumuzda da KHC'lı hastalarda KKY'ı olan grubun tedavi öncesi HCVRNA değeri (257890 IU/ml), olmayan grubunkine (3209000IU/ml) göre düşük olup bu fark istatistiksek olarak anlamlıdır ($p<0,01$). Çalışmamızda benzer bulgular tedavi sonu yanıt için de gözlenmiş olup tedavi sonu yanıt olanlarda HCVRNA düzeyleri olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar literatür bilgisi ile uyumlu olup özellikle düşük viremili hastaların tedavi olması konusunda ısrarlı olmak gerektiğini göstermektedir.

KHC'de hastalık yaşı tedavi başarısını etkileyen diğer bir prediktif değerdir. Lienna ve ark'nın çalışmasına göre düşük histolojik aktivite ve düşük fibrozis derecesi ile erken viral yanıt arasında bir ilişki mevcuttur ve fibrozisin olmamasının veya düşük derecede olmasının KKY açısından iyi bir prediktif değer olduğu belirtilmiştir (129). Jay ve arkadaşlarının çalışmada da ileri fibrozisin düşük KKY'la ilişkisi olduğu bildirilmiştir (170). Heathcote ve arkadaşlarının 2000 yılında PEG-INF alfa-2a ile yaptığı çalışmada ise siroz veya köprüleşme fibrozisi olan hastaların yaklaşık 1/3'ünde KKY sağlanmıştır (171). Dolayısı ile sirozlu hastalarda tedaviye yanıt açısından kesin bir sonuç yoktur. Poynard ve arkadaşları fibrozis derecelerine göre hastaları değerlendirmiştir ve KKY'ı olan hastalarda fibrozis derecesinde anlamlı bir düşme gözlemlemişlerdir (172). Biz de çalışmamızda kronik KHC'lı hastalarımızda fibrozisle korelasyon göstermesi beklenen bir değer olarak hastalık yaşına baktık. KHC'lı hastalarımızda KKY olan grubun hastalık yaşı (6yıl) olmayan grubundan (12yıl) düşük olup bu fark istatistiksek olarak anlamlı değildir. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hastalık yaşıının artışı tedavi başarısını azaltır. Bu nedenle erken tanı önemlidir.

Çalışmamızda KVV ve tedaviye yanıtı olumsuz etkileyen bir prediktif değer olarak fibroz evrelerine baktık. Fibrozis açısından bakılan yanıtlı hastalarda erken evre fibrozis skorları (1 ve 2) mevcut olup, yanıtsızlarda ise ileri evre fibrozis skorları (4 ve 5) tespit edildi. Yanıtlı ve yanıtsız grup arasında fibrozis derecelerindeki dağılım açısından anlamlı derecede fark yoktu.

40 yaşın altında olma, kısa hastalık süresi ve kadın hastalarda herhangi bir INF ile uygulanan tedavide (monoterapi - kombinasyon tedavi) yanıt oranının daha iyi olduğu gösterilmiştir (156-158, 161,166,171,173). Poynard ve arkadaşlarının 2000 yılında PEG-INF alfa-2b ve ribavirin ile yaptıkları kombinasyon tedavisinde 1744 hasta karşılaştırılmış ve 40 yaşın altında ve kadın hasta olmanın, KVV ile bağımsız olarak olumlu yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir (118). Bizim çalışmamızda tedaviye yanıtlı hastaların ortalama yaşı 54 olup yanıtsızların ise 55 tir. Gruplar arasında ortalama yaş açısından fark olmayıp, yaşın KVV'ı belirlemede ana faktörlerden olmadığı düşünülmektedir.

Klinisyenin tedavi seçimini etkileyen en önemli parametrelerden biri de kullanılan ilaçın güvenilirliği ve yan etki profilidir. Özellikle INF tedavisi ile hastanın yaşam kalitesini ciddi oranda etkileyebilen yan etkiler ile karşılaşmaktadır. (148). Marcellin ve ark.(149) HBeAg negatif hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında; PEG INF alfa 2a alan grupta en sık görülen yan etkiler ateş(%59), kilo kaybı(%42), miyalji(%27), baş ağrısı(%24), iştahsızlık(%18), alopesi (%14) olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada yan etkiler nedeniyle tedaviyi kesme oranı %7, diğer nedenlerden dolayı tedaviyi kesme oranı ise %1 olarak bulunmuştur. Kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda tedavi sırasında otoimmün tiroid disfonksiyonu gelişme oranı hepatit B hastalarına göre daha yüksektir (sırasıyla %20, %4,5) (176). Oranın yüksekliği KHC enfeksiyonunda otoimmün hastalıkların daha kolay tetiklenebilir olduğunu düşündürmektedir. Frenci ve ark. (155) HBeAg negatif hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında; PEG INF alfa 2a alan grupta psikiyatrik yan etki olarak depresyonu %3, irritabiliteyi %7 ve uykusuzluğu %8 oranında tespit etmişlerdir. KHC için PEG INF tedavisi alan hastalarda depresyon oranı %16-20 arasındadır (174). Nedeni tam olarak açıklanamamakla birlikte HCV virusunun santral sinir sistemine yerleşebilmesi, psikiyatrik hastalık için kolaylaştırıcı altta yatan bir neden olarak ileri sürülebilir (175). Bizim çalışmamızda tedavi alan KHC'li toplam 52 hastamızdan 22'sine yan etki gelişti. Bunların 5'inde

yan etki nedeniyle tedavi kesidi. Gelişen yan etkiler 6'sında anemi, 4'ünde ateş ve halsizlik, 3'ünde otoimmün tiroidit, 3'ünde sitopeni, 2'sinde hiperürisemi, 1'inde nonspesifik allerji, 1'nde hiperferritinemi, 1'inde cilt lezyonları ve 1'inde papillit-optik nörit şeklindeydi. Çalışmamızın sonuçları en sık görülen yan etkilerin beklentiği gibi flu-like sendrom ve otoimmünite tetiklenmesi olması açısından literatürü destekler niteliktedir.

Yağlanma ile KHC arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda makale yayınlanmıştır. KHC'li hastalarda yağlanma %48-70 oranlarında bulunmuştur (139-142). Çalışmamızda KHC'li 71 hastamızın 35'inde (% 49) biyopsisi ile kanıtlanmış NAYKH tespit edildi. KHC'li hastalarda hepatik steatoz, metabolik ve HCV kaynaklı olarak 2 formda karşımıza çıkmaktadır; Bu formlardan ilkinde steatoz oluşumunda metabolik ve HCV'ye bağlı faktörlerin kompleks ilişkileri etkilidir. Metabolik steatoz, metabolik sendrom olarak adlandırılan obezite, hiperlipidemi ve insülin direnci birlikteliğine bağlı olarak gelişebildiği, gibi tek başına obezite, ilaç kullanımı, hiperlipidemi, alkol kullanımı, tip2 DM gibi faktörlere bağlı olarak da gelişebilir. Trigiserit birikimi teorisine göre, periferik insülin direnci lipoliz artışına ve serbest yağ asitlerinin karaciğer hücresına girişinin artmasına neden olur. Bu olay hepatositlerde trigliserit birikimine ve sonuçta hepatik steatoza neden olur (178,182). KHC'li hastaları zayıflatmanın hepatik steatozda düzelmeye neden olduğu, hatta fibrozis derecesinde de düzelleme sağladığının tespit edilmesi, steatozun metabolik nedenli olabileceğini telkin etmektedir (183). Hepatik steatozun diğer formu ise HCV'nin direkt etkisiyle oluşur. Steatoz nedeni olabilecek metabolik faktörler dikkatli bir şekilde ayıklanıp yapılan değerlendirmelerde önemli oranda KHC hastasında hepatik steatozla karşılaşmaktadır. Bunun nedeninin virüse özgü sitopatik etki olabileceği düşünülmektedir.(177,184). Son zamanlarda KHC'li hastalarda yapılan bir çalışmada, steatozun karaciğerde kor proteini ile ilişkili olduğu ve HCV kor proteininin, hücre kültüründe stoplazmada lipit damlacıklarının yüzeyinde tutunduğu tespit edilmiştir (185,186). Genotip 1 virüsle yapılan bir invitro çalışmada, HCV kor proteininin mikrozomal trigliserit transfer proteini aktivitesini inhibe ederek hepatosit dışına VLDL sekresyonunu inhibe ettiği ve bunun steatozu artturduğu bulunmuştur (187). Sabile ve ark.'nın (179) öne sürdükleri hipotezde HCV kor proteininin HDL'nin majör komponenti olan apolipoprotein A-2 ile ilişkisi olup, hepatik steatoza neden olabileceği görüşü mevcuttur. Hourigan ve ark.'ı (180), lipit

metabolizmasında görevli hücrelerde transkripsiyonu düzenleyen retinoid X reseptör ile HCV kor proteini arasındaki ilişkinin hepatik steatoza neden olabileceğini tespit etmişlerdir. Nasıl olursa olsun, genotip 3 başta olmak üzere HCV'nin hepatosit içinde tüm genotiplerde hepatik steatoza neden olduğu araştırmacılar tarafından kabul görmektedir (181).

Sonuç olarak; K VH'ler toplum sağlığını tehdit eden önemli hastalıklar olup bu hastalıkların en sık görüldüğü riskli grupların belirlenerek bunlara yönelik tarama programlarının geliştirilmesi ve tedaviye yanıt verebilecek grupların öngörlülebilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Polikliniğimizde 2001-2011 yılları arasında takip ettiğimiz 193 KVH'li olgunun 95'i KHC, 80 KHB ve 18'i dual enfeksiyon olarak saptandı.
2. KVH'lerde cinsiyet dağılımına baktığımızda polikliniğimizde literatürle uyumlu olarak KHC'de kadın dominansı ve KHB'lerde ise erkek dominansı vardı.
3. KVH'lerde yaş grubu dağılımına baktığımızda hem KHB hem KHC hem de dual enfeksiyon gruplarında anlamlılık oluşturacak şekilde hasta dağılımı dominant olarak 45-64 yaş grubundaydı($p<0,01$). Bu grubu riskli kabul ederek tarama çalışmalarını bu yaş grubunda yoğunlaştırabiliriz.
4. Polikliniğimizdeki KHB ve KHC'de en sık görülen yandaş hastalıklar açısından yaptığımız çalışmada KVH'li 193 hastanın toplam 22'sinde (%11) DM vardı. Bu 22 hastanın dominans grub olarak 18'i (%81) KHC grubunda, 3'ü (%13) dual enfeksiyon grubunda ve 1'i (%4) KHB grubunda olup DM değişkeni açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.01$). KHC'nin diabetojenik özelliğini yansitan bu sonuçlar dikkate alınarak özellikle KHC'li hastaların DM açısından yakın takibi uygun olacaktır.
5. KVH'li 192 hastanın toplam 52'sinde (%27) HT vardı. Bu 52 hastanın dominans grub olarak 36'sı (%69) KHC grubunda, 8'i (%15) dual enfeksiyon grubunda ve 8'i de KHB grubundaydı. HT değişkeni açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Bu sonuç diabetojenik özelliği olan KHC'nin buna bağlı olarak aterojenik zeminde HT'ye de yol açabileceğini düşündürmüştür.
6. Çalışmamızda 5 tane HCC tespit edilmiştir. Polikliniğimizde çok sayıda HCC tespit edilmektedir. Bu hastaların çoğu klinik veya histopatolojik olarak siroz gelişmiş olgularıdır. KVH'lerde HCC sayısının az oluşunun nedeni muhtemelen çalışmamızda histopatoloji ile kanıtlanmış siroz ve klinik siroz hastalarının dışlanmış olması ve HCC'nin sadece KVH'li olgularda dökümante edilmesinden kaynaklanmaktadır.
7. KHC'de tedavi öncesi HCVRNA ortalaması 2862880 ± 736688 IU/ml (yüksek viremi) olup, bu nedenle KYY'ı olumsuz yönde etkileyen bir faktördür.
8. KHB'li 76 hastanın 13'ü HBeAg pozitif iken 63'ü HBeAg negatifti. Bu sonuç Akdeniz ve Ortadoğu Havza'larında görülen HBeAg negatif hasta hakimiyetine paraleldir.

10. Çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde HBeag pozitif hastalarımızın HBVDNA düzeyleri negatif olanlarındakine göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır ($p<0.05$).
9. KHB'de tedavi öncesi HBVDNA ortalaması 1610467 ± 332007 kopya/ml (düşük viremi) olup hastaların çoğu HBeAg negatif gruptaydı. Bu durum ortalama düşük viral yüklerine rağmen çoğunluğu HBeAg negatif olan hastalarımızda muhtemelen olmuşmuş olabilecek YMDD mutasyonlarının ve/veya precor-cor mutant sus oluşumlarının tedavi başarımızı olumsuz yönde etkileme nedenini açıklayabilir.
10. Çalışmamızda KHB tedavisinde en iyi sonlanım noktalarından HBsAg kaybı gerçekleşen hasta sayısı 2 olup (%3) bu hastalar aynı zamanda daha önceden HBeAg kaybı ve AntiHBe serokonversiyonu sergileyen hastalarımızdır. Sonuçlarımız literatür bilgisiyle benzerdir.
11. KVC'li hastalarda tedaviye yanıtlı hastalardaki tedavi öncesi HCVRNA(257890IU/ml) yanıtsız hastalardakine göre (1000000IU/ml) anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p<0.01$). Bu fark literatür bilgisi ile uyumludur.
12. KHC'de KHC'li hastalarımızda fibrozisle korelasyon gösteren bir değer olarak hastalık yaşına baktığımızda KVY'ı olan grubun hastalık yaşı (6 yıl), olmayan grubunkine (12 yıl) göre daha düşüktür. Hastalık yaşıının artması tedaviye cevapsızlık oranını arttırdığından KHC'de erken tanı konmasının önemi ortaya çıkmaktadır.
13. KHC'de KVY ve tedaviye yanıtı olumsuz etkileyen bir prediktif değer olarak fibroz evrelerine baktığımızda yanıtlı hastalarda erken evre fibrozis skorları (1 ve 2), yanıtsızlarda ise ileri evre fibrozis skorları (4 ve 5) tespit edildi. Yanıtlı ve yanıtsız grup arasında fibrozis derecelerindeki dağılım açısından anlamlı derecede fark yoktu.
14. KHC için tedavi alan 52 hastamızdan 22'sinde sıklık sırasına göre anemi, ateş ve halsizlik (flu-like sendrom), otoimmün tiroidit, sitopeni, hiperürisevi, nonspesifik allerji, hiperferritinemi, cilt lezyonları, papillit ve optik nörit gibi yan etkiler gelişti. 5 hastada yan etki nedeniyle tedavi kesidi. Çalışmamızın sonuçları en sık görülen yan etkilerin flu-like sendrom ve otoimmünite tetiklenmesi olması açısından literatürle benzerdir.
15. KHC'de genel olarak bakıldığından tedavi sonu yanıt oranı %57, KVY bakılanlarda KVY oranı %68 'dir. Sonuçlar literatür bilgisiyle benzerdir.

KAYNAKLAR

1. Çakaloğlu Y. Hepatit B ulusal uzlaşma toplantı metinleri 2005; 99
2. Ergönül Ö. ve ark. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Sağlık çalışanlarında hepatit B infeksiyonu. *Viral Hepatitis Dergisi* 2001; 2: 327-2
3. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of Hepatitis B infection. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 351-66
4. Vyas GN, Yen TS. Hepatitis B virus-Biology, pathogenesis, epidemiology, clinical description and diagnosis. In: Specter S. *Viral Hepatitis-Diagnosis, therapy and prevention*. New Jersey: Humana Pres; 1999: 35.
5. Hollinger FB. Hepatitis B virus. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds). *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996: 2738.
6. Ganem D. Hepadnaviridae and their replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds). *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996: 2703.
7. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000; 64: 51-68.
8. Andrisani OM, Barnabas S. The transcriptional function of the Hepatitis B virus X protein and its role in hepatocarcinogenesis. *Int J oncol* 1999; 15: 273-9
9. Seyec JL, Chouteau P, Cannie I, Guguen-Guillouzo C, Gripon P. Role of the pre S2 domain of the large envelope protein in Hepatitis B virus assembly and infectivity. *J Virol* 1998; 72: 5573-8.
10. Blitz L, Pujol FH, Swenson PD, ve arkadaşları. Antigenetic diversity of Hepatitis B virus strains of genotyp F in Amerindians and other population groups from Venezuela. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 648-51.
11. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology* 2000; 118: 554-9.

12. Blum HE. Variants of Hepatitis B, C and D viruses: Molecular biology and clinical significance. *Digestion* 1995; 56: 85-95
13. Oketani M, Oketani K, Xiaohong C, Arima T. Low level wild-type and pre-core mutant Hepatitis B viruses and HBeAg negative reactivation of chronic Hepatitis B. *J Med Virol* 1999; 58: 332-7.
14. Friedt M, Gerner P, Lausch E, Trubel H, Zabel B, Wirth S. Mutations in the basic core promotor and the precore region of Hepatitis B virus and their selection in children with fulminan and chronic Hepatitis B. *Hepatology* 1999; 29: 1252-8.
15. Aritomi T, Yatsuhashi H, Fujino T, ve ark. Association and mutations in the basic core promotor and the precore of Hepatitis B virus with fulminant and severe acute hepatitis in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 1125-32.
16. Liang TJ, Hasegawa K, Rimon N, Wands JR, Ben-Porath E. A hepatitis B virus mutant associated with an epidemic of fulminant hepatitis. *N Engl J Med* 1991; 324: 1705-9.
17. Ngui SL, Watkins RP, Heptonstall J, Teo JG. Selective transmission of Hepatitis B virus after percutenous exposure. *J Infect Dis* 2000; 181: 838-43.
18. Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, ve ark. Latent Hepatitis B virus infection in healty indivudials with antibodies to Hepatitis B core antigen. *Hepatology* 2000; 31:488-95.
19. Van Thiel DH, De Maria N, Colantoni A, Friedlander L. Can Hepatitis B core antibody positive livers be used safely for transplantation: Hepatitis B viruzs detection in the liver of the individuals who are Hepatitis B core antibody positive. *Transplantation* 1999; 68: 519-22.
20. Alter MJ, Ahtone J, Weisfuse I, Starko K, Vacalis TD, Maynard JE. Hepatitis B transmission between heterosexuals. *JAMA* 1986; 256: 1307-10.
21. Lok ASF, Lai C, Wu PC, Wong VC, Yeoh EK, Lin HJ. Hepatitis B virus infection in Chinise families in Hong Kong. *Am J Epidemiol* 1987;126: 191-7.
22. Chen WN, Oon CJ, Koh S. Horizontal transmission of a Hepatitis B virus surface antigen mutant. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 938-9.

23. Knutsson M, Kidd-Ljunggren K. Urine from chronic Hepatitis B virus carriers: Implications for infectivity. *J Med Virol* 2000; 60: 17-20.
24. Altuğlu I, Sayiner A.A, Erensoy S, Zeytinoğlu A, Bilgiç A. Diagnosis of human immunodeficiency virus type 1 and 2 in a Turkish blood donor population. *Int J Infect Dis* 1998; 2: 202-4.
25. Akbulut A, Kılıç SS, Kalkan A, Papila Ç. Elazığ ili ve yöresinde Hepatit B prevalansının araştırılması. *Viral Hepatit Derg*. 1995; 1: 29-33.
26. Sırmatel F, Güleç N, Baydar İ, Karaoglu İ. Gaziantep bölgesinde HBV antijen ve antikor taşıyıcılığının yaş gruplarına göre dağılımı. III. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu Program ve Kongre Kitabı. İstanbul 1996; 17.
27. Koziel MJ. Immunology of viral hepatitis. *Am J Med* 1996; 100: 98-109.
28. Van Hecke E, Paradijs J, Molitor J, ve ark. Hepatitis B virus spesific cytotoxic T lymphocyte responses in patients with acute and chronic Hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 1994; 20: 514-23.
29. Koziel MJ. Cytokines in viral hepatitis. *Sem Liver Disease* 1999; 19: 157-69.
30. Hatashi N, Mita E. Involvement of Fas system-mediated apoptosis in pathogenesis of viral hepatitis. *J Viral Hepat* 1999; 6: 357-65.
31. Huo TI, Wu JC, Lee PC, ve ark. Sero-clearance of Hepatitis B virus surface antigen in chronic carriers does not necessarily imply a good prognosis. *Hepatology* 1998; 28: 231-6.
32. Hodinka RL. Laboratory diagnosis of viral hepatitis. In: Specter S. *Viral Hepatitis-Diagnosis, Therapy and prevention*. New Jersey: Humana Pres; 1999:193.
33. Chu CM, Yeh CT, Liaw YF. Low-level viremia and intracellular expression of Hepatitis B surface antigen (HBsAg) in HBsAg carriers with concurrent Hepatitis C virus infection. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2086-6.
34. Decker RH. Diagnosis. In: Zuckerman AJ, Thomas HC (eds). *Viral hepatitis-scientific basis and clinical management*. London: Churchill Livingstone; 1993: 165-84

35. Lunn ER, Hoggarth BJ, Cook WJ. Prolonged Hepatitis B surface antigenemia after vaccination. *Pediatrics* 2000; 105: E81.
36. Ireland JH, O'Donnell B, Basuni AA, ve ark. Reactivity of 13 in vitro expressed HBsAg variants in 7 commercial diagnostic assay. *Hepatology* 2000; 31: 1176-82.
37. Stuyver L, Van Geyt C, De Gendt S, ve ark. Line probe assay for monitoring drug resistance in Hepatitis B virus-infected patients during antiviral therapy. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 702-7.
38. O'Brien C, Moonka D. Antiviral chemotherapy for viral hepatitis. In: Specter S. *Viral Hepatitis-Diagnosis, Therapy and Prevention*. New Jersey: Humana Pres; 1999: 251.
39. Malik AH, Lee WM. Chronic Hepatitis virus B infection: Treatment strategies for the next millenium. *Ann Int Med* 2000; 132: 723-31.
40. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong Hepatitis B immunity? *Lancet* 2000; 355: 561-5.
41. Viral Hepatitile Savaşım Derneği. *Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Konsensus Toplantısı Raporu* 2010; 11-17.
42. Shukla DD ve ark. Evaluation of complete genome sequences and sequences of individual gene products for the classification of hepatitis C viruses. *Arch Virol*. 1995; 140: 1747-61.
43. Shimuzu Y ve ark. Hepatitis C virus: detection of intracellular virus particles by electron microscopy. *Hepatology* 1996; 23: 205-9.
44. Takahashi K ve ark. P26 protein and 33 nm particle associated with nucleocapsid of hepatitis C virus recovered from the circulation of infected hosts. *Virology* 1992; 191: 431-4.
45. Bradley DW. The agent of non-A, non-B viral hepatitis. *J Viral Meth* 1985; 1985; 10:307-19.
46. Brown JL. Hepatitis C: The structure and biology of the virus and diagnostic tests. *J Infect* 1995; 30: 95-101.

47. Gessoni G ve ark. The stability of hepatitis C virus RNA after storage at +4 °C. *J Viral Hepat* 2000; 7: 283-6.
48. Clark B. Molecular virology of hepatitis C virus. *J Gen Virol* 1997; 78: 2397-410.
49. Reed KE, Rice CM. Molecular characterization of hepatitis C virus 'Reesink HW (Ed) : Hepatitis C virus, 2. edition. Basel Karger , 1998 ;1-37.
50. Bartholomeusz A, Thompson P. Flaviviridae polymerase and RNA replication. *J Viral Hepat* 1999; 6: 261-70.
51. Bartenschlager R, Lohmann V. Replication of the hepatitis C virus. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 2000; 14: 241-54.
52. Gomez J ve ark. Hepatitis C viral quasispecies. *J Viral Hepat* 1999; 6: 3-16.
53. Farci P. Hepatitis C virus. The importance of viral heterogeneity. *Clin Liver Dis* 2001; 5: 895-916.
54. Zein NN. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *Clin Microbiol Rev* 2000; 223-35.
55. Farci P, Purcell RH. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes and quasispecies. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 103-26.
56. Webster G. ve ark. HCV genotypes-role in pathogenesis of disease and response to therapy. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 2000; 14: 229-40.
57. WHO global surveillance and control of hepatitis C. *J Viral Hepat* 1999; 6: 35-47
58. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: Geographic differences and temporal trends. *Semin Liv Dis* 2000; 20: 1-16.
59. Pradat P, Trepo C. HCV: Epidemiology modes of transmission and prevention of spread. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 2000; 20: 201-10.
60. Thomas DL. Hepatitis C. Epidemiologic quandaries. *Clin Liver Dis* 2001; 4: 955-68.
61. Pereira BJG ve ark. A controlled study of hepatitis C transmission by organ transplantation. *Lancet* 1995; 345: 484-7.

62. Yenen OŞ ve ark. Damariçi uyuşturucu bağımlılarında HBsAg, anti-HBc, anti-HCV, anti-HTLV-1, HIV Y araştırması. Klinik Dergisi 1993; 6: 35-6.
63. Ackerman Z ve ark. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus: a systematic review. J Viral Hepat 2000; 7: 93-103.
64. Cerny A, Chisari FV. Pathogenesis of chronic hepatitis C: immunological features of hepatic injury and viral persistence. Hepatology 1999; 30: 595-601.
65. Reherman B. Interaction between the hepatitis C virus and the immune system. Semin Liver Dis 2000; 20: 127-41.
66. Naito M ve ark. Serum hepatitis C RNA quantity and histological features of hepatitis C virus carriers with persistently normal ALT levels. Hepatology 1994; 19:871-5.
67. Kato N ve ark. Quantification of hepatitis C virus by competitive reverse transcription-polymerase chain reaction: increase of the virus in advanced liver disease. Hepatology 1994; 18: 16-20.
68. Ray RB ve ark. Transcriptional repression of p53 promoter by HCV core protein. J Biol Chem 1997; 272: 10983-86.
69. Pawlotsky J-M. HCV infection. Virus host-interactions. J Viral Hepat 1998; 5 (suppl 1): 3-8.
70. Lau JYN ve ark. Apoptosis and viral hepatitis. Semin Liver Dis 1998; 18: 169-76.
71. Hayashi N, Mita E. Involvement of Fas system-mediated apoptosis in pathogenesis of viral hepatitis. J Viral Hepat 1999; 6: 357-65.
72. Poynard T ve ark. Fibrosis in patients with chronic hepatitis C: detection and significance. Semin Liver Dis 2000; 20: 47-55.
73. Knodell DG ve ark. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histologic activity in asymptomatic chronic active hepatitis. Hepatology 1981; 1: 431-5.
74. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. J Hepatol 1991; 13: 372-4.

75. Alter MJ ve ark. The natural history of community acquired hepatitis C in the United States. TheSsentinel Countines Chronic non-A, non-B Hepatitis Study Team. N Eng J Med 1992; 327: 1899-905.
76. Chu CM ve ark. Fulminant hepatic failure in acute hepatitis C: increased risk in chronic carriers of HBV. Gut 1999; 45: 481-2.
77. Di Bisceglie AM. Natural history of hepatitis C. Its impact on clinical management. Hepatology 2000; 31: 1014-8.
78. Matsumara H ve ark. Natural course of progression of liver fibrosis in Japanese patients with chronic liver disease type C a study of 527 patients at one establishment. J Viral Hepat 2000; 7: 268-75.
79. Thiers V ve ark. HGV infection in HCV positive patients co-infected or not with HBV and/or HIV. J Viral Hepat 1998; 5: 123-30.
80. Tabak F, Balık I, Tekeli E. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2005; 141-145.
81. Viral Hepatitle Savaşım Derneği. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Konsensus Toplantısı Raporu Antalya 2005; 22-28
82. Peck-Radosavljevic M, Boletis J, Besisik F, Ferraz ML, Alric L, Samuel D, et al. Low dose peginterferon alfa-2a (40KD) is safe and produces a SVR in patients with chronic hepatitis C and end-stage renal disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:242-248.
83. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. HCV RESPOND-2 final results: high sustained virologic response among genotype1 previous nonresponders and relapsers to peginterferon/ribavirin when retreated with boceprevir plus PegIntron/ribavirin. Hepatology 2010;52:430A.
84. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko GM, Di Bisceglie AM, Reddy R, Bzowej NH, et al. Telaprevir in combination with peginterferon and ribavirin in genotype 1 HCV treatment-naive patients: final results of Phase 3 ADVANCE study. Hepatology 2010;52:427A.
85. Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir (BOC) combined with peginterferon alfa-2b/ribavirin (P/R) for

- treatment-naive patients with hepatitis C (HCV) genotype 1: SPRINT-2 final results. *Hepatology* 2010;52:402A.
86. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. Telaprevir in combination with peginterferon alfa2b and ribavirin for 24 or 48 weeks in treatment-naive genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid viral response: final results of Phase 3 ILLUMINATE study. *Hepatology* 2010;52:401A.
 87. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz EJ, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi ZM, Foster GR, Horban A, Pockros PJ, Van Heeswijk R, de Meyer S, Luo D, Picchio G, Beumont M. Realize trial final results: telaprevir-based regimen for genotype 1 hepatitis C virus infection in patients with prior null response, partial response or relapse to peginterferon/ribavirin. Abstract of the International Liver Congress 2011.
 88. Çakaloğlu Y. Kronik B hepatiti. Kaymakoglu S. ed. Çapa Gastroenterohepatoloji Günleri Kurs Kitabı. İstanbul: Arset Matbaacılık, 2003:145-9
 89. Gürel S. Kronik Viral Hepatitler. Memik F(ed). Klinik Gastroenteroloji. Bursa. Nobel tip kitabı 2004, 578-589
 90. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection. Natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118–1129.
 91. Davis GL, Lau JY. Factors predictive of a beneficial response to therapy of Hepatitis C. *Hepatology* 1997;26:122s-127s.
 92. McCaughey GW, Omata M, Amarapurkar D, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007 May;22(5):615-33.
 93. Mistik R. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojisi: Yayınların irdelenmesi. Ed: Tabak F, Bahk İ, Tekeli E , In: Viral Hepatit 2007, İstanbul: Oban Matbaası, 1. Baskı, Viral Hepatite Savaşım Derneği, 2005:10-50.

94. Mıstık R, Balık İ. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojik analiz. Ed. Kılıçturgay K, Badur S, In: Viral Hepatit 2001, İstanbul: Deniz Ofset 1. Baskı, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2001:10-55.
95. Curry PM, Chopra S. Acute viral hepatitis. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principle's and practice of Infectious Diseases, Philadelphia: Elsevier Churchill Li,vingstone, 2005:1426-1441.
96. Özdemir D, Kurt H. HBV infeksiyonlarının epidemiyolojisi. Ed: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, In: Viral Hepatit 2007, İstanbul: Oban Matbaası, 1. Baskı, Viral Hepatit Savaşım Derneği, 2005:108-117.
97. Hepatit B Güncelleme: Hepatit B güncelleme toplantısı, 12-13 Ocak2007 Hilton –İstanbul, Toplantı Kitapçığı, 2007: 28.
98. <http://www.saglik.gov.tr> (on line) (08.08.2012)
99. Mıstık R, Kılıçturgay K, Gökirmak F. Akut viral hepatit B'de muhtemel bulaş yolu ve risk faktörleri. X. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi , 3-7 Ekim 1993, Bursa, Kongre Kitabı, 1993: 144.
100. Mıstık R, Baran B. HBsAg (+) annelerden doğan bebeklere HBV'nun geçiş sikliği. Mikrobiyoloji Bült, 1993, 27:43.
101. Koziel MJ, Siddiqui A. Hepatitis B virus and hepatitis D virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. New York: Churchill Livingstone, 2005: 1864-90.
102. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C in the West. Semin Liver Dis. 1995; 15(1): 5-14.
103. Mıstık R. Türkiye'de viral hepatit epidemiyolojisi – Yayınların irdelenmesi. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, eds. Viral Hepatit 2007. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2007: 10-50.
104. Yıldırım B, Barut S, Bulut Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C viruses in the province of Tokat in the Black Sea region of Turkey: A population-based study. Turk J Gastroenterol. 2009; 20(1): 27-30.

105. Kurt H, Battal I, Memikoğlu O, Yeşilkaya A, Tekeli E. Ankara bölgesinde sağlıklı bireylerde HAV, HBV ve HCV seroprevalansının yaşa ve cinsiyete göre dağılımı. *Viral Hepatit Derg.* 2003; 8(2): 88-96.
106. Karaca C, Cakaloglu Y, Demir K, et al. Risk factors for the transmission of hepatitis C virus infection in the Turkish population. *Dig Dis Sci.* 2006; 51(2): 365-9.
107. Barut S, Erkorkmaz U, Yüce S, Üyetürk U. Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesinde anti-HCV pozitif hastalarda risk faktörlerinin analizi. *Mikrobiyol Bül.* 2008; 42(4): 675-80.
108. Erol S, Ozkurt Z, Ertek M, Tasyaran MA. Intrafamilial transmission of hepatitis B virus in the eastern Anatolian region of Turkey. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 345-9.
109. Ersoy Y, Sönmez E, Çetin C, Durmaz R. Aile içinde hepatit B virusunun geçişi. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* 1997; 4: 430-3.
110. Dikici N, Ural O. Hepatit B virusunun aile içi geçişi. *Viral Hepatit Dergisi* 2003; 8: 82-7.
111. Salkic NN, Zildzic M, Muminhodzic K, et al. Intrafamilial transmission of hepatitis B in Tuzla region of Bosnia and Herzegovina. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 113-8.
112. Boyer TD, Manns MP, Sanyal AJ. *Zakim and Boyers Hepatology*. Sixth edition. Philadelphia. Elsevier Saunders 2012 pp 542-75
113. Alacacioglu A, Somali I, Simsek I, Astarcioğlu I, Ozkan M, Camci C, Alkis N, Karaoglu A, Tarhan O, Unek T, Yilmaz U. Epidemiology and survival of hepatocellular carcinoma in Turkey: outcome of multicenter study. *Jpn J Clin Oncol.* 2008;38(10):683-688.
114. Leong TY, Leong AS. Epidemiology and carcinogenesis of hepatocellular carcinoma. *HPB.* 2005;7(1):5-15.
115. But DY, Lai CL, Yuen MF. Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2008;14(11):1652-1656.

116. Schütte K, Bornschein J, Malfertheiner P. Hepatocellular carcinoma--epidemiological trends and risk factors. *Dig Dis.* 2009;27(2):80-92.
117. Akyol G, Çevikbaş U, Ökten A, Özbay G, Yalçın S, Yüce G. Kronik hepatitler:meslek içi eğitim kursu kitabı ,1999.
118. Cahen DIL, Leeuwen DJ, Kate FJ, Blok Ap, Oosting J, Chamuleau RA: Do serum ALAT values reflect the inflammatoryactivity in the liver of patients with chronic viral hepatitis? *Liver* 1996; 2: 105-109.
119. Goldstein NS, Blue DE, Hankin R, Hunter S, Bayati N, Silverman AL, et all Serum alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis C.Ralationships with serum alanine aminotransferase values, histologic activity index, and hepatocyte MIB-1 scores . am *J. Clin Pathol* 1999 ; 6 :811-816.
120. Luo JC, Hwang SJ, Lai CR, Lu CL, Li CP, Tsay SH at all:Ralationships between serum aminotransferase levels , liver histologies and virological status in patients with chronic hepatitis C in Taiwan. *J Gastroenterol* 1988; 7; 685-690.
121. Çobanoğlu Ü, Yılmaz K ,Özoran Y, Çaylan R, Tkelioglu Y , Aydin K, Baki A. Kronik viral hepatitlerde histopatoloji ve bağışık yanıtın değerlendirilmesi. *Patoloji Bülteni* 2000 ; 17(2) : 84-89.
122. Erdem L, Türkoğlu S, Çevikbaş U, Durakoğlu Z,Çakaloğlu Y, Badur S. Kronik C hepatitli hastalarda histoloji, transaminaz düzeyleri ve viral yük arasında ilişkiler.*Endoskopi* 2000; 11 (2) : 40-44.
123. Berg T, Sarrazin C, Herrmann E, et al. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C:significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology* 2003;37:600-609.
124. Poynter T, McHutchison J, et al. Impact of interferon alpha 2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;32:1131-7.
125. Pehlivan Y, Koruk M, Gülşen M, Savaş C, Kadayıfçı A, Kronik viral hepatitli hastalarda hastlığın evresi ile AST, ALT oranının ilişkisi, kronik hepatitte AST/ALT önemi. *Gaziantep Tıp Dergisi* 2008 , 14:28-31.

126. Yuen MF, Yuan HJ, Sablon E, Wong DKH ve ark. Long-term follow-up study of Chinese patients with YMDD mutations: significance of hepatitis B virus genotypes and characteristics of biochemical flares. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 3932-36.
127. Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papadimitropoulos V ve ark. Course of virologic breakthroughs under long-term lamivudine in HBeAg-negative precore mutant HBV liver disease. *Hepatology* 2002; 36: 219-226.
128. Berg T, Von Wagner M, Hinrichsen H, et al. Definition of a pre-treatment viral load cut-off for an optimized prediction of treatment outcome in patients with genotype 1 infection receiving either 48 or 72 weeks of PEG-interferon alfa 2a plus ribavirin. *Hepatology* 2006;44(4,suppl.1):A350.
129. Liana G, et al. Efficacy, tolerability and predictive factors for early and sustained virologic response in patients treated with weight-based dosing regimen of Peg-IFN alpha 2b and Ribavirin in real-life healthcare setting. *J Gastrointestin Liver Dis.* March 2007.
130. Zehnter E, Mauss S, John C, et al. Better prediction of SVR in patients with HCV genotype 1 with PEG-interferon alfa 2a (Pegasys) plus ribavirin: improving differentiation between low (LVL) and high baseline viral load (HVL). *Hepatology* 2006;44(4,suppl.1):OA368.
131. Zeuzem S. Heterogeneous virologic response rates to interferon based therapy in patients with chronic hepatitis C: who respond less well? *Ann intern Med* 2004;140:370-381.
132. Poynard T, Ratziu V, McHutchison J, et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C .hepatology 2003; 38: 75-85
133. Malhotra V,Sakhuja P,Gondal R, Sarin SK, Siddhu M, Dutt N. Histological comparison of chronic hepatitis B and C in an Indian population.Trop Gastroenterol 2000; 21: 20-1
134. L Castera, C Hezode, F Roudot-Thoraval, et al Worsening of steatosis is an

- independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C and paired liver biopsies. Gut. 2003 Feb; 52(2): 288-92.
135. F. Friedenberg, S. Pungpapong, N. Zaeri et al The impact of diabetes and obesity on liver histology in patients with hepatitis C. Diabetes Obes Metab. 2003 May;5(3):150-5.
136. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A et al. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity.Hepatology. 2001 Jun;33(6):1358-64.
137. Altiparmak E, Köklü S, Yalınkılıç M et al. Viral and host causes of fatty liver in chronic hepatitis B.World J Gastroenterol. 2005 May 28; 11(20): 3056-9.
138. Zarski JP, Marcellin P, Cohard M, et al. Comparison of anti- HBe positive and HBe-antigen positive chronic hepatitis B in France. J Hepatol 1994; 20:636-40.
139. Stroffolini T, Sagnelli E, Rapicetta M, Felaco FM, Filippini P, Annella T, et al. Hepatitis B virus DNA in chronic HBsAg carriers: correlation with HBeAg/anti-HBe status, anti-HD and liver histology. Hepatogastroenterology 1992; 39:62-5.
140. Lieberman HM, LaBrecque DR, Kew MC, Hadziyannis SJ, Shafritz DA, et al. Detection of hepatitis B virus DNA directly in human serum by a simplified molecular hybridisation test: Comparison to HBeAg/anti-HBe status in HBsAg carriers. Hepatology 1983; 3:285-91.
141. Fujiwara K, Yokosuka O, Ehata T, Chuang WL, Imazeki F, Saisho H, et al. The two different states of Hepatitis B virus DNA in asymptomatic carriers: HB-e- antigen positive versus anti-HBe positive asymptomatic carriers. Dig Dis Sci 1998; 43:368-76.
142. Chan HL, Tsang SW, Liew CT, Tse CH, Wong ML, Ching JY, et al. Viral genotype and hepatitis B virus DNA levels are correlated with histological liver damage in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. Am J Gastroenterol 2002; 97:406-12.

143. European Association for the Study of the liver. EASL klinik uygulama klavuzları:Kronik hepatit B'nin yönetimi. J Hepatol 50 (2009) , doi:10.1016/j.jhep.2008.10.001
144. EASL international consensus conference on hepatitis B .J. Hepatology 2003;39:3-25.
145. Balık İ :Kronik hepatit B'nin seyri ve interferon tedavisi. Balık İ, Tekeli E (ed'ler). Viral Hepatit 2003 . Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayımları 1. Baskı, Ankara 2003;135-155.
146. Çelebi N: Pegilasyon teknolojisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler).Viral Hepatit 2005. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayımları 1. Baskı, Ankara 2005;200-211.
147. Ustaçelebi Ş, Ergünay K: Hepatit B virusunun moleküler virolojisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler). Viral Hepatit 2007. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayımları 1. Baskı, Ankara 2007;96-106.
148. Lok A, Mcmahon B. AASLD Practice Guidelines, Chronic Hepatitis B. Hepatology 2007, Vol.45:507-539.
149. Marcellin P, Lau K, Bonino F, Farci P, et al. Peginterferon alfa- 2a alone, LAM alone, and the two in combination in patients with HBeAg- negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2004;351:1206-1217.
150. Marcellin P,Lau GGK, Bonino F et all:Peginterferon alfa-2a-alone ,lamuvudine alone, and the two in combination in patients with HBeag-negative chronic hepatitis B, N Engl J Med 2004; 351(12):1206-17.
151. Czaja AJ, Carpenter HA. Sensitivity, specificity and pre- dictability of biopsy interpretations in chronic hepatitis. Gastroenterology 1993;105:1824– 32.
152. Kumar KS and Malet PF, Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clin Proc 75 (2000), pp.733-99.
153. Oshibuchi M, Nishi F, Sato M, Ohtake H, Okuda K. Frequency of abnormalities detected by abdominal ultrasound among Japanese adults. J Gastroenterol Hepatology 1991; 6:165-68.

154. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children: Relationship to obesity . An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci.* 1995 Sep;40(9):2002–2009
155. Ferenci P, Shifmann M, Fried M, et al. Early prediction of response to 40 kDa PEG-interferon alfa 2a (PEGASYS®) plus ribavirin (RBV) in patients with chronic hepatitis C (CHC). *Hepatology* 2001;34:351A.
156. Fried MW, Schiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. PEG-interferon alfa -2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *N. Engl. J. Med.* 2002;347:975-82.
157. Lee S.S, Heathcote EJ, Reddy KR, et al. Prognostic factors and early predictability of sustained viral response with PEG-interferon alfa 2a (40KD). *J hepatol* 2002;37:500-506.
158. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T et al. A randomized, double- blind trial comparing pegylated interferon alfa 2b to interferon alfa 2b as initial treatment for chronic Hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:395-403.
159. National Institutes of Health. National Institutes of Health consensus Development Conference panel statement: management of Hepatitis C. *Hepatology* 1997;26:2s-10s.
160. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon alfa 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426-32.
161. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, et al. PEG-interferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666-1672.
162. Berg T, Sarrazin C, Herrmann E, et al. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C:significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology* 2003;37:600-609.

163. Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006;130(1):225-30.
164. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H Jr, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM; PEGASYS International study Group. PEGinterferon alfa -2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C; a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann. Intern. Med.* 2004;140:346-55.
165. Lee S.S. Review article: indicators and predictors of response to anti-viral therapy in chronic hepatitis C. *Aliment Phatmacol Ther.* 2003;17:611-621.
166. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, et al. PEG-interferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958.
- 167 129. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seef LB. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39(4):1147-71.
168. Çakaloğlu Y. Kronik C Hepatit Tedavisi. Kılıçturguy K, Badur S, Viral Hepatit 2001. Viral Hepatitle Savaşım Derneği. 2001: 213-225.
169. Rubbia-Brandt L, Giostra E, Mentha G, Quadri R, Negro F. Expression of liver steatosis in Hepatitis C virus infection and pattern of response to alpha-interferon. *J Hepatol* 2001;35:307.
170. Jay H. Hoofnagle, M.D., and Leonard B. Seeff, M.D. PEG-interferon and Ribavirin for chronic hepatitis C. *The N. Engl. J. Med.* 2006;355:2444-51.
171. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, et al. PEG interferon alfa 2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343:1673-1680.
172. Poynard T, McHutchison J, Goodman Z, et al. Is an a la carte combination interferon alfa 2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic Hepatitis C? *Hepatology* 2000;31:211-218.

173. Izopet J, payen JL, Alric L, et al. Baseline level and early suppression of serum HCV-RNA for predicting sustained complete response to alphainterferon therapy. *J Med Virol* 1998;54:86-91.
174. Fried MW, Schiffman MI, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
175. Koskinas J, Merkouraki P, Hadziyannis SJ. Assessment of depression in patients with chronic hepatitis:effect of interferon treatment. *Dig Dis* 2002;20:284-288.
176. Watanabe U, Hashimoto E, Hisamitsu T, et al. The risk factor for development of tyroid disease during interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1994;89:399-403.
177. RamaSho F. Hepatitis C virus infection and liver steatosis. *Antiviral Res.* 2003; 60(2): 125-7.
178. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Host and disease-specific factors affecting steatosis in chronic hepatitis C, *J Hepatol.* 1998;29 (2): 19-206.
179. Sabile A, Perlemuter G, Bono F, Kohara K, Demaugre F, Kohara M, et al. Hepatitis C virus core protein binds to apolipoprotein Ali and its secretion is modulated by fibrates. *Hepatology.* 1999;30(4): 1064-76.
180. Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D, Whitehall VH, Shorthouse C, Clouston A, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology.* 1999;29(4):1215-9.
181. Castera L, Hezode C, Roudot-Thoraval F, Lonjon I, Zafrani ES, Pawlotsky JM, et al. Effect of antiviral treatment on evolution of liver steatosis in patients with chronic hepatitis C virus genotype 3 Sn steatosis. *Gut.* 2004;53(3):420-4.
182. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology.* 1993; 114(4):842-845.
183. Nammi S, Koka S, Chinnala K.M, Boini KM. Obesity: an overview on its current perspectives and treatment options. *Nutr J.* 2004;3:3,

184. Ortiz V, Berenguer M, Rayon JM, Carrasco D, Berenguer J. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. Am J Gastroenterol. 2002; 97(9):2408-2414.
185. Fujie H, Yotsuyanagi H, Morsya K, Shintani Y, Tsutsumi T, Takayama T, et al. Steatosis and intrahepatic hepatitis C virus in chronic hepatitis. J Med Virol. 1999;59(2):141-5.
186. Moradpour D, Englert C, Wakita T, VVands JR. Characterization of cell lines allowing tight regulation of expression of hepatitis C virus core protein. Virology. 1996;222(1):51~63.
187. Perlemuter G, Sabile A, Letteron P, Vona G, Toplito A, Chretien Y, et al. Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer protein activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral-related steatosis. FASEB J. 2002; 16(2): 185-94.
188. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. Hepatology 1981; 1: 431-435.
189. European Association for the Study of the liver. EASL klinik uygulama klavuzları: Kronik hepatit B'nin yönetimi. J Hepatol (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.010>

