

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK B VE C VİRAL HEPATİT, NON ALKOLİK STEATOHEPATİT,
ALKOLİK KARACİĞER HASTALIĞI, PRİMER BİLİER SİROZ VE
İNAKTİF HBV TAŞIYICILARINDA SERUM ACE SEVİYELERİ VE ACE
GEN POLİMORFİZMİNİN ARAŞTIRILMASI VE VERİLERİN
KARACİĞER FİBROTİK EVRESİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Namık Kemal TURHAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Sevil UYGUN İLİKHAN

ZONGULDAK

2013

**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK B VE C VİRAL HEPATİT, NON ALKOLİK STEATOHEPATİT,
ALKOLİK KARACİĞER HASTALIĞI, PRİMER BİLİER SİROZ VE
İNAKTİF HBV TAŞIYICILARINDA SERUM ACE SEVİYELERİ VE ACE
GEN POLİMORFİZMİNİN ARAŞTIRILMASI VE VERİLERİN
KARACİĞER FİBROTİK EVRESİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Namık Kemal TURHAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Sevil UYGUN İLİKHAN**

ZONGULDAK

2013

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Kronik B ve C Viral Hepatit, Non Alkolik Steatohepatit, Alkolik Karaciğer Hastalığı, Primer Bilier Siroz ve İnaktif HBV Taşıyıcılarında Serum ACE Seviyeleri ve ACE Gen Polimorfizminin Araştırılması ve Verilerin Karaciğer Fibrotik Evresi İle Karşılaştırılması

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Namık Kemal TURHAN

Tez Savunma Tarihi : 11/11/2013

Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Sevil UYGUN İLİKHAN

Prof. Dr. Hüseyin ENGİN
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ
Üye

Yrd. Doç. Dr. Sevil UYGUN İLİKHAN
Üye

UYGUNDUR
24/02/2014

Prof. Dr. Selçuk KEŞER
Dekan V.



ÖNSÖZ

İhtisas eğitimim süresi boyunca değerli bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hüseyin ENGİN olmak üzere eğitim hayatıma katkıda bulunan İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine; çalışma sürecinde ve tezimin her aşamasında bana destek olan, yol gösteren ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocam ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Sevil UYGUN İLİKHAN'a ve Prof. Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ'a, istatistik konusundaki desteklerinden dolayı Yrd. Doç. Dr. Firuzan KÖKTÜRK'e, hayatımın en önemli dönemlerinden birini paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma, sabır ve emekleriyle bugünlere gelmemi sağlayan sevgili aileme ve eşime, sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Namık Kemal TURHAN

Zonguldak, 2013

ÖZET

Turhan Kemal Namık, Kronik B ve C Viral Hepatit, Non Alkolik Steatohepatit, Alkolik Karaciğer Hastalığı, Primer Bilier Siroz ve İnaktif HBV Taşıyıcılarında Serum ACE Seviyeleri ve ACE Gen Polimorfizminin Araştırılması ve Verilerin Karaciğer Fibrotik Evresi ile Karşılaştırılması, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2013.

Giriş ve amaç: Birçok organ sisteminde bulunan renin-angiotensin sisteminin temel ürünü olan anjiotensin-2 dokularda TGF β -1 üretimini sağlayarak doku fibrozisini arttırıcı rol oynayabilmektedir. Yani anjiotensin-2, karaciğerde ekstrasellüler ortamda matriks üretimini arttırıcı bir mediator olarak rol oynayabilmektedir. Anjiotensin converting enzim (ACE) I/D, ACE kodlayan genin polimorfizmi olarak kabul edilmektedir. D homozigot olgular daha yüksek ACE düzeyleri oluşturur ve bu durum bir çok organ sistemi için sorun yaratabilmektedir. Bu çalışmada amaç, kronik karaciğer hastalığı olgularında, ACE I/D polimorfizminin sıklığını ve karaciğer fibrozisinin progresyonunda rolünü araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya toplam 420 hasta alındı (209 K, 211 E). Ishak skorlama ile fibrozis evresi 1-3 arası olanlar erken evre fibrozis grubu (242 olgu), 4-6 arası olanlar ileri evre fibrozis grubu (178 olgu), olarak gruplandırıldı ve tüm hastalar, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile ACE gen polimorfizmi açısından ID, DD ve II olarak genotiplendirildiler. Ayrıca enzimatik kinetik metod ile tüm hastaların serum ACE düzeyi çalışıldı.

Bulgular: Erken evre fibrozis grubu içinde 128 viral hepatit B, 59 viral hepatit C, 50 steatohepatit, 1 otoimmün hepatit, 4 primer biliyer siroz, ileri evre fibrozis grubu içinde 72 viral hepatit B, 62 viral hepatit C, 26 steatohepatit, 13 alkolik karaciğer hastalığı, 4 otoimmün hepatit, 1 primer biliyer siroz olgusu yer almakta idi. Erken evre fibrozis grubu içinde ACE genotip dağılımı, DD: 79 olgu, ID 114 olgu ve II 49 olgu şeklindedir. İleri evre fibrozis grubu içinde ise DD 66, ID 79 ve II 33 olgu olarak görülmüştür. Erken ve ileri evre fibrozis grupları arasında ACE gen polimorfizmi açısından dağılım farklılığı saptanmamıştır. Benzer şekilde, her iki grup içinde yapılan subgrup analizinde de ACE gen dağılım farklılığı görülmemiştir.

Serum ACE düzeyi açısından da her iki grupta ve subgruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: Bu çalışmada, ACE I/D gen polimorfizmive serum ACE düzeyi ile kronik karaciğer hastalığının fibrosis derecesi arasında ilişki saptanamamıştır.

Anahtar Kelimeler: ACE gen polimorfizmi, siroz, kronik hepatit, karaciğer, fibrozis

ABSTRACT

Turhan Kemal Namık, Investigation of the relationship between ACE I/D gen polymorphism and the degree of liver fibrosis due to various underlying etiologies, Bülent Ecevit University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine Thesis, Zonguldak, 2013.

Background and aim: Angiotensin II, an important by product of renin angiotensin system can lead to increased extracellular matrix formation and fibrosis via enhanced TGF β -1 production in many organ systems including liver. Angiotensin converting enzyme (ACE) coding gen polymorphisms can lead to different degree of ACE expressions and hence, various angiotensin II tissue levels. ACE gen polymorphisms have been reported as ACE I/D. Especially, ACE gen D homozygotic patients produce more tissue levels of ACE and this may be a potential hazard for many organ systems. We aimed to investigate if there is any role of ACE I/D gen polymorphism in the degree of liver fibrosis due to various etiologies.

Methods: We enrolled 420 patients with a histopathological diagnosis of liver fibrosis. There were 242 patients with the diagnosis of mild and moderate fibrosis (Ishak's stage; 1-3) and the rest, 178 patients had advanced liver fibrosis (Ishak's stage; 4-6). Polymerase chain reaction was used to determine the type of ACE I/D gen polymorphisms. We also studied serum ACE levels with enzymatic kinetic testing method on spectrometry.

Results: There were 211 male and 209 female subjects with a mean age of 51.4 ± 13.6 years, (range; 19-83 years). Within the mild and moderate liver fibrosis group, the etiologies were chronic viral hepatitis B in 128, chronic viral hepatitis C in 59, non-alcoholic steatohepatitis in 50, autoimmune hepatitis in 1 and primary biliary cirrhosis in 4 patients. Within the advanced liver fibrosis group, the etiologies were chronic viral hepatitis B in 72, chronic viral hepatitis C in 62, non-alcoholic steatohepatitis in 26, alcoholic liver disease in 13, autoimmune hepatitis in 4 and primary biliary cirrhosis in 1 patients. On statistical analysis, there was no difference between the two groups with regard to ACE genotypes. Moreover, we could not find any significant difference between the groups regarding serum levels of angiotensin converting enzyme.

Conclusion: The ACE I/D gen polymorphism do not seem to contribute as a significant risk factor for advanced liver fibrosis.

Key Words: ACE gene polymorphism, cirrhosis, chronic hepatitis, liver fibrosis

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
TABLO DİZİNİ.....	xiii
ŞEKİL DİZİNİ.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Hepatit B (KHB) Enfeksiyonu	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Kronik HBV Enfeksiyonunda Klinik Sonuçlar.....	4
2.1.3. HBV’de Moleküler Biyoloji	4
2.1.4. Patogenez ve Kronik HBV Enfeksiyonunun Fazları.....	5
2.1.5. Kronik Hepatit B’de Klinik Özellikler	8
2.1.6. Kronik HBV Enfeksiyonunda Histopatolojik Bulgular.....	9
2.1.7. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Tanı	9
2.2. Kronik Hepatit C (KHC) Enfeksiyonu	10
2.2.1. Epidemiyoloji	10
2.2.2. Virüsün Yapısı.....	11
2.2.3. Patogenez	12
2.2.4. Klinik Özellikler	13
2.2.5. Tanı.....	15
2.2.6. HCV Enfeksiyonunun Doğal Seyri	15
2.3. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH)	16
2.3.1 Epidemiyoloji ve Etiyoloji.....	16
2.3.2. Patogenez	17
2.3.3. NAYKH’de Klinik, Laboratuar ve Görüntüleme.....	19

2.3.4. Histolojik Özellikler	20
2.3.5. NAYKH 'de Tanı	21
2.3.6. NAYKH'da Doğal Seyir.....	22
2.4. Alkole Bağlı Karaciğer Hastalığı (AKH)	22
2.4.1. Risk Faktörleri.....	23
2.4.2. Alkol Metabolizması	23
2.4.3. Alkolik Karaciğer Hastalığı (ALH) Oluşum Mekanizması	24
2.4.4. Alkolik Karaciğer Hastalığı Patolojisi.....	25
2.5. Otoimmün Hepatitler (OİH)	27
2.5.1. Genel Özellikleri	27
2.5.2. Prevalans	28
2.5.3. Patogenez	28
2.5.4. Tanı ve Ayırıcı Tanı	29
2.5.5. Sınıflama	30
2.5.6. Klinik	32
2.5.7. Laboratuvar Bulguları.....	33
2.5.8. Histopatoloji	33
2.5.9. Prognoz	33
2.6. Primer Biliyer Siroz	34
2.6.1. Klinik Özellikler	34
2.6.2. Primer Biliyer Sirozun Evreleri.....	34
2.6.3. Tanı.....	36
2.6.4. Prognoz	36
2.7. Karaciğer Fibrozisi Patolojisi	36
2.7.1. Karaciğer Fibrozisine Katkıda Bulunan Faktörler ve Anahtar Rol Oynayan Hücreler	37
2.7.2. Fibrozisin Patogenezi	38
2.8. RAS (Renin Angiotensin Sistemi), ACE (Angiotensin Dönüştürücü Enzim) ve ACE Gen Polimorfizmi	42
2.8.1. Renin.....	42
2.8.2. Angiotensin	42
2.8.3. Angiotensin II Metabolizması.....	43

2.8.4. Angiotensinin Etkileri.....	43
2.8.5. Angiotensin Converting Enzim (ACE) Yapısı ve Fonksiyonları.....	44
2.8.6. Angiotensin Converting Enzim (ACE) Geni	46
2.8.7. Angiotensin Converting Enzim Gen Polimorfizmi	47
2.8.8. RAS'ın Karaciğer Fibrozisindeki Rolü	47
3. GEREÇ VE YÖNTEM	50
3.1. Gereç	50
3.2. Yöntem	51
3.3. İstatistiksel Analiz	51
4. BULGULAR	53
5. TARTIŞMA.....	68
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	73
7. KAYNAKLAR.....	75
8. EKLER.....	89
Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	89

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	: Anjiotensin converting enzim
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ADH	: Alkol dehidrogenaz
AKH	: Alkole bağlı karaciğer hastalığı
ALDH	: Asetaldehit dehidrogenaz
ALP	: Alkalen fosfotaz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AMA	: Antimitokondrial antikor
ANA	: Anti nükleer antikor
ARB	: Angiotensin reseptör blokörü
ASMA	: Düz kas antikor
AST	: Aspartat aminotransferaz
CMV	: Citomegalo virüs
DM	: Diabetes mellitus
DRAS	: Doku renin-angiotensin sistemi
EBV	: Epstein-Barr virüs
ESM	: Ekstrasellüler matriks
ET-1	: Endothelin-1
GGT	: Gama glutamil transpeptidaz
HAV	: Hepatit A virüs
HBV	: Hepatit B virüs
HCC	: Hepatosellüler karsinom
HCV	: Hepatit C virüs
HDV	: Hepatit D virüs
HRAS	: Hormonal renin-angiotensin sistemi
HSH	: Hepatik stellat hücre
HSV-1	: Herpes simpleks virüs-1
IGF	: İnsülin-like growth faktör
KHB	: Kronik hepatit B
KHC	: Kronik hepatit C

LKM	: Liver kidney microsomal
MHC	: ‘Major histocompatibility complex’
MMP	: Matriks metallo proteinaz
NASH	: Non-alkolik steatohepatit
NAYKH	: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
OİH	: Otoimmün hepatit
PBS	: Primer biliyer siroz
PCR	: ‘Polimeraz chain reaction’
PDGF	: ‘Platelet derived growth factor’
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SLA	: Soluble liver antijen antikoru
SYA	: Serbest yağ asidi
TCR	: T hücre reseptörü
TGF	: ‘Transforming growth factor’
TIMP	: ‘Tissue inhibitor of matrix metalloproteinases’
TNF	: Tümör nekrozis faktör
VLDL	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Otoimmün Hepatit Puanlama Sistemi.....	30
Tablo 2: Olguların demografik özellikleri	53
Tablo 3: Gruplara göre olguların dağılımı	54
Tablo 4: İleri evre fibrozis grubunda Child sınıflamasının dağılımı	54
Tablo 5: İleri evre fibrozis grubunda MELD skoru dağılımı	54
Tablo 6: Erken ve ileri evre fibrozis gruplarında ACE gen (I/D) polimorfizmi dağılımı	55
Tablo 7: Erken ve ileri evre fibrozis gruplarında ACE gen (I/D) polimorfizmi allelleri dağılımı	56
Tablo 8: Tüm hastalarda cinsiyet- ACE gen (I/D) polimorfizmi ilişkisi	56
Tablo 9: Erkek hastalarda fibrozis- ACE gen (I/D) polimorfizmi ilişkisi	56
Tablo 10: Kadın hastalarda fibrozis- ACE gen (I/D) polimorfizmi ilişkisi	57
Tablo 11: Erken ve ileri evre fibrozis gruplarında serum ACE düzeyinin karşılaştırılması	57
Tablo 12: İleri evre fibrozis hastalarında Child gruplarında ACE gen (I/D) polimorfizminin karşılaştırılması	58
Tablo 13: İleri evre fibrozis hastalarında Child gruplarında serum ACE seviyesinin karşılaştırılması	59
Tablo 14: İleri evre fibrozis hastalarında MELD skoru ile ACE gen (I/D) polimorfizmi arasındaki ilişki	60
Tablo 15: İleri evre fibrozis hastalarında MELD Skoru ile serum ACE düzeyinin karşılaştırması	60
Tablo 16: ACE gen (I/D) polimorfizmi ile serum ACE düzeyi karşılaştırılması.....	61
Tablo 17: KHB hastalarında fibrozis grupları ile ACE gen polimorfizmi karşılatırılması.....	62
Tablo 18: KHB hastalarında fibrozis gruplarında serum ACE düzeyi	62
Tablo 19: İleri evre fibrozis grubundaki KHB hastalarında Child gruplarında ACE gen (I/D) polimorfizminin karşılaştırılması	63

Tablo 20: İleri evre fibrozis grubundaki KHB Hastalarında MELD skoru ile ACE gen (I/D) polimorfizmi arasındaki ilişki	63
Tablo 21: İleri evre fibrozis grubundaki KHB hastalarında MELD skoru ile serum ACE düzeyi karşılaştırması.....	64
Tablo 22: KHC hastalarında fibrozis gruplarında ACE gen (I/D) polimorfizmi	65
Tablo 23: KHC hastalarında fibrozis gruplarında serum ACE düzeyi	65
Tablo 24: İleri evre fibrozis grubundaki KHC hastalarında MELD skoru ile ACE gen (I/D) polimorfizmi arasındaki ilişki	65
Tablo 25: İleri evre fibrozis grubundaki KHC hastalarında MELD Skoru ile Serum ACE düzeyi karşılaştırması.....	66
Tablo 26: NAYKH hastalarında fibrozis grupları ile ACE gen polimorfizmi karşılatırılması.....	66
Tablo 27: NAYKH hastalarında fibrozis gruplarında serum ACE düzeyi	66

ŞEKİL DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Erken ve ileri evre fibrozis gruplarında ACE gen (I/D) polimorfizmi dağılımı. Her iki grup ACE gen polimorfizmi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.	55
Şekil 2: Erken ve ileri evre fibrozis gruplarında serum ACE düzeyi. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı	58
Şekil 3: İleri evre fibrozis hastalarında Child gruplarında serum ACE seviyesi. Child A ile B ve Child B ile C gruplarında serum ACE düzeyi benzer bulunurken Child C grubu hastaların serum ACE düzeyi Child A grubundaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.	59
Şekil 4: MELD skoru ile serum ACE seviyesi karşılaştırması. İleri evre fibrozis hastaların hesaplanan MELD skorları ile serum ACE düzeyleri arasında pozitif yönlü zayıf bir korelasyon saptandı.	61
Şekil 5: İleri evre fibrozis grubundaki KHB hastalarında MELD skoru ile serum ACE düzeyi arasındaki ilişki. İleri evre fibrozis grubundaki Kronik Hepatit B (KHB) hastalarında MELD skoru ile serum ACE düzeyi arasında pozitif yönlü zayıf bir korelasyon saptandı.	64

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik viral hepatitler, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve alkole bağlı karaciğer hastalığı tüm dünyada önemli sağlık sorunları olup, siroz ve hepatosellüler karsinom gelişimine predispozan hastalıklardır. Dünyada şu an için yaklaşık 400 milyon kişinin Hepatit B, 170 milyondan fazla kişinin de Hepatit C ile enfekte olduğu düşünülmektedir (1, 2). Gelişmiş ülkelerde alkol kullanımı ile korele olarak alkole bağlı karaciğer hastalığı ve son yıllarda artan obesite ile nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) insidansı da artış göstermekte olup bu metabolik bozukluğun siroza ilerleme ile ilişkisi ortaya konmuştur. Siroz etiyojisinde de giderek artan bir neden olarak karşımıza çıkmaktadır (3).

Kronik viral hepatitlerde, NAYKH'da ve alkole bağlı karaciğer hastalığında hasarın ortaya konmasında, tedavi kararının verilmesinde ve prognozun belirlenmesinde karaciğer biyopsisi altın standarttır. Biyopsi işlemine ait bazı kısıtlamalar (komplikasyonlar, örneklemede hata ya da yetersizlik, patolojik değişkenliği gibi) hasarı ortaya koymaya yönelik non-invaziv değerlendirmelerin ortaya konması gereksinimini yaratmıştır.

Aktive olmuş hepatik stellat hücreleri kronik karaciğer hasarına yanıt olarak hücre dışı matriksin aşırı birikiminden sorumlu birincil hücrelerdir ve bazı sitokin ve büyüme faktörlerinin hepatik stellat hücrelerin aktivasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir. Örneğin; platelet-derived growth faktör (PDGF), transforming growth faktör beta (TGF β), tümör nekrozis faktör alfa (TNF α), insulin-like growth faktör-1 (IGF-I), endothelin-1 (ET-1) ve reaktif oksijen türleri (ROS) gibi. Bununla birlikte, sırasıyla PDGF ve TGF β 'nin hepatik stellat hücrelerin çoğalması ve fibrogenez için en güçlü uyarıcıları olduğu bilinmektedir (4).

Ayrıca angiotensin II diğer etkilerinin yanı sıra tüm dokularda, özellikle karaciğerde TGF β -1 üretimini sağlayarak doku fibrozisini arttırıcı rol oynayabilmektedir. Yani angiotensin II, karaciğerde ekstrasellüler ortamda matriks üretimini arttırıcı bir mediator olarak rol oynayabilmektedir (4).

Plazma ACE düzeyi bireyde sabittir fakat kişiler arasında farklılık gösterir. Aynı ailenin farklı üyeleriyle yapılan bir çalışmada bireylerin plazma ACE düzeyleri arasındaki farklılıkların, ACE geni I/D polimorfizminden kaynaklandığı tespit

edilmiştir. Angiotensin dönüştürücü enzim (ACE) delesyon (D) genotipindeki insanlar, insersiyon (I) genotipindekilerden daha fazla angiotensinojen II seviyesine sahip olduğu gösterilmiştir (4). Şimdiye kadarki çalışmalardan biliyoruz ki, farklı angiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri veya angiotensin reseptör blokörleri, interferon tedavisi ile birlikte kullanıldığında viral hepatite bağlı karaciğer fibrozisinin progresyonunu yavaşlatabilmektedir (5).

Bu çalışmada, ACE genindeki I/D polimorfizminin, farklı sebeplere bağlı olarak gelişen karaciğer fibrozisinin progresyonundaki olası rolünü inceledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Hepatit B (KHB) Enfeksiyonu

Bugün dünyada 400 milyon kişinin hepatit B taşıyıcısı olduğu düşünülmektedir. 1980'li yıllarda etkin aşıların geliştirilmiş olmasına rağmen yüksek prevalanslı bölgelerde perinatal ve yaşamın erken dönemlerinde bulaş, enfeksiyonun major kaynağı olmaya devam etmektedir (1). Kronik HBV enfeksiyonu her yıl dünyada hepatosellüler karsinom da dahil olmak üzere kronik karaciğer hastalığına bağlı komplikasyonlar sonucu 1 milyon insanın ölümüne neden olmaktadır. Hepatit B, siroz ve hepatosellüler karsinomun birincil nedenidir (6).

2.1.1. Epidemiyoloji

Dünyada belirgin coğrafyalarda hepatit B prevalansı belirgin farklılıklar göstermektedir. Güney Asya, Çin ve Afrika'nın birçok bölgesi gibi yüksek endemik bölgelerde populasyonun % 8'i kronik HBV taşıyıcısı olup yaşam boyu enfeksiyon oranları % 60-80 arasındadır. Bu bölgelerde perinatal ve çocuklar arası horizontal geçiş enfeksiyonun temel kaynağıdır. Güney ve doğu Avrupa, Ortadoğu, Japonya, kuzey Afrika orta düzeyde epidemik coğrafyalardır ve yaşam boyu enfeksiyon oranları % 20-60 arasında değişmektedir. Her yaş grubundan kişi enfekte olabilmekle birlikte yüksek riskli bölgelerde olduğu gibi enfeksiyonların çoğu bebeklik veya erken çocukluk döneminde gelişmektedir. Kuzey Amerika, batı Avrupa, güney Amerika'nın belirli bölgeleri ve Avustralya enfeksiyon prevalansının düşük olduğu bölgelerdir, HBV enfeksiyon riski %20'den düşük olup geçiş temel olarak horizontaldir (7). Yeni HBV enfeksiyonlarının büyük kısmından HBV taşıyıcısı anneden bebeğine geçiş sorumludur. HbsAg pozitif annelerin %60-90'ı HbeAg pozitif ise enfeksiyonu bebeğine geçirirken bu oran HbeAg negatif annelerde %15-20 düzeyinde olmaktadır (8). Daha az görülen diğer bulaş yolları HBV taşıyıcısı ile temas, hemodiyaliz, kan ürünleri ve organ nakli, dövme, yapay dölleme olarak sıralanabilir (8).

2.1.2. Kronik HBV Enfeksiyonunda Klinik Sonuçlar

Erişkinlikte HBV enfeksiyonu geçiren kişilerde %2-5 oranında kronikleşme olmaktadır. HBV enfeksiyonunu yaşamın ilk yıllarında alan vakaların 1/4 - 1/3'ünde progresif karaciğer hastalığı (siroz, HCC) gelişmektedir. Hastaların %15-25'i karaciğer kaynaklı nedenlere bağlı ölmektedir (9).

Aktif viral replikasyonun varlığı ve uzun süreli nekroinflamatuvar aktivite siroza progresyonda temel uyarandır. Siroz, azalmış sağkalım ve artmış HCC riski ile ilişkilidir. 5 ve 20 yıllık sağkalım oranları %55 ve %25'dir. Sağkalım oranları en fazla kompanse ve dekompanse vakalarda değişiklik göstermektedir (10). Yapılan bir çalışmada HBV ilişkili kompanse sirozlu vakalarda 5 yıllık sağkalım %84 iken; asit, sarılık, ensefalopati, varis kanaması ile komplike olmuş dekompanse vakalarda bu oran %14 saptanmıştır (11).

2.1.3. HBV'de Moleküler Biyoloji

HBV, hepadnaviridae ailesine dahil bir DNA virüsüdür. Hepatotropik, zarflı, sirküler ve kısmen çift sarmallı DNA genomu taşımaktadır. Genetik bilginin tamamı uzun sarmal üzerinde kodlanmış olup bu sarmal üzerinde S, C, X ve P kısaltmaları ile tariflenen dört değişik protein kodlayan nükleik asit dizisi (Open Reading Frame=ORF) tanımlanmıştır (12).

- S geni: Pre-S1, pre-S2 ve S bölgelerinden oluşup virüs yüzey antijenini (HbsAg) kodlayan gendir.
- Kor (C) geni: Kor nükleokapsid proteinini kodlar, HbeAg'nin oluşumundan sorumludur.
- Polimeraz (P) geni: DNA replikasyonunda temel olan RNA ve DNA-bağlı DNA polimeraz fonksiyonu gören proteinin üretiminden sorumludur.
- X geni: Viral replikasyonda önemli olan iki transkripsiyon aktivatörünü kodladığı düşünülen gendir.

HBV enfeksiyonunun başlangıç fazını, matur virionların konak hücre membranlarına yapışması oluşturur. HBV için insan reseptörü halen bilinmemektedir. Virüsün hücreye girişi, viral ve konak membranlarının birleşmesi sonrası sitoplâzmaya nukleokapsidin salınılması şeklindedir. Viral genomun nükleusa transportunu sağlayan intraselüler mekanizma henüz kesinleşmemekle beraber genomik replikasyondaki ilk basamak sirküler HBV DNA'nın çift sarmallı, kovalent bağlı kapalı sirküler DNA (cccDNA)'ya dönüştürülmesidir. cccDNA infekte hepatosit nükleusundaki major viral DNA formudur (13).

A'dan H'ye kadar 8 farklı HBV genotipi tanımlanmıştır. Kuzey Avrupa ve ABD'de A genotipi dominanttır. Genotip B ve C doğu Asya ve uzakdoğuda görülmektedir. Genotip D tüm dünyada görülebilmekle birlikte Akdeniz, Ortadoğu ve Güney Asya'da prevalandır. Genotip E batı sahra bölgesinde, genotip F Orta Amerika'da, genotip G ABD ve Fransa'da, genotip H ise Meksika'da tanımlanmıştır (14).

Farklı genotiplerle ilişkili klinik farklılıklar gözlemlenmiştir. Günümüzde en güçlü klinik ilişki genotip B'de HbeAg serokonversiyonunun genotip C'ye göre daha erken olduğu ve farklı genotiplerde interferon yanıtının da farklılık gösterdiği'dir.

2.1.4. Patogenez ve Kronik HBV Enfeksiyonunun Fazları

HBV sitopatik bir virüs olmayıp, HBV ilişkili karaciğer hasarından konağın virüse verdiği immunolojik yanıt sorumludur. Her ne kadar virüsün etkin klirensi için hem humoral hem de sellüler immun yanıt gerekliyse de hastalık patogenezinde sellüler immun yanıt temel rolü üstlenir (15).

Akut HBV enfeksiyonunda, HBV DNA moleküllerinin klirensi başlangıçta innate immun sistem hücrelerince salınan sitokinler aracılığıyla nonsitopatik mekanizmalar aracılığı ile devamında karaciğeri infiltre eden HBV spesifik CD8 hücreler tarafından sağlanmaktadır (16). Kronik HBV enfeksiyonunda ise zayıf bir HBV spesifik T hücre yanıtı görülmektedir. Karaciğer infiltratındaki mononükleer hücrelerin büyük kısmını antijen spesifik olmayan hücreler oluşturmaktadır. Günümüzde HBV enfeksiyonunun doğal seyri immun tolerans, immun klirens, düşük veya non-replikatif ve reaktivasyon olmak üzere 4 fazda değerlendirilmektedir (17).

1. İmmun Tolerans Fazı: Esasen doğumda veya erken çocuklukta alınan enfeksiyonda ortaya çıkmaktadır. Nadiren de geç çocukluk ve erişkin dönemde de olabilmektedir. Muhtemelen konakçının immün sisteminin olgunlaşmaması nedeniyle yetersiz immün yanıt ya da intrauterin hayatta anneden geçen HBV antijenlerine karşı gelişen immün tolerans nedeniyle HBV ile enfekte hepatositlere karşı yeterli immün yanıt gelişmemektedir. Bunun sonucunda HBV aşırı replike olmakta, fakat immün yanıt olmadığı için karaciğerde nekroinflamasyon ve fibrozis gelişmemektedir. Transaminaz değerleri bu nedenle normal kalmaktadır. Bu dönemde karaciğer biyopsisi yapılmasına gerek yoktur. Bu faz çok düşük spontan HBeAg serokonversiyonu ile birlikte 10-30 yıl sürmektedir.
2. İmmun Klirens Fazı: İmmün sistem matur hale geldikçe adolesan dönem veya erişkin yaşlarda HBV antijenlerine karşı yetersiz de olsa bir immün yanıt gelişir. İmmün aracılıklı hepatoselüler hasar oluşmaya başlar. Bunun sonucunda transaminaz değerleri yükselebilir, enfekte hepatosit kitlesi azaldığı için HBV DNA düzeyi düşer. İmmün tolerans fazından bu döneme geçiş genellikle yaşamın 2 ya da 3. dekadında olur ve HBeAg varlığı, düşük HBV DNA düzeyleri, transaminaz yüksekliği ve karaciğerde aktif inflamasyon ve bazen fibrozis bulguları vardır. Bu dönemde bazı hastalar tamamen asemptomatik olabilirken bazı hastalar semptomatik olarak akut hepatiti taklit eden ve hatta fulminan hepatik yetmezliğe gidebilen hepatik ataklar geçirebilirler. Bu ataklar HBeAg serokonversiyonu ile birlikte hepatik aktivitenin remisyona girmesiyle sonuçlanabilirken, bazılarında sadece serum HBV DNA'da geçici azalma ile sonuçlanır. Bu fazda enfeksiyonun alınış yaşına, etnik kökene, HBV genotipine bağlı olarak değişik oranlarda HBeAg spontan serokonversiyonu meydana gelir (kümülatif olarak yaklaşık yılda %10-20, 10 yılda %70-85). Spontan serokonversiyon oranını artıran faktörleri yaşı, yüksek transaminaz düzeyleri, bazı HBV genotipleri olarak saptanmıştır. Yüksek transaminaz seviyelerinin immün sistemin şiddetli savaşını gösterdiği düşünülmektedir. Tersine normal veya hafif yüksek ALT seviyelerine sahip olanlarda spontan serokonversiyon oranı %5'in altındadır.

Genotip B HBV'ye sahip olanlarda genotip C ile enfekte kişilere göre serokonversiyon oranı daha yüksek ve daha erken yaşta olmakta, daha iyi bir viral ve biyokimyasal remisyon oluşmaktadır. HBeAg serokonversiyonunu genellikle klinik remisyon veya inaktif faz takip eder. Bu da normal serum ALT, düşük HBV DNA ve karaciğer histolojisindeki iyileşme ile karakterizedir. HBeAg serokonversiyonu gelişmeyen kişiler ilerleyici karaciğer hastalığı yönünden daha büyük risk altındadır. Bu hastalar yakından takip edilmeli ve tesbit edildiklerinde tedavi edilmelidirler.

3. 4. Düşük veya Non-Replikatif Faz (İnaktif HBV Taşıyıcılığı) – Replikatif Faz: Bu dönem HBeAg'den anti-HBe serokonversiyonu sonrası başlar, HBV DNA düzeyi sadece PCR metodu ile saptanabilecek biçimde azalmıştır. Serum ALT düzeyinin normalizasyonu ve karaciğerdeki nekroinflamasyonun rezolusyonu şeklinde devam eder. Bu faz ömür boyu devam edebilir, ancak hastaların bir kısmında spontan ya da immunsupresyon aracılı HBV replikasyonunun reaktivasyonu gelişir. Reaktivasyonda HBeAg seroreversiyonu ile ya da olmaksızın serumda yüksek HBV DNA düzeyleri ve serum ALT seviyesinde artış saptanır. HBeAg pozitif kronik hepatitin doğal seyirinde anahtar olay HBeAg anti-HBe serokonversiyonudur. HBeAg serokonversiyonu sonrası aylar-yıllar içerisinde karaciğer fibrozisinde regresyon oluşur (18). HBeAg pozitif kronik hepatit B'de yılda %2-5, 5 yıllık dönemde %8-20 vakada siroz gelişmektedir. Siroz gelişme oranı HBeAg negatif vakalarda HBeAg pozitif vakalara göre daha yüksektir. Siroz gelişimi için risk faktörleri ileri yaş, başlangıçtaki fibrozis evresi ve sürekli ya da aralıklı şekilde non-PCR yöntemlerle tesbit edilebilen HBV DNA pozitifliğidir (18).

Siroz geliştiğinde 2 major komplikasyon oluşabilir, hepatik dekompanse siroz ve HCC. Avrupa kohortlarında HBV kaynaklı dekompanse siroz vakalarında 5 yıllık hepatik dekompanse siroz oranı %16; 5 yıllık HCC insidansı ise %14'lere ulaşmaktadır. HCC gelişimi için risk faktörleri erkek cinsiyet, yaşın >45 olması,

birinci derece akrabada HCC olması, zeminde siroz varlığı, HBeAg pozitifliği ve anti-HBe'den HBeAg pozitifliğine reversiyon olmasıdır (19).

2.1.5. Kronik Hepatit B'de Klinik Özellikler

Kronik HBV enfeksiyonunda sıklıkla akut veya semptomatik hepatit anamnezine rastlanılmaz. Semptom varlığında yorgunluk, iştah azlığı, halsizlik gibi konstitusyonel semptomların önüne geçmektedir. Düşük düzeyde sağ üst kadranda ağrısı saptanabilir. Hastalar reaktif hepatit döneminde dahi asemptomatik kalmaya devam edebilirler. Diğer hallerde özellikle siroz üzerine eklendiğinde HBV reaktivasyonu belirgin sarılık gelişimine, karaciğer yetmezliği bulgularına neden olabilir (20).

Fizik bulgular normal olabileceği gibi hepatosplenomegali saptanabilir. Dekompanse siroz varlığında spider anjiomlar, sarılık, asit, periferik ödem sıklıkla karşılaşılan bulgulardır. İnaktif HBV taşıyıcılığı evresinde karaciğer biyokimyasal testleri tümüyle normaldir. İmmün klirens fazında hastaların çoğunda serum AST ve ALT düzeylerinde hafif-orta düzeyde yükselmeler saptanır. Hastalığın alevlenme dönemlerinde serum ALT düzeyleri 1000 U/l veya daha yüksek seviyeler çıkabilir, klinik ve laboratuvar bulgular serum IgM anti-HBc varlığı da dahil olmak üzere akut hepatit B enfeksiyonundan ayırt edilemez. Hipersplenizm, hipoalbuminemi, protrombin zamanının uzaması saptandığında siroza progresyondan şüphe edilmelidir. İlerlemiş siroz vakalarında tipik olarak serum AST seviyesi serum ALT seviyesinden yüksektir (21).

Kronik hepatit B enfeksiyonu seyrinde çeşitli ekstrahepatik sendromlar ortaya çıkabilir (22). Bu ekstrahepatik bulguların patogenezi net anlaşılamamış olup ekstrahepatik viral proteinlerine karşı gelişen aberran bir immunolojik yanıt sonucu gelişmiş olmaları muhtemeldir. Kronik HBV seyrinde gelişebilen ekstrahepatik bulgular artrit, dermatit, glomerulonefrit, polyarteritis nodosa, kryoglobulinemi, papuler akrodermatit ve polymyalgia romatika olarak sayılabilir (22).

2.1.6. Kronik HBV Enfeksiyonunda Histopatolojik Bulgular

Kronik HBV enfeksiyonu portal alanlarda mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Periportal inflamasyon hepatositler arasındaki limiting plate'lerin hasarlanmasına (interface hepatit) yol açmaktadır. Reaktif hepatit B seyrinde lobuler inflamasyon daha belirgindir. Steatoz kronik hepatit B'nin bulgusu değildir (23).

Kronik hepatit B için ışık mikroskopunda saptanabilen tek spesifik bulgu hepatositlerde buzlu cam görünümüdür. Bu morfolojik görünüm HbsAg partiküllerinin genişlemiş endoplazmik retikulum içinde birikmesi sonucu ortaya çıkar. İmmunfloresan ve elektron mikroskopik incelemelerde hepatosit nükleuslarının içerisinde HbcAg görülebilmektedir. Hepatit aktivitenin yüksek olduğu dönemlerde sitoplâzma kor antijen boyanması izlenmektedir. HBV nükleozid analogu ile etkili biçimde tedavi edildiğinde sitoplazmik kor antijen boyanması kaybolurken nükleer kor antijen boyanması devam etmektedir (23).

2.1.7. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Tanı

HBV ile temastan sonraki 2-10 haftalık dönemde serumda HbsAg ortaya çıkmaktadır. 6 aydan uzun süreli HbsAg pozitifliğinin sebat etmesi kronik HBV enfeksiyonu geliştiğinin göstergesidir. HbsAg ve anti-HBs birlikteliği HbsAg pozitif kişilerde %25 oranda görülebilmekte ve akut enfeksiyondan ziyade kronik hepatit B varlığını telkin etmektedir (24).

Anti-HBc akut ve kronik HBV enfeksiyonunda saptanmaktadır. Akut enfeksiyon esnasında anti-HBc IgM yapısında olup akut hepatit epizodundan sonra 4-6 ay boyunca saptanabilmektedir. Kronik HBV enfeksiyonunun akut hecmelerinde de anti-HBc IgM saptanabilmektedir (25).

HbeAg akut HBV enfeksiyonunun erken döneminde serumda ortaya çıkan solubl bir viral proteindir. HbeAg reaktivitesi serum aminotransferaz seviyelerindeki pik sonrası genellikle ortadan kalkmaktadır. HbeAg'nin 3 ay ya da daha uzun süreyle varlığı kronik HBV enfeksiyonuna geçişi düşündürür. HBV taşıyıcılığında HbeAg varlığı daha yüksek infektiviteyi, viral replikasyonun fazla olduğunu ve antiviral tedavi gereksinimini predikte eder (25).

HbeAg pozitif kronik hepatit B vakalarının %90'ında HBV DNA düzeyi 100.000 kopya/ml üzerindedir. Buna karşın anti-Hbe pozitif vakalarda HBV DNA düzeyleri daha düşük olma eğilimindedir (26).

HbeAg pozitif vakaların çoğunda, HbeAg pozitif çocuklar ve normal serum ALT düzeyine sahip perinatal olarak HBV ile enfekte genç erişkinler hariç, aktif karaciğer hastalığı mevcuttur. Genellikle HbeAg anti-Hbe serokonversiyonu HBV DNA seviyesinde 3 log azalma ile sonuçlanmaktadır (27).

Serum HBV DNA düzeyinin ölçülmesi antiviral tedaviye aday olup olmamayı değerlendirmede ve tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılan en önemli parametredir. Başlangıç HBV DNA seviyesi yüksek vakaların konvansiyonel interferon tedavisine yanıtı düşük olmaktadır. Buna karşın bazal HBV DNA seviyesinin nükleozid analoglarına yanıt ile korele olmadığı gösterilmiştir. Birçok çalışmada nükleozid analog tedavinin 12. haftasındaki HBV DNA seviyesi, HbeAg serokonversiyon ihtimalini predikte edebilmektedir (27, 28). Başka çalışmalarda bazal veya tedavi esnasındaki HBV DNA düzeyinin tedavi kesildiğinde relaps gelişip gelişmeyeceğini ve lamivudine direnç gelişimini değerlendirmede önemli olduğunu ortaya koymaktadır (29). Tedavi altında HBV DNA'nın tekrar ölçülebilir hale gelmesi ilaca direnç geliştiğini göstermektedir. Son olarak çok düşük düzeydeki HBV DNA düzeyinin ortaya konması özellikle HbsAg'nin saptanamadığı dönemde başvuran fulminan hepatit B vakalarının tanı almasında hayati önem taşımaktadır (29).

2.2. Kronik Hepatit C (KHC) Enfeksiyonu

2.2.1. Epidemiyoloji

Dünyada HCV seroprevalansı, anti-HCV pozitifliği zemininde %3 olup 170 milyondan fazla kişinin kronik olarak enfekte olduğu düşünülmektedir. Enfeksiyonun dağılımında belirgin coğrafi farklılıklar mevcut olup ABD'de %1,3-1,6 olup Mısır'da bu oran %15'dir. Hastalık prevalansının en yüksek olduğu yaş grubu 40 – 49 dur. Coğrafi farklılık HCV genotip dağılımında da göze çarpmaktadır. Genotip 1, 2 ve 3 en sık Kuzey Amerika ve Avrupa'da, genotip 4 Ortadoğu'da,

genotip 5 ve 6 en sık Güney Asya'da görülmektedir. Ülkemizde en sık görülen HCV genotipi genotip 1b'dir ve HCV prevalansı %1-2,4'dür (30).

HCV konağın bağışıklık sisteminden kaçarak, akut olarak enfekte olan hastaların %55-85'inde kronik enfeksiyona neden olmaktadır. Kronik HCV enfeksiyonu siroza ve hepatosellüler kansere yol açabilmektedir. HCV'ye bağlı siroz kaynaklı komplikasyonlar günümüzde ABD ve Avrupa'da birinci sıradaki transplantasyon endikasyonunu oluşturmaktadır (31).

Kronik HCV enfeksiyonu antiviral tedavi ile tam olarak tedavi edilebilen tek kronik viral enfeksiyondur. Tam doz Peg-IFN ve ribavirin tedavisini tolere edebilen genotip 1 HCV enfeksiyonlu vakalarda %40-50 oranında, serumda 6 ay süreyle HCV RNA'nın kaybı olarak tanımlanan, kalıcı viral yanıt sağlanabilmektedir. Genotip 2 ve 3 vakalarda kalıcı viral yanıt oranları %70-80 düzeyine erişmektedir (32).

HCV enfeksiyonunda temel bulaş parenteraldir. HCV enfeksiyonunu risk faktörleri arasında kontamine kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, damar içi ilaç kullanımı ve şüpheli cinsel temastır. HCV vertikal olarak anneden bebeğe geçebilmektedir. HCV ile enfekte kadınlardan doğan bebeklerde yaklaşık %2-8 oranında perinatal bulaş olabilir (33).

2.2.2. Virüsün Yapısı

HCV küremsi, zarflı ve yaklaşık 50 nm büyüklüğünde pozitif sarmallı RNA virüsüdür (34). Flaviviridia ailesinde Hepacivirüs adıyla ayrı bir cins olarak sınıflandırılmıştır. HCV genomu 9600 nükleotid içeren pozitif polariteli, tek zincirli RNA'dır. Genom 3' ve 5' uçlarda translasyona uğramayan bölge (UTR) bulundurur. Bu iki uç arasında büyük bir prekürsor proteini kodlayan, 9000'den fazla nükleotidden oluşan bir ORF bulunur. ORF yaklaşık 3010 aminoasit uzunluğunda büyük bir poliprotein kodlar. Genomun 5' ucunda bulunan 341 nükleotidlik UTR bölgesi suşlar arasında yüksek oranda korunmuş nükleotid dizisine sahiptir (35, 36, 37). Bu, virus replikasyonu ve viral proteinlerin translasyonunda önemli rol alır.

Virüsün yapısal proteinleri, çekirdek (core) proteini ve 2 adet zarf proteini. HCV'nin yapısal olmayan proteinleri helikaz, proteaz, RNA polimeraz, membran bağlayıcı protein ve diğer düzenleyici proteinlerdir.

HCV sadece insanda enfeksiyon yapmaktadır. Hepatosit dışında periferik kan mononükleer hücrelerde de bulunabilir ve burada replike olabilir. Antiviral tedavi sonrası gelişen nüksde ve transplante karaciğerin reenfeksiyonunda bu hücreler önemli rol oynayabilir.

Hepatit C virüsünün hücre tropizmi ve hücreleri nasıl enfekte ettiği tam olarak anlaşılamamıştır. İlk adım virionun hücre zarına tutunmasıdır. Tutunma ve penetrasyondan sonra virüsün RNA'sı nükleokapsidden sitoplazma içerisine salınır. Virüs genomu translasyona uğrar ve poliprotein bireysel proteinlere parçalanır. HCV proteinlerinin hücre içerisinde belli bir düzeye gelmesi ile pozitif sarmallar elde edilir. Bu sarmallar ya enfeksiyöz partiküller halinde paketlenip kana salınır ya da tekrar translasyona uğrayarak viral protein üretirler (37).

2.2.3. Patogenez

Kronik olarak enfekte kişilerde karaciğer hasarının patogenezi büyük oranda immun aracılıdır (38). İmmunkompromize hastaların küçük bir kısmında, HIV ile koinfekte vakalarda ve organ transplant alıcılarında fibrozan kolestatik hepatit olarak tanımlanan bir sendrom gelişmektedir. Bu vakalarda virüs seviyeleri tipik olarak 30 milyon kopya/ml'yi geçmekte ve enfekte hücreler üzerinde direkt viral hepatotoksisite söz konusudur. HCV'ye karşı gelişen immun yanıt tam olarak anlaşılamamış olup insan çalışmalarındaki gözlemler hepatik immun çevreden ziyade periferik kana dayanmaktadır.

HCV enfeksiyonu konakta ilk olarak innate bağışıklığı uyarır, devamında adaptif yanıtların gelişmesine yol açar. İnnate yanıt virüse karşı gelişen ilk koruyucu yanıt olup natural killer (NK) hücre aktivasyonunu ve sellüler antiviral mekanizmaların aktivasyonunu içerir. Bu olaylar enfeksiyonun ilk saatlerinde enfekte hücrelerin apoptozisi ile sonuçlanabilir. NK hücreler, dendritik hücre maturasyonu ve adaptif immunité için kritik olan tümör nekrozis faktör (TNF) ve interferon- α gibi sitokinleri üretir (39).

İnnate ve devamında adaptif immunitenin virüse bağlı etkisizleştirilmesi değişik basamaklarda olmaktadır. HCV'nin innate immun yanıt gelişimini engellemesi, enfeksiyona karşı güçlü bir adaptif immun yanıt oluşmasına da engel

olmaktadır. NK hücreler dendritik hücreleri yeterince aktive edemez ve sonucunda HCV ile enfekte vakalarda CD8 ve CD4 T hücre düzeyi yetersizdir.

HCV spesifik T hücreler periferel kan ile karşılaştırıldığında, viral replikasyon alanlarında yoğunlaşacak biçimde karaciğerde sayıları fazladır. CD8 lenfosit hâkimiyeti olup bu da hepatosellüler hasardan sitotoksik T lenfositlerin sorumlu olduğunu düşündürür. Karaciğerdeki T-hücreli immun yanıt enfekte hücrelerin direkt lizisi ve salgılanan antiviral sitokinler aracılığıyla viral replikasyonun inhibisyonu ile sonuçlanabilir.

Her ne kadar HCV enfeksiyonu patogenezinde hücrel immun yanıt temel olsa da humoral immun yanıtın önemi tam aydınlatılamamıştır. Viral proteinlere karşı oluşan antikor düzeyi düşük olup enfeksiyon ya da immun reaktivitenin evresi ile uyumlu değildir. Ek olarak HCV spesifik immunglobulin uygulaması viral seviye üzerine çok az bir etki göstermektedir (40).

Sonuç olarak virüse bağlı oluşan ürünler kronik enfeksiyona yol açan immun regulasyonda temel rolü üstlenir. Hem virüs hem de immun yanıt birlikte hepatosellüler hasarın gelişiminden sorumludur.

2.2.4. Klinik Özellikler

Klinik pratikte akut hepatit C son derece nadirdir. Çünkü vakaların tamamına yakını asemptomatiktir. Akut hepatit C seyrinde %10 oranda sarılık, %20-30 vakada yorgunluk, bulantı, kusma gibi nonspesifik semptomlar gelişir. Temastan sonraki 2-3 hafta içerisinde HCV RNA serumda saptanabilir ve anti-HCV serokonversiyonu 15. gün ile 3. ay arasında olmaktadır. Yüzde 20 vakada ilk ay içerisinde serum aminotransferaz düzeyleri 1000 IU/L'yi aşacak şekilde pik yapabilir ve devamındaki ilk birkaç ay içerisinde dalgalı bir seyir izler. Sarılık gelişen vakalarda pik bilirübin düzeyi sıklıkla 12 mg/dl altında olup, sarılık genellikle bir ay içerisinde iyileşir. Ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu ve karaciğer yetmezliği nadirdir (41).

Akut enfeksiyon sonrası vireminin kalıcılık oranları % 45-90 arasında değişmektedir. Kronikleşme riskini yaş ve cinsiyet etkilemekte olup genç hastalarda ve bayanlarda kronikleşme riski en düşüktür. Spontan klirens oranı, akut enfeksiyon

esnasında sarılık gelişmesi gibi semptomatik vakalarda asemptomatik vakalara göre daha yüksektir.

Kronik HCV enfeksiyonunda serum ALT düzeyi genellikle yükselmiştir. ALT seviyeleri dalgalanma gösterdiğinden herhangi bir zamanda çalışılan serumda normal saptanabilir. Vakaların %20'sinde uzunca bir dönem ALT düzeyi normal kalabilir. Sürekli normal ALT düzeyleri kadınlarda daha sık olup düşük HCV RNA düzeyi, karaciğer biyopsisinde inflamasyon ve fibrozis evresinin azlığı ile ilişkilidir (42).

HCV ile enfekte hastalar ekstrahepatik bulgular ile prezente olabilirken bu bulgular bilinen kronik enfeksiyonlu vakalarda da ortaya çıkabilir. HCV ile enfekte kişilerin %19-50'sinin serumlarında kriyoglobulinler saptanabilmektedir. Ancak kriyoglobulineminin klinik bulguları bunların %5-10'unda gelişmektedir ve siroz gelişmiş vakalarda daha sık ortaya çıkar. Semptom ve bulgular arasında yorgunluk, artralji, artrit, purpura, Raynaud's fenomeni, vaskülit, periferik nöropati ve nefropati sayılabilir. Tanı romatoid faktör pozitifliğinde, kriyoglobulinler saptandığında ve serumda komplement düzeyi düşüklüğünde kesindir (43).

HCV seyrinde gelişen glomeruler hastalıklar, kriyoglobulinemik nefropati, membranoproliferatif glomerulonefrit ve membranöz glomerulonefrittir. Semptomatik kriyoglobulinemi varlığında tedavi başlanmalıdır. Peg-IFN ve ribavirin ile kalıcı viral yanıt sağlanan vakalarda kriyoglobulinemi ortadan kalkar. HCV enfeksiyonu B hücreli non-Hodgkin lenfoma ve monoklonal gamapati gelişimi ile ilişkilidir. HCV vakalarında en sık gözlenen lenfoma tipleri foliküler lenfoma, kronik lenfositik lenfoma, lenfoplazmatik lenfoma ve marjinal zon lenfomadır. HCV enfeksiyonunun diğer ekstrahepatik bulguları arasında porfiriya kutanea tarda, liken planus ve sicca sendromu yer almaktadır. Ek olarak insülin direnci ve diabetes mellitus HCV enfeksiyonu ile ilişkilidir. İnsülin direnci olan vakalarda antiviral tedaviye kalıcı viral yanıt oranı azalmaktadır, ayrıca HCV eradike edildiğinde insülin direnci de gerilemektedir. HCV ile enfekte kişilerin çoğunda otoantikor seropozitifliği saptanmaktadır (%9 vakada ANA pozitifliği, %20 vakada anti düz kas antikor pozitifliği, %6 vakada antikaraciğer böbrek mikrozomal antikor pozitifliği). Bu nedenle HCV enfeksiyonlu kişilerde otoimmün hastalık tanısı tek başına seroloji pozitifliği ile konamaz (43).

2.2.5. Tanı

HCV enfeksiyonunu saptamada çeşitli immunolojik ve moleküler teknikler kullanılmaktadır. Serumda yüksek titrede anti-HCV pozitifliği virüsle teması ortaya koyar ancak akut, kronik veya geçirilmiş enfeksiyon ayırımında kullanılmaz. Anti-HCV genel olarak yıllarca, belki de ömür boyu, spontan rezolusyon yaşayan vakalarda ve antiviral tedavi ile kalıcı viral yanıt oluşan vakalarda serumda saptanmaktadır (44).

HCV RNA testi olarak kalitatif ve kantitatif olmak üzere 2 çeşit direkt tanı yöntemi mevcuttur. Kalitatif HCV RNA nükleik asit testi (NAT test) sadece serumda HCV RNA olup olmadığını ortaya koyar, HCV RNA miktarını saptamaz. Bu test günümüzde sadece tarama amaçlı kullanılmakta olup klinik pratikte kullanılmamalıdır. NAT testinin aksine kantitatif HCV RNA testi antiviral tedaviye yanıtı göstermede çok önemlidir. Günümüzde PCR metodu ile 10-15 IU/ml alt limitte HCV RNA ölçümü yapılabilmektedir. Bu hassas testin avantajı akut enfeksiyondan sonraki 1-3 hafta içinde pozitifliği saptaması ve antiviral tedavi esnasında düşük düzeydeki rezidü enfeksiyonu ortaya koymasındadır (44).

2.2.6. HCV Enfeksiyonunun Doğal Seyri

Kronik hepatit C enfeksiyonu çoğunlukla sessiz bir biçimde ilerleme gösterir. HCV ile enfekte hastalarda 20 yıl sonunda % 2-24 oranında siroz gelişmektedir (45). Hastalığın prognozu genç yaşta düşük virüs yoğunluğu ile inokule olan kadınlarda en iyidir. Fibrozis gençlere oranla yaşlı hastalarda daha hızlı ilerlemektedir. Alkol alımı gibi başka faktörler de progresyon oranını etkilemektedir.

HCV'ye bağlı siroz gelişen vakalarda asit, GI kanama, ensefalopati, hepatorenal sendrom, sentez disfonksiyonu gibi karaciğer yetmezliği bulguları yılda % 3 oranda görülmekte, yıllık HCC insidansı % 1-4'dir. Hepatik yetmezlik geliştiğinde 5 yıllık sağkalım % 50 olmaktadır. HCV'ye bağlı siroz ve HCC, ABD ve Avrupa'da en baştaki karaciğer transplantasyon endikasyonlarını oluşturmaktadır. Tedavi ile kalıcı viral yanıt oluşan vakalarda ve kompanse sirozlularda HCC insidansı belirgin azalma göstermektedir (46).

Birçok konakla ilgili ve çevresel faktör HCV enfeksiyonunun histolojik progresyonunu etkilemektedir. Enfeksiyonun alınma yaşı, seyri belirleyen güçlü bir prediktördür. Genç yaşlarda progresyon yavaş olup, 50 yaş sonrasında hızlı bir progresyon görülmektedir. Erkek cinsiyet siroz ve HCC'ye daha hızlı progresyon ile ilişkili bulunmuştur. Bu ilişkinin nedeni net olmayıp, fibrojen üzerindeki hormonal faktörler üzerinde durulmaktadır. Östrojen in vitro ortamda hepatik stellate hücre proliferasyon ve aktivasyonunu inhibe etmektedir. Bununla birlikte postmenopozal dönemde fibrozis hızlanmaktadır. Kronik HCV enfeksiyonunda günlük >20gr alkol alımı fibrozis progresyonunu ve HCC gelişimi riskini artırmaktadır (47).

İnsülin direnci, tip 2 DM, obezite ve karaciğer yağlanması gibi metabolik bozukluklar fibrozis progresyonunu hızlandırmaktadır. HCV genotip 1 veya 4 ile enfekte vakalarda insülin direnci veya Tip 2 DM insidansı belirgin artmaktadır. Hem insülin direnci hem de hepatik steatoz tek başına fibrozis progresyon riskini artırmaktadır. Kilo verilmesi ile hepatik steatozda ve fibrozis oranlarında azalma görülmektedir. İnsülin direnci olan vakalarda antiviral tedavi ile kalıcı viral yanıt oranı olmayanlara oranla düşük saptanmıştır. Karaciğer demir depolarında hafif-orta düzeyde artış ileri fibrozis ile ilişkili bulunmuştur. Karaciğer demir konsantrasyonunda azalma fibrozis progresyon riskinde azalma, antiviral tedaviye artmış yanıt sağlamamaktadır. Anti-HCV pozitif hastaların yarısına yakın kısmında herhangi bir zamanda bakılan ALT normal saptanmaktadır, 6 aylık takipte de %8-20 vakada ALT normal seyretmeye devam etmektedir. ALT düzeyi yüksek hastalar ile kıyaslandığında bu vakalarda HCV RNA düzeyi düşüktür ve biyopsi ile değerlendirildiğinde hepatik inflamasyon, fibrozis evresi düşük saptanmaktadır (48).

2.3. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH)

2.3.1 Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Populasyon bazlı çalışmalarda NAYKH prevalansı % 10-24 olup bu oran alkol kullanmayan obezlerde %76 ile en yüksek saptanmaktadır. NAYKH vakalarının çoğu yaşamın 4-6. dekadında tanı almaktadır. Erken klinik çalışmalarda NAYKH

hastalarının çoğunluğunu kadınlar oluşturmakta olup devamında elde edilen verilere göre erkeklerde de aynı sıklıkta gelişebilmekte, NASH dahil daha ileri NAYKH formları erkeklerde daha fazla görülmektedir (49).

Birçok ajan ve durum NAYKH ile ilişkili bulunmuştur. Nedenler 2 ana başlıkta toplanabilir: (1) ilaç ve toksinler (2) konjenital veya edinsel metabolik anormallikler. Obesite NAYKH ile ilişkisi en sık ortaya konan durumdur. NAYKH hastaların çoğu obezdir, morbid obezlerde NAYKH sıklığı % 90'lara ulaşmaktadır, % 9-40'ında ise daha ileri hastalık tablosu (NASH) gelişmektedir. NAYKH tip 2 DM ve glukoz intoleransı ile çok sıkı ilişki göstermektedir. Erişkin NASH vakalarının % 20-75'inde tip 2 DM, hiperglisemi veya glukoz intoleransı mevcuttur. Morbid obezlerde Tip 2 DM-NAYKH ilişkisi en belirgindir. NAYKH vakalarının bir kısmında hiperlipidemi mevcuttur. Hiperlipidemi belirgin steatoz riskini 2 kattan fazla artıran bir metabolik durumdur. NAYKH, anormal yağ metabolizması ve mitokondrial hasar veya disfonksiyon etyopatogenezini paylaşan birçok ilaç, toksin, metabolik, cerrahi, genetik durum ile ilişkilidir. Günümüzde NAYKH, hiperlipidemi, glukoz intoleransı, obesite, sistemik hipertansiyon olarak tanımlanan metabolik sendrom tablosunun hepatik komponenti olarak kabul görmektedir (50).

2.3.2. Patogenez

NAYKH patogenezi tam olarak netlik kazanmamış olsa da en kabul gören teori 1998'de Day ve James tarafından ortaya konan çift vuruş teorisidir (51). Bu teoriye göre karaciğerde ilk ortaya çıkan etki yağ asidi metabolizmasında disregulasyon ile steatoz gelişimidir. Steatoz gelişimi ile birçok hücrel adaptasyon gelişmekte ve hepatositler ikinci vuruşa açık hale gelmektedir. İkinci gelişen etki çevresel ya da genetik bozulma sonucu hepatik nekroz, inflamasyon gelişimi, fibrogenik kaskad aktivasyonu ve hastaların az bir kısmında sonuç olarak siroz gelişimidir. Hepatik steatoz NAYKH'nin belirleyici histolojik özelliğidir. Normalde serbest yağ asitleri (SYA) karaciğere intestinal emilim ya da adipoz dokudan lipoliz aracılığı ile gelmektedir. Karaciğerde SYA'leri mitokondrilerde oksidize edilmekte, trigliseridlere esterleştirilmekte, fosfolipidlere çevrilmekte ve karaciğerden çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) olarak salınmaktadır. Normal koşullarda yağ

asidi metabolizması katekolaminler, glukogon, büyüme hormonu ve insülin tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. Serbest yağ asidi metabolizması lipogenez yönüne kaydığında karaciğerde trigliserid birikimi başlar (52).

Mevcut bilgiler ışığında NAYKH'de steatoz patogenezindeki temel faktörler insülin direnci ve hiperinsülinemidir. Obesite ve hiperinsülinemi varlığında SYA, TNF- α , membran glikoprotein-1 ve leptin gibi birçok molekülde değişimler ortaya çıkmaktadır. DM ve obesite plazmada artmış SYA düzeyi ile ilişkilidir. Artmış SYA düzeyi insülin reseptör substrat-1 sinyalleşmesini down-regule ederek hepatik insülin direnci gelişimine neden olmaktadır. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi steatoza yol açmaktadır (53).

NAYKH'de görülen insülin direnci, adipositlerce salınan TNF- α , leptin ve adiponektin gibi peptid mediatörler aracılığıyla artmaktadır. Birçok NAYKH çalışmasında TNF- α düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir. Adiponektin adipositlerce salgılanmaktadır ve TNF- α 'nın potent bir inhibitörüdür. Serum adiponektin seviyeleri obesite, diabetes mellitus ve metabolik sendromda azalmaktadır. Adiponektin karaciğerde yağ asidi oksidasyonunu artırmakta, hepatik trigliserid miktarını ve insülin direncini azaltmaktadır. Aynı zamanda hepatik ve plazma TNF- α konsantrasyonunu suprese etmektedir. Çalışmalarda serum adiponektin düzeyi ile steatoz seviyesi ve hepatik hasar arasındaki ters ilişki ortaya konmuştur (54,55).

Alkolik karaciğer hastalığı ve NAYKH arasındaki histolojik ve seyir ile ilgili benzerlikler iki hastalığın ortak patogenezi paylaştıklarını düşündürmektedir. Alkole bağlı karaciğer hasarında kronik oksidatif stresin patogeneizde temel rol oynadığına inanılmaktadır. NAYKH hastalarında CYP2E1 gibi mikrozomal enzim aktivasyonu ve mitokondriyal ROS üretimi, kronik oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunun NAYKH patogenezinde temel nokta olabileceğini düşündürmektedir (56).

Artmış serbest yağ asitleri hepatositler üzerine çeşitli mekanizmalar aracılığı ile direkt toksik olabilmektedir. SYA artışı lizozomal destabilizasyona ve TNF- α stimülasyonuna neden olmaktadır. SYA'leri aynı zamanda sitokrom P450 enzim upregulasyonu ile ROS üretimi ve lipid peroksidasyonunda artışa yol açmaktadır. NAYKH patogenezinde mitokondriyal değişikliklerin ve hepatik enerji homeostazında bozulmanın rol oynayabileceğine dair çalışmalara ait veriler mevcuttur. Çalışmalarda

steatotik karaciğerde mitokondrial respiratuar zincir kompleksinin aktivitesinde azalma, artmış mitokondrial ROS yapımı ortaya konmuştur. İnsan ve fare çalışmalarında NAYKH'de ATP kullanımı sonrası yeni ATP depolarının oluşumunda bozukluk olduğu gösterilmiştir. Ek olarak alkolik karaciğer hastalığı ve Wilson hastalığındakine benzer biçimde NAYKH vakalarında mitokondrial DNA hasarı saptanmıştır (56).

İlerlemiş NAYKH'da fibrozis sık saptanan bir histolojik bulgudur. Hepatik fibrozis Disse aralığındaki hepatik stellat hücre aktivasyonu ve proliferasyonu sonucu sekresyonu artan tip 1 ve 3 kollagen içeren ekstrasellüler matriks üretiminin artışı sonucu gelişmektedir. Lipid peroksidasyon ürünleri stellate hücreleri aktive eden hepatik transforming growth factor β (TGF β) üretimini artırmaktadır. Endotel hücreleri, lökositler, Kupfer hücreleri platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), TGF β ve diğer sitokinler aracılığıyla stellate hücreleri aktive etmektedir. Yine NAYKH ile ilişkili hiperinsülinemi ve hiperglisemi konnektif doku büyüme faktörünü stimüle ederek fibrogeze katkıda bulunmaktadır (57).

2.3.3. NAYKH'de Klinik, Laboratuvar ve Görüntüleme

NAYKH sıklıkla tesadüfen karaciğer enzim yüksekliği veya görüntülemelerde hepatomegali saptanması üzerine yapılan ileri tetkik esnasında saptanmaktadır. Hastaların çoğu asemptomatik olup semptomatik olanlarda sağ üst kadran ağrısı, yorgunluk görülebilmektedir. Vakaların %75'inde hepatomegali olup sıklıkla fizik muayenede saptanamayacak düzeydeydi (58).

Basit yağlanmada %50 vakada karaciğer enzim yüksekliği izlenirken, ilerlemiş NAYKH vakalarında bu oran %80 düzeyindedir. Transaminaz yüksekliği hafif-orta düzeyde olup serum ALT düzeyi AST'den yüksektir. ALP ve GGT düzeylerinde yüksek olabilir ancak NAYKH ilişkili siroz vakaları hariç serum bilirubin düzeyi, protrombin zamanı ve albumin değerleri tipik olarak normaldir. Vakaların %25'lik kısmında ANA düşük titrede pozitif olabilir. NAYKH'ın tek başına karaciğer enzim yüksekliklerinin nedeni kabul edilebilmesi için anti-HCV negatif olmalıdır. Serum seruloplazmin ve α 1-antitripsin düzeyleri normaldir.

NAYKH'da serum ve karaciğer demir depolarında artış saptanabilir. Klinik ve laboratuvar bulguları histolojik hasar ile korelasyon göstermemektedir (59).

En sık kullanılan görüntüleme karaciğer ultrasonografisidir. Yağlı karaciğer BT (yağlı karaciğer dalaktan daha düşük dansitededir), ya da MR (T1 ağırlıklı incelemede yağ parlak gözüktür) ile de saptanabilir. Hiçbir radyolojik modalite basit steatoz ile ilerlemiş NAYKH formlarını birbirinden ayırt edememektedir ve kesin tanıda karaciğer biyopsisinin yerini tutamamaktadır (60).

2.3.4. Histolojik Özellikler

NAYKH'm histolojik özellikleri alkolik karaciğer hastalığına benzerlikler göstermektedir. Steatoz (yağlı karaciğer), steatohepatit (yağlı karaciğere ilaveten fokal nekroz eşliğinde ya da olmaksızın parankimal inflamasyon) ve değişik derecelerde fibrozis veya sirozdan oluşmaktadır. Steatoz temel olarak makroveziküler olup diffüz olarak karaciğer lobulüne dağılmıştır (61).

NAYKH'm ilerlemiş formu olan NASH histolojik olarak alkolik hepatitten ayırt edilemez. Steatoz sıklıkla alkolik hepatitten daha ciddidir. Lobuler inflamasyon NASH'teki temel özellik olup lenfosit, diğer mononükleer hücreler ve PMNL'lerin infiltrasyonu ile karakterizedir. Hepasitlerde balonlaşma ve hepatosit nekrozu değişik derecelerde mevcut olup sıklıkla kötü prognozla ilişkilidir. Vakaların %50'sinde hafif düzeyde boyanabilir demir saptanmaktadır. NASH vakalarının %37-84'ünde periselüler, perisinüzoidal ve periportal fibrozis izlenmektedir. Perisinüzoidal fibrozis en sık olup genelde hafiftir ve terminal hepatik venlerin etrafında yoğunlaşmaktadır (62).

1999'da Brunt nekroinflamatuvar derece ve fibrozis skoru oluşturmak üzere on histolojik değişken kullanarak bir sınıflama sistemi geliştirmiştir (63). Brunt tarafından geliştirilen sistem NAYKH'm tüm histolojik spektrumunu tanımlamaya yetmediğinden yakın zamanda Patoloji Komitesi NASH Klinik Araştırma Ağı tarafından NAYKH için yeni bir evreleme sistemi geliştirmiştir. Bu histopatolojik skorlama sistemi 14 histolojik özelliği içermektedir, bunlardan 4'ü semi-kantitatif olarak değerlendirilmiştir; steatozis (0-3), lobuler inflamasyon (0-3), hepatosit

balonlaşması (0-2) ve fibrozis (0-4). Geri kalan 9 histolojik özellik ise 'var' ya da 'yok' olarak belirtilmiştir (64).

Çoklu lojistik regresyon modeli kullanılarak yapılan analizlerde yetişkin karaciğer biopsilerinde steatozis, lobuler inflamasyon, hepatosit balonlaşması, fibrozis ve lipogranulomların görülmemesi, NASH tanısı ile ilişkili bulunmuştur. Klinik çalışmalarda steatozisi NASH'den ayırmak üzere NAYKH aktivite skoru (NAS) hesaplanmıştır. NAS; steatozis, lobuler inflamasyon ve hepatosit balonlaşma skorlarının toplamından oluşmuştur, ancak NAS fibrozisi içermediğinden, fibrozis ayrıca rapor edilmektedir.

NAYKH vakalarının başlangıç biopsilerinin %7-16'sında siroz saptanmaktadır. Siroz gelişmiş vakalarda tipik histolojik özellikler çok az ya da yoktur, bu nedenle yanlışlıkla kriptojenik siroz tanısı konabilmektedir. NASH tanısı için belirlenmiş kesin histolojik kriterler mevcut değildir (65).

2.3.5. NAYKH 'de Tanı

NAYKH tanısının kesinleştirilmesi klinik ve histolojik veriler ışığında yapılmaktadır. NAYKH hastalarının büyük çoğunluğu kronik karaciğer enzim yüksekliği nedeniyle tetkik edilirken tanı almaktadırlar (66). Diğer karaciğer hastalıklarının dışlanmasında hastanın hikâyesi, fizik muayene, laboratuvar sonuçları ve görüntüleme bulgularının kombinasyonu kullanılmaktadır. Laboratuvar testleri olarak karaciğer biyokimyasal testleri, tam kan sayımı, protrombin zamanı, anti-HCV, Hepatit B yüzey antijeni, demir indeksleri, 40 yaş altı kişilerde seruloplzamin seviyesi, α 1-antitripsin ve AMA çalışılmalıdır. Görüntüleme yöntemleri tanıyı destekleyebilir fakat karakteristik bulguların olmaması NAYKH tanısını dışlamaz. NAYKH tanısı konmadan önce alkol alımı dışlanmış olmalıdır (66).

NAYKH tanısında karaciğer biyopsisinin yeri halen tartışmalıdır. Klinisyenlerin çoğu NAYKH tanısını diğer kronik karaciğer hastalığı nedenleri dışlandıktan sonra koymaktadır. NAYKH hastalarının büyük kısmına çoğunlukla da tedavi yaklaşımını değiştirmeyeceği gerekçesiyle karaciğer biyopsisi yapılmamaktadır (67).

NAYKH'da klinik, laboratuvar ve histolojik bulgular arasındaki korelasyon zayıf olup tümüyle normal laboratuvar değerleri olan bir kişide biopsi materyalinde ciddi karaciğer hasarı tesbit edilebilir. Hepatik steatoz, nekroz ve fibrozis ortaya koyan tek test karaciğer biopsisi olup, biopsideki histolojik evre NAYKH'deki en güvenilir prognostik indikatördür (67).

2.3.6. NAYKH'da Doğal Seyir

Tartışmalı ve belirsizliğini koruyan konulardan birisi de NAYKH'nın doğal seyridir. İnflamasyon ve fibrozisin eşlik etmediği izole steatoz olgularının selim seyirli olduğu ve son dönem karaciğer hastalığına ilerlemediği genelde kabul edilen bir gerçektir (68).

Histopatolojik bulguların kontrolüne dayalı bir çalışmada 103 hastada 3.2±3.0 yıl (0.7–21.3) arayla yapılan karaciğer biyopsileri karşılaştırılmış, fibrozisin olguların %37'sinde ilerlediği, %34'inde durağan kaldığı, %29'unda gerilediği gösterilmiştir (69). Bu çalışmanın verilerine göre fibrozis ilerleme hızı oldukça değişken olup, sirotik hastalar çıkarıldıktan sonra yapılan değerlendirmede 0.09±0.67 stage/yıl olarak hesaplanmıştır.

Toplum temelinde yapılan bir başka araştırmada karaciğer yağlanması bulunan olguların mortalitesinin genel toplumdaki daha yüksek olduğu gösterilmiştir (70).

2.4. Alkolik Karaciğer Hastalığı (AKH)

Alkolik karaciğer hastalığı uzun süreli fazla miktarda alkol tüketimine bağlı, şiddeti değişik derecede olan karaciğer hasarı ile karakterize bir tablodur. Aşırı miktarda alkol tüketen kişilerde morfolojik olarak karaciğer yağlanması, alkolik hepatit ve alkolik siroza kadar giden bir klinik spektrum meydana gelir.

Ciddi karaciğer hastalığı alkol kullananların yaklaşık %20'inde gelişir. Uzun süre alkol tüketen her şahısta alkolik karaciğer hastalığının gelişmesi şart değildir. Yatkinliği olan şahıslardaki hazırlayıcı faktörler kesin belli olmamakla birlikte içilen alkolün miktarı ve süresi en önemli sebeptir (71).

2.4.1. Risk Faktörleri

Epidemiyolojik çalışmalar tüketilen toplam alkol miktarı bir eşik değerini geçtiğinde alkolik karaciğer hasarını yansıtan bazı biyokimyasal ve histolojik anormalliklerin ortaya çıktığını göstermektedir. Bu toplam eşik miktarı erkeklerde 600 kg, kadınlarda 150-300 kg'dır. Bu toplam miktar yaklaşık olarak 10-20 yıl gibi uzun süreler yaklaşık 80gr/gün veya 8-10 yıl boyunca 160gr/gün alkol tüketimi anlamına gelmektedir (72).

Alkol dehidrogenaz (ADH), asetaldehid dehidrogenaz (ALDH) ve sitokrom P450'nin genetik polimorfizimi nedeni ile alkol metabolizması değişkenlik gösterir. Alkoliklerde asetaldehid oksidaz aktivitesi ve mitokondrial asetaldehid dehidrogenaz aktivitesi azalmıştır. ALDH aktivitesi azalmış alkoliklerde diğerlerine göre kümülatif olarak daha az alkol alınmasına rağmen alkolik karaciğer hastalığı gelişir. Kişide alkol eliminasyon hızı yüksek ise hastalık riski artmaktadır (72).

Sarı ve oryantal ırkta (Çin, Japonya, Ortadoğu), ADH enzimi hızlı ve ALDH enzimi yavaştır. Beyaz ırkta (Avrupa ve Amerika) ise ADH yavaş ve ALDH hızlıdır buna bağlı olarak alkol toleransı iyidir. Sonuç olarak sarı ırk alkolik karaciğer hastalığı için bir risk faktörüdür (72, 73).

Kadınlar alkole erkeklerden daha duyarlıdır. Sebebi gastrik ADH aktivitesinin erkeklerden daha düşük olması (gastrik ADH aktivitesi erkekten %50 daha azdır) nedeni ile absorbe edilerek karaciğere gelen etanol miktarının fazla olması ile açıklanmaktadır. Cins farkı menapozdan sonra kaybolmaktadır (73).

HCV alkoliklerde karaciğer hasarının oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Hepatit B virus taşıyıcılığının da, uzun süreli ve fazla miktarda alkol kullanma alışkanlığı olanlarda alkolik karaciğer hasarının oluşmasını kolaylaştırdığı bilinmektedir (73).

2.4.2. Alkol Metabolizması

Etanol başlıca iki yol ile metabolize olur. İlk olarak hepatosit sitozolünde alkol dehidrogenaz (ADH)'la asetaldehide okside olur. Asetaldehid de mitokondriyal aldehid dehidrogenaz (ALDH) tarafından asetata dönüştürülür. Her iki basamakta da NAD, NADH'a indirgenir. Sonuçta karbonhidrat ve lipid metabolizması etkilenir. Glukoneogenez bozulur, sitrik asit döngüsüne giden substrat azalır. Asetik CoA,

ketogenez ve yağ asidi sentezine yönelir. Mitokondrial yağ asidi β -oksidasyonunun azalmasıyla birlikte değişen redoks durumu da karaciğer yağlanmasına neden olur (74).

Etanol metabolizmasında ikinci temel yol, etanolle indüklenen mikrozomal etanol okside eden sistemdir. Bu sistemin temel bileşeni sitokrom p-450 enzim ailesidir. CYP2E1 bu enzim ailesinin E alt grubundan bir enzimdir. Bu ikinci yıkılım yolunda alkol asetaldehite ve asetaldehit de asetata okside edilirken eş zamanlı olarak NADPH da NADP'ye oksitlenir. Bu yol demirle ilişkili olarak, oksidatif strese yol açan serbest radikaller üretir. Oksidatif stres yeterli büyüklükte ise membran ve lipoproteinlerdeki lipitler peroksidasyona uğrar, sonrasında nekroz ve/veya apoptoz gelişir (75).

Etanolün küçük bir kısmı da, peroksidazlarda katalaz tarafından okside edilir. Ancak karaciğerde hidrojen peroksit konsantrasyonu düşük olduğu için bu oksidasyon yolunun alkol metabolizmasındaki katkısı önemsizdir (76).

Sürekli alkol alımı CYP2E1'in sentezini artırır. CYP2E1 etanolü asetaldehite oksitlediği gibi aseton, bütanol, pentanol, anilin, parasetamol, pentan, halotan, izofluran, kloroform, kokain ve karbontetraklorür gibi birçok maddeyi de oksitler. Ksenobiyotikler p450 tarafından daha reaktif ürünlere dönüştürülebildiğinden, bu enzimin indüklenmiş olması nedeniyle ksenobiyotik metabolitleri hızla ortaya çıkar ve normaldekinden daha düşük düzeyde alındıklarında dahi toksik etkiye neden olabilirler.

Etanol metabolizması sonucunda asetaldehit, malonilaldehit ve 4-hidroksinonenal gibi birçok reaktif ürün ortaya çıkar. Proteinlerle reaksiyona giren bu ürünler proteinlerin yapısını değiştirerek immün yanıtı tetikleyen yeni antijenlerin ortaya çıkmasına neden olur. Böylelikle alkoliklerde inflamatuvar yanıt tetiklenmiş olur (77, 78).

2.4.3. Alkolik Karaciğer Hastalığı (ALH) Oluşum Mekanizması

Alkol alımı gelişmiş ülkelerde görülen karaciğer hastalıklarının en yaygın nedenidir. Genel olarak riskli alkol dozu günde 80 gram olmakla birlikte, kadınların mide mukozasında alkol dehidrogenaz düzeyi daha düşük olduğu için kan alkol

konsantrasyonları erkeklere kıyasla daha kolay etkilenir. Kronik tüketim aralıklı alımdan daha risklidir (79).

Alkolik karaciğer hastalığı (ALH) etyolojisi bilinen ancak patolojisi karmaşık bir hastalıktır. Hastalığın mekanizmalarının bilinmesi, yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlar. Bireylerin ALH'ye maruziyetinin kişisel farklılıklar gösterdiği yaygın bir kanıdır. Alınan alkolün kümülâtif dozu hastalık riskini belirlemede şüphe götürmeyen bir faktör olsa da yoğun şekilde alkol kullananların çok küçük bir kısmı ALH'nin ilerlemiş formları olan hepatit, fibroz ve siroza ilerler (80).

Kronik alkol bağımlılığı; karaciğerde yağlanma, hepatit ve siroza neden olabilen bir hastalıktır. Bu değişiklikler birbirinden bağımsız olarak ortaya çıkabildikleri gibi, birlikte de bulunabilirler. Alkolik hepatitin siroz gelişiminin ön şartı olup olmadığı tartışmalıdır. Ancak varlığı halinde siroza gidişte alkol alımı devam etmiyor olsa dahi, siroz riski ortadan kalkmamaktadır. Ayrıca aşırı alkol alan kişilerin biyopsilerindeki yağlı değişikliklerin ağırlığının gelecekteki fibroz ve siroz riskini haber verdiği prospektif çalışmalarda saptanmıştır (81).

2.4.4. Alkolik Karaciğer Hastalığı Patolojisi

2.4.4.1. Yağlı Karaciğer

Karaciğerde en sık gözlenen ve en zararsız olan belirtidir. Normale dönme ihtimali çok yüksektir. Alkole bağlı karaciğer yağlanmasında karaciğer 4-6kg ağırlığa ulaşır. Yumuşak, sarı, yağlı, kolay parçalanabilen görünümündedir. Yağlanma önceleri lobüllerin merkezinde iken olay ağırlaştıkça tüm lobülleri yaygın olarak tutar. Hepatositlerin çoğunda görülen makroveziküler steatoz, nukleusu iten geniş sitoplazmik lipit vakuollerinin birikmesiyle karakterizedir. Bazı hücrelerde mikroveziküler yağlanma da görülebilir. Yağ birikimi arttığında, komşu hepatositlerin plazma membranları yırtılarak lipogranülomlar ortaya çıkar. Olayın başlangıcında fibrotik dokuda artış yoktur veya çok azdır. Ancak alkol alımının devam etmesiyle santral venler çevresinde ve perisinüzoidal Disse aralıklarında hafif fibroz başlar. Bunlar erken fibrotik değişikliklerdir ve alkol alımı devam ederse sirozun gelişeceğinin göstergesidir. Bu fibrotik değişim başlamadan önce alkol alımı

kesilirse yağlı değişiklikler geri döner (81). Yağlanma karaciğer için ilk vuruş etkisi yapar. Bu da karaciğerin ikinci vuruşa yani inflamasyon ve nekroz gibi birçok hasarlandırıcı faktöre daha duyarlı hale getirir (82). Yağlanma, endotoksin aracılıklı nekroinflamasyon (83) ve lipit peroksidasyonunun derecesini artırır (84).

2.4.4.2. Alkolik Hepatit

Sürekli yoğun olarak alkol alımını takiben oluşan klinik ve morfolojik bulguların toplamıdır. Histolojik olarak hepatositlerde yer yer şişme ve nekroz, nekroz odakları ve içinde nötrofil birikimi mevcuttur. Vakaların çoğunda hepatositlerde intrasitoplazmik hyalen materyal (Mallory cisimcikleri) gözlenir. Lobüllerin merkezi en ağır derecede etkilense de değişim tüm lobülde mevcuttur. Karaciğer hücrelerinin şişmesi ve balonlaşması yağ ve suyun birikimi kadar dışarı verilen proteinlerin birikmesinden de kaynaklanır. Mallory cisimciklerinin bulunuşu alkolik hepatitte karakteristik ancak tanısal olmayan bir özelliktir.

Karaciğer hücre nekrozunu takiben nötrofillerin hâkim olduğu bir inflamasyon oluşur. Daha az oranda lenfositler ve makrofajlar da bu inflamasyona katılırlar. Bu tablo tipik olmakla birlikte değişikliklerin en önemlisi lobüllerin merkezinde fibrozun varlığıdır. Venüllerin çevresindeki santral skleroz, santral venleri tıkayabilir ve siroz bulguları gelişmeden evvel portal hipertansiyona neden olabilir. Alkol alımı devam eden kişilerde yaygın inflamasyon, nekroz ve fibrozun eşlik ettiği alkolik hepatit gelişebilir. Bazı vakalarda genişlemiş kanaliküllerde safra tıkaçları, şişmiş hepatositlerde ve kupffer hücrelerinde safra damlacıklarının görüldüğü intrahepatik kolestaz ortaya çıkabilir (81).

2.4.4.3. Alkolik Siroz

ALD'nin en son evresidir. Alkoliklerin yaklaşık %15 inde siroz gelişir. Diffüz olarak fibrotik değişiklikler, nodül oluşumu ve rejenerasyonlarla karakterizedir. Alkolik siroz yavaş olarak ve uzun vadede ortaya çıkar. Önceleri karaciğer yağlı ve büyüktür, yüzeyi düzgün, sarı-kahverengi renkte ve yağlı olup kesitinde mikronodüler siroz paterni görülür. Fibröz artışıyla yağ miktarı azalır ve karaciğer daha kahverengi bir

hal alır. İlerleyen dönemlerde hücre rejenerasyonuna bağlı olarak dağınık ve daha geniş nodüller gelişir. Skar dokusu genişler ve postnekrotik paterni taklit eden makronodüler siroz ortaya çıkar. Karaciğer küçülür ve normale göre ağırlığı azalır. Skar dokusu oluşumu ve rejenerasyon normal lobül yapısını bozarak ilerler, karaciğer parankimi azalır, fibröz daha da belirginleşir. Rezidüel hepatositlerde hala bir miktar yağ bulunur ve alkolik hepatite bağlı değişiklikler de eş zamanlı olarak görülebilir (81, 84).

2.5. Otoimmün Hepatitler (OİH)

2.5.1. Genel Özellikleri

Otoimmün hepatit karaciğerde kronik hepatite yol açtığı bilinen bir etyolojik ajanın yokluğunda, nedeni bilinmeyen inflamasyonla seyreden, histolojik olarak interface hepatit, serum otoantikorları ve hipergamaglobulinemi ile karakterize ilerleyici, kronik, nekroinflamatuvar bir karaciğer parankim hastalığıdır (85).

Seyri sırasında siroz, portal hipertansiyon, karaciğer yetersizliği ve ölüm görülebilir. Otoimmün hepatit ülkemizde kronik karaciğer hastalığının nisbeten seyrek görülen sebeplerinden biridir.

Kadınlarda daha sık rastlanan otoimmün hepatitin immünoerojik göstergelere göre üç tipi olmasına rağmen, vakaların % 85'i tip 1'dir. Otoimmün hepatitlerin % 5-10'unda ise iki otoimmün hastalığın özellikleri aynı vakada toplanmaktadır. Kortikosteroidler monoterapi veya azatioprin ile kombinasyon rejimi halinde kullanılırlar. Remisyon sağlanan vakalarda uzun süreli sonuçlar çok iyidir, dekompanse karaciğer sirozuna ilerleyenlerde ise tek seçenek karaciğer transplantasyonudur (85).

Aktivasyon ve remisyonlarla giden dalgalı bir seyri vardır. Herhangi bir yaşta görülebilir (9 ay-77yaş). Akut viral veya toksik hepatit ile karıştırılabilir. Hastalık sessiz seyredebilir ve hastaların % 25'i tanı konulduğunda sirotik dönemdedir. Tedavi edilmeyen hastalarda mortalite yüksektir. % 50 si 5 yıl içinde ölür. OİH'de spontan remisyon seyrek (85).

2.5.2. Prevalans

Coğrafik bölgelere göre OİH prevalansı büyük farklılıklar gösterir. HLA DR3 ve HLA DR4'ün yüksek sıklıkta bulunduğu Kuzey Avrupa beyaz ırkında prevalansı en yüksektir. Kuzey Avrupa beyaz ırkında ve Amerika'daki Kafkas ırkında kronik hepatitlerin %10-20' sini oluştururken, Asya ve Afrika'da viral hepatitlerin endemik oluşu nedeniyle OİH'lerin nispi sıklığı düşüktür. Türkiye'deki oran % 1.5'dur (85).

2.5.3. Patogenez

Organizmanın kendi karaciğer dokusuna karşı toleransının kaybolması OİH'deki temel patogenetik mekanizmadır. Genetik predispozisyon mutlaka gereklidir. Otoagresif hastalığın, genetik olarak yatkın kişilerde spontan olarak mı başladığı yoksa spesifik çevresel faktörlerin mi otoimmün süreci tetiklediği tartışma konusudur (85). Karaciğer hücrelerine karşı oluşan T hücre aracılı olaylar kaskadını tetikleyen çevresel ajanlar genetik olarak yatkın kişilerde ilerleyici nekroinflamasyona ve karaciğerde fibrotik olaya neden olur.

OİH'de T hücre aktivasyonu sonucunda 2 yolla karaciğer hücre hasarı gerçekleşir. CD4(+) T Yardımcı hücre aktivasyonu için 2 kostimulatuar sinyal gereklidir. 1. sinyal otoantijenin TCR (T hücre reseptörü) ve MHC (Major Histocompatibility Complex) etkileşimi ile immünoite ligasyonunu içerir. 2. sinyal immünoitin CD 28 ile antijen sunan hücredeki B7-1 ve B 7-2 ligandına bağlanmasını içerir. Böylece aktive olan T hücresi 2 yolla karaciğer hücre hasarını başlatır. Birinci yol direkt hücre aracılı sitotoksitedir. Burada CD 8 (+) T sitotoksik hücreler rol alır. İkinci yol antikora bağımlı hücre aracılı sitotoksitedir. Burada aktive olmuş plazma hücrelerinin yardımıyla doğal öldürücü hücreler (NK cells) rol alır (86).

Potansiyel tetikleyiciler

- Virusler
- Bakteriler
- Kimyasallar
- Genetik
- İlaçlar

Tüm major hepatotropik viruslar OİH için potansiyel tetikleyicidir. (Kızamık, Kızamıkçık, HAV, HBV, HCV, HDV, HSV-1, EBV, CMV). Virus epitopları ile karaciğer hücre antijenleri arasındaki moleküler benzerlik nedeniyle olan çapraz reaksiyon sorumlu tutulmaktadır. Viral tetikleyicilerde vur-kaç fenomeni geçerlidir (hit & run phenomene). Yani viral enfeksiyon aşıkâr otoimmün hepatitten birkaç yıl önce olmuş olabilir (85).

OİH 'in genetik temeli olup olmadığı konusundaki araştırmalar 6. kromozomun kısa kolundaki HLA geni üzerinde yapılan çalışmalara dayanır. Aslında birçok gen rol oynuyor olabilir ancak HLA genleri dominant etkiye sahiptir. Kuzey Avrupalılar ile Amerikalılardaki yatkınlık, HLA DR3 ve DR4'e bağlıdır. Tip 1 OİH'lilerin %85'inde HLA DR3, DR4 veya her ikisi birden pozitifdir. HLA DR 7 Tip 2 OİH'lilerde görülür (85).

2.5.4. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Otoimmün hepatit tanısı koyabilmek için benzer niteliklere sahip diğer kronik karaciğer hastalıklarının ekarte edilmesi gerekmektedir (86).

Bu grupta yer alan hastalıklar;

- Wilson hastalığı
- Kronik viral hepatit
- α 1-Antitripsin eksikliği
- Hemokromatozis
- İlaça bağlı karaciğer hastalıkları
- Nonalkolik steatohepatit
- Primer bilier siroz ve otoimmün kolanjiopatiler
- Primer sklerozan kolanjit
- Otoimmün kolanjit

OİH tanısı koyabilmek için Uluslararası Otoimmün Hepatit Çalışma Grubu'nun hazırladığı puanlama sisteminden yararlanılmaktadır. Bu puanlama sistemine göre kesin ya da muhtemel OİH tanısı konulmaktadır (Tablo 1) (87).

2.5.5. Sınıflama

A. Klasik otoimmün hepatitler

1. Tip 1 otoimmün hepatit
2. Tip 2 otoimmün hepatit
3. Tip 3 otoimmün hepatit

Tablo 1: Otoimmün Hepatit Puanlama Sistemi

Faktörler	Puan
Kadın Cinsiyet	+2
ALP/AST (ALT) Oranı	
>3	-2
<1.5	+2
Gama globulin veya serum Ig G düzeyi (nL)	
>2	+3
1.5-2	+2
1.0-1.4	+1
ANA, ASMA veya Anti LKM-1	
>1/80	+3
1/80	+2
1/40	+1
<1/40	0
AMA	-4
Viral Markerlar	
Seropozitif	-3
Seronegatif	+3
Hepatotoksik İlaçlar	
Var	-4
Yok	+1
Alkol Kullanımı	
<25gr/gün	+2
>60gr/gün	-2
HLA DR3 veya DR4	+1
Eşlik Eden İmmün Hastalık	+2
Karaciğerle İlişkili Diğer Otoantikolar	+2
İnterface Hepatit	+3
Plazmosit İnfiltrasyonu	+1
Rozet Formasyonu	+1
Patolojide Karakteristik Değişikliğin Olmaması	-5
Bilier Değişiklikler	-3
Diğer Görünümler (Yağ, Granülomlar)	-3
Tedaviye Tam Yanıt	+2
Relaps	+3
Toplam Puan	Tedaviden Önce Tedaviden Sonra
Kesin OİH	>15
Muhtemel OİH	10-15 >17 12-17

B. Atipik otoimmün hepatitler

1. Overlap sendromlar

- a. Otoimmün hepatit + Primer bilier siroz overlap'ı
- b. Otoimmün hepatit + Primer sklerozan kolanjit overlap'ı
(Otoimmün sklerozan kolanjit)
- c. Otoimmün hepatit + Kronik viral hepatit overlap'ı

2. Sıradışı sendromlar

- a. Otoimmün kolanjit
- b. Kriptojenik kronik hepatit

1. Tip 1 Otoimmün Hepatit

Otoimmün hepatitlerin %80-85'idir. ABD ve batı Avrupa'da sıktır. ANA ve/veya ASMA varlığı ile karakterizedir. %70'ini 40 yaşın altındaki kadınlar oluşturur. Hastaların %40'ına diğer otoimmün hastalıklar eşlik ederken, organ spesifik otoantikorlara rastlanma ihtimali düşüktür. İmmüsupresif tedaviye cevabı genellikle iyidir. 3 yıl içinde siroza ilerleme riski %43'dür. Genetik farklılığa bağlı olarak 2 formu tarif edilmiştir (88, 89, 90).

HLA DR3 (+) pozitif Tip 1 otoimmün hepatitli hastalar:

- Daha genç (başlangıç yaşı <30).
- Hastalık aktivitesi daha fazladır.
- Tedaviye cevapları daha az.
- Tedaviden sonra nüks etme ve karaciğer transplantasyonuna ihtiyaç gösterme oranları daha yüksek.

HLA DR4 (+) Tip 1 otoimmün hepatitli hastalar:

- Daha yaşlı (başlangıç yaşı >40).
- Tedavi ile remisyona daha kolay girerler ve nüks oranları düşüktür. Kısacası HLA DR4 doku grubuna sahip vakalar diğer tip 1 otoimmün hepatitlere göre daha selim seyirlidirler.
- Gama globulin, SMA ve ANA titreleri ile diğer otoimmün hastalıkların eşlik etme ihtimali de daha yüksektir (90).

2. Tip 2 Otoimmün Hepatit

HLA DRB 1 ve HLA DQB1 allelleri ile ilişkilidir. Anti LKM-1 (liver kidney microsomal-1) ve ALC-1 (Liver Cytosol-1) otoantikörlerinin varlığı ile karakterizedir. Tip 1 OİH'e göre daha küçük yaşta olur (2-14 yaş). Akut hepatitik atakla başvurma ihtimalleri daha yüksektir, fulminan hepatite de yol açabilir. İmmün supresif tedavinin başarısı tip 1'e göre daha düşüktür ve siroza ilerleme riski daha fazladır. (3 yıl içinde % 82). Tip 2 OİH, OİH'lerin en ciddi formudur. Otoimmün hastalıkların eşlik etme ve organ spesifik otoantikörlerin pozitif bulunma ihtimali yüksektir (% 30-40 civarında) (90).

3. Tip 3 Otoimmün Hepatit

Solübl karaciğer antijenine karşı gelişen antikör (Anti-SLA) ve/veya karaciğer pankreas antijenlerine karşı gelişen antikör (Anti LP) pozitifliği ile birlikte. Pozitif otoantikörü farklı olmasına rağmen, klinik ve diğer laboratuvar özellikleri itibariyle tip 1 otoimmün hepatite benzerler (91).

2.5.6. Klinik

Otoimmün hepatit kliniği çok geniş bir spektrumda karşımıza çıkabilir. Hastalar tamamen asemptomatik gelebileceği gibi, karaciğer sirozu geliştikten sonra da başvurabilirler.

- Asemptomatik (% 15-20)
- Akut hepatitik atak (%20-30)
- Fulminan karaciğer yetersizliği (<%1)
- Subfulminan karaciğer yetersizliği (<%1)
- Kronik hepatit
- Karaciğer sirozu (92, 93)

Hastaların en sık başvuru nedeni yorgunluktur. İkinci sırada sarılık gelmektedir. Yorgunluk, sarılık, üst abdominal rahatsızlık, pruritis, iştahsızlık, polimyalji, ishal, cushingoid nitelikler, ateş (40°) diğer semptomlar arasındadır (92, 93)

2.5.7. Laboratuvar Bulguları

Serum aminotransferazlarında değişik derecelerde yükselme gözlenebilir. Alkalen fosfataz ve gama glutamil transferaz seviyeleri normal veya çok hafif yükselmiştir. Gama globulin seviyeleri genellikle 1.5 kat artmıştır ve poliklonaldır, nadiren monoklonal de olabilir. Eritrosit sedimentasyon hızı saatte 100 mm'yi bulacak şekilde artabilir. Trombositopeni ve lökopeni gözlenebilir.

Tip 1 otoimmün hepatit için; ANA (+) (Antinükleer antikor)ve/veya ASMA (+) (Düz adele antikor), Tip 2 otoimmün hepatit için; LKM-1 (+) (Liver/Kidney mikrosomal otoantikor), Tip 3 otoimmün hepatit için; SLA (+) (Soluble liver antijen antikor) LP (+) (Liver pankreas) kullanılır (92, 93).

2.5.8. Histopatoloji

Biyopside otoimmün hepatite özgü patagnomonik bir histopatolojik bulgu yoktur. İnterface hepatit, portal alanlarda lenfoplasmositer hücre infiltrasyonu, piecemeal ve bazen köprüleşme nekrozları, hepatositlerde rozet formasyonu, fibrozis (hastalığın evresine göre değişik derecelerde) görülür. Safra kanal hasarı sık değildir (94).

2.5.9. Prognoz

İnflamatuvar aktivitenin şiddetini yansıtan konvansiyonel biyokimyasal testler, histolojik yapının değerlendirilmesi, başlangıçta ensefalopati ve asit gibi bulguların olmaması bize prognoz hakkında bilgi verebilir.

Kortikosteroidler monoterapi veya azatioprin ile kombinasyon rejimi halinde kullanılırlar. Remisyon sağlanan vakalarda uzun süreli sonuçlar çok iyidir, dekompanse karaciğer sirozuna ilerleyenlerde ise tek seçenek karaciğer transplantasyonudur (94).

2.6. Primer Biliyer Siroz

Primer Biliyer Siroz (PBS) küçük ve orta çaplı intrahepatik safra yollarının kronik, yavaş ilerleyici, süperatif olmayan, destrüktif inflamasyonu ile karakterli kolestatik bir karaciğer hastalığıdır (95, 96, 97).

Hastalık tipik olarak orta yaşlı kadınları etkiler. Çocuklukta ve 30 yaşından önce nadir görülür. Otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmesine rağmen bugüne kadar etyolojisi tam anlaşılamamıştır. Mitokondri iç zarında yerleşen pirüvat dehidrogenaz enzim sistemine karşı oluşan antikorlar (Antimitokondriyal antikor) hastalığın temelini oluşturmaktadır. PBS'un toplumda görülme insidansı yıllık 100.000'de 2.7 (kadın ve erkekler için sırasıyla 100.000'de 4.5'e 0.7) olarak belirtilmiştir (98).

2.6.1. Klinik Özellikler

PBS birkaç dekat önce genellikle semptomatik ve daha ileri aşamada teşhis edilirken, günümüzde hastaların çoğunluğu asemptomatik ve prelinik evrede tanı almaktadır (99). PBS'un 4 klinik evresi tanımlanmıştır; prelinik, asemptomatik, semptomatik ve karaciğer yetmezliği evreleri.

2.6.2. Primer Biliyer Sirozun Evreleri

Prelinik Evre: Antimitokondriyal antikor (AMA) pozitifliği olan, fakat bunun dışında herhangi bir patolojinin saptanmadığı evredir. AMA ve özellikle M2 alt tipi PBS tanısı için özgül ve çok değerlidir. Hastaların %95'de AMA pozitifliği saptanır. Sadece AMA bulunması daha sonra PBS gelişeceğinin işareti olabilir. Böyle 29 hastalık bir grup uzun süre takip edilmiş ve 10 yıl için de hastaların %76'sın da PBS semptomları, %83'ün de kolestazın laboratuvar bulguları gelişmişken bir kısmında da histopatolojik ilerleme saptanmıştır. Normal sağlıklı popülasyonda %0.5 pozitiflik görülebilir. Fakat artık özellikle son dekattaki bilgi birikimi sonucun da olguların %5'in de olduğu gibi AMA negatif PBS da kesin kabul edilen bir klinik durumdur. Tüm PBS'lu hastaların %50'sin de ve özellikle AMA negatif olanların ise %85'in de

anti-nükleer antikor pozitifliği saptanır. İmmüno Floresans özelliğine göre anti-MND ve anti-rim-like/membranöz ANA özellikle PBS için özgüdür (100).

Asemptomatik Evre: Kronik kolestatik bir karaciğer hastalığı olan PBS için tipik kolestatik karaciğer biyokimyasal tetkiklerinin, özellikle alkalen fosfataz (AF) ve gama glutamil transpeptidaz (GGT) düzeylerinin artışı ile karakterli evredir. Bunlar özellikle başka amaçlarla yapılan tetkikler sırasında saptanan laboratuvar anormallikleri şeklinde ilk kez saptanabilir. Bu nedenle günümüzün otomatik çok panelli biyokimyasal tetkik cihazları ile yapılan ölçümlerde geçmişe göre daha fazla oranda asemptomatik evrede hasta yakalanmaktadır. Serum bilirübin düzeyi erken evrede genellikle normaldir. Hastalığın ilerlemesi ile birlikte artar ve kötü prognoz bulgusudur (101).

Semptomatik Evre: PBS için tipik semptomların ortaya çıktığı evredir. Bunlar sistemik semptomlar veya portal hipertansiyona ait semptomlar olabilir. Sistemik semptomların başında ve en sık görüleni halsizlik, yorgunluktur. Yeni tanı alanların yaklaşık yarısında vardır. Yaşam kalitesini oldukça bozabilen ve tedavilerden en az yararlanan semptomdur. Aşırı halsizlik günboyu somnolansı ile birlikte (102). Otonomik disfonksiyonla ilişkili olduğu da bildirilmiştir (103). Bundan sonra kaşıntı ve sarılık görülebilen diğer semptomlardır. Kaşıntı hamilelik sırasında başlayıp doğumdan sonra devam edebilir ve gebelik kolestazi ile karışabilir. Kaşıntı güneşli havalarda azalır özellikle gece artabilir. Sebebi tam olarak anlaşılamamıştır. Olguların yaklaşık %25-50'sinde hiperpigmentasyon vardır (104). Bu melanin depolanması ile ilişkilidir (105, 106). Ksantomalar yıllar önce bildirilenlere göre daha az görülmektedir (105,107). Açıklanamayan sağ üst kadran rahatsızlığı olguların %8'in de bildirilmektedir. Portal hipertansiyona bağlı asit, varis, periferik ödem görülebilir (108).

Karaciğer Yetmezliği Evresi: İlerleyici sarılık, hepatik ensefalopati ve sonunda karaciğer yetmezliği hastalığın son evresini oluşturur. Eğer hastalar tedavi edilmezse AMA'un saptanmasından ölüme kadar ortalama 20 yıl, semptomların ortaya çıkmasından sonra ise ortalama 10 yıllık bir süre geçmektedir (100).

2.6.3. Tanı

AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) PBS tanısı koymak için şu 3 kriterden ikisinin aranmasını gerekli kılmaktadır; kolestatik karaciğer enzim yüksekliği (özellikle ALP), AMA pozitifliği ve PBS ile uyumlu karaciğer histopatolojisi.

Karaciğer Biyopsisi: PBS tanısı koymak için zorunlu olmayıp prognoz tayini yapmak, tedaviye cevabı değerlendirmek ve PBS ile karışabilecek bazı hastalıkları dışlamak gerektiği zaman yapılabilir (109). Histopatolojik olarak farklı değerlendirme sistemleri olmakla birlikte teMELDe portal inflamasyon, safra kanalı hasarı ve fibrozis değerlendirilmektedir. En sık kullanılan evreleme sistemine göre PBS histolojik olarak 0'dan 4'e kadar sınıflanır (110).

Hastalığın ilerleyici tabiatına uygun olarak evre 0; normal karaciğeri, evre 1; portal inflamasyon ve safra kanal hasarını, evre 4 sirozu gösterir. Bunların arasında inflamasyonun periportal alana yayılması, fibroz doku artışı ve köprüleşme fibrozu yer alır. Patognomonik florid safra kanal hasarı nadir görülür. Portal alanlarda granülomlar veya birikime uğramış safra asitlerinin toksik etkisine bağlı oluşan hepatositlerdeki köpüksü dejenerasyon görülebilir (110).

2.6.4. Prognoz

Tedavideki amaç teMELDe patolojik olayın baskılanması, yani PBS'da intra lobüler safra kanallarına karşı devam eden immünolojik saldırının ve safra kanalı hasarının önlenmesidir ancak ne yazık ki bunu başarmak oldukça güç olup çoğu hasta karaciğer nakline ihtiyaç duymaktadır (111).

2.7. Karaciğer Fibrozisi Patolojisi

Hepatik fibrozis, kronik karaciğer hastalıklarının patogenezinde karaciğer hasarına yanıt olarak meydana gelen dinamik bir yara iyileşmesi mekanizmasıdır. Karaciğer hastalarında skar formasyonu olarak görülür. Hasara uğramış dokuyu onarmaya çalışan karaciğerde meydana gelir. Fibrozis, karaciğer hücre yapılarını değiştirdiği

gibi karaciğer fonksiyonlarını da bozar. Birçok karaciğer hastalığında görülür ve hepatik injurinin bir bulgusudur (112-115).

Karaciğer hasarının geniş bir spektrumu vardır. Nekroz, hasarlı ve ölmüş karaciğer hücrelerinin göstergesidir. Çok şiddetli bir incinme varsa ölmüş karaciğer hücreleri skar dokusu ile yer değiştirir. Karaciğer hasarı çok büyükse, bu skar dokusu, nodül oluşturan karaciğer yapılarına dönüşür. Fibrozisin bu ağır formu siroz olarak adlandırılır. Bir karaciğerde ne kadar fibrozis olduğunu klinik parametrelerle söylemek sıklıkla zordur. Fibrozis erken evrede reversibldir ancak siroz geliştiği zaman kalıcıdır (112-115).

2.7.1. Karaciğer Fibrozisine Katkıda Bulunan Faktörler ve Anahtar Rol Oynayan Hücreler

Hepatik Stellate Hücreler (HSH): Stellate hücreler normalde karaciğerde yağ ve vitamin A'nın depo yeridir. Vitamin A retinil esterleri olarak sitoplazmada depo edilir. Bu hücreler aynı zamanda kontrakte olabilirler ve kan akımını düzenleyen filamentler içerirler. Karaciğer hasarı ve inflamasyon tarafından üretilen sitokinler aktive olduğu zaman, stellate hücreler transforme olur ve skar dokusu formasyonun temel maddesi olan kollagen liflerini meydana getirebilir. Bu kollagen lifleri viral enfeksiyonun yayılımını içeren bir etki altında inflamasyon sahasında depolanır (112-119).

Kupffer Hücreleri: Karaciğerdeki spesifik lökositlerdir. Karaciğer etrafında hızlı bir şekilde hareket edebilirler ve yaşlı veya hasarlı eritrositler, bakteriler, virüsler, parazitler ve tümör hücreleri gibi dolaşımda yer alan maddelerin ortadan kaldırılmasından sorumludurlar. Lökositler karaciğerden dışarıya çıktığı zaman enfekte karaciğer hücreleri tarafından salınan, sitokin olarak adlandırılan kimyasal sinyallerle enfeksiyon sahasına çekilir. Enfekte hepatositler, kollajen lifleri üretmeye başlayacak olan stellate hücrelere kimyasal sinyalleri başlatacak olan Kupffer hücreleri ile birlikte çalışır. Ek olarak, Kupffer hücreleri serbest oksijen radikalleri üretir. Serbest oksijen radikalleri fibrozisin ilerlemesi ve gelişiminde major bir rol oynar (112-119).

2.7.2. Fibrozisin Patogenezi

Ekstrasellüler matriks (ESM) yapımı ve yıkımı sürekli devam eden dinamik bir denge içerisinde. Matriks Metallo Proteinaz (MMP) adı verilen enzimler sürekli olarak matriks komponentlerini yıkar ve yerine yenileri oluşur. Dokuda bulunan MMP inhibitörleri (Tissue İnhibitor of Matrix Metalloproteinases: TIMP) ise oluşan matriksin yıkımını engeller. Yani MMP ve TIMP dengesi normal matriksin yapım ve yıkım sürecini kontrol eder. Kronik bir zedelenmede TIMP artarak MMP inhibe edilir ve fibröz matriks yıkımı engellenir (120-122).

Fibrozis karaciğerdeki yara iyileşme cevabı sonucu ESM'in miktar olarak artması ve gözenekli bazal membran tipi kollajen yerine, fibriler intertisyel tip kollajenin birikmesi olarak tanımlanır. Karaciğerde etken ne olursa olsun oluşan inflamasyon ve nekroz sonucu ortak bir yara iyileşme cevabı ve sonucunda fibrozis gelişir. Hepatit B ve C virüsleri, alkol, otoimmünite, toksik maddeler gibi her türlü zararlı etkene karşı karaciğerdeki hücreler proinflamatuvar ve profibrojenik sitokinler ile çeşitli matriks bileşenleri salgırlar (123).

HSH, subendotelyal bölgede hepatositlerin üzerinde yer alan, yıldızimsı uzantıları olan mezankimal kökenli hücrelerdir. Liposit, yağ depolayan hücreler, vitamin A depolayan hücreler, Ito hücreleri olarak da bilinirler. Normalde vücuttaki vitamin A'nın %80 kadarını depolarlar. Fonksiyonları arasında ESM komponentlerinin sentezi, bunların yıkımında rol alan MMP sentezi ve ESM remodelingi, çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinlerin sentezi, sinüzoidal lümenin kontraksiyon ve dilatasyonu ile kan akımı ve portal basıncın düzenlenmesi, karaciğer rejenerasyonu ve yara iyileşme cevabında fibröz matriksin oluşması bulunur. HSH iki farklı şekilde görülürler. Sessiz HSH, normal karaciğer dokusunda sitoplazmik yağ damlacıkları ve retinoid depoları içeren uzun sitoplazmik çıkıntıları ile sinüzoidleri saran, daha çok bazal membran tipi matriks sentezine katkıda bulunan hücrelerdir. Profilerasyon ve fibrojenik kapasitesi düşüktür. Aktive veya transdiferansiye HSH ise myofibroblast benzeri, vitamin A ve yağ depolarını, sitoplazmik uzantılarını kaybeden kontraktıl, proliferatif ve fibrojenik özellikler kazanan hücrelerdir. HSH aktivasyonun başlangıç döneminde parakrin büyüme faktörleri, ilerleme döneminde otokrin faktörler rol alırlar (124-126).

HSH aktivasyon sürecini başlangıç evresi ve ilerleme evresi olarak ikiye ayırabiliriz. Başlangıç veya preinflamatuvar evrede zedelenmiş hepatosit, endotel, kupffer hücreleri, trombosit ve inflamatuvar hücrelerden gelen parakrin uyarılar sonucunda HSH gen ekspresyon değişiklikleri olur ve hücre çeşitli uyarılara karşı artmış reseptörlerle hassas hale gelir. Endotel hücreleri hem fibronektin hem de TGF β , ET-1 sentezi ile HSH aktivasyonunda rol alırlar. İnflamasyon sürecinde kupffer hücrelerinin aktivasyonu da önemli rol oynar. Kupffer hücreleri TGF β -1 ve matriks sentezini artırır. HSH retinoid kaybıyla ve TGF α ile proliferasyonu uyarırlar. Kupffer hücreleri ayrıca MMP-9 sekresyonu ile latent TGF β 'yı aktive ederler ve HSH kollajen sentezini artırır. Kupffer hücreleri oksidatif stres sonucu oluşan reaktif oksijen metabolitleri (ROS)'nin önemli bir kaynağıdır. Oluşan metabolitler HSH'yi aktive ederler ve kollajen sentezinin uyarırlar. Kupffer hücreleri proinflamatuvar sitokinlerin yanında antiinflamatuvar sitokinler de üretirler. Ayrıca ROS'in oluşturduğu stimulan etkiyi dengelemek üzere kupffer hücrelerinde nitrik oksit üretimi de olur. İnflamasyon sonucunda hepatositler laminin, insülin like growth faktör-1 (IGF-1) ve fibrojenik lipid peroksitlerini salgırlar. Lökositler CD4+ lenfositler ile IL4, IL5, IL6, IL13 salgırlar ve humoral immunitiyi tetiklerler. Hücrel imunitiyi aktive eden Th 1 cevabı oluşturan sitokinler (IFN gama, TNF, IL2) azalır. Fibrozis gelişiminde Th 2 lenfosit cevabı daha önemli rol oynar. Nötrofiller oksidatif stresi gösteren ROS'in önemli bir kaynağıdır, ROS kollajen sentezini direkt olarak uyarırlar. Nötrofil etkisinin temel mediatörü superoksittir. Trombositler büyüme faktörleri ve sitokinlerin önemli bir kaynağıdır. Platelet-derived growth factor (PDGF), TGF β -1, epidermal growth factor (EGF) salgırlar. Bu sitokinler ve oksidatif strese bağlı oluşan lipid peroksidasyon ürünleri sonuç olarak ortak bir yol ile HSH'yi aktive ederler. Çevre hücrelerden gelen parakrin uyarıyla aktivasyon sürecinin başlangıcına giren HSH daha önce sentezlediği büyüme faktörleri ve sitokinlerle otokrin olarak kendi kendinin uyararak ilerleme sürecine girer. Aktivasyon sürecinin ilerleme döneminde HSH'ler proliferasyon, kontraktilite, fibröz matriks üretimi, normal matriks yıkımı, diğer hücrelerin kemotaksisi gibi spesifik fonksiyonlar kazanır. Aktive HSH'de nöral krest kökenli hücrelerde görülen α düz kas, aktin, desmin, netsin, glial fibrillary asidik protein

(GFAP), neural cell adhesion molecule (N-CAM), synaptophysin ve prion protein (PrP) ekspresyonu gözlenir (127-130).

Proliferasyon pek çok mitojenik faktörün etkisi sonucunda oluşur. Saptanan en potent HSH mitojeni trombositlerden salınan PDGF'dir. PDGF iki polipeptit zincirinden oluşmuş bir dimerdir. Reseptörleri tirozin kinaz ailesine mensuptur. Bağlanma sonrası internal tirozin rezidülerinin fosforilasyonu ile HSH migrasyonu ve proliferasyonu indüklenir. HSH proliferasyonunu artıran diğer mitojenler arasında vasküler endotelial growth factor (VEGF), ET-1, EGF, IGF-1, fibroblast growth factor (FGF) sayılabilir. Vazokonstriktörler HSH üzerinde mitojenik etki gösterirken, vazodilatörler tersine bir etki oluştururlar. Vazoaktif maddelerden thrombin, arginin-vazopressin, angiotensin II mitojenik etki oluştururken, vazodilatörlerden prostoglandin E2 ne NO antimitojenik etki oluşturur (131).

HSH'nin kontraktıl özellikler kazanması, içerisinde aktin ve miyoflamanların artması ile olur. ET-1, kontraksiyonu uyaran esas medyatördür. NO, ET-1 in fizyolojik antagonistidir. Fibrozis sırasında ET-1 artar ve NO azalarak kontraksiyonu uyarır. Sinüzoid endotelinin kontraksiyonu karaciğer kan akımını etkileyerek portal hipertansiyon gelişimine katkıda bulunur (132).

Fibröz matriks üretiminin en potent uyarısı TGF β 'dir. Başlangıçta kupffer hücreleri ve trombositlerden parakrin olarak salgılanan TGF β daha sonraları esas olarak diğer HSH'den otokrin olarak salgılanır. Karaciğerde lokal olarak latency associadet peptide adı verilen nonkovalen bağlı bir peptitle latent şekilde salgılanır. ESM bağlı olan bu latent form herhangi bir fibrojenik uyarı karşısında örneğin trombospondin, doku plazminojeni aktivatörü (tPA) veya MMP varlığında aktif forma dönüşür. TGF β üç tip reseptöre bağlanır. Tip-1 ve 2 reseptörleri sessiz ve aktive HSH'de bulunur. TGF β spesifik serin-threonin membran reseptörleridir. İntrasellüler sinyal iletimi SMAD moleküler yoluyla olur. Özellikler TGF β -1 en potent fibrojenik stimülandır. HSH'den tip 1 ve 3 kollajen, fibronektin ve laminin sentezi uyarılır. TGF β ayrıca HSH'den connective tissue growth factor (CTGF) uyararak fibröz matriks sentezini uyarır. TGF β ayrıca TIMP ve MMP sentezinin uyararak yeni oluşan matriksin degradasyonunu etkiler. Ayrıca fibrojeniz sırasında hepatosit ve diğer epitelyum hücrelerinin apoptozisini artırarak karaciğer

rejenerasyonunu önler. Obezite geninin bir ürünü olan leptin karaciğerde HSH ve fibrozisin diğer bir uyarıcısıdır (133-135).

HSH cytokine-induced neutrophil chemoattractant (CINC), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) ve macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) kemoatraktan salgılayarak diğer monosit, makrofaj, lenfosit ve aktive HSH'leri bölgeye çeker. Büyüme faktörleri ve sitokinlerin yanı sıra ESM komponentleri de direkt HSH aktivasyonunu etkilerler. Bazal membran tipi matriksten intertisyel tip fibröz matriks oluşumu HSH aktivasyonunu sürdürür. İntegrinler, discoidin domain reseptör, dystroglycan gibi spesifik membran reseptörleri matriks ile intrasellüler sinyal ileti yolları arasındaki ilişkiyi sağlayarak HSH'yi aktive ederler (136, 137)

Aktive olan HSH fibröz bir matriks ile zararlı etkeni sınırlamaya çalışır. Ancak olay kronik bir zedelenme sürecine girerse faydalı olan bu onarım cevabı normal karaciğer yapısını bozan, kalın fibröz bandlar ve rejenerasyon nodülleriyle seyreden siroza kadar ilerler. Etken ortadan kalkar, olay geçici bir süre devam ederse fibrozis geri dönüşümlüdür. Aktive HSH ya reversiyon ile veya apoptozis ile kaybolur. Aktive HSH hücre kültürü ortamında bazal membran tipi bir ortama konduğunda sessiz HSH ye dönüştüğü gözlenmiştir(reversiyon). Hepatik fibrozisin iyileşme sürecinde HSH hücre yüzeyinde bulunan ölüm reseptörleri, fas, fas-ligand, nerve growth factor (NGFR) uyarılması sonucu apoptozis indüklenir. Apoptozisi inhibe eden IGF-1, TNF α gibi faktörler de HSH yaşamının devam etmesini düzenlerler. MMP2 aktivesi de apoptozisi stimüle eder. TIMP1 in MMP2 yi inhibe etmesi sonucu apoptozisde durur. TIMP1 in antiapoptotik aktivitesi kısmen de çevre matriks ile HSH etkileşiminden de kaynaklanabilir. Fibröz matriks HSH için yaşamsal sinyaller gönderirken, apoptozisi önler. HSH apoptozisinin indüklenmesi, fibrozisin tedavisinde bir hedef olabilir (138,139).

Karaciğer fibrozisinin tedavisinde patogenetik mekanizmaları göz önünde bulunduran yeni yaklaşımlar etkili olabilir. Altta yatan zararlı faktörlerin tedavisi, inflamasyonun önlenmesi, HSH aktivasyonunun baskılanması, aktive HSH'lerin spesifik fonksiyonlarının inhibisyonu, oluşmuş fibröz matriksin degradasyonunun arttırılması, karaciğer rejenerasyonunun uyarılması gibi yaklaşımlar patogenetik mekanizmalardaki özel hedefleri dikkate alarak yeni ve etkili tedavi seçenekleri ortaya çıkarabilir (140, 141).

2.8. RAS (Renin Angiotensin Sistemi), ACE (Angiotensin Dönüştürücü Enzim) ve ACE Gen Polimorfizmi

Bir endokrin sistem olan RAS, vücutta değişik birçok homeostatik olaya karışır. Özellikle kan basıncı düzenlenmesinde, su ve elektrolit dengesinin sağlanmasında önemli rol oynar (142). Böbrekte, jukstaglomerüler aparatustan salınan renin, karaciğerde yapılan anjiotensinojeni, anjiotensin I (A I)'e dönüştürür. A I ise angiotensin converting enzim (ACE) tarafından ağırlıklı olarak akciğerde A II'ye dönüştürülür. A I ve A II'den değişik proteolitik enzim sistemleriyle, A III ve birçok aminopeptit açığa çıkar (143).

2.8.1. Renin

Renin, bir çeşit asid proteaz türüdür. Renin salgılayan hücrelerde ve plazmada reninin inaktif prekürsör şekli olan prorenin varlığı gösterilmiştir. İnsanda dolaşan kandaki reninin yaklaşık %90' ı prorenin şeklindedir. Kandaki aktif reninin büyük kısmının ve proreninin yaklaşık %90'nının kaynağı böbreklerdir. Renin, plazma proteinlerinden renin substratına etki ederek onu, vazoaktif bir peptid olan angiotensine parçalar. Angiotensinojen üzerine reninin etkisi sonucu bir dekapeptid olan angiotensin I oluşur. Angiotensinin büyük bir kısmı akciğerlerde bulunan angiotensin converting enzim (ACE) ile angiotensin II'ye dönüştürülür (144).

2.8.2. Angiotensin

Angiotensinler, insan ve memelilerde oluşan peptid yapılı otakoidlerdir. Güçlü vazokonstrüktör etki yaparlar. Esas olarak hormonal (endokrin) ve parakrin uyarı yaparlar (145). Vücutta angiotensin üreten iki sistem vardır. Bunlar;

1) Hormonal renin-angiotensin sistemi (HRAS): Böbreklerde jukstaglomerüler hücrelerin salgıladığı renin kan dolaşımında plazmanın α 2- globulin fonksiyonunda bulunan angiotensinojenden angiotensin peptidleri oluşturur. Bu angiotensin peptidleri; angiotensin I, II, III' tür. Hormonal fonksiyon yapan esas

angiotensin, angiotensin II olduğundan angiotensin denildiği zaman sadece bu madde anlaşılır.

2) Doku renin-angiotensin sistemi (DRAS): Dolaşımdaki angiotensin II' yi üreten sisteme ek olarak çeşitli dokularda, belirli yerlerde kullanılmak üzere angiotensin II üreten bağımsız renin-angiotensin sistemlerinin bulunduğu bilinmektedir. Kan damarları, uterus, plasenta ve fetal membranlarda renin-angiotensin sisteminin çeşitli üyelerinin bulunduğu belirtilmiştir. Amniyon sıvısında yüksek miktarda prorenin bulunmaktadır. Ayrıca sürrenal korteks, testisler ve overler, pineal bez, beyin ve hipofizin ön ve ara loblarında da doku renin-angiotensin sistemleri (DRAS) vardır. DRAS'ın fonksiyonları bilinmemekle birlikte, doku reninin dolaşımdaki renin miktarına katkısı çok azdır. Plazma renin aktivitesi, böbrekler çıkarıldığı takdirde hemen hemen sıfıra düşer.

HRAS ve DRAS birbirinden bağımsız bir şekilde çalışırlar. Plazma renin ve angiotensin düzeyi sadece HRAS'ın etkinlik derecesini yansıtır. DRAS'ın etkinliği ölçüt değildir (145).

2.8.3. Angiotensin II Metabolizması

Angiotensin II, angiotensinaz olarak adlandırılan bir grup enzim tarafından hızla parçalanır. İnsanda yarı ömrü 1-2 dakika kadardır. Bu enzim grubunda yer alan aminopeptidaz angiotensin II' nin N terminalinden biasparik asit (Asp) kopartarak diğer peptid parçalardan farklı ve fizyolojik açıdan aktif olan bir heptapeptid oluşturur. Bu peptide angiotensin III denir. Anjiotensinaz aktivitesi eritrositlerde ve çeşitli dokularda da bulunur. Anjiotensin I ayrıca akciğer hariç diğer dokuların damar duvarları tarafından özel mekanizmalarla yakalanarak dolaşımdan uzaklaştırılmaktadır (144, 146).

2.8.4. Angiotensinin Etkileri

Angiotensin I'in bilinen tek fonksiyonu angiotensin II prekürsörlüğüdür. Angiotensin II, arteriyollerde konstrüksiyona yol açarak sistolik ve diyastolik kan basıncını

yükseltir. Bilinen en güçlü vazokonstrüktör maddelerden biri olan angiotensin II aynı miktarda noradrenalinden 4-8 kat daha aktiftir. Ancak hiponatremi bulunan kişilerde siroz ve diğer hastalıkları olan kişilerde bunun baskılayıcı aktivitesi azalır. Bu kişilerde dolaşımdaki angiotensin II konsantrasyonu yükselir. Bu yükselme damar düz kaslarındaki angiotensin II reseptörlerinin azalmasına yol açar. Söz konusu durumlarda böylece angiotensin II'ye karşı vazopressör yanıt da azalır. Renin angiotensin sistemi, aldosteron salınımının en önemli düzenleyicisidir. Angiotensin II direk etki ile sürrenal korteksten aldosteron salınımını artırır. Angiotensin II'nin diğer etkileri arasında, postganglionik sempatik nöronlara direk etki ile noradrenalin salınımının kolaylaştırılması, mezenşimal hücrelerin kasılması sonucu glomerüler filtrasyon hızının azalması ve böbrekler üzerine başka direkt etkiler bulunmaktadır. Angiotensin beyinde de etkilidir. Kan basıncını, sıvı alımını, ADH ve ACTH salınımını artırır (144).

Angiotensin II diğer etkilerinin yanı sıra dokularda TGF β -1 üretimini sağlayarak doku fibrozisini arttırıcı rol oynayabilmektedir. Yani angiotensin II, karaciğerde ekstraselluler ortamda matriks üretimini arttırıcı bir mediator olarak rol oynayabilmektedir.

Angiotensin III; angiotensin II'nin vazopressör etkisinin % 40'ına, aldosteron etkisinin ise % 100'üne sahiptir.

2.8.5. Angiotensin Converting Enzim (ACE) Yapısı ve Fonksiyonları

ACE kan basıncı düzenlenmesinde önemli rol oynayan bir çinko metallopeptidazdır. ACE, akciğerde esas olarak damar endotel hücrelerinde ve onların membranı üzerine yerleşmiştir. Bu enzim akciğerden başka, böbrekte glomerüllerin endotelinde, jukstaglomerüler aparatta ve ayrıca proksimal tubulusların fırçalı kenarı üzerinde bulunur. Damar endotel hücreleri, çeşitli emici epiteliyal hücreler, makrofajlar ve erkek germ hücreleri gibi birkaç hücre tipinde membrana bağlı olarak, seminal, amniyotik ve plazma gibi biyolojik sıvılarda ise serbest form halindedir (146).

ACE bir ektoenzim olup, somatik (endotelial) ve germinal (testiküler) form olmak üzere iki formda bulunur. Bunlardan somatik form bütün vücutta, germinal form ise spermelerde bulunur. ACE enziminin iki formunun yapısı her birine özgü

DNA'ların moleküler klonlanmasıyla belirlenmiştir. ACE'nin somatik formu daha geniş olup epitelyum hücrelerinin fırçamsı kenarında ve endotelyumda mevcuttur.

Germinal formu ise testisin germinal hücrelerinde bulunur. Somatik formu kodlayan mRNA 4.3 kb, germinal formu kodlayan mRNA ise daha kısa olup 3 kb'dır. ACE'nin somatik formu, 2 kat internal homolojiye sahiptir. Homolog domainlerin her biri aktif olduğuna inanılan bölgeler taşır ve gen duplikasyonu gösterir. Burada bazı ekzonların hacim ve nükleotid dizileri birbirine benzemektedir. ACE'nin germinal formu ise bu domainlerden sadece birini içerir ve farklı aminoterminal bölgeye sahiptir. Bu iki formun ekspresyonu farklı hormonal düzenlemelerin etkisi altındadır. Germinal form, androjenler tarafından uyarılırken, somatik form glukokortikoidler tarafından uyarılır. Her iki formunun da tek bir genden ya farklı bir birleşme yoluyla veya farklı promoterlerden üretildiği belirtilmektedir (145).

ACE, plazmada ve endoteliyal hücrelerin yüzeyinde, angiotensin I'den (A-I), histidin-lösini ayırarak angiotensin II'ye dönüştüren bir dipeptidilkarboksipeptidazdır. Dönüşüm angiotensin I' den karboksil ucundaki iki aminoasidin (histidin- lösün dipeptid) koparılmasıyla olur. Böylece oluşan angiotensin II bir okatapeptittir ve kısaca angiotensin olarak adlandırılır. Bu dönüşüm vücudun diğer birçok bölümlerinde de görülmekle birlikte büyük oranda kanın akciğerlerden geçişi sırasında gerçekleşir (144, 146).

ACE' nin önemli bir fonksiyonu daha vardır. Bu fonksiyonu sayesinde inflamasyon cevabın vasküler kontrolünde rolü olan vazodilatör bir nanopeptid olan bradikinin, C ucundan iki aminoasiti (fenil alanin- arjinin) kopararak onu inaktive eder. Bu nedenle ACE' ye kininaz II adı da verilir. Bradikininin ACE' ye karşı afinitesi, angiotensin I'inkinden daha fazladır (144).

ACE'nin son görevi, birçok fizyolojik aktiviteye sahip taşıkinin peptidi olan substant P ile nörokinin A'yı da inaktive etmesidir. ACE esasen kan damarları endotelinde yerleşmiş olup endotel hasarının olması durumunda, plazma ACE düzeyinde artış görülmektedir (144).

2.8.6. Angiotensin Converting Enzim (ACE) Geni

Sağlıklı kişilerin plazma ACE düzeylerinde çevresel veya hormonal parametrelerdeki değişikliklerle açıklanamayan farklılıkların olduğu belirtilmektedir. Aynı ailenin farklı üyeleriyle yapılan bir çalışmada, bireylerin plazma ACE düzeyleri arasındaki farklılıkların, polimorfik bir genden kaynaklanmış olduğu belirlenmiştir. Bu etkiden sorumlu gen ise ACE genidir (146).

ACE geni, insanda 17. kromozomun 17q23 bandında lokalize olmuştur. Bu gen 21 kilobaz (kb) büyüklüğünde ve 26 ekzon ile 25 introndan oluşmaktadır. Ekzonların her birinin nükleotid sayısı en az 88 (16. ekzon) en fazla 481 (26. ekzon) baz çiftinden oluşurken, intronların nükleotid sayısı en az 150 (17 ve 25. intronlar) en fazla 2000 (20. intron) baz çiftinden oluşur. ACE geninden iki farklı mRNA transkribe olur. Bunlardan 4,3 kb'lık büyük somatik tip ACE mRNA'sı 13. ekzon hariç 12'den 26'ya kadar olan 25 ekzondan transkribe edilmiştir. 3 kb'lık daha küçük olan germinal ACE mRNA'sı ise 13. ekzondan 26. ekzona kadar olan 14 ekzonluk bölümden transkribe edilmiştir (146).

ACE geni, fonksiyonel olarak aktif ve birbirine benzer iki bölge içerir. Bu homoloji gösteren ekzonlar sayı ve baz dizilişi bakımından birbirine çok benzerler. Örneğin, aktif bölgede ortak dizi içeren 7. ekzon ile 20. ekzon birbirlerine %80 oranında benzerken, 8. ekzon ile 21. ekzon % 68 oranında benzerlik gösterir. Ekzonların aksine genin iki aktif bölgesindeki intronlar baz dizilişi bakımından benzerlik gösterirken, farklı sayıda bazlardan oluşmaktadır. Genin 3' ucundaki intronlar genin 5' ucundaki homolog intronlardan daha geniştir (145).

ACE geninin farklı iki promoteri vardır. Bunlar somatik ve germinal promoterlerdir. Somatik promoter; genin ilk ekzonunun 5' bölgesinde lokalize olmuştur. Germinal promoter ise, spesifik testiküler ACE geninin 5' bölgesinde 12. intronda lokalize olduğu belirlenmiştir. ACE geninin bu iki alternatif promoteri farklı hücre tiplerinde aktiftir. Somatik promoter, endotel, epitelyum ve nöral hücre tiplerinde aktiftir. Oysa germinal promoter sadece erkek germ hücrelerinde aktiftir (146).

2.8.7. Angiotensin Converting Enzim Gen Polimorfizmi

İnsan ACE geni 17q23 kromozomuna lokalize olmuş olup 1850 bç büyüklüğünde olan 16. intronda 287 bç'lik DNA fragmentlerinin varlığı veya yokluğuna bağlı insersiyon (I) / delesyon (D) polimorfizmi tanımlanmıştır. Son zamanlarda bu polimorfizm ile ACE düzeyi arasında bir ilişki olduğu ortaya konmuştur (147, 148).

Plazma ACE düzeyi bireyde sabittir fakat kişiler arasında farklılık gösterir. Aynı ailenin farklı üyeleriyle yapılan bir çalışmada bireylerin plazma ACE düzeyleri arasındaki farklılıkların, ACE geni I/D polimorfizminden kaynaklandığı tespit edilmiştir (148, 149). ACE geni polimorfizminde 3 tip genotip vardır. Bunlar; insersiyon homozigot II, delesyon homozigot DD, heterozigotlar ID' dir. Serum ACE düzeylerinde bu 3 grup arasında belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Populasyon çalışmalarında "insertion" alelinin sıklığı %44, "deletion" alelinin sıklığı %56 bulunmuştur. Doku ve plazmadaki ACE düzeyi polimorfizme göre değişir. Gen polimorfizmi serum ACE düzeyi değişikliğinin %47 sinden sorumludur. DD genotipli kişilerde ACE düzeyi en yüksek, II genotipli kişilerde ACE düzeyi en düşüktür. Homozigot delesyon (DD) genotipli grubun serum ACE düzeyinin, homozigot insersiyon (II) gruptan yaklaşık iki kat yüksek olduğu, heterozigot genotipli (ID) grupta ise ACE düzeyinin orta seviyede olduğu belirtilmiştir (150).

Farklı etnik grupların da II, ID, DD genotiplerinin dağılım frekanslarında farklılıklar olduğu belirtilmiştir. Yapılan çalışmalara göre ACE gen mutasyonlarının Japon ırkına göre Kafkas ırkında daha sık görüldüğü belirtilmiştir (148, 151).

2.8.8. RAS'ın Karaciğer Fibrozisindeki Rolü

Hepatik fibrozis, kronik karaciğer hastalıklarının patogenezinde karaciğer hasarına yanıt olarak meydana gelen dinamik bir yara iyileşmesi mekanizmasıdır. Hepatik fibrozisteki progresif inflamasyon, karaciğerdeki çeşitli hücre tiplerinin katılımı ve birden fazla sinyal mekanizmalarının aktivasyonu ile ekstrasellüler matriks birikimi ile karakterizedir (152).

Günümüzde kronik karaciğer hastalıkları dünyada milyonlarca insanı etkilemektedir. Hepatik fibrozisin hala etkin bir tedavisi yoktur ve ilerleyen fibrozis hepatosellüler karsinom (HCC) la ilişkilidir (152).

Hayvan modellerinde ve klinik çalışmalardaki son kanıtlar, renin angiotensin sisteminin (RAS), karaciğer fibrozu ilerlemesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. RAS'ın major aktif bileşeni olan angiotensin II, kronik zedelenme sırasında karaciğerde eksprese edilir ve HSH'leri aktive eder. Aktive olmuş hepatik stellat hücreler kronik karaciğer hasarına yanıt olarak hücre dışı matriksin aşırı birikiminden sorumlu birincil hücre türüdür. Bazı sitokin ve büyüme faktörlerinin hepatik stellat hücrelerin aktivasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir. Örneğin; platelet derived growth faktör (PDGF), transforming growth faktör β (TGF β), tümör nekrozis faktör α (TNF α), insulin like growth faktör (IGF-I), endothelin-1 (ET-1) ve reaktif oksijen türleri (ROS) gibi. Bununla birlikte, sırasıyla, PDGF ve TGF β 'nın hepatik stellat hücrelerin çoğalması ve fibrogenez için en güçlü uyarıcıları olduğu bilinmektedir. Angiotensin II diğer etkilerinin yanı sıra tüm dokularda, özellikle karaciğerde TGF β -1 üretimini sağlayarak doku fibrozisini arttırıcı rol oynayabilmektedir. Yani angiotensin II, karaciğerde ekstraselluler ortamda matriks üretimini arttırıcı bir mediator olarak rol oynayabilmektedir (152).

Hayvan çalışmalarında, angiotensin reseptör tip 1 (AT1) eksikliği, angiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri veya angiotensin reseptör blokerleri (ARB) kullanılması durumlarında kronik karaciğer hasarı sırasında fibrozisin ilerlemesinde yavaşlama olduğu bildirilmektedir (153, 154).

Yaygın olarak hipertansiyon ve kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan ve kısmen de olsa kardiyak ve renal fibroz üzerine de etkili olan RAS inhibitörlerinin hepatik fibroz üzerine de etkili olabileceği ileri sürülmüş ve ARB ve ACE inhibitörleri ile karaciğer fibrozu olan hastalarda çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Bu çalışmalardan biri Terui ve ark. tarafından yapılmış, çalışmada kronik hepatit C'li hastalarda losartanın karaciğer fibrozisi üzerine etkileri araştırılmış ve losartanın tip IV kollagen birikimi ve TGF β -1 seviyelerini azalttığı görülmüştür (155). NASH'li küçük bir grup hastada yine losartan ile yapılan bir başka çalışmada ise aminotransferaz düzeylerinde ve TGF β -1 seviyesinde azalma görülmüştür (156). Retrospektif olarak yapılan bir başka çalışmada, karaciğer nakli

sonrası nüks hepatit C nedeniyle takip edilen 128 hasta, ARB ve ACE inhibitörlerinin yararlı etkileri açısından değerlendirilmiş. Bu çalışmada 27 hasta antihipertansif tedavi olarak ARB veya ACE inhibitörleri almış ve bu hastalarda ARB veya ACE inhibitörü almayan diğer hastalarla karşılaştırıldığında daha düşük fibrosis ilerleme indeksi görülmüş (157). Retrospektif olarak 284 kronik hepatit C'li hasta ile yapılan bir başka çalışma çok ilginç bulgular ortaya koymuştur. İlk olarak, hepatit C ve hipertansiyonu olan hastalar nonhipertansif hastalar ile karşılaştırıldığında hipertansiyonu olan grupta fibrosis skorunun arttığı görülmüş. En önemlisi, angiotensin blokaj ajanları alan hipertansif hastalarda anjiotensin blokaj ajanları almayan hipertansif hastalara göre daha düşük fibrosis skoru görülmüş (158).

Genel olarak, bu küçük çalışmalar ARB ve ACE inhibitörlerinin kullanımının hepatic fibrosis olan hastalar için faydalı olabileceğini göstermektedir. Ancak siroz ve asitli hastalar bu çalışmalara dahil edilmemiştir. Aslında portal basıncı azaltmak için kaptopril gibi RAS inhibitörleri daha önceleri kullanılmış ve böbrek yetmezliği, sistemik hipotansiyon gibi yan etkileri nedeniyle hayal kırıklığına neden olmuşlardır (159).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Çalışmaya Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji Bilim Dalı poliklinik ve kliniklerinde takip edilen 19-83 yaş arası 420 hasta dahil edildi. Çalışma için Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 07.08.2012 tarih ve 2012-94-26/06 sayılı karar numarası ile izin alınmıştır.

Hastaların tamamı çalışmayla ilgili olarak bilgilendirilmiş ve yazılı olur onayı alınarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Kronik viral hepatit B
- Kronik viral hepatit C
- Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
- Alkolik karaciğer hastalığı
- Otoimmün hepatit
- Primer biliyer siroz
- 18-85 yaş arasında olmak
- Eşlik eden başka ciddi kronik hastalığının (malignite, kronik böbrek yetmezliği, KOAH, konjestif kalp yetmezliği, HIV, otoimmün hastalıklar) olmaması

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- ACE inhibitörü kullanımı
- HBV-HCV koenfeksiyonu
- Anti HDV pozitifliği
- Karaciğer biopsisinde histolojik değerlendirme için yetersiz örnekleme
- Eşlik eden HCC olması
- Ağır psikiyatrik bozukluğu olması

- İmmun sistemi etkileyen hastalık, malignite, organ transplantasyonu, ciddi kalp pulmoner hastalık öyküsü
- Hamile veya emziren kadınlar

3.2. Yöntem

Çalışmaya dahil edilen, serolojik ve histopatolojik olarak kronik viral hepatit B, kronik viral hepatit C, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, alkolik karaciğer hastalığı, otoimmün hepatit ve primer biliyer siroz tanıları ile izlenen tüm hastalardan anamnez alındı, ilaç ve alkol kullanım öyküleri sorgulandı, fizik muayeneleri yapıldı. Rutin biyokimya incelemesi, ACE gen polimorfizmi ve serum ACE seviyesi ölçümü için kan alındı. ACE gen polimorfizmi, tam kan örneğinden DNA ekstrasyon yapıldıktan sonra ACE geninde ilgili bölge PCR yöntemiyle amplifiye edilerek jel elektroforez ile DNA bantlarının değerlendirilmesi ile elde edildi. Serum ACE düzeyi ise enzimatik kinetik metod ile spektrofotometrede ölçüldü. Kronik viral hepatitlerde karaciğer biopsisinde histolojik değerlendirmede Ishak skorlama sistemi temel alındı. Nekroinflamatuvar aktivite 0-18 arasında, fibrozis skoru ise 0-6 arasında değerlendirildi. NAYKH olgularında Brunt skorlama sistemi kullanılarak değerlendirme yapıldı. Siroz hastalarının Child-Pugh skorlamasına göre Child evreleri belirlendi ve MELD skorları hesaplandı.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilks testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik yapıdaki değişkenler bakımından gruplar arasındaki farklılıklar Ki-kare testi ile incelendi Sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlandığında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sayısal değişkenler bakımından üç grubun

karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlanıyor ise tek yönlü varyans analizi, sağlanmıyor ise Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Tek yönlü varyans analizinde gruplar arasında fark bulunduğunda grupların ikişerli karşılaştırılması çoklu karşılaştırma yöntemlerinden Tukey Testi ile Kruskal-Wallis varyans analizinde alt grupların ikişerli karşılaştırılması ise Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi ile yapıldı. İki sayısal değişken arasındaki doğrusal ilişki parametrik test varsayımları sağlandığında Pearson korelasyon analizi ile sağlanmadığında ise Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirildi ve $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji poliklinik ve kliniklerinde, kronik hepatit B, kronik hepatit C, inaktif HBV taşıyıcısı, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, alkole bağlı karaciğer hastalığı, otoimmün hepatit ve primer biliyer siroz tanıları ile takip edilen, 19-83 yaş arası, toplam 420 hasta dahil edildi. İnaktif HBV taşıyıcısı hastaları sayıca az olması nedeniyle kronik hepatit B grubuna dahil edildi.

420 hastanın 200 tanesi (%47.6) KHB, 121 tanesi (%28.8) KHC, 76 tanesi (%18.1) NAYKH, 13 tanesi (%3.1) AKH, 5 tanesi (%1.2) OİH, 5 tanesi ise (%1.2) PBS tanısı ile takip edilmekteydi. Hastaların 209 (%49.7)'u kadın, 211 (%50.3)'i erkekti. Ortalama yaşları ise 51.4 ± 13.6 idi. Olguların demografik özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Olguların demografik özellikleri

	KHB n=200	KHC n=121	NAYKH n=76	AKH n=13	OİH n=5	PBS n=5	Toplam n=420
<i>Cinsiyet</i>							
<i>K</i>	84	78	37	0	5	5	209
<i>E</i>	116	43	39	13	0	0	211
<i>Yaş</i>	46.6 ± 13.6	58.5 ± 10.8	50.7 ± 13.4	58.0 ± 8.0	54.6 ± 5.9	61.4 ± 6.6	51.4 ± 13.6

Tüm hastalar karaciğer biyopsisindeki fibrozis derecesine göre ikiye ayrıldı. Ishak fibrozis evresi 1-3 arası olanlar Erken Evre Fibrozis Grubu (242 olgu, %57.6), Ishak fibrozis evresi 4-6 arası olanlar İleri Evre Fibrozis Grubu (178 olgu, %42.4) olarak adlandırıldı. Erken Evre Fibrozis Grubu'nda 128 (%52.9) kronik hepatit B (KHB), 59 (%24.4) kronik hepatit C (KHC), 50 (%20.7) non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), 1 (%0.4) otoimmün hepatit (OİH) ve 4 (%1.7) primer biliyer siroz (PBS) tanılı toplam 242(%57.6) olgu vardı. İleri Evre Fibrozis Grubu'nda ise 72 (%40.4) kronik hepatit B (KHB), 62 (%34.8) kronik hepatit C (KHC), 26 (%14.6) non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), 13 (%7.3) alkole bağlı karaciğer hastalığı (AKH), 4 (%2.2) otoimmün hepatit (OİH), 1 (%0.6) primer biliyer siroz (PBS) tanılı toplam 178 (%42.4) olgu vardı (Tablo 3).

Tablo 3: Gruplara göre olguların dağılımı

Tanı	Erken evre fibrozis n=242	İleri evre fibrozis n=178
<i>Kronik Hepatit B</i>	128	72
<i>Kronik Hepatit C</i>	59	62
<i>Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı</i>	50	26
<i>Alkole Bağlı Karaciğer Hastalığı</i>	0	13
<i>Otoimmün Hepatit</i>	1	4
<i>Primer Biliyer Siroz</i>	4	1

İleri Evre Fibrozis Grubu'ndaki hastalar Child-Pugh skorlamasına göre Child A, B, C olmak üzere sınıflandırıldılar. Child-Pugh skoru hesaplandığında 144 (%80.9) hasta Child A, 26 (%14.6) hasta Child B, 8 (%4.5) hasta Child C olarak sınıflandırıldı (Tablo 4).

Tablo 4: İleri evre fibrozis grubunda Child sınıflamasının dağılımı

Child-Pugh Skoru	Sayı n=178	Yüzde (%)
<i>Child A</i>	144	80.9
<i>Child B</i>	26	14.6
<i>Child C</i>	8	4.5

İleri Evre Fibrozis Grubu'ndaki hastaların serum kreatinin, bilirubin ve INR değerlerine göre MELD skorları hesaplandı. Aşağıda MELD skoru dağılımı görülmektedir (Tablo 5).

Tablo 5: İleri evre fibrozis grubunda MELD skoru dağılımı

	Ortalama	Min	Max
<i>MELD Skoru</i>	9.0±3.2	6	25

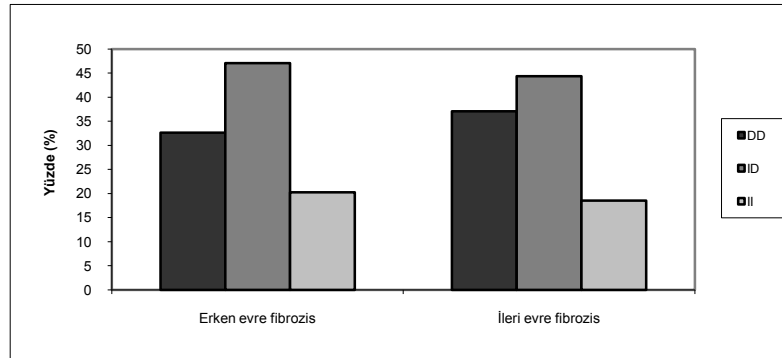
Erken ve ileri evre fibrozis gruplarındaki hastaların ACE gen (I/D) polimorfizmleri polimeraz zincir reaksiyonu ile belirlendi. Erken Evre Fibrozis Grubu'nda 79 DD, 114 ID, 49 II, İleri Evre Fibrozis Grubu'nda ise 66 DD, 79 ID, 33 II genotipi mevcuttu. Her iki grup ACE gen polimorfizmi açısından karşılaştırıldı.

ACE gen polimorfizmi açısından fibrozis grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.637$) (Tablo 6).

Tablo 6: Erken ve ileri evre fibrozis gruplarında ACE gen (I/D) polimorfizmi dağılımı

	Erken evre fibrozis n=242	İleri evre fibrozis n=178	Toplam n=420	p
<i>ACE Gen</i>				
<i>DD</i>	79 (%32.6)	66 (37.1)	145 (%34.5)	0.637
<i>ID</i>	114 (%47.1)	79 (%44.4)	193 (%46.0)	
<i>II</i>	49 (20.2)	33 (%18.5)	82 (%19.5)	

Erken ve ileri evre fibrozis gruplarındaki ACE gen polimorfizmi dağılımı aşağıdaki grafikte gösterilmiştir (Şekil 1).



Şekil 1: Erken ve ileri evre fibrozis gruplarında ACE gen (I/D) polimorfizmi dağılımı. Her iki grup ACE gen polimorfizmi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

ACE gen polimorfizmi allellere ayrılarak fibrozis gruplarıyla tekrar karşılaştırıldı ve ACE gen allelleri ile fibrozis grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilemedi ($p=0.374$) (Tablo 7).

Tablo 7: Erken ve ileri evre fibrozis gruplarında ACE gen (I/D) polimorfizmi allelleri dağılımı

	Erken evre fibrozis n=242	İleri evre fibrozis n=178	Toplam n=420	p
<i>ACE Gen</i>				
<i>D alleli</i>	272	212	484	0.374
<i>I alleli</i>	211	145	356	

Tüm hastalarda ACE gen polimorfizmi erkek ve kadınlarda ayrı ayrı değerlendirildi. ACE gen polimorfizmi gruplarında cinsiyet bakımından fark saptanmadı (p=0.675) (Tablo 8).

Tablo 8: Tüm hastalarda cinsiyet- ACE gen (I/D) polimorfizmi ilişkisi

	Erkek n=211	Kadın n=209	Toplam n=420	p
<i>ACE Gen</i>				
<i>DD</i>	75	70	145	0.675
<i>ID</i>	93	100	193	
<i>II</i>	43	39	82	

Fibrozis gruplarında, erkeklerde ve kadınlarda ACE gen polimorfizmi ayrı ayrı değerlendirildi. Erkeklerde de kadınlarda da fibrozis gruplarında ACE gen bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Erkek gruptaki hastalarda fibrozis skoru ile ACE gen polimorfizmi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.535) (Tablo 9).

Tablo 9: Erkek hastalarda fibrozis- ACE gen (I/D) polimorfizmi ilişkisi

	Erken evre fibrozis n=116	İleri evre fibrozis n=95	Toplam n=211	p
<i>ACE Gen</i>				
<i>DD</i>	43	32	75	0.535
<i>ID</i>	47	46	92	
<i>II</i>	26	17	43	

Kadın gruptaki hastalarda da fibrozis skoru ile ACE gen polimorfizmi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.146) (Tablo 10).

Tablo 10: Kadın hastalarda fibrozis- ACE gen (I/D) polimorfizmi ilişkisi

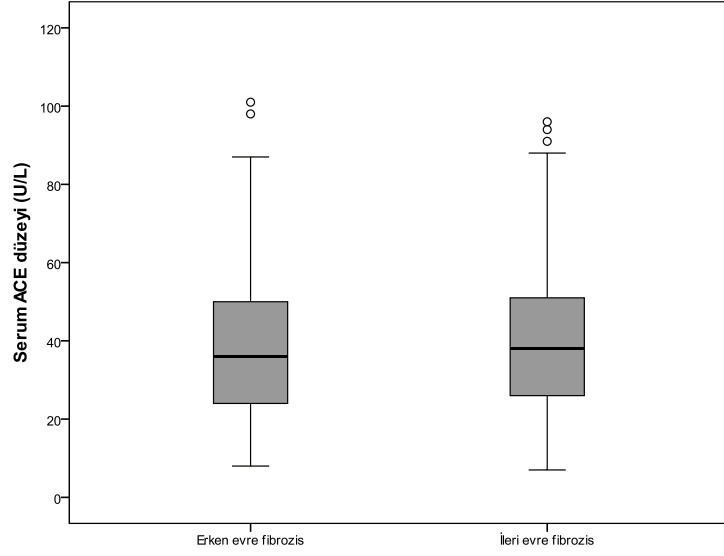
	Erken evre fibrozis n=126	İleri evre fibrozis n=83	Toplam n=209	p
<i>ACE Gen</i>				
<i>DD</i>	36	34	70	0.146
<i>ID</i>	67	33	100	
<i>II</i>	23	16	39	

Tüm hastalardan alınan serum örneklerinden enzimatik kinetik medot ile serum ACE düzeyi çalışıldı. Erken ve ileri evre fibrozis grupları serum ACE düzeyi açısından karşılaştırıldı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.271) (Tablo 11).

Tablo 11: Erken ve ileri evre fibrozis gruplarında serum ACE düzeyinin karşılaştırılması

	Serum ACE Düzeyi (U/L)			p
	<i>Ortanca</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	
<i>Erken evre fibrozis</i>	36.0	8.0	101.0	0.271
<i>İleri evre fibrozis</i>	38.0	7.0	96.0	
Toplam	37.0	7.0	101.0	

Erken ve ileri evre fibrozis gruplarında serum ACE düzeyi aşağıda grafik şeklinde gösterilmiştir (Şekil 2).



Şekil 2: Erken ve ileri evre fibrozis gruplarında serum ACE düzeyi. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı

İleri evre fibrozis grubundaki hastalarda Child-Pugh sınıflamasına göre oluşturulan Child gruplarında ACE gen polimorfizmi karşılaştırıldı. Child grupları arasında ACE gen polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.572$) (Tablo 12).

Tablo 12: İleri evre fibrozis hastalarında Child gruplarında ACE gen (I/D) polimorfizminin karşılaştırılması

	Child-Pugh Sınıflaması				p
	Child A n=144	Child B n=26	Child C n=8	Toplam n=178	
ACE Gen					
DD	50 (%34.7)	11 (%42.3)	5 (%62.5)	66 (%37.5)	0.572
ID	67 (%46.5)	10 (%38.5)	2 (%25)	79 (44.4)	
II	27 (%18.8)	5 (%19.2)	1 (%12.5)	33 (%18.5)	

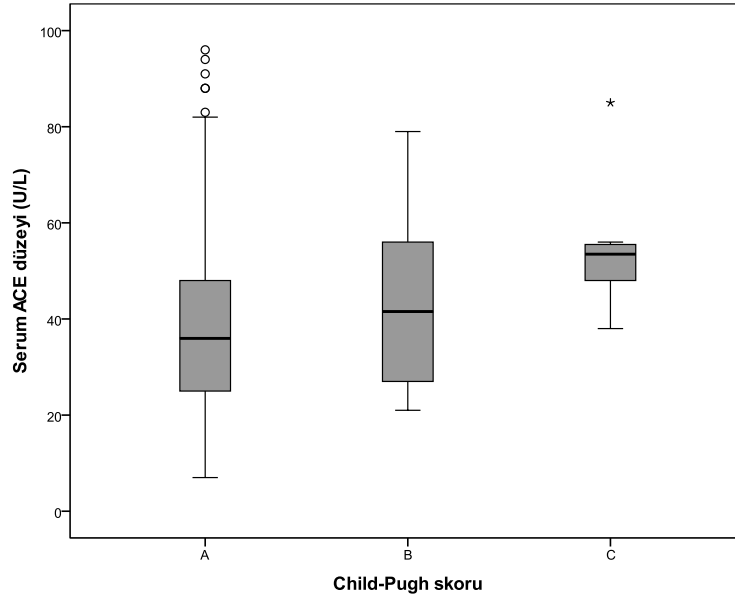
İleri evre fibrozis hastalarında Child-Pugh sınıflamasına göre oluşturulan Child grupları bu kez serum ACE düzeyi açısından karşılaştırıldı. Child grupları arasında serum ACE düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.017$) (Tablo 13). İkili karşılaştırmada farkın Child A ve C grupları arasındaki farklılıktan kaynaklandığı görüldü. Child A ile B ve Child B ile C gruplarında serum

ACE düzeyi benzer bulunurken Child C grubu hastaların serum ACE düzeyi Child A grubundaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

Tablo 13: İleri evre fibrozis hastalarında Child gruplarında serum ACE seviyesinin karşılaştırılması

	Serum ACE Düzeyi (U/L)			p
	<i>Ortanca</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	
<i>Child</i>				
A	36.0	7.0	96.0	0.017
B	41.5	21.0	79.0	
C	53.5	38.0	85.0	
Toplam	38.0	7.0	96.0	

Child gruplarında serum ACE seviyesine ait grafik aşağıda gösterilmiştir (Şekil 3).



Şekil 3: İleri evre fibrozis hastalarında Child gruplarında serum ACE seviyesi. Child A ile B ve Child B ile C gruplarında serum ACE düzeyi benzer bulunurken Child C grubu hastaların serum ACE düzeyi Child A grubundaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

İleri evre fibrozis hastalarının hesaplanan MELD skorları ile ACE gen polimorfizmi grupları karşılaştırıldı. ACE gen polimorfizmi gruplarında MELD skoru açısından bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.907$) (Tablo 14).

Tablo 14: İleri evre fibrozis hastalarında MELD skoru ile ACE gen (I/D) polimorfizmi arasındaki ilişki

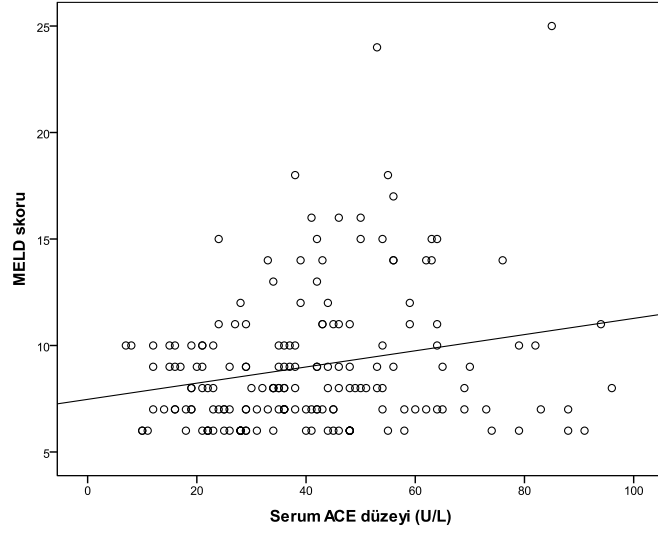
	MELD Skoru			p
	<i>Ortanca</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	
<i>ACE Gen</i>				
<i>DD</i>	7.5	6.0	25.0	0.907
<i>ID</i>	8.0	6.0	18.0	
<i>II</i>	8.0	6.0	15.0	
Toplam	7.0	6.0	25.0	

İleri evre fibrozis hastaların hesaplanan MELD skorları ile serum ACE düzeyleri karşılaştırıldı ve MELD skoru ile serum ACE düzeyi arasında pozitif yönlü zayıf bir korelasyon saptandı ($r=0.18$, $p=0.016$) (Tablo 15).

Tablo 15: İleri evre fibrozis hastalarında MELD Skoru ile serum ACE düzeyinin karşılaştırması

	Serum ACE	
	<i>r</i>	<i>p</i>
<i>MELD Skoru</i>	0.18	0.016

MELD skoru ile serum ACE seviyesinin karşılaştırıldığı grafik aşağıdadır (Şekil 4).



Şekil 4: MELD skoru ile serum ACE seviyesi karşılaştırması. İleri evre fibrozis hastaların hesaplanan MELD skorları ile serum ACE düzeyleri arasında pozitif yönlü zayıf bir korelasyon saptandı.

Şu ana kadar yapılan çalışmalarda DD genotipli kişilerde serum ACE düzeyi en yüksek, II genotipli kişilerde serum ACE düzeyi en düşük bulunmuştu. Bizim çalışma grubumuzda da serum ACE düzeyi ile ACE gen polimorfizmi grupları karşılaştırıldı ve benzer sonuçlar elde edildi. ACE gen (I/D) polimorfizmi ile serum ACE düzeyi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$) (Tablo 16). Serum ACE düzeyi, DD genotipe sahip hastalarda en yüksek, ID genotiplilerde orta, II genotiplilerde ise en düşük bulundu.

Tablo 16: ACE gen (I/D) polimorfizmi ile serum ACE düzeyi karşılaştırılması

<i>ACE Gen</i>	<i>Ortanca</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>p</i>
<i>DD</i>	48.0	8.0	101.0	
<i>ID</i>	36.0	7.0	96.0	<0.001
<i>II</i>	22.0	8.0	88.0	
Toplam	37.0	7.0	101.0	

Tüm hastalarda serum ACE düzeyi ve ACE gen polimorfizmi ile fibrozis grupları, Child grupları ve MELD skorları arasında yapılan karşılaştırmalar alt tanı gruplarında da yapıldı. Önce Kronik Hepatit B (KHB) hastaları değerlendirmeye

alındı. Kronik Hepatit B (KHB) hastalarında fibrozis grupları ACE gen polimorfizmi bakımından karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.879) (Tablo 17).

Tablo 17: KHB hastalarında fibrozis grupları ile ACE gen polimorfizmi karşılaştırılması

	Erken evre fibrozis n=128	İleri evre fibrozis n=72	Toplam n=200	p
<i>ACE Gen</i>				
<i>DD</i>	42 (%32.8)	22 (%30.6)	64 (%32.0)	0.879
<i>ID</i>	61 (%47.7)	37 (%51.4)	98 (%49.0)	
<i>II</i>	25 (%19.5)	13 (%18.1)	38 (%19.0)	

Kronik Hepatit B (KHB) hastalarında serum ACE düzeyi fibrozis grupları ile karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.225) (Tablo 18).

Tablo 18: KHB hastalarında fibrozis gruplarında serum ACE düzeyi

	Serum ACE Düzeyi (U/L)			p
	<i>Ortalama</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	
<i>Erken evre fibrozis</i>	38.0±1.5	8.0	85.0	0.225
<i>İleri evre fibrozis</i>	41.2±2.2	11.0	96.0	
Toplam	39.2±1.2	8.0	96.0	

Kronik Hepatit B (KHB) hastalarında ileri evre fibrozis grubundaki olgularda Child-Pugh skorlamasına göre oluşturulan gruplar ile ACE gen polimorfizmi karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.151) (Tablo 19).

Tablo 19: İleri evre fibrozis grubundaki KHB hastalarında Child gruplarında ACE gen (I/D) polimorfizminin karşılaştırılması

	Child-Pugh Sınıflaması				p
	Child A n=61	Child B n=7	Child C n=4	Toplam n=72	
ACE Gen					
DD	18 (%29.5)	1 (%14.3)	3 (%75)	22 (%30.6)	0.151
ID	33 (%54.1)	3 (%42.9)	1 (%25)	37 (%51.4)	
II	10 (%16.4)	3 (%42.9)	0 (%0)	13 (%18.1)	

Kronik Hepatit B hastalarında ileri evre fibrozis grubundaki olgularda Child-Pugh skorlamasına göre oluşturulan gruplar ile serum ACE düzeyi hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle karşılaştırılmadı. Bu hastalar ACE gen polimorfizmi ile MELD skoru bakımından karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.579) (Tablo 20).

Tablo 20: İleri evre fibrozis grubundaki KHB Hastalarında MELD skoru ile ACE gen (I/D) polimorfizmi arasındaki ilişki

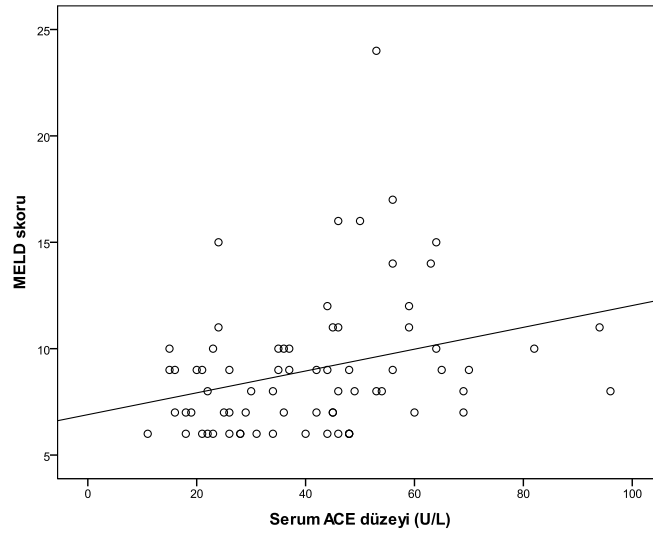
ACE Gen	MELD Skoru			p
	Ortanca	Min	Max	
DD	9	6	24	0.579
ID	8	6	16	
II	8	6	15	
Toplam	8	6	24	

İleri evre fibrozis grubundaki Kronik Hepatit B (KHB) hastalarında serum ACE düzeyi ile hastaların MELD skoru karşılaştırıldı. MELD skoru ile serum ACE düzeyi arasında pozitif yönlü zayıf bir korelasyon saptandı ($r=0.34$, $p=0.004$) (Tablo 21).

Tablo 21: İleri evre fibrozis grubundaki KHB hastalarında MELD skoru ile serum ACE düzeyi karşılaştırması

Serum ACE		
	<i>r</i>	<i>p</i>
<i>MELD Skoru</i>	0.34	0.004

KHB hastalarında MELD skoru ile serum ACE düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik aşağıdadır (Şekil 5).



Şekil 5: İleri evre fibrozis grubundaki KHB hastalarında MELD skoru ile serum ACE düzeyi arasındaki ilişki. İleri evre fibrozis grubundaki Kronik Hepatit B (KHB) hastalarında MELD skoru ile serum ACE düzeyi arasında pozitif yönlü zayıf bir korelasyon saptandı.

Alt tanı gruplarından ikinci olarak Kronik Hepatit C (KHC) hastalarında istatistiksel karşılaştırmalar yapıldı. Kronik Hepatit C (KHC) hastaları ACE gen polimorfizmi bakımından fibrozis grupları ile karşılaştırıldı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.392$) (Tablo 22).

Tablo 22: KHC hastalarında fibrozis gruplarında ACE gen (I/D) polimorfizmi

	Erken evre fibrozis n=59	İleri evre fibrozis n=62	Toplam n=121	p
<i>ACE Gen</i>				
<i>DD</i>	18 (%30.5)	26 (%41.9)	44 (%36.7)	0.392
<i>ID</i>	28 (%47.5)	23 (%37.1)	50 (%41.7)	
<i>II</i>	13 (%22.0)	13 (%21.0)	26 (%21.7)	

Sonrasında Kronik Hepatit C (KHC) hastalarında serum ACE düzeyi fibrozis grupları ile karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.648) (Tablo 23).

Tablo 23: KHC hastalarında fibrozis gruplarında serum ACE düzeyi

	Serum ACE Düzeyi (U/L)			p
	<i>Ortanca</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	
<i>Erken evre fibrozis</i>	35.0	9.0	87.0	0.648
<i>İleri evre fibrozis</i>	36.0	7.0	91.0	
Toplam	36.0	7.0	91.0	

İleri evre fibrozis grubundaki Kronik Hepatit C (KHC) hastalarında Child-Pugh skorlamasına göre oluşturulan gruplar ile ACE gen polimorfizmi ve serum ACE düzeyi, hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle karşılaştırılmadı. MELD skoru ile ACE gen polimorfizmi karşılaştırılmasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilemedi (p=0.735) (Tablo 24).

Tablo 24: İleri evre fibrozis grubundaki KHC hastalarında MELD skoru ile ACE gen (I/D) polimorfizmi arasındaki ilişki

<i>ACE Gen</i>	MELD Skoru			p
	<i>Ortanca</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	
<i>DD</i>	7	6	16	0.735
<i>ID</i>	8	6	13	
<i>II</i>	8	6	10	
Toplam	7	6	16	

İleri evre fibrozis grubundaki Kronik Hepatit C (KHC) hastalarında serum ACE düzeyi ile hastaların MELD skoru karşılaştırıldı. MELD skoru ile serum ACE düzeyi arasında korelasyon saptanmadı ($r = -0.20$, $p = 0.113$) (Tablo 25).

Tablo 25: İleri evre fibrozis grubundaki KHC hastalarında MELD Skoru ile Serum ACE düzeyi karşılaştırması

Serum ACE (U/L)		
<i>MELD Skoru</i>	<i>r</i> -0.20	<i>P</i> 0.113

Alt tanı gruplarından üçüncü olarak Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH) tanısı ile gruplandırılan hastalar değerlendirmeye alındı. NAYKH hastaları ACE gen polimorfizmi bakımından fibrozis grupları ile karşılaştırıldı. Fibrozis grupları, ACE gen polimorfizmi karşılaştırmasında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0.492$) (Tablo 26).

Tablo 26: NAYKH hastalarında fibrozis grupları ile ACE gen polimorfizmi karşılaştırılması

	Erken evre fibrozis n=50	İleri evre fibrozis n=26	Toplam n=76	p
<i>ACE Gen</i>				
<i>DD</i>	18 (%36.0)	13 (%50.0)	31 (%40.8)	0.492
<i>ID</i>	23 (%46.0)	9 (%34.6)	32 (%42.1)	
<i>II</i>	9 (%18.0)	4 (%15.4)	13 (%17.1)	

Ardından Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH) hastalarında serum ACE düzeyi fibrozis grupları ile karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p = 0.456$) (Tablo 27).

Tablo 27: NAYKH hastalarında fibrozis gruplarında serum ACE düzeyi

	Serum ACE Düzeyi (U/L)			p
	<i>Ortanca</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	
<i>Erken evre fibrozis</i>	38.5	9.0	101.0	0.456
<i>İleri evre fibrozis</i>	41.0	10.0	85.0	
Toplam	39.5	9.0	101.0	

İleri evre fibrozis grubundaki Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH) hastalarında Child-Pugh skorlamasına göre oluşturulan gruplar ile ACE gen polimorfizmi ve serum ACE düzeyi hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle karşılaştırılmadı. Yine bu hastalarda MELD skoru ile ACE gen polimorfizmi ve serum ACE düzeyi arasındaki ilişki de sayının yetersiz olması nedeniyle alışılmadı. Diğer alt tanı gruplarında (AKH, OİH, PBS) da hasta sayısı yetersiz olması nedeniyle karşılaştırmalar yapılamadı.

5. TARTIŞMA

Literatürde ACE (I/D) gen polimorfizmi ile karaciğer fibrozisi arasındaki ilişkiyi araştıran sınırlı sayıda çalışma vardır. Çalışmamızda, ACE genindeki I/D polimorfizminin, farklı sebeplere bağlı olarak karaciğer fibrozu gelişimi arasında bir ilişki olup olmadığını araştırdık.

Kronik viral hepatitler, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve alkole bağlı karaciğer hastalığı tüm dünyada önemli bir sağlık sorunları olup, siroz ve hepatosellüler karsinom gelişimine predispozan hastalıklardır. Bu hastalıklarda hasarın ortaya konmasında, tedavi kararının verilmesinde ve prognozun belirlenmesinde karaciğer biyopsisi altın standarttır. Biyopsi işlemine ait bazı kısıtlamalar (komplikasyonlar, örneklemede hata ya da yetersizlik, patolojik değişkenliği gibi) karaciğer hasarını ortaya koymaya yönelik girişimsel olmayan değerlendirme yöntemlerinin gereksinimi sonucunu doğurmaktadır.

Bir endokrin sistem olan RAS, vücutta değişik birçok homeostatik olaya karışır. Özellikle kan basıncı düzenlenmesinde, sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanmasında önemli rol oynar (142). Böbrekte, jukstaglomerüler aparatustan salınan renin, karaciğerde yapılan anjiotensinojeni, anjiotensin I (A I)'e dönüştürür. A I ise anjiotensin converting enzim tarafından ağırlıklı olarak akciğerde A II'ye dönüştürülür. A I ve A II'den değişik proteolitik enzim sistemleriyle, A III ve birçok aminopeptit açığa çıkar (143). ACE, kan basıncı düzenlenmesinde önemli rol oynayan bir çinko metallopeptidazdır ve akciğerde esas olarak damar endotel hücrelerinde ve onların membranı üzerinde yerleşmiştir. Sağlıklı kişilerin plazma ACE düzeylerinde çevresel veya hormonal parametrelerdeki değişikliklerle açıklanamayan farklılıkların olduğu belirtilmektedir. Plazma ACE düzeyi bireyde sabittir fakat kişiler arasında farklılık gösterir. Aynı ailenin üyeleriyle yapılan bir çalışmada, bireylerin plazma ACE düzeyleri arasındaki farklılıkların, polimorfik bir genden kaynaklanmış olduğu belirlenmiştir (148, 149). Bu etkiden sorumlu gen ise ACE genidir (146). ACE geni polimorfizminde 3 tip genotip vardır. Bunlar; insersiyon homozigot II, delesyon homozigot DD, heterozigotlar ID' dir. Populasyon çalışmalarında "insertion" alelinin sıklığı %44, "deletion" alelinin sıklığı %56 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da "insertion" alelinin sıklığı %42.4, "deletion" alelinin sıklığı %57.6 saptandı. Serum

ACE düzeylerinde bu 3 grup arasında belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Son zamanlarda bu polimorfizm ile ACE düzeyi arasında bir ilişki olduğu ortaya konmuştur (147, 148). Yapılan çalışmalarda DD genotipli grubun serum ACE düzeyinin, II genotipli gruptan yaklaşık iki kat yüksek olduğu, ID genotipli grupta ise ACE düzeyinin orta seviyede olduğu belirtilmiştir (150). Bizim çalışmamızda da DD genotipli grubun serum ACE düzeyinin, II genotipli gruptan daha yüksek olduğu, ID genotipli grupta ise ACE düzeyinin orta seviyede olduğu saptandı. Çalışmalarda ACE delesyon (D) genotipindeki insanların insersiyon (I) genotipindekilerden daha fazla angiotensinojen II seviyesine sahip olduğu görüldü (150).

Hepatik fibrozis, kronik karaciğer hastalıklarının patogenezinde karaciğer hasarına yanıt olarak meydana gelen dinamik bir yara iyileşmesi mekanizmasıdır. TGF β 'nin hepatic stellat hücrelerinin çoğalması ve fibrojeniz için en güçlü uyarıcılarından biri olduğu bilinmektedir. Angiotensin II diğer etkilerinin yanı sıra tüm dokularda, özellikle karaciğerde TGF β -1 üretimini sağlayarak doku fibrozisini artırıcı rol oynayabilmektedir. Yani angiotensin II'nin TGF β üretimini ve aktif forma dönüşümünü sağlayarak karaciğer fibrozu gelişmesinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (152). ACE inhibitörü ve angiotensin I reseptör blokerlerinin deneysel modellerde karaciğer fibrozu gelişimini azalttığı bildirilmiştir (160). İnsanlarda, RAS'ı inhibe eden ilaçların kronik karaciğer hastalıklarının çeşitli tiplerinde antifibrotik etkilere sahip olduğu rapor edilmiştir (160).

Literatürde değişik etiyolojik nedenlere bağlı olarak gelişen kronik karaciğer hasarında karaciğer biyopsisindeki histolojik evre ile ACE gen polimorfizmi ve serum ACE düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışmalar mevcuttur. KHC tanılı hastalarda karaciğer fibrozisi ile ACE gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalardan bir tanesi Hala ve ark. tarafından yapılmıştır. Çalışmada kronik hepatit C virüsü enfeksiyonunda ACE I/D gen polimorfizmi sıklığı ve karaciğerin fibrozis evresi arasındaki ilişki ve tedaviye yanıtı incelenmiş, D/D genotipinin sağlıklı kontrol grubuna göre KHC hastalarında önemli ölçüde daha yaygın olduğu bulunmuştur. Ayrıca KHC tanılı I/I genotipi olan hastaların karaciğer biyopsisindeki nekroinflamasyon derecesinin, D/D genotipi olan hastalara göre önemli ölçüde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Tedaviye yanıt verenler ile vermeyenler arasında ise ACE I/D gen polimorfizmi açısından bir fark

bulunmamıştır (161). Forrest ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise KHC hastalarında ACE I/D gen polimorfizmi de dahil dört RAS genindeki polimorfizmlerin karaciğerin fibrotik evresi ile ilişkisi araştırılmış ve bu dört RAS gen polimorfizmi ile kronik HCV enfeksiyonunda fibrozis gelişimi arasında hiçbir bağlantı tespit edilememiştir (162). Bizim çalışmamızda da KHC de karaciğerin fibrotik evresi ile ACE I/D gen polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Geçmiş çalışmalarda kronik karaciğer hastalığında serum ACE seviyesinin arttığı gösterilmiş ve karaciğer hastalığının ciddiyetini belirlemede ACE aktivitesinin etkili bir ayırıcı olabileceği düşünülmüştür (163, 164). Ancak Forrest ve ark. tarafından yapılan çalışmada KHC de serum ACE aktivitesindeki herhangi bir artışın ACE genotipi ile bağlantılı olmadığı görülmüş (162). Bizim çalışmamızda da KHC hastalarında serum ACE seviyesi ile karaciğerin fibrotik evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir ilişkiye rastlanmadı.

Powell ve ark. tarafından yapılan çalışmada KHC hastalarında ACE, TGF β -1, TNF- α , IL 10 ve AT (anjiotensinojen) genlerindeki polimorfizmlerin karaciğerin fibrotik evresi ile ilişkisi araştırılmış ve ACE gen polimorfizmi ile karaciğerin fibrotik evresi arasında ilişki saptanmamıştır (165).

Fabris ve ark. tarafından yapılan çalışmada KHC enfeksiyonunda ACE gen polimorfizmi ile klinik ve histolojik korelasyon araştırılmış ve ACE gen I/I polimorfizmindeki kadınlarda, diğer polimorfizmlerdeki kadınlara ve erkeklere göre fibrozis skorunun daha yüksek olduğu saptanmıştır (166). Bizim çalışmamızda ne erkeklerde ne de kadınlarda ACE I/D gen polimorfizmi ile fibrozis skoru arasında ilişki tespit edilemedi.

Literatürde KHB ile yapılan çalışmalar da mevcuttu. Purnak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KHB enfeksiyonunda serum ACE düzeyi ile karaciğerin fibrotik evresi arasında ilişki araştırılmış, sağlıklı kontrol grubuna göre KHB hastalarında serum ACE düzeyi anlamlı derecede yüksek saptanmıştı. KHB hastaları arasında ise fibrozis derecesi yüksek hastalarda fibrozis derecesi düşük hastalara göre daha yüksek serum ACE seviyelerine rastlanmıştır (167). Bizim çalışmamızda KHB hastalarında serum ACE düzeyi ile fibrozis grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ancak etyolojik nedene bakılmaksızın tüm hasta grupları göz

önüne alındığında ileri evre fibrozis grubunda (fibrozis evre Ishak 4-6) Child-Pugh sınıflamasına göre oluşturulan Child grupları ile serum ACE düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. İkili karşılaştırmada farkın Child A ve C grupları arasındaki farklılıktan kaynaklandığı görüldü. Child A ile B ve Child B ile C gruplarında serum ACE düzeyi benzer bulunurken Child C grubu hastaların serum ACE düzeyi Child A grubundaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

Oruç ve ark. tarafından yapılan çalışmada PBS hastalarında ACE gen polimorfizmi araştırılmış ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Primer biliyer siroz ile kontrol grubu arasında anjiyotensin konvertan enzim genotipleri ve allel sıklığı arasında fark izlenmemiştir. Sonuç olarak ACE gen polimorfizminin PBS gelişimine ve ilerlemesine katkısı saptanamamıştır (168). Bizim çalışmamızda primer biliyer siroz tanılı hasta sayısı yetersiz olması nedeniyle karşılaştırmalar yapılamadı.

Güçlü ve ark. tarafından yapılan çalışmada NAYKH olgularında karaciğerin fibrotik evresi ile ACE gen polimorfizmi arasındaki ilişki araştırılmış ve gen polimorfizmi ile fibrozis derecesi arasında ilişki saptanamamıştır. Aynı çalışmada sağlıklı kontrol grubuna göre NAYKH olgularında DD genotipinin frekansı daha yüksek bulunmuştur (169). Bizim çalışmamızda da NAYKH hastaları ACE gen polimorfizmi ile fibrozis grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Serum ACE düzeyi ile fibrozis grupları karşılaştırıldığında da istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi.

Alkolik karaciğer hastalığı ve otoimmün hepatit hastalarında ACE I/D gen polimorfizminin öneminin araştırıldığı bir çalışma bilinmemektedir. Bizim çalışmamızda alkolik karaciğer tanılı hasta sayısı yetersiz olması nedeniyle karşılaştırmalar yapılamadı.

Biz, çalışmamızda değişik etyolojik nedenlere bağlı toplam 420 kronik karaciğer hastasında karaciğerin fibrotik evresi ile serum ACE düzeyi ve ACE gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştırdık. Hastaları karaciğer biyopsisindeki fibrozis evresine göre erken evre fibrozis grubu (fibrozis Ishak evre 1-3) ve ileri evre fibrozis grubu (fibrozis Ishak evre 4-6) olarak ikiye ayırdık. Karşılaştırmaları bu iki grup arasında yaptık. Bu konuda daha önce yapılan bazı çalışmalarda olduğu gibi sağlıklı kontrol grubu kullanmadık. Erken ve ileri evre fibrozis grupları arasında ACE gen

polimorfizmi veya serum ACE seviyesi açısından anlamlı fark tespit edemedik. İleri evre fibrozis grubunda Child C grubu hastalarda Child A grubu hastalara göre serum ACE seviyesinde anlamlı derecede artış ve MELD skoru ile serum ACE seviyesi arasında pozitif yönlü bir korelasyon olduğu görüldü. Ancak bu bulguların yani serum ACE seviyesindeki bu artışların ACE gen polimorfizme değil karaciğerin rezervi ile ilişkili olabileceği düşünöldü.

Mevcut çalışmalar ve bizim çalışmamız birlikte değerlendirildiğinde farklı etyolojik nedenlere bağı kronik karaciğer hastalığı ile ACE gen (I/D) polimorfizmi arasında ilişki ve ACE gen (I/D) polimorfizminin karaciğer fibrozis şiddetini öngörmeye karaciğer biyopsisine alternatif bir biyomarker olma özelliğinden bahsetmek şu an için doğru olmamaktadır. Bununla birlikte ACE I/D polimorfizminin hepatik fibroz üzerindeki etkilerini tanımlamak için bu konuda geniş kapsamlı ileri araştırmalar gerekmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1- Çalışmamızda, karaciğerin fibrotik evresine göre oluşturulan erken evre fibrozis ve ileri evre fibrozis grupları arasında ACE gen polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.637$).

2- ACE gen polimorfizmi allellere ayrılarak fibrozis gruplarıyla tekrar karşılaştırıldı ve ACE gen allelleri ile fibrozis grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.374$).

3- Erken evre fibrozis ve ileri evre fibrozis grupları serum ACE düzeyi açısından karşılaştırıldı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.271$).

4- İleri evre fibrozis grubundaki hastalar Child sınıflamasına göre gruplara ayrıldı ve Child grupları ACE gen polimorfizmi karşılaştırıldı. Child grupları arasında ACE gen polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.572$).

5- İleri evre fibrozis grubunda Child sınıflamasına göre oluşturulan Child grupları serum ACE düzeyi açısından karşılaştırıldı. Child grupları arasında serum ACE düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.017$). İki karşılaştırmada farkın Child A ve C grupları arasındaki farklılıktan kaynaklandığı görüldü. Child A ile B ve Child B ile C gruplarında serum ACE düzeyi benzer bulunurken Child C grubu hastaların serum ACE düzeyi Child A grubundaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

6- İleri evre fibrozis grubundaki hastalarda MELD skorları hesaplandı ve ACE gen polimorfizmi MELD skoru ile karşılaştırıldı. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.907$).

7- İleri evre fibrozis grubundaki hastalarda MELD skoru ile serum ACE düzeyleri karşılaştırıldı ve MELD skoru ile serum ACE düzeyi arasında pozitif yönlü zayıf bir korelasyon bulundu ($p=0.016$, $r=0.18$).

8- KHB hastalarında fibrozis grupları ile ACE gen polimorfizmi ve serum ACE düzeyleri ayrı ayrı karşılaştırıldı ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0.879$, $p=0.225$).

9- KHC hastalarında fibrozis grupları ile ACE gen polimorfizmi ve serum ACE düzeyleri ayrı ayrı karşılaştırıldı ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0.392$, $p=0.648$).

10- NAYKH hastalarında fibrozis grupları ile ACE gen polimorfizmi ve serum ACE düzeyleri ayrı ayrı karşılaştırıldı ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0.492$, $p=0.456$).

11- Diğer alt tanı gruplarında (AKH, OİH, PBS) da hasta sayısı yetersiz olması nedeniyle karşılaştırmalar yapılamadı.

Sonuç olarak; ACE I/D gen polimorfizmi ile farklı sebeplerden kaynaklanan karaciğer hasarına bağlı oluşan karaciğer fibrozisinin derecesi arasında karşılıklı bir etkileşme saptayamadık. Bununla beraber, karaciğer sirozlu vakaların örneklem büyüklüğünün küçük olması, bu çalışmadan sağlam sonuçlar çıkarılması için bir kısıtlama olarak görünmektedir. ACE I/D polimorfizminin hepatik fibroz üzerindeki etkilerini tanımlamak için bu konuda ileri araştırmalar gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Sorrell MF, Belongia EA. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis B. *Ann Intern Med* 2009;104-110.
2. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J Viral Hepat* 1999; 6:35-47.
3. Amarapurkar D, Prafull K, Patel N, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: population based study. *Ann Hepatol* 2007; 6: 161-3.
4. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*. 1990 Oct;86(4):1343–1346.
5. M Kamruzzman Munshi, Mohammad N Uddin and Shannon S Glaser, The role of the renin-angiotensin system in liver fibrosis, *Exp Biol Med (Maywood)* 2011 236: 557.
6. Liaw YF, Leung N, Kao JH. Asian-Pacific Concensus Statement on the management of Chronic Hepatitis B. *Hepatol Int* 2008;2 263-283.
7. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11:97-107.
8. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B infection. *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1-20.
9. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2005;25:3-8.
10. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*. 2008;359:1486-1500.
11. Iloeje UH, Yang HI, Su J. Predicting liver cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-86.
12. Lok AS, MacMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;50:661-662.
13. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-42.

14. Fung SK, Lok AS. Hepatitis B virus genotypes: do they play a role in the outcome of HBV infection? *Hepatology* 2004;40:790-792.
15. Bozkaya H. Hepatit B enfeksiyonunun immunpatogenezi. *T Klin J Gastroenterohepatol* 2001;12:54-56.
16. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB. Acute hepatitis B virus infection. *J Infect Dis* 1985;151:599-603.
17. Fattovich G, Brollo L. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis B. *Gut* 1991;32:294-298.
18. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B. special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008;48:335-352.
19. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:S35-S50.
20. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118-1129.
21. Perlillo R. Hepatitis B and D. *Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology/Diagnosis/Management*. Chapter 78:1287-1312.
22. Pysopoulos NT, Reddy KR: Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2001; 3:71-78.
23. Shikata T, Uzawa T, Yoshiwara N, et al: Staining methods of Australia antigen in paraffin section detection of cytoplasmic inclusion bodies. *Jpn J Exp Med* 1974; 44:25-36.
24. Hoofnagle JH, Schafer DF: Serologic markers of hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis* 1986; 6:1-10.
25. Shiels MT, Taswell HF, Czaja AJ, et al: Frequency and significance of concurrent hepatitis B surface antigen and antibody in acute and chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1987; 93:675-680.
26. Chu CJ, Hussain M, Lok AS: Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 2002; 36:1408-1415.

27. Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, et al: A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. The Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1990; 323:295-301.
28. Werle B, Cinquin K, Marcellin P, et al: Evolution of hepatitis B viral load and viral genome sequence during adefovir dipivoxil therapy. *J Viral Hepat* 2004; 11:74-83.
29. Lai CL, Dienstag J, Schiff E, et al: Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2003; 36:687-696.
30. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J Viral Hepat* 1999; 6:35-47.
31. Wise M, Bialek S, Finelli L, et al: Changing trends in hepatitis C-related mortality in the United States, 1995-2004. *Hepatology* 2008; 47:1128-1135.
32. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al: Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: A randomised trial. *Lancet* 2001; 358:958-965.
33. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, et al: The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med* 2006;144:705-714.
34. Yu X, Qiao M, Atanasov I, et al: Cryo-electron microscopy and threedimensional reconstructions of hepatitis C virus particles. *Virology* 2007;367:126-134.
35. Robertson B, Myers G, Howard C, et al: Classification, nomenclature, and database development for hepatitis C virus (HCV) and related viruses: proposals for standardization. International Committee on Virus Taxonomy. *Arch Virol* 1998; 143:2493-2503.
36. Penin F, Dubuisson J, Rey FA, et al: Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology* 2004; 39:5-19.

37. Reed KE, Rice CM: Overview of hepatitis C virus genome structure, polyprotein processing, and protein properties. *Curr Top Microbiol Immunol* 2000; 242:55-84.
38. Pham TN, King D, Macparland SA, et al: Hepatitis C virus replicates in the same immune cell subsets in chronic hepatitis C and occult infection. *Gastroenterology* 2008; 134:812-822.
39. Bartosch B, Verney G, Dreux M, et al: An interplay between hypervariable region 1 of the hepatitis C virus E2 glycoprotein, the scavenger receptor BI, and high-density lipoprotein promotes both enhancement of infection and protection against neutralizing antibodies. *J Virol* 2005; 79:8217-8229.
40. Afdhal NH. The natural history of hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2004;24:38.
41. Santantonio T, Wiegand J, Gerlach JT. Acute hepatitis C: current status and remaining challenges. *J Hepatol* 2008;49:625-633.
42. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147-1171.
43. Zignego AL, Craxi A. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis* 2008;12:611-636.
44. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis C, antigens, antibodies and viral genomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22:1031-1048.
45. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea D. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-699.
46. Bartosch B, Thimme R, Blum HE, Zoulim F. Hepatitis C virus-induced hepatocarcinogenesis. *J Hepatol* 2009;51:810-820.
47. Safdar K, Schiff ER. Alcohol and hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2004;24:305-315.
48. Sebastiani G, Halfon P, Castera L, Pol S. Safe biopsy: a validated method for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009;49:1821-1827.
49. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. The epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:274-285.
50. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N. The metabolic syndrome as a predictor of non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005;143:722-8.

51. Matteoni CA, Younissi ZM, Gramlich T, Boparai N. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-1439.
52. Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolism. *Hepatology* 2010;52:774-788.
53. Leite NC, Salles GF, Aruoja AL, Cardoso CR. Prevalance and associated factors of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int* 2009;29:113-9.
54. Hashimoto E, Yatsuji S, Kaneda H, Yoshioki Y. The characteristics and natural history of Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res.* 2005;33:72-76.
55. Willner IR, Walters B, Patil SR, Reuben A. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2957-2961.
56. Liagnpunsakul S, Chalasani N. What do we recommend our patients with NAFLD about alcohol consumption? *Am J Gastroenterol* 2001;96:2957-2961.
57. Hui JM, Kench JG, Chitturi S, Sud A. Long term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;38:420-427.
58. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in US. *Am J Gastroenterol* 2003;98:960-7.
59. Kowdley KV. The role of iron in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2010;138:817-819.
60. Adams LA, Lymph JF, Sanderson SO, Linder KD. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113-21.
61. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis and metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37:917-923.
62. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, George J. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846-854.

63. Brunt M. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Semin Liver Dis* 2001;1:3-16.
64. Brunt NM, Janney CG, Bisceglie AM, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2467-74.
65. Dam-Larsen S, Becker U, Franzmann MB, Larsen K. Final results of long term, clinical follow-up in fatty liver patients. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44:1236-43.
66. Chen ZW, Chen LY, Dai HL, Fang LZ. Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2008 Aug;616-22.
67. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *New Eng J Med*.2002; 346:1222-1231.
68. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-9.
69. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005; 42: 132-8.
70. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113-21. 1.
71. Ishak KG, Zimmerman HJ, Ray MB. Alcoholic liver disease: pathologic, pathogenetic and clinical aspects. *Alcoholism Clin Exptl Res* 1991; 15: 45-66.
72. Lieber CS. Alcohol and the liver: 1994 update. *Gastroenterology* 1994;106:1085-1105.
73. Dolar E.: Klinik Karaciğer Hastalıkları. Bölüm 4, s. 133-146, 1.Baskı, Nobel&Güneş Tıp Kitabevi, 2002.
74. Day CP, James OF. Hepatic steatosis: innocent bystander or guilty party?. *Hepatol*. 1998; 27: 1463-1466.
75. Tsukamoto H, Xi XP. Incomplete compensation of enhanced hepatic oxygen consumption in rats with alcoholic centrilobular liver necrosis. *Hepatology* 1989;9: 302-306.
76. Toker N. Alkole bağlı karaciğer hasarında serbest radikallerin rolü. *Aktüel Tıp Dergisi* 2000; 5: 29-33.

77. Israel Y. Monoclonal and policlonal antibodies against acetaldehyde-containing epitopes in acetaldehyde-protein adducts. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1986; 83:7923-7927.
78. Albano E. Hydroxyethyl radicals in ethanol hepatotoxicity. *Frontiers in Bioscience.* 1999: 533-540.
79. A.Pares et al., Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. *J. Hepatol.* 1986; 2: 33-42.
80. Stewart S, Jones D, Day PD. Alcoholic liver disease: New insights into mechanisms and preventative strategies. *Trends in Molecular Medicine*, 2001; 7:408-413.
81. Temel Patoloji Kumar V. Cotran RS, Robbins SL. Çeviri Editörü: Prof. Dr.Uğur Çevikbaş. Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti. 2. Baskı. İstanbul. 1994: 545-550.
82. C.P. Day and O.F. James , Steatohepatitis: a tale of two ‘hits’?. *Gastroenterology* 1998; 114: 842–845.
83. S.Q. Yang, Lin HZ, Lane MD, Clemens M, Diehl AM. Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury: implications for the pathogenesis of steatohepatitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1997; 94: 2557-2562.
84. Letteron P, Fromenty B, Terris B, Degott C, Pessayre D. Acute and chronic hepatic steatosis lead to in vivo lipid peroxidation in mice. *J. Hepatol.* 1996; 24: 200-208.
85. Edward L, Krawitt MD. Autoimmune hepatitis. *N.Engl. J. Med.* 2006;354:54-66.
86. Czaja AJ, Emerging drug therapies and site specific interventions for autoimmune hepatitis *Medicinal Chemistry Reviews online* 2004, 1, 445-55.
87. Al-Khalidi JA, Czaja AJ, Current Concepts in the diagnosis, pathogenesis and treatment of autoimmune hepatitis. *Mayo Clin Proc*, December 2001, Vol 26.
88. Czaja AJ, Carpentar HA, Santrach PJ. Moore SB. Significance of HLA DR4 in type 1 autoimmune hepatitis, *Gastroenterology*, 1997,105;1502-7.
89. Kaymakoğlu Sebahattin, Otoimmün Hepatitler Ankara, 2003, 505.
90. Czaja AJ, Manns MP. The validity and importance of subtypes in autoimmune hepatitis: a point of view. *Am J Gastroenterol* 1995;90 1206-11.
91. Albert J. Czaja, Autoimmune liver disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 2005, 21:293-9.

92. Kaymakoğlu Sebahattin, Otoimmün Hepatitler Ankara, 2003, 503.
93. David H. Alpers, Autoimmune hepatitis, Gastroenterology Lippincott Williams Wilkins, 2002, s.565.
94. Carpenter HA, Cjaza AJ. The role of histologic evaluation in the diagnosis and management of autoimmune hepatitis and variants. Clin Liver Dis. 2002;6(3):685-705.
95. Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 2005; 353:1261.
96. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ; American Association for Study of Liver Diseases. Primary biliary cirrhosis. Hepatology 2009;50(1):291-308.
97. Dahlan Y, Smith L, Simmonds D, Jewell LD, Wanless I, Heathcote EJ, et al. Pediatric-onset primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 2003;125(5):1476-9.
98. Kim WR, Lindor KD, Locke GR 3rd, Therneau TM, Homburger HA, Batts KP, et al. Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a U.S. community. Gastroenterology 2000; 119:1631.
99. Balasubramaniam K, Grambsch PM, Wiesner RH, Lindor KD, Dickson ER. Diminished survival in asymptomatic primary biliary cirrhosis. A prospective study. Gastroenterology 1990; 98(6):1567-71.
100. Metcalf JV, Mitchison HC, Palmer JM, Jones DE, Bassendine MF, James OF. Natural history of early primary biliary cirrhosis. Lancet 1996;348(9039): 1399-402.
101. Grambsch PM, Dickson ER, Kaplan M, LeSage G, Fleming TR, Langworthy AL. Prognosis in primary biliary cirrhosis: Model for decision making. Hepatology 1989; 10(5):846-50.
102. Newton JL, Gibson GJ, Tomlinson M, Wilton K, Jones D. Fatigue in primary biliary cirrhosis is associated with excessive daytime somnolence. Hepatology 2006;44(1):91-8.
103. Newton JL, Davidson A, Kerr S, Bhala N, Pairman J, Burt J, et al. Autonomic dysfunction in primary biliary cirrhosis correlates with fatigue severity. Eur J Gastroenterol Hepatol 2007; 19(2):125-32.
104. Koulentaki M, Ioannidou D, Stefanidou M, Maraki S, Drigiannakis I, Dimoulios P, et al. Dermatological manifestations in primary biliary cirrhosis patients: a case control study. Am J Gastroenterol 2006; 101(3):541-6. Epub 2006 Feb 8.

105. Ahrens EH Jr, Payne MA, Kunkel HG, Eisenmenger WJ, Blondheim SH. Primary biliary cirrhosis. *Medicine (Baltimore)* 1950;29(4): 299-364.
106. Mills PR, Skerrow CJ, MacKie RM. Melanin pigmentation of the skin in primary biliary cirrhosis. *J Cutan Pathol* 1981;8(6):404-10.
107. Macmahon HE, Thannhauser SJ. Xanthomatous biliary cirrhosis; a clinical syndrome. *Ann Intern Med* 1949; 30(1):121-79.
108. Laurin JM, DeSotel CK, Jorgensen RA, Dickson ER, Lindor KD. The natural history of abdominal pain associated with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1994;89(10): 1840-3.
109. Scheuer PJ. Pathologic features and evolution of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 1998;73:179.
110. Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch A Pathol Pathol Anat* 1978; 379:103.
111. Campbell DJ. Circulating and tissue angiotensin systems. *J Clin Invest* 1987;78:1-5.
112. Kershenovich Stalnikowitz D, Weissbrod AB. Liver fibrosis and inflammation. A review. *Ann Hepatol.* 2003;2:159-63.
113. Schuppan D, Krebs A, Bauer M, Hahn EG. Hepatitis C and liver fibrosis. *Cell Death Differ* 2003;10 Suppl 1:59-67.
114. Parola M, Robino G. Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis. *J Hepatol.* 2001;35:297-306.
115. MacSween RNM, Burt AD, Portman BC, Ishak KG, Scheuer PJ, Anthony PP. *Pathology of the liver*, 4th edition, Churchill Livingstone, London 2002. P.313-62.
116. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The Observir, Metavir, Clinivir, And Dosvir groups. *Lancet* 1997; 349:825-32.
117. Benyon RC, Arthur MJ. Mechanism of hepatic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998; 27:75-85.
118. Benyon RC, Arthur MJ. Extracellular matrix degradation and the role of hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001; 21:373-84.

119. Burd AD. Pathobiology of hepatic stellate cells. *J Gastroenterol* 1999; 34:299-304.
120. Albanis E, Friedman SL. Hepatic fibrosis. Pathogenesis and principles of therapy. *Clin Liver Dis*. 2001;5(2):315-34.
121. Leroy V, Monier F, Bottari S, Trocme C, Sturm N, Hilleret MN, Morel F, Zarski JP. Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison with PIIINP and hyaluronic acid. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(2):271-9.
122. Neubauer K, Saile B, Ramadori G. Liver fibrosis and altered matrix synthesis. *Can J Gastroenterol*. 2001;15(3):187-93.
123. Maher JJ. Cytokines: overview. *Semin Liver Dis*. 1999;19(2):109-15.
124. Friedman SL. Stellate cells: a moving target in hepatic fibrogenesis. *Hepatology*. 2004;40(5):1151-9.
125. Revers HL, Friedman SL. Activation of hepatic stellate cells a key issue in liver fibrosis. *Front Biosci*. 2002; 7:d808-26.
126. Bataller R, Brenner DA. Hepatic stellate cells is a target for the treatment of liver fibrosis. *Semin Liver Dis*. 2001;21(3):437-51.
127. Friedman SL. Mac the knife? Macrophages-the double-edged sword of hepatic fibrosis. *J Clin Invest*. 2005;115(1):29-32.
128. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest*. 2005;115(2):209-18.
129. Vaillant B, Chiamonte MG, Cheever AW, Soloway PD, Wynn TA. Regulation of hepatic fibrosis and extracellular matrix genes by the Th response: new insight into the role of tissue inhibitors of metalloproteinases. *J Immunol*. 2001;167(12):7017-26.
130. Poli G. Pathogenesis of liver fibrosis: role of oxidative stress. *Mol Aspects Med*. 2000;21(3):49-98.
131. Rockey DC. The cell and molecular biology of hepatic fibrogenesis. Clinical and therapeutic implications. *Clin Liver Dis*. 2000;4(2):319-55.
132. Guo CY, Wu CY, Wu YB, Zhong MZ, Lu HM. Effects of endothelin 1 on hepatic stellate cell proliferation, collagen synthesis and secretion, intracellular free calcium concentration. *World J Gastroenterol*. 2004;10(18):2697-700.

133. Chen MH, Chen JC, Tsai CC, Wang WC, Chang DC, Tu DG, Hsieh HY. The role of TGF β -1 and cytokines in the modulation of liver fibrosis by sho-saiko-to in rats bile duct ligated model. *J Ethnopharmacol.* 2005;97(1):7-13
134. Schuppan D, Porov Y. Hepatic fibrosis: From bench to bedside. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17Suppl 3:300-5.
135. Paradis V, Dargere D, Bonvoust F, Vidaud M, Segarini P, Bedossa P. Effects and regulation of connective tissue growth factor on hepatic stellate cells. *Lab Invest.* 2002;82(6):767-74.
136. Wu J, Zern MA. Hepatic stellate cells: a target for the treatment of liver fibrosis. *J Gastroenterol.* 2000;35(9):665-72.
137. Pinzani M, Rombouts K. Liver fibrosis: from the bench to clinical targets. *Dig liver this.* 2004;36(4):231-42.
138. Wang XZ, Zhang SJ, Chen YX, Chen ZX, Huang YH, Zhang LJ. Effects of platelet-derived growth factor and interleukin-10 on Fas/Fas-ligand and Bcl-1/Bax mRNA expression in rat hepatic stellate cells in vitro. *World J Gastroenterol.* 2004;10(18):2706-10.
139. Geng XX, Yang Q, Xie RJ, Luo XH, Han B, Ma L, Li CX, Cheng ML. In vivo effects of Chinese herbal recipe, Dan shaohuaxian, on apoptosis and proliferation of hepatic stellate cells in hepatic fibrotic rats. *World J Gastroenterol.* 2005;11(4):561-6.
140. Rockey DC. Antifibrotic therapy in chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(2):95-107.
141. Albanis E, Safadi R, Friedman SL. Treatment of hepatic fibrosis: almost there. *Curr Gastroenterol Rep.* 2003;5(1):48-56.
142. Campbell DJ. Circulating and tissue angiotensin systems. *J Clin Invest* 1987;78:1-5.
143. Akalın S, Akçiçek F, Büyüköztürk K, Canberk A, Çağlar N, Eryılmaz Y. Anjiotensin II ve anjiotensin II antagonistleri. 1. baskı. İstanbul: Print Center; 2001:s.58-65.
144. Ganong WF. Ganong Tıbbi Fizyoloji, Çeviri Doğan A. İstanbul Barış Kitabevi, 1995: 496-500.

145. Hooper NM, Keen J, Pappin DJC. Angiotensin converting enzyme. *Biochem. J.* 1987; 247: 85-93.
146. Ehlers MRW, Riordan JF. Angiotensin convertig enzyme: new concepts its biological role, *biochemistry* 1989; 28: 5311-5318.
147. Mattei MG, Hubert C, Alhenc- Gelas ve ark. Angiotensin-I converting enzyme gene is on chorosome 17. *Cytogenet. Cell Genet* 1999; 51: 1041.
148. Tomita H, Ina Y, Sugiura Y ve ark. Polymorphism in the angiotensin converting enzyme (ACE) gene and sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 255–259.
149. Maliarik MJ, Rybicki BA, Malvitz E ve ark. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and risk of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1566–1570.
150. Arbustini E, Grasso M, Leo G ve ark. Polymorphism of Angiotensin converting enzyme gene and sarcoidosis. *Am. J. Respir Crit Care Med* 1996; 153: 851-854.
151. Furuya K, Yamaguchi E, Itoh A ve ark. Deletion polymorphism in the angiotensin I converting enzyme (ACE) gene as a genetic risk factor for sarcoidosis. *Thorax* 1996; 51: 777–780.
152. M Kamruzzman Munshi, Mohammad N Uddin and Shannon S Glaser, The role of the renin-angiotensin system in liver fibrosis, *Exp Biol Med (Maywood)* 2011 236:557.
153. Jonsson JR, Clouston AD, Ando Y, Kelemen LI, Horn MJ, Adamson MD, Purdie DM, Powell EE. Angiotensin-converting enzyme inhibition attenuates the progression of rat hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 2001;121:148–55.
154. Kurikawa N, Suga M, Kuroda S, Yamada K, Ishikawa H. An angiotensin II type 1 receptor antagonist, olmesartan medoxomil, improves experimental liver fibrosis by suppression of proliferation and collagen synthesis in activated hepatic stellate cells. *Br J Pharmacol* 2003;139:1085–94.
155. Terui Y, Saito T, Watanabe H, Togashi H, Kawata S, Kamada Y, Sakuta S. Effect of angiotensin receptor antagonist on liver fibrosis in early stages of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:1022.

156. Yokohama S, Tokusashi Y, Nakamura K, Tamaki Y, Okamoto S, Okada M, Aso K, Hasegawa T, Aoshima M, Miyokawa N, Haneda M, Yoneda M. Inhibitory effect of angiotensin II receptor antagonist on hepatic stellate cell activation in non-alcoholic steatohepatitis. *W J Gastro* 2006;12:322–6.
157. Rimola A, Londono MC, Guevara G, Bruguera M, Navasa M, Forns X, Garcia-Retortillo M, Garcia-Valdecasas JC, Rodes J. Beneficial effect of angiotensin-blocking agents on graft fibrosis in hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Transplantation* 2004;78:686–91.
158. Corey KE, Shah N, Misdraji J, Abu Dayyeh BK, Zheng H, Bhan AK, Chung RT. The effect of angiotensin-blocking agents on liver fibrosis in patients with hepatitis C. *Liver Int* 2009;29:748–53.
159. Arroyo V, Bosch J, Mauri M, Viver J, Mas A, Rivera F, Rodes J. Renin, aldosterone and renal haemodynamics in cirrhosis with ascites. *Eur J Clin Invest* 1979;9:69–73.
160. Munshi MK, Uddin MN, Glaser SS. The role of the renin-angiotensin system in liver fibrosis. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2011 May 1;236(5):557-66. doi: 10.1258/ebm.2011.010375. Epub 2011 Apr 20.
161. Hala M. Raslan, Khaldia S. Amr, Yasser A. Elhosary, Wafaa M. Ezzat, Nour A. Abdullah, Hassan E. El-Batae. Possible role of angiotensin-converting enzyme polymorphism on progression of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 105 (2011) 396–400.
162. E. H. Forrest, D. Thorburn, E. Spence, K. A. Oien, G. Inglis, C. A. Smith, E. A. B. McCrudden, R. Fox and P. R. Mills. Polymorphisms of the renin–angiotensin system and the severity of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Journal of Viral Hepatitis*, 2005, 12, 519–524.
163. Schweisfurth H, Wernze H. Changes in serum angiotensin 1 converting enzyme in patients with viral hepatitis and cirrhosis. *Acta Hepatogastroenterol* 1979; 26: 207–210.
164. Sakata T, Takenaga N, Endoh T, Wada O, Matsuki K. Diagnostic significance of angiotensin converting enzyme activity in biochemical tests with special reference of chronic liver disease. *Jpn J Med* 1991; 30: 402–407.

165. E. E. Powell, C. J. Edwards-Smith, J. L. Hay, A. D. Clouston, D. H. Crawford, C. Shorthouse, D. M. Purdie, J. R. Jonsson. Host Genetic Factors Influence Disease Progression in Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 2000;31:828-833.
166. C. Fabris, C. Smirne, S. Fangazio, P.Toniutto, M.Burlone, R. Minisini, D. Bitetto, E. Falletti, A. Cerutti, M. Pirisi. Influence of angiotensin-converting enzyme I/D gene polymorphism on clinical and histological correlates of chronic hepatitis C. *Hepatology Research* 2009; 39: 795–804.
167. Purnak T, Beyazit Y, Oztas E, Yesil Y, Efe C, Torun S, Celik T, Tenlik I, Kurt M, Ozaslan E. Serum angiotensin converting enzyme level as a marker of fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2012 Jun;13(2):244-9. doi: 10.1177/1470320311434241. Epub 2012 Jan 25.
168. Oruc N, Lamb J, Whitcomb D. C, Sass D.A. The ACE gene I/D polymorphism does not affect the susceptibility to or prognosis of PBC. *Turk J Gastroenterol* 2008; 19 (4): 250-253.
169. Guclu M, Yakar T, Serin E. Angiotensin Converting Enzyme Gene (I/D) Polymorphism and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Eur J Gen Med* 2010;7(2):136-142.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı



TOPLANTI TARİHİ : 07/08/2012
TOPLANTI NO : 2012/16

KARARLAR :

- 3- B.E.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Sevil UYGUN İLİKHAN'ın sorumluluğunda yapılacak olan 2012-94-26/06 Protokol no'lu "Kronik B ve C Viral Hepatit, Non Alkolik Steatohepatit, Alkolik Karaciğer Hastalığı, Primer Bilier Siroz ve İnaktif HBV Taşıyıcılarında Serum ACE Seviyeleri ve ACE Gen Polimorfizminin Araştırılması ve Verilerin Karaciğer Fibrotik Evresi ile Karşılaştırılması" konulu çalışmanın Etik Kurallara uygunluğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç. Dr. Banu DOĞAN GÜN
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı