

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT B ve C HASTALARINDA
PROLAKTİN ve TİROİD HORMONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hamza Murat AKIN
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi

DANIŞMANLAR
Prof.Dr. Tevfik SABUNCU
Yrd.Doç.Dr. Süda TEKİN KORUK

ŞANLIURFA
2009



T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT B ve C HASTALARINDA
PROLAKTİN ve TİROİD HORMONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hamza Murat AKIN
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi

DANIŞMANLAR
Prof.Dr. Tefik SABUNCU
Yrd.Doç.Dr. Süda TEKİN KORUK

ŞANLIURFA
2009

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında bana destek olan başta tez danışmanlarım İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Tefik SABUNCU ile Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Yrd. Doç. Dr. Süda TEKİN KORUK hocalarıma, tezimin istatistiksel çalışmalarına katkıda bulunan Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyelerinden sayın Yrd. Doç. Dr. İbrahim KORUK hocama, eğitimim süresince ve yaptığım çalışmalarımda her zaman destek, ilgi ve anlayışını gördüğüm, yetişmemde büyük katkıları olan değerli hocalarım Sayın Yrd. Doç. Dr. Suzan TABUR, Yrd. Doç. Dr. Hakan BÜYÜKHATİPOĞLU ve Yrd. Doç. Dr. İbrahim ERTUĞRUL'a, eğitimimin bir döneminde bizimle birlikte olan, bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum Doç. Dr. F. Füsun BÖLÜKBAŞ, Doç. Dr. Cengiz BÖLÜKBAŞ, Doç. Dr. Yaşar NAZLIGÜL, Doç. Dr. Mehmet HOROZ'a ve rotasyon programlarında çalışmaktan onur duyduğum Kardiyoloji Anabilim Dalı, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine; yetişmemde katkıları olan bütün hocalarıma, tüm asistan arkadaşlarıma, hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen aileme ve birlikte çalıştığımız tüm yardımcı hastane personeline teşekkür ederim.

Dr. Hamza Murat AKIN

2009

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II-IV
KISALTMALAR	V-VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
ÖZET	IX-X
ABSTRACT	XI-XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hepatit B virüsü	2
2.1.1. HBV Yapısı	2-3
2.1.2. HBV Bulaşma Yolları	4
2.1.3. Epidemiyoloji	5
2.1.3.1. Dünyada HBV Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi	5
2.1.3.2. Türkiyede HBV Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi	6
2.1.4. Tanı Yöntemleri	6
2.1.4.1. Serolojik Tanı Yöntemleri	7
2.1.4.2. Moleküler Tanı Yöntemleri	8
2.1.5. Patoloji	8
2.1.6. HBV Enfeksiyonunda Klinik Bulgular	8
2.1.6.1. Akut HBV Enfeksiyonunda Klinik Bulgular	8-9
2.1.6.2. Kronik Hepatit B'de Klinik Bulgular	9
2.1.6.3. Kronik Hepatit B'nin Güncel Tedavisi	11
2.2. Hepatit C Virüsü	12
2.2.1. HCV Yapısı	12
2.2.2. Hepatit C Virüsünün Tanısı	13
	II
2.2.3. Epidemiyoloji ve Korunma	13

2.2.4. Bulaşma Yolları	14
2.2.4.1. Meslek ile ilgili Bulaşma	14
2.2.4.2. Kan ve Kan Ürünleri Transfüzyonu	14
2.2.4.3. Nazokomiyal Bulaşma	14
2.2.4.4. Hemodiyaliz Hastaları	14
2.2.4.5. İntravenöz İlaç Bağımlılığı	14
2.2.4.6. Cinsel Yolla Bulaşma	15
2.2.4.7. Perinatal Bulaşma	15
2.2.4.8. İntrafamilial Bulaşma	15
2.2.4.9. Diğer Bulaşma Yolları	15
2.2.5. Klinik Bulgular ve Tanı	16
2.2.5.1. Akut Hepatit C	16
2.2.5.2. Kronik Hepatit C	16
2.2.6. Doğal Seyir	17
2.2.7. Kronikleşme Patogenezi	17
2.2.8. Kronik Karaciğer Hastalığı Tanısı Alanlarda Hepatit C'nin doğal seyri	18
2.2.9. Hastalığın ciddiyetini etkileyen kofaktörler	19
2.2.10. Ekstrahepatik Sendromlar	19
2.2.11. Tedavide Kullanılan İlaçlar	19
2.3. Tiroid Bezi ve Fonksiyonları	20
2.3.1. Moleküler Fizyoloji	20
2.3.2. Tiroid Hormonunun Genel Etkileri	20
2.3.3. Tiroid Hastalıkları	22
2.3.4. Hipertiroidi	22
2.3.5. Hipotiroidi	24
2.3.6. Tiroid Nodülleri	26

2.4. Prolaktin	27
3. MATERYAL ve METOD	28
3.1. Hasta Grubu ve Çalışma Protokolü	28
3.2. Yöntem	28
3.2.1. Olgu Dışlama Kriterleri	28
3.2.2. Kontrol Grubu Seçme Kriterleri	29
3.3. İstatistik	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ	42
7. KAYNAKLAR	43-52

AHB	Akut Hepatit B
AHC	Akut Hepatit C
AIDS	Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromu
ALT	Alanin aminotransferaz
ALP	Alkalen Fosfataz
Anti-HBc IgM	Hepatit B virüs kor IgM antikoru
Anti-HBc IgG	Hepatit B virüs kor IgG antikoru
Anti-HBe	Hepatit B virüs e antikoru
Anti-HBs	Hepatit B virüs yüzey antikoru
Anti-HCV	Hepatit C virüs antikoru
AST	Aspartat aminotransferaz
BRC	Bromokriptin
DA	Dopamin Agonisti
DNA	Deoksiribonükleik asit
EIA	Enzyme İmmuno Assay
ELİSA	Enzyme-linked immunosorbent assay
FT3	Serbest T3
FT4	Serbest T4
GABA	Gama ammino bütirik asit
GGT	Gama Glutamil Transpeptidaz
GTP	Guanozin Trifosfat
HBV	Hepatit B virüsü
HBcAg	Hepatit B kor antijeni
HBeAg	Hepatit B e antijeni
HBsAg	Hepatit B yüzey antijeni
HBV DNA	Hepatit B virüs DNA
HCC	Hepatoselüler Karsinom
HCV	Hepatit C virüsü

V

HCV RNA	Hepatit C virüs RNA
----------------	---------------------

HDV	Hepatit D virüsü
HIV	Human İmmundeficiency virus
İFN	İnterferon
İİAB	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
KAB	Kabergolin
KML	Kronik Myelösiter Lösemi
Mx proteini	Matriks Proteini
NHL	Non Hodgkin Lenfoma
ORF	Open reading frame
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PEG	Pegylated
PRL	Prolaktin
RIA	Radio immunoassey
RNA	Ribonükleik asit
RT	Revers transkriptaz
SSRI	Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörü
TBG	Tiroksin Bağlayıcı Globulin
TRH	Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
USG	Ultrasonografi
VIP	Vazoaktif İntestinal Peptid

VI

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1 : Gruplara göre yaş dağılımı	30
Şekil 2 : Gruplara göre AST değerleri	31
Şekil 3 : Gruplara göre ALT değerleri	32
Şekil 4 : Gruplara göre Prolaktin değerleri	33
Şekil 5 : HBV DNA'nın AST ile olan ilişkisi	34
Şekil 6 : HBV DNA'nın ALT ile olan ilişkisi	35
Şekil 7: HCV RNA'nın ALT ile olan ilişkisi	36
Şekil 8: HCV RNA'nın AST ile olan ilişkisi	36

Tablo 1 Değişkenlere göre grupların istatistiksel analizi

37

ÖZET

KRONİK HEPATİT B ve C HASTALARINDA PROLAKTİN ve TİROİD HORMONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Çalışmada, kronik Hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu olan olgularda viral yük ve karaciğer enzimleri ile ön hipofiz hormonlarından prolaktin, TSH ve FT3, FT4 arasındaki ilişki amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı ile Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalına Mayıs 2007-Mayıs 2008 yılları arasında yatırılarak veya ayaktan yapılan tetkikler sonucu kronik hepatit B (KHB) tanısı konulan 15 hasta (10 erkek, 5 kadın), kronik hepatit C (KHC) tanısı konulan 15 hasta (7 erkek, 8 kadın) ile 30 sağlıklı gönüllü (15 erkek, 15 kadın) alındı. Çalışma öncesi Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Çalışmaya KHB ile KHC tanısı almış, nonsirotik, son 6 ay içerisinde herhangi bir antiviral tedavi almamış, 18-65 yaş arası olgular dahil edildi. Bu hastaların viral yük, karaciğer enzimleri (AST, ALT), prolaktin, TSH ile FT3 ve FT4 düzeyleri incelendi. Çalışmada üç grup oluşturuldu; birinci grup KHB'li hastalar, ikinci grup KHC'li hastalar ve üçüncü grup sağlıklı gönüllülerden oluşmakta idi.

Bulgular: Üç grup AST düzeyi açısından karşılaştırıldı. İkinci grup hastalarda AST düzeyi, birinci ve üçüncü gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (her iki $p<0.05$). Diğer yandan AST düzeyi açısından 1.grup ile 3.grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). ALT düzeyi açısından karşılaştırıldığında, ikinci grup hastalarda ALT düzeyi, hem birinci grup hastalarla hem de üçüncü grup hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (her iki $p<0.05$). Yine birinci grup hastalarda da ALT düzeyleri üçüncü grup hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$).

Prolaktin düzeyi açısından karşılaştırıldığında birinci grup hastalarda prolaktin düzeyi, ikinci gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p < 0.05$). Üçüncü grup hastalarda ise ikinci grup hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Üçüncü grup hastalar, birinci gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.05$). Her üç grup TSH, FT3 ve FT4 düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Bu üç grup arasında istatistiksel olarak herhangi bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Çalışmamızda HBV DNA düzeyleri ile AST düzeyleri arasındaki korelasyon incelendi, HBV DNA düzeyleri ile AST düzeyleri arasında bir korelasyon yoktu ($r: 0.06$; $p: 0.81$). Yine HBV DNA düzeyleri ile ALT düzeyleri incelendi, HBV DNA düzeyleri ile ALT düzeyleri arasında korelasyon yoktu ($r: -0.04$; $p: 0.9$). Çalışmamızda HCV RNA düzeyleri ile AST düzeyleri arasındaki korelasyon incelendi, HCV RNA düzeyleri ile AST arasında orta düzeyde negatif yönlü bir ilişki saptandı ($r: -0.52$, $p: 0.04$). Yine HCV RNA düzeyleri ile ALT düzeyleri arasındaki ilişki incelendi, HCV RNA düzeyleri ile ALT arasında korelasyon yoktu ($r: -0.51$; $p: 0.052$).

Sonuçlar: Çalışmamızın sonuçları ile literatür bilgileri değerlendirildiğinde KHB ve KHC'li hastalarda tiroid hormonlarının kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı olmadığı, prolaktin düzeyinin KHB'li hastalarda anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. Bu durum, KHB'nin hipotalamohipofizer sistem üzerine inhibitör etki oluşturduğunu düşündürmüştür. Bu sonuçların diğer çalışmalarla birlikte daha detaylı olarak incelenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: HBV DNA, HCV RNA, Prolaktin, TSH, Serbest T3, Serbest T4

ABSTRACT

ASSESSMENT of THYROID HORMONES and PROLACTIN IN THE CHRONIC HEPATITIS B and C PATIENTS

Objective: The aim of our study was to determine relationship between viral load and liver enzymes by prolactin, TSH and FT3, FT4 from anterior hypophysis hormones in the cases hepatitis b and c infection

Methods: Between May 2008 and May 2009, 15 (10 males, 5 females) chronic hepatitis b (CHB), 15 (7 males, 8 females) chronic hepatitis c (CHC) patients and 30 (15 males, 15 females) healthy controls, who had been followed up in Infectious Disease Outpatient Clinic and gastroenterology Clinic at Harran University Faculty of Medicine were included into the study. The study was approved by our Institution Ethics Committee. Fifteen CHB and Fifteen CHC, nonchirrotic, untreated with antiviral therapy in the last six month, 18-65 age were included into the study. It was constituted in three study group; first group patients CHB patients, second group CHC patients and third group as the control group was constituted.

Results: Three group was compared aspect of AST level. AST level in the second group patients were statistically significant higher than first and third group (each two $p < 0.05$). On the other hand, It was not statistically significant between first and third group aspect of AST level ($p > 0.05$). When it was compared aspect of ALT, second group patients were statistically significant higher between than first and third group (each two $p < 0.05$). First group patients was also statistically significant high compared with third group patients aspect of ALT levels ($p < 0.05$).

When it was compared aspect of prolactin; prolactin level of first group were statistically significant lower than second group ($p < 0.05$). Third group patients were not statistically significant compared with second group patients ($p > 0.05$). Third group patients were statistically significant high compared with first group ($p < 0.05$). Each three groups were compared aspect of TSH, FT3 and FT4. They were not statistically significant in each this three group each other ($p > 0.05$).

Our study examined correlation between HBV DNA levels and AST levels, and positive correlation was not found between HBV DNA levels and AST levels ($r: 0.06$; $p: 0.81$). It was also examined correlation between HBV DNA levels and ALT levels, and positive correlation was not found between HBV DNA levels and ALT levels ($r: -0.04$; $p: 0.9$).

Our study examined correlation between HCV RNA levels and AST levels, It was determined middle degree negative correlation between HCV RNA levels and AST levels ($r: -0.52$, $p: 0.04$). It was also examined correlation between HCV RNA levels and ALT levels, slight positive correlation was found between HCV RNA levels and ALT levels ($r: -0.51$; $p: 0.052$).

Conclusion: When it was assesment both our outcomes and literature knowledge, CHB patients and CHC patients were determined statistically nonsignificant than control group of thyroid hormones, and it was also determined lower statistically significant of prolactin levels. Therefore, it was considered that CHB constitutes inhibitor effect on hypothalamohypophyser system. These results should be studied more detailed in other studies.

Key Words: HBV DNA, HCV RNA, Prolactin, TSH, Free T3, Free T4

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV) akut/kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinomun en önemli etkenlerinden birisidir. Tüm dünyada 400 milyonu aşkın sayıda kişinin HBV ile kronik olarak enfekte olduğu ve her yıl global olarak izlenen 530.000 hepatoselüler karsinom olgusunun 316.000'inin HBV ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Her yıl dünyada 1.000.000'a yaklaşan sayıda kişi, HBV enfeksiyonu ile ilgili komplikasyonlardan kaybedilmektedir. Etkili bir aşısı olan HBV enfeksiyonları bütün dünyada ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak önemini sürdürmektedir (1,2).

Hepatit C virüs enfeksiyonu da tüm dünyada yaygın olup önemli bir sağlık sorunudur. Dünyada HCV enfeksiyonu sıklığı %3 civarındadır. Avrupa'da prevalansı %0.5-2 arasında değişmektedir. Dünya genelinde yaklaşık 200 milyon kadar HCV ile enfekte hasta vardır. HCV enfeksiyonu genellikle asemptomatik seyredir. HCV ile enfekte kişilerin %55-85'inde Hepatit C enfeksiyonu kronikleşmektedir (98,99).

Kronik HCV enfeksiyonu da yine HBV gibi siroz ve HCC gelişimine neden olmaktadır. Kronik HCV'nin her yıl %30 oranında siroza, %3-5 oranında hepatoselüler karsinomaya, %12 oranında karaciğer yetmezliğine ilerleme riski mevcuttur. HCV esas olarak kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu ve kontamine iğnelerin kullanılması ile parenteral yoldan bulaşır. Günümüzde en önemli bulaş yolu intravenöz ilaç kullanımı olmuştur (98,99).

Dünyada ve ülkemizde sık karşılaşılan Hepatit B ve C enfeksiyonlarında ekstrahepatik bulgular da siktir. Bunlardan tiroid fonksiyonları ve hipotalamohipozer adrenal akstaki bozukluklar üzerinde sıklıkla çalışılmıştır. Her ne kadar sirozda ön hipofizer hormon düzeylerinin etkilenmiş olduğu gösterilmişse de siroza ilerlememiş hepatitli olgularda bu ilişki açık değildir. Enfeksiyonun siroza ilerleyişinde hormonal durumun katkısı olabileceği gibi hepatit enfeksiyonunun aktivasyonu çeşitli sitokinlerin salınımına yol açarak hormon düzeylerini etkileyebilir. Kronik Hepatit B ve C'deki viral aktivite ile hipotalamohipofizer adrenal aks arasında ilişki net olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bu çalışmada amacımız kronik Hepatit B ve C'li olgularda viral yük, karaciğer enzimleri ile ön hipofiz hormonlarından prolaktin, TSH ve Serbest T3, Serbest T4 arasındaki ilişkiyi saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HEPATİT B

Hepatit B Virüsü (HBV) akut/kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinomun en önemli etkenlerinden birisidir. Tüm dünyada 400 milyonu aşkın sayıda kişinin HBV ile kronik olarak enfekte olduğu ve her yıl global olarak izlenen 530.000 hepatoselüler karsinom olgusunun 316.000'inin HBV ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Her yıl dünyada 1.000.000'a yaklaşan sayıda kişi, HBV enfeksiyonu ile ilgili komplikasyonlardan kaybedilmektedir. Etkili bir aşısı olan HBV enfeksiyonları bütün dünyada ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak önemini sürdürmektedir (1,2).

HBV ilk defa Blumberg ve arkadaşları tarafından 1965 yılında "Avustralya(Au) Antijeni" olarak tanımlanan bir serum proteini olarak rapor edilmiş, 1970 yılında ise tüm virionun elektron mikroskopi görüntüleri saptanarak "Dane Partikülleri" adını almıştır. HBV enfeksiyöz partikülü olan 42 nm büyüklüğündeki Dane partikülleri dışında 22 nm'lik sferik ve 22x100-200 nm büyüklüğündeki filamentöz partiküller de elektron mikroskopunda tarif edilmiş, bunu izleyen yıllarda çeşitli çalışmalarda virüsün genomik yapısı ve proteinleri karakterize edilmiştir (3).

2.1.1. HBV Yapısı

HBV Hepadnaviridae ailesinde sınıflandırılmaktadır ve bu ailenin prototip üyesidir. HBV sadece insan ve şempanzelerin karaciğerlerinde enfeksiyon oluşturur (4). HBV diğer DNA virüslerinden farklı bazı özellikler taşıyan küçük, zarflı bir DNA virüsüdür. Viral genom kısmen çift (\approx % 70), kısmen tek iplikli (\approx % 30) yaklaşık 3200 nükleotidden oluşan, oldukça küçük bir çembersel DNA'dan oluşur. İkozahedral bir kapsid içerisinde bulunur. Bunun dışında ise üç farklı yüzey antijenini taşıyan lipid yapılı zarf yer alır HBV bir DNA virüsü olmasına karşın Revers Transkriptaz (RT) enzimi kodlar ve RNA aracısı üzerinden replike olur. Zarflı bir virus olmasına rağmen eter, düşük pH, ısı, dondurma ve çözmeye

oldukça dirençlidir. Bu özellikler virüsün kişiden kişiye geçişteki etkinliğine katkıda bulunur ve dezenfektan direncini sağlar (4).

HBV 'de genetik bilginin tamamı uzun sarmal üzerinde kodlanmış olup bu sarmal S, C, X ve P kısaltmaları ile gösterilen dört değişik protein kodlayan nükleik asit dizisi (open reading frame: ORF)'ne sahiptir. ORF'lerin transkripsiyonu promoter (prom: başlatıcı) ve enhancer (enh: güçlendirici) denilen düzenleyici dizinler tarafından kontrol edilmektedir. HBV genomunda fonksiyonel olarak tanımlanmış en az 4 promoter (pre-S1 prom, S prom, X prom ve pre-C prom) ve 2 enhancer (Enh 1 ve Enh 2) bölgesi bulunmaktadır. Ayrıca S geni içinde yer alan ve Enh 1 ile bağlantılı olarak glukokortikoid varlığında gen ekspresyonunu yaklaşık 5 kat kadar arttıran bir elemanın (GRE: glucocorticoid responsive element) varlığı da tanımlanmıştır (4).

2.1.1.1. HBV Antijenleri

A. Kılıf (yüzey) proteinleri ve HBsAg: HBV'nun S geni tarafından kodlanan yüzey proteinleri altı farklı polipeptitden oluşur. Dane partikülünün yanı sıra sferik ve tübüler partiküllerde de bulunur. S geninde okuma işlemi ilk kodondan başlarsa pre-S1+pre-S2+S bölgeleri okunur ve büyük protein (L: large protein) oluşur. İkinci kodondan başladığında ise pre-S2+S bölgeleri okunur ve orta protein (M: middle protein) meydana gelir. Sadece S bölgesi okunursa küçük protein (S: small protein) oluşur. Bu proteinler partikül yüzeyinde farklı oranlarda bulunurlar (5). HBV enfeksiyonunda S proteinine karşı antikor oluşması hastalıktan koruyucudur (5,6).

B. Kor (nükleokapsid) proteinleri; HBcAg ve HBeAg: C geninde okuma işlevi iki farklı kodondan başlayabildiği için C ve pre-C olmak üzere iki farklı bölgeye ayrılır, Hepatit B kor antijeni (HBcAg) ve Hepatit B e antijeni (HBeAg)'ni sentezleyebilir. Ortak determinantlara sahip bu iki proteinin antijenik özellikleri farklıdır (7). HBcAg sadece karaciğerde bulunmasına karşın dolaşımda bulunan HBeAg'i albumin, immunglobulin ve α - antitripsinle bağlanır, yapısındaki HBcAg ile ilgili yapılar maskelenir ve anti-HBe (Hepatit B virüs e antikor) ile reaksiyon verir. HBeAg'nin görevi tam olarak bilinmese de replikasyon için gerekli değildir (5,6). HBcAg ile çapraz immün reaksiyonu nedeniyle konak immün yanıtını virüsle enfekte hücrelerden uzak tuttuğu sanılmaktadır (5,6). HBcAg dolaşımda sadece Dane partikülleri içinde bulunur. Her iki proteinin de immünojen özelliği vardır. HBcAg'nin immünojenitesi HBsAg'den daha fazla olduğundan, T hücre bağımsız antijen

özelliği vardır. Üzerinde immün dominant epitop fazlaca olan HBV kor proteini kronik hepatit B’de immün cevap için ana hedefdir (5,6).

C. P proteini: HBV genomunun yaklaşık %75’ini oluşturan P geni tarafından kodlanır. P proteini RT, endonükleaz ile DNA ve RNA bağımlı polimeraz aktivitesine sahiptir. İmmünojen özelliği bulunur ve (-) DNA sarmalının sentezinde belirli aşamalarda düzenleyici rolü vardır (5,6).

D. X proteini (HBx): HBV genomundaki en küçük gen bölgesi olan X geni ürünü olan X proteini virüs replikasyonu için gereklidir. HBx viral genom transkripsiyonunda aktivatör role sahiptir. Hepatit B x antijeni (HBxAg)’nin tümör süpresör gen ürününün (p53) işlevini bozarak kronik enfeksiyondaki HCC gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir (5,6).

2.1.2. HBV Bulaşma Yolları

HBV enfeksiyonunun en önemli rezervuarı kronik HBV taşıyıcılarıdır. Taşıyıcılar veya akut hastalık geçiren kişiler hastalığın bulaşmasında etkilidir (6,8-11). HBV bulaşmasından enfekte kan ve vücut sıvıları (semen, vajinal sıvılar, tükürük gibi) sorumludur. Fekal oral yolla bulaşmasa da enfekte bireyin kan veya salgısı hasarlı mukoza ile temas ederse bulaşma söz konusu olabilir. Bulaşmada mevsim ve yaş önemli değildir (9,11,12).

HBV’nun dört ana bulaşma yolu vardır;

A. Parenteral (perkütan) bulaşma: En önemli bulaşma yollarından biridir. Enfekte kan ve kan ürünleri transfüzyonu, damar içi ilaç kullanımında ortak enjektör kullanımı, hemodiyaliz, endoskopi, dövme yaptırma, akupunktur, kan bulaşmış günlük temizlik malzemeleri (havlu, jilet, banyo malzemeleri v.b.) perkütan yolla virüsün bulaşmasına neden olmaktadır. Sağlık personeli, sürekli transfüzyon alan veya hemodiyalize giren hastalar,

uyuşturucu bağımlıları riskli gruba girmektedir (6,9,11,12).

B. Cinsel temasla bulaşma: Genital sekresyonlar kandan daha az virüs içerirler. Fakat cinsel temas sırasında mukoza bütünlüğü bozursa kolaylıkla bulaşma olmaktadır. Homoseksüeller arası cinsel temas en riskli yoldur. Akut veya kronik hastaların eşleri, birden

fazla heteroseksüel partneri olanlar, hayat kadınları, homoseksüeller bu yolla bulaşmada riskli grubu oluştururlar (6,9,11).

C. Perinatal (Vertikal) bulaşma: HBV'nun uterus içinde geçişi nadirdir (%5-10). HBsAg ve HBeAg pozitif anneden geçiş %70-90 iken, HBsAg pozitif fakat HBeAg negatif anneden doğan bebeklerde risk düşük olup bu oran %5-20'dir (5). Annenin taşıyıcı olması dışında, hamileliğin üçüncü trimesteri veya doğum sonrası iki ay içinde geçirilen akut hepatit B'de bu tip bulaşmaya neden olur (5,9). Anneden çocuğa geçiş doğum sırası veya sonrasında enfekte maternal sıvılarla temas, vajinal kanaldan geçiş sırasında anne kanı yutulması, plasenta hasarı sonucu maternal kanın fetal dolaşıma karışması ile olur. Perinatal bulaşmada eğer anne HBeAg pozitif ise kronikleşme %90 gibi yüksek oranlardadır (9,11). HBV anne sütünde bulunur ancak bebekte enfeksiyona yol açmaz. Ama meme başında çatlak varsa bulaşma olabilir, bu durumda immünizasyonla koruma mümkündür (9,11,12).

D. Horizontal bulaşma: Mekanizması tam olarak bilinmese de horizontal bulaşmada perkütan, perinatal ya da cinsel temas yoktur (5,12). Özellikle aynı evde yaşayanlar arasında bulaşmada önemlidir. Bakımevleri, yurt, kışla, kreş, anaokulu gibi yerlerde de HBV'nun kolay yayıldığı belirlenmiştir. Kötü hijyen koşulları, düşük sosyo-ekonomik düzey ve toplu yaşam bulaşmayı arttırmaktadır (5,12).

2.1.3. HBV Epidemiyolojisi

2.1.3.1. Dünya'da HBV Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi

Tüm dünyada 350-400 milyon kişi HBV ile enfektedir. ABD'nde kronik karaciğer hastalığı ve sirozun sebeplerinin %5-10'unu HBV enfeksiyonu oluşturur(13).HBV enfeksiyonunun Dünya'daki dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılıklar gösterir. Dünya bölgedeki HBsAg ve Hepatit B virüs yüzey antikoru (anti-HBs) pozitifliği oranları, enfeksiyonun alınma yaşı ve virusun en sık hangi yolla bulaştığı göz önüne alınarak düşük, orta ve yüksek endemik bölgelerine ayrılmıştır. HBsAg pozitifliği Dünya genelinde %0.1-20 arasındadır (11). Ülkemiz orta derecede endemik bölgede yer almaktadır(11).

Dünya'da yılda beş milyondan fazla akut hepatit B olgusu ortaya çıkmaktadır. Akut enfeksiyondan sonra yetişkin hastaların %5'inde kronik enfeksiyon gelişmektedir. Bütün dünyada yaygın olarak görülen HBV'ne bağlı akut hepatitin ortalama %5'inin kronikleştiği ve bunların önemli bir bölümünün siroza dönüştüğü; sirozlu olgularda da HCC gelişme riskinin oldukça yüksek olduğu bilinen bir gerçektir. Bu yüzden önemli bir sağlık sorunu olan HBV ile mücadelede başarılı olmak için epidemiyolojinin iyi bilinmesi gerekir (11).

2.1.3.2. Türkiye'de HBV Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi

Ülkemizde toplumun genelinde yapılan taramalarda HBsAg pozitifliği ülkemizde %1.7-21 arasındadır (11). En yüksek oranda HbsAg pozitifliği sırası ile Eskişehir, Antalya, Diyarbakır, Adana, Elazığ, Erzurum ve Sivas'ta bulunmuştur (11).

Akut hepatit B sporadik olarak her mevsimde ve her iki cinsten de görülebilir. Hastaneye başvuran akut viral hepatitli yetişkin olguların çoğunluğunda etkenin HBV olduğu belirtilmiştir (15). Yapılan bir çalışmada akut hepatit B olgularının daha çok 21-30 yaş arasında olduğu, %64'ünün erkek olduğunu belirtilmiştir (16). Ülkemizin pek çok yerinde kötü hijyen koşulları nedeniyle horizontal bulaş en önemli bulaş yoludur (11,17).

HBV enfeksiyonu seroprevalansı erkeklerde %30.1 ve kadınlarda %18.2 bulunmuştur (18). HBsAg pozitif olanların eşlerinde HBsAg pozitifliği diğer aile bireylerine göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (19). HBsAg pozitifliği kronik karaciğer hastalığı ve HCC'si olan hastalarda %6.3-90 oranındadır (20). Ülkemizde kronik HBV enfeksiyonu ya da kronik hepatiti olan hastalarda baskın HBV genotipi genotip D'dir (21).

Kan ve kan ürünü alanlarda her alıcı için posttransfüzyon B hepatiti olma olasılığı 2/10.000'dir. Post transfüzyon hepatitinde HBV oranı %0.3-1.7'dir (14,22,23). Yıllar içinde kan donörlerindeki HBsAg pozitifliği azalmaktadır. HBV enfeksiyonu konusunda halkın bilinçlenmesi, alınan sağlık önlemleri, aşılmanın artması bu azalmanın sebebi olarak gösterilmektedir (7).

2.1.4. Tanı Yöntemleri

HBV enfeksiyonunda akut enfeksiyonun erken tanısı, akut ve kronik enfeksiyonun birbirinden ayırt edilmesi ve vireminin kalıcılığının belirlenmesinde serolojik ve moleküler tanı yöntemleri kullanılmaktadır.

2.1.4.1. Serolojik Tanı Yöntemleri

HBV enfeksiyonunun spesifik tanısı viral antijen (HBsAg, HBeAg) ve viral antijenlere karşı oluşmuş Anti-HBs, Hepatit B virüs e antikor (Anti-HBe), Hepatit B virüs kor IgM antikor (Anti-HBc IgM), Hepatit B virüs kor IgG antikor (Anti-HBc IgG) antikorlarının Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle saptanması ile konur. HBcAg ise sadece hepatositlerde bulunduğu için saptanamaz (6,24).

HBsAg virüse ait ilk saptanan antijendir. Akut HBV enfeksiyonunda semptomlar ortaya çıkmadan 3-5 hafta önce serumda saptanabilmekte, iyileşme ile sonlanan olgularda ise 2-6 ay içinde azalarak kaybolmaktadır. Daha sonra anti-HBs antikorları ortaya çıkmakta ve genellikle ömür boyu saptanabilir düzeyde kalmaktadır. HBsAg'nin kaybolduğu ve henüz anti-HBs antikorlarının ortaya çıkmadığı döneme "pencere dönemi" denilmektedir. Akut HBV enfeksiyonunda HBsAg serumdan kaybolduktan sonra anti-HBs antikorlarının oluşması hastalığın iyileştiğini ve ömür boyu kalıcı olan bağışıklığı göstermektedir. Kronik HBV enfeksiyonunda ise genellikle anti-HBs antikorları saptanamamaktadır (7-9). HBsAg'nin akut enfeksiyon sonrası serumda 6 aydan uzun süre pozitif saptanması hastalığın kronikleştiğini düşündürmektedir (6,9,24).

HBeAg genellikle HBsAg'nin ortaya çıkmasından kısa süre sonra ortaya çıkmakta ve HBsAg'den önce ortadan kaybolmaktadır. Serumda HBeAg'nin varlığı bulaşıcılık, enfektivite ve aktif viral replikasyon ile ilişkilidir. Anti-HBe antikorlarının ortaya çıkması viral replikasyonun azaldığını ve hastalığın iyileşmeye doğru gittiğini göstermektedir (24,25,26). HBeAg'nin serumdaki varlığının 3-4 aydan uzun sürmesi kronik HBV enfeksiyonuna gidişi ifade etmektedir (24).

Anti-HBc, HBsAg saptandıktan kısa süre sonra ve anti-HBs ortaya çıkmadan önce görülmektedir. İlk önce anti-HBc IgM antikorları hakimdir. Daha sonra Anti-HBc IgG antikorları ortaya çıkmakta ve genellikle ömür boyu saptanabilir düzeyde kalmaktadır (24,27,28). Anti-HBc IgM akut HBV enfeksiyonunun pencere döneminde enfeksiyonun tek göstergesidir. Kronik HBV enfeksiyonunun akut alevlenmeleri sırasında da Anti-HBc IgM pozitifleşmektedir. Anti-HBc IgG'nin pozitifliği kişinin HBV ile karşılaştığını göstermekte fakat akut, kronik veya daha önce geçirilmiş olan enfeksiyonu birbirinden ayırt etmemektedir (24,27). Anti-HBs ile beraber anti-HBc IgG pozitifliği doğal immunitiyi, sadece anti-HBc IgG pozitifliği ise aşı ile kazanılmış immunitiyi gösterir (12,29).

Kronik HBV enfeksiyonunda HBeAg pozitif serumlar, anti-HBe pozitif serumlara göre belirgin olarak daha yüksek konsantrasyonda HBV içermektedirler. Anti-HBe düşük enfektiviteyi ve hastalığın iyileşeceğini işaret eder. Bu nedenle antiviral tedavi ile HBeAg'nin kaybolması ve anti-HBe antikörlerinin oluşması hedeflenir (21,23).

2.1.4.2. Moleküler Tanı Yöntemleri

Moleküler tanı yöntemleri 1980'li yıllardan itibaren HBV tanısında kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde hem kalitatif hem de kantitatif yönden viral genomu araştırmaya yönelik çok duyarlı PCR yöntemleri bulunmaktadır. Moleküler tanı konusundaki en önemli gelişme HBV DNA testlerinin sensitivitesini arttıran real time PCR tekniğinin ortaya çıkması ve gelişmesidir. Bu yöntem ile sonuçlar kantitatif olarak daha kısa zamanda verilmekte ve farklı HBV genotiplerini saptamak mümkün olmaktadır (24,25,27,28,30).

2.1.5. Patoloji

Hepadnavirus ailesinde yer alan üyelerin tümü için doğrulanmış tek replikasyon yeri hepatositlerdir. Safra kanal epitel hücreleri, pankreas, böbrek ve lenfoid sistemdeki bazı hücre grupları da enfeksiyonun hedefi olabilir. Viral hepatitlerde virüsün karaciğerde direkt sitopatik etkisinin olmadığı, hastalık tablosunun immünolojik olduğu görüşü hakimdir. HBV'na bağlı olarak karaciğerdeki hasar ve HBV'nun temizlenmesi immün sistemle ilgilidir. Konağın HBV'na karşı immün yanıtı klinik patolojinin ve virüsten kurtulmanın temel nedenidir (6,29).

2.1.6. HBV Enfeksiyonunda Klinik Bulgular

HBV enfeksiyonu akut veya kronik hepatit olarak iki ana formda klinik bulgulara sebep olur (31).

2.1.6.1. Akut HBV Enfeksiyonunda Klinik Bulgular

HBV'nun neden olduğu enfeksiyon, asemptomatikten fulminan hepatite kadar değişen seyir gösterir. Çocuk ve gençlerde erişkinlere göre daha hafif ve asemptomatiktir

(32,33). Akut viral hepatitte enfeksiyonun seyri inkübasyon dönemi, preikterik dönem, ikterik dönem ve konvelesan dönem olmak üzere başlıca dört kategoride incelenebilir (14). HBV ile enfekte kişiler akut enfeksiyondan haftalar önce bulaştırıcılık özelliğine sahiptir. Erişkinlerde kendini sınırlayan ve genellikle altı ay içinde tamamen düzelen bir enfeksiyona sebep olur (34). Enfeksiyon %65-80 oranında subklinik veya anikterik seyrederek ve serolojik yöntemlerle saptanabilir. Kronikleşme anikterik formda daha çok olmaktadır (12).

Akut hepatit B'de hastalığın başlangıç semptomları nonspesifiktir. Semptomatik hastalık ancak sarılıkla beraber olmaktadır (12,32,35). Ortalama 30-180 günlük inkübasyon periyodunu takiben yaklaşık bir hafta süren baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, bulantı-kusma, ateş tarzında bulguları olan bir prodrom dönemi vardır (32,36). Preikterik dönemdeki bu semptomlar genellikle 3-10 gün kadar sürer (31). Hastaların %25'inde ürtiker, artralji, eritemli raşla giden serum hastalığı benzeri semptomlar görülebilir (12,36).

İkterik dönemde, preikterik dönemdeki bulgularda genellikle gerileme görülür. Sarılık, hafif kaşıntı, idrar renginde koyulaşma, dışkı renginde açılma gözlenir. Serum bilirubini %2.5-3 mg üzerinde olduğu durumda skleral ikter klinik olarak aşikar hale gelir. Sarılık genellikle 1-3 hafta kadar sürer, nadiren 4 haftayı geçer (31). Fizik muayenede hepatomegali, splenomegali ve bazen posterior servikal lenf nodu en sık saptanan bulgulardır (8,12,32,36).

Laboratuvar testlerinde ilk saptanan transaminazlardaki yükselmedir. Klinik bulgulardan önce gözlenir ve ilk haftada pik yapar. ALT, AST den daha yüksektir. Protrombin zamanı genelde normaldir fakat 17 saniye üzerinde olması prognozun ciddiyetini gösterir ve fulminan hepatit habercisi olabilir (12,32,36).

2.1.6.2. KRONİK HEPATİT B'DE KLİNİK BULGULAR

HBV ile enfeksiyon sonrası, 6 aydan uzun süren HBsAg pozitifliği kronik hepatit B'ye işaret eder. Bu durum, karaciğerde viral replikasyonun devam ettiği, hem karaciğer hem de kanda titreleri farklı olmak kaydı ile viremi olduğu anlamına gelmektedir. Karaciğerde hepatosit ölümüne eşlik eden inflamatuvar infiltratların varlığı, kronik viral hepatit için karakteristiktir (37).

HBV enfeksiyonunun kronikleşme olasılığı, enfeksiyonun bulaşma yolu ve bulaşma yaşına göre değişkenlik gösterir.

Kronik HBV enfeksiyonu oluştuğunda 3 faz bulunmaktadır :

- 1) İmmun tolerans fazı
- 2) İmmun klirens fazı
- 3) İnaktif faz

İmmün tolerans fazında virüsle enfekte hepatositlere karşı yeterli immün cevap oluşmadığından, virüs yüksek miktarda çoğalmakta ancak hepatositlerde hasar oluşmadığından transaminaz yüksekliği saptanmamaktadır. Bu dönemde HBeAg pozitif olarak saptanır. HBeAg pozitif kronik hepatit B olarak adlandırılır (37,39).

İmmün klirens döneminde ise aktif hepatit bulunur. Serum transaminaz düzeyleri artmıştır hatta bir komplikasyon olarak hepatik dekompanasyon meydana gelebilir. Buradaki hepatit gelişimi konağın HBV'ne karşı immün cevabının sonucudur.

Transaminaz düzeyi ne kadar yüksek ise immün cevabın şiddeti ve hepatosit hasarı da o kadar yüksektir. Bu olayın devamında anti-HBe oluşumu ile HBeAg negatifleşmesi ve HBV-DNA negatifleşmesi görülebilir. Buna "HBeAg serokonversiyonu" denir. HBeAg serokonversiyonu olması %85 klinik remisyon anlamına gelir. Burada inaktif faz oluşur (39).

İmmün klirens döneminde prekür mutasyonu olur ise HBeAg üretilemez. Ancak virüs replikasyonu devam eder ve HBV-DNA artar. Aminotransferaz düzeyleri de yükselir ise HBeAg negatif kronik hepatit B söz konusu olur (37).

Kronik viral hepatitli hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir, bu nedenle de hastalar genellikle enfekte olduklarının farkında değildirler. Bazı hastalarda halsizlik, yorgunluk, bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları gibi nonspesifik şikayetler oluşabilir.

Bazı faktörler kronik hepatit B kliniğinin ağırlılığını tahmin etmek için ön belirleyici olarak kabul edilmiştir. Enfekte kişinin ileri yaşta olması, HBV genotip C ile enfekte olması, HBV-DNA düzeylerinin yüksek olması, alkol alışkanlığının olması ve HCV, HDV ya da HIV ile koenfeksiyon olması, siroza ilerleme riskinin yüksek olduğunun göstergeleridir. Hepatoselüler karsinoma ilerleyiş için risk faktörleri ise; erkek cinsiyet, ailede hepatoselüler karsinom öyküsü, ileri yaş, anti-HBe'nin HBeAg'ye geri dönme öyküsü, siroz varlığı, HBV genotip C ile enfeksiyon, kor promotör mutasyonu ve birlikte HCV enfeksiyonunun varlığı şeklinde sıralanabilir. Bazı çevresel faktörler de kişiden bağımsız olarak siroza ya da hepatoselüler karsinoma ilerleme olasılığını artırabilir. Bu çevresel faktörler aşırı alkol alımı, sigara kullanımı ve aflatoksin gibi karsinojen maddeler ile maruziyet olarak sıralanabilir (40).

Kronik hepatit B'li olgularda transaminaz düzeyleri yüksek ve viral replikasyon göstergeleri pozitif saptanıyor ise hastalık ilerliyor anlamına gelir. Bu ilerlemenin en önemli

komplasyonları siroz, portal hipertansiyon, asit, özefagus varis kanaması, hepatorenal sendrom ve hepatoselüler karsinom olarak sıralanabilir. İlerlemekte olan hastaların %15-20'sinde 5 yıl içerisinde siroz gelişimi, sirozlu hastaların da % 20'sinde hepatoselüler karsinoma saptanır (37,38).

Kronik hepatit B'de diğer ileri evre karaciğer hastalıklarında görülen sarılık, spider nevüs, splenomegali ve asit gibi bulgular da saptanabilir. İmmün kompleksler nedeniyle, karaciğer dışı organların etkilenmesine bağlı olarak poliarteritis nodoza, vaskülitik raş, glomerulonefrit ve poliartralji bulunabilir (37).

Kronik hepatit B hastalarının %1-10 kadarında yıllık spontan HBeAg / AntiHBe serokonversiyonu görülür ve genellikle karaciğer hastalığında alevlenme ile birlikte. HBsAg kaybı görülme olasılığı ise yıllık %1-2 civarındadır (37).

2.1.6.3. KRONİK HEPATİT B'NİN GÜNCEL TEDAVİSİ

Kronik HBV enfeksiyonlu hastanın ilk değerlendirilmesinde ayrıntılı bir fizik muayene yapılmalı ve hastalık öyküsü araştırılmalıdır. Özellikle koenfeksiyon açısından risk faktörleri, alkol kullanımı, ailesel HBV enfeksiyonu ve karaciğer kanseri hikayesi sorgulanmalıdır. Karaciğer hastalığının değerlendirilmesi için karaciğer fonksiyon testleri, HBV replikasyon belirteçleri ve risk tarif edenlerde HIV, HDV ve HCV koenfeksiyonu araştırılması için gerekli testler gibi laboratuvar testleri istenmelidir. Eğer geçirilmemiş ise hepatit A için aşı yapılmalıdır (39, 40).

İlk değerlendirmeden sonra bazı hasta gruplarında tedaviye başlamadan izlemek gerekebilir. Bu hastalar; HBeAg pozitif, HBV-DNA'sı 20.000 IU/mL'den fazla ve ALT düzeyi normal olan grup ve inaktif HBsAg taşıyıcıları grubu olarak iki şekilde sınıflandırılabilir. Her iki gruptaki hastalarda da hepatoselüler karsinom için tarama yapılması gereklidir (39, 40).

Kronik hepatit B tedavisinin hedefleri; HBV replikasyonunu durdurmak veya belirgin oranda azaltmak, siroz, karaciğer yetersizliği ve hepatoselüler karsinoma gelişimini önlemektir. HBV-DNA'nın azalması ya da negatifleşmesi birincil hedef olarak görülmektedir. Bunun yanı sıra ALT seviyesinin normale dönmesi ve histolojik iyileşme sağlanması diğer hedefler arasındadır. Eğer HBeAg pozitif ise HBeAg'nin negatifleşmesi ve anti-HBe serokonversiyonu diğer bir hedef olarak sayılabilir. Özellikle interferon dışı antiviral tedavilerin sonlandırılma kararında HBeAg'nin negatifleşmesi önemli bir noktadır. HBsAg negatifleşmesi son derece nadirdir ve bir hedef olarak gösterilemez (39).

Günümüzde kronik hepatit B tedavisinde Pegile interferonlar ile Nükleoz(t)id analogları (Lamivudin, Adefovir dipivoksil, Entekavir, Telbivudin, Tenofovir dipivoksil) kullanılmaktadır (40-44)

2.2. HEPATİT C

2.2.1. Virüsün yapısı

HCV, 40-50 nm büyüklüğünde, yaklaşık 9400 nükleotidden oluşan, pozitif sarmal RNA içeren, zarflı bir virüstür. Hücre kültüründe üretilmeyişi ve serumda düşük titrelerde bulunması nedeni ile özellikleri tam olarak bilinmemektedir. Flaviviridae ailesi içinde, Hepacivirüs genusu içinde yer alır. Virüsün yapısal proteinleri; 21 kD ağırlığında çekirdek “core” proteini ile iki tane zarf proteinidir(E1 ve E2). Yapısal olmayan proteinleri ise, helikaz (NS2), proteaz(NS3), RNA polimeraz(NS5B), membran bağlayan protein (NS5) ve diğer düzenleyici proteinlerdir. Bunların dışında interferon direnci ve protein sentez inhibisyonundan sorumlu değişik protein yapısında ürünler tanımlanmıştır (45).

HCV, replikasyon hızı yüksek bir virüstür. Yarılanma ömrü 2.7 saat olup, günlük virion yapım ve klirensi 10¹² dir. En az 6 majör genotip ve 100’e yakın subtip (1a, 1b, 2a ve 2b en sık) bulunmaktadır (46). Genotiplerin coğrafi dağılımında da farklılıklar bulunmaktadır. ABD ve Batı Avrupa’da genotip 1a ve 1b en yaygındır. Akdeniz ülkelerinde en sık genotip 1b olduğu bildirilmektedir (45). Ülkemizdeki HCV enfeksiyonların yaklaşık %85’i genotip 1b virüslere bağlıdır (47). Genetik heterojenite, klinik seyri etkileyebilir. Bu, HCV’nin konağın immun yanıtından kaçması, koruyucu immunitenin oluşmaması ve viral persistans göstermeleri ile olmaktadır. Genetik heterojenite, karaciğerdeki hasarın ağırlığından sorumlu olabileceği gibi antiviral tedaviye yanıtta da belirleyici olabilir. Yapılan çalışmalarda, genotip 1b ile oluşan karaciğer hastalığının daha ağır olduğu ve diğer genotiplerle kıyaslandığında antiviral tedaviye daha dirençli olduğu bildirilmiştir. Tedaviye genotip 2 ve 3, genotip 1’den daha iyi yanıt verir (45).

2.2.2. HEPATİT C VİRÜSÜNÜN TANISI

A-Serolojik tanı: HCV enfeksiyonu tanısı için bugün kullanılan en pratik yöntem antikör aranmasıdır. Bu amaçla çeşitli rekombinant ve sentetik analizlerin kullanıldığı ELISA testleri geliştirilmiştir (48).

B-HCV-RNA'nın gösterilmesi: İlk kez 1980'lerin ortalarında önerilen ve uygulanmaya başlanan bu yöntem, örnekte var olan DNA'nın bir enzim(polimeraz) yardımı ile sayısının artırılması ve saptanabilir hale getirilmesi temeline dayanmaktadır. Günümüzde, tanı ve araştırmada bu yöntem kullanılmaktadır (48).

2.2.3. EPİDEMİYOLOJİ VE KORUNMA

HCV ile ilgili serolojik testlerin, 1989 yılından itibaren rutin olarak kullanılmaya başlanmasından sonra, ilk prevalans çalışmaları, değişik risk grupları arasında yapılmıştır (49). Başlangıçta yapılan birçok çalışmada ELISA ile saptanan anti-HCV seropozitifliği, doğrulayıcı testler ile konfirme edilmediğinden, yüksek oranlarda yalancı pozitiflik saptanmıştır. Daha sonra 2. ve 3. kuşak testlerin kullanılmaya başlanması, “ RIBA ile doğrulanması, daha güvenilir sonuçlar sağlamıştır. Ülkelerin HCV ile ilgili verileri, genellikle gönüllü kan donörleri arasında yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Batı Avrupa, Kuzey Amerika, Orta ve Güney Amerikanın çoğu bölgesi, Avustralya, Afrika'nın bazı bölgeleri HCV enfeksiyonu açısından düşük endemik (%0.2-0.5) bölgelerdir. Brezilya, Doğu Avrupa, Akdeniz Bölgesi, Ortadoğu, Hindistan, Afrika ve Asya'nın bazı bölgeleri ise orta endemik (%1-5) bölgelerdir. En yüksek prevalans ise Mısır'dan bildirilmiştir (%17-26) (49). Ülkemizde kan donörleri arasında bildirilen anti-HCV sıklığı Avrupa ülkelerindekinden çok farklı olmayıp %0.6 dolayındadır (14).

2.2.4. BULAŞMA YOLLARI

2.2.4.1. MESLEK İLE İLGİLİ BULAŞMA

Özellikle HCV enfeksiyonunun endemik olduğu bölgelerde, sağlık personeli için oldukça ciddi bir risk oluşturmaktadır. Prospektif çalışmalarda, anti-HCV seropozitif kan ile kontamine iğnenin batması ile bu risk yaklaşık %3-4 dolayındadır. Diş hekimliği ve oral cerrahi, HCV enfeksiyonu için özel bir risk taşımaktadırlar (51, 52).

2.2.4.2. KAN VE KAN ÜRÜNLERİ TRANSFÜZYONU

Transfüzyonla ilişkili anti-HCV insidansı İngiltere’de %0.5, ABD’de %3-4, Tayvan’da %13 oranında bildirilmiştir (53). Kan donörlerinin 1990 yılından sonra anti-HCV ile test edilmesi, transfüzyona bağlı HCV enfeksiyonunun sıklığını azaltmıştır. Non disposbl enjektörler ve akupunktur, geçişte rol oynayan risk faktörleridir (52).

2.2.4.3. NAZOKOMİYAL BULAŞMA

Hepatit C virüsünün hastane ortamından bulaşması nazokomiyal bulaşma olarak tanımlanır ve genellikle HCV ile kontamine kan, kan ürünleri veya enfekte solid organın transplantasyonu sonucu bulaşma olmaktadır (54).

2.2.4.4. HEMODİYALİZ HASTALARI

Kronik böbrek yetersizliği nedeni ile hemodiyaliz tedavisi altında olan hastalarda HCV enfeksiyonu sıklığı, genel popülasyona göre oldukça yüksek oranlarda saptanmıştır. Hemodiyaliz merkezlerinden %14-82.8 arasında değişen anti-HCV seropozitiflik oranları bildirilmiştir (53).

2.2.4.5. İNTRAVENÖZ İLAÇ BAĞIMLILIĞI

Ortak şırınga ve iğne paylaşımına bağlı olarak anti-HCV pozitifliği %40’ın üzerindedir (55).

2.2.4.6. CİNSEL YOLLA BULAŞMA

Erken yaşta cinsel aktiviteye başlama, çok sayıda cinsel partner, cinsel temas ile bulaşan diğer hastalıkların varlığı ve prezervatif kullanmama ile HCV enfeksiyonu ilişkili bulunmuştur (49). HCV seropozitif hastaların cinsel partnerlerinde anti-HCV pozitifliği, %0-27 arasında değişmektedir (49,56). Ülkemizde yapılan çalışmalarda; KHC'li hastaların eşleri arasında anti-HCV seroprevalansı %6-8 oranında saptanmıştır (57).

2.2.4.7. PERİNATAL BULAŞMA

Geniş çaplı araştırmalar, HCV-RNA seviyesi yüksek annelerden perinatal dönemde yenidoğana HCV'nin vertikal olarak geçebileceğini göstermiştir (58). Özellikle HCV-RNA seviyesi $>10^6$ kopya/mL olan annelerden doğan bebeklerde bu oran %36'lara varmaktadır (59). Enfekte annelerin sütü ile beslenen bebeklerde, HCV enfeksiyon riski artmamaktadır. Bebekler açısından HCV bulaşmasında anne sütünden ziyade tükürük salgısının daha riskli olduğu belirtilmektedir (60).

2.2.4.8. İNTRAFAMİLYAL BULAŞMA

Anti-HCV seropozitif 225 hastanın 4530 aile bireyinde, HCV enfeksiyon sıklığı %4.9 oranında bulunmuştur ve bu oran kan donörlerinde saptanın prevalansın üstündedir (61). HCV'ye bağlı sirotik hastaların yakınlarında yapılan bir diğer çalışmada, anti-HCV sıklığı eşlerde %12.5, çocuklarda %11.3 oranında bulunmuştur (62). Ülkemizde bildirilen intrafamilial bulaşma oranları %0-4.2 arasında değişmektedir (55).

2.2.4.9. DİĞER BULAŞMA YOLLARI

Birçok çalışmada, düşük sosyoekonomik düzeyin HCV enfeksiyonu açısından risk faktörü olduğu saptanmıştır. Traş bıçağı ve diş fırçası gibi kişisel malzemelerin ortak kullanımı, perkütan yolla bulaşmaya neden olabilir. Dövme, "piercing" (deldirme), cildi kesme, sünnet töreni gibi kozmetik veya töresel uygulamalarda kullanılan kontamine aletlerin HCV'nin bulaştırılmasındaki rolü tam olarak aydınlatılmamıştır (49). HCV ile enfekte tıbbi malzemelerin kullanımı da risk oluşturmaktadır (53).

2.2.5. KLİNİK BULGULAR VE TANI

2.2.5.1. AKUT HEPATİT C

HCV' nin akut dönemde tanımlanması oldukça güçtür. Bunun en önemli nedeni, akut hepatit C (AHC) olgularının çoğunlukla anikterik ve subikterik seyretmesidir.

İkterik AHC, %25'in altındadır. İkterik olguların bile bir kısmının AHC olduğu anlaşılmamaktadır. Çünkü tanıda kullanılan anti-HCV antikorlarının saptanabilir düzeye ulaşması, genellikle ikterin başlamasından sonra olmaktadır. Bu devrede tanı, serumda HCV-RNA'nın saptanması ile mümkündür. Bu da oldukça pahalı bir testtir ve ancak büyük merkezlerde yapılabilmektedir. AHC'nin inkübasyon periyodu ortalama 7-8 haftadır. Kan ve kan ürünleriyle bulaşan HCV'nin inkübasyon periyodu daha kısadır (2-4 hafta). AHC'de serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi, genellikle 600 Ü/L'yi aşmaz ve eğer varsa ikter 4 haftadan daha fazla sürmez. Fulminan hepatit gelişimi çok nadirdir. AHC geçirenlerin ortalama %25'inde iyileşme olup, olay kronikleşmezken, %25'inde de karaciğerdeki harabiyet hafif düzeyde kalmakta ve ciddi bir ilerleme göstermemektedir. Hastaların yarısında ise ilerleyici bir seyir göstermektedir. Bu hastalarda ALT düzeyi ya sürekli yüksek kalmakta ya da zaman zaman yükselip zaman zaman da normal sınırlar içine inmektedir. Bazı hastalarda ise serum ALT düzeyi kalıcı olarak normal sınırlar içerisinde olmasına rağmen, histolojik olarak progresyon göstermektedir. KHC tanısı konularının çoğunda bir akut hepatit öyküsü yoktur (64).

2.2.5.2. KRONİK HEPATİT C

Olay dekompanse siroz veya hepatosellüler karsinoma (HCC) aşamasına gelmemişse, KHC tanısı konuların yarısından fazlasında tanı, çeşitli nedenlerle yapılan tetkiklerde veya kan bağışi esnasında konulmaktadır, yine bunların yarısından çoğunun yakınması yoktur ve ALT düzeyi normaldir (65). Rastlantısal anti-HCV(+) bulunanların bir kısmında aktif HCV enfeksiyonu yoktur. ALT yüksek hastalarda mutlaka anti-HCV bakılmalıdır. KHC 'li hasta, kadın ise ve gama globulin yüksekse, otoimmün markerlarına bakılmalıdır (ANA, anti-SMA, anti-LKM), çünkü KHC için interferon tedavisi başlanırsa otoimmün hastalıkta alevlenmeye neden olabilir. KHC 'li hastada siroz yoksa asemptomatik olmakla beraber, halsizlik, yorulma, kas-eklem ağrısı, karın ağrısı, dispepsi gibi

ekstrahepatik bulgular olabilir. KHC'li hastalar dekompanse siroz bile olsalar anoreksi yoktur, anoreksi varsa HCC akla gelmelidir.

KHC'li hastaların %30'unda transfüzyon öyküsü vardır. Laboratuvar olarak, anti-HCV (+) bulunursa ikinci kez tekrarı yapılır ve HCV-RNA istenir. ALT, AST, bilirubin, ALP, GGT, protrombin zamanı, tam kan sayımına bakılır, bunlar normale bir ay ara ile 3 kez ALT bakılmalıdır. HCV için spesifik bir bulgu yoktur. Tanısal önemi olan bulgular: Portal alanlarda lenfoid foliküller ve/veya lenfoid agregatların varlığı, makro ve mikro-veziküler yağlanma (zonal dağılım göstermez), asidofil cisimcik, sinüzoidal iltihap, hepatosit displazisi, hepatositlerde mültnükleasyon ve safra kanalı hasarıdır. En çok üzerinde durulan, lenfoid agregatlardır (66).

2.2.6. DOĞAL SEYİR

Epidemiyolojik ve klinik verilere göre HCV, kronik hepatit, siroz ve HCC'nin en önemli sebeplerinden biridir. Karaciğer transplantasyonu endikasyonları içinde ilk sıralarda yer almaktadır (67). Ülkemizde anti-HCV pozitifliği %0.5-1.8 civarında olmasına rağmen, kronik hepatit, siroz havuzunda HCV'nin kapladığı yer giderek artmaktadır (68). Bunun sebebi HCV'nin yüksek oranlardaki kronikleşmesidir. Hastalığın doğal seyrinin bilinmesi, hastaların doğru bilgilerle aydınlatılmasını, hasta ve hastalığın tedavisi için doğru kararlar verilmesini sağlayacaktır.

2.2.7. KRONİKLEŞME PATOGENEZİ

Kronik hepatitin gelişmesi için, virüsün konakta kalıcı olması gerekir. Virüsün kalıcı oluşunun mekanizması ve karaciğer hasarı patogenezi birbirinden farklı olabilir. HCV, diğer RNA virüsleri gibi immunolojik olarak birbirinden farklı üyelerden oluşan bir ailedir. Bir hastada aynı anda 20'den fazla HCV varyantı olabilir. HCV genomu "quasipecies" özelliği sayesinde, enfekte konakta oluşan immun cevaba karşı değişime uğramakta, her an var olan genomdan, çok az farklar taşıyan virüs toplulukları oluşarak enfeksiyonu sürdürmede hakim duruma geçmekte ve enfeksiyonun sürekliliğini sağlamaktadır. İnsanlarda gelişen antikorların, varyanta özgü olması nedeniyle tüm varyantları etkisiz hale getirmek mümkün olmamaktadır (69). Anti-HCV antikor gelişmesine karşın, virüsün vücuttan atılamaması immün sistemden kaçan, çeşitli varyantlara bağlanmış ve antikorun varyant gelişimine katkısı olabileceği düşünülmüştür. Nitekim agammaglobulinemili hastalarda, virüs popülasyonunun

homojen olması bunu destekler (70). HCV'nin antiviral sitokinleri etkisizleştirme yeteneğinin olması, enfekte hücelere sitotoksik T hücelere karşı direnç kazandırması, immunolojik olarak tercihli dokuları enfekte etmesi veya immün toleransın uyarılması, kronikleşme sürecinde olası diğer faktörler olabilir (71). Çoğu hastada, HCV genomu boyunca üretilen tüm proteinlere karşı antikor geliştiği halde virüs temizlenememekte ve kalıcı enfeksiyon gelişmektedir. İmmün yanıt türe özgü olup HCV enfeksiyonundan tam iyileşen kişiler bile, yeni enfeksiyona açıktırlar (72). Hücrel immünitinin HCV enfeksiyonundaki rolü halen net değildir, ancak şempanzelerde yapılan çalışmalarda HCV'nin humoral immünitiden olduğu gibi sitotoksik T hücelere bağlı immünitiden de kaçtığı gösterilmiştir (69).

HCV enfeksiyonunda, hücre ölüm mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Hücre hasarının, virüsün yalnızca sitopatik etkisine bağlı olmadığı açıktır (36). Hücre hasarı; direkt viral etki, hücrel immünite sitokin etkisi, apoptotik olaylar ve henüz bilemediğimiz bazı hücre içi olayların ortak sonucu olabilir.

2.2.8. KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI TANISI ALANLARDA HEPATİT C 'NİN DOĞAL SEYRİ

Farklı çalışmalarda siroza ilerleme %17-55, HCC gelişmesi %1-2 oranında saptanmıştır. Tüm çalışmalarda ilk biyopsideki kronik hepatitin fibrozis derecesi ile prognoz koreledir. Hafif kronik hepatitli (grade 2 / stage 1) hastaların %10'unda 11 yılda siroza ilerleme olurken, ağır kronik hepatitlerin (grade 3-4, stage 3) hastaların %71'inde 7 yılda siroz gelişir (73). ALT yüksekliği ve/veya anti-HCV pozitifliği nedeniyle bir üst merkeze gönderilmiş posttransfüzyonel hepatitli 131 hastayı içeren çalışmada; biyopsi yapılan 101 hastanın %21'inde kronik hepatit, %23'ünde kronik aktif hepatit, %51'inde siroz ve %5'inde HCC tespit edilmiştir (74). Japonyada yapılan benzer çalışma ile HCV enfeksiyonunda kronik hepatit, siroz ve HCC gelişmesi için geçen ortalama süre sırasıyla 10, 20 ve 30 yıl olarak belirtilmiştir. Yine Japonya'dan bir çalışmada; ortalama 9 yıl incelenen 155 KHC'li hastanın 46 'sında siroz (%30), 2 (%15) ise HCC geliştiğini ve sadece 4 hastada spontan iyileşme görüldüğünü belirterek ciddi prognoza işaret etmişlerdir (75). Hastalığın şiddeti ile HCV'nin genotipi arasında da ilişki söz konusudur. Hastalığın progresyonu ile subtip 1b arasındaki sıkı ilişki Japon ve İtalyan araştırmacılar tarafından gösterilmiştir. Genel olarak KHC'nin ilk 10 veya 20 yılı sessiz ve yavaş seyirlidir ve hastalığın ciddi sonuçları daha sonra ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle akut HCV enfeksiyonundan sonra izlenen serilerde ilk 10-20 yıl ile karar vermek yanıltıcı olabilir. Tanı konulduğunda KHC'li olan hastaların prognozu daha ciddidir.

2.2.9. HASTALIĞIN CİDDİYETİNİ ETKİLEYEN KOFAKTÖRLER

HCV enfeksiyonunun prognozunun hastadan hastaya değişken olması, eşlik eden diğer faktörlerin, hastalığın seyri üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Prognozdaki farklılıklar; viral yük, virüsün genotipi gibi viral faktörlerle, enfeksiyonun bulaştığı anda konağın yaşı, enfeksiyonun süresi, cinsiyet, immün yetmezlik, genetik yatkınlık, hepatit B virüs (HBV) ve/veya HIV ile koenfeksiyon, hemokromatozis gibi konak faktörleri ile veya kronik alkolizm, diyet, sigara, ilaçlar, hepatotoksinler gibi eksojen faktörlerle ilişkili olabilir (69).

2.2.10. EKSTRAHEPATİK SENDROMLAR

HCV enfeksiyonunun, sadece karaciğeri tutan bir enfeksiyon değil, sistemik bir hastalık olduğu düşünülmektedir (76). HCV'nin ekstrahepatik bulgularının çoğu, HCV ile immün sistemin etkileşimi sebebiyle ortaya çıkar. HCV, B lenfositlere, monositlere ve polimorfonükleer hücelere afinite gösterir. T hücreleri bu virüs ile enfekte değildir. Humoral ve hücrel immün cevaplar HCV'ye bağlı ekstrahepatik sendromların şekillenmesine neden olur (107). Romatoid faktör, antinükleer antikor, antikardiyolipin antikorlar, antitiroid antikorlar, antinötrofil sitoplazmik antikor gibi otoantikorlar ile HCV birlikteliği rapor edilmiştir (77,78).

HCV enfeksiyonunun seyri sırasında pek çok ekstrahepatik sendromlar karşımıza çıkabilir. Bunlar arasında esansiyel mikst kriyoglobulinemi, böbrek hastalıkları, poliarteritis nodosa, porfiriya kutanea tarda, B hücreli nonhodgkin malign lenfoma, otoimmün tiroidit, liken planus ve eritema nodosum, lenfositik siyaladenit, idiyopatik pulmoner fibrozis, TİP II Diyabetes Mellitus ve Behçet Hastalığı sayılabilir (76-86).

2.2.11. TEDAVİDE KULLANILAN İLAÇLAR

Günümüzde kronik hepatit C tedavisinde Klasik İnterferonlar, Peginterferonlar ve Ribavirin kullanılmaktadır (87- 89).

2.3. TİROİD BEZİ ve FONKSİYONLARI:

2.3.1. MOLEKÜLER FİZYOLOJİ:

Hipotalamustan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve hipofiz bezinden de tiroid stimulan hormon (TSH) salgılanması tiroid bezi fonksiyonlarının düzenlenmesinde ilk basamakları oluştururlar. TSH, hipofizin anteromedial bölgesinden pulsatil olarak diüurnal varyasyon ile salgılanır. Tiroid bezinde hormon üretimi, tiroid bezine iyod alımı ve tiroid bezinin büyümesi, TSH'nın tiroid bezi üzerindeki etkilerine bağlıdır. Dolaşımdaki tiroid hormon düzeylerindeki bir değişikliğe TSH salınımı azalarak veya artarak yanıt verir ve bazal tiroid hormon düzeylerinin korunmasına çalışır. TRH direkt olarak TSH salgılayıcı hücreler üzerine etkilidir ve ötiroid durumun korunmasında önemli bir rol üstlenir. Dopamin ve somatostatin gibi nörotransmitterlerin TSH baskılayıcı etkileri bulunmaktadır. Birçok ilaç da tiroid hormon kaskatını etkileyebilmektedir. Kortikosteroidler TSH salınımını baskımlarken, amiodaron tiroid hormon üretiminde azalma veya artışa neden olabilmektedir. İyod içeren bazı astım preparatları, kontrast ajanlar ve ekspektoranlar da tiroid fonksiyonlarını etkileyebilirler.

Tiroid bezinde tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3) sentezi bezin içinde oluşur. T4, sekrete edilen ana üründür ve rölatif olarak inaktiftir. Biyolojik olarak aktif olan ürün T3'ün %85'i, T4'den 5'-monodeiodinaz enzimi ile periferde meydana gelir (90). Tiroid hormonun etkileri genelde T3'ün nükleer reseptörlerine bağlanması ve bunların da tiroid hormonuna yanıtılı gen dizilerinin ekspresyonunu düzenlemeleri ile oluşur (91,92). T3 bu reseptörlere T4'den daha yüksek affinite ile bağlandığından T3'ün biyolojik aktivitesi daha yüksektir (93).

2.3.2. TİROİD HORMONUNUN GENEL ETKİLERİ:

Tiroid hormonlarının vücuttaki genel etkileri şu şekilde özetlenebilir (194)

1- Kalorijenik etki: Tiroid hormonu oksijen tüketimi ve ısı üretimini büyük olasılıkla Na-K ATPaz üzerinden arttırmaktadır.

2- Sempatik sinir sistemi: Hipertiroidili hastalarda hiperadrenerjik durumdaki hastalara benzer klinik semptomlar gözlenirken, hipotiroidinin semptomları ise azalmış sempatik tonusu düşündürür (95). Birçok araştırmacı hipertiroidide katekolaminlere karşı

artmış, hipotiroidide ise azalmış duyarlılık olduğunu öne sürmektedir (96). Katekolamin düzeyleri hipertroidide azalmış ya da normalken, hipotiroidide artmış olarak bulunur. Tiroid hormonunun verilmesi beta adrenerjik reseptor ekspresyonunu artırır. Dolayısıyla beta adrenerjik duyarlılık da artar. Tiroid hormonu guanozin trifosfat (GTP) bağlayıcı proteinin (Gs) uyarıcı alt grubunun yapımını da artırır (97).

3- Pulmoner etkiler: Solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye karşı fizyolojik yanıtın devamlılığını sağlar.

4- Hematopoetik etkiler: Yüksek tiroid hormon konsantrasyonlarında artmış oksijen ihtiyacını karşılamak amacı ile eritropoez artar. Aynı koşullarda eritrosit 2-3 difosfogliserat miktarı da artarak dokulara oksijen verilmesi kolaylaştırılır.

5- Gastrointestinal etkiler: Artmış hormon düzeylerinde motilite de artarken, azalmış hormon düzeyleriyle motilite azalır.

6- Kemik metabolizmasına etkileri: Tiroid hormonları kemik rezorpsiyonu ve formasyonunu arttırdıklarından hipertroidi durumunda osteopeni, hiperkalsemi ve hiperkalsiüri görülebilir.

7- Nöromusküler etkiler: Hipertroidide kas dokusunda kayıp, hareketlerinde hızlanma olur. Fetal dönemde oluşan hipotiroidi, nörolojik sistemin gelişimi için tiroid hormonu gerekli olduğundan mental retardasyona yol açabilir.

8- Lipid ve karbonhidrat metabolizmasına etkiler: Hepatik glukoneogenez, glikojenolizis ve intestinal glukoz emilimi tiroid hormonları etkisi ile artar. Kolesterol sentezi ve degradasyonu artar, lipolizde artış olur.

9- Kardiovasküler sistem üzerine etkiler: Tiroid hormonu verilmesinin ilk etkilerinden biri periferik vasküler dirençte düşmedir (98). Düşük vasküler direnç diastolik kan basıncını azaltır ve kardiak debiyi artırır. Yüksek debi periferik oksijen sunumunu arttırarak, artmış bazal metabolizma hızını ve artmış oksijen tüketimini destekler. T3 ayrıca total kan hacmini de artırır. Bu durum sağ atrial basınçta ve kalbin ön yükünde artışa ve dolayısıyla kalbin debisinde yükselişe neden olur (99). Hipotiroidili hastalarda da düşük kardiak debi, azalmış atım hacmi, azalmış intravasküler hacim, artmış vasküler direnç, artmış dolaşım zamanı ve uzamış diyastolik gevşeme zamanı gözlenir (100,101). Hipertroidisi olan hastalarda tam tersi özellikler gözlemlenmektedir (99,101). Gerçekten de hipotiroidili hastalara T3 verilmesi, artmış olan periferik direnci düşürür. Hipertroidik hastalarda kalpte de hipertrofi gözlenmektedir (102).

2.3.3. TİROİD HASTALIKLARI:

Tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde genellikle kullanılan testler TSH, serbest T4 ve serbest T3'dür. TSH düzeyi tiroid fonksiyonlarının iyi bir göstergesidir. Günümüzde kullanılan modern ölçüm yöntemleri ile çok küçük miktarlardaki TSH konsantrasyonları dahi saptanabilmektedir.

2.3.4. HİPERTİROİDİ

Hastaların anamnezlerinde ve fizik muayenelerinde hipertiroidi ile uyumlu bulgular sorgulanmalıdır. İştahta artış, kadınlarda menstrüel kanamanın azalması, diplopi, dispne, yorgunluk, sıcağa toleransın azalması, barsak motilitesinde artış, aşırı terleme, kas zaafiyeti, sinirlilik, fotofobi, uyku bozuklukları, tiroid bezi boyutlarında artış, tremor, kilo kaybı yardımcı bulgular olabilir. Hipertiroidinin en sık formu olan otoimmün Graves hastalığında, hipertiroidiye tiroid stimulan immunglobulinler yol açarlar (103). Graves hastalığı başlangıçta aşikar olmayabilir. Kişiyeye yakın zamanda iyod fazlalığına yol açabilecek durumlara maruz kalıp kalmadığı sorulmalı, geçmişinde tiroid hormonu kullanıp kullanmadığı, boynun ön yüzünde ağrı olup olmadığı, hamilelik durumu ve ailesindeki guatr öyküsü de ayrıca sorgulanmalıdır. Fizik muayenede nabız dakika hızı ve düzeni, kan basıncı, kalp muayenesi, ekstremitelerde proksimalinde kuvvetsizlik, derin tendon refleksleri, tremor incelenmelidir. Göz muayenesi ekzoftalmi, kapak inversiyonu, genişlemiş palpebral fissürler gibi bulguları ortaya koyabilir (104). Hekim cildin yumuşak ve düz olduğunu, palmar eritem ve pretibial miksödem bulunduğunu fark edebilir (105). Tiroid boyutları ve yapısı da incelenmelidir, Graves hastalığında genellikle homojen ve diffüz bir büyüme vardır.

Tanıda yüksek T4 ve T3 değerleri ile baskılanmış TSH düzeyi aranmalıdır (104). Eğer serbest T4 yüksekken TSH baskılanmamışsa, TSH üreten bir hipofizer adenomdan şüphelenilebilir. Tiroid oto antikorları ve radyoaktif iyod uptake testleri Graves hastalığı ile ağrısız, postpartum ve subakut tiroiditler arasında ayırıcı tanı yapmaya yardımcı olabilirler (106). Eğer radyoaktif iyod (iyod-131 veya I-131) tedavi yöntemi olarak seçilecekse uptake ve sintigrafi doz ayarlanmasında yardımcı olacaklardır (106).

Graves hastalığı tedavi seçeneklerinde antitiroid ilaçlar, tiroid cerrahisi ve radyoaktif tedavi bulunmaktadır (105). Radyoaktif tedavi ABD'nde güncel olarak en sık tercih edilen alternatiflerden biridir. Hipotiroidi gelişimi bilinen tek yan etkidir, ancak bu tedavi alternatifi hamilelik ve emziren bayanlarda kontrendikedir. Metimazol veya

propiltiourasil ile yapılacak premedikasyon depolanmış hormon miktarını azaltarak hipertiroidi krizi gelişim riskini azaltır ve radyoaktif terapiyle oluşabilecek yan etkileri en aza indirir. Antitiroid ilaçlarla tedavi özellikle yaşlı hastalar, kardiyak komplikasyonlar açısından risk altında olan hastalar ve ciddi hipertiroidisi olan hastalarda tercih edilir (105). Radyoaktif terapi sonrası tiroid fonksiyonları stabil değerlere ulaşana kadar bir kaç ay daha antitiroid ilaç kullanımı gerekebilir.

Antitiroid ilaçlar radyoaktif tedavi öncesi premedikasyon olarak kullanıldıkları gibi primer tedavi seçeneği olarak da kullanılırlar. Tiroksin ile kombinasyonlarında antitiroid ilaçların iki yıllık bir tedavi sonrası remisyon sağlama oranları %40-65 arasında saptanmıştır (105). Antitiroid ilaç alan hastalar T4 ve T3 ölçümleri ile 4-12 haftalık aralarla takip edilmeli, ötiroid durum sağlandıktan sonra dozaj azaltılmalı, birkaç aylık aralarla tiroid fonksiyon testleri kontrol edilmeli ve sonrasında da ilaç kesilmelidir (105). Antitiroid ilaçların yan etkileri arasında lökopeni, dokuntu, kaşıntı, artralji ve agranülositoz sayılabilir (105). Eğer hastalarda bu semptomlara rastlanılırsa ya da ateş, sarılık, orofarenjit saptanırsa ilaçlar kesilmeli ve tam kan sayımı yapılmalıdır.

Tiroidektomi Graves hastalığında pek tercih edilmese de radyoterapiye dirençli büyük guatr veya nodül olan hastalarda, antitiroid ilaçları kullanamayan hastalarda veya I 131 tedavisi istemeyen hastalarda göz önünde bulundurulabilir. Olası cerrahi komplikasyonlar arasında hipotiroidi ve rekürren laryngeal sinir hasarı sayılabilir. Yetersiz tiroid dokusunun çıkarılması durumunda hipertiroidi devam edebilir. Tiroid durumu operasyondan iki ay sonra kontrol edilmeli, ötiroid sağlandıktan sonra yıllık kontroller yapılmalıdır.

Hipertiroidinun adrenerjik semptomları olan taşikardi, tremor ve kas zaafiyeti, ötiroidi sağlanana kadar beta adrenerjik blokerlerle kontrol edilebilir. Propranolol ve atenolol bu amaçla sık kullanılan beta blokerlerdir. Tedavide bazı durumlar özellik teşkil ederler. Hamile bayanlarda görülen hipertiroidi; preeklampsi, annede kalp yetersizliği, tiroid fırtınası, erken doğum, düşük ve ölü doğum gibi komplikasyonlara neden olabilir (156). Antitiroid ilaçlar optimal tedavi seçeneğidirler ve propiltiourasil plasentadan daha az geçtiğinden tercih edilmelidir (103,107). Amaç annenin hipertiroidisini bebekte hipotiroidi oluşturmamak için mümkün olan en düşük dozla kontrol altına almaktır. Hastalar her hafta takip edilmeli ve doğum sonrası da altıncı haftaya kadar takibe devam edilmelidir. Çünkü doğum sonrası annede hipertiroidi seyri kötüleşebilir. Eğer düşük doz antiitroid tedavi yetersiz kalıyor ya da anne adayı bu tedaviyi tolere edemiyorsa ikinci trimesterde bilateral subtotal tiroidektomi uygulanabilir (103,107).

Altmış yaş ve üstündeki populasyonda hipertiroidi insidansı daha genç populasyona oranla yedi kat fazla olarak bildirilmiştir (161). Kilo kaybı ve atrial fibrilasyon, konjestif kalp yetersizliği gibi kardiyak bulgular bu populasyonda en sık ve önemli bulgulardır.

Tiroid krizi nadir ancak hayatı tehdit eden bir durumdur. Akut ve ciddi bir hipermetabolik tablo gelişir, sinüs taşikardisi veya atrial fibrilasyon, artmış nabız basıncı, yüksek ateş, takipne, terleme, tremor, delirium, kusma ve karın ağrısı görülen semptomlardandır (108). Genellikle Graves hastalığında ve araya başka bir patolojinin (eşlik eden bir hastalık veya enfeksiyon, antitiroid tedavinin kesilmesi, I 131 tedavisi) girmesi ile görülür. Hastalar yoğun bakım şartlarında takip edilmeli glukokortikoid, antitiroid ve potasyum iyod tedavisi başlanılmalıdır.

Toksik nodüler guatr (Plummer Hastalığı) yaşlılarda daha siktir ve artmış tiroid hormon sentezi görülür. Graves'ten farklı olarak tiroid bezi küçük ya da büyük olabilir, mikro veya makronodüler, tek veya multiple nodüller olabilir. Hipo ve hipertiroidi gözlenebilir. Tiroid otoantikörlerinin bulunmaması Graves'den ayırımına yardımcı olur. Propiltiyourasil hipertiroidiyi kontrol altına alsa da, devamlı kullanılması gerekeceğinden total tiroidektomi, operasyon açısından kontrendikasyonu bulunmayan hastalarda tedavi seçeneği olmalıdır. Soliter hiperfonksiyone nodülü olan hastalar I 131 ile tedavi edilirler (105).

2.3.5. HİPOTİROİDİ:

Sık karşılaşılan bulgular soğuk intoleransı, depresyon, kuru cilt, yorgunluk, eklem ağrıları, menstrüel düzensizlikler, kabızlık, mental yeteneklerde azalma, kas krampları, güçsüzlük, uykuya meyil ve kilo artışıdır. Fizik muayenede guatr saptanabilir veya palpabl bir gland görülmeyebilir, bradikardi, ödem, kuru ve kırılğan saç, hipo veya hipertansiyon, derin tendon reflekslerinde azalma ve yavaş konuşma gözlenebilir (105,108).

Laboratuarda yüksek TSH ve düşük T4 hipotiroidiyi destekler. Hipotalamik veya hipofizer kökenli hipotiroidilerde düşük saptanılan T4 değerine; düşük, normal ya da beklendiği kadar yükselmemiş TSH değerlerinin eşlik ettiği görülebilir (105). Özellikle hastanede yatmakta olan hastalarda TSH ve T4 değerlerinin dikkatli yorumlanması gerekir. Çünkü eşlik eden hastalık veya kullanılan ilaçlar yalancı düşük sonuçlara neden olabilirler (109).

Boyun sertliğinden şikayet, diffüz büyümüş guatr ve düzensiz yüzey gibi otoimmün tiroidit düşündürülen bulgular varlığında antikor tetkikleri yapılmalıdır. Antimikrozomal antikor testi antitiroglobulin testinden daha duyarlı ve özgündür (105).

Hipotiroidi taraması, özellikle konjenital hipotiroidide çok önemlidir. Tedavisiz konjenital hipotiroidi beyin hasarına yol açabilir (110).

Hipotiroidi tiroid hormon replasman preparatları ile tedavi edilir. Sentetik ürünler T4 (levotiroksin sodyum), T3 (liotironin sodyum) ve ikisinin kombinasyonu (liotriks) şeklindedir. Hipotiroidinin rutin tedavisinde sentetik T4 tercih edilen tedavi şeklidir. Serum TSH değerleri normal düzeye gelinceye kadar hastalar 6-8 haftalık aralıklarla değerlendirilmelidirler. TSH normale gelince 6-12 aylık takipler yeterlidir. Hastalar, demir, sukralfat ve alüminyum hidroksitli antiasid preparatlar kullanıyorlarsa, emilimi etkileneceğinden bu ilaçları levotiroksin ile aynı zamanda almamaları konusunda uyarılmalıdırlar.

Hipotiroidide de bazı özel durumlar söz konusudur. Özellikle yaşlı hastalarda semptomlar rahatlıkla yaşlılığa bağlanabilir. Altmış yaş üstü bayanlarda hipotiroidi prevalansı artacağından serum TSH değerleri ile tarama yapılması tavsiye edilir (158). Öncesinde tiroid hastalığı hikayesi bulunanlarda, tiroid dışı otoimmün bir hastalığı olanlarda, açıklanamayan depresyon, hiperkolesterolemisi veya konjestif kalp yetersizliği olanlarda yıllık TSH taramaları önerilmektedir. Yine yaşlı hastalar yüksek dozda T4'ün etkilerini iyi tolere edemeyeceklerinden özellikle tremor, palpitasyon, göğüs ağrısı yakınması olan levotiroksin kullanan hastalarda ilaç dozu kontrol edilmeli eğer hipertiroidi saptanırsa ilaç bir hafta kesilerek eskisinden düşük dozda başlanılmalı ve ötiroidi sağlanana kadar kontrol aralıkları sıklaştırılmalıdır (105).

Hamilelik esnasında hipotiroidili hastaların levotiroksin ihtiyaçları artar (107). TSH düzeyleri normale gelene dek her 3-4 haftada bir kontrol edilmeli sonrasında her trimesterde kontroller tekrarlanılmalıdır.

Mikst ödem koması var olan uzun seyirli bir hipotiroidinin ağırlaştığı, hayatı tehdit edici bir durumdur. Sepsis, soğuğa maruz kalma, santral sinir sistemi hasarları ve travma presipite edici faktörlerdir. Fizik bulgular hipotermi, bradikardi, solunum yetersizliği ve kardiyovasküler kollapsdır (105). Hastalar yoğun bakım ünitelerinde takip edilmeli, kortikosteroidlerle beraber damar içi levotiroksin ve/veya liotironin sodyum verilmelidir.

2.3.6. TİROİD NODÜLLERİ:

Boyun muayenesinde mutlaka lenf adenopatiler araştırılmalı ve bulunmamalarının maligniteyi ekarte ettirmeyeceği unutulmamalıdır. Düz, yumuşak kıvamda, kolay hareket ettirilebilen nodüller benign olarak düşünülebilirken, sert kıvamlı, düzensiz sınırlı, yapışık nodüller maligniteyi düşündürmelidir.

Ani gelişen ya da artış gösteren boyun ağrısı ve sertliği, ailede benign tiroid nodülü hikayesi, Hashimoto Tiroiditi ve başka otoimmün hastalık varlığı genellikle benign nodül lehinedir. Progresif disfaji, nefes darlığı malignite lehine yorumlanmalıdır. Boyun bölgesine radyoterapi anamnezi, ailede tiroid kanseri hikayesi malignensi riskini arttıran bulgulardır (111).

Soliter nodüllerin %4 oranında malignensi riski bulunur ve mümkünse ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile değerlendirilmeleri gerekir. İİAB, multinodüler guatrda dominant nodüllerin değerlendirilmesi için de tercih edilen yöntemdir, bu olgulardaki klinik öneme sahip tiroid kanseri prevalansı ise %1'in altındadır (110).

İİAB sonuçları şu şekilde yorumlanabilir:

1-Benign: Laboratuvar testleri ile uzun dönem takip, görüntüleme yöntemleri tekrar biyopsi alınması ve gerekirse levotiroksin ile supresyon tedavisi.

2-Malign: Cerrahi ile konsültasyon, operasyon, radyoterapi.

3-Foliküler veya Hurthle hücreli tümör şüphesi: %10-20 malignensi riski ile bu lezyonlar ileri inceleme gerektirirler. TSH düzeyi, T4 düzeyi ve antimikrozomal antikor tetkikleri ile Hashimoto tiroiditi ve hipertiroidizm ekarte edilebilir. Sintigrafide hiperfonksiyone gözüken nodülün benign olduğu düşünülse de İİAB ile kontrolü gereklidir.

4-Tanı için yetersiz materyal: %20 biyopside yeterli materyal alınamayabilir. Biyopsinin tekrarı gereklidir.

Ultrasonografi, solid ve kistik lezyonları ayırt edebilmekte ve 0.33 mm çapa kadar palpe edilemeyen nodülleri saptayabilmekteyse de malign ve benign ayırımında tek başına güvenilir sonuçlar verememektedir (111).

2.4. PROLAKTİN

Prolaktin, 198 aminoasitli 22000 dalton ağırlığında bir polipeptid yapıda bir hormon olup, büyük oranda ön hipofizdeki laktotrop hücreler tarafından salgılanır. Prolaktinin 300'ü aşkın işlevinin olabileceği bildirilmişse de, birincil olarak meme gelişimi ve diferansiasyonundan sorumlu tutulmaktadır (112,113). Ön hipofiz kaynaklı prolaktin salgılanımı büyük ölçüde hipotalamik-hipofizyal dopaminerjik yolak aracılığı ile kontrol edilmektedir. Bu yolağın prolaktin salgılanmasında inhibe edici etkisi bulunur. Prolaktin salınımında inhibitör etkileri olduğu gösterilmiş olan diğer nörokimyasallar gonadotropinle ilişkili protein, GABA (gamma aminobütirik asit) ve asetilkolindir (114). Prolaktin salınımını uyaran sinyaller TRH (tirotropin serbestleştirici hormon), VIP (vazoaktif intestinal peptid) ve prolaktin serbestleştirici peptiddir (115). Ancak bu sistemlerin insanlardaki fizyolojik rolü tam olarak anlaşılmalıdır. Merkezi sinir sisteminde önemli işlevleri bulunan serotonin, prolaktin siklusu üzerinde uyarıcı bir konuma sahiptir. Gece saatlerindeki prolaktin artışı ile kadınlarda emzirmeye bağlı geçici prolaktin yükselmelerinden serotonin sorumlu tutulmaktadır. Hamilelik ve menstruasyonla ilişkili olarak gelişen prolaktin düzeyi değişikliklerine ise, östrojenin hipofiz hücreleri üzerindeki düzenleyici etkileri neden olmaktadır (114). Stresin (gerek fiziksel gerekse ruhsal) ve uykunun prolaktin düzeylerini artırıcı etkileri mevcuttur. Prolaktinin plazma seviyelerinde diüurnal değişiklikler olmaktadır; prolaktin uyku sırasında en yüksek düzeylerde ölçülürken, uyanmayı takiben hızla düşerek, en düşük seviyelerine öğlen saatlerinde ulaşır. Bütün bu nedenlerle prolaktinin plazma seviyeleri sabah erken saatlerde, açlık sırasında ölçülmelidir. Kadınlarda mümkünse siklusun foliküler fazında örnek alınması önerilmektedir (115).

3. MATERİYAL ve METOD

3.1. HASTA GRUBU VE ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışmaya, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı ile Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalına Mayıs 2007-Mayıs 2008 tarihleri arasında yatırılarak veya ayaktan yapılan tetkikler sonucu KHB tanısı konulan 10 erkek (%66.6), 5 kadın (%33.3), KHC tanısı konulan 7 erkek (%46.7), 8 kadın (%53.3) toplam 15 hasta ile 15 erkek (%50), 15 de kadın (%50) olmak üzere toplam 30 sağlıklı gönüllü alındı. Çalışma öncesi Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Hastalara çalışmanın amacı ve yapılacak işlem hakkında bilgi verildi, etik kurul onayı anlatıldı ve katılmaya onay veren hastalar çalışmaya dahil edildi

Çalışmaya KHB ile KHC tanısı almış, nonsirotik, son 6 ay içerisinde herhangi bir antiviral tedavi almamış, 18-65 yaş arası olgular dahil edildi. Bu hastaların viral yük, karaciğer enzimleri (AST, ALT), Prolaktin, TSH ile FT3 ve FT4 düzeyleri incelendi.

Biyokimya Laboratuvarında incelediğimiz parametrelerin normal düzey aralıkları, AST için 5-42 U/L, ALT için 5-40 U/L, TSH için 0.27-4.2 uIU/ml, FT3 için 1.82-4.62 pg/ml, FT4 için 0.93-1.71 ng/dl, prolaktin için ise erkeklerde 4.1-18.4 ng/ml, kadınlarda 3.4-24.1 ng/ml olarak kabul edildi.

3.2.YÖNTEM

Hastaların rutin biyokimyasal incelemelerinde, serum AST, ALT, Prolaktin, TSH ile FT3 ve FT4 düzeyleri standart Biyokimya otoanalizör metoduyla (Abbott®, Aeroset®) ile kolorimetrik yöntem kullanılarak, HBV ve HCV antikoru; ‘Enzyme Immuno assay’(EIA), HBV DNA ve HCV RNA, PCR yöntemleriyle Harran Üniversitesi Mikrobiyoloji ve Bakteriyoloji Laboratuvarında çalışıldı.

3.2.1 Olgu Dışlama Kriterleri

Araştırmadan çıkmak isteyen hastalar ile 18 yaş altında veya 65 yaş üstünde olanlar, Daha önce tanı konulmuş veya çalışma esnasında tanı alan; Konjestif Kalp

Yetmezliği, Kronik Böbrek Yetmezliği, Malignite (Bilinen prolaktin salgılayan tümörler, sürrenal tümörler, vertebral tümörler, akciğer Ca), Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, Kronik Enfeksiyöz Hastalıklar (Brucelloz, Tüberküloz gibi), Gebelik, Kollajen Doku Hastalıkları, İnterferon tedavisi almak, İlaç kullanma öyküsü olması (özellikle prolaktin üzerinde etkili ilaçlar, antihipertansif ilaçlar (verapamil, metildopa, atenolol, reserpin gibi), peptik ülserde kullanılan ilaçlar (ranitidin, famotidin, simetidin gibi ilaçlar), Epilepsi ilaçları, Psikotropik ilaçlar (SSRI, Trisiklik Antidepresan ilaçlar), Hidroksizin, Proteaz İnhibitörleri, Sirotik olmak, Hipotiroidi, Hipertiroidi, Parkinson Hastalığı, Multipl Skleroz, Beyin Anevrizması, Radyasyon Öyküsü, İnfiltatif Hastalıklar (ensefalit, hemokromatoz, sarkoidoz, tüberküloz, Akut İntermittent porfiria bulunanlar ve immün supresyon varlığı (HIV enfeksiyonu, ilaçlar, malign hastalıklar) tespit edilenler çalışmaya alınmadı.

Katılımcılar “kronik hepatit B virüs enfeksiyonlu hasta” (n=15), “kronik hepatit C virüs enfeksiyonlu hasta” (n=15) ve “Kontrol” (n=30) olmak üzere üç grup altında incelendi.

3.2.2. Kontrol Grubu Seçme Kriterleri

Kontrol grubu olarak Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinin farklı polikliniklerine başvuran hastalardan 18-65 yaş aralığında olan sağlıklı gönüllüler çalışmaya dahil edildi. Bilinen kardiyovasküler sistem, hematolojik, endokrinolojik veya başka bir sistem hastalığı olmayan ve HBsAg, anti-HCV negatif olan 30 kişi kontrol grubunu oluşturdu. Katılımcıların sözlü onayları alınarak çalışmaya dahil edildi.

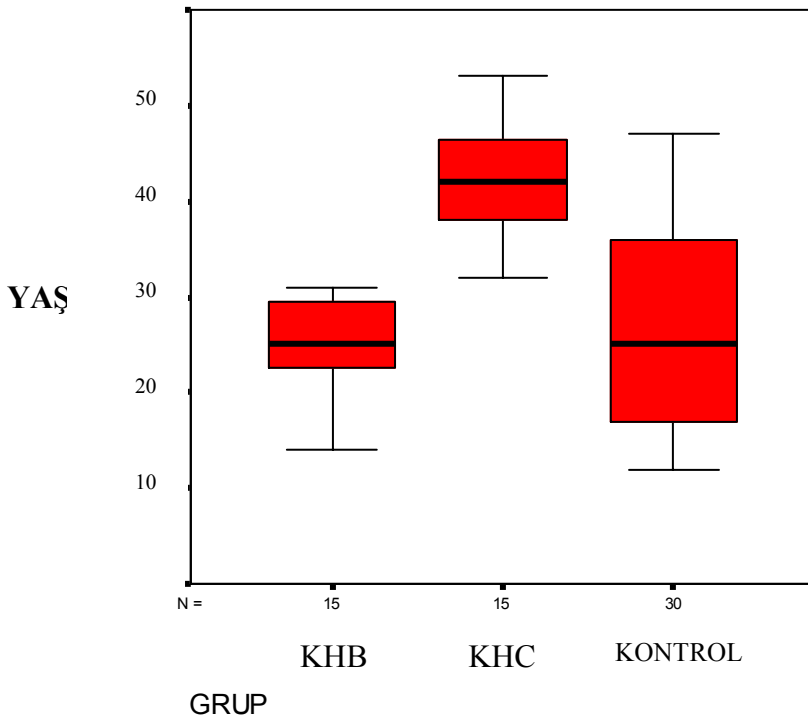
3.3. İSTATİSTİK

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiklerden yüzde, ortalama ve standart sapma kullanılmıştır. Gruplar arası değerlendirmede, her üç grup üye sayısı 30'dan fazla olmadığı ve dolayısı ile parametrik şartları sağlamadığından Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Korelasyon analizi için Spearman testi kullanılmıştır. Fark yaratan grubu bulmak için ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Anlamlılık düzeyi için $P < 0.05$ alınmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.5 programı kullanıldı.

4. BULGULAR

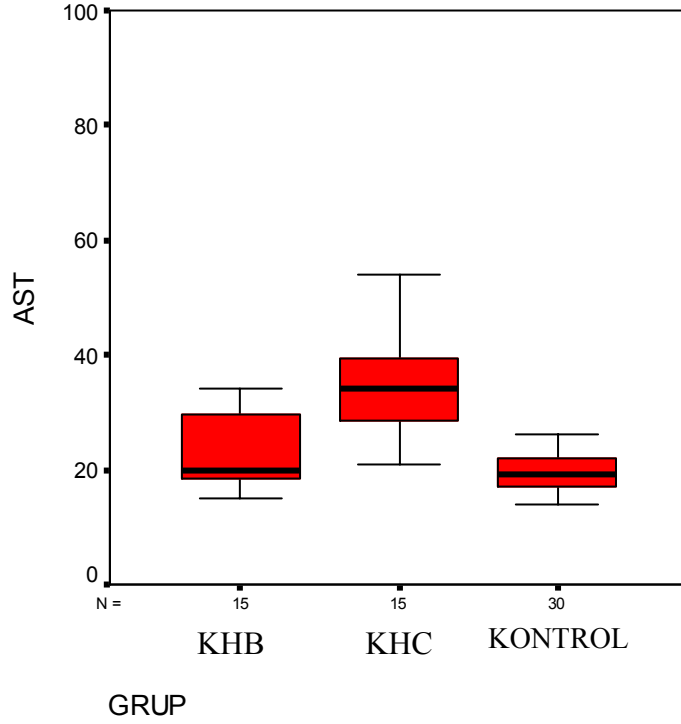
Çalışmaya, yaşları 18 ile 65 arasında değişen, 28 kadın (%46.7) ve 32 erkek (%53.3) olmak üzere toplam 60 kişi dahil edildi. Katılımcıların toplam yaş ortalamaları 40.06 ± 11.5 (aralık 18-65) yıl idi. Gruplara göre yaş ortalaması 1. grupta 36.2 ± 9.4 yıl, 2. grupta 50.5 ± 9.02 yıl ve 3. grupta 36.73 ± 10.57 yıl idi Yaş ortalaması açısından gruplar arasında 2. grubun yaş ortalaması, 1. ve 3 gruba göre anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.05$). Gruplara göre yaş dağılımı Şekil 1’de sunulmuştur.



Şekil 1: Gruplara göre yaş dağılımı

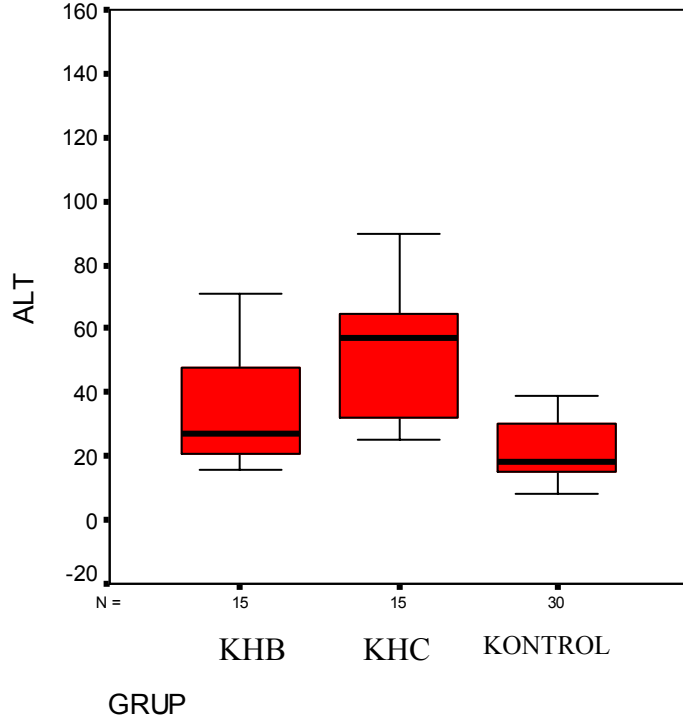
Birinci, ikinci ve üçüncü grup hastalar AST düzeyi açısından karşılaştırılmış, ikinci grup hastalarda AST düzeyi (38.80 ± 16.04), birinci ve üçüncü gruba göre (sırasıyla 23.07 ± 6.36 , 20.03 ± 4.60) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (her iki $p < 0.05$). Diğer yandan AST düzeyi açısından 1.grup ile 3.grup arasında (sırasıyla 23.07 ± 6.36 , 20.03 ± 4.60)

istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Gruplara göre AST düzeyleri Şekil 2’de sunulmuştur.



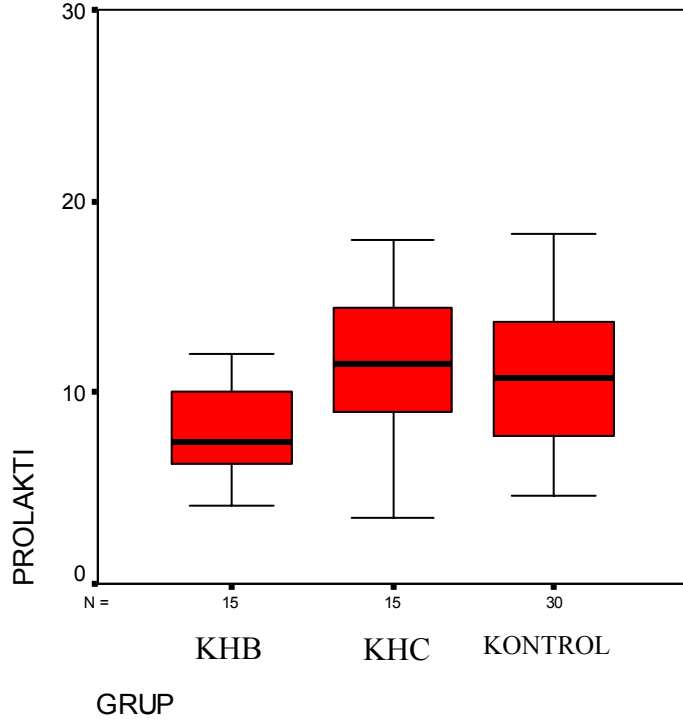
Şekil 2: Gruplara göre AST değerleri

Birinci, ikinci ve üçüncü grup hastalar ALT düzeyi açısından karşılaştırılmış, ikinci grup hastalarda ALT düzeyi (55.20 ± 30.53), hem birinci grup hastalarla hem de üçüncü grup hastalarla (sırasıyla 33.80 ± 16.58 , 21.27 ± 9.08) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (her iki $p<0.05$). Yine birinci grup hastalarda da ALT düzeyleri (33.80 ± 16.58), üçüncü grup hastalara (21.27 ± 9.08) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). Gruplara göre ALT düzeyleri Şekil 3’de sunulmuştur.



Şekil 3:Gruplara göre ALT değerleri

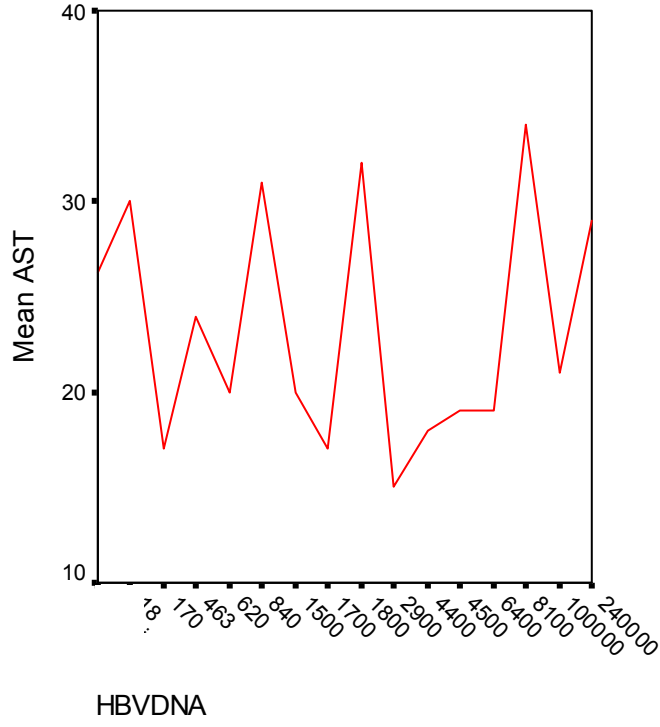
Birinci, ikinci ve üçüncü grup hastalar Prolaktin düzeyi açısından karşılaştırılmış, birinci grup hastalarda prolaktin düzeyi, ikinci ve üçüncü gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (her iki $p < 0.05$). Üçüncü grup hastalarda ise prolaktin düzeyleri ikinci grup hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Gruplara göre Prolaktin düzeyleri Şekil 4’de sunulmuştur.



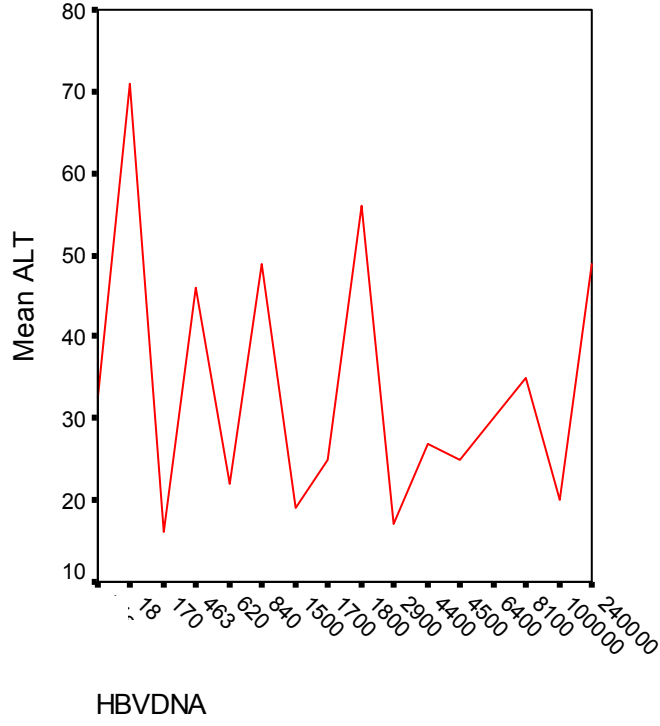
Şekil 4: Gruplara göre prolaktin değerleri

Her üç grup TSH ile FT3 ve FT4 düzeyleri açısından karşılaştırılmış. Bu üç grup arasında istatistiksel olarak herhangi bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$). FT3 düzeyi birinci grupta 3.30 ± 0.65 , ikinci grupta 3.12 ± 0.57 , üçüncü grupta ise 2.93 ± 0.36 şeklinde saptanmıştır ($p > 0.05$). FT4 düzeyi birinci grupta 1.36 ± 0.26 , ikinci grupta 1.21 ± 0.18 , üçüncü grupta ise 1.23 ± 0.15 şeklinde saptanmıştır ($p > 0.05$). TSH düzeyi birinci grupta 1.4 ± 0.55 , ikinci grupta 1.37 ± 0.72 , üçüncü grupta ise 1.32 ± 0.74 şeklinde saptanmıştır ($p > 0.05$).

Çalışmamızda HBV DNA ile AST düzeyleri arasındaki korelasyon incelenmiş, HBV DNA düzeyleri ile AST düzeyleri arasında bir korelasyon kurulamadı ($r: 0.06$; $p: 0.81$). Yine HBV DNA düzeyleri ile ALT düzeyleri incelenmiş, HBV DNA düzeyleri ile ALT düzeyleri arasında korelasyon bulunamamıştır ($r: -0.04$; $p: 0.9$). HBV DNA düzeylerinin AST ve ALT düzeyleri arasındaki korelasyonu Şekil 8 ve Şekil 9'da gösterilmiştir.

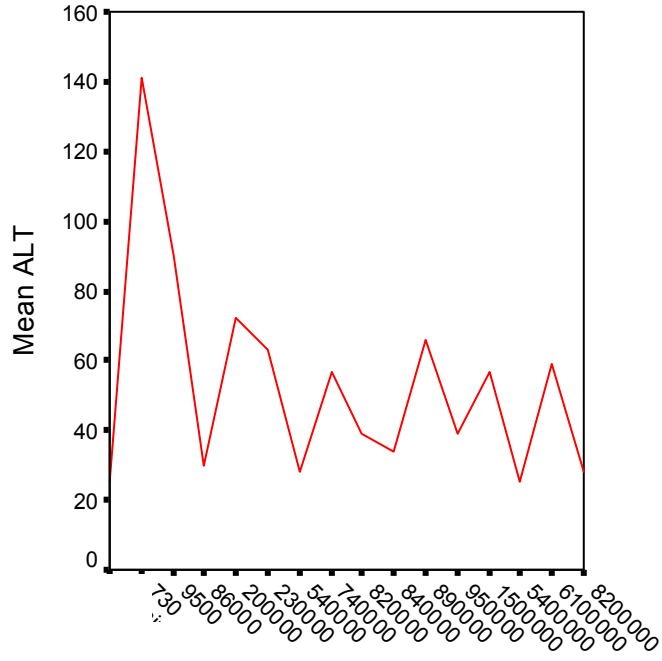


Şekil 5: HBV DNA'nın AST ile olan ilişkisi



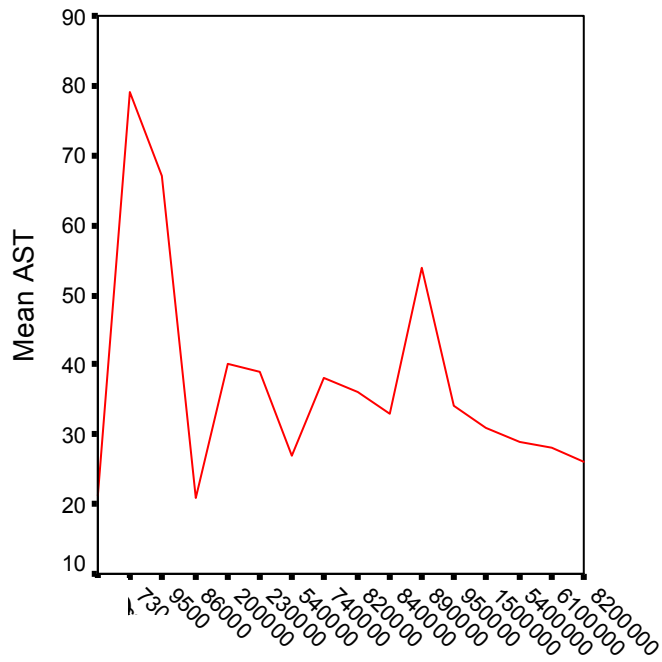
Şekil 6: HBV DNA'nın ALT ile olan ilişkisi

Çalışmamızda HCV RNA ile AST düzeyleri arasındaki korelasyon incelendi, HCV RNA ile AST arasında orta düzeyde negatif yönlü bir ilişki saptandı ($r: -0.52$, $p: 0.044$). Yine HCV RNA ile ALT düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiş, HCV RNA ile ALT arasında korelasyon bulunamadı ($r: -0.51$; $p: 0.052$). HCV RNA'nın AST ve ALT arasındaki korelasyonu Şekil 10 ve Şekil 11'de gösterilmiştir.



HCV RNA

Şekil 7: HCV RNA'nın ALT ile olan ilişkisi



HCV RNA

Şekil 8: HCV RNA'nın AST ile olan ilişkisi

Değişkenlere göre grupların istatistiksel analizi Tablo 1’de gösterilmiştir.

TABLO 1: Değişkenlere göre grupların istatistiksel analizi

DEĞİŞKENLER	KHB grubu (n=15)	KHC grubu (n=15)	KONTROL grubu (n=30)
Yaş	36.26 ± 9.46	50.53 ± 9.02 ^{a,b}	36,73 ± 10.57
AST	23.07 ± 6.36	38.80 ± 16.04 ^{b,c}	20.03 ± 4.60
ALT	33.80 ± 16.58 ^{d,e}	55.20 ± 30.53 ^b	21.27 ± 9.08
Prolaktin	8.39 ± 2.37 ^{f,g}	11.50 ± 4.39	11.02 ± 4.56
TSH	1.44 ± 0.51	1.37 ± 0.72	1.32 ± 0.74
FT3	3.30 ± 0.65	3.12 ± 0.57	2.93 ± 0.36
FT4	1.36 ± 0.26	1.21 ± 0.18	1.23 ± 0.15

***Kruskal-Wallis Test yapılmıştır**

a: KHC ile KHB arasında p=0.001, b: KHC ile kontrol arasında p< 0.001, c: KHC ile KHB arasında p<0.001, d: KHB ile kontrol arasında p= 0.007, e: KHC ile KHB arasında p= 0.01, f: KHB ile KHC arasında p= 0.034, g: KHB ile kontrol arasında p< 0.001

5. TARTIŞMA

Kronik Hepatit B virus enfeksiyonu, kalıcı vireminin mortalite ve morbiditeyi artırması ile ilişkili olarak global bir halk sağlığı problemidir. Dünya çapında görülme sıklığı 400 milyon kişiyi aşmakta olup bu rakam, dünya nüfusunun %5'inden fazlasını meydana getirmektedir. Bu hastalar hepatik siroz, karaciğer yetersizliği ve hepatoselüler karsinom gibi komplikasyonların gelişimi açısından yüksek risk taşırlar ve her yıl 1 milyonu aşkın insan, HBV ile ilişkili komplikasyonlar nedeniyle yaşamını yitirir. Yakın zamanda yapılan bir kohort çalışma sonucunda, kronik hepatit B hastalarında, yükselmiş HBV DNA düzeyleri ile siroz ve hepatoselüler karsinom gelişmesi arasında çok yakın bir ilişki olduğunu gösterilmiştir (116).

Kronik Hepatit C virus enfeksiyonu, dünyanın ve ülkemizin önemli sağlık sorunlarından biridir. Gelişmiş ülkelerde akut hepatitlerin %20'sinden, kronik hepatitlerin %70'inden, son dönem sirozun %40'ından hepatoselüler karsinom'un %60'ından sorumlu olup karaciğer transplantasyonunun %30'unu HCV enfeksiyonu oluşturmaktadır. Dünya nüfusunun %3'ü HCV ile enfektedir. Özellikle HBV enfeksiyonunun az görüldüğü, gelişmiş ülkelerde HCV enfeksiyonu ciddi bir problemdir (118). HCV enfeksiyonunun bulaşması, başlıca parenteral yolla olmaktadır ve olguların yarısından çoğunda enfeksiyonun kazanılmasından bu yol sorumludur. Diğer yandan, parenteral olmayan yolla bulaşma şekilleri tanımlanmışsa da, olguların %30'unda bulaşma yolu belirlenememiştir (119,120).

Hepatit C sitopatik etkisiyle, direkt olarak karaciğer hasarı ve kriyoglobulinemi, siyaloadenit, liken planus ve tiroid bozuklukları gibi ekstrahepatik bulgulara neden olmaktadır (121). KHC'ye tiroid fonksiyon testleri bozuklukları ve otoimmün tiroid hastalıkları eşlik edebilir. Ayrıca KHC'li hastalarda, İFN tedavisinin yan etkisi olarak da tiroid otoantikorları ve otoimmün tiroidit gelişebilir (122). Ayrıca İFN tedavisi alan bazı KHC'li hastalarda, hem tiroid fonksiyon bozukluğu hem de antitroglobulin antikor pozitifliği saptanmıştır (123).

Karaciğer, tiroid hormon metabolizmasında önemli bir role sahiptir. T4'ün T3'e oksidatif deaminasyon, deiyodinizasyon ve konjugasyonunda önemli bir rol oynar. Karaciğer disfonksiyonunun tiroid fonksiyonları üzerine etkileri çeşitli yollarla oluşur.

- 1.Tiroid hormon metabolizmasının bozulması
- 2.Tiroid fonksiyon testlerinde değişiklik
- 3.Tedavide kullanılan ilaçların etkisi

Karaciğer hastalığı gibi birçok ciddi hastalıkta anormal tiroid fonksiyon testleri görülebilir. Bu anormalliklerin çoğu gerçek tiroid fonksiyonları olmayıp nontiroidal hastalık olarak tanımlanabilir (124). Örneğin TBG (tiroksin bağlayıcı globulin) artışı sonucunda total T4 artarken, TSH ve serbest T4 düzeyleri normal kalır. Bu durum ötiroid hipertiroksinemi olup özellikle TBG'nin hepatosit rejenerasyonu sonucu sentezinin artmasından dolayıdır. Azalmış TBG yıkımı veya TBG salınımı ise hasarlı karaciğer hücreleri ile oluşan bir durumdur (125, 126).

Diğer karşılaşılabilen bir durum ötiroid hasta sendromu olup çeşitli tip karaciğer hastalıklarında daha sık görülür. Klasik olarak düşük T3 düzeyleri vardır. TSH tipik olarak normaldir. İleri dönem hastalıkta T4 de düşer. Ötiroid hasta sendromu gerçek bir hipotiroidizm olmayıp, organizmanın strese karşı bir adaptasyonudur.

Bizim çalışmamızda da olduğu gibi ciddi karaciğer hastalıklarında gerçek tiroid fonksiyonlarını tanımlayabilmemiz için total değil serbest fraksiyonlarının çalışılması gereklidir. Bizim olgularımızda TSH, Serbest T3 ve Serbest T4 düzeyleri çalışılmış olup Kronik HBV, Kronik HCV ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Hepatit B ve Hepatit C'li hastalarda oluşabilen otoimmün tiroid hastalığında tiroide karşı immün bir cevap vardır. Bu durum alfa-interferon tedavisi ile aşık hale gelene kadar klinik olarak sessiz kalabilir. Bizim olgularımızda da alfa-interferon tedavisi başlanmış olsaydı tiroid hastalığı aşık hale gelebilirdi (127-130). Karaciğer ve otoimmünite arasındaki ilişki ötiroid bireylerde genellikle vardır (131, 132).

Olgularımızın tiroid fonksiyon testlerinin normal olması altta olası bir otoimmün tiroid hastalığını ekarte ettirmez. Bu durum özellikle interferon tedavisi esnasında önemle göz önüne alınmalı, maskelenmiş tiroid hastalığı aşık bir hale gelebileceğinden tedavi esnasında hastalar yakın takip edilmeli ve hatta mümkünse tedaviye başlamadan otoimmün tiroid markerlarına bakılmalıdır (131, 132)

Zietz B. ve arkadaşları tarafından 52 Kronik Hepatit B'ye bağlı siroz hastasının anterior hipofiz fonksiyonları değerlendirilmiş ve 50 yaşındaki kontrol grupları ile karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bazal prolaktin ve TSH düzeyi artmış olarak saptanmıştır (133).

Rzeszowka G. ve arkadaşları tarafından Kronik Hepatit C'li 22-47 yaşları arasındaki 50 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada anterior hipofiz fonksiyonları değerlendirilmiş ve serum prolaktin düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu saptanmıştır (134).

Simon Holtorf j. ve arkadaşları, normal karaciğer dokusundaki prolaktinin histolojik dağılımı ile fibrozis ve sirozlu karaciğer dokularındaki prolaktinin histolojik dağılımını karşılaştırmış ve opere edilmiş olan karaciğer dokularını incelemiştir. Normal karaciğer dokusuna sahip 9 kişi, fibrozisli 10 kişi ve sirozlu 10 kişinin karaciğer dokuları incelenmiş, bunlardan karaciğerinde fibrozis ve siroz saptanmış hastaların karaciğer dokusunda prolaktin reseptörlerinin akümülyasyonunun normal karaciğer dokusuna sahip kişilerle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu saptanmıştır (135).

Bizim çalışmamızda prolaktin düzeyi kronik hepatit C'li hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmezken kronik hepatit B'li hastalarda daha düşük bulunmuştur.

Olut ve arkadaşları tarafından Kronik hepatit B'li, siroz olmayan, alkol ve ilaç tedavisi olmayan, USG'si normal 61 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada serum ALT seviyeleri ile kantitatif olarak serum HBV DNA seviyeleri arasındaki bağlantı 3, 6, 12 aylık periyodlar halinde takip edilmiştir (136). Bir yıllık periyot süresince hastaların %89'unda (54/61) serum ALT seviyeleri normal seviyede izlenmişken %11'inde (7/61) serum ALT seviyeleri normalin 1.2 katı yüksek seyretmiştir. Yine hastaların %59'unda (36/61) total HBV DNA pozitif olarak saptanmıştır. Serum HBV DNA pozitif olarak saptanan hastaların %57.4'ünde (31/54) serum ALT seviyeleri normal seviyede izlenirken HBV DNA negatif olarak saptanan hastaların %42.6'sında (23/54) serum ALT seviyeleri normal olarak izlenmiştir. HBV DNA pozitif saptanan hastaların %19.4'ü (6/31) viral yükü 10^4 - 10^5 copy/ml olarak saptanırken %80.6'sında (25/31) viral yük 10^4 copy/ml'nin altında saptanmıştır. Serum ALT seviyeleri normalin üzerinde saptanan Kronik Hepatit B'li hastaların %71.4'ünde (5/7) HBV DNA pozitif olarak saptanmıştır. Bu HBV DNA pozitif olarak saptanan hastaların ikisinde viral yükü 10^5 copy/ml'in üzerinde saptanırken diğer üç hastada ise viral yük 10^4 - 10^5 copy/ml arasında saptanmıştır. Sonuç olarak serum ALT seviyeleri normal seviyede bile olsa Kronik Hepatit B'li hastaların yarısından daha fazlasında düşük seviyede viral replikasyonun sürdüğü izlenmiştir (136).

Bizim çalışmamızda kantitatif HBV DNA düzeyleri ile AST arasında korelasyon bulunmadı (r: 0.06; p: 0.81). Yine kantitatif HBV DNA düzeyleri ile ALT arasında korelasyon bulunamadı (r: -0.04; p: 0.9).

Zechini ve arkadaşları tarafından Kronik Hepatit C'li 112 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada serum ALT, AST düzeyleri ile HCV RNA düzeyleri arasında sıkı bir korelasyon bulunmuştur (137). Yine Beld ve arkadaşları tarafından 19 kronik Hepatit C'li hasta üzerinde yapılan bir çalışmada HCV RNA ile serum ALT düzeyi arasında sıkı bir korelasyon bulunmuştur (138).

Bizim çalışmamızda kantitatif HCV RNA düzeyleri ile AST arasında orta düzeyde negatif yönlü korelasyon saptanmıştır (r: -0.52; p: 0.04). Yine kantitatif HCV RNA düzeyleri ile ALT arasında korelasyon bulunmamıştır (r: -0.51; p: 0.052)

Çalışmamız sonuçları ve literatür bilgileri değerlendirildiğinde sirotik olmayan hastalarda karaciğer hasarı hafif düzeyde olduğundan prolaktin ve tiroid hormonlarının salınımları ve metabolizmasında anlamlı bir bozukluk olmadığı görülmüştür. Yine çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde ana hedef olan karaciğer hasarının hafif olması durumunda karaciğer enzimleri ve viral yükün artışının komplikasyonların gelişimi ile ilişkisinin olmadığı görülmüştür.

6. SONUÇ

Dünyada ve ülkemizde çok yaygın olarak görülen hepatit B ve C enfeksiyonları günümüzde halen major bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Karaciğer yetersizliği, siroz, hepatoselüler karsinom en sık karşılaşılan komplikasyonlardır. Dünyada her yıl yüz binlerce kişi bu komplikasyonlardan hayatını kaybetmektedir.

Hepatit B ve C enfeksiyonlarının sadece karaciğer üzerinde oluşturduğu hasarın dışında ekstrahepatik manifestasyonları da çok önemlidir. Yaptığımız çalışmada sirotik olmayan hastalarda karaciğer hasarı hafif düzeyde olduğundan prolaktin ve tiroid hormonlarının salınımları ve metabolizmasında anlamlı bir bozukluk olmadığı görülmüştür. Yine çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde ana hedef olan karaciğer hasarının hafif olması durumunda karaciğer enzimleri ve viral yükün artışının komplikasyonların gelişimi ile ilişkisinin olmadığı görülmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Lee WM. Hepatitis B virus infection, *New England Journal and Medicine* 1997; 337: 1733-35.
2. Pawlotsky JM. The concept of hepatitis B virus mutant escape. *J Clinical Virology* 2005; 34(1): 125-9.
3. Ganem D, Scheneider R. hepadnaviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2001: 2923-70.
4. Ustaçelebi Ş, Ergünay K. HBV Moleküler Virolojisi. Tabak F, Tekeli E, Balık İ (Editörler). *Viral Hepatit 2007* 1. Baskı, İstanbul, Viral Hepatitle Savaşım Derneği. 2007; 96-107.
5. Kıyan M. Hepatit B virusu. Tekeli E, Balık İ (Editörler). *Viral Hepatit 2003*. 1. Baskı, İstanbul, Viral Hepatitle Savaşım Derneği. 2003; 86-120.
6. Bilgiç A, Özaçar T. Hepatit B Virusu. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 2002; 1350-70.
7. Bilgiç A. Hepatit B'den Özgül Korunma. 2. *Ulusal Viral Hepatit Sempozyumu Kitabı*. Ankara, Nobel Tıp Kitabevi 1994; 121-132.
8. Felek S. Karaciğer ve Safra Yolları Enfeksiyonları. Felek S (Editör). *Sistemik Enfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2000; 195-212.
9. Kanra G, Cengiz AB. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1998; 19(6): 610-9.
10. Yalçın K, Değertekin H. Akut Viral Hepatitler. Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ (Editörler). *Gastroenteroloji*. Ankara, Türk Gastroenteroloji Vakfı. 2002; 467- 477.
11. Taşyaran MA. HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ (Editörler). *Viral Hepatit 2003*. 1. Baskı, İstanbul, Viral Hepatitle Savaşım Derneği. 2003; 121-128.
12. Hollinger FB, Dienstag JL. Hepatitis B and D virus. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC, Yolken RH (Eds.). *Manual of Clinical Microbiology* 6th Ed. Washington DC: ASM Pres. 1995; 1035-44.
13. Tabak F. Resse ve Betts'in İnfeksiyon Hastalıklarına Pratik Yaklaşımlar İstanbul, Medikal Yayıncılık. 2005; 5: 460-5
14. Curry MP, Chopra S. Acute Viral Hepatitis. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds).

- Principles and Practice of Infectious Diseases 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone. 2005;1426-41.
15. Kurt H, Tunçbilek S, Tekeli ME. Akut viral hepatitli hastaların etyolojik dağılımı. *Viral Hepatit Dergisi* 1995; 1: 38-41.
 16. Yamazhan T, Arda B, Tunçel M ve ark. Akut Hepatitli Olgularımızın Değerlendirilmesi: Retrospektif Bir İnceleme. *Viral Hepatit Dergisi*. 2001; 2: 294-7.
 17. Altunay H, Kenar S, Koçak N ve ark. İzole Anti-HBc Pozitifliğinde Hepatit B İnfeksiyözitesinin Araştırılması. *Viral Hepatit Dergisi* 2003; 8: 10-15.
 18. Kurt H, Battal İ, Memikoğlu O ve ark. Ankara Bölgesinde Sağlıklı Bireylerde HAV, HBV, HCV Seropozitifliğinin Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı. *Viral Hepatit Dergisi* 2003; 8: 88-96.
 19. Dikici N, Ural O. Hepatit B Virusunun Aile İçi Geçişi. *Viral Hepatit Dergisi* 2003; 8: 82-87.
 20. Kaygusuz S, Çuhadar F. Askerlerde HBsAg Araştırılması. *Viral Hepatit Dergisi* 2001; 1: 260-2.
 21. Sünbül M, Leblebicioğlu H. Distribution of hepatitis B virus genotypes in patients with chronic hepatitis B in Turkey. *World J Gastroenterology* 2005; 11: 1976-80.
 22. Turunç T, Sezgin N, Uncu H ve ark. Kan Donörlerinde Hepatit B ve Hepatit C Seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 2003; 8: 171-3.
 23. Devecioğlu C, Dikici B, Yıldırım İ ve ark. Kan ve Kan Ürünleri Verilen Hastalarda Hepatit A, B, C ve E Seropozitifliği. *Viral Hepatit Dergisi* 1999; 2: 65-68.
 24. Özsan M. HBV Enfeksiyonunda Mikrobiyolojik Tanı. Tabak F, Tekeli E, Balık İ (Editorler). *Viral Hepatit 2007 1.Baskı*, İstanbul, Viral Hepatitle Savaşım Derneği. 2007; 124-134.
 25. Hadzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV virological assesment, *J Hepatology*. 2006; 44: 71-6.
 26. Kılıçturgay K. Akut Viral Hepatitler. *Aktüel Tıp Dergisi (Gastroenteroloji ve Hepatoloji Özel Sayısı)* 2003; 8(5): 25-31.
 27. Horvat RT, Tegtmeier GE. Hepatitis B and D viruses, Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Jorgensen JH, Tenover FC (eds). *Manuel of Clinical Microbiology* 8th Ed, Washington, D.C. ASM Pres. 2003; 1464-79.
 28. Badur S. Viral hepatitler (HAV, HBV, HDV). Ustaçelebi Ş, Abacıoğlu H, Badur S (Editörler). *Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji* Ankara, Güneş Kitabevi. 2004; 175-202.

29. Bilgiç A. Hepatit B Virus ve Serolojik Tanı. Aktüel Tıp Dergisi (Viral Hepatitler Sayısı) 1997; 2(3): 130-3
30. Pas SD, Niesters HG. Detection of HBV DNA using real time analysis, J Clin Virology 2002; 25: 93-4.
31. Taşyaran MA. Hepatit B Virüs Enfeksiyonunda Klinik. Tabak F, Tekeli E, Balık İ (Editorler). Viral Hepatit 2007. 1.Baskı, İstanbul, Viral Hepatitle Savaşım Derneği. 2007; 118-122.
32. Kurt H. Hepatit B Virus İnfeksiyonu. Tekeli E, Balık İ (Editörler). Viral Hepatit 2003 1.Baskı, İstanbul, Viral Hepatitle Savaşım Derneği. 2003; 129-134.
33. Guidotti LG, Rochford R, Chung J, et. al. Viral clearance without destruction of infected cell during acute HBV infection. Science 1999; 284: 825-9.
34. Ökten A. B Tipi Viral Hepatit (Klinik Gidiş ve Tedavi). Kılıçturgay K (Editör). Viral Hepatit '94 1.Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 1994: 107-18.
35. Terrault NA, Wright TL. Viral Hepatitis A Through G. Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (Eds.). Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Pathophysiology/ Diagnosis/ Management 6th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998: 123-1170.
36. Şenol E. Hepatit B. Galenos Aylık Tıp Dergisi 1998; 1(12): 12-17.
37. Taşyaran MA. Hepatit B virüs enfeksiyonunda klinik. Ed: Tabak F, Balık İ, Tekeli E. Viral Hepatit 2007 1. baskı. İstanbul: Ohan Matbaası, 2007; 118-22.
38. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. Lancet 2003; 362: 2089-94
39. Aydın K. Kronik hepatit B'de güncel tedavi. ANKEM Derg 2006; 20: 203-7.
40. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology 2007; 45: 507-39.
41. Janssen HLA, Zonnevald M, Senturk H, Zeuzem S ve ark. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. Lancet 2005; 365: 123-9.
42. Chan HLY, Leung NWY, Hui AY, Wong VWS ve ark. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon- α 2b and lamivudine with lamivudine alone. Ann Intern Med 2005; 142: 240-50.
43. Chan HLY, Hui AY, Wong VWS, Chim AML ve ark. Long-term follow-up peginterferon and lamivudine combination treatment in HBeAg-positive chronic hepatitis B. Hepatology 2005; 41: 1357-64.
44. Xu XW, Chen YG. Current therapy with nucleoside/nucleotide analogs for patients with chronic hepatitis B. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2006; 5: 350-9.

45. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virüs infection. N Engl J Med 2001;345:41-52.
46. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. Hepatology 2002; 36:21-9.
47. Abcioğlu YH, Davidson F, Tuncer S, Yap PL, Ustacelebi S, Yulug N, Simmonds P. The distrubition of hepatitis C virüs genotypes in Turkish patients. J Viral Hep 1995;2:297-301.
48. Esteban JI, Talawara JC, Genesca J, Madoz P, Viladomiu L, Muniz E, Martin-Vega C, Rosell M, Allende H, Vidal X, et al. High rate of infectivity and liver disease in blood donors with antibodies to hepatitis C virüs. Ann Intern Med 1991;115:443-9.
49. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: Geographic differences and temporal trends. Semin Liver Dis 2000;20:1-16.
50. Mıstık R, Balık İ, Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Viral hepatit 2001 Ed. K. Kılıçturgay, 1. Bölüm. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2001; 9-55.
51. Di Bisceglie AM, Hepatitis C. Lancet 1998;251:351-5.
52. Akkiz H. HCV’ü epidemiyolojisi ve korunma. Viral Hepatit 1998;149.
53. Jochen ABB. Occipationally acquired hepatitis C virüs infection. Lancet 1992; 339:304.
54. Roth D, Fernandez JA, Babischkin S, De Mattos A, Buck BE, Quan S, Olson L, Burke GW, Nery JR, Esquenazi V, et al. Detection of hepatitis C virüs infection among cadaver organ donors: evidence for low transmission of disease. Ann Intern Med 1992;117:470-5.
55. Çakaloğlu Y. Hepatit C virüs infeksiyonu epidemiyolojisi. Viral Hepatit 1994;29:551-6.
56. Akahane Y, Aikawa T, Sugai Y, Tsuda F, Okamoto H, Mishiro S. Transmission of HCV between spouses. Lancet 1992 ;339 :1059-60.
57. Akkiz H, Çolakoğlu S, Ergün Y, et al. Sexual transmission of hepatitis C virüs. 7th ICID 1996.
58. Granovsky M, Minkoff HL, Tess BH, Waters D, Hatzakis A, Devoid DE, Landesman SH, Rubinstein A, Di Bisceglie AM, Goedert JJ. Hepatitis C virüs infection in the mothers and infacts cohort study. Pediatrics 1998;102:355-9.
59. Wejstal R. Sexual transmission of hepatitis c virüs. J Hepatol 1999;31:92-5.
60. Zucotti GV, Ribero ML, Giovannini M, et al. Effect of hepatitis C genotype on mother-to-infant transmission of virüs. J Pediatr 1995;127:278-80.

61. Takahashi M, Yamada G, Tsuji T. Intrafamilial spread of hepatitis C virüs. Gastroenterol Jpn. 1991; 26:483-8.
62. Mondello P, Patti S, Vitale MG, D'Accardo AM, Spano C. Anti-HCV antibodies in household contacts of patients with cirrhosis of liver-preliminary results. Infection 1991; 20:51-2.
63. Bronowicki JP. Patients to transmission of hepatitis C during colonoscopy. N Engl J Med 1997; 337:7.
64. Dienstag JL, NonA-NonB Hepatitis I. Recognition epidemiology and clinical features. Gastroenterology 1983;85:439-62.
65. Mert A, Şentürk H, Tabak F, et al. Anti-HCV (+) liği saptanan kan donörlerinin değerlendirilmesi. II. Ulusal Hepatology Kongresi 1997:14 (p.54).
66. Şentürk H. HCV'nin klinik bulguları ve tanı. Viral Hepatit 1998;162-5.
67. Alberti A, Chemello L, Benvegna L. Natural history of hepatitis C. J Hepatol 1999; 31:17-24.
68. Ökten A, Acar A, Çakaloğlu Y ve ark. Karaciğer sirozunun etiyolojisi (1052 vaka analizi). TKI Gastroenterohepatoloji 1995; 6 :45-8.
69. Alter JH, Seef LB. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C infection: A prospective on long-term outcome. Seminars in Liver Disease 2000; 20:17-35.
70. Farci P, Purcell RH. Clinical significance of hepatitis C virüs genotypes and quasispeices. Seminars in Liver Disease 2000; 20:103-26.
71. Cerny A, Chisari FV. Pathogenesis of chronic hepatitis C: Immunological features of hepatitis injury and viral persistence. Hepatology 1999; 30:595-601.
72. Lai ME, Mazzoleni AP, Argioli F, De Virgillis S, Balestrieri A, Purcell RH, Cao A, Farci P. Hepatitis C virüs in multiple episodes of acute hepatitis in polytransfused thalassemic children. Lancet 1994; 343:388-90.
73. Takahashi M, Yamada G, Miyamoto R, Doi T, Endo H, Tsuji T. Natural course of chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol 1993; 88:240-5.
74. Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcome after transfusion associated hepatitis C. N Eng J Med 1995; 332:1463-6.
75. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al. Interrelationship of blood transfusion associated hepatitis C. N Eng J Med 1995; 332:1463-6.
76. Sarioğlu M. HCV infeksiyonunda ekstrahepatik sendromlar. Gastroenterohepatoloji 2001; 12: 137-40.

77. West SG. Rheumatologic manifestations of hepatobiliary diseases. *GI/Liver Secrets*. Ed. McNally PR. Hanley& Belfus, Inc. 2001, Philadelphia. 161-5.
78. Tözün N. Hepatit C infeksiyonunda ekstrahepatik belirti ve bulgular. Hepatit C tanı ve tedavisi "Ulusal Uzlaşma Toplantısı". 1999, 111. Ulusal Hepatoloji Kongresi, İstanbul
79. Wong VS, Egner W, Elsey T, Brown D, Alexander GJ. Incidence, character and clinical relevance of mixed cryoglobulinemia in patients with chronic hepatitis C virüs infection. *Clin Exp Immunol* 1996; 104:25-31.
80. Lenzi M, Frisoni M, Mantovani V, Ricci P, Muratori L, Francesconi R, Cuccia M, Ferri S, Bianchi FB. Haplotype HLAB8, DR3 confers susceptibility to HCV related cryoglobulinemia. *Blood* 1998; 91:2062-6.
81. Daghestani L, Pomery C. Renal manifestations of hepatitis C infection. *Am J Med* 1999; 106:347-54.
82. Carson CW, Conn DL, Czaja AJ, Wright TL, Brecher ME. Frequency and significance of antibodies to hepatitis C virüs in polyarteritis nodosa. *J Rheumatol* 1993; 20:304-9.
83. Dupin N, Chosidov O, Frances C, et al. Icteric planus after interferon alpha therapy for hepatitis C. *Eur J Dermatol* 1994; 4:435-6.
84. Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C, Ambrosini JC, Trinchet JC, Pateron D, Mal F, Callard P, Beaugrand M. Lymphocytic sialadenitis of Sjogren's syndrome associated with chronic hepatitis C virüs liver disease. *Lancet* 1992; 339:321-3.
85. Mason AL, Lau JY, Hoang N, Qian K, Alexander GJ, Xu L, Guo L, Jacob S, Regenstein FG, Zimmerman R, Everhart JE, Wasserfall C, Maclaren NK, Perrillo RP. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virüs infection. *Hepatology* 1999; 29:328-33.
86. Ergün Y, İşıksal F, Akkız H ve ark. HCV (+) kronik karaciğer hastalarında diyabetes mellitus sıklığı. IV. Ulusal Hepatoloji Kongresi, İstanbul. Özet kitabı 2001; 132.
87. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, Denk H, Desmet V, Korb G, MacSween RN, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22:696-9.
88. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, O'Grady J, Reichen J, Diago M, Lin A, Hoffman J, Brunda MJ. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000; 343: 1666-72.
89. Lunel F, Cacoub P. Treatment of autoimmune and extrahepatic manifestations of hepatitis C virüs infection. *J Hepatol* 1999; 31:210-6.

90. Levey GS , Klein I .Disorders of The Thyroid. In:Stein J, editor. Stei's textbook of Medicine. 2nd edition. Brown 1994;.1383-97.
91. Glass CK , Holloway JM. Regulation of Gene Expression by The Thyroid Hormone Receptor. *Biochem Biophys Acta* 1990; 1032:157-76.
92. Brent GA , Moore DD , Larsen PR. Thyroid Hormone Regulation of Gene Expression. *Ann Rev Physiol* 1991; 53:17-35.
93. Koerner D , Schwartz H , Surks MI , Oppenheimer JH , Jorgensen EC. Binding of Selected Iodothyronin Analogues to Receptor Sites of Isolated Rat Hepatic Nuclei: High Correlation Between Structurel Requirements for Nuclear Binding nad Biological Activity. *J Biol Chem* 1975; 250:6417-23.
94. İlicin , Biberoğlu , Süleymanlar , Ünal. İç Hastalıkları cilt 2 2.baskı s:2171- 2172 Güneş Kitabevi ISBN 975-8531-78-6
95. Polihar R. , Kennedy P. , Ziegler M. , O'Connor T. , Smith J. , Nicod P. Plasma Norepinephrine Kinetics , Dopamine , Beta- Hydroxaalse and Chromogranin-A5 50 in Hypothyroid Patients before and followingReplacement Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:277-81
96. Levey GS. Catecholamine Sensitivity, Thyroid Hormone and The Heart: A Revealuation. *Am J Med* 1971; 50:413-20.
97. Bilezikian JP , Loeb JN. The Influence of Hyperthyroid on Alfa and Beta Adrenergic Receptor Systems and Adrenergic Responsiveness. *Endocr Rev* 1983; 4:378-96.
98. Klein I. Thyroid Hormone and The Cardiovascular System. *Am J Med* 1990; 88:631-7.
99. Klein I.Thyroid Hormone and Blood Pressure Regulation. In: Laragh JH, Brenner BM, Kaplan NM , editors. *Endocrine Mechanisms in Hypertension. Vol.2 NewYork: Raven Press* 1989; 1661-74.
100. Klein I. Thyroid Hormone and High Blood Pressure. In: Laragh JH, Brenner BM , Kaplan NM , editors. *Endocrine mechanisms in hypertension. Vol.2 New York: Raven Press* 1989; 61-80
101. Graettinger JS, Muenster JJ, Checcia CS, Grissom RL, Campbell JA. A Correlation of Clinical and Hemodynamic Studies in Patients with Hyperthyroidism and without Congestive Heart Failure. *J Cilm Invest* 1959; 38:1316-27.
102. Morkin E , Flink IL , Goldman S. Biochemical and Physiologic Effects of Thyroid Hormone on Cardiac Preformance. *Prog Cardiovasc Dis* 1983; 25.435-64.
103. Atkins P , Cohen SB , Phillips BJ. Drug Therapy for Hyperthyroidism in Pregnancy. *Drug Saf* 2000; 23:229-44.

104. Wang M, Koheler S, Mariash C. Detecting Graves Disease: Presentations in Young Athletes. *Physician & Sportsmedicine* 1996; 24(12):35-36
105. Singer PA , Cooper DS , Levy EG , et al. Treatment Guidelines for Patients with Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *JAMA* 1995; 273:808-12.
106. Imseis RE , Vanmiddelsworth L , Massie JD , et al. Pretratment with Propylthiouracil but not Methimazole Reduces the Therapeutic Efficacy of Iodine-131 in Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:685-7.
107. Mazafferri EL. Evaluation and Management of Common Thyroid Disorders in Women. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:507-14.
108. Mehta V , Savino JA. Surgical Management of the Patient with A Thyroid Disorder. *Clin Geriatr Med* 1995; 11:291-309.
109. Attia J , Margetts P , Guyatt G. Diagnosis of Thyroid Disease in Hospitalized Patients: A Systematic Review. *Arch Intern Med* 1999; 159:658-65.
110. Weetman AP. Hypothyroidism: Screening and Subclinical Disease. *BMJ* 1997;314:1175-78.
111. Singer PA , Cooper DS , Daniels GH , et al. Treatment Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Well-differentiated Thyroid Cancer. *Arch Intern Med* 1996; 156:2165-72.
112. Vera-Lastra O, Jara LJ, Espinoza LR. Prolactin and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2002; 1:360-4.
113. Sawamura K, Suzuki Y, Fukui N, Sugai T, Someya T. Gender differences in prolactin elevation induced by olanzapine in Japanese drug-naive schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30:1511-14.
114. Wieck A, Haddad PM. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in women: pathophysiology, severity and consequences. Selective literature review. *Br J Psychiatry*. 2003; 182:199-204.
115. Crosignani PG. Current treatment issues in female hyperprolactinaemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 125:152-164.
116. 9.Ulusal Viral Hepatit Kongresi Kitabı Prof.Dr.İftihar Köksal 2008; 43
117. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: Geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis* 2000; 20:1-16.
118. Alter MJ, Gerety RJ, Smallwood L, et al. Sporadic non-A, non-B hepatitis; frequency and epidemiology in the urban United States population. *J Infect Dis* 1982; 145:886-93.

119. Pradat P, Trepo C. HCV: Epidemiology, modes of transmission and prevention of spread. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 2000; 20:201-10.
120. Thomas DL. Hepatitis C. Epidemiologic quandaries. *Clin Liver Dis* 2001 ;4 :955-968.
121. Eugene R.Schiff *Diseases of the liver*, eight edition volume 1 s:477-488
122. Lunel F, Cacoub P. Treatment og autoimmune and extrahepatic manifestations of hepatitis C virüs infection. *J Hepatol* 1999; 31:210-6.
123. Ross DS, Daniels GM, Dienstas DL, Ridgway EC.Elevated thyroxine levels due to increased thyroxine binding globulin in acute hepatitis. *American J. Med* 1983;74:564
124. Uzunalimoğlu Ö. Viral hepatitlerde ekstrahepatik manifestasyonlar. *Viral Hepatit 2001*, Kılıçturgay K, Badur S (eds) *Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını* 2001; 297-302.
125. Çolak D, Gültekin M, Başustaoğlu A ve ark. Anti-HCV pozitif olgularda otoantikorlar. *Mikrobiyol Bül* 1996; 30:65-8.
126. Borst GC, Eil C, Burman KD. Euthyroid Hyperthyroxinemia. *Ann Intern. Med* 1983; 98: 366-78
127. Huang MJ, Liaw YF. Clinical association between thyroid and liver diseases. *J.Gastroenterohepatology* 1995; 10: 344-58
128. Hadziyannis SJ. Nonhepatic manifestations and combineal diseases in HCV infection. 1996; 41-63
129. Schultz M, Muller R, Von Zurmuhlan A, Barabant G. İnduction of hyperthyroidism by interferon-alpha. *Lancet* 1989; 1:1452
130. Chuang YH,Shong YK. Development of thyroid autoimmunity after administration of recombinant human interferon alpha 2b for chronic viral hepatitis. *American Journal Gastroenterolgy* 1993; 88: 244-7
131. Tran A, Quranta JF, Benzaken S et. Al. High prevalance of thyroid autoantibodies inapropective series of patients with chronic hepatitis before interpheron therapy, *hepatology* 1993; 18:253-257
132. Pateron D, Hartmann DJ,Duclas-Vallee JC, Jouanolle H, Beaugrand M.Latent autoimmune thyroid diseases in patients with chronic HCV hepatitis. *J. Hepatology* 1993; 417-419
133. Zietz B,Lock G,Plach B,Drobnik W,Grossman J,Scholmerich J,Straub RH.Dysfunction of the hypothalamik-pituitary-glandular axes and relation to Child-Pugh Classification in male patients with alcoholic and virus-related cirrhosis *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15(5):495-501

134. Rzeszowka G, Jagiello-Wojtowicz E, Krawczuk G, Baran E, Bielec D, Fijalka-Rymar M, Surmaczynska B. Level of prolactin, gonadotropin, testosterone and alpha fetoprotein in serum of blood Donors with antibodies to hepatitis c virus(anti-HCV) *Przegl Epidemiology* 1993; 47(1-2):21-4.
135. Simon-Holtorf J, Mönig H, Klomp HJ, Reinecke- Lühge A, Fölsch UR, Kloehn S. *Exp.Clin Endocrinology Diabetes* 2006 Nov; 114(10): 584-9.
136. Olut A, Ozunlu H, Bozdağ H, Ozkalay N. Et al. *Microbiyoloji bulteni* 2007 july;41(3):429-33
137. Zechini, Barbara, Pasquazzi, Caterina, Aceti, Antonio. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*:September 2004; Volume16, issue 9, 891-6
138. Beld, Penning, McMorrow, Gorgels, Hoek, Goudsmit. *Journal of Clinical Microbiology* 1998, 872-7.