



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

KRONİK VİRAL HEPATİTLERDE HİSTOPATOLOJİK BULGULARLA
LABORATUVAR GÖSTERGELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

SELİM GÜREL
(Doktora Tezi)

Bursa – 2010



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KRONİK VİRAL HEPATİTLERDE HİSTOPATOLOJİK BULGULARLA
LABORATUVAR GÖSTERGELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**SELİM GÜREL
(Doktora Tezi)**

Danışman: Prof. Dr. Ömer YERCI

Bursa – 2010

T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Bu Tez, Jürimiz tarafından ..Doktora.....tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>ADI-SOYADI</u>
Tez Danışmanı	Prof.Dr.Ömer YERCI
Üye	Prof.Dr.Emine DÜNDAR
Üye	Prof.Dr.Oktan EROL
Üye	Prof.Dr.Şahsine TOLUNAY
Üye	Prof.Dr.Selim Giray NAK

İMZA

(Handwritten signatures of the jury members)

Bu Tez, Sağlık Bilimleri Enstitü Yönetim Kurulunun ..28.4.2010.....tarih ve ..2010/14...sayılı toplantısında alınan2..... no'lu kararı ile kabul edilmiştir.

(Handwritten signature of Prof. Dr. Gürsel SÖNMEZ)
Prof. Dr. Gürsel SÖNMEZ
Enstitü Müdürü
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ
1923

İÇİNDEKİLER

TÜRKÇE ÖZET	II
İNGİLİZCE ÖZET	III
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
Kronik hepatitlerin sınıflaması	3
Fizik muayene bulguları	5
Biyokimyasal testler	5
Kronik viral hepatitlerin histopatolojisi	6
GEREÇ ve YÖNTEM	12
BULGULAR	14
TARTIŞMA ve SONUÇ	18
KAYNAKLAR	23
TEŞEKKÜR	26
ÖZGEÇMİŞ	27

I

ÖZET

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı ve Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniklerine kronik viral (B ve C) hepatit ön tanısı ile başvuran hastalar çalışmaya alındı. Bu hastalardan 110 tanesi kronik B hepatiti 70 tanesi kronik C hepatiti idi. Bu hastaların demografik bilgileri, laboratuvar parametreleri (AST, ALT, HBV-DNA ve HCV-RNA) ve karaciğer biyopsilerinden elde edilen histopatolojik bulgular (Knodell skorlaması) değerlendirilmeye alındı. Karaciğer biyopsileri skorlamaları; hastaların aminotransferaz seviyelerini ve viral yükü önceden bilmeyen patologlar tarafından yapıldı. Hastaların önceden tedavi almamış olmalarına dikkat edildi. Tüm hastaların laboratuvar parametreleri ile karaciğer biyopsilerindeki skorlar arasında korelasyon olup olmadığına SPSS programı kullanılarak bakıldı. Parametreler arasında spearman korelasyon testleri yapıldı. Kronik hepatit B hastalarında; AST, ALT ile HBV-DNA arasında ve AST, HBV-DNA ile karaciğer biyopsilerindeki tüm parametreler arasında istatistiki açıdan anlamlı bir korelasyon bulundu ($p < 0.05$). ALT ile histopatolojik skorlar arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Buna karşın kronik hepatit C hastalarında; AST, ALT ile HCV-RNA arasında pozitif bir korelasyon yok iken AST,ALT ile karaciğer biyopsilerindeki skorlar arasında istatistiki olarak anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı ($p < 0.01$) ancak viral yük (HCV-RNA) ile karaciğer biyopsi skorları arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0.05$).

Çalışmamızda saptanan bu bulgulara göre kronik hepatit B hastalarında laboratuvar değerlerden AST ve HBV-DNA değerlerine bakarak karaciğer hasarı hakkında fikir sahibi olunabilir ve buna göre tedaviye karar verilebilir. Ancak kronik hepatit C hastalarında normal enzim düzeyleri olanlarda karaciğer biyopsisi yapmadan sadece viral yüke bakarak tedaviye karar vermek doğru olmayabilir. Karaciğerdeki hasarı anlayabilmek için bu hastalarda karaciğer biyopsisi halen altın standart olarak kabul edilebilir.

Anahtar kelimeler: Kronik hepatit B ve C, Aminotransferazlar, Viral yük, histopatolojik bulgular

SUMMARY

THE RELATIONSHIP BETWEEN LABORATORY PARAMETERS AND HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS

The outpatients admitted to the study with the diagnosis of chronic viral hepatitis B and C in the Department of Internal medicine and Gastroenterology. We studied 110 patients with hepatitis B and 70 patients with hepatitis C. Medical data belong to these patients which including demographic findings, laboratory parameters (AST, ALT, HBV-DNA and HCV-RNA levels) and histopathological findings in the liver biopsies were evaluated. Liver biopsy performed to all patients, during histopathological scoring all pathologists who were blinded levels of aminotransferases and viral load of each patient. None of the patients had received any treatment at the time of study. We aimed to evaluate if there is any correlation between laboratory parameters and histopathological findings in these group of patients with SPSS pocket programme. Spearman's correlation tests were performed between the parameters. In patients with chronic hepatitis B, we found a statistically significant correlation between AST, ALT and HBV-DNA titers, and between AST, HBV-DNA and histopathological scores in liver biopsy ($p < 0.05$). There was no statistically significant correlation between ALT and histopathological scores. Whereas in patients with chronic hepatitis C, there was no statistically significant correlation between AST, ALT and HCV-RNA titers but there was statistically significant correlation between aminotrasferases and histopathological findings in liver biopsy scores ($p < 0.01$). However, there was no any correlation between HCV-RNA titers and histopathological scores in hepatitis C patients.

According to these findings which we identified in our study; in patients with chronic hepatitis B, liver injury can be estimated by referring to the laboratory values (AST, HBV-DNA titers) and we may have an idea about the liver histopathology by looking into laboratory results and we can also decide to treat or not. However, in patients with chronic hepatitis C without liver biopsy viral load are not good enough to decide treatment. To understand the damage of the liver in these patients with normal aminotransferases, liver biopsy is still the gold standard and also to decide treatment.

Key words: Chronic hepatitis B and C, aminotransferases, viral load, histopathologic findings.

GİRİŞ

Kronik viral hepatitlerin histopatolojik skorlamaları ile hastalığın kliniği, evresi ve laboratuvar değerleri (AST, ALT, HBV-DNA ve HCV-RNA) arasında gerek prognoz gerekse de survi açısından ilişki olup olmadığı halen araştırılmaktadır ve bu konuda bir görüş birliğine varılamamıştır. Kronik viral hepatitlerin özellikle bölgeden bölgeye farklı genotipler nedeniyle farklı prognoz ve survilere sahip olması farklı tedavi rejimleri uygulanmasına neden olabilmektedir.

Karaciğer biyopsisi karaciğer hasarının şiddetinin "stage ve grade" inin saptanmasında oldukça önemlidir. Hastaların karaciğer biyopsileri Knodell skorlama sistemi kullanılarak kronik hepatitin şiddeti kantitatif olarak saptanabilir. Knodell ve arkadaşlarınca tanımlanan histopatolojik aktivite indeksi karaciğer biopsisinin rutin değerlendirilmesinde, tedavi sonuçlarının karşılaştırılmasında sıkça kullanılmaktadır (1).

Bu çalışmamızda kendi toplumumuzda kronik viral hepatitli hastaların karaciğer biyopsilerindeki histopatolojik bulgular laboratuvar değerleri ile karşılaştırılarak aralarında bir ilişki olup olmadığına bakılmıştır. İstatiksel değerlendirmeler yapılarak kronik viral hepatitlerin histopatolojik skorları ile gerek AST ve ALT seviyeleri gerekse de viral yükü (HBV-DNA ve HCV-RNA) ilişkisi olup olmadığı araştırılmıştır. Hastalara ait gerek biyokimyasal, gerek serolojik , gerekse de patolojik (biyopsi skorları) laboratuvar verileri SPSS programına girilmiş ve veriler toplanmıştır. Kronik hepatit B olanlarda viral yük HBV- DNA'nın kantitatif PCR yöntemi ile kronik hepatit C'lilerde ise HCV-RNA'nın kantitatif PCR yöntemi ile saptanmıştır.

Kronik viral hepatitlerde tedavi edileceklerde AST ve ALT seviyeleri ve viral yük ile tedavi rejiminin ne olacağı halen tartışılan konulardan biridir. Çünkü tedavi verilecek hastaları ayırt etmede halen üzerinde görüş birliğine varılmış bir parametre mevcut değildir. Bu yüzden karaciğer biyopsilerinin kime yapılıp yapılmayacağı da halen tartışılmaktadır. Bizde araştırmamızda kendi toplumumuzda görülen kronik hepatit B ve C hastalarında özellikle enzim düzeyleri ve viral yükü karaciğerdeki hasarın derecesi ve evresi ile ilişkisi olup olmadığını ve tedavi verileceklerde bu parametrelerin ne derecede yararlı olabileceğini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Kronik hepatit tanısı, karaciğer enzim düzeylerinin 6 aydan daha uzun süre yüksek olması ve bunun sonucunda yapılan karaciğer biyopsisinde histopatolojik olarak kronik hepatit bulgularının gösterilmesi ile mümkündür. Yani karaciğerde nekroinflamatuvar aktivitenin (fibrozis olsun veya olmasın) 6 aydan daha uzun devam ettiği durumlara kronik hepatit denir. Hepatotropik virusların yaptığı kronik hepatitlere ise kronik viral hepatitler denir. Hepatit B virusu (HBV), hepatit C virusu (HCV) ve delta virusunun (HDV) kronik hepatit yaptığı bilinmektedir. Son yıllarda saptanmış olan hepatit G virusu ve TTV (Tranfusion transmitted virus)'un kronik hepatit yapmadığı kabul edilmektedir. Hepatit A ve hepatit E virusu akut hepatit yapar ve kronik hepatite neden olmazlar (2).

Ülkemizin batı bölgelerinde toplumun % 4'ü, doğu bölgelerinde % 7'si HBV ile infektidir. Ülke genelinde % 4 oranında HBsAg taşıyıcılığı olduğu tahmin edilmektedir. Hastalık erken yaşlarda alındığında kronikleşme oranı yüksektir. HBV yenidoğan döneminde alınırsa % 90, 5 yaşa kadar alınırsa % 50, erişkin çağda alınır ise % 2 oranında kronikleşir (3).

HCV infeksiyonu ise ülkemizde % 0.5–1.0 civarında bulunduğu tahmin edilmektedir. Akut hepatit C tedavi edilmediğinde % 70–80 kalıcı infeksiyon yapar. Asemptomatik HBV taşıyıcılarında HDV infeksiyonu oranı % 5- 6, HBV sirozunda % 20 civarındadır. Yani HDV infeksiyonu HBV infeksiyonu seyrini ağırlaştırmaktadır. Mevcut HBV infeksiyonu üzerine HDV infeksiyonu alındığında % 90'ın üzerinde kronikleşmektedir. HBV ile birlikte alındığında oran HBV kronikleşme oranı ile aynıdır (4).

Gelişmekte olan ülkelerin çoğunda, kronik karaciğer hastalıkları ve sirozun en sık rastlanan sebebi ve hepatoselüler kanserlerin çoğunda alta yatan etyolojik faktörü, kronik viral hepatitlerdir. ABD ve diğer gelişmiş ülkelerde, kronik viral hepatitlerin kronik karaciğer hastalığı ve sirozu olan olguların en az % 50'sinde var olduğu saptanmıştır. Son dönem karaciğer yetmezliği nedeni ile karaciğer transplatasyonu yapılan hastaların en az üçte birinde kronik viral hepatit mevcuttur (5).

Kronik viral hepatitler tedavisinde son zamanlarda oldukça fazla sayıda ilerlemeler kaydedilmektedir. Bu ilerlemeler sayesinde artık kronik hepatitlerin tanısı, takibi ve tedavisi

oldukça rasyonel temeller üzerine oturmaktadır (6). Umutlar bu hastalığın tedavi ve kontrolünde de bu seviyeye ulaşılmasıdır.

Kronik hepatitlerin sınıflaması: Çeşitli etyolojik ajanlarla oluşan ve hepatoloji ile ilgilenenlerin en sık karşılaştığı hastalık grubu olan kronik hepatitlerde prognozu belirleyen, tedaviye yol gösterebilecek ve kolay uygulanabilir sınıflama çalışmaları uzun yıllardır yapılmaya çalışılmıştır.

1-Morfolojik sınıflama: Kronik hepatitlerde etyolojinin belirlenebilmesi bu hastalığın bilinmesinden oldukça sonraki bir dönemde yapılabilmektedir. O dönemlerde de her kronik hepatitin aynı seyri göstermediği gözlenmiştir ve bunların tedavi, takip ve karşılaştırmaları için bir sınıflama gereksinimi doğmuştur. Bu gereksinim üzerine morfolojik temele dayanan ilk sınıflama Uluslararası Grup tarafından 1968’de yapılmış ve bu sınıflama 1977’de revize edilmiştir. İlk sınıflamada kronik hepatitler kronik persistan hepatit (KPH), kronik aktif hepatit (KAH) olmak üzere iki grup altında incelenmişlerdir. Daha sonraki revizyonlarda bunlara kronik lobüler hepatit (KLH) eklenmiştir. Morfolojik sınıflamada iltihap ve fibrozisin yani hastalığıdaki lezyonun lokalizasyonu temel kriter olarak ele alınmaktadır (7).

Eski sınıflamalara göre kronik persistan hepatit de karaciğerin, portal alanlarında mononükleer hücre infiltrasyonu ve az miktarda fibrozis vardır. Lobüller ve lobülleri sınırlayan hepatosit dizisi (limiting plate) normal olup, güve yeniği (piece meal) şeklinde nekroz bulunmaz. Kronik aktif hepatit de ise karaciğerin, portal alanlarında yaygın lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu ve fibrozis belirgin olup, mononükleer hücre infiltrasyonu ve fibrozis lobüller arasına yayılmıştır. Güve yeniği nekroz anahtar lezyondur. Güve yeniği nekroz periportal bölgedeki lobülü çevreleyen hepatositlerden başlar ve limiting plate’i zorlayarak lobülün içine girer. Kronik lobüler hepatit de inflamasyonun lobül içinde bulunduğu, portal triadın sağlam olduğu veya çok az inflamasyona sahip olduğu, lobülde nekroz veya fibrozis görülmeyen, yapısının korunduğu durumdur (7). Bu eski sınıflamalara yıllar içerisinde yetersiz kaldığı ve artan tedavi şekilleri ile hastalığın ileri bir dönemden gerileyebilmesi sebebi ile yeni sınıflamalara ihtiyaç duyulmuştur.

2-Etyolojik sınıflama: Bu sınıflama sisteminde ana düşünce kronik hepatitlerde hasta prognozunu morfolojinin belirlemesinden ziyade hepatiti oluşturan etkenin belirlenmesidir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda farklı viral ajanların yanında aynı virusun farklı genotiplerinin de prognoz üzerine etkili olabileceği gözlenmiştir. Etiyolojik sınıflamada, mikroskobik

incelemede etyolojiye ait özelliklerin aranması ve bulguların diğer klinik ve laboratuvar verileri ile birleştirilip patolojik tanının bu şekilde verilmesi amaçtır.

Etyolojik sınıflamada kronik hepatitin üç komponenti bulunmaktadır: Etyoloji, grade (nekroenflamasyonun şiddeti) ve evre-stage (fibrozisin şiddeti). Kronik hepatitin etyolojisi, histolojik, klinik ve laboratuvar verilerin birleştirilmesi ile meydana gelen sonuç şeklindedir.

Etyolojik sınıflamada, kronik hepatitler ve kronik hepatite benzer hastalıklar birlikte sınıflanmıştır (Tablo-1). Bilindiği gibi kronik hepatit, karaciğerin nekroinflamatuvar hastalığıdır. Bu tanıma göre primer bilier siroz (PBS) veya primer sklerozan kolanjit gibi kronik kolestatik hastalıklar ve Wilson hastalığı gibi metabolik karaciğer hastalıkları kronik hepatit grubu içinde yer almamaktadır. Ayrıca alkolik ve nonalkolik steatohepatitis de (8) kronik karaciğer hastalığına neden olmaktadır, ancak bunlar morfolojik olarak kronik hepatitlerden bir miktar farklı özellikler içerdiğinden bu sınıflama içine alınmamışlardır. Tüm incelemelere karşın hepatitlerin yaklaşık % 10 kadarında etyoloji saptanamamakta, bunlar kriptojenik hepatit olarak değerlendirilmektedir. Kronik hepatit ile benzer histolojik ve klinik özellikler gösteren diğer bazı hastalıklar ayırıcı tanıda önem kazanır (9).

Tablo-1: Kronik hepatit ve hepatit benzeri hastalıkların etyolojik sınıflaması

Kronik hepatitler	Kronik hepatite benzeyen hastalıklar
Kronik viral hepatitler: HBV, HCV, HDV	Primer bilier siroz (PBS)
Otoimmün hepatit: Tip I, Tip II, Tip III	Primer sklerozan kolanjit (PSK)
İlaçlara bağlı ve toksik kronik hepatit	Wilson hastalığı
Kriptojenik hepatit	Alfa-1 antitripsin eksikliği
Bilinmeyen diğer olası virüslere bağlı	Alkolik karaciğer hastalığı
Post infantil dev hücreli hepatit	Non-alkolik steatohepatit

Kronik viral hepatitlerde semptomlar genellikle hafif ve non-spesifiktir. Bir çok hastada tamamen asemptomatik iken bazı hastalarda belirtiler intermittan ve hafiftir. Bu nedenlerle kronik viral hepatit tanısı çoğu olguda rutin sağlık taramaları sırasında konur. Geri kalan hasta grubunda ise hiçbir semptom gelişmez ve tanının konması siroz gelişinceye kadar gecikebilir.

Kronik viral hepatitlerin en sık belirgin olan semptomu yorgunluktur. Yorgunluk hasta tarafından kırgınlık, efor kısıtlılığı, güçsüzlük, halsizlik olarak tanımlanabilir. Hasta bu

semptomları yaşanmaya, strese veya başka faktörlere bağlayabilir. Yorgunluk belirgin olmadığı durumlarda ancak direkt sorgulamayla ortaya çıkabilir. Kronik hepatitlerde yorgunluk tipik olarak intermittandır ve uzun süreli aktiviteden sonra, örneğin akşamları, şiddetlenmektedir. Diğer daha az görülen semptomlar ise sağ üst kadranda hafif ağrı veya hassasiyet, bulantı, iştah azalması, kas güçsüzlüğü, kas ve eklem ağrılarıdır. Semptomların şiddeti hastalığın şiddeti, serum aminotransferaz yüksekliği, hatta histopatolojik aktivite ile orantılı değildir. Kronik hepatit de semptomların sebebi tam açık değildir ve karaciğer disfonksiyonundan çok artmış inflamatuvar sitokinler ile ilgili gibi görülmektedir.

Küçük bir hasta grubunda ise kronik viral hepatitler çalışmayı ve normal günlük aktiviteyi engelleyen şiddetli yorgunluk veya aneljeziklere ihtiyaç gösteren şiddetli abdominal ağrı gibi belirgin semptomlar meydana getirebilir. Bu hastaların çoğunda şiddetli hepatit varken bir kısmında ise yoktur ve hepatit ile ilişkili hipotiroidizm, kriyoglobunemi veya safra kesesi hastalıklarının araştırılması önerilmektedir.

Bir kez siroz geliştikten sonra, semptomlar daha belirgin hale gelir ve yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı, güçsüzlük, kas erimeleri, sarılık, kaşıntılar, kolay morluk oluşumu, karında şişme, gastrointestinal sistem kanamaları ve hepatic ensefalopati gözlenebilir. Bazı hastalarda ilerlemiş karaciğer hastalığı bulguları altta yatan karaciğer hastalığının ilk belirtileri olabilir.

Ekstra hepatic tutulum veya kronik viral hepatitlerle ilişkili sendromların semptomları çok küçük bir hasta grubunda saptanır. Bunlar romatolojik, renal ve dermatolojik sendromların artrit, artralji, poliüri, purpura, ürtiker veya ekimoz gibi karakteristik belirti ve bulgularıdır (10).

Fizik muayene bulguları: Kronik viral hepatitli çoğu hastada karaciğer hastalığına ait çok az bulgu vardır. Muayene normal olabilir veya hafif hepatomegali, sağ üst kadranda hassasiyeti saptanabilir. Hastalık çok şiddetli veya ilerlemiş olmadıkça sarılık gözlenmez.

İlerlemiş karaciğer hastalığı olanlarda bazı fizik muayene bulguları ortaya çıkmaya başlar. Hafif splenomegali siroz gelişimini çağrıştıran erken bir bulgudur. Arteriyel örümcek ve palmar eritem de bulunabilir. İlerlemiş sirozda rastlanan fizik bulgular; sarılık, kas erimesi, kaşıntı izleri, ekimozlar, asit, periferik ödem, hepatic ensefalopati ve karında kollaterallerdir. Jinekomasti genellikle sadece ilerlemiş karaciğer hastalığı olanlarda saptanabilir (11).

Biyokimyasal testler: Biyokimyasal testlerde rastlanan bozukluklar kronik hepatitlerin en önde gelen özelliklerindedir. En karakteristik olanları hem alanin hem de aspartat aminotransferazların (AST ve ALT), genellikle aynı oranda artmasıdır. Artma aralığı minimal ile

normalin 20 katı arasında değişmektedir. ALT çoğunlukla AST'den daha yüksektir ve aralarındaki oran yaklaşık 1/1 veya 1/2 kadardır. Siroz gelişen hastalarda AST, ALT' den daha yüksek olabilir. Alkalen fosfataz ve gama glutamil transpeptidaz sıklıkla normaldir ama bazen sirozlu hastalarda normalin iki katına çıkabilir. Laktat dehidrojenaz ve kreatin fosfokinaz çoğunlukla normal sınırdadır (12).

Akut viral hepatitlerde sarılık sık iken, kroniklerde nadirdir. Ancak şiddetli alevlenmelerde veya hepatoselüler yetmezlik durumlarında saptanabilir. Aynı şekilde, serum albümin seviyesi ve protrombin zamanı hastalığın son zamanlarına kadar normal sınırlar içerisinde kalır.

Hipergamaglobulinemi kronik viral hepatitlerin önemli bir özelliğidir. Serum globulin seviyeleri tipik olarak 2-3 gr/dl düzeyindedir. Bu seviyeler otoimmün hepatitiste saptanan seviyelerin altındadır. Hiperglobulinemi genellikle poliklonal, nadiren ise monoklonal olabilir. Spesifik olarak immünoglobulinlerin ölçülmesi ile artışların çoğunlukla Ig G artışına bağlı olduğu izlenir. Kronik viral hepatitlerde bazı dokuya spesifik olmayan oto antikorlar bulunabilir. Hastaların % 25-50'sinde düz kas antikor ve % 10-20'sinde ise anti-nükleer antikor pozitifliği saptanır. Bu oto antikorlar genellikle düşük titrede pozitifler. Diğer nonspesifik (karaciğer-böbrek mikrozomlarına veya mitokondriye karşı) ve spesifik (tiroid ve adacık hücrelerine karşı) gelişen oto antikorlar oldukça nadir tespit edilir. Romatoid faktör genellikle sirozda düşük titrede saptanabilir, yüksek titreler kriyoglobulinemi düşündürmelidir (13).

Serum demir ve ferritin seviyeleri kronik viral hepatitlerde karaciğer hasarıyla orantılı artabilir. Özellikle burada serum ferritin ve AST seviyeleri arasında direkt bir ilişki olabilir.

Kronik viral hepatitlerde kan trombosit ve beyaz küre sayılarında hafif bir azalma olmaktadır. Ancak şiddetli hipersplenizm gelişmedikçe hematokrit seviyeleri normal sınırlardadır. Trombositopeninin düzeyi hipersplenizmin ve karaciğer hastalığının derecesini gösteren en iyi rehberdir (14).

Kronik viral hepatitlerde karaciğer histopatolojisi: Karaciğer biyopsisi karaciğer hasarının şiddetinin "stage ve grade" inin saptanmasında oldukça önemlidir. Hematoksilen-eozin ve Mason-trikrom boyaları kullanılmaktadır. İmmunohistokimyasal boyalar da yardımcı olmaktadır. Örneğin, dokuda HBcAg' nin varlığı aktif hepatit B virus replikasyonunun ve hepatit D virus antijeninin saptanması ise delta hepatit tanısı için delil olarak kullanılabilir. Kronik hepatit C için dokuda immunohistokimyasal boyamalar henüz kullanıma girmemiştir.

Kronik hepatitler portal triadlarda kronik inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ve beraberinde değişik derecelerde, güve yeniği nekrozu ile karakterizedir. Güve yeniği nekrozu portal triadlar ve hepatik lobül arasında bulunan sınırlayıcı plaktaki (limiting plate) hepatositlerin ölümü veya hasarlanması ile oluşur. Hepatik nodüllerde apoptotik cisimcikler ve lenfosit toplulukları izlenebilir. Eğer fibrozis varsa, portal genişlemelere yol açarak portal bölgeler arasında veya porto-santral köprüleşmeler meydana getirebilir. Bu ikinci köprüleşme tipi siroz gelişimindeki en önemli lezyon olarak kabul edilmektedir.

Artık kronik persistan veya kronik aktif hepatit terimleri histopatolojiyi tanımlamak için kullanılmamaktadır. Çünkü karaciğer hastalığının gidiş ve prognozu hakkında gerçekçi bilgi vermemektedir. Yeni terminolojide; her biyopsi örneğinde nekroinflamatuvar aktivitenin, fibrozisin ve etyolojik faktörün ayrı ayrı belirterek tanımlanması önerilmektedir. Bazı skorlama sistemleri ile kronik hepatitin özellikleri kantitatif olarak belirtilmeye çalışılmıştır. Knodell ve arkadaşlarınca tanımlanan histopatolojik aktivite indeksi karaciğer biopsisinin rutin değerlendirilmesinde, tedavi sonuçlarının karşılaştırılmasında sıkça kullanılmaktadır.

Kronik hepatitlerde grade'leme nekroinflamatuvar olayın şiddetinin göstergesidir. Histolojik aktivite indeksi (HAİ), nekroz ve inflamasyon skorlarının toplamıdır. Knodell' in (1) önerdiği skor nekroz, inflamasyon ve fibrozis skorlarının toplamıdır. Ancak fibrozis evreye (stage) aittir. Bu nedenle patologlar HAİ skorunu hesaplariken fibrozis skorunu toplama almazlar, ayrıca belirtirler (Tablo-2).

Bir diğer grade'leme sistemi Scheuer'in HAİ'dir (Tablo-3). Buna göre portal/periportal aktivite, lobüler aktivite ve fibrozis değerlendirilmektedir (15).

Kronik hepatitlerde patolojinin aktivitesi en sık Knodell ve Scheuer'in şemaları ile olmak üzere çok çeşitli sınıflamalar ile belirlenebilir. Bu farklı sınıflamaların hemen tümünde deskriptif tanımlar ile morfolojik tanımlar hemen daima paralellik gösterir. Tablo-4'de Knodell'in HAİ skoru ile morfolojik ve deskriptif tanımlar karşılaştırılmıştır.

Histolojik grade, klinik ve biyokimyasal sonuçlarla genellikle paraleldir. Ancak bazı durumlarda ise böyle bir korelasyon gözlenmeyebilir. Bu uyumsuzluk örnekleme hatasına veya histolojik cevabın klinik ve biyokimyasal cevaba göre daha geç oluşmasına bağlı olabilir. Ayrıca her biyokimyasal testin belli bir hücresel değişiklikle net ilişkisi de bilinmemektedir.

Tüm grade'leme sistemlerinin avantajları ve dez avantajları bulunmaktadır. Kullanılan grade'leme sisteminin klinisyen tarafından rahat anlaşılabilir olması ve biyopsinin, tekrarlıyan

incelemelerde aynı patolojik ve değişik patolojik tarafından değerlendirildiğinde grade farklılığının mümkün olduğunca az olması gerekmektedir. Farklılığın minimale indirilmesi için grade parametrelerinin çok net bir şekilde açıklanması zorunludur. Hangi grade'leme sistemi kullanılırsa kullanılsın kriterlerin hem patolojik hemde klinisyenin net olarak bilmesi gerekir.

Kronik hepatitinin evresi, nekroinflamatuvar hasar sonucu oluşan fibrozisin derecesidir. Güvenilir bir evreleme için biyopsinin incelenmesinde, rutin hemotoksilen-eozin boyasına, Mason-trikrom gibi bağ dokusunu gösteren bir boyanın eklenmesi gerekir. Fibrozisin varlığını ve yaygınlığını belirtmek amacıyla çeşitli evreleme şemaları oluşturulmuştur en yaygın Knodell ve Scheuer evreleme şemaları kullanılır (Tablo-5,6).

Tablo-2: Knodell'in histolojik aktivite indeksi (HAI)

Periportal+/köprüleşme Nekrozu	S k o r	İntralobüler degenerasyon ve fokal nekroz ^a	S k o r	Portal inflamasyon	S k o r	Fibrozis	S k o r
Yok	0	Yok	0	Yok	0	Yok	0
Hafif güve yeniği nekrozu	1	Hafif ^f	1	Hafif ⁱ	1	Portal alanda sınırlı	1
Orta derecede güve yeniği nekrozu ^b	3	Orta ^g	3	Orta	3	Köprüleşme oluşumu	3
Belirgin güve yeniği nekrozu ^c	4	Belirgin ^h	4	Belirgin ^k	4	Siroz	4
Orta derecede güve yeniği nekrozu+köprüleşme nekrozu ^d	5						
Belirgin güve yeniği nekrozu + köprüleşme nekrozu ^d	6						
Multilobüler nekroz ^e	1 0						

^a Degenerasyon: asidofilik cisimcikler, balonlaşma; Fokal nekroz: hepatoselüler nekroz odağı.

^b Çoğu portal alanın <%50'sini etkiler.

^c Çoğu portal alanın >%50'sini etkiler.

^d Köprüleşme karaciğer biyopsi örneğinde ≥ 2 köprü olarak tanımlanır. Portal-portal veya portal-santral ayrımı yoktur.

^e İki veya daha fazla komşu lobülde panlobüler nekrozdur.

^f Lobüllerin veya nodüllerin <1/3' ünde asidofilik cisimler, balonlaşma dejenerasyonları ve/veya hepatoselüler nekroz odakları.

^g Lobül veya nodüllerin 1/3-2/3' ünün tutulmasıdır.

^h Lobül veya nodüllerin >2/3 tutulmasıdır.

ⁱ İnflamatuar hücrelerin portal alanların <1/3' üne yayılmasıdır.

^j İnflamatuar hücrelerin portal alanların 1/3-2/3' ünde artmasıdır.

^k İnflamatuar hücrelerin portal alanların >2/3' ünde yoğun paketler yapmasıdır.

Tablo-3: Scheuer'in histolojik aktivite indeksi

Grade	Portal/periportal aktivite	Lobüler aktivite	Fibrozis
0	Yok/Minimal	Yok	Yok
1	Portal iltihap (KPH) Nekroz yok	İltihap var fakat nekroz yok	Genişlemiş fibrotik portal traktlar
2	Hafif güve yeniği nekrozu (hafif KAH)	Fokal nekroz, asidofilik cisim	Periportal/porto-portal septa, çatı intakt
3	Orta güve yeniği nekrozu (orta KAH)	Şiddetli fokal hücre hasarı	Fibrozis, çatıda bozulma
4	Şiddetli güve yeniği nekrozu (şiddetli KAH)	Hasar köprüleşme nekrozu içerir	Siroz

Tablo-4: HAİ skoru (nümerik grade), yeni (deskriptif tanı) ve eski (morfolojik tanı) tanıların karşılaştırılması

HAİ skoru	Yeni terminoloji (Deskriptif tanı)	Eski terminoloji (Morfolojik tanı)
1-3	Minimal kronik hepatit	Nonspesifik reaktif hepatit KLH, KPH
4-8	Hafif kronik hepatit	Şiddetli KLH, KPH, Hafif KAH
9-12	Orta şiddette kronik hepatit	Orta şiddette KAH
13-18	Şiddetli kronik hepatit	Köprüleşme nekrozları ile karakterli şiddetli KAH

Tablo-5: Fibrozis esas alınarak kronik hepatitlerin evrenmesi (Knodell)

Evre	Fibrozis
0	Yok
I	Portal alana sınırlı

III	Köprüleşme oluşumu
IV	Siroz

Tablo-6: Fibrozis esas alınarak kronik hepatitlerin evrelemesi (Scheuer)

Evre	Fibrozis
0	Yok
I	Portal alana sınırlı
II	Periportal veya köprüleşme nekrozu
III	Porto-santral köprüleşme
IV	Siroz

Ayrıca 1994 yılında Kemal Ishak'ın yapmış olduğu (Tablo-7) Ishak skoru kronik hepatit ve kronik hepatit zemininde gelişen akut alevlenmelerde görülen ve farklı patogenetik mekanizmalarla oluşan hepatoselüler hasarla ilgili lezyonların 4 ayrı kategoride ardışık değerlerle skorlanmasını ve bunun toplamının hastalığın evresini yansıtmak üzere belirtilmesini önermiştir. Ishak skoru, periportal veya periseptal ‘‘interface’’ hepatit ile köprüleşme nekrozunu ayırarak farklı patogeneze ve prognostik öneme sahip bu iki lezyonu ayrı ayrı değerlendirmeye almıştır (16).

Kronik viral hepatitlerin çok çeşitli skora sistemi olmasına rağmen en iyi skora sistemi konusunda henüz tam bir görüş birliği yoktur. Önemli olan klinisyen ve patoloğun aynı dili konuşabilmesi için birlikte karar vererek hangi skora sistemini tercih edeceklerine birlikte karar vermeleridir. Ancak tüm bu sınıflamalardaki gelişmelere rağmen karaciğer biyopsisi yinede invaziv bir işlemdir ve bazen hastanın hayatını dahi tehdit edebilecek önemli komplikasyonlara neden olabilir. Hastalar tarafından da genellikle istenilmeyen bir tanı yöntemidir.

Tablo-7: Ishak skora sistemi

Periportal veya periseptal interface hepatit	Skor	Konfluent nekroz	Skor	Fokal nekroz, apoptoz ve fokal inflamasyon	Skor	Portal inflamasyon	Skor	Fibrozis	Skor
Yok	0	Yok	0	Yok	0	yok	0	Yok	0
Hafif(fokal,az)	1	Fokal	1	10 BB'de 1	1	Hafif/ bazı	1	Bazı portal alanlarda	1

sayıda portal alan)		konfluent nekroz		veya daha az		veya tüm portal alanlarda		genişleme	
Hafif/orta (fokal, çoğu portal alanda)	2	Bazı alanlarda zon 3 nekroz	2	10 BB'de 2-4	2	Orta/bazı veya tüm portal alanlarda	2	Çoğu portal alanda genişleme	2
Orta (Portal alan veya septumların % 50'den azı)	3	Çoğu alanlarda zon 3 nekroz	3	10 BB'de 5-10	3	Orta/belirgin, tüm portal alanlarda	3	Portal genişleme ve nadir P-P köprüleşme	3
Şiddetli (portal alan veya septumların % 50'den çoğu)	4	Zon 3 nekroz + nadir P-S köprüleşme	4	10 BB'de 10'dan fazla	4	Belirgin/Tüm portal alanlarda	4	P-P veya P-S köprüleşme	4
		Zon 3 nekroz+ multipl P-S köprüleşme	5					İnkomplet siroz	5
		Panasiner/multipl P-S köprüleşme	6					Siroz	6

Kronik viral hepatitlerin histolojik skorlama sistemleri ile gerek AST ve ALT seviyeleri gerekse de viral yükü ilişki olup olmadığı halen araştırılan konulardan biridir. Hastalara karaciğer biyopsisi yapmadan hastalığın şiddeti ve tedavi kararını laboratuvar değerlerine bakarak karar vermek hem hastalar hem de hekimler açısından genellikle istenilen bir özelliktir. Bu yüzden özellikle klinisyenler için kronik viral hepatitlerden özellikle hepatit B ve hepatit C'de laboratuvar değerleri ile karaciğer histopatolojisi arasındaki ilişki olup olmadığı halen araştırılmaya devam etmektedir. Özellikle farklı coğrafik bölgelerde bu hastalıkların farklı genotiplerinin olması nedeniyle hastalığın seyri, prognozu ve tedaviye yanıtlarında farklı olabilmektedir. Bizde araştırmamızda özellikle enzim düzeyleri ve viral yükü karaciğerdeki hasarın derecesi ve evresi ile ilişkisi olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Tez çalışmamız Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başlatılmıştır. Etik Kurul onayı Toplantı tarihi 29-Nisan-2008 olup karar numarası 2008-9/29'dur.

Çalışmamıza Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalına kronik viral hepatit B ve C tanısı ile başvuran veya gönderilen hastalar alınmıştır. Hastaların hepsine karaciğer biyopsisi yapılmış ve karaciğer biyopsi sonuçları Patoloji Anabilim Dalı tarafından değerlendirilmiştir. Çalışmaya 110 tane kronik hepatit B hastası, 70 tanede kronik hepatit C hastası alınmıştır. Çalışma; araştırmaya alınan hastaların demografik bilgileri, karaciğer enzimlerini (AST ve ALT) içeren laboratuvar tetkikleri ve hastalığa ait viral yükü gösteren HBV-DNA ve HCV-RNA değerleri ve Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirilen karaciğer biyopsi raporlarındaki skorlamalar dikkate alınarak yapılmıştır. Daha sonra bu veriler SPSS istatistiksel analiz programında değerlendirilmiştir.

HBV-DNA ve HCV-RNA değerlerine Cobas Taqman 48 (Roche Diagnostics) yöntemi ile bakılmıştır. Tüm değerler IU / ml olarak hesaplanmıştır.

Karaciğer biyopsileri Gastroenteroloji polikliniğinde yapıldıktan sonra alınan doku örnekleri formalin içinde Patoloji laboratuvarına gönderildi. Orada doku takibi için kaset içinde 2-3 saat formaline içinde bekletilip fixe edilmektedir. Daha sonra dehidre edilmek için çıkan alkol serilerinde her bir alkolde yaklaşık 1-2 saat bekletiliyor. Xylol ile 2 kez yaklaşık 3 saat saydamlaştırma yapılıyor. Bundan sonra 60 C eritilmiş parafinden herbiri yaklaşık 1.5 saat olmak üzere 2 kez geçirilmektedir. Doku takibi için gerekli olan bu süreç yaklaşık bir gece sürmektedir. Sabahleyin parafin kalıplara bloklar halinde gömülen doku örnekleri yaklaşık 1.5 mikron kalınlığında kesilmektedir. Alınan kesitler 2 saatlik etüv ve Xylen deparafinizasyonundan sonra alçalan alkol serilerinden (% 90, % 80, % 70) geçirilerek hidrate edilmektedir. Suda yıkama yapılarak Harris Hematoksilen ile 3 dakika nükleer boyama yapılmaktadır. Doku kesitinden ve lam yüzeyindeki fazla hematoksilen % 1'lik asit alkol ile ayrıştırılmaktadır. Su ile yıkamadan sonra dilüe amonyaklı su ile mavileştirme yapılmaktadır. Tekrar su ile yıkama ve ardından hemaotoksilene zıt boya olarak eozin ile sitoplazma boyaması yapılmaktadır. Bundan sonra tekrar yükselen alkol serisinden (% 70, % 80, % 90) geçirilerek dehidrasyon yapılmaktadır. Xylen ile berraklaştırma ve Kanada balsamı ile kapatıldıktan sonra preparat incelemeye hazır

hale gelmektedir. Karaciğer biyopsilerinin Mason Trichrome boyası ile boyanarak özellikle fibrozis skorunun tesbit edilmesi için kesitler sudan geçirildikten sonra Bouin fiksatif solusyonunda 1 gece veya etüvde 1 saat bekletilir (Eğer etüvde işlem yapılırsa Bouin solüsyonu bir daha kullanılmaz, gece bekletilirse 2-3 kez daha kullanılabilir). Daha sonra dokular beyazlayıncaya kadar suda bekletilerek Weigert'in demirli hematoksilen solüsyonunda 10 dakika tutulur. Suda yıkama tekrar yapıldıktan sonra Biebrich scarlet-acid fuchsin solüsyonunda 15 dakika bekletilerek suda yıkanıp phosphomolybdic – phosphotungstic acid solüsyonu içinde 10 – 15 dakika bekletilir. Suda yıkamadan lamalar silkelenip kurulanır. Daha sonra aniline blue solüsyonunda 5- 10 dakika boyanır ve çok az suda yıkanır. % 95'lik ethyl alkol, absölüt alkol ve Xylene'den hızlı bir şekilde 2'şer kez 2'şer dakika geçirilerek ve kapatılma işleminden sonra preparat incelemeye hazır hale getirilmiş olur (17).

Karaciğer biyopsi skorlamasında Knodell'a göre yapılan skorlama parametreleri ile laboratuvar değerleri arasında istatistiki bir ilişki olup olmadığı (korelasyon olup olmadığı) araştırılmıştır. Hastaların karaciğer enzimleri (AST ve ALT) hastaların başvuruları esnasında mevcut olan biyokimyasal değerlerden elde edildi. Hastalarda mevcut olan viral etyolojiye göre viral yük tayini Mikrobiyoloji laboratuvarında tayin edildi. Karaciğer biyopsileri yapılmış hastaların patolojik değerlendirilmesi Knodell skoru kullanılarak tayin edildi. Knodell skorlamasında yer alan periportal / köprüleşme nekrozu, İntralobuler dejenerasyon ve fokal nekroz, portal inflamasyon ve bunların toplanması ile oluşan Histolojik Aktivite indeksi ve son olarakda fibrozis skoru arasında laboratuvar parametreleri arasında istatistiki bir ilişki olup olmadığına bakıldı.

Kronik B ve C hepatitli hastaların AST, ALT, HBV-DNA ve HCV-RNA değerleri ile Knodell skorlamasında yer alan skorlar arasında SPSS 16.0 istatistik programında yer alan korelasyon testlerinden Spearman testi kullanılarak aralarında istatistiki açıdan anlamlı ($p < 0.05$) bir ilişki olup olmadığına bakıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan kronik hepatit C'li hastalar 70 tane olup yaş ortalamaları: 50.54 ± 12.4 (SD)'dir. Hepatit C'li hastaların yaşı en küçük olanı 19 olup en büyüğü 70'dir. HCV'li hastaların 24'ü erkek 46'sı kadındır. Kronik hepatit B'li hastalar 110 tane olup yaş ortalamaları: 42.01 ± 12.02 'dir. Hepatit B'li hastaların yaşı en küçük olanı 22 olup en büyüğünün 71'dir. HBV'li hastaların 77'si erkek 33'ü kadındır (Tablo-8).

Tablo-8 : Kronik hepatit B ve C'li hastaların demografik özellikleri

	Kronik Hepatit B	Kronik Hepatit C
Hasta sayısı:	110	70
Erkek	77	24
Kadın	33	46
Yaş ortalaması	42.01 ± 12.02	50.54 ± 12.4

Kronik hepatit C'li hastalarda hepatosellüler hasarın göstergesi olan karaciğer enzimlerinden AST ortalaması: 56.19 ± 4.9 U/L, ALT ortalaması: 75.26 ± 8.5 U/L olarak saptandı. HCV-RNA değerlerinin ortalamaları: $1\ 725\ 319 \pm 283\ 710$ IU/ml idi. Aynı hasta grubunda yapılan karaciğer biyopsilerinin değerlendirilmesinde Histolojik Aktivite İndeksi (HAİ) ortalaması 8.73 ± 0.49 idi. Periportal +/- köprüleşme nekrozu: 3.31 ± 0.29 , İntralobuler dejenerasyon ve fokal nekroz ortalamaları: 2.47 ± 0.15 , portal inflamasyon ortalamaları: 2.96 ± 0.13 idi. Karaciğer biyopsilerinde yapılan fibrozis değerlendirmelerinde fibrozis ortalaması 1.64 ± 0.14 idi.

Kronik hepatit B'li hastaların AST ortalaması: 55.69 ± 3.56 U/L olup ALT ortalaması: 100.29 ± 7.96 U/L idi. HBV-DNA değerlerinin ortalaması: $33\ 368\ 555 \pm 11\ 503\ 158$ IU/ml idi. HBV'li hastaların yapılan karaciğer biyopsilerinde HAİ ortalamaları: 7.75 ± 0.41 idi. Periportal +/- köprüleşme nekrozu: 2.88 ± 0.24 , İntralobuler dejenerasyon ve fokal nekroz ortalamaları: 2.29 ± 0.11 , portal inflamasyon ortalamaları: 2.56 ± 0.11 idi. Karaciğer biyopsilerinde yapılan fibrozis değerlendirmelerinde fibrozis ortalaması 1.53 ± 0.11 idi (Tablo-9).

Tablo-9 : Kronik hepatit B ve C'li hastaların laboratuvar değerleri

Ortalama değerler \pm SEM	Kronik B hepatitli hastalar	Kronik C hepatitli hastalar
AST U/L	55.69 \pm 3.56	56.19 \pm 4.9
ALT U/L	100.29 \pm 7.96	75.26 \pm 8.5
HBV-DNA IU/ml	33 368 555 \pm 11 503 158	-
HCV-RNA IU/ml	-	1 725 319 \pm 283 710
HAİ	7.75 \pm 0.41	8.73 \pm 0.49
Periportal / köprüleşme nekrozu	2.88 \pm 0.24	3.31 \pm 0.29
İntralobuler dejenerasyon ve fokal nekroz	2.29 \pm 0.11	2.47 \pm 0.15
Portal inflamasyon	2.56 \pm 0.11	2.96 \pm 0.13
Fibrozis	1.53 \pm 0.11	1.64 \pm 0.14

Kronik hepatit B hastalarında AST değerleri ile HBV-DNA arasında korelasyon bakıldığında (Spearman ile) $r: 0.396^{**}$ olup $p < 0.000$ idi. ALT ile HBV-DNA arasında $r: 0.392^{**}$ olup $p < 0.000$ idi. Yine kronik hepatit B hastalarında AST ile sırasıyla; HAİ arasında; $r: 0.314^{**}$ olup $p = 0.001$, periportal/köprüleşme nekrozu arasında $r: 0.262^{**}$ olup $p = 0.006$, İntralobuler dejenerasyon ve fokal nekroz arasında $r: 0.246^{**}$ olup $p = 0.01$, portal inflamasyon arasında $r: 0.323^{**}$ olup $p = 0.001$, fibrosis arasında $r: 0.237^{**}$ olup $p = 0.013$ idi (**Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlı, * korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlı olarak kabul edilmiştir). Aynı hasta grubunda ALT ile sırasıyla; HAİ arasında $r: 0.174$ olup $p = 0.07$, periportal/köprüleşme nekrozu arasında $r: 0.153$ olup $p = 0.112$, İntralobuler dejenerasyon ve fokal nekroz arasında $r: 0.119$ olup $p = 0.216$, portal inflamasyon arasında $r: 0.188$ olup $p = 0.051$, fibrosis arasında $r: 0.103$ olup $p = 0.286$ idi. Yani ALT ile patolojik skorlar arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo-10).

Buna karşın kronik hepatit C hastalarında AST ve ALT değerleri ile HCV-RNA arasında sırasıyla $r: 0.021$ ve $p = 0.866$, $r: 0.016$ ve $p = 0.894$ olup aralarında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Yine kronik hepatit C hastalarında AST ile sırasıyla; HAİ arasında $r: 0.550^{**}$ olup $p < 0.000$, periportal/köprüleşme nekrozu arasında $r: 0.529^{**}$ olup $p < 0.000$, İntralobuler dejenerasyon ve fokal nekroz arasında $r: 0.473^{**}$ olup $p < 0.000$, portal inflamasyon arasında $r: 0.433^{**}$ olup $p < 0.000$, fibrosis arasında $r: 0.509^{**}$ olup $p < 0.000$ idi (**Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlı, * korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlı olarak kabul edilmiştir). Aynı hasta grubunda ALT ile sırasıyla; HAİ arasında $r: 0.474^{**}$ olup $p < 0.000$, periportal/köprüleşme nekrozu arasında $r: 0.468^{**}$ olup $p < 0.000$, İntralobuler dejenerasyon ve fokal nekroz arasında $r: 0.398^{**}$ olup $p = 0.001$, portal inflamasyon arasında $r: 0.343^{**}$ olup $p = 0.004$, fibrosis arasında

r: 0.413** olup $p < 0.000$ idi. Yani hem AST hem de ALT ile patolojik skorlar arasında pozitif yönde ileri derecede anlamlı bir korelasyon vardı (Tablo-11).

Tablo-10: Kronik hepatit B hastalarında AST, ALT, HBV-DNA ve histopatolojik skorlar arasındaki ilişki.

	HAI	Periportal / köprüleşme nekrozu	İntralobuler dejenerasyon / fokal nekroz	Portal inflamasyon	Fibrozis
HBV-DNA	r: 0.383**	0.384**	0.230*	0.377**	0.238*
p değeri	0.000	0.000	0.016	0.000	0.012
AST	0.314**	0.262**	0.246**	0.323**	0.237*
p değeri	0.001	0.006	0.01	0.001	0.013
ALT	0.174	0.153	0.119	0.188	0.103
p değeri	0.07	0.112	0.216	0.051	0.286

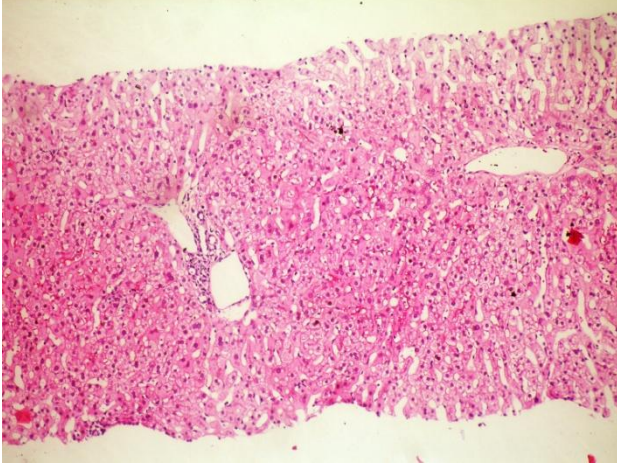
r: korelasyon katsayısı, ** korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlı, * 0.05 düzeyinde anlamlı

Tablo-11: Kronik hepatit C hastalarında AST, ALT, HCV-RNA ve histopatolojik skorlar arasındaki ilişki.

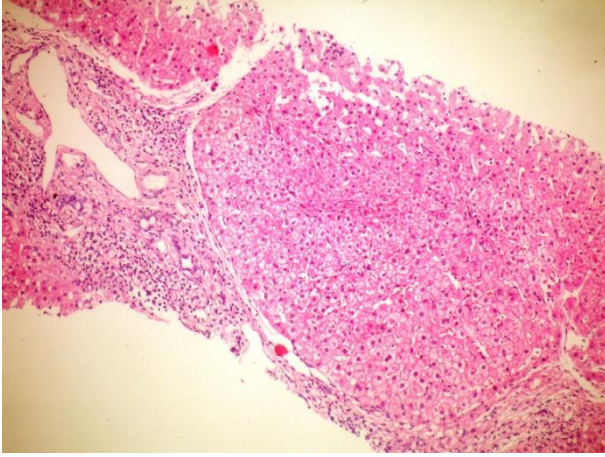
	HAI	periportal/ köprüleşme nekrozu	İntralobuler dejenerasyon / fokal nekroz	Portal inflamasyon	Fibrozis
HCV-RNA	r: 0.034	0.017	0.097	0.024	0.058
p değeri	0.780	0.888	0.422	0.843	0.634
AST	0.550**	0.529**	0.473**	0.433**	0.509**
p değeri	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
ALT	0.474**	0.468**	0.398**	0.343**	0.413**
p değeri	0.000	0.000	0.001	0.004	0.000

r: korelasyon katsayısı, ** korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlı, * 0.05 düzeyinde anlamlı

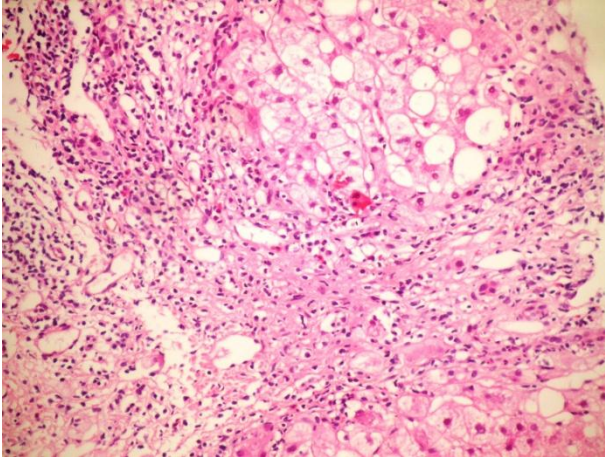
Aşağıda bazı hastalarımıza ait karaciğer biyopsi örnekleri verilmiştir.



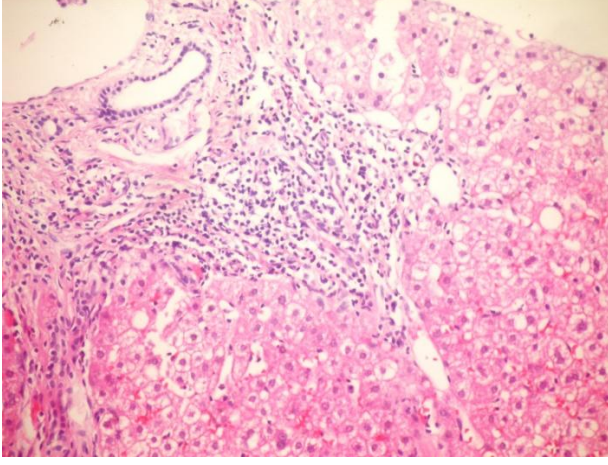
Şekil 1- Minimal aktiviteli hepatit (HE x 100)



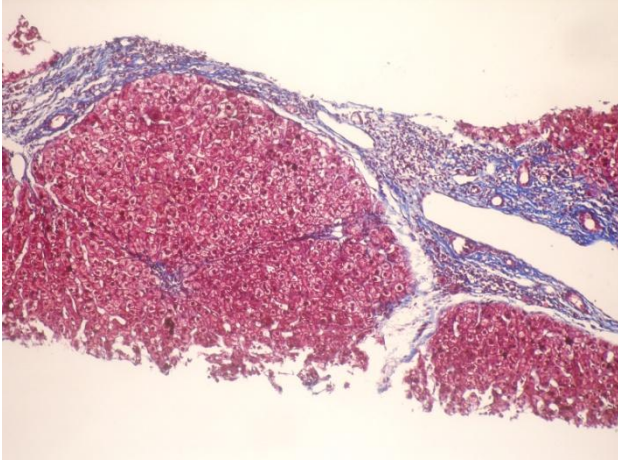
Şekil 3- Orta aktiviteli hepatit (HE x 100)



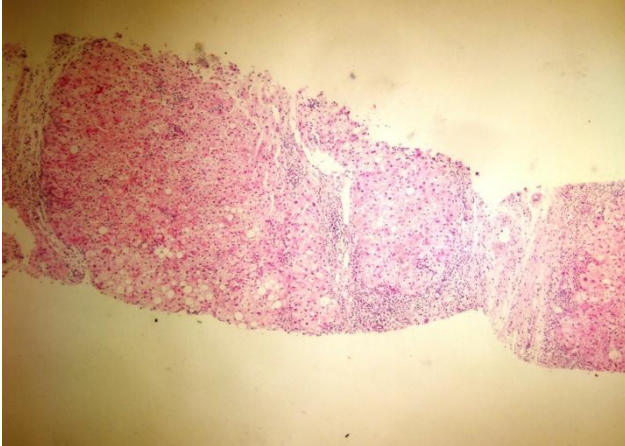
Şekil 5- Şiddetli aktiviteli hepatit (HE x 200)



Şekil 2- Hafif aktiviteli, fibrozis 1 (HE x 200)



Şekil 4- Orta aktiviteli, presinairotik (MT x 100)



Şekil 6- Şiddetli aktiviteli, presinairotik (HE x 40)

TARTIŞMA ve SONUÇ

Ülkemizde kronik B hepatit vakalarının hepsi genotip D hepatit B virusu, kronik C hepatit vakalarının hemen hemen hepsinde genotip 1 ile infekte hastalardan oluşmaktadır. Her iki kronik viral hepatit hastalığı açısından ülkemiz şanssız sayılabilir çünkü bu genotipler hem daha kötü seyreden bir hastalığa yol açmakta hem de tedaviye yanıtları daha kötü olmaktadır (18,19). Ülkemizde kronik viral hepatit hastalarının karaciğer histopatolojisine bakarak bu hastaların karaciğer enzimleri (AST ve ALT) ve viral yük (HBV-DNA ve HCV-RNA) ile hastalığın aktivite ve fibrozis skorları arasında ilişki olup olmadığını araştırmak ve varsa bu ilişkiden yararlanarak tedavi rejimlerinin buna göre önceden ne kadar süre ve ne kadar yoğun olmasına karar vermek mümkün olabilir.

Günümüzde karaciğer biyopsileri bazı skorlama sistemleri ile kronik hepatitin özellikleri kantitatif olarak belirlenmeye çalışılmaktadır. Gerek Knodell gerekse de Ishak skorlama sistemlerindeki gradeleme ile nekroinflamatuvar aktivite, histolojik aktivite indeksi olarak (HAİ) hem nekroz hem de inflamasyon skorlarının toplamından oluşmakta, fibrozisin skorlanması ile hastalığın evrelemesi yapılabilmektedir. Bu parametreler ile hastalığın prognozunu ve tedaviye gerekliliğine karar verilebilmektedir. Ancak tedaviye karar vermede ayrıca biyokimyasal aktivite (AST ve ALT değerleri) ve virolojik yük (HBV-DNA ve HCV-RNA kantitatif değerleri) de çok önemli rol oynamaktadır. Bu yüzden histopatolojik skorlar ile laboratuvar parametreleri arasında bir ilişki olup olmadığı halen araştırılmaktadır. Bizim ülkemizde de bu türde çalışmalara ve verilere ihtiyaç olduğu kesindir. Bizde bu çalışmamızda, literatürdeki çalışmalara dayanarak ülkemizdeki kronik viral hepatitli hastalarda histopatolojik bulgular ile laboratuvar parametreleri arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı ve varsa bu ilişkiye dayanarak ülkemizde tedavi rejimlerine önceden karar verilip verilemeyeceğini belirlemeyi amaçladık.

Yaptığımız bu çalışmada kronik B hepatitli hastaların transaminaz değerlerinden AST ve viral yük (HBV-DNA titreleri) ile karaciğer biyopsisindeki hasarın ileri derecede anlamlı bir şekilde korele olduğu görüldü. Buna karşın kronik C hepatitli hastalarda karaciğer enzimleri (AST ve ALT) ile histopatolojik bulgular ile anlamlı bir korelasyon varken viral yük ile karaciğer patolojisindeki bulgular ile istatistiki açıdan anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Bu sonuçlara göre özellikle B hepatitli hastalarda enzim değerlerinden AST yüksek ve viral yük yüksek ise karaciğer biyopsisi yapılmadan tedaviye başlanabilir.

Enzimleri devamlı normal olan ve viral yük 2000 IU/ml altındaki hastalarda ise tedaviye gerek olmadığı için karaciğer biyopsisine de gerek olmadığı söylenebilir.

Ülkemizde Gaziantep Üniversitesinden yapılmış bir çalışma da nekroinflamatuvar indeks ve fibrozis skorları ile HBV-DNA seviyeleri arasında bir ilişki olup olmadığına bakılmıştır. HBeAg pozitif hastalarda bir ilişki bulunmazken Anti-HBe pozitif hastalarda HBV-DNA seviyeleri ile hem nekroinflamatuvar indeks hem de fibrozis arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Ülkemizde kronik hepatit B hastalarının yaklaşık 2 / 3'ü anti-HBe pozitif hastalar olduğuna göre viral yük ile karaciğer histolojisi arasında bir ilişki olması bu hastalarda karaciğer biyopsisine ihtiyacı azaltabilir (20).

Literatürde kronik hepatit B hastalarında karaciğer histolojisi ile HBV-DNA ve HBeAg durumuna göre bir ilişki olup olmadığına bakılmıştır. AST seviyesi yüksek olan ancak HBV-DNA seviyesi düşük olan özellikle genç erkek HBeAg pozitif hastalarda karaciğer biyopsilerindeki histolojik aktivitesi ile korelasyon olmasına karşın fibrozis ile anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (21).

Ter Borg ve arkadaşları (22) HBsAg ve Anti-HBe pozitif 123 kronik hepatit B hastasında histolojik aktivite indeksi ile AST, ALT ve HBV-DNA arasında bir ilişki olup olmadığına bakmışlardır. AST seviyeleri ile histolojik aktivite indeksi arasında korelasyon varken ALT ve HBV-DNA seviyeleri ile karaciğer histolojisindeki bulgular arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (22).

Uzakdoğudan özellikle genotip C kronik hepatit B hastalarında yapılmış bir çalışmada HBV-DNA seviyeleri ile ALT arasında bir ilişki saptanamamış iken HBeAg pozitifliği ile HBV-DNA seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunduğu görülmüştür. Bu çalışmaya 118 hasta alınmış olup HBeAg negatif grupta karaciğer inflamatuvar aktivitesi ile HBV-DNA seviyeleri arasında korelasyon varken ALT seviyeleri ile karaciğer inflamatuvar aktiviteleri arasında bir ilişki bulunamıştır (23). Halbuki bizim çalışmamızda hem AST seviyeleri hem de HBV-DNA seviyesi ile karaciğer biyopsilerindeki histopatolojik parametreler arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu coğrafik özelliklere bağlı genotipik (Uzakdoğuda genotip C ve B fazla iken ülkemizde genotip D fazladır) farklılıklardan dolayı olabilir. Çünkü yine Uzakdoğuda Chan ve arkadaşlarının (24) yaptığı bir çalışmada 55 HBeAg negatif hastada HBV-DNA seviyeleri ile karaciğerdeki histolojik hasar arasında bir ilişki olup olmadığına bakılmıştır. Genotip C hastalarda saptanabilir HBV-DNA düzeyleri ile karaciğerde hem

nekroinflamatuvar aktivitede hem de fibrozisde daha fazla artma görülmüştür. Bu çalışmada da bizim yaptığımız çalışma ile benzer sonuçlar bulunmuştur. Bu yüzden genotipik farklılıkların HBV-DNA seviyeleri ile karaciğerdeki hasar açısından bir farklılık arz etmediği ifade edilebilir.

Yine son yıllarda Çin’de Pekin Üniversitesinde Shao ve arkadaşlarının (25) yapmış olduğu bir çalışmada 213 kronik hepatit B hastasında HBV-DNA seviyeleri ile karaciğer histolojisi ve karaciğer enzimleri arasında bir ilişki olup olmadığına bakılmıştır. Bu çalışmada bizim çalışmamızdaki elde ettiğimiz sonuçların aksine viral yük ile karaciğer histopatolojisi ve enzimler arasında bir ilişki bulunmadığı söylenmiştir. Ama yine unutmamak gerekir ki Çin’de yapılmış bir çalışmada hastaların tama yakınına genotip B ve C hastalar oluşturmaktadır. Halbuki bizim ülkemizde ki hastaların hemen hepsini Genotip D hastalar oluşturmaktadır. Bu yüzden bu tür çalışmalarda dünyanın farklı bölgelerinde hastalığın farklı genotipik özellikleri olduğu unutulmamalıdır.

Kronik hepatit C hastalarında viral yük ve karaciğer enzimleri ile histopatolojik bulgular arasındaki ilişkiyi araştıran çeşitli yayınlar bulunmasına rağmen bu konuda da net bir görüş birliği bulunmamaktadır. Amerikada 1996’da Mc Cormick ve arkadaşlarının (26) yapmış olduğu çalışmada ALT ve HCV-RNA seviyeleri ve HAI arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bu yüzden karaciğer biyopsisi yapılmadan histopatolojik bulgular ile ilgili laboratuvar parametrelerine bakarak bir öngöründe bulunmak mümkün değildir. Bizim bulgularımızda kronik hepatit C hastalarında viral yük ile histopatolojik bulgular arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir.

Bizim ülkemiz ile hemen hemen aynı genotip kronik hepatit C hastalığına sahip olan komşumuz Yunanistan’da yapılan bir çalışmada da HCV-RNA ile hastalığın stage’i arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada 152 kronik hepatit C hastası değerlendirilmiştir (27). Buna karşın bizim çalışmamızda ki kronik hepatit C hastalarının da hemen hepsi genotip 1 olmasına rağmen aynı ilişki saptanamamıştır. Ancak bizim çalışma grubumuzdaki kronik hepatit C hastalarında aminotransferaz düzeyleri yüksek ise karaciğerdeki hasar da o ölçüde fazla bulunmuştur.

Kronik hepatit C hastalarında sürekli normal ALT düzeyleri ile histopatolojik bulgular arasında ilişkiyi araştıran birçok çalışma mevcuttur. Bu araştırmaların çoğunda karaciğerdeki hasarın viral yük ve ALT seviyeleri ile korelasyon göstermediği ve karaciğer biyopsisi

yapılmadan sadece laboratuvar parametrelerine bakarak karaciğer histopatolojisi hakkında hüküm verilemeyeceği kanaatine varılmıştır (28).

Uzakdoğudan yapılan araştırmalarda ise ALT seviyeleri ve HCV-RNA titreleri ile HAİ arasında bir ilişki bulunmazken portal inflamasyon ve güve yeniği nekrozu ile hem viral yük hem de enzim seviyeleri arasında lineer bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Ancak bu bulgulara rağmen karaciğer biyopsisi yapmadan hastalığın prognozu ve şiddetinin saptanamayacağı belirtilmiştir (29). Yine Uzakdoğudan Çin'den yapılan bir çalışmada ise 93 kronik hepatit C hastasında ALT seviyeleri ve HCV-RNA titreleri ile karaciğer biyopsi skorlamasında kullanılan periportal nekroinflamasyon, portal inflamasyon ve fibrozis arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (30). Yaptığımız bizim çalışmamızda da özellikle viral yük açısından değerlendirme yaptığımızda Uzakdoğudan yapılan çalışmalar ile benzer bulgular göstermiştir.

Avrupa'da yapılan kronik hepatit C hastaları ile ilgili çalışmalara baktığımızda Fransa'dan Poynard ve arkadaşları (31) viral yük ile fibrozis arasında bir ilişki olmadığını göstermişler ve buna karşın hastalığın süresi ve hastanın yaşı ile hastalığın ciddiyeti arasında ilişki bulunduğunu belirtmişlerdir. Gerçekte hastalığın uzun süredir bulunması yavaş ilerleyen sinsi bir infeksiyon olan hepatit C hastalığının süresi ile karaciğer histopatolojisi arasında ciddi bir ilişki olduğu klasik bir bilgidir.

Akdeniz ülkelerinden İspanya'dan yapılan bir çalışmada viral yük ile HAİ arasındaki ilişkiyi araştıran 27 hastalık bir çalışmada hiçbir ilişki bulunamışken (32), İtalya'dan yapılmış çalışmalardan bazılarında AST, ALT ve HCV-RNA seviyeleri ile HAİ arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Buna karşın yine İtalya'dan yapılan 96 kronik hepatit C hastasını içeren bir çalışmada ne karaciğer enzimleri ile ne de viral yük ile histopatolojik bulgular arasında bir ilişki bulunmamıştır (33-35). Ülkemizin bir Akdeniz ülkesi olduğunu düşünürsek bizim bulgularımıza göre Türkiye'de ki kronik C hepatitli hastaların laboratuvar parametrelerinden HCV-RNA seviyeleri ile karaciğer biyopsilerinin Knodell skorlamasında kullanılan parametreler arasında bir ilişki saptanamamıştır. Ancak karaciğer enzimleri (AST ve ALT) ile histopatoloji arasında istatistiki açıdan anlamlı bir korelasyon vardır.

İngiltere'den Lagging ve arkadaşlarının (36) İsveç ve Almanya ile ortak yaptıkları bir çalışmada 45 kronik hepatit C hastasının HCV-RNA ile fibrozis skorları ve nekroinflamatuvar aktivitele arasında bir ilişki saptanamamıştır. Viral yük açısından baktığımızda özellikle

Kuzey Avrupa ülkelerindeki yapılmış bu çalışma ile bizim yaptığımız çalışmanın sonuçları uyumludur.

Özellikle Genotip 4 kronik hepatit C hastalarının bulunduğu Mısır'dan yapılan benzer bir çalışmada da HCV-RNA titreleri, aminotransferaz seviyeleri ve histopatolojik bulgular arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (37).

Normal ALT'si olan 59 kronik hepatit C hastasında viral yük ile histopatoloji arasında da korelasyon olmadığı Puoti ve arkadaşları (38) tarafından gösterilmiştir. Bir başka çalışmada özellikle genotip 1b kronik C hepatit hastalarında viral yük ile inflamasyon arasında zayıf bir korelasyon olduğu ancak fibrosis arasında bir ilişki bulunamadığı bildirilmiştir (39). Adinolfi ve arkadaşları (40) ise yüksek viral yükün ve yağlanmanın karaciğerdeki hasarı arttırdığını ve aralarında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Bizim hepatit C hastalarında da viral yük ile histopatoloji arasında bir ilişki yok iken ancak enzim düzeyleri yüksek olanlarda karaciğer hasarı ile pozitif bir korelasyon bulunmuştur.

Sonuç olarak kronik hepatit B hastalarında aminotransferaz seviyelerinden AST ve viral yükü gösteren HBV-DNA seviyeleri ile histopatolojik bulgular arasında istatistiki açıdan anlamlı bir korelasyon bulunması bu hasta grubunda herkese karaciğer biyopsisi yapılması zorunluluğunu ortadan kaldırmıştır. Enzim düzeylerinden AST yüksek ve viral yükü yüksek ise tedavi verilmesine biyopsi yapmadan karar verilebilir. Yine aynı şekilde enzim düzeyleri sürekli normal olan ve HBV-DNA seviyeleri sürekli düşük olan hastalarda da karaciğer biyopsisi yapılmadan tedavisiz izlenebilir. Buna karşın kronik hepatit C hastalarında özellikle HCV-RNA seviyelerine bakarak karaciğerdeki hasarı tahmin edebilmek mümkün değildir. Bu hastalarda ancak karaciğer enzimleri yüksek ise histopatolojik olarak karaciğerde hasarın var olduğu kabul edilebilir. Bu hastalardan özellikle karaciğer enzimleri normal olanlarda karaciğer biyopsisi yapmak ve histopatolojik bulgulara göre tedaviye karar vermek daha doğru bir yaklaşım olabilir.

KAYNAKLAR

- 1- KNODELL RG, ISHAK KG, BLACK WC, CHEN TS, CRAIG R, KAPLOWITZ N, KIERNAN TW, WOLLMAN J. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*,1:431-435, 1981.
- 2- WORM HC, POEL WHM, BRANDSTATTER G. Hepatitis E: an overview. *Microbes and Infection*, 4:657-666, 2002.
- 3- EMEKDAŞ G, ÇAVUŞLU S, ÖNCÜL O, ARTUK C, AKSOY A. Türkiye’de 16 yıllık HBV ve 10 yıllık HCV trendi. *Klinik Dergisi*, 18:312-3, 2005.
- 4- DEĞERTEKİN H, YALÇIN K, YAKUT M. The prevalence of hepatitis delta virus infection in acute and chronic liver diseases in Turkey. *Turkish Journal of Gastroenterology*, 17:25-34, 2006.
- 5- ALADAĞ M. Karaciğer transplantasyonunda deneyimlerimiz ve Ülkemizde karaciğer transplantasyonu sorunları. *Viral Hepatit*, 255-278, 2009.
- 6- AKARCA US. Kronik viral hepatitler. Editörler: ÖZDEN A, ŞAHİN B, YILMAZ U, SOYKAN İ. *Gastroenteroloji. Türk Gastroenteroloji Vakfı*, sayfa 479-483, 2002.
- 7- DI BISCEGLIE AM, HOOFNAGLE JH . Chronic viral hepatitis. Editors: ZAKIM D, BOYER TD. *Hepatology a Textbook of Liver Disease*, 3rd edition. W. B. Saunders Company, Philadelphia, page 1299- 1329, 1996.
- 8- ALBA LM, LINDOR K. Review article: non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 17:977-986, 2003.
- 9- DOLAR ME. Kronik hepatitler. Klinik karaciğer hastalıkları, patofizyoloji, tanı, tedavi. Nobel ve Güneş kitabevi, sayfa 325-339, 2002.
- 10- TELATAR H, ŞİMŞEK H, CANORUÇ F. Kronik hepatitler, *Gastroenteroloji, Hekimler Yayınevi*, sayfa 706-707, 1993.
- 11- KILIÇTURGAY K, BADUR S. Viral Hepatit 2001. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Deniz Ofset, Ankara*, sayfa 15, 2001.
- 12- GÜREL S. Kronik Viral Hepatitler. Editör: MEMİK F. *Klinik Gastroenteroloji. Nobel&Güneş Tıp Kitabevi, Bursa*, sayfa 578-589, 2004.
- 13- KOFF RS. Viral hepatitis. Editors: SCHIFF L, SCHIFF ER. *Diseases of the Liver*. J.B. Lippincott, Philadelphia, page 492-577, 1993.
- 14- JACYNA MR, THOMAS HC. Pathogenesis and treatment of chronic infection. Editors: ZUCKERMAN AJ, THOMAS HC. *Viral Hepatitis. Scientific Basis and Clinical Management*. London, Churchill Livingstone, page 185-205, 1993.
- 15- SCHEUER PJ. Scoring of liver biopsies: are we doing right? *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 8:1141-3, 1996.
- 16- ISHAK K, BAPTISTA A, BIANCHI L, CALLEA F, DE GROOTE J, GUDAT F, DENK H, DESMET V, KORB G, MACSWEEN RN. Histologic grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of Hepatology*, 22:696-699, 1995.

- 17- MASSON PJ. Trichrome stainings and their preliminary techniques. *Journal of Technics and Methods*, 12:75, 1929.
- 18- BOZDAYI AM, ASLAN N, BOZDAYI G, TURKYILMAZ AR, SENGEZER T, WEND U, ERKAN O, AYDEMİR F, ZAKIRHODJAEV S, ORUCOV S, BOZKAYA H, GERLICH W, KARAYALÇIN S, YURDAYDİN C, UZUNALİMOĞLU O. Molecular epidemiology of hepatitis B, C, and D viruses in Turkish patients. *Archives of Virology*, 149(11):2115-29, 2004.
- 19- ABACIOGLU YH, DAVIDSON F, TUNCER S, YAP PL, USTACELEBI S, YULUG N, SIMMONDS P. The distribution of hepatitis C virus genotypes in Turkish patients. *Journal of Viral Hepatology*, 2:297-301, 1995.
- 20- BAYRAM A, ERKILIC S, OZKUR A, BAYRAM M, SARI I. Quantification of intrahepatic total hepatitis B virus DNA in chronic hepatitis B patients and its relationship with liver histology. *Journal of Clinical Pathology*, 61(3):338-42, 2008.
- 21- CHO SC, LEE SH, SHINN JJ, HAN SH, ROH BJ, SOHN JH, LEE DH, KEE CS. HBV DNA levels, aminotransferase and histological activity in young male patients with HBeAg positive chronic hepatitis B. *Taehan Kan Hakhoe China*, 8(1):44-51, 2002.
- 22- TER BORG F, TEN KATE FJ, CUYPERS HT, LEENTVAAR-KUIJPERS A, OOSTING J, WERTHEIM-VAN DILLEN PM, HONKOOP P, RASCH MC, DE MAN RA, VAN HATTUM J, CHAMULEAU RA, REESINK HW, JONES EA. Relation between laboratory test results and histological hepatitis activity in individuals positive for hepatitis B surface antigen and antibodies to hepatitis B e antigen. *Lancet*, 27;351:1914-8, 1998.
- 23- XIE Y, ZHAO H, DAI WS, XU DZ. HBV-DNA level and antigen concentration in evaluating liver damage of patients with chronic hepatitis B. *Hepatobiliary&Pancreatic Diseases International*, 2:3:418-422, 2003.
- 24- CHAN HL, TSANG SW, LIEW CT, TSE CH, WONG ML, CHING JY, LEUNG NW, TAM JS, SUNG JJ. Viral genotype and hepatitis B virus DNA levels are correlated with histological liver damage in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *American Journal of Gastroenterology*, 97(2):406-12, 2002.
- 25- SHAO J, WEI L, WANG H, SUN Y, ZHANG LF, LI J, DONG JQ. Relationship between hepatitis B virus DNA levels and liver histology in patients with chronic hepatitis. *World Journal of Gastroenterology*, 13(14):2104-07, 2007.
- 26- MCCORMICK SE, GOODMAN ZD, MAYDONOVITCH CL, SJOGREN MH. Evaluation of liver histology, ALT elevation, and HCV RNA titer in patients with chronic hepatitis C. *American Journal of Gastroenterology*, 91(8):1516-22, 1996.
- 27- TASSOPOULOS NC, PAPTAEODORIDIS GV, KATSOULIDOU A, DELLADETSIMA JK, SYPSA V, TOULOUMI G, NIKANDROS M, HATZAKIS A. Factors associated with severity and disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 45(23):1678-83, 1998.

- 28- SANAI FM, BENMOUSA A, AL-HUSSAINI H, ASHRAF S, ALHAFI O, ABDO AA, ALAMERI HF, AKBAR HO, BZEIZI KI. Is serum alanine transaminase level a reliable marker of histological disease in chronic hepatitis C infection? *Liver International*, 28(7):1011-8, 2008.
- 29- LEE YS, YOON SK, CHUNG ES, BAE SH, CHOI JY, HAN JY, CHUNG KW, SUN HS, KIM BS, KIM BK. The relationship of histologic activity to serum ALT, HCV genotype and HCV RNA titers in chronic hepatitis C. *Journal of Korean Medical Sciences*, 16:585-91. 2001.
- 30- LUO JC, HWANG SJ, LAI CR, LU CL, LI CP, TSAY SH, WU JC, CHANG FY, LEE SD. Relationships between serum aminotransferase levels, liver histologies and virological status in patients with chronic hepatitis C in Taiwan. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 13:685-90, 1998.
- 31- POYNARD T, RATZIU V, CHARLOTTE F, GOODMAN Z, MCHUTCHISON J, ALBRECHT J. Rates and risk Factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology*, 34:730-9, 2001.
- 32- INIGO ER, BARTOLOME J, LUCAS S, MANZARBEITIA F, PARDO M, AROCENA C, GOSALVES J, OLIVA H, CARRENO V. Histological damage in chronic hepatitis C is not related to the extent of infection in the liver. *American Journal of Pathology*, 154(6):1877-81, 1999.
- 33- ZECHINI B, PASQUAZZI C, ACETONIO A. Correlation of serum aminotransferases with HCV RNA levels and histological findings in patients with chronic hepatitis C: the role of serum aspartate transaminase in the evaluation of disease progression. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 16:891-6, 2004.
- 34- DE MOLINER L, PONTISSO P, DE SALVO GL, CAVALLETTO L, CHEMELLO L, ALBERTI A. Serum and liver HCV RNA levels in patients with chronic hepatitis C: correlation with clinical and histological features. *Gut*, 42:586-60, 1998.
- 35- MONTALTO G, LINDA AZ, RUGGERI MI, GIANNINI C, SORESI M, MONTI M, CAROCCIO A, CARECCIA G, MARTINO DD, GIANELLI F. Serum HCV-RNA and liver histologic findings in patients with long-term normal transaminases. *Digestive Diseases and Sciences*, 42(8):1703-7, 1999.
- 36- LAGGING LM, GARCIA CE, WESTIN J, WEJSTAL R, NORKRANS G, DHILLON AP, LINDH M. Comparison of serum hepatitis C virus RNA and core antigen concentrations and determination of whether levels are associated with liver histology or affected by specimen storage time. *Journal of Clinical Microbiology*, 2: 4224-9, 2002.
- 37- AGHA S, AL-GENDY M, EL-FIKY A, WAFFA EE. Correlation of serum hepatitis C virus RNA titre with aminotransferases and liver histopathological findings in HCV-seropositive cases with end-stage chronic liver disease. *Microbes and Infection*, 1:1091-4, 1999.

- 38- PUOTI C, STATI T, MAGRINI A. Serum HCV RNA titer does not predict the severity of liver damage in HCV carriers with normal aminotransferase levels, *Liver*, 19(2):104-9, 1999.
- 39- FANNING L, KENNY E, SHEEHAN M, CANNON B, WHELTON M, O'CONNELL J, COLLINS K, SHANAHAN F. Viral load and clinicopathological features of chronic hepatitis C (1b) in a homogenous patient population. *Hepatology*, 29(3):904-7, 1999.
- 40- ADINOLFI LE, UTILI R, ANDREANA A, TRIPODI MF, MARRACINO M, GAMBARDELLA M, GIORDANO M, RUGGIERO G. Serum HCV RNA levels correlate with histological liver damage and concur with steatosis in progression of chronic hepatitis C. *Digestive Diseases and Sciences*, 46(8):1677-83, 2001.

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve Uludağ Üniversitesinde çalışma sürem boyunca her zaman kendisini örnek aldığım ve değerli katkıları ile tezimin her aşamasında bana yardımcı olan değerli hocam Dekan Yardımcısı sayın Prof. Dr. Ömer Yerci'ye, Patoloji Anabilim Dalı başkanı sayın Prof. Dr. Sema Özuysal'a, yine Patoloji Anabilim Dalı değerli öğretim üyeleri sayın Prof. Dr. Oktan Erol ve sayın Prof. Şahsine Tolunay'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca tezimin izleme komitesinde yer alan Gastroenteroloji Bilim Dalı başkanı sayın Prof. Dr. Selim Giray Nak'a ve tezimin yapımı aşamasında her zaman destek ve yardımlarını gördüğüm Patoloji Anabilim Dalında çalışan tüm öğretim üyeleri ve çalışanlarına teşekkür ve saygılarımı sunarım. Tüm meslek eğitimi boyunca bana her zaman destek olan saygıdeğer eşime ve her zaman beraber ders çalışmaktan zevk aldığım biricik kızıma da bana gösterdikleri sabır ve hoşgörü nedeni ile teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1962 yılında Bursa'da doğdum. İlköğretimimi 11 Eylül ilkokulunda tamamladım. Orta ve Lise eğitimimi Bursa Erkek Lisesinde yaparak 1979 yılında İstanbul Tıp Fakültesine başladım. Yüksek öğrenimimi 1986 yılında bitirerek 4 yıllık mecburi hizmetimi SSK İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi II . Dahiliye servisinde yaptım. 1988 Nisan TUS sınavı ile İç Hastalıkları ihtisasını kazanarak Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 5 yıllık İç hastalıkları eğitimimi tamamlayarak 1994 yılında İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim dalı Gastroenterohepatoloji Bilim Dalında açılan sınavı kazanarak Gastroenteroloji ihtisasına başladım. Yüksek ihtisasımı 3 yılda tamamladıktan sonra İstanbul Tıp Fakültesinden 1997 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim dalına geldim. 1999 yılında doçentlik sınavını vererek İç Hastalıkları-Gastroenteroloji doçenti oldum. Daha sonra 2005 yılında aynı bölümde profesör oldum. Şubat 2005 Bahar döneminde Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Patoloji Anabilim Dalın'da doktora programına başladım. Temmuz 2007'de Doktora Yeterlilik sınavını başarıyla tamamlayarak 2008 Nisan ayında Doktora Tez çalışmalarına başladım. Halen Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim dalı Gastroenteroloji Bilim dalında öğretim üyesi olarak çalışmaktayım. Evliyim, bir kızım var.