



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

**KRONİK HEPATİT C TANILI HASTALARDA KARACİĞER FİBROZİSİ İLE
DEMOGRAFİK BULGULAR ARASINDAKİ İLİŞKİNİN BELİRLENMESİ**

Dr. İsmail YOĞURT

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2012



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

**KRONİK HEPATİT C TANILI HASTALARDA KARACİĞER FİBROZİSİ İLE
DEMOGRAFİK BULGULAR ARASINDAKİ İLİŞKİNİN BELİRLENMESİ**

Dr. İsmail YOĞURT

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Murat KIYICI

Bursa-2012

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet (Summary).....	iv
Giriş.....	1
1. Kronik hepatit	1
2. Hepatit C.....	1
3. Karaciğer fibrozisi.....	10
Gereç ve Yöntem.....	16
1. Hasta seçimi	16
2. İstatistiksel değerlendirme.....	20
Bulgular	21
Tartışma ve Sonuç	27
Kaynaklar	36
Ekler	47
EK-1: Veri toplama formu.....	47
Teşekkür.....	48
Özgeçmiş.....	49

ÖZET

Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu dünyada kronik karaciğer hastalıklarının ana nedenlerinden biridir. Yaklaşık 130–210 milyon kişinin veya dünya nüfusunun %3'ünün HCV ile kronik olarak enfekte olduğu tahmin edilmektedir. HCV enfeksiyonu hem akut hem de kronik hepatite neden olabilir. Akut hepatit C atağından sonra kronik enfeksiyon riski yüksektir. Yaş, etnik köken, cinsiyet, HCV-ilişkili sellüler immün cevap, viral çeşitlilik, alkol kullanımı, obezite, insülin direnci, viral koenfeksiyon, çevresel faktörler ve coğrafyayı içeren çeşitli faktörler hastalarda hastalık progresyonunun önemli belirleyicileri olabilir.

Hastaların hem Knodell hem de İshak evreleme sistemi ile fibrozis ve histolojik aktivite indeksi (HAİ) skorları belirlendi. Bu skorlar ile hastaların demografik bulguları, alışkanlıkları, yandaş hastalıkları ve basit laboratuvar bulguları arasındaki ilişki araştırıldı.

Bu çalışmaya 60 kadın 41 erkek toplam 101 kronik hepatit C (KHC)'li hasta alındı. Hastaların ortalama yaşı 50 ± 11.82 yıl idi. Hastaların fibrozis skorları ile yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), tip 2 diyabetes mellitus (T2DM), hipertansiyon, HOMA-İR (Homeostasis Model Assessment-İnsulin Resistance), koagulasyon parametreleri, karaciğer fonksiyon testleri ve HCV RNA (Hepatit C Virüsü RiboNükleik Asit) düzeyleri arasında pozitif, trombosit sayısı ve albumin düzeyleri ile negatif anlamlı korelasyon saptandı (her biri için; $p < 0.05$). HAİ skorları ile yaş, VKİ, T2DM, koagulasyon parametreleri, karaciğer fonksiyon testleri arasında pozitif, trombosit sayısı ve albumin düzeyleri ile negatif anlamlı korelasyon saptandı (her biri için; $p < 0.05$). Fibrozis ve HAİ skorları ile cinsiyet, hafif-orta düzeyde sigara ve alkol kullanımı, hiperlipidemi, kronik akciğer hastalığı, böbrek fonksiyon testleri, lipit parametreleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Yaş, VKİ, T2DM, hipertansiyon ve HOMA-İR birlikte değerlendirildiğinde metabolik sendromun KHC tanılı hastalarda hastalık progresyonu açısından etkili olabileceği kanaatine varıldı. Bu nedenle, tüm KHC'li hastalarda metabolik sendromun araştırılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik hepatit C, fibrozis, demografik bulgular

SUMMARY

Determining of the Relationship Between Demographic Findings and Hepatic Fibrosis in Patients With Chronic Hepatitis C

Hepatitis C virus (HCV) infection is one of the main causes of chronic liver disease worldwide. It is estimated that approximately 130–210 million individuals, or 3% of the world population, are chronically infected with HCV. Infection with the HCV can result in both acute and chronic hepatitis. The risk of chronic infection after an acute episode of hepatitis C is high. Several factors may be important determinants of disease progression in patients, including age, ethnic background, gender, HCV-specific cellular immune response, viral diversity, alcohol use, obesity, insulin resistance, viral co-infection, environmental factors and geography.

Fibrosis and histological activity index (HAI) scores of patients were determined with both Knodell's and Ishak's staging systems. The relationship between these scores and demographic findings, habits, concomitant diseases, and basic laboratory findings of patients was investigated.

In this study, 60 women and 41 men, a total of 101 patients with chronic hepatitis C (CHC) were included. The mean age of patients was 50 ± 11.82 years. Significant positive correlations were found between fibrosis scores with age, body mass index (BMI), type 2 diabetes mellitus (T2DM), hypertension, HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance), coagulation parameters, hepatic function tests and HCV RNA levels. Significant negative correlations were found between fibrosis scores with platelet count and albumin levels (for each; $p < 0.05$). Significant positive correlations were found between HAI scores with age, BMI, T2DM, coagulation parameters, and hepatic function tests. Significant negative correlations were found between HAI scores with platelet count and albumin levels (for each; $p < 0.05$). There were no significant correlations between fibrosis and HAI scores with gender, mild-moderate smoking and alcohol use,

hyperlipidemia, chronic lung diseases, renal function tests and lipid parameters.

It is concluded that metabolic syndrome can be effective in terms of disease progression in patients with CHC, when the age, BMI, T2DM, hypertension and HOMA-IR considered together. Metabolic syndrome must be investigated in all patients with CHC.

Key Words: Chronic hepatitis C, fibrosis, demographic findings

GİRİŞ

Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu, ülkemizde ve dünyada kronik karaciğer hastalıkları içerisinde önemli bir yere sahiptir. HCV genomik heterojenitesi başta olmak üzere birçok viral ve konak ilişkili faktör nedeniyle yüksek kronikleşme göstermektedir. Kronik Hepatit C (KHC)'de progresyon yavaş olmasına rağmen eşlik eden faktörlerin etkisi ile %10-40 hastada siroz gelişmektedir. Yine KHC'li hastalarda hepatoselüler karsinom (HSK) gelişme insidansı %1-5'tir. HSK gelişen hastaların %33'ü bir yıl içinde ölmektedir. KHC dünyada en sık, ülkemizde ikinci sıklıkla karaciğer transplantasyonu endikasyonudur.

Diğer kronik hepatit etkenleri gibi KHC'nin de nihai sonucu karaciğer fibrozisi ve siroz olabilmektedir. Karaciğer fibrozisinin belirlenmesinde altın standart karaciğer biyopsisidir. Fibrozis karaciğer hasarının direkt göstergesi olmasının yanında dekompanzasyonun temel nedenidir. Karaciğer biyopsisi ile hastalığın hem derecesi (grade) hem de evresi (stage) hakkında bilgi elde edilmektedir. Karaciğer hasarının belirlenmesi; hastalığın prognozu, tedavi kararı ve takibi açısından önemlidir.

Fibrozis gelişimi ve progresyonunda birçok faktör etkili olabilmektedir. Özellikle yaş, erkek cinsiyet, obezite ve diyabetes mellitus (DM), günlük alkol kullanımı, hepatik demir içeriği bilinen faktörlerdir. Bunlar dışında sigara, yandaş diğer hastalıklar (hipertansiyon, hiperlipidemi, KOAH = kronik obstrüktif akciğer hastalığı, v.b.) ve insülin direnci (İR = İnsülin Resistance) ile ilişkili birçok çalışma mevcuttur.

Bu tez çalışmasının amacı; KHC tanılı hastalarda karaciğer hasarı ile demografik bulgular, alışkanlıklar, yandaş hastalıklar-durumlar ve basit laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiyi retrospektif olarak değerlendirmektir.

1. Kronik Hepatit

Hepatit; hepatotropik virüsler, otoimmünite, alkol ve metabolik bozukluklar gibi çok çeşitli sebeplerle ortaya çıkabilen nekroenflamatuvar karaciğer hasarını tanımlamaktadır (1). Hasar 6 aydan uzun süredir devam ediyorsa kronik hepatit olarak adlandırılır (2). Kronik hepatitin ana nedenleri Tablo-1’de verilmiştir. Dünya çapında en sık kronik hepatit nedeni hepatotropik virüslerdir ve 500 milyondan fazla kişi hepatit B ve hepatit C ile enfektedir. Kronik viral hepatit B ve C karaciğer sirozu ve hepatoselüler kanserin ana sebepleridir ve dünyada yıllık 1 milyondan fazla ölüme neden olmaktadır (1).

Tablo-1: Kronik hepatitin ana nedenleri

Kronik Hepatit B	İlacı bağılı karaciğer hastalığı
Kronik Hepatit C	Kalıtsal-metabolik hastalıklar
Kronik Hepatit D	Kriptojenik hepatit
Otoimmün hepatit	Alkolik karaciğer hastalığı
Non-Alkolik SteatoHepatit (NASH)	

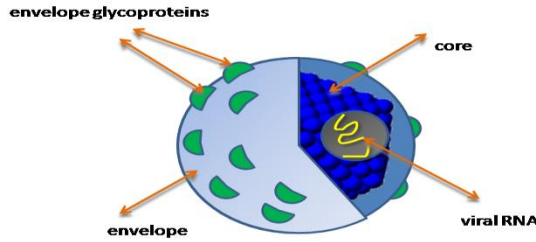
Kronik hepatitler çoğunlukla asemptomatik veya ılımlı non-spesifik semptomlarla seyrederler (3). Bazı hastalarda yorgunluk, uyku bozuklukları ve sağ üst kadrın ağrısı görülebilir. Çoğunlukla rutin kontrol ya da ilişkisiz bir problem için yapılan kan tahlillerinde veya gönüllü kan vericilerinde saptanan anormal karaciğer fonksiyon testleri ile başvururlar. İlerlemiş hastalıkta ise iştahsızlık, bulantı, kilo kaybı, kas güçsüzlüğü, kaşıntı, koyu idrar yapma ve sarılık görülebilir. Hastalık siroza ilerlediğinde ise güçsüzlük, karın şişliği, ödem, gastrointestinal kanama, hepatik ensefalopati ilişkili konfüzyon, assit, spider anjioma, palmar eritem, deri döküntüleri gibi belirti ve bulgular görülebilir (1).

2. Hepatit C

2.1. Virüsün Yapısı

Hepatit C virüsü, 1989 yılında bulunan, 40–50 nm büyüklüğünde, zarflı, tek zincirli küresel RNA içeren bir virüstdür (4, 5). Flaviviridae ailesi içerisinde flavivirüs ve pestivirüslere benzemektedir.

HCV genomu bir ORF (open reading frame, okuma çerçevesi) içeren tek pozitif sarmallı bir RNA'dan oluşur. Genom yaklaşık olarak 3000 aminoasitlik bir tek poliproteini kodlar. Bu poliprotein daha sonra parçalanarak, virüsün yapısal (Şekil-1) ve yapısal olmayan 10 ayrı proteinini (Şekil-2) oluşturur. Bunlar bir kapsid (core = öz), en az iki adet zarf (envelope E1 ve E2), fonksiyonu bilinmeyen p7 proteini ve en az 6 tane yapısal olmayan proteindir (non-structurel, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) (6).



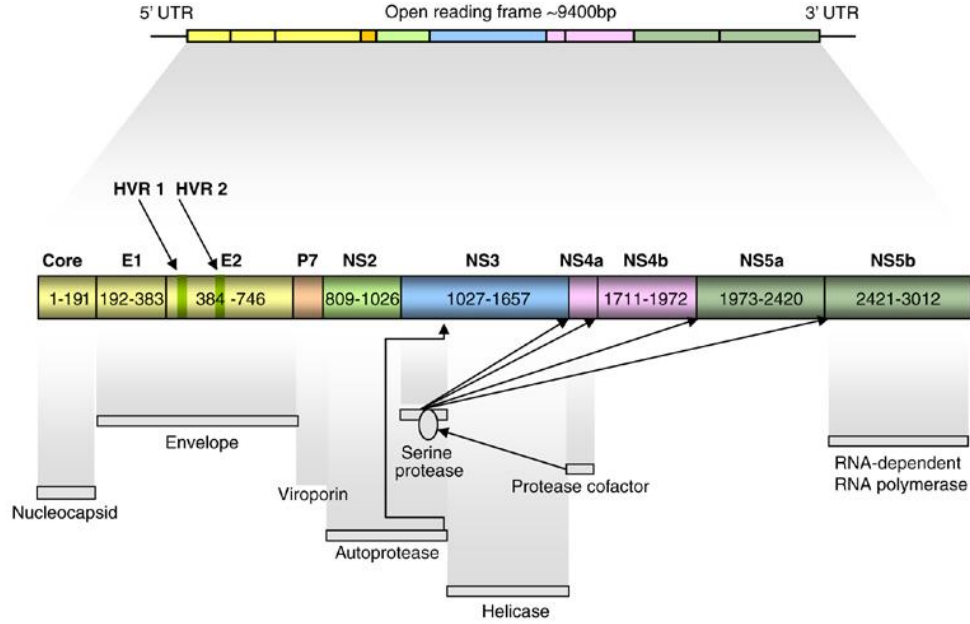
Şekil-1: Hepatit C virüsü şematik görünümü.

Öz (Core) proteinin önemli bir işlevi nükleokapsidin sitoplazmada paketlenmesini gerçekleştirmektir. Bunun dışındaki işlevleri birçok hücresel sürecin modülasyonunda rol almak şeklinde özetlenebilir (7).

Zarf proteinleri olan E1 ve E2 ileri derecede glikolize tip 1 transmembran proteinleridir ve stabil heterodimerler oluştururlar. Konak hücreye bağlanma, giriş ve konak hücre membranı ile birleşmede gereklidirler. Virus partikülünün lipit kılıfı içerisine gömülüdürler (8).

Yapısal olmayan (NS) proteinler, virusun replikasyonu ile ilgilidirler. NS2 ve NS3, NS2/3 bileşkesinin ayrılmasının sağlayan oto-proteazdırlar. NS3 çok işlevli olup, işlevlerinin arasında serin proteaz ve helikaz aktivitesi de bulunmaktadır. NS4A ürünü, NS3 proteaz enzimi için kofaktör olmaktadır. NS4B, NS5A ve p7'nin fonksiyonları henüz bilinmemekle birlikte, NS5A'nın kısa bir bölümünde dizi polimorfizminin interferona duyarlılığı belirleme

bölgesi (Interferon Sensitivity Determining Region, ISDR) interferona direnci belirlediği ve bunun genotiplerle bağlantılı olduğu bazı çalışmalarda belirtilmiştir. NS5B ürünü olan enzim ise RNA'ya bağımlı RNA polimeraz işlevi gören replikasyondaki en önemli enzimdir (9).



Şekil-2: Hepatit C virüsünün genomik yapısı (10)

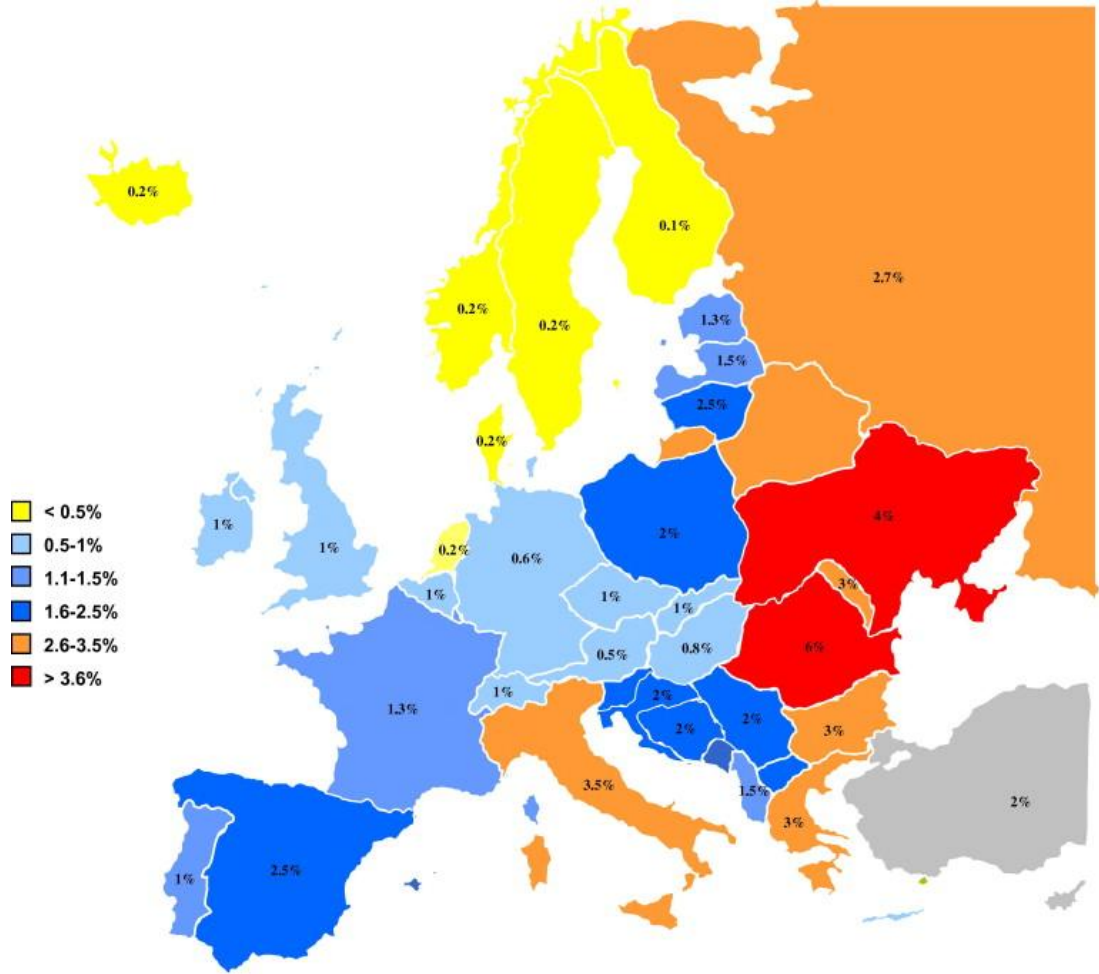
Birçok RNA virüsü gibi HCV'de yüksek oranda mutasyona uğrayabilir ve bu virüse genomik heterojenite sağlamaktadır. Bu özelliği, hastalığın tanısı, tedavisi ve aşı geliştirilmesinde zorluklara yol açmaktadır (11). HCV genom yapısının enfekte konakta oluşan bu özelliği sayesinde, yaşadığı ortama olağanüstü bir adaptasyon sağlamaktadır. Her an bir başkasından çok az farklar taşıyan virüs toplulukları, diğerlerine göre avantajlı duruma geçebilmekte, böylece o belli grup çoğalarak enfeksiyonu sürdürmede hakim olmakta ve enfeksiyonun sürekliliğini sağlamaktadır. Bunun tipik örneği tedaviye oluşan direnç ya da bağışıklık sisteminden kaçıştır (12).

2.2. Epidemiyolojisi

Akut enfeksiyonun asemptomatik olması ve kronik enfeksiyonun erken döneminde tanı güçlüğü nedeni ile gerçek prevalansı belirlemek oldukça zordur (13). Tahminen yaklaşık 130-210 milyon kişi, dünya nüfusunun %3'ü, HCV ile kronik olarak enfektedir (14, 15). Prevalans

bölgeler arasında belirgin farklılık göstermektedir. Batı Avrupa'da HCV prevalansı %0,4-3 iken, Doğu Avrupa'da daha yüksektir (16). Mısır %9 ile HCV prevalansının en yüksek olduğu ülkedir. Ülkenin bazı kırsal bölgelerinde %50'nin üzerinde prevalans saptanmıştır (17). Avrupa'da ülke bazında HCV prevalansı Şekil-3'te gösterilmiştir. Gelişmiş ülkelerde HCV enfeksiyonunun 1990'lardan önce en sık bulaş yolu kan transfüzyonu, güvenliksiz enjeksiyon prosedürleri ve intravenöz ilaç kullanımı iken, kan ürünlerinin HCV yönünden taranmaya başlanması ile ana bulaş yolu intravenöz veya nazal ilaç kullanımı ve daha az sıklıkta güvenliksiz medikal ve cerrahi prosedürlerdir. Güvenliksiz materyal ile dövme yaptırma ve akupunktur nadir parenteral bulaş yollarındandır. Perinatal ve heteroseksüel bulaş riski düşükken, rastgele erkek homoseksüeller ile bulaş riski daha belirgindir (18).

HCV ile yapılan sekans çalışmaları sonucunda dünyada 6 majör HCV genotipi ve çok sayıda subtip belirlenmiştir (12). HCV genotiplerinden 1a, 1b, 2a, 2b ve 3a tipleri tüm dünyada yaygın olarak gözükürken tip 4, 5 ve 6 sadece bazı bölgelerde görülmektedir (19). Avrupa'da en yaygın olan Genotip 1b iken, Amerika'da 1a'dır. Genotip 2 bazı Akdeniz bölgelerinde yaygınken, Genotip 3a ve Genotip 4 Avrupalı intravenöz ilaç kullanıcılarında yaygındır (16, 20). Türkiye'de yapılan çalışmalarda, dünya geneline benzer olarak baskın HCV genotipinin 1b olduğu gösterilmiştir (21). Yine Ural ve arkadaşları tarafından Konya bölgesinde yapılan bir araştırmada 80 HCV RNA (RNA = ribonükleik asit)'sı pozitif olgunun genotip tayininde %100 oranında genotip 1b tespit edilmiştir (22).

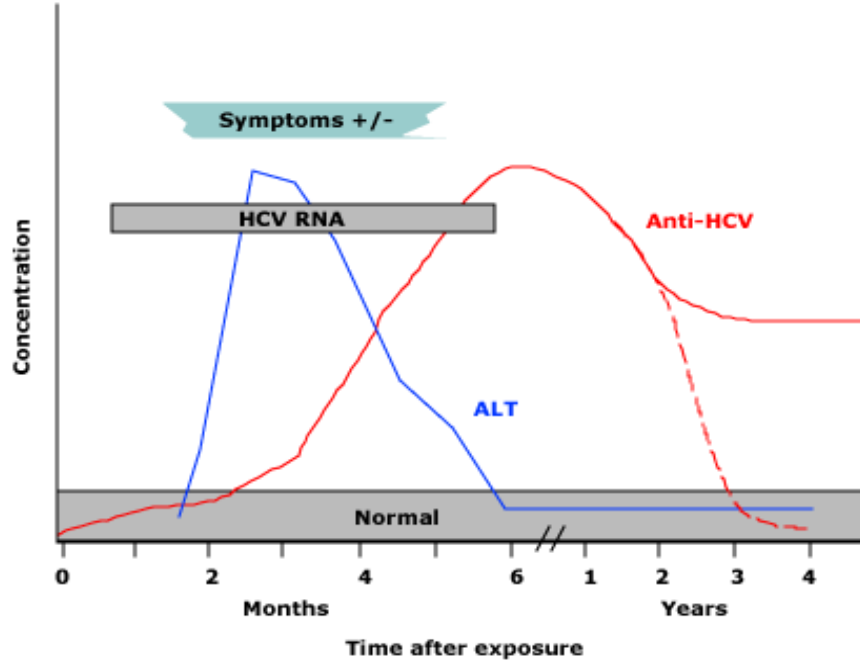


Şekil-3: Avrupa'da HCV prevalansı. Esteban ve ark.'dan alınmıştır (16).

2.3. Doğal Seyri

HCV enfeksiyonu hem akut hem de kronik enfeksiyona yol açabilmektedir. Amerika'da HCV akut hepatitlerin yaklaşık %20'sinden sorumlu iken Avrupa'da son yıllardaki kontrollerle sağlanan düşüşlerle %10 kadarından sorumludur (16, 23). Akut enfekte olmuş kişiler çoğunlukla asemptomatikler veya hafif klinik belirtiler gösterirler. Örneğin sarılık %25'ten az görülür. Bu nedenle yüksek riskli kişilerin periyodik kontrolleri gerekir. Diğer akut viral hepatitler gibi genellikle halsizlik, bulantı ve sağ üst kadranda ağrısı belirtileri ön plandadır. Fulminan karaciğer yetmezliği nadirdir, çoğunlukla altta HBV enfeksiyonu olanlarda görülür (24, 25). HCV enfeksiyonunun ilk biyokimyasal bulgusu kanda veya karaciğer dokusunda Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile HCV RNA saptanmasıdır. Bulaş miktarı ve yolu ile ilişkili olarak günler-8.hafta arasında ortaya çıkar.

Aminotransferaz yüksekliği bulaştan ortalama 6–12 hafta sonra görülmektedir. Akut HCV enfeksiyonu belirtiler ortaya çıktıktan 2–12 hafta sonra sonlanmaktadır (26). Akut HCV enfeksiyonunda klinik ve laboratuvar bulguların zamanla değişimi Şekil-4'te verilmiştir.



Şekil-4: Akut HCV enfeksiyonunda klinik ve laboratuvar bulgular (Centers for Disease Control and Prevention'dan alınmıştır).

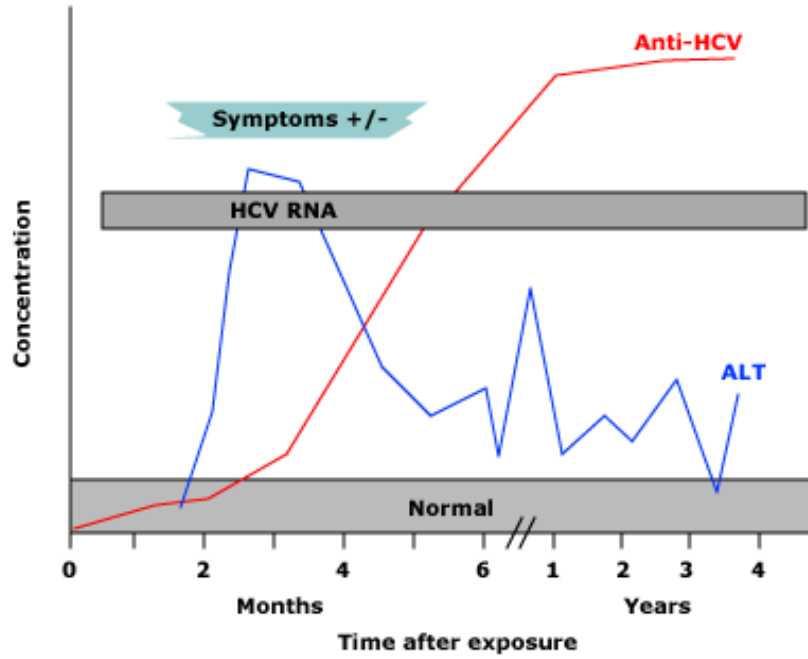
Akut HCV enfeksiyonunun kronikleşme riski çok yüksektir. Birçok çalışmada HCV RNA pozitif saptananlarda %80–100 iken, kalıcı karaciğer enzim yüksekliği olanlarda %60–80 olarak belirlenmiştir (27, 28). 6 aydan sonra spontan HCV klirensi ihtimali belirgin olarak düşmektedir (26). KHC'li hastaların da çoğu asemptomatik veya hafif non-spesifik belirtiler gösterirler (3). En sık belirti halsizlik, daha az olarak bulantı, iştahsızlık, miyalji, artralji, güçsüzlük ve kilo kaybı görülebilir. Bu belirtiler hastaların iş gücü kaybına yol açmasa da özellikle hastalığın farkında olanlarda hayat kalitesini belirgin düşürebilmektedir (29–31). Hayat kalitesindeki düşüş tedavi ile düzelmektedir (32).

KHC'li hastalarda yaşam boyu aminotransferaz düzeyleri geniş değişkenlikler göstermektedir. Hastaların 1/3'ünden fazlasında serum ALT

düzeyi normaldir, geri kalanında çoğunlukla hafif enzim yükseklikleri izlenir. %25 kadarında normalin 2 katı yükseklik gözlenir, normalden 10 kat yükseklik çok nadirdir (28, 33). Genel olarak serum aminotransferaz düzeyi ile karaciğer histolojisi arasında bir ilişki yoktur (34, 35). Ancak biyopside minimal aktivite saptanan hastaların serum aminotransferaz düzeylerinin, az-orta aktivite saptanan hastaların serum aminotransferaz düzeylerinden daha düşük olduğu gösterilmiştir (33, 36, 37). Ayrıca serum ALT düzeyinin, tedaviye cevapta histolojik değişimle paralel değişim göstermediği ve interferon tedavisi ile histolojik düzelme sağlanan hastaların büyük kısmında serum ALT düzeyinin normal sınırlara düşmediği gösterilmiştir (38). Kronik HCV enfeksiyonunda klinik ve laboratuvar bulguların zamanla değişimi Şekil-5'te verilmiştir.

Hastalığın uzun süreli olması nedeni ile KHC'nin doğal seyrini kesin olarak belirlemek çok güçtür (39). 111 çalışmanın derlendiği bir meta-analizde enfeksiyon bulaşından sonra 20 yılda siroz gelişme prevalansı yaklaşık %16 olarak belirlenmiştir (40). Akut hepatit C ile prezente olan hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm oranında artış yokken, karaciğer kaynaklı ölümlerde artış saptanmıştır (41). KHC ile prezente olan hastalarda ise agresif bir seyir ile siroz, dekompanzasyon ve hepatosellüler karsinoma riskinde belirgin artış olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (42-44).

Hastalığın tüm hastalarda progresif olmayabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir (45-51). 1980 hastanın 25 yıl takip edildiği bir çalışmada siroz ve ciddi fibrozis gelişenlerin oranı %0,5-1,5 olarak belirlenmiş (52). Hastalığın bireysel progresyonunu belirleyen faktörlerin ne olduğu tam olarak anlaşılammıştır, ancak hastanın yaşı, etnik grubu, cinsiyeti, artmış vücut kitle indeksi, insülin direnci, hücrel immün cevap, virüsün genotipi, alkol kullanımı, viral koenfeksiyon durumu, çevresel faktörler ve coğrafya gibi çok farklı virüs ve konak bağımlı faktörün progresyonda etkili olduğu düşünülmektedir (53).



Şekil-5: Kronik HCV enfeksiyonunda klinik ve laboratuvar bulgular (Centers for Disease Control and Prevention'dan alınmıştır).

2.4. Tanı ve Tedavi

KHC tanısı temelde kronik hepatit belirtileri olan hastalarda HCV enfeksiyonunun belirlenmesi ile konulur. HCV enfeksiyonu ise enzim immünoassay yöntemiyle Anti-HCV antikörlerinin ve duyarlı moleküler yöntemlerle [İdeal olan RT-PCR(Real Time – Polimeraz Chain Reaction)] HCV RNA düzeyinin belirlenmesi ile konulur. İmmünsüpresif hastalarda Anti-HCV antikörleri negatif saptanabilmektedir (54).

Tedavide temel hedef HCV ilişkili karaciğer hastalıklarını (nekroenflamasyon, fibrozis, siroz, hepatosellüler karsinoma, ölüm) önlemek amaçlı HCV enfeksiyonunu eradike etmektir. Enfeksiyonun eradike edilmesi HCV RNA düzeyinin tedaviye ara verildikten sonra ölçülemeyecek seviyelere inmesi olarak tanımlanır. Uzamış viral yanıt (Sustained Virologic Response = SVR) tedavi bitiminden 24 hafta sonrasında HCV RNA düzeyinin negatif olması (< 50 IU/ml) olarak tanımlanır. SVR siroz olmayan hastalarda karaciğer hastalığının düzelmesi ile birlikte. Pegylated interferon ve ribavirin kombinasyonu KHC için kabul gören standart tedavidir (55–59). Bu tedavi genotip 1 ile enfekte hastalarda %40–50 SVR sağlarken, genotip 2 ile

enfekte hastalarda %80'in üzerinde SVR sağlamaktadır (20). HCV proteaz inhibitörleri, telaprevir ve boceprevir, üçlü tedavi protokolü olarak hem yeni tanı hem de cevapsız Genotip 1 hastalarda kullanıma girmiştir (54).

Tedavi öncesi karaciğer hastalığının ciddiyetinin belirlenmesi gerekmektedir. Karaciğer fibrozisinin ciddiyetinin belirlenmesi KHC tanılı hastalarda tedavi ve takip kararı için önemlidir. Enflamasyon derecesini ve fibrozis evresini belirlemenin temel yöntemi karaciğer biyopsisidir (54).

3. Karaciğer Fibrozisi

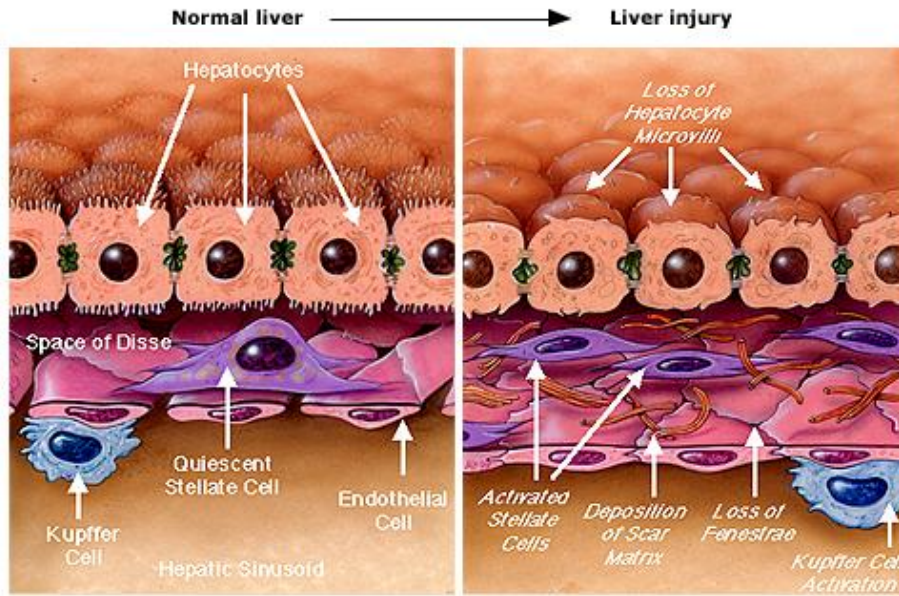
3.1. Patogenez

Fibrozis, hasarlı bölgelerin ekstrasellüler matriks (ECM) veya skar ile doldurulduğu bir iyileşme cevabıdır. Kronik karaciğer hasarlı tüm hastalarda, hastalığın nedenine ve kişisel faktörlere bağlı değişik derecelerde meydana gelir (60–63). Hepatik skar hasar nedeninden bağımsız benzer özellikler gösterir. Fibrozis öncelikle hasarın en fazla olduğu bölgeden başlamaktadır (64). Fibrozis genellikle aylar-yıllar boyu süregelen hasar sonucu gelişmektedir. Başlangıçta geri-dönüslü olan fibrozis progresif olduğunda siroza ilerleyebilmektedir. Fibrozisin ne zaman geri-dönüslü olduğu bilinmemektedir ancak yapılan bazı çalışmalarda erken evre sirozun bile geri-dönüslü olabileceğini göstermektedir (65–70). Dolayısıyla fibrogenesisin moleküler mekanizmalarını anlamak, birçok karaciğer hastalığının tedavisinde kullanılabilecek yeni yöntemlerin geliştirilmesini sağlayacaktır.

ECM normal ve fibrotik karaciğer dokusunda bulunan birçok makromolekülü içermektedir. Bunlar kollajen, non-kollajen glikoproteinler, matriks ilişkili büyüme faktörleri, glikozaminoglikanlar, proteoglikanlar ve matrisellüler proteinleri içermektedir (71). Karaciğer fibrotik olmaya başlayınca ECM miktar ve özelliğinde belirgin değişiklik olmaktadır. Total kollajen miktarı 3–10 kat artmaktadır (72). Subendotelial aralıkta heparan sülfat içeren proteoglikanlar kondroitin sülfat ve dermatan sülfat içerenlerle değiştirilmektedir. Sonuçta düşük dansiteli bazal membran benzeri matriksi interstisyel tipe dönüştürmektedir (73). Bu dönüşüm, ciddi fibrozisli hastalarda sentetik ve metabolik disfonksiyonu kısmi açıklayan, hepatosit,

hepatik stellat hücre (HSH) ve endotelial hücrelerde fonksiyon değişikliğine yol açmaktadır. HSH aktivasyonu sinüsoidden hepatosite solut geçişini sağlayan hepatosit mikrovillus ve endotelial fenestra kaybı ile hepatosit disfonksiyonuna yol açmaktadır (74). Karaciğerin hasara cevabı Şekil-6'da gösterilmiştir.

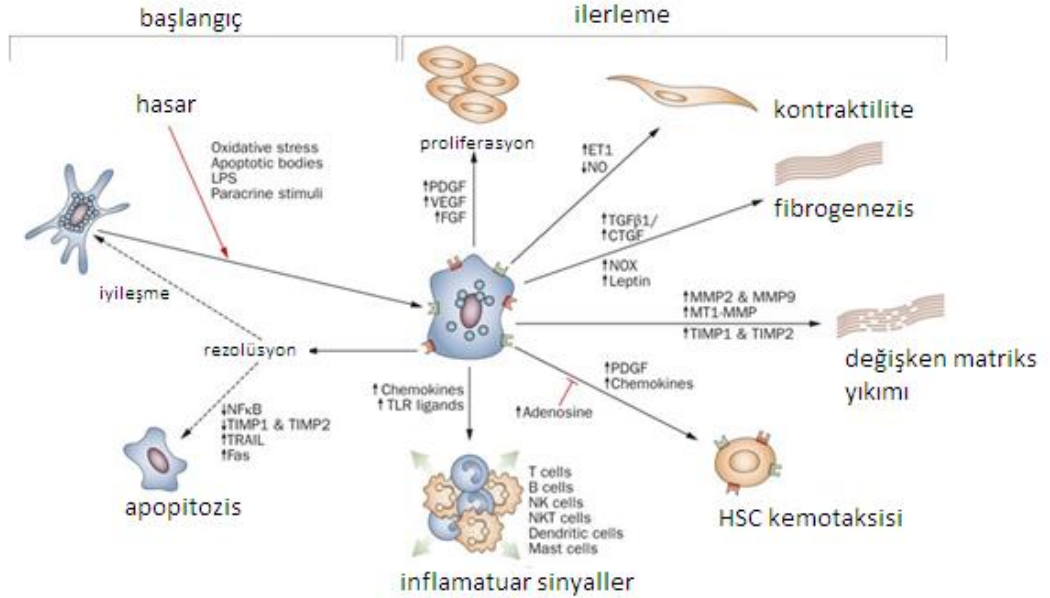
Karaciğer hasara anjiogenik mediatörler aracılığı ile yeni damar oluşumu, sünizoidal remodeling ve HSH amplifikasyonu şeklinde cevap vermektedir. Platelet derived growth faktör (PDGF), vasküler endotelial growth faktör (VEGF), nitrik oksit (NO) ve karbon monoksit (CO) bu mediatörlerdendir. Özellikle artmış VEGF sigara içen KHC'li hastalarda fibrozis progresyonu ile ilişkili bulunmuştur (75-77).



Şekil-6: Karaciğerin hasara cevabı. Frideman ve ark'dan alınmıştır (78).

HSH; disse aralığında, hepatosit ve sinüzoidal epitelyal hücreler arasında yer alan ve retinoidlerin temel depolama yeri olan hücrelerdir (79). Karaciğer hasarını takiben, enflamatuar sitokinlerle aktive olmakta ve kollajen, fibronektin, laminin ve proteoglikan gibi ECM proteinleri üreten miyofibroblast fenotipine dönüşmektedir. Bu fibrojenik fibroblastların HSH dışında portal fibroblastlar, dolaşan fibrositler, kemik iliği ve epitelyal mezankimal hücre dönüşümü gibi kaynakları vardır (80-83).

HSH aktivasyonu iki aşamada olmaktadır (Şekil-7). Birinci aşama başlangıç aşamasıdır. Karaciğerde gelişen hasar oksidatif stres, apoptotik cisimler, lipopolisakkaridler ve parakrin uyarı yoluyla başlamaktadır. Uyarılan hücre çeşitli nedenlerle ya apoptozis veya iyileşme yoluyla normale döner ya da ikinci aşamaya geçer. İkinci aşama ilerleme aşamasıdır. Bu aşamada ise proliferasyon, kontaktilite, fibrogenesis, değişken matriks yıkımı, HSH kemotaksisi, lökositlerden sitokin salınımı ve retinoid kaybı gibi değişiklikler görülmektedir. Bu değişikliklerin ortak sonucunda ECM miktarı artmaktadır (84).



Şekil-7: Karaciğer hasarı sonrası hepatik stellat hücre aktivasyonu (84).

Birçok hayvan deneyinin sonucunda fibrozis ve HSH ile ilişkili birçok genelleme yapılabilmektedir (85). Bunlar;

1. Oksidatif stres karaciğer fibrozisine neden olmaktadır.
2. En potent fibrojenik sitokin TGF-β (transforming growth faktör-beta) karaciğer fibrozisi için gereklidir.
3. Hepatosit kaybı karaciğer fibrozisine neden olmaktadır. Bir diğer deyişle normal karaciğer rejenerasyonunun bloke edilmesi fibrozis ile sonuçlanmaktadır (örneğin; KHC ve NASH).

4. Kronik enflamasyon fibrozisin önde gelen sebebidir. enflamatuar mediatör üretimi ile gelişen karaciğer hasarı HSH aktivasyonu yoluyla fibrozisi arttırmaktadır.
5. HSH apoptozisi fibrozisi önler ve düzeltir. Otoimmün hepatitlerin steroidlerle, hepatit C ve B'nin antivirallerle, metabolik sendromun gastrik by-pass cerrahisi ile tedavisi sonucunda enflamasyon azalmakta ve fibrozis iyileşebilmektedir (86).

Fibrozis ECM yıkımı ve yapımı arasındaki dengeyi yansıtmaktadır. Hasar sonucu artmış ECM tamir aşamasından sonra yıkılmaktadır. ECM'in çeşitli matriks proteazları tarafından skar matriksine dönüştürülmesi hücre fonksiyonlarını bozmaktadır. Bu yıkım şekli patolojik yıkım olarak tanımlanmaktadır. Birçok kronik karaciğer hastalığında artmış ECM resorbe edildiğinde karaciğer disfonksiyonu ve portal hipertansiyon düzelebilmektedir. ECM remodelingi matriks-metalloproteinazları (MMPs) ve matriks-metalloproteinazların doku inhibitörleri (TIMPs) tarafından düzenlemektedir. Sonuçta ECM yapımı yıkımdan fazla olduğunda fibrozis gelişmektedir (53).

Fibrozis gelişimi ve hızlı ilerlemesi ile ilişkili belirleyicilere bakıldığında erkek cinsiyet, yaş, obezite ve DM, günlük alkol kullanımı, hepatik demir içeriği bilinmektedir. Bunun dışında birçok kişisel faktör aynı klinik durumda belirgin farklı fibrozis progresyonu gösterilmesine neden olmaktadır (46,87).

3.2. Fibrozis Tanı ve Evrelemesi

Karaciğer biyopsisi; karaciğer histolojisi, hastalık aktivitesi ve fibrozis seviyesini belirlemede hala altın standarttır (88). Kronik karaciğer hasarı olan hastalarda sadece fibrozis varlığının değil, yaygınlığının bilinmesi de çok önemlidir. Bu yöntemin en önemli dezavantajları; örnekleme hatası, fibrozis evrelemesinde yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik, patoloğlar arasında uyumsuzluk, yöntemin yan etkileri ve maliyetidir (89-91). Standart bir karaciğer biyopsisi, karaciğerin 1/50.000'ini göstermektedir. Birçok biyopsi örneği, 20 mm'den daha az uzunluktadır ve bilgisayar modeliyle yapılan bir çalışmada 25 mm'lik bir karaciğer doku parçasının yaklaşık %25 örnekleme hata oranına sahip olduğu ve 40 mm'nin optimal olacağı gösterilmiştir (92).

Karaciğer biyopsisi yapılan hastaların yaklaşık %1'inde ciddi komplikasyon gelişmektedir (93). İnvaziv bir işlemdir ve komplikasyon olarak ağrı, kanama, organ rüptürü (%0.3–0.5) ve ölüm (%0.01–0.1) görülebilmektedir (94, 95).

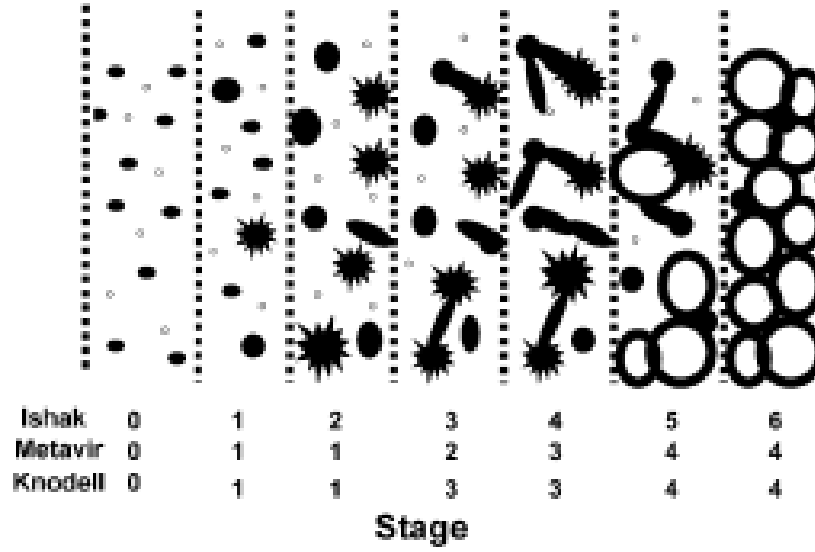
Nekroenflamasyon ve fibrozisi değerlendirmede evreleme (staging) ve derecelendirme (grading) sistemleri kullanılır. Basit sistemler hafif, ilerlemiş ve ciddi gibi tanımlayıcı terimler kullanırken, kompleks sistemler daha kalitatif sonuçlar verirler. Grade; her nekroenflamatuvar lezyon için verilen skorlar toplamında hastalığın şiddeti ve ilerleme hızı hakkında bilgi vermektedir. Stage ise fibrozisin yaygınlığı, yerleşimi ve karaciğer yapısında yaptığı değişikliğe göre tanımlanır. Bu amaçla kullanılan çok sayıda kompleks sistem mevcuttur (96).

Bu sistemlerden yaygın kullanıma giren Knodell skorudur (97). Bu histolojik aktivite indeksi (HAI) periportal ± köprüleşme nekrozu (piecemeal nekroz), intralobuler dejenerasyon-fokal nekroz ve portal enflamasyon ile derecelendirilmektedir. Toplam skore 0–18 olmaktadır. Evrelemede; fibrozis yok = 0, portal genişleme = 1, köprüleşme fibrozisi = 3 ve siroz = 4 olmak üzere 4 evre kullanılmaktadır (96).

Knodell skora sisteminin modifiye şekli İshak skorudur (98). Bu sistemde HAI; periportal veya periseptal interfaz hepatiti (piecemeal nekroz), konfluent nekroz, fokal litik nekroz-apoptozis-fokal enflamasyon ve portal enflamasyon ile derecelendirilmektedir. Toplam skor 0–18 olmaktadır. Evrelemede; fibrozis yok = 0, portal genişleme = 1–2, köprüleşme fibrozisi = 3–4–5 ve siroz = 6 olmak üzere 7 evre kullanılmaktadır (96).

Bir diğer skora sistemi HCV için düzenlenmiş metavir skorudur (99). Bu sistemde interfaz hepatiti (piecemeal nekroz) ve lobüler nekroza göre; aktivite yok = 0, hafif = 1, orta = 2 ve ciddi = 3 olacak şekilde derecelendirilmektedir. Evreleme; fibrozis yok = 0, portal fibrozis = 1, nadir septa = 2, çok sayıda septa = 3 ve siroz = 4 olmak üzere 4 evre kullanılmaktadır (100).

Çeşitli evreleme sistemlerine göre fibrozis skorlarının şematik görünümü Şekil-8'de gösterilmiştir.



Şekil-8: Fibrozis evreleme sistemleri (96).

Bu skollama sistemlerinden hangisinin daha iyi olduğuna dair g6r6ş birliği yoktur. Patolog ve klinisyenin ortak kararı seşim iēin uygun olacaktır (100).

Bu tez ęalıřmasının amacı; KHC tanılı hastalarda karaciğer hasarı ile demografik bulgular, alışkanlıklar, yandaş hastalıklar-durumlar ve basit laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiyi retrospektif olarak değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı poliklinik ve kliniğinde Ocak 2005 – Aralık 2010 tarihleri arasında, Kronik Hepatit C tanısı nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılmış hastalar retrospektif olarak alındı. Uludağ üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu'ndan 2011-11/3 no'lu etik kurul kararı alındı. Hastaların demografik özellikleri, alışkanlıkları, yandaş hastalıkları, laboratuvar bulguları ve patolojik verileri üniversitemiz hasta veri tabanından toplandı.

1. Demografik özellikler = yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi
2. Alışkanlıklar = sigara, alkol
3. Yandaş hastalıklar = Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM), hipertansiyon, hiperlipidemi, kronik akciğer hastalığı (Astım veya KOAH)
4. Laboratuvar bulgular = hemogram, koagülasyon parametreleri, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, HCV RNA, insülin, glikoz, HOMA-IR indeksi, lipit parametreleri
5. Patolojik veriler = İshak ve Knodell'a göre fibrozis evreleri ile histolojik aktivite indeksleri

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri;

- Yaş > 18 olması
- Bilinen başka karaciğer hastalığı olmaması (kronik hepatit B, otoimmün hepatit, non-alkolik steatohepatit, hepatoselüler karsinom)
- Anti-HCV pozitif olması
- HCV RNA pozitif olması
- Karaciğer biyopsisi yapılmış olması
- Hastane veri tabanındaki verilerinin yeterli olması

Hastaların çalışmaya alınmama kriterleri;

- Yaş < 18, > 75 olması
- Bilinen başka karaciğer hastalığı olması
- HCV RNA negatif olması
- Yandaş son dönem hastalığı olanlar (Konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, malignite)
- Hastane veri tabanında verilerinin yetersiz olması

Hastane veri tabanından ulaşılamayan bilgiler için hastalar telefonla arandı. Özellikle hasta alışkanlıkları, yandaş hastalıklar bu yöntemle öğrenildi.

Hastaların boy ve kilolarına göre kilo (kg) / boy² (m²) formülü kullanılarak vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. VKİ'ye göre < 18 ise zayıf, 18.45–24.9 ise normal, 25–29.9 ise kilolu, 30–34.9 ise klas I obezite, 35–39.9 ise klas II obezite, > 40 ise morbid obez olarak değerlendirildi.

Sigara alışkanlığı, kullanıp kullanmamasına ve ne kadar paket / yıl kullandığına göre ayrı ayrı tanımlandı.

Alkol alışkanlığı, hiç kullanmama, ara sıra kullanma (sosyal içici = <20g / gün) ve düzenli kullanıcı (20–40g / gün) olarak tanımlandı.

Yandaş hastalıklar, bu hastalıkların varlığı daha önce tanı almış ve tedavi gereksinimi göstermiş olanlar şeklinde tanımlandı.

Hastaların insülin ve glikoz değerleri kullanılarak HOMA-İR indeksleri hesaplandı.

$$\text{HOMA-İR} = \text{açlık insülin değeri } (\mu\text{IU/mL}) \times \text{açlık glikoz değeri (mg/dL)} / 405$$

Normal bireylerde HOMA-İR değeri 2.7'den düşük bulunmaktadır. 2.7'den yüksek değerler insülin direncini yansıtmaktadır.

Hastaların patolojik verileri eksik ve yetersiz olanlar uzman patoloğ tarafından tekrar değerlendirildi. Hastaların İshak ve Knodell'a göre fibrozis evreleri ile histolojik aktivite indeksleri belirlendi (Tablo-2, Tablo-3, Tablo-4).

Tablo-2: Knodell'a göre HAI ve fibrozis skorum sistemi (96).

Periportal ± Köprüleşme Nekrozu	Skor	İntralobüler Dejenerasyon ve Fokal Nekroz	Skor	Portal Enflamasyon	Skor	Fibrozis	Skor
Yok	0	Yok	0	Yok	0	Yok	0
Hafif piecemeal nekroz	1	Hafif (Asidofilik cisimler, Balon dejenerasyon ± lobül veya nodüllerin < 1/3'ünde dağınık odaksal hepatosellüler nekroz odakları)	1	Hafif (Portal traktın < 1/3'ünde dağınık enflamatuar hücreler)	1	Fibröz portal genişleme	1
Orta şiddette piecemeal nekroz (Çoğu portal traktın çevresinin %50'den daha az tutulumu)	3	Orta şiddette (Lobül veya nodüllerin 1/3-2/3'ünün tutulumu)	3	Orta şiddette (Portal traktın 1/3-2/3'ünde artmış enflamatuar hücreler)	3	Köprüleşme fibrozisi (Portal-portal veya portal-santral bağlanma)	3
Belirgin piecemeal nekroz (Çoğu portal traktın çevresinin %50'den daha fazla tutulumu)	4	Belirgin (Lobül veya nodüllerin > 2/3'ünde tutulum)	4	Belirgin (Portal alanların > 2/3'ünde yoğun enflamatuar hücre birikimi)	4	Siroz	4
Orta derecede piecemeal nekroz ile birlikte köprüleşme nekrozu	5						
Belirgin piecemeal nekroz ile birlikte köprüleşme nekrozu	6						
Multilobuler nekroz	10						

Tablo-3: İshak'a göre histolojik aktivite indeksi skorum sistemi (96).

Periportal veya periseptal interfaz hepatiti	Skor	Konfluent nekrozu	Skor	Fokal litik nekroz, apopitozis veya fokal enflamasyon	Skor	Portal enflamasyon	Skor
Yok	0	Yok	0	Yok	0	Yok	0
Hafif (fokal, bazı portal alanlar)	1	Fokal konfluent nekroz	1	≤ 1 (her onluk büyütme alanında)	1	Hafif (bazı veya tüm portal alanlarda)	1
Hafif / orta (fokal, çoğu portal alanlar)	2	Zon 3 nekrozu (bazı alanlarda)	2	2-4 (her onluk büyütme alanında)	2	Orta (bazı veya tüm portal alanlarda)	2
Orta (trakt veya septaların < %50'sini çevreleyen)	3	Zon 3 nekrozu (çoğu alanlarda)	3	5-10 (her onluk büyütme alanında)	3	Orta / belirgin (tüm portal alanlarda)	3
Ciddi (trakt veya septaların > %50'sini çevreleyen)	4	Zon 3 nekrozu + nadir portal - santral köprüleşme	4	> 10 (her onluk büyütme alanında)	4	Belirgin (tüm portal alanlarda)	4
		Zon 3 nekrozu + multiple portal-santral köprüleşme	5				
		Panasiner veya multiasiner nekroz	6				

Tablo-4: İshak'a göre fibrozis skorum sistemi (96).

Fibrozis	Skor
Fibrozis yok	0
Bazı portal alanlarda fibröz genişleme (septalı veya septasız)	1
Çoğu portal alanlarda fibröz genişleme (septalı veya septasız)	2
Çoğu portal alanlarda fibröz genişleme ve ender P-P (porto-portal) köprüleşme fibrozisi	3
Çoğu portal alanlarda fibröz genişleme ve belirgin P-P köprüleşme fibrozisi	4
Belirgin P-P köprüleşme fibrozisi ve ender nodül	5
Olası veya kesin siroz	6

2. İstatistiksel Değerlendirme

Tüm istatistiksel analizler SPSS 16.0 istatistiksel analiz paket programıyla yapıldı. Sonuçlar ortalama (\pm SD = standart deviation = standart sapma) ve ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. İki den fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında, değişkenler normal dağılım göstermediği için Kruskal–Wallis testi kullanıldı. Anlamli farklılık çıkması halinde bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann–Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman’s korelasyon katsayısı kullanıldı. Farklılık ve korelasyon analizlerinde $p < 0.05$ düzeyi anlamli kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya kronik HCV enfeksiyonu kanıtlanmış 60 (%59.4) kadın, 41 (%40.6) erkek toplam 101 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 50 ± 11.82 yıl, ortanca yaşı 53 (21–70) yıl olarak belirlendi.

Hastaların 38'i (%37.6) sigara içicisi iken 63'ü (%62.4) hayatı boyunca hiç sigara kullanmamıştı. 38 hastanın 6 tanesi < 10 paket / yıl, 8 tanesi 10–20 paket / yıl, 12 tanesi 20–30 paket / yıl, 7 tanesi 30–40 paket / yıl, 5 tanesi 40–50 paket / yıl sigara kullanmış (Tablo-5).

Çalışmaya alınan 86 (%85.1) hasta hiç alkol kullanmamış, 10 (%9.9) hasta sosyal içici olarak kullanmış, 5 (%5) hasta ise düzenli olarak alkol kullanmakta idi (Tablo-5).

Tablo-5: Hastaların alışkanlıkları

SİGARA		ALKOL	
Paket / yıl	n (%)	Alkol alımı	n (%)
Yok	63 (62.4)	Yok	86 (85.1)
0–10	6 (6)		
10–20	8 (7.9)	Sosyal içici (<20g / gün)	10 (9.9)
20–30	12 (11.9)		
30–40	7 (7)	Düzenli kullanıcı (20-40g / gün)	5 (5)
40–50	5 (5)		

Hastaların ortalama boyu 164.04 ± 8.72 cm, ortalama kilosu 76.00 ± 13.36 kg, VKİ ortalama 28.21 ± 4.73 kg / m² olarak belirlendi. Bir (%1) hasta zayıf, 18 (%17.8) hasta normal, 48 (%47.5) hasta kilolu, 26 (%25.7) hasta klas I obezite, 8 (%7.9) hasta klas II obezite olarak belirlendi. Morbid obez hasta saptanmadı (Tablo-6).

Tablo-6: Hastaların VKİ dağılımı

Vücut kitle indeksi	Hasta sayısı (yüzdesi)
Zayıf	1 (1)
Normal	18 (17.8)
Kilolu	48 (47.5)
Klas I obezite	26 (25.7)
Klas II obezite	8 (7.9)

Çalışmaya alınan 15 (%14.9) hastada T2DM, 26 (%25.7) hastada hipertansiyon, 7 (%6.9) hastada hiperlipidemi, 7 (%6.9) hastada kronik akciğer hastalığı mevcuttu.

Hastaların fibrozis evreleri ve ortalama ve ortanca laboratuvar bulguları Tablo-7 ve Tablo-8'de verilmiştir.

Tablo-7: Hastaların ortalama ve ortanca laboratuvar bulguları.

Laboratuvar bulgusu	Ortalama (\pm SD)	Ortanca (min-max)
Lökosit (/mm ³)	7059 (\pm 2081)	6930 (2880-14100)
Nötrofil (/mm ³)	3833 (\pm 1513)	3690 (1010-9380)
Hemoglobin (gr/dL)	13.8 (\pm 1.57)	13.9 (9.1-17.7)
MCV (fL)	86.8 (\pm 6.83)	87.6 (62.9-102)
Trombosit (/mm ³)	231.011 (\pm 83.076)	225.000 (91.000-451.000)
PT (sn)	12.4 (\pm 1.15)	12.1 (10.2-17)
APTT (sn)	27.1 (\pm 4.50)	27 (13.9-48)
INR	1.01 (\pm 0.10)	1.0 (0.8-1.4)
AKŞ (mg/dL)	105.1 (\pm 41.44)	93 (63-321)
Üre (mg/dL)	28.3 (\pm 8.38)	27 (13-57)
Kreatinin (mg/dL)	0.81 (\pm 0.16)	0.8 (0.6-1.6)
Sodyum (meq/L)	140 (\pm 3.65)	140 (134-165)
Potasyum (meq/L)	4.2 (\pm 0.35)	4.2 (3.2-5.3)
Kalsiyum (meq/L)	9.2 (\pm 0.44)	9.3 (8.3-10.5)
Total Kol. (mg/dL)	171.3 (\pm 40.75)	163 (95-300)
LDL (mg/dL)	102.2 (\pm 35.42)	95 (33-220)
TG (mg/dL)	116.6 (\pm 51.71)	107 (39-326)
HDL (mg/dL)	46.0 (\pm 12.68)	44 (21-83)
AST (U/L)	48.0 (\pm 25.88)	41 (15-117)
ALT (U/L)	65.5 (\pm 52.74)	51 (9-340)
ALP (U/L)	81.8 (\pm 26.75)	81 (2-185)
GGT (U/L)	49.6 (\pm 46.67)	30 (10-278)
Tot. Bilirubin (mg/dL)	0.88 (\pm 1.05)	0.70 (0.2-10.7)
Dir. Bilirubin (mg/dL)	0.30 (\pm 0.15)	0.30 (0.1-0.9)
Total protein (g/dL)	7.53 (\pm 0.49)	7.50 (6-8.9)
Albumin (g/dL)	4.50 (\pm 0.41)	4.60 (3.1-5.4)
Globulin (g/dL)	3.00 (\pm 0.50)	2.9 (2.1-4.6)
AFP (ng/mL)	5.47 (\pm 6.80)	3.8 (0.8-58)
İnsülin (μ U/mL))	13.3 (\pm 8.95)	10.95 (3-45)
HOMA-İR	3.27 (\pm 2.28)	2.41 (0.71-9,59)
HCV RNA (kopya/ml)	2447963 (\pm 3297420)	1190000 (766-17134737)

SD= Standart deviasyon, **HAİ** = Histolojik aktivite indeksi, **MCV** = Ortalama eritrosit hacmi, **PT** = Protrombin zamanı, **APTT** = Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, **INR** = İnternational Normalised Ratio, **AKŞ** = Açlık kan şekeri, **LDL** = Düşük dansiteli lipoprotein, **TG** = Trigliserid, **HDL** = yüksek dansiteli lipoprotein, **HOMA-İR** = Homeostasis Model Assessment - İnsulin Resistance, **AST** = Aspartat aminotransferaz, **ALT** = Alanin aminotransferaz, **ALP** = Alkalen fosfataz, **GGT** = Gama glutamil transferaz, **AFP** = Alfa fetoprotein, **HCV RNA** = Hepatit C virüsü Ribonükleik asit

Tablo-8: Hastaların fibrozis evresine göre dağılımı

FİBROZİS EVRESİ	İSHAK		KNODELL	
	Sayı (n)	Yüzdesi (%)	Sayı (n)	Yüzdesi (%)
Evre 0	9	8.9	6	5.9
Evre 1	14	13.9	45	44.6
Evre 2	26	25.7		
Evre 3	21	20.8	44	43.6
Evre 4	19	18.8	6	5.9
Evre 5	5	5		
Evre 6	7	6.9		

Yaş ile fibrozis ve HAI skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (Tablo-9).

VKI ile fibrozis ve HAI skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (Tablo-9).

Sigara kullanım miktarı (paket / yıl) ile fibrozis ve HAI skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo-9).

Tablo-9: Yaş, VKİ ve sigara kullanım miktarı (paket / yıl) ile fibrozis ve HAI skorları arasındaki ilişki

	İSHAK		KNODELL	
	FİBROZİS	HAI	FİBROZİS	HAI
YAŞ	0.384 (<i>p</i> <0.001)	0.386 (<i>p</i> <0.001)	0.431 (<i>p</i> <0.001)	0.424 (<i>p</i> <0.001)
Vki	0.289 (<i>p</i> =0.003)	0.298 (<i>p</i> =0.003)	0.256 (<i>p</i> =0.01)	0.301 (<i>p</i> =0.003)
SİGARA (Paket / yıl)	-0.004 (<i>p</i> =0.972)	0.103 (<i>p</i> =0.314)	0.083 (<i>p</i> =0.408)	0.121 (<i>p</i> =0.236)

VKI = Vücut Kitle İndeksi, **HAI** = Histolojik Aktivite İndeksi

Cinsiyetin kadın ya da erkek olmasıyla fibrozis ve HAI skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Alkol kullanan ve kullanmayan hastaların fibrozis ve HAI skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sigara kullanan ve kullanmayan hastaların fibrozis ve HAI skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

T2DM tanısı olan hastaların olmayanlara göre fibrozis ve HAİ skorları istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

Hipertansiyon tanısı olan hastaların olmayanlara göre Knodell fibrozis skoru istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. İshak fibrozis skoru ve HAİ skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hiperlipidemi tanısı olan hastaların olmayanlara göre fibrozis ve HAİ skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo-10).

Tablo-10: Fibrozis ve HAİ skorları ile çeşitli faktörler arasındaki ilişki.

Özellik (n=hasta sayısı)	İSHAK				KNODELL				
	FİBROZİS		HAİ		FİBROZİS		HAİ		
	Median (min-max)	p	Median (min-max)	p	Median (min-max)	p	Median (min-max)	p	
Cinsiyet	Kadın (60)	3 (0-6)	0.592	9 (2-17)	0.398	2 (0-4)	0.921	9 (1-17)	0.524
	Erkek (41)	2 (0-6)		8 (3-17)		1 (0-4)		9 (2-17)	
Alkol kullanımı	Yok (86)	3 (0-6)	0.832	9 (2-17)	0.388	2 (0-4)	0.175	9 (1-17)	0.185
	Az (10)	2 (1-5)		9,5 (4-13)		1 (1-3)		9 (5-13)	
	Çok (5)	2 (1-6)		10 (8-17)		3 (1-4)		10 (5-13)	
Sigara	Var (38)	2 (0-6)	0.797	9 (2-17)	0.382	2 (0-4)	0.650	10 (2-15)	0.346
	Yok (63)	3 (0-6)		9 (4-17)		1 (0-4)		9 (1-17)	
T2DM	Var (15)	4 (2-6)	0.002	8 (2-17)	0.032	3 (1-4)	0.002	12,5 (5-17)	0.004
	Yok (86)	2 (0-6)		11,5 (5-17)		1 (0-4)		9 (1-17)	
Hipertansiyon	Var (26)	3 (1-6)	0.078	8 (2-17)	0.154	3 (1-4)	0.017	10 (3-17)	0.193
	Yok (75)	2 (0-6)		10 (5-17)		1 (0-4)		9 (1-17)	
Hiperlipidemi	Var (7)	3 (2-4)	0.175	8 (2-17)	0.101	3 (1-3)	0.097	13 (4-17)	0.095
	Yok (94)	2 (0-6)		12 (4-16)		1 (0-4)		9 (1-17)	
Kronik Akciğer Hastalığı	Var (7)	2 (2-4)	0.693	9 (2-17)	0.226	3 (1-3)	0.724	9 (5-13)	0.527
	Yok (94)	3 (0-6)		10 (6-17)		1 (0-4)		9 (1-17)	
HOMA-İR	< 2.7 (43)	2 (0-6)	0.020	8 (2-17)	0.482	1 (0-3)	0.004	9 (2-17)	0.325
	> 2.7 (33)	3 (0-6)		9 (4-17)		3 (1-4)		9 (2-16)	

HAİ = Histolojik Aktivite İndeksi, **HOMA-İR** = Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance, **T2DM** = Tip 2 Diyabetes Mellitus

Kronik akciğer hastalığı tanısı olan hastaların olmayanlara göre fibrozis ve HAİ skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

HOMA-İR indeksi > 2.7 olan hastaların < 2.7 olan hastalara göre fibrozis skorları istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanırken, HAİ skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo-10).

Lökosit sayısı ile fibrozis ve HAİ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Nötrofil sayısı ve hemoglobin değeri ile fibrozis ve HAİ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

MCV ile fibrozis ve HAİ skorları arasında sadece Knodell'a göre HAİ skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

Trombosit sayısı ve albümin düzeyi ile fibrozis ve HAİ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı.

Protrombin zamanı, açlık kan şekeri, AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, direkt bilirubin, globülin, AFP ve HCV RNA düzeyleri ile fibrozis ve HAİ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı ile İshak'a göre fibrozis ve HAİ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmazken, Knodell'a göre fibrozis ve HAİ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

İNR düzeyi ile fibrozis ve Knodell'a göre HAİ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanırken, İshak'a göre HAİ skoru ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.

İnsülin düzeyi ile İshak'a göre fibrozis ve HAİ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmazken, Knodell'a göre fibrozis skoru ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı.

HOMA-İR (kantitatif) değerleri ile fibrozis skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanırken, HAİ skorları ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo-11).

Boy, böbrek fonksiyon testleri (üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum) ve lipit parametreleri (total kolesterol, LDL, TG, HDL) ile fibrozis ve HAİ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.

Tablo-11: Laboratuvar bulgular ile fibrozis ve HAİ skorları arasındaki ilişki.

	İSHAK		KNODELL	
	Fibrozis	HAİ	Fibrozis	HAİ
Lökosit	-0.123 (p=0.221)	0.022 (p=0.826)	-0.024 (p=0.813)	0.043 (p=0.673)
Nötrofil	-0.142 (p=0.155)	-0.071 (p=0.484)	-0.070 (p=0.489)	-0.015 (p=0.881)
Hemoglobin	-0.102 (p=0.308)	-0.039 (p=0.704)	-0.108 (p=0.283)	-0.011 (p=0.914)
MCV	0.159 (p=0.111)	0.151 (p=0.137)	0.183 (p=0.066)	0.212 (p=0.037)
Trombosit	-0.329 (p<0.001)	-0.344 (p<0.001)	-0.247 (p=0.013)	-0.337 (p<0.001)
PT	0.377 (p<0.001)	0.294 (p=0.003)	0.354 (p<0.001)	0.325 (p<0.001)
APTT	0.191 (p=0.055)	0.189 (p=0.062)	0.253 (p=0.011)	0.230 (p=0.023)
INR	0.261 (p=0.008)	0.154 (p=0.129)	0.299 (p=0.002)	0.224 (p=0.026)
AKŞ	0.329 (p<0.001)	0.340 (p<0.001)	0.294 (p=0.003)	0.334 (p<0.001)
İnsülin	0.192 (p=0.096)	0.011 (p=0.924)	0.242 (p=0.035)	0.045 (p=0.705)
HOMA-İR (kantitatif)	0.246 (p=0.032)	0.075 (p=0.526)	0.281 (p=0.014)	0.082 (p=0.492)
AST	0.529 (p<0.001)	0.542 (p<0.001)	0.502 (p<0.001)	0.546 (p<0.001)
ALT	0.337 (p<0.001)	0.390 (p<0.001)	0.303 (p=0.002)	0.390 (p<0.001)
ALP	0.351 (p<0.001)	0.325 (p<0.001)	0.302 (p=0.002)	0.278 (p=0.006)
GGT	0.370 (p<0.001)	0.326 (p<0.001)	0.328 (p<0.001)	0.331 (p<0.001)
Total Bilirubin	0.245 (p=0.014)	0.201 (p=0.047)	0.212 (p=0.033)	0.214 (p=0.035)
Direkt Bilirubin	0.277 (p=0.005)	0.207 (p=0.041)	0.241 (p=0.015)	0.241 (p=0.017)
Albumin	-0.288 (p=0.004)	-0.216 (p=0.033)	-0.302 (p=0.002)	-0.281 (p=0.005)
Globulin	0.321 (p<0.001)	0.335 (p<0.001)	0.387 (p<0.001)	0.408 (p<0.001)
AFP	0.350 (p<0.001)	0.281 (p=0.005)	0.384 (p<0.001)	0.384 (p<0.001)
HCV RNA	0.284 (p=0.004)	0.258 (p=0.01)	0,267 (p=0.007)	0.271 (p=0.007)

HAİ = Histolojik aktivite indeksi, MCV = Ortalama eritrosit hacmi, PT = Protrombin zamanı, APTT = Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, INR = International Normalised Ratio, AKŞ = Açlık kan şekeri, HOMA-İR = Homeostasis Model Assessment - İnsulin Resistance, AST = Aspartat aminotransferaz, ALT = Alanin aminotransferaz, ALP = Alkalen fosfataz, GGT = Gama glutamil transferaz, AFP = Alfa fetoprotein, HCV RNA = Hepatit C virüsü Ribonükleik asit

TARTIŞMA VE SONUÇ

Fibrozis ile birlikte histolojik aktivite varlığının, tek basına fibrozisten daha kötü prognozlu olduğunun görülmesi üzerine çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir (53). Fibrozisin dinamik bir süreç olduğu, etkili ve zamanında müdahale ile geri döndürülebilir olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (101). Bu nedenle KHC tanılı hastalarda karaciğer fibrozisi ve histolojik aktivite indeksi ile ilişkili olan durumların belirlenmesi ve tedavi sürecinde değerlendirilmesi çok önemlidir.

Bu çalışmada KHC tanılı hastaların karaciğer fibrozisi ve histolojik aktivite indeksi ile ilişkili olabilecek durumlar değerlendirildi.

Çalışmaya 60 kadın, 41 erkek toplam 101 hasta alınmıştır. Poynard ve ark.'nın (102) 2313 KHC hastası ile yaptıkları çalışmada; yaş ve alkol kullanımından bağımsız ileri evre fibrozisin erkek cinsiyette daha belirgin olduğunu belirtmiştir. Rigamonti ve ark.'nın (103) 121 KHC hastası ile yaptıkları diğer çalışmada; 50 yaş altı hastalarda fibrozis ile erkek cinsiyet arasında ilişki varken, 50 yaş üzerinde fibrozis ile cinsiyet arasında ilişki olmadığını belirtmiştir. Bu değişiklik 50 yaş altı kadınlarda östrojen benzeri hormonların koruyucu etkisi ile ilişkilendirilmiştir. Hourigan ve ark.'nın (104) 148 KHC hastası ile yaptıkları çalışmada; fibrozis skoru ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda yaştan bağımsız kadın ya da erkek cinsiyette fibrozis ve HAİ skorları arasında anlamlı fark olmadığı belirlendi.

Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 50 ± 11.82 iken ortalama yaş 53 (21–70) olarak belirlendi. İleri yaş hastalarda karaciğer kan akımı, karaciğer volümü ve karaciğer fonksiyonları belirgin olarak gerilemektedir (105). Yaş ile karaciğerin rejenerasyon kapasitesindeki düşme ilaç ve toksinlere karşı daha etkilenebilir olmasına neden olmaktadır (106, 107). Yaşlı hastalarda vücut kompozisyonunda belirgin değişiklik olmaktadır. Vücut yağ dağılımı subkutan dokulardan visseral organlara doğru kaymaktadır. Özellikle ileri yaşta kas kitlesinin kaybı ile visseral organlarda lipit depolanması gizlenmektedir (108–110). Poynard ve ark.'nın (46, 102)

yaptıkları iki farklı çalışmada; yaş ile fibrozis arasında belirgin ilişki saptanmıştır. Özellikle 40–50 yaştan sonra fibrozis miktarının belirgin arttığı belirtilmiştir. Pessione ve ark.'nın (111) yaptıkları çalışmada; yaş ile histolojik aktivite indeksi (Knodell skoru) arasında ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda hem fibrozis hem de HAİ ile yaş arasında çok sıkı bir ilişki olduğu belirlendi (her biri için; $p < 0.001$).

Çalışmaya alınan hastalardan 38'i sigara içicisi iken 63'ünün hiç sigara kullanmadığı belirlendi. Sigara içeriğindeki birçok toksin (özellikle nikotin) etkisi ile proenflamatuar sitokinleri arttırmakta, fibrogeneziste etkili karaciğer demir yükünü arttırmakta, lipid peroksidasyonuna neden olan oksidatif stresi arttırmakta ve endotelial disfonksiyon yoluyla hipoksiye yol açabilmektedir. Ayrıca ağır sigara içicilerinde insülin direnci (İR) görülebilmektedir. Tüm bunların etkisi ile sigara karaciğerde yara iyileşmesinde sorunlara yol açabilmektedir (112). Hézode ve ark.'nın (113) 244 KHC hastası ile yaptıkları çalışmada; sigara ile histolojik aktivite (metavir skoru) arasında ilişki varken, fibrozis skoru ile ilişki saptanamamıştır. Pessione ve ark.'nın (111) 310 KHC hastası ile yaptıkları çalışmada; sigara ile hem histolojik aktivite (Knodell skoru) hem de fibrozis skoru arasında ilişki saptanmıştır. Dev ve ark.'nın (77) 170 KHC hastası yaptıkları çalışmada; sigara ile fibrozis skoru (metavir skoru) arasında ilişki olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda hastalar sigara kullanıp kullanmamasına ve ne kadar (paket / yıl) kullandığına göre ayrı ayrı değerlendirildi. Sigara ile hem fibrozis hem de HAİ skoru arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Hastalar VKİ, yaş, İR ve laboratuvar değerleri açısından değerlendirildiğinde sigara kullanan ve kullanmayanlar arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu nedenle sigara içenlerin ağır sigara içicisi olmayabileceği ve sigaranın etkisini net olarak değerlendirmenin doğru olmayacağı kanaatine varıldı.

Çalışmaya alınan 86 hasta hiç alkol kullanmamış, 10 hasta sosyal içici ($< 20g / gün$) ve 5 hasta ise düzenli alkol kullanıcısı ($20-40g / gün$) olarak belirlendi. Alkol kullanımı HCV replikasyonunu arttırarak (46, 114), HCV ile birlikte konağın hücrel immünitesini etkileyerek (115, 116) ve oksidatif stresi arttırarak (117) karaciğer hasarını belirginleştirmektedir. Cheung ve ark.'nın (118) 857 KHC hastası ile yaptıkları çalışmada; hafif alkol

kullanımı (< 30g / gün) ile karaciğer fibrozisi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Poynard ve ark.'nın (102) yaptıkları çalışmada; ağır alkol kullanımı (\geq 50g / gün) ile karaciğer fibrozisi arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir. Hourigan ve ark.'nın (104) yaptıkları bir çalışmada; hafif alkol kullanımı (10g / gün) ve biyopsinin 1 yıl öncesinde ağır alkol kullanımı (> 50g / gün) ile fibrozis skoru arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda hastaların az bir kısmı hafif düzeyde alkol kullanmakta iken çok az bir kısmı da orta düzeyde alkol kullanmaktaydı. Sonuçta ağır alkol kullanan hastamız yoktu ve karaciğer fibrozisi ve HAİ skorları ile alkol kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bu sonucu alkol kullanan hasta sayısının azlığı ile ilişkilendirilebilir.

Bu çalışmaya alınan hastaların ortalama VKİ'leri $28.21 \pm 4.73 \text{ kg/m}^2$ olarak belirlendi. Bir hasta zayıf, 18 hasta normal kilolu, 48 hasta kilolu, 26 hasta klas I obez, 8 hasta klas II obez olarak saptandı. Morbid obez hasta saptanmadı. Obezite ve ilişkili metabolik komplikasyonlar, kötü tedavi cevabı ve daha ciddi karaciğer hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (119). VKİ'deki artış KHC tanılı hastalarda artmış karaciğer yağlanması ile ilişkili bulunmuştur. Artmış karaciğer yağlanması da KHC'li hastalarda hastalık progresyonu, karaciğer hasarı ve fibrozis kötüleşmesi ile ilişkilidir (120). Obezite karaciğer yağlanması yanında İR'ye de yol açmaktadır. İR hiperinsülinemi ile birlikte fibrozis gelişiminde ana faktörlerden biridir (121). İR aynı zamanda yüksek HCV RNA düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (122). Hu ve ark.'nın (123) 324 KHC hastası ile yaptıkları çalışmada; VKİ > 25 ile karaciğer yağlanması arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Karaciğer yağlanması ile fibrozis ve HAİ (Knodell skoru) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Cholet ve ark.'nın (124) 314 KHC hastası ile yaptıkları çalışmada; VKİ ile karaciğer yağlanması arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Tek değişkenli analizde fibrozis skoru ile VKİ arasında anlamlı ilişki saptanırken, çok değişkenli analizde ise fibrozis skoru ile VKİ arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Hickman ve ark.'nın (125) yaptıkları çalışmada; 19 hastada üç aylık diyet programıyla ortalama 5.9 (%3.2) kg kilo kaybı ile fibrozis skorunda (Knodell skoru) anlamlı düşüş saptanmıştır. Çalışmamızda VKİ ile fibrozis ve HAİ skorları (Knodell ve İshak skorları) arasında anlamlı

korelasyon saptandı ($p = 0.003$, $p = 0.003$, $p = 0.01$, $p = 0.003$). VKİ > 25 olan hastaların özellikleri değerlendirildiğinde VKİ < 25 olanlara göre daha yaşlı, insülin düzeyleri, HOMA-İR değerleri, HCV RNA düzeyleri daha yüksek hastalar olduğu belirlendi. Bu bulgularla değerlendirildiğinde VKİ > 25 olan hastalarda fibrozis ve HAİ skorlarının anlamlı yüksek saptanması belirgin İR ve karaciğer yağlanması ile ilişkilendirilmiştir.

Bu çalışmaya alınan hastaların 15 (%14.9)'ünde T2DM tanısı saptandı. Diyabet ile KHC ilişkisi ilk olarak Allison ve ark. (126) tarafından tanımlandı. KHC ilişkili siroz vakalarında diğer sebepler ile ilişkili siroz hastalarına göre daha yüksek diyabet prevalansı belirlenmiştir. T2DM'de altta yatan temel mekanizma İR'dir. Sirozun kendisi de insülin duyarsızlığına yol açmaktadır (127). KHC'li hastaların, VKİ, viral yük ve karaciğer hastalığının ciddiyetinden bağımsız, %30–70'inde İR görülmektedir (128, 129). Diyabet için yüksek riskli (yaşlı, VKİ yüksek) hastalarda KHC varlığında diyabet gelişimi 11 kat yüksek saptanmıştır (130). Papatheodoridis ve ark.'nın (131) 260 KHC hastası ile yaptıkları çalışmada; sirotik hastalarda T2DM prevalansının daha yüksek olduğu, T2DM tanılı hastalarda fibrozis skorunun daha yüksek olduğu ancak karaciğer yağlanmasının daha yüksek olmadığı belirlenmiştir. Miyaaki ve ark.'nın (132) 171 KHC hastası ile yaptıkları çalışmada; karaciğer yağlanması ile obezite ve T2DM, fibrozis skoru ile ileri yaş, obezite ve T2DM arasında belirgin ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda T2DM ile hem fibrozis hem de HAİ skorları arasında belirgin anlamlı ilişki saptandı ($p = 0.002$, $p = 0.002$, $p = 0.004$, $p = 0.032$). T2DM tanısı olan hastalar olmayanlara göre yaş ve HOMA-İR düzeyleri belirgin yüksek iken VKİ ve HCV RNA düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu. Bu bulgularla değerlendirildiğinde yaş ve İR'nin T2DM'li hastalarda daha yüksek fibrozis ve HAİ skorları saptanmasında etkili olduğu düşünüldü.

Bu çalışmaya alınan hastalardan 76'sında HOMA-İR indeksi değerlendirildi. 43 hastada HOMA-İR indeksi < 2.7 iken, 33 hastada ≥ 2.7 olarak belirlendi. KHC enfeksiyonu hepatositlerdeki insülin sinyal yolları ile etkileşerek, TNF- α (tümör nekrozis faktör- α) ve İL-6 (interlökin-6) gibi sitokinlerin üretimi ile enflamatuar cevabı arttırarak ve oksidatif stresi arttırarak İR'ye yol açabilmektedir (133). İR genotip 1, genotip 4 ve yüksek

HCV RNA düzeyleri ile ilişkili KHC'nin spesifik özelliklerinden biridir (121). KHC'li hastalarda İR ve glikoz metabolizma değişikliği normal bireylere göre 3 kat fazla görülmektedir. İR erken evre karaciğer fibrozisinde bile görülebilmekte ve fibrozis progresyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir (128, 134-136). İR yağlanmadan bağımsız olarak ciddi fibroze yol açabilmektedir ve bu hiperinsülineminin fibrojenik etkisi ile açıklanmaktadır (137). İR'nin lokal proenflamatuar ve fibrojenik sitokin düzenlemesi ile fibrozisi indükleyebileceği düşünülmektedir (128). Sonuçta HCV ilişkili İR fibrozis progresyonuna, antiviral tedaviye direnç, hepatokarsinogeneze ve ekstrahepatik manifestasyonlara yol açıyor olabilir (133). Moucari ve ark.'nın (138) 500 KHC hastası ile yaptıkları çalışmada; İR diyabeti olmayanların %32.4'ünde görülmüş ve metabolik sendrom, genotip 1 ve genotip 4, belirgin fibrozis ve ciddi yağlanma ile ilişkili bulunmuştur. Petta ve ark.'nın (139) 170 KHC hastası ile yaptıkları çalışmada; İR ile HAİ skoru arasında anlamlı ilişki saptanmazken fibrozis skoru ile anlamlı ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda hem kalitatif hem de kantitatif HOMA-İR değeri ile fibrozis skorları arasında anlamlı korelasyon saptanırken ($p = 0.02$, $p = 0.004$, $p = 0.032$, $p = 0.014$), HAİ skorları ile ilişki saptanmadı. İR var olan ve olmayan hastalar arasında yaş ve HCV RNA düzeyleri arasında fark yokken, VKİ İR var olan hastalarda anlamlı olarak yüksek saptandı. Bu sonuçlarla değerlendirildiğinde çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde İR ile KHC progresyonu arasında anlamlı ilişki belirlendi.

Bu çalışmaya alınan 26 hastada hipertansiyon tanısı saptandı. HCV enfeksiyonu İR ile birlikte metabolik sendroma da sebep olduğu bilinmektedir (140). Miyaaki ve ark.'nın (132) 171 KHC hastası ile yaptıkları çalışmada; tek değişkenli analizde hipertansiyon ile fibrozis arasında ilişki varken, çok değişkenli analizde ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda hipertansiyonu olan hastaların olmayanlara göre daha yüksek fibrozis düzeyine sahip oldukları belirlendi ($p = 0.078$, $p = 0.017$). Hipertansiyonu olanlar ile olmayanlar arasında VKİ, HCV RNA ve T2DM açısından fark yokken hipertansiyonu olan hastaların yaş ve HOMA-İR değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı. Bu sonuçlarla birlikte değerlendirildiğinde hipertansif hastalarda daha yüksek fibrozis saptanması yaş ve İR ile ilişkilendirilebilir.

Bu çalışmaya alınan hastalardan 7'si hiperlipidemi için tedavi almaktaydı. Total kolesterol ≥ 200 olan 24 hasta, LDL ≥ 160 olan 5 hasta ve TG ≥ 200 olan 8 hasta belirlendi. Hsu ve ark.'nın (141) 528 KHC hastası ile yaptıkları çalışmada; düşük total kolesterol değeri ile ileri evre fibrozis arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda tüm lipit parametreleri ile fibrozis ve HAI skorları arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Hiperlipidemik hasta sayısının değerlendirme yapmak için yeterli olmadığı düşünüldü.

Bu çalışmaya alınan hastalardan 7'sinde kronik akciğer hastalığı (astım veya KOAH) saptandı. Sleep apne-hipopne sendromunun İR ve oksidatif stres yoluyla karaciğer hasarına yol açabildiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (142, 143). KHC tanılı hastalarda KOAH sıklığı ve şiddetinin daha ciddi olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (144–146). Çalışmamızda kronik akciğer hastalığı ile fibrozis ve HAI skorları arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Kronik akciğer hastalığı olan hasta sayısının değerlendirme yapmak için yeterli olmadığı düşünüldü.

Bu çalışmada hastaların ortalama trombosit sayısı (/mm³) 231.011 (± 83.076) ve median trombosit sayısı 225.000 (91.000-451.000) olarak saptandı. Trombosit sayısı kritik değer olan 150.000'in altında olan 15 hasta saptandı. KHC'li hastalarda kemik iliği süpresyonu, dalakta birikim ve otoimmün mekanizmalarla yıkım sonucunda trombositopeni görülebilir (147). Olariu ve ark.'nın (148) 81 KHC hastası ile yaptıkları çalışmada; trombositopeni ile HCV RNA düzeyi, ALT düzeyi, yaş ve fibrozis skoru arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Cheung ve ark.'nın (149) 490 KHC hastası ile yaptıkları çalışmada; trombosit sayısının $< 150.000 / \text{mm}^3$ olması ile fibrozis skoru arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir. Metwally ve ark.'nın (150) 199 KHC hastası ile yaptıkları çalışmada; trombositopeni ile ciddi fibrozis arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızda trombosit sayısı ile fibrozis ve HAI skorları arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.013$, $p < 0.001$). Ayrıca trombosit sayısı ile yaş, İNR, AST ve AFP ile negatif, albumin ile pozitif korelasyon mevcut olduğu tespit edildi.

Rutin laboratuvar testlerinden protrombin zamanında uzama portal hipertansiyon ve sirozun erken göstergelerinden biridir (151). Fontana ve

ark.'nın (152) 462 KHC hastası ile yaptıkları çalışmada; fibrozis skoru ile İNR arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Myers ve ark.'nın (153) 323 KHC hastası ile yaptıkları çalışmada; fibrozis skoru ile uzamış protrombin zamanı arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızda hastaların koagülasyon parametreleri ile fibrozis ve HAİ skorları arasında anlamlı korelasyon mevcuttu (her biri için; $p < 0.05$). Bu sonuçlar fibrozis arttıkça koagülasyon faktörlerinin üretiminde yetersizlik olduğunu teyit etmektedir.

Rutin laboratuvar testlerinden AST, ALT, GGT ve ALP karaciğer hasarı ile ilişkili enzimlerdir. KHC'nin seyrinde dalgalı bir seyir göstermektedirler. Luo ve ark.'nın (154) 93 KHC hastası ile yaptıkları çalışmada; HAİ skoru ile ALT arasında anlamlı korelasyon varken fibrozis skoru ile ALT arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Sanai ve ark.'nın (155) 131 KHC hastası ile yaptıkları çalışmada; ALT değerinin enflamasyon ve fibrozis için zayıf bir belirteç olduğunu bildirmişlerdir. Zechini ve ark.'nın (156) 112 KHC hastası ile yaptıkları çalışmada; fibrozis ve HAİ skorları ile AST ve ALT değerleri arasında anlamlı korelasyon izlenmiştir. Metwally ve ark.'nın (150) 199 KHC hastası ile yaptıkları çalışmada; yüksek AST değerinin fibrozis belirleyicisi olduğu bildirilmiştir. Benini ve ark.'nın (157) 50 KHC hastası ile yaptıkları çalışmada; yüksek GGT değeri ile fibrozis skoru ve yağlanma arasında anlamlı korelasyon saptamıştır. Silva ve ark.'nın (158) 201 KHC hastası ile yaptıkları çalışmada; yüksek GGT değeri ile fibrozis ve HAİ skorları arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Morais ve ark.'nın (159) 39 KHC hastası ile yaptıkları çalışmada; yüksek ALP değeri ile fibrozis ve HAİ skorları arasında anlamlı korelasyon gösterilmiştir. Çalışmamızda AST, ALT, GGT ve ALP ile fibrozis ve HAİ skorları arasında anlamlı korelasyon saptandı (her biri için; $p < 0.05$). Enzim yüksekliklerinin karaciğer hasarı ile paralellik gösterdiği belirlendi.

Rutin laboratuvar testlerinden total bilirubin, direkt bilirubin, albümin ve globülin karaciğerin sentez ve ekskresyon fonksiyonlarını gösterir. Ghany ve ark.'nın (160) 1050 ciddi fibrozisli KHC hastası ile yaptıkları çalışmada; düşük albümin, yüksek total bilirubin ve düşük trombosit sayısı ile histolojik progresyon ve klinik progresyon arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Schmilovitz-Weiss ve ark.'nın (161) 45 post-transplant KHC hastası ile

yaptıkları çalışmada; serum globülin ve IgG düzeyleri ile fibrozis gelişimi arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır. Çalışmamızda fibrozis ve HAİ skorları ile total bilirubin, direkt bilirubin ve globülin düzeyleri arasında pozitif, albumin düzeyleri ile negatif anlamlı korelasyon saptandı (her biri için; $p < 0.05$). bizim sonuçlarımız; karaciğer hastalığı ilerledikçe karaciğerin üretim ve detoksifikasyon faaliyetlerinin bozulduğunu teyit etmektedir.

Rutin laboratuvar testlerinden AFP embriyonik döneme ait bir serum proteindir. Genellikle kronik karaciğer hastalıklarında ve HSK tanısında kullanılır (162). AFP'nin massif karaciğer nekrozu veya rezeksiyonu sonrası karaciğer hücre yenilenmesi ile ilişkili olarak yükseldiği de bilinmektedir (163). Tai ve ark.'nın (164) 654 HSK olmayan KHC hastası ile yaptıkları çalışmada; AFP ile fibrozis ve HAİ skorları arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Chen ve ark.'nın (165) 102 KHC hastası ile yaptıkları çalışmada; AFP düzeyi ile fibrozis skoru ve karaciğer yağlanması arasında anlamlı korelasyon olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda AFP düzeyi ile fibrozis ve HAİ skorları arasında anlamlı korelasyon saptanması (her biri için; $p < 0.01$ AFP düzeyinin karaciğer hasarı ile paralellik gösterdiği hipotezini desteklemektedir.

Serum HCV RNA düzeyleri ile karaciğer fibrozisi arasındaki ilişki net değildir. HCV'nin direkt sitopatik etki, immün aracılıklı ve İR ile karaciğer hasarı yapabildiği bilinmektedir (166–167). Anand ve ark.'nın (166) 50 KHC hastası ile yaptıkları çalışmada; karaciğer hastalığının ciddiyeti ile HCV RNA düzeyleri arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir. Maylin ve ark.'nın (168) 130 KHC hastası ile yaptıkları çalışmada; HCV RNA düzeyleri fibrozis seviyesi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Hsu ve ark.'nın (169) 162 KHC hastası ile yaptıkları çalışmada; HCV RNA düzeyleri ile İR ve genotip 1, İR ile karaciğer yağlanması arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur. Çalışmamızda HCV RNA düzeyleri ile HOMA-İR indeksi arasında ($p = 0.032$) ve HCV RNA düzeyleri ile fibrozis ve HAİ skorları arasında anlamlı korelasyon saptandı (her biri için; $p \leq 0.01$). Bu bulgularla değerlendirildiğinde HCV'nin insülin direnci ile ilişkili olarak karaciğer hasarına katkıda bulunmuş olabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak bu çalışmamızda;

KHC'de karaciğer inflamasyonu ve fibrozisinin hastanın yaşı yanında metabolik sendrom parametreleri ile ilişkili olduğu gözlemlendi.

Bu nedenle metabolik sendromun KHC tanılı hastalarda hastalık progresyonu açısından etkili olabileceği ve her hastada mutlaka değerlendirilmesi gerektiği kanaatine varıldı.

Karaciğer hastalığı progresyonunda etkili olabilecek faktörler henüz tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Konu ile ilgili daha kapsamlı ve geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Pawlotsky JM and Mchutchison J. Chronic viral and autoimmune hepatitis. In: Goldman L, Ausiello D (eds). Cecil textbook of medicine. 24th edition. Philadelphia: Saunders; 2011. 973-8.
2. Hoofnagle JH. Chronic hepatitis. In: Goldman L, Ausiello D (eds). Cecil textbook of medicine. 23rd edition. Philadelphia: Saunders; 2008. 1108-16.
3. Merican I, Sherlock S, McIntyre N, et al. Clinical, biochemical and histological features in 102 patients with chronic hepatitis C virüs infection. Q J Med 1993 Feb;86:119-25.
4. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science 1989;244:359-62.
5. Penin F, Dubuisson J, Rey FA, Moradpour D, Pawlotsky JM. Structural biology of hepatitis C virus. Hepatology 2004;39:5-19.
6. Akpınar H. Akut viral hepatit. İçinde: İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S (editörler). Temel İç Hastalıkları. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2003. 1704-9.
7. McLauchlan J. Properties of the hepatitis C virus core protein: a structural protein that modulates cellular processes. J Viral Hepat 2000;7:2-14.
8. Taylor DR, Shi TS, Romano PR, et al. Inhibition of the interferon-inducible protein kinase PKR by HCV E2 protein. Science 1999;285:107-10.
9. Suzuki R, Suzuki T, Ishii K, et al. Processing and functions of hepatitis C virüs proteins. Intervirology 1999;42:145-52.
10. Lloyd AR, Jagger E, Post JJ, et al. Host and viral factors in the immunopathogenesis of primary hepatitis C virüs. Immunol Cell Biol 2007 Jan;85:24-32.
11. Bukh J, Miller RH, Purcell RH. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. Semin Liver Dis 1995;15:41-63.
12. Türkoğlu S. Hepatit C virüsü: Viroloji ve Seroloji. İçinde: Tabak F, Balık İ, Tekeli E (yazarlar). Viral hepatit 2007. Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2007. 228-45.
13. Schiff ER. Diagnosing and treating hepatitis C virus infection. Am J Manag Care 2011;17:108-15.
14. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. Liver Int 2009;29:74-81.
15. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virüs infection. Lancet Infect Dis 2005;5:558-67.
16. Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virüs infection in Europe. J Hepatol 2008;48:148-62.
17. Kamal SM, Nasser IA. Hepatitis C genotype 4: what we know and what we don't yet know. Hepatology 2008;47:1371-83.
18. van de Laar TJW, Matthews GV, Prins M, Danta M. Acute hepatitis C in HIV infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. AIDS 2010;24:1799-812.

19. Simmonds P, Bukh J, Combet C, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005;42:962-73.
20. Antaki N, Craxi A, Kamal S, et al. The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5 and 6: an international consensus report. *Liver Int* 2010;30:342-55.
21. Çil T, Özekinci T, Göral V, ve ark. Güneydoğu Anadolu bölgesinde hepatit C virüsü genotipleri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007;27:496-500.
22. Ural O, Arslan U, Fındık D. Konya bölgesinde hepatit C virüsü genotip dağılımı. *İnfeksiyon Dergisi* 2007;21:175-81.
23. Alter MJ, Mast EE. The epidemiology of viral hepatitis in the United States. *Gastroenterol Clin North Am* 1994;23:437-55.
24. Hoofnagle JH, Carithers RL Jr, Shapiro C, et al. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. *Hepatology* 1995;21:240-52.
25. Chu CM, Yeh CT, Liaw YF. Fulminant hepatic failure in acute hepatitis C: increased risk in chronic carriers of hepatitis B virus. *Gut* 1999;45:613-7.
26. Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, et al. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology* 1999;29:908-14.
27. Farci P, Alter HJ, Wong D, et al. A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1991;325:98-104.
28. Barrera JM, Bruguera M, Ercilla MG, et al. Persistent hepatitis C viremia after acute self-limiting posttransfusion hepatitis C. *Hepatology* 1995;21:639-44.
29. Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:209-12.
30. Spiegel BM, Younossi ZM, Hays RD, et al. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. *Hepatology* 2005;41:790-800.
31. Rodger AJ, Jolley D, Thompson SC, et al. The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life. *Hepatology* 1999;30:1299-301.
32. Ware JE Jr, Bayliss MS, Mannocchia M, Davis GL. Health-related quality of life in chronic hepatitis C: impact of disease and treatment response. The Interventional Therapy Group. *Hepatology* 1999;30:550-5.
33. Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gible J, et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996;334:1691-6.
34. Haber MM, West AB, Haber AD, Reuben A. Relationship of aminotransferases to liver histological status in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1250-7.
35. McCormick SE, Goodman ZD, Maydonovitch CL, Sjogren MH. Evaluation of liver histology, ALT elevation, and HCV RNA titer in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1516-22.

36. Shakil AO, Conry-Cantilena C, Alter HJ, et al. Volunteer blood donors with antibody to hepatitis C virus: clinical, biochemical, virologic, and histologic features. The Hepatitis C Study Group. *Ann Intern Med* 1995;123:330-7.
37. Marcellin P, Levy S, Benhamou JP, et al. Management of the asymptomatic HCV carrier with normal ALT levels. *Viral Hepatitis Rev* 1996;2:277.
38. Bonis PA, Tong MJ, Blatt LM, Conrad A, Coriffith L. A predictive model for the development of hepatocellular carcinoma, liver failure or liver transplantation for patients presenting to clinic with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1605-12.
39. Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med* 2000;132:296-305.
40. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 2008;48:418-31.
41. Seeff LB, Hollinger FB, Alter HJ, et al. Long-term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A, non-B, and type C hepatitis: A National Heart, Lung, and Blood Institute collaborative study. *Hepatology* 2001;33:455-63.
42. Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995;332:1463-6.
43. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990;12:671-5.
44. Zarski JP, Mc Hutchison J, Bronowicki JP, et al. Rate of natural disease progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2003;38:307-14.
45. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. Irish Hepatology Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:1228-33.
46. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997;349:825-32.
47. Barrett S, Goh J, Coughlan B, et al. The natural course of hepatitis C virus infection after 22 years in a unique homogenous cohort: spontaneous viral clearance and chronic HCV infection. *Gut* 2001;49:423-30.
48. Datz C, Cramp M, Haas T, et al. The natural course of hepatitis C virus infection 18 years after an epidemic outbreak of non-A, non-B hepatitis in a plasmapheresis centre. *Gut* 1999;44:563-7.
49. Seeff LB, Miller RN, Rabkin CS, et al. 45-year follow-up of hepatitis C virus infection in healthy young adults. *Ann Intern Med* 2000;132:105-11.

50. Wiese M, Berr F, Lafrenz M, et al. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany: a 20-year multicenter study. *Hepatology* 2000;32:91-6.
51. Rodger AJ, Roberts S, Lanigan A, et al. Assessment of long-term outcomes of community-acquired hepatitis C infection in a cohort with sera stored from 1971 to 1975. *Hepatology* 2000;32:582-7.
52. Wiese M, Grüngreiff K, Güthoff W, et al. Outcome in a hepatitis C (genotype 1b) single source outbreak in Germany: a 25-year multicenter study. *J Hepatol* 2005;43:590-8.
53. Mızrak D. Kronik Hepatit C'li hastalarda karaciğer fibrozisini göstermede kullanılan biyokimyasal belirteçler ile karaciğer biyopsisinin tanısal değerlerinin karşılaştırılması (Uzmanlık tezi). Ankara: Ankara üniversitesi; 2008.
54. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology* 2011;55:245-64.
55. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49:1335-74.
56. McCaughan GW. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:615-33.
57. de Bruijne J, Buster EHCJ, Gelderblom HC, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection - Dutch national guidelines. *Netherlands J Med* 2008;66:311-22.
58. Italian Association for the study of the liver, Italian Society of infectious diseases, Italian Society for the study of sexually transmitted diseases. Practice guidelines for the treatment of hepatitis C: recommendations from AISF/SIMIT/SIMAST. *Dig Liver Dis* 2010;42:81-91.
59. Sarrazin C, Berg T, Ross RS, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection. *Z Gastroenterol* 2010;48:289-351.
60. Poynard T, Mathurin P, Lai CL, et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2003;38:257-65.
61. Bataller R, North KE, Brenner DA. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal. *Hepatology* 2003;37:493-503.
62. Hillebrandt S, Goos C, Matern S, Lammert F. Genome-wide analysis of hepatic fibrosis in inbred mice identifies the susceptibility locus Hfib1 on chromosome 15. *Gastroenterology* 2002;123:2041-51.
63. Friedman SL. Evolving challenges in hepatic fibrosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:425-36.
64. Ismail MG, Stieger B, Cattori V, et al. Hepatic uptake of cholecystokinin octapeptide by organic anion-transporting polypeptides OATP4 and OATP8 of rat and human liver. *Gastroenterology* 2001;121:1185-90.
65. Bonis PA, Friedman SL, Kaplan MM. Is liver fibrosis reversible? *N Engl J Med* 2001;344:452-4.

66. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003;124:105-17.
67. Falize L, Guillygomarc'h A, Perrin M, et al. Reversibility of hepatic fibrosis in treated genetic hemochromatosis: a study of 36 cases. *Hepatology* 2006;44:472-7.
68. Mallet V, Gilgenkrantz H, Serpaggi J, et al. Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 2008;149:399-403.
69. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med* 2007;147:677-84.
70. Roberts S, Gordon A, McLean C, et al. Effect of sustained viral response on hepatic venous pressure gradient in hepatitis C-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:932-7.
71. Schuppan D, Ruehl M, Somasundaram R, Hahn EG. Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis* 2001;21:351-72.
72. Rojkind M, Giambrone MA, Biempica L. Collagen types in normal and cirrhotic liver. *Gastroenterology* 1979;76:710-9.
73. Gressner AM. The cell biology of liver fibrogenesis - an imbalance of proliferation, growth arrest and apoptosis of myofibroblasts. *Cell Tissue Res* 1998;292:447-52.
74. McGuire RF, Bissell DM, Boyles J, Roll FJ. Role of extracellular matrix in regulating fenestrations of sinusoidal endothelial cells isolated from normal rat liver. *Hepatology* 1992;15:989-97.
75. Lee JS, Semela D, Iredale J, Shah VH. Sinusoidal remodeling and angiogenesis: a new function for the liver-specific pericyte? *Hepatology* 2007;45:817-25.
76. Rosmorduc O, Housset C. Hypoxia: a link between fibrogenesis, angiogenesis, and carcinogenesis in liver disease. *Semin Liver Dis* 2010;30:258-70.
77. Dev A, Patel K, Conrad A, et al. Relationship of smoking and fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:797-801.
78. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000;275:2247-50.
79. Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev* 2008;88:125-72.
80. Wells RG, Kruglov E, Dranoff JA. Autocrine release of TGF-beta by portal fibroblasts regulates cell growth. *FEBS Lett* 2004;559:107-10.
81. Forbes SJ, Russo FP, Rey V, et al. A significant proportion of myofibroblasts are of bone marrow origin in human liver fibrosis. *Gastroenterology* 2004;126:955-63.
82. Kisseleva T, Uchinami H, Feirt N, et al. Bone marrow-derived fibrocytes participate in pathogenesis of liver fibrosis. *J Hepatol* 2006;45:429-38.
83. Zeisberg M, Yang C, Martino M, et al. Fibroblasts derive from hepatocytes in liver fibrosis via epithelial to mesenchymal transition. *J Biol Chem* 2007;282:23337-47

84. Friedman SL. Hepatic fibrosis: Overview. *Toxicology* 2008;254:120-29.
85. Brenner DA. Moleküler pathogenesis of liver fibrosis. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2009;120:361-68.
86. Schnabl B, Scholten D, Brenner DA. What is the potential role of antifibrotic agents for the treatment of liver disease? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008;5:496-7.
87. Pinzani M, Romanelli RG, Magli S. Progression of fibrosis in chronic liver diseases: time to tally the score. *J Hepatol* 2001;34:764-7.
88. Pinzani M, Rombouts K. Liver fibrosis: from the bench to clinical targets. *Dig Liver Dis* 2004;36:231-42.
89. Albanis E, Friedman SL. Diagnosis of Hepatic Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2006;10:821-33.
90. Guido M, Rugge M. Liver biopsy sampling in chronic viral hepatitis. *Semin Liver Dis* 2004;24:89-97.
91. Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP, et al. Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet* 1986;1:523-5.
92. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449-57.
93. Froehlich F, Lamy O, Fried M, Gonvers JJ. Practice and complications of liver biopsy. Results of a nationwide survey in Switzerland. *Dig Dis Sci* 1993;38:1480-4.
94. Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). *Hepatology* 2000;32:477-81.
95. Gilmore IT, Burroughs A, Murray-Lyon IM, Williams R, Jenkins D, Hopkins A. Indications, methods, and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales: an audit by the British Society of gastroenterology and Royal College of Physicians of London. *Gut* 1995;36:437-41.
96. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2007;47:598-607.
97. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1:431-5.
98. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-9.
99. METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis. *Hepatology* 1996;24:289-93.
100. Guido M, Mangia A, Faa G. Chronic viral hepatitis: The histology report. *Dig Liver Dis* 2011;43:331-43.
101. Rockey DC. Antifibrotic therapy in chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:95-107.
102. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, et al. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;34:730-9.

103. Rigamonti C, Andorno S, Maduli E, et al. Gender and liver fibrosis in chronic hepatitis: the role of iron status. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1445-51.
104. Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999;29:1215-19.
105. Frith J, Jones D, Newton JL. Chronic liver disease in an ageing population. *Age and Ageing* 2009;38:11-8.
106. Schmucker DL. Aging and the liver: an update. *The Journals of Gerontology* 1998;53:315-20.
107. Mentha G, Huber O, Robert J, et al. Elective hepatic resection in the elderly. *British Journal of Surgery* 1992;79:557-9.
108. Kuk JL, Saunders TJ, Davidson LE, Ross R. Agerelated changes in total and regional fat distribution. *Ageing Research Reviews* 2009;8:339-48.
109. Tran TT, Yamamoto Y, Gesta S, Kahn CR. Beneficial effects of subcutaneous fat transplantation on metabolism. *Cell Metabolism* 2008;7:410-20.
110. Petta S, Amato M, Cabibi D, et al. Visceral adiposity index is associated with histological findings and high viral load in patients with chronic hepatitis C due to genotype 1. *Hepatology* 2010;52:1543-52.
111. Pessione F, Ramond MJ, Njapoum C, et al. Cigarette smoking and hepatic lesions in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:121-5.
112. Altamirano J and Bataller R. Cigarette smoking and chronic liver diseases. *Gut* 2010;59:1159-62.
113. Hézode C, Lonjon I, Roudot-Thoraval F, et al. Impact of smoking on histological liver lesions in chronic hepatitis C. *Gut* 2003;52:126-9.
114. Butt AA, Justice AC, Skanderson M, et al. Rate and predictors of treatment prescription for hepatitis C. *Gut* 2007;56:385-9.
115. Plumlee CR, Lazaro CA, Fausto N, Polyak SJ. Effect of ethanol on innate antiviral pathways and HCV replication in human liver cells. *Virol J* 2005;2:89-101.
116. Szabo G, Aloman C, Polyak SJ, et al. Hepatitis C infection and alcohol use: A dangerous mix for the liver and antiviral immunity. *Alcohol Clin Exp Res* 2006;30:709-19.
117. Rigamonti C, Mottaran E, Reale E, et al. Moderate alcohol consumption increases oxidative stress in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:42-9.
118. Cheung O, Sterling RK, Salvatori J, et al. Mild alcohol consumption is not associated with increased fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:76-82.
119. Hickman IJ, Powell EE, Prins JB, et al. In overweight patients with chronic hepatitis C, circulating insulin is associated with hepatic fibrosis: implications for therapy. *J Hepatol* 2003;39:1042-8.
120. Adinolfi LE, Gambardella M, Andrea A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001;33:1358-64.

121. Başaranoğlu M and Başaranoğlu G. Pathophysiology of insulin resistance and steatosis in patients with chronic viral hepatitis. *World J Gastroenterol* 2011;17:4055-62.
122. Cua IH, Hui JM, Kench JG, George J. Genotype-specific interactions of insulin resistance, steatosis, and fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2008;48:723-31.
123. Hu K, Kyulo NL, Esrailian E, et al. Overweight and obesity, hepatic steatosis, and progression of chronic hepatitis C: a retrospective study on a large cohort of patients in the United States. *Journal of Hepatology* 2004;40:147-54.
124. Cholet F, Nousbaum JB, Richecoeur M, et al. Factors associated with liver steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:272-8.
125. Hickman IJ, Clouston AD, Macdonald GA, et al. Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2002;51:89-94.
126. Allison ME, Wreghitt T, Palmer CR, Alexander GJ. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. *J Hepatol* 1994;21:1135-9.
127. Kruszynska YT, Harry DS, Bergman RN, McIntyre N. Insulin sensitivity, insulin secretion and glucose effectiveness in diabetic and non-diabetic cirrhotic patients. *Diabetologia* 1993;36:121-8.
128. Hui JM, Sud A, Farrell GC, et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression. *Gastroenterology* 2003;125:1695-704.
129. Romero-Gomez M, Del Mar Vilorio M, Andrade RJ, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005;128:636-41.
130. Mehta SH, Brancati FL, Strathdee SA, et al. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology* 2003;38:50-6.
131. Papatheodoridis GV, Chrysanthos N, Savvas S, et al. Diabetes mellitus in chronic hepatitis B and C: prevalence and potential association with the extent of liver fibrosis. *J Viral Hepat* 2006;13:303-10.
132. Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, et al. Predictive value of the fibrosis scores in patients with chronic hepatitis C associated with liver fibrosis and metabolic syndrome. *Intern Med* 2011;50:1137-41.
133. Hung CH, Lee CM, Lu SN. Hepatitis C virus-associated insulin resistance: pathogenic mechanisms and clinical implications. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011;9:525-33.
134. Lecube A, Hernández C, Genescà J, Esteban JI, Jardí R, Simó R. High prevalence of glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection: a multivariate analysis considering the liver injury. *Diabetes Care* 2004;27:1171-5.
135. Sougleri M, Labropoulou-Karatza C, Paraskevopoulou P, Fragopanagou H, Alexandrides T. Chronic hepatitis C virus infection without cirrhosis induces insulin resistance in patients with alpha-thalassaemia major. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1195-9.

136. Souza AF, Pace FH, Chebli JM, Ferreira LE. Insulin resistance in non-diabetic patients with chronic hepatitis C: what does it mean? *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011;55:412-8.
137. Milner KL, van der Poorten D, Trenell M, et al. Chronic hepatitis C is associated with peripheral rather than hepatic insulin resistance. *Gastroenterology* 2010;138:932-41.
138. Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008;134:416-23.
139. Petta S, Cammà C, Di Marco V, et al. Hepatic steatosis and insulin resistance are associated with severe fibrosis in patients with chronic hepatitis caused by HBV or HCV infection. *Liver Int* 2011;31:507-15.
140. Romero-Gomez M. Insulin resistance and hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2006;12:7075-80.
141. Hsu CS, Liu CH, Liu CJ, et al. Association of metabolic profiles with hepatic fibrosis in chronic hepatitis C patients with genotype 1 or 2 infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:970-7.
142. Tian JL, Zhang Y, Chen BY. Sleep apnea hypopnea syndrome and liver injury. *Chin Med J (Engl)* 2010;123:89-94.
143. Tanné F, Gagnadoux F, Chazouillères O, et al. Chronic liver injury during obstructive sleep apnea. *Hepatology* 2005;41:1290-6.
144. Kanazawa H, Hirata K, Yoshikawa J. Accelerated decline of lung function in COPD patients with chronic hepatitis C virus infection: a preliminary study based on small numbers of patients. *Chest* 2003;123:596-9.
145. Kanazawa H. Relationship between hepatitis C virus infection and pulmonary disorders: potential mechanisms of interaction. *Expert Rev Clin Immunol* 2006;2:801-10.
146. Silva DR, Stiff J, Cheinquer H, Knorst MM. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with COPD. *Epidemiol Infect* 2010;138:167-73.
147. Weksler BB. Review article: the pathophysiology of thrombocytopenia in hepatitis C virus infection and chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:13-9.
148. Olariu M, Olariu C, Olteanu D. Thrombocytopenia in chronic hepatitis C. *J Gastrointestin Liver Dis* 2010;19:381-5.
149. Cheung RC, Currie S, Shen H, et al. Can we predict the degree of fibrosis in chronic hepatitis C patients using routine blood tests in our daily practice? *J Clin Gastroenterol* 2008;42:827-34.
150. Metwally MA, Zein CO, Zein NN. Predictors and noninvasive identification of severe liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2007;52:582-8.
151. Fontana RJ, Lok AS. Noninvasive monitoring of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:57-64.
152. Fontana RJ, Dienstag JL, Bonkovsky HL, et al. Serum fibrosis markers are associated with liver disease progression in non-responder patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2010;59:1401-9.
153. Myers RP, De Torres M, Imbert-Bismut F, et al. Biochemical markers of fibrosis in patients with chronic hepatitis C; a comparison with

- prothrombin time, platelet count, and age-platelet index. *Dig Dis Sci* 2003;48:146-53.
154. Luo JC, Hwang SJ, Laiy CR, et al. Relationships between serum aminotransferase levels, liver histologies and virological status in patients with chronic hepatitis C in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:685-90.
 155. Sanai FM, Benmoussa A, Al-Hussaini H, et al. Is serum alanine transaminase level a reliable marker of histological disease in chronic hepatitis C infection? *Liver Int* 2008;28:1011-8.
 156. Zechini B, Pasquazzi C, Aceti 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. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:891-6.
 157. Benini F, Pigozzi MG, Baisini O, et al. Increased serum gamma-glutamyl-transpeptidase concentration is associated with nonalcoholic steatosis and not with cholestasis in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1621-4.
 158. Silva IS, Ferraz ML, Perez RM, Lanzoni VP, Figueiredo VM, Silva AE. Role of gamma glutamyl transferase activity in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:314-8.
 159. Morais CN, Carvalho Bde M, Melo WG, et al. Correlation of biological serum markers with the degree of hepatic fibrosis and necroinflammatory activity in hepatitis C and schistosomiasis patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2010 Jul;105:460-6.
 160. Ghany MG, Lok AS, Everhart JE, et al. Predicting clinical and histologic outcomes based on standard laboratory tests in advanced chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2010 Jan;138:136-46.
 161. Schmilovitz-Weiss H, Cohen M, Pappo O, et al. Serum globulin levels in predicting the extent of hepatic fibrosis in patients with recurrent post-transplant hepatitis C infection. *Clin Transplant* 2007;21:391-7.
 162. Sato Y, Nakata K, Kato Y, et al. Early recognition of hepatocellular carcinoma based on altered profiles of alpha-fetoprotein. *N Engl J Med* 1993;328:1802-6.
 163. Watanabe A, Shiota T, Hayashi S, et al. Serum alpha-fetoprotein in fulminant hepatitis and hepatic regeneration following partial hepatectomy. *Biochem Med* 1984;32:132-7.
 164. Tai WC, Hu TH, Wang JH, et al. Clinical implications of alpha-fetoprotein in chronic hepatitis C. *J Formos Med Assoc* 2009;108:210-8.
 165. Chen CH, Lin ST, Kuo CL, Nien CK. Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein (AFP) in chronic hepatitis C without hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2008;55:1423-7.
 166. Anand BS, Velez M. Assessment of correlation between serum titers of hepatitis c virus and severity of liver disease. *World J Gastroenterol* 2004;10:2409-11.
 167. Zeuzem S, Franke A, Lee JH, Herrmann G, Ruster B, Roth WK. Phylogenetic analysis of hepatitis C virus isolates and their correlation

to viremia, liver function tests, and histology. *Hepatology* 1996;24:1003-9.

- 168.** Maylin S, Laouénan C, Martinot-Peignoux M, et al. Role of hepatic HCV-RNA level on the severity of chronic hepatitis C and response to antiviral therapy. *J Clin Virol* 2012;53:43-7.
- 169.** Hsu CS, Liu CJ, Liu CH, et al. High hepatitis C viral load is associated with insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Liver int* 2007;28:271-7.

EKLER

EK-1: Veri Toplama Formu

Adı:	Protokol:
Soyadı:	Tel:
Yaş-Cinsiyet:	

Karaciğer biyopsisi İshak: HAI= Fibrozis=	Knodell: HAI= Fibrozis=
--	-----------------------------------

Hasta özellikleri Boy:..... Kilo:..... VKİ:..... Sigara: Alkol:.....

Yandaş hastalık Diyabet: † Hipertansiyon: † Hiperlipidemi: † KOAH-Astım:

Viral Belirteçler HBsAg: † Anti-HBs: † HBeAg: † Anti-HBe: † Anti-HCV: † HCV-RNA:..... Anti-HDV: †
--

LABORATUAR

WBC:	NA:	AST:	ÜRE:
PMNL:	K:	ALT:	Kreatinin:
HGB:	CA:	ALP:	AFP:
MCV:	T.KOL:	GGT:	
PLT:	LDL:	T.BİL:	
PT:	TG:	D.BİL:	
APTT:	HDL:	ALB:	
INR:	HOMA-İR:	T.PRO:	
AKŞ:	İNSÜLİN:	GLO:	

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları eğitimim süresince bana her türlü yardım ve katkıda bulunan Sayın Doç. Dr. Murat KIYICI'ya;

U.Ü.T.F. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mustafa Abbas YURTKURAN'a,

Her türlü katkılarından dolayı tüm değerli U.Ü.T.F. öğretim üyesi hocalarıma;

Tez çalışmamda patoloji preparatlarının yorumlanmasında bana büyük bir özveriyle yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Şaduman ADIM'a;

Tez çalışmamda verilerin istatistiksel analizlerinin yapılmasında bana yardımcı olan Sayın Dr. Deniz SIĞIRLI'ya;

Eğitim sürem boyunca bana katkıda bulunan tüm çalışma arkadaşlarıma;

Beni bugünlere getiren, her zaman varlıklarını yanımda hissettiğim sevgili aileme ve bana devamlı destek veren eşim Sayın Esen YOĞURT'a ve canım oğlum Barış YOĞURT'a teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1982'de Batman'da doğdum. İlkokulu Batman 100.yıl İ.Ö.O.'unda, ortaokulu Ankara Yenimahalle Faruk Verimer İ.Ö.O.'unda okudum. Lise eğitimime Ankara Demetevler Mimar Sinan Lisesinde başlayıp Batman Yabancı Dil Ağırlıklı Lisesinde tamamladım. 2000 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde eğitime başlayıp 2006'da mezun oldum. 4 ay kadar Batman 10 No'lu Sağlık Ocağında pratisyen hekim olarak görev yaptım. Şubat 2007'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D.'da asistanlığa başladım halen bu görevde çalışmaktayım. Evli biri erkek biri kız iki çocuğum var.