

**T.C.  
S.B. ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE  
ARAŞTIRMA HASTANESİ  
GASTROENTEROLOJİ KLİNİĞİ**

**Klinik Şefi Doç. Dr. Emin ALTIPARMAK**

**KRONİK HEPATİT C İNFEKSİYONU OLAN HASTALARDA  
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI VE BUNUN KARACİĞER FİBROZİS  
DERECESİ İLE İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK  
ARAŞTIRILMASI**

**Uzm. Dr. İlyas TENLİK**

**YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA  
2012**



**T.C.**

**S.B. ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE  
ARAŞTIRMA HASTANESİ  
GASTROENTEROLOJİ KLİNİĞİ  
Klinik Şefi Doç.Dr.Emin ALTIPARMAK**

**KRONİK HEPATİT C İNFEKSİYONU OLAN HASTALARDA  
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI VE BUNUN KARACİĞER  
FİBROZİS DERECEİ İLE İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF  
OLARAK ARAŞTIRILMASI**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**Uzm. Dr. İlyas TENLİK**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Ersan ÖZASLAN**

**ANKARA-2012**

## TEŞEKKÜR

Gastroenteroloji uzmanlık eğitimim süresince derin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, manevi olarak desteğini her zaman arkamızda hissettiğim, sabır ve hoşgörüsü ile bize güzel bir çalışma ortamı sağlayan, çok değerli hocam Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Klinik Şefi Sayın Doç. Dr. Emin ALTIPARMAK’a...

Gerek klinik uygulamalarda gerekse tez çalışmalarım sırasında çok değerli bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim, her zaman yanımda olan, hocamız olduğu kadar ağabeyimiz olarak da gördüğümüz, tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Ersan ÖZASLAN’a...

Tez çalışmalarım sırasında yardımcı olan çok değerli arkadaşım Uzm. Dr. Tuğrul PÜRNAK’a...

Birlikte çalıştığımız süre zarfında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığımız Sayın Uzm. Dr. Hasan Tankut Köseoğlu’na, Sayın Uzm. Dr. Ahmet Teoman Erten’e, Sayın Uzm. Dr. Enver Üner’e, Sayın Uzm. Dr. Faruk Çetin’e ve Sayın Doç. Dr. Burçak Kayhan’a ...

Asistanlığım süresince her zaman bir aile ortamı içinde olduğumu hissettiren çok değerli asistan arkadaşlarıma...

Gastroenteroloji klinik ve labratuarında birlikte çalıştığım hemşireler ve hastane personeline...

Hayatımı her yönüyle olumlu etkileyen, hiçbir zaman maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen çok değerli aileme ve sevgili eşim Aylin TENLİK’e...

Teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

|                                                                                    |     |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR .....                                                                     | i   |
| İÇİNDEKİLER.....                                                                   | ii  |
| TABLolar DİZİNİ .....                                                              | iii |
| RESİMLER DİZİNİ.....                                                               | iv  |
| SİMGELER ve KISALTMALAR .....                                                      | v   |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                                             | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                                             | 4   |
| 2.1. HEPATİT C VİRÜS İNFEKSİYONU .....                                             | 4   |
| 2.1.1. Hepatit C Virüsü.....                                                       | 4   |
| 2.1.2. Yaygınlık ve Bulaş Yolları .....                                            | 5   |
| 2.1.3. Patogenez.....                                                              | 6   |
| 2.1.4. Tanı.....                                                                   | 9   |
| 2.1.5. Akut C Hepatiti.....                                                        | 9   |
| 2.1.6. Kronik Hepatit C .....                                                      | 10  |
| 2.1.7. Tedavi .....                                                                | 11  |
| 2.1.8. Hepatit C Virüsünün Ekstrahepatik Bulguları.....                            | 15  |
| 2.1.9. Doğal Seyir.....                                                            | 17  |
| 2.1.10. HCV ile Enfekte Hastalarda Karaciğer Nakli.....                            | 18  |
| 2.1.11. Kronik Hepatit C, Hepatosteatozis ve Metabolik Değişiklikler .....         | 19  |
| 2.2. KARACİĞER FİBROZİSİN İNVAZİV VE NON-İNVAZİV<br>OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ ..... | 20  |
| 2.3. NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI KLİNİKTEKİ YERİ.....                                  | 24  |
| 3. HASTALAR VE YÖNTEM .....                                                        | 25  |
| 4. BULGULAR .....                                                                  | 27  |
| 5. TARTIŞMA .....                                                                  | 32  |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....                                                         | 36  |
| 7. ÖZET.....                                                                       | 37  |
| 8.ABSTRACT .....                                                                   | 38  |
| 9.KAYNAKLAR.....                                                                   | 39  |

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                                                                                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 2.1.</b> Hepatit C virus bulaşı için risk faktörleri .....                                                                                                                                                                      | 6  |
| <b>Tablo 2.2.</b> İnterferon ve Ribavirin tedavisine yanıt ile ilişkili faktörler .....                                                                                                                                                  | 11 |
| <b>Tablo 2.3.</b> HCV enfeksiyonunun ekstrahepatik bulgularının sınıflandırılması .....                                                                                                                                                  | 16 |
| <b>Tablo 2.4.</b> Hepatit C'li hastalarda non-invaziv testlerin hepatik fibrozisi tahmin etmede doğrulukları.....                                                                                                                        | 23 |
| <b>Tablo 4.1.</b> Çalışmaya katılan hastaların genel özellikleri.....                                                                                                                                                                    | 27 |
| <b>Tablo 4.2 .</b> Çalışmaya katılan hastaların biyokimyasal parametreleri.....                                                                                                                                                          | 28 |
| <b>Tablo 4.3.</b> KHC'li hastaların karaciğer biyopsisindeki fibroz düzeylerine göre biyokimyasal değerleri .....                                                                                                                        | 30 |
| <b>Tablo 4.4.</b> Karaciğer histolojisine göre ileri fibrozisten hafif fibrozisi ayırt etmek için nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ve AST-platelet oran indeksinin (APRI) doğruluğu ve Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi..... | 31 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                                                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 2.1</b> HCV Genotip 1 ve 4 ile enfekte hastalarda pegile interferon/ribavirin tedavisi akış şeması .....                                                                             | 13 |
| <b>Şekil 2.2</b> Genotip 2 ve 3 ile enfekte hastalarda pegile interferon/ribavirin tedavisi akış şeması .....                                                                                 | 14 |
| <b>Şekil 2.3.</b> HCV enfeksiyonunun doğal seyri .....                                                                                                                                        | 18 |
| <b>Şekil 4.1.</b> Hafif fibrosis ile ağır fibrosis kiyaslanmasını gösteren box plot .....                                                                                                     | 29 |
| <b>Şekil 4.2.</b> İleri fibrozisi hafif fibrozisten ayırmak için n6trofil-lenfosit oranı (NLO) ve AST-platelet oran indeksi (APRI) nin Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrileri ..... | 31 |

## SİMGELER ve KISALTMALAR

|                |                                                      |
|----------------|------------------------------------------------------|
| <b>HCV:</b>    | Hepatit C virüsü                                     |
| <b>HCC:</b>    | Hepatoselüler karsinom                               |
| <b>KHC:</b>    | Kronik C hepatiti                                    |
| <b>ALT:</b>    | Alanin aminotransferaz                               |
| <b>AST:</b>    | Aspartat aminotransferaz                             |
| <b>APRI:</b>   | Aspartat aminotransferaz-platelet oran indeksi       |
| <b>Th:</b>     | T helper                                             |
| <b>NASH:</b>   | Alkolik olmayan steatohepatit                        |
| <b>NLO:</b>    | Nötrofil/lenfosit oranı                              |
| <b>NAFLD:</b>  | Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı       |
| <b>RNA:</b>    | Ribonükleik asit                                     |
| <b>ABD:</b>    | Amerika Birleşik Devletleri                          |
| <b>NK:</b>     | Natural killer                                       |
| <b>PAMPs:</b>  | Patojene bağlı moleküler modeller                    |
| <b>TNF:</b>    | Tümör nekroz faktörü                                 |
| <b>TLR-3:</b>  | Toll-like reseptör-3                                 |
| <b>RIG-1:</b>  | Retinoic inducible gene-1                            |
| <b>İPS-1:</b>  | İnterferon promoter stimulator-1                     |
| <b>SOCS:</b>   | Sitokin sinyal supresörü                             |
| <b>ISGF3:</b>  | İnterferon-stimulated gene factor-3                  |
| <b>ISRE:</b>   | İnterferon-stimulated response element               |
| <b>OAS:</b>    | Oligoadenylate synthetase                            |
| <b>PCR:</b>    | Polimeraz zincir reaksiyonu                          |
| <b>AASLD:</b>  | American Association for the Study of Liver Diseases |
| <b>KVY:</b>    | Kalıcı viral yanıt                                   |
| <b>STAT-C:</b> | Specifically targeted antiviral therapy for HCV      |
| <b>SOCS:</b>   | Sitokin sinyalcileri supresör ailesi                 |
| <b>VLDL:</b>   | Çok düşük dansiteli lipoprotein                      |
| <b>PPAR:</b>   | Peroksisome proliferator-activating receptor         |
| <b>MTP:</b>    | Mikrozomal trigliserid transfer protein              |
| <b>HAİ:</b>    | Histoloji aktivite indesi                            |

|                             |                                          |
|-----------------------------|------------------------------------------|
| <b>AUROC:</b>               | Areas under the receiver operating curve |
| <b>ANOVA:</b>               | Analysis of variance                     |
| <b>SD:</b>                  | Standart sapma                           |
| <b>VKI:</b>                 | Vücut kitle indeksi                      |
| <b>INR:</b>                 | İnternalized normalisation ratio         |
| <b>ALP:</b>                 | Alkalen fosfotaz                         |
| <b>GGT:</b>                 | Gamma glutamil transferaz                |
| <b>AFP:</b>                 | Alfa feto protein                        |
| <b>ROC:</b>                 | Receiver operating characteristic        |
| <b>NPV:</b>                 | Negatif prediktif değer                  |
| <b>PPV:</b>                 | Pozitif prediktif değer                  |
| <b>OPH:</b>                 | Ortalama platelet hacmi                  |
| <b><math>\beta</math>:</b>  | Beta                                     |
| <b><math>\alpha</math>:</b> | Alfa                                     |
| <b><math>\gamma</math>:</b> | Gamma                                    |



# 1. GİRİŞ

Hepatit C virüsü (HCV) tüm dünyada kronik karaciğer hastalığının en önemli sebeplerinden biridir ve dünyada yaklaşık 130-210 milyon insanın HCV ile kronik olarak enfekte olduğu tahmin edilmektedir (1,2). Hastalığın prevalansı değişik coğrafik bölgelerde ve incelenen populasyon içinde değişkenlik göstermektedir. Prevalans, Batı Avrupa’da 0.4-3% iken, Doğu Avrupa ve Orta Doğu’da daha fazladır ve net olarak bilinmemektedir (3). Mısır 9% ile dünya çapında prevalansın en yüksek olduğu ülkedir ve kırsal kesimlerde prevalans 50%’ye kadar çıkabilmektedir (4). Ülkemizde HCV sıklığı %1-2.4 arasında değişmektedir ve en yüksek oran hemodiyaliz hastalarındadır. Tüm çalışmalar dikkate alındığında anti HCV prevalansı ülkemizde %1.35’dir ve dünya ortalamasının altındadır. HCV insidansının en sık olduğu yaş grubu 20-39’dur (5). Virüsün bulaşı kan transfüzyonu, kan ürünleri ve intravenöz ilaç kullanımı, hemodiyaliz, cinsel temas, aile içi temas, cerrahi ve invaziv tıbbi girişimler ve perinatal vertikal yolla olmaktadır.

Vakaların %50-90’ında akut HCV enfeksiyonu asemptomatik seyretmektedir. Yaş, bulaş yolu ve semptomatik enfeksiyon varlığına bağlı olarak virüse maruziyetten sonra hastaların %50-90’ında kronik enfeksiyon gelişmektedir (6,7). HCV enfeksiyonunun uzun dönemde sonuçları minimal değişiklikten, kronik hepatite, ciddi fibroz ve siroza, hatta hepatoselüler karsinoma (HCC) kadar değişmektedir. Bir çalışmada kronik post-transfüzyon hepatit C’li hastalarda transfüzyondan ortalama 22 yıl sonra hastalar değerlendirilmiş %23 kronik aktif hepatit, %51 siroz ve %5 hepatoselüler karsinom rapor edilmiştir (8). Enfeksiyondan sonra siroz ortaya çıkma süresi ortalama 20.6 yıl olarak bildirilmiştir. Kronik enfeksiyon çoğu hastada asemptomatiktir veya hafif nonspesifik semptomlarla seyreder. Siroz gelişimi çoğu hastada sessizdir. Bu hastalar kronik hepatiti olanlara göre daha semptomatik olmalarına rağmen, hiçbir semptom, fiziksel bulgu ya da laboratuvar yöntemi siroza özgü değildir. Yaşam süresi genellikle siroz gelişmeden bozulmaz (9).

Hepatik fibrozun ciddiyetini belirlemek kronik hepatit C (KHC) tedavisi ve prognozunu belirlemek için önemlidir. İnflamasyon derecesi ve fibrozis evrelemede karaciğer biyopsisi halen referans metoddur (10,11). Halen inflamasyon derecesi ve fibrozis evresini belirlemede karaciğer biyopsisi standart olarak düşünülse de, biyopsinin birçok kısıtlayıcı faktörü mevcuttur. Bunlar (1) morbidite (hastaların yaklaşık %30’unda ağrı, ve %0.3’ünde kanama veya safra kaçağı oluşması) ve mortalite (%0.03); (2) maliyeti; (3) hastaların kabul zorluğu; (4) bulguların değerlendirilmesinde araştırmacılar arasında

değişkenlik (mevcut skorlama sistemleri ile fibrozis evresini değerlendirirken hepatopatolojistlerin kendileri ve diğerleri ile aralarındaki uyum sırasıyla yaklaşık %90 ve %85'tir); (5) özellikle siroz tanısı için bulguları yorumlamada yanlışlık (%15 yanlış negatiflik); (6) örnekleme hatası (aynı anda sağ ve sol loblardan alınan biyopsilerde hastaların %33'ünde 1 evre farkı, %2.4'ünde 2 evre farkı görülmüştür) olarak özetlenebilir (12,13). Tüm bunlar göz önüne alındığında biyopsi invaziv, pahalı ve potansiyel ciddi komplikasyonları olabilen bir yöntemdir. Kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda fibrozis derecesinin belirlenmesi için içerisinde serolojik markerlar ve transient elastografinin bulunduğu birçok alternatif non-invaziv metod geliştirilmiş ve çalışılmıştır (14,15). Yeni bir teknoloji olan transient elastografi (Fibroscan), hepatik fibrozis miktarı ile ilişkili olan karaciğer elastisitesini ultrasonografi kullanarak değerlendirir. Transient elastografinin performansının eşlik eden obezite, yaş ve biyokimyasal nekroinflamatuvar aktivite gibi faktörlerden olumsuz etkilendiği; ayrıca sirozla düşük dereceli fibrozisi ayırt etmede iyi, ancak orta dereceli fibrozisi ayırt etmede yetersiz olduğu bildirilmiştir (16,17). Alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), protrombin zamanı, trombosit gibi çok çalışılmış biyokimyasal ve hematolojik testler kullanılarak fibrozisin biyomarker panelleri oluşturulmuştur (AST-platelet oran indeksi (APRI), AST/ALT oranı, Forns indeksi). Bu basit kombinasyon metodlarının ciddi fibrozisi (METAVİR F2-4) tespit etmede başarılı olduğu kanıtlanmıştır. Bundan dolayı bu metodların KHC'de kullanımı bu amaç için önerilmektedir ve bunların hepsinin daha düşük dereceli fibrozis göstermede başarısı azdır (17-22).

KHC'de hepatoselüler hasar gelişmesinde hem virüs hem de immün cevap rol oynamaktadır. Sitotoksik T hücreleri ile CD4+ (T helper (Th)) ve sitotoksik T hücreleri tarafından üretilen sitokinlerin hepatositlerde inflamatuvar cevabı tetikleyebildikleri gösterilmiştir. Zayıf HCV-spesifik T hücre cevabı gibi, Th tip 2 immünite de viral persistansla ilişkilidir (23-25). İnterlökin 12 ve nitrik oksit üretimi Th tip 1 ve temel immünitenin indüksiyonunda kritik rol oynar. HCV ile enfekte hastada hipervariable bölge epitopları üzerine humoral immün cevap oluşur (25). Hücresel immün cevabın HCV enfeksiyon patogenezinde anahtar rol oynadığı düşünülmekteyken humoral immün cevabın önemi tam anlaşılamamıştır (26). HCV enfeksiyonu histolojik olarak portal alanda lenfoid agregat, küçük safra kanallarında epitel hasarı, mikro ve makroveziküler yağlanma triadı şeklinde prezente olabilir (27). KHC olan hastalarda da yaklaşık %50 oranında hepatosteatoz bulunmakta ve bu, hastalığın progresyonunu hızlandırmaktadır (28,29). KHC'li hastalarda hepatosteatozun patogenezinde önemli rol oynayan insülin rezistansı, viseral adipoz doku ve hepatosteatozdan

bağımsızdır ve HCV genotipi ile ilişkisi yoktur. Ayrıca deneysel veriler HCV kor proteinin insülin sinyalini çoğunlukla proinflamatuvar sitokinlerle bozduğunu göstermiştir (30-32). Oksidatif stres ve kronik inflamasyonun, alkole bağlı olmayan steatohepatitis (NASH)'e progresyonda önemli rol oynadığı bilinmektedir (33-35). NASH'li hastalarda oksidize yağ asidi ve inflamatuvar sitokinlerde artış olduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (36,37).

Kan nötrofil/lenfosit oranı (NLO) lökosit formülünden hesaplanılabilen basit bir subklinik inflamasyon belirtecidir. Bu oran devam eden inflamasyonu gösteren nötrofiller ve düzenleyici mekanizma olan lenfositlerden dolayı iki farklı immün yolağıyla ilgili bilgileri entegre eder (38,39). Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda NLO'nın inflamatuvar durumun göstergesi olduğu ve solid tümörü olan hastalar ile akut koroner sendromu olan hastalarda prognozu tahmin etmede kullanılabileceği gösterilmiştir (40-42). Daha önemlisi, yeni yapılan bir çalışmada 'alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı'nda (NAFLD) NLO'nın, NASH ve hastalığın histolojik evresi ile güçlü şekilde ilişkili olduğu ve ileri evre hastaları tanımlamada kullanılabileceği gösterilmiştir (43). Bu bilgiler ışığında, NLO vücudun tüm inflamatuvar sisteminin göstergesi olup, KHC'de karaciğer hasarının derecesi hakkında bilgi verebileceği ve biyopsiye alternatif olarak diğer invaziv olmayan testlerden ayrı veya kombine olarak hastalığın evresini tahminde kullanılabileceği akla gelmektedir.

Bu çalışmanın amacı KHC'de kan NLO ve bunun histolojideki inflamasyon ve fibrozisin evresi ile arasındaki ilişki olup olmadığının araştırılmasıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. HEPATİT C VİRÜS İNFEKSİYONU

#### 2.1.1. Hepatit C Virüsü

HCV flavivürüs ve pestivirüslerle yakın akrabadır. Genetik organizasyonu nedeniyle daha önce flaviviridae familyasında sınıflandırılmış ancak genetik farklılığı nedeniyle ayrı bir genus olarak kabul edilmiştir. Diğer hepatotropik virüslerle benzerlik taşımamasına rağmen yeni tanımlanan hepatit G virüsü ile bazı benzerlikleri vardır.

HCV bir pozitif sarmallı ribonükleik asit (RNA) virüsü olup genomu yaklaşık 9500 nükleotitten oluşmaktadır. Translasyona uğramayan 5' ve 3' bölgeleri yaklaşık 3000 aminoasitlik bir poliproteini kodlayan tek bir okuma bölgesine komşudur (44). Bu protein konak ve virüs enzimleri tarafından posttranslasyonel işleme tabi tutularak virüsün yapısal ve yapısal olmayan protein ve enzimlerini meydana getirir. Viral RNA'nın 5' ucu translasyona uğramaz, ancak koordinasyon görevi ile replikasyon için gereklidir. Bu nedenle bu bölge iyi korunmuştur ve tanısal yöntemler için uygun bir bölgedir.

HCV translasyonunda oluşan 3000 aminoasitlik poliprotein, hücresel ve viral proteazlar tarafından dört yapısal (kor proteini, zarf proteinleri E1, E2 ve p7) ve altı tane yapısal olmayan proteine (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A VE NS5B) parçalanır.

HCV'nün hayat döngüsü virionun özgül reseptöre bağlanmasıyla başlar. Hücreye girişi klatrinin eşlik ettiği endositozla olur. Endozom içi pH değerinin düşmesi kılıf proteinlerinin yapısında değişikliğe yol açar ve füzyon sonucu virüs sitoplazmaya geçer. Sitoplazmada kılıfı olmayan kapsit açılır ve viral RNA sitoplazmada serbest halde bulunur. HCV RNA sitoplazmada translasyonu hem de replikasyonu işlemlerinde kullanılır. Virionun paketleniği lipid damlacıkları kor proteinleri ile endoplazmik retikulumla taşınır ve endoplazmik retikulum membranında replikasyon kompleksiyle etkileşir. Tam olarak aydınlatılamamış bir mekanizmayla yeni viron oluşturulur ve endoplazmik retikulum içine doğru tomucuklanır, daha sonra hücreden dışarı salınır (45).

RNA virüslerinin polimeraz enzimlerinin kendini onarma becerisi olmadığı için replikasyon esnasında oluşan hatalar düzeltilemez. Bundan dolayı fonksiyone olmayan genom ya da replikasyon becerisi olmayan virüs (letal mutantlar) meydana gelir. Ancak hayatta kalanlar HCV'nin özelliği olan büyük viral çeşitliliği (heterojenite) oluşturur. Heterojenite virüse karşı aşı geliştirilmesini, virüsün konak immün sistemi tarafından yok edilmesini ve

antiviral tedavilere tam yanıtı engeller (46). Viral heterojenite farklılığın derecesine bağlı olarak birkaç şekilde olabilir.

Türümsüler, aynı enfekte bireyde zamanla ortaya çıkarlar, yüksek oranda benzerlik taşırlar. Nükleotit dizileri %95'in üzerinde benzerdir. Farklılıklar genellikle genomun en hızlı değişen bölgeleri (hipervariable alanlar) ile sınırlıdır. Bu genetik çeşitlilik virüsün konak immün sisteminden kaçmasına yol açarak viral persistansa neden olmakta ve koruyucu immünite gelişimini engellemektedir (46-48). Genetik çeşitlilik aşı geliştirilmesini zorlaştırmaktadır.

Genotipler; uzun yıllar içinde oluşan farklılaşma sonucu ortaya çıkarlar (49). Genotipler arasında nükleotid sekanslarının benzerliği %80'in altındadır. Şu ana kadar 6 ana genotip ve en sık 1a, 1b, 2a, 2b olmak üzere 50'nin üzerinde subtip tanımlanmıştır (50,51). Genotipler immün seleksiyon, infeksiyon paternleri, replikasyonun durumu, göçler gibi çeşitli faktörlerden etkilenecek oluşmuşlardır ve bu nedenle coğrafi dağılımları farklıdır (52,53). Viral genotiplerin interferon tedavisine etkileri bilinmekte olup, Genotip 1'de pegile interferon + ribavirine yanıt %0-50 iken genotip 2 ve 3'te yanıt %70-80'e kadar çıkmaktadır (54,55).

### **2.1.2. Yaygınlık ve Bulaş Yolları**

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde HCV RNA prevalansı yaklaşık %1.3 iken (3.2 milyon kişi), anti HCV antikor prevalansı yaklaşık %1.6 dır (4.1 milyon kişi). Prevalans 40-49 yaş arasında daha yüksektir.

Türkiye'de yapılan tüm çalışmalar dikkate alındığında anti HCV prevalansı %1.35'dir ve dünya ortalamasının altındadır. Farklı populasyonlarda bu oran %0.05—51.6 arasında olup en yüksek hemodiyaliz hastalarındadır. HCV insidansının en sık olduğu yaş grubu 20-39'dur (5).

ABD ve Avrupa'da en sık bulaş yolu intravenöz ilaç kullanımı veya transfüzyon ilişkili olup, 1990 sonrası kan ürünlerinin test edilmeye başlamasından itibaren bulaş riski oldukça azalmıştır. Nazokomiyal infeksiyon, tedavi olduğu bölüm, invaziv girişim geçirip geçirmediği ve ülkeye göre değişir. HCV bulaşı için başlıca risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir (56).

Diyaliz hastalarındaki HCV bulaşma riski, diyaliz süresi, diyaliz tipi, diyaliz ünitesindeki HCV prevalansı ve kan transfüzyonu sıklığı ile ilişkilidir.

Cinsel veya ev içi temasta HCV bulaş riski düşüktür. Cinsel yolla bulaş özellikle birden fazla cinsel partneri olanlarda, homoseksüellerde ve indeks vaka HIV pozitif ise fazla olmaktadır.

Aile içi bulaşta uzun temas süresi riski arttırmaktadır. Bulaş genellikle diş fırçası, tıraş bıçağı gibi aletlerin ortak kullanımıyla olmaktadır.

Perinatal bulaş oranı %5'dir. HIV pozitif ve 3. trimestirde viremişi yüksek olan annelerde bulaş riski daha yüksektir. Annede HCV olması doğum şekli değişikliğini gerektirmez (57).

**Tablo 2.1. Hepatit C Virus Bulaşı İçin Risk Faktörleri**

| <b>Risk faktörü</b>                   | <b>Odds Ratio</b> |
|---------------------------------------|-------------------|
| İntravenöz ilaç kullanımı             | 49.6              |
| Kan transfüzyonu                      | 10.9              |
| İv ilaç kullanıcısıyla sex            | 6.3               |
| 3 günden fazla hapisanede bulunmak    | 2.9               |
| Dövme                                 | 2.8               |
| Kanlı bir nesne vurulması veya kesisi | 2.1               |
| Piercing                              | 2.0               |
| İmmunglobulin enjeksiyonu             | 1.6               |

### **2.1.3. Patogenez**

Akut HCV enfeksiyonundan sonraki 6 ay içerisinde hastaların ancak %10-25'inde spontan olarak virüs klirensi olabilmekte, hastaların %55-85'inde virüsün değişik proteinlerine karşı antikor oluşmasına rağmen virüs tamamen temizlenememektedir.

HCV enfeksiyonunun persistansına sebep olan faktörler; bazı viral mekanizmalarla immün cevaptan kurtulma, konakçının temel immün cevabının yetersiz indüksiyonu, adaptif immün cevabın indüksiyon ve idamesinde yetersizlik, viral türümsülerin oluşması ve immünolojik toleransın gelişmesidir (58-60).

Akut HCV enfeksiyonunun tamamen iyileştiği azınlık bir hasta grubunda periferik kanda çoğunlukla interferon- $\alpha$  üreten tip 1 CD4+ helper T hücrelerin baskın olduğu, erken ve multispesifik CD4+ T hücre çoğalma cevabı oluşur (61). Bu koruyucu cevap enfeksiyondan 18-20 yıl sonra, iyileşmiş asemptomatik hastaların çoğunluğunda halen görülürken, kronik enfeksiyon gelişen hastaların sadece küçük bir kısmında görülür (62). Viral persistansı önlemede immün cevap anahtar rol oynamasına rağmen, akut HCV enfeksiyonundan sonra viral temizlenme olmayan %15-45'lik bir hasta grubunda immün cevap hepatik hücre harabiyeti ve fibrozu düzenler.

Kronik infeksiyonlu hastalarda karaciğer harabiyeti çoğunlukla immün aracılıdır. Bununla beraber HCV ile enfekte ve HIV enfeksiyonlu veya organ nakil alıcısı olan immüno-kompromize hastaların küçük bir alt grubunda ‘fibrozan kolestatik hepatit’ olarak adlandırılan sendrom gelişir (63,64). Viral düzeyin 30.000.000 kopya/ml’den yüksek olması ve hepatositlerin aşırı miktarda virüs ve viral protein içermesinden dolayı bu vakaların enfekte hücrelere karşı direkt viral hepatotoksisteden kaynaklandığı düşünülmektedir (65). Bu hastalarda beklenen yaşam süresi oldukça kısadır.

HCV infeksiyonlu hastaların çoğu, akut infeksiyonu eradike etmek için yetersiz olmasına rağmen persistan infeksiyonun şiddetini regüle eden ve fibrozan kolestatik hepatiti önleyen değişken immün cevaba sahiptir. Elde edilebilir hayvan modelleri olmaması ve çalışmaların çoğunun hepatik immün çevreden ziyade insan periferik kanı üzerindeki gözlemlere dayanmasından dolayı HCV’ye immün cevap tam olarak anlaşılamamıştır.

HCV infeksiyonu konakçıda başlangıçta temel cevap ve bunu takiben adaptif cevap şeklinde immün cevaba yol açar. Temel immün cevap virüse karşı savunmanın ilk basamağıdır ve içinde natural killer (NK) hücre aktivasyonu ve hücre tarafından patojene bağlı moleküler modellerin (PAMPs) tanınmasıyla tetiklenen hücresel antiviral mekanizmalarında olduğu farklı kolları içerir (66-68). Bu mekanizmalar infeksiyonun ilk birkaç saatinde enfekte hücrenin apoptozuna yol açabilirler. Temel immün sistemin efektör hücresi olarak NK hücreleri, dendritik hücre maturasyonu ve takiben adaptif immünite indüksiyonu için kritik rol oynayan tümör nekroz faktörü (TNF)- $\beta$  ve interferon- $\alpha$ ’yı da üretirler (60). Bununla beraber, bundan sonra virüs, konakçının infeksiyonu kontrol yeteneğini bozmak için bazı mekanizmalar başlatır.

Temel ve geç adaptif immün cevabın virüs tarafından bozulması birkaç basamakta olur (59). NK hücre fonksiyonu, muhtemelen HCV E2 protein hücresel reseptör CD 81’e bağlandığında NK hücre aracılı sitotoksikite ve sitokin üretimi durduğu için yavaşlar (69,70). PAMPs, içinde ikisinin de aktivasyonu hücresel interferonlar ve interferonların düzenlediği faktörlerin üretimiyle sonuçlanan JAK-STAT yolu ve Toll-like reseptör-3 (TLR-3)’ünde bulunduğu, hücreye antiviral özelliklerin iletildiği birkaç hücresel işlemi aktive eder (59). NS3/4 proteaz, retinoic inducible gene-1 (RIG-1) viral ara ürünlerine bağlandığında interferonu aktive etmek için, bu yolda esas ara ürün olan TRIF’i parçalar ve sinyal kaskadında ara ürün olan interferon promoter stimulator-1 (İPS-1)’i parçalar (71-73). İlave olarak HCV kor protein, STAT-1 yıkımını artırır, STAT-1 fosforilasyonunu inhibe eder, sitokin sinyal supresörü (SOCS)’nün indüksiyonunun (JAK-STAT sinyal inhibitörü) artması ve interferon-stimulated gene factor-3 (ISGF3), STAT-1’in bir heterodimeri, STAT-2 ile

interferon- $\beta$  promoter stimulatorün interferon-stimulated response element (ISRE)'in promoter bölgelerine bağlanmasını bozar; böylelikle interferon cevap genlerinin transkripsiyonu inhibe edilir. Hatta interferon cevap genleri aktive olduğunda NS5A ve E2, translasyon fonksiyonunu baskılamak için protein kinaz R'ye hasar verirler böylelikle viral replikasyonun devamına olanak sağlarlar (59). Ek olarak, NS5A 2'-5'-oligoadenylate synthetase (OAS)'ı inhibe eder. 2'-5'-OAS, HCV enfeksiyonuna cevap olarak eksprese edilir ve HCV RNA yıkımına yol açar (59). Birlikte bakıldığında HCV başlangıç immün cevabı birkaç basamakta bozabilmektedir ve bu stratejilerin enfeksiyonun kronikleşmesinde anahtar rol oynadığı görülmektedir.

HCV'nin başlangıç immün cevabı bozma yeteneği enfeksiyona karşı güçlü adaptif immün cevabın gelişmesini engeller. NK hücreleri dendritik hücreleri yeterli aktive edemezler, sonuç olarak, HCV ile enfekte olan hastaların CD8+ ve CD4+ T hücreleri yanıtları yetersizdir (74-76). HCV ile enfekte hastaların dendritik hücreleri, daha fazla oranda antijen spesifik T hücre cevabını inhibe eden sitokin olan IL-10'u üretirler. İlave olarak, HCV ile enfekte hastaların dendritik hücrelerinden köken alan CD4+ T hücreleri daha çok IL-10 üretirler. Hatta, eğer yeterli T hücre cevabı oluşturulursa, HCV ile enfekte hastaların portal alanlarında fazla miktarda regülatör T hücre ortaya çıkar (77); bu hücreler tarafından intrahepatik immune regülasyon ispat edilememiştir, ancak tahmin edilmektedir.

HCV spesifik T hücreleri, viral replikasyon alanında sayıca artar, periferel kanla karşılaştırıldığında karaciğerde fazla sayıdadır (23,61). CD8+ lenfosit hakimiyeti, sitotoksik T lenfositlerin hepatoselüler hasarın ana sorumlusu olduğunu düşündürür. Karaciğerdeki T hücre immün cevabı, salgılanan antiviral sitokinlerle viral replikasyonun inhibisyonu ve enfekte hücrelerin direkt lizisi ile sonuçlanır (23,61).

HCV enfeksiyonunun patogeneğinde selüler immün cevap çok önemli rol oynarken, humoral immün cevabın önemi daha belirsizdir. Viral proteinlere karşı olan antikorlar düşük seviyede üretilir ve hastalığın evresi ve immün reaktivite ile ilişkisi görülmemektedir. Daha fazlası, yüksek titre HCV-zenginleştirilmiş veya HCV-spesifik immunoglobulin verilmesinin viral düzey ve persistansına etkisi sınırlıdır (78).

Özet olarak, viral ürünler viral klerdensten ziyade kronik enfeksiyona yol açan immün regülasyonda rol oynar. Hepatoselüler hasarın gelişmesinde muhtemelen virüs ve immün cevabın ikiside rol oynamaktadır.



#### **2.1.4. Tanı**

HCV infeksiyonunun ilk olarak serum veya karaciğerde HCV RNA saptanır. Bulaşı takiben serumda ‘polimeraz zincir reaksiyonu’ (PCR) yöntemiyle, günler ile 8 hafta arasında inokulum miktarına da bağlı olarak HCV RNA saptanabilir (79,80). Maruziyet sonrası tekrar eden HCV PCR negatifliği ile infeksiyonun dışlanmış kabul edilmesi arasındaki gerekli süre aralığı tanımlanmamıştır.

Serum aminotransferazlar maruziyetten genellikle 6-12 hafta sonra yükselir. Anti-HCV antikor maruziyet sonrası 8. haftada tespit edilebileceği gibi (79) subklinik infeksiyonu olan hastalarda daha geç dönemde de tespit edilebilir.

Maruziyet sonrası akut HCV infeksiyonunun tespiti için 0, 4 ve 12. haftalarda HCV RNA PCR; 0. ve 12. haftada ELİSA ile antikor; 0, 4. ve 12. haftalarda ALT ve AST bakılması önerilmektedir (81).

Akut-kronik HCV infeksiyon ayırımı için bir HCV RNA PCR pozitifliğini takiben 12 hafta içerisinde anti-HCV pozitifliği genellikle akut HCV infeksiyonunun kesin kanıtı kabul edilir. Ancak, bu durum, öncesinde anti-HCV ve HCV PCR negatif bir serum örneğinin varlığını gerektirir. Aksi halde, akut hepatit C infeksiyonu ve yeni tanı kronik infeksiyonun ayırımı her iki durumda da HCV RNA, HCV antikor ve artmış serum transaminaz düzeyi olabileceğinden dolayı güçleşecektir.

#### **2.1.5. Akut C Hepatiti**

Akut hepatit C infeksiyonu genellikle asemptomatik seyretmesi nedeniyle sıklıkla farkedilmeyebilir. ABD ve diğer ülkelerde akut viral hepatit vakalarının yaklaşık %20’nin HCV’ye bağlı olduğu tahmin edilmektedir.

Çoğu hasta asemptomatik olmasına rağmen olası semptomlar arasında bulantı, kusma, iştahsızlık, halsizlik, sağ üst kadranda rahatsızlık ve nadiren sarılık sayılabilir. Akut semptomları olan hastalarda, hastalık tipik olarak 2-12 hafta içinde geriler. Akut HCV ye bağlı akut karaciğer yetmezliği nadirdir (82,83).

Akut hepatit C sonrası kronik infeksiyon gelişme riski yüksek olup çoğu çalışmada, hastaların %60-80’inde serum aminotransferaz yüksekliği devam ederken, hastaların %80-100’ünde HCV RNA pozitif kalmıştır (80,84-87). Bu çalışmaların çoğu transfüzyon yoluyla edinilen HCV hastalarına dayanmaktadır.

Kronik infeksiyon gelişme riskinin semptomatik akut hepatit C’li hastalarda daha düşük olabileceği düşündüren çalışmalarda vardır (85-88). Hastaların çoğunda semptomlar başladıktan sonra 12 hafta içerisinde spontan HCV klirensi meydana gelmekte ve bu

genellikle 20 haftayı geçmemektedir (88,89). Bu süre daha fazla olduğunda spontan klirens gelişip gelişmeyeceği belli değildir, ancak post transfüzyon hepatitli hastalarda uzun süreli takip çalışmaları bu olasılığın olmadığını düşündürmektedir.

Akut HCV enfeksiyonunda kontrolsüz çalışmalarda interferon monoterapisi ile yüksek kalıcı viral yanıt oranları (%80-100) bildirilmiştir. Bu nedenle akut hepatit C’de tedavi önerilmektedir, ancak tedavinin zamanlaması ve tedavi rejimi ile ilgili tam konsensus sağlanabilmiş değildir. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), yönetim kolaylığından dolayı standart interferon alfa yerine peginterferon kullanılmasını, ribavirin kullanma kararının vaka bazında değerlendirilmesini önermektedir (90). Akut enfeksiyonda tedavinin 8-12 hafta ertelenmesinin, spontan klirensin gerçekleşip gerçekleşmeyeceğini görebilmek için mantıklı olacağı düşünülmektedir.

#### **2.1.6. Kronik Hepatit C**

Virüsün genetik çeşitliliği ve ani mutasyonlara yatkınlığının immün yanıtın kaçmasına neden olarak kronik enfeksiyon riskini arttırdığı düşünülmektedir (58,91). Virüsün spontan klirensinde IL28b gen polimorfizmi gibi konakla ilgili faktörlerde önemlidir. c/c tip allel varlığında %50-55 klirens olurken t/t tip allelde bu oran sadece %16-20 arasındadır (92). c/c tip allel Avrupalılar’da Afrika kökenlilere göre daha sık görülür. Bu polimorfizmler peginterferon ve ribavirin tedavisine yanıtın da önemli göstergelerindendir.

Kronik HCV enfeksiyonu genellikle asemptomatiktir ya da hafif non-spesifik semptomlar görülür. En sık görülen semptom yorgunluktur. Daha az görülen semptomlar bulantı, anoreksi, myalji, artralji, güçsüzlük ve kilo kaybıdır. Bu semptomlar spesifik olmayıp günlük aktiviteleri nadiren etkilerler, ancak yaşam kalitesinde bozulmaya neden olabilirler (93).

KHC’li hastalarda zaman içinde serum transaminaz düzeylerinde belirgin değişiklik gözlenmektedir. Hastaların 1/3’ünde ALT düzeyi normaldir (94). Hastaların çoğunda hafif enzim yükseklikleri görülürken normalin 2 katı alt düzeyleri hastaların ¼’ünde görülür, normalin 10 katı seviyeler oldukça nadir görülür.

Yaş, etnisite, cinsiyet, hücresel immün yanıt, viral heterojenite, alkol kullanımı, düzenli marihuana kullanımı, viral koinfeksiyonlar, çevresel faktörler, coğrafya hastalığın progresyonunda etkili olabilen faktörlerdir. Ancak homojen popülasyonlarda yapılan çalışmalarda bile progresyonun farklı olması henüz bilinmeyen başka faktörlerin varlığını düşündürmektedir (85).

### 2.1.7. Tedavi

KHC hastalarında tedavi kararı hastalık öyküsü, hastalığın evresi, tedavinin etki ve yan etkileri gibi bazı faktörlere dayanarak verilir. Genel bir kural olarak, tedaviye karar verilen hastada kronik enfeksiyonun histolojik ve virolojik kanıtları olmalı, diğer karaciğer hastalıkları açısından ayrıntılı bir değerlendirme yapılmalıdır. Eşlik eden karaciğer hastalıkları, KHC ile etkileşim yaratıp karaciğer hasarını arttırmırlar. Alkol kullanımı, tedaviye cevabı azaltmakta, hastalık progresyonunu arttırmakta, hepatoselüler karsinom gelişme riskini arttırmaktadır.

Hastaların çoğuna tedavi öncesi karaciğer biyopsisi yapılmasına rağmen rutin biyopsinin gerekliliği halen tartışılmaktadır. Ancak tedavi düşünülen hastalarda karaciğer biyopsisi bazı nedenlerden dolayı avantaj sağlamaktadır. Bunların en önemlilerini sayacak olursak; karaciğer biyopsisi hastalığın evresini saptayarak daha sonraki takiplerde yol gösterici olabilir, tedaviden yan etki görmüş hastalarda ilerlemiş histolojik bulguları olanlarda tedavinin kesilme eşiği rölatif olarak yüksek olabilir, karaciğer biyopsisi eşlik eden başka bir karaciğer hastalığını saptamada yardımcı olabilir.

Tedavinin hedefi uzun dönemde kalıcı viral yanıt (KVY) (tedavi sonrası 6. ayda HCV RNA'nın halen negatif olması) elde edilerek HCV RNA eradikasyonunu sağlamaktadır. Tedaviye cevap için başlıca olumlu ve olumsuz faktörler tablo 2.2'de gösterilmiştir (95).

**Tablo 2.2. İnterferon ve Ribavirin tedavisine yanıt ile ilişkili faktörler**

| <b>Olumlu</b>                               | <b>Olumsuz</b>                 |
|---------------------------------------------|--------------------------------|
| Genotip 2/3                                 | Genotip1/4                     |
| Virüs yükü <2.000.000 kopya/ml              | Virüs yükü >2.000.000 kopya/ml |
| Genç yaş                                    | İleri yaş                      |
| Düşük vücut ağırlığı                        | Obesite                        |
| Anlamli yağlanmanın olmaması ( <% 33 )      | Belirgin yağlanma              |
| Siroz ve köprüleşme fibrozislerin olmaması, | Diyabetes mellitus             |
| 12. hafta ve ya daha erken virolojik yanıt  | Afriko-Amerikan ırkı           |

AASLD-2009 kılavuzu (90) hastaları 3 kategoride sınıflamaktadır:

Tedavi alması kesin olarak önerilen hastalar; 18 yaşından büyük olması, HCV RNA'sının pozitif olması, karaciğer biyopsisinde anlamlı düzeyde fibrozis bulunması (köprüleşme

fibrozisi veya daha ileri evre), kompanse karaciğer hastalığı olması ( serum bilirubin <1.5, INR<1.5, albumin>3.4, trombosit>75000 ve hepatik ensefalopati veya asit olmaması), kabul edilebilir hematolojik ve biyokimyasal değerler olması( erkekler için Hb>13 mg/dl, kadınlar için Hb>12 mg/dl, nötrofil >1500, kreatinin < 1.5 mg/dl), tedavi için gönüllü olması ve tedavi kurallarına uygun davranması, kontrendikasyonların olmaması.

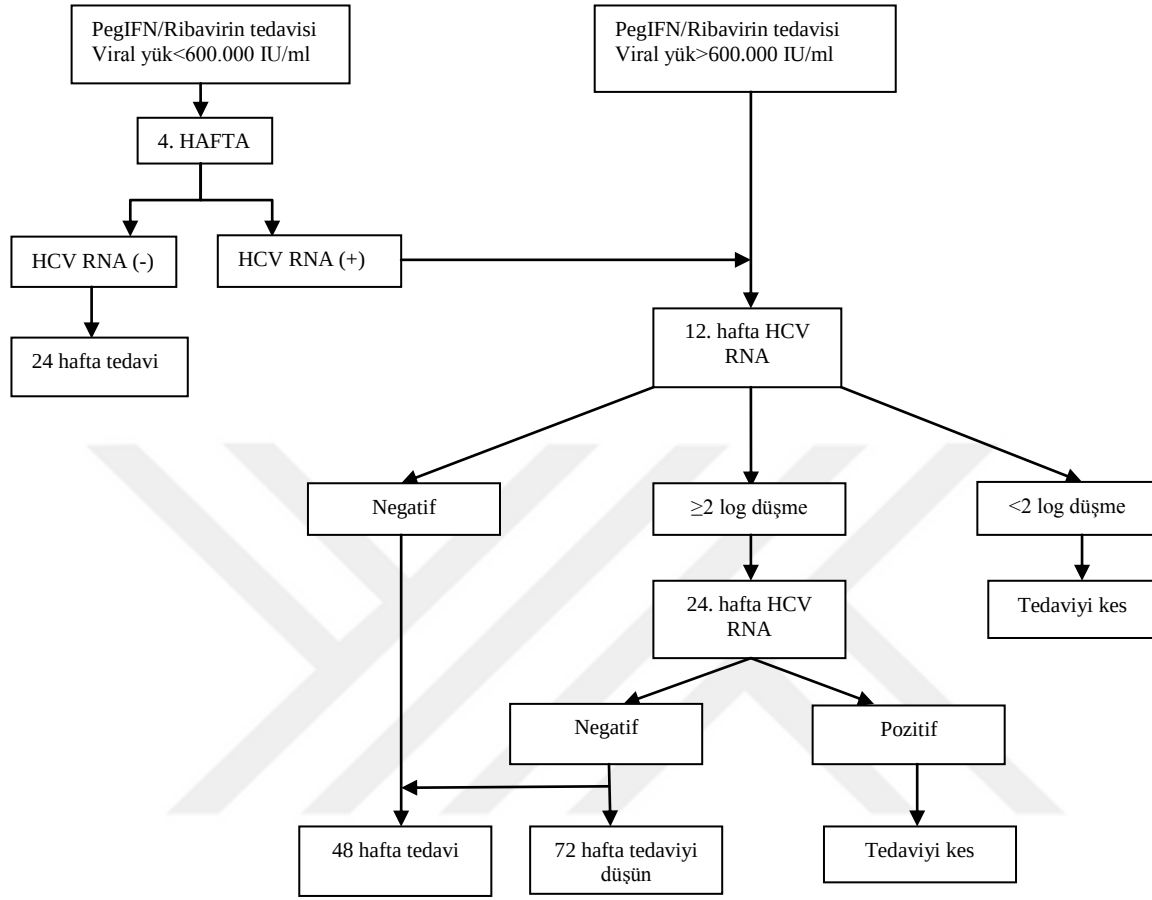
Tedavinin hasta bazında değerlendirilmesi gereken hastalar; peginterferon monoterapisi veya konvansiyonel interferonun tedavi rejimleri ile başarısız olunan hastalar (yanıtsız veya relaps), yasadışı ilaç veya alkol kullanımına halen devam eden ancak bağımlılık tedavisi programlarına katılmakta gönüllü olan hastalar, karaciğer biyopsisinde fibrozis olmaması veya hafif fibrozis olması, akut hepatit C infeksiyonu, HIV ile koinfeksiyon, 18 yaşın altında olması, kronik böbrek hastalığı olması (hemodiyalize girsin veya girmesin), dekompanse siroz olması, karaciğer nakli alıcıları.

Tedavinin kontrendike olduğu hastalar; majör veya kontrolsüz depresyon olması, solid organ nakli olması, kullanılacak tedavi rejimi ile alevlenme ihtimali olan karaciğer hastalığı olması, kontrolsüz tiroid hastalığı olması, gebelik olması veya kesin bir korunma yöntemi kullanmakta isteksiz olması, ciddi hastalığı olması (ciddi hipertansiyon, kalp yetmezliği, ciddi derecede koroner arter hastalığı, kötü kontrollü diyabet, kronik obstruktif akciğer hastalığı), 2 yaşın altında olması, tedavi rejiminde kullanılan ilaçlara karşı hipersensitivite reaksiyonu olması.

Genotip 1 ve 4'le enfekte hastalarda peginterferon ve ribavirin tedavisi 48 hafta verilir, ancak tedavi sürecindeki yanıtı bağlı olarak değişiklikler yapılabilir. HCV genotip 1 ve 4 ile enfekte hastalar için önerilen tedavi akış yönetimi şekil 2.1'de gösterilmiştir (96).

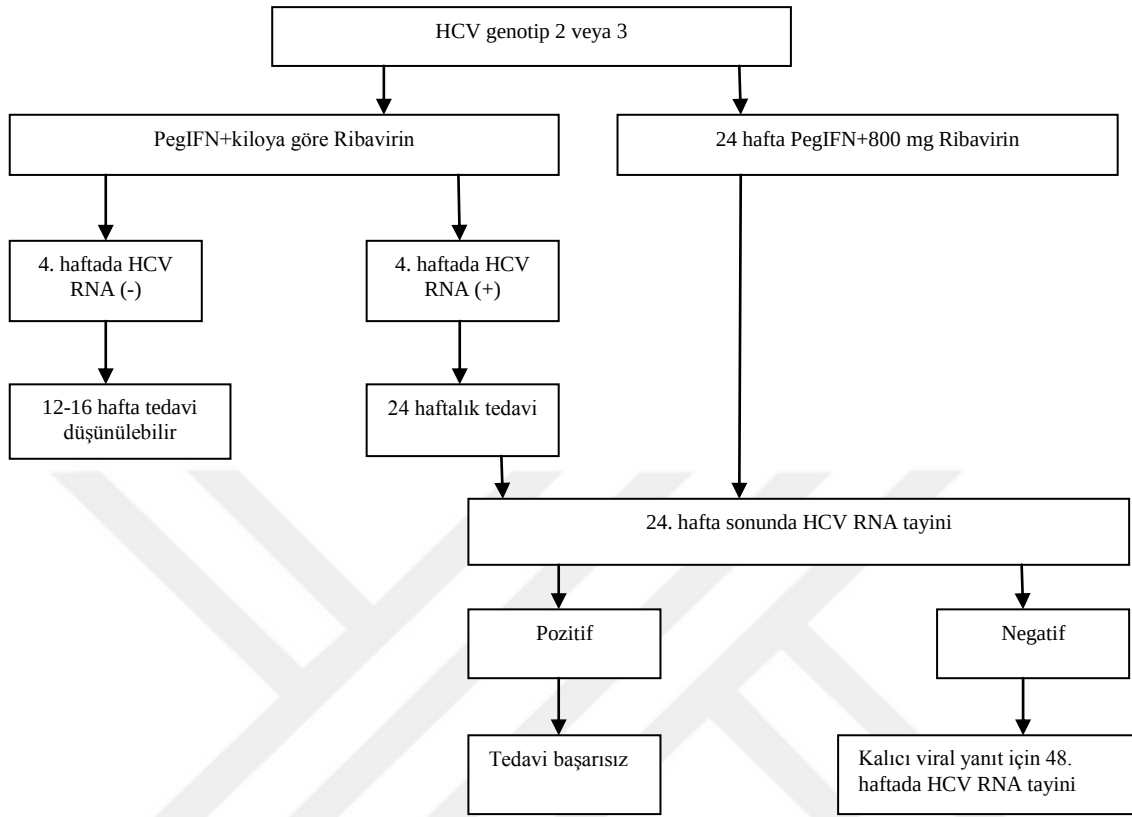
Peginterferon alfa-2a haftalık sabit dozda kullanılırken, Peg-interferon alfa-2b dozu hastanın ağırlığına göre hesaplanır. Her iki peginterferona ek olarak kullanılan ribavirin dozu hastanın ağırlığına göre ayarlanır.

**Şekil 2.1 HCV Genotip 1 ve 4 ile enfekte hastalarda pegile interferon/ribavirin tedavisi akış şeması**



Genotip 2 veya 3 ile enfekte hastalarda 24 haftalık peginterferon + ribavirin tedavisi önerilir, ribavirin dozu sabit olup 800 mg olarak uygulanır. HCV genotip 2 ve 3 ile enfekte hastalar için önerilen tedavi akış yönetimi şekil 2.2’de özetlenmiştir (96). Tedavinin 4. haftasında HCV RNA’sı negatifleşen (hızlı virolojik cevap) ve kiloya göre ribavirinin kullanıldığı yeni yapılan çalışmalarda 12-16 haftalık tedavi sürelerinin yeterli olabileceği bildirilmiştir (97).

**Şekil 2.2 Genotip 2 ve 3 ile enfekte hastalarda pegile interferon/ribavirin tedavisi akış şeması**



Hepatit C tedavisi için çok sayıda ilaçla ilgili çalışma halen devam etmektedir. Ön planda spesifik viral hedeflere yönelik yeni antiviraller çalışılmaktadır. STAT-C (specifically targeted antiviral therapy for HCV) olarak adlandırılan bu tedavilerde virus replikasyonu için gerekli viral enzimleri hedefleyen enzim inhibitörleri kullanılmaktadır. STAT-C ajanların içinde proteaz ve polimeraz enzim inhibitörleri bulunmaktadır. HCV NS3-4A serine proteaz'ın spesifik inhibitörü olan telaprevir ile, HCV genotip 1 ile enfekte daha önce tedavi almamış hastalarda KVY oranında yaklaşık %30 artış saptanmıştır (98,99). Daha önce tedavi alıp relaps olan hastalarda KVY %83-88 iken yanıtsız hastalarda KVY %29-33 olarak saptanmıştır (100).

NS3 aktif bölgesine reverzibl olarak bağlanarak etki gösteren Boceprevir ile KVY oranları tedavi almamış grupta %63-66, tedavi almış grupta %59-66 ve kontrol grubunda %38-21 saptanmıştır (101,102).

Diğer proteaz inhibitörleri: Danoprevir, vaniprevir, narlaprevir gibi çok sayıda NS3/4A

proteaz inhibitörleri henüz araştırma evresindedir.

Polimeraz inhibitörleri STAT-C grubu ilaçların diğer bir sınıfıdır. Nükleos(t)it inhibitörlerinden valocitabine, allosterik non-nükleosid inhibitörlerinden bezimidazole, thiophene, benzothiadiazine ve benzofuran bu grup ilaçları oluşturur.

NS5A inhibitörleri ve cyclophilin inhibitörleri çalışma aşamasında olan diğer ilaçlardır.

Etki süresi uzun olan inteferon alfa ile KVV oranları farklı değildir (103).

### **2.1.8. Hepatit C Virüsünün Ekstrahepatik Bulguları**

KHC birçok ekstrahepatik hastalık ile ilişkilidir ve birçok vakada bu durum viral enfeksiyon ile direkt ilişkili olarak bulunmuştur. Bu hastalıklar arasında hematolojik hastalıklar (Mikst kryoglobulinemi ve lenfoma), otoimmün hastalıklar (tiroidit ve otoimmün antikor pozitifliği), renal hastalıklar, dermatolojik hastalıklar (liklen planus-porfiria kütanea tarda) sayılabilir. KHC hastalarının %38'inde en az bir karaciğer dışı hastalık gözlenmektedir. Ekstrahepatik hastalıkların bazılarının HCV ile yakın ilişkisi varken, bazı ekstrahepatik hastalıklarda HCV ile arasında ilişkiden şüphelenilmekte ve bazı hastalıklarda ise sadece tecrübeye dayalı ilişki gözlemlenmiştir. Tablo 2.3'te bu bulgular 4 grup halinde sınıflanmıştır (104).

**Tablo 2.3 HCV infeksiyonunun ekstrahepatikbulgularının sınıflandırılması**

**1.Yüksek prevalans ve patogenezi tanımlanmış ilişkiler**

\*Mikst kriyoglobulinemi

**2.Kontrollere göre yüksek prevalansı olmasına dayanılarak tanımlanan ilişkiler**

\*B hücreli NHL

\*Monoklonal gammopatiler

\*Porfirie kutanea tarda

\*Likten planus

**3.Patogenezi belirlenmesi gereken ilişkiler**

\*Otoimmün tiroidit

\*Tiroid kanseri

\*Sikka sendromu

\*Alveolit-akciğer fibrozisi

\*Diabetes mellitus

\*Non-kriyoglobulinemik nefropatiler

\*Ateroskleroz

**4.Tecrübeye dayalı gözlemler**

\*Psoriasis

\*Periferik/santral nöropatiler

\*Kronik poliartrit

\*Romatoid artrit

\*Poliarteritis nodoza

\*Behçet hastalığı

\*Polimiyozit/dermatomiyozit

\*Fibromiyalji

\*Kronik ürtiker

\*Kaposi psödosarkomu

\*Vitiligo

\*Kardiyomiyopatiler

\*Mooren kornea ülseri

\*Nekrolitik akral eritem



Esansiyel mikst kriyoglobulinemi lenfoproliferatif bir hastalık olup küçük-orta boyutta dolaşan immün kompleks depozitleri ile karakterize bir hastalıktır. Hastalar genellikle palpable purpura, artralji ve güçsüzlük klinik triadı ile başvururlar. Ancak bunun dışında, böbrek, periferik sinir ve beyin tutulumu da olabilir. İnterferon alfa tedavisine cevap veren ve viral yükü azalan hastalarda kriyoglobulinemi semptom ve bulguları da gerilemektedir (105). Kriyoglobulineminin ileri evre fibrozis ile korele olduğu saptanmıştır (106).

HCV enfeksiyonu ile B hücreli non-hodgkin lenfoma arasındaki ilişki gösteren bir çok çalışma yayınlanmıştır. Yapılan bir kohort çalışmasında HCV pozitif hastalarda kontrol grubuna göre non-Hodgkin lenfoma riski %28 oranında artmaktadır (107). Primer hepatik lenfoma ile HCV arasındaki ilişki bilinmektedir (108).

1020 HCV ile enfekte hastanın incelendiği bir çalışmada hastaların %48'inde sjögren sendromu, %15'inde romatoid artrit, %13'ünde sistemik lupus eritematozus, %8'inde poliarteritis nodoza, %6'sında antifosfolipid antikor sendromu saptanmıştır (109).

Kronik HCV hastalarında dolaşan otoantikor varlığı oldukça sıktır. Bu hastaların %40-65'inde anti nükleer antikor, romatoid faktör, antikardiyolipin antikor, düz kas (sm) antikor, anti tiroid antikorları görülür (110).

### **2.1.9. Doğal Seyir**

Bir çok çalışmada kronik enfeksiyonlu hastalarda 20 yıl içinde önemli oranda siroz gelişeceği gösterilmiştir (8,111-114). Bulaş yolu kan transfüzyonu olan hastalarda 25 yıldan kısa süreli takiplerde tüm nedenlere bağlı mortalitede genel olarak risk artışı saptanmamıştır. Ancak karaciğerle ilişkili mortalite hepatit C grubunda daha yüksek bildirilmiştir (113). Bu gözlemler akut enfeksiyon sonrası tüm hastaların kronik hastalıkla karşılaşmayacağına ve karaciğer hastalığı geliştirmeyeceğini düşündürmektedir (Şekil 2.3).

Post-transfüzyon KHC'li 131 hastalık bir seride transfüzyondan ortalama 22 yıl sonra hastalar değerlendirilmiş %23 kronik aktif hepatit, %51 siroz ve %5 hepatoselüler karsinom saptanmıştır (8). Enfeksiyon başlangıcından siroz gelişene kadar geçen ortalama süre 20.6 yıl olarak bildirilmiştir (114).

Siroz gelişimi genellikle sessiz olmasına rağmen, siroz gelişen hastalar kronik hepatiti olanlara göre daha semptomatiklerdir. Ancak hiçbir semptom, fiziksel bulgu ya da laboratuvar yöntemi siroza spesifik değildir. Serum bilirubin yüksekliği, hipoalbuminemi ve trombosit düşüklüğü, protrombin zamanında uzama tanıda yardımcı testler olarak kullanılabilir (115).

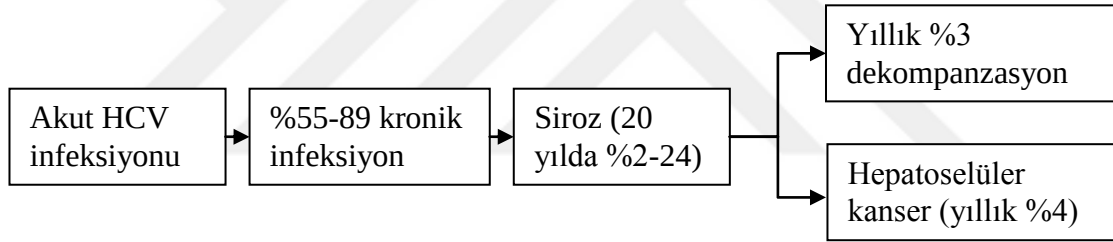
Serum AFP düzeyi siroz ya da HCC'ye özgü olmayıp KHC'li hastalarda hafif yükselmiş olabilir. Sirozlu hastaların %43'ünde HCC olmamasına rağmen AFP 10-100 ng/ml

arasında tespit edilebilir, ancak her AFP yüksekliğinde HCC'yi ekarte etmek için görüntüleme yapılması, ve sonuçları negatif olsa bile hastanın birkaç ay izlenmesi gereklidir.

Sirozlu hastalarda yılda % 0-3 arasında HCC gelişimi saptanmıştır (79,116). HCV'li hastalarda HBV'li hastalardan farklı olarak HCC neredeyse her zaman sirozlu hastalarda görülmektedir, bu da sirozun HCC gelişimi açısından major risk faktörü olduğunu düşündürmektedir.

Yaşam süresi sirozun gelişmesine bağlıdır. Kompanse sirozlu hastalarda 3 yıllık yaşam süresi %96, 5 yıllık yaşam süresi %91 ve 10 yıllık yaşam süresi %79 olup, dekompanzasyon gelişince 5 yıllık yaşam süresi %50'ye düşmektedir (116). Sirozlu hastalarda tedavi karaciğer naklidir. Nakil sonrası 5 yıllık yaşam süresi karaciğer yetmezliğine yol açan diğer nedenler nedeniyle nakil yapılan hastalarla benzer olmasına rağmen (%60-80), nakil yapılan hemen her hastada HCV enfeksiyonu rekürrensi görülür.

**Şekil 2.3. HCV enfeksiyonunun doğal seyri**



#### **2.1.10. HCV ile Enfekte Hastalarda Karaciğer Nakli**

Gelişmiş ülkelerde erişkinlerde en sık karaciğer nakil sebebi kronik HCV enfeksiyonudur. Ancak nakil sonrası hemen her hastada nüks görülmektedir. Nakil sonrası mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni hastalığın nüksüdür. Genel olarak, hastalık nakil öncesi dönem ile karşılaştırıldığında daha agresif bir seyir izler (117). Rekürrensi önleyecek etkili bir tedavi yöntemi yoktur. Nakil sonrası antiviral tedavi kararı histolojik inceleme ile konulur. Tedavi olarak peginterferon/ribavirin tedavisi kullanılır, ancak başarı oranları düşüktür. İlaç yan etkileri sık görülür ve ciddidir. Tedavinin sağkalımı iyileştirdiğini gösteren kanıt bulunmamaktadır.

### 2.1.11. Kronik Hepatit C, Hepatosteatozis ve Metabolik Değişiklikler

Hepatosteatoz, kronik HCV enfeksiyonunun iyi gösterilmiş bir karakteristiğidir (118). KHC olan hastalarda da yaklaşık %50 oranında hepatosteatoz bulunmakta ve bu hastalığın progresyonunu hızlandırmaktadır (28, 29). Yeni yapılan çalışmalar NAFLD, insülin rezistansı ve karaciğere artmış yağ asidi alımının, KHC’de steatoz patogeneğinde önemli rolü olduğunu göstermektedir. KHC’li hastalarda hepatosteatozun patogeneğinde önemli rol oynayan insülin rezistansı visceral adipoz doku ve hepatosteatozdan bağımsızdır ve HCV genotipi ile ilişkisi yoktur (30). Kronik HCV enfeksiyonu ve insülin rezistansı arasındaki yakın ilişki bilinmesine rağmen, bu ilişkinin patojenik temeli halen aydınlatılmayı beklemektedir. Epidemiyolojik ve deneysel veriler HCV kor proteinin insülin sinyalini çoğunlukla TNF- $\alpha$  ve SOCS ailesinin üyelerini aktive ederek bozduğunu göstermiştir (30-32). Bu değişiklikler, periferik lipolizle serbest yağ asitlerinin artması, lipogenez ile ilgili faktörlerin aktivasyonu, yağ asidi oksidasyonunun azalması, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) oluşumunun azalması yoluyla hepatik steatoza yol açabilirler (119). HCV enfeksiyonu ana olarak HCV kor proteini aktivitesi aracılığıyla, hepatositlerdeki ‘peroksisome proliferator-activating receptor’ (PPAR)- $\alpha/\gamma$ ’nın aktivite ve ekspresyonunu azaltır (120). Bu etkiler virüs yaşamı ve proliferasyonu için stratejileri oluşturabilir. PPAR $\alpha$  ve PPAR $\gamma$  transkripsiyonel olarak sırasıyla yağ asidi  $\beta$ -oksidasyonu ve insülin sensitivitesini regüle ederler. PPAR $\gamma$  agonisti olan tiazolidindionlar ile KHC’li hastalarda insülin sensitivitesi iyileşir. Bir anjiyotensin II reseptör blokörü ve parsiyel PPAR $\gamma$  agonisti olan telmisartanın KHC’si olan hastalarda karaciğer hasarı ve insülin rezistansını düzeltici etkisi gösterilmiştir (121).

HCV enfeksiyonu ve lipid metabolizması arasında da yakın ilişki saptanmıştır. Hepatosteatozun patogeneğinde konakçı metabolik faktörlerinin ve viral faktörlerin bulunması muhtemeldir. Yağ veziküllerinin membranında yerleşen HCV kor proteinleri SREBP-1c’yi aktive ederek karaciğerde yağ birikmesini indükler (122,123). Bu ayrıca, VLDL’nin birikmesi ve atılması için ihtiyaç duyulan ‘mikrozomal trigliserid transfer protein’ (MTP) aktivitesini inhibe eder (124). HCV enfeksiyonu PPAR $\alpha$ ’nın hepatik ekspresyonunu azaltır, böylelikle SREBP-1 ve -2 aktivitesini artırarak yağ asidi alımını negatif olarak ve  $\beta$ -oksidasyonu pozitif olarak regüle eder, ve *de novo* lipid ve kolesterol sentezini artırır (123,125).

## 2.2. KARACİĞER FİBROZİSİN İNVAZİV VE NONİNVAZİV OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

HCV infeksiyonunda progresif hepatik hasar riski oldukça değişkendir, bazı hastalarda 10 yıllar sonra bile çok az yada hiç değişiklik olmazken, bazıları hızlıca siroza ilerler (126). Tedavi öncesi ve tedavi sırasında hepatik fibrozisi değerlendirmek, kronik karaciğer hastalığının evresini belirlemek ve prognozu belirlemek için oldukça önemlidir. Hafif yada orta dereceli fibroze işaret eden klinik bulgu veya semptom yoktur. Bundan dolayı karaciğer hasar derecesinin belirlenmesi genellikle önerilmektedir. Karaciğer fibrozisinin tanısı transient elastografi, histoloji gibi non-invaziv ve invaziv metodlara dayanır. Bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntülemedeki gelişmelere rağmen bu teknikler erken fibrozisi görüntülemede güvenilir değildir. Halen altın standart olmasına rağmen karaciğer biyopsisi, invaziv olması nedeni ile kısıtlılığı olan bir tekniktir ve hastalar tarafından kabul edilebilirliği azdır. Bundan dolayı, karaciğer biyopsisi gerekliliğini ortadan kaldırmak için son yıllarda fibrozisin non-invaziv, direkt ve indirekt serum parametreleri oldukça sık çalışılmıştır.

Karaciğer biyopsi numunesinin incelenmesi, hepatik hasarın farklı inflamasyon dereceleri ve fibroz evrelerini kuantifiye etmek için kullanılır (126,127). Birkaç farklı skrolama sistemi kullanılmaktadır ve bunlar tanımlama ve muhtemel skor aralıkları açısından farklıdırlar. İlk kullanılan sistem Knodell ve arkadaşları tarafından tanımlanan histoloji aktivite indesidir (HAI). Bu sistemin komponentleri periportal inflamasyon ve nekroz (0 ile 10 arasında derecelendirilir), lobuler inflamasyon ve nekroz (0 ile 4 arasında), portal inflamasyon (0 ile 4 arasında), ve fibrozisi (0 ile 4 arasında) içerir. Bu skrolama sistemi inflamasyon ve fibrozu tek skorda birleştirir. Scheuer dereceyi evreden ayıran basitleştirilmiş bir skrolama sistemi oluşturmuştur; portal inflamasyon ve interface hepatit (0 ile 4 arasında), lobüler aktivite (0 ile 4 arasında) ve fibroz evresi (0 ile 4 arasında). İshak sistemi Knodell sisteminin modifikasyonudur, fakat histolojik derece ve evresi ayırmaktadır. İshak fibroz skoru 0 ile 6 arasındadır (1 veya 2, portal hepatik ekspansiyon; 3 veya 4, köprüleşme fibrozisi; 5 veya 6, siroz). Daha fazla sayıda fibrozis derecelerinin bulunması İshak skorunun klinik çalışmalar açısından fibrozis progresyonunu skrolamak açısından popüler yapmıştır. Şu anda METAVİR skrolama sistemi en popüler olanıdır; daha önce bahsedilen sistemlerin hepsinden daha basittir. İnflamasyon 0 ile 4 arasında (yok, hafif, orta ve ciddi) derecelendirilmiş, fibrozis 0 ile 4 arasında (1, portal fibrotik ekspansiyon; 2, septa formasyonu ile birlikte portal fibroz; 3, köprüleşme fibrozu, 4, siroz) evrelenmiştir.

Halen inflamasyon derecesi ve fibrozis evresini belirlemede karaciğer biyopsisi standart olarak düşünülse de, biyopsinin birçok kısıtlayıcı faktörleri mevcuttur; (1) morbidite (hastaların yaklaşık %30'unda ağrı, ve %0.3'ünde kanama veya safra kaçağı oluşması) ve mortalite (%0.03), (2) maliyeti, (3) hastaların kabul zorluğu, (4) bulguların değerlendirilmesinde araştırmacılar arasında değişkenlik (mevcut skorum sistemi ile fibrozis evresini değerlendirirken hepatopatolojistlerin kendileri ve diğerleri ile aralarındaki uyum sırasıyla yaklaşık %90 ve %85'tir), (5) özellikle siroz tanısı için bulguları yorumlamada yanlışlık (%15 yanlış negatiflik), (6) örnekleme hatası (aynı anda sağ ve sol loblardan alınan biyopsilerde hastaların %33'ünde 1 evre farkı, %2.4'ünde 2 evre farkı görülmüştür) (12,13). Araştırmacının kendisi ve başkaları ile arasındaki değişkenlik tecrübesiz patolojistin komplike skorum sistemlerini kullanması ile artmaktadır. Örnekleme hatası özellikle küçük biyopsi numunesi alındığında artmaktadır. Biyopsi en az 16 G iğne ile alınmalı, 15-20 mm veya daha uzun olmalı, ve 11 veya daha fazlası optimal olarak düşünülmesine rağmen en az 6 portal alan içermelidir (128,129).

Biyopsinin sınırlayıcı faktörlerinden dolayı fibrozisi tahmin etmek için birçok non-invaziv test çalışılmasına rağmen, sadece birkaç tanesi klinik pratiğe girmiştir.

Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi mevcut görüntüleme yöntemlerinin fibrozis evrelemedeki sensitiviteyi düşüktür. Bunlar fibrozisi erken evrede tespit edemezler.

Ultrasonografik bulguların yorumlanması yüksek oranda uzmanın tecrübesine bağlıdır. Ancak tecrübeli ellerde bile ultrason ile erken evre fibrozis tespit edilemez. Özelleşmiş merkezlerde yüzey nodüleritesi ve splenomegali varlığına dayanarak ultrasonografi ile %82-88 doğrulukta siroz tanısı, ve %84 doğrulukta köprüleşme fibrozu tanısı konulmaktadır (130). Günlük klinik pratikte bu doğruluğun çok daha düşük olması beklenmektedir.

Transient elastografi (fibroscan) hem ultrason (5 MHz) hem de düşük frekans (50 Hz) elastik dalgaları kullanan yeni noninvaziv bir tekniktir, bunların ilerleme hızı direkt olarak doku elastisitesi ile ilgilidir. Bu karaciğer katılığını ölçerek fibrozisi kuantifiye etmeye çalışır. Ölçüm derinliği cilt yüzeyinden itibaren 25-65 mm'dir ve her bir hasta için 10 ölçüm gereklidir. Mevcut cihazlar yaklaşık 1 cm çapında ve 5 cm uzunluğundaki silindirik karaciğer dokusunun katılığını ölçerler. Özellikle erken evre fibrozisi olanlarda, steatoz ve nekroinflamatuvar aktivite karaciğer katılığı ve fibrozis arasındaki ilişkiye etki etmesine rağmen, teknik başarı ile tekrar uygulanabilir ve araştırmacının kendisi ve başkaları arasındaki değişkenlik düşüktür.

Şu ana kadar KHC’li hastalar ana olarak transient elastografi ile değerlendirilmişlerdir. KHC’li 106 hastada METAVIR sınıflandırma sistemine göre farklı fibrozis evreleri için ‘areas under the receiver operating curves’ (AUROC) belirlenmiştir. AUROC ciddi fibrozis (F2) için 0.88 ve siroz için 0.99 olarak tespit edilmiştir (131). KHC’li 327 hastadan da benzer sonuçlar bildirilmiştir. AUROC F2 için 0.79, F3 için 0.91 ve F4 (siroz) için 0.97 saptanmıştır (132). 711 hastalık bir çalışmada NASH’li 26 hastada ciddi fibrozis için AUROC 0.8 ve siroz için 0.96 çıkmıştır (133).

KHC’li 183 hastada uygun şekilde transient elastografi biyokimyasal belirteçlerle ayrı ve kombine olarak karşılaştırılmıştır (fibrotest ve aspartat transaminaz-trombosit oran indeksi (APRI)) (134). Bir reviewde, transient elastografinin etkinliği üzerine mevcut verilerde AUROC F2 için 0.79-0.83, F3 için 0.90-0.91 ve F4 için 0.91-0.97 arasında tespit edilmiştir. Bu tekniğin etyolojiden bağımsız olarak siroz tanısını koyabilmede pozitif ve negatif prediktif değeri sırasıyla %70-95 ve %77-95 olarak tespit edilmiştir (135). Yeni bir metaanalizde transient elastografinin ileri fibrozda iyi tanısal değerinin olduğunu, ancak erken evre sirozda sonuçların büyük değişkenlik gösterdiği rapor edilmiştir (16).

Transient elastografi ile tespit edilen karaciğer katılığı ile hepatik venöz basınç gradienti arasında ilişki saptandığı için, transient elastografi ile karaciğer katıllığının ölçülmesi portal hipertansiyonu olan hastaların non-invaziv olarak saptanmasında kullanılabilir.

FibroSure (FibroTest olarak da bilinir) fibrozisin non invaziv ölçümüdür, kompozit skor oluşturur,  $\alpha$ 2-makroglobulin, haptoglobin, apolipoprotein A-1, gamma glutamil transpeptidaz ve total bilirubinin serum düzeylerinden hesaplanmıştır ve yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiştir (13). Bu test evre 0 ve 1 fibrozisle sirozu doğru şekilde sınıflayabilirken, ara skorlarda kullanılabilirliği azalmaktadır.

AST platelet oran indeksi (APRI) primer olarak sirozun tanısını koyma yada dışlamada kullanılır (136). Başlangıç değerlendirmesi ile sirotik hastaların %81’i 0.5’e eşit veya altında doğru şekilde kategorize edilir; bununla beraber indeks daha düşük fibrozis seviyelerini ayırt edemez ve tekrarlanabilirliği şüphelidir (128,137).

Yapılan bazı çalışmalarda hepatit C’li hastalarda noninvaziv testlerin hepatik fibrozisi tahmin etmede doğrulukları Tablo 2.4’te gösterilmiştir (13,136,138).

**Tablo 2.4. Hepatit C’li Hastalarda Non-invaziv Testlerin Hepatik Fibrozisi Tahmin Etmede Doğrulukları**

| TEST                              | Hasta Sayısı | Fibroz Evreleme Sistemi | Karşılaştırılan Fibrozis (F) evreleri | Sensitivite (%)* | Spesifite (%)* | Fibrozis-Siroz İçin PPV (%) | Test Doğruluğu (%) <sup>†</sup> |
|-----------------------------------|--------------|-------------------------|---------------------------------------|------------------|----------------|-----------------------------|---------------------------------|
| APRI                              | 270          | Ishak                   | F0-2 ile F3-6                         | 41               | 95             | 88                          | 70                              |
|                                   |              |                         | F0-4 ile F5-6                         | 89               | 75             | 57                          | 77                              |
| Transient elastografi (Fibroscan) | 327          | METAVIR                 | F0-1 ile F2-4                         | 56               | 91             | 88                          | 68                              |
|                                   |              |                         | F0-3 ile F4                           | 86               | 96             | 78                          | 94                              |
| FibroSure                         | 339          | METAVIR                 | F0-1 ile F2-4                         | 100              | 22             | 50                          | 57                              |
|                                   |              |                         | F0-2 ile F3-4                         | 70               | 95             | 91                          | 84                              |

APRI, AST-platelet oran indeksi; PPV, pozitif prediktif değer  
\*Yüksek evreli fibrozis ile düşük evreli fibrozisi ayırt etmekteki sensitivite ve spesifite  
† Doğruluk = (sensitivite)(yaygınlık) + (spesifite)(1 – yaygınlık)

Non-invaziv testler dramatik olarak gelişmesine rağmen, şu anda kullanılan testlerin hepsinin kısıtlılıkları vardır. İlki; bu testler NASH gibi birlikte olan potansiyel hastalıkların değerlendirilmesinde kullanılamaz. İkincisi; hepatik inflamasyonun derecesi bu testlerle belirlenemez. Üçüncüsü; bu testlerin kullanılabilirliği diyaliz hastaları, HIV pozitif hastalar, karaciğer nakil alıcıları ve otoimmün durumlar gibi spesifik popülasyonlarda açıklığa kavuşturulmamıştır. Dördüncüsü; bazı non-invaziv testlerle siroz doğru şekilde tahmin edilse bile fibrozis skorunun tam ayırt edilmesi, biyopsi incelemesi kadar güvenilir değildir. Kısıtlılıklara rağmen karaciğer biyopsisi için kontrendikasyonu olan hastalarda (hemobili, antikoagulan tedavi) veya karaciğer biyopsisini kabul etmeyen hastalarda non-invaziv testler hastalığın yönetimi ve prognozu belirleme açısından yardımcı olabilir.

KHC’li hastaların yönetiminde karaciğer biyopsisinin rolü için aşağıdaki öneriler yapılabilir. Serum aminotransferaz yüksekliğinden bağımsız olarak bazal karaciğer biyopsisi önerilir, ancak mutlak değildir; genotip 1 ve 4 için karaciğer histolojisi tedavi planını etkileyeceği zaman, genotip 2 ve 3 için hasta tedaviyi ertelemek istediği zaman başlangıç değerlendirmesi amacı ile biyopsi önerilir (139). Siroz, klinik (asit, splenomegali, spider anjiom, düşük platelet sayısı ve uzamış protrombin zamanı) veya görüntüleme yöntemleri (karaciğerin nodüleritesi, portal hipertansiyon bulguları) ile belirlendiğinde karaciğer

biyopsisi gerekli değildir. Yine, HCV eradikasyonu sonrası karaciğer histolojisi genellikle önemli ölçüde iyileştiği için, başarılı bir antiviral tedavi sonrası biyopsi endikasyonu yoktur.

Tedavi sırasında KVV sağlanamayan hastalarda her 4-5 yılda bir karaciğer histolojisi tekrar değerlendirilmelidir (139-141). Başlangıçta evre 0 veya 1 fibrozisi olanlarda, fibrozis progresyonunu takipte non-invaziv ölçümler yeterli olabilir. Bununla beraber, evre 2 veya 3 olanlarda tipik olarak siroz gelişimi için karaciğer biyopsisi önerilir; eğer ispatlanırsa, varis veya hepatoselüler karsinom surveyans ihtiyacını gösterir. Gelecekte HCV enfeksiyonlu hastaların yönetimi amacıyla fibrozisi belirlemek için non-invaziv testlerin rolünün artması muhtemeldir.

### **2.3. NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI KLİNİKTEKİ YERİ**

Kan NLO lökosit formülünden hesaplanılabilen basit bir subklinik inflamasyon belirtecidir. Bu oran devam eden inflamasyonu gösteren nötrofiller ve düzenleyici mekanizma olan lenfositlerden dolayı iki farklı immün yolağıyla ilgili bilgileri entegre eder (38,39). Sistemik inflamasyonda NLO, inflamasyonu yansıtan nötrofilinin zararlı etkisini ve fizyolojik stresi yansıtan lenfopeniyi entegre eden yararlı bir prognostik belirteçtir (142). Yapılan bir çok çalışmada, akut koroner sendromlarda ve koroner arter hastalıklarında NLO'nın prognozu tahmin etmedeki rolü gösterilmiştir (39,42,142,143). Yine yapılan çalışmalarda çoğu malign hastalıkta (mide kanseri, kolorektal kanser, serviks kanseri, renal hücreli kanser, ...) NLO'nın hastalığa bağlı mortalite ve tedavi sonrası rekürrens riskini tahmin etmede kullanılabileceği gösterilmiştir (40,41,144,145). Türkiye'de yapılan bir çalışmada evre 4 kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda NLO 3 olan hastaların daha hızlı progresyon gösterdiği ve bu oranın artmasının kötü prognoz ve diyalize gidişle ilişkili olduğu gösterilmiştir (146). Akut pankreatitli 283 hasta ile yapılan bir çalışmada eşik değeri 4.7'nin üzerinde olduğunda NLO'nın hastalığın ciddiyetinin basit bir göstergesi olduğu, ve kötü gidişi tahmin etmede total lökosit oranından daha üstün olduğu tespit edilmiştir (147).

Yeni yapılan toplam 101 hastayı içeren bir çalışmada 'alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı'nda (NAFLD) NLO'nın hastalığın alkole bağlı olmayan steatohepatit (NASH) ve histolojik evresi ile güçlü şekilde ilişkili olduğu, ve ileri evre hastaları tanımlamada kullanılabileceği gösterilmiştir (43).



### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde Eylül 2005 ile Mart 2012 tarihleri arasında HCV enfeksiyonu tanısı ile takip edilen hastaların hepatoloji poliklinik dosyaları ve elektronik dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. En az 6 aydır bilinen Anti HCV Ab ve HCV RNA pozitifliği olup KHC tanısı histoloji ile konfirme edilmiş olan hastaların karaciğer biyopsisi ve 1 hafta içinde yapılan tam kan, lökosit formülü, biyokimya sonuçları ile demografik ve klinik verileri retrospektif olarak toplandı.

Klinik, labratuar ve histolojik olarak siroz tanısı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Kronik hepatite yol açabilen hepatit B virüs enfeksiyonu, >20 gr/gün alkol kullanım öyküsü, otoimmün hepatit, Wilson hastalığı, hemokromatozis gibi hastalıklar ile hepatoselüler kanser, diğer maligniteler, hematolojik, romatolojik veya renal hastalık tanısı olanlar çalışmaya alınmadı. Yine karaciğer biyopsi tarihinden itibaren 1 hafta içinde tam kan, lökosit formülü ve karaciğer enzimlerine ait verileri olmayan hastalar çalışmadan dışlandı.

Kontrol grubu için hastanemiz gastroenteroloji polikliniğine dispeptik yakınmalar nedeni ile başvurmuş olan hastaların elektronik dosyaları retrospektif olarak tarandı. Öykülerinde karaciğer hastalığı, >20 gr/gün alkol kullanımı, aktif enfeksiyon, malignite, hematolojik, romatolojik veya renal hastalığı olmayan; ve elektronik dosyada karaciğer enzim düzeylerinin, albumin ve hemostazın normal olduğuna, HBs Ag, anti HCV Ab ve anti HIV Ab'nin negatif olduğuna ve karaciğer USG'sinin normal olduğuna dair verilerin mevcut olduğu hastalar kontrol grubu olarak alındı.

Patoloji raporlarında ISHAK evreleme skoru >2 olanlar ciddi fibroz, ≤2 olanlar hafif fibroz olarak tanımlandı (10,148). Karaciğer fibrozunun değerlendirilmesi için non-invaziv test olarak APRI testi kullanıldı (136). APRI test  $[(\text{serum AST} / \text{referans AST}) \times 100] / \text{platelet formülü ile hesaplandı}$ . Ayrıca hastaların lökosit formüllerinden mutlak nötrofil sayısı mutlak lenfosit sayısına bölünerek NLO hesaplandı. Daha sonra ciddi fibroz grubu, hafif fibroz grubu ve kontrol grubu, NLO ve APRI skoru açısından istatistiksel yöntemlerle karşılaştırıldı.

İstatiksel analizler PASW Statistics 17 (SPSS, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Kategorisel değişkenlerin istatistiksel önemi chi-square test ile değerlendirildi. Gruptaki ölçülebilir parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile test edildi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama, + ve - standart sapma (SD) olarak gösterildi. Bağımsız subgruplar için Mann-Whitney U test uygulandı. Parametrik gruplar için independent samples t-test kullanıldı. KHC grubu ile kontrol grubu arasındaki fark analysis of

variance (ANOVA) testi ile karşılaştırıldı. Two-tailed  $p$  değerinin 0.05 ve altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 4. BULGULAR

Çalışmaya KHC tanısı olan 62 hasta ile sağlıklı kontrol grubu için 40 kişi alındı. KHC grubunda hastaların 28'i erkek 34'ü kadın iken, kontrol grubundaki hastaların 20'si erkek 20'si kadındı. Ortalama yaş KHC grubunda ve kontrol grubunda sırasıyla 48.1 ve 45.4 idi. Hem cinsiyet hem de yaş açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmaya katılanların klinik özellikleri ve bazı tam kan değerleri, NLO ve APRI değerleri Tablo 4.1'de özetlenmiştir. Yine KHC grubunun bazı biyokimyasal parametreleri ve histolojik özellikleri ile kontrol grubunun bazı biyokimyasal parametreleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1. Çalışmaya katılan hastaların genel özellikleri**

|                                                  | <b>KHC grubu<br/>(n=62 )</b> | <b>Kontrol grubu<br/>(n=40 )</b> | <b>p</b> |
|--------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------|
| <b>Ortalama yaş (yıl)</b>                        | 48.1± 10                     | 45.4 ± 11                        | AD       |
| <b>Cinsiyet (E/K)</b>                            | 28 / 34                      | 20/20                            | AD       |
| <b>VKI</b>                                       | 27.9 ± 5.7                   | 29.5 ± 6.5                       | AD       |
| <b>INR*</b>                                      | 1.04 ± 0.09                  | 0.93 ± 0.06                      | <0.001   |
| <b>Lökosit (/mm<sup>3</sup>x10<sup>3</sup>)</b>  | 7.13 ±1.7                    | 7.04 ±1.9                        | AD       |
| <b>Platelet (/mm<sup>3</sup>x10<sup>3</sup>)</b> | 215 (99-365)                 | 249 (132-504)                    | 0.048    |
| <b>NLO*</b>                                      | 1.86 (0.89-3.94)             | 1.38 (0.73-2.93)                 | <0.001   |
| <b>APRI*</b>                                     | 0.55 (0.16-3.91)             | 0.21 (0.10-0.54)                 | <0.001   |

Veriler median (aralık) veya ortalama±SD olarak verilmiştir.

\*KHC grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

\*AD: Anlamlı değil

**Tablo 4.2 . Çalışmaya katılan hastaların biyokimyasal ve histolojik parametreleri**

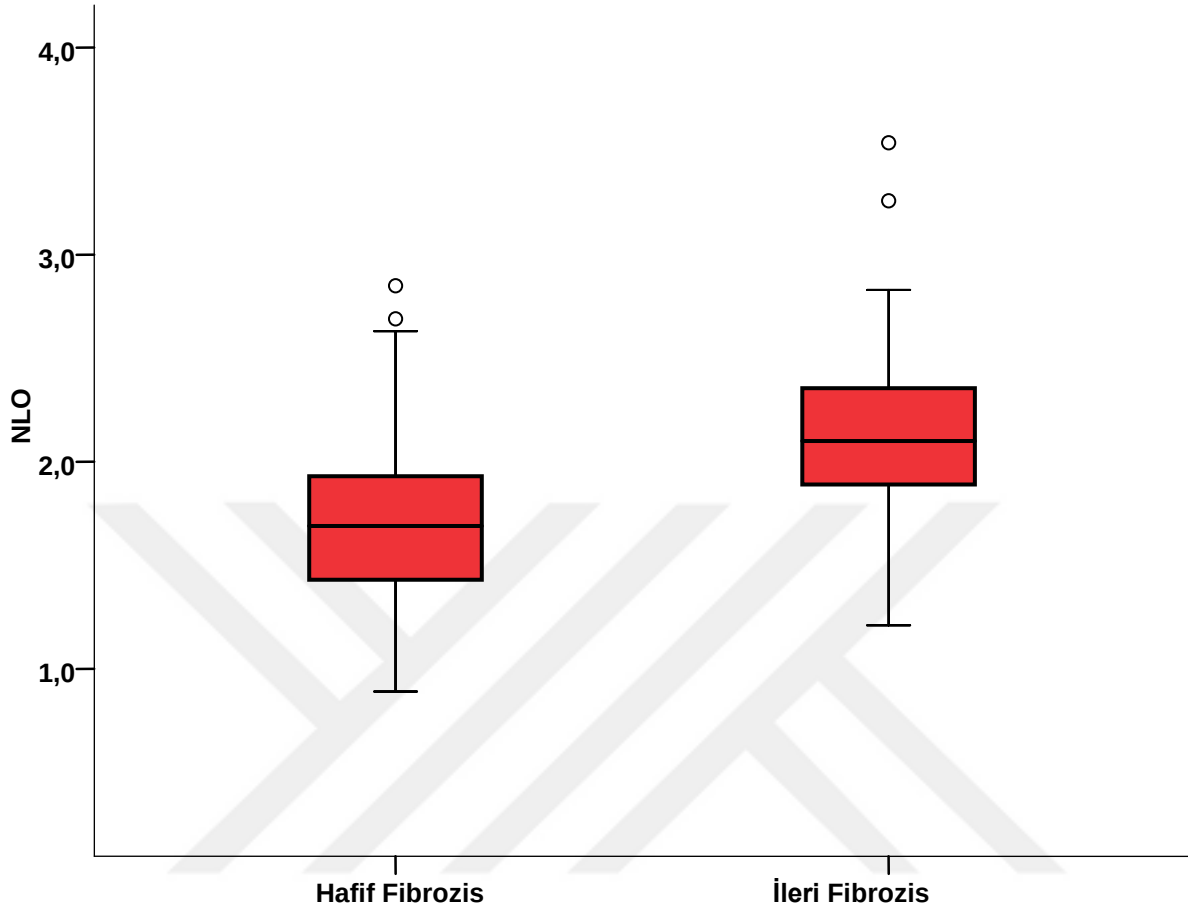
|                          | KHC grubu (n=62)                              | Kontrol grubu<br>(n=40) | p      |
|--------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------|--------|
| ALT (N:0-40 U/l)*        | 58 (17-870)                                   | 20 (9-46)               | <0.001 |
| AST (N:0-40 U/l)*        | 44.5 (18-265)                                 | 20 (16-31)              | <0.001 |
| ALP (N:40-130 U/L)*      | 82 (32-150)                                   | 66.5 (26-139)           | <0.001 |
| GGT (N:8-61 U/L)*        | 44.5 (12-345)                                 | 15.5 (8-67)             | <0.001 |
| T.Bil (N <1.2 mg/dl)*    | 0.71 (0.26-1.6)                               | 0.5 (0.23-1.3)          | 0.001  |
| D.Bil (N <0.3 mg/dl)*    | 0.2 (0-0.8)                                   | 0.11 (0-0.4)            | <0.001 |
| HCV-RNA ( kopya/ml)      | 61x10 <sup>4</sup> (5800-53x10 <sup>6</sup> ) |                         |        |
| AFP                      | 5.5 (1.2 -34.4)                               |                         |        |
| Fibroz evresi (0-6)      | 2 (0-5)                                       |                         |        |
| Histolojik derece (0-18) | 8 (4-14)                                      |                         |        |
| Hepatosteatoz varlığı    | 21 (33.9%)                                    |                         |        |

Veriler median (aralık) veya ortalama±SD olarak verilmiştir.

\* KHC grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur

KHC grubu ile kontrol grubunun NLO değerleri sırasıyla 1.86 (0.89-3.94) ve 1.38 (0.73-2.93) olarak saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.001$ ). ANOVA testinde, NLO değerinin ileri evre fibrozisi olan hastalarda hafif fibrozisi olanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ( $p=0.006$ ) (Şekil 4.1). KHC olan hastaların 23 (%37)'ü ileri evre fibrozisli (Ishak skoru > 2) iken 39 (%63)'ü hafif fibrozisli (Ishak skoru ≤ 2) idi. Ortalama NLO değerleri ileri evre fibrozisli hastalarda hafif fibrozisi olanlara göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla 2.10 (1.21-3.54) ve 1.71(0.89-3.94),  $p=0.006$ ). İleri fibrozisli ve hafif fibrozisli hastaların karakteristik özellikleri Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

**Şekil 4.1. Hafif fibrosis ile ağır fibrosisın kıyaslanmasını gösteren box plot**



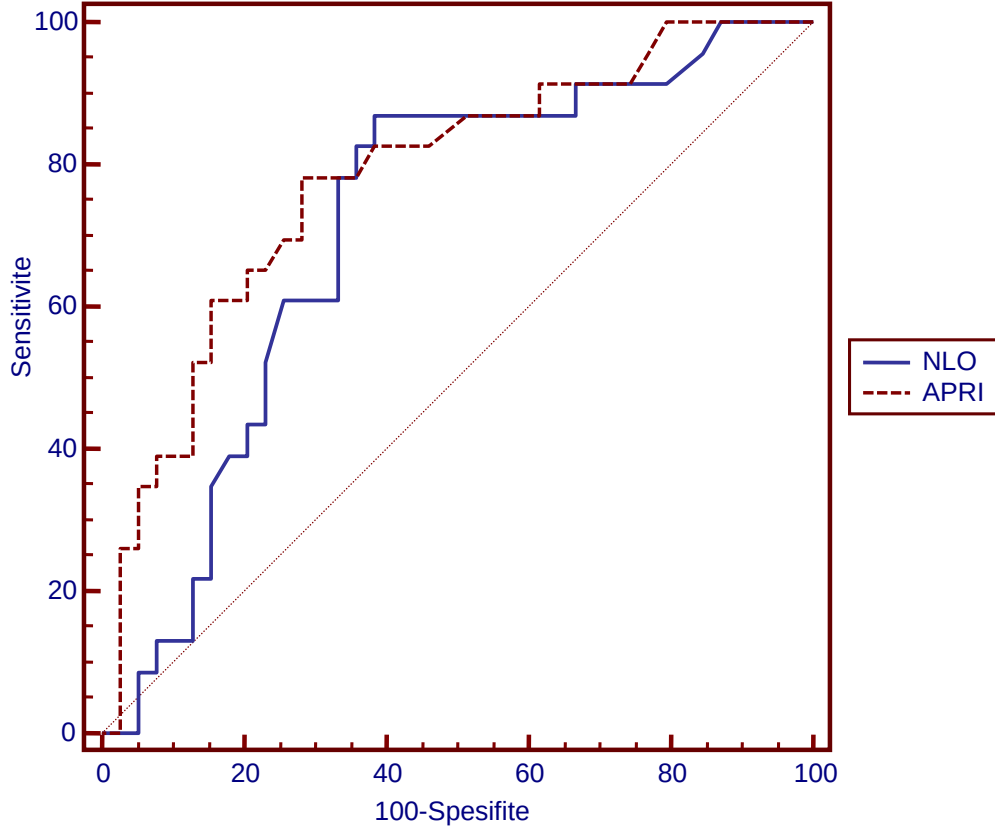
**Tablo 4.3. KHC’li hastaların karaciğer biyopsisindeki fibroz düzeylerine göre biyokimyasal değerleri.**

|                           | <b>İleri Fibrozis<sup>§</sup></b><br><b>(n=23)</b>           | <b>Hafif Fibrozis<sup>§</sup></b><br><b>(n=39)</b>           | <b>P</b> |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------|
| <b>HCV-RNA</b>            | 58x10 <sup>4</sup> (53x10 <sup>3</sup> -12x10 <sup>6</sup> ) | 63x10 <sup>4</sup> (58x10 <sup>2</sup> -53x10 <sup>6</sup> ) | AD       |
| <b>NLO*</b>               | 2.10 (1.21-3.54)                                             | 1.71(0.89-3.94)                                              | 0.006    |
| <b>VKI (kg/m2)</b>        | 27.6 ± 5.08                                                  | 28.1±6.39                                                    | AD       |
| <b>APRI*</b>              | 0.99 (0.29-3.31)                                             | 0.46 (0.16-3.91)                                             | <0.001   |
| <b>ALT*</b>               | 107 (23-870)                                                 | 58 (31-332)                                                  | 0.017    |
| <b>AST*</b>               | 85 (30-233)                                                  | 44 (28-233)                                                  | 0.004    |
| <b>INR*</b>               | 1.13 (1.02-1.29)                                             | 0.98 (0.92-1.11)                                             | <0.001   |
| <b>Platelet</b>           | 184 (99-287)                                                 | 238 (143-365)                                                | 0.003    |
| <b>Total Bilirubin</b>    | 0.66 (0.51-0.80)                                             | 0.65 (0.46-0.93)                                             | AD       |
| <b>Ortalama Yaş (yıl)</b> | 48.3 ± 8                                                     | 48 ± 10.0                                                    | AD       |
| <b>Cinsiyet (E/K)</b>     | 15 / 8                                                       | 26 / 13                                                      | AD       |

§: İleri fibrozis İhsak evreleme skoru>2 olarak tanımlanmıştır  
§: Hafif fibrozis İhsak evreleme skoru ≤2 olarak tanımlanmıştır  
\*: İleri fibrozisli KHC’li hastalarda hafif fibrozisli KHC’li hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.  
AD: Anlamlı değil

Receiver operating characteristic (ROC) eğri analizinde ileri fibrozis için eşik NLR değeri 1.76 olarak tespit edildi (sensitivite 86.9%, spesifite 61.5%, NPV 88.9%, PPV 57.1%, AUC: 0.711) (Şekil 4.2, Tablo 4.4). Aynı zamanda ileri fibrozis için APRI testi eşik değeri 0.56 olarak tespit edildi (sensitivite 78.2%, spesifite 71.7%, NPV 84.8%, PPV 62.1%, AUC: 0.780).

**Şekil 4.2. İleri fibrozisi hafif fibrozisten ayırmak için nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ve AST-platelet oran indeksi (APRI) nin Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrileri.**



**Tablo 4.4. Karaciğer histolojisine göre ileri fibrozisten hafif fibrozisi ayırt etmek için nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ve AST-platelet oran indeksinin (APRI) doğruluğu ve Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi.**

|                      | AUC   | Sensitivite (%) | Specifite (%) | NPV (%) | PPV (%) |
|----------------------|-------|-----------------|---------------|---------|---------|
| NLO (cut-off: 1.76)  | 0.711 | 86.96           | 61.54         | 88,9    | 57.1    |
| APRI (cut-off: 0.56) | 0.780 | 78.26           | 71.79         | 84,8    | 62.1    |

## 5. TARTIŞMA

Yaptığımız çalışmada N/L oranı KHC tanısı konmuş hastalarda tanı anında, kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca, KHC hastalarının kendi içinde yapılan değerlendirilmesinde ileri evre fibrozisi olan hastalarda, hafif fibrozisi olan hastalara göre N/L oranı daha yüksek bulunmuştur.

Kan nötrofil/lenfosit oranı lökosit formülünden hesaplanılabilen bir inflamasyon belirticidir. Bu oran devam eden inflamasyonu gösteren nötrofiller ve düzenleyici mekanizma olan lenfositlerden dolayı iki farklı immün yolağıyla ilgili bilgileri entegre eder (38,39). Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda N/L oranının vücudun inflamatuvar durumun göstergesi olduğu ve solid tümörü olan hastalarda, akut koroner sendromu olan hastalarda prognozu tahmin etmede kullanılabileceği gösterilmiştir (40-42). Kanseri hastalarda N/L oranının kullanılması, tümör tarafından oluşturulan inflamatuvar cevabın nötrofil sayısı ile değerlendirilmesi, konakçı immünitesinin de lenfosit sayısı ile değerlendirilmesi temeline dayanır (149). Sistemik inflamasyonda N/L oranı, inflamasyonu yansıtan nötrofilinin zararlı etkisini ve fizyolojik stresi yansıtan lenfopeniyi entegre eden yararlı bir prognostik belirteçtir (142). Daha önceki çalışmalarda düşük N/L oranının sigara kullanma ve yüksek vücut kitle indeksi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hem obezite hem de sigara kullanma kronik sistemik inflamasyon ve artmış lökosit sayısı ile ilişkilidir, ve kemotaktik ve adezyon molekül aktivite artışı yoluyla nötrofillerin intravasküler kompartmandan periferik dokulara migrasyonun sağlayabilirler (150,151).

Daha önce yapılan birçok çalışmada, akut koroner sendromlarda ve koroner arter hastalıklarında N/L oranının prognozu tahmin etmedeki rolü gösterilmiştir (39,42,142,143). 2833 hasta ile yapılan bir çalışmada akut koroner sendromlu hastalarda N/L oranının yatış sırasındaki ve 6 aylık mortaliteyi tahmin etmede bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir (42). Yine yapılan çalışmalarda çoğu malign hastalıkta (mide kanseri, kolorektal kanser, serviks kanseri, renal hücreli kanser, ...) N/L oranının hastalığa bağlı mortalite ve tedavi sonrası rekürrens riskini tahmin etmede kullanılabileceği gösterilmiştir (40,41,144,145). Karaciğer metastazı olan kolorektal kanserli hastalarda N/L oranının 5'ten yüksek olmasının rekürrens riski ve kötü yaşam süresi için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (152). Başka çalışmalarda bu oranın hepatoselüler kanser nedeni ile karaciğer nakli veya karaciğer rezeksiyonu yapılan hastalarda sonucu tahmin etmede kullanılabileceği gösterilmiştir (153, 154). Türkiye'de yapılan bir çalışmada evre 4 kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda N/L oranı 3 olan hastaların daha hızlı progresyon gösterdiği ve bu oranın artmasının kötü prognoz



ve diyalize gidişle ilişkili olduğu gösterilmiştir (146). Akut pankreatitli 283 hasta ile yapılan bir çalışmada cut off değeri 4.7'nin üzerinde olduğunda N/L oranının hastalığın ciddiyetinin basit bir göstergesi olduğu, ve kötü gidişi tahmin etmede total lökosit oranından daha üstün olduğu tespit edilmiştir (147). Imtiaz ve arkadaşları 1070 kişi ile yaptığı çalışmada hipertansiyon ve diabetes mellitusu olan hastalarda N/L oranının sistemik inflamasyonla ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (155).

Yeni yapılan toplam 101 hastayı içeren bir çalışmada NAFLD'da N/L oranının, hastalığın NASH ve histolojik evre ile güçlü şekilde ilişkili olduğu ve ileri evre hastaları tanımlamada kullanılabileceği gösterilmiştir (43).

Yukarıda sayılan bu çalışmalar KHC hastalarında N/L oranının değerlendirilmesi gerekliliği konusunda önemli birer mihenk taşlarıdır. Bilindiği üzere KHC infeksiyonu metabolik sendrom, diabetes mellitus ve yağlı karaciğer (156) ile yakın ilişki içerisindedir. Ayrıca KHC infeksiyonunun doğal seyrinin de N/L oranı üzerinde belirleyici olabileceği de muhtemeldir. Özetle, KHC hem direkt etkileri hem de metabolik sendrom, diabetes ve yağlı karaciğeri tetikleyici etkileri ile N/L oranı üzerinde belirleyici bir rol oynayabilir. Vücuda giren virus, akut infeksiyon halinde antijen sunan hücreler (en önemlisi makrofajlar olmak üzere dendritik hücreler ve karaciğerde kuppfer hücreleri) tarafından CD4+ T lenfositlere sunulur. Burada Th hücrelerin alt grupları devreye girerek Th1 IL-2, interferon gamma, TNF alfa ve beta salınımını stimüle ederek hücrel immün cevabı aktive ederken, diğer yandan Th2 hücreler IL-4,5 ve 10 üzerinden humoral immün cevabı harekete geçirerek virüse karşı bir immün yanıt oluştururlar. Bu durum daima sitotoksik T hücre yanıtı ile beraberdir. Tüm bu akut viral yanıt sonrası defektif nötralizan antikorlardan ve virus ile enfekte poliklonal bir T lenfosit hücre grubunda oluşan, yetersiz bir viral klerensin ürünü olarak KHC infeksiyonu doğar (157). Burada lenfosit popülasyonunda infeksiyonu eradike etmekte bir defekt olduğu ancak tam olarak bu mekanizmaların ne olduğu belli değildir. Öte yandan, her ne kadar HCV genotip tip 3 ile ilintili olsa da, karaciğer yağlanması hemen tüm HCV infeksiyonlarında görülebilen ve iyi tanımlanmış bir klinik ve histolojik bulgudur. HCV infeksiyonu olan hastaların yaklaşık % 50 sinde karaciğer yağlanması vardır ve hastalığın prognozunu olumsuz olarak etkilemektedir (29,158). Metabolik sendromun patogenezinde bakıldığında inflamasyonun burada da önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Aynı şekilde metabolik sendromun karaciğerde yansıması olan yağlı karaciğer hastalığında da bu durum benzerdir. Tüm bunlar içerisinde insülin direnci merkezde yer almaktadır. Yapılan çalışmalar, HCV kor proteinin sitokin sinyal sistemi ailesi ve TNF alfa aktivasyonu ile insülin direncine yol açtığını bildirmektedir. Bu aktivasyon, inflamasyonun sekonder bir sonucu gibi görünmektedir (159).

Karaciğer fibrozisi, kronik karaciğer hastalıklarında değişik etyolojiler sonucu ortaya çıkan, karaciğerin normal iyileşme sürecinde ortaya çıkan ekstraselüler matriksin orantısız bir şekilde karaciğer parankiminde birikmesiyle karakterize karmaşık bir olaydır. Son yıllarda karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi için pek çok non-invaziv test geliştirilmiş olmakla beraber, karaciğer biyopsisi halen karaciğer fibrozisini değerlendirmede altın standardır. Karaciğer biyopsisi invaziv olması, çok nadir de olsa dramatik komplikasyonları olabilmesi, değerlendiren patoloğun deneyimiyle farklılıklar gösterebilmesi ve örnekleme hatası (Sampling error) gibi kısıtlamaları olması nedeniyle non-invaziv testler, karaciğer biyopsisi yerine kullanılmak üzere yoğun bir şekilde çalışılmaktadır. Bu testler direkt ve indirekt olarak karaciğer fibrozisini değerlendirmektedir. Direkt testler arasında hyaluronan, laminin, human cartilage glycoprotein 39 gibi testler sayılabilir. İndirekt belirteçler arasında AST/ALT oranı, APRI test, FIB-4 index (Platelet sayısı, ALT, AST ve yaş parametreleri kullanılarak hesaplanan bir indekstir) sayılabilir (160). AST/ALT oranı Giannini ve ark.nın ilk kez KHC hastalarında çalıştığı sirotik hastaların ayırımında kullanılan bir testtir. Basit hesaplanabilir olması ilgi uyandırmıştır. Bu çalışmada 1 yıllık izlem sonucunda %81.3 sensitivite and %55.3 spesifite ile sirozu ayırt etmiştir (161). FIB-4 index ilk kez HIV-HCV ko-infekte hastalarda hafif fibrozisi ağır ve ileri evre fibrozisten ayırmada kullanılmış, sensitivitesi %70, spesifitesi %97 olarak saptanmıştır (162). APRI test, AST ve trombosit sayısını kullanarak karaciğer fibrozisini KHC hastalarında değerlendiren diğer bir non-invaziv testtir. Bu çalışmada APRI test ileri evre fibrozisi %51 , sirozu %81 doğrulukla tespit etmiştir (136). En son olarak Pürnak ve ark. nın ortalama platelet hacmini (OPH) kullanarak KHC hastalarında ileri evre fibrosis ile hafif evre fibrosis ayırımı yapılmaya çalışılmış ve bu çalışmada OPH değerlerinde ileri evre fibrozisli hastalarda hafif fibrozis olan hastalara göre anlamlı derecede yükseklik saptanmıştır ( $8.99 \pm 0.57$  fL vs.  $8.19 \pm 0.50$  fL  $P < 0.001$ ). Yine bu çalışmada ROC eğrisi analizi yapılarak ileri evre fibrozisi için optimal alt değer 8.75 fL. saptanmıştır. (Sensitivite: %80.8, spesifite: %81.8, pozitif prediktif değer [PPV] %77.8, negatif prediktif değer [NPV] %84.4, doğruluk %81.3, AUC: 0.98  $P < 0.001$ ) (163). OPH klinikte kolay kullanılabilecek bir parametre olarak yaygın kullanım alanı bulabilir.

KHC hastalarında ve diğer kronik karaciğer hastalarında karaciğer fibrozisinde hepatik stellat hücrelerin aktivasyonu ve ortaya çıkan inflamatuvar yanıt lökositleri etkiler. Ayrıca stellat hücreler antijen prezente eden hücreler olarak görev yaparak lenfosit proliferasyonu veya apoptosisini etkileyebilirler. Karşıt şekilde spesifik lenfosit popülasyonları da stellat hücreleri etkilerler (164). Tüm bu patogenetik mekanizmalar karaciğer fibrozisinde lenfosit-

stellat hücre etkileşiminin önemini göstermektedir. Çalışmamızda saptadığımız yüksek N/L oranı ve ileri evre fibrozis bu durumun bir göstergesi olabilir.

Sonuç olarak NLO'nın KHC hastalarında ileri evre fibroziste yüksek saptanmış olması, KHC hastalığının tedavisinin bireyselleştirilmesinde önemlidir. Özellikle ülkemizde tedavi başlamak için karaciğer biyopsisi zorunluluğun olmaması, ülkemizde KHC hastalarının tedavisinde non-invaziv testlerin daha değerli bir hale gelmesine sebep olmuştur. Kolay elde edilebilir olması ve hesaplama kolaylığı diğer avantajlarıdır. Ancak NLO'nın rutin klinik pratiğe geçmesi ve tedavi ile bu parametrenin nasıl değiştiğinin belirlenmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- Hepatik fibrozun ciddiyetini belirlemek KHC tedavisi ve prognozunu belirlemek için önemlidir.
- 2- Karaciğer biyopsisi invaziv olması, patoloğun deneyimi ve örnekleme hatası gibi kısıtlamaları olması nedeniyle non-invaziv testler, karaciğer biyopsisi yerine kullanılmak üzere yoğun bir şekilde çalışılmaktadır.
- 3- NLO'nın KHC hastalarında ileri evre fibroziste yüksek saptanmış olması, KHC hastalığının tedavisinin bireyselleştirilmesinde önemlidir.
- 4- Özellikle ülkemizde tedavi başlamak için karaciğer biyopsisi zorunluluğun olmaması, ülkemizde KHC hastalarının tedavisinde non-invaziv testlerin daha değerli bir hale gelmesine sebep olmuştur.
- 5- Kolay elde edilebilir olması ve hesaplama kolaylığı diğer avantajlarıdır.
- 6- NLO'nın rutin klinik pratiğe geçmesi ve tedavi ile bu parametrenin nasıl değiştiğinin belirlenmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. ÖZET

**Tenlik İ. Kronik hepatit C infeksiyonu olan hastalarda nötrofil/lenfosit oranı ve bunun karaciğer fibroz derecesi ile ilişkisinin retrospektif olarak araştırılması. S.B. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, Gastroenteroloji Yan Dal Tezi, Ankara 2012.** Hepatit C virüsü (HCV) tüm dünyada kronik karaciğer hastalığının en önemli sebeplerinden biridir. Hepatik fibrozun ciddiyetini belirlemek kronik hepatit C (KHC) tedavisi ve prognozunu belirlemek için önemlidir. İnflamasyon derecesi ve fibroz evrelemesinde karaciğer biyopsisi halen referans metoddur. Karaciğer biyopsisinin invaziv olması, patoloğun deneyimi ve örnekleme hatası gibi kısıtlamaları olması nedeniyle non-invaziv testler, karaciğer biyopsisi yerine kullanılmak üzere yoğun bir şekilde çalışılmaktadır. Kan nötrofil/lenfosit oranı (NLO) lökosit formülünden hesaplanılabilen basit bir subklinik inflamasyon belirtecidir. Çalışmamızda kliniğimizde Eylül 2005 ile Mart 2012 tarihleri arasında HCV infeksiyonu tanısı ile takip edilen 62 hasta ve kliniğimize dispepsi şikayeti ile başvurup başka hastalığı olmayan 40 kişinin poliklinik takip dosyaları ve elektronik dosyaları retrospektif olarak incelendi. KHC grubunda hastaların 28'i erkek 34'ü kadın iken, kontrol grubundaki hastaların 20'si erkek 20'si kadındı. Ortalama yaş KHC grubunda ve kontrol grubunda sırasıyla 48.1 ve 45.4 idi. Hem cinsiyet hem de yaş açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. KHC grubu ile kontrol grubunun NLO değerleri sırasıyla 1.86 (0.89-3.94) ve 1.38 (0.73-2.93) olarak saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.001$ ). KHC olan hastaların 23 (%37)'ü ileri evre fibrozisli (Ishak skoru  $> 2$ ) iken, 39 (%63)'ü hafif fibrozisli (Ishak skoru  $\leq 2$ ) idi. Ortalama NLO değerleri ileri evre fibrozisli hastalarda hafif fibrozu olanlara göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla 2.10 (1.21-3.54) ve 1.71(0.89-3.94),  $p=0.006$ ). Receiver operating characteristic (ROC) eğri analizinde ileri fibrozis için eşik NLO değeri 1.76 olarak tespit edildi (sensitivite 86.9%, spesifite 61.5%, NPV 88.9%, PPV 57.1%, AUC: 0.711). Bu sonuçlara dayanarak NLO KHC olan hastalarda fibrozis evresini tahmin etmede kullanılabilir, ancak NLO rutin klinik pratiğe geçmesi ve tedavi ile bu parametrenin nasıl değiştiğinin belirlenmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Kronik hepatit C, karaciğer fibrozisi, nötrofil/lenfosit oranı

## 8. ABSTRACT

**Tenlik İ. Retrospective analysis of neutrophil/lymphocyte ratio and its relation with the stage of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Ministry of Health, Ankara Numune Training and Research Hospital, Department of Gastroenterology, Gastroenterology Minor Thesis, Ankara, 2012.** Hepatitis C virüs (HCV) is one of the leading causes of chronic liver disease in the World. Assessment of the severity of liver fibrosis is important to determine treatment and prognosis. Liver biopsy is still reference method for staging fibrosis and grading inflammation. Because of some limitations of liver biopsy (such as complications, experience of pathologist, sampling error) a lot of noninvasive tests are in search intensively to use instead of liver biopsy. Blood neutrophil to lymphocyte (N/L) ratio is a simple marker of subclinical inflammation that can be easily obtained from the differential white blood cell count. In our study we retrospectively investigate datas of 62 patients with chronic hepatitis C that folowed in our clinic and 40 patient that admitted to our clinic with complaint of dyspepsia and without any other diseases, between September 2005 and March 2012. In chronic hepatitis C group there was 28 male and 34 female patiens, in control group there was 20 male and 20 female patients. Mean ages in chronic hepatitis group and control groups were 48.1 and 45.4 years respectively. There is no difference statistically between two groups according to both sex and ages. Mean N/L ratio values in chronic hepatitis C group and control group were 1.86 (0.89-3.94) and 1.38 (0.73-2.93) respectively, and it was significant statistically ( $p<0.001$ ). In chronic hepatitis C group there were 23 (%37) patients with advanced fibrosis (Ishak score $>2$ ) and 39 (%63) patients with mild fibrosis (Ishak score $\leq 2$ ). In patients with advanced fibrosis, mean N/L ratio was high according to patients with mild fibrosis (2.10 (1.21-3.54) and 1.71(0.89-3.94) respectively,  $p=0.006$ ). In receiver operating characteristic (ROC) curve analysis, cut off value for N/L ratio in advanced fibrosis was 1.76 (sensitivity 86.9%, specifity 61.5%, NPV 88.9%, PPV 57.1%, AUC: 0.711). According to this results, in patients with chronic hepatitis C, N/L ratio can predict fibrosis stage, but more studies are necessary to use N/L ratio in clinic practice and how this parameter change with treatment.

**Key words:** Chronic hepatitis C, liver fibrosis, neutrophil/lymphocyte ratio

## 9. KAYNAKLAR

1. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int* 2009;29:74–81.
2. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virusinfection. *Lancet Infect Dis* 2005;5:558–567.
3. Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008;48:148–162.
4. Kamal SM, Nasser IA. Hepatitis C genotype 4: what we know and what we don't yet know. *Hepatology* 2008;47:1371–1383.
5. Snl M. Hcv infeksiyonunun epidemiyolojisi ve korunma. In:Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds). *Viral Hepatit 2007*. 1st ed. İstanbul: Ohan matbaası;2007.p208-209.
6. Santantonio T, Wiegand J, Gerlach JT. Acute hepatitis C: current status and remaining challenges. *J Hepatol* 2008;49:625–633.
7. Wiegand J, Deterding K, Cornberg M, et al. Treatment of acute hepatitis C: the success of monotherapy with (pegylated) interferon alpha. *JAntimicrob Chemother* 2008;62:860–865.
8. Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR,et al. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995; 332:1463-1466.
9. Chopra S. Clinical manifestations and natural history of hepatitis C virus infection. *UpToDate* 2012.
10. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696–699.
11. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513–1520.
12. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2614-2618.
13. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: A prospective study. *Lancet* 2001; 357:1069-1075.
14. Poynard T, Ngo Y, Munteanu M, et al. Biomarkers of liver injury for hepatitis clinical trials: a meta-analysis of longitudinal studies. *Antiviral therapy* 2010;15:617–631.
15. Castera L. Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. *J Viral Hepat* 2009;16:300–314.

16. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008;134:960–974.
17. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008;48:835–847.
18. Sebastiani G, Halfon P, Castera L, et al. SAFE biopsy: a validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009;49:1821–1827.
19. Shaheen AA, Myers RP. Diagnostic accuracy of the APRI for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review. *Hepatology* 2007;46: 912-921
20. Degos F, Perez P, Roche B, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol* 2010;53:1013–1021.
21. Parkes J, Guha IN, Roderick P, et al. Enhanced Liver Fibrosis (ELF) test accurately identifies liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2011;18:23–31.
22. Parkes J, Roderick P, Harris S, et al. Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Test can predict clinical outcomes in patients with chronic liver disease. *Gut* 2010;59:1245–1251.
23. Bowen DG, Walker CM. Adaptive immune responses in acute and chronic hepatitis C virus infection. *Nature* 2005;436:946-952.
24. Szabo G, Dolganiuc A. HCV immunopathogenesis: virus-induced strategies against host immunity. *Clin Liver Dis* 2006;10:753-771.
25. Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nat Rev Immunol* 2005;5:215-229.
26. O’Leary JG, Davis GL. Sleisenger and Fordtran’s Gastrointestinal and Liver Disease, Pathophysiology/ Diagnosis/ Management, Ninth Edition, 2010
27. Goodman ZD, Ishak KG. Histopathology of hepatitis C virus infection. *Semin Liver Dis* 1995;15:70-81.
28. Lonardo A, Adinolfi LE, Loria P, et al. Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. *Gastroenterology* 2004;126:586-597.
29. Powell EE, Jonsson JR, Clouston AD. Steatosis: co-factor in other liver diseases. *Hepatology* 2005;42:5-13.
30. Bugianesi E, Salamone F, Negro F. The interaction of metabolic factors with HCV infection: does it matter? *J Hepatol* 2012; 56: 56-65.



31. Alberstein M, Zornitzki T, Zick Y, et al. Hepatitis C core protein impairs insulin downstream signalling and regulatory role of IGFBP-1 expression. *J Viral Hepat* 2012; 19: 65–71
32. Pascarella S, Clément S, Guilloux K, et al. Effects of hepatitis C virus on suppressor of cytokine signaling mRNA levels: comparison between different genotypes and core protein sequence analysis. *J Med Virol* 2011; 83: 1005–1015.
33. Day CP. Pathogenesis of steatohepatitis. *Best Pract Res* 2002; 16: 663–678.
34. Oliveira CP, da Costa Gayotto LC, Tatai C, et al. Oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease, in rats fed with a choline-deficient diet. *J Cell Mol Med* 2002; 6: 399–406.
35. Videla LA, Rodrigo R, Araya J, et al. Oxidative stress and depletion of hepatic long-chain polyunsaturated fatty acids may contribute to nonalcoholic fatty liver disease. *Free Radic Biol Med* 2004; 37: 1499–1507.
36. Feldstein AE, Lopez R, Tamimi TA, et al. Mass spectrometric profiling of oxidized lipid products in human nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J Lipid Res* 2010; 51: 3046–3054.
37. Wieckowska A, Papouchado BG, Li Z, et al. Increased hepatic and circulating interleukin- 6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1372–1379.
38. Avanzas P, Quiles J, Lopez de Sa E, et al. Neutrophil count and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2004; 97: 155–156.
39. Ommen SR, Hodge DO, Rodeheffer RJ, et al. Predictive power of the relative lymphocyte concentration in patients with advanced heart failure. *Circulation* 1998; 97: 19–22.
40. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, et al. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology* 2007;73:215-220.
41. Chua W, Charles KA, Baracos VE, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio predicts chemotherapy outcomes in patients with advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2011; 104: 1288-1295.
42. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008; 102: 653–657.

43. Alkhouri N, Morris-Stiff G, Campbell C, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio: a new marker for predicting steatohepatitis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2012; 32: 297-302.
44. Major ME, Feinstone SM. The molecular virology of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 25: 1527-1538.
45. Özen Karataylı SC, Bozdayı AM. Hepatit C virusu virolojisi, genotipleri ve subtipleri, tanısı. *Türkiye Klinikleri J gastroenterohepatol-Special Topics* 2010;3:70-76
46. Farci P, Alter H, Govindarajan S, et al. Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. *Science* 1992; 258:135-140.
47. Farci P, Shimoda A, Wong D, et al. Prevention of hepatitis C virus infection in chimpanzees by hyperimmune serum against the hypervariable region 1 of the envelope 2 protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:15394-15399.
48. Weiner AJ, Geysen HM, Christopherson C, et al. Evidence for immune selection of hepatitis C virus putative envelope glycoprotein variants: Potential role in chronic HCV infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:3468-3472.
49. Simmonds P. Variability of hepatitis C virus. *Hepatology* 1995; 21:570-583.
50. Simmonds P, Alberti A, Alter HJ, et al. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology* 1994; 19:1321-1324.
51. Simmonds P, Bukh J, Combet C, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005; 42:962-973.
52. Lau, JY, Davis, GL, Prescott, LE, et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes determined by line probe assay in patients with chronic hepatitis C seen in tertiary referral centers in the United States. *Ann Intern Med* 1996; 124:868-876.
53. Dusheiko G, Schmilovitz-Weiss H, Brown D, et al. Hepatitis C virus genotypes: An investigation of type-specific differences in geographic origin and disease. *Hepatology* 1994; 19:13-18.
54. Davis GL, Lau JY. Factors predictive of a beneficial response to therapy of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26:122-127.
55. Martinot-Peignoux M, Marcellin P, Pouteau M, et al. Pre-treatment serum hepatitis C virus RNA levels and hepatitis C virus genotype are the main and independent prognostic factors of sustained response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995; 22:1050-1056.
56. Murphy EL, Bryzman SM, Glynn SA, et al. Risk factors for hepatitis C virus infection in United States blood donors. *Hepatology* 2000;31:756-762 .

57. Dinçer D. Hepatit C epidemiyolojisi ve patogenezi. Türkiye Klinikleri J gastroenterohepatol-Special Topics 2010;3:77-80
58. Farci P, Shimoda A, Coiana A, et al: The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies. Science 2000; 288:339-344.
59. Saito T, Gale Jr M. Regulation of innate immunity against hepatitis C virus infection. Hepatol Res 2008; 38:115-122.
60. Golden-Mason L, Rosen HR. Natural killer cells: Primary target for hepatitis C virus immune evasion strategies? Liver Transpl 2006; 12:363-372.
61. Racanelli V, Rehermann B. Hepatitis C virus infection: When silence is deception. Trends Immunol 2003; 24:456-464.
62. Takaki A, Wiese M, Maertens G, et al. Cellular immune responses persist and humoral responses decrease two decades after recovery from a single-source outbreak of hepatitis C. Nat Med 2000; 6:578-582.
63. Dixon LR, Crawford JM. Early histologic changes in fibrosing cholestatic hepatitis C. Liver Transpl 2007; 13:219-226.
64. Gane E. The natural history and outcome of liver transplantation in hepatitis C virus-infected recipients. Liver Transpl 2003; 9:28-34.
65. Lim HL, Lau GK, Davis GL, et al. Cholestatic hepatitis leading to hepatic failure in a patient with organ-transmitted hepatitis C virus infection. Gastroenterology 1994; 106:248-251.
66. Guo JT, Sohn JA, Zhu Q, et al. Mechanism of the interferon alpha response against hepatitis C virus replicons. Virology 2004; 325:71-81.
67. Guo JT, Zhu Q, Seeger C. Cytopathic and noncytopathic interferon responses in cells expressing hepatitis C virus subgenomic replicons. J Virol 2003; 77:10769-10779.
68. Der SD, Zhou A, Williams BR, et al. Identification of genes differentially regulated by interferon alpha, beta, or gamma using oligonucleotide arrays. Proc Natl Acad Sci U S A 1998; 95:15623-15628.
69. Tseng CT, Klimpel GR. Binding of the hepatitis C virus envelope protein E2 to CD81 inhibits natural killer cell functions. J Exp Med 2002; 195:43-49.
70. Crotta S, Stilla A, Wack A, et al. Inhibition of natural killer cells through engagement of CD81 by the major hepatitis C virus envelope protein. J Exp Med 2002; 195:35-41.

71. Li K, Foy E, Ferreon JC, et al. Immune evasion by hepatitis C virus NS3/4A protease-mediated cleavage of the Toll-like receptor 3 adaptor protein TRIF. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102:2992-2997.
72. Foy E, Li K, Sumpter Jr. R, et al. Control of antiviral defenses through hepatitis C virus disruption of retinoic acid-inducible gene-I signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102:2986-2991.
73. Zhu H, Dong H, Eksioglu E, et al. Hepatitis C virus triggers apoptosis of a newly developed hepatoma cell line through antiviral defense system. *Gastroenterology* 2007; 133:1649-1659.
74. Della Bella S, Crosignani A, Riva A, et al. Decrease and dysfunction of dendritic cells correlate with impaired hepatitis C virus-specific CD4+ T-cell proliferation in patients with hepatitis C virus infection. *Immunology* 2007; 121:283-292.
75. Pachiadakis I, Pollara G, Chain BM, et al. Is hepatitis C virus infection of dendritic cells a mechanism facilitating viral persistence? *Lancet Infect Dis* 2005; 5:296-304.
76. Bain C, Fatmi A, Zoulim F, et al. Impaired allostimulatory function of dendritic cells in chronic hepatitis C infection. *Gastroenterology* 2001; 120:512-524.
77. Ward SM, Fox BC, Brown PJ, et al. Quantification and localisation of FOXP3+ T lymphocytes and relation to hepatic inflammation during chronic HCV infection. *J Hepatol* 2007; 47:316-324.
78. Davis GL. Hepatitis C immune globulin to prevent HCV recurrence after liver transplantation: Chasing windmills? *Liver Transpl* 2006; 12:1317-1319.
79. Hoofnagle JH. Hepatitis C: The clinical spectrum of disease. *Hepatology* 1997; 26:15-20.
80. 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.
81. Puro V, De Carli G, Cicalini S, et al; European Occupational Post-Exposure Prophylaxis Study Group. European recommendations for the management of healthcare workers occupationally exposed to hepatitis B virus and hepatitis C virus. *Euro Surveill.* 2005; 10:260-264
82. Hoofnagle JH, Carithers RL, Shapiro C, et al. Fulminant hepatic failure: Summary of a workshop. *Hepatology* 1995; 21:240-252.
83. Chu CM, Yeh CT, Liaw YF. Fulminant hepatic failure in acute hepatitis C: Increased risk in chronic carriers of hepatitis B virus. *Gut* 1999; 45:613-618.

84. Barrera JM, Bruguera M, Ercilla MG, et al. Persistent hepatitis C viremia after acute self-limiting posttransfusion hepatitis C. *Hepatology* 1995; 21:639-644.
85. Kenny-Walsh E, for the Irish Hepatology Research Group. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. *N Engl J Med* 1999; 340:1228-1233.
86. Missale G, Bertoni R, Lamonaca V, et al. Different clinical behaviors of acute hepatitis C virus infection are associated with different vigor of the anti-viral cell-mediated immune response. *J Clin Invest* 1996; 98:706-714.
87. Diepolder HM, Zachoval R, Hoffmann RM, et al. Possible mechanism involving T-lymphocyte response to non-structural protein 3 in viral clearance in acute hepatitis C virus infection. *Lancet* 1995; 346:1006-1007.
88. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, et al. Acute hepatitis C: High rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003; 125:80-88.
89. Santantonio T, Sinisi E, Guastadisegni A, et al. Natural course of acute hepatitis C: a long-term prospective study. *Dig Liver Dis* 2003; 35:104-113.
90. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49:1335-1374.
91. González-Peralta RP, Qian K, She YS, et al. Clinical implications of viral quasiespecies in chronic hepatitis C. *J Med Virol* 1996; 49:242-247.
92. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009; 461:798-801.
93. Ware JE, Bayliss MS, Mannocchia M, et al. Health-related quality of life in chronic hepatitis C: Impact of disease and treatment response. *Hepatology* 1999; 30:550-555.
94. Conry-Cantilena C, Van Raden M, Gobble 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; 334:1691-1696.
95. Zeuzem S. Heterogeneous virologic response rates to interferon-based therapy in patients with chronic hepatitis C: who responds less well?. *Ann Intern Med* 2004; 140:370-381.
96. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55:245–264.
97. Chen TM, Huang PT, Lin CH, et al. Feasibility of individualized treatment for hepatitis C patients in the real world. *J gastroenterol Hepatol* 2010; 25:61-69.

98. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364:2405-2416.
99. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 365:1014-1024
100. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364:2417-2428.
101. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364:1207-1217.
102. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364:1195-1206.
103. Zeuzem S, Yoshida E, Benhamou Y, et al. Sustained virologic response with albinterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in IFN-naïve, chronic hepatitis C genotype 1 patients. Oral presentation. Program and abstracts of the 58th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; November 2-6, 2007.
104. Kurt R, Özdoğan OC. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics* 2010;3(1)88.
105. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, et al. Interferon alfa-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med* 1994; 330:751-756.
106. Saadoun D, Asselah T, Resche-Rigon M, et al. Cryoglobulinemia is associated with steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006; 43:1337-1345.
107. Giordano TP, Henderson L, Landgren O, et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma and lymphoproliferative precursor diseases in US veterans with hepatitis C virus. *JAMA* 2007; 297:2010-2017.
108. Bronowicki JP, Bineau C, Feugier P, et al. Primary lymphoma of the liver: Clinical-pathological features and relationship with HCV infection in French patients. *Hepatology* 2003; 37:781-787.
109. Ramos-Casals M, Munoz S, Medina F, et al. Systemic autoimmune diseases in patients with hepatitis C virus infection: characterization of 1020 cases (The HISPAMEC Registry). *J Rheumatol* 2009; 36:1442-1448.
110. Clifford BD, Donahue D, Smith L, et al. High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995; 21:613-619.
111. Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, et al. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med* 2000; 132:296-305.

112. 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; 132:105-111.
113. 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; 33:455-463.
114. Zarski JP, Mc Hutchison J, Bronowicki JP, et al. Rate of natural disease progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2003; 38:307-314.
115. Adinolfi LE, Giordano MG, Andreana A, et al. Hepatic fibrosis plays a central role in the pathogenesis of thrombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis. *Br J Haematol* 2001; 113:590-595.
116. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112:463-472.
117. Berenguer M. Natural history of recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2002;8:14-18.
118. Scheuer PJ, Ashrafzadeh P, Sherlock S, et al. The pathology of hepatitis C. *Hepatology* 1992;15: 567–571.
119. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Clinical Investigation* 2005;115:1343–1351.
120. Dharancy S, Lemoine M, Mathurin P, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors in HCV-related infection. *PPAR Research* 2009;2009:357204.
121. Enjoji M, Kotoh K, Kato M, et al. Therapeutic effect of ARBs on insulin resistance and liver injury in patients with NAFLD and chronic hepatitis C: a pilot study. *International Journal of Molecular Medicine* 2008;22:521–527.
122. McPherson S, Jonsson JR, Barrie HD, et al. Investigation of the role of SREBP-1c in the pathogenesis of HCV-related steatosis. *Journal of Hepatology* 2008;49:1046–1054.
123. Kim KH, Hong SP, Kim K, et al. HCV core protein induces hepatic lipid accumulation by activating SREBP1 and PPAR $\gamma$ . *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2007;355:883–888.
124. Perlemuter G, Sabile A, Letteron P, et al. Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer protein activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral-related steatosis. *FASEB Journal* 2002;16:185–194.

125. De Gottardi A, Pazienza V, Pugnale P, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  and - $\gamma$  mRNA levels are reduced in chronic hepatitis C with steatosis and genotype 3 infection. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2006;23:107–114.
126. Scheuer PJ, Standish RA, Dhillon AP. Scoring of chronic hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002; 6:335-347.
127. Lefkowitch JH. Liver biopsy assessment in chronic hepatitis. *Arch Med Res* 2007; 38:634-643.
128. Manning DS, Afdhal NH. Diagnosis and quantitation of fibrosis. *Gastroenterology* 2008; 134:1670-1681.
129. Schiano TD, Azeem S, Bodian CA, et al. Importance of specimen size in accurate needle liver biopsy evaluation of patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:930-935.
130. Aube C, Oberti E, Korali N, et al. Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *J Hepatol* 1999;30: 472–478.
131. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for the assessment of liver fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29:1705–1713.
132. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41: 48–54.
133. Foucher J, Chanteloup E, Verginot J, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006; 55: 403–408.
134. Castera L, Verginot J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128: 343–350.
135. Nguyen-Khac E, Capron D. Noninvasive diagnosis of liver fibrosis by ultrasonic transient elastography (Fibroscan). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 1321–1325.
136. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38:518-526.
137. Le Calvez S, Thabut D, Messous D, et al. The predictive value of Fibrotest vs. APRI for the diagnosis of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39:862-863.



138. Zioli M, Handra-Luca A, Kettaneh A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41:48-54.
139. Strader DB, Wright T, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39:1147-1171.
140. Ryder SD, Irving WL, Jones DA, et al. Progression of hepatic fibrosis in patients with hepatitis C: A prospective repeat liver biopsy study. *Gut* 2004; 53:451-455.
141. Ghany MG, Kleiner DE, Alter H, et al. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003; 124:97-104.
142. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2010; 105: 186–191.
143. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010; 106: 470–476.
144. Lee YY, Choi CH, Kim HJ, et al. Pretreatment neutrophil:lymphocyte ratio as a prognostic factor in cervical carcinoma. *Anticancer Res* 2012; 32:1555-1561.
145. Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent predictor of recurrence in patients with nonmetastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 2010; 184:873-878.
146. Kocyigit I, Eroglu E, Unal A, et al. Role of neutrophil/lymphocyte ratio in prediction of disease progression in patients with stage-4 chronic kidney disease. *J Nephrol* 2012 May 8:0. doi: 10.5301/jn.5000152. Epub.
147. Azab B, Jaglall N, Atallah JP, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcomes of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2011;11:445-452.
148. Lebensztejn DM, Skiba E, Werpachowska I, et al. Serum level of YKL-40 does not predict advanced liver fibrosis in children with chronic hepatitis B. *Adv Med Sci* 2007; 52: 120–124.
149. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2005; 91: 181–184.
150. MacNee W, Wiggs B, Belzberg AS, et al. The effect of cigarette smoking on neutrophil kinetics in human lungs. *N Eng J Med* 1989; 321: 924–928.
151. Nieman DC, Henson DA, Nehlsen-Cannarella SL, et al. Influence of obesity on immune function. *J Am Diet Assoc* 1999; 99: 294–299.

152. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 55–60.
153. Halazun KJ, Hardy MA, Rana AA, et al. Negative impact of neutrophil-lymphocyte ratio on outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2009; 250: 141–151.
154. Gomez D, Farid S, Malik HZ, et al. Preoperative neutrophil- to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2008; 32: 1757–1762.
155. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, et al. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med*. 2012; 5:2.
156. Del Campo JA, Romero-Gómez M. Steatosis and insulin resistance in hepatitis C: a way out for the virus? *World J Gastroenterol* 2009; 15:5014-5019.
157. Susser S, Dragan A, Henryk D. *Clinical Hepatology: Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases*, 2010.
158. Lonardo A, Adinolfi LE, Loria P, et al. Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. *Gastroenterology* 2004; 126:586-597.
159. Enjoji M, Kohjima M, Kotoh K, Nakamuta M. Metabolic disorders and steatosis in patients with chronic hepatitis C: metabolic strategies for antiviral treatments. *Int J Hepatol*. 2012;2012:264017.
160. Purnak T, Beyazit Y, Oztas E, et al. Serum angiotensin-converting enzyme level as a marker of fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012; 13:244-249.
161. Giannini E, Risso D, Botta F, et al. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Arch Intern Med* 2003; 163:218-224.
162. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006;43:1317-1325.

163. Purnak T, Olmez S, Torun S, et al. Mean platelet volume is increased in chronic hepatitis C patients with advanced fibrosis. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2012 May 7. [Epub ahead of print]
164. Scott L Friedman. Pathogenesis of hepatic fibrosis. UpToDate 2012.

