

T.C
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı

HEPATİT C VİRUSU İNFEKSİYONU DOĞAL SEYRİ

129798

(Gastroenteroloji Yan Dal Uzmanlık Tezi)

129798

Uz. Dr. Çetin KARACA



T.C. YÜREKÇİ İNCELEME VE
TEKNOLOJİLER ENSTİTÜSÜ

İstanbul-2003

Gastroenterohepatoloji yan dal ihtisasım esnasında yetişmemde emeği geçen Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Atilla kten'e ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Murat Dilmener'e, tezimin hazırlanmasında değerli katkılarını esirgemeyen Prof.Dr. Yılmaz akaloğlu'na, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Zeynel Mungan'a, Prof. Dr. Güngör Boztaş'a, Prof.Dr. Sabahattin Kaymakğlu'na, Prof. Dr. Fatih Beşişik'a, Doç.Dr. Sadakat zdil'e ve Doç.Dr. Kadir Demir'e, beraber çalışmaktan büyük zevk aldığım Uz.Dr. Ahmet Danalıoğlu'na, Uz. Dr. Filiz Akyüz'e, Uz. Dr. Nevzat Aksoy'a, Uz. Dr. şule Poturoğlu'na ve endoskopi çalışanlarına en içten dileklerimle teşekkür ederim.Yoğun çalışmalarım esnasında bana sonsuz destek olan eşime ve oğluma sonsuz sevgiler.

KISALTMALAR

HCV: Hepatit C Virusu

HBV: Hepatit B Virusu

HIV: "Human Immunodeficiency Virus"

ELISA: "Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay"

RIBA: "Radio Immuno Blot Assay"

KKS: Kompanse Karaciğer Sirozu

DKS: Dekompanse Karaciğer Sirozu

HSK: Hepatoselüler Karsinom

AST: Aspartat Aminotransferaz

ALT: Alanin Aminotransferaz

ALP: Alkalen Fosfataz

GGT: Gama Glutamil Transpeptidaz

MCV: "Mean Corpuscular Volume"

MCH: "Mean Corpuscular Heamoglobine"

AFP: Alfa Feto Protein

HBsAg: Hepatit B Virus "surface" antijen

Anti-HBs: Hepatit B Virus "surface" antikoru

Anti HbcIgG: Hepatit B Virus "core" antikoru

Anti-HAV IgG: Hepatit A Virus antikoru

Anti-HIV: "Human immunodeficiency virus" antikoru

Anti-HCV: Hepatit C Virus antikoru

HCV-RNA: Hepatit C Virus RNA'sı

PAN: Poliarteritis Nodosa

PKT: Porfiriya Kutanea Tarda

NHL: Non-Hodgkin Lenfoma

PCR: "Polymerase Chain Reaction"

NÜS: Normalin Üst Sınırı

SC: Subkutan

İFN-alfa: İnterferon-alfa

PEG-İFN: "Pegylated" İnterferon

TSC: Tedavi sonu cevap

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
MATERYAL ve METOD.....	25
BULGULAR VE SONUÇLAR.....	27
TARTIŞMA.....	36
SONUÇ VE ÖZET.....	46
KAYNAKLAR.....	49

GİRİŞ

Klinisyenler yıllardır hepatit A ve hepatit B virusu dışındaki başka viruslerin de akut ve kronik hepatite neden olabileceğini düşünüp “non-A, non-B” hepatiti kavramını kullanmışlardır. *Chiron* firması ve Hastalık kontrol ve Önleme Merkezi araştırmacıları tarafından 1989 yılında yapılan ortak araştırmada, kontamine insan faktör VIII ile kronik infeksiyon geliştiren şempanzenin serum örneğinde rekombinant cDNA yöntemi ile hepatit C virusu (HCV) adı verilen yeni bir virusun tanımlanması ile daha önceden “non-A, non-B” diye adlandırılan posttransfüzyon hepatitlerin %95’inden bu virusun sorumlu olduğu ortaya konuldu (1,2).

Hepatit C virus infeksiyonunun neden olduğu C tipi viral hepatit dünyanın ve ülkemizin önemli sağlık sorunlarından biridir. Dünya genelinde 170 milyon insanın HCV ile infekte olduğu bildirilmektedir. Bir başka ifade ile dünya nüfusunun %3’ü kronik HCV taşıyıcısıdır. Gelişmiş ülkelerde akut hepatitlerin %20’sinden, kronik hepatitlerin ise %70’inden, son dönem sirozun %40’ından, hepatoselüler karsinomanın %60’ından ve karaciğer transplantasyonunun %30’undan HCV infeksiyonu sorumludur (3,4) Ülkemizde HCV infeksiyonu sıklığı batı toplumlarından farklı değildir. Ülke genelinde değişik risk grupları ve toplum taramalarında HCV infeksiyonu prevalansı %0.5-1.8 civarında saptanmıştır. Ülkemizde bölgeler arasında HCV infeksiyonu sıklığı açısından da fark bulunmamıştır (5-7).

Virusun son derece etkin bulaşma yolu; direkt perkütan inokülasyon, transfüzyon veya uyuşturucu ilacın kontamine iğneyle uygulanmasıdır. Hemofili ve talasemi hastaları gibi sık kan ve kan ürünü transfüzyonuna ihtiyaç gösteren hematoloji hastaları, hemodiyaliz hastaları ve damar içi uyuşturucu kullananlar HCV infeksiyonunun en sık görüldüğü risk gruplarıdır. Ancak; idrar, tükürük, semen, ve asit sıvısı gibi vücut salgıları ile daha düşük oranlarda bulaşmanın olabileceği söylenmektedir (8). Hepatit C virüsünün keşfinden önce yapılan vaka-kontrol çalışmalarında akut semptomatik “non-A, non-B” hepatitleri ile kan veya kan ürünü transfüzyonu öyküsünün bulunması, damar içi ilaç injeksiyonu, kan ile sık teması olan laboratuvar çalışanları, hepatitli hasta ile cinsel temas veya aile içi temas öyküsü, multipl cinsel partner öyküsü ve düşük sosyoekonomik seviye arasında önemli bir ilişkinin varlığı gösterilmiştir (9).

Başlıca paranteral yolla bulaşan bu virus, insan vücudunda mikroorganizmalara karşı antikor cevabının oluşmasını sağlayan gastrointestinal, respiratuvar ve ürogenital portalleri “by-pass” ederek kendisine karşı nötralizan olabilecek antikor yanıtının oluşmasını önlediğinden %80 gibi yüksek oranlardaki kronikleşme ile sonuçlanır (10). Yüksek oranlardaki kronikleşme hastalığın ciddiyetini göstermesi açısından önemlidir.

Virus sadece insan ve şempanzede infeksiyona neden olmaktadır (11). Konak dağılımının bu kadar sınırlı olmasının nedeni henüz açıklık kazanmamıştır. HCV hepatosit dışında periferik kandaki mononükleer hücrelerde de bulunabilir ve bu hücrelerde replike olabilir. Antiviral tedaviden sonra gelişen nüks ve transplante karaciğerin reinfeksiyonunda bu hücreler önemli rol oynarlar (12).

Bu gün için bir dekat önce saptanmış bir virusun doğal seyri ile ilgili bildiklerimiz sınırlıdır. Çünkü akut HCV infeksiyonlarının %75’i asemptomatiktir ve hastalığın ne zaman başladığı çoğu vakada saptanamaz. Kronik HCV infeksiyonu 2-3 dekat gibi uzun süreler asemptomatik kalabilir. Tanı konulan hastaların büyük çoğunluğuna eldeki mevcut tedaviler uygulandığından tedavisiz izlenen ciddi kronik hepatitli hastaların sayısı azdır. Daha ciddi patolojili hastalar tersiyer merkezlere refere edildiğinden bu merkezlerden elde edilen bilgiler yanıltıcı olabilir (10).

Bu çalışmadaki amaç; HCV infeksiyonlu vakalarımızda; olası bulaşma yollarının, hastalarımıza ilk tanı konulduğunda saptanan klinik, biyokimyasal, radyolojik ve histolojik bulgular ile belirlenen tanı ile infeksiyonun olası başlangıç zamanı arasında geçen ortalama sürenin, hastalığın seyrinde etkili kofaktörlerin, ekstrahepatik tutulumların ve tedaviye yanıt oranlarının belirlenmesidir.

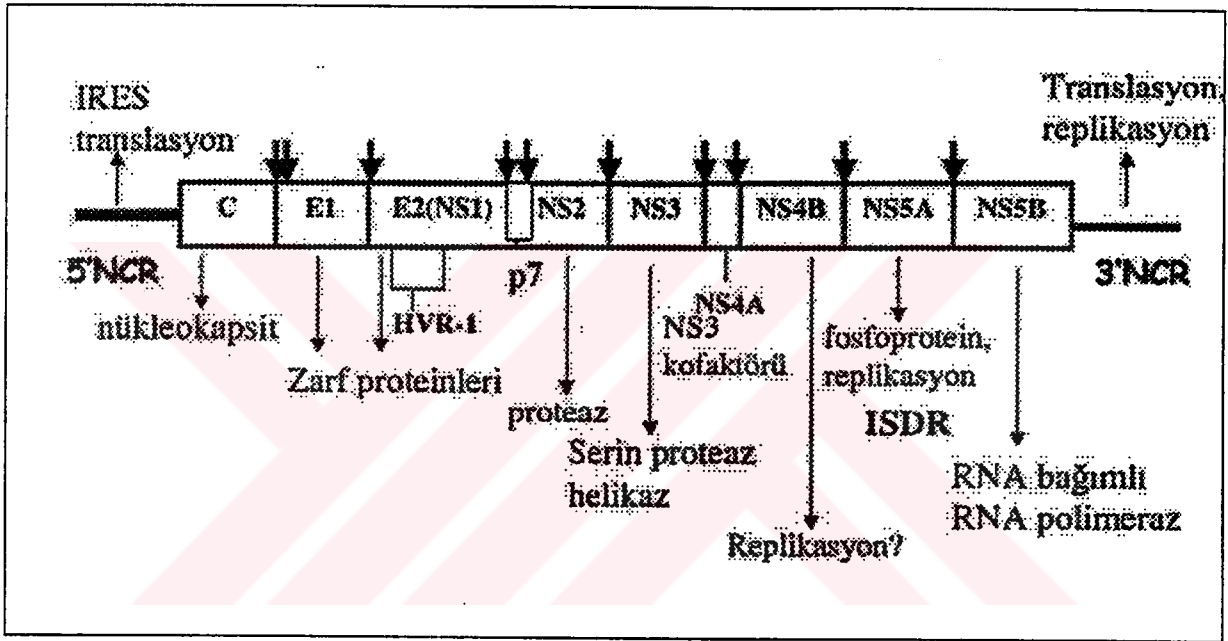
GENEL BİLGİLER

VİROLOJİ VE SEROLOJİ

Hepatit C virusu 40-50 nm büyüklüğünde, yaklaşık 9400 nükleotidden oluşan, pozitif sarmal RNA içeren zarflı bir virustur. Hücre kültüründe üretilmeyişi ve serumda düşük titrelere bulunması nedeni ile viryonun özellikleri tam olarak bilinmemektedir. *Flaviviridae* ailesi içinde, *Hepacivirus* genusu içinde yer alır. Genom, Flaviviruslar (sarı humma virusları) ile pestisiviruslara (sığır ishal virusları ve bitki virusları) benzerlik gösterir. Virusun yapısal proteinleri; 21 kD ağırlığında çekirdek “core” proteini ile iki tane zarf proteindir (E1 ve E2). Yapısal olmayan proteinleri ise helikaz (NS2), proteaz (NS3), RNA polimeraz (NS5B), membran bağlayan protein (NS5) ve diğer düzenleyici proteinlerdir (şekil-1). Bunların dışında interferon direnci ve protein sentez inhibisyonundan sorumlu değişik protein yapısında ürünler tanımlanmıştır (13).

Hepatit C virusunun hücre tropizmi ve hücreleri nasıl infekte ettiği anlaşılamamıştır. Son zamanlarda HCV zarf proteini (E2) ile tetraspanin ailesinden CD18 molekülü arasında ilişki gösterilmiştir. CD18, hepatositler ve B hücreleri dahil bir çok hücrede bulunmaktadır. Bu yapı, insanlarda ve şempanzelerde vardır. HCV, “Human Immunodeficiency Virus” (HIV) gibi replikasyon hızı yüksek bir virustur. Yarılanma ömrü 2.7 saat olup, günlük virion yapım ve klirensi 10^{12} dir. HCV, HIV gibi yüksek oranda genom değişkenliği gösterir. En az 6 majör genotip ve 100’e yakın subtip (1a, 1b, 2a ve 2b en sık) bulunmaktadır (14). Majör genotipler

arasında en az %33 genetik varyasyon bulunur. Genotiplerin coğrafi dağılımında da farklılıklar bulunmaktadır. Ülkemizde en sık genotip 1b bulunmaktadır (15,16). Genetik heterojenite klinik seyri etkileyebilir. Bu HCV'nin konağın immun cevabından kaçması, koruyucu immunitenin oluşmaması ve viral persistans göstermeleri ile olmaktadır. Genetik heterojenite, karaciğerdeki hasarın ağırlığından sorumlu olabileceği gibi antiviral tedaviye yanıtta da belirleyici olabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda, genotip 1b ile oluşan karaciğer hastalığının daha ağır olduğu bildirilmiştir ancak bu çalışmalarda yaş, infeksiyonun kaynağı ve süresi gibi eşlik eden diğer risk faktörleri gözönünde bulundurulmamıştır. Bu değişkenlerin gözönüne alındığı çalışmalarda genotip 1b ile karaciğer hastalığının ciddiyeti arasında ilişki saptanmamıştır (14,18).



Şekil-1: HCV'nin genom yapısı*

*Açıklamalar:

C: "Core" proteini

İSDR: "Interferon Sensitivity Determining Region"

E: "Envelope" proteini

IRES: "Internal Ribosomal Entry Site"

NS: "Nonstructural" protein

HVR: "Hypervariable Region"

EPİDEMİYOLOJİ VE KORUNMA

Hepatit C virus ile ilgili serolojik testlerin 1989 yılından itibaren rutin olarak kullanılmaya başlanmasından sonra ilk prevalans çalışmaları değişik risk grupları arasında yapılmıştır (19,20). Başlangıçta yapılan çoğu çalışmada ELISA ile saptanan anti-HCV seropozitifliği doğrulayıcı testler ile konfirme edilmediğinden yüksek oranlarda yalancı pozitiflik saptanmıştır. Daha sonra 2. ve 3. kuşak testlerin kullanılmaya başlanması, “recombinant immunoblot assay” (RIBA) ile doğrulanması, daha güvenilir sonuçlar sağlamıştır. Ülkelerin HCV ile ilgili verileri genellikle gönüllü kan donörleri arasında yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Batı Avrupa, Kuzey Amerika, Orta ve Güney Amerikanın çoğu bölgesi, Avusturalya, Afrika'nın bazı bölgeleri HCV enfeksiyonu açısından düşük endemik (%0.2-0.5) bölgelerdir. Brezilya, Doğu Avrupa, Akdeniz Bölgesi, Ortadoğu, Hindistan, Afrika ve Asya'nın bazı bölgeleri ise orta endemik (%1-5) bölgelerdir. En yüksek prevalans ise Mısır'dan bildirilmiştir (%17-26) (4). Ülkemizde kan donörleri arasında bildirilen anti-HCV sıklığı Avrupa ülkelerindekinden çok farklı olmayıp %0.6 dolayındadır (7).

HCV enfeksiyonu coğrafi bölge ve enfeksiyonun bulaşma zamanına göre 3 farklı profil göstermektedir. Birinci profile; seroprevalans 20 yaş altındaki bireylerde düşüktür. Ancak enfeksiyonun sıklığı yaşla beraber artar ve en fazla enfekte bireyler 30-49 yaş arasındaki orta yaş grubunda bulunur. Elli yaşından sonra ise enfeksiyonun sıklığı düşüş gösterir. Bu paterne Amerika ve Avusturalya'da rastlanır. Genç erişkinde artmış sıklık enfeksiyonun 10-30 yıl gibi yakın geçmiş zamanda kazanıldığını gösterir. İkinci profile; HCV seroprevalansı; çocuk ve genç erişkinlerde düşüktür ve yaşlılarda aniden artar. Bu patterne Japonya ve İtalya'da rastlanır. Enfeksiyonun uzak geçmişte yüksek oranlarda olduğunu göstermektedir. Üçüncü profile ise; HCV prevalansı yaş ile beraber artar ancak tüm yaş gruplarında enfeksiyon yüksek oranlardadır. Bu patterne Mısır'da rastlanılır ve süre gelen yüksek orandaki riski gösterir (4). Kadın erkek oranı 2:1 olarak bildirilmektedir.

BULAŞMA YOLLARI

D) PARANTERAL BULAŞMA

1. Meslek İle İlgili Bulaşma

Mesleki bulaşma; özellikle HCV enfeksiyonunun endemik olduğu bölgelerde çalışan sağlık personeli için oldukça ciddi bir risk oluşturmaktadır (21). Kaza ile enfekte hastada kullanılan kontamine iğnenin sağlık çalışanının cildine batması en önemli risk faktörü olabilir (22,23). Prospektif çalışmalarda anti-HCV seropozitif kan ile kontamine iğnenin batması ile gelişen yaralanmalarda ortalama enfeksiyon riski hastane personeline yaklaşık %3-4

dolayındadır (24). Anti-HCV seropozitif hastalarda kullanılan kontamine iğne ile yaralanan 110 sağlık çalışanının sadece 4'ünde akut hepatit, 3 hastada anti-HCV serokonversiyonu saptanmış, diğer hastalarda anti-HCV serokonversiyonu olmamıştır (25). ABD'de sağlık çalışanlarının genelinde bildirilen anti-HCV seroprevalansı %1.4 iken bu oran diyaliz ünitesinde çalışanlarda %2, ilaç bağımlılarının tedavi edildikleri kliniklerde çalışanlarda %10 ve hastane cerrahları arasında ise %0.9'dur (26,27).

Diş hekimleri HCV infeksiyonu için özel bir risk taşımaktadırlar. Diş hekimleri arasında anti-HCV seroprevalansı ABD'de %2 iken, İtalya'da %6 oranında bulunmuştur. Diş hekimleri arasında seropozitiflik oranı ile bu hekimlerin tedavi ettiği hastalar arasında, intravenöz ilaç bağımlılarının sayısı, oral cerrahinin uygulanması, AIDS'li hasta, homoseksüel hasta ve meslek süresi ile paralellik göstermektedir (28). Ülkemizde sağlık çalışanlarında anti-HCV antikör seroprevalansı %0.7 olarak saptanmıştır. Bu oran kan donörlerinden yüksektir ve istatistiksel olarak ta anlamlı bulunmuştur. Hemodiyaliz ünitelerinde çalışan sağlık personelinde %2.5 gibi daha yüksek oranda anti-HCV seropozitifliği bulunmuştur (29)

Konjonktivaya kan damlasının sıçramasıyla ilgili bir bulaş olduğu konusunda bir olgu sunumu olmasına rağmen, HCV infeksiyonunun müköz membran veya bütünlüğü bozulmuş cilt ile temas sonucu bulaştığı kanıtlanmamıştır (30).

2. Kan ve Kan Ürünleri Transfüzyonu

Hepatit C virusunun keşfinden önce, farklı coğrafi bölgelerde transfüzyona bağlı bu infeksiyonun prevalansı yüksekti. Transfüzyonla ilişkili anti-HCV insidensi İngiltere'de %0.5, ABD'de %3-4, Tayvan'da %13 oranında bildirilmiştir (29). Kan donörlerinin anti-HCV ile test edilmesi transfüzyona bağlı HCV infeksiyonunun sıklığını azaltmıştır. HCV non-disposabl injektörlerin ve akapunkturun kullanılması ile yatrojenik olarak da bulaştırılabilir. Mısırdaki endemik olarak bulunan şistozomiya infeksiyonunun tedavisi sırasında uygulanan aşılama esnasında kontamine iğnelerin diğer hastalara kullanılması önemli bir bulaş yolu olmuştur (24).

Pıhtılaşma faktörlerinin ısıya duyarlı olması nedeniyle, viral inaktivasyon uygulanmamış plazma konsantrelerinin hemofili A, hemofili B ve von Willebrand hastalığı gibi sık kan ve kan ürünü transfüzyonuna ihtiyaç gösteren hastalara kullanılmasıyla anti-HCV sıklığı bu grup hastalarda %84-100 gibi çok yüksek oranlarda tespit edilmiştir (31). Kontamine anti-D immunglobulini uygulanan kadınlarda da HCV salgını bildirilmiştir (32). Günümüzde kan ve

kan ürünleri HCV açısından serolojik olarak tetkiki, monoklonal ve rekombinant faktör konsantrelerinin kullanımı bulaşma riskini en aza indirmiştir.

3. Nosokomiyal Bulaşma

Hepatit C virusunun hastane ortamından bulaşması nosokomiyal bulaşma olarak tanımlanır ve genellikle HCV ile kontamine kan, kan ürünleri veya infekte solid organın transplantasyonu sonucu bulaşma olmaktadır. HCV ile infekte donör organlarının kullanılması sonucu alıcıların %24-48'inde HCV enfeksiyonu geliştiği bildirilmiştir (33). Anti-HCV pozitif 13 vericiden alınan organlar 29 alıcıya (19 böbrek, 6 kalp, 4 karaciğer) transplante edilmiş ve alıcıların %75'inde anti-HCV ve HCV-RNA pozitifleşmiştir (34). Nosokomiyal bulaşmaya en iyi bir örnek hemodiyaliz tedavisi altındaki kronik böbrek yetersizlikli hastalardır. Uzun süreli hospitalizasyonda HCV açısından bir risk faktörüdür. Özellikle pediatrik onkoloji ve hematoloji servislerinde hastadan hastaya bulaş bildirilmiştir (35).

4. Hemodiyaliz Hastaları

Kronik böbrek yetersizliği nedeni ile hemodiyaliz tedavisi altında olan hastalarda HCV enfeksiyonu sıklığı genel popülasyona göre oldukça yüksek oranlarda saptanmıştır. Bu hastalar arasındaki HCV prevalansı ülkeler arasında ve aynı ülkedeki üniteler arasında farklılıklar göstermektedir. Bu hasta grubunda anti-HCV prevalansı Kuzey Amerika'da %8-39, Avrupa'da %1-54, Asya'da %17-51 oranlarında bildirilmiştir. Ülkemizde, HCV sıklığının en yüksek olduğu hasta grupları, hemodiyaliz ve renal transplantlı hastalardır. Hemodiyaliz merkezlerinden %14-82.8 arasında değişen anti-HCV seropozitiflik oranları bildirilmiştir. Ortalama olarak kronik hemodiyaliz tedavisi altındaki olguların yarısının bu virus ile infekte olduğu saptanmıştır (20,36,37). Hemodiyalizde kalma süresi, nosokomiyal bulaşma, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu en önemli risk faktörleridir (38,39). Hemodiyaliz programına hazırlanan hastalarda yapılan medikal, cerrahi ve endoskopik girişimler HCV'nin bulaşmasından sorumlu olabilir. Hemodiyaliz ünitelerinde hastadan hastaya ve replikatif HCV enfeksiyonu olan sağlık personelinde de hastaya (veya tersi) bulaşma söz konusu olabilir.

5. İntravenöz İlaç Bağımlılığı

İntravenöz ilaç bağımlıları arasındaki anti-HCV seroprevalansı tüm coğrafi bölgelerde yüksektir ve ilaç kullanım süresi ile seropozitiflik oranı arasında bir paralellik söz konusudur (40). Ortak şırınga ve iğne paylaşımına bağlı olarak anti-HCV pozitifliği %40'ın üzerindedir.

İntravenöz ilaç kullanan 716 hasta üzerinde yapılan çalışmada HCV seroprevalansı %64.7 olarak saptanmıştır (41). Ülkemizde 63 intravenöz ilaç bağımlısında yapılan araştırmada, %31.7 HCV-RNA pozitifliği saptanmış ve genotip 3a baskın olarak bulunmuştur (42).

II) NON-PARENTERAL BULAŞMA

1) Cinsel Yolla Bulaşma

Hepatit C virusu cinsel yolla bulaşmaktadır, ancak bunun hangi oranda gerçekleştiği bilinmemektedir. HCV'nin cinsel yolla bulaşmasında cinsel ilişki yoğunluğu ve cinsel ilişki süresi arasında bir paralellik bulunamamıştır. Erken yaşta cinsel aktiviteye başlama, çok sayıda cinsel partner, cinsel temas ile bulaşan diğer hastalıkların varlığı ve prezervatif kullanmama ile HCV enfeksiyonu ilişkili bulunmuştur (4). Hayat kadınları arasında anti-HCV prevalansı %2-12 arasındadır. Hayat kadınlarında cinsel travma içeren cinsel aktiviteler ile HCV enfeksiyonu arasında ilişki saptanmıştır (4). Cinsel yolla bulaşmanın söz konusu olduğu bazı vakalarda, cinsel partnerden ekstrakte edilen viral isolatlarda nükleotid sekans homolojisi gözlenmiştir (43).

Hepatit C virus seropozitif hastaların cinsel partnerleri arasında yapılan çalışmalarda bildirilen oranlar %0-27 arasında değişmektedir (4,44). Bildirilen oranlar arasındaki belirgin farkın 2 temel nedeni vardır. İlki; başlangıçta kullanılan 1. kuşak testlerin yalancı-pozitiflik ve yalancı-negatiflik oranlarının yüksek olmasıdır. İkincisi ise indeks hastaların eşleri veya cinsel partnerlerinde alternatif risk faktörlerinin dikkate alınmamasıdır. Örneğin Çin'de akupunktur indeks hastaların eşlerinde önemli bulaşma yolu olabilir (45).

HCV-RNA kan dışında; tükürük, seminal sıvı ve vajinal sekresyon gibi vücut sekresyonlarında, sensitivitesi yüksek PCR tekniği ile seyrek de olsa düşük titrelerde saptanmıştır. Bu sıvıların enfeksiyöz olup olmadıkları tartışmalıdır. Ancak genital ülserli, hematürili veya menstrüel kanamalı hastalarda HCV enfeksiyonu sıklığı artmaktadır. Kronik hepatit C enfeksiyonlu kadın hastaların tümünün menstürasyon kanında HCV-RNA tespit edilmiştir (29,46).

Bu çalışmaların aksine HCV-RNA seropozitif kronik hepatit C'li 34 hastanın katıldığı bir çalışmada seminal sıvı örneklerinde %24, tükürükte ise %48 oranlarında HCV-RNA tespit edilmiştir (47). Akut C hepatitli hastaların %10'unda son 6 aylık bir süre içinde HCV için risk grubunda bulunan insanlarla cinsel ilişki öyküsü alınmıştır (4).

Profesyonel seks çalışanları, intravenöz ilaç bağımlısı gibi yüksek riskli hastaların cinsel eşlerinde anti HCV prevalansı %11-27 arasında iken, yüksek riski olmayan hastaların

eşlerinde oran %0-27 olarak saptanmıştır. Bu çalışmalarda HIV seropozitifliği ile HCV seroprevalansı arasında bir ilişki tespit edilmemiştir (4,29).

Avrupa, Amerika ve Avustralya'da 3 hemofili merkezinde ortak yapılan çalışmada HCV ile infekte 106 hemofiliak hastanın cinsel partnerlerinde 2. kuşak ELISA testi ile anti-HCV prevalansını %2.7 oranında bulmuşlardır (48). Japonya'da kronik hepatit C'li 154 indeks hastanın eşleri arasında anti-HCV pozitifliğinin %50 oranında arttığı bildirilmiştir (44). Bir diğer çalışmada, kontamine anti-D globülin ile infekte 94 kadının eşleri arasında HCV enfeksiyonu gerek serolojik gerekse virolojik olarak gösterilememiştir (49). Kontamine anti-D globulini ile hepatit C enfeksiyonu gelişen İrlandalı kadınların 393 cinsel partneri arasında sadece 3'ünde anti-HCV seropozitifliği saptanmıştır. Seropozitif partnerlerin 1'inde diğer testler negatif bulunurken, bir diğerinde kan transfüzyonu öyküsü tespit edilmiş ve diğer eşte ise konfirmasyon amaçlı başka bir test yapılamamıştır (50).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda; kronik C hepatitli hastaların eşleri arasında anti-HCV seroprevalansını %6-%8 oranında saptanmıştır. İndeks vakalarla infekte eşlerin aynı HCV genotipi 1b olmasına rağmen ve hastalarda aynı diş ünitesinde tedavi gibi alternatif risk faktörlerinin de bulunması nedeniyle bulaşmanın cinsel yolla olmasının kesin olmadığı belirtilmiştir. (51-53).

2) Perinatal Bulaşma

Hepatit C virusunun perinatal geçişi düşük oranlardadır. Bu bulaşma şekli bölgesel farklılıklar göstermektedir. Geniş çaplı araştırmalar HCV-RNA seviyesi yüksek annelerden perinatal dönemde yenidoğana HCV'nin vertikal olarak geçebileceğini göstermiştir (54). Genellikle dolaşımda viral yükü yüksek olan anneler yenidoğanlarını infekte etmektedirler. Özellikle HCV-RNA seviyesi $>10^6$ kopya/ml olan annelerden doğan bebekler arasında bulaşma riski %36 oranına kadar yükselmektedir (43). Bir başka çalışmada kronik hepatit C'li annelerden doğan 15 bebek arasında viral yükü 10^{10} kopya/ml olan anneden doğan bebek infekte olurken, HCV-RNA seviyesi $10^5, 10^6$ kopya/ml olan annelerden doğan 14 bebeğin hiçbirinde enfeksiyon gelişmemiştir (55).

Ancak HCV'nin anneden bebeğe vertikal bulaşması HBV'ye oranla oldukça düşük olmasına rağmen perinatal dönemde HCV ile infekte olan bebeklerin büyük çoğunluğunda enfeksiyon kronikleşmektedir (56-58).

Çalışmalardan elde edilen bir diğer bulgu ise HCV'ye eşlik eden HIV enfeksiyonunun perinatal bulaşma riskini artırmasıdır. HIV negatif HCV-RNA pozitif annelerin yenidoğanlarına HCV enfeksiyonunun geçiş oranı %4.5-6 iken bu oran HIV ve HCV-RNA

pozitif annelerin yenidoğanlarında %8-17 olarak saptanmıştır (4,29). HIV'nin neden olduğu immünoşüpresyon HCV'nin replikasyonunu arttırmakta ve ko-enfeksiyonlu annelerin HCV-RNA seviyesi yüksek olmaktadır (49,59). HCV enfeksiyonunun perinatal buluşması genotipleme ve nükleotid sekans analizi ile gösterilmiştir. Anne ve bebeğin bu denli yüksek sekans homolojisi taşımaları bulaşmanın intrauterin yaşamda da olabileceğini düşündürmektedir (56).

İnfekte annelerin sütü ile beslenen bebeklerde HCV enfeksiyon riski artmamaktadır. HCV-RNA pozitif annelerin emzirdiği 17 bebekte süt ile bulaşma saptanmamıştır. HCV pozitif 10 annenin hiçbirinin sütünde HCV saptanmaz iken 5'inin tükürük salgısında HCV-RNA tespit edilmiştir (60). Ülkemizde yapılan bir çalışmada; bir annenin sütünde HCV-RNA saptanmıştır (61). Bebekler açısından HCV bulaşmasında anne sütünden ziyade tükürük salgısının daha riskli olduğu belirtilmektedir (62,63).

Ancak HCV taşıyıcı bir kadında gebelik kontrendike değildir. Genotiple neonatal enfeksiyon riski arasındaki ilişki net değildir (57). Doğumun tipinin HCV'li hastalarda nasıl olacağı kesin değildir. Bazı çalışmalarda, vajinal yolla doğumun perinatal HCV geçişini arttırdığını bildirmektedir (64). Elektif şartlarda yapılmış sezeryanın acil şartlarda yapılmış sezeryana göre perinatal bulaşma riskini azalttığı gösterilmiştir (65,66).

3) Intrafamilyal Bulaşma

Hepatit C virusunun HBV gibi aile içi bulaşmasının söz konusu olduğu, özellikle virüsün orta derecede endemik olduğu yörelerde bir çok çalışmada bildirilmiştir. Anti-HCV seropozitif 225 hastanın 4530 aile bireyinde HCV enfeksiyon sıklığı %4.9 oranında bulunmuştur ve bu oran kan donörlerinde saptanın prevalansın üstündedir (67). HCV'ye bağlı sirotik hastaların yakınlarında yapılan bir diğer çalışmada anti-HCV sıklığı eşlerde %12.5, çocuklarda %11.3 oranında bulunmuştur (68). Japonya'da ailelerinde indeks hasta bulunan 1442 öğrenci arasında yapılan çalışmada öğrencilerin tümü anti-HCV seronegatif bulunmuştur (69). İtalya'da seropozitif hemodiyaliz hastaların aile üyeleri arasında anti-HCV sıklığı %7 oranında tespit edilmiştir (29). Ülkemizde bildirilen intrafamilyal bulaşma oranları %0-4.2 arasında değişmektedir (40,70). Bu çalışmaların ortak özelliği indeks hasta ile temas süresi ile bulaşma riski arasında bir paralelliğin bulunmasıdır.

III) DİĞER BULAŞMA YOLLARI

Bir çok çalışmada, düşük sosyoekonomik düzeyin HCV infeksiyonu açısından risk faktörü olduğu saptanmıştır. Tıraş bıçağı ve diş fırçası gibi kişisel malzemelerin ortak kullanımı perkütan bulaşmaya neden olabilir. Dövme, “piercing” (deldirme), cildi kesme, sünnet töreni, kozmetik veya töresel uygulamalarda kullanılan kontamine aletlerin HCV'nin bulaştırılmasındaki rolü tam olarak aydınlatılmamıştır. Akut C hepatiti tanısı ile başvuran hastaların %1'inde risk faktörü olarak kulak deldirme veya dövme risk olarak gösterilmiştir (4). HCV ile infekte tıbbi malzemelerin kullanımı da risk oluşturmaktadır. HCV'nin kolonoskopik tetkik sırasında bulaştığı gösterilmiştir (71).

DOĞAL SEYİR

Epidemiyolojik ve klinik verilere göre HCV tüm dünyada kronik hepatit, siroz ve HSK'nın en önemli sebeplerinden bir tanesidir. Karaciğer transplatasyonu indikasyonları içinde ilk sıralarda yer almaktadır (72,73). Ülkemizde anti-HCV pozitifliği %0.5-1.8 civarında olmasına rağmen, kronik hepatit, siroz havuzunda HCV'nin kapsadığı yer giderek artmaktadır (74). HCV'nin yüksek oranlardaki kronikleşmesi bu duruma yol açmaktadır. Hastalıkların doğal seyrinin bilinmesi, hastaların doğru bilgilerle aydınlatılmasını, hasta ve hastalığın tedavisi için doğru kararlar verilmesini sağlayacaktır. Özellikle HCV gibi on yıllar süren, kronikleşme oranı yüksek ve şu an için küratif tedavi edici ilaçların bulunmadığı bir infeksiyon için hastalığın doğal seyrinin bilinmesi daha da önem kazanmaktadır. Bu infeksiyonunun doğal seyirinde 10 hatta 20 yıllık takipler yeterli olmayabilir.

“Non-A non-B” hepatiti ilk tanındığında A ve B tipi viral hepatitlerin tipik özelliklerinden yoksun selim bir hastalık olarak tanımlandı (75). Daha sonra “non-A, non-B” hepatiti sağlık çalışanlarında iğne batması ile ilişkili bulunması ve insanlardan şempanzelere deneysel olarak bulaştırılabilmesi ile hastalığın A ve B hepatitlerinden farklı olduğu kanısına varıldı (11,76). Bu patojenin HCV olduğu 15 yıl sonra anlaşıldı (1). Sonraki çalışmalarda infekte hastaların %50'sinde transaminazların yüksek seyrettiği halde semptomsuz oldukları gösterildi. Daha sonra yapılan biyopsi çalışmalarında semptomsuz hastaların %20'sinde orta ile ciddi derecede fibrozis veya siroz bulunduğu tespit edildi. “Non-A, non-B” hepatitinin HSK ile ilişkilendirilmesi ile endişeler arttı ve bu ilişki daha sonra birçok çalışma ile kanıtlandı (77,78).

1) Kronikleşme Patogenezi

Kronik hepatitin gelişmesi için virusun konakta kalıcı olması gerekir. Virusun kalıcı oluşunun mekanizması ve karaciğer hasar patogenezi birbirinden farklı olabilir. HCV diğer RNA virusları gibi immunolojik olarak birbirinden farklı üyelerden oluşan bir ailedir. Bir hastada aynı anda 20'den fazla HCV varyantı klonlanmıştır. HCV genomu "quaspecies" özelliği sayesinde, infekte konakta oluşan immun cevaba karşı değişime uğramakta, her an var olan genomdan çok az farklar taşıyan virus toplulukları oluşarak infeksiyonu sürdürmede hakim duruma geçmekte ve infeksiyonun sürekliliğini sağlamaktadır. İnsanlarda gelişen antikorların varyanta özgü olması nedeniyle tüm varyantları etkisiz hale getirmek mümkün olmamaktadır (79). HCV infeksiyonunda anti-HCV antikor gelişmesinin, virusun immun sistemden korumalı çeşitli varyantlarının ortaya çıkmasına yol açtığı sanılıyor. Agammaglobulinemili hastalarda virus popülasyonunun homojen olması bunu destekler (80). HCV'nin antiviral sitokinleri etkisizleştirme yeteneğinin olması, infekte hücelere sitotoksik T hücelere karşı direnç kazandırması, immunolojik olarak tercihli dokuları infekte etmesi veya immun toleransın uyarılması kronikleşme sürecinde olası diğer faktörler olabilir (81). Çoğu hastada HCV genomu boyunca üretilen tüm proteinlere karşı antikor geliştiği halde virus temizlenememekte ve kalıcı infeksiyon gelişmektedir. İmmun cevaplar o kadar türe özgül ki HCV infeksiyonundan tam iyileşen kişiler bile yeni infeksiyona açıktırlar (82). Hücrel immünitenin HCV infeksiyonundaki rolü halen net değildir ancak şempanzelerde yapılan çalışmalarda HCV'nin hümorale immuniteden olduğu gibi sitotoksik T hücelere bağlı immüniteden de kaçtığı gösterilmiştir (79).

Hepatit C virus infeksiyonunda hücre ölüm mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Hücre hasarının virusun yalnızca sitopatik etkisine bağlı olmadığı açıktır. En kötü karaciğer hastalığının HIV koinfeksiyonu gibi immun yetersizliği olan hastalarda görülmesi sitotoksik T lenfositlerin sorumlu olmadığını gösteriyor (79). Hücre hasarı; direkt viral etki, hücrel immünite sitokin etkisi, apoptotik olaylar ve henüz bilemediğimiz bazı hücre içi olayların ortak sonucu olabilir.

2) Akut C Hepatitli Hastaların Uzun Süreli Takip Sonuçları

Akut C hepatiti %70-80 oranında asemptomatik seyretmekte ve hastaların yaklaşık %70-80'inde kronikleşmektedir. Yapılan çalışmalarda akut C hepatitindeki kronikleşme oranının %50-95 arasında değiştiği saptanmıştır (73). Posttransfüzyon "non-A, non-B" hepatitli hastaların arşiv kayıtlarına dayalı retrospektif değerlendirilmeleri sonucu 10-20 yıllık takipleri sonunda; %10 oranında siroz gelişmiştir. HSK ve karaciğer hastalığına bağlı ölüm

%1-3 arasındadır (83,84). Transfüzyona bağlı “non-A, non-B” hepatitli 39 hasta 13 yıl boyunca düzenli olarak takip edilmiş ve saklanmış serum örneklerinin serolojik incelenmesinde 24 hastada anti-HCV pozitif saptanmış ve bunların 13’ünde HCV-RNA pozitif bulunmuştur. Biyopside %8 hastada siroz tespit edilmiş ve 1 (%1,6) hasta karaciğer hastalığı nedeni ile kaybedilmiştir (85). Posttransfüzyon “non-A, non-B” hepatitli 568 hastanın ortalama yaşam süresi ve mortalite oranı açısından kontrol grubundan farklı olmadığı, sadece karaciğer hastalığına bağlı mortalitenin hasta grubunda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (86). Bu çalışmaya göre kronik HCV’nin prognozunun kötü olmadığı belirtilmektedir. Diğer bir çalışmada ise %82’sinde anti-HCV pozitifliği saptanan posttransfüzyon hepatitli 65 hastanın %20’sinde transfüzyondan ortalama 16 yıl sonra siroz saptanmıştır (83). İtalya’da kalp ameliyatı sonrası posttransfüzyon C hepatiti gelişen 135 hasta ortalama 7,5 yıl takip edilmiştir, %77’sinde kronik hepatit gelişmiştir. Biyopsi yapılan 65 hastanın 21’inde (%32,3) siroz saptanmıştır. Bu bulgular siroz sıklığının kronik hepatitli hastalarda %21 ve tüm akut C hepatitli hastalarda %15,6 olarak göstermektedir. Bu çalışmada kronik hepatitli vakaların %4,8’i karaciğer hastalığından kaybedilmiştir (84). İrlanda’da HCV ile kontamine anti-D immunglobulin kullanılan 400 kadın hastanın 17 yıllık takibi sonrası %55’inde ALT yüksekliği saptanırken, histolojik olarak %2’sinde siroz, %98’inde hafif-orta derecelerde nekroinflamatuvar bulgular ve %51’inde fibroz doku gelişimi saptanmıştır (87,88). Almanya’da anti-D immunglobulin kullanan 152 kadının incelendiği benzer bir çalışmada 15 yıllık takip sonunda hiçbir hastada siroz ve ciddi kronik hepatit varlığı bildirilmemiştir (89).

Toplumdan kazanılmış HCV infeksiyon vakaları arasından elde edilen sonuçlar daha iyidir. 130 hepatit vakasının 106’sına (%82) C hepatiti tanısı konulmuş ve bunların %62’sinde kronik hepatit gelişmiştir. Kronik hepatit gelişen 60 hastanın 30’una karaciğer biyopsisi yapılmış, 10 (%33) vakada kronik aktif hepatit, 13’ünde kronik persistan hepatit ve 6’sında (%20) kronik lobüler hepatit tespit edilmiştir. Bu hastaların yalnızca %1’inde siroz gelişmiş ve hiçbir hasta kaybedilmemiştir. Bu çalışmaya göre akut C hepatitinden sonra kronik hepatit gelişmesi sıktır, siroz sıklığı %1-20, HSK nadir ve karaciğere bağlı mortalite %0-3,7 gibi orta düzeydedir (90).

Yakın tarihli çalışmalarda akut C hepatitinin iyileşme oranları %29-53 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir (73,91). Özellikle klinikte ikter, belirgin transaminaz yüksekliği ile beliren yani semptomatik akut C hepatiti sonrası viral klirens daha yüksektir. Bu vakalarda belirgin immun yanıtın oluştuğu ve hepatosit lizisinin yoğun olduğu, bunun da HCV infeksiyonunun iyileşmesini sağladığı düşünülebilir (Tablo-1).

Tablo-1: Akut C hepatiti sonrası uzun süreli seyir sonuçları

Çalışma kaynak no	Hasta sayısı	İzlem (yıl)	İyileşme (%)	KH (%)	Siroz (%)	HSK (%)	Ölüm* (%)
DiBisceglie (83)	65	9.7	35	65	12.3	0	3.7
Tremolada (84)	117	7.6	27	73	15.6	0.7	3.7
Mattson (85)	61	13	21	79	8	?	1.6
Koretz (86)	80	16	31	69	7	1.3	1.3

* Karaciğer hastalığına bağlı, KH: kronik hepatit, HSK: hepatoselüler karsinom

3) Kronik Karaciğer Hastalığı Tanısı Alanlarda Hepatit C'nin Doğal Seyri

Kronik karaciğer hastalığı tanısı almış hepatit C'li hastalarla ilgili çalışmalar genelde tersiyer merkezlerde yapılmıştır. Ciddi patolojisi olan hastaların refere edildiği tersiyer merkezlerin bilgilerini genellemek yanıltıcı olabilir. Bu hasta grupları belki de HCV enfeksiyonunun seyirinde en olumsuz prognostik göstergelere sahip kişilerden oluşmaktadır. İzlenme süreleri 9-29 yıl arasında değişen bu hastalarda siroz ve HSK gelişme riski açısından büyük farklılıklar saptanmıştır. Bu izlem süreleri içinde farklı çalışmalarda siroza ilerleme %17-55 arası, HSK gelişmesi %1-23 oranında saptanmıştır. İzlem sürelerinin farklı olması bu oranlardaki farklılığı açıklayabilir ancak yapılan tüm çalışmalarda varılan sonuç ilk biyopsideki kronik hepatitin fibrozis derecesi ile olumsuz prognoz arasında kuvvetli bir ilişkinin var olduğudur. Hafif kronik hepatitli (grade 2/stage 1) hastaların %10'unda 11 yılda siroza ilerleme olurken, ağır kronik hepatitlerin (grade 3-4,stage 3) hastaların %71'inde 7 yılda siroz gelişir (92). ALT yüksekliği ve/veya anti-HCV pozitifliği nedeniyle bir üst merkeze gönderilmiş posttransfüzyonel hepatitli 131 hastayı içeren çalışmada; biyopsi yapılan 101 hastanın %21'inde kronik hepatit, %23'ünde kronik aktif hepatit, %51'inde siroz ve %5'inde HSK tespit edilmiştir (93). Japonyada yapılan benzer çalışma ile HCV enfeksiyonunda kronik hepatit, siroz ve HSK gelişmesi için geçen ortalama süre sırasıyla 10, 20 ve 30 yıl olarak belirtilmiştir Buna karşılık yine Japonya'dan bildirilen bir çalışmada; ortalama 9 yıl incelenen 155 kronik C hepatitli hastanın 46'sında siroz (%30), 23'ünde (%15) ise HSK geliştiğini ve sadece 4 hastada spontan iyileşme görüldüğünü belirterek ciddi prognoza işaret etmişlerdir (94,95). Hastalığın şiddeti ile HCV'nin genotipi arasında da ilişki söz konusudur. Hastalığın progresyonu ile subtip 1b arasındaki sıkı ilişki Japon ve İtalyan araştırmacılar tarafından gösterilmiştir. Genel olarak kronik hepatit C 'nin ilk 10 veya 20 yılı sessiz ve yavaş seyirlidir ve hastalığın ciddi sonuçları daha sonra ortaya çıkmaktadır. Bu

nedenle akut HCV infeksiyonundan sonra izlenen serilerde ilk 10-20 yıl ile karar vermek yanıltıcı olabilir. Tanı konulduğunda kronik C hepatiti olan hastaların prognozu daha ciddidir (Tablo-2, Şekil-2).

Tablo-2: Kronik C hepatitli hastalarda doğal seyir

Çalışma kaynak no	Hasta sayısı	İzlem (yıl)	Siroz (%)	HSK (%)	Ölüm* (%)
Tong (93)	131	14-28	51	10.6	15.3
Kiyosawa (94)	231	10-29	35.1	23.4	BY
Yano (95)	155	9	30	15	BY
Niederau (101)	838	9-22	16.8	2	3.7
Gordon (104)	215	19	55	3.7	BY

*Karaciğer hastalığına bağlı ölüm, BY:Bilgi Yok, HSK: Hepatoselüler karsinom

4) Bilinen Bir Parenteral Bulaşmadan Yıllar Sonra Ele Alınarak İncelenen Gruplarda Hepatit C'nin Doğal Seyri ("Cohort Studies")

HCV ile infekte olmuş ancak semptomatik hastalığı, kronik hepatit veya siroz bulgusu olmayan hastaların incelendiği çalışmaların uzun süreli sonuçları ile HCV infeksiyonundan kurtulan ve selim seyirli olan kişiler belirlenmiş olur. Yaklaşık 17-40 yıl evvel HCV ile infekte olmuş hastaları araştırmak amacıyla yapılmış 4 ayrı çalışmada hem kötü seyri olanlar hem de iyileşenler değerlendirilmiştir (tablo-3) (76,96). Ortalama 18 ve 23 yıl önce transfüzyon hikayesi olan hastaların alındığı bir çalışmada; karaciğer hastalığına bağlı ölümler "non-A, non-B" hepatitli hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Buna karşılık; HSK nedeni ile ölümün, hasta ve kontrol grubunda benzer oranda olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmalarda; karaciğer hastalığına bağlı ölüm ile kronik alkol kullanımı arasında sıkı bir ilişki saptanmıştır (96,97). Aynı kohort grubunda yapılan uzun süreli morbidite çalışmasında; yaşamakta olan "non-A, non-B" hepatitli hastaların saklanan kan örneklerinde HCV-RNA %74 oranında pozitif bulunmuştur. Viremili hastaların %6'sının siroz, geriye kalan vakalarında kronik hepatit olduğu belirtilmiştir (98).

Kronik C hepatitinin sonuçları ilk 20 yıldan sonra belli olur. Yaklaşık 50 yıllık takip sonuçlarını veren bir ABD çalışmasında, 1948-1954 yılları arasında hava kuvvetlerine başvuran, yaş ortalaması 23 olan 8568 hastanın 17'sinde (%0.2) anti-HCV, 11'inde HCV-

RNA pozitif bulunmuş. HCV'li grupta 50 yıllık takip sonunda HSK saptanmamış ve sadece bir kişide kronik karaciğer hastalığına bağlı ölüm bildirilmiştir (99).

Kan donörleri arasında HCV saptanan kişilerde hastalık genelde hafif gelişir. "National Institutes of Health" çalışmasında anti-HCV pozitif kan donörlerinin %15'inin tam iyileştiği yani HCV göstergelerinin negatifleştiği belirtilmiştir. Kalıcı infeksiyonu olan ve karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda; yüksek ALT seviyesi ile ortalama histolojik aktivite indeksi (HAI) ve ortalama fibrozis skoru arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Temastan 19 yıl sonra sadece %2 hastada siroz saptanmıştır. Hastalığın histolojik seyrini saptamak amacıyla 5 yıl sonra tekrarlanan karaciğer biyopsisinde; ilerleyici fibrozis minimal seviyelerde saptanırken, hiçbir hastada ciddi iltihabın tespit edilmediği belirtilmiştir (100).

İrlanda'da kontamine anti-D immünglobulin kullanımı sonucu HCV infeksiyonu gelişen, ortalama yaşları 28 yıl olan, 62.667 kadın hastanın 704'ünde anti-HCV ve bunların 390'ında da HCV-RNA pozitif bulunmuştur. Vakaların tümünün genotip 1 ile infekte olduğu belirtilmiştir. Karaciğer biyopsisi yapılan 363 hastanın yarısında fibrozis saptanmaz iken sadece 7 (%2) vakada siroz tespit edilmiştir. Geriye kalan vakalarda ise değişen derecelerde fibrozis varlığı bildirilmiştir. Bu çalışmada da; siroz gelişiminde, alkol kullanımının etkili olduğu bildirilmektedir (87).

HCV-RNA pozitif 838 hastanın ortalama 50 ay takip edildiği bir çalışmada; 18 hasta sirozdan, 13'ü HSK'dan, 31'i ise diğer sebeplerden dolayı olmak üzere toplam 62 (%7.3) hasta kaybedilmiştir. Bu çalışmada; mortalite oranı sirozla ilişkili bulunmuş ve siroz olmayan hastalarda mortalite oranının genel toplumdakinden farklı olmadığı belirtilmiştir (118). Almanya'da HCV ile kontamine anti-D immünglobulin kullanılan 152 kadın hastanın hiç birinde, temastan 15 yıl sonra kronik aktif hepatit veya siroz saptanmadığı bildirilmektedir. Bu çalışmalardan alınan selim sonuçlar; inokulum küçüklüğünü, infeksiyon yaşının gençliğini, kadınlarda daha yavaş progresyonu, veya yetersiz takip süresini yansıtmakta olabilir. Yine de, hemen tüm çalışmalarda HCV infekte hastaların yalnızca çok az bölümünde 20 yıl içinde ilerlemiş ciddi karaciğer hastalığının geliştiği gösterilmiştir (102) (Tablo-3).

Tablo-3: Bilinen parenteral bulaşması olan HCV enfeksiyonlu kişilerin değerlendirildiği araştırmalar

Çalışma kaynak no	Hasta sayısı	İzlem (yıl)	İyileşme (%)	KH (%)	Siroz (%)	HSK (%)	Ölüm* (%)
Kenny-Walsh (87)	376	17	45	55	2	0	0
Seef (96)	103	20	26	40	15	1.9	2.7
Vogt (103)	67	17	45	55	0.3	0	0
Muller (102)	152	15			0	0	0

* Karaciğer Hastalığına bağlı, KH:Kronik hepatit, HSK:Hepatoselüler karsinom

HASTALIĞIN CİDDİYETİNİ ETKİLEYEN KOFAKTÖRLER

Hepatit C virus enfeksiyonunun prognozunun hastadan hastaya değişken olması eşlik eden diğer faktörlerin hastalığın seyri üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Prognozdeki farklılıklar; viral yük, virusun genotipi gibi viral faktörlerle, enfeksiyonun bulaştığı anda konağın yaşı, enfeksiyonun süresi, cinsiyet, immün yetmezlik, genetik yatkınlık, HBV ve/veya HIV ile koinfeksiyon, hemokromatoz gibi konak faktörlerine ve kronik alkolizm, diyet, sigara, ilaçlar, hepatotoksinler gibi eksojen faktörlerle ilişkili olabilir (79).

Bulaşma yolunun HCV enfeksiyonunda prognozu etkileyip etkilemediğinin araştırıldığı çalışmada; HCV enfeksiyonunun 19-20 yıl evvel transfüzyonla bulaştığı 215 hastada siroz gelişme riski %55 iken, intravenöz ilaç kullanımı sonucu enfeksiyonun bulaştığı 195 hasta da bu oran %21 olarak saptanmıştır. Bu çalışma sonucunda; karaciğer yetmezliği riski ile bulaşma yolunun ilişkili olduğu belirtilmiştir (104). Viral faktörlerinden genotip hastalıkla ilişkili olup, genotip 1a ve 1b tedaviye dirençlidir ancak viral yük ile prognoz arasındaki ilişki henüz net değildir (105).

Konağın enfeksiyon anındaki yaşı hastalığın ciddiyeti ve seyri ile ilişkili görünmektedir. İnfekte çocuklar, erişkinlere göre daha iyi prognoza sahiptirler. Erişkinler arasında; 40 yaş altı infekte hastaların prognozunun 40 yaş üstü olanlara göre daha iyi olduğu belirtilmektedir (87,99). Poynard ve arkadaşlarının; fibrozis seyrininin ilişkili olabileceği; biyopsi yapıldığında hasta yaşı, tahmini enfeksiyon süresi, cinsiyet, enfeksiyon alındığındaki hasta yaşı, alkol kullanımı, HCV genotipi, HCV viremisi, enfeksiyonun sebebi ve histolojik aktivite derecesi gibi 9 faktörün araştırıldığı çalışmada; bu faktörlerden yalnızca enfeksiyon anında hasta yaşı (40 yaş üstü), 50 gr/gün üstünde alkol kullanımı, ve erkek cinsiyeti fibrozis seyri ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (106). Diğer bir çalışmada ise ileri yaş, sirozun

varlığı, hastalığın uzun süreli olması, kronik alkolizm ve damar ilaç kullanımını yaşam süresini kısaltan faktörler olarak saptanmamıştır (85).

Hipogammaglobulinemili hastalarda C hepatitinin seyri hızlıdır. Bu hastaların çoğu intravenöz globulin infüzyonunu sonrası infekte olmuşlardır. Bu hasta grubunda siroza ilerleme 10 yılda %31 ve %35 olarak bulunmuştur (83). HCV ve HIV koinfeksiyonu olan hemofili hastalarında histolojik bulgular daha kötü, ve karaciğer ile ilişkili mortalite yalnızca HCV ile infekte olanlara göre daha yüksektir (79). Genetik faktörler immün sistemi etkileyerek HCV infeksiyonunu etkileyebilir. Bazı spesifik HLA, özellikle sınıf DR ve DQ hastalığın seyri ile ilişkilendirilmiştir (108).

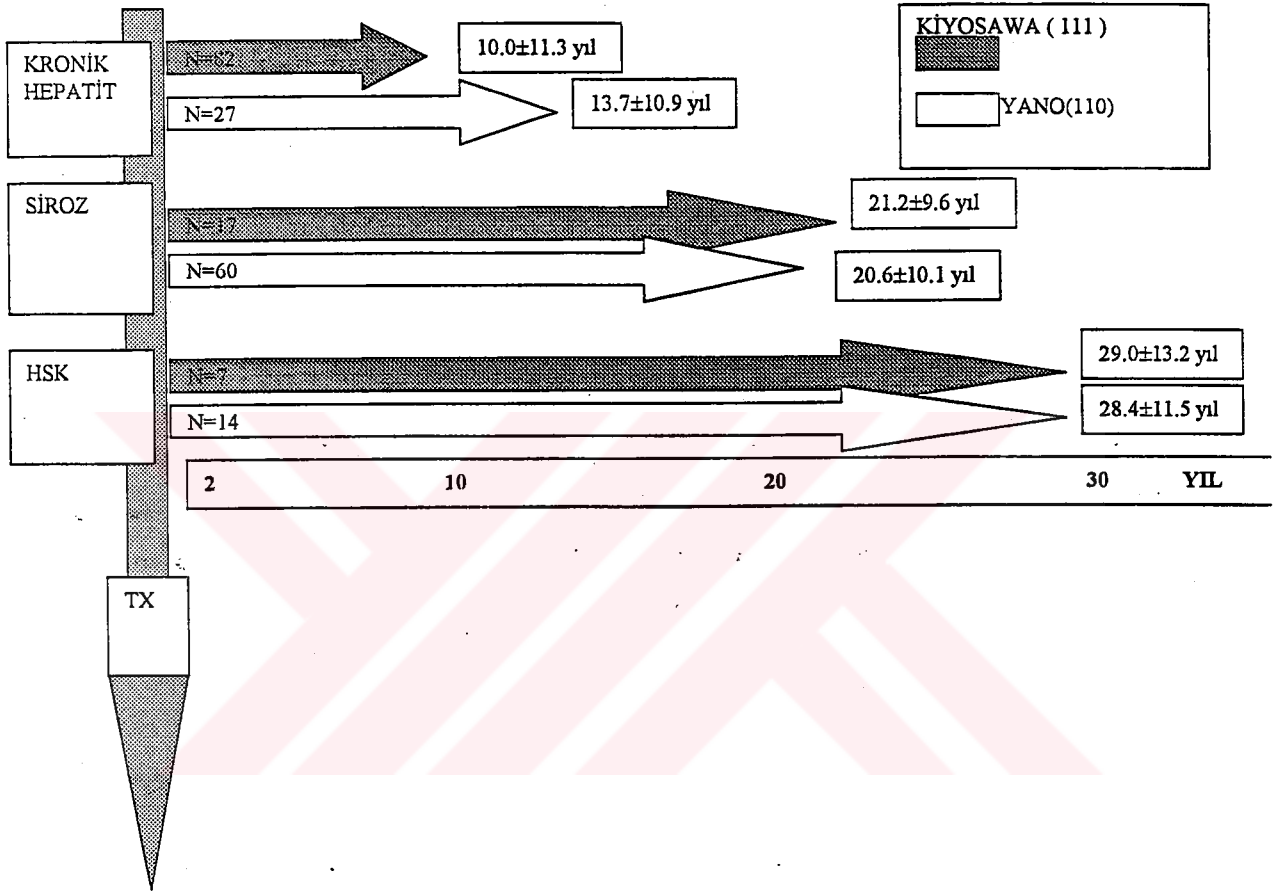
Bütün çalışmalarda, bu kofaktörlerden yalnızca alkol kullanımının hastalığın prognozu ile ilişkisi en iyi şekilde gösterilmiştir. Kuzey İtalya'da 2 küçük köyde kronik karaciğer hastalığının sebepleri ve bunların rolünü araştırıldığı çalışmada; 6917 kişi incelenmiştir. Kronik karaciğer hastalığı tanısı konan 1211 hasta arasında etiyolojik faktör olarak; %58 hastada alkol (>60gr/gün), %16'sında HCV, %3'ünde HCV ile alkol ve %7'sinde HBV tespit edilmiştir. Geriye kalan vakalarda kronik karaciğer hastalığından ilaçlar veya diğer sebepler sorumlu tutulmuştur. Yetmiş-sekiz siroz hastasının etiyolojisinde; %28 HCV, %26 alkol, %9 HBV, %11 alkol ve viral nedenler saptanmıştır. Geriye kalan vakalar ise kalıtsal veya kriptojenik nedenler ile ilişkili bulunmuştur. Alkol kullanmayan HCV ve HBV infekte hastalarda siroz veya HCC gelişme oranı sırasıyla %11.5 ve %8.7 iken bu oran HBV veya HCV infekte olup alkol kullananlar arasında %31.2 olarak saptanmıştır ($p<0.001$) (109).

Alkol kullanım öyküsü olmayan HCV'li hastalar ile aşırı alkol (175gr/gün) kullanan HCV'li hastaların, alkol almayan ve HCV ile infekte olmayanlarla karşılaştırıldığı bir çalışmada; siroz gelişmesi için rölatif risk, HCV negatif aşırı alkol kullananlarda 15 ve HCV pozitif alkol kullanmayanlarda 9 idi. HCV pozitif aşırı alkol kullananlarda ise siroz rölatif riski 147 olarak saptanmıştır (110). Bu çalışmalar HCV ile infekte kişilerin alkolden uzak durmalarını tavsiye eder niteliktedir (Tablo-4).

Tablo-4: HCV infeksiyonunun doğal seyrinde etkili faktörler

Konağa ait		Virusa ait		Kofaktörler	
Yaş	+++	Genotip	+	Alkol	+++
İrk	+	Viral yük	?	HBV	+
Cins	+			HIV	+
HLA	?			HGV	-
HFE geni	?			Demir	?

Şekil-2: Geçmişte kan transfüzyonu hikayesi olup HCV ile ilişkili karaciğer hastalığı olan ve bu nedenle karaciğer biyopsisi yapılan 2 retrospektif çalışmada hastalığın seyri



HCV İNFEKSİYONUNDA EKSTRAHEPATİK SENDROMLAR

Son yıllarda HCV infeksiyonu sırasında ortaya çıkan çok sayıda hepatobiliyer sistem dışı sendromlar bildirilmektedir. HCV infeksiyonunun sadece karaciğeri tutan bir infeksiyon değil, sistemik bir hastalık olduğu düşünülmektedir (111). Hepatit C virusunun ekstrahepatik sendromlarının çoğu HCV ile immun sistemin etkileşimi sebebiyle ortaya çıkar. HCV B lenfositlerine, monositlere ve polimorfonükleer hücelere afinite gösterir. T hücreleri bu virus ile infekte değildir. Hümorale ve hücresele immun cevaplar HCV'ye bağılı ekstrahepatik sendromların şekillenmesine neden olur (111). Romatoid faktör, antinükleer antikor,

antikardiyolipin antikorlar, antitiroid antikorlar, antinötrofil sitoplazmik antikor gibi otoantikorlar ile HCV birlikteliği rapor edilmiştir (112,113).

Esansiyel Mikst Kriyoglobulinemi

Hepatit C virus infeksiyonunda kriyoglobulinemi prevalansı %13-54'tür. Türkiye'de HCV infeksiyonu ve kriyoglobulinemi birlikteliği ise %23 olarak bildirilmiştir (113,114). Sirozlu, uzun süreli infeksiyona sahip kadın hastalarda sıklığı artmıştır. Esansiyel mikst kriyoglobulinemili hastalardaki HCV prevalansı ise %90 olarak bildirilmiştir (112). HCV infeksiyonu seyrinde tip II ve III mikst kriyoglobulinemi ortaya çıkabileceği rapor edilmiştir (115,116). Tip III daha sık görülen tiptir.

Dolaşımda immun kompleksler artar, küçük ve orta çaplı damar duvarlarında depolanır. Kriyoglobulinemiye bağlı en sık lezyon palpabl purpura şeklinde deri lezyonlarıyla sonuçlanan lökositoklastik vaskülitir.

Kriyoglobulinemide halsizlik, çabuk yorulma, artralji, purpura, sistemik vaskülit, lenfositik sialadenit, periferik nöropati, Raynaud sendromu, glomerulonefrit ve karaciğer hasarı ortaya çıkabilir. Kriyoglobulinemili hastaların ancak %10'u semptomatiktir.

Kronik C hepatitinin interferon ile tedavisi, HCV infeksiyonu yanısıra kriyoglobulinemiye de tedavi eder. Bu da etiyolojik faktörün HCV olduğunu doğrulamaktadır. Kriyoglobulinemili olgularda HLA-B8 ve DR3 haplotipinin daha sık saptandığı bildirilmiştir (117).

Böbrek Hastalıkları:

Glomerulonefrit HCV infeksiyonunun ilk belirtisi olabilir. Glomerüler lezyonlar HCV infeksiyonunda kriyoglobulinemi ile birlikte olabilir. HCV ile birlikte olan renal lezyonlar 3 tiptir. Kriyoglobulinemik membranoproliferatif glomerulonefrit, non kriyoglobulinemik membranoproliferatif glomerulonefrit ve membranöz glomerulonefrit. Kronik C hepatitli 8 hastada membranoproliferatif glomerulonefrit saptanmış ve bu hastaların renal fonksiyonları interferon tedavisi sonrası düzelmiştir (111). Bu hastaların, tedavi ile proteinürileri kaybolmakta ancak bozulmuş renal fonksiyonları genellikle düzelmemektedir. Yaklaşık %10 kadar hasta da ise kronik renal yetersizlik gelişir. Membranoproliferatif glomerulonefrit kronik C hepatitinde en sık görülen renal hastalıktır (118). Hastalarda böbrek yetersizliği, proteinüri ya da nefrotik sendrom görülebilir.

Poliarteritis Nodosa:

Poliarteritis nodosa (PAN) HCV infeksiyonunda daha seyrek rastlanılan bir durumdur. PAN'lı hastaların %20'sinde anti-HCV ve bunların ise %5'inde HCV-RNA PCR ile pozitif saptanmıştır (119).

Porfiria Kutanea Tarda:

Porfiria Kutanea Tarda (PKT)'lı hastaların %76'sında anti-HCV antikorları tespit edilmiştir. PKT üroporfinojen dekarboksilazın azalmış aktivitesi ile karakterizedir ve porfirianın en sık görülen tipidir. Karaciğer fonksiyon bozukluğuna deri bulguları eşlik eder. Karaciğer ponksiyon biyopsisinde; kronik hepatit, siroz ve siderozis gibi değişiklikler mevcuttur. Bir çalışmada PKT'lı hastaların tümünde karaciğer dokularında PCR ile HCV-RNA pozitifliği %91 oranında saptanmıştır (113,120).

B Hücreli Non-Hodgkin Malign Lenfoma:

Hepatit C virusu lenfotropik bir virustur ve lenfoma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Genellikle "low grade lenfoma" görülür. HCV ile birlikte görülen B hücreli non-Hodgkin lenfomaların (NHL) çoğu kriyoglobulinemi zemininde ortaya çıkar (121). NHL'de genotip 2a daha sıktır. Hastalar genelde ileri yaştaki kadın hastalardır. HCV infeksiyonu tanısından genellikle 15 yıl sonra lenfoma görülür. HCV ile infekte hastalarda ektranodal yerleşimli B-hücreli NHL sıktır. Tükrük bezleri, karaciğer, dalak, beyin ve periton bildirilen organlardır. Sürvi ve kemoterapiye cevap HCV infeksiyonu olmayanlar ile ayıdır. Kemoterapiye bağlı hepatotoksisite daha sıktır (111).

Otoimmün Tiroidit

Kronik C hepatiti olan hastalarda tiroid hastalığı (Hashimoto tiroiditi, Basedow Graves hastalığı), hafif tiroid disfonksiyonu veya tiroid hastalığı olmaksızın antikorları bildirilmiştir. İnterferon tedavisi esnasında tiroid fonksiyonlarında bozukluklar gelişebilir. Tedavi öncesi antimikrozomal antikorun pozitif saptanması daha sonra gelişebilecek tiroid disfonksiyonunun bir habercisi olabilir. Bu hastalarda tedavi sırasında tiroid otoantikorları yakından takip edilmelidir. İnterferon tedavisinin seyrinde gelişen tiroid disfonksiyonu tedavinin kesilmesi ile düzelir (111,113,122).

Liken Planus ve Erythema Nodosum:

Liken planusun dermal ve mukozal tipleri HCV ile birlikte görülebilir. Liken planuslu hastalarda %35 oranında kronik karaciğer hastalığına rastlanmaktadır (113). HCV'ye bağlı liken planus interferon tedavisinden yarar görebildiği gibi lezyonların interferon tedavisinden sonra daha da arttığı rapor edilmiştir (123). Erythema nodosum da HCV ile ilişkili diğer bir cilt lezyonudur (113).

Lenfositik Sialadenit:

Hepatit C enfeksiyonlu hastaların tükürük bezlerinde %57'sinde lenfositik infiltrasyon mevcuttur. Sjögren sendromuna benzer klinik tablo prevalansı %14'tür. HCV enfeksiyonunda Sjögren sendromuna göre histopatolojik özellikler farklılıklar gösterebilir (124). Daha az inflamasyon ve baskın olan lenfosit tiplerinde farklılıklar mevcuttur. Kriyoglobulinemi ile birlikte olabilir. Premenapozal kadınlarda daha sıktır. Sıklıkla nöropati eşlik eder. HCV'li hastalardaki lenfositik sialadenitin Sjögren sendromunda olduğu gibi malign lenfoproliferatif hastalığa predispozisyon oluşturduğu düşünülmektedir (113,116).

İdyopatik Pulmoner Fibrozis:

HCV'nin immunolojik yolla akciğerde interstisyel dokuda lenfosit subpopülasyonunu etkileyerek fibrozise yol açtığı idda edilmektedir. Beraberinde alveolit görülebilir (113).

Mooren Tipi Korneal Ülser:

Periferik korneayı tutarak görme kaybına yol açan kronik ve ağrılı bir hastalıktır. HCV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (111,113).

Tip II Diyabetes Mellitus:

HCV'nin ekstrahepatik manifestasyonları arasında tip II diyabetes mellitus da bildirilmektedir. HCV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı olanlarda diyabetes mellitus sıklığı %83 gibi yüksek oranlarda tespit edilmiştir. Genotip 2a ile infekte kişilerde diyabetes mellitusun daha sık olduğu bildirilmiştir (125-127).

Behçet Hastalığı:

Behçet hastalığında HCV sıklığı normal popülasyondan daha yüksek bulunmuştur (128). Bu durum HCV enfeksiyonu ile Behçet hastalığının ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (111,116).

KRONİK HCV İNFEKSİYONUNDA TEDAVİ

Klasik olarak HCV-RNA pozitif, ALT düzeyi yüksek ve biyopside kronik hepatiti olan hastalar tedavi adayıdır. 1997-NIH ve 1999-EASL “*consensus*” toplantılarında; ciddi kronik C hepatitli hastaların, yani biyopside orta ağır nekroinflamatuvar aktivite ile evre 2-3 fibrozisi (periportal fibroz septalar veya portal-portal, portal-santral fibroz bantların gelişmesi) olan kişilerin progresif bir seyirle siroza ilerleme riski yüksektir ve tedavi edilmesi gerekir denilmiş; diğer taraftan biyopside minimal-hafif nekroinflamatuvar aktivite ve evre 0-1 arası fibrozis saptanan kişilerle, hastalığı ilerlemiş yani siroz gelişmiş hastalarda tedavi kararının hastaya göre verilmesi görüşü benimsenmiştir (129,130). ALT düzeyi normal veya normale çok yakın değerlerde (<1.3xNÜS seyreden) olan hastalarda tedavi kararı konusunda görüş birliği yoktur. Bu hastalarda karaciğer biyopsisinde ciddi kronik hepatit varsa tedavi edilmelidir (131).

Kronik C hepatit tedavisinde etkin olan ilk ilaç interferon alfa'dır. Interferon-alfa (IFN-alfa) monoterapisi (6-12 ay, 3-10 MU/haftada 3 gün) ile hastaların %15-20'sinde kalıcı HCV-RNA kaybı sağlanır ve bu oran genotip 1 vakalarda %10 civarındadır (132). İkinci önemli ilaç ribavirindir. Ribavirin hepatit C tedavisinde tek başına etkili değildir. IFN-alfa ve ribavirin kombinasyonu kronik C hepatiti tedavisinde önemli bir aşama olmuş ve kalıcı cevap oranlarında ciddi yükselmeler sağlanmıştır. IFN-alfa ve ribavirin kombine tedavisi özellikle genotip 1b kronik C hepatiti vakalarında standart tedavi haline gelmiştir.

Kronik C hepatiti tedavisinde en son gelişme ise “*Pegylated*” interferonların (PEG-IFN) geliştirilmesi olmuştur. PEG-IFN haftada bir kez ciltaltı injeksiyonla yapılması nedeni ile tedaviye hasta uyumunu artırır. Aynı zamanda, stabil ve yüksek kan düzeyi sağlayarak IFN-alfa'nın antiviral etkisini artırır. Optimal doz ve sürelerde PEG-IFN alfa monoterapisi, IFN-alfa monoterapisinden daha etkili bulunmuştur. PEG-IFN alfa ve ribavirin kombinasyonu tek başına PEG-IFN alfa'dan daha etkili olup, kalıcı cevap oranları %50'nin üzerine çıkmıştır. Bu sonuçlara göre kronik C hepatiti tedavisi için uygulanacak standart tedavi IFN-alfa ve ribavirin kombine tedavisidir. PEG-IFN alfa ve ribavirin kombine tedavisinde yakın zamanda yeni standart tedavi haline gelecektir (133). IFN-alfa monoterapisi veya IFN-alfa ve ribavirin kombine tedavisine primer cevapsız veya cevap sonrası nüks gelişen hastalarda PEG-IFN-alfa ve ribavirin kombinasyonu veya bir diğer antiviral ilaç olan amantadin eklenerek yapılan 3'lü tedavi etkili olabilir (Tablo-5).

Tablo-5: Kronik Hepatit C Tedavisinde Kullanılan ilaçlar ve Kalıcı Cevap Oranları (130)

Tedavi şekli	Tedavi süresi	Tedavi sonu cevap	Kalıcı cevap	Relaps
IFN	24 hafta	%29	%6	%80
IFN+plasebo	48 hafta	%29	%16	%44
IFN+ribavirin*	24 hafta	%55	%33	%40
IFN+ribavirin*	48 hafta	%51	%41	%21
PEG-IFN(2a)**	48 hafta	%69	%39	%30
PEG-IFN (2a)+ribavirin**	48 hafta			%57
PEG-IFN (2a)+ribavirin***	48 hafta	%65	%54	%11

*IFN-alfa 2b 3 MU/haftada 3 gün, ribavirin 1000 mg/gün <75 kg, 1200 mg/gün >75 kg

**PEG-IFN (2a) 180 ug/hafta + ribavirin (1000-1200 mg/gün)

*** PEG-IFN (2b) 1.5 ug/kg/hafta + ribavirin (800 mg/gün)

MATERYEL VE METOD

HASTALAR

Bu çalışmaya, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı'na 1996-2002 tarihleri arasında başvuran, yatırılarak veya ayaktan yapılan tetkikler sonucu anti-HCV pozitif saptanan 320 vaka alındı.

ARAŞTIRMA PLANI

Tüm hastalara HCV'nin bulaşması için risk faktörü olabilecek; transfüzyon, geçirilmiş operasyon hikayesi, uzun süreli hospitalizasyon, hemodiyaliz tedavisi, damar içi ilaç kullanımı, şüpheli cinsel temas, tatuaj, akupunktur, diş tedavisi, manikür ve pedikür, kan kardeşlik, perinatal risk faktörü, toplu sünnet töreni ve bayan hastalarda ayrıca küretaj anamnezi sorgulanarak kaydedildi. İndeks vakanın, aynı ortamı paylaştığı aile bireylerinin ve cinsel partnerinin anti-HCV serolojisi araştırıldı. Sigara ve alkol alışkanlıkları sorgulandı. Düzenli olarak 40 gram/gün üzerinde alkol kullanımı olan hastalar belirlendi. Tüm hastaların takip formlarından ilk başvurularındaki fizik muayene bulguları kaydedildi ve son kontrollerindeki fizik muayene bulguları ile karşılaştırıldı. HCV enfeksiyonunun ilk saptandığı zaman ki biyokimyasal tetkikleri (ALT, AST, ALP, GGT, total bilirubin, direkt bilirubin, protein elektroforezi, hemogram, protrombin zamanı, alfa-feto protein, ferritin) bakıldı. Bu biyokimyasal tetkikler hastaların son kontrollerinde tekrar edildi. Diğer viral serolojik göstergelerden HBsAg, anti-HBcIgG, anti-HBs, anti-HAV IgG, anti-HIV bakıldı. Ekstrahepatik diğer hastalıklar, karaciğer ponksiyon biyopsi sonucu, kronik HCV enfeksiyonu nedeni ile daha önceden almış olduğu tedavi şekilleri ve sonuçları kaydedildi.

Biyoşimik tetkikler İstanbul Tıp Fakültesi, Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda yapıldı. Kan sayımları H₂ (Technicon, Bayer Diagnostics) otoanalizöründe, ALP, total bilirubin ve total protein, albumin klorometrik, ALT, AST, GGT kinetik yolla DAX 72 otoanalizörü (Technicon, Bayer Diagnostics) kullanılarak, serum protein elektroforezi; REP otoanalizöründe Helena laboratuvarı agaroz jel plak kullanılarak tayin edildi. Protrombin zamanı Hematoloji bilim Dalı Laboratuvarı'nda STAGO ST4 koagülometrisi kullanılarak ölçüldü.

Karaciğer biyopsileri Menghini tekniği ile Hepafix 1.6 (Braun) iğneleri kullanılarak yapıldı. Alınan örnekler formalin içinde fikse edilerek Patoloji Anabilim Dalı'nda haematoksilen-eosin, masson-trichrom boyaları ile boyanarak Knodell skoruna göre aktivite ve evre skorları değerlendirildi (134). Karaciğer sirozu tanısı uygun klinik, biyoşimik ve/eya histolojik bulguların varlığında konuldu. Kronik karaciğer hastalığının fizik muayene bulgularına sahip, pıhtılaşma testleri ve trombosit değerleri karaciğer ponksiyon biyopsisi yapılmasına uygun olmayan vakalar evre-4 olarak kabul edildi. Hepatoselüler karsinom tanısı görüntüleme metodlarında (ultrasonografi, batin bilgisayarlı tomografisi veya nükleer manyetik rezonans) kütle lezyon ve/veya beraberinde alfa fetoprotein yüksekliği ile kesinleştirildi..

Serolojik testler Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında yapıldı. Anti-HCV; ikinci ve üçüncü kuşak UBI HCV EIA 4.0 (Organon Technica) kiti, HCV-RNA (PCR) Cobas Amplicor HCV (Roche Diagnostic) kiti, HCV genotipi Innolipa kit (reverse PCR), HBsAg, tek basamaklı "sandwich enzyme immunoassay" tekniğine dayanan ikinci kuşak Monolisa Ag HBs (Sanofi Pasteur) kiti, anti-HBc IgG hepanostika anti HBc uni-form microelisa system (Organon Teknika-Holland), anti-HAV total HAV total ASSAY (Biorad, Italy) kiti, anti-HIV, tek basamaklı "sandwich enzyme immunoassay" tekniğine dayanan Vironostika HIV Uni-Form II plus O (organon Technica) kiti kullanılarak çalışılmıştır.

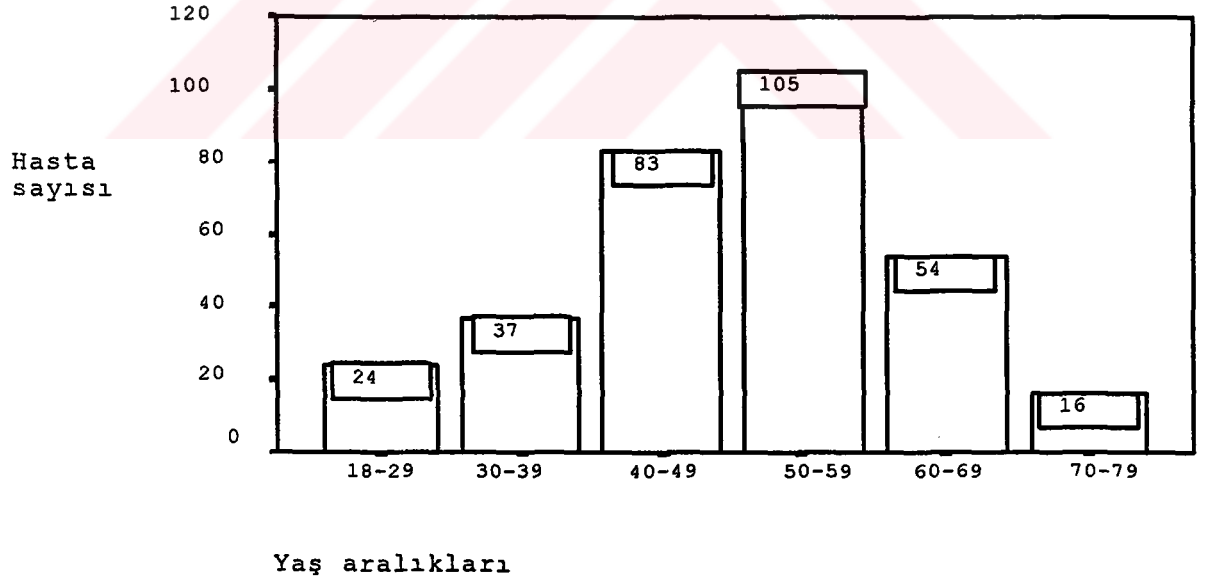
İstatistik

İstatistiki değerlendirmeler SPSS istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler gruplar arasında eşlenmemiş t-testi ile, nominal değişkenler ise "chi-square" testi ile karşılaştırıldı. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyon "pearson", nominal değerler arasındaki korelasyon ise "kendall's tau-b" testi ile araştırıldı. Birden fazla grup, tek değişken açısından değerlendirilmesi One'way Anova (post-hoc Tukey b) testi ile yapıldı. "p değeri" 0.05'ten küçük değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR VE SONUÇLAR

Çalışma kapsamına 182'si kadın (%56.6), 139'u erkek (%43.4) ve ortalama yaşları 49.7 ± 12.4 yıl (18-73 yıl) olan, anti-HCV pozitif toplam 320 vaka alındı. Vakalarımızın yaş aralıklarına göre sıklığının değerlendirilmesinde; 24'ü (%7.5) 18-29 yaş aralığında, 37'si (%11.6) 30-39 yaş aralığında, 83'ü (%26) 40-49 yaş aralığında, 106'sı (%32.9) 50-59 yaş aralığında, 54'ü (%16.9) 60-69 yaş aralığında, 16'sı (%5) 70-79 yaş aralığında bulunmaktaydı. Kronik hepatit (%32.8), KKS (%42.3), DKS (%46.7) ve HSK (%37.5) vakalarının da en sık bulunduğu yaş aralığı 50-59 yaş aralığı idi (Şekil-3).

Şekil-3: Vakaların yaş aralıklarına göre dağılımı



Vakaların 297'sinde (%95.5) HCV-RNA pozitif idi. HCV genotipi 103 hastada bakılabildi, 92 (%89.3) hastada genotip 1 [85 (%82.5) genotip 1b, 7 (%6.8) genotip 1a] saptandı. Geriye kalan vakalarda ise; 5 (%4.9) hastada genotip 3a, 2'ser (%1.9) hastada sırasıyla genotip 2 ve 4 tespit edildi.

Tüm gruptaki hastaların 123'ünde (%39.7) transfüzyon, 305'inde (%98.1) operasyon, 86'sında (%27.5) diş yapım ve/veya çekimi hikayesi, 31'inde (%10) hemodiyaliz, 66'sında (%21.2) küretaj, 37'sinde (%11.6) hospitalizasyon öyküsü, 10'unda (%3.1) damar içi ilaç kullanımı öyküsü, 5'inde (%1.5) şüpheli cinsel temas, 2'sinde (%0.6) tatuaj, , 2'sinde (%0.6) akapunktur öyküsü, 4'ünde (%1.2) manikür ve pedikür, 1'inde (%0.3) toplu sünnet töreninde sünnet hikayesi, 15'inde (%4.6) sarılık anamnezi, 3'ünde (%0.9) meslek ile ilişkili bulaşma anamnezi, 1'inde (%0.3) perkütan iğne batması anamnezi mevcuttu. Hastalarımızın hiçbirinde kankardeşlik ve perinatal bulaşma ile ilgili risk faktörüne rastlanılmadı (Tablo-6).

Tablo-6: Tüm grupta HCV'nin bulaşmasında rol alan olası risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Risk Faktörleri	N	%
Cerrahi operasyon	305	98.1
Transfüzyon hikayesi	123	39.7
Diş tedavisi	86	27.5
Küretaj	66	21.2
Hemodiyaliz	31	10
İv ilaç kullanımı	10	3.1
Uzun süreli hospitalizasyon	10	3.1
Diğer*	28	8.1

*Şüpheli cinsel temas, akapunktur, manikür-pedikür, toplu sünnet, tatuaj, perkütan iğne batması

Olası risk faktörleri hastalık tiplerine göre değerlendirilmesinde; kronik hepatitli vakaların; 76'sında (%40) transfüzyon, 181'inde (%56.5) operasyon, 56'sında (%29.6) diş yapım ve/veya çekimi hikayesi, 27'sinde (%14.2) hemodiyaliz, 44'ünde (%23.2) küretaj, 20'sinde (%10.6) hospitalizasyon öyküsü, 8'inde (%3.7) damar içi ilaç kullanımı öyküsü, 4'ünde (%2.1) şüpheli cinsel temas, 2'sinde (%1) tatuaj, , 2'sinde (%1) akapunktur öyküsü, 2'sinde (%1) manikür ve pedikür, 1'inde (%0.5) toplu sünnet töreninde sünnet hikayesi, 1'inde (%0.5) sarılık anamnezi, 1'inde (%0.5) meslek ile ilişkili bulaşma anamnezi mevcuttu.

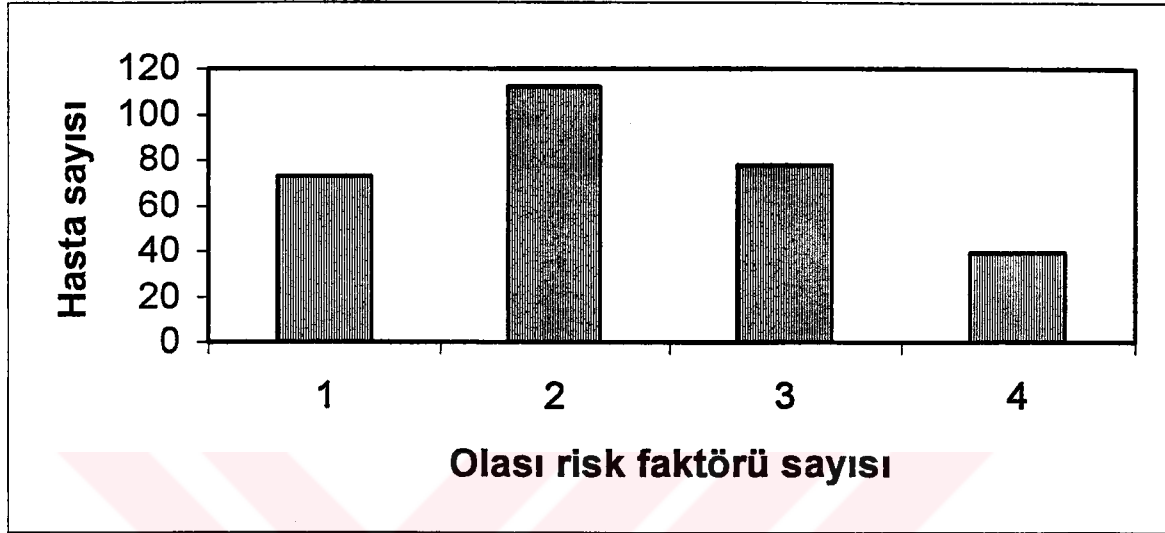
KKS'li hastalarda; 18'inde (%29.5) transfüzyon, 56'inde (%91) operasyon, 16'sında (%26) diş yapım ve/veya çekimi hikayesi, 14'ünde (%23) küretaj, 6'sında (%9.8) hospitalizasyon öyküsü, 2'sinde (%3.2) damar içi ilaç kullanımı öyküsü, 7'sinde (%11.4) sarılık anamnezi mevcuttu. DKS'li hastaların; 7'sinde (%46.6) transfüzyon, 15'inde (%100) operasyon, 3'ünde (%20) diş yapım ve/veya çekimi hikayesi, 4'ünde (%6.6) hemodiyaliz, 4'ünde (%26.6) hospitalizasyon öyküsü mevcuttu. HSK'de; 8'inde (%50) transfüzyon, 14'ünde (%87.5) operasyon, 3'ünde (%18.7) diş yapım ve/veya çekimi hikayesi, 2'sinde (%18.7) küretaj 1'er (%6.2) hastada sırasıyla hemodiyaliz, hospitalizasyon, sarılık anamnezi ve mesleki bulaşma anamnezi mevcuttu. Transaminazları normal olup biyopside taşıyıcılık görünümü saptanan vakaların; 11'inde (%42.3) transfüzyon, 20'sinde (%80) operasyon, 6'sında (%23) diş yapım ve/veya çekimi hikayesi, 5'inde (%19.2) küretaj, 2'şer (%7.7) hastada sırasıyla hospitalizasyon öyküsü, manikür ve pedikür, sarılık, 1'er (%3.8) hastada sırasıyla hemodiyaliz, mesleki ve perkütan bulaşma anamnezi mevcuttu. Geçirilmiş infeksiyonu olan vakaların; 4'ünde (%57.1) transfüzyon, 7'sinde (%100) operasyon, 2'sinde (%28.6) diş yapım ve/veya çekimi hikayesi, 2'sinde (%28.6) hospitalizasyon, 1'er (%14.2) hastada sırasıyla hemodiyaliz, küretaj, şüpheli cinsel temas anamnezi mevcuttu. Akut epatitli vakalarda ise; hastaların 3'ünde (%75) transfüzyon, 2'sinde (%100) operasyon, 1'inde (%25) hospitalizasyon anamnezi tespit edildi (Tablo-7). Virusun bulaşma şekli ile histolojik patoloji arasında anlamlı bir ilişki mevcut değildi ($p>0.05$).

Tablo-7: HCV infeksiyonunun bulaşmasında rol alan olası risk faktörlerinin hastalık tiplerine göre dağılımı

Risk faktörü	KH		KKS		DKS		HSK		TNC		Geç.infek		ACH	
	N	%	N	%	n	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Transfüzyon	76	40	18	29.5	7	46.6	8	50	11	42.3	4	57.1	3	75
Operasyon	181	56.5	56	81	15	100	14	87.5	20	80	7	100	2	50
Diş yapımı	56	29.6	16	26	3	20	3	18.7	6	23	2	28.6		
Diyaliz	27	14.2					1	6.2	1	3.8	1	14.2		
Küretaj	44	23.2	14	23			2	12.5	5	19.2	1	14.2		
Doğum	1	0.5					1	6.2						
Hospitalizasyon	20	10.6	6	9.8	4	26.6	1	6.2	2	7.7	2	28.6	1	25
İv ilaç kul	7	3.7	2	3.2					1	3.8				
Diğer	13	6.6	7	11.4			2	12.4	2	7.7	1	14.2		

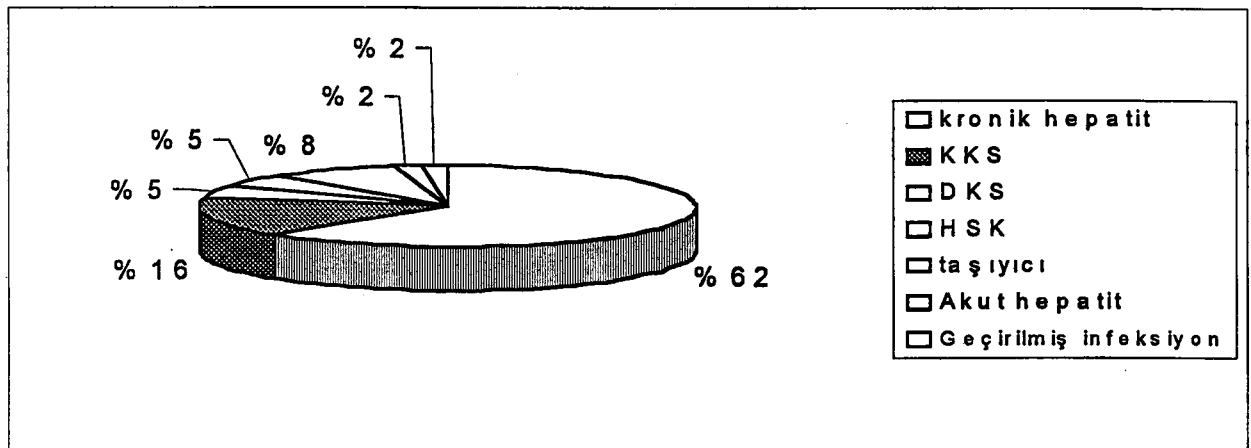
Hepatit C virus infeksiyonunun bulaşmasında risk oluşturabilecek faktörler sorgulandığında; 312 (%98.4) hastada en az bir risk faktörü saptanırken, 8 (%1.6) hastada hiçbir risk faktörüne rastlanılmadı. Hastalardan 73'ünde (%22.8) 1, 122'sinde (%38.2) 2, 78'inde (%24.5) 3, 39'unda (%12.2) ise 4 risk faktörü tespit edildi (Şekil-3).

Şekil-4: HCV bulaşmasında olası risk faktörlerinin sayısı



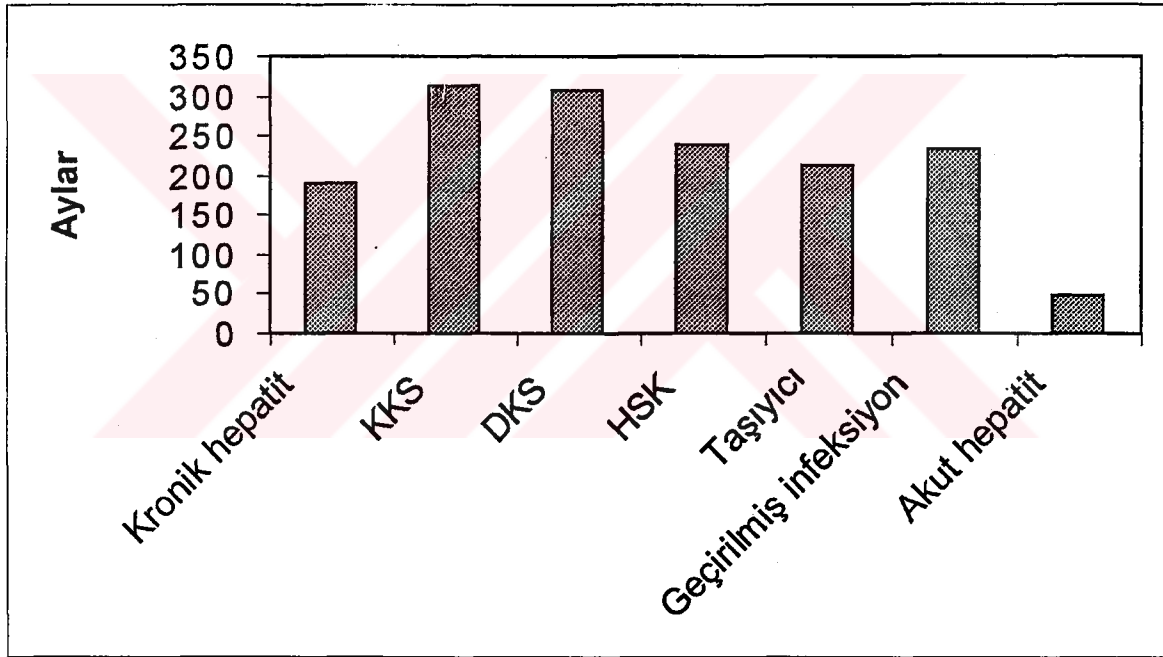
Başvuru anında hastaların 199'ünde (%62.1) kronik hepatit, 52'sinde (%16.4) kompanse karaciğer sirozu, 15'inde (%4.7) dekompanse karaciğer sirozu, 16'sında (%5) HSK, 26'sında (%8.2) transaminazları normal (biyopside taşıyıcılık görünümüne sahip), 7'sinde (%2.2) akut hepatit ve 5'inde de (%1.6) geçirilmiş infeksiyon ile uyumlu bulgular saptandı (Şekil-5).

Şekil-5: Hastaların hastalığın klinik tiplerine göre dağılımı



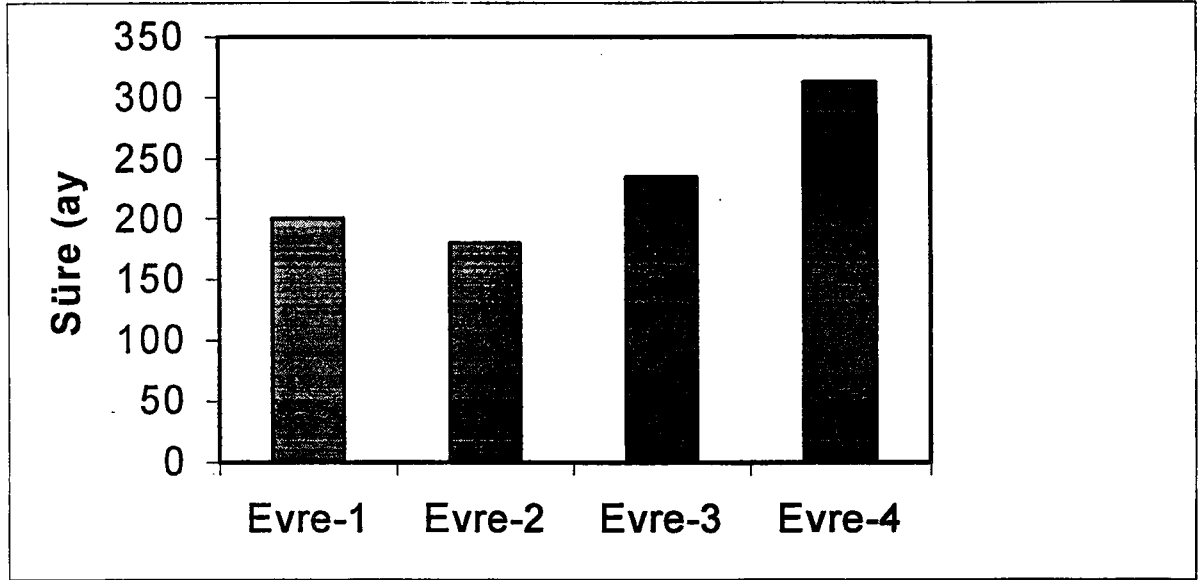
HCV infeksiyonunun olası başlangıç zamanı ile hastalara ilk kez tanı konulduğunda saptanan klinik, biyokimyasal, radyolojik ve histolojik bulgularla belirlenen tanı arasında geçen ortalama zaman; kronik hepatitli vakalarda 192.4 ± 140.6 (9-600) ay, KKS'de 312.7 ± 147.1 (48-780) ay, DKS'de 308.8 ± 145.2 (84-660) ay, HSK'de 238.4 ± 125.3 (48-480) ay, transaminazları normal ve biyopside taşıyıcılık görünümüne sahip vakalarda 221.6 ± 133.9 (17-550) ay, geçirilmiş infeksiyonu olanlarda 233.1 ± 121.8 (36-348) ay ve akut hepatitli vakalarda 49.5 ± 42.8 (6-108) ay idi (Şekil-6). Süre açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Şekil-6: HCV infeksiyonunun olası başlangıç zamanı ile hastalara ilk kez tanı konulduğunda saptanan klinik, biyokimyasal, radyolojik ve histolojik bulgularla belirlenen tanı arasında geçen ortalama zaman



Biyopsi yapılan kronik hepatitli vakalarda, HCV infeksiyonunun olası başlangıç zamanı üzerinden geçen süre; evre-1 vakalarda ortalama 200.0 ± 129.5 (11-504) ay, evre-2'de 178.8 ± 147.52 (36-528) ay, evre 3'de 235.37 ± 110.8 (55-480) ay ve evre-4'te ise 311.9 ± 145.7 (48-780) ay idi (Şekil-7). Kronik hepatitli vakaların evresi ile HCV infeksiyonunun olası başlangıç zamanı üzerinden geçen süre istatistiki olarak değerlendirildiğinde; evre 1,2 ve 3'e göre anlamlı farklılık yok iken bu süre evre-4'te anlamlı olarak daha uzundu ($p < 0.001$).

Şekil-7: Kronik hepatitli vakalarda, HCV infeksiyonunun olası başlangıç zamanı üzerinden geçen sürenin evreler ile ilişkisi



Vakalarımızdan 14'ünde (%4.4) HBsAg, 125'inde (%39.1) anti-HBs pozitif. AntiHAV IgG 54 hastada bakılabildi ve 48 (%88.9) kişide pozitif saptandı. Anti HIV'in bakıldığı 67 hastanın hiçbirinde pozitiflik tespit edilmedi. Evli olan 280 hastanın 24'ünün (%8,5) eşinde HCV infeksiyonu anamnezi mevcuttu (Tablo-8,9).

Tablo-8: Hastaların demografik ve virolojik özellikleri

	N	Pozitif vaka	%
Alkol	320	49	15.3
Sigara	320	69	21.6
Ailede HCV infeksiyonu	320	26	8.1
HCV-RNA (PCR)	320	297	95.5
HBsAg	320	14	4.4
Anti-HBs	316	125	39.6
Anti-HBc IgG	35	23	65.7
Anti-HAV IgG	54	48	88.9
Anti-HIV	67	0	0

Tablo-9: Hastaların başvuru sırasında ve son kontrollerindeki klinik ve biyöşimik özellikleri

	Sayı	Başlangıç	Sayı	Takip sonu
Hepatomegali	320	159 (%49.7)	263	154 (%58.5)
Splenomegali	320	58 (%18.1)	263	61 (%23.1)
Lökosit (mm ³)	290	6164.2±2130.3	226	6590±10801.0
PNL (mm ³)	158	3467.3±1746.6	168	3325.8±1722.7
Lenfosit (mm ³)	141	1970.4±750.5	164	1960.5±873.2
Hemoglobin (gr/dl)	293	13.7±3.7	227	12.9±1.9
Hematokrit	288	40.0±5.5	225	39.0±5.4
MCV (fl)	254	88.4±7.5	202	90.2±8.1
MCH (gr/dl)	252	30.2±3.4	200	30.1±3.2
Trombosit (10 ³ /mm ³)	297	18.2±74.2	224	17.8±75.1
Protrombin zamanı(sn)	169	13.4±	59	15.6±11.2
ALT (IU/L)	314	106.6±165.6	241	62.4±69.8
AST (IU/L)	314	81.2±102.7	241	52.9±53.6
ALP (IU/L)	277	183.4±211.0	217	174.2±198.0
GGT (IU/L)	280	71.0±100.5	217	50.1±52.4
Total bilirubin (mg/dl)	256	0.9±1.02	209	0.95±0.7
Direkt bilirubin(mg/dl)	253	0.36±0.62	204	0.39±0.63
Total protein (gr/dl)	252	7.5±0.6	194	7.5±0.6
Albumin (gr/dl)	261	4.1±0.5	194	4.0±0.5
AFP (ng/ml)	154	48.9±423.0	83	10.5±29.7
Ferritin	118	230.7±369.1	67	130.1±156.4
HCV-RNA (PCR)	320	297 (%95.5)	203	117 (%57,6)

Hastalarımızdan 49'u (40 erkek, 9 kadın) en az 40 gr/gün alkol kullanmaktaydı. Alkol alan grup ile almayanlar arasında yaş, lökosit, PNL, lenfosit, monosit, trombosit, PT, ALT, AST, total bilirubin, direkt bilirubin, albumin, total protein, AFP, ferritin ve viral yük açısından anlamlı fark yoktu (p>0.05). Ancak alkol alan grupta erkek cinsiyet, klinik olarak hepatomegali, laboratuvar olarak da hemoglobin, hematokrit, MCV, MCH, ALP ve GGT

değerleri anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0.05$). Alkol alan grupta hastaların 21'i (%42.8) kronik hepatit, 11'i (%22.4) KKS, 5'i (%10.2) DKS, 3'ü (%6.1) HSK, 6'sı (%12.2) transaminazları normal ve biyopside taşıyıcılık görünümüne sahip, 2'si (%4.8) geçirilmiş infeksiyon ve 1'i (%2.4) ise akut hepatitli idi. Fibroz açısından karşılaştırıldığında alkol alan grupta fibroz derecesi anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0.043$) (Tablo-10).

Tablo-10: Alkol kullanan ve kullanmayan hastaların laboratuvar özellikleri

	Alkol (-)	Alkol (+)	p değeri
Erkek/kadın	99/171	40/9	<0.05
Lökosit (mm^3)	6081 \pm 2118	6687 \pm 2165	>0.05
Hemoglobin (gr/dl)	13.4 \pm 2.5	14.9 \pm 5.6	<0.05
MCV (fl)	87.6 \pm 7.3	92.6 \pm 7.2	<0.05
Trombosit (mm^3)	185195 \pm 4652	166341 \pm 11406	>0.05
Protrombin zamanı (sn)	13.4 \pm 1.9	13.4 \pm 2.0	>0.05
ALT (IU/L)	102.6 \pm 158.4	127.8 \pm 202.8	>0.05
Total bilirubin (mg/dl)	0.9 \pm 1.0	0.8 \pm 0.5	>0.05
Albumin (gr/dl)	4.1 \pm 0.6	3.9 \pm 0.5	>0.05
ALP (IU/L)	168.3 \pm 102.7	273.5 \pm 491.9	<0.05
GGT (IU/L)	61.7 \pm 76.6	123.5 \pm 177.6	<0.05

Vakalar HCV ile ilişkili olabilecek ekstrahepatik hastalıklar açısından değerlendirildiğinde; 63'ünde (%19.6) tip II diyabetes mellitus, 9'unda (%2.8) tiroid patolojisi (5 hipotiroidi, 4 hipertiroidi), 3'ünde (%0.9) kriyoglobülinemi, 2'sinde (%0.6) liken planus, 1'er (%0.3) vakada sırasıyla non-Hodgkin tipi lenfoma, eritema nodosum ve Behçet hastalığı tespit edildi.

Kronik C hepatiti tanısı ile 128 naif hasta tedavi edildi. 60 hastaya 24 veya 48 hafta süre ile, haftada 3 gün, 3 veya 5 MU IFN-alfa subkutan (sc) uygulandı. Hastaların 21'i (%35) tedavi sonu cevap (TSC)'lı iken 39'u (%65) cevapsız idi. IFN-alfa 3 veya 5 MU haftada 3 gün, sc ve ribavirin 1000 veya 1200 mg/gün (hergün) kombine tedavisini 24 veya 48 hafta süre ile alan toplam 30 hastanın; 18'i (%60) TSC'lı, 12'si de (%40) TSC'sız idi. 48 hafta süre ile haftada 3 gün, 3 MU IFN-alfa, sc, ribavirin 1000-1200 mg/gün (hergün) ve amantadin-HCl

(günde iki kez ,po, hergün) kombine tedavisi kullanan toplam 26 hastanın 21'i (%80.7) TSC'li, 5'i de (%19.3) TSC'sız idi. (Tablo-11).

Tablo-11: Tedavi alan grupta, tedavi şekli, süresi ve yanıt oranları

Tedavi şekli	Tedavi süresi	Tedavi sonu cevap
IFN	24 veya 48 hafta	%35
IFN+ribavirin*	24 veya 48 hafta	%60
IFN+ribavirin*+amantadin	48 hafta	%80.7

IFN-alfa 2b 3 veya 5 MU/haftada 3 gün, ribavirin 1000 mg/gün <75 kg, 1200 mg/gün >75,**amantadin 200 mg/gün

TARTIŞMA

Hepatit C virusunun keşfinden sonra epidemiyolojik ve klinik araştırmalar; bu virusun tüm dünyada kronik hepatit, siroz ve HSK'nın en sık sebeplerinden biri olduğunu ortaya koymuştur (72). Dünya nüfusunun %3'ü bu virus ile infektedir (7). Özellikle HBV infeksiyonunun az görüldüğü gelişmiş ölkelerde HCV infeksiyonu ciddi bir problemdir (9). Ölkemizde HCV seroprevalansının düşük oranlarda olmasına rağmen bu virusun kronik hepatit, siroz ve HSK havuzunda kapsadığı alan giderek artmaktadır (74,135). HCV; kan ve kan ürünlerinin direkt perkütan inokölasyonu, transfüzyonu, infekte donörlerden alınan doku ya da organın transplantasyonu ile veya uyulurucu ilacın kontamine iğne ile uygulanması sonucu bulaşır. Ancak düşük oranlarda infekte kişinin vücut sıvılarıyla temas ve cinsel yol ile bulaşma sözkonusu olabilir (8). Başlıca paranteral yolla bulaşan bu virusun akut infeksiyonu %75 hastada asemptomatiktir ve %75-80 oranında da kronikleşir (73). Hastaların %10'unda 10-20 yıl gibi bir süre içinde siroz gelişir. HSK gelişmesi ve karaciğer hastalığına bağlı ölüm %1-3 hastada görölür (83,84).

Anti-HCV pozitif 320 vakanın epidemiyolojik ve klinik özelliklerinin incelendiği bu retrospektif çalışmamızda; anti-HCV pozitif vakalarımızın %95.5'inde HCV-RNA pozitifliği tespit edilmiştir. Bu oran; duyarlı ve spesifik yöntemlerle saptanan anti-HCV'nin kronik C hepatitini gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Genotip tayini yaptığımız HCV-RNA pozitif 103 vakanın 92'sinde (%89.3) genotip 1 [85'i (%82.5) genotip 1b, 7'si (%6.8) genotip 1a] saptanmıştır. Genotip tayini yapılan vakaların %82.5'i ise subtip 1b idi. Hepatit C virus genotiplerinin dağılımı coğrafi bölgelere farklılıklar gösterir. Kuzey Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde de baskın genotip, liken, Japonya ve Kuzey İtalya'da genotip 2, Hindistanda genotip 3, Afrika ve Ortadoğuda ise genotip 4 en yaygın genotiplerdir (136). Sonuçlarımız; ülkemizde daha önce yapılan çalışmalarda saptanan, genotip dağılımı ile benzerdir (15-17,136). Bu sonuçlara bakıldığında; ülkemiz HCV genotipi bakımından Kuzey Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri ile benzerlik göstermektedir.

Vakalarımızın yaş aralıklarına göre dağılımına bakıldığında 20-39 yaş aralığında enfeksiyonun sıklığının 40-59 yaş aralığına göre daha düşük olduğu gözlenmektedir. HCV bu yaş aralığında artması, enfeksiyonun genç erişkin çağda kazanıldığını düşündürmektedir. Bu yaş dağılımı Amerika'da yaşayan siyah ırk ile benzerlik göstermektedir (4,137).

Çalışma grubumuzda HCV enfeksiyonunun bulaşmasında risk oluşturabilecek olası faktörler araştırıldığında; %98.4 hastada en az bir risk faktörü saptadı. Tüm grupta en sık saptanan risk faktörü geçirilmiş operasyon hikayesi (%98) idi. İkinci sırada %40 oran ile kan transfüzyonu anamnezi mevcuttu. Bu risk faktörlerini %27.5 ile diş çekimi veya yapımı hikayesi, %21 ile küretaj, %11 ile uzun süreli hospitalizasyon izlemekteydi. Daha az oranlarda damar içi ilaç kullanım hikayesi (%3.1), şüpheli cinsel temas (%1.5), akapunktur hikayesi (%0.6) mevcuttu. Literatürde HCV enfeksiyonunun %80-90 oranında kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu ile bulaştığının bildirilmesine rağmen (31,32,77,83,84) bizim vaka serimizde hastalarımızın sadece %40'ında transfüzyon hikayesi mevcuttu. Literatürdeki çalışmaların büyük çoğunluğu posttransfüzyon hepatitleri baz alınarak yapılmıştır. Bu yüzden transfüzyon ile ilişkili bulaş oranları yüksek oranlarda bildirilmiştir. Hastalık tiplerine göre transfüzyon anamnezinin araştırıldığı bir çalışmada; kronik hepatitlerinin %52'sinde, sirozluların %33'ünde, HSK'luların %42'sinde transfüzyon anamnezi saptanmıştır (78). Bu oranlar HCV bulaşmasında transfüzyon dışı başka yollarında olabileceğini göstermektedir.

Günümüzde HCV'li vakaların %25'inin kontamine kan ve kan ürünlerinin alınması ile bulaştığı bildirilmektedir. Bu oranın %4'e kadar düştüğünü bildiren çalışmalarda mevcuttur (138,139). Buna karşılık çalışmamızdaki operasyon hikayesi ise %98 gibi yüksek oranlarda tespit edilmiştir. Cerrahi operasyonlar genellikle hastane ortamında yatmayı gerektirirler. Hastanede yatan hastalarda HCV prevalansı toplumdakine göre yüksek oranlardadır (4,140). Hastanede yatan HCV pozitif hastalar bulaşmada büyük risk oluştururlar. Özellikle

dikkatsizce yapılan çok sayıdaki injeksiyonlar ve flebotomiler bulaşıcılık açısından rezervuar oluşturur (35,141). Mısır'da şistozomiya infeksiyonunun tedavisi esnasında kullanılan kontamine iğnelerin diğer hastalara kullanılması HCV'nin bulaşmasında endemilere neden olmuştur ve anti-HCV seropozitifliği bu ülkede %15 civarındadır (4). Özellikle hematoloji, onkoloji ve cerrahi kliniklerinde yatan hastalar arasında nosokomiyal HCV bulaşması daha siktir (35). Nosokomiyal bulaşmaya en iyi örneklerden biri de hemodiyaliz hastalarıdır. HCV ile infekte donör organlarının transplantasyonu ile de HCV %75 oranında alıcıya bulaşabilir (34). Bununla beraber anti-HCV pozitif cerrahian hastalarına bulaşma da bildirilmiştir (142).

Cerrahi girişimler esnasında infeksiyon kontrol prosedürlerine uyulmaması, endoskopi gibi ortak kullanılan cihazların dezenfekte edilmeden kullanımı HCV prevalansını artırır (4,71). Özellikle yaşlı popülasyonda HCV prevalansının yüksekliği, profesyonel olmayan kişilerin yaptığı injeksiyonlar, aynı şırınganın bir çok kişide kullanılması ve nonsteril tıbbi aletlerin kullanımından kaynaklanmaktadır (143,144). Perkütan injeksiyonların HCV bulaşmasında en etkin yollardan biri olduğu bildirilmektedir (137). Ülkemizde yapılan, HCV infeksiyonunun bulaşmasında risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada; cerrahi operasyonlar %78 ile en sık saptanan risk faktörü olmuştur. Bu çalışmada; kan transfüzyonu hikayesi hastaların sadece %23'ünde, sık diş tedavisi ise %21'inde tespit edilmiştir (145). Cerrahi operasyonun en sık rastlanan risk faktörü olması bizim sonuçlarımızla benzerlik göstermektedir. Bu çalışmada; transfüzyon anamnezide bizim çalışmamızda olduğu gibi ikinci sıklıktaki risk faktörüdür. Ülkemizde 1990 yılından önce sağlık merkezlerinde injeksiyonlar için ortak cam şırıngalar kullanılmaktaydı. Bu dönemlerde asepsi ve antisepsi kurallarına dikkat edilmeden uygulanan injeksiyonlar esnasında HCV bulaşmış olabilir.

Çalışmamızda; kadın hastalarda küretaj anamnezi ayrıca sorgulandı ve kadın popülasyonun %21'inde küretaj anamnezi mevcuttu. Küretaj cerrahi bir girişim olmasına rağmen sorgulanmadıkça hastalar genellikle bunu belirtmemektedirler. Sterilizasyona dikkat edilmeden yapılan küretaj esnasında HCV bulaşması sözkonusu olabilir. 1990'lı yıllardan sonra tek kullanımlık steril şırıngaların yaygınlaşması ve HCV'nin keşfiyle beraber serolojik testlerin rutine girmesi, genç popülasyonda infeksiyonun sıklığını azaltmış olabilir. Batı toplumlarında, HCV infeksiyonunun en sık bulaşma yolu intravenöz ilaç bağımlılarının infekte injektörü ortak kullanmalarından kaynaklanmaktadır. Yapılan araştırmalarda bu grup hastalarda %60-80 gibi yüksek oranlarda HCV seropozitifliği bildirilmiştir (4,40,41). Buna karşılık bizim vakalarımızdan sadece %3'ünde intravenöz ilaç kullanım anamnezi mevcut. Hastalarımızın hiçbirinde perinatal bulaşma ile ilgili anamnez mevcut değildi. Hastalarımızın

yetişkin yaşta olması ve HCV ile ilgili serolojik testlerin yaklaşık 10 yıldan beri kullanılıyor olması bu duruma açıklık getirmektedir.

Evli olan hastalarımızın %8'inin eşinde anti-HCV seropozitifliği tespit ettik. HCV cinsel yolla bulaşmaktadır ancak bunun hangi oranda gerçekleştiği bilinmemektedir. HCV'nin cinsel yolla bulaşmasında cinsel ilişki yoğunluğu ve cinsel ilişki süresi arasında bir paralellik sözkonusu değildir ancak cinsel ilişkiye erken yaşlarda başlamak, çok sayıda cinsel partner, travma içeren cinsel ilişki, cinsel yolla bulaşan diğer hastalıkların varlığı ise ilişkili bulunmuştur (4). Başlangıçta HCV seropozitif hastaların eşlerinde %27 oranında HCV seropozitifliği saptanmıştır (44). Daha sonradan bu oranın %2-3 civarında olduğu bildirilmiştir. Yalnız çok sayıda cinsel partneri olan eşlerde ise bu oran %4-6 civarındadır (137). Başlangıçta bildirilen oranların bu kadar yüksek olmasının nedeni; kullanılan testlerde yalancı pozitiflik oranının yüksek olması ve cinsel partnerlerdeki alternatif risk faktörlerinin dikkate alınmamasındandır. Cinsel yolla bulaşma dışındaki alternatif risk faktörlerini dışlayarak İstanbul genelinde yaptığımız bir çalışmada kronik C hepatitli 586 hastanın 12'sinin (%2) eşinde anti-HCV seropozitifliğini saptadık (53). Çalışmamızda tespit ettiğimiz %8 oranı; literatürde başlangıçta bildirilen oranlara göre düşüktür ancak son zamanlarda bildirilen oranlardan ise yüksektir. Çalışmamızda daha çok indeks vakaların detayları araştırılmıştır. Eşlerin cinsel yolla bulaşma dışındaki risk faktörleri sorgulanmamıştır. Olası diğer risk faktörlerinin bu sonuca katkısının ne oranda olduğunu söylemek güçtür. Yine ülkemizde yapılan ve alternatif risk faktörlerinin araştırılmadığı bir çalışmada; kronik C hepatitli hastaların eşleri arasında HCV serorevalansı %6 oranında saptanmıştır (51). Bu çalışmanın sonuçları bizim sonuçlarımız ile benzerlik göstermektedir. Kronik HCV enfeksiyonu olan hastaların eşlerinde saptanan seropozitiflik oranı, ülkemizdeki genel popülasyonun seropozitiflik oranı ile karşılaştırıldığında azda olsa artmış bir risk sözkonusudur.

Hasta grubumuzda da %27.5 oranında diş tedavisi anamnezi mevcuttu. Diş hekimleri HCV enfeksiyonu açısından riskli bir grubu oluşturmaktadır. Oral cerrahinin uygulanması, HIV pozitif ve intravenöz ilaç kullanan hastaların tedavi edilmesi HCV'nin diş hekimlerine bulaşma riskini arttırmaktadır (28). Diş tedavisi esnasında HCV'nin hastaya bulaşması ile ilgili bilgiler net değildir. Diş tedavisi esnasında kullanılan aletlerin sterilizasyonuna dikkat edilmemesi, ortak şırıngaların kullanılması risk oluşturabilir. Hastalara HCV bulaşmasının diş tedavisi ile ilişkili olduğunu belirtmeden önce diğer risk faktörlerinin dışlanması gerekir.

Başvuru anında hastalarımızın %62'sinde kronik hepatit, %21'inde siroz (kompanse+ dekompanse), %8.2'sinde taşıyıcılık ve %5'inde de HSK saptandı. Literatürde izlem süreleri

farklı olan çalışmalarda; siroza ilerleme oranı %17-55, HSK gelişme oranı ise %1-23 oranında saptanmıştır (109). Vaka havuzumuzda; siroz ve HSK oranlarımız literatürün bildirdiği oranların alt limitlerine daha yakındır. Bu oranların düşük olmasının nedeni HIV, alkol gibi kofaktörlerin az oluşundan ve genetik farklılıktan kaynaklanabilir.

Hepatit C virus enfeksiyonunun olası başlangıç zamanı ile hastalarda klinik, biyokimyasal, radyolojik ve histolojik bulgularla belirlenen tanı arasında geçen ortalama süre; kronik hepatitli vakalarda 192.4 ± 140.6 ay (16 yıl), KKS'de 312.7 ± 147.1 ay (26 yıl), DKS'de 308.8 ± 145.2 ay (26 yıl), HSK'de 238.4 ± 125.3 ay (20 yıl), taşıyıcılarda 221.6 ± 133.9 (18 yıl) idi. Japonya'da yapılan bir çalışmada; HCV enfeksiyonunda kronik hepatit, siroz ve HSK gelişmesi için geçen ortalama süre sırasıyla 10, 20 ve 30 yıl olarak belirtilmiştir (94). Bizim çalışmamızda ise bu süre sırasıyla 16, 26 ve 20 yıldır. Posttransfüzyon "non-A, non-B" hepatitli hastaların retrospektif olarak değerlendirildiği diğer bir çalışmada da siroz gelişimi için geçen ortalama süre 20 yıl olarak bildirilmiştir (83). Bizim vakalarımızda; kronik hepatit ve siroz gelişimi için geçen süre literatürdeki süreden daha uzundur. HCV enfeksiyonu hızlı, yavaş, progresif ve progresif olmayan seyirler gösterebilir. Bu farklı progresyon şekillerini etkileyebilecek faktörler oldukça heterojendir (146). Literatürde HCV'nin doğal seyrini belirlemek için yapılan çalışmaların tümü transfüzyon ile ilişkili hepatit vakaları referans alınarak yapılmıştır (83-86). Bu olguların çoğu HCV'ye bağlı olmakla beraber yüzde yüz doğrulukla doğal HCV enfeksiyonunu yansıtmaz. Bunun nedeni; transfüzyon dışı yollarla bulaşan primer enfeksiyonlu vakaların bu çalışmalara dahil edilmemesindedir. HCV ile infekte kişilerin sadece %25'ini kontamine kan ürünü alanlar oluşturmaktadır.

Çalışılan popülasyon ve hastalığın hangi yolla bulaştığı doğal seyri etkileyebilir. Transfüzyon dışı bulaşma yollarının hastalığın doğal seyrini ne ölçüde ekilediği bugün için tam olarak bilinmemektedir (138). Bizim vaka grubumuzda transfüzyon dışı bulaşma yollarının daha sık olması, bulaşmadan sonra kronik hepatit, siroz ve HSK oluşumu için geçen sürenin literatüre göre daha uzun olmasına yol açmış olabilir. Bu durumun bir diğer nedeni; HCV enfeksiyonunun progresyonunda etkili olduğu bilinen kofaktörlerin farklılığından kaynaklanabilir. Alkolün düşük miktarlarda kullanımının bile HCV enfeksiyonlu hastalarda ciddi hasara neden olabileceği bildirilmektedir (109,110,137). Alkol kullanımı olan vaka sayısı serimizde düşük orandadır (%15.3). Konağa ait faktörlerden; erkek cinsiyet, enfeksiyonun ileri yaşta alınması ve HIV enfeksiyonu gibi immünsuprese durumun varlığı da hastalığın progresyonunu etkilemektedir (137). İleri yaşın, daha ciddi karaciğer hastalığı ile ilişkili olduğu ve yaşlılarda daha progresif hastalığa yol açtığı bildirilmektedir (87,99,106)._Hastalarımızın yaş aralığına göre dağılımına baktığımızda, vakalarımızın %60

oranında 40-59 yaş aralığında olduğu görülmektedir. Vakalarımızda; ilk karşılaşılan risk faktörünün üzerinden geçen sürenin kronik hepatitli vakalarda 16, sirozlu vakalarda da 26 yıl olduğu izlenmektedir. Buradan hastalarımızın HCV ile genç yaşlarda karşılaştığı ortaya çıkmaktadır.

Genç yaşta alınan HCV'nin daha selim seyirli olduğu bilinmektedir (87,99). HCV enfeksiyonunun kadın cinsiyette de daha selim seyirlidir. HCV ile kontamine anti-D immunglobulin kullanan 152 İrlanda'lı kadının 15 yıllık takip sürecinde hiçbir hastada siroz ve ciddi kronik hepatit varlığı saptanmamıştır (88). Aynı şekilde HCV ile kontamine anti-D immunglobulin kullanan 917 Alman kadında da benzer sonuçlar bulunmuştur (87). Özellikle HCV'li genç kadınlarda kronikleşme oranı düşüktür. Bu iki çalışmada kronik karaciğer hastalığının düşük oranlarda olması genç kadın popülasyondan dolayı olabilir. Ayrıca heriki çalışmadaki izlem süresi; kronik hepatit ve siroz gelişiminin görülebilmesi için yeterli bir izlem süresi olmayabilir. Batı ülkelerinde ise HCV enfeksiyonlu hastaların büyük çoğunluğunu intravenöz ilaç kullananlar oluşturmakta ve bu hastalarda HIV yüksek oranlarda bildirilmektedir (79,147). Bu komorbid durum batı kaynaklı verilerdeki kronik hepatit ve siroz oluşumu için geçen sürenin kısalığında etkili olabilir. Vakalarımızın çoğunluğunu kadınların oluşturması ve HIV enfeksiyonun hiçbir hastada olmamasının hastalığın seyri üzerine olumlu etkisi olabilir. Ayrıca; araştırmalardaki hasta popülasyonunun; ırk, doku grubu farklılıklarında hastalığın progresyon hızının çalışmadan çalışmaya farklı sonuçlar vermesine yol açar (108). MHC tip II alleleri, hemokromatoz geni olan HFE'nin heterozigotluğunun hastalığın seyrini etkilediği bildirilmektedir (148,149). Batı toplumlarında HFE gen taşıyıcılığına sık rastlanır (112). Ancak bizim toplumumuzdaki sıklığı bilinmemektedir. Siyah ırkta kronikleşmenin beyaz ırka göre daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır (150).

HCV'ye bağlı karaciğer hastalığının doğal seyrinin incelendiği her çalışmada kofaktörler değerlendirilmemiştir. Bu durum her çalışmada farklı sonuçların elde edilmesine yol açmıştır. Posttransfüzyon C hepatitinde hastalığın progresyonunun hızlı olmasına rağmen toplumdaki kazanılmış HCV enfeksiyonu vakaları arasından elde edilmiş sonuçlar daha iyidir (83,84,90). Enfeksiyonun başlangıcında alınan virus miktarının enfeksiyonun uzun süreli seyrini etkilediği ileri sürülmüştür ancak aksini ileri süren çalışmalarda vardır (146,151). Vakalarımızda HCV'nin bulaşmasında risk faktörü olarak transfüzyon hikayesi diğer risk faktörlerinden daha az oranda saptanmıştır. Transfüzyona bağlı bulaşmanın azlığıda kronik hepatit ve siroz oluşumu için geçen sürenin uzun olmasına katkıda bulunmuş olabilir. Literatürde genotip 1b ile oluşan enfeksiyonda hastalığın progresyonunun daha ağır olduğu bildirilmiş ancak bu çalışmalarda yaş, enfeksiyonun kaynağı ve süresi gibi eşlik eden faktörler

gözönünde bulundurulmamıştır (152). Bu değişkenlerin gözönüne alındığı çalışmalarda genotip 1b ile karaciğerdeki hastalığın progresyonu ilişki saptanmamıştır (153). Viral yük, genotip ve “quasispecies” gibi virusa ait faktörlerin hastalığın progresyonundan çok tedaviye yanıtta önemli faktörler oldukları bildirilmiştir (154). Bizim çalışmamızda genotip 1b'nin sıklığının %82 oranında saptanmasına rağmen kronik hepatit ve siroz oluşması için geçen süre literatüre göre daha uzun oluşu, eşlik eden kofaktörlerin HCV infeksiyonunun progresyonunda daha önemli olduğu kanaatini doğurmaktadır.

Bizim çalışmamızda HSK oluşumu için geçen süre ise literatürde belirtilen süreden daha kısadır (111). Ancak Tong ve arkadaşları posttransfüzyon HCV infeksiyonu olan bir seride %5 oranında HSK saptamışlardır (77). HSK'nın tüm olgularda siroz zemininde ve median 18 yılda geliştiği belirtilmiştir. Bu sonuçlar bizim çalışmamız ile uyum göstermektedir. Kronik HCV infeksiyonunun progresyonunda rol alan; erkek cinsiyet, alkol alımı, infeksiyonun ileri yaşta alınması, HIV ko-infeksiyonu, transfüzyonla ilişkili bulaşma gibi kofaktörler HSK'nın gelişiminde de predispozan faktörlerdir (155).

Hastalarımızın %8'inde normal transaminaz seviyesi ve biyopsilerinde de taşıyıcılık ile uyumlu bulgular saptandı. Tüm kronik HCV infeksiyonlu hastaların %30'unu normal transaminaz seviyeli hastalar oluşturur ve bu hastaların az bir kısmında fibrozis ilerleyebilir (137). Kliniğimizde yapılan bir çalışmada, viral yükü yüksek olan normal transaminaz seviyeli hastalarda fibrozisin ilerleyebileceği saptanmıştır (156). Bu yüzden bu grup hastalarda takip yeterlidir. Bu grup hastaların tedavi edilip edilmeyeceği ile ilgili henüz bir görüş birliği yoktur.

Vakalarımızın tümünde HBsAg bakıldı ve %4.4 oranında pozitiflik saptandı. Ülkemiz HBV infeksiyonu açısından orta endemik bölgelerden olup kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcılık oranı ortalama %5 civarındadır (7,157). HCV infeksiyonlu popülasyondaki HBV taşıyıcılığında genel popülasyon ile benzerlik göstermektedir HBsAg pozitif vakaların tümünde HBV-DNA negatifti. Hepatotrop virusların dual infeksiyonlarında, genellikle bir virusun replikasyonu baskılanmaktadır. HBV-HCV koinfeksiyonunda genellikle HBV'nin replikasyonu baskılanır (158). Literatürle uyumlu olarak HBV-HCV koinfeksiyonlu vakalarımızın tümünde HBV nonreplikatifti.

Anti-HBs %39 hastada pozitifliği. Ülkemizdeki toplum taramalarındaki anti-HBs pozitiflik oranı %30 civarındadır. Bu oran, hemodiyaliz hastaları, lösemi ve lenfoma gibi sık transfüzyon gerektiren ve bu infeksiyon için yüksek riskli hasta grupları arasında ise %34 ile 38 arasında değişmektedir (7). Bizim hasta grubumuzda anti-HBs pozitifliğinin normal topluma göre yüksek oranlarda saptanması; hastalarımızın HCV gibi parenteral yolla bulaşan

HBV ile aynı yüksek risk ortamında karşılaşp immünite oluşturmalarından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca son yıllarda HBV profilaksisi için toplumumuzda artan duyarlılığın katkısı da yadsınamaz. Anti-HBc IgG tüm hastalarımızda bakılmadığından, anti-HBs pozitifliğinin immunizasyon veya geçirilmiş infeksiyon ile ilişkili olup olmadığını söylememiz mümkün değildir.

Anti-HAV IgG 54 hastada bakıldı ve %89 oranında seropozitiflik tespit edildi. Ülkemizde anti-HAV IgG seropozitiflik oranları yetişkin yaş grubunda %95 gibi yüksek oranlardadır (7). Çalışma grubumuzdaki anti-HAV IgG seropozitiflik oranı toplumumuzdaki ile benzer şekilde yüksek oranlardadır.

Vaka grubumuzda alkol kullanım öyküsü olan 49 hastanın fibröz derecesinin almayan gruba göre anlamlı olarak daha fazla olduğunu tespit ettik ($p=0.043$). Alkolün kronik HCV infeksiyonunda, siroz ve HSK'a ilerleyişi hızlandırdığı bir çok çalışmada gösterilmiştir. (110,159). HCV'li erkek hastalarda 30 gr/gün, kadın hastalarda da 20 gr/gün alkol alımının karaciğerdeki harabiyeti arttırdığı tespit edilmiştir. Ancak bu miktarlardan daha düşük dozlarda bile alkol kullanımının karaciğerdeki harabiyetin progresyonunu arttırabileceği bildirilmiştir (137). Alkol kullanım öyküsü olan kronik HCV infeksiyonlu hastalarda siroz ve HSK gelişme oranı %31.2 iken, alkol kullanmayan kronik HCV infeksiyonlu grupta siroz gelişme oranı %11.5, HSK gelişme oranı %8.7 olarak saptanmış ve aradaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (109). Non-A, non-B hepatitli 1552 hastanın 18 yıllık takibinde karaciğer hastalığı ile ilişkili olarak kaybedilen 34 vakanın 28'inde alkol kullanım anamnezi belirtilmiştir (96). Bu vakaların 23 yıllık takibinde de alkol kullanan grupta karaciğer hastalığı ile ilişkili ölümün fazla olduğu saptanmıştır (97). Bu iki çalışmadan alkolün HCV infeksiyonunda progresyonu hızlandırdığı sonucu çıkarılabilir. Bir diğer çalışmada; siroz gelişmesi için rölatif risk, HCV negatif aşırı alkol kullanım öyküsü olan hastalarda 15 iken HCV pozitif ve aşırı alkol kullananlarda ise 147 olarak tespit edilmiştir (110). Sonuçlarımız literatür ile uyumlu olup alkolün kronik HCV infeksiyonunda fibrozun derecesini arttırdığını göstermiştir. HCV infeksiyonlu hastalarda alkolün HSK oluşumunu da kolaylaştırdığı bildirilmiştir. Ayrıca alkol alan grupta; erkek cinsiyet, hepatomegali, hemoglobin, hematokrit, MCV, MCH, ALP ve GGT değerleri anlamlı olarak yüksek oranlarda saptanmıştır ($p<0.05$). Fibrozis ile ilişkili faktörlerin araştırıldığı bir çalışmada sadece infeksiyonun 40 yaşın üzerinde kazanılması, 50 gr/gün üzerinde alkol kullanımı ve erkek cinsiyetin fibrozisi olumsuz etkilediği gösterilmiştir (106). Bizim çalışmamızda da alkol alan grupta erkek cinsiyetin hakim olduğu saptandı. Hepatomegali; alkole bağlı veya alkolün katkısının olduğu kronik karaciğer hastalıklarında viral etiyolojili kronik karaciğer hastalıklarının aksine sık

karşılaşılan bir fizik muayene bulgusudur (160). Hepatomegalinin anlamlı olarak alkol alan grupta belirgin bulunması da bunu desteklemektedir. MCV ve MCH'nin alkol kullanan grupta yüksek olması megaloblastik makrositik bir anemiye göstermektedir. Bu durum; alkolün üst ince barsakta folik asid emilimini inhibe etmesi sonucu ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu gruptaki GGT'nin anlamlı yüksekliği bu enzimin alkolle indüklenmesinden kaynaklanmaktadır.

Vakalarımız; HCV ile ilişkili olabilecek ekstrahepatik hastalıklar açısından değerlendirildiğinde; 63'ünde (%19.6) tip II diyabetes mellitus, 9'unda (%2.8) tiroid patolojisi (5 hipotiroidi, 4 hipertiroidi), 3'ünde (%0.9) kriyoglobülinemi, 2'sinde (%0.6) liken planus, 1'er (%0.3) vakada sırasıyla non-Hodgkin tipi lenfoma, eritema nodosum ve Behçet hastalığı tespit edildi. Kriyoglobulinemili hastalarımızdan birinin membranoproliferatif glomerulonefriti de mevcuttu. Kronik C hepatitli hastalarda, immünolojik mekanizmalar ile oluştuğu düşünülen ekstrahepatik manifestasyonlar veya sendromlar görülebilir. Kriyoglobulinler, kronik C hepatitli hastaların yaklaşık yarısının serumunda tespit edilir. Buna karşılık, mikst kriyoglobulineminin klinik özelliklerini taşıyan kronik HCV'li hasta sayısı %1'den azdır (136). Kliniğimizde kronik C hepatitli hastalarda kriyoglobulin varlığı rutin olarak araştırılmamakta ancak klinik şüphe varlığında tetkik edilmektedir. Bu yüzden kriyoglobulinlerin sıklığını bildirmemiz mümkün değildir, ancak klinik belirtili mikst kriyoglobulinemi oranının literatür ile uyumlu olarak düşük olduğu aşikardır. Ülkemizde yapılmış çalışmalarda kronik C hepatitli hastalarda %23 oranında kriyoglobulin varlığı tespit edilmiştir (113,114). Buna karşılık kriyoglobulineminin klinik özelliklerini taşıyan HCV'li hastaların sıklığı bilinmemektedir. Mikst kriyoglobulinemili hastalar progressif renal hastalık ve vaskülitik komplikasyonlara neden olabilir (136). Yukarıda da belirttiğimiz gibi kriyoglobulinemili vakalarımızdan birinde membranoproliferatif glomerulonefritte mevcuttu ve nefrotik sendrom dönemindeydi. Membranoproliferatif glomerulonefrit kronik C hepatitinde en sık görülen renal hastalıktır (118). Bu hastalar interferon tedavisine cevap verebilir ancak tedavinin kesilmesi ile nüks kaçınılmazdır (161). Bizim vakamız daha önceden almış olduğu interferon ribavirin kombine tedavisine cevap vermemiştir.

Bir hastamızda B hücreli non-Hodgkin lenfoma saptandı. HCV hem hepatotropik hem de lenfotropik bir virustur. HCV'nin kronik stimülasyonu sonucu poliklonal B hücreleri aktive olmaktadır (162). B hücreli non-Hodgkin lenfomalı hastalarda %20-40 oranında anti-HCV seropozitifliği saptanmasına karşın diğer hematolojik malignitelerin hiçbirinde bu ilişki tespit edilmemiştir (163). B hücreli non-Hodgkin lenfomalı vakaların büyük çoğunluğunda kriyoglobulinemi hikayesi mevcuttur ve ekstranodal yerleşimlidir (136). Bizim hastamızda

kriyoglobulinemi tespit edilmedi. Bizim çalışmamızda liken planus oranı düşük saptanmıştır. Çünkü HCV'li hasta popülasyonunda liken sıklığını bildirmektedir. Likenli hastalarda HCV sıklığını araştıran bir çalışma yapmış olsaydık yüksek oranlarda saptayabilirdik. Liken planusun; kronik HCV infeksiyonunun immun sistemi stimülasyonu sonucu oluştuğu sanılmaktadır (136). Bir çalışmada; oral liken planusu olan 263 hastada anti-HCV pozitifliği %29 iken kontrol grubunda bu oran %3 olarak saptanmış (164). Liken planuslu hastalardaki anti-HCV sıklığı coğrafik bölgelere göre farklılıklar gösterebilir. Liken planuslu hastalardaki anti-HCV sıklığı Japonya'da %62 iken bu oran Fransa'da %4'tür (163). Bir hastamızda HCV infeksiyonu ile ilişkili eritema nodosum saptandı ve bu hastamızdaki cilt lezyonları interferon+ribavirin kombine tedavisi ile düzeldi. Eritema nodosum ile ilişkili HCV infeksiyonu vaka takdimleri şeklinde bildirilmiştir ancak bu lezyonlar HCV infeksiyonuna spesifik değildir (163,165). Literatürde HCV infeksiyonlu vakalarda diyabetes mellitus sıklığı %83 oranında tespit edilmiş ve genotip 2a ile infekte kişilerde diyabetes mellitusun daha sık olduğu bildirilmiştir (125-127). Ancak bizim vakalarımızda bu oran %20 civarındadır. Vakalarımızdaki genotip farklılığı diyabet oranımızın nisbi düşüklüğü ile ilişkili olabilir. Bizim vaka serimizde tespit ettiğimiz 5 hipotiroidi, 4 hipertiroidi vakasının tümü interferon tedavisinden önce tiroid otoantikörlerinin araştırılması sonucu tespit edilmişti. Hipertiroidili 1 vaka Basedow-Graves, diğerleri Hashimoto tiroiditine bağlı idi. Hipotiroidili vakaların tümü Hashimoto zemininde gelişmişti. HCV infeksiyonu ile ilişkili olarak Hashimoto tiroiditi ve Basedow-Graves hastalığı gibi otoimmün tiroid hastalıkları gelişebilir (111,113,163) İnterferon tedavisi seyrinde de tiroid disfonksiyonu görülebilir ve tedavinin kesilmesi ile düzelir (122). İnterferon tedavisi öncesi tiroid otoantikörlerinin araştırılması subklinik otoimmün tiroid patolojilerinin tanınmasına ve interferon tedavisi esnasında gelişebilecek alevlenmeyi önleyebilir.

SONUÇ VE ÖZET

Hepatit C virus infeksiyonlu 320 hastayı içeren bu retrospektif çalışmada; vakaların demografik özellikleri, viral genotipi, olası bulaşma yolları, hastalarımıza ilk tanı konulduğunda saptanan klinik, biyokimyasal, radyolojik ve histolojik bulgular ile belirlenen tanı ile infeksiyonun olası başlangıç zamanı arasında geçen ortalama süre, hastalığın seyrinde etkili kofaktörler, ekstrahepatik tutulumlar ve uygulanan tedaviler araştırılmış ve aşağıdaki sonuçlara varılmıştır;

1. Anti-HCV seropozitif hastalarımızdaki HCV-RNA pozitiflik oranı %95.5'tir.
2. Vakalarımızın %89.3'ünde genotip 1 saptanmıştır. Genotip 1 vakaların %82.5'i ise subtip 1b'dir.
3. Vakaların yaş aralıklarına göre sıklığının değerlendirilmesinde; yaklaşık %60 oranında hasta 40-59 yaş aralığında bulunmaktaydı.
4. HCV bulaşmasında risk olabilecek olası faktörlerden, tüm grupta en sık cerrahi operasyon (%98.1), ikinci sıklıkta transfüzyon (%39.7) anamnezi mevcuttu. Diğer risk faktörleri sıklık sırasıyla diş yapım ve/veya çekimi hikayesi (%27.5), , küretaj (%21.2), hospitalizasyon öyküsü (%11.6), hemodiyaliz (%10) geçirilmiş sarılık anamnezi (%4.6), damar içi ilaç kullanımı öyküsü (%3.1), daha düşük oranlarda; şüpheli cinsel temas, tatuaj, akapunktur öyküsü, manikür ve pedikür, toplu sünnet töreninde sünnet hikayesi, , meslek ile ilişkili bulaşma anamnezi, perkütan iğne batması anamnezi mevcuttu.

5. Hastalarımızın %98'inde HCV infeksiyonunun bulaşmasında risk oluşturabilecek risk faktörü saptandı. Hastalardan 73'ünde (%22.8) 1, 122'sinde (%38.2) 2, 78'inde (%24.5) 3, 39'unda (%12.2) ise 4 risk faktörü tespit edildi.
6. Başvuru anında hastaların 199'ünde (%62.1) kronik hepatit, 67'inde (%21) siroz (kompanse+dekompanse), 16'sında (%5) HSK, 26'sında (%8.2) taşıyıcılık, 7'sinde (%2.2) akut hepatit ve 5'inde de (%1.6) geçirilmiş infeksiyon ile uyumlu bulgular saptandı.
7. HCV infeksiyonunun olası başlangıç zamanı ile hastalara ilk kez tanı konulduğunda saptanan klinik, biyokimyasal, radyolojik ve histolojik bulgularla belirlenen tanı arasında geçen ortalama süre; kronik hepatitli vakalarda 192.4 ± 140.6 ay (16 yıl), KKS'de 312.7 ± 147.1 ay (26 yıl), DKS'de 308.8 ± 145.2 ay (26 yıl), HSK'de 238.4 ± 125.3 ay (20 yıl), taşıyıcılarda 221.6 ± 133.9 ay (18 yıl), geçirilmiş infeksiyonu olanlarda 233.1 ± 121.8 ay (19 yıl) ve akut hepatitli vakalarda 49.5 ± 42.8 ay (4 yıl) idi.
8. Kronik hepatitli vakaların evresi ile HCV infeksiyonunun olası başlangıç zamanı üzerinden geçen süre istatistiki olarak değerlendirildiğinde; evre 1,2 ve 3'e göre anlamlı farklılık yok iken bu süre evre-4'te anlamlı olarak daha uzundu ($p < 0.001$).
9. HCV infeksiyonlu popülasyondaki HBsAg pozitiflik oranı %4.4, anti-HBs pozitiflik oranı %39.1'dir ve genel popülasyondaki ile benzerdir.
10. Anti-HAV IgG seropozitiflik oranı %89'dur ve toplumumuzdaki sıklığı ile benzer şekilde yüksek oranlardadır.
11. Anti-HIV bakılan hastalarımızın hiçbirinde pozitiflik tespit edilmedi.
12. Evli hastalarımızın %8'inin eşinde anti-HCV pozitifliği mevcuttu.
13. Hastalarımızdan 49'u (40 erkek, 9 kadın) en az 40 gr/gün alkol kullanmaktaydı ve alkol alan grupta fibroz derecesi anlamlı olarak daha fazlaydı ($p < 0.043$).
14. HCV ile ilişkili olabilecek ekstrahepatik hastalıklar açısından değerlendirildiğinde; %19.6 tip II diyabetes mellitus, %2.8 tiroid patolojisi (5 hipotiroidi, 4 hipertiroidi), %0.9 kriyoglobülinemi, %0.6 liken planus, %0.3 vakada sırasıyla non-Hodgkin tipi lenfoma, eritema nodosum ve Behçet hastalığı tespit edildi.

Bu bulgular: duyarlı ve spesifik yöntemlerle saptanan anti-HCV'nin, %95 oran ile kronik C hepatitinin göstergesi olduğunu ortaya koymaktadır. Ülkemizdeki baskın HCV genotipi; genotip 1b'dir. HCV'li hastalardaki HBsAg ve anti-HAV pozitiflik oranları genel popülasyonunki ile benzerdir. HCV'li hastaların çoğunluğu (%77.2) bulaşmada rol alan birden fazla riske maruz kalmıştır. Ülkemizde HCV bulaşmasında; önlenebilir bir risk faktörü olan cerrahi operasyonlar birinci sırayı almaktadır. Yaş dağılımına baktığımızda; hastalarımızın büyük çoğunluğu 40-59 yaş aralığında bulunmaktadır. Buna karşılık 20-39 yaş aralığında infeksiyonun sıklığı azalmıştır. Genç yaş grubunda HCV infeksiyonunun sıklığının azalmasında sağlanan başarı, bulaşmada rol alan önlenebilir risk faktörlerinin ortadan kaldırılması ile elde edilmiştir. Kronik hepatit, siroz ve HSK oluşumu için geçen süre literatüre göre daha uzun bulunmuştur. Bu durum eşlik eden kofaktörlerin azlığından ve genetik farklılıktan kaynaklanabilir. Vakalarımızda genotip 1b dominant olmasına karşılık hastalığın progresyonunun literatüre göre daha yavaş olması genotip 1b ile hastalık progresyonunun ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Alkol kronik HCV infeksiyonunun progresyonunu hızlandırmaktadır. HCV ile ilişkili ekstrahepatik bulgular sık değildir.

KAYNAKLAR

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ et al. Isolation of cDNA clone derived from a blood born non-A, non-B viral hepatitis genome. Science, 1989;244:359-362
2. Choo QL, Richman KH, Han JH et al. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. Proc Natl Acad Sci USA 1991;88:2451-2455
3. Ökten A, Hepatit C infeksiyonu (giriş) Viral Hepatit 2001, Ed. K. Kılıçturgay, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2001;180-181
4. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: Geographic differences and temporal trends. Semin Liver Dis 2000;20:1-16
5. Aladağ M. Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da kronik hepatit C. 1. Doğu-Güneydoğu Anadolu Hepato-Gastroenteroloji Sempozyumu, Diyarbakır, Sempozyum kitapçığı, 9-11 Kasım 2001:18-23
6. Barut G, Hatemi İ, Mert A ve ark. Toplumumuzda Anti-HCV pozitifliği. IV. Ulusal Hepatoloji Kongresi, Haziran 2001 İstanbul, Kongre Kitapçığı, S:118
7. Mıstık R, Balık İ. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Viral hepatit 2001, Ed. K. Kılıçturgay. 1. Bölüm. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2001:9-55.
8. Thomas LD. Hepatitis C. Epidemiologic Quandaries. Clin Liver Dis 2001;5:955-968
9. Alter MJ, Gerety RJ, Smallwood L et al. Sporadic non-A, non-B hepatitis; frequency and epidemiology in the urban United States population. J Infect Dis 1982;145:886-893

10. Çakaloğlu Y. Hepatit C virus infeksiyonu; doğal seyir. Hepatit C tedavisinde Yeni Dönem. IV. Ulusal Hepatoloji Kongresi 2001;6-11
11. Tabor E, Purcell RH, Ducker JA, et al. Transmission of non-A, non-B hepatitis from man to chimpanzee. *Lancet* 1978;1:463-466
12. Purcel R. The hepatitis C virus: Overview. *Hepatology* 1997;26:11-14
13. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345:41-52
14. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:21-29
15. Abacıoğlu YH, Davidson F, Tuncer S, et al. The distribution of hepatitis C virus genotypes in Turkish patients. *J Viral Hep* 1995;2:297-301
16. Türkoğlu S, Bozacı M, Bozfakioğlu S, Kaymaköğlu S, Badur S. İstanbul'da HCV genotiplerinin araştırılması. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği III. Viral Hepatit Simpozyumu Program ve Kongre Kitabı, İstanbul. 1996, S:16*
17. Sherlock S, Doley J. Hepatitis C virus. *Diseases of the liver and biliary system. Chapter 16, 10th ed, Balckwell-Science, Oxford, UK. 1997:289-296*
18. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared to interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-965
19. Esteban JI, Talawara JC, Geneco J et al. High rate of infectivity and liver disease in blood donors with antibodies to hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 1991;115:443-449
20. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C in the West. *Semin Liver Dis* 1995;15:5-14
21. Seef CB. Hepatitis C from a needlestick injury. *Ann Intern Med* 1991;115:411
22. Kiyosawa K, Sodeyoma T, Tonoha E. Et al. Hepatitis C virus infection in health care workers. *Viral Hepatitis and Liver Disease. Tokyo: Sprigger, Verlag. 1994;479-482*
23. Polish LB, Tong MJ, Co RL, et al. Risk factors for hepatitis C virus infection among health care personnel in a community hospital. *Am J Infect Control* 1993;21:196-200
24. Kiyosawa K, Di Biceglie AM. Hepatitis C *Lancet* 1998;251:351-355
25. Iyosawa K, Sodeyoma T, Tonoha E et al. Hepatitis C in hospital employees with needlestick injuries. *Ann Intern Med.* 1999;115:367-369
26. Alter MJ. Hepatitis C virus in the United States. *J Hepatol* 1999;31:88-91
27. Panlilio AL, Shapiro CN, Schabl CA, et al. Serosurvey of immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and hepatitis C virus infection among hospital based surgeons. *J Am Coll Surg* 1995;180:16-24
28. Akkız H, HCV infeksiyonu.. *Epidemiyoloji ve korunma. Viral Hepatit 2001, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Ed. K. Kılıçturgay, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 193-208*

29. Jochen ABB. Occupationally acquired hepatitis C virus infection. *Lancet* 1992;339:304
30. Sartori M, La Terra G, Aglietta M. et al. Transmission of hepatitis C via blood splash into conjunktiva. *Scand J Infect Dis.* 1993;25:270
31. Brettler DB, Alter HJ, Dienstag JL, et al. Prevalance of hepatitis C virus antibody in a cohort of hemophilia patients. *Blood* 1990;76:254-256
32. Power JP, Lawer E, Davidson F, et al. Hepatitis C viremia in recipients of Irish intravenous anti-D immunoglobulin. *Lancet* 1994;344:1165-1167
33. Roth D, Fernandez JA, Babischkin S, et al. Detection of hepatitis C virus infection among cadaveric organ donors: Evidence of low transmission of disease., *Ann Intern Med* 1992;117:470-475
34. Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, et al. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Eng J Med* 1991;325:454-460
35. Allender T, Gruber A, Naghous M, et al. Frequent patient-to-patient transmission of hepatitis C virus in a heamotology ward. *Lancet* 1995;345:603-605
36. Erek E, Ataman R, Dalmak S ve ark. Türkiye’de nefroloji-diyaliz ve transplantasyon. 1991. Türk Nefroloji Derneği Yayınları No:5, İstanbul 1992.
37. Beşışık F, Ökten A, Sever M ve ark. Renal transplantasyon yapılmış hastalarda anti-HCV seropozitifliğinin klinik önemi. *Klimik* 1994;6:31-34
38. Neto MC, Draibe SA, Silva AEB, et al. Incidence of and risk factors for hepatitis B virus and hepatitis C virus infection among haemodialysis and CAPD patients: evidence for environmental transmission. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:240-246
39. Garcia G, Terrault N, Wright Tİ., Hepatitis C virus infection in the immunocompromised patient. *Semin Gastrointestinal Dis* 1995;6:35-45
40. Çakaloğlu Y. Hepatit C virus enfeksiyonu epidemiyolojisi. *Viral Hepatit* 1994;29:551-556
41. Görenek L, Özgüven V. HCV epidemiyolojisi. *Gastroentero-Hepatoloji* 2001;12:124-128
42. Avşar M, Tamer D, Avşar E, Çırakoğlu B. Damariçi madde bağımlılarında HCV enfeksiyonu sıklığı ve genotipleri. IV. Ulusal Hepatoloji Kongresi, Haziran 2001. Bildiri Kitapçığı, S:117
43. Wejstal R. Sexual transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999;31:92-95
44. Akahane Y, Aikowa TL, Luba D, et al. Transmission of HCV between spouses. *Lancet* 1992;339:1059-1060
45. Chayama K, Kabayashi M, Tsubota A, et al. Molecular analysis of intraspousal transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol* 1995;24:612-616

46. Silverman AI, Puccio JE, Gregory W, et al. HCV-RNA is present in the menstrual blood women with chronic hepatitis C infection. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1201-1202
47. Lio TC, Chan TT, Young TC, et al. Detection of HCV-RNA in saliva, urine, seminal fluid, and ascites. *J Med Virol* 1992;37:197-202
48. Bresters D, Mauser-Bunschoten EP, Reesink HW, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus *Lancet* 1993;342:210-211
49. Meisel H, Reip A, Falten B, et al. Transmission of hepatitis C virus to children and husband by women infected with contaminated anti-D immunoglobulin. *Lancet* 1995;345:1209-1211
50. Power JP, Davidson F, O'Riordan J, et al. Hepatitis C virus infection from anti-D immunoglobulin. *Lancet* 1995;340:372-373
51. Akkız H, Çolakoğlu S, Ergün Y, et al. Sexual transmission of hepatitis C viru. 7th ICID 1996
52. Ermiş Y. Renal transplantlı hastalarda HCV'nin aile geçişi. Dahiliye uzmanlık tezi, 1997, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul
53. Tahan V, Karaca Ç, Çakaloğlu Y, Ökten A ve ark. Hepatit C virusunun eşler arası geçişi. 19. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi. Antalya Sözlü Bildiri, 2002, S:18
54. Granovsky M, Minkoff HL, Tess BH, et al. Hepatitis C virus infection in the mothers and infants cohort study. *Pediatrics* 1998;102:355-359
55. Lin HH, Jao KH, Hsu HY, et al. Possible role of high titer maternal viremia in perinatal transmission of hepatitis C virus. *J Infect Dis* 1994;169:638-641
56. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, et al. Transmission of hepatitis C virus from mother to infants. *N Eng J Med* 1994;330:744-750
57. Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1995;345:289-290
58. Bortolotti F, Resti M, Glacchino R et al. Hepatitis C virus infection related liver disease in children of mothers with antibodies to the virus. *The Journal of Pediatrics* 1997;6:990-993
59. Manzini P, Saracco G, Cerchier A, et al. Human immunodeficiency virus infection risk factor for mother to child hepatitis C virus in children is associated with the mother's anti-hepatitis C virus immunoblotting pattern. *Hepatology* 1995;49:59-64
60. Ogasawara S, Kage M, Kosai K, et al. Hepatitis C virus RNA in saliva and breastmilk of hepatitis C carier mother's. *Lancet* 1993;341:561

61. Gürakan B, Oran O, Yiğit Ş. Vertical transmission of hepatitis C virus. *N Engl Med* 1994;331:399
62. Yıldırım B, Hilmioğlu F. HBsAg veya anti-HCV pozitif annelerin emzirmekle bebeğe bulaştırma riski. *Güncel Gastroenteroloji* 1997;4:586-589
63. Zucotti GV, Ribero ML, Giovannini M, et al. Effect of hepatitis C genotype on mother-to-infant transmission of virus. *J Pediatr* 1995;127:278-280
64. Network EPHCV. Effects of mode of delivery and infants feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:371-377
65. Gibb DM, Moodal RL, Dunn DT, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: Evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet* 2000;356:904-907
66. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2002;36:106-113
67. Menedez SR, Garcia MR, Sanchez san Roman S, et al. Intrafamilial spread of hepatitis C virus. *Infection* 1991;19:431-433
68. Mondello P, Hatti S, Vitale MG, et al. Anti-HCV antibodies in household contacts of patients with cirrhosis of liver-preliminary results. *Infection* 1991;20:51-52
69. Tanaka E, Kiyosawa K, Takunaga K, et al. Prevalence of antibody to hepatitis C virus in Japanese schoolchildren: a comparison with adult blood donors. *Am J Trop Med Hyg* 1992;46:460-464
70. Hafta A, Çolakoğlu S, Akkız H, ve ark. Çukurova bölgesinde çeşitli risk gruplarında anti-HCV seroprevalansı. *Virel Hepatit Derg.* 1996;1:46-49
71. Bronowicki JP. Patient to transmission of hepatitis C during colonoscopy. *N Eng J Med* 1997;337:7
72. Branch AD, Seef LB. Foreword. Hepatitis C: State of the art at the millenium. *Semin Liver Dis* 2000;20:iii
73. Alberti A, Chemello L, Benvegna L. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 1999;31:17-24
74. Ökten A, Acar A, Çakaloğlu Y, ve ark. Karaciğer sirozunun etiyolojisi (1052 vaka analizi) *T Kl Gastroenterohepatoloji* 1995;6:45-48.
75. Dienstag JL. Non-A, non-B hepatitis. I. Recognition, epidemiology and clinical features. *Gastroenterology* 1983;85:439-462
76. Alter HJ, Purcell RH, Holland PV, Popper H. Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1978;459-463

77. Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion associated hepatitis C. *N Eng J Med* 1995;332:1463-1466
78. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: Analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990;12:671-675
79. Alter JH, Seef LB. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: A prospective on long-term outcome. *Seminars in Liver disease* 2000;20:17-35
80. Farci P, Purcell RH. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes and quasispecies. *Seminars in Liver disease* 2000;20:103-126
81. Cerny A, Chisari FV. Pathogenesis of chronic hepatitis C: Immunological features of hepatic injury and viral persistence. *Hepatology* 1999;30:595-601
82. Lai ME, Mazzoleni AP, Argioli F, et al. Hepatitis C virus in multiple episodes of acute hepatitis in polytransfused thalassaemic children. *Lancet* 1994;343:388-390
83. DiBisceglie AM, Goodman DZ, Ishak KG, et al. Long-term Clinical and Histopathological Follow-up of Chronic Posttransfusion Hepatitis. *Hepatology* 1991;6:969-974
84. Tremolada F, Casarin C, Alberti A, et al. Long-term follow-up of non-A, non-B (type C) posttransfusion hepatitis. *J Hepatol* 1992;16:273-281
85. Mattson L, Sonnerborg A, Weiland O. Outcome of acute asymptomatic non-A, non-B hepatitis: A 13-year follow-up study of hepatitis C virus markers. *Liver* 1993;13:274-278
86. Koretz RL, Abbey H, Cloeman E, Gitnick G. Non-A, Non-B posttransfusion hepatitis: Looking back in the second decade. *Ann Intern Med* 1993;119:110-115
87. Keny-Walsh E, Irish Hepatology Research Group. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immunoglobulin. *N Eng J Med* 1999;340:1228-1233
88. Power JP, Lawlor E, Davidson F, et al. Hepatitis C viremia in recipient of Irish intravenous anti-D immunoglobulin. *Lancet* 1994;344:901-905
89. Muller R. The natural history of hepatitis C C. Clinical outcomes after transfusion-associated non-A, non-B hepatitis. *N Eng J Med* 1992;327:1906-1911
90. Alter HJ, Conry-Cantilena C, Melpolder J, et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 1992;327:1899-1905
91. Gerlach JT, Marin MG, Ferrari C, et al. Natural course of symptomatic acute hepatitis C. *J Hepatol* 1999;30:120

92. Takahashi M, Yamada G, Miyamoto R, et al. Natural course of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1993;88:240-245
93. Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion associated hepatitis C. *N Eng J Med* 1995;332:1463-1466
94. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al. Interrelationship of blood transfusion associated hepatitis C. *N Eng J Med* 1995;332:1463-1466
95. Yano M, Yatsunami H, Inoue O, et al. Epidemiology and long term prognosis of hepatitis C virus infection in Japan. *Gut* 1993;34:13-16
96. Seeff LB, Buskell-Bales Z, Wright EC, et al. Long-term mortality after transfusion-associated non-A, non-B hepatitis. *N Eng J Med*. 1992;327:1906-1911
97. Wright EC, Seeff LB, Hollinger FB, et al. NHLBI Study Group. Updated long-term mortality of transfusion-associated hepatitis, non-A, non-B and C. *Hepatology* 1998;28:272A
98. Seeff LB, Hollinger FB, Wright EC, et al. NHLBI Study Group. Long-term morbidity of transfusion-associated hepatitis C. *Hepatology* 1998;28:407A
99. Seeff LB, Miller RN, Rcabkin CS, et al. 45-year follow-up of hepatitis C virus infection in healthy young adults. *Ann Intern Med* 2000;132:105-111
100. Shakil AO, Conry-Cantilena C, Alter HJ, et al. Volunteer blood donors with antibody to hepatitis C virus Clinical, biochemical, virologic and histologic features. *Ann Intern Med* 1995;123:330-337
101. Niderau C, Lange S, Heintges T, et al. Prognosis of chronic hepatitis C: Results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 1998;28:1687-1695
102. Muller R. The natural history of hepatitis C: Clinical experiences *J Hepatol* 1996;24:52-54
103. Vogt M, Lang T, Frösner G, et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Eng J Med* 1999;341:866-870
104. Gordon SC, Eloway RS, Long JC, et al. The pathology of hepatitis C as a function of mode of transmission. Blood transfusion versus intravenous drug use. *Hepatology* 1993;18:1338-1343
105. Davis GL, Lau JYN. Factors predictive of a beneficial response to the therapy of hepatitis C. *Hepatology* 1997;26:122

106. Poynard T, Bedossa P, Opolon P, for the OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997;349:825-832
107. Bjoro K, Froland SS, Yun Z, et al. Hepatitis C infection in patients with primary hypogammaglobulinemia after treatment with contaminated immune globulin. *N Eng J Med* 1994;331:1607-1611
108. Thursz M, Rhiannon Y, Goldin R, Trepo C, Thomas HC. Influence of MHC class II genotype on outcome of infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1999;354:2119-2124
109. Bellentani SW, Pozatto G, Saccocico G, et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: Report from the Dionysos study. *Gut* 1999;44:874-880
110. Corrao G, Arico S. Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis. *Hepatology* 1998;44:874-880
111. Sarıoğlu M. HCV infeksiyonunda ekstrahepatik sendromlar. *Gastroenterohepatoloji* 2001;12: 137-140
112. West SG. Rheumatologic manifestations of hepatobiliary diseases. *GI/Liver Secrets*. Ed. McNally PR. Hanley&Belfus, Inc. 2001, Philadelphia. 161-165
113. Tözün N. Hepatit C infeksiyonunda ekstrahepatik belirti ve bulgular. Hepatit C tanı ve tedavisi "Ulusal Uzlaşma Toplantısı". 1999, III. Ulusal Hepatoloji Kongresi, İstanbul
114. İdilman R, Uzunalımoğlu Ö ve ark. İki toplum arasında kriyoglobulin sıklığının karşılaştırılması. 3. Ulusal Gastroenteroloji Kongre özet kitabı, 1999, S:89
115. Wong V, Egner T, Elsey T, et al. Incidence, character and clinical relevance of mixed cryoglobulinemia in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Exp Immunol* 1996;104:25-31
116. Uzunalımoğlu Ö. Viral hepatitlerde ekstrahepatik manifestasyonlar. *Viral Hepatit 2001*, Viral hepatitle savaşım derneği, Ed. K. Kılıçturgay, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2001:298-302
117. Lenzi M, Frisoni M, Mantovani V, et al. HLAB8, DR3 and susceptibility to HCV related cryoglobulinemia. *Blood* 1998;91:2062-2066
118. Daghestani L, Pomery C. Renal manifestations of hepatitis C infection. *Am J Med* 1999;106:347-354
119. Cansas CW, Conn DR, Cjaza AJ et al. Frequency and significance of antibodies to HCV in polyarteritis nodosa. *J Rheumatol* 1993;20:304-309

120. Navas S, Bosch O, Castillo I, et al. Porphyria cutanea tarda and hepatitis C and B viruses infection. A retrospective study. *Hepatology* 1995;21:279-282
121. Pozatto G, Mazzaro C, Crovatto M, et al. Low-grade malignant lymphoma, hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1994;84:3047-3053
122. Maurico LM, Bisceglie A, Usala SJ, et al. Development of thyroid disease during therapy of chronic viral hepatitis with interferon alpha. *Gastroenterology* 1992;102:2155-2160
123. Dupin N, Chosidov O, Frances C, et al. Lichen planus after interferon alpha therapy for hepatitis C *Eur J Dermatol* 1994;4:435-6
124. Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C, et al. Lymphocytic sialadenitis in Sjögren's syndrome associated with HCV liver disease. *Lancet* 1992;339:321-323
125. Mason A, Lau J, Hoang N, et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999;29:328-333
126. Ergün Y, Işıksal F, Akkız H ve ark. HCV (+) kronik karaciğer hastalarında diyabetes mellitus sıklığı. IV. Ulusal Hepatoloji Kongresi, İstanbul. Özet kitabı, S:132
127. Kaymakoglu S, Durakoglu Z, Demir K, et al. What are the responsible factors of the development of diabetes mellitus in chronic liver disease? *J Hepatol* 2000;32 (supp):126
128. Uzunalimoğlu Ö, Bozkaya H, Çetinkaya H, ve ark. Behçet hastalığı ve hepatit C virusu arasında bir ilişki var mı? *Turkish J Gastroenterology* 1998;9:10-13.
129. NIH Consensus Development Conference Panel Statement: Management of Hepatitis C. *Hepatology* 1997;26 (suppl.1):2-10
130. Consensus Statement "EASL International Consensus Conference on Hepatitis C". *J Hepatol* 1999;30:956-61
131. Çakaloğlu Y. Kronik viral hepatitlerde güncel tedavi ve izlem, 4. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, 25-29 Eylül 2002, Antalya, Kongre Kitabı 24-27
132. Poynard T, Leroy V, Cohard M, et al. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: Effects of dose and duration. *Hepatology* 1996;24:778-89
133. DiBisceglie AM, MacHutchinson JG, Rice CM. New therapeutic strategies for hepatitis C. *Hepatology* 2002;35:224-231
134. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1:431-443

135. Çakaloğlu Y, Ökten A, Kaymakoğlu S, et al. Prevalence of antibody to hepatitis C virus in hepatitis B related and chronic alcoholic liver disease and in blood donors in Türkiye. *Turk J Med Biol Res* 1992;3:53-57
136. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:21-29
137. Management of hepatitis C:2002, NIH consensus statement. 2002;36:3-20
138. Seef LB. Natural history of hepatitis C *Hepatology* 1997;26:21-28
139. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in United States. *N Eng J Med* 1992;327:1899-1905
140. Kelen GD, Green GB, Purcell RH, et al. Hepatitis B and hepatitis C in emergency department patients. *N Engl J Med* 1992;326:1399-1404
141. Schvarcz R, Johansson B, Sönnernborg A. Nosocomial transmission of hepatitis C virus. *Infection* 1997;25:74-77
142. Esteban JI, Gobej J, Martell M, et al. Transmission of hepatitis C virus by a cardiac surgeon. *N Eng J Med* 1996;334:555-560
143. Chiaramonte M, Stroffolini T, Lorenzoni U, et al. Risk factors in community-acquired chronic hepatitis C virus infection: a case-control study in Italy. *J Hepatol* 1996;24:129-134
144. Kiyosawa K, Tanaka E, Sodeyama T, et al. Transmission of hepatitis C in a isolated area in Japan: community-acquired infection. *Gastroenterology* 1994;106:1596-1602
145. Yıldırım B, Tabak F, Barut G, ve ark. HCV infeksiyonunda risk faktörleri. IV. Ulusal Hepatoloji Kongresi, Bildiri Kitapçığı, İstanbul, 2001, S:174
146. Bozkaya H. Hepatit C virus infeksiyonunun doğal seyri. C hepatiti tanı ve tedavisi "Ulusal Uzlaşma Toplantısı" 1999, İstanbul, S:32-43
147. Edlin BR. Prevention and treatment of hepatitis C in injection drug users. *Hepatology* 2002;36:210-219
148. Verbaan H, Widell A, Bondeson L, et al. Factors associated with cirrhosis development in chronic hepatitis C patients from an area low prevalence. *J Viral Hepat* 1998;5:43-51
149. Boucher E, Bourienne A, Adams P, et al. Liver iron concentration and distribution in chronic hepatitis how common is it? *Am J Gastroenterol* 1997;92:1298-1301
150. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:35-46
151. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in United States. *N Eng J Med* 1992;327:1899-1905
152. Silini E, Botelli R, Asti M, et al. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a case control study. *Gastroenterology* 1996;111:199-205

153. Zeuzem S, Franka A, Lee JH, et al. Phylogenetic analysis of hepatitis C virus isolates and their correlation to viremia, liver function tests, and histology. *Hepatology* 1996;24:1003-1009
154. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:47-56
155. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in United States . 2002;36:74-83
156. Dincer D, Kaymakoglu S, Okten A, et al. Persistantly normal alanine transaminase levels in chronic hepatitis C: What does it tell us? *Hepatogastroenterology* 2001;48:1397-1400
157. Ökten A, Demir K, Çakaloğlu Y, ve ark. Kronik asemptomatik HCV taşıyıcılığı (372 vakanın değerlendirilmesi) *T Klin Gastroenterohepatoloji* 1996;7;178-183
158. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, et al. The natural history of hepatitis C virus infection:host, viral, and environmental factors. *JAMA* 2000;284:450-456
159. Ostapowicz G, Watson KG, Locarnini SA, Desmond PV. Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis C virus. *Hepatology* 1998;27:1730-1735
160. Ökten A. Karnın fizik muayenesi. *İç Hastalıkları (Semiyojoloji)*, Ed: Senay Molvalılar, Alfa yayınevi, 1997, 325-361
161. Lunel F, Cacoub P. Treatment of autoimmune and extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1999;31:210-216
162. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. Hepatitis C virus chapter 18, 11th edition, Publish: Blackwell Science. Oxford, UK, 2002;305-319
163. Menta S, Levey JM, Bonkovsky HL. Extrahepatic manifestations of infection with hepatitis C virus. *Clin Liver Dis* 2001;5:979-1008
164. Mignogna MD, Muzio LL; Favia G, et al. Oral liken planus and HCV infection:A clinical evaluation of 263 cases. *Int J Dermatol* 1998;37:575-578
165. Domingo P, Ris J, Martinez E, et al. Erythema nodosum and hepatitis C. *Lancet* 1990;336:1377