

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İNTERFERON TEDAVİSİ UYGULANAN
KRONİK HEPATİT HASTALARINDA TİROİD
FONKSİYON BOZUKLUĞU SIKLIĞI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Fatih ESKİN
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Melih KARINCAOĞLU**

MALATYA - 2009

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ii
TABLolar DİZİNİ.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
HEPATİTLER.....	3
KRONİK HEPATİT B.....	5
Tarihçe.....	5
HBV özellikleri.....	5
Epidemiyoloji.....	8
Patogenez.....	11
Klinik özellikler.....	14
Tanı.....	16
Tedavi.....	20
KRONİK HEPATİT C.....	25
HCV yapısı.....	25
Epidemiyoloji.....	25
Klinik özellikler.....	27
Tanı.....	28
Tedavi.....	29
GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
BULGULAR.....	34
TARTIŞMA.....	45
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	50
ÖZET.....	52
SUMMARY.....	54
KAYNAKLAR.....	56

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1	: HBV genel yapısı.....	7
Şekil 2	: Kronik hepatit B'nin doğal seyri.....	13
Şekil 3	: Kronik HBV enfeksiyonunda tanısal belirteçler.....	18
Şekil 4	: Kronik hepatit B ve C'li hastaların yaşa ve cinsiyete göre dağılımı...	35
Şekil 5	: Kronik hepatit B'li hastaların fT3, fT4 ve TSH'sının dönemsel dağılımı.....	37
Şekil 6	: Kronik hepatit C'li hastaların fT3, fT4 ve TSH'sının dönemsel dağılımı.....	40
Şekil 7	: Kronik hepatit B ve C'li hastalarda tiroid disfonksiyonu gelişim oranları.....	44

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1	: Hepatit virüslerinin genel özellikleri.....	4
Tablo 2	: HBV'nin bulaşma yolları ve bulaşma yollarına göre risk grupları.....	10
Tablo 3	: Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan ilaçların dozu ve süresi.....	21
Tablo 4	: İnterferon- α 'nın yan etkileri.....	22
Tablo 5	: Kronik hepatit B'nin önerilen tedavisi.....	24
Tablo 6	: Kronik hepatit B ve C'li hastaların yaş ortalamaları.....	34
Tablo 7	: Kronik hepatit B ve C'li hastaların dönemsel AST ve ALT ortalamaları	35
Tablo 8	: Kronik hepatit B'de fT3, fT4 ve TSH'nin dönemsel ortalaması.....	36
Tablo 9	: Kronik hepatit B hastalarında dönemsel TSH değişiklikleri dağılımı....	37
Tablo 10	: Kronik hepatit B hastalarında gelişen tiroid fonksiyon bozukluklarının cinsiyet ve dönemlere göre dağılımı.....	38
Tablo 11	: Kronik hepatit B'li tiroid disfonksiyonu olan ve olmayan hastaların yaş karşılaştırması.....	39
Tablo 12	: Kronik hepatit B'li tiroid disfonksiyonu olan ve olmayan hastaların AST-ALT karşılaştırması.....	39
Tablo 13	: Kronik hepatit C'li hastaların fT3, fT4 ve TSH'sının dönemsel ortalaması.....	40
Tablo 14	: Kronik hepatit C hastalarında dönemsel TSH değişiklikleri dağılımı....	41
Tablo 15	: Kronik hepatit C hastalarında gelişen tiroid fonksiyon bozukluklarının cinsiyet ve dönemlere göre dağılımı.....	42
Tablo 16	: Kronik hepatit C'li tiroid disfonksiyonu olan ve olmayan hastaların yaş karşılaştırması.....	42
Tablo 17	: Kronik hepatit C'li tiroid disfonksiyonu olan ve olmayan hastaların AST-ALT karşılaştırması.....	43
Tablo 18	: Kronik hepatit B ve C'li hastaların tiroid disfonksiyonu gelişiminin karşılaştırılması.....	43

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HDV	: Hepatit D virüsü
HCC	: Hepatoselüler karsinoma
IFN- α	: İnterferon alfa
AST	: Alanin aminotransferaz
ALT	: Alanin aminotransferaz
HIV	: Human immündeficiency virüsü
KC	: Karaciğer
HAİ	: Histolojik aktivite indeksi
ALP	: Alkalen fosfataz
IU	: İnternational unite
YMDD	: Tyrosine-methionine-aspartate-aspartate
RİBA	: Recombinant immunoblot assay
ELİSA	: Enzyme- Linked immunuassay
ft3	: Serbest triiyodotironin
ft4	: Serbest tiroksin
TSH	: Tiroid stimülatıng hormon
ANA	: Anti nükleer antikor
AMA	: Anti mitokondriyal antikor
ASMA	: Anti düz kas antikoru
ALKM	: Liver kidney mikrozomal antikor
ATA	: Anti– tiroid otoantikorları
KHB	: Kronik hepatit B
KHC	: Kronik hepatit C
TPO	: Tiroid peroksidaz

GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik hepatit morfolojisi başta hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV), Hepatit D virüsü (HDV), otoimmunité, kronik kolestatik hastalıklar ve ilaçlar olmak üzere çok çeşitli etyolojilerle oluşabilmektedir (1).

Dünyada yaklaşık 2 milyar insan hepatit B virüsü (HBV) ile karşılaşmış olup seropozitifdir (bağışıklık gelişmiş ya da infekte); 400 milyon kişinin kronik hepatit B enfeksiyonlu, bunların yaklaşık %7-30'unun HBV varyantları ile infekte olduğu tahmin edilmektedir. Dünya nüfusunun yaklaşık % 5 (%0.1-20)'i inaktif taşıyıcıdır. İnaktif taşıyıcılar, çoğu kez HBV'ye bağlı herhangi bir rahatsızlık geliştirmeden normal yaşamlarını sürerken, çok az kısım hasta kronik hepatit B'ye dönüşebilmekte; az bir oranda da HbsAg temizlenmektedir (%2/yıl) (2).

Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu dünya nüfusunun yaklaşık %3'ünü etkiler. Yani HCV ile infekte kişi sayısı 200 milyon civarındadır. Bu rakam ABD (Amerika Birleşik Devletleri) için 4 milyon (anti-HCV prevalansı %1.8), Türkiye için ise yaklaşık 700 bindir (anti HCV seroprevalansı %1.0). Tüm dünyadaki kronik karaciğer hastalığı (kronik hepatit, siroz), hepatoselüler karsinoma (HCC), karaciğer nakli adayları ve karaciğer nakli olanlar ile karaciğer hastalığına bağlı ölümlerin %35 ile %75'inden HCV enfeksiyonu sorumludur (3,4).

İnterferon alfa (IFN- α) rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen ilk sitokindir ve birçok malign ve malign olmayan hastalığın tedavisinde kullanılmıştır. IFN- α ile tedavi edilen hastalıklar arasında melenoma, renal cell karsinoma, hairy cell lösemi, kaposi sarkomu, hepatit B ve hepatit C vardır (5).

İnterferon alfa (İFN- α)'nın influenza benzeri semptomlardan hematolojik etkiler, nöropsikiyatrik semptomlar ve tiroid hastalıklarına kadar değışen iyi bilinen yan etki profili vardır ve bu yan etkiler %40'dan fazla hastada doz azaltılmasına ve %14'den fazla hastada ilacın kesilmesine neden olur (6).

Otoimmün tiroid hastalıkları, İFN- α tedavisinin iyi bilinen yan etkileri arasındadır, İFN- α tedavisi süresince %2.5 - %45.3 arasında geliştiğı rapor edilmiştir (7).

Bizim çalışmamızda hastanemizde takip edilen kronik hepatit hastalarında kullanılmakta olan interferon tedavisinin tiroid fonksiyon testleri üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık. Bu sonuçlar ışığında daha önce yapılmış çalışmaları da dikkate alarak, interferon tedavisinin tiroid fonksiyonlarını tedavinin kaçınıcı ayında, ne sıklıkta ve nasıl etkilediğini ve kronik hepatitli hastalarda ideal tedavi tiplerini tespit etmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

HEPATİTLER

Hepatit, tüm asinüsleri etkileyen yaygın veya yer yer hepatoselüler nekrozla kendini belli eden karaciğerin iltihabi hastalığıdır (8). Kronik hepatit morfolojisi başta hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV), hepatit D virüsü (HDV), otoimmünite, kronik kolestatik hastalıklar ve ilaçlar olmak üzere çok çeşitli etyolojilerle oluşabilmektedir. Etyolojide rol alan viral veya otoimmün ajanlar gibi faktörlerin belirlenemediği 1968 yılından sonraki dönemlerde, tüm kronik hepatitler yalnız morfolojik özelliklere dayanarak “kronik hepatit” adı altında toplanmıştır. Morfolojik özelliklerine göre, kronik lobüler hepatit, kronik persistan hepatit ve kronik aktif hepatit olmak üzere üç grup altında sınıflandırılmıştır. 1994 yılından sonra kronik hepatit etyolojisinin, hastalığın progresyonunu belirleyen en önemli faktör olduğu gösterilmiş ve bu dönemden sonra kronik hepatitler etyolojilerine göre sınıflandırılmaya başlanmıştır.

Etyolojik sınıflamaya göre kronik hepatitler aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır;

1. Viral (HBV, HDV, HCV ve kombine virüs) kronik hepatit,
2. Otoimmün kronik hepatit,
3. İlaç/toksik maddelere bağlı kronik hepatit,
4. Kriptojenik nedenlerle oluşan kronik hepatit (1).

Viral sebepler içinde birincil olarak karaciğeri tutan hepatit virüsleri oluşturdukları hepatit tablosunun önemi nedeni ile ön planda yer alırlar (9). İnsanda hepatit yapan tüm bu virüsler RNA virüsü iken içlerinde sadece hepatit B virüsü DNA virüsüdür. Her ne kadar bu ajanlar moleküler ve antijenik yapılarına göre ayrı

özelliklerde olsalar bile hepsi klinikte benzer hastalık tablolarına yol açar. Tüm tiplerde klinik tablolar asemptomatik veya belirsiz bir klinikten fulminan veya akut, öldürücü bir enfeksiyona kadar geniş bir spektrumda olabilir. Daha çok kan transfüzyonu ile geçen tiplerde (HBV, HCV ve HDV) subklinik persistan enfeksiyondan siroz ile giden hızlı gidişli progressif kronik karaciğer hastalıklarına hatta hepatoselüler karsinomaya (HCC) neden olabilir (10).

Hepatit virüslerinin genel özellikleri Tablo 1’de verilmiştir (11).

Tablo 1. Hepatit virüslerinin genel özellikleri.

	Hepatit A	Hepatit B	Hepatit C	Hepatit D	Hepatit E	Hepatit G	TTV
Sınıf	Picornavirüs	Hepadnavirüs	Flavivirüs	Viroid	Calicivirüs	Flavivirüs	Circovirüs
Genom	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA	RNA	DNA
Bulaş Yolu	Fekal/Oral Parenteral?	Parenteral Seksüel Vertikal Horizontal	Parenteral Seksüel Vertikal Horizontal	Parenteral	Fekal/Oral Parenteral?	Parenteral	Parenteral Seksüel? Vertikal? FekalOral?
İnkübasyon Süresi	10-50 gün	15-160 gün	30-180 gün	15-80 gün	15-60 gün	14-35 gün	Bilinmiyor
Başlangıç	Ani	Sinsi	Sinsi	Ani	Ani	Ani	Bilinmiyor
Klinik	Hafif	Genelde subklinik, bazen ağır	Genelde subklinik	Ko-inf.da bazen, Süper inf.da sıklıkla ağır	Hafif, hamilelikte ağır	Ağır seyredebilir	Bilinmiyor
Sarılık	Çocukta%5 Yetişkin%3	%5-20	%5-10	Bilinmiyor	Sık	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Kronik Hastalık	Yok	Bebek>%90 Yetişkin<%5	%80-90	Ko-inf=%80 Süperinf<%5	Yok	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Mortalite	%0.1-2.7	%1-3	%1-2	Ko-inf <%1 Süperinf >%5	%0.5-4 Gebede%15-21	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Antikor	Anti-HAV IgG	Anti-HBs	-	-	Anti-HEV IgG	-	-
Laboratuvar tanısı	Anti-HAV IgG	HbsAg AntiHBc IgM AntiHBc IgG	AntiHCV	AntiHDV IgM AntiHDV IgG	Anti-HEV Ig M	HGV RNA	TTV-DNA
Aşı	IG İnaktive	HBIG Rekombinant	yok	HBV aşısı	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor

KRONİK HEPATİT B

TARİHÇE

Viral hepatit ilk olarak milattan önce 5. yüzyılda tanımlanmış, Hippocrates epidemik (infeksiyöz) sarılığı tarif etmiş ve tarih boyunca özellikle savaşlar sırasında birçok sarılık salgını görülmüştür. Bu salgınların çoğu muhtemelen hepatit A virusuna bağlı olduğu halde HBV'nin epidemik bulaşı kan ve kan ürünleri kullanımının yaygın olduğu yerlerde gözlenmeye başlamıştır (12). Direkt kan ve kan ürünleri ile bulaşan hepatit formu ilk kez 1883 yılında Lurman tarafından tanımlanmış, Bremen'de çiçek aşısı yapılan 1.289 tersane işçinin 191'inde aşı uygulamasından sonra, bir kaç hafta ile 8 ay arasındaki süre içinde sarılık ortaya çıktığı saptanmış, aşılanmamış kişiler ise sağlıklı kalmışlardır (13). HBV'nin tarihçesinde 1965 yılı dönüm noktasıdır. Hepatit araştırmalarında bu tarihe kadar olan süre "gümüş çağ" bundan sonraki dönem ise "altın çağ" dır. National Institutes of Health (NIH)'da serum proteinlerinde kalıtsal polimorfizmi araştıran Blumberg ve arkadaşları Avustralyalı bir yerlinin serumunda, çok sayıda kan transfüzyonu yapılmış bir hastanın serumu ile agar jelde presipitasyon veren bir antijen bulunduğunu göstermişler ve günümüzde "hepatit B yüzey antijeni HBsAg" olarak bilinen bu proteine "Avustralya antijeni-Au antijeni" adını vermişlerdir. Dane ve arkadaşları 1970'de HBV'nin kısmen saflaştırılmış preparasyonlarının elektron mikroskopik incelemelerinde üç değişik partiküle rastlamışlardır. Bunlardan infeksiyöz özelliğe sahip, 42 nm çapında olanlara "Dane partikülü" adı verilmiş ve sonraki yıllarda, kor antijeni, DNA polimeraz ile viral DNA tanımlanmıştır (14,15). Özellikle son 40 yıldaki gelişmeler virüsün tanı, tedavi ve korunmasında önemli katkılar sağlamıştır. Bu sayede HBV'den korunmak için 1981 yılında plazma kökenli aşı kullanıma sunulmuştur. 1986 yılından itibaren ise daha güvenli olan rekombinant aşılar kullanılmaya başlanmıştır (16).

HBV ÖZELLİKLERİ

HBV, Hepadnaviridae ailesinin orthohepadnavirüs cinsinde yer alan hepatotropik, zarflı ve kısmen çift sarmallı bir DNA virüsüdür. Sadece 3200 nükleotidden oluşan genomik yapısı nedeniyle, bilinen tüm hayvan DNA virüsleri içinde en küçük olanıdır. Hepadnaviridae ailesinin üyeleri içinde insanlarda infeksiyon oluşturulan tek tür HBV'dur. İnfekte hücrelerde birden fazla sayıda partikül tipi

oluşumuna yol açması nedeniyle diğer hayvan virüslerinden farklı bir yere sahip olan HBV'nin, kısmen saflaştırılmış preparasyonları elektron mikroskopunda incelenecek olur ise; büyüklük, yapı ve miktar gibi değişik özellikleri bakımından birbirine benzemeyen üç tip partiküle rastlanır (15,17,18,19)

a- Yaklaşık 42 nm. (42-47 nm.) çapında, infeksiyöz özellikte, tam bir viryon yapısında, küresel şekilli, Dane partikülleri;

b- Yaklaşık 22 nm. (16-25 nm.) çapında, içinde nükleik asit bulunmayan, non-infeksiyöz, küresel partiküller;

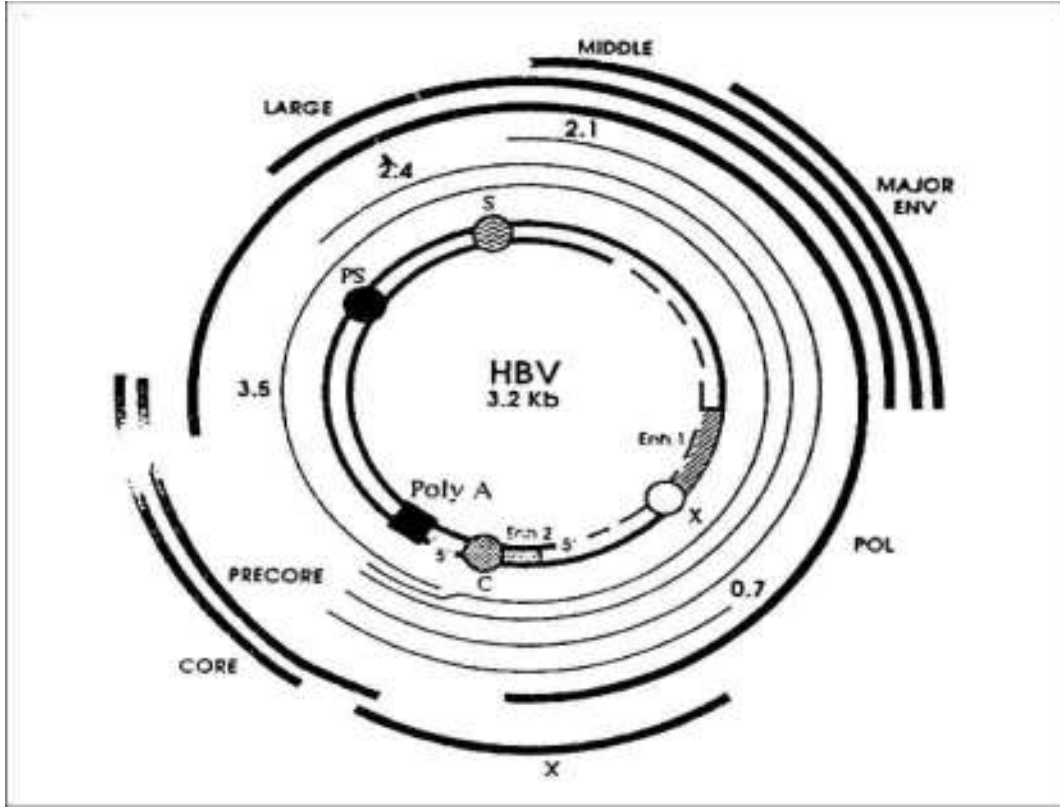
c- Özellikle replikasyonun söz konusu olduğu kişilerin serumunda bulunan, 22 nm. çapında, 50-500 nm uzunluğunda nükleik asit ihtiva etmeyen, non-infeksiyöz, tübüler partiküller.

Her üç form da infekte konak serumunda yüksek miktarda (200-500 mg/ml) saptanabilen ve HBsAg adı verilen ortak yüzey antijenine sahip olup, immünojeniktir. Anti-HBs antikolları ile reaksiyon verirler. Non-infeksiyöz formlar daha fazla miktarda üretilir ve kanda dolaşan HBsAg'nin büyük kısmını 22 nm'lik küresel partiküller oluşturur (15,18,20).

HBV küçük, zarflı bir DNA virüsüdür. Viral genom yaklaşık 3200 nükleotidden oluşan, oldukça küçük ve aşağı yukarı % 70 çift, % 30 tek iplikli çembersel DNA'dan oluşur. Bu genom ikozahedral bir kapsid içerisinde bulunur ve bu kapsid dışında 3 farklı yüzey antijenini taşıyan lipid yapıları zarf yer alır. Zarflı bir virüs olmasına rağmen eter, düşük pH, ısı, dondurma ve çözmeye oldukça dirençlidir, bu özellikleri ile kişiden kişiye geçişteki etkinlik ve dezenfektan direnci sağlanır (21). Kapsidin etrafını çevreleyen zarf, çoğunlukla S ve az miktarda da preS1 ve preS2 moleküllerinden meydana gelir. Virus muhtemelen preS1 bölgesindeki bazı moleküler motifler aracılığı ile hepatositlerin yüzeyindeki reseptör benzeri bölgelere bağlanarak endositoz ile hücre içine alınır. Hücre içine giren HBV, sitoplazmada zarf ve kapsidini kaybederek genomik yapısı çekirdek içine girer ve burada replike olur. HBV bir DNA virusu olmasına rağmen replikasyon için reverse transcriptase sürecini kullanır. Replikasyon için kısmi çift sarmal, yapı tam çift sarmal hale gelir. HBV-DNA'sından pregenomik RNA meydana gelir ve reverse transcriptase enzimi C ucundan bu RNA molekülüne bağlanarak molekülün precore bölgesine uyan kısmındaki sinyal dizisi aracılığı ile kapsid proteinleri ile bağlanır. Kapsidle çevrelenen RNA molekülü ve

reverse transcriptase enzimi aracılığı ile HBV-DNA'sı sentez edilmiş ve replikasyon tamamlanmış olur (22).

HBV'nin genel yapısı Şekil 1'de verilmiştir (23).



Şekil 1 : HBV genel yapısı.

HBV'nin dört majör geni mevcuttur.

1. S geni: Pre-S1, Pre-S2 ve S bölgelerinden oluşup, virüs yüzey veya zarf antijenini (hepatitis B surface antigen – HBsAg) kodlayan gendir.

2. C geni: Kor veya nükleokapsid genidir. Kor partikülü içinde toplanan “hepatitis B core antigen (HBcAg)”’ini kodlar. HBcAg sadece karaciğer hücresinde tespit edilebilir. Bu antijenin karboksi terminalinin bir bölümünden “hepatitis B e antigen (HBeAg)”’i kodlanarak ekstraselüler bölgeye salınır. Ekstraselüler alanda HBeAg solubl formdadır. HBeAg, replikasyonun ve infeksiyözitenin göstergesidir. HBeAg negatif prekor mutantlarda bu antijen salınmamakta, fakat replikasyon devam etmektedir.

3. P geni: P proteini = Pol (polimeraz) geni, viral genomun büyük bir kısmını (3/4) kaplar. DNA bağımlı DNA polimeraz ve RNA bağımlı revers transkriptaz aktivitesindeki temel bir polipeptidi kodlar.

4. X geni: Viral replikasyon için önemli olan iki transkripsiyon aktivatörünü kodladığı düşünülen küçük bir gendir.

HBV'nin sekiz genotipi (A-H) mevcuttur. Coğrafik olarak genotipik dağılım farklılık göstermektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda dominant olan, genotip D'dir (2).

EPİDEMİYOLOJİ

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu ülkemizde ve dünyada yaygın olarak görülmekte olup kronikleşen viral enfeksiyonların başında gelmektedir. HBV enfeksiyonu yüksek morbidite ve mortaliteye neden olması açısından halen ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (24,25). Dünyanın farklı bölgelerinde HBV enfeksiyonunun görülme sıklığı ve bulaşma şekli farklıdır. Buna göre dünya HBsAg ve anti-HBs pozitiflik oranları, enfeksiyon alınma yaşı, virüsün bulaşma yolu gibi kriterlere dayanarak üç bölgeye ayrılmıştır.

1. Düşük endemisite bölgeleri; Toplumdaki HBsAg pozitifliği %2'nin altında olan Amerika Birleşik Devletleri, Kuzeybatı Avrupa ülkeleri ve Avustralya'da hayat boyu HBV ile karşılaşma riski %20'den azdır. Genellikle cinsel yolla bulaşan enfeksiyon özellikle erişkin çağda kazanılmaktadır.

2. Orta endemisite bölgeleri; Türkiye'nin dahil olduğu Ortadoğu, Güneydoğu Avrupa , Orta ve Güney Amerika ile Orta Asya ülkelerinin dahil olduğu bu grupta HBsAg pozitifliği %2-7 arasındadır. Hayat boyu HBV ile karşılaşma riski %20-60 arasında değişmektedir. Horizontal yolla bulaşma özellikle çocukluk, ergenlik veya genç erişkinlik döneminde olmaktadır.

3. Yüksek endemisite bölgeleri; HBsAg pozitifliği %8'in üzerindedir ve hayat boyu HBV ile karşılaşma riski %60'tan fazladır. Özellikle Afrika ve Güneydoğu Asya ülkeleri bu gruba girmektedir. Bu ülkelerde 10-20 yaş arasındakiler %50'nin üzerinde anti-HBs pozitifliğine sahiptirler. HBV'nün bulaşması perinatal ve horizontal yolla olmaktadır (26,27).

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu tüm dünyada yaygın olup, siroz ve hepatosellüler karsinomanın en önemli nedenlerindendir. Bugün dünyada iki milyardan fazla kişinin bu virüs ile temas etmiş olduğu ve bunların 400-500 milyonunun HBV taşıyıcısı olduğu bilinmektedir (28). Hepatit B virüsünün bilinen

karsinojenler arasında sigaradan sonra ikinci sırada yer aldığı ve HBV enfeksiyonu sonucu oluşan akut ve kronik hepatit, siroz ve kanser gibi nedenlerle her yıl 1 milyona yakın insanın hayatını kaybettiği bildirilmektedir (29).

Ülkemizde 1972 yılından günümüze kadar donörler, donör dışı normal populasyon, çocuklar ve risk grupları gibi çeşitli gruplarda HBsAg seroprevalansının araştırıldığı çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Bu araştırmalardan elde edilen verilere göre, Türkiye'deki HbsAg seroprevalansı ELISA yöntemi ile, bölgeden bölgeye değişmek üzere, %3.9-12.5 olarak belirlenmiştir. Buna göre orta endemik bir bölgede olduğumuz ve yurdumuzda 4 milyon civarında taşıyıcı bulunduğu ortaya çıkmaktadır (18). Anti-HBs'nin tarandığı çalışmalardan elde edilen verilere göre Anti-HBs pozitifliği oranı %20.6-52.3 arasında değişmektedir. Böylece Türkiye'de HBV enfeksiyonu seroprevalansının (HBsAg pozitifliği + Anti-HBs pozitifliği) %25-60 arasında olduğu söylenebilir ki, bu oranlar gelişmiş ülkelere göre oldukça yüksektir. Türkiye'de yapılan epidemiyolojik çalışmalar hepatit B'nin çocukluk ve gençlik çağında aile ve toplum içinde horizontal yolla alındığını ve 18-20 yaşlarında toplumun taşıyıcılık oranına ulaşıldığını göstermektedir (30).

Tek önemli kaynağı insan olan HBV'nin yayılmasında taşıyıcılık kavramı oldukça önemlidir. Bu virusun dört ana bulaşma paterni vardır: Enfekte kan veya vücut salgıları ile parenteral temas (perkütan), cinsel temas, enfekte anneden yeni doğana bulaşma (perinatal-vertikal), enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal) (31).

HBV'nin bulaşma yolları ve bulaşma yollarına göre risk grupları Tablo 2'de verilmiştir.

HBV'nin bulaşmasında mevsim ve yaş faktörleri rol oynamaz. Enfeksiyonun yayılmasında su ve gıdaların önemi yoktur, çünkü fekal-oral yolla HBV bulaşmaz. Oral yolla bulaşma ancak enfekte kanın hasarlanmış oral mukozaya temas etmesiyle gerçekleşebilir. Virüs geçişinde göz ve bütünlüğü bozulmuş deri de önemli rol oynar (31).

1. Perkütan (parenteral) bulaşma: En önemli bulaşma yollarından biridir. Enfekte kan ve kan ürünleri transfüzyonu, damar içi ilaç kullanımında ortak enjektör kullanımı, hemodiyaliz, endoskopi, dövme (tatuaj) yaptırma, akupunktur, kan bulaşmış günlük malzemeler (havlu, jilet, banyo malzemeleri v.b.) perkütan yolla

virüsün bulaşmasına neden olmaktadır. Sağlık personeli, sürekli transfüzyon alan veya hemodiyalize giren hastalar, uyuşturucu bağımlıları riskli gruba girmektedir (33).

Kan ve kan ürünlerinde ELISA gibi duyarlı testlerle HBsAg taranması ve kan ihtiyacının karşılanmasında profesyoneller yerine gönüllü donörlerin kullanılmaya başlanmasından sonra transfüzyon aracılığıyla HBV'nin bulaşması çok azalmıştır. Nadir de olsa HBsAg negatif bulunan kanlarla da post transfüzyon Hepatit B oluşabilmektedir. Bu duruma taramalarda kullanılan kitlerin duyarlılık farklılıkları yanında, HBsAg negatif infeksiyöz sağlıklı HBV taşıyıcılarının varlığı neden olmaktadır (31).

Kan ve kan ürünleri dışında semen, tükürük, idrar, feçes, ter, gözyaşı, vaginal salgılar, sinoviyal sıvılar, beyin omurilik sıvısı ve kordon kanında da virüs varlığı (HBsAg ve HBV-DNA pozitifliği) gösterilmiştir. HBeAg pozitif kişilerin serumlarında ml'de 10^8 - 10^{10} viryon, anti-HBe pozitif kişilerin serumlarında ise ml'de 10^1 - 10^7 viryon bulunduğu saptanmıştır. Doğrudan kandan oluşan eksudalar, plevra ve periton sıvıları gibi vücut sıvılarındaki viryon yoğunluğu serumdaki ile benzer düzeydedir. Semen ve tükürükteki viryon yükü aynı bireyin serumundakine göre 10^3 kez daha azdır. Diğer salgılarda ise yoğunluk çok daha düşük olarak bulunduğundan bulaşmada önemli rol oynamazlar (31).

Tablo 2. HBV'nin bulaşma yolları ve bulaşma yollarına göre risk grupları (32).

1- Perkütan (parenteral) bulaşma - Çoğul transfüzyon yapılan hastalar - Hemodiyaliz hastaları - Damar içi uyuşturucu bağımlıları - Dövme (tatuaj) yaptıranlar - Sağlık personeli	3- Perinatal bulaşma - HBV taşıyıcısı annelerin bebekleri
2- Cinsel temasla bulaşma - Erkek eşcinseller - HBV taşıyıcılarının cinsel partnerleri - Çok partnerli heteroseksüeller	4- Horizontal bulaşma - Kötü hijyen ve düşüsoyoeekonomik durum - Mental özürlüler

2. Cinsel temasla bulaşma: Genital sekresyonlar kandan daha az virüs içerirler. Fakat cinsel temas sırasında mukoza bütünlüğü bozursa kolaylıkla bulaşma olmaktadır. Homoseksüeller arası cinsel temas en riskli yoldur. Akut veya kronik hastaların esleri, birden fazla heteroseksüel partneri olanlar, hayat kadınları, homoseksüeller bu yolla bulaşmada riskli grubu oluşturlar (34).

3. Perinatal bulaşma: HBV'nin uterus içinde geçişi nadirdir (%5-10). HBsAg ve HBeAg pozitif anneden geçiş %70-90 (kronikleşme %90) iken, HBsAg pozitif fakat HBeAg negatif anneden doğan bebeklerde risk düşük olup bu oran %5-20'dir (35). Taşıyıcı annenin perinatal dönemde enfeksiyonu bebeğine geçirme olasılığı %10-40, kronikleşme %40-70'dir (36). Annenin HBV taşıyıcı olması durumundan başka, hamileliğin üçüncü trimesterinde veya doğum sonrasında ilk iki ayı içinde akut Hepatit B enfeksiyonu geçirmesi de bu tip bulaşmaya yol açabilir. Anneden çocuğa bulaşma, doğum esnasında veya doğumdan sonra oluşabilen deri ve mukoza sıyrıklarının enfekte maternal sıvılara teması, vajinal kanaldan geçiş sırasında anne kanının yutulması, sezaryen sırasında anne kanıyla temas veya plasenta hasarı sonucu maternal dolaşımın fetal dolaşıma karışması gibi nedenlerle meydana gelir. Anne sütünde HBsAg gösterilmiş olduğundan, anne sütü teorik olarak bulaştırıcı olabilir fakat bu bulaştırıcılık anne sütünün kesilmesini zorunlu kılmaz (37).

4. Horizontal bulaşma: Parenteral, cinsel ya da perinatal temasla bulaşmanın söz konusu olmadığı durumlarda ortaya çıkan bulaşma, horizontal bulaşma olarak tanımlanır. Bu tip bulaşmanın mekanizması tam anlaşılmamıştır (31,37). Özellikle aynı ev içinde yaşayanlar arası bulaşmada önemlidir (38). Kötü hijyen şartları, düşük sosyo ekonomik düzey ve toplu yaşam bulaşmayı arttırmaktadır (39). Ülkemizde en yaygın bulaşma şekli horizontal bulaşmadır (40). Bunun sebebinin de havlu, jilet, makas, manikür-pedikür malzemelerinin iyi dezenfekte edilmeden aile içinde, berberde kullanılması, yaygın öpüşme alışkanlığı ve çocuklar arasında oyun sırasındaki temas olduğu tahmin edilmektedir (39).

PATOGENEZ

Normal koşullar altında hepatit virüslerinin hiçbirinin hepatositlere direkt sitopatik etkisi yoktur. Bu virüslerle enfekte olmuş kişilerde ortaya çıkan klinik ve akut karaciğer hasarının daha çok koagün immün cevabına bağlı olarak ortaya çıktığını gösteren deliller vardır.

HBV ile enfekte olmuş ve karaciğerde hiçbir hasarı olmayan, karaciğer fonksiyonları normal taşıyıcı hastaların olması virüsün hepatositlere direkt sitopatik etkisinin olmadığını düşündürmektedir. Hücresel immün cevabı bozuk olan hastalarda Hepatit B'nin daha fazla kronikleştiği bilinmektedir. Son yıllardaki araştırmalarda nükleokapsid proteinlerinin (HBcAg ve muhtemelen HBe Ag) enfekte hepatositlerin hücre yüzeyinde bulunduğu ve bu antijenik proteinlerin spesifik T sitolitik

hücrelerince HBV ile enfekte hepatositlerin yok edilmesine aracılık ettiği gösterilmiştir. T sitolitik hücrenin cevap şiddeti ve salgılanan antiviral sitokinlerin etkisi konakçı-virüs etkileşmesinin nasıl sonuçlanacağını belirleyen önemli bir etkidir. Bu cevabın şiddeti ve etkinliği hastalığın tamamen iyileşmesinden kronikleşmesine kadar, hafif bir klinik tablodan şiddetli (fulminan) hastalığa kadar geniş bir spektrumda klinik tabloların görülme nedenini açıklamaktadır. Son yıllarda yapılmış bir çalışmada inflamatuvar sitokinlerin sitopatik etki gösteren antiviral mekanizmalardan önce etki gösterdiğini ve erken dönem viral klirenste rol aldığını göstermektedir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada HBV genomunda meydana gelen prekor mutasyonları hastalığın daha şiddetli geçmesine neden olduğu tespit edilmiştir. Bu da konakçının etkisinin yanında virüsün kendisinin de patojenitede rol oynadığını göstermektedir (41).

Kronik HBV enfeksiyonu birbirini izleyen dört farklı dönem içerisinde gelişir;

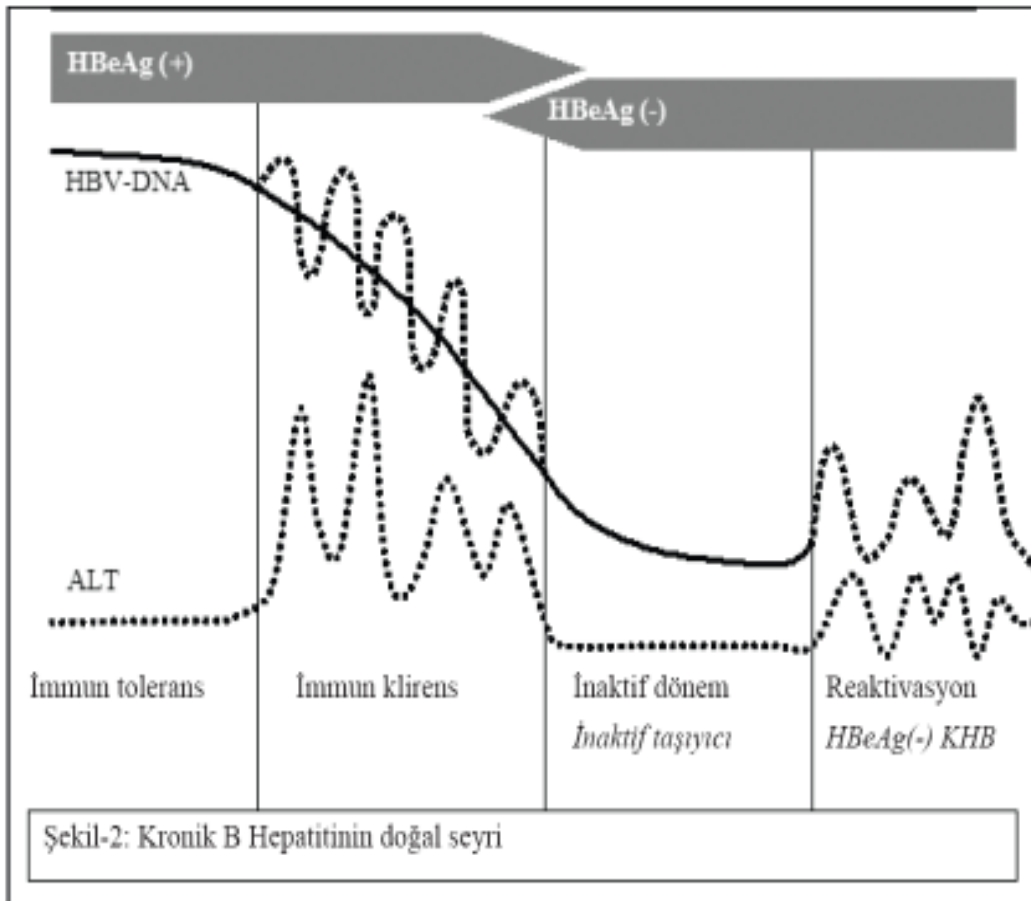
1. İmmüntolerans dönemi: Konak, bu evrede HBV'nin replikasyonuna immüntolerandır, replikasyon sürer. Karaciğer inflamasyonu minimaldir ve siroza progresyon nadirdir. Sağlıklı erişkinlerdeki bu inkübasyon evresi iki-dört hafta sürerken, çocuklarda, özellikle enfeksiyonu vertikal yolla almış yenidoğanlarda, bu immüntoleran durum 10 yıllarca sürebilmektedir. Bariz bir belirti ve bulgu olmayan hastanın alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri de normaldir (2).

2. İmmünlirens dönemi: Viral replikasyonu kontrol etme (viral temizlenme) dönemidir. İnkomplet immün yanıtın gelişmesiyle karakterizedir (2). Bu evrede viral replikasyon hızı ve hastadaki viral yük önceki döneme göre azalmaya başlar. Oluşan immün yanıtın neticesinde karaciğer hücre hasarı, bununla ilişkili biyokimyasal bulgular (ALT, AST yüksekliği) ve karaciğer biyopsisinde aktif inflamasyon bulguları ortaya çıkar. Bu dönemin klinikteki ifadesi HBeAg (+) kronik B hepatitidir. Bu evrenin devamı durumunda karaciğerdeki inflamasyon ve fibrotik süreç devam ederek hastalık karaciğer sirozuna kadar ilerleyebilir (HBeAg + karaciğer sirozları) (42-44).

3. İnaktif dönem: İmmün yanıt döneminin sona ermesi ile hastalar inaktif döneme geçerler. Bu dönemde HBV-DNA (–) veya düşük düzeylerde pozitif bulunur. Bazı olgularda bu dönemden sonra bir daha aktif enfeksiyon formları gelişmez ve eğer immün yanıt döneminde çok ağır bir karaciğer hasarı meydana gelmemişse virolojik aktivitenin sonlanmasını takiben histopatolojik düzelme ve ALT seviyesinin de normale dönmesi ile tipik bir inaktif taşıyıcı örneği oluşur. İnaktif taşıyıcılarda

zamanla HBsAg nin negatifleşmesi ve anti-HBs pozitifliği gözlenebileceği gibi hastalığın yeniden aktif formlara geçmesi de mümkündür (42-44).

4. Reaktivasyon dönemi: İnaktif döneme geçen hastaların büyük bir kısmı ömür boyu inaktif taşıyıcı olarak kalırken, diğerlerinde viral replikasyonun yeniden başlamasıyla HBeAg negatif kronik B hepatiti gelişir. Bu evrede HBV-DNA düzeyleri genelde önceki iki dönemden (immün tolerans fazı ve immün klirens fazı) daha düşüktür. Bazı olgulara ise belirgin bir inaktif dönem ayırt edilmeksizin doğrudan HBeAg (+) kronik hepatitinden HBeAg (-) kronik hepatite geçiş söz konusu olabilir. Bu durumun devam etmesi ile HBeAg (-) karaciğer sirozları oluşur. Bu dönemin önemli bir özelliği de ALT düzeylerinin dalgalanma göstermesidir. Bu nedenle zaman zaman normal ALT düzeylerinin gözlenmesi olasıdır. HBeAg (-) kronik B hepatiti gelişmesinde olgularının büyük çoğunluğunda viral genomun precore veya core promoter bölgesinde oluşan mutasyonlar sorumludur (42-44).



Şekil 2: Kronik hepatit B'nin doğal seyri (42).

KLİNİK ÖZELLİKLER

Akut HBV enfeksiyonunda klinik: Klasik olarak akut viral hepatitler dört farklı klinik seyir gösterebilir. Bunlar, klasik ikterik hepatit, anikterik hepatit, kolestatik hepatit ve fulminan hepatittir (45).

HBV enfeksiyonunun seyri ve sonuçları değişkendir. Asemptomatik enfeksiyondan fulminan hastalığa kadar değişen farklı klinik tablolar görülebilmektedir. Enfeksiyonun inkübasyon süresi 30-180 (ortalama 70) gündür. Hastalık çocuklarda ve gençlerde yetişkinlere göre daha hafif ve asemptomatik seyretilmektedir (32). Hepatit B enfeksiyonunun, 4 yaşın altındaki çocuklarda % 90, 30 yaşın üzerindeki yetişkinlerde ise %65 oranında asemptomatik seyrettiği bildirilmektedir (39). Asemptomatik enfeksiyonda kronikleşme olasılığı daha yüksek olup yenidoğan enfeksiyonlarında bu oran %98'dir. Kronikleşen olgular siroz ve hepatosellüler karsinomaya ilerleyebilir (32).

HBV ile enfekte kişiler akut enfeksiyondan haftalar önce bulaştırıcılık özelliğine sahiptir. Erişkinlerde kendini sınırlayan ve genellikle altı ay içinde tamamen düzelen bir enfeksiyona sebep olur (46).

Akut hepatit B'nin başlangıç semptomları nonspesifiktir (47). Klasik ikterli hepatitin üç evresi vardır. Virüsün karaciğerde replikasyonunu tamamlayarak kana geçmesi ile birlikte, yani kuluçka dönemini takiben, ateş, baş ağrısı, kırıklık, halsizlik, kas ve eklem ağrıları ve bazen deri döküntüleri gibi üst solunum yolu enfeksiyonu veya romatolojik bir hastalığı düşündüren belirti ve bulgularla, bazen de sağ üst kadranda karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal belirtilerle karakterli prodrom evresi (pre-ikterik faz) başlar. Bu ilk evre 3-10 gün sürer. Ardından önce idrar renginin koyulaşması ve göz aklarının sararması ve daha sonra tüm vücudun sararması, bilirübin düzeylerinin artması ile karakterli ikterik evre gelir. İkterik dönemdeki bir hastada; iktere ek olarak hepatomegali (%70-80) ve hastaların 1/3'ünde görülebilen splenomegali başlıca fizik muayene bulgularıdır. Son dönem iyileşme evresi olup hastanın semptomlarının tamamen kaybolmasına paralel olarak laboratuvar bulguları da düzelir. Sarılığın ortaya çıkışından itibaren 1-3 ay içinde transaminazlar (AST, ALT) ve total bilirübin düzeyi normale iner (45). Akut hepatit B'nin tipik klinik tabloları yanı sıra asemptomatik, anikterik, yineleyen, kolestatik ve fulminan formu da görülebilir. Kolestatik gidişli akut hepatit tablosu aylarca sürebilir. Hastalar yoğun ve uzun süren sarılık ve kaşıntıdan yakınırırlar ancak bu tablo kronik

hepatitle karıştırılmamalıdır. Fulminan olguların prognozu kötüdür. Her türlü tıbbi desteğe rağmen mortalite % 60 dolayındadır (37).

Kronik HBV enfeksiyonunda klinik: Akut hepatit B geçiren bir hastada beklenen iyileşme süresi 6 aydan kısadır. Bu süre (6 ay) sonunda HBsAg pozitifliğinin devam etmesi durumunda enfeksiyonun kronikleştiği kabul edilir (42). Bu hastaların bir kısmında sadece HBsAg taşıyıcılığı devam ederken geri kalanlarda hem HBsAg pozitifdir hem de virüs replikasyonu ile beraber karaciğerde hasar da devam eder (48). Taşıyıcılık ile kronik hepatit arasındaki ayırım karaciğerdeki nekroenflamatuvar hastalığın histolojik olarak ortaya konmasıyla mümkündür. HBsAg pozitif, transaminaz yüksekliği olan kronik bir hastada immünohistokimyasal yöntemlerle HBsAg ve HBcAg gösterildiğinde kesin tanı konulur (49).

Erişkin dönemde infekte olunması durumunda kronikleşme riski % 5-10 civarında görülmektedir (50). Kronik viral hepatitli hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir, bu nedenle de hastalar genellikle infekte olduklarının farkında değildirler. Bazı hastalarda halsizlik, yorgunluk, bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları gibi nonspesifik şikayetler oluşabilir (51). Klinik bulgu olarak ta sarılık, spider nevüs, splenomegali ile küçülmüş veya büyümüş karaciğer görülebilir (11). İmmün kompleksler nedeniyle, karaciğer dışı organların etkilenmesine bağlı olarak poliarteritis nodoza, vaskülitik raş, glomerulonefrit ve poliartralji bulunabilir (51).

Bazı faktörler kronik hepatit B kliniğinin ağırlığını tahmin etmek için ön belirleyici olarak kabul edilmiştir. İnfekte kişinin ileri yaşta olması, HBV genotip C ile infekte olması, HBV-DNA düzeylerinin yüksek olması, alkol alışkanlığının olması ve HCV, HDV ya da HIV ile koinfeksiyon olması, siroza ilerleme riskinin yüksek olduğunun göstergeleridir. Hepatoselüler karsinoma ilerleyiş için risk faktörleri ise; erkek cinsiyet, ailede hepatoselüler karsinom öyküsü, ileri yaş, anti-HBe'nin HBeAg'ye geri dönme öyküsü, siroz varlığı, HBV genotip C ile enfeksiyon, kor promoter mutasyonu ve birlikte HCV enfeksiyonunun varlığı şeklinde sıralanabilir. Bazı çevresel faktörler de kişiden bağımsız olarak siroza ya da hepatoselüler karsinoma ilerleme olasılığını artırabilir. Bu çevresel faktörler aşırı alkol alımı, sigara kullanımı ve aflatoksin gibi karsinojen maddeler ile maruziyet olarak sıralanabilir (52).

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

önemli komplikasyonları siroz, portal hipertansiyon, asit, özefagus varis kanaması, hepatorenal sendrom ve hepatoselüler karsinom olarak sıralanabilir. İlerlemekte olan hastaların % 15-20'sinde 5 yıl içerisinde siroz gelişimi, sirozlu hastaların da % 20'sinde hepatoselüler karsinoma tespit edilir. (50,51).

TANI

Hepatit B enfeksiyonunun serolojik tanısı

HBV enfeksiyonunun spesifik tanısı virüse ait antijen ve antikorların serolojik yöntemlerle saptanmasına dayanır. Bu amaçla HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc IgM, anti-HBc IgG serolojik olarak saptanabilirken, HBcAg ise sadece hepatositlerde bulunduğundan saptanamaz (53). Serolojik testler akut ve kronik HBV enfeksiyonunun ayrılmasında, enfektivite değerlendirilmesinde, immünite araştırılmasında, kan ve organ donörlerinin taranması amacı ile kullanılır (11).

HBsAg: HBV'nin yüzeyinde kompleks yapıda bir antijendir (37). Akut HBV enfeksiyonu sırasında virusa ait ilk saptanan antijen HBsAg'dir. Hastalık semptomları ortaya çıkmadan 3-5 hafta önce serumda HBsAg saptanır düzeye ulaşmakta, seviyesi giderek yükselerek akut enfeksiyon sırasında en üst seviyeye çıkmaktadır. İyileşme ile sonlanan olgularda 2-6 ay içinde azalarak ortadan kaybolmaktadır. Akut HBV enfeksiyonundan sonra 6 aydan daha uzun süre serumda HBsAg pozitif olarak kalıyor ise hastalığın kronikleştiği düşünülmektedir (54).

AntiHBs: HBsAg'ye karşı oluşan antikorlardır. Koruyucu nötralizan özellik gösterirler. Genellikle HBsAg'nin serumdan kaybolmasından bir süre sonra AntiHBs saptanır, bu ara süreye pencere dönemi denir. Bu devre dikkate alınarak anti-HBc IgM araştırılmazsa tanı atlanmış olur (36). Kandaki anti-HBs titresi enfeksiyondan sonraki 6-12 ay boyunca yükselişini sürdürür ve daha sonra yıllarca pozitiflik devam eder (55). Aşılama ve Ig transfüzyonu sonrasında serumda tek başına antiHBs pozitifliği tespit edilir (36).

HBeAg: HBeAg viral replikasyonun devam ettiğini ve infektiviteyi gösterir, HBsAg'den kısa bir süre sonra pozitifleşir, 10 haftadan daha uzun süre devam etmesi enfeksiyonun kronikleşeceğinin belirtisidir (56,57).

AntiHBe: HBeAg'ye karşı oluşmuş antikordur. Akut enfeksiyon sonrasında HBeAg kaybolduğunda gelişmektedir. Anti-HBe saptanan taşıyıcıların infektiviteleri düşüktür. Anti-HBe pozitifliği birkaç ay-yıl devam edebilir (36). Kronik enfeksiyonlu

hastalarda, HBV replikasyonunun seviyesini ve infektivite potansiyelini saptamak için serumda HBeAg ve anti-HBe düzeyleri incelenmektedir. HBeAg pozitif olan kronik hasta serumları, anti-HBe pozitif serumlara göre belirgin olarak daha fazla konsantrasyonlarda virus içermektedirler. Yani, HBeAg pozitif hastaların cinsel ilişki yoluyla, aile içi temas yoluyla ve perinatal olarak HBV'yi bulaştırma ihtimalleri çok daha fazladır. İnterferon gibi antiviral bir ajanla tedaviden sonra HBeAg'nin kaybolması ve anti-HBe antikorlarının oluşması arzu edilmektedir (54).

HBeAg: İnfekte karaciğer dokusunda saptanabilir ancak dolaşımda saptanamaz (36).

AntiHBc: Serolojik tanıda kor bölgesi ile ilgili kullanabileceğimiz gösterge anti-HBc antikorlarıdır (54). Anti-HBc IgM ve IgG semptomların başlamasıyla ortaya çıkar, IgM birkaç ay pozitif kalır ve hastalığın başlangıcından 4-8 ay sonra serumda tespit edilemez. HBsAg'nin serumdan kaybolup anti-HBs gelişinceye kadar geçen pencere döneminde Anti-HBc IgM'nin varlığı akut enfeksiyonu gösteren en önemli markerdir. Anti-HBc IgM'nin sebat etmesi hastalığın kronikleşeceğinin belirtisidir. Anti-HBc IgM kronik HBV enfeksiyonunda düşük titrede tespit edilir. Anti-HBc IgM'nin 7-8S formunun kronik HBV enfeksiyonunda, 19S formunun ise akut enfeksiyonda dominant olduğu bildirilmektedir (11,56,57). Anti-HBc IgG HBV enfeksiyonu geçiren kişilerde çok uzun süre hatta ömür boyu pozitif kalabilir (58). HBsAg taşıyıcılarında Anti-HBc IgG yüksek titrede bulunur. Anti-HBs olmadan yüksek titrede anti-HBc IgG olması viral enfeksiyonun devam ettiğini gösterir. Anti-HBs ile birlikte Anti-HBc IgG'nin düşük titrelerde bulunması hepatit B enfeksiyonunun çok eskiden geçirildiğini gösterir (57).

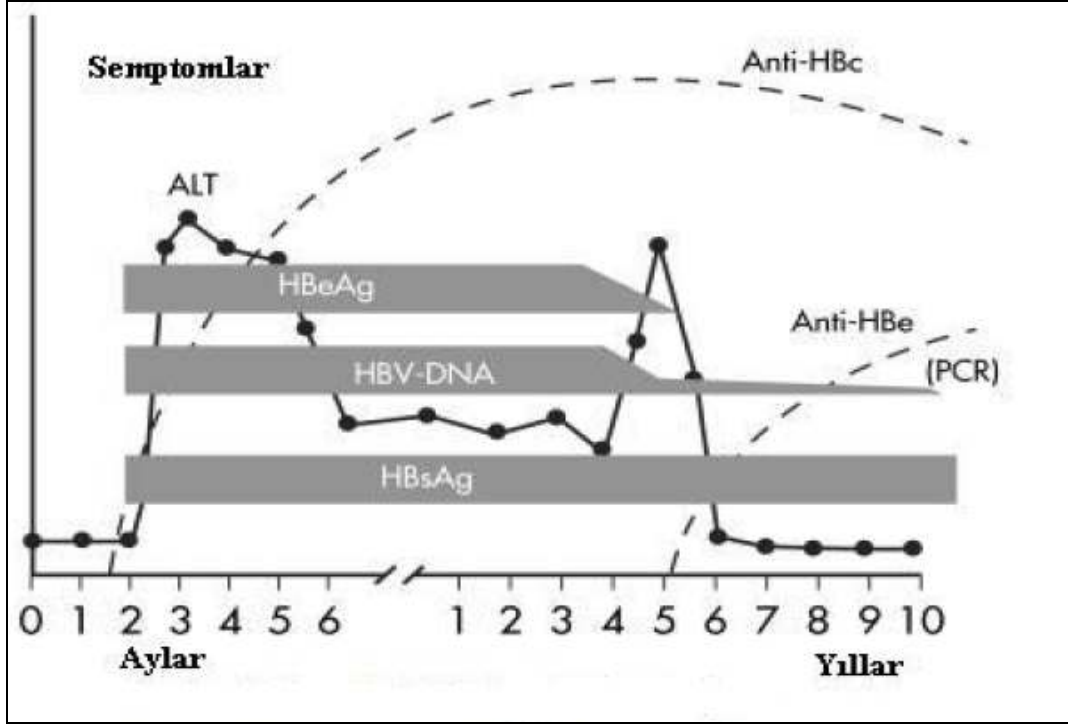
HBV-DNA: HBV-DNA viral replikasyonun en hassas göstergesidir. HBsAg mevcudiyetinde PCR ile HBV-DNA tespit edilmesi viremi düzeyini gösteren en iyi belirteçtir (11,27). HBV-DNA saptanması HBsAg pozitifliği gibi HBV enfeksiyonu kanıtı olarak değerlendirilir. HBV-DNA bakılması düşük düzey HBV enfeksiyonu tanısında ve erken tanıda, antiviral tedaviye yanıtı izlemede, olağan dışı serolojik profilleri değerlendirmede (mutant HBV enfeksiyonları) son derece yararlıdır (27).

Kronik HBV enfeksiyonunda serolojik belirteçler Şekil 3'te gösterilmiştir.

Hepatit B enfeksiyonunun patolojik tanısı

Kronik viral hepatit tanısı serolojik yöntemler yanında karaciğer biopsisi ile konur. Kronik hepatit tanısı için karaciğer biopsisi çok önemlidir. Çünkü karaciğer

incelemesi kronik hepatit varlığı, aktivitesi, karaciğer hasarının yaygınlığı, virüs özelliklerinin, tedavi kriterlerinin tesbiti ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi ile komplikasyonlarının saptanması için gereklidir (59).



Şekil 3: Kronik HBV enfeksiyonunda tanısal belirteçler (31).

Viral hepatitis, KC'de hücreyi ölüme götürme potensi taşıyan hepatosit hasarı, hepatosit rejenerasyonu, kolestaz ve iltihabı hücre infiltrasyonunun bulunduğu panlobüler bir hastalıktır. Sonuçta, KC dokusunda nekroz ve hasar ile buna karşı gelişen reaktif bir iltihap vardır. Hastalık tablosu ve hasar şiddetini virüs tipi kadar, konak cevabı oluşturur. Bu durumda, bir taraftan nekrozla ölen KC hücrelerinin yerini alacak hepatositler, diğer taraftan Kupffer hücreleri, endotel, safra duktusları ve ayrıca damarlar proliferer olur. Bunların sonucu, hepatosit şişmesi sonucu hepatositlerde boyut, şekil ve boyanma karakterlerinde değişimin yarattığı irregülerite, sinüzoidal, retiküloendotelyal ve iltihabı hücrelerin mobilizasyon, belirginleşme ve katılımının yarattığı lobüler arkitektür karışıklığı ve KC kordon yapısının bozulması ortak, tipik bulgudur(59).

KC'de gelişen nekroz, çeşitli tip ve lokalizasyonlarda tespit edilir. Akut hepatit seyrinde ve prognozunda en önemli yere sahiptir. Farklı birçok tip gösterdiği ve bu tiplerin aynı KC'in farklı kısımlarında ve hatta tek bir biopsi örneğinin farklı

alanlarında bulunabildiği gözlenebilir. Buna göre hepatik nekroz, fokal, multifokal, zonal, konfluent olabilecektir (59).

Knodell ve arkadaşları 1981 yılında nekroinflamatuvar ve fibrotik değişiklikleri içine alan bir skorlama tablosu geliştirmiştir. Ancak zaman içinde viral hepatitlerdeki gelişmeye, lezyonları kronik persistan hepatit, kronik aktif hepatit ve kronik lobüler hepatit olarak sınırlamanın cevap veremediği ve bu sınıflamadaki tanımlamaların bir hasarın derecelendirilmesi olduğu göz ardı edilerek, temelinde yatan etiyolojinin unutulur hale geldiği görülmüştür (59). Bu histolojik aktivite indeksi (HAI) günümüzde modifiye edilerek kullanılmaya devam etmektedir. Son olarak etiyolojik ajanın da hesaba katıldığı ve kronik hepatit tablosunu grade ve evre şeklindeki skorlamalarında kronik viral hepatitlerde morfolojik değerlendirmeye yardımcı olmaktadır (27).

Laboratuvar

Akut hepatit B’de laboratuvar testleri normal gözlenir veya orta derecede azalmış hematokrit veya hemoglobine rastlanır. Lokosit sayısı normal, granulositopeni ve relatif lenfositoz olabilir. Geçici steatore erken hastalık döneminde olabilir (11,56). Total serum bilirubini genellikle 10-14 gün yüksektir ve çoğu hastada % 10 mg’ı geçmez. Akut viral hepatitin esas göstergesi serum transaminaz aktivitesindeki hızlı yükseliştir. Transaminazların yükselmesi semptomlar başlamadan önce başlar ve genellikle semptomların birinci haftasında pik yapar. Serum pik düzeyi genellikle 1000 Ü/ml’nin üzerindedir ve alanin aminotransferaz (ALT), genelde aspartat aminotransferaz (AST)’dan daha fazla yüksektir (11,47,56). Pik seviyeleri karaciğer hastalığı ile doğru orantılıdır, ancak prognostik faktör değildir. Serum alkalen fosfataz (ALP) seviyesi normal veya hafif yükselmiştir. Serum albumin ve globulin konsantrasyonu genelde normaldir (11,56). Akut viral hepatitlerde protrombin zamanı normaldir. Ancak fulminan hepatitlerde değişicidir. Protrombin zamanının 17 saniye üzerine yükselmesi prognozun ciddiyetini gösterir ve fulminan karaciğer yetmezliği gelişmesi yönünden değerlendirilmelidir (11,47).

Kronik hepatit B’de ALT, AST ve gamaglobulin orta derecede yükselmektedir. Serum bilirubin ve albumini ciddi hastalık dışında normaldir. Serum transaminazları karaciğerdeki hastalığın ciddiyetini tam olarak yansıtmaz ancak yaklaşık bir fikir vermesi açısından hafif şiddetde < 100 IU, orta şiddetde 100-400 IU, ağır şiddetde > 400 IU olarak kullanılmaktadır (11,57).

TEDAVİ

Akut hepatit B tedavisi: Akut HBV enfeksiyonunda özgün bir tedavi bulunmayıp semptomlara yönelik destek tedavisi yapılmalıdır. Hastalara istirahat önerilir. Diyet kısıtlamasına gerek yoktur. Klinik ve biyokimyasal iyileşme sağlanıncaya kadar alkol alımının yanı sıra; başta analjezik, trankilizan ve sedatifler olmak üzere hepatotoksik ilaç kullanımı yasaklanmalıdır. Ciddi kusması olan olgulara metoklopramid ve sıvı-elektrolit desteği yapılmalıdır. İmmun yetersizliği olmayan, akut hepatit B enfeksiyonlu hastalarda nükleozid analogları kullanılmamalıdır. Ciddi bulantı, kusma, mental durum değişikliği, hepatik ensefalopati kliniği olan olgular; biyokimyasal olarak bilirubin düzeyi 15-20 mg/dL'nin, protrombin zamanı 17 saniyenin üzerinde olanlar, protrombin zamanı ve bilirubin değerleri 2-3 hafta boyunca stabil seyrederken transaminazlarda hızlı düşüş gösteren olgular hastanede yatırılarak izlenmelidir (60).

Kronik hepatit B tedavisi:

Kronik hepatit B tedavisinde hedefler

Kronik hepatit B tedavisinde hedefler HBV replikasyonunu durdurmak ya da belirgin oranda azaltmak, siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinoma (HCC) gelişimini önlemektir. Bu noktada HBV-DNA'nın azalması ya da negatifleşmesi birincil hedef olarak görülmektedir. Bunun yanında ALT değerinin normale dönmesi, histolojik iyileşme de diğer hedefler arasındadır. HBeAg pozitif hastalarda ise HBeAg'nin negatifleşmesi ve anti-HBe serokonversiyonu diğer hedefler olarak bulunmaktadır. Özellikle interferon dışı antiviral tedavilerin sonlandırılma kararında HBeAg'nin negatifleşmesi önemli bir noktadır. Kronik hepatit B tedavisinde HBsAg kaybı son derece nadir olup, tedavi hedefleri arasında bulunmamaktadır (61,62,63).

Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan ilaçlar

Kronik hepatit B tedavisinde, standart interferon alfa-2a ve 2b, pegile interferon alfa-2a ve 2b, lamivudin, adefovir, entekavir ve tenofovir ülkemizde mevcut olan ve kullanım onayı almış ilaçlardır (64).

Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan ilaçların dozu ve süresi Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan ilaçların dozu ve süresi (64).

İlaç	Doz	Süre
Peginterferon alfa-2a	180µg /haftada bir kez	48 hafta
Peginterferon alfa-2b	1.5 µg/kg – haftada bir kez	48 hafta
Lamivudin	100 mg/gün	En az 1 yıl*
Adefovir	10 mg/gün	En az 1 yıl*
Entekavir	0.5 mg/gün	En az 1 yıl*
	1.0 mg/gün**	
Tenofovir	300 mg/gün	En az 1 yıl*

* HBeAg pozitif olgularda tedavi Anti-HBe oluşuktan sonra en az 6-12 ay sürdürülür. HBeAg negatif olgularda tedavi süresi belirsizdir.

**Lamivudin refrakter veya lamivudine dirençli hastada

Pegile interferon alfa, entekavir ve tenofovir HBeAg pozitif ve HBeAg negatif olgularda ilk seçenек ilaçlardır (64,65,66).

ALT düzeyi $> 3x$ ve HBV-DNA $< 10^7$ IU/ml ise pegile interferon ve nükleoz(t)id tedavisine yanıt oranı yüksektir (64,65).

ALT $< 2x$ ve HBV-DNA $> 2x10^7$ IU/ml ise pegile interferon tedavisine yanıt oranı düşüktür (67).

Pegile İnterferonlar

İnterferon alfa (IFN- α) rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen ilk sitokindir ve birçok malign ve malign olmayan hastalığın tedavisinde kullanılmıştır. IFN- α ile tedavi edilen hastalıklar arasında melenoma, renal cell karsinoma, hairy cell lösemi, kaposi sarkomu, hepatit B ve hepatit C vardır (5). İnterferonlar kronik hepatit B tedavisinde yaklaşık 20 yıldır kullanılmaktadır. Günümüzde pegile IFN'lar, standart IFN'lara göre kullanım kolaylığı ve etkinliğinin daha yüksek olması nedeniyle tercih edilmektedir (68). İnterferon molekülüne bir polietilen glikol polimerinin bağlanması esasına dayanan pegilasyon teknolojisi, uzamış plazma ömrüne sahip interferonların oluşturulmasını sağlamıştır. Pegile interferonun terapötik etkinliği öncelikle kronik hepatit C tedavisinde gösterilmiştir. (69,70). Pegile interferonların kronik hepatit B tedavisinde kullanım şekli ve dozu Tablo 3'te gösterilmiştir.

İnterferon- α tedavisi sırasında akut yan etkilerle oldukça sık karşılaşılır. Grip benzeri sendrom olarak tanımlanan akut tabloda ateş, titreme, baş ağrısı, kas ve eklem ağrıları ortaya çıkar. İnterferon- α , nöropsikiyatrik, iskemik, infeksiyöz ve otoimmün hastalıklara yol açabilir veya var olan hastalıkların alevlenmesine neden olabilir. Akut olmayan belirtiler içinde en sık karşılaşılan nörotoksisiteyle ilişkili olduğu düşünülen halsizliktir (71,72). Yan etki gelişme riskinin doz ve tedavi süresiyle ilişkili olduğu,

tedavi kesildikten sonra yan etkilerin geri dönüşlü olabildiği gösterilmiştir (72,73). Yan etkiler nedeniyle interferon- α tedavisi altındaki hastaların yarıya yakınında doz azaltması, %14'ünde de tedavinin tamamen kesilmesi gerektiği bildirilmiştir (74). Tablo 4'te interferon- α yan etkileri belirtilmiştir.

Tablo 4. İnterferon- α 'nın yan etkileri (72).

- Akut konstitüsyonel semptomlar (baş ağrısı, grip benzeri sendrom)
- Nöropsikiyatrik bozukluklar (kronik yorgunluk, depresyon, intihar, anoreksi irritabilite, insomnia, vertigo)
- Kardiyovasküler hastalıklar (kardiyomiyopati)
- Hipersensitivite (akut aşırı duyarlılık reaksiyonu)
- Hepatik bozukluklar (karaciğer yetmezliği)
- Gastrointestinal sistem hastalıkları (karın ağrısı, ülseratif, iskemik veya hemorajik kolit)
- Kemik iliği toksisitesi
- Endokrinolojik hastalıklar (tiroid hastalıkları, hiperglisemi)
- Pulmoner hastalıklar (öksürük, interstisyel pnömoni)
- Renal bozukluklar (nadir, ama kreatinin klerensi 50 mL/ dakikanın altında olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır)
- Alopesi
- Kaşıntı
- Miyelosüpresyon
- Transaminaz yüksekliği, trigliserid yüksekliği
- Otoimmün hastalıklar

Otoimmün tiroid hastalıkları, İFN- α tedavisinin iyi bilinen yan etkileri arasındadır, İFN- α tedavisi süresince %2.5 - %45.3 arasında geliştiği rapor edilmiştir (7). İnterferon- α 'nın otoimmüniteyi hangi mekanizmalar aracılığıyla tetiklediği tam olarak aydınlatılamamış bir konudur (75). İnterferon- α aracılıklı otoimmün hastalıklar içinde en sık görülenler tiroid hastalıklarıdır. Bunun yanında, SLE ve tip 1 diabetes mellitus patogenezinde, interferon- α 'nın rolü güçlü kanıtlarla gösterilmiştir (72). Otoimmün tiroid disfonksiyonu her zaman tek bir klasik tiroid hastalığı tablosuna uymayabilir. Literatürde atipik prezentasyonlu birçok otoimmün tiroid hastalığı olgusu mevcuttur (76,77). İnterferon-otoimmünite ilişkisi en fazla hepatit C için tedavi alan hastalarda çalışılmıştır. Ancak bu hasta grubunda otoimmün olayın doğrudan interferon tedavisiyle mi ilişkili olduğu, yoksa hepatit C'nin kendisinin tetiklediği otoimmünitenin mi katkıda bulunduğu her zaman anlaşılamayabilir (78).

Lamivudin

Lamivudin, 2'-3'dideoksi 3'-tiyasitidin'in negatif enantiomeri olan bir nükleozid analogudur (52,79). HBV-DNA supresyonu, ALT normalleşmesi ve karaciğer histolojisinde düzelme açısından hem HBeAg pozitif, hem de HBeAg negatif hastalarda etkili bulunmuştur. HBeAg pozitif hastalarda, HBeAg serokonversiyon oranları tedavi öncesi ALT düzeyleri ile ilişkilidir. Lamivudin tedavisinde, tedavi süresinin uzatılması yanıt oranını arttırmaktadır. Lamivudin tedavisi esnasında veya kesildikten 6-9 ay sonra hepatik alevlenme ortaya çıkabilmektedir. Bunun nedeni lamivudine dirençli HBV mutantlarının [tyrosine-methionine-aspartate-aspartate (YMDD)] ortaya çıkmasıdır. Tedavi süresinin uzaması ise direnç gelişme oranını arttırmakta, 5 yıllık tedavinin sonunda direnç % 70'e ulaşabilmektedir. Lamivudin ve adefovir ya da telbivudin kombinasyonunda hem cevap daha iyi, hem de direnç gelişme sıklığı daha düşüktür (61,80).

Adefovir dipivoksil

Antiretroviral, revers transkriptaz inhibitörü olan adefovir dipivoksilin ön maddesi olan adefovirin, adenozin monofosfatın fosfanat nükleotid analogudur. Oral alımdan sonra bağırsaklarda hızla aktif metabolit olan adefovire çevirilir. Atılımı idrar yolu ile olur. Esasında HIV tedavisi için kullanıldığı dozlarda nefrotoksiktir, ancak kronik hepatit B tedavisinde düşük dozda kullanıldığından dolayı bu yan etkisi az görülür (52,70). Adefovir, lamivudin ve entekavire dirençli suşlara da etkilidir. Etkinliği lamivudine göre daha azdır, ancak direnç gelişme oranı lamivudine göre oldukça az bildirilmektedir (52,70,81). Adefovir hem HBeAg pozitif hem de anti-HBe pozitif hastaların tedavisinde kullanılmaktadır (82).

Entekavir

Entekavir, 2'-deoksiguanozinin karboksilik analogudur (70). Faz III klinik araştırmalarda 1 yılın sonunda hem HBeAg pozitif, hem de HBeAg negatif hastalarda HBV-DNA azalması iyi bulunmuştur. Lamivudine dirençli olgularda da entekavir monoterapisi etkin ve güvenilir bulunmuştur. Entekavir direnci sadece lamivudine dirençli olgularda görülmüştür (61). Entekavir genellikle iyi tolere edilir. Yemekler emilimini azaltır. Önerilen günlük dozu 0,5 mg/gün'dür. Kreatin klirensi 50 ml/dk'nın altında olan hastalarda doz ayarlanması gerekir. Yan etki profili ve güvenlik açısından lamivudine benzerdir (70).

Kronik hepatit B'nin önerilen tedavisi Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Kronik hepatit B'nin önerilen tedavisi (70).

HBeAg	HBV-DNA	ALT	Önerilen tedavi yaklaşımı
+	>20.000IU/mL	$\leq 2 \times \text{NÜS}$ (normalin üst sınırı)	Güncel tedavi etkisi düşüktür. İzle, ALT düzeyi yükseldiğinde tedavi için değerlendir. Karaciğer hastalığının aile öyküsü var veya kişi 40 yaşın üstünde ve kalıcı 1-2 kat yüksek ALT düzeyleri var ise karaciğer biyopsisi için değerlendir. Biyopsi belirgin fibroz veya orta/şiddetli inflamasyon gösteriyor ise tedavi için değerlendir.
+	>20.000IU/mL	$> 2 \times \text{NÜS}$	3-6 ay izle, spontan HBeAg kaybı yok ise tedavi başla. Kompanse ise tedaviden önce karaciğer biyopsisi için değerlendir. Klinik dekompanse veya sarılık var ise acil tedavi başla. Başlangıç tedavisi için IFN α /peg IFN α , lamivudin, adefovir, entekavir veya telbivudin kullanılabilir (İlaç rezistans oranının yüksekliği nedeniyle lamivudin ve telbivudin tercih edilmez). Tedavinin son noktası HBeAg serokonversiyonudur. Tedavi süresi IFN α için 16 hafta, peg IFN α için 48 hafta, lamivudin, adefovir, entekavir ve telbivudin için en az 1 yıl önerilmektedir (HBeAg serokonversiyonundan sonra 6 ay devam edilmelidir). IFN α 'ya cevapsız veya kontrendike ise adefovir veya entekavir ile IFN α değiştirilebilir.
—	>20.000IU/mL	$> 2 \times \text{NÜS}$	Başlangıç tedavisi için IFN α /peg IFN α , lamivudin, adefovir, entekavir veya telbivudin kullanılabilir (İlaç rezistans oranının yüksekliği nedeniyle lamivudin ve telbivudin tercih edilmez). Tedavi son noktası belirsizdir. Tedavi süresi IFN α /peg IFN α için 1 yıl, lamivudin, adefovir, entekavir ve telbivudin için 1 yıldan fazla önerilmektedir. IFN α 'ya cevapsız veya kontrendike ise adefovir veya entekavir ile IFN α değiştirilebilir.
—	>2.000 IU/mL	$> 2 \times \text{NÜS}$	Karaciğer biyopsisi için değerlendir, biyopsi belirgin fibroz veya orta/şiddetli inflamasyon gösteriyor ise tedavi için değerlendir.
—	≤ 2.000 IU/mL	$\leq \text{NÜS}$	İzle, HBV-DNA veya ALT yükselirse tedavi et.
+/-	Saptanabilir	siroz	Kompense: HBV-DNA > 2.000 IU/mL ise lamivudin, adefovir, entekavir veya telbivudin ile tedaviye başlanabilir (İlaç rezistans oranının yüksekliği nedeniyle lamivudin ve telbivudin tercih edilmez). HBV-DNA < 2.000 IU/mL ise ALT yükselince tedavi için değerlendir. Dekompense: Lamivudin + adefovir veya entekavir önerilir. Karaciğer transplantasyonu için değerlendirilmelidir.
+/-	Saptanamaz	siroz	Kompense ise izle. Dekompense ise karaciğer transplantasyonu için sevk et.

KRONİK HEPATİT C

HCV YAPISI

Hepatit C virüsü 15 yıl öncesine kadar bilinmiyordu, ilk önce 1989 yılında bulunmuştur başlangıçta non-A non- B hepatit virüsü olarak tanımlanan virüs flaviviridea ailesinden tek sarmallı RNA virüsü yapısındadır (83). HCV, 40-50 nm büyüklüğünde, yaklaşık 9400 nükleotidden oluşan, pozitif sarmal RNA içeren, zarflı bir virüstür. Hücre kültüründe üretilmeyişi ve serumda düşük titrelerde bulunması nedeni ile özellikleri tam olarak bilinmemektedir. Flaviviridae ailesi içinde, Hepacivirüs genusu içinde yer alır. Genom, Flavivirüsler (sarı humma virüsleri) ile pestisvirüslere (sığır ishal virüsleri ve bitki virüsleri) benzerlik gösterir. Virüsün yapısal proteinleri; 21 kD ağırlığında çekirdek “core” proteini ile iki tane zarf proteinidir (E1 ve E2). Yapısal olmayan proteinleri ise, helikaz (NS2), proteaz (NS3), RNA polimeraz (NS5B), membran bağlayan protein (NS5) ve diğer düzenleyici proteinlerdir. (84). HCV, “Human Immunodeficiency Virüs” (HIV) gibi replikasyon hızı yüksek bir virüstür. 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 (85). Coğrafyaya göre genotipler çeşitli dağılım gösterirler. Genotip 1 dünyada en yaygın olanıdır (86). Ülkemizdeki HCV enfeksiyonlarının yaklaşık %85’i genotip 1b virüslere bağlıdır (87). Yapılan çalışmalarda, genotip 1b ile oluşan karaciğer hastalığının daha ağır olduğu ve diğer genotiplerle kıyaslandığında antiviral tedaviye daha dirençli olduğu bildirilmiştir. Tedaviye genotip 2 ve 3, genotip 1’den daha iyi yanıt verir (84).

EPİDEMİYOLOJİ

Hepatit C virüsü (HCV) bütün dünyada hepatit, siroz ve karaciğer kanserinin en önemli etkenidir (88). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre HCV enfeksiyonunun prevalansı %2’dir ve 170 milyon insanı etkilemektedir (89). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde anti-HCV testi pozitif 3.9 milyon olgunun (genel toplumun %1.8’i) 2.7 milyonunun kronik infekte olduğu ve yılda yaklaşık 35.000 yeni infekte olgunun saptandığı bildirilmektedir. Sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda, 40-59 yaş arasında ve erkek cinsiyette prevalans daha yüksektir (90). HCV enfeksiyonunun dünyadaki dağılımı farklıdır. Afrika ve Asya ülkelerinde prevalans yüksek, Kuzey

Amerika'nın endüstrileşmiş ülkeleri, Kuzey ve Batı Avrupa ile Avusturalya'da ise prevalans daha düşüktür. Avrupa'da genel prevalans ülkeler arasında değişmekle birlikte %1'dir (91). Ülkemizde yapılan çalışmalarda anti-HCV pozitifliği oranı %1-2.4'tür (92). HCV enfeksiyonu en sık 20-39 yaşlar arasında, kronik HCV hastalığı ise en sık 30-49 yaş grubunda görülmektedir. HCV'li hastaların çoğu anikterik ve asemptomatiktir (93). Akut hepatit enfeksiyonlarının %20'sinde, kronik hepatitlerin ise %70'inde etken HCV'dir (88). Akut hepatit C enfeksiyonlarının %70-90 oranında kronikleşmesi ve çoğunlukla asemptomatik seyir göstermesi en önemli problemdir. Kronikleşmede virüsün hızlı replikasyon göstermesi ve bu replikasyon sırasında ortaya çıkan RNA transkripsiyonundaki hatalar önemli rol oynar (94).

Bulaşma yolları

1- Kan ve kan ürünleri transfüzyonu: Günümüzde enfeksiyöz kan vericilerinin tarama testi ile elemine edilmesi nedeni ile HCV, transfüzyon ile seyrek olarak bulaşmaktadır ve transfüzyona bağlı HCV enfeksiyonu riski %0.1-%0.01 arasında değişmektedir (95).

2- İntravenöz ilaç bağımlılığı olanlar: Gelişmiş ülkelerde HCV enfeksiyonunun primer bulaş yolu damar içi uyuşturucu ilaç kullanımıdır. Damar içi uyuşturucu kullananlarda Norveç'te %67, İtalya'da %60 oranında HCV enfeksiyonu gözlenmiştir (96).

3- Hemodiyaliz hastaları: Kronik böbrek yetersizliği nedeni ile hemodiyaliz tedavisi altında olan hastalarda HCV enfeksiyonu sıklığı, genel popülasyona göre oldukça yüksek oranlarda saptanmıştır. (97).

4- Meslek ile ilgili bulaşma: Enfekte hastalardan sağlık çalışanlarına %3-%8 oranında geçiş olduğu belirtilmiştir (98).

5- Cinsel yolla bulaşma: İnfekte veya birden çok eşle cinsel ilişki, HCV bulaşı için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Fakat HCV'nin cinsel yolla geçişi, diğer cinsel yolla geçen virüslerden daha az orandadır (99).

6- Perinatal bulaşma: HCV ile enfekte annelerden doğan bebeklerde perinatal bulaş oranı %2,7-%8,4 arasındadır (99).

7- Aile içi bulaşma: Aile içi bulaşma özellikle virüsün endemik olduğu bölgelerde siktir. Buradaki prevalans temasın süresi özellikle hastadaki enfeksiyonun süresi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (100).

KLİNİK ÖZELLİKLER

Akut hepatit C: HCV enfeksiyonu akut veya kronik şekilde karşımıza çıkabilmektedir. Akut viral hepatitlerin %25'inden HCV sorumludur (101). HCV enfeksiyonu akut ve kronik seyirli olsa da, enfeksiyonla ilgili klinik bulguların çoğu kronik karacier hastalığının gelişimi sırasında ortaya çıkar. Çoğunun anikterik ve asemptomatik seyretmesi nedeniyle hepatit C enfeksiyonunun akut dönemde tanınması oldukça güçtür. Akut HCV enfeksiyonu, temastan 1-3 hafta sonra kanda HCV-RNA'nın ortaya çıkması yanında, semptomatik ve ikterik vakalarda; halsizlik, iştahsızlık, hafif kas ağrıları, sarılık gibi belirtilerle seyreder. Akut HCV olgularının %60-85'inde kronik hepatit gelişir (99). Akut hepatit C'de serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi, genellikle 600 Ü/L'yi aşmaz ve eğer varsa ikter 4 haftadan daha fazla sürmez. Fulminan hepatit gelişimi çok nadirdir (102).

Kronik hepatit C: Genellikle en az 6 ay boyunca serumda HCV-RNA'nın saptanması, kronik HCV olarak kabul edilir (99). Kronik hepatit C tanısı konulan kişilerin yarısından fazlasında bu tanı ya kan bağışı esnasında, ya da check-up amacıyla yapılan bir tetkikte veya herhangi bir nedene bağlanamayan yakınmalar nedeniyle yapılan tetkikler sonucunda konulmaktadır. Dolayısıyla kronik hepatit C tanısı konulanların yarısından fazlasında yakınma yoktur (103). Pek çok kronik hepatit C olgusu geç dönemde fark edilir ve bazı hastalarda fibrozis, hatta siroz geliştiğinde tanı konulabilir. Bir kısmında ise halsizlik, çabukyorulma gibi belirtiler bulunur (99). Fizik muayenede ise ensık rastlanan bulgu hepatomegalidir. Özellikle dekompanse siroz aşamasına gelmiş hastalarda kronik karaciğer hastalığının periferik bulguları (palmar eritem, spider anjioma, jinekomasti, ekimozlar, kas atrofisi), kollateraller, asit gibi abdominal bulgulara rastlanabilir (104). Kronik HCV enfeksiyonlu hastaların %4-24'ünde karaciğer sirozu, %2,5'inde HCC gelişmektedir. Fibrozisin ilerlemesini artıran çeşitli faktörler saptanmıştır. Bunlar; İnfeksiyonun edinilme yaşı (>30 yaş), enfeksiyonun süresi, günde 50 gr'dan fazla alkol tüketilmesi, HIV koinfeksiyonu, CD4+ T hücresinin < 200/ml olması, erkek cinsiyet, nekroz bulunması, beden kitle indeksinde artış, diyabet ve karaciğer yağlanmasıdır (99).

Ekstrahepatik bulgular: Hernekadar HCV hepatotropik bir virüs olsa da periferik kan mononükleer hücreleri ve lenf nodları gibi dokularda da replike olması karaciğer dışı klinik tablolara yol açar. HCV ile infekte kişilerin %1-2'sinde görülür (105). Kronik hepatit C seyrinde çoğunun immünolojik kökenli olduğu düşünülen bir

çok otoimmün veya lenfoproliferatif hastalık tanımlanmıştır. En sık esansiyel miks kriyoglobülinemi görülmekle birlikte membranoproliferatif glomerülonefrit ve porfiria kutanea tarda bunların başlıcalarıdır. Olguların %74'ünde sıklıkla romatik veya kutanöz olan en az bir ekstrahepatik semptom vardır. Hastaların yarısında kriyoglobülin, anti-nükleer antikor, düz kas antikor ve düşük tiroksin düzeyi gibi ekstrahepatik biyolojik anormalliklerden en az biri saptanmaktadır (106).

TANI

Biyokimyasal testler

Serum transaminaz düzeylerinin yüksekliği genellikle karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozis ile uyumlu olmakla beraber, normal olması aktif infeksiyonu ekarte etmek için yeterli değildir. Ayrıca kronik infeksiyonda ALT düzeylerinin dalgalanmalarla seyredebileceği unutulmamalıdır. Kronik hepatit C'li olguların yaklaşık %30'unda ALT düzeyi normal, %40'ında ise yükselme iki kattan azdır. Bilirubin ve albümin düzeyleri, protrombin zamanı gibi diğer testler de tanıda kullanılabilir (107).

Serolojik tanı

HCV infeksiyonu tanısı için bugün en sık kullanılan test antikor (Anti HCV) aramasıdır. Bu amaçla ELISA yöntemi kullanılmaktadır. Bugüne kadar üç kuşak ELISA testi kullanılmış ve sonra çıkan her test HCV serorolojisini bir adım daha ileriye götürmüştür. Bu testler ile birlikte kan donörlerinden bulaşma nereden ise sıfırlanmıştır. Ancak serokonversiyonun oluşumu üçüncü kuşak testlerde 6 ila 8 haftayı bulmaktadır, bağışıklık sistemi bir şekilde baskılanmış kişilerde bu testler fazla işe yaramazlar ve düşük risk grubundan kan donörlerinde halen yalancı pozitiflik elde edile bilmektedir (108). Bu nedenle analitik antikor testleri ile doğrulama testlerinin yapılması önerilmektedir. Doğrulama testi olarak en sık kullanılan aynı kuşaktan ELISA testlerinde kullanılan aynı antijenlere sahip RIBA (recombinant immunoblot assay) testleridir. Buna karşın yüksek özgüllük ve duyarlılıktaki ELISA testlerinin varlığı RIBA kullanımını tartışmalı kılmaktadır. Yüksek risk grubundaki kişilerde analitik doğrulama testleri yerine kalitatif veya kantitatif HCV-RNA testleri kullanılabilir. Genel ilke olarak düşük prevalansa sahip toplumlardaki taramalarda yalancı negatifliklerden kaçınmak için en yüksek duyarlılıktaki testler seçilmelidir. Buna karşın tedavi edilmesi söz konusu olan hastalarda ise yalancı pozitifliklerden kaçınmak için özgüllüğü en yüksek olan test seçilmelidir (109).

HCV-RNA

Pratikte genellikle izlenen yol, anti-HCV pozitifliği saptanan hastada HCV-RNA'nın belirlenmesidir. HCV ile infekte hasaların çoğunda saptanabilir düzeylerde HCV-RNA bulunduğu ve tedavi kararından önce vireminin düzeyinin bilinmesi gerektiğinden çoğu zaman kantitatif yöntemlerle belirlenir (110). HCV-RNA genellikle virus alındıktan sonra 1-2 hafta içinde saptanır. Viral yük hastalığın ilerlemesi veya karaciğer hastalığının derecesi ile ilişkili değildir, ancak tedavi hakkında prognostik önem taşır (109). HCV-RNA miktar belirlenmesi ile hastalığın doğal ilerleyişi monitorize edilebilecek, belli bir hasta grubu için en uygun tedavi protokolü belirlenebilecek, hastaların tedavisi için, tedaviye yanıt verebilecekleri en uygun zaman seçilebilecek, tedavinin dozu ve süresi tayin edilebilecek yanıtsız olan ya da relapslar gösterenlere alternatif tedavi protokolleri uygulanabilecektir (108).

Karaciğer Biyopsisi

Karaciğer hastalığının şiddeti, karaciğer biyopsisi ve histopatolojik inceleme ile belirlenir. Ancak son yıllarda etkin tedavilerin geliştirilmesi ile birlikte HCV infekte hastada biyopsi gerekliliği hem komplikasyon riski hem de örnekleme hataları nedeniyle tartışılmaktadır (110). Örnekleme hataları ve olası komplikasyonlara rağmen histolojik analiz, hastalığın ilerlemesi ve prognoz hakkında en güvenilir bilgileri vermektedir. Karaciğer biyopsisi klinik tanının doğrulanmasının yanı sıra eşlik eden diğer karaciğer hastalıklarının tanısı, nekroinflamasyonun derecelendirilmesi, fibrozisin evrelendirilmesi ve izlem-tedavi kararı için son derece önemlidir. Histopatolojik bulgular klinisyenin hastası için en uygun tedavi seçeneğini belirlemesine ışık tutar. Tedavi verilen olgularda başlangıçtaki bulgularla karşılaştırmak için kontrol karaciğer biyopsilerinin yapılması önerilmekle beraber, aradaki sürenin ne kadar olması gerektiğini ortaya koyan net veri yoktur (111).

TEDAVİ

KHC infeksiyonu tedavisinde primer amaç HCV'nin eradikasyonudur (112). Sekonder amaçlar ise kronik hepatitten siroza ilerlemeyi geciktirmek, karaciğerdeki inflamasyonu, karaciğer kanseri gelişme riskini, karaciğer transplantasyonu gereksinimini, ekstrahepatik belirtileri azaltmak ve bulaşı engellemektir (113). Daha önceleri tedaviye yanıt takipte transaminaz düzeylerinin normale inmesi kullanılmaktayken şimdi HCV-RNA'nın serumdan kaybolması temel alınmaktadır

(112). Tedavide kullanılan ajanlar, klasik ve pegile interferonlar ile ribavirindir. Klasik ve pegile interferonlar kronik hepatit B tedavisi bölümünde anlatıldığı için bu bölümde tekrardan değinilmeyecektir.

Ribavirin

Kronik hepatit C tedavisinde kalıcı viral yanıtı artırmak için kullanılan nükleozid analogudur. Ribavirin mRNA işlemi veya protein translasyonu sırasında viral RNA sentezinin inhibisyonu ile viral replikasyonu durdurur. Yüksek oral biyoyararlanımı vardır. Vücuttaki tüm hücrelere girer. Özellikle eritrositlerde kandaki konsantrasyonunun 60-70 katına ulaşır. Ribavirin eritrositlerdeki yarı ömrü 40 gündür. Eritrositlerde defosforilasyon enzimleri yoktur. Bu nedenle eritrositlerde birikim ve hemoliz görülür (114). Ribavirin teratojeniktir. Hemodiyaliz hastalarında a ve en çok tedaviyi sınırlandıran hemolitik anemidir. Ayrıca kaşıntı, döküntü ve nefes darlığına neden olabilir. Ribavirin tedavisi sırasında %10 olguda doza bağımlı, geri dönüşümlü hemolitik anemi görülür (115). İlk 4-8 haftada hemoglobin düzeyinde 2-3 g/dL düşme olabilir. Hemoglobin düzeyi 10 g/dL'nin altına inerse tedavi yarıya indirilir, 8.5 g/dL'nin altına inerse tedavi kesilir (116).

Kronik hepatit C infeksiyonunda ideal tedavi arayışları büyük bir hızla devam etmektedir. Bindokuzyüzdoksanlı yıllardan itibaren Kronik hepatit C infeksiyonunun tedavisinde önemli ilerlemeler olmuştur. IFN- α monoterapileri ile başarı oranı %5-15 iken, IFN- α ve ribavirin kombinasyonlarının kullanımı ile bu oran %40'lara ulaşmıştır. Peg IFN'ların klinik kullanıma girmesinin ardından yapılan uluslararası çalışmalarda, Peg IFN- α tedavisi ile elde edilen yanıt oranlarının standart IFN- α monoterapisine göre yaklaşık iki kat daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Kronik hepatit C'li hastalarda Peg IFN- α -2a ve Peg IFN- α -2b ile ribavirin kombinasyonunun etkisi çok merkezli randomize klinik çalışmalarla araştırılmıştır. Bu araştırmalar ışığında günümüzde genotip 1 ile infekte naiv olgularda Peg IFN- α ile ribavirin kombinasyonunun 48 hafta süreyle verilmesi önerilmektedir (113).

IFN + ribavirin kombinasyon tedavisinin uygun endikasyonları (113);

- 18 yaş ve üzeri hasta
- Yüksek ALT değeri
- Karaciğer biyopsisi belirgin fibroz gösteren kronik hepatit (portal fibrozdan fazla: METAVİR skoru 2; Ishak skoru 3)

- Kompanse karaciğer hastalıklı (total bilirubin <1.5 g/dL; INR <1.5; albumin >3.4 g/dL; trombosit sayısı >75.000/mm³ ve ayrıca ensefalopati veya asit kliniği olmaması)
- Kabul edilebilir biyokimyasal ve hematolojik değerli (hemoglobin erkekte >13 g/dL ve kadında 12 g/dL; nötrofil sayısı > 1500/mm³; kreatinin < 1.5 mg/dL)
- Depresyon tanısı alan, ancak hastalığı kontrol altında olan hastalar.
- Tedavi uyumunun yeterli olacağı düşünülen hastalar.

Kronik C hepatitinde kullanılan kombinasyon tedavisinin maliyeti yüksektir. Önceden kalıcı cevap verme ihtimali olmayan hastaların tesbit edilmesi, gereksiz yere tedavinin sürdürülmesini engelleyeceği için maliyet yönünden avantaj sağlayacaktır. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında tedaviye başlarken ve tedavinin 12. haftasında viral yük seviyesinde 2 logluk veya daha fazla azalma olması durumunda tedaviye devam edilmelidir. Eğer 12. haftada HCV-RNA'da 2 logluk bir azalma olmuş, ancak HCV-RNA halen pozitif ise 24. haftada kalitatif PCR ile HCV-RNA testi tekrarlanır, negatif bulunursa tedavi 48. haftaya kadar uzatılır. Eğer 12. haftada HCV-RNA negatif ise altıncı ayda HCV-RNA testi tekrarlanmaz, tedavi 12 aya tamamlanır. Tedavi süresi genotip 1 ve 4'te 48 hafta, genotip 2 ve 3 te ise 24 haftadır. Genotip 2 ve 3 ile infekte hastalarda 12. haftada %95-96'sında HCV-RNA'da 2 logluk azalma elde edildiğinden, erken virolojik cevap yönünden bir değerlendirme yapmak gereksizdir. Dolayısıyla genotip 2 ve 3 ile infekte hastalarda tedavi başlanıp altı ay devam ettirilir ve kesilir (117).

Peg interferonlar, kronik C hepatitinin tedavisinde yeni bir devri başlatmıştır. Genotip 1, yüksek viral yük, siroz ve zenci olmak kronik C hepatitinde tedaviye cevabı olumsuz etkileyen ve değiştiremeyeceğimiz faktörler olarak öne çıkmaktadır. Şişmanlık, alkol kullanmak ve tedaviye uyumsuzluk ise yine cevabı azaltan fakat modifiye edebileceğimiz risk faktörleridir (117).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu klinik çalışma, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Gastroenterohepatoloji Polikliniği tarafından 2000 ile 2008 yılları arasına tanı, tedavi ve takibi yapılmış 80 kronik hepatit B ve 40 kronik hepatit C hastasında, interferon tedavisi sonucu gelişmiş tiroid fonksiyon bozukluğu sıklığının retrospektif olarak incelenmesidir.

Kronik hepatit B'li hastalar interferona ilave olarak lamivudin veya adefovir dipivoksilden birisini ve kronik hepatit C'li hastalar ise interferona ilave olarak ribavirin tedavisi almışlardır.

Kronik hepatit B hastaları, HBsAg, Anti-HBsAb, HBeAg, Anti-HBeAb, Anti-HBc IgM, HBV-DNA, AST, ALT incelemeleri ve karacier biyopsisi yapılarak tanısı konulan ve interferon tedavisi uygulanan 80 hastayı içeriyordu. Kronik hepatit C hastaları ise, Anti-HCV, HCV-RNA, AST, ALT incelemeleri ve karaciğer biyopsisi yapılarak tanısı konulan ve interferon tedavisi uygulanan 40 hastayı içeriyordu.

Çalışma öncesi tiroid fonksiyonları normal olan, daha önce tedavi almamış, serum kreatinin değerleri normal tespit edilen, hematolojik açıdan hemoglobin >12 gr/dl, lökosit sayısı >3500/mm³, nötrofil sayısı >1500/mm³, trombosit sayısı >100000/mm³ olan, otoantikörleri (ANA, AMA, ASMA, ALKM-1) negatif tespit edilmiş olan hastalar çalışmaya alınmıştır.

Dekompanse sirozlu, başka nedene bağlı karaciğer hastalığı olan, HIV enfeksiyonu olan, daha önce organ nakli yapılmış olan, dekompanse kardiovasküler hastalığı olan, kontrolsüz psikiyatrik veya konvülsif hastalıkları olan, hemoglobinopatileri ve hemofilisi kontrol altına alınmamış olan, kontrolsüz diyabeti veya otoimmün hastalığı olan, hastalar çalışma dışında bırakılmıştır

Kronik hepatit B ve kronik hepatit C tanısı alarak interferon tedavisi uygulanmış olan hastaların, interferon tedavisi öncesi (başlangıç), tedavinin 3. ayı, 6. ayı ve 12. ayındaki AST, ALT, fT3, fT4 ve TSH değerlerine bakıldı.

Çalışmada değerlendirilen laboratuvar parametrelerinden AST ve ALT Aeroset-500 analizatöründe fotometrik yöntemle ve fT3, fT4, TSH ise Immulite-2000 analizatöründe kemilüminesans yöntemiyle çalışıldı. AST (0-35 U/L), ALT (0-45 U/L), fT3 (1,8-4,2 pg/ml), fT4 (0,8-1,9 ng/dl), TSH (0,4-4 mIU/ml) normal aralıkları olarak verildi.

Aşikâr hipotiroidi, serum TSH değerlerinin normal sınırlar üzerinde olması, serum fT3 ve fT4'ün ise normal sınırların altında olması şeklinde tanımlandı. Aşikâr hipertiroidi, serum TSH değerlerinin normal sınırların altında olması ve fT3 ve fT4'ün yüksek olması şeklinde tanımlandı. Aşikâr hipotiroidi gelişen hastalar L-tiroksin ile aşikâr hipertiroidi gelişen hastalar ise propiltiourasil ile tedavi edildi. Subklinik hipotiroidi, serum TSH değerlerinin normal sınırlar üzerinde olması, fT3 ve fT4'ün normal sınırlar içinde olması ve subklinik hipertiroidi ise serum TSH değerlerinin normal sınırların altında olması, fT3 ve fT4'ün normal sınırlar içinde olması şeklinde tanımlandı. Subklinik hipertiroidi veya hipotiroidi olan hastalar tedavi edilmeyip tedavi süresince izlendiler.

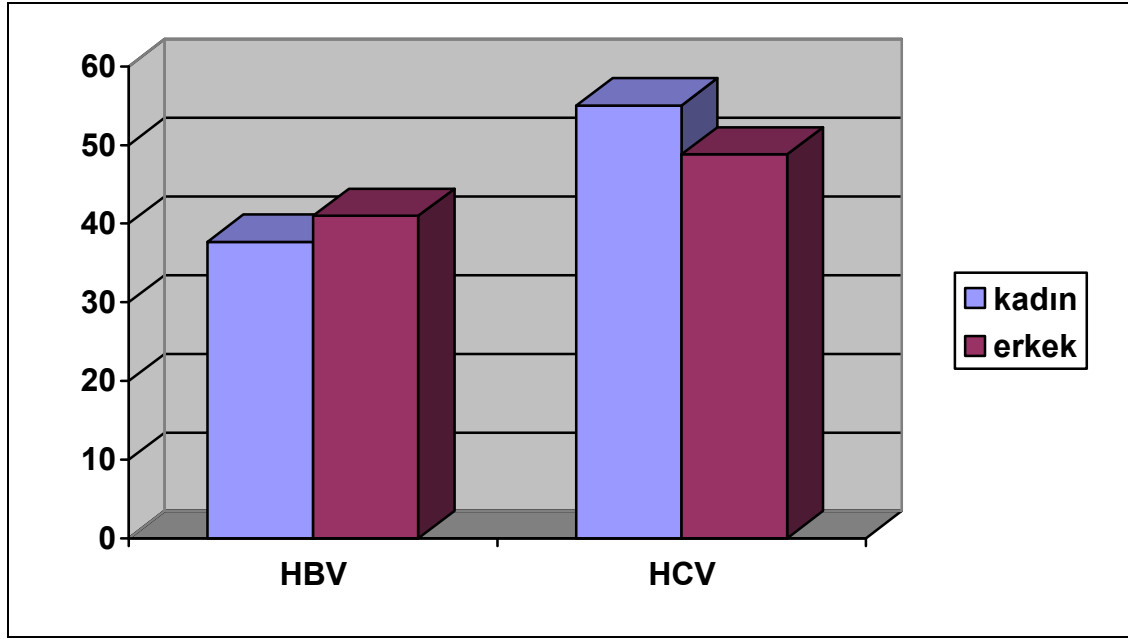
Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 13.0 istatistik paket programı kullanıldı. İstatistiksel analizler Mann Whitney U Testi ve T-Test ile yapıldı. İstatistiksel değerlendirmede $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Kronik hepatit B'li hasta grubunda 36'sı (%45) kadın ve 44'ü (%55) erkek olmak üzere toplam 80 hasta bulunuyordu. Bu hastaların kadın yaş ortalaması $41,05 \pm 14,203$ (18-74) ve erkek yaş ortalaması $41,05 \pm 12,299$ (19-77) olarak saptandı. Kronik hepatit C'li hasta grubunda ise 22'si (%55) kadın ve 18'i (%45) erkek olmak üzere toplam 40 hasta bulunuyordu. Kronik hepatit C'li kadın hastaların yaş ortalaması $55,05 \pm 9,722$ (34-73) ve erkek hastaların yaş ortalaması ise $48,83 \pm 14,861$ (18-72) olarak saptandı (Tablo 6). Kronik hepatit B ve C'li hastaların yaşa ve cinsiyete göre dağılımı Şekil 4'te verilmiştir.

Tablo 6. Kronik hepatit B ve C' li hastaların yaş ortalamaları.

Grup	Cinsiyet	Olgu sayısı (n)	Ortalama yaş	Minimum	Maksimum	Standart sapma
Kronik Hepatit B	Kadın	36	37,78	18	74	14,203
	Erkek	44	41,05	19	77	12,299
	Toplam	80	39,58	18	77	13,205
Kronik Hepatit C	Kadın	22	55,05	34	73	9,722
	Erkek	18	48,83	18	72	14,861
	Toplam	40	52,25	18	73	12,528



Şekil 4. Kronik hepatit B ve C' li hastaların yaşa ve cinsiyete göre dağılımı.

Kronik hepatit B ve kronik hepatit C'li hastalar, yaş ve cinsiyet bakımından karşılaştırıldıklarında, aralarında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (hepatit B'li hastaların yaşı, hepatit C'li hastalardan daha küçüktü) (Şekil 4) ancak cinsiyet olarak aralarında istatistiksel fark bulunmadığı tespit edildi. Kronik hepatit B'li kadın ve erkek hastaların yaşları bakımından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Aynı şekilde kronik hepatit C'li hastaların kadın ve erkekleri arasında da yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 7. Kronik hepatit B ve C' li hastaların dönemsel AST ve ALT ortalamaları

Grup		Başlangıç	3. ay	6. ay	12. ay
Kronik hepatit B	AST ort. (U/L)	62,95	52,06	38,38	36,28
	Standart sapma	42,191	29,023	15,938	19,191
	ALT ort. (U/L)	107,91	72,68	48,66	45,75
	Standart sapma	86,787	47,404	29,770	41,211
Kronik hepatit C	AST ort. (U/L)	57,90	50,35	43,50	38,38
	Standart sapma	41,795	28,840	21,591	22,793
	ALT ort. (U/L)	65,15	47,73	39,95	37,43
	Standart sapma	50,339	32,402	21,606	24,704

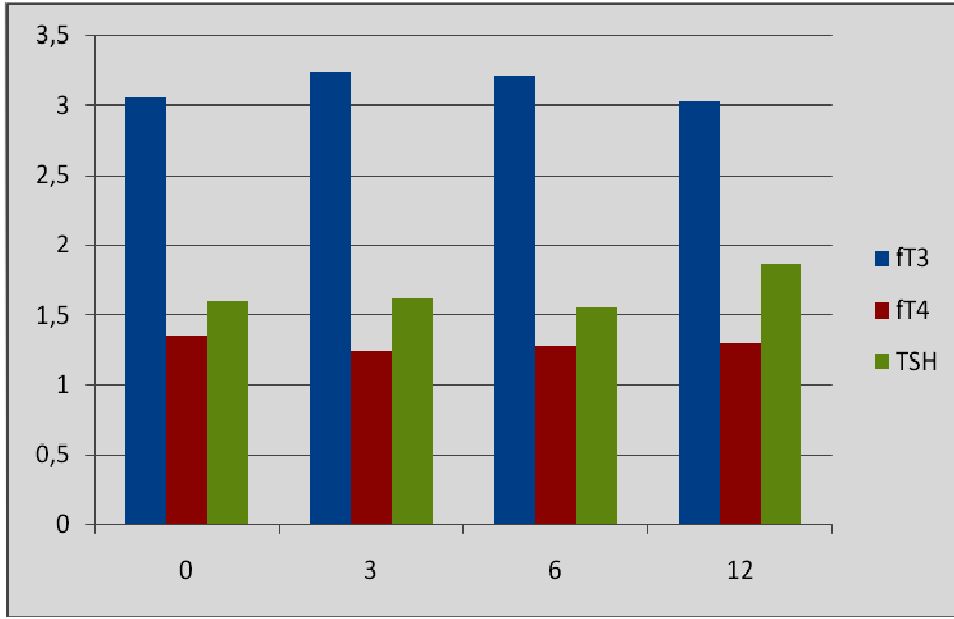
Kronik hepatit B ve C'li hastaların AST ve ALT ortalamalarının dönemsel karşılaştırmasında başlangıç ve 3. ay ALT ortalamaları kronik hepatit C'li hastalarda, kronik hepatit B'li hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu ($p<0,05$). Diğer dönemlerdeki ALT değerleri ve AST değerlerinde ise anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 7).

Kronik hepatit B ve C'li hastaların başlangıç, 3. ay, 6.ay ve 12. ay fT3, fT4 ve TSH ortalamaları karşılaştırıldığında fT3'ün 3. ay ortalamalarının kronik hepatit C'li hastalarda kronik hepatit B'li hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük ($p<0,05$) bulunması dışında her iki grup arasında anlamlı olan başka bir fark yoktu.

Kronik hepatit B'li hastaların fT3, fT4 ve TSH değerleri dönemsel olarak karşılaştırıldığında TSH'da başlangıç değerine göre artış olmuşken fT3 ve fT4'te başlangıç değerlerine göre belirgin bir değişim olmadığı görüldü (Tablo 8).

Tablo 8. Kronik hepatit B' li hastaların fT3, fT4 ve TSH' nın dönemsel ortalaması.

	Başlangıç	3. ay	6. ay	12. ay
fT3 ort. (pg/ml)	3,05	3,24	3,21	3,02
Standart sapma	0,7044	0,7244	0,7804	0,6777
fT4 ort. (ng/dl)	1,35	1,24	1,28	1,30
Standart sapma	0,3133	0,2721	0,3401	0,2998
TSH ort. (mIU/ml)	1,60	1,62	1,55	1,86
Standart sapma	0,8664	1,0765	1,0449	1,0683



Şekil 5. Kronik hepatit B' li hastaların fT3, fT4 ve TSH'sının dönemsel dağılımı.

Tablo 9. Kronik hepatit B hastalarında dönemsel TSH değışiklikleri dağılımı.

		Erkek		Kadın		Toplam	
		n	%	n	%	n	%
TSH 0.ay	Normal	36	%100	44	%100	80	%100
TSH 3.ay	Düşük			1	%2,27	1	%1,25
	Normal	35	%97,23	41	%93,18	76	%95
	Yüksek	1	%2,77	2	%4,54	3	%3,75
TSH 6.ay	Düşük	1	%2,77	2	%4,54	3	%3,75
	Normal	35	%97,23	42	%95,46	77	%96,25
	Yüksek						
TSH 12.ay	Düşük	1	%2,27	1	%2,27	2	%2,50
	Normal	35	%97,23	43	%97,73	78	%97,5
	Yüksek						

Çalışmamızda, 36 erkek ve 44 kadın olmak üzere toplam 80 kronik hepatit B’li hasta bulunuyordu. Hastalara 12 aylık interferon tedavisi uygulanması sonucu interferon yan etkisi olan tiroid fonksiyon bozukluğu sıklığı araştırıldı. 12 aylık interferon tedavisi ile 80 hastanın 6’sında (%7,5) tiroid disfonksiyonu gelişti (TSH<0,4 mIU/ml veya TSH>4 mIU/ml) (Tablo 9). Tiroid disfonksiyonu gelişen 6 hastanın 4’ü kadın (%66,6) ve 2’si erkek (%33,3) hastalardı. Tiroid disfonksiyonu gelişen hastalarla tiroid disfonksiyonu gelişmeyen hastaların cinsiyetlerinin karşılaştırılması sonucu, hastaların cinsiyetleri, tiroid disfonksiyonu gelişmesi için istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05).

Tablo 10. Kronik hepatit B hastalarında gelişen tiroid fonksiyon bozukluklarının cinsiyet ve dönemlere göre dağılımı.

	Tiroid fonksiyon bozuklukları	Erkek n %	Kadın n %	Toplam n %
3.ay	Hipotiroidi	1 %2,77		1 %1,25
	Subklinik hipotiroidi		2 %4,54	2 %2,50
	Subklinik hipertiroidi		1 %2,27	1 %1,25
6.ay	Hipertiroidi		1 %2,27	1 %1,25
	Subklinik hipertiroidi	1 %2,77	1 %2,27	2 %2,50
12.ay	Subklinik hipertiroidi	1 %2,77	1 %2,27	2 %2,50

Kronik hepatit B’li hastaların tiroid fonksiyon bozukluklarının hangi tip bozukluklar olduğu araştırıldı. 3. ayda değerlendirilen hastaların 4’ünde tiroid disfonksiyonu gelişti. Bunların 1 tanesi aşikar hipotiroidi, 2 tanesi subklinik hipotiroidi ve 1 tanesi de subklinik hipertiroidi gelişen hastaydı.. 6. ayda yapılan değerlendirmede hastaların 3’ünde (2 tanesi yeni gelişen, 1 tanesi 3. aydan devam eden bozukluk) tiroid disfonksiyonu gelişti. Bunlardan 1 tanesi aşikar hipertiroidi, 2 tane subklinik hipertiroidi gelişen hastaydı. 12. ayda yapılan değerlendirmede ise 2 hastada tiroid disfonksiyonu olduğu görüldü ve bu hastaların 2’si de daha önce gelişmiş olan subklinik hipertiroidilerin devamı şeklindeydi (Tablo 10).

Tablo 11. Kronik hepatit B' li tiroid disfonksiyonu olan ve olmayan hastaların yaş karşılaştırması.

Yaş	Normal	Tiroid disfonksiyonlu	Toplam
Ortalama	40,49	28,33	39,58
Minimum	18	19	18
Maksimum	77	47	77
Standart sapma	13,084	9,585	13,205

Tiroid disfonksiyonu gelişen ve gelişmeyen hastaların yaşları karşılaştırıldı. Tiroid disfonksiyonu gelişen hastaların yaşı tiroid disfonksiyonu gelişmeyen hastalara göre daha küçük bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 11).

Tablo 12. Kronik hepatit B'li tiroid disfonksiyonu olan ve olmayan hastaların AST-ALT karşılaştırması.

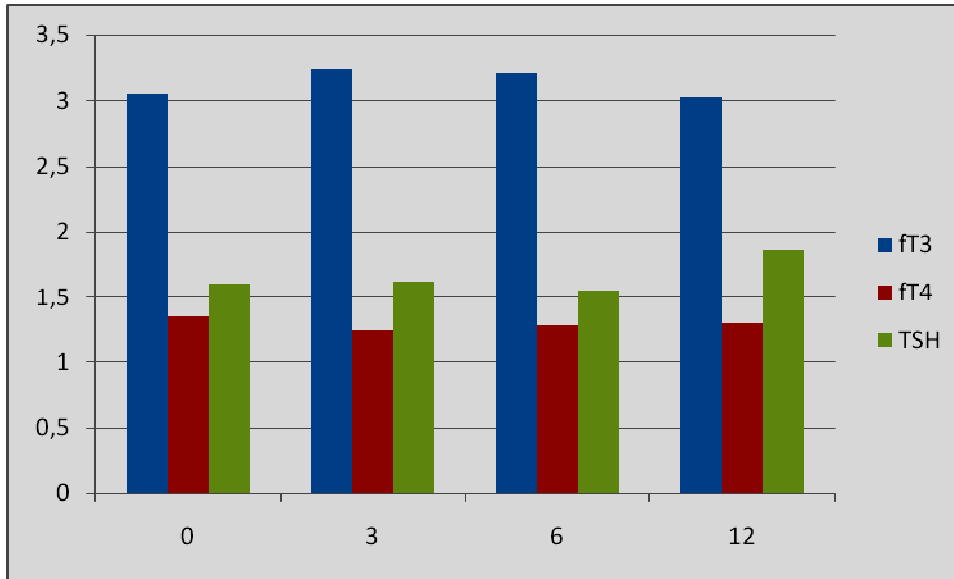
Aylar	AST-ALT ortalamaları	Normal	Tiroid disfonksiyonlu	Toplam
Başlangıç	AST	65,6	29,3	62,9
	ALT	112,3	53,3	107,9
3. ay	AST	52,6	44,3	52
	ALT	72,3	77	72,6
6. ay	AST	39,7	21,8	38,3
	ALT	50	31,5	48,6
12. ay	AST	37,6	19,3	36,2
	ALT	47,5	23,5	45,7

Tiroid disfonksiyonu gelişen ve gelişmeyen hastaların AST ve ALT'lerinin dönemsel karşılaştırması yapıldı. AST'nin başlangıç, 6. ay ve 12. ay ortalamaları tiroid disfonksiyonu gelişen grupta normal olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0,05$). ALT'nin karşılaştırılmasında ise başlangıç ALT ortalaması tiroid disfonksiyonu gelişen grupta normal olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu ($p<0,05$). Diğer aylarda ALT değerlerinde anlamlı bir fark yoktu. Hastaların FT3, FT4 ve TSH değerleri dönemsel olarak

karşılaştırıldığında TSH’da başlangıç değerine göre artış olmuşken fT3 ve fT4’te başlangıç değerlerine göre belirgin değişim olmadığı görüldü (Tablo 13). Kronik hepatit C’li hastaların fT3, fT4 ve TSH’sının dönemsel dağılımı Şekil 6’da verilmiştir.

Tablo 13. Kronik hepatit C’ li hastaların fT3, fT4 ve TSH’sının dönemsel ortalaması.

	Başlangıç	3. ay	6. ay	12. ay
fT3 ort. (pg/ml)	2,90	2,88	2,96	2,92
Standart sapma	0,7880	0,8401	0,7494	0,6121
fT4 ort. (ng/dl)	1,35	1,27	1,27	1,28
Standart sapma	0,3081	0,3120	0,2895	0,2409
TSH ort. (mIU/ml)	1,62	1,71	1,79	1,84
Standart sapma	1,0735	1,1657	1,0971	1,0733



Şekil 6. Kronik hepatit C’ li hastaların fT3, fT4 ve TSH’sının dönemsel dağılımı.

Tablo 14. Kronik hepatit C hastalarında dönemsel TSH değışiklikleri dağılımı.

		Erkek		Kadın		Toplam	
		n	%	n	%	n	%
TSH 0.ay	Normal	18	%100	22	%100	40	%100
TSH 3.ay	Düşük			1	%4,5	1	%,2,5
	Normal	18	%100	18	%82	36	%90
	Yüksek			3	%13,5	3	%7,5
TSH 6.ay	Düşük			3	%13,5	3	%7,5
	Normal	18	%100	19	%86,5	37	%92,5
	Yüksek						
TSH 12.ay	Düşük	1	%5,5	2	%9	3	%7,5
	Normal	16	%89	20	%91	36	%90
	Yüksek	1	%5,5			1	%,2,5

Çalışmamızda, 18 erkek ve 22 kadın olmak üzere toplam 40 kronik hepatit C’li hasta bulunuyordu. Hastalara 12 aylık interferon tedavisi uygulanması sonucu interferon yan etkisi olan tiroid fonksiyon bozukluğu sıklığı araştırıldı. 40 hastanın 8’inde (%20) tiroid disfonksiyonu gelişti (TSH<0,4 mIU/ml veya TSH>4 mIU/ml) (Tablo 14). Tiroid disfonksiyonu gelişen 8 hastanın 6’sı kadın (%75) ve 2’si erkek (%25) hastalardı. Tiroid disfonksiyonu gelişen hastalarla tiroid disfonksiyonu gelişmeyen hastaların cinsiyetlerinin karşılaştırılması sonucu, hastaların cinsiyetleri, tiroid disfonksiyonu gelişmesi için istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05).

Kronik hepatit C’li hastaların tiroid fonksiyon bozukluklarının hangi tip bozukluklar olduğu araştırıldı. 3. ayda değerlendirilen hastaların 4’ünde tiroid disfonksiyonu gelişti. Bunların 2 tanesi aşikar hipotiroidi, 1 tanesi subklinik hipotiroidi ve 1 tanesi de subklinik hipertiroidi gelişen hastaydı.. 6. ayda yapılan değerlendirmede hastaların 3’ünde (1 tanesi yeni gelişen, 2 tanesi 3. aydan devam eden bozukluk) tiroid disfonksiyonu gelişti. Bu bozuklukların 3’ü de subklinik hipertiroidiydi. 12. ayda yapılan değerlendirmede ise 4 hastada tiroid disfonksiyonu olduğu görüldü ve bu hastaların 2’si daha önce gelişmiş olan subklinik

hipertiroidilerin devamı şeklinde olup diğer 2 hastanın 1 tanesi subklinik hipertiroidi diğeri ise subklinik hipotiroidiydi (Tablo 15).

Tablo 15. Kronik hepatit C hastalarında gelişen tiroid fonksiyon bozukluklarının cinsiyet ve dönemlere göre dağılımı.

	Tiroid fonksiyon bozuklukları	Erkek n %	Kadın n %	Toplam n %
3.ay	Hipotiroidi		2 %9	2 %5
	Subklinik hipotiroidi		1 %4,5	1 %2,5
	Subklinik hipertiroidi		1 %4,5	1 %2,5
6.ay	Subklinik hipertiroidi		3 %13,5	3 %7,5
12.ay	Subklinik hipotiroidi	1 %5,5		1 %2,5
	Subklinik hipertiroidi	1 %5,5	2 %9	3 %5

Tiroid disfonksiyonu gelişen ve gelişmeyen hastaların yaşları karşılaştırıldı ve hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Kronik hepatit C' li tiroid disfonksiyonu olan ve olmayan hastaların yaş karşılaştırması.

Yaş	Normal	Tiroid disfonksiyonlu	Toplam
Ortalama	52	52,8	52,2
Minimum	18	46	18
Maksimum	73	61	73
Standart sapma	13,679	6,728	12,528

Tiroid disfonksiyonu gelişen ve gelişmeyen hastaların AST ve ALT'lerinin dönemsel karşılaştırması yapıldı. AST ve ALT ortalamalarında başlangıç, 3.ay, 6.ay ve 12. ayda tiroid disfonksiyonu gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 17).

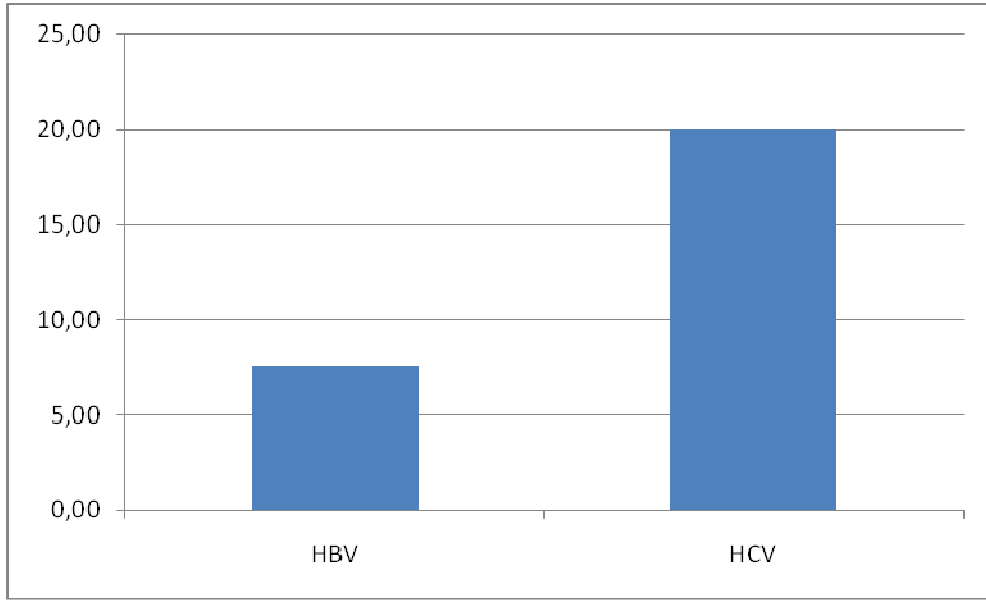
Tablo 17. Kronik hepatit C' li tiroid disfonksiyonu olan ve olmayan hastaların AST-ALT karşılaştırması.

Aylar	AST-ALT ortalamaları	Normal	Tiroid disfonksiyonlu	Toplam
Başlangıç	AST	54,9	69,8	57,9
	ALT	63,3	72,5	65,1
3. ay	AST	50,9	48,1	50,3
	ALT	46,6	52	47,7
6. ay	AST	44,4	39,7	43,5
	ALT	40,5	37,7	39,9
12. ay	AST	39,4	34,1	38,3
	ALT	39,6	28,6	37,4

12 aylık interferon tedavisi verilen kronik hepatit B ve kronik hepatit C'li hastalar, tiroid fonksiyon bozukluğu gelişimi açısından karşılaştırıldı. 80 kronik hepatit B'li hastanın 4'ü kadın (%5) ve 2'si erkek (%2,5) olmak üzere toplam 6 hastada (%7,5) tiroid fonksiyon bozukluğu geliştiği görüldü. Yine 40 kronik hepatit C'li hastanın 6'sı kadın (%15) ve 2'si erkek (%5) olmak üzere toplam 8 hastada (%20) tiroid fonksiyon bozukluğu geliştiği görüldü (Tablo 18). Bu iki grup arasında yapılan karşılaştırmada, kronik hepatit B'li hastalara göre kronik hepatit C'li hastalarda tiroid fonksiyon bozukluğu gelişimi istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p<0,05$) (Şekil 7)

Tablo 18. Kronik hepatit B ve C' li hastaların tiroid disfonksiyonu gelişiminin karşılaştırılması.

Gruplar	Tiroid disfonksiyonu gelişen hastalar			
	Kadın	Erkek	Toplam	%
Kronik hepatit B	4 hasta	2 hasta	6 hasta	%7,5
Kronik hepatit C	6 hasta	2 hasta	8 hasta	%20



Şekil 7. Kronik hepatit B ve C' li hastalarda tiroid disfonksiyonu gelişim oranları

TARTIŞMA

İnterferonlar 1977 yılında saflaştırıldı ve interferon- α 1980 yılında rekombinan teknolojiyle üretildi (118). “Food and Drug Administration (FDA)”, 1986 yılında interferon- α ’nın saçaklı hücre lösemisinde kullanılması için onay verdi. Üzerinden geçen 20 yılda, interferonlar oldukça geniş bir hastalık yelpazesinde kullanıldı (119). Bu zaman içerisinde klinik deneyim arttıkça, interferon tedavisiyle ilişkili akut ve kronik yan etkiler de yayınlanmaya başlandı.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, kronik hepatit B ve C’li hastalarda çeşitli otoimmün tiroid hastalıklarının geliştiği bildirilmektedir. Kronik hepatit B ve C’ye tiroid fonksiyon testleri bozuklukları ve otoimmün tiroid hastalıkları eşlik edebilir. Ayrıca kronik hepatit B ve C’li hastalarda interferon (IFN) tedavisinin yan etkisi olarak da tiroid otoantikorları ve otoimmün tiroidit gelişebilir. (120). Bu çalışmada, kronik hepatit B ve kronik hepatit C’li hastalarda tiroid fonksiyon testleri bozuklukları sıklığı araştırılmıştır.

Preziati ve arkadaşları, 86 kronik hepatit C’li ve 51 kronik hepatit B’li hastada uzun süreli rekombinant IFN- α 2a tedavisi süresince tiroid anormallikleri oluşumu ve organ özellikli ve organ özellikli olmayan otoantikorları araştırmışlar. Başlangıçta kronik hepatit C’li hastaların %9,3’ünde, kronik hepatit B’li hastaların ise %3,9’unda klinik ve/veya biyokimyasal tiroid disfonksiyon belirtileri vardı. Ötiroid olan 78 kronik hepatit C’li hastanın 33’ünde (%42,3), 49 kronik hepatit B’li hastanın 5 inde (%10,2) anti- tiroid otoantikorları (ATA) pozitifliği olduğunu bildirmişlerdir. 12 aylık IFN- α ile tedavi edilen 35 kronik hepatit C’li hastanın 12’sinde (%34,3) IFN- α bağımlı hipotiroidi veya hipertiroidi gözlenmiştir. Kronik hepatit B’li hastaların ise

sadece %1'inde hipertiroidi gelişmiştir (121). Bizim çalışmamızda da 12 aylık IFN- α tedavisi ile kronik hepatit C'li hastaların %20'sinde ve kronik hepatit B'li hastaların %7,5'inde tiroid disfonksiyonu gözlemledik. Preziati ve arkadaşlarının çalışmalarında tespit ettikleri IFN- α tedavisi ile gelişen tiroid disfonksiyonunun kronik hepatit B'li hastalara göre kronik hepatit C'li hastalarda daha sık görüldüğünü bizde çalışmamızda tespit ettik. Kronik hepatit C seyrinde çoğunun immünolojik kökenli olduğu düşünülen birçok otoimmün veya lenfoproliferatif hastalık tanımlanmıştır (106). Otoimmün tiroid hastalıkları da kronik hepatit C enfeksiyonunda görülebilen bozukluklardandır. Bundan dolayı kronik hepatit C'li hastalarda tiroid disfonksiyonu, kronik hepatit B'li hastalara göre daha sık gelişmektedir sonucuna varmaktayız.

Kartal ED ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, IFN- α tedavisi verilen 48 kronik hepatit B'li hastada IFN- α tedavisi sırasında ve tedaviden 6 ay sonrasına kadar IFN- α ilişkili yan etkiler araştırılmış ve hastaların %88'inde en az bir yan etki gözlenmiştir. Tiroid bozuklukları ise %19 hastada tespit edilmiş (122). Morisco ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise 136 hastaya 48 hafta boyunca haftada 3 kez IFN- α tedavisi verilmiş ve hastaların %7,3'ünde tiroid disfonksiyonu olduğunu göstermişlerdir (123). Ming-Chia ve arkadaşlarının 150 kronik hepatit C hastasına 6 ay süreyle haftada 3 kez interferon alfa tedavisi verilmiş ve 6 ay sonunda hastaların %18,7'sinde tiroid disfonksiyonu tesbit etmişlerdir (124). Ronnblom ve arkadaşlarının serisinde, başlangıçta otoantikörleri negatif olan hastalarda klinik tiroid hastalığı gelişme oranı %7 iken, antikor pozitif olan olgularda hastaların %68'inde tiroid hastalığı gelişmiştir (125).

İnterferon- α tedavisi altında gelişen klinik tiroid hastalığının gerçek insidansını belirlemek zordur. Hepatit C'li serilerde insidans %0.6-34 arasında rapor edilmiştir (72). Yukarıda örnek gösterdiğimiz çalışmalar da göstermektedir ki, interferon alfaya bağlı gelişen tiroid disfonksiyonları oldukça geniş bir aralıkta gelişmektedir. Bizim çalışmamızda, 1 yıllık IFN- α + lamivudin (100 mg/gün) veya adefovir dipivoksil (10 mg/gün) tedavisi verilen 80 kronik hepatit B hastalarından 4'ü kadın 2'si erkek olmak üzere toplam 6 hastada (%7,5) tiroid disfonksiyonu gelişti. IFN- α + ribavirin (1000-1200 mg/gün) tedavisi uygulanan 40 kronik hepatit C hastasında ise 6'sı kadın, 2'si erkek olmak üzere toplam 8 hastada (%20) tiroid disfonksiyonu gelişti. Çalışmamızda bulduğumuz bu oranlar literatürde belirtilmiş olan geniş insidans aralığına uymaktadır. Literatürde, interferon- α tarafından tetiklendiği düşünülen tiroid disfonksiyonunun bu

kadar değişken bir insidansta rapor edilmesinin olası nedenleri; çalışma dizaynlarındaki farklılıklar, değişik interferon- α doz ve tedavi süreleri, çalışmadaki her hastanın otoantikörlerinin çalışılmamış olması, otoantikörleri değerlendirirken kullanılan laboratuvar tekniklerinin farklılıkları ve heterojen hasta grupları olarak sayılabilir. Bizim çalışmamızda da tedavi öncesinde ve tedavi süresince tiroid otoantikörleri çalışmadığı için tiroid disfonksiyonu gelişiminin ne kadarının IFN- α 'ya bağlı bir yan etki olarak geliştiği ve ne kadarının normalde kronik hepatit B ve C'ye eşlik eden bir tiroid disfonksiyonu olduğunun ayırımını yapmak mümkün olmamıştır.

Dalgard ve arkadaşları, 254 hepatit C'li hastada tedavi öncesinde, sırasında ve sonrasında TSH, fT4 ve tiroid peroksidaz otoantikörlerini değerlendirmişler. Hastaları 2 gruba ayırarak bir gruba indüksiyon tedavisi (IFN- α , 6 milyon Ü/gün, 4 hafta ve sonrasında 3 milyon Ü/gün haftada 3 gün, 22 hafta süreyle), diğer gruba ise konvansiyonel tedavi (IFN- α , 3 milyon Ü/gün, haftada 3 gün, 26 hafta süreyle) ek olarak da 1000-1200 mg/gün ribavirin tedavisi uygulamışlar. Tiroid disfonksiyonu, TSH' nin normalin altında veya üstünde olması şeklinde tanımlanmış. 254 hastanın 30'unda (%11,8) biyokimyasal tiroid disfonksiyonu gelişmiş. Bu 30 hastanın 20'si hipotiroidi, 10'u ise hipertiroidymiş. Gene 30 hastanın 9'unda semptomatik tiroid hastalığı gelişmiş ve bunlardan 3'ünde tedavi kesilmek zorunda kalınmış (126). Bu çalışmada, tiroid disfonksiyonu gelişen hastaların yaklaşık %30'unda semptomatik tiroid hastalığı geliştiği bildiriliyor. Çalışmanın sonucunda IFN- α dozu ile tiroid disfonksiyonu gelişimi arasında ilişki olmadığı sonucuna varılmış. Literatürde ise yan etki gelişme riskinin doz ve tedavi süresiyle ilişkili olduğu, tedavi kesildikten sonra yan etkilerin geri dönüşlü olabildiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise kronik hepatit B'li hastalarda semptomatik tiroid hastalığı gelişmezken, kronik hepatit C'li 2 aşık hipotiroidi gelişen hasta semptomatik olup tedavi verilmesi (L- tiroksin) ile ötiroidi sağlanmış. Sublinik tiroid fonksiyon bozukluğu gelişen hastalar ise takiplerinde spontan olarak ötiroidiye girmişlerdir.

Marazuela ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada hepatit C tanısı almış 207 hastanın 144'üne 1 yıl süreyle IFN- α tedavisi verilmiş. Tedavi verilen ve verilmeyen hastalarda 0, 12, ve 24. haftalarda fT4, TSH ve tiroid otoantikörlerine bakılmış. Daha önce tiroid disfonksiyonu olmayan 142 hastanın 8'inde (%5,6) tiroid disfonksiyonu gelişti. Bunların 4'ünde hipotiroidizm (%2,8) ve 7 hastada da (%4,9)

antitiroid antikor (ATA) (+)'liği vardı. Prevalans kadınlarda önemli oranda (ATA (+)'liği %12,7 ve hipotiroidi %8,3) yüksek olup erkeklerde bu oran %1'di. Ayrıca bu çalışmada prevalans artan yaşla direkt ilişkili bulundu. IFN- α tedavisi kesildiğinde ise tüm hastalarda tiroid anormalliklerinin düzeldiği görüldü (127). Bizim çalışmamızda ise kronik hepatit B'li hastalardan 4'ü kadın (%5), 2'si erkek (%2,5) ve kronik hepatit C'li hastalardan ise 6'sı kadın (%15), 2'si erkek (%5) tiroid disfonksiyonu geliştirdi. Bu oranlar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kadın ve erkek arasında anlamlı fark bulunmadı. Ancak görülyorki örnek verdiğimiz çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da tiroid disfonksiyonu gelişen hastaların önemli bir kısmını kadınlar oluşturuyor. Belki de çalışma daha fazla sayıda hasta ile yapılsaydı istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilebilirdi. IFN- α tedavisine bağlı tiroid disfonksiyonu gelişmesinde otoimmünitenin çok önemli olduğu bilinmektedir. Otoimmünite de kadın cinsiyette erkeklere göre oldukça sık görüldüğüne göre tiroid disfonksiyonu gelişimini kadınlarda daha sık beklemek de doğru bir yaklaşım olacaktır. Literatürde interferonun tetiklediği tiroiditin gelişiminde bazı faktörler suçlanmaktadır. Bunların arasında en güçlü kanıtı sahip olanlar kadın cinsiyet, altta yatan hepatit C ve tiroid antikor varlığıdır (72,128). Bunların yanında, interferon tedavisinin dozunun ve süresinin artmasının, özellikle interlökin (IL)-2 gibi ajanlarla kombinasyonunun tiroid disfonksiyonu için risk oluşturacağı belirtilmektedir (72).

Kabbaj ve arkadaşları, 2001-2004 yılları arasında IFN- α verilen hepatit C'li 625 hastayı incelemişler. Hastaların 58'inde (%8,9) tiroid disfonksiyonu gelişmiş. Tiroid disfonksiyonu gelişmiş hastaların 9'unda tedavi öncesinde ATA (+)'liği varmış. Tiroid disfonksiyonu gelişen hastaların yaş ortalamaları $50,6 \pm 13$ ve kadın/erkek oranı 2/1 olarak bulunmuş. Tiroid disfonksiyonu dağılımında; 26 hastada (%44,8) hipotiroidi, 9 hastada (%15,5) hipertiroidi (3'ü graves), 21 hastada (%36,2) bifazik tiroidit, 2 hastada (%3,5) ise hipotiroidizm olmadan anti TPO artışı tespit edilmiş. Sonuç olarak tiroid disfonksiyonu gelişim riski, kadın hastalarda ve tedavi öncesi ATA (+) olanlarda daha yüksek bulunmuş (128). Földes ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada kronik hepatit B ya da kronik hepatit C'li 138 hastada IFN- α tedavi süresince ve sonrasında gelişen tiroid disfonksiyonunun tipi ve sıklığı araştırıldı. Tedavi, 12 ay veya daha uzun süre uygulandı. Tedavi başında tiroid disfonksiyonu olanlar çalışma dışında bırakıldı. TSH, fT3, fT4, anti TPO her 3 ayda bir bakıldı. 30 hastada (%21,7) tiroid disfonksiyonu geliştirdi. Bu 30 hastanın 12'sinde

kalıcı hipotiroidizm gelişti. Tüm vakalarda hipertiroidizm geçiciydi. Tiroid disfonksiyonunun seyri monofazik (hipertiroidi veya hipotiroidi), bifazik (hiperfonksiyon sonrası hipofonksiyon) ya da trifazik olabileceği şeklindeydi (129). Bu iki çalışma da gösteriyor ki, IFN- α tedavisi ile her türlü tiroid fonksiyon bozukluğu gelişebiliyor. Bizim çalışmamızda da kronik hepatit B'li hastaların 6'sında (%7,5) tiroid disfonksiyonu gelişti. Bunların; 1'i aşikâr hipotiroidi, 1'i aşikâr hipertiroidi, 2'si subklinik hipertiroidi ve 2'si de subklinik hipotiroidi şeklindeydi. Görülüyor ki hepatit B'li serimizde her türlü tiroid disfonksiyonu gelişti. Kronik hepatitli C'li hastaların ise 8'inde (%20) tiroid disfonksiyonu gelişti. Bunların; 2'si aşikâr hipotiroidi, 4'ü subklinik hipotiroidi ve 2'si subklinik hipertiroidi şeklindeydi. Bu serimizde de aşikâr hipertiroidi dışında tiroid disfonksiyonunun diğer tüm formlarının geliştiği görülüyor. Çalışmamızda hepatit B'li grupta tiroid disfonksiyonu gelişen 6 hastanın 4'ünde disfonksiyonun ilk 3 ay içerisinde gelişmiş olması, yine hepatit C'li grupta tiroid disfonksiyonu gelişen 8 hastanın 4'ünde disfonksiyon tedavinin ilk 3 ayında gelişmiş olması oldukça dikkat çekicidir. Kabbaj ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada tiroid disfonksiyonu gelişen hepatit C'li hastaların yaş ortalaması 50,6 bulunmuş olup bizim çalışmamızda hepatit C'li grupta bulunan 52,8 yaş ortalaması ile oldukça uyumlu görünüyor. Çalışmamızda tiroid disfonksiyonu gelişen hepatit B'li hastaların yaş ortalaması ise 28,3 bulundu. Bu yaş ortalaması hepatit C'li hastaların yaş ortalamasına göre oldukça küçük olup bu istatistiksel olarak ta anlamlı bulundu. Bunun nedeninin çalışmaya alınan kronik hepatit B'li tüm hastaların yaş ortalamasının 39,5 olmasına (hepatit C'li grubun yaş ortalaması 52,2) bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, kronik hepatit B ve C’li hastalarda 12 aylık IFN- α tedavisi ile gelişen tiroid disfonksiyonu sıklığı, hepatit B ve C grubunda ayrı ayrı ve iki grup arasında karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

Kronik hepatit B’li hasta grubunda, tiroid disfonksiyonu gelişen hastaların yaş ortalaması tiroid disfonksiyonu gelişmeyen hastalara göre daha düşük bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Ancak yapılan diğer bazı çalışmalarda tiroid disfonksiyonunun daha ileri yaştaki hastalarda geliştiği bildirilmiş. Kronik hepatit C’li hasta grubunda ise tiroid disfonksiyonu gelişimi ile yaş arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

Hem kronik hepatit B hem de kronik hepatit C’li hasta gruplarında, tiroid disfonksiyonu gelişimi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da her iki hasta grubunda da tiroid disfonksiyonu gelişen hastaların önemli bir kısmı kadın hastalardı. Yapılan diğer çalışmalarda, kadın hastalarda tiroid disfonksiyonu gelişiminin, erkeklere nazaran oldukça sık olduğu tespit edilmiş olup bizim çalışma sonucumuzu desteklemektedir. IFN- α tedavisi verilen kadın hastalar, tiroid disfonksiyonu gelişimi açısından daha titizlikle takip edilmelidirler.

Hem kronik hepatit B hem de kronik hepatit C’li hasta gruplarında, IFN- α tedavisi ile aşikar hipotiroidi, aşikar hipertiroidi, subklinik hipotiroidi ve subklinik hipertiroidi şeklinde her türlü tiroid disfonksiyonu gelişebildiği görüldü. Bu sonuç, yapılan diğer çalışmalarla da uyumlu bulundu. Ayrıca diğer çalışmalar gösteriyorki, tiroid disfonksiyonu tiroidit şeklinde geliştiği için hipertiroidi gelişen hastalar zamanla hipotiroidiye dönebilmektedir. Bunun için semptomatik hipertiroidi gelişen ve

antitiroid tedavi verilen hastaların aniden hipotiroidiye girme riskleri nedeniyle çok sıkı takip edilmeleri gerektiğine inanıyoruz.

Her iki grup hastamızda da gelişmiş olan tiroid disfonksiyonlarının, 3. ay kontrollerinde ortaya çıkmış olması oldukça dikkat çekiciydi. Ancak diğer çalışmalar ve literatür bilgileri bu sonucumuzu destekler nitelikte değildi. Takiplerimizi tedavi sonrasında da devam ettirmiş olsak belki de tedavi sonrasında daha fazla sayıda tiroid disfonksiyonu gelişmiş hasta tespit edilebilirdi.

Çalışmamızda, IFN- α tedavisi ile gelişen tiroid fonksiyon bozukluğunun kronik hepatit C'li grupta, kronik hepatit B'li gruba göre daha sık olduğunu tespit ettik ve bunu istatistiksel olarak ta anlamlı bulduk. Yapılan diğer çalışmalar da bizim çalışmamızı destekler nitelikteydi. Bunun nedeni olarak, hepatit C enfeksiyonunun, diğer otoimmün hastalıklarla olduğu gibi otoimmün tiroid hastalığıyla da birlikteliğinin sık olması ve kronik hepatit C tedavisinde IFN- α ile kombine olarak kullanılan ribavirinin de tiroid disfonksiyonu yapıcı etkilerinin olmasını gösterebiliriz.

Yapılan çalışmaların birçoğunda antitiroid otoantikoru (ATA) (+) olan hepatit hastalarına uygulanan IFN- α tedavisi ile tiroid disfonksiyonu gelişiminin oldukça sık olduğu tespit edilmiştir. Bunun içindir ki, IFN- α tedavisi vereceğimiz hastaların tedavi öncesinde ATA'larına bakmak, gelişebilecek tiroid disfonksiyonu riskini belirlemek anlamında önemli olacaktır.

IFN- α tedavisine bağlı gelişen tiroid fonksiyon bozukluğu için önemli risk faktörleri olarak; kadın cinsiyet, kronik hepatit C hastalığı, ATA (+)'liği, ribavirin ile kombine kullanım ve IFN- α doz ve süresinin artmış olmasını sayabiliriz.

Sonuç olarak; IFN- α tedavisi verilen hastalarda (özellikle kronik hepatit C'li hastalarda), tiroid fonksiyon bozukluğunun, IFN- α tedavisinin bir yan etkisi olarak gelişebileceğinin her zaman akılda tutulmasını, IFN- α tedavisine başlamadan önce tüm hastaların TSH ve ATA'ları kontrol edilmesini ve riskli olan hastalarda daha sık olmak üzere tedavi süresince (gerekirse tedaviden sonra da) her 3 ayda bir FT3, FT4, TSH ve ATA değerlerine bakılmasını önermekteyiz.

ÖZET

Giriş ve Amaç

Bu çalışmamızda, kronik hepatit B ve kronik hepatit C hastalarına uygulanmış interferon-alfa tedavisine bağlı gelişen tiroid fonksiyon bozukluklarının retrospektif olarak incelenmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza, kronik hepatit B’li 80 hasta ve kronik hepatit C’li 40 hasta alındı. Kronik hepatit B’li hastalar IFN- α + lamivudin veya adefovir dipivoksil tedavisi ve kronik hepatit C’li hastalar IFN- α + ribavirin tedavisi uygulanmış hastalardı. Çalışma öncesinde, hastaların tamamında tiroid fonksiyon testleri normaldi. Hastaların başlangıç, 3. ay, 6. ay ve 12. aydaki fT3, fT4 ve TSH değerleri incelendi.

Bulgular

Hem hepatit B’li hem de hepatit C’li hasta grubunda, cinsiyetin tiroid disfonksiyonu gelişimi için anlamlı olmadığı bulundu. Ancak her iki grupta da tiroid disfonksiyonu gelişen hastaların çoğunluğu kadındı. Hepatit B’li grupta, daha küçük yaştaki hastalarda tiroid disfonksiyonunun geliştiği görüldü. IFN- α tedavisi ile her çeşit tiroid disfonksiyonunun gelişebildiği tespit edildi. Kronik hepatit B’li hastalara göre kronik hepatit C’li hastalarda, tiroid fonksiyon bozukluğunun daha sık geliştiği bulundu.

Sonuç

IFN- α tedavisi verilen hastalarda, tiroid fonksiyon bozukluğu gelişebileceği her zaman akılda tutulmalıdır. Kadın cinsiyet, kronik hepatit C hastalığı ve antitiroid otoantikor pozitifliği tiroid fonksiyon bozukluğu gelişimi için en önemli risk

faktörleridir. IFN- α tedavisine başlamadan önce tüm hastaların TSH ve antitiroid otoantikörlerinin kontrol edilmesini ve riskli olan hastalarda daha sık olmak üzere tedavi süresince (gerekirse tedaviden sonra da) her 3 ayda bir fT3, fT4, TSH ve antitiroid otoantikörlerine bakılmasını önermekteyiz.

Anahtar kelimeler

Kronik hepatit B, Kronik hepatit C, İnterferon- alfa, Tiroid fonksiyon bozukluğu

SUMMARY

Introduction and Aim

In this study; we aimed to search thyroid function disorders because of interferon -alpha treatment, used on patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C, retrospectively.

Material and Methods

80 patients with chronic hepatitis B and 40 patients with chronic hepatitis C participated in this study. Patients with chronic hepatitis B had used IFN- α + lamivudine or adefovir dipivoxil and patients with chronic hepatitis C had used IFN- α + ribavirin treatment. All patients have normal thyroid function tests before this study. fT3, fT4 and TSH values of patients checked at the beginning, 3th month, 6th month and 12th month.

Findings

We found that gender is not significant for thyroid dysfunction development in both hepatitis B and C group. But in both groups, most of the patients who developed thyroid dysfunction were female. We found that thyroid dysfunction developed in younger patients with hepatitis B. We found that all kind of thyroid function disorders are developed in patients taking IFN- α . It is found that thyroid function disorders develop more often in patients with chronic hepatitis C rather than patients with chronic hepatitis B.

Conclusion

We must always keep in mind that thyroid function disorders may occur in patients taking IFN- α treatment. Female gender, chronic hepatitis C and positive anti-thyroid autoantibodies are the most important risk factors for thyroid dysfunction. We

advise that TSH and anti-thyroid autoantibodies of all patient should be checked before IFN- α treatment and fT3, fT4, TSH, anti-thyroid autoantibodies should be checked periodically every three months and more often in high risk group during treatment (if necessary also after treatment).

Key words

Chronic hepatitis B, Chronic hepatitis C, Interferon –alpha, Thyroid function disorders

KAYNAKLAR

1. Erden E. (2007) Kronik hepatitlerde histopatolojik tanı. Köksal İ, Leblebicioğlu H.(Ed' ler). Kronik hepatitlerin tedavisinde güncel yaklaşımlar (s.253-262). Ankara: Bilimsel tıp yayınevi
2. Birengel S. Tekeli E. (2007). Kronik Hepatit B' de Epidemiyolojik, Virolojik, Fizyopatolojik ve Klinik Özellikler, Tanımlamalar. Köksal İ, Leblebicioğlu H. (Ed'ler) Kronik hepatitlerin tedavisinde güncel yaklaşımlar (s.11-22). Ankara: Bilimsel tıp yayınevi.
3. Branch AD, Seef LB. Foreword. Hepatitis C: State of the art the millenium (oart1).Semin Liver Dis 2000; 20:iii-46
4. Cottler SJ, Komanduri S. Hepatitis C. Clinical perspectives in Gastroenterology 2002; 5:91-99
5. Mandac JC, Chaudhry S, Sherman KE and Tomer Y. The Clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: toward a new classification. Hepatology 2006 Apr;43(4):661-72.
6. Tomer Y, Blackard JT, Akeno N. Interferon alpha treatment and thyroid dysfunction. Endocrinol Metab Clin North Am. 2007 Dec;36(4):1051-66.
7. Doi F, Kakizaki S, Takagi H, Murakami M, Sohara N, Otsuka T, Abe T, Mori M. Long-term outcome of interferon-alpha-induced autoimmune thyroid disorders in chronic hepatitis C. Liver Int. 2005 Apr;25(2):242-6.
8. Beers M.H ve Berkow R (1999). The Merck Manuel Tanı/Tedavi El Kitabı. İstanbul, Yüce reklam/yayım/dağıtım ve Nobel Tıp Kitabevleri 2002; Bölüm 4(42), s;377
9. Felek S. Karaciğer ve Safra Yolları Enfeksiyonları. In: Felek S (Ed.). Sistemik Enfeksiyon Hastalıkları. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2000:195-212.
10. Braunwald, E., Fauci, A.S., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L. ve Jameson, J.L. (2001). Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (Y.Sağlıker, Çev. Ed.). İstanbul : Nobel Tıp Kitabevleri. 2004; 11(2) s; 1721
11. Kurt H. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu. In: Tekeli E, Balık İ (Eds.). Viral Hepatit 2003. 1.Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2003: 129-134.
12. Mahoney Fj. Updale on diagnosis, management and prevention of hepatitis B virus infection.Clin Microbiol Rev 1999; 12:351-66
13. Robinson WS: Hepadnaviridae: Hepatitis B virus and hepatitis delta virus. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennelt JE (Eds.). Principles and Practice of Infectious Disease. 3 rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1990: 1204-31

14. Purcell RH. The discovery of the hepatitis viruses. *Gastroenterology*, 1993; 104:955-63.
15. Kıyan M. Hepatit B virüsü. In: Tekeli E, Balık İ (Eds.). *Viral Hepatit 2002*. 1.Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2002: 69-105.
16. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of Hepatitis B: 2000-Summary of a workshop. *Gastroenterology*, 2001; 120: 1828-1853.
17. Robinson WS: Hepadnaviridae and their replication. Fields BN, Knipe DM (Eds.). *Fundamental Virology*. 2 nd ed. New York, Raven Press Ltd, 1991: 989-1021
18. Yenen OŞ: Viral hepatitler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Eds) *İnfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul, Nobel Kitabevleri Ltd. Şti. 1996: 641-700.
19. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000; 64:51-68
20. Gül, H.C. (1999). Kronik hepatit B' li olgularda interferon- alfa + lamuvidin kombine tedavisinin etkinliğinin ve güvenilirliğinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, GATA Askeri Tıp Fakültesi, Ankara.
21. Chieochansin T, Chutinimitkul S, Payungporn S, Theamboonlers A ve ark. Rapid detection of lamivudine-resistant hepatitis B virus mutations by PCR-based methods. *Tohoku J Exp Med* 2006; 210: 67-78.
22. Akarca U. S. Hepatit B virüsü mutasyonları. *Viral Hepatit Slayt Seti*. Erişim: 22 Aralık 2008 http://www.vhsd.org/slayt_seti/hepatit_b.htm
23. Bilgiç A. Hepatit B Virus ve Serolojik Tanı. *Aktüel Tıp Dergisi (Viral Hepatitler Sayısı)*, 1997; 2(3):130-133.
24. Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (Eds.). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000; 1672-1685.
25. Taşyaran MA. HBV infeksiyon epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K, Badur S, (Eds.). *Viral Hepatit 2001*. İstanbul: Deniz Ofset, 2001; 121-128.
26. Hollinger FB, Dienstag JL. Hepatitis B and D virus. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (Eds.). *Manual of Clinical Microbiology*. 6. Ed., Washington DC: ASM Press, 1995: 1035-1044.
27. Korkutan İ. (2006). Kronik hepatit B'li çocuklarda interleukin-1 beta, tümör nekrozis faktör-alfa, interferon-gama ve lenfosit subgruplarının tayini. Uzmanlık Tezi. Çukurova Üniversitesi, Adana.

28. Moradpour D, Wands JR. Understanding Hepatitis B virus infection. N Engl J Med 1995; 332: 1092-3.
29. Bodur S. Ülkemizde viral hepatitlerin durumu. In: Kılıçturgay K, (Ed.) Viral Hepatit 1994. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği 1994; 15-37.
30. Mıstık R, Balık İ. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojisi (Bir meta analiz) Kılıçturgay K.(Ed.). Viral Hepatit 98. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını. Ankara 1998; 1-40.
31. Taşyaran MA. HBV enfeksiyonu epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ, (Ed.). Viral Hepatit 2003. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003: 121-134.
32. Akçam FZ., (2003). Hepatit B virüsü enfeksiyonu. Sted, 12 (6), 211-214.
33. Bilgiç A, Özacar T. Hepatit B virüsü. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Eds.). Enfeksiyon Hastalıkları Ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002: 1350-1370.
34. Balık İ. Hepatit B epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K, (Ed.). Viral Hepatit 94. 1.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1994: 91-101.
35. Kanra G, Cengiz AB. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu. Katkı Pediatri Dergisi, 1998; 19(6): 610-619.
36. Tabak F. Virüs hepatitlerinin epidemiyolojisi. Yücel A, Tabak F (Eds). Günümüzde virüs hepatitleri. 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği; 1998: p.21-30
37. Saveci E. (2006). Gebelerde hepatit B seroprevalansı. Uzmanlık Tezi. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.
38. Van Damme P, Cramm M, Van Der Auwera JC, et al. Horizontal transmission of hepatitis B virus. Lancet, 1995; 345: 27-29.
39. Kıryan M. Hepatit B virusu. In: Tekeli E, Balık İ, (Eds.). Viral Hepatit 2003. 1.Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2003: 86-120.
40. Değertekin H, Tuzcu A, Yalcın K. Horizontal transmission of HBV infection among students in Turkey. Public Health 2000;114:411-412.
41. Braunwald, E., Fauci, A.S., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L. ve Jameson, J.L. (2001). Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (Y.Sağlıker, Çev. Ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2004; 11(2) s; 1726-27
42. Sonsuz A. (2007). Kronik hepatit B ve C. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, 58, 79-90.
43. Villeneuve JP: The natural history of chronic hepatitis B virus infection. Journal of Clinical Virology 34 Suppl. 1 (2005) S139 S142.

44. Thompson A, Locarnini S, Visvanathan K: The natural history and the staging of chronic hepatitis B: time for reevaluation of the virus-host relationship based on molecular virology and immunopathogenesis considerations? *Gastroenterology*. 2007;133(3):1031-5.
45. Çakaloğlu Y. (2001). Akut hepatit. A. Ökten (Ed.). *Gastroenterohepatoloji* (s.369-386). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
46. Ökten A. B tipi viral hepatit (klinik gidiş ve tedavi). In: Kılıçturgay K (Ed.). *Viral Hepatit '94'*. 1.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1994: 107-118.
47. Terrault NA, Wright TL. Viral Hepatitis A Through G.. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (Eds.). *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Pathophysiology/ Diagnosis/ Management*. 6th Ed., Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998: 123-1170.
48. Kılıçturgay K. Akut Viral Hepatitler. *Aktüel Tıp Dergisi (Gastroenteroloji ve Hepatoloji Özel Sayısı)*, 2003; 8(5): 25- 31.
49. Krawitt EL. Chronic Hepatitis. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (Eds.). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th Ed., New York: Churchill-Livingstone; 1995: 1153-1159.
50. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet* 2003; 362: 2089-94
51. Taşyaran MA. Hepatit B virüs enfeksiyonunda klinik. (Ed.). Tabak F, Balık İ, Tekeli E. *Viral Hepatit 2007*. 1. baskı. İstanbul: Ohan Matbaası, 2007: 118-122.
52. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-539.
53. Hodinka RL. Laboratory diagnosis of viral hepatitis. In: Specter S. *Viral Hepatitis- Diagnosis, Therapy, and Prevention*. New Jersey: Humana Press; 1999: 193.
54. Servoss JC, Friedman LS. Serologic and molecular diagnosis of hepatitis B virus. *Infect Dis Clin N Am* 2006; 20: 47-61.
55. Serter D. Hepatit virüsleri ve viral hepatitler. Serter D (Ed.). *Virüs riketsiya ve klamidya hastalıkları'nda*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1997: p.175-206.
56. Robinson WS: Hepatitis B virus and Hepatitis D virus. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (Eds.). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4.th Edition USA, Churchill- Livingstone; 1995: 1406-1439.
57. Sherlock S, Dooley J: *Chronic Hepatitis. Diseases of the Liver and Biliary System*. 10.th Edition, London, The Blackwellscience, 1997: 303-335.

58. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute hepatitis. In: , Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (Eds.). Harrison's principles of internal medicine. 13th ed. New York: McGraw-Hill; 1994 p.1458-1478.
59. Tulunay Ö. Kronik Viral Hepatit Patolojisi. In: Tekeli E. Balık İ. (Eds.). Viral Hepatit 2003. 1.Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2003: 330-345.
60. Curry MP, Chopra S. Acute Viral Hepatitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (Eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2005: 1426-1441.
61. Aydın K. Kronik hepatit B' de güncel tedavi. ANKEM Derg 2006; 20: 203-207.
62. Liaw YF, Leung N, Guan R et al: Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update, Liver Int 2005;25(3):472-89.
63. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F et al: Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B, N Engl J Med 2004;351(12):1206-17.
64. Viral Hepatitle Savaşım Derneği. Hepatit B enfeksiyonunda tanı ve tedavi rehberi 2008 Erişim:07.01.2009, [http:// www. vhsd. org/ docs/ VHSDK onsensus HBV 2008.doc](http://www.vhsd.org/docs/VHSDKonsensusHBV2008.doc)
65. EASL. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. Journal of Hepatology 2009; 50:In Press
66. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: 2008 Update. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;
67. Sherman M, Shafran S, Burak K, et al. Management of chronic hepatitis C: consensus guidelines. Can J Gastroenterol 2007; 21 Suppl C: 25C-34C.
68. Sünbül M. Kronik hepatit B' de güncel tedavi. ANKEM Derg 2008; 22: 53-56
69. Janssen HLA, Zonnevald M, Senturk H, Zeuzem S ve ark. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. Lancet 2005; 365: 123-129.
70. Doğan M. (2007). Kronik hepatit B' de lamivudin direnci ve lamivudin direnci gelişimi üzerine etkili faktörler. Uzmanlık Tezi. S.B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
71. Okanoue T, Sakamoto S, Itoh Y, et al. Side effects of highdose interferon therapy for chronic hepatitis C. J Hepatol 1996; 25:283-291.
72. Tanrıöver M.D., Sözen T. İnterferon-α tedavisi ve otoimmünite. Hacettepe Tıp Dergisi 2007; 38:39-44

73. Krause I, Valesini G, Scrivo R, Shoenfeld Y. Autoimmune aspects of cytokine and anticytokine therapies. *Am J Med* 2003; 115:390-7.
74. Russo MW, Fried MW. Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003; 124:1711-9.
75. Ioannou Y, Isenberg DA. Current evidence for the induction of autoimmune rheumatic manifestations by cytokine therapy. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1431-42.
76. Bohbot NL, Young J, Orgiazzi J, et al. Interferon-alpha-induced hyperthyroidism: a three-stage evolution from silent thyroiditis towards Graves disease. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:367-72.
77. Shen L, Bui C, Mansberg R, Nguyen D, Alam-Fotias S. Thyroid dysfunction during interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. *Clin Nucl Med* 2005; 30:546-7.
78. Muratori P, Muratori L, Verucchi G, Attard L, Bianchi FB, Lenzi M. Nonorgan specific autoantibodies in children with chronic hepatitis C: clinical significance and impact on interferon treatment. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1320-6.
79. Jardi R, Buti M, Rodriguez-Frias F, Cotrina M ve ark. Rapid detection of lamivudineresistant hepatitis B virus polymerase gene variants. *J Virol Methods* 1999; 83: 181-187.
80. Chien RN, Yeh CT, Tsai S L, Chu CM, Liaw Y F: Determinants for sustained HBeAg response to lamivudine therapy, *Hepatology* 2003;38 (5):1267-73.
81. Xu XW, Chen YG. Current therapy with nucleoside/nucleotide analogs for patients with chronic hepatitis B. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006; 5: 350-359.
82. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD et al: Peginterferon α -2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B, *J Viral Hepat* 2003;10(4):298-305.
83. Choo Q-L,Kuo G,Weiner et al Isolation of a c DNA clone derived from blood borne non-A, non-B hepatitis genom. *Science* 1989;244:579.)
84. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virüs infection. *N Engl J Med* 2001;345:41-52.
85. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:21-9.
86. Pybus OG, Charleston MA, Grupta S, Rambaut A Holmes EC Harvey PH . *Science* 2001;292:2323-5.
87. Abcioğlu YH, Davidson F, Tuncer S, Yap PL, Ustacelebi S, Yulug N, Simmonds P. The distrubition of hepatitis C virüs genotypes in Turkish patients. *J Viral Hep* 1995;2:297-301.

88. Koff RS. Hepatitis C. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, (Eds.). Infectious Diseases. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams, 2004: 779-84.
89. Thomson BJ, Finch RG. Hepatitis C virus infection. Clin Microbiol Infect 2005; 11: 86-94.
90. Pearlman BL. Hepatitis C infection: a clinical review. South Med J 2004; 97: 365-73.
91. Sy T, Jamal MM. Epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection. Int J Med Sci 2006; 3 (2): 41-6.
92. Sünbül M. HCV infeksiyonunun epidemiyolojisi ve korunma. Tabak F, Balık İ, Tekeli E, (Ed'ler). Viral hepatit 2007. Birinci baskı, Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını. İstanbul 2006, ss 208-19.
93. Chou R, Clark EC, Helfand M. Screening for hepatitis C virus infection. A review of the evidence for the US preventive services task force. Ann Intern Med 2004; 140: 465-79.
94. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the Liver and Biliary System. 11th ed. London: Blackwell Publishing Ltd, 2002: 305-19.
95. Di Biceglie AM. Hepatitis C Lancet 1998;251-351-355.
96. Shepard CW, Finelli L, Alter M. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. Lancet Infect Dis 2005; 5: 558-67.
97. Jochen ABB. Occupationally acquired hepatitis C virüs infection. Lancet 1992;339:304.
98. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E et al Hepatitis C hospital employees with needlestick injuries. Ann Intern Med 1991;115:367-69
99. Çelik İ. Akbulut A. (2007) Kronik hepatit C infeksiyonu. Köksal İ, Leblebicioğlu H. (Ed'ler). Kronik hepatitlerin tedavisinde güncel yaklaşımlar (s.121-136). Ankara: Bilimsel tıp yayınevi
100. Mondello P, Haiti S Vitale MG et al Anti-HCV antibodies in household contacts of patients with cirrhosis of the liver--preliminary results. Infection. 1992 Jan-Feb;20(1):51-2.
101. Alter MJ, Gallagher M, Morris TT, Moyer LA, Meeks EL et al Acute non A-E hepatitis in United States and the role of hepatitis G virus infection. N Engl J Med 1997;336:741-46.
102. Dienstag JL, NonA-NonB Hepatitis I. Recognition epidemiology and clinical features. Gastroenterology 1983;85:439-62.

103. Mert A, Şentürk H, Tabak F, ve ark. Anti HCV pozitifliği saptanan kan donörlerinin değerlendirilmesi. 2. ulusal hepatoloji kongresi kitapçığı 1997: 14 (p54)
104. Şentürk H, HCV Enfeksiyonu Klinik Bulgular ve Tanı. Tekeli E, Balık İ. (Eds). Viral Hepatit 2003 kitabında. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, İstanbul, 2003:222-5
105. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. Int J Med Sci 2006; 3 (2): 47-52.
106. Thomas DL, Ray SC, Lemon SM. Hepatitis C. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds). Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005: 1950-81.
107. Bacon BR. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. Hepatology 2002; 36 (suppl 1): S179-84.
108. Mehtap Ö. (2006). Kronik hepatit C tedavisinde peginterferon alfa 2a artı ribavirin kombinasyonu ile interferon alfa 2a artı ribavirin kombinasyonu tedavilerinin viral yanıt üzerine etkinliği. Uzmanlık Tezi. S.B.Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
109. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV- related liver disease. Int J Med Sci 2006; 3 (2): 35-40.
110. Arman D. (2007) Hepatit C tanısı. Köksal İ, Leblebicioğlu H.(Ed' ler). Kronik hepatitlerin tedavisinde güncel yaklaşımlar (s.137-146). Ankara: Bilimsel tıp yayınevi
111. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. Hepatology 2004; 39: 1147-71.
112. Walsh K, Alexander GJM. Update on chronic viral hepatitis. Postgrad Med J 2001;77:498-505.
113. Aygen B. (2007) Hepatit C'de tedavi ve izlem. Köksal İ, Leblebicioğlu H.(Ed' ler). Kronik hepatitlerin tedavisinde güncel yaklaşımlar (s.173-184). Ankara: Bilimsel tıp yayınevi
114. Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. Gastroenterology 2006; 130: 231-64
115. Sünbül M. Kronik Hepatit tedavisinde kullanılan antiviraller. Tabak F, Balık İ, Tekeli E, (ed' ler). Viral hepatit 2005. Birinci baskı. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, İstanbul 2005, ss 181-98.

116. Shad JA, Mchutchison JG. Current and future therapies of hepatitis C. Clin Liver Dis 2001; 5(2):335-359
117. Kaymakoglu S.Kronik C.Hepatiti. Demir K.(Ed.). Çapa Gastroenterohepatoloji Günleri- 2005. s.87-89
118. Pestka S. The human interferon- α species and receptors. Biopolymers (Pept Sci) 2000; 55:254-87.
119. Gota C, Calabrese L. Induction of clinical autoimmune disease by therapeutic interferon- α . Autoimmunity 2003; 36:511-8.
120. Huang MJ, Tsai SL, Huang BY, et al. Prevalence and significance of thyroid autoantibodies in patients with chronic virus infection: a prospective controlled study. Clin Endocrinol 1999 Apr; 50 (4): 503–9.
121. Preziosi D, La Rosal, Covini G, et al. Autoimmunity and thyroid function in patients with chronic active hepatitis treated with recombinant interferon alpha-2a. Eur J Endocrinol 1995 May; 132 (5): 587–93.
122. Kartal ED. ve ark. Adverse effects of high-dose interferon-alpha-2a treatment for chronic hepatitis B. Adv. Ther. 2007 Sep-Oct;24(5):963-71.
123. Morisco F, Mazziotti G, Rotondi M, et al. Interferon related thyroid autoimmunity and long term clinical outcome of chronic hepatitis C. Digest Liver Dis 2001;33:247-53
124. Ming-Chia Hsieh, Ming-Lung Yu, Wang-long Chuang, et al. Virologic factors related to interferon alfa induced thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C. J.E.Endocrinol 2000;142:431-437
125. Rönnblom LE, Alm GV, Oberg KE. Autoimmunity after alpha- interferon therapy for malignant carcinoid tumors. Ann Intern Med 1991; 115:178-83.
126. Dalgard O, Bjoro K et al. Thyroid dysfunction during treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha: no association with either interferon dosage or efficacy of therapy. J Intern Med. 2002 Oct;252(4):377-8; author reply 379
127. Marazuela M, Garcia-Buey L, et al. Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon-alpha therapy. Clin. Endocrinol. (Oxf). 1996 Jun; 44(6): 635-42
128. Kabbaj N, Guedira MM, El Atmani H, et al. Thyroid disorders during interferon alpha therapy in 625 patients with chronic hepatitis C: a prospective cohort study. Ann Endocrinol 2006; 67:343-7.
129. Földes I, David K, Horvath G. Et al. Thyroid dysfunctions in patients with viral hepatitis treated with interferon-alpha. Orv. Hetil. 2004 Jun 6;145(23):1211-6.