



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**KRONİK HEPATİT VE SİROZDA SERUM HYALURONİK ASİT
DÜZEYİ İLE HEPATİK FİBROZİS İLİŞKİSİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Esra Nur ADEMOĞLU

**ANKARA
2004**

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda bana teşvik ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, yetişmemde emeği geçen, her türlü sorunumda bana destek olan çok sevgili hocam klinik şefim Uzm. Dr. Erdal Eskioğlu'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan çok değerli hocalarım Doç Dr. Ersan Özarslan'a, Uzm. Dr. Tankut Köseoğlu'na, Uzm. Dr. Selma Karaahmetoğlu'na, Uzm. Dr. Şenay Arıkan'a, Doç. Dr. Ülkü Sarıtaş'a, Uzm. Dr. Müjde Aktürk'e, Uzm. Dr. Burçak Kayhan'a,

Beraber çalışmaktan her zaman mutluluk ve onur duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma,

Beni yetiştiren ve her zaman yanımda olan, desteklerini benden esirgemeyen çok sevgili aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Esra Nur ADEMOĞLU, 2004

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONU	3
2.1.1. Giriş.....	3
2.1.2. HBV İnfeksiyonunun Serolojik Teşhisi	6
2.1.3. Klinik ve Laboratuar Bulgular	8
2.2. KRONİK HEPATİT C ENFEKSİYONU	9
2.2.1. Giriş.....	9
2.2.2. Bulaşma Yolları	10
2.2.3. HCV Enfeksiyonundan Korunma	11
2.2.4. Serolojik Tanı.....	11
2.2.5. Tanı, Klinik ve Laboratuar Bulgular	14
2.2.6. Doğal Seyir.....	16
2.2.7. Tedavi.....	16
2.3. KRONİK HEPATİT PATOLOJİSİ.....	17
2.4. SİROZ	18
2.4.1. Patoloji	19
2.4.2. Etyoloji.....	19
2.4.2.1. Kanıtlanmış nedenler	20
2.4.2.2. Kanıtlanmamış nedenler	21
2.4.2.3. Nedeni bilinmeyenler	21
2.4.2.4. Klinik bulgular	21
2.4.2.5. Fizik muayene bulguları.....	22
2.4.3. Tanı.....	23
2.4.4. Prognoz	24

2.4.5. Komplikasyonlar	25
2.4.6. Tedavi.....	25
2.5. HEPATİK FİBROZİS	26
2.6. HYALURONİK ASİT	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. İSTATİKSEL ANALİZ	30
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ.....	41
ÖZET	42
SUMMARY	44
REFERANSLAR	46

KISALTMALAR

HCV	: Hepatit C virusu
HBV	: Hepatit B virusu
C geni	: Core geni
HbsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HBeAg	: Hepatit B e-antijen
Anti-HBc	: Anti-hepatit B core antijeni
HbcAg	: Hepatit B core antijeni
AST	: Aspartat aminotransferaz
ALT	: Alanin aminotransferaz
RIBA	: Recombinant immunoblot assay
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
PCR	: POLimeraz zincir tepkimesi
Ig M	: Immunglobulin M
AHC	: Akut hepatit C
KHC	: Kronik hepatit C
US	: Ultrason
CT	: Komputarize Tomografi
RES	: Retikuloendotelyal sistem
HA	: Hyaluronik asit
HABP	: Hyaluronik asit bağlayıcı protein
ANOVA	: Varyans analizi

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Kronik Hepatit Evrelemesi	18
Tablo 2. Sirozun sınıflaması	19
Tablo 3. Modifiye Child-Pugh sınıflaması	25
Tablo 4. Çalışmaya alınan olgu gruplarının demografik ve biyokimyasal verileri.....	33
Tablo 5. Kronik hepatit ve siroz grubunda hyaluronik asit düzeylerinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 6. Kronik hepatit ve siroz grubunda fibrozis derecelerine göre hyaluronik asit düzeylerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 7. Kronik hepatit hastalarında inflamasyon derecesine göre hyaluronik asit düzeylerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 8. Hyaluronik asit ile çeşitli parametreler arasında tek değişkenli korelasyon analizi	35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B ve C virüsleri kronik hepatitlerin major sebeplerindendir. Batı ülkelerinde viral hepatit ve buna bağlı karaciğer hastalıklarının en sık nedeni HCV iken, ülkemizde hepatit B birinci sırada gelmektedir. Hepatit B virüs enfeksiyonu vakalarının % 5-10'u kronikleşmekte, bunların da önemli bir bölümü siroza dönüşmektedir. Sirozlu olgularda hepatosellüler kanser gelişme riski arttığı için HBV enfeksiyonları önemli bir sağlık sorunudur. Hepatit C virusunun HBV'ye göre kronikleşme özelliğinin çok daha yüksek olması bu virusun önemini arttırmaktadır. HCV ile karşılaşan hastaların yaklaşık %85'inde kronikleşme ortaya çıkmakta ve kronik hepatit C hastalarının %20'sinde 20 yıl içinde siroz gelişmektedir. Siroz gelişen hastaların %1-5'inde de hepatosellüler karsinom ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda HCC gelişme hızı her yıl için %1-4'tür. Batı ülkelerinde siroza yol açan en önemli neden alkol kullanımıyken, Uzakdoğu, Ortadoğu ve bu kuşakta yer alan ülkemizde başlıca neden viral hepatitlerdir. Siroz, normal parankim dokunun kaybı, bağ dokusunun artışı, rejenerasyon nodüllerinin oluşması ve vasküler yapının bozulması ile karakterize, kronik, diffuz ve ilerleyici bir karaciğer iltihabıdır. Ciddi ve öldürücü bir hastalıktır. Prognozun saptanmasında teşhis ve tedavinin zamanı ve şekli önemli rol oynar. Sirozun ülkemizdeki en sık nedeninin kronik viral hepatitler olduğu göz önüne alınırsa, kronik hepatitlerin tanı, takip ve tedavisinin önemi anlaşılabacaktır.

Kronik viral hepatitlerde antiviral tedavinin amacı siroza ilerlemeyi ve dolayısıyla dekompanze karaciğer hastalığı ve hepatosellüler karsinoma gelişmesini engellemektir. Hastalar bu doğrultuda tedavi edildikleri sürece karaciğer fibrozisinin derecesini belirlememize yardımcı olacak parametreler önemini koruyacaktır. Bu parametreler sadece karaciğerdeki fibrozisi yansıtmayla kalmayıp aynı zamanda hastalığın ilerlemesini, antiviral tedavinin etkinliğini belirlemede faydalı olacaktır.

Karaciğer biopsisi kronik hepatitli hastalarda inflamasyon ve fibrozisin derecesini belirler. Bugünkü bilgiler ışığı altında antiviral tedaviye başlamadan önce rutin olarak yapılması önerilmektedir. Amaç orta derecede inflamasyon ve ileri

derecede fibrozisi olup tedaviden fayda görecek grubu hafif inflamasyon ve fibrozisi olan, tedaviden daha az fayda görecek olan gruptan ayırmaktır.

Karaciğer biopsisi güvenli bir invazif yöntem olmakla birlikte olguların yaklaşık %30'unda biopsi sonrası ağrı, %0.3'ünde ciddi komplikasyonlar ve %0.03'ünde ölüm bildirilmiştir. Bu yüzden karaciğer biopsisi yapılmadan fibrozisin evresini belirlemeye imkan sağlayacak basit ve non- invazif bir laboratuvar metodu araştırmaları güncellik kazanmıştır. Bu amaçla çeşitli laboratuvar parametreleri denenmişse de hiçbirinin spesifite ve sensitivitesi karaciğer biopsisinin yerini alacak kadar yüksek bulunmamıştır.

Çalışmamızda bağ dokusunun major bir komponenti olan fibrozis belirleyicilerinden hyaluronik asitin kronik hepatit ve siroz hastalarında serum düzeylerini inceledik ve hyaluronik asit ile fibrozis derecesi arasındaki ilişkiyi araştırdık. Ciddi fibrozis için yüksek pozitif veya negatif prediktif değeri olan markırlar bulunursa, karaciğer biopsi sayısının azaltılarak biopsinin getirdiği maliyet ve risklerin azaltılabileceğini düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONU

2.1.1. Giriş

Hepatit B virüsü (HBV), uzun kuluçka süreli hepatit, serum hepatiti, MS-2 hepatiti ve viral hepatit B diye isimlendirilen infeksiyon hastalığının etkenidir. HBV, Hepadnaviridae ailesinin orthohepadna-virus cinsinde yer alan hepatotropik, zarflı ve kısmen çift sarmallı bir DNA virüsüdür. Y aklaşık 42 nm çapında olup, sadece 3200 nükleotidden oluşan genomik yapısı nedeniyle bilinen tüm hayvan DNA virusları içinde en küçük olanıdır. Hepadnaviridae ailesinin üyeleri içinde insanlarda infeksiyon oluşturulan tek tür HBV'dir.

Son yıllarda moleküler biyoloji alanındaki gelişmeler HBV genom yapısının ortaya konmasında, nükleotid dizilişi ve gen bölgelerinin belirlenmesinde büyük katkılar sağlamıştır.

HBV genomu DNA sarmalında 4 tane protein kodlayan nükleik asit dizisi içermektedir. Bunlardan C (core veya nükleokapsid) geni major viral çekirdek veya nükleokapsid polipeptidlerini kodlar ve HbcAg'yi oluşturur. Bu proteinin karboksi ucundan kırılması ile oluşan protein Hbe Ag'nini kodlar. HBV'nin yüzey antijenini ve enfekte hastaların karaciğer ve serumlarında görülen eksik viral partikülleri S geni kodlamaktadır ve HbsAg'nini oluşturur. P geni, viral replikasyon sırasında önemli bir işleve sahip bulunan ve revers transkriptaz aktivitesine sahip bir enzim olan DNA polimeraz enzimini kodlar. X geni transkripsiyonunu transaktif eden X proteinini kodlar.

HBV en kolay karaciğer hücrelerinde ürer. 37C° 'ye 1 saat dayanabilmekte ve 60C°' yi geçtiğinde tahrip olmaktadır. Tek önemli rezervuarı insan olan HBV'nin 4 ana bulaşma paterni vardır; enfekte kan ya da vücut salgıları ile parenteral temas (perkütan), cinsel temas, enfekte anneden yeni doğana bulaşma (perinatal-vertikal), enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal).

HBV'nin bulaşmasında mevsim ve yaş faktörleri rol oynamaz. İnfeksiyonun yayılmasında su ve gıdaların önemi yoktur, çünkü fekal oral yolla HBV bulaşmaz.

Oral yolla bulaşma ancak infekte kanın hasarlanmış oral mukozaya temas etmesiyle gerçekleşebilir. Virüs geçişinde göz ve bütünlüğü bozulmuş deri de önemli rol oynar (1). Risk grupları; çoğul kan transfüzyonu yapılan hastalar, hemodializ hastaları, damar içi uyuşturucu bağımlıları, dövme yaptıranlar, sağlık personeli, eşcinseller, HBV taşıyıcılarının cinsel partnerleri, fahişeler, çok partnerli heteroseksüeller, HBV taşıyıcı annelerin bebekleri, kalabalık topluluklar halinde kötü hijyen ve düşük sosyo-ekonomik durumda yaşayanlar ve mental özürllüdür.

HBV enfeksiyonunun dünyadaki dağılımı coğrafi bölgeler, yaşa ve bulaşma yollarına göre farklılık gösterir. Dünyada HbsAg pozitifliği ortalama %2-10, AntiHBs pozitifliği ise ortalama %20-60'dır. Türkiye'de ise yapılan çeşitli çalışmalara göre HbsAg pozitifliği ortalaması %3.9-12.5, AntiHBs pozitifliği ortalaması %29-50 dir.

Akut hepatit B enfeksiyonunun inkübasyon dönemi 4-28 hafta olarak belirlenmiş, fakat çoğu vaka da bu aralık 60-180 gündür. Hepatitin ortaya çıkması serumda HBsAg'nin saptanmasından ortalama 4 hafta (1-7 hafta) sonradır (1,2). Viral hepatitler asemptomatik infeksiyondan fulminan hastalığa kadar değişen farklı klinik seyir göstermektedir. Hastalık çocuklarda ve gençlerde yetişkinlere göre daha hafif ve asemptomatik olarak seyretmektedir. Viral hepatitler asemptomatik infeksiyondan fulminan hastalığa kadar değişen farklı klinik seyir göstermektedir. Akut hepatitin başlangıç semptomları nonspesifiktir. Semptomatik akut hepatit B hafif ve anikterik veya daha ciddi ve ikterle birlikte olabilir. HBV ile enfekte olmuş erişkinlerin %5-20'sinde klinik olarak belirgin akut hepatit belirtileri ortaya çıkmaktadır. Tipik semptomları halsizlik ve yorgunluk olup bunu iştahsızlık, bulantı, kusma ve sağ üst kadranda hafif künt bir ağrı takip eder. Preikterik dönemdeki bu semptomlar genellikle 3-10 gün sürer. Bu dönemde iştahsızlık ile birlikte yemek ve sigara kokusu hastalarda bulantı oluşturur.

Sarılığın başlaması ve koyu idrar çıkması ile ikterik dönem başlar. İkterik vakalarda semptomlar ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya hızlıca düzelebilir. Sarılığın başlamasıyla hastalar genellikle kendilerini daha iyi hissederler. Hastaların bir kısmında birkaç gün süren hafif kaşıntı oluşur, nadiren kaşıntı uzayabilir, idrar koyu, dışkı açık veya çamur rengindedir (1). Sarılığın süresi genellikle 1-3 haftadır

ve 4 haftayı nadiren aşar. Viral hepatitli hastaların %25'inde halsizlik, baş ağrısı, myalji, titreme ve ateş gibi influenza benzeri hastalık semptomları görülür; ancak bu semptomlar daha ziyade A hepatitinde belirgindir ve B hepatitinde aşıkardır değildir (1,3,4). Akut hepatit B'li hastaların %10-20'sinde klinik olarak belirgin karaciğer hastalığı belirtilerinin başlamasından birkaç gün veya hafta önce eritematöz makülopapüler raş, ürtiker, artralji, nadiren artrit ve bazen de ateş ile kendini gösteren ve "serum hastalığına benzer sendrom" olarak isimlendirilen bir tablo mevcuttur. Preikterik dönemdeki bu belirtiler hepatit B'nin lehine teşhis koydurucudur. Bu tablo HBV'na bağılı olarak gelişen immün kompleks ile ilişkilidir. Bu semptomlar genellikle 2-10 gün sürer, sarılığın ortaya çıkmasıyla kalıcı değışiklik bırakmadan hızla ortadan kaybolur, nadiren haftalar veya aylarca sürebilir.

Akut ve kronik hepatitin seyri esnasında "serum hastalığına benzer sendrom" dan başka immün kompleks ile ilişkili olarak gelişen hastalıklar tanımlanmıştır. Poliarteritis nodoza'lı hastaların %69'unun HBV ile ilişkili olduğı gösterilmiştir. Ayrıca akut ve kronik hepatit B'nin seyri esnasında glomerulonefrit, mikst kriyoglobulinemi, agamaglobulinemi, Raynoud fenomeni, büllöz formasyon, eritema nodozum, ciddi depresyon, nörolojik hastalıklar (menenjit, Guillian Barré sendromu, myelit, ensefalit), hematolojik hastalıklar (agranulositoz, trombositopeni, aplastik anemi), EKG anomalileri, poliarterit, miyokardit, polimyaljia romatika gibi hastalıklar tanımlanmıştır (1,3,4). Yetişkinlerde akut hepatit B'nin klinik gidiş i akut hepatit A ve C'den daha ciddi olmaya eğilimlidir, ancak genel tabloda benzerlik vardır ve genellikle ayırt edilemez (1,4). Çoğı enfeksiyonda belirgin semptom ve bulgu olmamasına rağmen serum transaminaz aktvitesinde anormallik mevcuttur. Akut hepatit B hikayesi olmayanların serum markırlarında yüksek oranda taşıyıcılık olması, hastalığın sıklıkla subklinik olarak geçirildiğini düşündürmektedir. İktersiz olan bu tür olgularda ikterli olanlara göre daha çok kronik olma eğilimi vardır. Daha az sıklıkla HBV enfeksiyonu karaciğer fonksiyon anormalliğı olmadan ortaya çıkar ve sadece virus için spesifik serolojik tetkiklerle teşhis edilebilir (4).

Fizik muayenede sağ üst kadranda hassasiyet, hepatomegali, sklera, mukoza ve deride ikter mevcuttur. Hastaların %10-15'inde splenomegali tespit edilebilir. Servikal lenfadenopati özellikle arka servikal bölgede palpe edilebilir. Çocuklar genellikle 2 haftada, erişkinler ise 4-6 haftada iyileşir (1).

Akut hepatit B’de laboratuvar testleri normaldir veya orta derecede azalmış hematokrit veya hemoglobine rastlanır. Lökosit sayısı normal, granülositopeni ve rölatif lenfositoz olabilir. Geçici steatore erken hastalık döneminde olabilir (1). 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 u/ml’nin üzerindedir ve alanin aminotransferaz (ALT), genelde aspartat aminotransferaz (AST)’dan daha fazla yüksektir (1,2). Pik seviyeleri karaciğer hastalığı ile doğru orantılıdır, ancak prognostik faktör değildir. Serum alkalen fosfataz seviyesi normal veya hafif yükselmiştir. Serum albumin ve globulin konsantrasyonu genelde normaldir (1). 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 (2).

2.1.2. HBV İnfeksiyonunun Serolojik Teşhisi

Akut viral hepatit B’yi klinik olarak diğer hepatitlerden ayırmak güçtür ve tanısı spesifik serolojik testlerle konulmalıdır. HBV ile temastan 1-12 hafta sonra veya semptomların başlangıcından 2-8 hafta önce inkübasyon periyodu boyunca HBsAg serumda saptanır ve 3 ay sonra kaybolur (1,4,5). HBsAg’nin 3 aydan daha uzun süre sebat etmesi kronik hepatit B enfeksiyonu gelişeceğini işaret etmektedir. Yetişkinlerin %95’inde HBsAg kaybolur, %5’inde kronik HBsAg taşıyıcılığı gelişir. Kronik HBsAg taşıyıcılığı enfekte olan yenidoğanlarda %90, bebeklerde %50 ve çocuklarda %20 oranlarında gerçekleşmektedir (4,5). HBsAg taşıyıcılığının yüksek olduğu risk gruplarında sadece HBsAg pozitifliği ile akut hepatit tanısı koymak doğru değildir. Hasta kronik HBsAg taşıyıcısı olabilir ve üzerine başka bir etkene bağlı karaciğer hasarı eklenebilir (3).

Anti-HBs, HBsAg kaybolduktan sonra ve genellikle hastalığın başlangıcından 3 ay sonra ortaya çıkar, iyileşmeyi ve immüniteyi gösterir. Anti-HBs çoğu kişilerde hayat boyu kalıcıdır. Anti-HBs ile birlikte Anti-HBc IgG pozitifliği doğal

immüniteyi, sadece Anti-HBs pozitifliği aşılama ile oluşan koruyuculuğu gösterir. Ayrıca hepatit B taşıyıcılarının %10-40'ında düşük titrede anti-HBs olabilir. Bu durum, mekanizma kesin olmamakla birlikte farklı subtiplerle aynı zamanda infeksiyon olmasına bağlanmaktadır (1-6). 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'in varlığı akut infeksiyonu gösteren en önemli markerdir. Anti-HBc IgM'in sebat etmesi hastalığın kronikleşeceğinin işaretidir. Anti-HBc IgM kronik HBV infeksiyonunda düşük titrede bulunur. HBV'na maruz kalanlarda Anti-HBc IgG yıllarca veya hayat boyu pozitif kalabilir. HBsAg taşıyıcılarında Anti-HBc IgG yüksek titrede bulunur. Anti-HBs olmadan yüksek titrede anti-HBc IgG olması viral infeksiyonun devam ettiğini gösterir. Anti-HBs ile birlikte Anti-HBc IgG'nin düşük titrelerde bulunması hepatit B infeksiyonunun çok eskiden geçirildiğini gösterir (4,6). HBeAg viral replikasyonun devam ettiğini ve infektiviteyi gösterir, HBsAg'den kısa bir süre sonra pozitifleşir, 10 haftadan daha uzun süre devam etmesi infeksiyonun kronikleşeceğinin belirtisidir. Anti-HBe nisbeten düşük infektivitenin ve hastalığın tamamen iyileşeceğinin güçlü bir göstergesidir. Anti-HBe genellikle akut infeksiyondan yıllar sonra kaybolur. HBV-DNA viral replikasyonun en sensitif göstergesidir. HBsAg varlığında PCR ile serumda HBV-DNA tespiti viremi düzeyini ortaya koyan en iyi markerdir ve serum transaminaz düzeyleri ile koreledir (1,4,6).

Sağlıklı yetişkinlerde akut infeksiyondan sonra kronikleşme riski %5 civarındadır. Altı aydan uzun süre serumda HBsAg tespit edilmesi taşıyıcılığı ifade eder. Serum transaminaz değerleri normal olan ve karaciğer hastalığının diğer belirtileri olmayan HBsAg pozitif kişilere sağlıklı taşıyıcı terimi kullanılmaktadır (6,7). Kronik HBsAg taşıyıcılarının sadece %1-2'sinin her yıl HBsAg negatif olacakları tahmin edilmektedir. HBeAg kaybolduğu zaman HBV replikasyonu sona erer ve kronik HBsAg taşıyıcıları infeksiyonun nonreplikatif dönemine geçerler. HBeAg-AntiHBe serokonversiyonunun yıllık %2.7-25 oranlarında gerçekleştiği bildirilmektedir (6). Genellikle taşıyıcılarda Anti-HBc pozitifdir. HBeAg'nin pozitif, Anti-HBe'nin negatif olması viral replikasyonun olduğunu; HBeAg'nin negatif Anti-HBe'nin pozitif olması replikasyonun sona erdiğini gösterir. Ancak bazı durumlarda

Anti-HBe pozitif olmasına rağmen HBV-DNA'nın pozitif olması mutant bir HBV infeksiyonunu gösterir (7). Bu durum kronik hepatitlerde prognoz ve tedavinin belirlenmesi bakımından oldukça önemlidir. Anti-HBe pozitif olgularda %20, HBeAg pozitif olgularda %80 oranında HBV-DNA'nın gösterilmesi, HBsAg pozitif vakalarda viral replikasyonun varlığını göstermesi bakımından özellikle kronik hepatitlerde PCR ile HBV-DNA bakılmasını zorunlu hale getirmiştir (8).

Hastalığın kronikleşmesi karaciğerde viral replikasyonun devam etmesine ve hastanın immünolojik durumuna bağlıdır. Virüsün atılamaması muhtemelen HBV antijenini tanıyan spesifik T hücre yetmezliğiyle ilişkilidir. Eğer konağın immün cevabı zayıf ise, karaciğer hasarı oluşmaksızın normal karaciğer fonksiyonu ile birlikte virüs çoğalmaya devam eder. Böyle hastalar sağlıklı taşıyıcıdır. Hücresel immün cevabı biraz daha iyi olan hastalarda hepatosellüler nekroz devam eder, fakat hücresel cevap virüsü temizlemek için yetersiz olduğundan hastalık kronik hepatitle sonuçlanır.

2.1.3. Klinik ve Laboratuvar Bulgular

Kronik hepatit sıklıkla sessiz bir hastalıktır. Çoğu hasta akut bir hastalık dönemi geçirdiğini hatırlamaz. Teşhis genellikle donör olarak kan verme esnasında veya rutin kan taraması sırasında HBsAg pozitif bulunduğu ve serum transaminazlarında orta derecede yükselik tespit edildiği zaman konabilir. Semptomlar karaciğer hasarının ciddiyeti ile korele değildir. Kronik hepatit B'de en önemli genel semptom yorgunluktur. Diğer semptomlar bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları şeklindedir. Klinik bulgular sarılık, nadiren örümcek nevüs, büyük veya küçük karaciğer ve splenomegalidir. Asit ve özafagus varis kanamaları geç ortaya çıkan portal hipertansiyon belirtileridir.

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 şiddette <100 IU, orta şiddette 100-400, ağır şiddette >400 IU olarak kullanılmaktadır. HBsAg taşıyıcılığı ile kronik hepatit arasındaki ayırım, karaciğerdeki kronik nekroinflamatuvar hastalığın histolojik olarak ortaya konması ile

mümkündür. HBsAg pozitif, serum transaminazları yüksek olan kronik hepatitli bir hastada immünohistokimyasal yöntemlerle HBsAg ve HBcAg'nin gösterilmesi kesin teşhis koydurucudur (7).

Geçmiş yıllarda, karaciğerin histolojik incelemesine göre kronik persistan, kronik aktif ve kronik lobuler hepatit terimleri kullanılmaktayken yeni sınıflandırmaya göre kronik hepatit terimi kullanılmakta, histolojik aktivite indeksi skoru ve evresine göre değerlendirilmektedir (4,7).

2.2. KRONİK HEPATİT C ENFEKSİYONU

2.2.1. Giriş

Hepatit C virusu (HCV)'nun neden olduğu C tipi viral hepatit, dünyanın başlıca sağlık problemlerinden biridir. Yaklaşık 200 milyon insan HCV ile enfektedir. Avrupa'da prevalans %0.5-2 arasında değişmektedir. Dünyada HCV'ye bağlı kronik hepatit prevalansı %0.1-5 arasında değişmekte olup, ortalama %3 civarındadır. Amerika'da 4 milyon, Batı Avrupa'da 5 milyon kronik HCV taşıyıcısı mevcuttur. Ülkemizde Anti-HCV pozitifliği %1 civarında olmasına rağmen, kronik hepatit ve karaciğer sirozundaki katkısı yaklaşık %5 civarındadır. HCV'nin önemli özelliklerinden biri oldukça yüksek oranlarda (%80) kronikleşmesi, diğeri ise kronik enfeksiyonun genelde asemptomatik seyretmesidir.

Hepatit C virüsü parenteral yolla bulaşan non-A non-B hepatitlerinin en önemli etkenidir. HCV 40-50 nm büyüklüğünde lipid bir zarf taşıyan küçük bir virustur (9). Hücre kültüründe üretilmeyişi ve serumda düşük titrelerde bulunmasından dolayı viriyonun özellikleri ayrıntılı olarak bilinmemektedir. Yakın zamanlarda HCV'nin immün elektron mikroskopi ile görüntülenmesi başarılabilmiş, 55-65 nm büyüklüğünde, üzerinde zarfı delerek çıkan ince dikensi yapılar taşıyan partiküller saptanmıştır. Birçok RNA virüsünde olduğu gibi HCV'nin de genom düzeyinde değişkenliği fazladır. Bunun nedeni, çok iyi bilindiği gibi, RNA'ya bağımlı RNA polimerazların "proofreading" (düzeltme) aktivitelerinin olmamasıdır. HCV viriyonlarının kandaki yarı ömrünün yaklaşık 2.5 saat olduğu kronik olarak enfekte olan bir kişide her gün, 1.0×10^{10} viriyon olduğu hesaplanmaktadır. Bu şekilde, genomun kısalığı, mutasyon oranının fazlalığı ve virüs topluluğunun

genişliği, infekte kişideki virüs topluluğunun bir ya da daha fazla nükleotid farklılığından oluşan, birbirinden farklı virüslerin toplamı olmasına yol açmaktadır. HCV genom yapısının infekte konakta oluşan bu özelliği sayesinde yaşadığı ortama olağanüstü bir adaptasyon sağlamaktadır. Her an bir başkasından çok az farklar taşıyan virüs toplulukları diğerlerine göre avantajlı duruma geçebilmekte, böylece o belli grup çoğalarak enfeksiyonu sürdürmede hakim olmakta ve enfeksiyonun sürekliliği sağlanmaktadır.

2.2.2. Bulaşma Yolları

1986 yılından önce yapılan vaka-kontrol çalışmalarında akut semptomatik non-A, non-B hepatitleri ile kan transfüzyonu öyküsünün bulunması, intravenöz ilaç enfeksiyonu, kanla sık olarak teması söz konusu olan sağlık çalışanı, hepatitli hasta ile cinsel veya aile içi temas öyküsü, multipl cinsel partner öyküsü ve düşük sosyo-ekonomik seviye arasında önemli bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir (10). Kan ve kan ürünleri ile direkt perkütan temas veya enfeksiyöz donörlerden yapılan doku veya organ transplantasyonları ve intravenöz ilaç bağımlılarında ortak iğne kullanımı etkin bulaşma yolları arasında sayılmaktadır. Viral inaktivasyon işlemi yapılmamış faktör konsantresi ile tedavi edilen hemofilili hastalar ve intravenöz ilaç bağımlıları arasında anti-HCV prevalansı %90 oranına kadar yükselebilir. Günümüzde enfeksiyöz kan vericilerin tarama testi ile elimine edilmesi nedeniyle HCV transfüzyonla seyrek olarak bulaşmaktadır ve transfüzyona bağlı HCV enfeksiyonu riski %0.1-0.01 arasındadır. Ayrıca pıhtılaşma faktör konsantrelerinin çift viral inaktivasyon etkinliği ile inaktive edilmeleri ile bu kan ürünlerinin HCV enfeksiyonu kaynağı olmaları dışlanmaktadır (11,12).

İnfeksiyöz kanla temas sonucu bulaşma riski olan diğer gruplar arasında sağlık çalışanları ve hemodiyaliz hastaları vardır. Hastanede görevli sağlık çalışanları arasında yapılan seroprevalans çalışmalarında ortalama anti-HCV oranı %1 olarak bildirilmektedir. Hemodiyaliz hastaları arasında anti-HCV seropozitifliği %10-20 arasında değişmektedir. Anti-HCV pozitifliği konfirme edilen kan donörlerinin %40-90'ında kanla perkütan temas (transfüzyon veya I.V. ilaç bağımlılığı gibi) öyküsü mevcuttur. HCV enfeksiyonu riskini arttıran diğer faktörler arasında; major cerrahi

girişimi öyküsü, tek kullanımlık olmayan iğne kullanımı, tüberküloz öyküsü ve uzun süreli hospitalize edilme bilinmektedir (11,12).

HCV anneden yeni doğana vertikal olarak geçebilir. Genellikle dolaşımda viral yükü yüksek olan anneler neonatlarını infekte etmektedirler. Akut enfeksiyon gelişen bebeklerin büyük çoğunluğunda enfeksiyon kronikleşmekte ve akut fulminan hepatit oldukça seyrek bir kliniklidir. HCV anneden bebeğe vertikal bulaşması HBV'ye kıyasla oldukça düşük orandadır (13-16).

2.2.3. HCV Enfeksiyonundan Korunma

Kan donörlerinin anti-HCV için taranmasından sonra transfüzyona bağlı HCV enfeksiyonu riskinde belirgin bir azalma oldu. 1. kuşak ELISA ile yapılan taramalarda Japonya, İspanya ve ABD gibi genotip 1 HCV'nün predominant olduğu ülkelerde bulaşma riski %80 azaltmıştır (17). 2. kuşak EIA ile risk %0.5'den daha düşüktür. Seyrek olarak donörün exposurla serokonversiyon arasındaki pencere periyodunda olduğu kan transfüzyonlarında bulaşma olmaktadır. Ayrıca plazmanın anti-HCV için taramalarında solvent-deterjan tedavisi en efektif yöntem olup yaygın olarak kullanılmaktadır. Böylelikle pıhtılaşma faktör konsantrelerinden ve immünglobulinlerden HCV'nin bulaşması elimine edilmektedir.

Hastane enfeksiyonu olarak bulaşmanın mekanizmaları net değildir. Cerrahi girişimler sırasında yaralanmaların büyük çoğunluğunda cerrahi tekniklerde basit değişikliklerle, enstrümanları ve barrier materyallerini geliştirerek kaçınılabılır.

2.2.4. Serolojik Tanı

RNA'ya bağımlı HCV enfeksiyonu tanısı için bugün kullanılan en pratik yöntem antikör aranmasıdır. Bu amaçla çeşitli rekombinant ve sentetik antijenlerin kullanıldığı ELISA testleri geliştirilmiştir. Bugüne dek üç kuşak ELISA testi kullanılmıştır. Bir sonra çıkan her test HCV serolojisini bir adım ileriye götürmüştür.

ELISA pozitifliği, ALT düzeyi yüksekliği ve parenteral bir risk faktörü aksi kanıtlanmadıkça aktif HCV enfeksiyonu göstergesidir. Bu kişilere bir sonraki aşamada serum HCV RNA testi yapılması önerilmektedir. Özellikle düşük derecede

HCV infeksiyonu riski olan kan donörlerinde, yanlış pozitifliğe sık rastlanıldığı için, antikor özgüllüğünün doğrulanması gerekmekte ve ek testlere başvurulmaktadır. Bunun için ELISA testlerinin geliştirilmesi ile koşut olarak doğrulama testleri de geliştirilmiştir. Bu testler bugün üç kuşaktan oluşmaktadır. Bunlardan en çok bilineni RIBA adı verilen "recombinant immunoblot assay"dir. HIV infeksiyonu tanısında sık olarak başvuru alan, çok iyi bildiğimiz western blot testi gibi, bu testte (ve diğer immüno blot testlerde) de başlıca ELISA'da da kullanılan antijenler kullanılmakta, ELISA'dan farklı olarak, bu kez, her antijene karşı oluşmuş antikor ayrı ayrı saptanabilmektedir. Bu testlerde kullanılan antijenler rekombinant ya da sentetik antijenlerdir ve genellikle en az iki tanesine karşı pozitiflik testin doğrulanmış sayılması için yeterli kabul edilmektedir. Tek bir antijen pozitifliği "indetermine" denilen, "doğrulanamama" durumudur. Gerek RIBA "indeterminate", gerekse çeşitli RIBA testlerinin HCV infeksiyonunun tanısında kullanılan çeşitli yöntemlerden (ELISA ile anti-HCV, PCR ile HCV RNA, serum ALT-AST miktarları, histopatolojik yöntemler) kullanıma en son girmiş olanı serum/plazma HCV RNA miktarının saptanmasıdır. Özellikle kronik HCV infeksiyonunda hastalığın gidişi ve tedavinin takibinde önem kazanmıştır. Bugün bunu kanıtlayan birçok çalışma yayınlanmış durumdadır. 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. Bugün kantitatif yöntemler moleküler yöntemler olarak PCR ve PCR dışı yöntemler olarak kullanıma girmişlerdir. Hedef molekül virüsün RNA'sıdır. Tüm yöntemler performanslarının karşılaştırılması için birçok çalışma yapılmıştır (18).

HCV'ye karşı oluşan IgM tipi antikorlarla ilgili de birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda elde edilen bulgular IgM tipi antikor saptanmasının akut infeksiyon göstergesi olarak değeri olmadığı yönündedir (19). Akut dönemde IgM saptanmayabildiği gibi, infeksiyonu geçirdikten sonra geç dönemde ortaya çıkabilmekte, kaybolmakta ya da uzun süre boyunca saptanabilmektedirler. Yani HCV'ye özgül IgM'ler, HCV infeksiyonu sırasında herhangi bir zamanda saptanabilmektedirler.

Hasta tanısı ve izleminde HCV RNA'nın kalitatif ve kantitatif saptanması birçok durumda gerekli olmaktadır (20). Bunları sıralamak gerekirse:

- 1) Akut enfeksiyon tanısında kullanılır. Serokonversiyon öncesinde virüsle ilgili ilk saptanabilen markırdır. Antikor testlerinin pozitifleşmesinden haftalar önce serum/plazmada HCV RNA saptanabilir.
- 2) Kronik hepatitli ancak antikor testleri negatif ya da "indetermine" olan hastalar. Bağışıklık yetmezliği olan ya da hemodiyaliz hastalarında bu duruma sıklıkla rastlanılır.
- 3) ALT düzeyleri normal kişilerde HCV enfeksiyonu tanısında kullanılır.
- 4) Antiviral tedavinin takibinde kullanılır.

Tedavi öncesi virüs yükünün bilinmesi önemli olabilir. Virüs yükü az olan kişilerin tedaviye daha iyi yanıt vermeleri bekleneceği gibi, çok olan kişiler için farklı tedavi protokolleri düzenlenebilir. Tedavi sırasında virüs yükü düzeylerinin hiç değişmemesi tedavi protokolünün gözden geçirilmesini gerektirebilir. Serumda HCV RNA düzeylerinin saptanamayacak duruma gelmesi tedaviye yanıt alındığı anlamına gelebilir. Tedavi ve hastalığın gidişi ile ilgili çalışmalarda HCV RNA düzeylerinin saptanması yeni bilgilere ışık tutabilir.

Hepatit C'nin akut dönemde tanımlanması oldukça güçtür. Bunun en önemli nedeni akut hepatit C (AHC) olgularının çoğunun anikterik ve subklinik seyretmesidir. Global olarak AHC'nin ikterik olanları %25'in altındadır. Bu olguların bile bir kısmının AHC olduğu anlaşılamamaktadır. Çünkü tanıda kullanılan anti-HCV antikorlarının saptanabilir düzeye ulaşması, genellikle, ikterin başlamasından sonra olmaktadır. Bu devrede tanı serumda HCV-RNA'nın saptanmasıyla mümkündür. Bu da oldukça pahalı bir testtir ve ancak büyük merkezlerde yapılabilmektedir. AHC'nin inkübasyon periyodu ortalama 6-8 haftadır. Kan ve kan ürünleri ile bulaşan hepatit C'nin inkübasyon periyodu daha kısadır: 2-4 hafta. AHC'de serum ALT düzeyi genellikle 600 U/l'yi aşmaz ve eğer varsa, ikter 4 haftadan daha uzun sürmez. Fulminan hepatit gelişimi çok nadirdir. AHC geçirenlerin ortalama %25'inde iyileşme olup olay kronikleşmezken, %25'inde de karaciğerdeki harabiyet hafif düzeyde kalmakta ve ciddi bir ilerleme göstermemektedir. Hastaların yarısında ise ilerleyici bir seyir görülmektedir. Bu

hastalarda serum ALT düzeyi ya sürekli yüksek kalmakta ya da zaman zaman yükselip zaman zaman da normal sınırlar içerisine inmektedir (flüktüasyon). Bazı hastalarda ise serum ALT düzeyi kalıcı olarak normal sınırlar içerisinde olmasına rağmen histolojik olarak progresyon görülmektedir. Kronik hepatit C (KHC) tanısı konulanların çoğunda bir akut hepatit hikayesi yoktur (21-31). Eğer olay dekompanse siroz veya hepatoselüler karsinom (HKS) aşamasına gelmemişse kronik hepatit C (KHC) tanısı konulan kişilerin yarısından fazlasında bu tanı ya kan bağıışı esnasında, ya da check-up amacıyla yapılan bir tetkikte veya herhangi bir nedenle yapılan tetkikler sonucunda konulmaktadır. Dolayısıyla KHC tanısı konulanların yarısından fazlasında yakınma yoktur. Rastgele yapılan bir check-up esnasında veya hekime herhangi bir yakınma nedeniyle başvuran kişilerde saptanan anti-HCV pozitifliklerinin ise %90'ında serum ALT düzeyinde sürekli veya geçici yükselmeler vardır ve serumda HCV-RNA bulunmaktadır. Sonuçta gerçekten rastlantısal anti-HCV pozitif bulunanların bir kısmında aktif HCV enfeksiyonu yoktur. HCV-RNA pozitif bulunan, yani aktif enfeksiyonu olanların ise hemen tümünde, serum ALT düzeyi kalıcı olarak normal sınırlar içerisinde de olsa, karaciğerde histolojik değişiklikler mevcuttur (32). Hatta, az sayıda dahi olsa, siroz bulunabilmesi bile söz konusu olabilmektedir. Serum ALT düzeyi geçici de olsa yüksek olan bir kişinin tetkikleri arasında anti-HCV mutlaka yer almalıdır. Bu yüksekliği izah edecek örneğin alkol alımı gibi bir başka neden bu gereksinimi ortadan kaldırmaz. Alkole bağlı olduğu düşünülen karaciğer hastalıklarında anti-HCV pozitifliğine seyrek olmayarak rastlanılmaktadır. Hepatit B işaretleyicileri pozitif bulunan bir kişide de bu gereksinim vardır. Çünkü HBV sağlıklı taşıyıcılığı yanında KHC olabilir veya ko-enfeksiyon bulunabilir. KHC bulunan hastaların da Hepatit B ve hatta A açısından araştırılmaları ve eğer bu virüslerle karşılaşmamışlarsa onlara karşı aşılarnmaları uygun olur.

2.2.5. Tanı, Klinik ve Laboratuvar Bulgular

Siroz aşamasına gelmemiş bir KHC'li hasta genellikle asemptomatik olmakla birlikte, halsizlik, çabuk yorulma, kuşkulu ağrılar (kas, eklem, karın sağ üst kadrn ağrıları gibi) ve dispepsi gibi yakınmaları da olabilir. Eğer hepatit C ile ilişkili

olduğu düşünölen ekstrahepatik hastalıklar (kriyoglobulinemi, liken planus vs.) varsa bunlara ait yakınmalar da bulunacaktır. Histolojik olarak siroz saptanmasına karşın dekompanse siroz (portal hipertansiyon) gelişmemiş hastaların önemli bir kısmında ise yukarıdaki yakınmalar bulunabilir. Dekompanse siroz aşamasında ise yakınmalar herhangi bir dekompanse sirozdan çok farklı değildir (17). Bu hastalarda dekompanse siroz aşamasında dahi anoreksi yoktur. Anoreksi HSK gelişimini şüphelendirmelidir. Ülkemizde KHC tanısı konulanların %30'unda kan veya kan ürünü transfüzyonu hikayesi varken, %70'inde böyle bir hikaye yoktur (33). Hepatit C kuşulanılan kişilere, her hastaya olduğu gibi, ciddi bir fizik muayene yapılması ihmal edilmemelidir. Bu fizik muayenede, kronik karaciğer hastalığının periferik bulguları (palmar, eritem, spider angioma, jinekomasti, ekimozlar, kas atrofisi) yanında, hepatomegali, splenomegali, kollateraller, asit gibi abdominal bulgular da dikkatle araştırılmalıdır. KHC'de en sık rastlanan bulgu hepatomegalidir. Söz edilen diğer bulgulara ise siroz ve sıklıkla da dekompanse siroz aşamasında rastlanılmaktadır.

KHC'de görüntöleme yöntemleri genellikle tamamen normal bulunmaktadır. Siroz geliştiğinde US ve BT'de karaciğer strüktüründe değişiklikler, portal hipertansiyon geliştiğinde ise splenomegali, asit gibi bulgular saptanabilir. Hafif bir splenomegaliye, portal hipertansiyon, gelişmeden de rastlanabilir. Bu görüntöleme yöntemleri KHC'ye bağılı siroz zemininde hepatoselöler karsinom gelişimini saptamakta özellikle yararlıdırlar. Sonuçta KHC'nin tanısında ve izleminde laboratuvar tetkikleri ve histolojik inceleme ön plandadır, yakınmalar ya yoktur ya da özgül değildir. Fizik muayene bulguları, eğer varsa, hastalığın ileri devrelerine kadar hepatomegali (bazen de splenomegali) ile sınırlıdır. Bazen bu bile yoktur. Görüntöleme yöntemlerinde de ileri devrelere kadar hiçbir anormallik bulunmamaktadır. Dolayısıyla güvenilir laboratuvar yöntemlerine ihtiyaç vardır. Anti-HCV tayininde, şu anda terkedilmiş olan, 1. kuşak ELISA testlerinde yalancı pozitiflik oranı oldukça yüksekti. Yaygın olarak kullanılmakta olan 2. ve 3. kuşak ELISA testlerinin duyarlılık ve özgüllükleri oldukça yüksektir. Ancak kan donörlerinde 2. kuşak ELISA ile pozitif bulunan örneklerin %50'sinde, ELISA 3 ile pozitif bulunan örneklerin ise %75'inde RIBA (Rekombinan Immuno-Blot Analiz) doğrulama testi negatif veya indetermine (kuşkulu) bulunmaktadır. Bu anti-HCV +,

RIBA negatif veya kuşkulu kişilerin durumlarının ne olduğuna karar verilmesinde bazen güçlükle karşılaşmaktadır. Ancak genel görüş, RIBA negatif bulunanlarda aktif infeksiyon bulunmadığı yolundadır. RIBA -, Anti-HCV + olanlar, AHC geçirip hastalığı kronikleşmeyenler olabilir. Bunların arasında az sayıda da olsa yalancı anti-HCV pozitifler de bulunabilir. Bunların çoğu HCV-RNA negatiftir ve serum ALT düzeyleri de normal sınırların içerisinde bulunmaktadır. RIBA kuşkulu sonuç verenlerin ise bir kısmı RIBA +, bir kısmı ise RIBA - durumdadır. Anti-HCV pozitif bulunanlarda serum ALT, AST, bilirubin, alkalen fosfataz ve gamaglutamil transpeptidaz, protrombin zamanı tayini ve tam kan sayımı gerekmektedir. Bunlar normal bulunduğunda serum ALT düzeyinin birkaç ay arayla 3 kez tekrar edilmesi gerekir. Yine normal değerler bulunursa ve fizik muayenede de anormallik yoksa bunlardan HCV-RNA tayini gereksizdir. Eğer serum ALT yüksekse HCV-RNA tayin edilmeli ve bu da pozitif bulunursa karaciğer biyopsisi yapılarak tedavi düşünülmelidir. HCV-RNA negatifse ALT yüksekliği hepatit C dışı bir nedene bağlı olabilir. HCV-RNA tayininde PCR tekniği kullanılmaktadır ve tetkik güvenilirliği ispatlanmış bir laboratuvarla yapılmalıdır. Aksi taktirde hata oranı çok yüksektir. Serum HCV-RNA düzeyi ve genotip tayini ise, genellikle, araştırma protokolleri çerçevesinde yapılmaktadır.

2.2.6. Doğal Seyir

Bu konu üzerinde yoğun tartışmalar olmaktadır. Global olarak tüm KHC'lerin %25'inde siroz gelişmektedir. Bu gelişme infeksiyöz etkenin alınmasından yaklaşık 20 yıl sonra olmaktadır. Siroz gelişenlerde dekompanseasyon ve terminal hepatik yetersizlik riski yanında her yıl için %1-5 hepatoselüler karsinom gelişme olasılığı söz konusudur (34).

2.2.7. Tedavi

Günümüzde ideal tedavinin kombine tedavi olduğu görüşü benimsenmektedir. Kombine tedavi ya interferon ve ribavirinle veya son yıllarda tedavi alanına giren ve benimsenen pegile interferon ve ribavirinle yapılmaktadır. Özellikle ikinci tedavi yönteminin diğer tedavilere belirgin bir üstünlüğü olduğu

görüşü yaygınlaşmaktadır. Devamlı virolojik cevabın %50'nin üzerinde olduğu vurgulanmaktadır.

2.3. KRONİK HEPATİT PATOLOJİSİ

Knodell ve arkadaşları 1981 yılında nekroinflamatuvar ve fibrotik değişiklikleri içine alan bir skorlama tablosu geliştirmiştir. Ancak zaman içinde viral hepatitlerdeki gelişmeye cevap veremediği ve bu sınıflamadaki tanımlamaların bir hasarın derecelendirilmesi olduğu göz ardı edilerek, temelinde yatan etiolojinin unutulur hale geldiği görülmüştür. Sonradan HCV ile ilişkili markır'ların gelişmesi ile sağlanan gözlemler, interferon tedavi gelişmelerinin ortaya çıkması ile tedavi sonuçlarının daha doğru hesaplanabilmesinin gereği ortaya çıkmıştır. Dünya Gastroenteroloji Kongresinde, 1994'de bu konudaki fikir birliği sağlanan sonuçlar yayınlanmış, 1995 yılında 16 patolog grubu, KH tablosunu grade ve evre içeren nümerik değerlendirmeler şeklinde değişikliğe uğratmıştır. Burada grade, iltihap ve nekrozun şiddetidir. Evre, hastalığın strüktürel progresyonudur. Kimyasal ve immünolojik etiolojiler gibi diğer nedenlere bağlı KH' ler için de aynı grade ve evreleme sistemi kullanılır. Scheuer'in geliştirdiği skorlama tabloları KVH morfolojik değerlendirilmelerinde uniformiteyi sağlamada katkı sağlarlar (35-37) (Tablo 1). Ancak her vakanın ele alınışında histolojik değişiklikler dışında tüm laboratuvar, klinik semptomlar ve viral durum göz önüne alınmalıdır.

1. Kronik Hepatit B: Diğer VH'lerden kesin farklılık içermemekle birlikte, hepatosit hasarı bunda genellikle diğerlerinden daha şiddetli tespit edilir. Portal iltihabın azlığına karşılık, daha fazla perivenüler iltihap ve hepatosit hasarı, daha aktif sinüzoidal hücre görülebilir. Hasarda santrlobüler belirginlik yanında, lobüler lenfositlerin hasarlı veya hasarsız hepatositlerle komşuluğu, hatta bazen hepatosit sitoplazmasında yer alışı ekseri gözlenir. Ne köprüleşme nekrozu, ne de piecemeal nekrozun kronikleşme için iyi bir prediktör olmadığı tespit edilirken, akut hastalıkta piecemeal nekrozun komplikasyonsuz örneklerle göre daha muhtemel kronikliği işaret edebileceği görülmüştür (38,39). Bu da kronikleşmede morfolojinin güvenilir bir kriter olarak kullanılmamasının uygun olacağını işaret eder.

2. Kronik Hepatit C: Nekroinflamasyon ve fibrozis gibi genel hepatit bulguları geliştirir. Bu iki parametre skorlama sistemi ile değerlendirilir. Hepatit B de olduğu gibi, hasarlı hepatositlerin, her ne kadar direkt viral sitopatojenlik de muhtemelse de immun yolla olduğu kabul edilir. Bir kısım kantitatif patolojik değişiklik, bir ipucu oluşturacak şekilde, hepatit C ile daha fazla bulunur görülmektedir. Bunlar içinde, parankimin hafif fakat sabit bir nekroinflamasyonu bulunur. Sinüzoidlerde daha sık lenfositosis, ayrıca Mallory-benzeri materyel bulunması, bazı vakalarda birçok irregüler şekilli asidofilik cisimcik söz konusudur. Makro ve mikroveziküler steatoz önemli bulgularındandır. Rastlanma sıklığı değişken olmakla birlikte, ekseri hafif dereceldedir. Portal alanlarda lenfositik infiltrasyon tipiktir. Bazen primer bilier sirozdakine benzer, ancak duktusun kaybı ile sonlanmayan bir safra duktus hasarı gözlenir. Portal ve septal venül endotelinde hemosiderin granülleri, alkol patogenezindekine benzer perivenüler fibrozis diğer viral hepatitlere göre belirgin özellikleri içindedir.

Tablo 1. Kronik Hepatit Evrelemesi

Evreleme Terminolojisi		
Semikantitatif	Tanım	Kriter
0	Fibrozis yok	Normal bağ dokusu
1	Portal fibrozis	Fibröz portal genişleme
2	Periportal fibrozis	Periportal veya nadir portoportal septum
3	Septal fibrozis	Arkitektür bozukluğu içeren fibröz septum, aşıkâr siroz yok
4	Siroz	Siroz

2.4. SİROZ

Karaciğer yapısının yaygın olarak hepatoselüler nekroz, rejenerasyon, nodüler oluşum ve fibroz doku ile bozularak değişmesi sonucu meydana gelen ilerleyici bir hastalıktır. Karaciğer sirozu morfolojik özelliklerine, fonksiyonel durumuna, klinik evresine göre ve etyolojisine sınıflandırılır

Tablo 2. Sirozun sınıflaması

A. MORFOLOJİK 1-Mikronodüler 2-Mikronodüler 3-Karışık	C. KLİNİK EVREYE GÖRE 1-Kompanze 2-Dekompanze
B. FONKSİYONEL 1-Aktif 2-İnaktif	D. ETYOLOJİK

2.4.1. Patoloji

Siroz gelişiminin özellikle erken bulgularının net hatlarla bilinmesi, bir kısım yanlış tanılardan korunmak için önemlidir. Sirozun patogeneğinde ortaya çıkan gelişmeler sıralanacak olursa, parankim hasarı ilk basamaktır. Bunun yarattığı dejenerasyon sonunda fibrozis oluşacaktır. Gelişen fibrozis fibrovasküler membranların gelişmesine, bu da parankimi ayıran, bölen nodüllerin gelişmesine yol açacaktır. Bu gelişmelerin sonucu olarak kan dolaşımının yeniden düzenlenmesi, yapılanması gelişecek, sonuçta kendi seyrinde devam eden irreversibl bir tablo olarak siroz gelişecektir. Rejeneratif nodüller fibröz septumlarda ortaya çıkabilir fakat histolojik siroz tanısı için gerekli değildirler. Fibrozis içermeyen nodüller tek başına siroz değildir. Siroz tablosunda, KC nodüleritesi, daha çok parankimi küçük uniform asiner veya subasiner nodüllere (mikronodüler tip) veya büyük nonüniform lobüler plürilobuler nodüllere (makronodüler tip) bölen fibrozisin sonucudur. Skarların ortasında rejenerasyon nodülleri gelişir, fakat bu geç fenomendir. Ancak bunlar, sirozun ilerlemesi ve neoplastik transformasyonu için önemlidir.

2.4.2. Etyoloji

Ülkemizde en önemli sebep viral hepatit B ve C olup alkolik ve bilier hastalıklar da onu izlemektedir. Bunların dışında kalıtsal metabolik hastalıklar, hepatik venöz çıkış tıkanıklığı da siroz sebebidir. Günümüzde yapılan tüm klinik ve

laboratuvar araştırmalara rağmen bir grup hastada etyoloji saptanamamakta ve bu hastalar idiopatik veya kriptojenik siroz olarak tanımlanmaktadır

2.4.2.1. Kanıtlanmış nedenler

1) Kronik hepatitler (Viral hepatitler, otoimmun hepatitler)

2) Alkol

3) Bilier hastalıklar

a-Primer biliyer siroz

b-Primer sklerozan kolanjit

c- Sekonder biliyer siroz

4) Kalıtsal metabolik hastalıklar

a-Hemakromatozis

b-Wilson hastalığı

c- Alfa 1 antitripsin eksikliği

d- Kistik fibrozis

e- Glikojen depo hastalıkları

e- Galaktozemi

f- Herediter tirozinemi

g- Herediter Fruktöz intoleransı

h- Herediter hemorajik telenjektazi

k- Abetalipoproteinemi

ı- Porfiriya

5) İlaç ve toksinler

6) Venöz çıkış yolu obstrüksiyonu

a- Budd-Chiari Sendromu

b- Venooklüzif hastalıklar

7) Kalp yetmezliği

a- Kronik sağ kalp yetmezliği

b- Triküspit yetmezliği

8) İntestinal by-pass cerrahisi

a-Gastroplasty

b- gastroplasty

9) Diğer sebepler (sifilis, Sarkoidoz)

2.4.2.2. Kanıtlanmamış nedenler

1) Viral hepatit G

2) Şistozomiasis

3) Mikotoksinler

4) Malnutrisyon

5) Obesite

6) Diabetes Mellitus

2.4.2.3. Nedeni bilinmeyenler

1) Kriptojenik

2) Indian çocukluk sirozu

2.4.2.4. Klinik bulgular

Semptomlar kompanze ve dekompanze hastalarda farklılıklar gösterir. Hastaların yaklaşık yarısı asit ve sarılık ortaya çıktıktan (dekompanze evre) sonra

hekime müracaat eder, geri kalan hastalar ise nonspesifik yakınmalar ile veya tesadüfen yapılan rutin muayeneler esnasında tanı alır.

Halsizlik, yorgunluk, hafif ve sebebi belli olmayan ateş, iştahsızlık, bulantı, spontan burun kanaması, ciltte ekimozlar, kaşıntı, libido azlması, empotans, memelerde büyüme (erkek), menstrüasyon değişiklikleri ve ödem görülebilir. Hastalarda gelişen portal hipertansiyona bağlı olarak gastrointestinal kanamalar sıktır. Bu kanamalar başta özafagus varisi olmak üzere duodenal ve gastrik ülser, vasküler ektazi, portal hipertansif gastropati ve hemobilyaya bağlı olabilir.

2.4.2.5. Fizik muayene bulguları

- Dudak çevresinde çatlak
- Hipotansiyon
- Splenomegali
- Dilde atrofi
- İkter
- Parotis büyüklüğü
- Ekstremitelerde adale atrofisi
- Palmar eritem
- Spider anjiyoma
- Tenar ve hipotenar atrofi
- Dupuytren kontraktürü
- Çomak parmak
- Testislerde küçülme
- Erkeklerde jinekomasti
- Siyanoz
- Ödem-asit

- Pigmentasyon
- Hipotansiyon
- Splenomegali

2.4.3. Tanı

Hastanın hikayesi ve fizik muayene bulguları tanı ve ayırıcı tanı için çok değerli ip uçları verir. Bu nedenle olası sebepleri saptama, hastalığın başlama zamanını ve seyrini, komplikasyonları öğrenmek için çok iyi sorgulanması ve sistemik olarak muayene edilmesi gereklidir.

Hastalarda zaman zaman meydana gelen kanamalara bağlı olarak anemi görülür. Bunun yanında portal hipertansiyon neticesi oluşan splenomegali ve hipersplenizm nedeni ile lökopeni, trombositopeni oluşabilir. Hastalığın evresine ve etyolojisine ve sirozun aktif olup olmamasına göre biyokimyasal parametreler değişiklik gösterir. Biluribin, ALT, AST, GGT normal veya yükselmiş olabilir..Karaciğerin sentez fonksiyonlarını gösteren diğer bir parametre olan albumin azalmıştır ve karaciğer dışı RES de yapılan gamaglobulinler artmıştır. Normalde yaklaşık 1 olan Albumin/globulin oranı ters döner. Protein elektroforezinde de albumin düşük ve gamaglobulin yüksek bulunur. Hastada gelişen komplikasyonlara bağlı olarak diğer bazı parametrelerde de değişiklikler olabilir. Viral hepatit işaretleyicileri, serum bakır, seruloplasmin, ferritin, otoantikörler gibi spesifik etyolojiye yönelik olarak çeşitli serolojik ve immunolojik araştırmalar ayrıca yapılabilir.

F8 dışında tüm pıhtılaşma faktörleri karaciğerde sentez edilirler. Hepatoselüler yetmezlik nedeni ile sentezleri azalan bu proteinler laboratuvar olarak basitçe protrombin zamanında uzama ile ve protrombin aktivitesinde azalma ile saptanır. Bu iki basit test karaciğerin sentez fonksiyonlarını gösteren çok değerli parametrelerdir. Kantitatif olarak faktör tayini bazı özel durumlarda yapılabilir ise özellikle F5 faydalıdır.

Ultrasonografi her yerde uygulanabilen ucuz ve non-invazif olması nedeniyle ilk seçenek olarak tercih edilir ve son derece tanımlayıcı bilgiler verir. Sonografik

olarak karaciğerin kontürlerinde düzensizlik, sağ, sol, lop oranında sol lop lehine bozulma olması, sol lop açısında küntleşme, kaudat lop hipertrofisi, parankim ekosunda kabalaşma ve heterojenite, portal venöz damar sisteminde genişleme, splenomegali ve asit görülür.

Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme ultrasonografiye göre daha sofistike yöntemler olup ancak US'de saptanamayan veya karakterize edilemeyen patoloji ve lezyonları değerlendirmek için tercih edilir.

Karaciğer biyopsisi en önemli tanı metodudur. Perkutan yapılabileceği gibi transvenöz ve laparoskopi eşliğinde de yapılabilir. Özel durumlarda karaciğer biyopsi perkutan olarak sonografi ve tomografi rehberliğinde de yapılabilir. Alınan doku örnekleri histokimyasal yöntemle özel boyalar kullanılarak incelenir.

2.4.4. Prognoz

Prognoz; etyoloji, klinik, laboratuvar bulguları, histolojik lezyonun şiddeti ve tedavi olanaklarına bağlıdır. Hastalarda prognozu belirleyen en önemli objektif parametre karaciğer yetmezliğinin derecesini gösteren Child-Pugh sınıflmasıdır. Child-Pugh evresi hastanın prognozu ile korelasyon gösterir ve klinik olarak çok sık kullanılır. Child-Pugh sınıflamasına göre siroz hastaları grup A, B,C olmak üzere 3 evreye yayılır. Her olgu için parametrelerin puanlarının toplanması ile elde edilen toplam puan 5-6 ise Child A, 7-9 ise Child B ve 10-15 arasında ise Child C olarak yorumlanabilir.

Tablo 3. Modifiye Child-Pugh sınıflaması

Parametreler	Değerler	Puan
Ensefalopati	Yok / Grade1-2/ Grade 3-4	1, 2, 3
Asit	Yok/hafif/Fazla ve tedaviye R	1,2,3
Bilirubin	<2, 2-3, >3	1,2,3
Albumin	>3.5, 2.8-3.5, <2.8	1,2,3
Protrombin Aktivitesi	>50, 40-50,< 40	1,2,3

Grup A=5-6 puan; Grup B=7-9 puan; Grup C=10-15 puan

2.4.5. Komplikasyonlar

Hastalarda hastalık süresince çoğu hayatı tehdit eden, hızla ve hemen müdahale edilemez ise ölümle sonuçlanabilecek komplikasyonlar görülür. Bunlar gelişen portal hipertansiyona bağlı olarak gastrointestinal kanamalar, asit ve spontan asit enfeksiyonları, hepatik ensefalopati, hepatoselüler karsinoma, karaciğer yetmezliği, hepatorenal sendrom, pulmoner komplikasyonlar, enfeksiyonlar, hipersplenizm, ve hematolojik bozukluklar, endokrin bozukluklar, kardiyak komplikasyonlar ve gastrointestinal komplikasyonlardır.

2.4.6. Tedavi

Siroz oluşuktan sonra olay ilerleyici olduğundan amaç hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak, komplikasyonları önlemek, ve tedavi etmektir. Yapılacak en akıllıca tedavi siroz oluşmadan önceki evrede tedaviye başlamak ve hastalığı kontrol altına almaya çalışmaktır. Siroz tanısı almış kişilerde tedavide amaç; sirozun dekompanze safhaya ilerlemesine engel olmak veya bu geçiş süresini uzatmak, dekompanze ise karaciğer yetmezliği bulgularının ortadan kalkmasını sağlamak, hepatosellüler karsinom gelişimini engellemek, fibrozisi azaltmak, karaciğer nakli öncesinde dekompanze sirozlularda viral yükü azaltarak reinfeksiyonu engellemektir.

2.5. HEPATİK FİBROZİS

Karaciğerde fibrozis gelişmesi ile paralel olarak ekstrasellüler matrikste kalitatif ve kantitatif değişiklikler görülür. Subendotelyal disse aralığında yer alan hepatik stellate (ito, liposit) hücreleri fibrotik matriksin gelişiminde anahtar rol oynar. Normal karaciğerde vitamin A'nın depolanma yeri olan bu hücreler kronik karaciğer hasarında proliferatif miyofibroblastlara transforme olurlar. Bu transformasyon sonucunda ekstrasellüler matrikste Tip 1, 3, 4, 5, 6 kollajenler, fibronektin, laminin, vitronektin, elastin gibi non, kollajenöz glikoproteinler, heparan, dermatan ve kondroitin sulfat gibi proteoglikanlar ile hyaluronik asit gibi polisakkaritler artar. Hasarın ilerlemesi ile fibrozis artarak siroz için karakteristik nodülleri oluşturur.

Kronik karaciğer hasarlı hastalarda hastalığın kontrolü ve prognozun tayini için fibrozis yayılımının gerçek değerlendirmesi şarttır. Karaciğer hasarının gerçek derecesi ve doğal gidişi (nekroz, inflamasyon, fibrozis) sadece karaciğer biyopsisi ile gösterilebilir. Bunun sonucunda stage ve prognoz belirlenmesi ve doğru ilaç seçimi konusunda karaciğer biyopsisinin artan önemi gösterilmiştir. Karaciğer biyopsisinin bazı küçük komplikasyonlar nedeniyle birçok klinikte endikasyonları halen tartışmalıdır. Hastaların yaklaşık%30'unda biyopsi yerinde ağrı olur ve %4.5 orta ya da ağır derecededir. En sık ve ciddi komplikasyon vasküler yapının yaralanmasına bağlı kanamadır. Kanama ağrı olmadan da ortaya çıkabilir. Pnömotoraks, plevral efüzyon, subkütanöz ampiyem ortaya çıkabilir. Biyopsi iğnesinin kırılması, intrahepatik arterivenöz fistül ve sepsis nadir görülen komplikasyonlardır. Malign neoplazmda KC biyopsisi %1-3 oranında tümör yayılımına neden olabilir. Hastaların %5.8-13.5'inde geçici bakteriyemi oluşabilir. Karaciğer kapsülünün yırtılması ile oluşan kanama riskli olabilir ve hipotansiyon ile sonuçlanabilir. Ayrıca hastanın iş ve evinden ayrı kaldığı süre, işlem için kullanılan malzeme, gözlem süresi ve tecrübeli klinisyen ile patoloğun zamanının alma gibi maliyeti arttırıcı etkisi vardır. Bu yüzden karaciğer biyopsisi yapılmadan fibrozisin evresini belirlemeye imkan sağlayacak basit ve non-invazif laboratuvar metodu, serum belirleyicileri araştırmaları güncellik kazanmıştır.

Şu ana kadar hiçbir test tek başına fibrozisin mükemmel markeri olarak gösterilememiştir, ancak zaman içinde birtakım testlerin birlikte kullanılması daha kullanışlı olacaktır (39-44). Son çalışmalar özellikle hyaluronik asit) ve çocuklardaki Tip 4 kollajenin önemini vurgulamaktadır (45-55).

2.6. HYALURONİK ASİT

Hyaluronat ya da hyaluronan olarak bilinen hyaluronik asit dallanmamış bir iskelete sahip yüksek molekül ağırlıklı bir polisakkarit olan bir glikozaminoglikandır. Bağ dokusu matriksinde yapısal bir rol oynar ve değişik hücreler arası etkileşimlere katılır. HA vücutta yaygın olarak dağılmıştır ve plazma ve sinoviyal sıvıda serbest molekül olarak bulunabilir. HA sinoviyal sıvıda yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Plazmada ise yarı-ömrü yaklaşık 5-6 dakika olarak tahmin edilmiştir. HA vücutta yaygın olarak dağılmıştır ve plazma ve sinoviyal sıvıda serbest molekül olarak bulunabilir. Sinoviyal HA lenfatik sistem aracılığı ile plazmaya geçebilir. Dolaşımda, HA düzeyleri (<100 ng/ml) karaciğerin sinuzoidal endotel hücrelerinde bulunan etkili bir reseptöre bağımlı uzaklaştırma mekanizması ve hyaluronidazın enzimatik etkisi aracılığıyla sağlanır. Serum HA düzeyleri, romatoid artritte görüldüğü gibi sinoviyal enflamasyon ve kırıldak harabiyeti sırasında artmış üretime ve dolaşıma geçişe bağlı olarak artabilirler. Enflamasyonun çözünebilir faktörleri sinovyal HA üretimini arttırırlar. RA hastalarında artmış serum HA düzeyleri (100 ng/mg) bildirilmiş ve hastalık aktivitesi ve sinoviyal tutulumun derecesi ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur (56). Artmış serum HA düzeyleri daha ileri ya da aktif osteoartriti, progresif sistemik sklerozu, ve sistemik lupus eritematosusu olan bazı hastalarda da bulunmuştur ve bağ dokusu hücrelerindeki ve sinoviyal tutulumdaki büyüme faktörü aktivitesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (53). Serum HA düzeyleri karaciğerden uzaklaştırılmayı azaltabilecek ve/veya karaciğer enflamasyonu sırasında HA'nın karaciğerdeki üretimini arttırabilecek karaciğer fibrozu ve siroz ile karakterize değişik karaciğer hastalıklarında da yükselmiş olarak bulunabilir (54). Artmış HA düzeyleri karaciğer harabiyetinin derecesi ile ALT/AST, Alkalen Fosfataz ve bilirubinin de dahil olduğu konvansiyonel karaciğer fonksiyon testlerinden daha iyi bir korelasyon göstermiştir (55). Serum HA düzeylerinin

taayininin sirotik karaciğerin nonsirotik karaciğer ayrılmasında, karaciğer fibrozunun derecesinin değerlendirilmesinde ve karaciğer fonksiyonlarının izlenmesinde yararlı olabileceği ileri sürölmüştür (57). Kronik C hepatiti olan hastalarda HA düzeylerinin hepatik fibrozisin yaygınlığını yansıttığı ve interferon alfa tedavisinde yanıtı tahmin etmede de yardımcı olabileceği de gösterilmiştir (58). Benzer bir korelasyon alkolik sirozu ve primer sirozu olan hastalarda da bulunmuştur. Mezotelyomada ve diyalize giren kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda da yüksek HA düzeyleri görölebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Kasım 2003-Aralık 2004 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Dahiliye ve gastroentoroloji polikliniğine başvuran hastalar dahil edildi. Çalışma kronik hepatit, posthepatik siroz ve sağlıklı bireylerden oluşan 3 hasta grubundan oluşturuldu. Kronik hepatit grubunun 11'i polikliniğimizde yeni tanı almış kronik hepatit B, 11'i yeni tanı almış kronik hepatit C hastalarından oluşuyordu. Hastaların ortalama yaşları 35.95 ± 2.8 idi. 22 hastanın 12'si erkek, 10'u kadındı. Hastaların hiçbirinde interferon ve immunsupresif tedavi ve kollajen doku hastalığı öyküsü yoktu. Kronik hepatit tanısı biyokimyasal, serolojik ve patolojik bulguların değerlendirilmesi ile konulmuştu. Tüm hastalarda serum ALT düzeyleri normalin 1.5 katından yüksekti. HCV-RNA ve HBV DNA (+) idi. Hastaların hepsine yakın zamanda karaciğer biopsisi yapılmış, aktivite indeksi, fibrozis derecesi saptanmıştı. 9 hastanın biopsisinde hafif, 13 hastanın biopsisinde orta şiddette inflamasyon mevcuttu. 14 hastada hafif derecede fibrozis saptanırken, 8 hastada fibrozis saptanmamıştı. 2. grup posthepatik siroz tanısıyla takip edilen 22 hastadan oluşturuldu. 22 hastanın 11'inde etyolojide kronik hepatit B, diğer 11 hastanın etyolojisinde kronik hepatit C vardı. Hastaların 12'si erkek, 10'u kadındı.

Karaciğer biopsisinde piecemeal nekroz, confluent nekroz, fokal litik nekroz, portal inflamasyon varlığı ve derecesi esas alınarak yapılmış modifiye aktivite indeksi, inflamasyon skorlaması için kullanılmıştı. Yapısal değişikliğin esas göstergesi olan portal fibrozun derecelendirilmesinde aşağıdaki evreleme kullanılmıştı.

Evre 0) Fibrozis yok

Evre 1) Portal fibrozis

Evre 2) Periportal fibrozis

Evre 3) Septal

Evre 4) Siroz

Sağlıklı kontrol grubu 15 klinik çalışanından oluşturuldu. Hiçbir olgunun akut veya kronik hastalık öyküsü yoktu ve herhangi bir ilaç kullanmıyordu.

Tüm hastalardan sabah aç karnına 10 cc kan alındı. Biyokimyasal tetkik için alınan kanlar 10.000 devrinde 5 dakika santrifüj edildi. Kontamine ve hemolizli serumlar çalışmaya dahil edilmedi. HA düzeyi için serumlar ayrılıp test gününe kadar -80 derecede saklandı. Tüm serumlarda ALT, AST, bilirubin, albumin, protrombin zamanı, HA düzeylerine bakıldı. HA; kantitatif test kiti (Chagal Diagnostics Science) kullanılarak enzimimmunoassay ile çalışıldı. Değerleri ng/ml olarak verildi.

HA test kiti hyaluronik asit bağlayıcı protein (HABP) olarak bilinen bir yakalama molekülü kullanan enzimle- bağlantılı bağlayıcı protein analizidir. Uygun olarak seyreltilmiş serum ya da plazma ve HA referans solüsyonları HABP ile kaplı mikrodacıklarda inkübe edilerek örneklerde bulunan HA'nın immobilize bağlayıcı protein (HABP) ile reaksiyona girmesi sağlanmış olur. Bağlanmamış serum moleküllerinin yıkama ile uzaklaştırılmasından sonra yabanturpu peroksidaz solüsyonu ile konjüge HABP mikrodacıklara eklenerek bağlanmış HA ile kompleksler oluşturur. Diğer bir yıkama basamağını izleyerek bir kromojenik substrat olan tetrametilbenzidin ve hidrojen peroksit renkli bir reaksiyon oluşturmak üzere eklenir. Rengin yoğunluğu optik yoğunluk birimi olarak 450 nm de bir spektrofotometre ile ölçülür. Hasta ve kontrol örneklerinde kit ile beraber sunulan içinde reaktif olmayan (0 ng/ml) ve HA referans solüsyonlarından (50, 100, 200, 5, 800 ng/ml) hazırlanan bir referans eğrisine karşı saptanır.

3.1. İSTATİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel değerlendirmeleri statistical package for social science (SPSS)15 kullanılarak yapıldı. Veriler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile araştırıldı. Gruplar arasında sürekli değişkenler açısından ortalama değerlerin farklılıkları dağılımların normal olduğu değişkenlerde tek yönlü ANOVA, dağılımın normal olmadığı değişkenlerde Kruskal-Wallis testi kullanılarak incelendi. Tek bağımlı değişkenlerin HA ile korelasyonunda dağılımın normal olduğu

değişkenlerde Pearson Korelasyon testi, normal olmadığı değişkenlerde Spearman korelasyon testi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 22 kronik hepatit tanısı, 22 de kronik hepatit sonrası siroz tanısı almış olan toplam 44 hasta ile 15 sağlıklı kontrol grubu alındı. Her üç grubun yaş ortalaması benzerdi ($p>0.05$). Ortalama yaş sağlıklı kontrol grubunda 27.3 ± 2.3 yıl, kronik hepatit grubunda 35.6 ± 2.8 yıl, siroz grubunda 55.1 ± 13.0 yıl idi. Kronik hepatit ve siroz grubundaki olguların 12'si erkek, 10'u kadındı. Kronik hepatit grubunda 11 hastada kronik hepatit B, 11 hastada kronik hepatit C mevcuttu. Kronik hepatitli hastalar immunsupresif tedavi ve interferon tedavisi almamış, polikliniğimizde yeni tanı almış olan hastalardı. Hastaların verileri aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. Hasta grubunun demografik ve laboratuvar verileri Tablo 4'te verilmiştir.

Ortalama serum ALT düzeyleri kontrol grubunda 26 ± 6.2 , kronik hepatit grubunda 116.6 ± 95.5 , siroz grubunda 68.0 ± 59.7 idi. Siroz ve kronik hepatit grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre ALT düzeyleri daha yüksekti ($p<0.05$). Ortalama serum AST düzeyleri kontrol grubunda 20 ± 4.1 , kronik hepatit grubunda, 82.8 ± 16.9 , siroz grubunda 95.6 ± 21.0 idi. Kronik hepatit ve siroz grubunda kontrol grubuna göre AST düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.05$).

Ortalama serum albumin düzeyleri kontrol grubunda 39.3 ± 4.4 , kronik hepatit grubunda 41.4 ± 6.7 , siroz grubunda 28.6 ± 7.9 idi. Siroz grubunda albumin düzeyleri kontrol grubuna göre düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü ($p<0.05$).

Ortalama trombosit sayıları kontrol grubunda 295.7 ± 87.9 , kronik hepatit grubunda, 13.9 ± 0.6 , siroz grubunda 20.2 ± 1.1 idi. Trombosit sayıları siroz grubunda kronik hepatit grubuna göre daha düşüktü ($p<0.05$). Ortalama bilirubin düzeyleri kontrol grubunda 0.7 ± 0.24 , kronik hepatit grubunda 0.9 ± 0.1 , siroz grubunda 2.3 ± 0.3 idi. Siroz grubunda bilirubin düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p<0.05$).

Hyaluronik asit düzeyleri (HA) kronik hepatit grubunda 7.3 ± 2.2 , siroz grubunda 241.2 ± 43.0 , sağlıklı kontrol grubunda 4.2 ± 0.5 ng/ml idi (<0.05) (Tablo-4). HA düzeyleri kronik hepatit grubunda ve siroz grubunda sağlıklı kontrol grubuna

göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0.05$). Kronik hepatit ve siroz grubu HA düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, siroz grubunda HA düzeyleri kronik hepatit grubuna göre daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 5).

Tablo 4. Çalışmaya alınan olgu gruplarının demografik ve biyokimyasal verileri

	Kontrol grubu (n=15)	Kronik hepatit (n=22)	Siroz (n=22)
Yaş (yıl)	27.3±2.3	35.6±2.8	55.1±13.0**
HA (ng/ml)	4.2±0.5	7.3±2.2*	241.2±43.0**
ALT (U/L)	26.0±6.2	116.6±95.5*	68.0±59.7**
AST (U/L)	20.0±4.1	82.8±16.9*	95.6±21.0**
Albumin (g/dL)	39.3±4.4	41.4±6.7	28.6±7.9**
Trombosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	295.7±87.9	243.6±62.5	82.4±31.5**
PT (sn)	12.0 ±0.3	13.9±0.6	20.2±1.1**
Bilurubin (mg/dL)	0.7±0.24	0.9±0.1	2.3±0.3**

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

* $p < 0.05$, kontrol ve kronik hepatit grubunun ortalama değerlerinin karşılaştırıldığı istatistiksel anlamlılık düzeyi

** $p < 0.05$, kontrol ve siroz grubunun ortalama değerlerinin karşılaştırıldığı istatistiksel anlamlılık düzeyi

P^y: kronik hepatit ve siroz grubunun karşılaştırmaları.

ANOVA test ve Kruskal-Wallis kullanılmıştır

Tablo 5. Kronik hepatit ve siroz grubunda hyaluronik asit düzeylerinin karşılaştırılması

	Kronik hepatit (n=15)	Siroz (n=22)
HA(ng/ml)	7.3±2.2	241.2±43.0*

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

* $p < 0.05$, kronik hepatit ve siroz grubunun ortalama değerlerinin karşılaştırıldığı istatistiksel anlamlılık düzeyi

Kronik hepatitli 8 hastada karaciğer biyopsisinde fibrozis yoktu. 11 hastada evre 1, 3 hastada evre 2 hafif fibrozis mevcuttu. Siroz tanısı almış hastalarda fibrozis derecesi ağır fibrozis; evre 4 olarak kabul edildi (Tablo-6). Fibrozis derecesine göre oluşturulan gruplar HA düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, ağır fibrozis grubunda (evre 4) HA düzeyleri fibrozis olmayan Evre 0, ve hafif fibrozisin görüldüğü evre 1 ve 2 gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$) (Tablo-6).

Tablo 6. Kronik hepatit ve siroz grubunda fibrozis derecelerine göre hyaluronik asit düzeylerinin karşılaştırılması

	EVRE 0	EVRE 1	EVRE 2	EVRE 4
Hasta Sayısı (n)	8	11	3	22
HA(ng/ml)	3 ± 1.2^a	4.33 ± 1.6^b	8.67 ± 0.5^c	$214.45\pm175.9^{a,b,c}$

HA; hyaluronik asit

^a değeri, Evre 4 ortalama değerinin Evre 0 karşılaştırıldığı istatistiksel anlamlılık düzeyi ($p<0.05$)

^b değeri, Evre 4 ortalama değerinin Evre 1 ile karşılaştırıldığı istatistiksel anlamlılık düzeyi ($p<0.05$)

^c değeri, Evre 4 ortalama değerinin Evre 2 ile karşılaştırıldığı istatistiksel anlamlılık düzeyi ($p<0.05$)

Kronik hepatit grubunda, inflamasyon derecesine göre oluşturulan subgrup analizinde hyaluronik asit düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel bir farka rastlanmadı ($p>0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Kronik hepatit hastalarında inflamasyon derecesine göre hyaluronik asit düzeylerinin karşılaştırılması

Aktivite	N	Hyaluronik asit düzeyi (ng/ml) (Ortalama $\pm$ SD)	$p>0.05$
Hafif	13	4.07 ± 0.61	
Orta	9	4.78 ± 0.78	

Hyaluronik asit ile tek değişkenlerin korelasyon analizinde HA ile PT, bilirubin, yaşı arasında pozitif, albumin ve trombosit arasında negatif korelasyon saptandı. HA ile AST ve ALT arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo-8).

Tablo 8. Hyaluronik asit ile çeşitli parametreler arasında tek değişkenli korelasyon analizi

	r	p
Yaşı	0.604	<0.0001
AST	0.953	0.975
ALT	-0.253	0.115
Albumin	-0.590	<0.0001
PT	0.640	<0.0001
Bilirubin	0.626	<0.0001
Trombosit	-0.714	<0.0001

*, $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi

5. TARTIŞMA

1965 yılında hepatit B virüsünün tesbit edilmesi, daha sonra özellikle C, D, G virüslerinin varlığının ortaya konması ve bunların kronikleşme özelliklerinin gösterilmesi son yıllarda tüm dikkatlerin kronik hepatitlerin tanı ve tedavileri üzerine yoğunlaşmasına neden olmuştur. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de kronik hepatit etyolojisinde HBV ve HCV enfeksiyonlarının önemli rol oynadığı bilinmektedir. Hepatit C virusunun hepatit B virusuna göre kronikleşme özelliğinin çok daha yüksek olması bu virusun önemini arttırmaktadır. Türkiyede anti-HCV seropozitifliğinin %1 civarında olmasına rağmen kronik hepatit-siroz olgularının %35 nedeni HCV taşıyan hastalardır. Kronik hepatitlerin prognozu diğer kronik karaciğer hastalıklarında olduğu gibi büyük oranda karaciğer fibrozisinin oluşumu ile yakın ilişkilidir. Karaciğer parankimi ilk olarak bağ dokusu ile yerdeğiştirdikten sonra, sırasıyla fibrotik ve sirotik hale gelir.

Günümüzde karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde perkütan biyopsi örneklerinin histopatolojik olarak incelenmesi 'altın standart' olarak kabul edilmektedir. Karaciğer biyopsisinin fibrozis derecesini belirleme yanında etyolojiyi aydınlatma açısından da avantajları vardır. Bununla birlikte karaciğer biyopsisinin mortalite ve morbiditeye neden olması, etik nedenlerle takip için uygun olmaması ve karaciğerdeki patolojilerin heterojen dağılımı tanıdaki rolünün tartışılmasına neden olur (59,60).

Histolojik değerlendirmedeki zorluklar nedeniyle kronik hepatitte karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi için noninvaziv biyokimyasal belirleyicilerin histolojik hasarı tesbit etme ve fibrozisin ilerlemesinin takibinde yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Son yıllarda fibrozis belirleyicileri ile ilgili yoğun çalışmalar yapılmaktadır (42).

Hepatik fibrozis extrasellüler matriks içeriğinin miktarı, matriks materyalleri üreten hücrelerin aktivasyonu, sitokin salınımı ve dokunun yeniden yapılanmasındaki değişiklikleri içeren kompleks ve dinamik bir süreçtir. Karaciğer fibrozisinde ECM içeriğindeki artışın ortaya konmasında ECM ile bağlantılı maddelerin karaciğer fibrozisinin potansiyel belirleyicisi olarak kullanımı gündeme gelmiştir. Bunlar

arasında en çok üzerinde durulanı hyaluronik asit (HA), kollajen tip 3 ve prokollajen 3 amino-terminal propeptittir. Fibrozis göstergelerinin karaciğer fibrozisinin erken tesbiti, progresyonu ve yayılımının göstergesi olabileceği düşünülmüştür (61).

HA, ekstrasellüler boşlukta yaygın olarak dağılmış dallı olmayan yüksek molekül ağırlıklı bir polisakkarittir. Dokularda üretilen HA'nın bir kısmı lenfatik sistem yoluyla kan dolaşımına girerek karaciğer endotelial hücreleri tarafından hızla yıkılarak temizlenir. Normal karaciğerde konsantrasyonu düşük iken fibrotik karaciğerde hem relatif hem absolu artış gösterir.

Guecho ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada kronik hepatitte serum HA düzeylerinin karaciğer fibrozisinin ağırlığı ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Bu çalışma serum HA düzeyinin kronik karaciğer hastalığında fibrogenezisin bir indikatörü olabileceğini desteklemiştir (50).

Aynı araştırmacı tarafından 1996 yılında yapılan bir diğer çalışmada serum prokollajen 3 ve serum HA konsantrasyonu fibrozisin şiddeti ile doğru orantılı olarak artmıştır. Kronik hepatitli hastalardaki karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde serum HA düzeyinin doğru sonuçlar verdiği ortaya konmuştur (62). Bu çalışmalara dayanarak, kronik HCV'de serum HA'nın Tip 3 prokollajenin serum amino-terminal propeptidinden daha kesin olarak karaciğer fibrozisini gösterdiğini ve serum HA düzeyinin tedaviye cevabın izleminde kullanılabileceği ileri sürülmüştür (50).

Daha önceki çalışmalarda fibrozis ile HA düzeyi arasında korelasyon gösterilmesine rağmen inflamasyon ve serum HA düzeyleri arasında bir ilişki bulunmamıştır (48,54,55,57). Bizim çalışmamızda ise karaciğer biopsisinde inflamasyon derecesine göre yapılan gruplandırmada HA düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamış olup, bu sonuç daha önceki çalışmaların sonucunu desteklemektedir.

Interferon ile tedavi edilen hastalarda yapılan çalışmalar, kronik hepatit C'de serum HA düzeyinin karaciğer fibrozisinin yayılımına bağlı olduğunu vurgulamaktadır. Hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrasında karaciğer fibrozisinin derecesi ile serum HA düzeyleri arasında güçlü bir bağlantı varken serum HA düzeyi ile karaciğer inflamasyonu arasında herhangi bir bağlantı bulunamamıştır. İnterferon

tedavisi sonrası serum HA düzeyi ve karaciğer fibrozisinin derecesi arasında paralel değişiklikler görülmüştür.

Kronik hepatitli hastalarda interferon tedavisinin serum HA düzeyine etkisi ile ilgili yapılan bir çalışmada interferon tedavisi sonrası fibroziste gerileme görülen hastalarda dolaşımdaki HA düzeylerinin düştüğü bildirilmiştir (50).

2003'te Tongkijvonich ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kronik hepatitli, sirozlu ve hepatosellüler karsinomlu hastalarda serum HA düzeyleri ile karaciğerdeki fibrozis derecesi ve nekroinflamatuvar aktivite arasındaki ilişki incelenmiştir. Fibrozis derecesi arttıkça HA'nın arttığı gösterilmiştir. Ancak HA ile nekroinflamatuvar aktivite arasında bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca sirozlu hastalarda Child A, B, C 'de HA düzeyleri karşılaştırılmış, Child C'de B'den, B'de A'dan daha yüksek HA düzeyleri elde edilmiştir. Sonuçta HA'nın fibrozis derecesini göstermekle birlikte sirozun şiddetini de ortaya koyabileceği rapor edilmiştir (51).

2003 yılında Kim CW ve arkadaşları tarafından kronik hepatit, siroz, hepatosellüler karsinom ve karaciğer transplantasyonu yapılmış hastalarda HA düzeyleri ile fibrozis dereceleri arasındaki korelasyon incelenmiş, hepatosellüler karsinomlu hastalarda en yüksek HA değerleri saptanmakla birlikte, HA düzeylerinin fibrozis derecesi ile korele olarak arttığı gösterilmiştir. Hepatik fibrozisin saptanması ve şiddetinin belirlenmesinde kronik karaciğer hastalıklarında HA'nın yararlı bir non-invazif index olabileceği savunulmuştur (45).

Chen YP ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum HA, Tip 3 prokollajen, laminin, Tip 4 kollajen gibi noninvazif diagnostik markırların kompanze sirozlu (kronik hepatit B'ye sekonder) hastalarda diagnostik önemi araştırılmış ve kompanze sirozlu hastalarda HA'nın en iyi markır olabileceği rapor edilmiştir (41).

1999 yılında Pontinha ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, asemptomatik viral hepatitli hastalarda fibrozis skoru arttıkça serum HA düzeyinin arttığını gösterilmiştir. Portal inflamasyon ile enzim düzeyi arasında bir ilişki saptanmamış, asemptomatik kronik hepatit B taşıyıcılarında hyaluronik asitin karaciğer hastalığının takibinde ve karaciğer biopsilerinin azaltılması açısından önemli olacağını vurgulamıştır (46).

Çalışmamızda HA düzeyleri kronik hepatit ve siroz grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre, siroz grubunda kronik hepatit grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti. Fibrozis derecesine göre oluşturulan gruplar HA düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, literatür bilgileri ile uyumlu bir şekilde HA düzeyleri ağır fibrozis grubunda fibrozis olmayan ve hafif fibrozis olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti.

Kronik hepatitli hastalarda serum HA düzeyindeki aktive stellat hücreler tarafından HA üretimini uyarılması veya endotelial hücreler tarafından HA alımı ve yıkımındaki azalmayı veya her ikisini birden yansıtabilir. Radyoaktif hyaluranon ile yapılan bir çalışmada karaciğer hastalığı olanlarda eliminasyon yarı ömründe ve döngüsünde artış olduğu gösterilmiştir (63). Ancak kronik hepatitli hastalarda HA'nın sinuzoidal endotelial hücreler tarafından temizlenmesinde azalma gözlenebilir. Bu invitro şartlarda gözlenen hyaluranon metabolizmasında endotelial hücre kaybı veya rat karaciğerinde gösterilmiş olan HA alımının lipopolisakkarit ile uyarılan inhibisyonu gibi sinuzoidal hücre fonksiyonunu etkileyerek dolaşımdaki HA'nın hücresel alımını bozan patolojik bir mekanizma sonucunda ortaya çıkmış olabilir. Kronik karaciğer hastalığında gerçek bazal membran oluşumu esnasında ortaya çıkan sinuzoidal endotelial hücrelerde fenestrasyonların ortadan kalkması ile HA reseptörleri kaybolmaktadır.

Bazı çalışmalarda HA ile çeşitli laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon incelenmiştir. J.N. Plevris ve arkadaşları; 221 farklı etyolojiden kronik karaciğer hastasında HA düzeylerini çalışmışlar, siroz gelişen olgularda enzim düzeyini nonsirotik olgulara göre daha yüksek bulmuşlardır. Farklı etyolojideki sirozlu gruplar arasında enzim düzeyi açısından farklılık saptanmamıştır. Hyaluronik asit ile trombosit sayısı ve albumin arasında negatif, bilirubin ile pozitif korelasyon saptanırken, serum transaminazları, protrombin zamanı ile korelasyon saptanmamıştır (64).

2000 yılında Alber Tran ve arkadaşları tarafından alkolik karaciğer hastalarında yapılan bir çalışmada HA ile PT indeksi arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır (65). Kim CW ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada HA ile yaş, trombosit sayısı, albumin arasında negatif korelasyon saptanırken, ALT ve PT

arasında bir ilişki gösterilememiştir (45). Çalışmamızda ise HA ile albumin, trombosit düzeyi arasında negatif, yaş, PT, bilirubin arasında pozitif korelasyon saptanırken, transaminazlar ile arada istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Sonuç olarak, çalışmamızda dolaşımdaki HA düzeyleri kronik hepatit ve sirozda ağır karaciğer fibrozisini yansıtmakta olup serum HA düzeyleri histopatolojik fibrozis ile korelasyon göstermektedir. HA ölçümü, karaciğerdeki siroza geçiş süreci olan ağır fibrozis ve sirozun belirlenmesinde diğer laboratuvar parametreler ile birlikte kullanıldığında karaciğer fibrozisinin derecesinin belirlenmesinde faydalı olabilecek gibi görünmektedir. Bu konuda daha geniş ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Kronik karaciğer parankim hastalığında hastalığın kontrolü, prognozun tayini ve doğru ilaç seçimi için fibrozis yayılımının gerçek değerlendirmesi şarttır. Karaciğer biopsisi kronik hepatitli hastalarda inflamasyon ve fibrozisin derecesini belirler. Bugünkü bilgiler ışığı altında antiviral tedaviye başlamadan önce rutin olarak yapılması önerilmektedir. Amaç orta derecede inflamasyon ve ileri derecede fibrozisi olup tedaviden fayda görecektir grubu hafif inflamasyon ve fibrozisi olan, tedaviden daha az fayda görecektir olan gruptan ayırmaktır. Karaciğer biopsisi güvenilir bir invazif yöntem olmakla birlikte olguların yaklaşık %30'unda biopsi sonrası ağrı, %0.3'ünde ciddi komplikasyonlar ve %0.03'ünde ölüm bildirilmiştir. Bu yüzden karaciğer biopsisi yapılmadan fibrozisin evresini belirlemeye imkan sağlayacak basit ve non-invazif laboratuvar metodları ile ilgili araştırmalar güncellik kazanmıştır. Bu amaçla çeşitli laboratuvar parametreleri denenmişse de hiçbirinin spesifikite ve sensitivitesi karaciğer biopsisinin yerini alacak kadar yüksek bulunmamıştır.

Çalışmamızda kronik karaciğer parankim hastalığında bağ dokusunun major bir komponenti olan fibrozis belirleyicilerinden hyaluronik asitin serum düzeylerini ve hyaluronik asit ile fibrozis derecesi arasındaki ilişkiyi araştırdık. HA düzeyleri kronik hepatit ve sirozda ağır karaciğer fibrozisini yansıtmakta olup serum HA düzeyleri histopatolojik fibrozis ile korelasyon göstermektedir.

İnvaziv bir girişim olan karaciğer biyopsine alternatif olarak HA ölçümünün, karaciğer fibrozisinin derecesinin belirlenmesinde, siroza geçiş süreci olan ağır fibrozis ve sirozun saptanmasında diğer laboratuvar parametreler ile birlikte kullanıldığında faydalı olabileceğini, bu konuda daha geniş ve ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

ÖZET

Giriş ve Amaç: Hepatit B ve C virusları kronik hepatitlerin major sebeplerindendir. Batı ülkelerinde viral hepatit ve buna bağlı karaciğer hastalığının major sebebi HCV iken ülkemizde hepatit B birinci sırada gelmektedir. Hepatit B virusunun %5-10'u, hepatit C virusunun ise %85'i kronikleşmekte, bunların da önemli bir bölümü zaman içerisinde siroza dönüşmektedir. Siroz ciddi, ilerleyici, kronik, diffuz bir hastalıktır ve ölümcüldür. Ülkemizde sirozun en sık nedeninin kronik hepatitler olduğu göz önüne alınırsa kronik hepatitlerin tanı, tedavisi ve takibinin önemi anlaşılabacaktır.

Kronik viral hepatitlerdeki tedavinin amacı, sirozun ve dekompanze karaciğer hastalığı, hepatosellüler kanser gelişimini önlemektir. Hastalar bu doğrultuda tedavi edildikleri sürece karaciğer fibrozisinin derecesini saptamamıza yardımcı olacak biyokimyasal parametreler önemini koruyacaktır. Bu parametreler fibrozis derecesini saptamakla birlikte, hastalığın ilerlemesini ve antiviral tedavinin etkinliğini belirlememize de yardımcı olacaktır.

Hyaluronat ya da hyaluronan olarak bilinen hyaluronik asit dallanmamış bir iskelete sahip yüksek molekül ağırlıklı bir polisakkarit olan bir glikozaminoglikandır. Bağ dokusu matriksinde yapısal bir rol oynar ve değişik hücreler arası etkileşimlere katılır. Literatürde, serum HA düzeylerinin tayininin sirotik karaciğerin nonsirotik karaciğerden ayrılmasında, karaciğer fibrozunun derecesinin değerlendirilmesinde ve karaciğer fonksiyonlarının izlenmesinde yararlı olabileceği ileri sürülmüştür.

Çalışmamızda kronik hepatit ve siroz hastalarında ve sağlıklı kontrol grubunda serumda hyaluronik asit düzeylerini ve hyaluronik asitin fibrozis ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Dahiliye polikliniği ve gastroenteroloji polikliniğinde yeni tanı almış 11 kronik hepatit B ve 11 kronik hepatit C hastası ile kronik hepatite sekonder gelişen siroz tanısıyla takip edilen 22 hasta alındı. Tüm kronik hepatit hastalarına yakın zamanda karaciğer biyopsisi yapılmıştı. Hastaların hiçbirisi antiviral tedavi ve interferon tedavisi almıyordu. Kontrol grubu 15 sağlıklı klinik çalışanından

oluşturuldu. Tüm gruplarda serumda hyaluronik asit düzeyi ile AST, ALT, PT, trombosit sayısı, albumin, bilirubin düzeyleri çalışıldı. Kronik hepatitli tüm hastalarda histopatolojik fibrozis derecesi ve aktivite indeksi değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda hyaluronik asit düzeyleri (HA) kronik hepatit ve siroz grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0.05$). Kronik hepatit ve siroz grubu HA düzeyleri açısından karşılaştırıldığında ise, siroz grubunda HA düzeyleri kronik hepatit grubuna göre daha yüksekti ($p<0.05$). Ayrıca, fibrozis derecesine göre oluşturulan gruplar HA düzeyleri açısından karşılaştırıldığında ağır fibrozis grubunda (evre 4) HA düzeyleri, fibrozis olmayan ve hafif fibrozis olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). İnflamasyon derecesine göre yapılan karşılaştırmada ise gruplar arasında HA düzeyleri açısından anlamlı bir farka rastlanmadı ($p>0.05$).

Hyaluronik asit ile bilirubin, PT, yaş, albumin, trombosit sayısı, AST ve ALT arasındaki korelasyonlar incelendiğinde yaş, PT, bilirubin ile HA düzeyi arasında anlamlı pozitif, albumin ve trombosit sayısı ile anlamlı negatif korelasyon bulundu ($p<0.05$). AST ve ALT düzeyleriyle arada anlamlı istatistiksel bir ilişkiye rastlanmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Kronik karaciğer parankim hastalığında hastalığın kontrolü, prognozun tayini ve doğru ilaç seçimi için fibrozis yayılımının gerçek değerlendirmesi şarttır. Literatürde henüz fibrozisi tam anlamıyla ortaya koyan bir belirteç gösterilememiştir. Karaciğer hasarının gerçek derecesi ve doğal gidişi (nekroz, inflamasyon, fibrozis) sadece karaciğer biyopsisi ile gösterilebilir. Çalışmamızda, HA düzeyleri kronik hepatit ve sirozda ağır karaciğer fibrozisini yansıtmakta olup serum HA düzeyleri histopatolojik fibrozis ile korelasyon göstermektedir. İnvasiv bir girişim olan karaciğer biyopsine alternatif olarak HA lmnn, karaciğer fibrozisinin derecesinin belirlenmesinde, siroza geçiş süreci olan ağır fibrozis ve sirozun saptanmasında diğer laboratuvar parametreler ile birlikte kullanıldığında faydalı olabileceğini, ancak, bu konuda daha geniş ve ileri alışmalara ihtiyaç olduğunu dşnmekteyiz.

SUMMARY

Introduction and Aim: Hepatitis B and C viruses are amongst the major causes of chronic hepatitis. While the dominant source of viral hepatitis and the associated liver disease in Western countries is HCV, in our country hepatitis B is the leading source. About 5-10% of hepatitis B and 85% of hepatitis C cases turn chronic, and a large fraction of these convert to cirrhosis later. Cirrhosis is a serious, progressing, chronic, and diffuse disease and is lethal. Taking into account that the chronic hepatitis is the leading cause of cirrhosis in our country, it is clear that its diagnosis, treatment and monitoring are of utmost importance.

The goal of treating chronic viral hepatitis is to stop the onset of cirrhosis, decompensated liver disease, and hepatocellular cancer. As the patients are treated for this purpose, the biochemical parameters that can help to determine the level of liver fibrosis are going to be important. These parameters, as they measure the fibrosis level, can help us determine the progression of the disease and the efficacy of the antiviral treatments.

Hyaluronic acid, also known as hyaluronate or hyaluronan, is a high-molecular-weight polysaccharide glycosaminoglycan with a divaricate skeleton. It plays a structural role in the connective tissue and contributes to varied intercellular interactions. In the literature, the determination of the serum HA levels has been proposed as a means of distinguishing cirrhotic from noncirrhotic livers, of assessing the level of liver fibrosis and for monitoring the liver functions.

In our study, we have aimed to examine the relationship between hyaluronic acid and fibrosis, and the serum hyaluronic acid levels of patients with chronic hepatitis and cirrhosis along with healthy individuals as a control group.

Material and Method: A number of patients who had applied to the internal medicine and the gastroenterology outpatient polyclinics of Ankara Numune Education and Research Hospital were admitted to our study: 11 patients newly diagnosed with chronic hepatitis B, 11 patients newly diagnosed with chronic hepatitis C and 22 patients followed with the diagnosis of cirrhosis due to chronic hepatitis. Liver biopsy had been performed on all chronic hepatitis patients recently. None of the patients were under any antiviral or interferon treatments. The control

group was composed of 15 healthy personnel of the clinic. In all the groups, levels of serum hyaluronic acid along with the levels of AST, ALT, PT, albumin, bilirubin and thrombocyte counts were studied. In all the patients with chronic hepatitis, histopathological fibrosis level and the activity index were assessed.

Results: In our study, the levels of hyaluronic acid (HA) in chronic hepatitis and cirrhosis patients were found to be higher by a statistically significant amount than the levels in the healthy control group ($p < 0.05$). When the HA levels were compared between the chronic hepatitis and cirrhosis groups separately, the cirrhosis group was observed to have higher levels than the chronic hepatitis group ($p < 0.05$). Moreover, when the patients were grouped based on fibrosis level, the levels of HA in the heavy fibrosis group (stage 4) were higher by a statistically significant amount compared to the group with no or mild fibrosis ($p < 0.05$). No statistically significant differences between the HA levels were seen in the comparison of patients grouped according to the level of inflammation ($p > 0.05$).

When the correlation between hyaluronic acid and bilirubin, PT, age, albumin, thrombocyte count, AST and ALT were studied, HA was found to have statistically significant positive correlations with age, PT and bilirubin; and statistically significant negative correlations with albumin and thrombocyte count ($p < 0.05$). No statistically significant correlations were measured with AST and ALT levels ($p > 0.05$).

Conclusion: In chronic liver parenchymal disease, an accurate determination of the spread of fibrosis is vital for properly controlling the disease, in prognosis and the appropriate choice of medicine. No clear identifiers for fibrosis have yet been established in the literature. The only method to determine the real level of damage to the liver and its progression (necrosis, inflammation, fibrosis) is liver biopsy. In our study, HA levels seem to reflect the presence of heavy liver fibrosis in chronic hepatitis and cirrhosis cases and the serum HA levels are seen to have correlation with histopathological fibrosis. We believe that HA measurements, combined with other measurements in the laboratory, can be useful as an alternative to the invasive method of liver biopsy in determining the level of liver fibrosis and in the identification of cirrhosis or of heavy fibrosis that can turn into cirrhosis. Further research is called for in this area.

REFERANSLAR

1. Robinson WS: Hepatitis B virus and Hepatitis D virus, Principles and Practice of Infectious Disease, 4. th Edition, USA, Churchill-Livingstone, 1995:1406-1439.-135.
2. Terrault NA, Wright TL: Viral Hepatitis A Through G, Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Pathophysiology/ Diagnosis/ Menagement, 6.th Edition (Eds: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH), W.B. Saunders Company, 1998:1123-1170.-135.
3. Hsu HH, Feinstone SM, Hoofnagle JH: Acute Viral Hepatitis, Principles and Practice of Infectious Diseases, 4.th Edition (Eds: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R), USA, Churchill-Livingstone, 1995:1136-1153.-135.
4. Sherlock S, Dooley J: Virus Hepatitis, Diseases of the Liver and Biliary System, 10.th Edition, London, The Blackwellscience, 1997:265-302.-135.
5. Koff RS: Viral Hepatitis, Diseases of the Liver, 7.th Edition (Eds: Schiff L and Schiff ER). Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1993:492-577.
6. Sjogren MH: Serologic Diagnosis of Viral Hepatitis, Medical Clinics of North America, Management of Chronic Liver Disease, (Guest Ed: Paul Martin and Lawrence S. Friedman). W.B. Saunders Company, 1996:80(5): 929-956.
7. Krawitt EL: Chronic Hepatitis, Principles and Practice of Infectious Diseases, 4.th Edition (Eds: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R), Churchill-Livingstone;1995: 1153-1159.
8. Tekeli E: Hepatit B virus infeksiyonlu hastaların serumlarında HBV-DNA tayini, Ankara Tıp Bülteni, 1988;10(2):135-150.
9. He LF, Alling D, Popkin T, et al. Determining the size of non-A, non-B hepatitis by filtration. J Infect Dis 1987;156: 636-640.

10. Lanford R E, Sureau C, Jacob J R, et al. Demonstration of in vitro infection of chimpanzee hepatocytes with hepatitis C virus using strand-specific RT/PCR. *Virology* 1992;202:606-614.
11. Noursbaum J B, Pol S, Nalpas B, et al. Hepatitis C virus type 1b (II) infection in France and Italy. *Ann Intern Med* 1995;122(3):161-8.
12. Pawlotsky J M, Tsakiris L, Roudot-Thoraval F, et al. Relationship between HCV genotypes and routes of transmission in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1994;21: S38.
13. Inoue Y, Miyamura T, Takahashi K, et al. Maternal transfer of HCV. *Nature* 1991;353(6345):609.
14. Reesing HW, Wang VCW, van der Poel CL. Mother-to-infant transmission and hepatitis C virus. *Lancet* 1990;335:1216-1217.
15. Granovsky MO, Minkoff HL, Tess BH, Waters D, et al. Mother-infant hepatitis C Transmission; Second generation research. *Hepatology* 1999;29:992-993.
16. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, et al. Transmission of hepatitis C virus from mother to infants. *N. Eng J Med* 1994;330:744-750.
17. Brechot C. Hepatitis C virus 1b, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997;25:772-773.
18. Moyer CA, After MJ. Hepatitis C virus in the hemodialysis setting? A review with recommendations for control. *Sem Dial* 1994;7:124-127.
19. Chiaromonte M, Stroffolini T, Lorenzoni U, et al. Risk factors in community-acquired chronic hepatitis. *Hepatology* 1996;24:129-134.
20. Chen M, Yun Z-B, Sällberg M, et al: Detection of hepatitis C virus RNA in the cell fraction of saliva before and after oral surgery. *J Med Virol* 1995;45:223-226.

21. Manns MP, Mc Hatchison JG, Gordon SL, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-965.
22. ChooQ-L, Kuo G. WeinerAJ, et al. Isolation of cDNA clone derived from a blood born non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-362.
23. Choo Q-L, Richman KH, Han JH, et al. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:2451,2455.
24. Farci T, Alter HJ, Govindarajon S, et al. Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. *Science* 1992;258:135-140.
25. Houghton M, Selby M, Weiner A, et al. Hepatitis C virus; Structure protein products of the polyprotein precursor. *Curr Stud Hematol Blood Transf.* Vol 61. Basel; Konger 1994:1-11.
26. Weiner AJ, Geysen HM, Christopherson C, et al, Evidence for immune selection of hepatitis C virus (HCV) putative envelope glycoprotein variants; potential role in chronic HCV infections. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:3468-3472.
27. Toniguchi S, Okamoto H, Sakomoto M, et al. A structurally flexible and antigenically variable N-terminal domain of the hepatitis C virus E2/NSI protein; implication for an escape from antibody. *Virology* 1993;195:257-301.
28. Bukh J, Miller RH, Purcell Rh. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Semin liver Dis.*1995;15:41-63.
29. Purcel R. The hepatitis C Virus: Overview. *Hepatology* 1997;26 (Suppl-1) 11-14.
30. Hasan F, Jeffer WDE, Medina M, et al. Hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1990;12:589-591.

31. Zeuzem S, Lee IH, Roth WK. Mutations in the nonstructural 5A gene of European hepatitis C virus isolates and response to interferon alfa. *Hepatology* 1997;25:740-744.
32. Bruno S, Sihini E, Crosignon A, et al. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis; A prospective study. *Hepatology* 1997;25:754-758.
33. Esteban JI, Lopez Talawra JC, Geneco J. et al. High rate of infectivity and liver disease in blood donors with antibodies to hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 1991; 115:443-449.
34. Patino-Sarcirelli F, Hyman J, Camacho LA, et al. Prevalance and risk factors for hepatitis C antibodies in volunteer blood donors in Brasil. *Transfusion* 1994;34:138-140.
35. Batts KP, Ludwig J: Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *AmJ Clin Pathol* 1995;19:1409-1417.
36. Scheuer PJ: Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment *Hepatology* 1991; 13:372-374.
37. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology*. 1994;19(6):1513-20.
38. Schmid M, Pirovino M, Akorfer J, et al. Acute viral hepatitis B with bridging necrosis, a follow up study. *Liver* 1981;1(3):222-9.
39. Vanstapel MJ, van Steenberghe W, De Wolf-Peeters C, et al. Prognostic significance of piecemeal necrosis in acute viral hepatitis. *Liver* 1983;3:465-7.
40. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;357(9262):1069-75.

41. Chen YP, Feng XR, Dai L, et al. Screening and evaluation of non-invasive diagnosis markers for compensated liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2003;11:225-7.
42. Trinh JC. Clinical use of serum markers of liver fibrosis in chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22(Suppl 2):89-95.
43. Plebani M, Giacomini A, Floreani A, Chiaramonte M, Soffiati G, Naccaro R, et al. Biochemical markers of hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Res Clin Lab* 1990; 20:253-259.
44. Tran A, Hastier P, Barjoan EM, et al. Non invasive prediction of severe fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:626-30.
45. Kim CW, Yoon SK, Jo BS, et al. Prediction of hepatic fibrosis using serum hyaluronic acid in patients with chronic liver disease. *Korean J Gastroenterol* 2003;42:510-8.
46. Pontinha N, Pessegueiro H, Barros H. Serum hyaluronan as a marker of liver fibrosis in asymptomatic chronic viral hepatitis B. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:343-7.
47. Plevri JN, Haydon GH, Simpson KJ, et al. Serum hyaluronan- a non-invasive test for diagnosing liver cirrhosis. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2000; 12:1121-27.
48. Gibson PR, Fraser JRE, Brown TJ, et al. Hemodynamic and liver function predictors of serum hyaluronan in alcoholic liver disease. *Hepatology* 1992;15:1054-1059.
49. Jeffers LJ, Coelho-Little ME, Cheinquer H, et al. Procollagen-3 peptide and chronic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1437-440.
50. Guechot J, Loria A, Serfaty L, et al. Serum hyaluronan as a marker of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C: effect of interferon therapy. *J Hepatology* 1995;22:22-26.

51. Tangkijvanich P, Kongtawelert P, Pothacharoen P, et al. Serum hyaluronan: a marker of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2003; 21:115-20.
52. Konttinen YT, Sari H, Honkanen VEA, et al. Serum baseline hyaluronate and the disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Chimica Acta* 1990;193:39-48.
53. Santos ME, Kondo T, Wieczorec A, et al. Increased serum hyaluronic acid levels in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 37:S247;525(1994).
54. Engstrom-Laurent A, Loff L, Nyberg A, et al. Increased serum levels of hyaluronate in liver disease. *Hepatology* 1985;5:638-642.
55. Freborug T, Delpech B, Bercoff E, et al. Serum hyaluronate in liver disease: study by enzyme immunoassay. *Hepatology* 1986;6:392-395.
56. Pitsillides AA, Will RK, Bayliss MT, *Arthritis Rheum* 37:1030-1038(1994)/
Konttinen YT, Sari H, Honkanen VEA, et al. Serum baseline hyaluronate and the disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Chimica Acta* 193:39-48 (1990).
57. Nyberg A, Engstrom-Laurent A, Loff L. Serum hyaluronate in primary biliary cirrhosis: a biochemical marker for progressive liver damage. *Hepatology* 8:142-146-1998.
58. Ueno T, Inuzuka S, Sata M, et al. Serum hyaluronate predicts response to interferon-alpha therapy in patients with chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology*. 1995;42(5):522-7.
59. McGill DB, Rakela J, Zinsmeister AR, et al.. A 21 year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology* 1990;99:1396-400.
60. Piccinino F, Sagnell E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicenter retrospective study on 68 276 biopsies. *J Hepatol* 1986;98:1381-1388.

61. Wong VS, Hughes V, Trull A, et al. Serum hyaluronic acid is a useful marker of liver fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 1998;5:187-192.
62. Guechot J, Laudat A, Loria A, Serfaty L, et al. Diagnostic accuracy of hyaluronan and type 3 procollagen amino-terminal peptide serum assays as markers of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C evaluated by ROC curve analysis. *Clin Chemistry* 1996; 42(4):558-563.
63. Fraser JRE, Enstrom-Laurent A, Nyberg A, Laurent TC. Removal of hyaluronic acid from the circulation in rheumatoid disease and primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1992;14:22-29.
64. J.N.Plevris, G.H.Haydon, K.J.Simpson, R.Dawkes, et al. Serum hyaluronan – a non-invasive test for diagnosing liver cirrhosis. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2000;12:1121-27.
65. Alber Tran, Patrick Hastier, Eugenia Marine Barjoan, et al. Non invasive prediction of severe fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:626-30.