



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**Hepatoselüler Toksik Hepatit ve Akut Viral Hepatitlerin
Ayırıcı Tanısında Akut Faz Reaktanları ve Hematolojik
Parametrelerin Değerlendirilmesi**

Dr. Yunus Emre ÖZDEMİR

UZMANLIK TEZİ

ANKARA, 2021



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**Hepatoselüler Toksik Hepatit ve Akut Viral Hepatitlerin
Ayırıcı Tanısında Akut Faz Reaktanları ve Hematolojik
Parametrelerin Değerlendirilmesi**

Dr. Yunus Emre ÖZDEMİR

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Uzm. Dr. Selma KARAAHMETOĞLU ÖZKAN

ANKARA, 2021

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesiyle iyi bir doktor olmamız için gece gündüz demeden gayret gösteren, iş disiplini ve özverisiyle hepimize örnek olan, asistanı olmaktan onur duyduğum hocam ve tez danışmanım Uzm. Dr. Selma Karaahmetoğlu'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım, kliniğimiz hemşire ve personeline, Numune 2 dahiliye kıdemlilerine,

Tezimin teknik aksaklıklarında her zaman yardımcı olan Dr. Mehmet Veysel COŞKUN'a,

Her konuda her zaman yanımda olan, hayatıma değer katan Dr. Gamze KAYA'ya,

Beni yetiştiren ve bu günlere gelmemde büyük emeği olan canım annem, babam ve ablama,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yunus Emre ÖZDEMİR

Ankara, 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
TABLolar DİZİNİ	v
SİMGELER VE KISATMALAR	vi
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. KARACİĞER ANATOMİSİ	4
2.2 KARACİĞERİN HİSTOLOJİSİ	5
2.3. KARACİĞER FİZYOLOJİSİ	6
2.4. AKUT HEPATİT	8
2.4.1. Akut Hepatit Patofizyolojisi	8
2.4.2. Akut Hepatit Etyolojisi	9
2.4.2.1: Hepatit A	11
2.4.2.2: Hepatit B	12
2.4.2.3: Hepatit C	15
2.4.2.4: Toksik hepatit.....	19
2.4.3 Akut Karaciğer Yetmezliği	22
2.4.3.1 Akut Karaciğer Yetmezliği Tanısı	23
2.4.3.2 Akut Karaciğer Yetmezliği Klinik Bulguları	23
2.4.3.3. Hepatik ensefalopati.....	24
2.4.3.4. Koagülopati	26
2.4.4. Akut Hepatit Tedavisi	26

2.4.4.1. Akut hepatit spesifik tedaviler	26
2.4.4.2. Akut karaciğer yetmezliği genel tedavi ilkeleri	28
2.4.4.3. Karaciğer Transplantasyonu.....	30
2.5. AKUT FAZ REAKTANLARI VE HEMATOLOJİK PARAMETRELER....	31
2.5.1. CRP	31
2.5.2. Prokalsitonin	32
2.5.3 Albumin	32
2.5.4. Albumin/Globulin Oranı.....	33
2.5.5. CRP/Albumin Oranı	34
2.5.6. Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO)	34
2.5.7. Platelet/Lenfosit Oranı (PLO).....	35
2.5.8. Eritrosit Dağılım Aralığı (RDW).....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	36
3.1. ÇALIŞMA DÜZENİ	36
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	36
4. BULGULAR.....	37
4.1. HASTALARA AİT ÖZELLİKLER.....	37
4.2. TOKSİK HEPATİT VE VİRAL HEPATİT HASTALARININ LABORATUAR VERİLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI	39
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ.....	53
7. KAYNAKÇA.....	55
8. ÖZGEÇMİŞ	75
9. EKLER.....	76

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Karaciğerin fonksiyonel segmentleri	5
Şekil 2. Akut hepatitte hücre hassarı.....	9
Şekil 3. Akut viral hepatitli hastalarla toksik hepatitli hastaların PCT değerlerinin karşılaştırılması	42
Şekil 4. Akut viral hepatitlerin ayırıcı tanısında PCT'in sensitivitesi ve spesifitesi ..	45



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Akut hepatit etyolojisi.....	10
Tablo 2. Kronik hepatit b'nin klinik evreleri	14
Tablo 3. Toksik hepatit tipleri ve örnekler.....	20
Tablo 4. Hepatik ensefalopati evreleri	25
Tablo 5. King's College kriterleri	31
Tablo 6. Clichy-Villejuif Kriterleri	31
Tablo 7. Hastaların cinsiyete göre dağılımları	37
Tablo 8. Hastaların yaş dağılımları	37
Tablo 9. Hastaların etyolojik dağılımı	38
Tablo 10. Hastaların başvuruları sırasında gösterdikleri semptomların gruplara göre dağılımı	39
Tablo 11. Toksik hepatit ve total viral hepatit hastalarının laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	40
Tablo 12. Toksik hepatit ve akut viral hepatit hastalarının laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	41
Tablo 13. Toksik hepatit ve kronik aktif viral hepatit hastalarının laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	43
Tablo 14. Akut viral hepatitleri predikte edebileceği düşünülen parametrelerin çoklu değişkenli doğrusal regresyon analizi ile birlikte etkilerinin incelenmesi	44

SİMGELER VE KISATMALAR

AKI	: Akut kidney injury
AKY	: Akut karaciğer yetmezliği
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aminotransferaz
CAO	: C reaktif protein albümin oranı
CCL4	: Karbon tetraklorür
CMV	: Sitomegalovirüs
CRP	: C reaktif protein
DEA	: Direk etkili antiviral
EASL	: Avrupa karaciğer araştırmaları derneği
EBV	: Epstein barr virüs
GGT	: Gama glutamil transferaz
HAV	: Hepatit A virüs
HBV	: Hepatit B virüs
HCV	: Hepatit C virüs
HDV	: Hepatit D virüs
HE	: Hepatik ensefalopati
HEV	: Hepatit E virüs
HICAMP	: Bilgisayar otomasyon sistemi
HSV	: Herpes simpeks virüs
IL	: İnterlökin
INR	: İnternasyonal düzeltme oranı
KCFT	: Karaciğer fonksiyon testleri
MODS	: Multiple organ yetmezliği sendromu
NAFLD	: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NASH	: Non alkolik steatohepatit
NLO	: Nötrofil lenfosit oranı

NO	: Nitrik oksit
NSAİD	: Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar
OKT	: Ortotopik karaciğer transplantasyonu
PCT	: Prokalsitonin
PLO	: Platelet lenfosit oranı
PT	: Protrombin zamanı
PTT	: Parsiyel tromboplastin zamanı
RDW	: Eritrosit dağılım aralığı
RRT	: Renal replasman terapisi
SPSS	: Statiscal package for the social sciences
TNFa	: Tümör nekrozis faktör alfa
VZV	: Varisella zoster virüs
WBC	: Beyaz kan hücresi

ÖZET

Hepatoselüler Toksik Hepatit ve Akut Viral Hepatitlerin Ayırıcı Tanısında Akut Faz Reaktanları ve Hematolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi

Amaç: Akut hepatitler dünyada ve ülkemizde sıkça görülen ve erken tanı koyulup takibe alınmazlarsa morbidite ve mortalitesini yüksek olduğu enfeksiyonlardır. Bu hastaların etyolojisinin erken belirlenmesi; zamanında doğru ve etkin tedavi verilmesi, morbidite ve mortalitenin azaltılması açısından büyük önem arz etmektedir. Bu nedenle ayırıcı tanıda; rutin değerlendirilen, kolay ve hızlı ulaşılabilen, maliyeti düşük parametrelerle değerlendirilebilmesi önem kazanmaktadır. Bu çalışmada, Mayıs 2019 ile Temmuz 2020 tarihleri arasında; Dahiliye, Enfeksiyon hastalıkları ve Gastroenteroloji tarafından değerlendirilen 92 toksik hepatit ve viral hepatit hastasında retrospektif olarak tanı anındaki CRP/Albumin, PCT, Nötrofil/Lenfosit, Trombosit/Lenfosit, RDW değerlerinin diagnostik değerlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada, Ankara Bilkent Şehir Hastanesinde, Mayıs 2019 ile Temmuz 2020 tarihleri arasında; Dahiliye, Enfeksiyon hastalıkları ve Gastroenteroloji tarafından değerlendirilen, dışlanma kriterleri bakıldıktan sonra viral hepatit ve toksik hepatit tanısı konulmuş 92 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Akut viral hepatit, kronik aktif viral hepatit ve toksik hepatit grupları oluşturulmuş ve bu gruplarda diagnostik değerlerinin karşılaştırılması amacıyla akut faz reaktaları ve hematolojik parametreler incelenmiştir. Verilerin analizinde Statiscal package for the social sciences (SPSS) v.17.0 programı kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 92 hastanın 53'ü erkek (%57,6) ve 39'u kadındı (%42,4). Hastaların yaş aralığı 21-86 olup, 3 grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. 48 hasta toksik hepatit, 27 hasta akut viral hepatit ve 17 hasta kronik aktif viral hepatit grubunda yer aldı. Hastaların hastaneye başvuru anındaki kanlarında CRP/Albumin, PCT, Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO), Platelet/Lenfosit oranı (NLO) ve RDW düzeylerine bakıldı. Akut viral hepatit tanısında kullanmak üzere değerlendirdiğimiz parametrelerden PCT, akut viral

hepatit grubunda toksik hepatit grubuna oranla daha yüksek olduğu istatistiksel olarak anlamlıydı.(p=0,043)

Sonuç: Hızlı, maliyeti düşük, kolay erişilebilir tetkiklerden PCT ile akut viral hepatitler ile toksik hepatitlerin ayırıcı tanısında yararlanılabileceğı düşünölmüştür.

Anahtar Kelimeler: Akut viral hepatit, Prokalsitonin, nötrofil lenfosit oranı, ayırıcı tanı



ABSTRACT

Evaluation of Acute Phase Reactants and Hematological Parameters in the Differential Diagnosis of Hepatocellular Toxic Hepatitis and Acute Viral Hepatitis

Aim: Acute hepatitis are infections that are common in the world and in our country and have high morbidity and mortality if they are not diagnosed and followed up early. Early determination of the etiology of these patients; providing accurate and effective treatment on time and great importance in terms of reducing morbidity and mortality. Therefore, in the differential diagnosis; it becomes important that it can be evaluated with routine, easily and quickly accessible, low cost parameters. In this study, between May 2019 and July 2020; it was aimed to compare the diagnostic values of CRP/Albumin, PCT, Neutrophil/Lymphocyte, Platelet/Lymphocyte and RDW values at the time of diagnosis retrospectively in 92 toxic hepatitis and viral hepatitis patients evaluated by Internal Medicine, Infectious Diseases and Gastroenterology.

Materials and Methods: In this retrospective study, at Ankara Bilkent City Hospital, between May 2019 and July 2020; 92 patients who were evaluated by Internal Medicine, Infectious Diseases and Gastroenterology and diagnosed with viral hepatitis and toxic hepatitis after exclusion criteria were included in the study. Acute viral hepatitis, chronic active viral hepatitis and toxic hepatitis groups were formed and acute phase reactants and hematological parameters were examined in order to compare diagnostic values in these groups. Statistical package for the social sciences (SPSS) v.17.0 program was used in the analysis of the data.

Findings: Of the 92 patients included in the study, 53 were male (%57,6) and 39 were female (%42,4). The age range of the patients was 21-86, and there was no statistically significant difference in age between the 3 groups. 48 patients were in toxic hepatitis, 27 patients in acute viral hepatitis and 17 patients in chronic active viral hepatitis group. CRP/Albumin, PCT, Neutrophil/Lymphocyte ratio (NLR), Platelet/Lymphocyte ratio (PLR) and RDW levels were measured at the time of admission to the hospital. It was statistically significant that PCT, among the

parameters we evaluated for use in the diagnosis of acute viral hepatitis, was higher in the acute viral hepatitis group compared to the toxic hepatitis group. ($p = 0.043$)

Results: It is thought that PCT, which is a fast, low cost and easily accessible test, can be used in the differential diagnosis of acute viral hepatitis and toxic hepatitis.

Key Words: Acute viral hepatitis, Procalcitonin, neutrophil lymphocyte ratio, differential diagnosis



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut hepatit; karaciğerin inflamasyonu ve karaciğer hücre nekrozu ile kendini gösteren bir tablodur. Akut hepatit tablosuna yol açan etkenler sıklıkla virüsler, ilaçlar, alkol, toksik maddeler ve karaciğer iskemisidir. Klinik olarak bulantı, kusma, titreme, karın ağrısı ve sarılık gibi hafif semptomlardan karaciğer transplantasyonu ihtiyacına neden olacak akut karaciğer yetmezliği ve fulminan hepatit tablosuna kadar değişebilir.(1)

Karaciğere toksik etkisi olduğu gösterilen yüzlerce madde sayılabilir. İlaçlara bağlı gelişen hepatotoksisite, karaciğer hasarının en sık sebeplerinden biri olarak görülmektedir. Bu durumun nedeni, karaciğerin birçok ilaç veya kimyasal ajanın metabolizması için temel merkez olması olarak gösterilebilir. Toksik hepatit geniş bir klinik spektruma sahiptir. Hastalarda hafif biyokimyasal anormallikten, akut karaciğer yetmezliğine kadar değişen geniş bir tablo görülebilmektedir. İlaçların piyasadan kaldırılmasının en sık sebeplerinden birisi hepatotoksisite göstermeleridir.

Toksik hepatitlerin tanısında kronolojik ve klinik kriterlerin kullanılmasına ek olarak diğer karaciğer patolojilerini ayırt edebilmek amacıyla karaciğer biyopsisi de kullanılmaktadır. Klinik kriterler karaciğerde hasar yapabilen diğer bütün etkenlerin laboratuvar ve klinik olarak elenmesi şeklinde özetlenebilir. Kronolojik kriterleri kullanabilmek için hastanın ilaç kullanım öyküsünün bilinmesi gerekmektedir. Toksik hepatit için kronolojik kriterleri; İlaç kullanımıyla karaciğer hasarı arasında geçen sürenin 1 hafta ile 3 ay arasında olması; ilacı bıraktıktan sonra laboratuvar bulgularında düzelme görülmesi ve ilacı tekrar alınca relaps görülmesi olarak özetleyebiliriz.

Akut viral hepatitler; tüm dünyada ve ülkemizde yaygın olarak görülen önemli bir sağlık sorunudur. Akut viral hepatite yol açan etkenler oldukça fazla sayıda olmasına rağmen, en sık görülen etkenler genelde Hepatit A (HAV), Hepatit B (HBV), Hepatit C (HCV), Hepatit D (HDV) ve Hepatit E (HEV) olarak gösterilmektedir. Bunların yanı sıra Epstein-Barr (EBV), Sitomegalovirüs (CMV), Herpes Zoster (HSV), Varisella Zoster (VZV) gibi çeşitli virüsler de akut viral hepatite yol açabilmektedir.

Akut viral hepatite en çok neden olan virüsler HAV, HBV ve HCV'dir. HAV enfeksiyonu tanısında Anti HAV IgM pozitifliği akut hastalığı işaret eder. HBV enfeksiyonunda ilk yükselen marker HbsAg'dir. Kanda HBV virüsünün olduğunu gösterir. AntiHbcIgM aktif enfeksiyonu gösterir. AntiHCV akut enfeksiyondan sonra pozitifleşir. HCVRNA ise erken dönemde pozitifleşir ve tanı koydurur. Bunların dışında CMV IgM, EBV-VCA IgM, HSV IgM gibi serolojik tetkiklerle de etyoloji bulunabilir. Ancak bu tetkikler her yerde çalışılabilen, kolayca istenebilen tetkikler değildir.

Nötrofil lenfosit sayım oranı (NLO) erişilebilir, ucuz ve kolayca belirlenebildiği için bu konuda son dönemde yapılan araştırmaların odak noktası olmuştur. Bu parametrenin önemi, antimikrobiyal savunmanın ilk basamağı olan artan sayıda nötrofil nedeniyle dolaşımdaki lökosit sayısının artmasıyla karakterize edilen SIRS'in patofizyolojik mekanizması ile ilgilidir. Öte yandan lenfositopeni, lenfosit sisteminde lenfosit marjinasyonu, yeniden dağılım ve hızlandırılmış apoptozun bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Literatürde nötrofil lenfosit oranının çeşitli malignitelerde sağ kalımı öngörmede, akut koroner sendrom, konjestif kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıkların ve tromboembolik inme hastalarının prognozunun değerlendirilmesinde kullanılmıştır.(2)

Son yıllarda yapılan çalışmalar trombosit ve lenfositlerin inflamatuvar durumlarda önemli rolleri olduğunu göstermiş, bundan dolayı trombosit lenfosit oranı (PLO) yeni bir inflamatuvar belirteç olarak kullanılmaya başlanmıştır. Miyokard enfarktüsü, akut böbrek hasarı (AKI), hepatoselüler karsinom (HCC) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri gibi bir çok hastalıkta enflamasyonun belirteci olarak değerlendirilmiştir.(3)

C-reaktif protein (CRP) enfeksiyon sırasında hepatositlerden salınan bir akut faz proteindir. Sirotik hastalarda prognozu değerlendirme amacıyla yapılan çalışmalar mevcuttur. Benzer şekilde bir negatif akut faz reaktanı olan albümin de Child-Pugh skorunda kullanılan bir parametre olup sirozlu hastalarda tanı ve prognoz hakkında yol göstermektedir. Bu iki parametrenin birbirine oranı ile ortaya çıkan CRP/Albümin oranı (CAO) ise yeni kullanılmaya başlanan ve üzerinde halen birçok alanda çalışma yapılmakta olan inflamatuvar bir parametredir. Çeşitli kanser

türlerinde ve yoğun bakım hastaları gibi bazı özel hasta gruplarında prognozu gösterdiğine dair çalışmalar yapılmıştır.(4)

Prokalsitonin (PCT), troid bezinin C hücrelerinden salgılanan bir proteindir ve kalsitoninin öncüsüdür. Normal şartlarda serum seviyesi çok düşüktür. Kalsitonin düzeyi kalsiyum metabolizması ile ilişkili olarak değişirken, prokalsitonin bu durumdan etkilenmez. Hormonal bir etki göstermez. Enfeksiyon ve enflamasyon esnasında tam olarak açıklanamayan mekanizmalar ile karaciğer, pankreas, akciğer gibi organlarda sentezlendiğini bilinmektedir.

PCT'in kalp yetmezliği olan hastalarda bakteriyel enfeksiyonun erken tanısında kullanılabileceği, alt solunum yolları bakteriyel enfeksiyonlarının tanısında kullanımı ile antibiyotik kullanımını azalttığı, septik şoklu hastalarda klinik süreç ve tan için kullanılabileceği, çoklu travmal hastalarda septik komplikasyonların erken tanısında iyi bir belirteç olduğu daha önce yapılan çalışmalarla bildirilmiştir. (5)

Akut hepatit vakalarının etyolojiye göre; takip edildikleri servislerin farklı olması, vakaların izolasyon gerektirebilmesi ve verilmesi gereken tedavilerin farklılık gösterebilmesi nedeniyle, Akut hepatit olarak kabul edilen hastaların etyolojisinin erken belirlenmesi; zamanında doğru ve etkin tedavi verilmesi, morbidite ve mortalitenin azaltılması açısından büyük önem arz etmektedir. Bu nedenle ayırıcı tanıda; rutin değerlendirilen, kolay ve hızlı ulaşılabilen, maliyeti düşük parametrelerle değerlendirilebilmesi önem kazanmaktadır.

Biz de çalışmamızda Hemogram, CRP, Albümin, Prokalsitonin parametrelerinin, hepatoselüler toksik hepatit ve akut viral hepatit ayırıcı tanısında kullanılabiliirliğinin değerlendirilmesini amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KARACİĞER ANATOMİSİ

Karaciğer karın boşluğunun sağ üst tarafında, diyaframın hemen altında, 5-10. kostaların arkasında yer alır. Sağ hipokondriak bölgenin tümünü, epigastrik bölgenin büyük bir kısmını, sol hipogastrik bölgenin sağ yarısını dolduran karaciğer, vücudun en büyük bezi ve deriden sonraki en büyük organıdır. Erişkin bir kişinin vücut ağırlığının yaklaşık %2,5'ini oluşturur. (6–9)

Karaciğer, anatomik olarak dual kanlanma gösterir. Portal ven karaciğere gelen kanın %75'ini iletir, %25'i ise hepatik arter ve dallarından gelir. Karaciğerin venöz drenajı ise hepatik venler yolu ile yapılır.

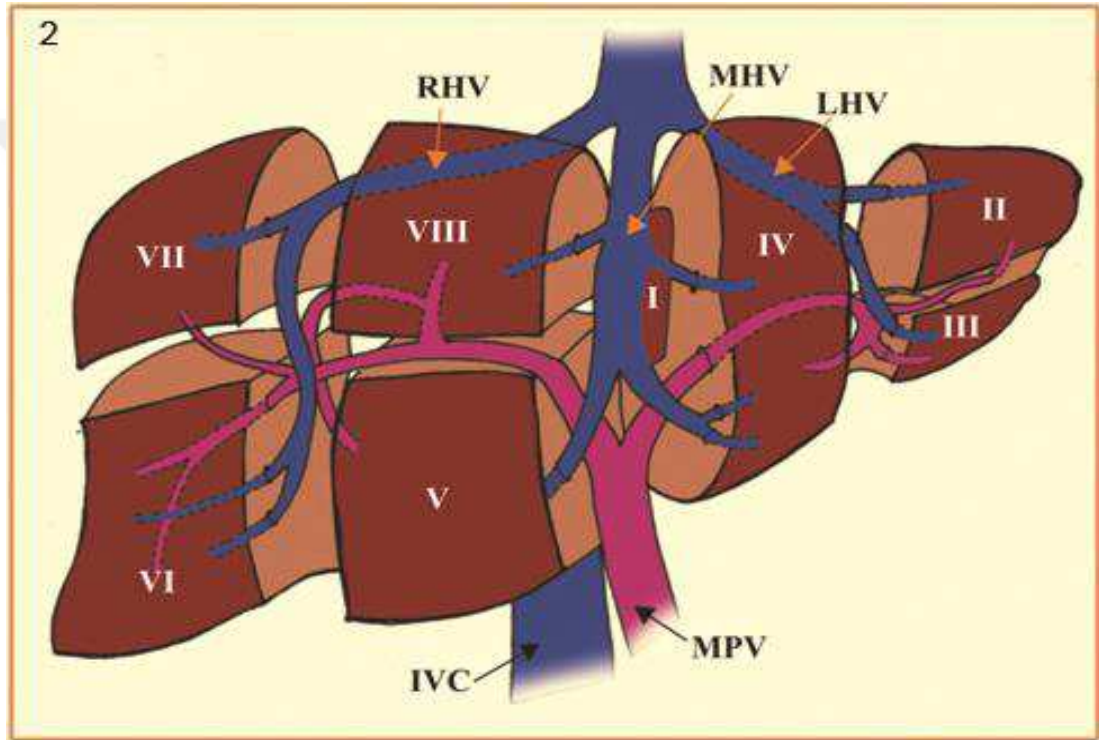
Karaciğer büyük oranda intraperitoneal bir organdır ve midklaviküler hattaki beşinci interkostal aralıktan sağ kosta kenar kısmına kadar uzanır. Ancak karaciğerin porta hepatis, fossa vesicae biliaris, area nuda, sulcus venae cavae, fissura ligamenti teretis ve fissura ligamenti venosi kısımları peritonsuzdur. (10,11)

Karaciğerin yapısal ve fonksiyonel anatomisi birbiriyle aynı değildir. Yapısal olarak falciforme ligament tarafından ayrılmış sağ ve sol 2 ana lobu ve 2 aksesuar lobu mevcuttur. Riedel lobu ve karaciğer sol lobunun sol diafragma altına dek uzanması sık görülebilen farklılıklardır. Riedel lobu karaciğer sağ lobundan başlayarak inferiora doğru uzanım gösterebilir.(12)

Fonksiyonel anatomi kavramı ilk kez 1898 yılında Cantlie tarafından ortaya atılmış olup, sonrasında birçok çalışma yapılmıştır. Karaciğerin kendi damarsal ve safra drenajına sahip bağımsız fonksiyonel segmentlerden oluştuğu öne sürülmüştür ve 8 segmente ayrılarak incelenmektedir. Bu sınıflamanın önemini korumasının en büyük nedeni, bu segmentlerin ayrı ayrı opere edilerek müdahale edilebilmesidir. Bu sınıflandırmayla karaciğer orta hepatik ven tarafından sağ ve sol lob olarak 2'ye ayrılır. Kaudat lob ise karaciğerin posteroinferiorunda, sağ ve sol lob arasında ayrı bir lobdur ve segment 1 olarak adlandırılır. Goldsmith ve Woodburne tarafından tanımlandığı gibi, sağ lob sağ hepatik ven tarafından posterior ve anterior segmentlere, sol lob sol hepatik ven tarafından medial ve lateral segmentlere ayrıl-

maktadır. Sağ ve sol ana portal venlere paralel çizilen hayali bir transvers hatla ise, kaudat lob ve sol lob medial segment dışındaki segmentler subsegmentlere bölünmektedir. Couinaud sınıflamasına göre karaciğere ventral yüzden bakılınca; kaudat lob haricindeki segmentler saat yönünde segment 2'den segment 8'e kadar isimlendirilir.(13)

Şekil 1. Karaciğerin fonksiyonel segmentleri(14)



2.2 KARACİĞERİN HİSTOLOJİSİ

Karaciğerin en küçük işlevsel birimine karaciğer lobülü denir ve bu yapıdan insan karaciğerinde 50.000-100.000 adet bulunmaktadır. Karaciğer lobülü birkaç milimetre uzunluğunda, 0,8-2 mm çapında ve silindirik yapı gösterir. Karaciğer lobülleri, santral bir ven etrafında silindirik olarak sıralanmış hepatositlerden oluşmaktadır. Hepatositler karaciğer hücrelerinin %60'ını ve karaciğer total kütlesinin %80'ini oluşturur. Her lobulun çevresinde 4-5 adet portal triad yer alır.

Portal triadı hepatic arteriyoller, portal venüller, safra kanalcıkları, lenfatikler ve sinirler oluşturur. Arteriyol ve venülden gelen kan sinüzoidlerden santral vene doğru akar. Karaciğer sinüzoidleri özelleşmiş kapillerler olarak kabul edilebilir ve 2 tip hücreden oluşmaktadır; endotelial hücreler ve Kupffer hücreleri (makrofajlar). Sinüzoidal kapillerler ile hepatositler arasındaki alana ise Disse aralığı denir. Burada da ito hücreleri bulunmaktadır. (7)

Karaciğer hasarında, ito hücreleri, kollajen üreten hücrelere dönüşerek karaciğer fibrozuna öncülük etmeleri nedeniyle önemlidirler.

2.3. KARACİĞER FİZYOLOJİSİ

Karaciğer vücudumuzun en büyük organı ve aynı zamanda en büyük salgı bezidir. Karaciğer vücudumuzda birçok maddenin sentezlenmesinde ve metabolizmasında önemli bir rol almaktadır.

Serum proteinlerinin bir çoğu karaciğerde sentezlenmektedir. Bu proteinlerden en önemlilerinden birisi albümin olup karaciğerin sentez kapasitesini göstermektedir. Albumin, kanda ilaçların ve çeşitli maddelerin taşınmasında rol oynar. Ayrıca, plazma onkotik basıncının belirleyicisi olup bu basınç vücut sıvısının damar dışına çıkmasını engeller. (15)

Pıhtılaşma faktörleri de karaciğerde üretilmektedir. Bu nedenle karaciğer yetersizliklerinde albümin düşüklüğü ve pıhtılaşma zamanında uzama ile birlikte kanamaya eğilim artmaktadır. Bununla birlikte, karaciğer vücudun bağışıklık sisteminde yer alan bazı proteinlerin sentezinde de görev almaktadır. (16)

Karbonhidrat metabolizmasında karaciğerin üstlendiği en önemli görevlerden biri kan glikoz derişimini sabit tutmaktır. Kandaki fazla glikozu alarak glikojen biçiminde depolayabilir. Kan şekeri düşmeye başladığında karaciğer glikojeni glikoza dönüştürerek kan şekerinin düzenlenmesini sağlar. Glikoneojenez, kanda glikozun normal düzeyde kalmasına yardımcı olur. Çok miktarda glikojen depolar, galaktoz ve früktozu glikoza dönüştürür. Son dönem karaciğer hastalığı olanlarda, karaciğerin bu fonksiyonunu yerine getirememesinden dolayı, kısa süreli açlıklarda bile hastalar hipogliemiye girebilmektedir. Glikoneogenezin ana merkezidir, kan

glikoz düzeyi düştüğü zaman aminoasitleri ve gliserolü glikoneogenez yoluyla glikoza dönüştürür. Karbonhidrat metabolizmasının ara ürünlerinden sentez gerçekleştirir. (17)

Safra, sindirimde çeşitli görevler üstlenmek üzere karaciğerden sentezlenir. Safra kesesinde depolanır ve bir günde yaklaşık olarak 500 ml kadar üretilir. Safrayı, safra tuzları, safra pigmentleri ve alkali elektrolit mayiler meydana getirir. Safra metabolize edildikten sonra bazı bileşenleri bağırsaklardan tekrar emilir ve sonra bu maddeler karaciğerden tekrar safra üretiminde kullanılır. Safra asitleri, karaciğerde üretilir ve sentez sırasında kolesterol kullanılır. Üretilen safra asitleri karaciğerde başka işlemlerden geçirilerek safra tuzları sentezlenir. Safra tuzlarının esas görevi besin ile alınan lipidlerin barsaklardan emiliminin steatore görülür. Bu duruma bağlı olarak yağda eriyen A, D, E, K vitaminlerinin emilimi de bozulur. (18)

İnce barsaklardan absorbe edilen lipidler karaciğere yağ asitleri ve şilomikron olarak iletilir. Bu yağ asitleri karaciğerde ihtiyacımız olan enerji üretiminde kullanılır. Karaciğerde yağ asitlerinden kolesterol üretimi de yapılabilmektedir. Besinlerle aldığımız kolesterol miktarına göre bu üretimin miktarı vücut tarafından düzenlenmektedir. Karaciğerdeki kolesterolün bir miktarı safra üretiminde kullanılırken, bir miktarı da safra ile beraber atılır. Ayrıca karaciğerde trigliseridler, fosfolipidler, lipoproteinler de üretilmektedir. İhtiyaçtan fazla olan lipidler, lipoproteinler ile adipoz dokuya taşınarak depo edilmektedir. (17)

Karaciğer ilaçları ve toksik maddelerin metabolizasyon görevini üstlenerek bu maddelerin vücuttan uzaklaştırılmasını sağlar. Portal ven ile karaciğere gelen kanda, bağırsak kaynaklı birçok bakteriyi de içermektedir. Karaciğere gelen bu bakteriler de karaciğerin kupffer hücreleri tarafından temizlenmektedir.

Vücutta karaciğer dahil, aminoasitlerin kullanımı sonrası amonyak oluşur. Ancak amonyağın vücuttan atılımı için karaciğerde işlem görmesi gerekir. Amonyak karaciğerde üre siklusu ile üreye çevrilir ve daha sonra böbreklerden atılımı sağlanır. Karaciğer hasarında amonyağın üreye metabolizasyonunda aksama olur ve kanda amonyak düzeyi artar. Vücutta artan amonyağın beyinde sinir hücrelerine etkisi sonrasında ise hepatik ensefalopati denilen tablo görülür. (17)

Bunların yanında D vitamini gibi bazı hormonların aktif duruma getirilmesi de karaciğerde olmaktadır.

2.4. AKUT HEPATİT

Akut hepatit, karaciğer parankiminin akut inflamasyonu veya karaciğer fonksiyon göstergelerinin yükselmesiyle sonuçlanan hepatositlerin yaralanması ile karakterize edilen çok çeşitli durumları tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Genel olarak hepatit, inflamasyonun süresine ve karaciğer parankimini etkileme durumuna bağlı olarak akut veya kronik olarak sınıflandırılır. Enflamasyon veya hepatosellüler hasar dönemi, karaciğer fonksiyon testlerinin normalleşmesi ile karakterize edilen altı aydan kısa sürerse buna akut hepatit denir. Aksine inflamasyon veya hepatosellüler hasar altı aydan fazla sürerse, kronik hepatit olarak adlandırılır. (19)

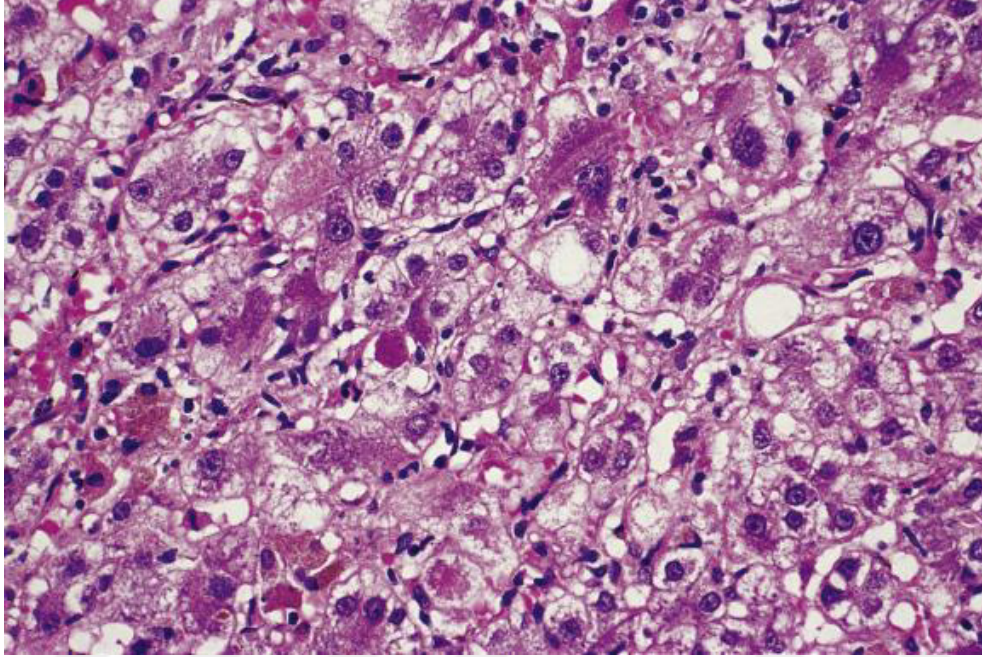
2.4.1. Akut Hepatit Patofizyolojisi

Akut hepatitin patofizyolojisi karaciğer hücrelerinde apoptoz ve nekroz gelişmesi ile ilgilidir. Çeşitli nedenlere bağlı olarak karaciğerde hücre yıkımının yapımından fazla olması durumunda akut hepatit meydana gelir. Apoptoz, hücre zarının intakt kalması ile beraber sitoplazmada yıkımın meydana gelmesidir. Genellikle inflamasyona bağlı değildir. Kaspaz (sistein proteaz) sistemi aktivasyonu ile başlar. Kaspaz yolağı, tümör nekrozis faktör alfa (TNF α) ve hepatosit zarı üzerindeki Fas ligandı gibi sitokinler tarafından aktive olur. Vücutta oksidatif stresin artması durumunda ise hepatositlerde nekroz gelişir. Nekroz, azalan ATP'ye bağlı olarak hücre içinde şişme ve lizis sonucunda tüm hücrede hasar meydana gelmesidir. Apoptozisi uyaran olayların tümünün, ATP depolarını tüketen mitokondriyal hasara neden olması halinde nekrotik hücre ölümü gerçekleşir. Apoptozomun katıldığı apoptotik hücre ölümünde hücrede ATP'nin bulunması gereklidir. (20,21)

Histolojik olarak en çok yaygın parankimal nekroz görülür. Çalışmalarda karaciğer nakli olan veya ölen hastaların karaciğer biyopsilerinde nekrozun derecesinin daha fazla olduğu gösterilmiştir.(22) Hepatositlerin yıkımını artıran faktörler ise hücresel antioksidan olan nitrik oksit (NO) ve glutatyon gibi maddeler,

tirozin kinaz, transkripsiyon faktörleri, interlökin (IL) 10, IL-12, IL-5 gibi pro ve anti-inflamatuvar sitokinler arasındaki dengesizlik olarak gösterilebilir.

Şekil 2. Akut hepatitte hücre hassarı(23)



Akut hepatit patofizyolojisinde bir diğer etken hepatositlerde diffüz yağlanmadır. Reye sendromu, valproik asit kullanımı veya aspirin toksisitesinde mikroveziküler, amiodaron gibi bazı ilaçlar veya hidrokarbon gibi bazı toksik maddelerin kullanımında makroveziküler yağlanma görülebilir.(24)

2.4.2. Akut Hepatit Etiyolojisi

Akut Hepatitte sebebin belirlenmesi; prognoz, tedavi ve takip şekillerinin değişebilmesi nedeniyle oldukça önemlidir. Etiyoloji, coğrafi farklılıklar ve sosyoekonomik duruma bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Akut hepatit nedenleri arasında virüsler ve ilaçlar önemli bir yer alırken, %19 civarında bir grupta ise hepatit nedeni bulunamamaktadır.(25)

Gelişmekte olan ülkelerde hepatit virüsleri en sık etken iken, Amerika ve avrupa ülkelerinde çoğunlukla ilaçlar en sık görülen etkindir. Türkiye’de akut hepatitin en sık etkeni hepatit virüsleri olup, sonrasında ise toksinler ve ilaçlar olduğu görülmektedir. Hepatit virüsleri ve ilaçların dışında akut hepatit nedenleri arasında vasküler, otoimmün ve metabolik olaylar da önemli yer tutmaktadır. (26–31)

Tablo 1. Akut hepatit etyolojisi(25)

A.Viral nedenler Hepatit A virüs Hepatit B virüs Hepatit C virüs Hepatit D virüs Hepatit E virüs Adenovirüs Ebstein barr virüs Sitomegalovirüs Varisella voster virüs	B.İlaç ve toksinler Asetaminofen Amanita phalloides Basillus cereus Tetrasiklin Karbon tetraklorid (CCL4)
C.İdiyosenkratik Halotan İzoniazid Valproik asit Rifampisin Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİD) Amoksisilin-klavulonat Fenitoin	D.Vasküler Sağ kalp yetmezliği Budd-chiari Veno-oklüziv hastalıklar İskemik hepatit
E.Metabolik Gebeliğin akut yağlı karaciğeri Wilson hastalığı Reye sendromu Tirozinemi Galaktomezi Mitokondriyel hastalıklar	F.Diğer nedenler Malign infiltrasyon Otoimmün hepatit Sepsis Parsiyel hepatektomi Kriptojenik Sıcak çarpması

2.4.2.1: Hepatit A

HAV, Picornaviridae ailesindeki Hepatovirüs cinsinin bir üyesidir. Hepatitin iki klinik formu ilk olarak 1947'de tanındı ve hepatit A ve hepatit B olarak adlandırıldı(32); daha sonra hepatit A'ya neden olan virüs 1973'te tanımlandı.(33) HAV enfeksiyonu etkeni tam olarak belirlenmeden önce sarılık salgını ve akut nezle sarılığı gibi isimler verilmiştir.

HAV genelde fekal-oral yolla; yani yakın temas, yiyecek ve içecekler yoluyla bulaşır. (34,35) Maternal-fetal geçiş olduğu gösterilmemiştir.

HAV enfeksiyonu genellikle kronikleşmeyen, kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Akut karaciğer yetmezliği, vakaların yüzde 1'inden daha azında ortaya çıkar. Hepatit virüsleri arasında AKY riski en düşük olanıdır. Enfeksiyon geçirildikten sonra ömür boyu bağışıklık sağlar ve aşı ile önlenabilir. Ancak virüsle karşılaşma yaşı yükseldikçe hastalığın şiddeti de artmaktadır. Çocuklarda genelde asemptomatik seyrederken erişkinlerde daha ciddi tablolar oluşturabilmektedir. Ölüm oranı ilerlemiş yaşla birlikte artar. Altta yatan kronik hastalığın olması da mortaliteyi artırır. (36–38)

Akut HAV'e bağlı semptomlar, yetişkinlerde %70 oranında görülür. 6 yaş altındaki çocuklarda semptom nadiren görülür. Semptomlar; bulantı, kusma, iştahsızlık, ateş, halsizlik ve karın ağrısı ile başlar.(39) Birkaç haftaya kadar uzayan sürelerde, hiperbilirubinemiye bağlı olarak koyu renkli idrar görülebilir. Akolik gayta da görülebilmektedir. Bu semptomları sarılık ve kaşıntı görülmesi izler. (%40-70 vakada) İlk ortaya çıkan semptomlar genelde sarılık ortaya çıktığı zaman gerileme gösterir. Sarılık klasik olarak 2 haftada pik yapar.

Fizik muayene bulguları; sarılık, skleralarda ikterik görünüm, hepatomegali (vakaların %80'inde) ve sağ üst kadranın palpasyonla ağrısıdır.(40,41) Bunların dışında en sık görülen karaciğer dışı bulgular deri döküntüsü ve artralji olarak belirlenmiştir.

Tanı için anti HAV IgM pozitifliğini görmek gerekir. Bunun yanında kçft değerlerinde yükseklik ve hemostaz değerlerinde artış görülebilir. Hastalığın şiddetine göre akut karaciğer yetmezliği tablosunda görülen bulgular görülebilir.

Akut hepatit A enfeksiyonunun spesifik bir tedavisi yoktur. Semptomatik ve destek tedavisi verilir.

2.4.2.2: Hepatit B

Hepatit B virüsü (HBV), hepadnavirüs ailesine ait çift sarmallı bir DNA virüsüdür. Hepatit B virüsünün keşfi 1964'te Blumberg'in Avustralyalı bir hastanın kanında HBsAg tespiti ile gerçekleştirilmiştir. Bu yüzden HBsAg'ye Avustralya antijeni (Au antijeni) de denilmektedir.(42) Hepatit B virüsü en yaygın kronik enfeksiyonlardan biri olup dünya çapında 400 milyondan fazla kişi kronik hepatit B hastası, dünyanın %8,5 kadarı kronik hepatit B taşıyıcısıdır. Ülkemizde HBsAg taşıyıcılığı oranı %5'tir. Türkiye'de 3 milyon inaktif HBsAg taşıyıcısı, 500 bin kronik hepatit B ve 30 bin siroz tanılı hasta vardır. Toplumumuzun %80'ini inaktif hepatit B taşıyıcısı, %20'sini kronik hepatit B, %1'ini sirozlular oluşturmaktadır.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda hepatit B görülme sıklığının, batıdan doğuya doğru gidildikçe arttığı saptanmıştır.(43) Dünya genelinde ve ülkemizde HBsAg pozitif olduğu halde bu durumdan haberi olmayan milyonlarca insan olduğu tahmin edilmektedir.(44) HBV enfeksiyonu olan kişiler teşhis edilip takip altına alınıp uygun tedavi verilmediği sürece viral hepatite bağlı ölümler artmaya devam edecektir(45). Hepatit B aşısının rutin aşı programına alınması sonucunda yeni kronik HBV enfeksiyonlarının sıklığı azalmıştır.(45)

HBV perinatal, cinsel, parenteral ve horizontal yollarla bulaşabilir. Perinatal bulaş gebelik sırasında, doğum anında veya doğum sonrasında gerçekleşebilir.(46) Gebelik sırasında fetusa HBV bulaş riski, plasentanın oluşturduğu bariyer nedeniyle düşüktür. Anneden bebeğe bulaş daha çok doğum sırasında olur.(47,48) Horizontal bulaş genelde aile içerisinde yakın temas sonucunda gerçekleşir. HBV'nin in vitro ortamda uzun süre enfektivitesini sürdürebilmesi nedeniyle ortak kullanılan kontamine havlu, diş fırçası, tıraş makinesi, banyo malzemeleri ve oyuncaklarla

bulaş gerçekleşebilir.(49) Parenteral bulaş, HBV’de en sık görülen bulaşma yollarından biridir. Enfekte kan ve kan ürünleri transfüzyonu, damar içi ilaç bağımlılarında ortak enjektör kullanımı, endoskopi, hemodiyaliz, dövme ve akupunktur virüsün bulaşmasına neden olabilir.(50) Genital sekresyonlar, kandan daha az miktarda virüs içermesine rağmen cinsel yolla bulaş da HBV bulaşında önemli bir yol olarak kabul edilmektedir.

Hepatit B enfeksiyonuna bağlı olarak akut hepatit, fulminan hepatit, kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) görülebilir.(51) Akut hepatit B’nin inkübasyon süresi altı hafta ile altı ay arasında değişebilmektedir. Asemptomatik seyir gösterebildiği gibi akut karaciğer yetmezliğine kadar değişen geniş bir klinik tabloya neden olabilir. Akut hepatit B diğer akut hepatitlerde görüldüğü gibi halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, sarılık, bulantı, kusma ve sağ alt kadranda hassasiyete neden olur.

Akut Hepatit B’nin seyri ve prognozu da diğer hepatit virüsler gibi yaşa göre değişmektedir. Kronikleşme oranı yenidoğan dönemde %90, çocukluk döneminde %50 ve erişkinlerde %5-10 olarak saptanmıştır.(52) Akut hepatit B’de hastanın immun sistemi yeterince güçlü ise hastalık iyileşirken, immün yanıt yeterli değilse enfeksiyonun kronikleşme ihtimali yükselir. Şiddetli immün yanıtla bağlı olarak, enfeksiyon karaciğer yetmezliğine de neden olabilmektedir. Hastanın kanında altı ay içinde anti HBs oluşmaz ise hastada kronik hepatit b enfeksiyonu geliştiği kabul edilir.

Hepatit B enfeksiyonu virüsün replikasyon düzeyi ve transaminaz değerleri ile birlikte değerlendirilerek; immün toleran faz, immün yanıt dönemi, inaktif kronik hepatit dönemi ve reaktivasyon fazları olarak birbirini takip etme zorunluluğu olmayan 4 faza ayrılmıştı. Daha sonra ise 2017 yılında Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) tarafından yayınlanan kılavuzda, kronik hepatit b, HBeAg pozitifliği ve hepatit bulgularının varlığına göre beş faz olarak güncellenmiştir.(53) Önceki açıklamada olduğu gibi yeni güncellemede de tariflenen fazlar, birbirini belirli bir sırada takip etme zorunluluğu olmadan saptanabilmektedir.

Kronik hepatit b'nin son hazırlanan kılavuza göre belirlenen evreleri tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Kronik hepatit b'nin klinik evreleri(53)

	HbeAg Pozitif		HbeAg Negatif	
	Kronik enfeksiyon	Kronik hepatit	Kronik enfeksiyon	Kronik Hepatit
HbsAg	Yüksek	Yüksek/orta	Düşük	Orta
HBVDNA	>10 ⁷ IU/ml	10 ⁴ -10 ⁷ IU/ml	<2.000 iu/ml	>2000 IU/ml
ALT	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek
Nekroinflamatuvar aktivite	Yok/minimal	Orta/ciddi	Yok	Orta/ciddi
Eski terminoloji	İmmün toleran	İmmün reaktif	İnaktif taşıyıcı	Hbe negatif kronik hepatit

Hepatit B enfeksiyonu tanısı koyulurken ALT, AST, ALP, GGT, bilirubin, albumin ve protrombin zamanı (PT) gibi biyokimyasal parametrelerden yararlanılabilir. Serum ALT değeri karaciğer hastalığında, AST'ye göre daha değerlidir. Akut hepatit B'de, transaminazların düzeyi 500-3000 IU/l arasında değişir. Total serum bilirubin düzeyinde genelde direkt bilirubin, indirekt bilirübine göre daha yüksek oranda artar. Hastalarda çoğunlukla 10 mg/dl'nin altında, bazende 20 mg/dl ya da daha üzerinde saptanabilir. Serum ALP ve GGT düzeyleri genelde normalin iki katının üzerine çıkmaz. Aminotransferazlar kronik hepatit B'de çoğunlukla normalken, kronik aktif hepatit B'de ise hafif-orta derece yüksek olması beklenir.(54)

Serum HBsAg, antiHBc IgM, antiHBc IgG, anti HBs, HBeAg ve antiHBe, HBV enfeksiyonunun tanısında kullanılan serolojik tetkiklerdir. Serum HBsAg, hastanın hepatit virüsü ile karşılaşmış olduğunu gösterir. Serum HBsAg, enfekte olan kişinin kanında HBV ile karşılaştıktan ortalama 4 hafta (1-9 hafta) sonra pozitifleşir. Bir kişide HBsAg sonucunun altı aydan daha uzun süre pozitif olması ile, o kişinin kronik hepatit hastası olduğu kabul edilir. Anti HBs iyileşme, bağışıklık

durumu ve aşılama sonucunun gösterilmesinde kullanılır. Bir kişinin serum anti HBs düzeyi 10 mIU/ml üzerinde ise, o kişinin HBV enfeksiyonuna karşı koruyuculuğu olduğu kabul edilebilir. Total anti HBe'nin pozitif bulunması, geçirilmiş veya devam etmekte olan HBV enfeksiyonunu gösterir. HBcAg serumda gösterilemez. Anti Hbc IgM pozitifliği aktif enfeksiyonu işaret eder. Ayrıca pencere döneminde anti Hbc IgM sonucu pozitif saptanan tek parametredir. Serum HbeAg, aktif viral replikasyonun kanıtı olarak kabul edilir. Serumda HbeAg'nin kaybolup, anti HBe saptanması, viral replikasyonun azaldığı ve hastanın iyileşme dönemine girdiği şeklinde yorumlanmaktadır. (55–57)

HBV DNA ise; tanı, karaciğer biyopsisi kararı ve antiviral tedavi kararı verme kararına etkisi açısından önemli bir tetkiktir.

Akut HBV enfeksiyonunda anti viral tedavi endikasyonu yoktur, hastalara klinik durumuna göre semptomatik tedavi verilir.(58) Oral alımı azalmış, dehidrate kalmış, bilinç değişikliği olan, hemostaz değerleri bozulmuş, bilirübin değeri >10 olan hastalar hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. Akut karaciğer yetmezliği tablosuna girmiş olan hastalar ise karaciğer nakli yapılabilecek bir merkezde yoğun bakım şartlarında takip edilmelidir.(59)

Kronik hepatit B hastalarında tedavi hedefleri; virüs replikasyonunu durdurmak veya önemli ölçüde azaltmak, siroz, karaciğer yetersizliği ve hepatoselüler karsinoma gelişimini engellemektir. HBVDNA miktarının azaltılması ya da negatifleşmesi temel hedef olarak belirlenmiştir. Bunun yanı sıra ALT düzeyinin normale dönmesi ve histolojik iyileşme sağlanması diğer hedefler olarak belirtilmiştir. Hastada HBeAg pozitif ise HBeAg'nin negatifleşmesi ve antiHBe pozitifleşmesi diğer bir hedef olarak belirtilebilir. İnterferon dışı anti viral tedaviler başta olmak üzere, hastanın tedavisinin sonlandırılma kararı verilmesinde HBeAg'nin negatifleşmesi önemli bir etkidir. (53)

2.4.2.3: Hepatit C

Hepatit C virüsü (HCV), ilk kez 1988'de Houghton ve arkadaşları tarafından genetik kodlama yöntemiyle bulunmuştur.(60) Flaviviridae ailesinin bir üyesi olan

HCV, Hepacivirus cinsinin tek üyesidir.(61) Zarflı bir RNA virüsüdür. HCV, sürekli olarak mutasyon geçirerek yüksek genetik heterojenlik oluşturur. HCV'nin bu özelliği sonucu olarak tedaviye karşı direnç gelişmesi ve bağışıklık sisteminden kaçması kolaylaşır.(62) Son yapılan çalışmalara göre HCV'nin 7 genotipi, 67 doğrulanmış subtipi ve 21 tanımlanmamış subtipi bulunur.(63) Yeni direkt etkili antiviral tedavilerin etkisi genotiplere göre farklılık gösterdiği için hangi HCV genotipi ile enfekte olduğunun bilinmesi önemlidir.(64) Ülkemizde %68-94 oranı ile en çok HCV genotip 1b görülür.(58)

HCV tüm dünyada yaygın görülen, insidansı giderek artan bir viral enfeksiyondur. Akut viral hepatitlerin %20'sinden, kronik viral hepatitlerin %70'inden HCV'nin sorumlu olduğu düşünülmektedir.(65) Dünyada HCV enfeksiyonunun ortalama görülme sıklığı %3 civarında olduğu düşünülmektedir. Dünya genelinde yaklaşık 210 milyon HCV ile enfekte hasta olduğu tahmin edilmektedir.(66) Gelişmiş ülkelerde antiHCV pozitifliği %1-2 arasında görülür. Türkiye'de 2013 yılında viremik HCV enfeksiyonu sayısı 514,000, yıllık yeni HCV vaka sayısı 4910, kompanse siroz 51,100, dekompanse siroz 5590, HCV'ye bağlı HCC 2230, karaciğer ilişkili ölüm sayısı ise 2020 olarak tahmin ediliyor. Ülkemiz HCV tanısı (%15-16) ve tedavisi (%0,5-0,8) oranının en düşük olduğu ülkeler arasında yer almaktadır.(67)

HCV'nin bulaş yolları HBV ile benzerlik gösterir. Bulaşma yolları parenteral ve parenteral dışı olarak iki grupta değerlendirilebilir. HCV'nin yaygın bulaş yolları arasında kan ve kan ürünleri transfüzyonu, hemodiyaliz, organ transplantasyonu, dövme, akupunktur ve damar içi uyuşturucu kullanımını gösterilebilir. Parenteral dışı bulaş yolları ise; aile içi (horizontal) bulaş, anneden bebeğe bulaş ve cinsel yolla bulaştır.(68)

Akut hepatit C hastaları genelde subklinik ve anikterik seyrettiğinden dolayı genelde akut dönemde hepatit C enfeksiyonu tanısı saptanamayabilir. Akut hepatit C enfeksiyonunun inkübasyon süresi ortalama 6-8 hafta olarak belirtilmiştir. Bu süre 2-26 hafta arasında değişiklik gösterebilir. Hastanın virüsle temasından sonra, genelde karaciğer enzimlerinin yükselmesinden 1-4 hafta kadar öncesinde, hastanın kanında HCVRNA pozitifliği görülür. AntiHCV antikorları virüs alındıktan 20-150 gün

(ortalama 50 gün) sonra kanda pozitif saptanır. Alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği ise 4. haftadan sonra görülür. İkterik akut hepatit C %25'in altındadır. Erken dönemde sarılık gelişmiş olsa bile kanda anti HCV antikor saptanamayabilir. Bu durumla karşılaşıldığında tanı HCV RNA ile koyulabilir. Akut hepatit C enfeksiyonunda serum ALT düzeyi, genellikle 600 Ü/L'yi geçmez ve eğer varsa sarılık 4 haftadan daha kısa sürer. Akut hepatit C enfeksiyonunda semptomlar, akut hepatit A ve akut hepatit B enfeksiyonlarına göre daha hafif seyreder. Hastalar genellikle asemptomatik olmakla birlikte halsizlik, iştahsızlık, myalji, bulantı, kusma, sağ üst kadranda ağrısı, idrar renginde koyulaşma gibi çeşitli semptomlar görülebilmektedir. Hastaların %15-20'si kür olurken, geri kalanında hastalığın kronikleştiği görülür. Akut hepatit C enfeksiyonunda fulminan hepatite gidiş çok nadirdir. Akut hepatit C'li hastada aynı zamanda kronik hepatit B enfeksiyonu olması, hastada fulminan hepatit görülme riskini artırır.(69)

HCV RNA'nın saptanmasından sonra 6 ay veya daha uzun süre varlığının devam etmesi, hastalığın kronikleştiğine işaret eder. Kronikleşme oranları çocuk ve genç kadınlarda %50-60 arasında görülürken daha yaşlı bireylerde bu oran %90'a kadar çıkabilmektedir. Kronik hepatit C hastalarının spontan iyileşme ihtimali her yıl için %0,5 olarak belirtilmiştir(70) HCV enfeksiyonu genellikle asemptomatik seyrettiği için hastalık tanısı genelde siroz, son dönem karaciğer hastalığı veya HCC ortaya çıktığında koyulabilmektedir. Kronik HCV tanısı alan hastaların geçmişinde genellikle akut hepatit C öyküsü veya herhangi bir klinik semptom görülmez. Tanı genellikle çeşitli nedenlerle yapılan tetkiklerde veya kan bağışi esnasında tesadüfen konulur. Kronik HCV'de en sık bildirilen semptom ise yorgunluktur.(71) Kronik hepatit C'li hastalarda siroz oluşmamış ise genelde hastalar asemptomatik olmakla beraber, halsizlik, yorulma, kas eklem ağrıları, karın ağrısı, dispepsi gibi şikayetler görülebilir. Serum ALT seviyesi genelde normal değerin 3 katını aşmaz ve karakteristik olarak dalgalı bir seyir gösterir. Bilirubin değerleri normal sınırlar içerisindeydir. Kronik hepatit C'li hastalar dekompanse siroz bile olsalar anoreksi görülmez, anoreksi durumu var ise hastada HCC akla gelmesi gerekir.(69)

HCV hepatotropik bir virüs olmasına rağmen periferik kandaki mononükleer hücreler ve lenf nodları gibi dokularda da replike olması, karaciğer dışı çeşitli klinik

tablolar görülmesine yol açar. Bu tablolar virüs ile enfekte kişilerin %1-2'sinde görülmektedir.(72) Kronik hepatit C'ye eşlik eden, çoğu immünolojik kökenli birçok otoimmün veya lenfoproliferatif hastalık tanımlanmıştır. Bunlardan en sık esansiyel miks kriyoglobülinemi görülmekle birlikte membranoproliferatif glomerülo nefrit ve porfiriya kutanea tarda diğer önemli olanlardır. Olguların %74'ünde sıklıkla romatik veya kutanöz olan en az bir ekstrahepatik semptom görülür. Enfekte kişilerde romatoid faktör, antinükleer antikor, antikardiyolipin antikorlar, antitiroid antikorlar, antinötrofil sitoplazmik antikor gibi otoantikorlar ile HCV birlikteliğine ilişkin yapılan çalışmalar mevcuttur.(73) Serumda kriyoglobülin varlığı hastaların yarısından çoğunda saptanmasına rağmen ağır vaskülitik sendrom nadir olarak görülmektedir.

Kronik HCV enfeksiyonunun en önemli sonucu hepatik fibrozis oluşumu ve buna bağlı olarak hastada siroz ve/veya HCC gelişmesi olarak görülmektedir. Bu sonuçlar enfeksiyonun başlangıcından ortalama 20 yıl sonra oluşur. Ancak çok daha kısa sürelerde siroza ilerleyen olgular da görülebilmektedir. HCV virüsü alındıktan sonra hastaların %5-20'sinde ortalama 10-20 yıl sonra siroz görülebilmektedir.

Kronik HCV enfeksiyonu olan tüm hastalara tedavi planlanırken; genotip, fibrozis durumu veya sirozun yaygınlığı, daha önce aldığı tedaviler, komorbiditeler ve olası yan etkilere göre planlama yapılmalıdır.(74) Tedavinin amacı, tüm nedenlere bağlı mortaliteyi ve karaciğerle ilişkili komplikasyonları azaltmaktır. Son yıllarda kronik hepatit c tedavisiyle ilgili önemli gelişmeler görülmüştür. Pegile interferon ve ribavirin gibi çeşitli antiviral tedaviler uzun süredir kronik hepatit tedavisinde kullanılmaktadır. Telaprevir ve boseprevir, 2011 yılında kullanıma giren ilk Direkt Etkili Antiviral (DEA) ilaçlardır. Sonrasında kullanımına onay verilen nükleotid inhibitörü olan sofosbuvir, ikinci jenerasyon proteaz inhibitörü olarak simeprevir, ilk HCV-NS5A inhibitörü olan daklatasvir, sofosbuvir ile bir NS5A inhibitörü olan ledipasvirin tek tabletlik formu ve başka kombine formlar yeni tedavi seçeneklerine örnek olarak gösterilebilir.(75)

2.4.2.4: Toksik hepatit

Toksik hepatit, tüm akut hepatit vakalarının yaklaşık yüzde 10'unu oluşturur (76) ve Amerika Birleşik Devletleri'nde akut karaciğer yetmezliğinin en yaygın nedenidir. Toksik hepatit ayrıca ilaçların piyasadan çekilmesinin en sık belirtilen nedenidir.(29,77) Toksik hepatit etyolojik faktörler, genel olarak üç grup altında incelenmektedir. Bu gruplar; ilaçlar, doğal toksik ajanlar ve kimyasal maddelerdir. Klasik tedavi amaçlı ilaçlar, vitaminler, alkol, kokain, ekstazi, mantar, endüstriyel kimyasal ilaçların yanı sıra özellikle son yıllarda şifalı bitkilerin bazılarının da karaciğerde toksik olaylara neden olabileceği gösterilmiştir.(76)

Çocukluk ve yaşlılık dönemi, altta yatan renal ya da karaciğer hastalığının mevcut olması, obezite veya diğer hepatotoksik ilaçların kullanımı gibi durumlar toksik hepatit riskini arttıran durumlar olarak değerlendirilir. İlaçların büyük çoğunluğu karaciğerde metabolize olduğundan bu durumlar karaciğer yetmezliği oluşumunu kolaylaştırır.

Klinik spektrumu çok geniştir. Asemptomatik seyredebileceği gibi ölümle de sonuçlanabilir.Klinik görünüm akut viral hepatitlere benzer ve akut karaciğer yetmezliğine neden olabilir.(78,79)

Toksik hepatitlerin sınıflandırılması, karaciğer fonksiyon testlerini etkileme durumuna göre hepatoselüler, kolestatik ve mikst tip(80), toksisite mekanizmasına göre direkt, immün aracılı, idiyosenkratik ve mitokondriyal toksisite şeklinde yapılabilir. Bunların dışında karaciğer biyopsisinde histolojik bulgular (yani steatoz, sinüzoidal obstrüksiyon vb) gibi yöntemlerle tanımlanabilir.

Tablo 3. Toksik hepatit tipleri ve örnekler(80)

Akut	
Hepatoselüler	Asetaminofen Rifampisin Diklofenak Ritonavir İzoniazid Tetrasiklin Lizinopril Statinler Pirazinamid Valproik asit
Kolestatik	Amoksisilin-klavulonat Anabolik steroidler Klopidogrel Eritromisin
Mikst	Karbamazepin Kaptopril Nitrofurantoin İbuprofen Enalapril
Kronik	
Steatohepatit	Amiodoron, Tamoksifen
Mikroveziküler steatohepatit	Nükleotid reverse transkriptaz inhibitörleri Valproik asit Tetrasiklin
Granümatöz hepatit	Diltiazem, Kinidin
Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu	Siklofosfamid
Fibrozis	Metotreksat
Hepatik adenom	Oral kontraseptifler
Otoimmün hepatit	Nitrofurantoin

Asetaminofen, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki ilaca bağlı toksik hepatite bağlı gelişen AKY vakalarının çoğundan sorumludur.(29,79) Antimikrobiyal ajanlar ve NSAİD'ler, asetaminofenle ilişkili olmayan ilaca bağlı toksik hepatit'in büyük bir bölümünü oluşturur.

İlaçların karaciğerde toksik etkiye 2 farklı etkiyle yol açtığı gösterilmiştir. Bunların ilki intrinsik yolla karaciğer hasarıdır. İntrinsik yolla oluşan hepatik hasar predikte edilebilir, doz bağımlıdır, bazı ilaçların yüksek dozda alımı ile görülebildiği deneysel çalışmalarla ispatlanmıştır. Karaciğer hasarı direkt veya indirek yolla oluşabilir. Kimyasal etkenler veya bu maddelerin metabolitleri direk etki ile hepatositler ve organellerinde yapısal bozulmalara neden olabilir, indirek etkileriyle ise etkiledikleri metabolik yollarla veya immün mekanizmalarla gene karaciğere zarar verebilirler. İntrinsik yolla hepatotoksisite yapan ilaçlara örnek olarak valproat,

asetaminofen, metotroksat, kontraseptif steroidler, vinil klorid, kokain, siklofosfamid, niasin olarak gösterilebilir.(76,81)

Hepatotoksisiteye neden olan diğer mekanizma ise idiyosenkrazik tiptir, hepatotoksisiteye en sık neden olan tiptir ve hepatotoksisite gelişmesi önceden tahmin edilemez. Bu tip toksik reaksiyonlar doza bağımlı değildir ve deneysel çalışmalarla gösterilemezler. İlaç alımı ile karaciğer hasarının ortaya çıkması arasında çok uzun süreler geçebilir ve diğer karaciğer hastalıklarına çok benzeyen bir klinik tablo ve histolojik özellikler görülür. İdiyosenkrazik tipte hepatotoksisiteye neden olan ilaçlara örnek olarak izoniyazid, klorpromazin, fenilbutazon, diklofenak, halotan, fenitoin, asetilsalisilik asit, tetrasiklin, eritromisin, oral kontraseptifler, metotroksat, amoksisilin klavulonat gösterilebilir.(76,82–84)

Son yıllarda yapılan çalışmaların artmasıyla birlikte, ilaca bağlı toksik hepatitte görülen ALT ve AST değerleri değişmiştir. Buna göre;

- Semptom olmadan ALT veya AST’de 5 kat ve üzerinde artış olması,
- ALT veya AST değerlerinde artış olmadan; bilirübin düzeylerinde 2 kat veya üzeri artış veya ALP değerinde 2 kat ve üzerinde artış olması,
- ALT ve AST’nin 5 kattan daha az yükselmesine semptomların eşlik etmesi

durumlarından birisinin bulunması durumunda ilaca bağlı toksik hepatit olası tanılarda akla gelmelidir.(85,86) Tanıdaki klinik kriterler, karaciğer hasarı yapabilen diğer bütün faktörlerin laboratuvar ve klinik olarak ekarte edilmesi olarak özetlenebilir.

Toksik hepatit kliniği, asemptomatik hastalıktan akut karaciğer yetmezliğine kadar uzanan geniş bir yelpazede görülebilir. Semptomatik tabloda, bulantı, kusma, iştahsızlık şikayetleri gibi spesifik olmayan semptomlar veya sağ üst kadranda ağrı, cilt döküntüleri, kaşıntı, sarılık, asit, kanama bozukluğu veya ensefalopati gibi spesifik semptomlar görülebilir.

İlaça bağlı toksik hepatitte birincil tedavi, karaciğer hasarına eden olan ilacın kesilmesidir. İlaç toksisitesinin erken tanınması, ciddiyetin değerlendirilmesine ve

akut karaciğer yetmezliğinin önlenmesi açısından önemlidir. Klinik çalışmalarda çok az sayıda spesifik tedavinin yararlı olabildiği saptanmıştır. Asetaminofen toksisitesi tedavisinde N-asetilsistein ve valproik asit aşırı doz hastalarında L-karnitin kullanımı bu durum karşısındaki iki istisnadır.(87,88)

2.4.3 Akut Karaciğer Yetmezliği

Akut karaciğer yetmezliği (AKY); bilinen her hangi bir karaciğer hastalığı olmayan kişilerde, aniden görülen karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) bozukluk, hiperbilirubinemi, hepatik ensefalopati (HE) ve koagülopatinin eşlik ettiği, yüksek hayati risk taşıyan bir klinik durumdur.(25) KCFT’de ani bozulmayla görülebileceği gibi, kronik karaciğer hastalığı olan kişilerde de zaman içerisinde kronik zeminde gelişen akut karaciğer yetmezliği görülebilmektedir.

Akut karaciğer yetmezliği, hastalığın 26 haftadan kısa süredir bilinmesi koşuluyla, altta yatan sirozun mevcut olabileceği, önceden teşhis edilmemiş Wilson hastalığı, hepatit B virüs veya otoimmün hepatiti olan hastalarda da görülebilir. Öte yandan, akut şiddetli alkolik hepatiti olan hastalar, 26 haftadan az bir süredir tanınsa bile, çoğunun uzun bir aşırı alkol içme geçmişine sahip olması nedeniyle kronik karaciğer yetmezliği üzerine akut yetmezlik oldukları kabul edilir. (89–92)

AKY tedavi edilmediğinde prognoz kötüdür, bu nedenle akut karaciğer yetmezliği olan hastaların zamanında tanınması ve tedavisi çok önemlidir. (93) Mümkün olduğunda, akut karaciğer yetmezliği olan hastalar, en kötü senaryo göz önünde bulundurularak, bir karaciğer nakil merkezindeki yoğun bakım ünitesinde tedavi edilmelidir.

AKY klinik tablosu çok geniş bir yelpazede kendisini gösterebilir. AKY’de prognoz, tedavi ve hastanın ilerki dönemde de takip ihtiyacı açısından AKY’ne gitmesine neden olan etken, hastanın yaşı ve hastalığın gelişme süresinin belirlenmesi yüksek öneme sahiptir. AKY tanımlaması için çeşitli klasifikasyonlar düşünülmüştür ancak genel olarak en çok kabul gören O’Grady ve arkadaşlarının sarılık ile ensefalopati gelişim süresini baz alarak yaptıkları klasifikasyondur. (94)

Bu tanımlamaya göre AKY, hiperakut (0-7 gün), akut (8-28 gün), subakut (29-84 gün) karaciğer yetmezliği olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. AKY’de belirtilen 3 bulgunun görülme süresi ne kadar kısa ise hastanın spontan iyileşebilme şansı yükselmektedir. Hastaların karaciğer nakli yapılmadan iyileşme oranı %10-90 arasında olduğu gösterilmiştir. Ortotopik karaciğer transplantasyonu (OKT), AKY’nde yararı gösterilmiş son tedavi seçeneğidir ve yapılan çalışmalarda OKT yapılan hastaların bir yıllık surveyinin %50’den %75’e yükseldiği saptanmıştır. (87,95) Öte yandan karaciğer nakli yüksek maliyetli, uzun süre immünsupresif tedaviye ihtiyaç duyması ve organ bulma güçlüğü gibi sebepler yüzünden düşük sayıda hastada uygulanabilmektedir. Son gelişmeler ve tedavi yöntemleri ile AKY’li hastaların birçoğunda, yoğun bakım şartlarında ve yapay karaciğer desteği ile tam iyileşme görülebilmektedir. Buna bağlı olarak gereksiz karaciğer nakli ve yüksek mortalite ile seyreden komplikasyonların da önüne geçilmiştir.

2.4.3.1 Akut Karaciğer Yetmezliği Tanısı

Akut karaciğer yetmezliği, yakın zamanda başlayan (<26 hafta) mental durum değişiklikleri, sarılık veya sağ üst kadranda ağrısı olan hastaların ayırıcı tanısında mutlaka akla gelmelidir. Bulantı, kusma ve halsizlik gibi spesifik olmayan semptomları olan hastalarda da düşünülmelidir. Bu tür hastalar değerlendirilirken, istenen tetkiklerde karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, ALP, GGT, toplam ve direkt bilirubin, albümin) mutlaka olmalıdır. Karaciğer testlerinde patolojik sonuç var ise, hastanın protrombin zamanı/INR’si de ölçülmelidir. Akut karaciğer yetmezliği, aşağıdaki maddelerin tümü gösterilerek teşhis edilir:

- Yüksek aminotransferaz düzeyleri,
- Hepatik ensefalopati,
- Uzamış protrombin zamanı (INR $\geq$ 1,5)

2.4.3.2 Akut Karaciğer Yetmezliği Klinik Bulguları

Akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda, hepatik ensefalopati belirtileri ve uzamış protrombin zamanı (INR $\geq$ 1.5) ile birlikte karaciğer fonksiyon testlerinde

bozukluk vardır. Diğer klinik belirtiler; AKY'ne neden olan etkene de bağlı olarak karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal, sarılık, hepatomegali ve sağ üst kadranda hassasiyetini içerebilir. AKY'nde başlangıç semptomlarının çoğu nonspesifiktir. Non spesifik semptomlar kısaca

- Halsizlik/yorgunluk
- Letarji
- Anoreksi
- Mide bulantısı ve/veya kusma
- Sağ üst kadranda ağrısı
- Kaşıntı
- Sarılık
- Asit nedeniyle karında şişlik olarak özetlenebilir.(96)

Masif hepatosit yıkımına bağlı olarak, karaciğer sentez, metabolizma ve ekskresyon gibi tüm temel fonksiyonlarını yerine getiremez hale gelir. Koagülasyon faktörleri sentezi bozulur, koagülopati olur. Glukoz regülasyonu bozulur, hipoglisemi görülebilir ve bu durum şiddetli hepatosellüler yetmezliğe işaret eder. Aminoasit metabolizması bozulur, toksik maddelerin yıkımı azalır, hepatik ensefalopati tablosu görülür. Laktat yapımı artar ve genelde çoklu organ yetmezliği ile sonuçlanır. Beyin ve böbrekler de sık etkilenen organlar arasında yer alır.

2.4.3.3. Hepatik ensefalopati

Hepatik ensefalopati, karaciğer disfonksiyonu ve/veya portosistemik şanti olan hastalarda görülen, geri döndürülme potansiyeli olan nöropsikiyatrik anormalliklerin bir spektrumunu olarak tanımlanır.(97) Klinik tablo, hafif bilinç bulanıklığından komaya kadar geniş bir spektrum gösterir. Oryantasyon bozukluğu ve flapping tremorun başlangıcı, hepatik ensefalopatinin başlangıcı olarak kabul edilmektedir.

AKY'de hepatik ensefalopatiye neden olan maddeler net olarak ortaya konulamamışsa da, karaciğerin işlev kaybına bağlı olarak başta amonyak olmak üzere, gama amino bütirik asit (GABA), merkaptanlar, serotonin gibi nörotoksinlerin

vücuttan atılamamasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Hepatik ensefalopati tedavisi de bu hipotezlere göre yapılmaktadır.(98)

Altta yatan hastalığa göre, hepatik ensefalopati 3 gruba ayrılmıştır.

- Tip A; Akut karaciğer yetmezliğine bağlı görülen,
- Tip B: İntrinsik karaciğer hasarı olmayıp, porto-sistemik şanta bağlı görülen,
- Tip C: Portal hipertansiyon veya sistemik şant ile birlikte siroz durumunda ortaya çıkan hepatik ensefalopati.(99,100)

HE, şiddetine göre 5'e ayrılmıştır. HE şiddeti arttıkça AKY prognozu da kötüleşir. 1. derece ensefalopatili hastalarda hafif flapping tremor görülebilirken, 2 veya 3. Derece ensefalopatili hastalarda belirgin flapping tremor görülür. Flapping tremor tipik olarak 4. Derece ensefalopatili hastalarda yoktur, bunun yerine postürü dekortike edebilir veya postürü bozabilir. Minimal veya 1. derece hepatik ensefalopatisi olan hastalar gizli hepatik ensefalopatiye sahip olarak tanımlanırken, derece II ila IV hepatik ensefalopatili hastalar aşikar hepatik ensefalopatiye sahip olarak tanımlanır. Minimal hepatik ensefalopatinin evre I hepatik ensefalopatiden ayrılması klinik çalışmalar için önemlidir. (101)

Tablo 4. Hepatik ensefalopati evreleri(102)

Evre	Bulgular
Minimal	Klinik belirtiler olmaksızın psikometrik veya nörofizyolojik testlerde anormal sonuçlar
1	Davranış değişiklikleri, Hafif kafa karışıklığı, Konuşma bozukluğu, Uyku bozukluğu
2	Letarji Orta şiddetli kafa karışıklığı
3	Belirgin kafa karışıklığı Uykuya eğilim Somnolans
4	Koma Ağrıya cevapsızlık

2.4.3.4. Koagülopati

Karaciğer, bütün koagülasyon faktörlerinin, bazı koagülasyon ve fibrinoliz inhibitörlerin sentezlendiği temel yerdir. Pıhtılaşma faktörlerinde fibrinojen, protrombin, faktör V, VII, IX, X, XI, XII, antikoagülan faktörlerden Antitrombin III , protein C ve protein S hepatositler tarafından sentezlenir(103,104) Karaciğer yetmezliği, bu faktörlerin sentezinin azalmasına bağlı olarak protrombin zamanı (PT) ve parsiyel tromboplastin zamanında (PTT) uzamaya yol açar. Bu nedenle PT, pıhtılaşma faktörlerinin sentezini ölçen en yararlı laboratuvar testidir. PT için referans değerleri laboratuvarlar arası farklılık gösterebildiğinden, klinik pratikte Dünya Sağlık Örgütü tarafından standardize edilmiş olan INR (International Normalized Ratio) kullanılır.

AKY olan hastalar, karaciğerin pıhtılaşma faktörlerini sentezleme kapasitesinin azalması nedeniyle şiddetli koagülopati geliştirebilir ve buna bağlı olarak hastada kanama gelişebilir. Bununla birlikte, rutinde kullanılan hemostaz tetkikleri (örneğin INR) bir hastanın kanama riskini belirlemede yardımcı değildir. Bu nedenle, invaziv bir prosedür gerektiren veya kanama gelişen hastaların, tedaviye yön verebilmek için hastanın fibrinojen seviyelerinin belirlenmesi, tromboelastografi veya tromboelastometri gibi ek testlere ihtiyacı olabilir. Yapılmış randomize çalışmalarda mortaliteyi etkilemediği gösterilmiş olup, bunun yanı sıra KCFT düzeylerini etkileyebileceği ve sıvı yüklenmesine yol açabileceğinden dolayı kanama profilaksisi için taze donmuş plazma uygulanması önerilmemektedir.(105,106) Hastalarda en sık gastrointestinal sistem kanaması görüldüğü için, profilaktik H2 reseptör blokörü veya proto pompa inhibitörü verilmelidir.

2.4.4. Akut Hepatit Tedavisi

2.4.4.1. Akut hepatit spesifik tedaviler

Akut hepatitte tedavi, altta yatan nedene göre değişmektedir. Altta yatan sebebe bağlı olarak spesifik tedavi önerilen durumlar;

Parasetamol intoksikasyonu:

N-asetilsisteinin (NAC), asetaminofen toksisitesi olan hastalarda prognozu önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir. Asetaminofen doz aşımını takiben sekiz saat içinde NAC uygulandığında ciddi hepatotoksisite ve ölüm oldukça nadir görülür.(107–109) Akut karaciğer yetmezliği gelişen hastalarda intravenöz NAC mortaliteyi azaltır ve hepatik mikro dolaşım fonksiyonunu iyileştirir. Diğer etmenlere bağlı gelişen AKY’de NAC tedavisinin herhangi bir yarar gösterip göstermediği kesin olarak ispatlanmamıştır. Ancak bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Yakın zamanda yapılmış çok merkezli, randomize kontrollü bir çalışmada; evre1-2 HE’si olan bir grup hastada NAC tedavisinin bu hastalarda ölüm oranını azalttığı saptanmıştır.(110)

Amanita phalloides:

Amanita phalloides alımı olan hastalarda, erken aktif kömür uygulaması önerilir. Aktif kömür, amatoksine bağlanır ve tek başına destek tedavisine kıyasla erken verildiğinde daha yüksek sağkalım olduğu gösterilmiştir, ancak AKY geliştikten sonra bunun yararlı olup olmadığı net değildir.(111) Ek tedaviler arasında silibinin ve penisilin G uygulaması da yer almaktadır.

Viral etkenler:

HBV enfeksiyonuna bağlı olarak görülen AKY’de antiviral tedavilerin herhangi bir yararı henüz kesin olarak gösterilmemiştir. Ancak bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, lamivudin kullanan, 3’ü HE’li olmak üzere 71 akut HBV’li hastada antiviral tedavinin klinik olarak hastalara yarar sağladığı saptanmıştır.(112) Başka bir çalışmada; HBV’ye bağlı AKY saptanan 6 hastada entekavir kullanımının prognozu olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir.(113)

Wilson hastalığı:

Akut karaciğer yetmezliğine ilerlemiş Wilson hastalığında son zamanla yapılan çalışmalarda D-penisilamin, trientin ve çinko kullanımının çok fazla bir yararı olmadığı gösterilmiştir. Bu hastalarda vakit kaybetmeden karaciğer nakil hazırlığına başlanmalıdır. Hemodiyaliz, periton diyalizi ve hemofiltrasyon da kullanılmış olsa da, nispeten büyük miktarlarda bakırı kısa sürede uzaklaştırabildiği için taze donmuş plazma replasmanı ile plazma değişimi sıklıkla tercih edilir.(114)

Otoimmün hepatit:

Otoimmün hepatit'e bağlı AKY tablosu gelişen hastalarda glukokortikoid uygulamasının karaciğer transplantasyonu ihtiyacına etkisi tam olarak kanıtlanamamıştır. Ancak HE tablosunda olmayan ve INR>1.5 olan hastalar bir taraftan nakil için hazırlanırken 40-60 mg/gün prednizol verilebilir.(115)

Budd chiari sendromu

Akut Budd-Chiari sendromlu hastalarda hepatik drenajı eski haline getirme yöntemleri arasında transjuguler intrahepatik portosistemik şant yerleştirme, cerrahi dekompresyon veya tromboliz yer alır. (116,117)

2.4.4.2. Akut karaciğer yetmezliği genel tedavi ilkeleri

AKY'de hipotansiyon ve dolaşım dengesizliği yaygın olarak görülür. Kardiyovasküler destek, diğer kritik hastalıklardan farklı değildir ve dolaşım hacminin, sistemik perfüzyonun ve oksijen dağıtımının düzeltilmesini gerektirir. Hastalar genellikle başvuru sırasında hipovolemiktir ve yeterli volüm replasmanından sonra hipotansiyon devam ederse vazopresörler uygulanır. AKY'de fonksiyonel adrenokortikal yetmezlik meydana gelebilir ve sıvı replasmanı ve vazopressörlere yanıt vermeyenlerde intravenöz glukokortikoid verilmesi düşünülebilir.(118)

AKY'de akut böbrek hasarı yaygındır ve artmış mortalite ile ilişkilidir.(119) Nedenler çok faktörlüdür ve akut tübüler nekrozu ve ilaç toksisitesini içerir; nefrotoksik ilaçlar kesilir ve hemodinamik stabilizasyon sağlanır. Renal replasman tedavisi (RRT) gerekliyse, daha stabil hemodinami elde etmek için sürekli modlar tercih edilir.(118)

AKY'li hastalar, karaciğerin görevlerini yapamamasına bağlı olarak, yüksek hipoglisemi riski altındadır. Bu durum intravenöz glukoz infüzyonu ile kontrol altına alınmalıdır. Ancak hiponatremi riski taşıdığı ve serebral ödem riskini artırdığı için yüksek hacimli hipotonik sıvı infüzyonundan kaçınılmalıdır. AKY'li hastalarda katabolik süreç vardır ve bu hastalara beslenme desteği yapılması gereklidir. Ancak kan amonyak konsantrasyonunun kontrol altında tutulması gerektiği için verilen destekteki protein oranına dikkat etmek gereklidir.(118)

HE'ye eşlik eden serebral ödem ve intrakraniyal hipertansiyon AKY'nin en ciddi komplikasyonları olarak kabul edilir. İntrakraniyal basınç artışına ve serebral perfüzyon bozukluğuna bağlı unkal herniasyon olabilir ve fatal seyretmektedir. Klinik yönetimin amacı HE'yi önlemek veya şiddetini sınırlamaktır. İntestinal sistemden emilmeyen antibiyotikler ve laktuloz gibi kronik karaciğer hastalığında HE'yi tedavi etme stratejileri AKY'de uygun değildir. Enfeksiyonun önlenmesi, dolaşımdaki amonyak konsantrasyonunun kontrolü ve stabil serebral perfüzyon ve metabolizmanın sürdürülmesi amaçlanır. Bunlar da genellikle sedasyon, ateşten kaçınma ve RRT kombinasyonu ile başarılıdır. (118,120,121)

AKY'de klinik tabloda spontan hemorajiler görülebilir. Bu durum genelde karaciğerden sentezlenen faktör 2, 5, 7 ve 10'nun sentezinde problem yaşandığı zaman ortaya çıkar. Kanama olmasını engellemek için bu faktörlerin replasmanla yerine koyulması gereklidir(103). Fibrinojen düzeyi 100 mg/dl'nin altına indiğinde de hastada kanama riski olur. Fibrinojen düşüklüğüne saptanan AKY hastalarına, kaamayı engellemek için kriyopresipitat ile replasman yapılabilir. Aktif kanaması olan veya invaziv işlemyapılacak olan hastalara da TDP replasmanı yapılabilir. Kanama olmadan profilaktik TDP verilmesi hastada volüm yüklenmesine neden olabileceği ve hastanın laboratuvar değerlerini değiştirerek progostik değerlendirmeyi

bozacağı için önerilmemektedir.(106) Rekombine faktör VII preperatları kanama sebebinin net olarak bilinmediği durumlarda preoperatif olarak hastaya verilebilir.

2.4.4.3. Karaciğer Transplantasyonu

Hastanın karaciğer nakline, kendiliğinden hepatik iyileşme olasılığına bağlıdır. Amaç, karaciğer transplantasyonundan fayda sağlaması muhtemel hastaları, kendiliğinden iyileşme olasılığı yüksek olanlardan ayırmaktır. Organ tahsisini optimize etmeye ek olarak, karaciğer transplantasyonundan fayda sağlaması muhtemel hastaların doğru şekilde belirlenmesi, transplantasyon olmadan iyileşecek hastalarda ömür boyu immünosupresif ilaç kullanımının da önüne geçer. Nakil yapılanların karaciğer naklini takiben bir yıllık sağkalım oranları yüzde 80'den fazladır.(122)

Hastanın karaciğer nakline karar verilmek üzere belirlemiş bazı kriterler vardır. Bunlar yaş, etyoloji, HE, karaciğer yetmezliğine giriş süresi ve hemostaz değerleri örnek verilebilir. Altta yatan nedene göre bu kriterlerde değişiklikler olabilmektedir.(123) Dünyada yaygın olarak kullanılan bu kriterler King's college, Clichy-Villejuif ve MELD skorlamalarıdır.

King's College Kriterleri, karaciğer nakli için hasta seçiminde en yaygın olarak kullanılanlardır.(94) Ayrıca kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda mortaliteyi tahmin etmek için kullanılan Son Evre Karaciğer Hastalığı Modeli (MELD) skoru da akut karaciğer yetmezliği olan hastalara uygulanmıştır. Akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda mortaliteyi ön görebilecek diğer skorlar arasında Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA skoru) ve Akut Karaciğer Yetmezliği Çalışma Grubu (ALFSG) indeksi bulunmaktadır.(124)

Tablo 5. King's College kriterleri(94)

Asetaminofen ilişkili AKY
Arteryal ph<7.3
VEYA
Grade 3-4 Hepatik ensefalopati
INR>6.5 sn
Serum kreatin>3,4 mg/dl
Asetaminofen ilişkisiz AKY
INR>6.5 sn
VEYA
Aşağıdakilerden 3 maddeyi karşılaması
Yaş<10 veya yaş>40 olması
Non A-Non B hepatit, idiyosenkratik ilaç reaksiyonu
Sarılık ile HE arasındaki süresin 7 günden çok olması
INR>3.5 sn
Serum bilirubin düzeyi>18 mg/dl

Tablo 6. Clichy-Villejuif Kriterleri(125)

Evre 3 HE ya da
Faktör 5
< 30 yaş için < % 20 konsantrasyon
> 30 yaş için < % 30 konsantrasyon

2.5. AKUT FAZ REAKTANLARI VE HEMATOLOJİK PARAMETRELER

2.5.1. CRP

Akut faz proteinleri, inflamatuvar durumlarda serum konsantrasyonları en az yüzde 25 artan veya azalan proteinler olarak tanımlanır. Bu proteinler, pozitif veya negatif akut faz reaktanları olarak isimlendirilirler.(126) CRP'de pozitif akut faz

reaktanlar grubundan bir proteindir. Enfeksiyon durumunda 24-48 saat gibi bir zaman içerisinde binlerce kat artabilmesi, çok hızlı bir şekilde eski seviyesine geri dönebilmesi, diüurnal varyasyon göstermemesi ayrıca yaş ve cinsiyet farkı göstermemesi CRP'yi önemli kılan özellikleridir.(127)

Diğer akut faz reaktanları gibi CRP seviyesi de, akut enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar, maligniteler ve akut miyokard enfarktüsü gibi doku hasarı görülen birçok durumda yükselir. İnflamasyonun başlangıcından 4-6 saat sonra CRP değeri artmaya başlar ve 24-48 saat sonra pik değerini yapar. Enfeksiyon sırasında normal üst sınırının 100-2000 katı kadar artış görülebilir. CRP düzeyi inflamasyon ve doku hasarı devam ettiği müddetçe normale dönmez. Yarı ömrü 4-7 saat arasında değiştiği için inflamasyon bittikten ancak 3-7 gün içerisinde normal değerine iner.(128)

2.5.2. Prokalsitonin

Prokalsitonin, kalsitonin hormonunun 116 amino asitlik bir öncü peptitidir ve sistemik bakteriyel enfeksiyonlarla güçlü bir şekilde ilişkilidir.(129) Tiroid bezinin parafoliküler hücreleride üretilir ve normalde düzeyi çok düşüktür. Yapılan çalışmalarda, prokalsitonin Gram-pozitif ve daha büyük ölçüde Gram-negatif bakteriyel enfeksiyonlarda anlamlı olarak yükseldiğini ortaya koymuştur. Viral enfeksiyonlarda ise ilişkisi gösterilmemiştir.(130–132) Prokalsitonin hızlı ve kantitatifdir ve bakteriyel enfeksiyonlarda seviyeleri hızla yükselir.(133,134) Prokalsitoninin, bakteriyel enfeksiyon başlangıcından sonraki 4 saat içinde artmaya başladığı gösterilmiştir ve hastalık şiddetinin prokalsitonin değeriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.(135)

2.5.3 Albumin

Albumin plazmada en çok bulunan proteindir. Sağlıklı insanlarda plazmada 3.5 g/dl ile 5 g/dl arasında bulunur. Karaciğerdeki hepatositlerde sentezlenir ve kan dolaşımına karışır. Çok az miktarı karaciğerde depo edilir.(136) Albümin, yüksek onkotik aktivitesi ve intravasküler bölgedeki uzun yarılanma ömrü nedeniyle etkili bir plazma hacmi genişleticidir. Bu faktörler göz önüne alındığında, siroz ve asitli

hastaların tedavisinde albüminin uzun yıllardır kullanılmaktadır.(137) Plevral efüzyon ve batındaki asitlerin etkenleri araştırılırken mayideki ve serumdaki albümin düzeyleri karşılaştırılarak transuda-eksuda ayırımı yapılmasında yardımcı olmaktadır.

Albüminin ana fizyolojik işlevi, kolloid ozmotik basıncı korumaktır. Ancak son birkaç yılda başka birçok işlevi olduğu gösterilmiştir. Bunlar, antioksidan ve anti inflamatuvar etkilere ek olarak ligand bağlanmasını ve çeşitli moleküllerin taşınmasını içerir.(138)

Albuminin arttığı durumlar dehidratasyon, şok, hemokonsantrasyon, intravenöz olarak konsantre albuminin aşırı miktarda uygulanması örnek verilebilir. Albuminin azaldığı durumlar ise malabsorbsiyon, hipergamaglobilünemi, akut veya kronik glomerulonefrit, malnütrisyon, aminoasit eksikliği, karaciğer sirozu, maligniteler, alkol, sepsis, cerrahi ya da travma sonrası, yanıklar, nefrotik sendrom, protein kaybettiren enteropatiler ve kronik enfeksiyonlar örnek verilebilir.(139)

2.5.4. Albumin/Globulin Oranı

Albumin, karaciğerde sentezlenen bir plazma proteindir. Tek başına sistemik inflamatura yanıt ve nütrisyon gibi bir çok durumu değerlendirmede kullanılmaktadır.

Globulinler, albumin dışındaki total serum proteinlerinin büyük kısmını oluştururlar. Akut faz proteinlerinin ve immunglobulinlerin akümüasyonu ile artan serum globülin düzeyinin de, sistemik inflamatuvar yanıtın bir belirtici olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.(140)

Serum albumin düzeyinin, globulin düzeyine bölünmesiyle bulunan serum albumin/globülin oranı (AGO), tek bir ölçümle kanser hastalarında hem sistemik nütrisyonel hem de inflamatar durumu gösteren değerli bir parametredir. Düşük AGO'nun, farklı kanser tiplerinde yapılan çalışmalarda kötü prognoz ve azalmış sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.(140–142)

2.5.5. CRP/Albumin Oranı

Sistemik enflamatuvar reaksiyonun bir biyobelirteci olan CRP, yapılan çalışmalarda çeşitli enfeksiyonlar ve kronik hastalıklarda kötü prognostik bir faktör olarak rapor edilmiştir. Serum albumin, kolloid basıncını korumada, serbest yağ asitlerini, bilirubini ve ilaç metabolitlerini taşımada görevli olan çözülebilir bir protein olarak işlev görür. Hipoalbuminemi, toplum kaynaklı pnömonilerde artmış mortalite ile ilişkilidir(143) ve ülseratif kolitiin prognostik bir belirteci olarak saptanmıştır.(144) Hem albumin hem de CRP seviyeleri ile akut kalp yetmezliğinde prognoz arasında ilişki gösterilmiştir.(145)

Pozitif bir akut faz reaktanı negatif bir akut reaktan protein ile birleştiren, inflamasyona dayalı bu yeni prognostik skorlama, hepatoselüler karsinom(146) dahil bir çok malignitede ve şiddetli sepsis veya septik şokta yüksek prognostik değer göstermiştir.(147) Bununla birlikte hala CRP/Albumin oranının prognostik değerinin araştırılabileceği bir çok patoloji mevcuttur.

2.5.6. Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO)

Bağışıklık sisteminde organizmayı hastalıklardan korumakla görevli hücreler

lökositlerdir. Lökositler ise granülosit (nötrofil, eozinofil, bazofil, mast hücreleri, dentritik hücreler, monosit-makrofajlar, fagositler) ve lenfosit olarak olarak 2 farklı hücre grubundan oluşur. Vücuda yabancı bir organizma girdiğinde hasar gören ve enfekte olan hücrelerden sitokinler salgılanarak bağışıklık sistemi tarafından inflamasyon adı verilen yanıt oluşturulur. İnflamatuvar yanıt sırasında, dolaşımdaki lökositlerin oranlarında değişiklikler olur. Genellikle nötrofil yüksekliğine lenfosit düşüklüğü eşlik eder. Bu nedenle nötrofil / lenfosit oranı (NLO) inflamatuvar yanıtın bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir.(148)

Son yıllarda birçok alanda NLO'nın prognostik değerini belirlemeye yönelik çalışmalar yapılmıştır. Akut apandisitte hastalık ciddiyetinin belirlenmesinde(149), ülseratif kolitte hastalık aktivasyonu belirlemede(150) ve çeşitli malignitelere prognoz ve sağ kalım değerlendirmede yararlı olduğu gösterilmiştir.

2.5.7. Platelet/Lenfosit Oranı (PLO)

Trombositler, dolaşımda ortalama milimetreküpde 150.000-450.000 sayıda bulunan, hemostazda görevli kan hücreleridir. Ancak son zamanlarda platelet düzeyinin bir inflamasyon belirteci olabileceği düşünülerek çeşitli çalışmalar yapılmıştır. PLO'da, platelet ve lenfosit düzeylerinin beraber değerlendirildiği bir inflamatuvar belirteçtir.(151)

Romatolojik hastalıklar,(151) pulmoer emboli(152) ve birçok malignitede(153,154) prognoza etkisi üzerine bir çok çalışma yapılmıştır.

2.5.8. Eritrosit Dağılım Aralığı (RDW)

Tam kan sayımında rutin olarak değerlendirilen eritrosit dağılım aralığı (RDW) dolaşımda bulunan eritrositlerin boyutsal olarak farklılığını gösterir. İnflamatuvar durumlarda ortama salınan sitokinler, eritrosit matürasyonunu etkileyerek eritrosit dağılım aralığında değişikliklere sebep olmaktadır.(155) RDW'nin hemogramdaki normal aralığı %11-%14.5 arasındadır.

Aneminin ayırıcı tanısında yararlanılan RDW'nin, eritrosit üretiminin arttığı retikülositoz ile sonuçlanan durumlarda seviyesi yükselir. Yapılan çalışmalarda RDW'nin kardiyovasküler hastalıklarda, yoğun bakım hastalarında ve sepsiste prognoz ile ilişkisi değerlendirilmiş ve prognostik faktör olarak kullanılabileceği gösterilmiştir.(156)

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMA DÜZENİ

Çalışmada Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Acil Tıp Kliniği, Enfeksiyon Hastalıkları ve Gastroenterolojiye Mayıs 2019 – Temmuz 2020 tarihleri arasında başvurmuş KCFT değerlerinde en az 5 kat yükseklik saptanan 625 hasta tarandı. Bu hastaların içerisinde dahiliye, gastroenteroloji veya enfeksiyon hastalıkları tarafından değerlendirilerek viral hepatit ve hepatotoksik toksik hepatit tanısı konmuş olan 92 hastanın laboratuvar verileri ve görüntüleme tetkikleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların laboratuvar değerleri, bilgisayar otomasyon sistemi ve e-nabızdan kontrol edilerek daha önce KCFT bozukluğu olan hastalar ile malignite, romatolojik hastalık, gebelik, karaciğer sirozu, dekompanze kalp yetmezliği, alkolik karaciğer hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen 92 hastanın; yaş, cinsiyet, başvuru şikayetleri, KCFT değerleri (ALT, AST, GGT, ALP, Total ve Direkt Bilirubin, Albümin), hematolojik parametreleri (WBC, Nötrofil, Lenfosit, RDW, Platelet), INR, PCT ve Total protein değerleri kaydedilmiştir.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortanca, Persantil 25-75, sayı ve yüzde değerleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenler Pearson Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Akut viral hepatitleri predikte edebilmeleri ROC analizi ile incelenmiş ve anlamlı cut-off değeri araştırılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. HASTALARA AİT ÖZELLİKLER

Retrospektif olarak taranan 625 hastadan çalışmaya dahil edilen 92 hastanın 48'i toksik hepatit (%52,19), 27'si akut viral hepatit (%29,34) ve 17'si kronik aktif viral hepatit (%18,47) hastasıydı. 92 hastanın 53'ü (%57,6) erkek 39'u (%42,4) kadındı. Hasta gruplarının cinsiyet ve medyan yaşa göre dağılımı sırasıyla; toksik hepatit grubunda 24'ü erkek (%50) 24'ü kadın (%50) ortalama yaş $46,15 \pm 13,93$, akut viral hepatit grubunda 17 erkek (%62,96) 10 kadın (%37,04) ortalama yaş $47,63 \pm 18,22$ ve kronik aktif viral hepatitlerde 12 erkek (%70,59) 5 kadın (%29,41) ve ortalama yaş $50,06 \pm 15,73$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında ortalama yaş açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0,965$) ($p=0,403$) ($p=0,639$). Gruplardaki kadın erkek oranı açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0,279$) ($p=0,142$) ($p=0,123$). Hastaların yaş ve cinsiyetlerine göre dağılımları tablo 7 ve tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 7. Hastaların cinsiyete göre dağılımları

	Erkek		Kadın		p
	n	%	n	%	
Toksik hepatitler	24	(50,00)	24	(50,00)	
Akut viral hepatitler	17	(62,96)	10	(37,04)	0,279
Kronik aktif hepatit	12	(70,59)	5	(29,41)	0,142
Total viral hepatitler	29	(65,91)	15	(34,09)	0,123

Tablo 8. Hastaların yaş dağılımları

	Yaş			p
	Ort	s.s.	Medyan	
Toksik hepatitler	46,15	$\pm 13,93$	46,50	
Akut viral hepatitler	47,63	$\pm 18,22$	45,00	0,965
Kronik aktif hepatit	50,06	$\pm 15,73$	52,00	0,403
Total viral hepatitler	48,57	$\pm 17,15$	48,50	0,639

Toksik hepatit grubundaki 48 hastanın etyolojik sebeplerine bakıldığında 13'ü (%27,08) antibiyotik kullanımı, 10'u (%20,83) NSAİD kullanımı, 9'u (%18,75) mantar intoksikasyonu, 5'i (%10,41) parasetamol kullanımı, 3'ü (%6,25) herbal tüketimi, 2'si (%4,16) İNH kullanımı ve 1'i (%2,08) protein tozu kullanımı olarak saptanmıştır. Hastaların 5 tanesi (%10,41) ise toksik hepatit olarak kabul edilmesine rağmen etken bulunamamıştır.

Çalışmaya dahil edilen 27 akut viral hepatitli hastanın 2'si (%7,40) Akut hepatit A, 20'si (%74,07) Akut hepatit B ve 5'i (%18,51) Akut hepatit C enfeksiyonuna sahipti. Hepatit tanısı olan ancak tedavi almayan, düzenli takibi olmayan ve daha önceki KCFT değerleri normal olan 17 adet hasta kronik aktif hepatit grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların 17 tanesi (%100) kronik hepatit B hastasıydı. Çalışmaya dahil edilen hastaların etyolojiye göre dağılımları tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9. Hastaların etyolojik dağılımı

Etken	Olgu sayısı	Yüzde
Hepatit B	37	40,22
Antibiyotik	13	14,13
NSAİD	10	10,87
Mantar İntoksikasyonu	9	9,78
Hepatit C	5	5,43
Parasetamol	5	5,43
Herbal	3	3,26
İNH	2	2,17
Hepatit A	2	2,17
Protein tozu	1	1,09
Belirsiz	5	5,43

Hastalar, hastaneye başvuru anındaki semptomlarına göre incelendiğinde tüm gruplarda en sık görülen semptom karın ağrısı (%57,6) en az görülen semptom eklem ağrısı (%1,08) idi. Hasta gruplarına göre hastaların hastaneye başvuru anındaki

semptomlarına göre dağılımı tablo 10’da özetlenmiştir. Gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında en sık görülen semptom 3 grupta da karın ağrısı olduğu saptandı.

Tablo 10. Hastaların başvuruları sırasında gösterdikleri semptomların gruplara göre dağılımı

Semptom	Görülme Sıklığı (n)					
	Toksik (n=48)	Hepatit	Akut (n=27)	Viral	Kronik (n=17)	Aktif
Karın ağrısı	29		14		10	
Bulantı	21		9		4	
Kusma	15		5		1	
Sarılık	9		9		4	
Halsizlik	7		7		3	
İdrar renginde koyulaşma	3		1		1	
Ateş	2		1		1	
Kaşıntı	2		0		0	
İshal	4		0		0	
Baş ağrısı	1		1		0	
Eklem ağrısı	0		1		0	

4.2. TOKSİK HEPATİT VE VİRAL HEPATİT HASTALARININ LABORATUAR VERİLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışma kapsamına alınan toksik hepatit ve total viral hepatit hastalarının laboratuvar verilerinin karşılaştırılması tablo 11’de özetlenmiştir.

Tablo 11. Toksik hepatit ve total viral hepatit hastalarının laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Toksik hepatitler			Total viral hepatitler			p
	Medyan	P 25	P 75	Medyan	P 25	P 75	
LDH	538,00	335,00	929,50	455,50	382,50	618,50	0,367
AST	861,00	595,50	1337,50	980,00	458,00	1425,50	0,969
ALT	1131,50	627,00	1741,00	1358,00	549,50	2000,50	0,928
ALP	153,50	118,50	199,00	138,00	109,00	221,50	0,532
GGT	225,50	96,00	430,50	162,00	88,50	366,00	0,205
T. BİL	2,80	1,55	7,80	5,10	1,95	12,00	0,106
D. BİL	1,85	,65	5,90	3,45	1,30	9,05	0,061
CRP	10,30	4,04	24,75	12,75	4,98	25,20	0,467
T. Protein	6,85	6,40	7,30	6,65	6,15	7,25	0,438
Albumin	4,20	3,70	4,55	3,80	3,40	4,20	0,012
Globülin	2,60	2,30	2,90	2,80	2,50	3,15	0,029
CRP/ALB	3,06	,91	7,26	3,27	1,14	6,72	0,381
ALB/Globülin	1,62	1,27	1,84	1,41	1,13	1,59	0,003
PCT	,17	,11	,36	,31	,15	,63	0,052
WBC	6,97	5,65	8,23	7,71	5,86	9,29	0,233
NEU	4,80	3,30	5,22	4,61	3,80	5,90	0,441
LENF	1,55	,99	1,90	1,63	1,13	2,09	0,547
NLR	2,84	2,16	3,96	2,93	1,97	4,50	0,994
RDW	14,30	13,45	15,70	14,70	13,65	16,00	0,642
PLT/1000	236,00	185,50	298,50	210,50	166,00	263,00	0,236
PLO	151,87	115,92	223,82	128,87	98,03	212,54	0,208
INR	1,21	1,07	1,52	1,21	1,07	1,69	0,603

Hastalar toksik hepatit grubu ile kronik aktif-akut viral hepatit ayrımı yapılmadan total hepatit grubu olarak kıyaslandığında istatistiksel olarak albumin, globulin ve alb/globulin oranları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.012, p=0.029, p=0,003). Albumin ve Albumin/globulin oranı toksik hepatitlerde daha yüksek saptanırken, globulinin viral hepatitlerde daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Bu iki grup arasında inflamatuvar belirteç olarak kullanımı değerlendirilen CAO, PCT, NLO, PLO ve RDW düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. (p=0.381, p=0.052, p=0.994, p=0.208, p=0.642)

Çalışma kapsamına alınan toksik hepatit ve akut viral hepatit hastalarının laboratuvar verilerinin karşılaştırılması tablo 12’de özetlenmiştir.

Tablo 12. Toksik hepatit ve akut viral hepatit hastalarının laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

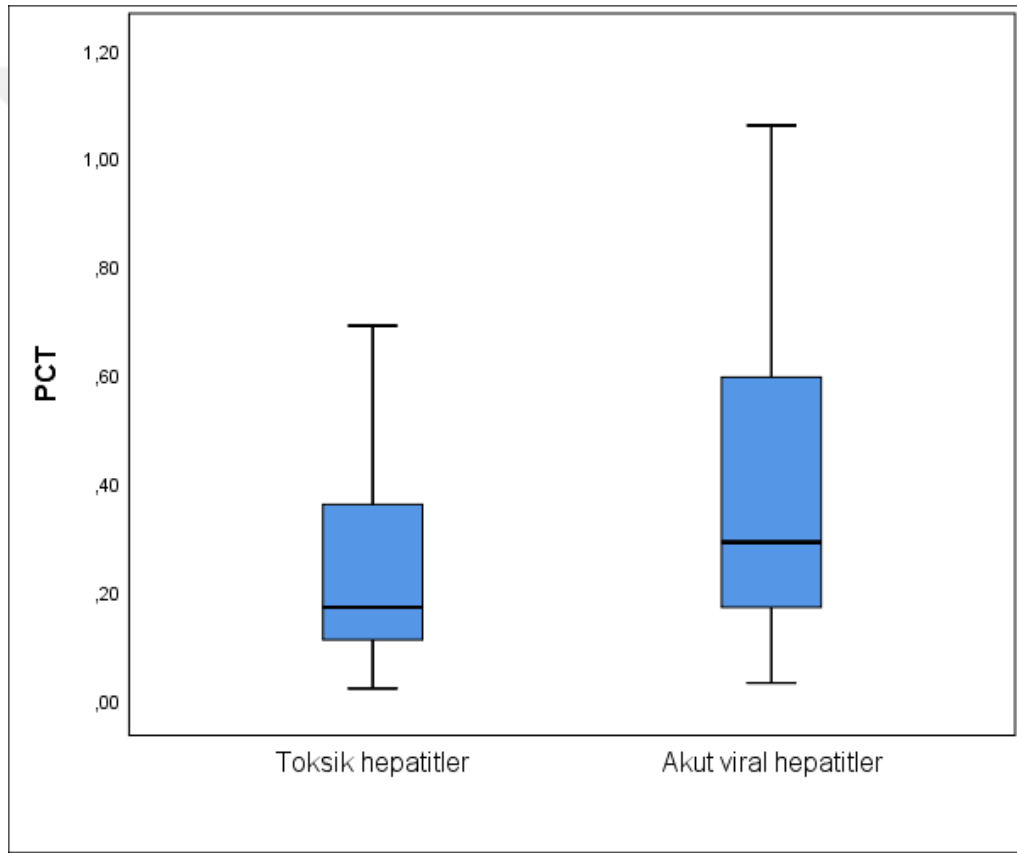
	Toksik hepatitler			Akut viral hepatitler			p
	Medyan	P 25	P 75	Medyan	P 25	P 75	
LDH	538,00	335,00	929,50	601,00	433,00	993,00	0,466
AST	861,00	595,50	1337,50	1054,00	613,00	2308,00	0,374
ALT	1131,50	627,00	1741,00	1836,00	692,00	3420,00	0,218
ALP	153,50	118,50	199,00	185,00	129,00	254,00	0,274
GGT	225,50	96,00	430,50	184,00	76,00	367,00	0,351
T. BİL	2,80	1,55	7,80	5,80	2,50	12,10	0,077
D. BİL	1,85	,65	5,90	4,30	1,90	9,30	0,042
CRP	10,30	4,04	24,75	16,10	7,19	39,60	0,175
T. Protein	6,85	6,40	7,30	6,60	6,10	7,20	0,284
Albumin	4,20	3,70	4,55	3,90	3,40	4,20	0,041
Globülin	2,60	2,30	2,90	2,80	2,40	3,10	0,094
CRP/ALB	3,06	,91	7,26	4,43	1,75	10,15	0,139
ALB/Globülin	1,62	1,27	1,84	1,42	1,21	1,59	0,017
PCT	,17	,11	,36	,29	,17	,62	0,043
WBC	6,97	5,65	8,23	7,79	5,87	9,37	0,164
NEU	4,80	3,30	5,22	4,61	4,04	5,91	0,374
LENF	1,55	,99	1,90	1,75	1,04	2,10	0,501
NLR	2,84	2,16	3,96	3,00	2,23	5,00	0,732
RDW	14,30	13,45	15,70	14,80	13,80	16,40	0,417
PLT/1000	236,00	185,50	298,50	223,00	177,00	258,00	0,518
PLO	151,87	115,92	223,82	142,14	101,71	214,42	0,414
INR	1,21	1,07	1,52	1,20	1,05	1,70	0,711

Toksik hepatit grubu ve akut viral hepatit grubu kendi aralarında kıyaslandığında istatistiksel olarak d. bil, albumin, Alb/globulin ve PCT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,042, p=0,041, p=0,017, p=0,043). D. bilirubin ve PCT akut viral hepatitlerde daha yüksek iken;

albumin ve alb/globulin oranının toksik hepatitlerde daha yüksek olduğu görülmüştür (şekil 3).

Bu iki grup arasında inflamatuvar belirteç olarak kullanımı değerlendirilen diğer parametrelerden CAO, NLO, PLO ve RDW düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p=0.139$, $p=0.732$, $p=0.414$, $p=0.417$)

Şekil 3. Akut viral hepatitli hastalarla toksik hepatitli hastaların PCT değerlerinin karşılaştırılması



Çalışma kapsamına alınan toksik hepatit ve kronik aktif viral hepatit hastalarının laboratuvar verilerinin karşılaştırılması tablo 13’de özetlenmiştir.

Tablo 13. Toksik hepatit ve kronik aktif viral hepatit hastalarının laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Toksik hepatitler			Kronik aktif hepatit			p
	Medyan	P 25	P 75	Medyan	P 25	P 75	
LDH	538,00	335,00	929,50	397,00	291,00	415,00	0,007
AST	861,00	595,50	1337,50	755,00	422,00	1090,00	0,202
ALT	1131,50	627,00	1741,00	772,00	471,00	1477,00	0,136
ALP	153,50	118,50	199,00	112,00	104,00	129,00	0,008
GGT	225,50	96,00	430,50	126,00	101,00	365,00	0,247
T. BİL	2,80	1,55	7,80	4,10	1,90	9,50	0,488
D. BİL	1,85	,65	5,90	2,90	1,20	5,10	0,403
CRP	10,30	4,04	24,75	7,90	3,11	20,30	0,654
T. Protein	6,85	6,40	7,30	6,80	6,40	7,30	0,976
Albumin	4,20	3,70	4,55	3,80	3,40	4,20	0,044
Globülin	2,60	2,30	2,90	2,80	2,50	3,50	0,055
CRP/ALB	3,06	,91	7,26	2,39	,84	6,55	0,743
ALB/Globülin	1,62	1,27	1,84	1,29	,96	1,63	0,015
PCT	,17	,11	,36	,32	,10	,64	0,332
WBC	6,97	5,65	8,23	7,11	5,85	8,70	0,692
NEU	4,80	3,30	5,22	4,76	3,48	5,88	0,788
LENF	1,55	,99	1,90	1,55	1,37	2,05	0,811
NLR	2,84	2,16	3,96	2,68	1,69	4,24	0,654
RDW	14,30	13,45	15,70	14,30	13,60	15,50	0,834
PLT/1000	236,00	185,50	298,50	184,00	141,00	269,00	0,165
PLO	151,87	115,92	223,82	128,39	95,14	177,78	0,194
INR	1,21	1,07	1,52	1,27	1,08	1,67	0,622

Toksik hepatit grubu ve kronik aktif viral hepatit grubu kendi aralarında kıyaslandığında LDH, ALP, Albumin ve Albumin/globulin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.007, p=0.008, p=0.044,

p=0,015). LDH, ALP, Albumin ve Alb/globulin değerleri toksik hepatit grubunda daha yüksek saptanmıştır.

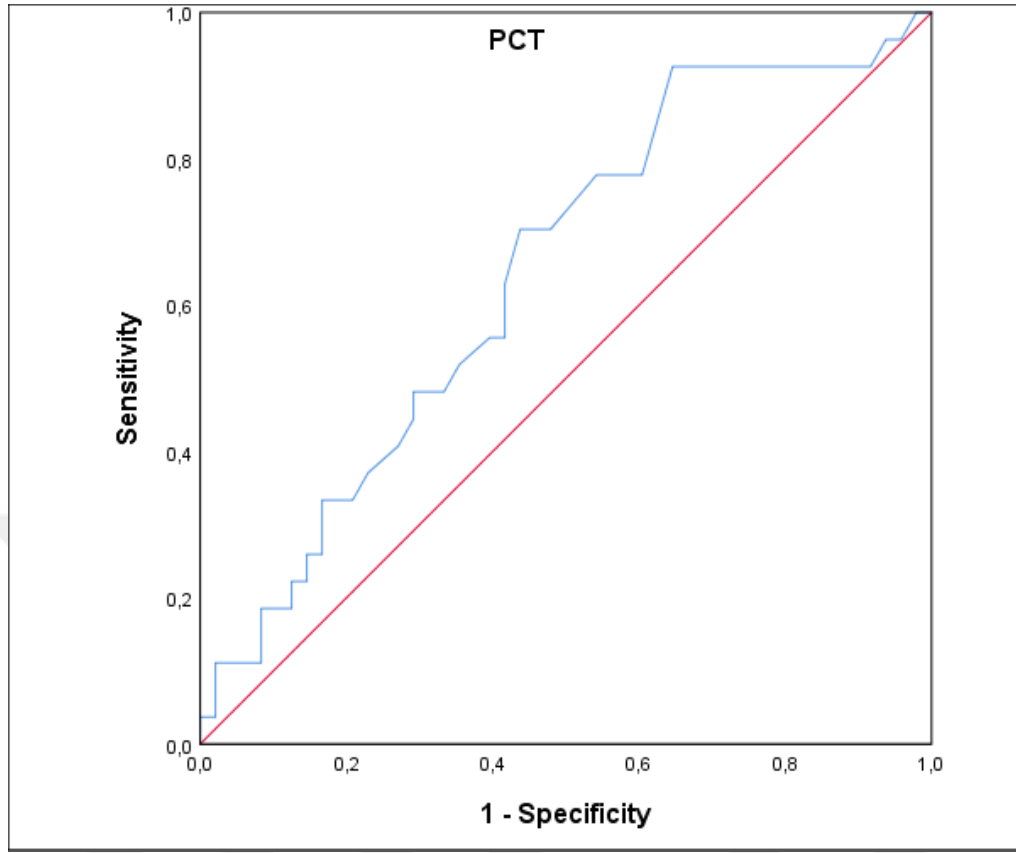
Bu iki grup arasında inflamatuvar belirteç olarak kullanımı değerlendirilen diğer parametrelerden CAO, PCT, NLO, RDW ve PLO düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. (p=0.743, p=0.332, p=0.654, p=0.834, p=0,194)

CAO, PCT, NLO, PLO ve RDW değerlerinin Akut viral hepatitleri predikte edebilmeleri, ROC analizi ile incelenmiş ve anlamlı cut-off değeri araştırılmıştır. Sadece PCT değeri için anlamlı sonuç bulunmuştur. (Tablo 14) Cut-off değeri PCT>0,135 alındığında %92,59 sensitivite, %35,42 spesifite, %44,64 PPD ve %89,47 NPD bulunmuştur. (şekil 4)

Tablo 14. Akut viral hepatitleri predikte edebileceği düşünülen parametrelerin çoklu değişkenli doğrusal regresyon analizi ile birlikte etkilerinin incelenmesi

	Alan	Std. Hata	p	%95 Güven Aralığı	
				Alt sınır	üst sınır
PCT	0,642	0,066	0,043	0,513	0,770
NLR	0,524	0,070	0,732	0,387	0,661
RDW	0,557	0,067	0,417	0,426	0,687
PLO	0,557	0,072	0,414	0,416	0,698
CRP/ALB	0,603	0,068	0,139	0,471	0,736

Şekil 4. Akut viral hepatitlerin ayırıcı tanısında PCT'in sensitivitesi ve spesifitesi



5. TARTIŞMA

Akut hepatit, çeşitli etkenlere bağlı olarak hepatositlerde nekroz ve karaciğerde inflamasyonla seyreden klinik bir tablodur. Akut hepatit tablosuna virüsler, ilaçlar, alkol gibi çeşitli etkenler neden olabilmektedir.(1) Türkiyede akut hepatite en sık neden olan etkenlerin hepatit virüsleri olduğunu gösteren bir çalışma mevcuttur.(31)

Akut hepatit vakalarının etyolojiye göre; takip edildikleri servislerin farklı olması, vakaların izolasyon gerektirebilmesi ve verilmesi gereken tedavilerin farklılık gösterebilmesi nedeniyle, Akut hepatit olarak kabul edilen hastaların etyolojisinin erken belirlenmesi; zamanında doğru ve etkin tedavi verilmesi, morbidite ve mortalitenin azaltılması açısından büyük önem arz etmektedir.

Akut viral hepatit tanısı Anti HAV IgM, HbsAg, anti HbsIgM, HCV RNA gibi her yerde çalışılmayan serolojik tetkiklerle koulmaktadır. Bu nedenle ayırıcı tanıda; rutin değerlendirilen, kolay ve hızlı ulaşılabilen, maliyeti düşük parametrelerle değerlendirilebilmesi önem kazanmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, enfektif durumlarda prognozu değerlendirmek (2) ve ayırıcı tanı açısından değerlendirmek (157) üzere bazı parametrelerin kullanılabilirliği araştırılmıştır. Bu parametrelerin bazıları hemen her yerde çalışabilen ve hızlıca sonuç elde edilen hemogram parametreleridir. (NLO, PLO, RDW) Bunların yanında pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonu gibi birçok enfeksiyonda prognozu değerlendirmek (158) için kullanılan CRP ve PCT ile CRP/Albümin oranı(147) ile ilgili son yıllarda çeşitli patolojileri tanısal açıdan değerlendirmek üzere çalışmalar yapılmıştır.(159)

Türkiyede Akut viral hepatit epidemiyolojisi ile ilgili, 852 HAV, HBV ve HCV hastasıyla yapılan çok merkezli bir çalışmada en yüksek oranda görülen virüs HBV (%55,2) olmuştur. Bu çalışmada hastaların %60,1'i erkek iken, medyan yaş 31 olarak saptanmıştır.(160) Dünya sağlık örgütünün 2017 yılında viral hepatitlerle ilgili yayınladığı kılavuzda da hepatit virüsleri arasında en sık görülenin HBV olduğu belirtilmiştir. (45) Bizim çalışmamızda da akut viral hepatit grubunda en sık görülen

hepatit etkeni HBV (%74,07) olduğu görülmüştür. Bununla birlikte akut viral hepatit hastalarının %62,96'sı erkek iken medyan yaş 47,63 olarak saptanmıştır. Çalışmamızdaki bulguların, önceki çalışmalar ve DSÖ verileri ile uyumlu olduğu gözlenmiştir.

Toksik hepatit, akut karaciğer hasarının önemli bir sebebidir. Tüm akut ve kronik karaciğer hastalıklarını taklit edebilir.(161) Toksik hepatitlerin, tüm akut hepatit vakalarının yaklaşık %10'unu oluşturduğu düşünülmektedir.(76) Ayrıca Amerika Birleşik Devletlerinde AKY'nin en sık nedeninin toksik hepatit olduğu belirlenmiştir.(29,162) İlaça bağlı toksik hepatit gelişen hastalarda yapılan çalışmalarla dünyada toksik hepatite en sık neden olan etken antibiyotikler olarak saptanmıştır.(163–165) Toksik hepatit etkenleri arasında en sık görülen etken ise antibiyotik kullanımı (%27,08) olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki bulguların, önceki çalışmalar ile uyumlu olduğu gözlenmiştir.

CRP hepatositlerden salınan bir akut faz proteini olup sirotik hastaların prognoz değerlendirmesinde kullanılmaktadır. Benzer şekilde bir negatif akut faz reaktanı olan albümin de Child-Pugh skoruna dahil olup sirotik hastalarda hastalığın tanısı ve gidişatı hakkında bilgi vermektedir. Bu iki parametrenin birbirine oranı ile ortaya çıkan CRP/Albümin oranı (CAO) ise yeni kullanılmaya başlanan ve üzerinde halen birçok alanda çalışmalar yapılmakta olan inflamatuvar bir parametredir.

Khedher ve arkadaşları 92 dekompanze karaciğer sirozlu hastada CRP ve WBC dahil çeşitli hematolojik ve inflamatuvar parametrelerin bakteriyel peritonit ayırıcı tanısında değerlerini karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda CRP'nin bakteriyel peritonit tanısında diğer parametrelere göre daha sensitif olduğu gösterilmiştir. CRP'nin diğer markırlarla kombine olarak kullanımının tanı açısından daha yararlı olabileceği düşünülmüştür.(166)

Sayar ve arkadaşları 149 ülseratif kolitli hastada retrospektif olarak hastalık şiddetinin CRP, Albümin ve CAO ile ilişkisini araştırmışlardır. Remisyonda olan hastalar dışlanarak kalan hastalar şiddetli ve hafif şiddette olarak 2 gruba ayrılmışlar. Çalışma sonucunda şiddetli hastalık grubundaki hastalarda CRP ve CAO'nın daha yüksek olduğu, Albümin düzeylerinin ise daha düşük olduğu saptanmıştır.(167)

CAO'nun ayırıcı tanı amaçlı diğer çalışmaları incelendiğinde Doğan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 188 hasta apandisit ve komplike apandisit olarak 2 gruba ayrılmışlardır. İki grup değerlendirildiğinde CAO'nın komplike apandisit grubunda daha yüksek olduğu gösterilmiştir. (168)

Kayar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 50 akut viral hepatitli hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubu arasında akut faz reaktanları karşılaştırılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre akut viral hepatit grubunda albumin düzeyi, normal laboratuvar aralığında olmasına rağmen sağlıklı gruba oranla daha düşük bulunmuştur. CRP düzeyleri arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır. (169) Bu sonuçların bizim çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olduğu görülmüştür.

CAO'nun akut viral hepatit ayırıcı tanısı ile ilişkisi incelendiğinde literatürde bir çalışma bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda akut viral hepatit grubu ve kronik aktif hepatit grubu ile toksik hepatit grubu arasında CAO'nun istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır. ($p=0,139$, $p=0,743$) Çalışmamıza KCFT değerleri en az 5 kat yüksek olan viral hepatit ve toksik hepatit hastaları dahil edilmiştir. CAO enfeksiyonu değil, inflamasyonu gösteren bir belirteç olduğundan, istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkmaması viral hepatit ve toksik hepatitte patolojinin inflamasyon olduğunu ve her 2 grupta eşit düzeyde olabileceğini bize düşündürmüştür.

Akut viral hepatit ve kronik aktif hepatit gruplarında albumin ve albumin/globulin oranları, albumin değerleri normal laboratuvar aralığında olmasına rağmen toksik hepatit grubuna göre daha düşük saptanmıştır. ($p=0,041$, $p=0,044$, $p=0,017$, $p=0,015$) Bu durumun nedeni olarak viral hepatit gruplarında bir negatif akut faz reaktanı olan albuminin viral enfeksiyona bağlı düşük saptanabileceği veya Sayar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada(167) gösterdikleri gibi viral hepatit grubundaki hastaların daha kötü prognoza sahip olmalarına bağlı albumin düşüklüğü görülmüş olabileceği düşünüldü.

Prokalsitonin (PCT), tiroid bezinin C hücrelerinden salgılanan kalsitoninin öncü maddesidir. Normal şartlar altında serum seviyesi çok düşüktür. Kalsitonin hiperkalsemiye cevap olarak artarken, prokalsitonin bundan etkilenmez. Hormonal

bir etkisi yoktur. Enfeksiyon ve enflamasyon esnasında karaciğer, pankreas, akciğer gibi organlarda sentezlendiğinin bilinmesine rağmen mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. PCT'in kalp yetmezliği olan hastalarda bakteriyel enfeksiyonun erken tanısında kullanılabileceği, alt solunum yolları bakteriyel enfeksiyonlarının tanısında kullanımı ile antibiyotik kullanımını azalttığı, septik şoklu hastalarda klinik süreç ve tan için kullanılabileceği, çoklu travmalı hastalarda septik komplikasyonların erken tanısında iyi bir belirteç olduğu daha önce yapılan çalışmalarla bildirilmiştir.(5)

Uzun yıllardır bakteriyel enfeksiyonlar için önemli bir prognostik belirteç olduğu bildirilen PCT'in son yıllarda viral enfeksiyonlar ile ilişkisine yönelik çalışmalar da yapılmaktadır. Gautam ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 2259 hasta, saf bakteriyel enfeksiyon ve saf viral enfeksiyon olarak 2 gruba ayrılmıştır. 2 grubun PCT karşılaştırılmasında saf bakteriyel enfeksiyon grubunda PCT'in daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak saf viral enfeksiyon grubunda da PCT yüksekliği olduğu görülmüştür.(170)

Sugihara ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada akut hepatit 44 hasta, AKY olanlar ve olmayanlar olarak 2 gruba ayrılmıştır. Akut hepatitli hastaların etyolojilerinde HBV, HCV, EBV, CMV, otoimmun hepatit gibi etkenler mevcuttu. Hastalardan kan kültürleri alınarak bakteriyel enfeksiyon olmadığı gösterilmiştir ve toksik hepatit ekarte edilmiştir. AKY olan grup ile olmayan grup karşılaştırıldığında AKY olan grupta PCT düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. (30)

Abdel-Razik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 92 sirotik asidi olan hasta çalışmaya dahil edilmiştir. 52 hasta spontan bakteriyel peritoniti olanlar ve 27 hasta spontan bakteriyel peritoniti olmayanlar olarak 2 gruba ayrılmışlardır. İki grup karşılaştırıldığında spontan bakteriyel peritoniti olan grupta PCT düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.(171)

Koruk ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada daha önce tedavi almamış 30 kronik hepatit B hastası ile 30 sağlıklı gönüllüden oluşan 2 grubun prokalsitonin değerleri karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucuna göre kronik hepatit grubundaki

hastalarda prokalsitonin düzeyinin, sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.(172)

Literatür tarandığında PCT'in akut viral hepatit ayırıcı tanısı ile alakalı yapılan bir çalışma bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda akut viral hepatitlerde PCT yüksekliği, toksik hepatit grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p=0,043$) Kronik aktif hepatit grubu ile toksik hepatit grubu arasında PCT düzeyleri açısından ise istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Kronik aktif hepatit grubunda PCT düzeylerinde anlamlı farklılık olmaması nedeniyle Akut hepatit grubundaki PCT yüksekliğinin viral enfeksiyon ile ilgisi olmadığı düşünüldü. Sugihara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AKY'ne giden akut hepatit hastalarında PCT düzeyinin daha yüksek saptandığı gösterilmişti.(30) Bizim çalışmamızda da akut hepatit grubundaki PCT yüksekliğinin hastaların prognozlarının daha kötü seyretmesine bağlı olabileceği düşünüldü. Ancak çalışmamızda hastaların prognostik değerlendirmeleri yapılmamıştır.

Nötrofil ve lenfosit inflamasyonda önemli görevleri olan hücrelerdir. Nötrofil lenfosit oranı, tam kan sayımından elde edilen mutlak nötrofil sayısının lökosit sayısına oranlanmasıyla bulunur. Son yıllarda yapılan çalışmalarla NLO'nun bir çok hastalığın ayırıcı tanısı ve prognostik değerlendirmede önemli bir gösterge olduğu gösterilmiştir.(173) Bu yüzden Akciğer kanseri, biliyer sistem maligniteleri, over kanseri ve meme kanseri gibi çeşitli maligniteler ile NLO arasındaki ilişkiyi saptamaya yönelik bir çok çalışma yapılmıştır.(174–177) Öte yandan sistemik inflamatuvar yanıtta nötrofil artışı ve lenfosit düşüşü görülür.(148) Bu sebeple çeşitli inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların NLO ilişkisi araştırılmıştır.(178)

Alkhour ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 51 non alkolik yağlı karaciğer hastalıklı (NAFLD) grup ve 50 non alkolik steatohepatit (NASH) hastasından oluşan 2 grubun ayırıcı tanısında çeşitli hematolojik parametreler karşılaştırılmıştır. Çalışmaya göre NASH grubundaki hastalarda NLO'nun diğer gruba göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir.(179)

Wu ve arkadaşlarının yaptığı 262 over kanserli hasta ile 232 sağlıklı kişinin karşılaştırıldığı bir çalışmada NLO cut off değeri 2.11 olarak belirlendiğinde malign hastalarda NLO'nun sağlıklı kişilere göre yüksek olduğu saptanmıştır.(177)

Behçet hastalığı tanısı üzerine yapılan bir çalışmada, 67 behçet hastası ile 87 sağlıklı kişi arasında yapılan bir çalışmada NLO'nun behçet hastalarında daha yüksek olduğu belirlenmiştir. (178)

Literatür tarandığında NLO'nın akut viral hepatit ayırıcı tanısı ile alakalı yapılan bir çalışma bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda akut viral hepatit grubu ve kronik aktif hepatit grubu ile toksik hepatit grubu arasında NLO'nun istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır. ($p=0,732$) ($p=0,332$)

Plateletler de nötrofiller ve lenfositler gibi inflamasyonda rol oynayan kan hücreleridir ve vücutta inflamasyon oluşması durumunda bu parametrelerin sayı ve oranında çeşitli değişiklikler görülür. Platelet sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilen PLO inflamatuvar belirteç olarak kullanılmaktadır. (180) Bu nedenle çeşitli maligniteler, kardiyovasküler hastalıklar, romatolojik hastalıklarla ilişkisi üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Erre ve arkadaşlarının romatoid artritli hastalar ile PLO ilişkisi üzerine yaptıkları 685 hastalık araştırmada artritli ve sağlıklı 2 grup oluşturulmuştur. İki grup arasında PLO kıyaslandığında romatoid artritli hasta grubunda PLO düzeyinin, sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. (181) Catanzaro ve arkadaşlarının HCV'ye bağlı karaciğer hastaları ile yaptıkları bir çalışmada PLO ile hastaların karaciğer fibrozisi arasındaki ilişki incelenmiştir. Toplam 120 hasta elastografi ile fibrozis açısından değerlendirilmiş ve 64 hastada f4 fibrozis saptanmıştır. Fibrozisi olan ve olmayan gruplar arasında PLO karşılaştırması yapıldığında, fibrozisli grupta PLO oranının daha düşük olduğu belirlenmiştir. Çalışma ile PLO'nun karaciğer fibrozis gelişimi öngörüsünde önemli bir markır olabileceğini belirtmişlerdir.(182)

Literatür tarandığında PLO'nın akut viral hepatit ayırıcı tanısı ile alakalı yapılan bir çalışma bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda akut viral hepatit grubu ve

kronik aktif hepatit grubu ile toksik hepatit grubu arasında NLO'nun istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır. ($p=0,414$, $p=0,194$)

Kırmızı kan hücrelerinin boyutsal farklılığını değerlendiren hemogram parametresi RDW'dir. Yüksek RDW düzeyi vücuttaki inflamasyon ile ilişkilidir. İnflamatuvar sitokinlerin artışı, hem eritrosit matürasyonunu engelleyerek dolaşımda daha iri eritrositlere neden olurken aynı zamanda eritrositlerin yarılanma ömrünü kısaltarak daha büyük eritrositlerin dolaşıma katılmasına sebep olur.(183) RDW ile kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler, çeşitli inflamatuvar hastalıklar ile ilişkisine yönelik çok sayıda çalışmalar yapılmıştır.

Das ve arkadaşlarının 254 hasta ile yaptıkları bir çalışmada çeşitli hematolojik parametrelerin NAFLD ile alkolik karaciğer hastalığı arasındaki tanısal değeri araştırılmıştır. Çalışma sonucunda RDW'nin alkolik karaciğer hastalığı olanlarda normal hasta grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. (184)

Literatür tarandığında RDW'nin akut viral hepatit ayırıcı tanısı ile alakalı yapılan bir çalışma bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda akut viral hepatit grubu ve kronik aktif hepatit grubu ile toksik hepatit grubu arasında RDW'nin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır. ($p=0,417$) ($p=0,834$)

Çalışmamızda toksik hepatitlerle viral hepatitlerin diğer laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında toksik hepatit grubunda LDH değeri kronik aktif hepatit grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Bu durum, literatürde geçen LDH'ın iskemik ve toksik hepatitte viral hepatitlerden daha fazla yükseldiği bilgisi ile uyumludur. (185)

Sonuç olarak akut viral hepatit ve toksik hepatitte PCT dışındaki inflamatuvar belirteçler kullanılarak ayırıcı tanı yapılamayacağı, inflamasyonun eşit düzeyde olduğu ve her iki durumunda akut karaciğer yetmezliği açısından yakın takibi gerekliliği sonucuna ulaşılmıştır.

6. SONUÇ

Ankara Şehir Hastanesi acil servis, enfeksiyon hastalıkları ve gastroenteroloji polikliniğine Mayıs 2019-Temmuz 2020 tarihleri arasında başvurmuş karaciğer fonksiyon testlerinde en az 5 kat yükseklik saptanan 625 hasta retrospektif olarak taranmıştır. Bu hastalardan akut viral hepatit, kronik aktif hepatit ve hepatoselüler toksik hepatit tanısı konmuş olan hastalar çalışmaya dahil edilerek diagnostik değerlerinin karşılaştırılması amacıyla akut faz reaktanları ve hematolojik parametreler değerlendirilerek aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır.

1. Çalışmaya alınan 92 hastanın 53'ü (%57,6) erkek, 39'u (%42,4) kadındı.
2. Hasta gruplarının cinsiyet ve medyan yaşa göre dağılımı sırasıyla; toksik hepatit grubunda 24'ü erkek (%50) 24'ü kadın (%50) medyan yaş 46,5, akut viral hepatit grubunda 17 erkek (%62,96) 10 kadın (%37,04) medyan yaş 45 ve kronik aktif viral hepatitlerde 12 erkek (%70,58) 5 kadın (%29,42) ve medyan yaş 52 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında medyan yaş açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0,965$) ($p=0,403$) ($p=0,639$). Gruplar arasında kadın ve erkeklerin dağılımı açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,279$) ($p=0,142$) ($p=0,123$).
3. Toksik hepatit grubunda en sık görülen etken antibiyotiklerdi (%27,08)
4. Akut viral hepatit ve kronik aktif hepatit gruplarında en sık görülen etken HBV'ydi. (%74,07) (%100)
5. PCT'in diagnostik değeri açısından kıyaslandığında akut viral hepatitli hastalarda PCT, toksik hepatitli hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. ($p=0,043$) Kronik aktif hepatitli hastalar ile toksik hepatitli hastalar arasında ise anlamlı ilişki saptanmamıştır. ($p=0,332$)
6. CRP/Albumin oranının diagnostik değeri açısından kıyaslandığında toksik hepatitler ile akut ve kronik aktif viral hepatitler açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır. ($p=0,139$) ($p=0,743$)
7. NLO'nun diagnostik değeri açısından kıyaslandığında toksik hepatitler ile akut ve kronik aktif viral hepatitler açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır.. ($p=0,732$) ($p=0,654$)

8. PLO'nun diagnostik değeri açısından kıyaslandığında toksik hepatitler ile akut ve kronik aktif viral hepatitler açısından anlamlı ilişki saptamamıştır. (p=0,414) (p=0,194)
9. RDW'nin diagnostik değeri açısından kıyaslandığında toksik hepatitler ile akut ve kronik aktif viral hepatitler açısından anlamlı ilişki saptamamıştır. (p=0,417) (p=0,834)
10. Albumin düzeyi açısından kıyaslandığında toksik hepatit hastalarında, akut ve kronik aktif hepatit gruplarına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,041, p=0,044).
11. Albumin/globulin oranı açısından kıyaslandığında toksik hepatit hastalarında, akut ve kronik aktif hepatit gruplarına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,017, p=0,015)

Akut hepatitler, ülkemiz ve dünya için önemli bir sağlık sorunudur. Hepatit hastalarına ne kadar erken tanı koyulup takip altına alınırsa morbidite ve mortalitede o kadar azalma sağlanabilir.

Bu çalışma ile kolay ulaşılabilen, ucuz ve hızlı sonuçlanan PCT'in akut hepatit ayırıcı tanısında yararlı olabileceği saptanmıştır.

Çalışmamızın dezavantajları; tek merkezli olması ve hasta sayısının kısıtlı olması olarak belirtilebilir.

7. KAYNAKÇA

1. Fehmi T. Akut hepatitler. Hepatobilier Sist ve pankreas Hast sempozyum dizisi. 2002;28:43–55.
2. Orfanu AE, Popescu C, Leuştean A, Negru AR, Tilişcan C, Aramă V, et al. The Importance of Haemogram Parameters in the Diagnosis and Prognosis of Septic Patients. *J Crit Care Med.* 2017;3(3):105–10.
3. Shen Y, Huang X, Zhang W. Platelet-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor of mortality for sepsis: interaction effect with disease severity-a retrospective study. *BMJ Open.* 2019 Jan;9(1).
4. Park JE, Chung KS, Song JH, Kim SY, Kim EY, Jung JY, et al. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients. *J Clin Med.* 2018 Oct;7(10).
5. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;20(1):1–9.
6. Snell RS. Accessory Organs of Gastrointestinal System. *Clinical Anatomy: An Illustrated Review with Questions and Explanations.* 4th ed. Washington: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p. 55-60.
7. Tso P. Physiology of the Liver. In: Rhoades RA, Bell DR, eds. *Medical Physiology Principles for Clinical Medicine.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins. 2009. p. 530-42.
8. Saxena R, Theise ND, Crawford JM. Microanatomy of the human liver—exploring the hidden interfaces. *Hepatology.* 1999;30(6):1339–46.
9. Sendensky A, Dufour JF. Liver Physiology. In: Ginès P, Kamath P, Arroyo V eds. *Chronic Liver Failure.* 1st ed. New York: Humana Press; Clin Gastroenterol. 2011;33-45.
10. Gövsa F.G. Sistematik anatomi. İzmir: İzmir Güven Kitabevi; 2008. 506–514 p.

11. Arıncı K EA. Anatomi, 1. cilt, 4. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005. 265–273 p.
12. YANO K, OHTSUBO M, MIZOTA T, KATO H, HAYASHIDA Y, MORITA S, et al. Riedel’s Lobe of the Liver Evaluated by Multiple Imaging Modalities. Intern Med. 2000;39(2):136–8.
13. Couinaud C. Le foie. No Title. Etudes anatomiques et chirurgicales. Paris: Masson; 1957.
14. Surgical Implications of Portal Vein Variations and Liver Segmentations: A Recent Update. Vol. 11, jf. p. AE01 LP-.
15. Seymen H.O. Vücutta Dolaşan Sıvılar. Ganong WF Ganong Tıbbi Fizyol Cilt 2. 1996;611–65.
16. Pratt D.S. Liver chemistry and function tests. Feldman M, Friedman S.L BJ., editor. Sleisenger and Fordtran’s Gastrointestinal and Liver Disease, Cilt 2. 2016. 1243–1253 p.
17. Erbaş D. Enerji Dengesi, Metabolizma ve Beslenme. Ganong WF Ganong Tıbbi Fizyol Cilt 2. 1996;345–90.
18. Dawson P.A. Bile Secretion and the Enterohepatic Circulation. Feldman M, Friedman S.L BJ, editor. Sleisenger Fordtran’s Gastrointest Liver Dis Cilt 1. 2016;1085–99.
19. Schaefer TJ JS. Acute Hepatitis. StatPearls. 2020.
20. Kaplowitz N. Mechanisms of liver cell injury. J Hepatol. 2000;32(1 Suppl):39–47.
21. Riordan SM, Williams R. Mechanisms of hepatocyte injury, multiorgan failure, and prognostic criteria in acute liver failure. Semin Liver Dis. 2003 Aug;23(3):203–16.
22. Katoonizadeh A, Nevens F, Verslype C, Pirenne J, Roskams T. Liver regeneration in acute severe liver impairment: a clinicopathological

- correlation study. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2006 Dec;26(10):1225–33.
23. Lefkowitz JH. Acute Viral Hepatitis. *Scheuer's Liver Biopsy Interpretation*. 2021. p. 89–107.
 24. Withington PF AE. Acute Liver Failure. *Dis Liver Biliary Syst Child* (Kelly DA, ed) Second Ed. 2004;2(4):107-25.
 25. Sass DA, Shakil AO. Fulminant hepatic failure. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2005 Jun;11(6):594–605.
 26. Bernal W, Hyrylainen A, Gera A, Audimoolam VK, McPhail MJW, Auzinger G, et al. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *J Hepatol*. 2013 Jul;59(1):74–80.
 27. Hadem J, Tacke F, Bruns T, Langgartner J, Strnad P, Denk GU, et al. Etiologies and outcomes of acute liver failure in Germany. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2012 Jun;10(6):664-9.e2.
 28. Schiødt F V, Atillasoy E, Shakil AO, Schiff ER, Caldwell C, Kowdley K V, et al. Etiology and outcome for 295 patients with acute liver failure in the United States. *Liver Transplant Surg Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 1999 Jan;5(1):29–34.
 29. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt F V, Larson A, Davern TJ, Han SHB, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med*. 2002 Dec;137(12):947–54.
 30. Sugawara K, Nakayama N, Mochida S. Acute liver failure in Japan: definition, classification, and prediction of the outcome. *J Gastroenterol*. 2012 Aug;47(8):849–61.
 31. Kayaalp C, Ersan V, Yılmaz S. Acute liver failure in Turkey: a systematic review. *Turk J Gastroenterol [Internet]*. 2014;25(1):35—40. Available from: <https://doi.org/10.5152/tjg.2014.4231>

32. Maccallum FO. Homologous Serum Hepatitis. *Proc R Soc Med.* 1946 Aug;39(10):655–7.
33. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purceli RH. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science.* 1973 Dec;182(4116):1026–8.
34. Daniels D, Grytdal S, Wasley A. Surveillance for acute viral hepatitis - United States, 2007. *Morb Mortal Wkly report Surveill Summ* (Washington, DC 2002). 2009 May;58(3):1–27.
35. Klevens RM, Miller JT, Iqbal K, Thomas A, Rizzo EM, Hanson H, et al. The evolving epidemiology of hepatitis a in the United States: incidence and molecular epidemiology from population-based surveillance, 2005-2007. *Arch Intern Med.* 2010 Nov;170(20):1811–8.
36. Samandari T, Bell BP, Armstrong GL. Quantifying the impact of hepatitis A immunization in the United States, 1995-2001. *Vaccine.* 2004 Oct;22(31–32):4342–50.
37. Taylor RM, Davern T, Munoz S, Han S-H, McGuire B, Larson AM, et al. Fulminant hepatitis A virus infection in the United States: Incidence, prognosis, and outcomes. *Hepatology.* 2006 Dec;44(6):1589–97.
38. Bianco E, Stroffolini T, Spada E, Szklo A, Marzolini F, Ragni P, et al. Case fatality rate of acute viral hepatitis in Italy: 1995-2000. An update. *Dig liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* 2003 Jun;35(6):404–8.
39. Lednar WM, Lemon SM, Kirkpatrick JW, Redfield RR, Fields ML, Kelley PW. Frequency of illness associated with epidemic hepatitis A virus infections in adults. *Am J Epidemiol.* 1985 Aug;122(2):226–33.
40. Cuthbert JA. Hepatitis A: old and new. *Clin Microbiol Rev.* 2001 Jan;14(1):38–58.
41. Tong MJ, el-Farra NS, Grew MI. Clinical manifestations of hepatitis A: recent

- experience in a community teaching hospital. *J Infect Dis.* 1995 Mar;171 Suppl:S15-8.
42. Kramvis A. The clinical implications of hepatitis B virus genotypes and HBeAg in pediatrics. *Rev Med Virol.* 2016 Jul;26(4):285–303.
 43. Toy M, Önder FO, Wörmann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ, et al. Age and regionspecific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2011 Dec;11:337.
 44. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJF, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol.* 2006 Oct;45(4):529–38.
 45. Global hepatitis report. *World Heal Organ.* 2017;
 46. Thio C HC. Hepatitis B virus and Delta virus. Saunders E, editor. Bennett J, Dolin R, Blaser M, eds. *Mandell, Douglas, and Benett's Principles and Practice of Infectious Disease*, 8th ed. Philadelphia; 2015. 1815–1839 p.
 47. Pan CQ, Duan Z-P, Bhamidimarri KR, Zou H-B, Liang X-F, Li J, et al. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2012 May;10(5):452–9.
 48. Aktuğ-Demir N, Asan A, Ayaz C, Celen M, Köse Ş, Kuruuzum Z, et al. Gebelikte Kronik Hepatit B Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşi Raporu Management of Chronic Hepatitis B in Pregnancy: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Tu. 2013;26:12–9.
 49. Yılmaz H LH. Hepatit B epidemiyolojisi ve korunma. *Türkiye Klin Gastroenterohepatol Özel Sayısı.* 2010;3(1):24–38.
 50. Komatsu H, Inui A FT. The role of body fluids in the horizontal transmission of hepatitis B Virus Via household/close contact. *EMJ.* 2016;1(1):68–75.

51. Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology*. 2009 May;49(5 Suppl):S13-21.
52. H. D. Akut ve kronik hepatit B enfeksiyonunda doğal seyir. *Güncel gastroenteroloji Derg*. 14(2).
53. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017 Aug;67(2):370–98.
54. Kılınçalp S BO. Karaciğer testleri ve klinik kullanımları. İn: Tabak F, Tosun S, eds. *Viral Hepatit. Viral Hepatitle Savaşım Derneği*. 2013;139-157.
55. Servoss JC, Friedman LS. Serologic and molecular diagnosis of hepatitis B virus. *Infect Dis Clin North Am*. 2006 Mar;20(1):47–61.
56. Hatzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV virological assessment. *J Hepatol*. 2006;44:S71-6.
57. Hepatit B'den D'ye Hep Güncel Klinik El Kitabı. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği*. 2015;
58. Mısıktık R. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojisi: Yayınların irdelenmesi. İn:Tabak F, Balık İ, Tekeli E, eds, *Viral Hepatit. Oban Matbaası*; 2007. 10–50 p.
59. Özacar T SA. Hepatit B Virus. İn: Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M , eds *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 4.baskı*. İstanbul: Nobel tıp kitapçevleri; 2017. p. 1670–88.
60. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989 Apr;244(4902):359–62.
61. Ray SC TD. Hepatitis C. İn: Mandell GL BJ, Dolin R, editor *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 8 th .* Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2015. p. 1904–27.
62. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection.

J Hepatol. 2011 Aug;55(2):245–64.

63. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014 Jan;59(1):318–27.
64. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014 Nov;61(1 Suppl):S45-57.
65. Thomas DL LSHC. Hepatitis C. Mand G, Bennet J Princ Pract Infectious Dis 5th ed. 2000;849.
66. Quer J EJ. Epidemiology. Thomas HC, Lemon S, Zuckerman AJ (eds). *Viral hepatitis*. Third Edition. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2005. 407–425 p.
67. Razavi H, Waked I, Sarrazin C, Myers RP, Idilman R, Calinas F, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepat*. 2014 May;21 Suppl 1:34–59.
68. Lo III R V KJ. Management of chronic hepatitis C. *Postgraduate.medical journal*, {postgr Med J}. 81(956):81:376.
69. Akıncı E, Bodur H, Tabak F, Balık İ TE. HCV infeksiyonunda klinik ve tanı. *Viral Hepatit ,Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını*. İstanbul; 2007. 208–219 p.
70. Lee M-H, Yang H-I, Yuan Y, L'Italien G, Chen C-J. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2014 Jul;20(28):9270–80.
71. Yenen OŞ, Topçu AW, Söyletir G D. Hepatit C virüsü. In: *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Ankara: NobelTıp Kitabevleri; 2002. p. 820–35.

72. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci.* 2006;3(2):47–52.
73. SG. W. Rheumatologic manifestations of hepatic diseases. Ed: McNally PR, Rheumatology Secre. Philadelphia: Hanley& BelfusInc; 2002. 161–165 p.
74. Miller MH, Agarwal K, Austin A, Brown A, Barclay ST, Dundas P, et al. Review article: 2014 UK consensus guidelines - hepatitis C management and direct-acting anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Jun;39(12):1363–75.
75. Wedemeyer H, Dore GJ, Ward JW. Estimates on HCV disease burden worldwide - filling the gaps. *J Viral Hepat.* 2015 Jan;22 Suppl 1:1–5.
76. Zimmerman HJ. Drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis.* 2000 Feb;4(1):73–96, vi.
77. Xu JJ, Diaz D, O'Brien PJ. Applications of cytotoxicity assays and pre-lethal mechanistic assays for assessment of human hepatotoxicity potential. *Chem Biol Interact.* 2004 Nov;150(1):115–28.
78. De Valle MB, Av Klinteberg V, Alem N, Olsson R, Björnsson E. Drug-induced liver injury in a Swedish University hospital out-patient hepatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Oct;24(8):1187–95.
79. Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, Fried MW, Watkins P. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2004 Aug;10(8):1018–23.
80. Chang CY, Schiano TD. Review article: drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 May;25(10):1135–51.
81. Farrell. NCTGC. Liver Disease Caused by Drugs. In: In; Feldman ed; Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2006. p. 1807–43.

82. Lucena MI, García-Cortés M, Cueto R, Lopez-Duran J, Andrade RJ. Assessment of drug-induced liver injury in clinical practice. *Fundam Clin Pharmacol*. 2008 Apr;22(2):141–58.
83. Eren M, Temizel İ KN. İlaça bağlı hepatotoksisite. *Çocuk Sağlığı ve Hast Derg*. 2004;47:222–7.
84. Kamal MA, French SW. Drug-induced increased mitochondrial biogenesis in a liver biopsy. *Exp Mol Pathol*. 2004 Dec;77(3):201–4.
85. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Oct;174(8):935–52.
86. Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, Björnsson E, Day CP, Serrano J, et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. Vol. 52, *Hepatology* (Baltimore, Md.). 2010. p. 730–42.
87. Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology*. 2005 May;41(5):1179–97.
88. Bohan TP, Helton E, McDonald I, König S, Gazitt S, Sugimoto T, et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. *Neurology*. 2001 May;56(10):1405–9.
89. Rehm J, Samokhvalov A V, Shield KD. Global burden of alcoholic liver diseases. *J Hepatol*. 2013 Jul;59(1):160–8.
90. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D-C, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013 Mar;58(3):593–608.
91. Moon AM, Yang JY, Barritt AS 4th, Bataller R, Peery AF. Rising Mortality From Alcohol-Associated Liver Disease in the United States in the 21st Century. *Am J Gastroenterol*. 2020 Jan;115(1):79–87.

92. Bennett K, Enki DG, Thursz M, Cramp ME, Dhanda AD. Systematic review with meta-analysis: high mortality in patients with non-severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Aug;50(3):249–57.
93. Lee WM, Squires RHJ, Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute liver failure: Summary of a workshop. *Hepatology*. 2008 Apr;47(4):1401–15.
94. O’Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. 1989 Aug;97(2):439–45.
95. Bismuth H, Samuel D, Castaing D, Williams R, Pereira SP. Liver transplantation in Europe for patients with acute liver failure. *Semin Liver Dis*. 1996 Nov;16(4):415–25.
96. Lee WM. Acute liver failure. *N Engl J Med*. 1993 Dec;329(25):1862–72.
97. Romero-Gómez M, Boza F, García-Valdecasas MS, García E, Aguilar-Reina J. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2001 Sep;96(9):2718–23.
98. Ferenci P. Brain dysfunction in fulminant hepatic failure. *J Hepatol*. 1994 Oct;21(4):487–90.
99. Frederick RT. Current concepts in the pathophysiology and management of hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011 Apr;7(4):222–33.
100. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*. 2002 Mar;35(3):716–21.
101. Gill RQ, Sterling RK. Acute liver failure. *J Clin Gastroenterol*. 2001 Sep;33(3):191–8.
102. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by

- the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014 Aug;60(2):715–35.
103. Lisman T, Leebeek FWG. Hemostatic alterations in liver disease: a review on pathophysiology, clinical consequences, and treatment. *Dig Surg*. 2007;24(4):250–8.
 104. Pereira SP, Langley PG, Williams R. The management of abnormalities of hemostasis in acute liver failure. *Semin Liver Dis*. 1996 Nov;16(4):403–14.
 105. Gazzard BG, Henderson JM, Williams R. Early changes in coagulation following a paracetamol overdose and a controlled trial of fresh frozen plasma therapy. *Gut*. 1975 Aug;16(8):617–20.
 106. Munoz SJ, Stravitz RT, Gabriel DA. Coagulopathy of acute liver failure. *Clin Liver Dis*. 2009 Feb;13(1):95–107.
 107. Smilkstein MJ, Bronstein AC, Linden C, Augenstein WL, Kulig KW, Rumack BH. Acetaminophen overdose: a 48-hour intravenous N-acetylcysteine treatment protocol. *Ann Emerg Med*. 1991 Oct;20(10):1058–63.
 108. Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med*. 1988 Dec;319(24):1557–62.
 109. Prescott LF. Treatment of severe acetaminophen poisoning with intravenous acetylcysteine. *Arch Intern Med*. 1981 Feb;141(3 Spec No):386–9.
 110. Kortsalioudaki C, Taylor RM, Cheeseman P, Bansal S, Mieli-Vergani G, Dhawan A. Safety and efficacy of N-acetylcysteine in children with non-acetaminophen-induced acute liver failure. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2008 Jan;14(1):25–30.
 111. De Olano J, Wang JJ, Villeneuve E, Gosselin S, Biary R, Su MK, et al. Current fatality rate of suspected cyclopeptide mushroom poisoning in the United States. *Clin Toxicol (Phila)*. 2021 Jan;59(1):24–7.

112. Kumar M, Satapathy S, Monga R, Das K, Hissar S, Pande C, et al. A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology*. 2007 Jan;45(1):97–101.
113. De Socio GVL, Sgrelli A, Tosti A, Baldelli F. Severe acute hepatitis B treated with entecavir. Vol. 3, *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2011. p. e2011010.
114. Hamlyn AN, Gollan JL, Douglas AP, Sherlock S. Fulminant Wilson's disease with haemolysis and renal failure: copper studies and assessment of dialysis regimens. *Br Med J*. 1977 Sep;2(6088):660–3.
115. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020 Aug;72(2):671–722.
116. Valla D-C. The diagnosis and management of the Budd-Chiari syndrome: consensus and controversies. *Hepatology*. 2003 Oct;38(4):793–803.
117. Klein AS, Molmenti EP. Surgical treatment of Budd-Chiari syndrome. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2003 Sep;9(9):891–6.
118. Blackmore L, Bernal W. Acute liver failure. *Clin Med*. 2015 Oct;15(5):468–72.
119. Tujios SR, Hynan LS, Vazquez MA, Larson AM, Seremba E, Sanders CM, et al. Risk factors and outcomes of acute kidney injury in patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2015 Feb;13(2):352–9.
120. Ware AJ, D'Agostino AN CB. Cerebral Edema: A Major Complication of Massive Hepatic Necrosis. *Gastroenterology*. 1971;61(6):877–84.
121. Daas M, Plevak DJ, Wijdicks EFM, Rakela J, Wiesner RH, Piegras DG. Acute liver failure: Results of a 5-year clinical protocol. *Liver Transplant*.

1995;1(4):210–9.

122. Lidofsky SD. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Gastroenterol Clin North Am.* 1993 Jun;22(2):257–69.
123. Huo TI, Wu JC, Sheng WY, Chan CY, Hwang SJ, Chen TZ, et al. Prognostic factor analysis of fulminant and subfulminant hepatic failure in an area endemic for hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol.* 1996 Jun;11(6):560–5.
124. Rutherford A, King LY, Hynan LS, Vedvyas C, Lin W, Lee WM, et al. Development of an accurate index for predicting outcomes of patients with acute liver failure. *Gastroenterology.* 2012 Nov;143(5):1237–43.
125. Ichai P, Legeai C, Francoz C, Boudjema K, Boillot O, Ducerf C, et al. Patients with acute liver failure listed for superurgent liver transplantation in France: reevaluation of the Clichy-Villejuif criteria. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2015 Apr;21(4):512–23.
126. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999 Feb;340(6):448–54.
127. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem.* 2001 Mar;47(3):426–30.
128. Póvoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med.* 2002 Mar;28(3):235–43.
129. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections--hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly.* 2005 Aug;135(31–32):451–60.
130. Charles PE, Ladoire S, Aho S, Quenot J-P, Doise J-M, Prin S, et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria. *BMC Infect Dis.* 2008 Mar;8:38.
131. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin, a marker of bacterial infection. Vol. 25,

Infection. 1997. p. 133–4.

132. Koivula I, Hämäläinen S, Jantunen E, Pulkki K, Kuittinen T, Nousiainen T, et al. Elevated procalcitonin predicts Gram-negative sepsis in haematological patients with febrile neutropenia. *Scand J Infect Dis*. 2011 Jul;43(6–7):471–8.
133. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret G-Y. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2006 Jul;34(7):1996–2003.
134. Carsin H, Assicot M, Feger F, Roy O, Pennacino I, Le Bever H, et al. Evolution and significance of circulating procalcitonin levels compared with IL-6, TNF alpha and endotoxin levels early after thermal injury. *Burns*. 1997 May;23(3):218–24.
135. Pierce R, Bigham MT, Giuliano JSJ. Use of procalcitonin for the prediction and treatment of acute bacterial infection in children. *Curr Opin Pediatr*. 2014 Jun;26(3):292–8.
136. Rajat N. Moman 1, Nishant Gupta 2, Naveen S. Sheikh 3 MV 4. Physiology, Albumin. StatPearls [Internet] Treasure Isl StatPearls Publ. 2020;Apr 29.
137. Ginès P, Arroyo V. Is there still a need for albumin infusions to treat patients with liver disease? *Gut*. 2000 May;46(5):588–90.
138. Kragh-Hansen U, Chuang VTG, Otagiri M. Practical aspects of the ligand-binding and enzymatic properties of human serum albumin. *Biol Pharm Bull*. 2002 Jun;25(6):695–704.
139. Bharadwaj S, Ginoya S, Tandon P, Gohel TD, Guirguis J, Vallabh H, et al. Malnutrition: laboratory markers vs nutritional assessment. *Gastroenterol Rep*. 2016 Nov;4(4):272–80.
140. Azab B, Kedia S, Shah N, Vonfrolio S, Lu W, Naboush A, et al. The value of the pretreatment albumin/globulin ratio in predicting the long-term survival in colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2013 Dec;28(12):1629–36.

141. Azab BN, Bhatt VR, Vonfrolio S, Bachir R, Rubinshteyn V, Alkaied H, et al. Value of the pretreatment albumin to globulin ratio in predicting long-term mortality in breast cancer patients. *Am J Surg*. 2013 Nov;206(5):764–70.
142. Yao Y, Zhao M, Yuan D, Gu X, Liu H, Song Y. Elevated pretreatment serum globulin albumin ratio predicts poor prognosis for advanced non-small cell lung cancer patients. *J Thorac Dis*. 2014 Sep;6(9):1261–70.
143. Lee JH, Kim J, Kim K, Jo YH, Rhee J, Kim TY, et al. Albumin and C-reactive protein have prognostic significance in patients with community-acquired pneumonia. *J Crit Care*. 2011 Jun;26(3):287–94.
144. Khan N, Patel D, Shah Y, Trivedi C, Yang Y-X. Albumin as a prognostic marker for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2017 Dec;23(45):8008–16.
145. Mentz rJ. is there a role for albumin and c-reactive protein levels for prognostication in acute heart failure? *J cardio-vasc Med*. 2015;16:401–3.
146. Kinoshita A, Onoda H, Imai N, Iwaku A, Oishi M, Tanaka K, et al. The C-reactive protein/albumin ratio, a novel inflammation-based prognostic score, predicts outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2015 Mar;22(3):803–10.
147. Kim MH, Ahn JY, Song JE, Choi H, Ann HW, Kim JK, et al. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as an Independent Predictor of Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock Treated with Early Goal-Directed Therapy. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132109.
148. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5–14.
149. Yardımcı S, Uğurlu MÜ, Coşkun M, Attaallah W, Yeğen ŞC. Neutrophil-lymphocyte ratio and mean platelet volume can be a predictor for severity of acute appendicitis. *Ulus travma ve acil cerrahi Derg = Turkish J trauma Emerg*

Surg TJTES. 2016 Mar;22(2):163–8.

150. Celikbilek M, Dogan S, Ozbakir O, Zararsiz G, Kucuk H, Gursoy S, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis. *J Clin Lab Anal*. 2013 Jan;27(1):72–6.
151. Gasparian AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases. *Ann Lab Med*. 2019 Jul;39(4):345–57.
152. Wang Q, Ma J, Jiang Z, Ming L. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Int Angiol*. 2018 Feb;37(1):4–11.
153. Zheng J, Cai J, Li H, Zeng K, He L, Fu H, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio as Prognostic Predictors for Hepatocellular Carcinoma Patients with Various Treatments: a Meta-Analysis and Systematic Review. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol*. 2017;44(3):967–81.
154. Xu Z-S, Zhang F-P, Zhang Y, Ou-Yang Y-P, Yu X-W, Wang W-L, et al. Prognostic role of the pre-treatment platelet-lymphocyte ratio in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Nov;8(58):99003–12.
155. ŞAHİN, H., & POYRAZ E. Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Eritrosit Dağılım Aralığının (RDW) Değerlendirilmesi. *Kocatepe Tıp Derg*. 2014;15(2):99–105.
156. Özdoğan, H. K., Karateke, F., Özyazıcı, S., Özdoğan, M., Özaltun, P., Kuvvetli, A., ... & Ersoy Z. Toplum kökenli karıniçi sepsisli yoğun bakım hastalarında eritrosit dağılım genişliği değerlerinin mortalite tahminindeki öngörü değeri. *Ulus Travma ve Acil Cerrahi Derg*. 2015;21(5):352–7.
157. Çınar H, Aygün A, Derebey M, Tarım İA, Akalın Ç, Büyükakıncak S, et al. Significance of hemogram on diagnosis of acute appendicitis during

- pregnancy. *Ulus travma ve acil cerrahi Derg = Turkish J trauma Emerg Surg TJTES*. 2018 Sep;24(5):423–8.
158. Xu R-Y, Liu H-W, Liu J-L, Dong J-H. Procalcitonin and C-reactive protein in urinary tract infection diagnosis. *BMC Urol*. 2014 May;14:45.
 159. Ljungström L, Pernestig A-K, Jacobsson G, Andersson R, Usener B, Tilevik D. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181704.
 160. Karacaer Z, Tosun S, Batirel A, Şahin S, Altaş İ, Uysal S, et al. Changes in acute viral hepatitis epidemiology in the Turkish adult population: A multicenter study. *Turkish J Gastroenterol Off J Turkish Soc Gastroenterol*. 2018 Mar;29(2):177–82.
 161. Kaplowitz N. Drug-induced liver disorders: implications for drug development and regulation. *Drug Saf*. 2001;24(7):483–90.
 162. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology*. 2005 Dec;42(6):1364–72.
 163. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology*. 2002 Aug;36(2):451–5.
 164. Aithal PG, Day CP. The natural history of histologically proved drug induced liver disease. *Gut*. 1999 May;44(5):731–5.
 165. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Pelaez G, Pachkoria K, García-Ruiz E, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology*. 2005 Aug;129(2):512–21.
 166. Khedher S, Fouthaili N, Maoui A, Lahiani S, Salem M, Bouzid K. The Diagnostic and Prognostic Values of C-Reactive Protein and Procalcitonin

- during Bacterial Infections in Decompensated Cirrhosis. Heinzow HS, editor. *Gastroenterol Res Pract* [Internet]. 2018;2018:5915947. Available from: <https://doi.org/10.1155/2018/5915947>
167. Sayar S, Kurbuz K, Kahraman R, Caliskan Z, Atalay R, Ozturk O, et al. A practical marker to determining acute severe ulcerative colitis: CRP/albumin ratio. *North Clin Istanbul*. 2020;7(1):49–55.
 168. Dogan S, Dorter M, Kalafat U, Bildik B, Yazıcı R, sarıcı inanç şamil, et al. Diagnostic Value of C-Reactive Protein/Albumin Ratio to Differentiate Simple Versus Complicated Appendicitis. *Eurasian J Emerg Med*. 2020;19:178–83.
 169. Cahit Bekir KAYHAN, Mehmet A. TAŞYARAN, M. Sait KELEŞ ŞY. Akut viral hepatitli hastalarda akut faz proteinlerinin durumu ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması. *Türkiye Klin Gastroenterohepatol Derg*. 1999;10(2):51–7.
 170. Gautam S, Cohen AJ, Stahl Y, Valda Toro P, Young GM, Datta R, et al. Severe respiratory viral infection induces procalcitonin in the absence of bacterial pneumonia. *Thorax*. 2020 Nov;75(11):974–81.
 171. Abdel-Razik A, Mousa N, Elhammady D, Elhelaly R, Elzehery R, Elbaz S, et al. Ascitic Fluid Calprotectin and Serum Procalcitonin as Accurate Diagnostic Markers for Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Gut Liver*. 2016 Jul;10(4):624–31.
 172. Süda TEKİN KORUK¹, Hasan KARSEN¹, Celal ÇALIŞIR¹ NA. Kronik Hepatit B İnfeksiyonunda Serum Prokalsitonin Seviyeleri. *Flora*. 2011;16(3):114–9.
 173. Liu C-C, Ko H-J, Liu W-S, Hung C-L, Hu K-C, Yu L-Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive marker of metabolic syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Oct;98(43):e17537.
 174. Kang J, Chang Y, Ahn J, Oh S, Koo D-H, Lee Y-G, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and risk of lung cancer mortality in a low-risk population: A

- cohort study. *Int J cancer*. 2019 Dec;145(12):3267–75.
175. Ethier J-L, Desautels D, Templeton A, Shah PS, Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res*. 2017 Jan;19(1):2.
 176. Tang H, Lu W, Li B, Li C, Xu Y, Dong J. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in biliary tract cancers: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 May;8(22):36857–68.
 177. Wu Y-Y, Qin Y-Y, Qin J-Q, Zhang X, Lin F-Q. Diagnostic value of derived neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with ovarian cancer. *J Clin Lab Anal*. 2019 May;33(4):e22833.
 178. Zhang Z, Su Q, Zhang L, Yang Z, Qiu Y, Mo W. Diagnostic value of hemoglobin and neutrophil-to-lymphocyte ratio in Behcet Disease. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Dec;98(52):e18443.
 179. Alkhouri N, Morris-Stiff G, Campbell C, Lopez R, Tamimi TA-R, Yerian L, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio: a new marker for predicting steatohepatitis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2012 Feb;32(2):297–302.
 180. Qin B, Ma N, Tang Q, Wei T, Yang M, Fu H, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Mod Rheumatol*. 2016;26(3):372–6.
 181. Erre GL, Paliogiannis P, Castagna F, Mangoni AA, Carru C, Passiu G, et al. Meta-analysis of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest*. 2019 Jan;49(1):e13037.
 182. Catanzaro R, Sciuto M, Lanzafame C, Balakrishnan B, Marotta F. Platelet to lymphocyte ratio as a predictive biomarker of liver fibrosis (on elastography) in patients with hepatitis C virus (HCV)-related liver disease. *Indian J Gastroenterol Off J Indian Soc Gastroenterol*. 2020 Jun;39(3):253–60.

183. Jo YH, Kim K, Lee JH, Kang C, Kim T, Park H-M, et al. Red cell distribution width is a prognostic factor in severe sepsis and septic shock. *Am J Emerg Med.* 2013 Mar;31(3):545–8.
184. Das SK, Mukherjee S, Vasudevan DM, Balakrishnan V. Comparison of haematological parameters in patients with non-alcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease. *Singapore Med J.* 2011 Mar;52(3):175–81.
185. Cassidy WM, Reynolds TB. Serum lactic dehydrogenase in the differential diagnosis of acute hepatocellular injury. *J Clin Gastroenterol.* 1994 Sep;19(2):118–21.



8. ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Yunus Emre ÖZDEMİR

Doğum yeri ve Tarihi:

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Bekar

İletişim adresi ve telefonu

Yabancı dili: İngilizce

II-Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2008-2015 Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

2004-2007 Trabzon Yomra Fen Lisesi

2002-2004 Yomra Merkez İlköğretim Okulu

1999-2001 Cengiz Topel İlköğretim Okulu

1996-1998 Ülkü İlköğretim Okulu

III-Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

2017-2021 Araştırma Görevlisi

IV-Mesleki Deneyimi

V-Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

TİHUDUM

9. EKLER

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hepatoselüler Toksik Hepatit ve Akut Viral Hepatitlerin Ayırıcı Tanısında Akut Faz Reaktanları ve Hematolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi
PlaticritVARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Hürrem BODUR					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım	
Prof. Dr. Hürrem BODUR	Enf. Hast.ve Kl. Mikrobiyoloji	Ankara Hastanesi Şehir	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒		
Prof. Dr. Süreyya BARUN	Tıbbi Farmakoloji	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒		
Prof. Dr. Doğan UNCÜ	Tıbbi Onkoloji	Ankara Hastanesi Şehir	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒		
Prof. Dr. Mehmet Numan ALP	Göz Hastalıkları	Ankara Hastanesi Şehir	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒		
Doç. Dr. Mehmet Salih KAYA	Fizyoloji	Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒		
Doç. Dr. Ertekin Utku ÜNAL	Kalp Damar Cerrahisi	Ankara Hastanesi Şehir	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒		
Doç. Dr. Afşin Emre KAYIPMAZ	Acil Tıp	Ankara Hastanesi Şehir	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒		
Doç. Dr. Hatice SELÇUK	Kardiyoloji	Ankara Hastanesi Şehir	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒		
Doç. Dr. Seyhan YAĞAR	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Hastanesi Şehir	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒		
Doç. Dr. Berrak Gümüşkaya ÖCAL	Patoloji	Ankara Hastanesi Şehir	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒		
Doç. Dr. Birol KORUKLUOĞLU	Genel Cerrahi	Ankara Hastanesi Şehir	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒		
Doç. Dr. Hesna BEKTAŞ	Nöroloji	Ankara Hastanesi Şehir	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒		
Uzm. Dr. Dilek KANYILMAZ	Halk Sağlığı	Ankara Hastanesi Şehir	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒		
Avukat İsmail BAŞDAŞ	Hukuk	Ankara Barosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒		
Çiğdem KOCAMAN	Mühendis	işletmeci	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒		

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hürrem BODUR
İmza: