

**T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
3.İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**ŞEF DOÇ.DR. NECATİ YENİCE**

**S.B.OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
3.İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİNDE 2006 YILINDA  
KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI TANISIYLA YATAN  
HASTALARIN ETYOLOJİK VE EPİDEMİYOLOJİK İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR.M.SİNAN SOYER**

**İSTANBUL 2007**

## İÇİNDEKİLER

I-GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
A- KARACİĞER SİROZU.....	6
ALKOLİK SİROZ.....	16
PRİMER BİLİER SİROZ.....	17
HEREDİTER HEMOKROMATOZİS.....	18
WILSON HASTALIĞI.....	18
ALFA-1 ANTİTRİPSİN EKSİKLİĞİ.....	19
B- KRONİK HEPATİTLER.....	20
KRONİK VİRAL HEPATİTLER.....	21
KRONİK HEPATİT B.....	21
KRONİK HEPATİT C.....	29
OTOİMMUN HEPATİT.....	35
C- HCC.....	40
II-MATERYAL VE METOD.....	44
III-SONUÇLAR VE BULGULAR.....	45
IV-TARTIŞMA.....	54
V-ÖZET.....	60
VI-KAYNAKLAR.....	61

Asistanı olduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim,yetişmemde en büyük emeği olan, engin bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren çok değerli hocam Aile Hekimliği Koordinatörümüz ve 3.İç Hastalıkları Kliniği şefi Doç.Dr. Necati YENİCE'ye sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca yaptığım rotasyonlarda bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim 1.Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği şefi Op.Dr. Yücel ŞENGÜN'e,1.Genel Cerrahi Kliniği şefi Op.Dr .Enis YÜNEY'e, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği şef yardımcısı Uz.Dr. Fügen PEKÜN'e, Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği şefi Doç.Dr. Sefa SAYGILI'ya en içten dileklerle teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca yine bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim 3.İç Hastalıkları Kliniği şef yardımcımız Uz.Dr.Kemal KUTOĞLU'na klinik uzmanlarından özellikle tez çalışmamda bana her konuda destek olan tez danışmanım Uz.Dr.Nurten ARICAN'a, diğer uzmanlarımız Uz.Dr.Nevzat AKSOY'a, Uz.Dr.Yasemin GÖKDEN'e ve çalıştığım kliniklerdeki tüm uzmanlara

Beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, servis hemşirelerine,

Özveri ve hoşgörülerini ile bugünlere gelmemi sağlayan,varlıklarından her zaman güç aldığım sevgili babama,anneme, kardeşime

Ve her zaman yanımda olan yardımını benden eksik etmeyen biricik eşim Dr.Özlem Mutluay SOYER'e teşekkürü borç bilirim.

## KISALTMALAR

<b>WHO</b>	:Dünya Sağlık Örgütü
<b>ABD</b>	:Amerika Birleşik Devletleri
<b>HBV</b>	:Hepatit B Virusu
<b>HCV</b>	:Hepatit C Virusu
<b>HDV</b>	:Hepatit D (Delta) Virusu
<b>KR.HEPATİT</b>	:Kronik Hepatit
<b>HCC</b>	:Hepatosellüler Karsinom
<b>HH</b>	:Hereditör Hemokromatozis
<b>WH</b>	:Wilson Hastalığı
<b>PBS</b>	:Primer Bilier Siroz
<b>SBP</b>	:Spontan Bakteriyel Peritonit
<b>AST</b>	:Aspartat Aminotransferaz
<b>ALT</b>	:Alanin Aminotransferaz
<b>GGT</b>	:Gama Glutamil Transferaz
<b>ALP</b>	:Alkalin Fosfataz
<b>HBs Ag</b>	:Hepatit B Yüzey Antijeni
<b>HBe Ag</b>	:Hepatit B e Antijeni
<b>HBc Ag</b>	:Hepatit B cor Antijeni
<b>ANA</b>	:Anti Nükleer Antikor
<b>ASMA</b>	:Anti Düz Kas Antikoru
<b>AMA</b>	:Anti Mitokondriyal Antikor
<b>ANCA</b>	:Anti Nötrofil Sitoplazmik Antikor
<b>PHT</b>	:Pulmoner Hipertansiyon
<b>NSAİİ</b>	:Non-Steroid Anti İnflamatuvar İlaç
<b>PAN</b>	:Poliarteritis Nodosa
<b>MGN</b>	:Membranöz Glomerulonefrit
<b>MPGN</b>	:Membranoproliferatif Glomerulonefrit
<b>EMK</b>	:Esansiyel Mixt Kriyoglobulinemi
<b>AFP</b>	:Alfa Feto-Protein
<b>HT</b>	:Hipertansiyon
<b>DM</b>	:Diabetes Mellitus

## GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik karaciğer hastalığı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sağlık,ekonomik ve sosyal problemlere yol açan hastalıkların başında gelmektedir.Karaciğer sirozu,kronik hepatitler ve hepatoselüler karsinom farklı etyolojileri ve birbirinden farklılık gösteren epidemiyolojik özellikleriyle dikkat çekmektedir.

Karaciğer sirozu, normal parankim dokusunun kaybı,bağ dokusunun artışı, rejenerasyon nodüllerinin oluşması ve vasküler yapının bozulması ile karakterize, kronik, diffuz ve ilerleyici bir karaciğer hastalığıdır(1).Klinikte hepatoselüler yetersizlik ve portal hipertansiyon bulguları ile seyreden mortal bir hastalıktır(1,2). Karaciğer sirozunun nedenleri sosyo-ekonomik ve kültür farklılıklarına göre değişiklikler gösterir.Batı ülkelerinde karaciğer sirozuna yol açan en önemli neden alkol kullanımımıdır.1998-2001 yıllarını kapsayan 4 yıllık dönemde 573 vakalık karaciğer sirozu serisinde viral hepatitlerin %55, alkolün %12.4, alkol+viral hepatitlerin %4, diğer nedenlerin (otoimmün hepatit,biliyer siroz, metabolik nedenler v.b.)%12 oranında rol oynadığı belirlenmiş, vakaların yaklaşık %16.4'ünde ise bir neden bulunamamıştır(Kriptojenik siroz). Viral hepatitlerden HBV nin katkısı %46, HCV nin katkısı %31.3, HDV nin katkısı ise %19.6 bulunmuştur.Ülkemizde etyolojik ajan olarak viral hepatitler özellikle HBV, HCV, HDV'nin önemli rol oynadığı dikkati çekmiştir(3).Kronik hepatit tanımlaması, klasik olarak 6 ay süreyle iyileşmeden devam eden hastalığı ifade etmektedir.(4). Kronik hepatitler kronik viral hepatit, otoimmün hepatit, ilaca bağlı kronik hepatit ve kriptojenik (sebebi bilinmeyen) kronik hepatit olmak üzere dört ana gruba ayrılır. Viruslara bağlı kronik hepatitlere “kronik viral hepatitler” denir. Bütün kronik hepatitlerin %90' ını teşkil eder. Hepatit B virusu (HBV), hepatit D (delta) virusu (HDV) ve hepatit C virusu (HCV) kronik hepatit yaptığı bilinen başlıca viruslardır. Kronik viral hepatit, sık yaygın bir hastalık olması ve siroz ve hepatosellüler karsinoma gibi ciddi sonuçları ile bütün dünya için önemli bir sağlık sorunudur(5).Hepatosellüler karsinom primer karaciğer kanserlerinin %90'ını oluşturur.HCC tüm dünyada sıklığı yüksek olan bir tümördür. Asya ve Güney Afrika'da sıklık 100/100.000'dir. Avrupa ve ABD'de 100.000'de yıllık yeni hasta sayısı erkeklerde 3-4, kadınlarda 1-2'dir. HCC'un Asya kıtasında ve Afrika'daki sıklığı belirgin olarak yüksektir ve bu bölgelerdeki görülme sıklığı giderek artmaktadır. Bu yüksek risk bölgelerinde etyolojik faktörler, çevresel veya kültürel(6).

Biz de yukarıda belirtilen bu etyolojik ve epidemiyolojik farklılıkların bilgisi ışığında çalışmamızda bir yıl içinde karaciğer sirozu,kronik hepatit ve HCC tanısı alan,bu tanıyla takibi yapılan hastaları inceleyerek, bu hastalıkların etyolojik özelliklerini, sıklıklarını, belirleyicilerini ve dağılımlarını değerlendirmeyi amaçladık.

## **GENEL BİLGİLER**

### **KARACİĞER SİROZU**

Karaciğer sirozu, normal parankim dokusunun kaybı, bağ dokusunun artışı, rejenerasyon nodüllerinin oluşması ve vasküler yapının bozulması ile karakterize kronik, diffuz ve ilerleyici bir karaciğer hastalığıdır.Sirozun temel unsurları, fibröz doku artışı ve rejenerasyon nodülleridir. Sadece bağ dokusu artışı (örnek:konjenital hepatik fibroz) veya sadece rejenerasyon nodüllerinin bulunması (örnek: Nodüler rejeneratif hiperplazi) tanımlama için yeterli değildir.Klinikte hepatoselüler yetersizlik ve portal hipertansiyon bulguları ile seyreden, mortal bir hastalıktır(1 ,2).

Karaciğer sirozu morfolojik özelliklerine, fonksiyonel durumuna, klinik evresine ve etyolojisine göre sınıflandırılabilir.Günümüzde klinik uygulamalarda etyolojik ve klinik evreye göre sınıflandırma daha çok kullanılmaktadır.

### **ETYOLOJİ**

Sirozun nedenleri sosyo-ekonomik ve kültür farklılıklarına göre değişiklikler gösterir.Batı ülkelerinde karaciğer sirozuna yol açan en önemli neden alkol kullanımıdır.Sirozun çok çeşitli nedenleri olsa da viral hepatit ve alkole bağlı siroz gelişimi büyük farkla öndedir(7).Uzakdoğu, Ortadoğu ve bu kuşakta yer alan ülkemizde ise başlıca neden viral hepatitlerdir.1994-1997 yıllarını kapsayan 4 yıllık dönemde 393 vakalık karaciğer sirozu serisinde viral hepatitlerin %60, alkolün %11, alkol+viral hepatitin %4, diğer nedenlerin (otoimmün hepatit,biliyer siroz ,metabolik nedenler v.b.) %9 oranında rol oynadığı tesbit edilmiş ve %16 sında herhangi bir neden bulunamamıştır(Kriptojenik siroz).Viral hepatitlerden HBV'nin katkısı %42.6, HCV' nin katkısı %34.5, HDV' nin katkısı ise %15.7 bulunmuştur.(8,9)

1998-2001 yıllarını kapsayan 4 yıllık dönemde 573 vakalık karaciğer sirozu serisinde viral hepatitlerin %55, alkolün %12.4, alkol+viral hepatitlerin %4, diğer nedenlerin (otoimmün hepatit,biliyer siroz, metabolik nedenler v.b.) %12 oranında rol oynadığı belirlenmiş, vakaların yaklaşık %16.4' ünde ise bir neden bulunamamıştır(Kriptojenik siroz). Viral hepatitlerden HBV nin katkısı %46, HCV' nin katkısı %31.3, HDV' nin katkısı ise %19.6 bulunmuştur.Sonuç olarak, ülkemizde etyolojik ajan olarak viral hepatitler özellikle HBV, HCV, HDV' nin önemli rol oynadığı dikkati çekmiştir.(3)

**A-NEDENİ KANITLANMIŞ OLANLAR B- KANITLANMAMIŞ NEDENLER**

- 1-Kronik hepatitler
  - a. Viral hepatitler (B,C,D)
  - b. Otoimmün hepatitler
- 2-Alkol
- 3-Biliyer hastalıklar
  - a. Primer bilier siroz
  - b. Primer sklerozan kolanjit
  - c. Sekonder bilier siroz
- 4-Kalıtısal metabolik hastalıklar
  - a.Hemokromatozis
  - b.Wilson hastalığı
  - c.Alfa-1 antitripsin eksikliği
  - d Kistik fibrozis
  - e.Glikojen depo hastalıkları
  - f. Galaktozemi
  - g.Herediter tirozinemi
  - h.Herediter fruktoz intoleransı
  - ı.Herediter hemorajik telenjektazi
  - j.Abetalipoproteinemi
  - k.Porfirya
  - l. Byler's hastalığı
- 5-İlaç ve toksinler
- 6-Venöz çıkış obstruksiyonu
  - a. Budd-Chiari sendromu
  - b. Veno-oklüzif hastalık
- 7-Kalp yetmezliği
  - a. Kronik sağ kalp yetmezliği
  - b. Triküspit yetmezliği
- 8-İntestinal by-pass cerrahisi
  - a. Jejunoileal by-pass
  - b. Gastroplasti
- 9-Diğer sebepler
  - a. Sifiliz
  - b. Sarkoidoz

- 1-Viral hepatit G
- 2-Şistozomiasis
- 3-Mikotoksinler
- 4-Malnutrisyon
- 5-Obezite
- 6-Diabetes Mellitus

**C- NEDENİ BİLİNMEYENLER**

- 1-Kriptojenik (idyopatik)
- 2-İndian çocukluk sirozu

**Tablo 1.**Karaciğer sirozunun etyolojisi

**PATOGENEZ**

Artmış veya değişmiş kollajen ve diğer bağ dokusu elemanları, ekstraselüler matriks bazal membran komponentleri hepatik fibrozis gelişiminde ve

böylece sirozun patogenezinde rol alır.Hepatik fibrozis iki aşamada gerçekleşir.İlk aşamada ekstraselüler matrikste bulunan çapraz bağ yapamayan fibrin oluşturamayan kollajenler daha yoğun, sıkı ve çapraz bağ yapabilen kollajene dönüşür.Bu aşama reversibledir.İkinci aşama ise subendotelyal kollajen çapraz bağ oluşumu, myoepitelyal hücre oluşumu ve rejeneratif nodüllerin varlığıyla karakterize irreversible aşamadır.Genelde, üç tip nekroz fibrozisde önemli rol oynar. Piece-meal nekrozu(interface hepatit- güve yeniği nekrozu) portal-portal septum oluşumuna; konfluent nekroz ise santral-portal köprüleşme ve fibrozise ve fokal nekrozlar ise fokal fibrozise neden olur. Hemokromatozda, demir portal ve periportal fibroz dokuda, alkolik sirozda ise fibrozis özellikle santral bölgelerde (zon 3' de) belirgindir.Hepatosit fonksiyonuna olan etkisine bakmaksızın, fibrozis belirgin şekilde karaciğer kan akımını değiştirir.HBV hepatositler için direkt sitopatik etki yapmaz.Burada nekroz vücudun hücrel immun yanıtı sonucu ortaya çıkar.HCV ise direkt sitopatik etki ile nekroza yol açar(10).Alkol kullanımına bağlı kronik karaciğer hastalığı net olarak anlaşılammışsa da kronik alkol kullanımı bozulmuş protein sentez ve sekresyona, mitokondriyal hasara, lipid peroksidasyonuna, asetaldehit oluşumuna ve oluşan asetaldehitin selüler membran ve lipidleriyle etkileşimi sonucu hücrel hipoksiyi tetiklemesi sonucunu doğurur(11).

## **PATOLOJİ**

Değişik ve farklı etyolojik nedenlerin başlattoğı olaylar zinciri belirli bir dönemde aynı morfolojik yapı yani karaciğer sirozu ile sonuçlanır.Bu karaciğerin küçülmesi, sertleşmesi ve nodüler bir yapıya dönüşmesi demektir.(12)

### ***Morfolojik Özellikler***

Karaciğer sirozu karaciğerin makroskobik görünüşüne ve oluşan nodüllerin özelliklerine göre makronodüler,mikronodüler ve miks olmak üzere 3 morfolojik tip tanımlanır.(8)

1- Makronodüler siroz: Değişik çaptaki nodül ve septalarla karakterize olup, bazı nodüllerin çapı 5 cm'ye ulaşabilir. Septumlar genellikle kalındır. Postnekrotik siroz (kronik viral hepatitlere bağlı) bu gruba girer.

2-Mikronodüler siroz: 1 cm'den küçük, eşit çaptaki ufak nodüllerin arasında muntazam görünümlü ince septumlar ile karakterizedir.Zamanla makronodüler veya miks tipe sonuçlanır.(13) Alkolik siroz bu gruba girer.

3-Karışık siroz: Sirotik karaciğerlerin büyük kısmı bu gruba girer, makro ve mikronodüler tipin özellikleri birlikte gözlenir.



### ***Histolojik özellikler***

Karaciğer sirozunda hepatosit hasarı (dejenerasyon ve nekroz), hepatosit rejenerasyonu, iltihabi reaksiyon, bağ dokusu septumlarının oluşması, safra kanal proliferasyonu ve karaciğer içi damar yatağının distorsiyonu olmak üzere altı ayrı histopatolojik değişiklik görülebilir. Etiyolojik etkene bağlı olarak oluşan nekrozu fibrozis izler.(14) Neticede normal parankimal yapı fibroz septumlarla çevrili nodüler yapıya dönüşür ve hepatosit dizileri bu nodüller içinde adacıklar şeklinde kalır.(2,8)

### **KLİNİK BULGULAR**

Semptomlar, kompanse ve dekompanse hastalarda farklılık gösterebilir. Hastaların yaklaşık yarısı asit ve sarılık ortaya çıktıktan sonra (dekompanse evre) hekime müracaat eder, geri kalan hastalar ise non-spesifik yakınmalar ile veya tesadüfen yapılan rutin muayeneler esnasında tanı konur. Hastaların bir kısmı başka bir nedenden ölene kadar kompanse siroz aşamasında kalabilir. Diğer kısmı ise aylar ya da yıllar süren bir dönem içinde dekompanse siroz dönemine girerler(15).

### **SEMPTOMLAR**

***Yorgunluk, halsizlik, güçsüzlük:*** Siroz hastalarında çok sık görülür ve hastaların yarısında dikkati çekecek derecededir. Ancak tanı değeri azdır çünkü pek çok diğer kronik hastalıkta da ortaya çıkar. Tanıdan aylar hatta yıllar öncesinden beri var olabilir.

***İştahsızlık:*** Sık görülen bir semptomdur. Özellikle sarılığı olan (ister hepatoselüler, isterse biliyer obstrüksiyon olsun) olgularda daha belirgindir. Hastalardaki tad ve koku bozuklukları da iştahsızlığı artırır. İştahsızlık bazen kas ve adipoz dokuda azalma ve malnutrisyon bulguları ile birlikte ciddi derecede olabilir.

***Bulantı ve kusma:*** Birlikte olabilir ancak kusma olmadan bulantı daha sıktır. Daha çok biliyer ve alkolik sebebe bağlı siroz olgularında görülür.

***Kas krampları:*** Ağrılı, istemsiz adale kasılmaları vardır. Sıklıkla bacak ve ayaklarda istirahatte, gece oluşur ve asimetric özelliindedir. Karaciğerdeki yetersizliğin şiddeti ve hastalığın süresi ile ilişkilidir. Efektif plazma hacminin azalması ile korelasyon gösterir.

**Kilo kaybı veya kilo artışı** : Kilo kaybı sıklıkla iştahsızlık ve gıda alımındaki azalmaya bağlıdır. Hastalığın ilerlemesi ile kas kitlesinde ve adipoz dokuda azalma olur ve hiperkatabolik durumların eklenmesi (enfeksiyon gibi) ile daha belirgin hale gelir. Sirozlu hastalarda kilo artışının en sık nedeni vücutta sıvı birikimidir.

**Kaşıntı**: Kolestatik orijinli (primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, biliyer obstrüksiyon) siroz olgularında siktir. Kaşıntı intermittan ve hafif veya yaygın ve şiddetli olabilir. Özellikle ekstremitelerde belirgindir, yalnız gövdede, boyun ve yüzde nadirdir. Bazen genital bölgede de olabilir. Sıcak banyodan sonra ve gece cilt sıcak iken kaşıntı daha yoğundur. Kaşıntının plazma safra asit konsantrasyonundaki artış ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır.

**Ateş**: Sebebi belli olmayan hafif bir ateş olabilir. Özellikle alkolik sirozda yaklaşık %40, postnekrotik sirozda ise %10 oranında sebepsiz ateş görülür. Ancak genellikle sekonder bakteriyel bir enfeksiyon (SBP vb.) söz konusudur.

**Dispne ve takipne**: Özellikle pulmoner tutulumun olduğu alfa-1 antitripsin eksikliği ve kistik fibroze bağlı siroz olgularında sarılık ve birlikte dispne görülür. Bunun dışında asitle birlikte plevral sıvı varsa dispne olabilir.

**İmpotans ve seksüel disfonksiyon**: Erkek alkolik sirozlu olguların yaklaşık %70'inde, non-alkolik sirozlu olguların da %25'inde impotans vardır. Feminizasyon ve hipogonadizm karaciğer yetersizliğinin derecesi ile korelasyon gösterir. Seksüel fonksiyonlar halsizlik ve depresyondan da etkilenir. Alkolik olgularda impotans nonalkolik sirozlulara göre daha uzun zamandan beri ve daha şiddetli özelliktedir. Kadınlarda ise seksüel davranışlar çok değişkendir. Kadın hastalarda koitus ve cinsel istekte azalma, orgazm yokluğu ve disparoni vardır.

## FİZİK BULGULAR

**Spider anjiom**: En sık olarak vena cava süperior'un dağılım bölgesinde (yüz, kollar, eller, parmaklar ve toraks) görülür. Karnın üst bölümünde görülmesi nadirdir. Santral bir arteriolden çevreye dağılan çok sayıda küçük damar bir örümceğin bacaklarına benzer görüntü oluşturur. Büyüklükleri 1 mm ile 10 mm arasındadır, büyük olanlarda pulsasyon görülebilir. Arteriölün ortasına basmakla kaybolurlar. Hepatik fonksiyonların düzelmesi ile küçülür hatta kaybolabilirler. Hepatosellüler yetmezliğe bağlı olarak oluşan hormonal değişikliklerden östrojen metabolizmasındaki değişiklikler nedeni ile meydana gelirler.

**Palmar eritem**: Avuç içinde tenar ve hipotenar kenarlarda, parmak pulpasında ve parmağın dorsal bölgesine kadar çepeçevre kızarıklık vardır. Avuç içinin ortası genellikle normaldir. Ayak tabanında da benzer kızarıklıklar olabilir,

spider anjiom ile birlikte olabilir. Palmar eriteminde östrojen metabolizmasındaki bozukluklara bağlı olduğuna inanılmaktadır.

**Beyaz tırnak** Tırnak yatağındaki normal pembe renk kaybolmuş ve yerini beyaz opasiteye bırakmıştır. Tırnak ucunda küçük pembe bir hat kalmıştır. Tırnak lunulası da kaybolabilir.

**Çomak parmak:** Sık görülür. Genellikle hafif derecede çomaklaşma vardır. Hipertrofik osteoartrit ile ilişkilidir ve oksijen desatürasyonuna bağlıdır. Özellikle primer biliyer sirozda, pulmoner hipertansiyonu olan ve hipoksik olgularda daha belirgindir.

**Dupuytren kontraktürü:** Palmar fasyada kalınlaşma ve kısalma vardır, bu parmaklarda fleksiyon deformitesine yol açar. Sirozda ortaya çıkan hepatosellüler yetersizliğe değil, daha çok alkolizme bağlıdır. Alkolik sirozlu olgularda yaklaşık %33 oranında görülür.

**Parotis büyümesi:** Özellikle alkolik siroz olgularında görülür. Sıklıkla gözden kaçır ancak belirgin olgularda karakteristik bir yüz görünümü vardır. Parotislerde ağrı ve hassasiyet yoktur.

**Pigmentasyon ve vitiligo:** PBS ve diğer kolestatik orjinli sirozlarda, hemokromatozis ve porfiriya kutenea tarda olgularında melanin pigmentinde diffüz artış olabilir. Pigmentasyonun aksine PBS olgularında vitiligo da görülebilir. Hatta vitiligo diffuz pigmentasyondan daha sıktır.

**Jinekomasti:** Areola altındaki glandüler dokuda büyüme ve areolada genişleme ve pigmentasyon vardır. Ayrıca hassasiyet de olabilir.

**Testiküler atrofi :** Vücut kıllarında azalma ve diğer feminizasyon bulguları ile birlikte. Özellikle alkolik siroz ve hemokromatozis olgularında daha belirgindir.

**Kanama ve morarma:** Karaciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın derecesine bağlı olarak spontan dişeti ve burun kanaması, vücut ve ekstremitelerde ciltte morarmalar olabilir.

Klinik bulgular hepatosellüler yetmezliğe veya portal hipertansiyona bağlı olarak meydana gelirler. Hepatosellüler yetmezliğe bağlı olanlar; sarılık, kanama diatezi (burun, dişeti kanaması vs.), hormonal bozukluklar (genital organlarda atrofi, feminizasyon, hipogonadizm, diabet, hipoglisemi), deri değişiklikleri (palmar eritem, spider anjiom), protein metabolizma bozuklukları (adale atrofisi, tenar ve hipotenar atrofi, asit ve ödem), hematolojik bozukluklardır (anemi). Portal hipertansiyona bağlı olanlar; asit, ödem, splenomegali, özofagus varis kanamaları, kollateral dolaşım ve pulmoner anormallikler (siyanoz, dispne)dir. Sirozun dekompanse olduğunun en

önemli bulgusu asitin varlığıdır.Karaciğer sirozunda oluşan asitin patogenezinde hormonal, renal ve hemodinamik faktörler sorumlu tutulmakla birlikte başlıca nedenler hemodinamik faktörler, karaciğer lenf drenajının bozulması, intra-hepatik sinuzoidal basınç artışı ve periton kapiller membranındaki değişikliklerdir.1988 yılında Schrier ve arkadaşları periferik arteriyel vazodilatasyon teorisini ileri sürmüşlerdir.Günümüzde dikkat çekici önemli patogenetik nedenlerden biri de budur.(16).

### LABORATUAR BULGULAR

Anamnez ve fizik muayene ile karaciğer sirozu düşünülen vakalarda laboratuvar bulguları tanıyı destekler.İdrarda ürobilinojen ve bilirubin araştırılmalıdır. Hipersplenizmli vakalarda anemi, lökopeni ve trombositopeni önemli bulgulardır. Karaciğerin sentez fonksiyonunu yansıtan serum proteinleri ve protrombin zamanına da bakılmalıdır. Bu amaçla protein elektroforezinden yararlanır.Normalde yaklaşık 1 olan albumin/globulin oranı ters döner.Protrombin zamanı uzamıştır ve K vitamini tedavisine cevap vermez, çünkü koagülasyonda rol oynayan faktörlerin yetersiz sentezleri söz konusudur.

Bilirubin,AST,ALT,ALP,GGT normal veya yükselmiş olabilir.Karaciğer sirozunun etiyolojisinin değerlendirilmesi açısından immunoserolojik testlerden HBsAg, HBeAg, AntiHBe, HBV-DNA, AntiHCV, AntiHDV , otoantikörlerden (AMA, ANA, SMA, LKM-1),serum bakır,seruloplazmin ve ferritin düzeylerinden yararlanmak mümkündür.

### TANI

Anamnez, fizik muayene ve biyokimik testlerle karaciğer sirozu tanısı tipik vakalarda oldukça kolaydır. Portal hipertansiyon ve hepatosellüler yetersizlik belirti ve bulgularının birkaçının birarada bulunması ile tanı desteklenir.Dekompanse sirozun periton tüberkülozu, peritonitis karsinomatoza, konstriktif perikardit ve Budd-Chiari sendromu ile ayırıcı tanısının yapılması gerekir. Asit ponksiyonu yapılabilir.

**Histopatolojik tanı:** Karaciğer biyopsisi en önemli tanı metodudur. Perkütan yapılabileceği gibi transjuguler ve laparoskopi eşliğinde de yapılabilir.(17). Özel durumlarda karaciğer biyopsisi perkütan olarak sonografi ve tomografi rehberliğinde de yapılabilir.

**Görüntüleme yöntemleri:** Her yerde uygulanabilen non invazif ve ucuz olması nedeni ile ilk seçenek olarak *ultrasonografi* tercih edilir ve tanımlayıcı bilgiler verir. *Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme*; ultrasonografide saptanamayan veya karakterize edilemeyen patoloji ve lezyonları değerlendirmek için tercih edilir.

Parametreler	Değerler	Puan
Ensefalopati	Yok	1
	Grade I-II	2
	Grade III-IV	3
Asit	Yok	1
	Hafif	2
	Fazla veya Tedaviye Dirençli	3
Bilirubin(mg/dl)*	<2	1
	2-3	2
	>3	3
Albumin(gr/dl)	>3.5	1
	2.8-3.5	2
	<2.8	3
Protrombin Zamanı (uzamış saniye/INR)	1-4/<1.7	1
	4-6/1.8-2.3	2
	>6/>2.3	3
<hr/>		
<b>Grup A= 5-6 puan</b>	<b>Grup B=7-9 puan</b>	<b>Grup C=10-15 puan</b>

(\*)Primer Bilier Sirozda <4 mg/dl(1 puan),4-10 mg/dl(2 puan),>10 mg/dl(3 puan)

## Tablo 2.Modifiye Child-Pugh Sınıflaması

### PROGNOZ

Prognoz; etyoloji, klinik (hastalığın tanı konulduğu zamanki karaciğer hücre yetmezliği ve komplikasyonların varlığı), laboratuvar bulguları, histolojik lezyonun şiddeti ve tedavi olanaklarına bağlıdır. Genel olarak dekompanse sirozda tanı konulduktan sonra 3 yıllık yaşama oranı %16, 5 yıllık yaşama oranı %8 dolaylarındadır.(18). Kompanse sirozlu hastalarda dekompanse oranı yılda yaklaşık %10 civarındadır.Dekompanse sirozlu hastaların %20'si 6 yıl yaşar.Spontan bakteriyel peritonit geçirmiş bir hastada bir yıl yaşama oranı %30-45 arasında değişir. Hepatik ensefalopati, asit ve ödemin olması, hemorajik diyatez, enfeksiyona eğilim ve özafagus varis kanaması tanıya geç ulaşıldığının, prognozun ciddi olduğunu gösterir(19). Hastalarda prognozu belirlemede kullanılan en önemli objektif parametre karaciğer yetmezliğinin derecesini gösteren Child-Pugh sınıflamasıdır. Child-Pugh

evresi hastanın prognozu ile korelasyon gösterir ve klinik olarak çok sık kullanılır (Tablo 2).

### KOMPLİKASYONLAR

Hastalarda hastalık sürecinde çoğu hayatı tehdit eden, hızla ve hemen müdahale edilmez ise ölüme sonuçlanabilecek komplikasyonlar görülür.(Tablo 3)

- 1- Portal hipertansiyon (Özofagus varis kanamaları, asit)
- 2- Asit ve spontan asit enfeksiyonları (Spontan bakteriyel peritonit ve benzerleri)
- 3- Hepatik ensefalopati
- 4- Hepatoselüller karsinoma
- 5- Karaciğer yetmezliği
- 6- Hepatorenal sendrom
- 7- Hepatopulmoner sendrom
- 8- Hipersplenizm
- 9- Enfeksiyonlar
- 10- Hematolojik bozukluklar
- 11- Endokrin bozukluklar
- 12- Gastrointestinal komplikasyonlar

### Tablo 3. Karaciğer sirozunda görülen komplikasyonlar

**Portal Hipertansiyon:** PHT genellikle portal kan akımının, akım seyri boyunca herhangi bir yerde obstrüksiyona uğramasını takiben gelişir. Portal ven sistemi ile diğer venöz sistemler arasında birçok noktada anastomozlar mevcuttur(20,21). Portal sistem vasküler yataktaki direnç artışı kan akımındaki artıştan daha önemlidir(22). İntrahepatik vasküler direncin oluşumunda lobül yapısındaki bozulmanın yanı sıra, terminal portal ven dalları, sinüzoidler ve hepatik venüller düzeyinde, rejenerasyon nodülleri, artan bağ dokusu ve iltihabi infiltrasyondan kaynaklanan bazı yapısal değişiklikler rol oynamaktadır(23). Sebebi ne olursa olsun, PHT'li hastalarda, portal venöz akımın artmış olduğu saptanmaktadır(24). Plazma hacim artışı, sirozun geç evrelerinde oldukça sabit bir bulgudur. Varis oluşumu ve kanamalar üzerine etkisi oldukça sınırlıyken asit oluşumu üzerine olan etkisi oldukça kuvvetlidir(25). Sebebi ne olursa olsun PHT nin tüm formları özafagial varislere bağlı semptomlar ve hipersplenizmle birlikte olan ya da olmayan splenomegali ile

karakterizedir(26).Portal ven basıncının ölçülmesi PHT nin varlığı ve derecesinin direkt değerlendirilmesinde en uygun yöntemdir(27). Endoskopik inceleme özofagus varisleri için en önemli ve güvenilir tanı yöntemidir. Aktif kanama sırasında yapılabilmesi önemli bir üstünlüğüdür. Varis büyüklüklerinin yanı sıra kanama risklerinin de tespit edilebilir olması klinisyene büyük yarar sağlar(28).

**Hepatik Ensefalopati:** Karaciğer sirozunun başlıca ölüm nedenlerinden olup, nöropsikiyatrik bir tablo ile karakterizedir. Portal hipertansiyon sonucu spontan veya cerrahi girişim (porto-kaval şant, TİPS) sonrası venöz kanın porto-sistemik şanti ile birliktedir. Hepatik ensefalopati etiyopatogenezi kesin bilinmemekle birlikte, barsak orijinli aminlerin karaciğere uğramaksızın, portosistemik şantlarla santral sinir sistemine olan etkileri sonucu oluştuğu kabul edilmektedir.

Hepatik ensefalopatinin tedavi ve önlenmesinde; amonyak azaltıcı tedbirler ve santral sinir sistemine etkili yaklaşımlar olmak üzere temel iki strateji söz konusudur. Kolon temizlenmesi (lavmanla), emilmeyen disakkaridlerin (laktüloz, laktitol) ve antibiyotiklerin (neomisin, streptomisin) kullanımı, diyetle protein kısıtlaması amonyak azaltıcı tedbirlere yöneliktir.(29)

**Spontan Bakteriyel peritonit:** Spontan bakteriyel peritonit (SBP), dekompanse karaciğer sirozunun ciddi ve sık rastlanan bir komplikasyonudur. Görülme sıklığı %10-30 arasındadır.Spontan bakteriyel peritonitin birinci epizodundan sonra yaşam süresi çok kısa olarak bildirilmekte olup, bir yıllık yaşama oranı %30-50 ve iki yıllık ise %25-30 arasında değişmektedir.

**Hepatorenal sendrom:** Hepatorenal sendrom, dekompanse karaciğer sirozunun ciddi ve prognozu kötü olan. bir komplikasyonudur. Hepatorenal sendrom patogenezinde, renal vazokonstriksiyon temel unsurdur. Bunu renal iskemi izler. Başlıca predispozan faktörler SBP, yaş, gelişigüzel parasentezler, uzun süreli veya yoğun antibiyotik kullanımı, gastro-intestinal kanamalar, diyareler, aşırı sıvı kısıtlanması ve bizzat prerenal faktörlerin eklenmesidir.Bunların içerisinde en önemli faktör SBP'tir.NSAİİ'lar, düşük dozlarda kullanılsa bile önemli risk faktörleridir. Hepatorenal sendromun başarılı bir tedavisi söz konusu olmamakla birlikte, son yıllarda patogenezin yeterince aydınlatılmış olması nedeni ile çeşitli tedaviler uygulanmaktadır(30).

**Hepatopulmoner sendrom:** Hepatopulmoner sendrom, akut-kronik karaciğer hastalığı veya portal hipertansiyon, oda havası solurken artmış alveoler-arteriel oksijen farkı ve intrapulmoner vasküler dilatasyon triadından oluşan klinik tablodur(31). Genellikle efor dispnesi, bazen de platipne tarzındadır. Çomak parmak ve siyanoz görülür.Tanı, solunum fonksiyon testleri, arter kan- gazları, kontrast ekokardiografi ve Tc 99m MAA (makro aggregated albumin, çapları 20 mikrondan

büyük) ile akciğer perfüzyon sintigrafisi yöntemleriyle kesinleştirilir. İdeal tedavi karaciğer transplantasyonudur

**Hepatosellüler karsinoma:** Sonraki bölümlerde ayrıntılı değinilecektir.

**Portopulmoner hipertansiyon:** Portopulmoner hipertansiyonda ise, pulmoner alanda vazokonstriksiyon vardır. Bu, trombotik değişiklikler olsun veya olmasın, intimal proliferasyon ve medial hipertrofi ile karakterize bir arteriopatidir.

**Hepatik hidrotoraks:** Hepatik hidrotoraks, yine karaciğer sirozunun nadir olmayan bir komplikasyonudur. Karaciğer sirozu olan vakaların yaklaşık %6'sında ve yarısından fazlasında sağ hemitoraksda görülür. Spontan bakteriyel ampiyemle komplike olabilir.

## ALKOLİK SİROZ

Amerika ve Avrupa'da başlıca nedeninin alkol olmasına rağmen, ülkemizde alkolün katkısı yaklaşık %15 civarındadır. Alkolik siroz alkolik karaciğer hastalığının son ve geri dönüşsüz şekli olup, yavaş ve çoğunlukla da sinsi şekilde gelişir(32,33). Alkole bağlı karaciğer hastalığına yakalanma kişiden kişiye değişmektedir. Yoğun içicilerin %90 kadarında 'karaciğer yağlanması' belirtileri izlenirken, %10-35 civarında 'alkolik hepatit' ve %6 - 10 kadarında da 'siroz' gelişir(33,34). Alkole bağlı karaciğer hastalıkları spektrumu steatoz (%60- 100), steatohepatit (%20-30) ve karaciğer fibrozu veya sirozu (%10'dan az)dur. Yoğun alkol kullanımına rağmen, vakaların %30 kadarında normal karaciğer bulguları bulunabilir.

Erkeklerde günde 80 gram, kadınlarda 20 gr'dan fazla sürekli etanol tüketimi karaciğer yağlanması riskini arttırmaktadır. 180 gr'dan fazlası 10-20 yıl süresince kullanıldığında karaciğer hasarı çok daha şiddetlenmektedir. 20 yıldan fazla günde 210 gram etanol tüketiminde siroz gelişme ihtimali %50, 30 yıl sonrasında ise %80 olmaktadır(34). Etanolün hemodinamik etkileri karmaşıktır. Alkol bağımlılarında erken yoksunluk döneminde portal ve hepatik kan akımında artış saptanmıştır. Bu artıştan adenozinin yapımı ve salınımı sorumlu tutulabilir (35) ). Bunun yanında hepatik kan akımındaki artış etanole bağlı sistemik hipotansiyonun otoregülasyonu sonucu da meydana geliyor olabilir(36). Morfometrik ve histolojik çalışmalar, karaciğer büyümesinin hepatosit sayısındaki artıştan değil de, boyut artışından kaynaklandığını göstermiştir.(37,38). ). Bir çalışmada ise alkolle beslenmiş ratlarda karaciğer ağırlığındaki artışın total su volümündeki artışa bağlı olduğu gösterilmiştir. Kronik alkol alınımına bağlı hepatosit genişlemesinin sinüzoidal ve interstisyel ekstrasellüler aralıkta kompresyona neden olabileceği ileri sürülmektedir. Bu da intrahepatik basınçta artış ile birlikte alkol bağımlılarında portal hipertansiyonun sebebi olabilir(39,40). Diğer yandan kronik alkol alınımının sinüzoidal endotelial hücrelerde fenestra boyutlarını



dilate ederek değişikliğe sebep olduğunu göstermektedir. Bu fenomen yağlı karaciğer oluşumunda da önemli rol oynamaktadır.(41).

Başlıca klinik özellikleri aşırı alkol kullanım anamnezi, hepatosellüler yetersizlik bulgularının zengin oluşu ve belirgin bir hepatomegalinin varlığıdır. Splenomegali geri plandadır. Karaciğer biyopsi bulguları olarak mikronodüler sirozun varlığı, perivenüler sklerozis, steatoz ve Mallory cisimciklerinin varlığı tipik bulgulardır.Klinik tabloda kolestaz bulguları (ateş, aşık ar ikter, hepatomegali, hiperbilirubinemi, serum alkalin fosfataz, GGT, aminotransferaz yükselmeleri, hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi) hakimdir.

Alkolik siroz klinikte kendini portal hipertansiyon bulgularıyla da gösterir. Portal hipertansiyonun görüntülenmesi endoskopik yolla özefageal varislerin saptanmasına bağlıdır. Ancak bu yöntem portal sirkülasyonun değerlendirilmesine imkan tanımamaktadır. Bununla birlikte portal basınç, rutin kullanıma izin veremeyecek kadar invazif ve zor olan hepatik ven kateterizasyonu ile ölçülebilmektedir(42). Akımın kantitatif değerlendirmesiyle ortaya çıkan hız ve oran, her ne kadar geçmişte bu ölçümlerin doğruluğu konusunda tartışmalar olduysa da, günümüzde portal ven düzeyinde rutine taşınmış durumdadır.(43). Portal venöz sistemde akım yönü tespiti hepatik hemodinamik değerlendirme için temel bir öneme sahiptir(44,45). Portal hipertansiyonun şiddetini tanımlamada kantitatif ölçümlerin değeri üzerine çok az sayıda çalışma yapılmıştır.(46).

Alkolik sirozlu hastalar daha çok vitamine ve bazı minarellere muhtaçtırlar. Özellikle B kompleksi, C ve K vitamini yüksek dozlarda verilebilir. Yine potasyum, magnezyum ve çinko gibi elementlerin de verilmesi yararlıdır. Ayrıca, özellikle alkolik hepatit olmak üzere, alkolik karaciğer sirozunda da steroidler, pentoksifilin, antioksidanlar, propiltiourasil, fosfatidilkolin ve kolşisin kullanılabilir İlerlemiş alkolik karaciğer sirozunda ise, diğer sirozlarda olduğu gibi yegane tedavi karaciğer transplantasyonudur(47).

## **PRİMER BİLİYER SİROZ**

Ülkemizde nadir görülen kronik kolestatik karaciğer hastalığıdır. Kronik, non-süpüratif ve destrüktif bir kolanjitte karakterize olan hastalığın etyolojisi tam olarak bilinmiyor. Hastaların büyük bir çoğunluğu yaklaşık %90'ı, 40-60 yaş arasındaki kadınlardır.Klinikte ikter, kaşıntı ve hepatomegali ile kendini gösteren bir siroz şeklidir. Hemen daima kaşıntı ile başlar, kaşıntı sarılığa öncülük eder. Tanı değeri olan başlıca biyoşimik-serolojik bulgular ALP, GGT, İgM ve AMA antikor, özellikle M2 fraksiyonuna karşı oluşan antikorlardır. AMA pozitifliğine %90 oranında rastlanır.Tanı karaciğer ponksiyon biyopsisi ile kesinleştirilir.Diğer oto-immun hastalıklarla birliktelik söz konusudur. Yaşam süresini etkileyen başlıca faktörler yaş, serum bilirubin ve albumin düzeyi ile protrombin zamanı uzamasıdır. Tedavide çeşitli

ilaçlar (steroidler, azatioprin, metotreksat, siklosporin ve kolşisin) denenmiş ise de, günümüzde sık kullanılan ilaç ursodeoksikolik asid'dir. Karaciğer transplantasyonu son çare olarak önerilmektedir.

## **HEREDİTER HEMOKROMATOZİS**

En sık görülen otozomal resesif geçişli hastalık olup, doğumsal demir metabolizması bozukluğuna bağlı, başlıca karaciğer, pankreas, kalp, adenohipofiz, cilt ve eklemlerde demir birikimi ile karakterize bir hastalıktır. Herediter hemokromatozdan (HH)' dan sorumlu gen HFE olarak tarif edilmiştir. Demirin intestinal emiliminde bir bozukluk vardır. Demir öncelikle karaciğerde birikir. Hem hücre hasarı hem de demirin lipositlere direkt etkisi ile kollajen tip 1 sentezine ve fibrozise sebep olur(48).

Erkeklerde kadınlara oranla iki kat daha fazla görülür. Tanı genellikle 40-60 yaşlarında konulur ise de günümüzde daha erken yaşlarda da saptanmaktadır. Başlıca belirti ve bulgular halsizlik, deride pigmentasyon artışı, hepatomegali, amenore, libido kaybı ve impotans, vucut kıllarında azalma ve diabetir(48).

Klinikte, karaciğer enzimlerinde yükselme, demir profilinde bozukluk ve hepatomegali ile karşılaşıldığında hemokromatoz düşünülmelidir. Hipogonadotropik hipogonadizm bulguları (impotans, libido kaybı, testiküler atrofi, amenore, sekonder seks karakterlerinde gerileme ve deride atrofi) vardır.

Herediter hemokromatoziste tanıya, tarama testleri de dediğimiz, açlık serum demiri, transferrin saturasyonu ve ferritin düzeyi ile başlanır. Serum demirinin tek başına tanı değeri yoktur. Açlık transferrin saturasyonu önemlidir. Kadınlarda %50'nin, erkeklerde %55'in üzerinde olması anlamlı olarak kabul edilebilir. Serum ferritin düzeyi depo demirini en iyi yansıtan göstergedir(48).

Herediter hemokromatozisin tedavisi flebotomidir. Başlangıçta, haftada 500 mL kadar flebotomi yapılır. Herediter hemokromatozlu hastaların birinci derecede yakınlarına tarama testleri uygulanmalı, anormallik söz konusu ise karaciğer ponksiyon biyopsisi yapılarak karaciğer demir konsantrasyonu ve hepatic demir indeksi hesaplanmalıdır(48).

## **WILSON HASTALIĞI**

Wilson Hastalığı (WH), ilk olarak 1912 yılında Kinnear Wilson tarafından tanımlanan, bakır transport bozukluğu sonucu karaciğer, beyin, böbrek, kornea ve plasenta gibi farklı organlarda bakır birikimi ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır(49,50). Tahmin edilen prevalansı 1/30.000'dir(51,52). Wilson hastalığının geni 13. kromozomun uzun kolu üzerindedir. Gen sıklığı % 0.56 ve taşıyıcı sıklığı

1/90'dır (52). Bu gende 25'in üzerinde mutasyonlar bildirilmiştir(53). Çocuklarda başlıca etkilenen organ karaciğer (hepatik form), ileri yaşlarda ise merkezi sinir sistemi (MSS), özellikle bazal ganglionlar (nöropsikiyatrik form)' dır. Bu iki tablo birlikte de bulunabilir. Hastalık öncelikli olarak, Kayser-Fleischer korneal halkasının varlığı, karaciğer hastalığı, psikiyatrik hastalık, nörolojik hastalık ya da bunların bir kombinasyonu olarak klinik bulgu vermektedir(54). Wilson hastalığı tanısı; özellikle 5-40 yas arasındaki siroz tanısı almış, nörolojik ve psikiyatrik semptomlar sergileyen hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır(55). Görüntüleme yöntemlerinden kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG); diffüz beyin atrofisi, lentiküler, talamik ve kaudat nükleusta ayrıca beyaz cevherde ve beyin sapında fokal nonspesifik anormallikleri gösterebilir.

Başlıca tanı değeri olan bulgular, serumda seruloplasmin ve serbest bakır düzeyleri, idrarda 24 saatlik bakır miktarı ve karaciğer dokusunda bakır miktarının saptanmasıdır. Seruloplasminin %20 ing'in altında, idrarda 24 saatlik bakır miktarının 100 mikrogram üzerinde bulunması ve karaciğer biyopsi materyelinde (kuru dokuda 250 mikrogram /g'dan fazla olması) bakır birikiminin gösterilmesi ile tanı kesinleştirilir. Erken tanı ve tedavi ile hastalardaki onarılamayan doku hasarı önlenilmekte ve buna bağlı olarak prognoz olumlu yönde etkilenmektedir(55). Wilson Hastalığının seçilmiş ilacı D-penisilamin' dir. Trientine, penisilamin'e tahammülü olmayan veya toksik yan etkileri söz konusu olan hastalarda kullanılabilir. Ayrıca, bakırdan fakir bir diyet uygulanmalı ve karaciğer, kabuklu deniz ürünleri, mantar, fındık, çikolata v.b. gibi bakırdan zengin besinlerden kaçınılmalıdır.

## **ALFA-1 ANTİTRİPSİN EKSİKLİĞİ**

Alfal- antitripsin geni 14. kromozomda bulunur. Eksikliğin derecesi, akciğer ve karaciğer hastalığının varlığını ve hasarın niteliğini gösterir. Amfizem en sık görülen klinik tablodur. Neonatal kolestaz veya hepatosplenomegaliden karaciğer sirozuna değişen karaciğer hastalığı tablosu görülebilir. Siroz yıllarca kompanse kalabilir. 50 yaş üzerinde karaciğer sirozu görülme oranı yaklaşık %15 civarında ve erkeklerde daha sıktır. Hastalık hayatın ilk yıllarında ölümcül olduğu gibi, ileri yaşa kadar yaşayan hastalara da rastlanabilir. Amfizemli kronik karaciğer hastalarında, serum elektroforezinde alfa-globulin bandının yokluğu ile şüphe edilebilir, alfa-antitripsin tayini ve karaciğer biyopsisinde tipik PAS pozitif globulinlerin gösterilmesi ile tanı kesinleştirilir.

## **TEDAVİ**

Siroz tanısı almış kişilerde tedavide amaç; sirozun dekompanse safhaya ilerlemesine engel olmak veya bu geçiş süresini uzatmak, dekompanse ise karaciğer yetmezliği bulgularının ortadan kalkmasını sağlamak, fibrozisi azaltmak ve hepatosellüler karsinom gelişimini önlemek, karaciğer nakli öncesinde viral sebeplere

bağlı dekompanse sirozlularda viral yükü azaltarak reinfeksiyonu önlemektir. 1980'li yılların başlarından itibaren son dönem karaciğer hastalığının tedavisinde ana yöntem karaciğer nakli olmuştur. Ancak karaciğer nakli halen ülkemizde çok kısıtlı sayıda hastaya uygulanabilen pahalı ve yatırımlar gerektiren bir tedavi yöntemidir. Ülkemizde sirotik hastaların çok büyük bir kısmında karaciğer nakli uygulanamamakta, bu olgulara konvansiyonel, semptomatik tedavi yöntemleri ile yaklaşılmaktadır.

**Tedavi prensipleri:** Günümüzde genel olarak karaciğer sirozunun geri dönüşümsüz bir durum olduğuna inanılmaktadır. Ancak Wilson hastalığı ve Hemokromatozisin spesifik tedavisi ile bu olgularda mevcut olan fibrozis yavaşlatılabilir ve hatta geriletebilir. Kompanse karaciğer sirozunun tedavisinde hepatosellüler yetersizliğin erken saptanması ve doğru zamanda karaciğer nakli kararının verilmesi hayati öneme sahiptir. Kompanse dönemde yeterli ve çeşitli gıdaları içeren bir diyetin alınması ve alkol alımından kaçınılması gereklidir. Kompanse stabil sirotik hastanın diyetine dallanmış zincirli aminoasitlerin eklenmesi gerekli değildir. Şiddetli malnütrisyonu olan hastalarda standart diyetin dallanmış zincirli aminoasitler ile desteklenmesi, serum albuminini ve Child skorunu iyileştirebilir. Eğer ödem ve asit ile hepatosellüler yetmezlik bulguları ortaya çıkar ise tuz kısıtlaması ve diüretikler gerekir. Ensefalopatinin ortaya çıktığı zamanlarda protein alımının azaltılması gerekir. Portal hipertansiyon varlığında farmakolojik tedavide beta blokerler, vazopressin, terlipressin, somatostatinler kullanılırken, cerrahi şant, TİPS ve karaciğer transplantasyonu diğer tedavi alternatifleridir (56).

## KRONİK HEPATİTLER

Kronik hepatit klinikopatolojik bir tanımlamadır. Karaciğerdeki inflamasyon ve nekrozun 6 ay ile 1 yıl kadar sürdüğü klinik durumlara verilen genel bir isimdir. İnflamasyonda baskın olan hücreler lenfositlerdir. Sıklıkla, bu histopatolojik tabloya değişik derecelerde fibrozis de eşlik etmektedir. Kronik hepatit tanımlaması, klasik olarak 6 ay süreyle iyileşmeden devam eden hastalığı ifade etmektedir(4).

### Kronik Hepatit Sınıflaması

- 1-Kronik Viral Hepatit
- 2-Otoimmün Hepatit
- 3-İlaça Bağlı Kronik Hepatit
- 4-Kriptojenik Kronik Hepatit

Uzun yıllar kullanılan ve daha çok histolojiye dayanan kronik aktif hepatit, kronik persistan hepatit ve kronik lobüler hepatit şeklindeki eski sınıflama terkedilmiştir (57,58). Çünkü kronik hepatitli bir hastada prognozu ve yapılacak

tedaviyi belirleyen asıl unsurlar hastalığın etyolojisi ve patogenezi ve klinik sınıflama bunu esas almalıdır. Primer biliyer siroz ve primer sklerozan kolanjit asıl olarak biliyer sistemin hastalığı olduklarından, alfa-1 antitripsin eksikliği ve Wilson hastalığı ise genetik kökenli ve karaciğer dışı organlarda da tutulumları olmalarından dolayı kronik hepatit tanısı altına alınmamaktadır(57).

Viruslara bağlı kronik hepatitlere “kronik viral hepatitler” denir. Bütün kronik hepatitlerin %90'nı teşkil eder. Diğerleri daha seyrek ancak ilginç patolojilerdir. Hepatit B virusu (HBV), hepatit D (delta) virusu (HDV) ve hepatit C virusu (HCV) kronik hepatit yaptığı bilinen başlıca viruslardır. Kronik viral hepatit, sık yaygın bir hastalık olması ve siroz ve hepatosellüler karsinoma gibi ciddi sonuçları ile bütün dünya için önemli bir sağlık sorunudur(5).

## **I-KRONİK VİRAL HEPATİT**

Kronik viral hepatitli hasta farklı klinik şekillerde hekime başvurabilir. En sık karşılaşılan tablo, tesadüfen saptanmış transaminaz yükseklikleri ve/veya HBsAg ve anti-HCV pozitifliğidir. Hastaların büyük çoğunluğunda kronik viral hepatit tanısına giden yol böyle başlar(59). Kronik hepatitin evresi hastalığın seyrini belirler. Hepatosit nekrozu döneminde kendiliğinden ya da tedavi ile gerileme söz konusu olabilir. Ancak fibrozis geliştiğinde artık geriye dönüş söz konusu değildir ve bu grup tedaviden yarar görmez (60,61).

### **KRONİK HEPATİT B**

#### **HEPATİT B VİRUS (HBV)**

Viral hepatitlerin tarihi, insanlık tarihi kadar eskidir. İlk kez Hipokrat tarafından kaydedilen bu hastalık, büyük salgınlara ve kayıplara yol açmıştır (62). Bu salgınlara çoğu muhtemelen Hepatit A Virüsü'ne (HAV) bağlı olduğu halde HBV'nin epidemik bulaşı kan ve kan ürünleri kullanımının yaygın olduğu yerlerde gözlenmeye başlamıştır. Yirminci yüzyılın ilk yarısında kızamık ve kabakulak immün profleksisi amacıyla plazma verilen kişiler ile insan serumu içeren sarı humma aşısı yapılan askeri personelde ve kontamine iğnelerin kullanıldığı cinsel yolla bulaşan hastalıklar kliniklerinde tedavi gören hastalarda sarılık salgınları görülmeye başlamış; II. Dünya Savaşı sırasında kan transfüzyonu yapılan askerlerde ciddi sorunlara neden olmuştur (63).

Krugman ve arkadaşları 1950'li yılların sonu ile 1960'lı yılların ilk yarısında, New York'taki Willowbroke State School'da eğitim gören özürsüz çocuklar üzerinde yürüttüğü çalışmalar sonucunda; epidemiyolojik, klinik ve immünolojik

olarak birbirinden tamamen farklı iki ayrı hepatit virüsünün varlığını doğrulamışlardır (63). Blumberg ve arkadaşlarının 1963 yılında Avustralyalı bir yerlinin serumunda günümüzde "HBsAg" olarak bilinen "Avustralya antijeni-Au antijeni"ni saptamasıyla virüs hepatitleri tarihinde yeni bir dönem başlamıştır. 1973 yılında Feinstone HAV'ı, 1977 yılında Rizzetto Hepatit D Virüsünü (HDV), 1989 yılında Choo ve arkadaşları HCV'yi 1991 yılında Tam ve arkadaşları ile 1992 yılında Bradley Hepatit E Virüsü'nü (HEV) bulmuşlardır (64). Simons ve arkadaşları 1995 yılında akut hepatit geçiren bir cerrahta Hepatit G Virüsü'nün (HGV) varlığını saptamışlardır (65). Yeni virüslerin özelliklerinin tanımlanması ve klinik önemleri konusunda çalışmalar olanca hızıyla devam etmektedir.

## VİROLOJİ, SEROLOJİ

HBV Hepadnaviridea ailesinin orthohepadna-virus cinsinde yer alan hepatotropik ve kısmen çift sarmallı bir DNA virüsüdür. Sadece 3200 nükleotidden oluşan genomik yapısı nedeniyle, bilinen tüm hayvan DNA virüsleri içinde en küçük olanıdır(66). Elektron mikroskopunda HBV ile ilişkili 3 farklı partikül tespit edilmektedir. Bunlar; 42-47 nm çapında infeksiyöz özellikte, küresel hepatit B viriyonu (Dane partikülü), 20 nm çapında içinde nükleik asitler bulunmayan, non infeksiyöz, küresel partiküller ve 20 nm çapında fakat değişik uzunluklarda nükleik asit ihtiva etmeyen, non infeksiyöz tübüler partiküllerdir (67,64).

HBV-DNA'daki genler, arka arkaya dizilmiş ve birbirinden tamamen ayrı bölgelerde bulunmazlar, aksine bazı bölgelerde iç içe girmiş diğer bir deyişle birbirleriyle çakışmış durumdadırlar. Farklı proteinler sentezlerler. Genler üzerinde başlangıç kodonları farklı olduğu için S geni üzerinde pre-S1, pre-S2 ve S olmak üzere üç, C geni üzerinde ise pre-C ve C olmak üzere iki bölge bulunmakta; dolayısıyla farklı başlangıç kodonlarından sentezlenen proteinler de farklı olmaktadır(66).

## HBV ANTİJEN VE ANTİKORLARI

**HBsAg:** HBsAg, HBV'nin yüzeyinde kompleks yapıda bir antijendir(68). HBsAg antijenik determinantlara (a,d/y, w/r) göre başlıca 4 alt tipe (adw, ayw, adr, ayr) ayrılmaktadır. Orta Doğu ve Afrika'da ayw2, ayw3, Amerikada ise adw2 alt tipleri sık görülmektedir. Uzak Doğu ve Japonya'da r determinantı ön plandadır (64). Genellikle kanda saptanan ilk viral göstergedir ve varlığı aktif enfeksiyonun kanıtı olarak kabul edilir. En erken HBV ile temastan 1-2 hafta sonra duyarlı yöntemlerle kanda saptanabilirler. HBsAg saptanmasından ortalama 4 hafta (1-7 hafta) sonra ise hepatitin klinik belirtileri ortaya çıkar. Kendini sınırlayan enfeksiyonlarda HBsAg pozitifliği ortalama 1-6 hafta en geç 20 hafta devam eder (69).

**AntiHBs:** HBsAg'ye karşı oluşan antikordur. B tipi akut viral hepatit geçirenlerin %5-15'inde anti HBs oluşmamaktadır(64). Kandaki antiHBs titresi enfeksiyondan sonraki 6-12 ay boyunca yükselişini sürdürür ve daha sonra yıllarca pozitiflik devam eder (69).AntiHBs reinfeksiyondan korunmanın iyi bir işaretidir, ancak bazen kronik hepatit B'li hastaların %10-20'sinde düşük titrede saptanabilirler (70). Aşılama ve Ig transfüzyonu sonrasında serumda tek başına antiHBs pozitifliği saptanır(71).

**HBcAg:** Dışarıdan HBsAg ve lipid içeren bir zarf ile örtülmüştür. 42nm çapında intakt virionun kimyasal maddeyle parçalanması sonucunda 27 nm çapındaki nükleokapsid kor partikülü izole edilebilir(70).İnfekte karaciğer dokusunda saptanabilir ancak dolaşımda saptanamaz(64).

**AntiHBc:**HBcAg'ye karşı oluşmuş antikordur.İki sınıftan antikor cevabı verir. HbsAg'nin serumda saptanmasından 1-2 hafta sonra anti-HBc IgM serumda pozitifleşir hastalığın akut devresinde tüm hastalarda saptanmaktadır. Kronik enfeksiyon sırasında reinfeksiyon gelişirse tekrar saptanabilir düzeylere çıkabilir. AntiHBc IgG, HBV enfeksiyonu geçiren kişilerde çok uzun süre hatta ömür boyu pozitif kalabilir( 70).

**HBeAg:**Hem akut hem de kronik hepatitlerde infektivite işareti olarak kabul edilmektedir. HBsAg ile beraber veya çok kısa bir süre sonra serumda belirir ve iyileşen olgularda ortalama 10 hafta sonra bir başka deyişle HBsAg'nin kaybolmasından birkaç gün önce negatifleşir (69). HBeAg varlığı ile Dane partikülü yüksek serum yoğunluğu, HBsAg ve HBV DNA polimeraz arasında kuvvetli bir ilişki vardır(70). HBeAg'nin 10 haftadan daha uzun süren pozitifliği kronikleşme eğilimini yansıtabilir(70).

**AntiHBe:** HBeAg'ye karşı oluşmuş antikordur. Akut enfeksiyon sonrasında HBeAg saptanamaz olunca gelişmektedir. Anti HBe saptanan taşıyıcıların infektiviteleri düşüktür. Pozitifliği birkaç ay ile yıl arası devam edebilir (64).

## EPİDEMİYOLOJİ

Hepatit B Virüsü Yüzey Antijeni (HBsAg) pozitifliği oranı Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Kuzey Avrupa ülkelerinde % 0.1-0.2 iken bu oran Afrika ve Uzak Doğu'da % 10-15 civarındadır (71). Ülkemizde ise çeşitli çalışmalarda elde edilen oranlar %5-14 arasında değişmektedir (67). Tüm dünyada hayatlarının bir döneminde HBV ile karşılaşan 2 milyardan fazla insan yaşamaktadır. Bunların 350 milyonu kronikleşerek virüs taşıyıcısı olmaktadır. Yılda 1 milyon insan kronik hepatit, siroz veya primer karaciğer kanserinden ölmektedir (68).Enfekte anneden doğan bebeklerin % 60-90'ı HBV enfeksiyonu geçirmekte ve bu bebeklerin % 95'inden fazlası kronik HBV taşıyıcısı olmaktadır (67,68).

Taşıyıcılık HBsAg'nin 6 aydan uzun süre dolaşımında bulunması durumudur. Taşıyıcılık gelişiminde erkek cinse sahip olma, enfeksiyon yaşının küçük olması ve doğuştan veya edinilmiş bağışıklık bozukluğu bulunması önemli risk faktörleridir (64). HBV küresel yayılıma hazır bir virüstür. Hepatit B dünyanın sık görülen ciddi enfeksiyon hastalıklarından biridir. Dünya nüfusunun 1/3'ünden fazlası HBV ile enfektedir. Popülasyonun yaklaşık % 5'i kronik HBV taşıyıcısıdır ve tüm taşıyıcıların da yaklaşık % 25'inde kronik hepatit, siroz ve primer karaciğer karsinomu gibi ciddi karaciğer hastalığı gelişir.(68). HBsAg taşıyıcılık oranı dünyada değişik popülasyonlarda % 0,1- 20 arasında değişmektedir. HBsAg taşıyıcılık insidansı bir toplumda enfeksiyonun alınma yaşı ile ilişkilidir.

### **Bulaşma Yolları**

Tek önemli rezervuarı insan olan HBV'nin yayılmasında taşıyıcılık kavramı oldukça önemlidir. Bugün dünyada 400-500 milyon taşıyıcı bulunduğu sanılmaktadır (71). Taşıyıcılar dışında kronik hastalar ve akut enfeksiyonu geçirmekte olan bireylerin kan ve vücut sıvıları bulaşmada önemli rol oynar. HBV'nin 4 ana bulaşma şekli vardır (72)

1. Enfekte kan ya da vücut salgıları ile parenteral temas (perkütan)
2. Cinsel temas
3. Enfekte anneden yeni doğana bulaşma (perinatal vertikal)
4. Enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal)

HBV'nin bulaşmasında mevsim ve yaş faktörleri rol oynamaz. Enfeksiyonun yayılmasında su ve gıdaların önemi yoktur, çünkü fekal-oral yolla HBV bulaşmaz. Oral yolla bulaşma ancak enfekte kanın hasarlanmış oral mukozaya temas etmesiyle gerçekleşebilir. Virüs geçişinde göz ve bütünlüğü bozulmuş deri de önemli rol oynar (72).

***Perkütan bulaşma:*** Perkütan bulaşma, HBV enfeksiyonunda en önemli bulaşma yollarından biridir. Virüsün perkütan inokülasyonu, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, hemodiyaliz, endoskopi, yapay solunum cihazı gibi tıbbi aletlerin kullanımı, akupunktur uygulaması, aynı enjektörün farklı bireylerde kullanımı ve dövme (tatuaj) yaptırmayla olmaktadır. Ayrıca kanla bulaş olmasına bağlı olarak havlu, jilet, tıraş makinesi, diş fırçası, banyo malzemeleri gibi günlük eşyaların ortak kullanımı da perkütan bulaşmaya neden olabilir. Kan ve kan ürünleri dışında semen, tükürük, idrar, feçes, ter, gözyaşı, vaginal salgılar, sinoviyal sıvılar, beyin omurilik sıvısı ve kordon kanında da virüs varlığı (HBsAg ve HBV DNA pozitifliği) gösterilmiştir(72).



**Cinsel yolla bulaşma:** HBV'nin bir diğer bulaşma yolu cinsel temastır. Homoseksüeller arası cinsel temas, HBV için en riskli seksüel bulaşma yoludur. HBV enfeksiyonu riski diğer bir cinsel yolla bulaşan hastalık hikayesi varlığında 23 kat, partner sayısı artışına paralel olarak ise 311 kat artmaktadır (72).

**Perinatal bulaşma:** Taşıyıcı annenin perinatal dönemde enfeksiyonu bebeğine geçirme olasılığı %10-40, kronikleşme %40-70'dir. Taşıyıcı annelerde HBeAg pozitif ise çocuklarının enfekte olma sıklığı %70-90, kronikleşme %90'dır(64). İntrauterin bulaşma oranı ise % 5-10 kadardır. Anne sütünde HBsAg gösterilmiş olduğundan, anne sütü teorik olarak bulaştırıcı olabilir. Fakat bu bulaştırıcılık anne sütünün kesilmesini zorunlu kılmaz (72).

**Horizontal bulaşma:** Parenteral, cinsel ya da perinatal temasla bulaşmanın söz konusu olmadığı durumlarda ortaya çıkan bulaşma, horizontal bulaşma olarak tanımlanır. Bu tip bulaşmanın mekanizması tam anlaşılmamıştır. Horizontal yol özellikle ev içi bulaşmada önemlidir(64). HBV'nin zeka özürlü çocuk bakımevleri başta olmak üzere anaokulu, kreş, yatılı okul, kışla, yurt, hapishane gibi yerlerde de kolay yayıldığı belirlenmiştir. Kalabalık yaşam şartları, kötü hijyen ve düşük sosyo-ekonomik düzey HBV'nin bulaşma oranını arttırmaktadır (72). Türkiye'de HBV'nun temel bulaşma yollarını ve enfeksiyonun alındığı yaş gruplarını kesin söylemek zordur. Ancak ülkemizin pek çok yerinde hijyene yeterince önem verilmediğinden dolayı horizontal bulaşmanın ilk sırada yer aldığı söylenebilir. Horizontal bulaşma yolunun ülkemizde ilk sırada yer alışı, havlu, diş fırçası, jilet, makas, manikür-pedikür setleri gibi malzemelerin iyi dezenfekte edilmeden aile içinde, berberde, kuaförde ortak kullanılması; yaygın öpüşme alışkanlığı; çocuklar arasında oyun esnasındaki temaslar gibi faktörlere bağlıdır (72).

**Risk Grupları:** Parenteral bulaşma yolu açısından en riskli hastalar hemofili başta olmak üzere sık sık kan ve kan ürünleri verilen veya hastanelere bağımlı olup sık perkütan girişimlerde bulunan hematoloji-onkoloji ve hemodiyaliz hastalarıdır. Gelişmiş ülkelerde daha çok görülen bir başka risk grubu damar içi uyuşturucu kullananlardır. Bu duruma ortak enjektör kullanımı yol açmaktadır, iyice sterilize edilmemiş aletlerle dövme yaptıranlar da perkütan bulaşma açısından risk taşırlar.72). Sağlık personeline HBV ile karşılaşma oranı, hastayla temastan çok kanla temas etme oranıyla paralel olarak artış göstermektedir. HBeAg pozitif bir kana deri yoluyla temas eden bir sağlık personeline HBV bulaşma olasılığı yaklaşık % 30'dur. Cerrahi girişimlerin % 5-10'un da kaza ile perkütan yaralanma olmaktadır (72).

## ***Dünyada HBV Enfeksiyonu Prevalansı***

HBV enfeksiyonunun dünyadaki dağılımı coğrafi bölgelere göre %0,1-20 arasında farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar nedeniyle dünya düşük, orta ve yüksek endemik bölgelere ayrılmıştır(68,72). Sınıflandırmanın oluşturulmasında, bölgedeki HBsAg ve AntiHBs pozitifliği oranları, enfeksiyonun alınma yaşı ve virüsün en sık hangi bulaşma yoluyla alındığı gibi kriterler göz önüne alınmıştır.

HBV endemisitesinin düşük olduğu bölgelerde HBV taşıyıcılık prevalansı %2'den azdır. Erişkinler açısından enfeksiyonla karşılaşma oranı da %20'yi aşmamaktadır. Cinsel temas, en önemli bulaşma nedenidir.

Orta endemisite profili Güney ve Doğu Avrupa, Güney ve Orta Amerika, Orta Asya ile Türkiye'nin de içinde bulunduğu Ortadoğu'da izlenmektedir. Bu grupta, toplumdaki HBsAg pozitifliği % 2-10 arasında değişmekte olup ve erişkinlerin % 20-60'ı anti-HBs pozitifdir. Enfeksiyon genellikle çocukluk, ergenlik veya genç erişkinlik dönemlerinde alınmaktadır. Başlıca bulaşma yolu horizontal olmakla birlikte; diğer bulaşma yolları da enfeksiyonun yayılmasında rol oynar

Yüksek endemisite bölgelerinde perinatal veya horizontal bulaşma ana bulaşma yoludur(68,72). Risk grupları ile normal popülasyon HBV prevalansları arasındaki fark, endemisite oranı yükseldikçe azalmaktadır. Örneğin sağlık personelinde HBV göstergelerinin pozitif bulunma oranı gelişmiş ülkelerde normal popülasyona göre 3-5 kat fazla iken, orta-yüksek endemisite bölgelerinde birbirine yakındır (72).

## ***Türkiye'de HBV Enfeksiyonu Prevalansı***

Ülkemizde 1972 yılından günümüze dek donörler, donör dışı normal popülasyon, çocuklar ve risk grupları gibi çeşitli gruplarda HBsAg seroprevalanslarının araştırıldığı çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Bu araştırmalardan elde edilen verilere göre, Türkiye'deki HBsAg seroprevalansı, ELISA yöntemi ile bölgeden bölgeye değişmek üzere %3.9-12.5 olarak belirlenmiştir. Güneydoğu Anadolu bölgesinden, özellikle Diyarbakır'dan genellikle %10'un üzerinde değerler bildirilmektedir. Bu sonuçlar orta derecede endemik bir bölgede olduğumuzu ve Türkiye'de 4 milyon civarında taşıyıcı bulunduğunu göstermektedir(72).

Yapılan çalışmalar içinde en yüksek olgu sayısının bulunduğu araştırma, 1190 olguyu kapsayan, % 7.1 HBsAg ve % 21.9 anti-HBs seropozitifliği bulan Pasha ve ark.'nın yaptığı çalışmadır. Anti-HBs'nin tarandığı çalışmalardan elde edilen verilere göre, anti-HBs pozitifliği oranı % 20.6-52.3 arasında değişmektedir. Böylece Türkiye'de HBV enfeksiyonu seroprevalansının (HBsAg ve anti-HBs pozitifliği) %

25-60 arasında olduğu söylenebilir ki bu oranlar gelişmiş ülkelere göre oldukça yüksektir(72).

## **PATOLOJİ**

Klasik histolojik bulgular portal alanlarda mononükleer (çoğunluğu lenfosit, kısmen plazma hücreleri, az sayıda eosinofil vb.) iltihabi hücre infiltrasyonu ve bağ dokusu artışı ile karakterli portal hepatit, lobül içinde fokal nekroz odakları ve bu nekrozların periportal alanda yoğunlaşması ile oluşan ve portal alanı çevreleyen lamina limitans "limiting plate" parçalayarak portal iltihabi infiltrasyonun lobül içine taşması ve yayılmasına yol açan periportal hepatit'ten ibarettir. Portal alanı taşıyan nekrozlara güve yeniği nekrozu ("piecemeal necrosis") denir. Son olarak bu tablo "interface hepatitis" olarak tanımlanmaktadır. "Piecemeal necrosis" ifadesi, olayın nekrozdan çok apoptoz ile karakterli olması nedeniyle gözden düşmüştür. Portal alandan başlayan fibrozis, portal-portal veya portal-santral uzantılarla hepatic yapıyı bozar ve sirotik nodüllerin gelişmesine sebep olur(73).

HBV enfeksiyonunda karaciğer hasarının en önemli nedeni konağın immün yanıtıdır. Konağın enfeksiyona karşı verdiği immün yanıt çok sayıda hepatositi yıkarak skarlaşma, kan akımında azalma ve safra akımında obstrüksiyona sebep olur ama enfeksiyonu elimine edemez.(70). Hepatositler bütünüyle diferansiye olsalar bile karaciğer hasarına yanıt olarak daha fazla proliferere olabilecek kapasiteye sahip hücrelerdir. Normal koşullarda hepatositlerin yaşam süresi 6 ay ile 12 ay arasında (bazen daha uzun) değişir. Ama gerekirse, tüm hepatositler hücre döngüsüne girerek bölünebilir.Kronik HBV enfeksiyonunun anlaşılabilmesi ve tedavide başarılı olunabilmesi için, enfeksiyon sırasında karaciğer hücrelerinin nasıl proliferere olduğunun ve bu proliferasyon sırasında virüsün yaşam siklusunun nasıl etkilediğinin bilinmesi gerekir. Ancak bu konuda tam olarak cevaplandırılmamış bir çok soru vardır. Bu bilgiler olmadan HBV'ye ilişkin bilgilerimiz yüzeysel olmaktan öteye gidemeyecek, hastalığın tedavisi ile ilgili uğraşı ve çabalarımız sınırlı kalacaktır (70).

## **KLİNİK VE DOĞAL SEYİR**

Sağlıklı yetişkinlerde akut enfeksiyondan sonra kronikleşme riski % 5 civarındadır (63). Serumda HBsAg altı aydan daha uzun sürdüğünde kronik hepatit B tanısı alır (74). HBsAg pozitif ancak serum transaminaz değerleri normal olan ve karaciğer hastalığının diğer belirtileri olmayan kişilere sağlıklı taşıyıcı terimi kullanılmaktadır (75). Kronik B hepatitli hastalar genellikle terminal dönem karaciğer hastalığı gelişene kadar asemptomatik seyrederek. En sık yakınma, günün sonuna doğru ortaya çıkabilen yorgunluktur. Daha ender olarak, sağ üst kadranda ağrısı, bulantı ve iştahsızlık görülebilir. Biyokimyasal değerler ve karaciğerdeki histolojik aktivite hastanın kliniği ile paralel seyretmemektedir. Ek olarak bu hastalarda ekstrahepatik bulgular da görülebilir (67).Anti-HBe pozitif olgularda % 20, HBeAg pozitif

olgular da % 80 oranında HBV-DNA'nın gösterilmesi HBsAg pozitif vakalarda viral replikasyon varlığını göstermesi bakımından, özellikle kronik hepatitlerde PCR ile HBV-DNA bakılmasını zorunlu hale getirmiştir (63). Son yıllarda ülkemizde de artan HBeAg (-) / antiHBe (+) pre-core mutant kronik B hepatit vakalarında özellikle PCR ile HBV DNA takip edilmelidir (76). Serum transaminaz düzeyleri tamamen normal olabilir. Ancak çoğu olguda hafiften orta düzeye doğru yükselmiş bulunur. Splenomegali varlığında lökopeni ya da trombositopeni geliştiğinde karaciğer hastalığının siroza doğru ilerlediği düşünölmelidir (74).

Kronik B hepatitinde kendiliğinden iyileşme %10-20 civarındadır. Kronik HBV enfeksiyonu olanların (başlangıç tanısı kronik hepatit olanlarda taşıyıcılara göre çok daha sık olarak) yaklaşık %15- 40'ında yaşamları boyunca (10-50 yıllık sürede) karaciğer sirozu ve hepatosellöler karsinoma gibi ciddi patolojiler gelişir. (77). Dünyada her yıl kronik HBV enfeksiyonuna bağılı patolojilerden ölen insan sayısı 1 milyon civarındadır. Bu bilgilere göre kronik B hepatiti mutlaka tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır.(77).

### ***Ekstrahepatik Bulgular***

Kronik HBV enfeksiyonunun klinik özellikleri ve seyri değışkenlik gösterebilir. Bunların bir kısmı HBV enfeksiyonuna ikincil gelişen ekstrahepatik komplikasyonlara bağılıdır (78). Bu hastalıkların etkenleri çoğu zaman birden fazla olduğı için kavram olarak "viral hepatitlerde ekstrahepatik sendromlar" olarak isimlendirilmişlerdir. HBV genellikle sitopatik değıldir. Hepatositlerde replike olduğı halde karaciğer lezyonlarını immün sistem aracılığı ile yapar. Hepatotrop virüslerin akut döneminde ortaya çıkan ekstrahepatik değışiklikler genellikle kronikleşmez ve kendi kendini sınırlar ancak HBV, HBV+HDV, HCV'nin kronik enfeksiyonlarında oluşun ekstrahepatik sendromlar kronik ve kalıcıdır (79).

### ***Kronik Hepatit B enfeksiyonu ile ilişkili sendromlar(79)***

1. *Poliartiritis Nodosa (PAN)* : PAN çeşitli sistemleri tutan nekrotizan bir vaskülitir. Santral sinir sistemi, böbrek ve gastrointestinal sistem tutulumunda mortalite yüksektir.

2. *HBV'ye Bağılı Glomerülonefrit* : Membranöz glomerülonefrit (MGN) ve membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN) görölebilir. MGN, HBV'nin renal tutulumunda en sık görölen tiptir. Özellikle erkek çocuklarda ve gençlerde görölr.

3. *HBV'ye Bağılı Esansiyel Mikst Kriyoglobülinemi (EMK)* : HCV'ye bağılı olanlara göre nadirdir. HBV'de EMK, immün kompleks vaskülit ya da MPGN ile birlikte görölen nadir bir komplikasyondur.

## KRONİK HEPATİT C

### HEPATİT C VIRUS (HCV)

Virus ilk kez, hepatit A virüsü (HAV) ve hepatit B virüsünün (HBV) serolojik testlerinin yaygın olarak kullanılabilirdiği dönem olan 1970'lerin sonunda tanımlandı. 1980'lerin sonunda, Michael Houghton Laboratuvarı'nda non-A, non-B hepatitle ilişkili kodlanmış bir viral antijen tespit edildi ve hepatit C virüsü (HCV) olarak adlandırıldı (80).

### VİROLOJİ

HCV yaklaşık 50 nm büyüklüğünde bir virüstür. Yapısı, genom özellikleri ve replikasyon siklusu flavivirüslere benzer. Ancak bugün hepacivirüs adı altında yeni bir grupta yer alır (80). Hepatit C virüs genomu, yaklaşık 9600 nükleotid içeren pozitif polariteli, tek zincirli RNA'dır. E1 ve E2 genleri, iki zarf glikoproteini kodlarlar: gp35 ve gp70 (81). Virüs partikülünün lipid kılıfı içine gömülüdürler ve konak hücreye tutunmada gereklidirler (82). Deney hayvanı olarak HCV'nin replikasyonunu sürdürebildiği tek tür şempanzelerdir (81).

***Quasispecies (türümsü) yapı:***HCV'nin önemli özelliklerinden birisi, yüksek genetik heterojenlik göstermesidir. Bu yüzden HCV sürekli olarak mutasyona uğrar ve asla özdeş RNA genomlarının homojen bir topluluğu olarak in vivo bulunmaz (82). HCV viryonlarının kandaki yarı ömrünün yaklaşık 2,5 saat olduğu kronik olarak infekte bir kişide hergün,  $1.0 \times 10^{12}$  viriyon oluştuğu hesaplanmaktadır. Genomun kısalığı, mutasyon oranının fazlalığı ve virüs topluluğunun genişliği, infekte kişideki virüs topluluğunun bir ya da daha fazla nükleotid farklılığından oluşan, birbirinden farklı virüslerin toplamı olmasına yol açmaktadır. Bunlar "quasispecies" (türümsü) olarak adlandırılmaktadır. Türümsü yapı IFN tedavisine yanıtı etkileyen bir faktördür. Türümsü kom pleksliğinin derecesi arttıkça IFN tedavisine yanıt azalır (83).

### *HCV Genotipleri*

HCV'nin 6 genotip ve 80'den fazla alt tipi mevcuttur. Genotipler 1'den 6'ya kadar rakamlarla, alt tipler ise a, b, c... gibi küçük harflerle ifade edilir. Genotip 1b'nin üç ana alt tipi (W: Worldwide, J: Japan ve NJ: Non-Japan) bulunmaktadır (84). Genotip 1a ABD'de en yaygın tiptir. Batı Avrupa ve Güney Doğu Asya'da genotip 1b en fazla görülen tiptir. Genotip 2 bütün dünyada, genotip 3 çoğunlukla Hindistan, Pakistan, Avustralya ve İskoçya'da, genotip 4 Ortadoğu ve Afrika'da, genotip 5 Güney Afrika'da, genotip 6 Hong Kong'da yaygın olan tiplerdir (85). Türkiye'de en

sık genotip 1b görülür. Bunu genotip 1a izler (86). Bir toplumdaki HCV genotiplerinin frekansı, infeksiyon alındığındaki yaş ve bulaşma yoluna bağlı olarak değişir.

Belli genotiplerin hastalığın klinik gidişi ve tedavisi ile ilgili farklılıklar içerdikleri söylenebilir. Özellikle genotip 1b ile IFN'a düşük düzeyde yanıt, siroz ve hastalığın uzun süreli gidişi arasında yakın bir ilişki bulunmuştur(87).

## **EPİDEMİYOLOJİ**

Dünyada 300 milyon insanın HCV ile infekte olduğu bildirilmektedir (88). Buna bağlı olarak infeksiyonun prevalansı genel olarak %3 dolaylarında gözükmemektedir (82). Akut hepatitlerin %20'sinin, kronik hepatitlerin %70'inin nedeni HCV infeksiyonlarıdır. Akut infeksiyonların yaklaşık %85'inin kronikleşmesi hastalığın ciddiyetinin en önemli göstergelerindedir (88).

Kan donörleri arasında yapılan çalışmada anti-HCV prevalansı Kuzey Avrupa ve ABD'de %0.2'den düşük, Avustralya'da %0.5-0.8, Güney Avrupa ve Japonya'da %1-1.5, Güney Amerika'da ve Çin'de %5'in üstünde, İtalya'da %2.9, Kuzey ve Merkez Afrika'da %10'un üstünde bulunmuştur (104). En yüksek oranlar %17-26 olarak Mısır'dan bildirilmiştir.(82). ABD'de 3.9 milyon insan HCV ile infekte durumdadır. Çoğu 50 yaşın altındadır.

Ülkemizde kan donörleri arasında anti-HCV sıklığı %1 dolayındadır (89). HCV infeksiyonunun yaşa özgül prevalansı incelendiğinde ülkemizde prevalans 20 yaşın altındaki kişilerde düşük, orta yaşlarda giderek artan ve 30- 49 yaş arasında üst düzeylere erişen oranlarda gözlenmekte ve 50 yaştan sonra hızla düşmektedir.(82)

## **BULAŞMA YOLLARI**

Bulaşma için infeksiyöz materyalin hassas dokuya teması gereklidir. HCV-RNA birçok vücut sıvısında tespit edilmiş olmakla beraber en yüksek düzeylerde kanda bulunmaktadır.(90). Bulaşma için ihtiyaç duyulan en önemli faktör ise, replikasyonu destekleyecek bir dokunun bulunmasıdır. HCV esas olarak hepatositlerde replike olur (89).HCV'nin bulaşması başlıca parenteral yolla olmaktadır ve olguların yarısından bu yol sorumludur (82).

## PARENTERAL BULAŞMA

**1-Meslekle İlgili Bulaşma:** HCV, infekte hastalardan sağlık çalışanlarına iğne batmaları sonucunda %3-8 oranında bulaşmaktadır. Ayrıca konjoktivaya kan sıçraması ile de bulaşabilir(91).Sağlık çalışanları kan donörlerine kıyasla daha yüksek anti-HCV prevalansına sahiptirler. ABD’de sağlık çalışanlarının genelinde bildirilen oran %1.4 iken, diyaliz ünitesinde çalışanlarda %2 , ilaç bağımlılarının tedavi edildikleri kliniklerde çalışanlarda %10, ve cerrahlar arasında ise %0.9’dur (92). Diş hekimleri HCV enfeksiyonu için özel bir risk taşımaktadırlar. Diş hekimleri arasında anti-HCV prevalansı, ABD’de %2 iken, İtalya’da %6 bulunmuştur.(93).

**2-Kan ve Kan Ürünleri Transfüzyonu:** HCV-RNA pozitif kan transfüzyonunda enfeksiyon genellikle oluşmaktadır (94). Donörlerin anti-HCV bakımından rutin testlere tabi tutulması ile posttransfüzyon HCV enfeksiyonlarında önemli azalmalar sağlanmıştır (95). HCV kontaminasyonundan sonra ortalama 60-80 gün içerisinde HCV’ye karşı antikorlar oluşmaktadır. Antikor belirleme testlerine rağmen transfüzyon ile HCV bulaşması gerçekleşebilmektedir. Bu sebeple ABD’de Haziran 1999’da kan bankaları donörlerde HCV-RNA belirleme testleri uygulamaya başlamıştır(96). HCV, kontamine immunglobulin ve pıhtılaşma faktörleri gibi kan ürünlerinin intravenöz uygulamaları ile de çeşitli büyük salgınlarda bulaşma göstermiştir (97). Günümüzde uygulanan immunglobulin dekontaminasyon prosedürleri ve rekombinant pıhtılaşma faktörlerinin kullanılmaya başlanması bu ürünlerle oluşan bulaşma riskini azaltmaktadır (96).

**3- Nosokomial Bulaşma:**HCV enfeksiyonlu hastalarda hospitalizasyon öyküsünün olması epidemiyolojik bir risktir (98).Yapılan bir yayında, kronik hepatit C enfeksiyonlu bir kalp cerrahının açık kalp ameliyatı uyguladığı 5 hastasını infekte ettiği bildirilmiştir. Cerrah ve HCV enfeksiyonu gelişen hastaların tümünün serumlarında HCV-RNA ekstrakte edilmiş, genotipleme ve HCV genomunun hipervariabl bölgesinin dizi analizleri yapıp cerrahla hastaların aynı genotip HCV’yi taşıdıkları moleküler olarak gösterilmiştir. Bulaşmanın sternotomi sırasında cerrahın elinde oluşan bir yaralanmadan dolayı cerrahın kanı ile hastanın açık yarasının temas etmesine bağlı olduğu düşünülmüş (99).

**4- Hemodiyaliz Hastaları :**Hemodiyaliz programındaki hastalarda HCV enfeksiyonu, kan donörleri ve genel popülasyona göre oldukça yüksektir. Hemodiyaliz hastaları arasında HCV enfeksiyonu prevalansı, ülkeler arasında ve aynı ülkedeki üniteler arasında farklılık göstermektedir. Kuzey Amerika’da %8-39, Avrupa’da %1-54, Asya’da %17-51 dir. (89).

**5- İntervenöz (i.v.) İlaç Bağımlılığı:** ABD’de ve birçok gelişmiş ülkede i.v. ilaç kullanıcıları en yüksek HCV enfeksiyonu riskine sahip olan grubu oluşturmaktadır (100). HCV enfeksiyonunun yıllık insidansı i.v. ilaç kullanıcıları arasında %15-20 arasında olup, 5 yıl veya daha uzun süreden beri injeksiyon ile ilaç alanların %80’inden fazlasında anti-HCV mevcuttur

## NON-PARENTERAL BULAŞMA

**1- Cinsel Yolla Bulaşma:**HCV-RNA kanın dışında vücut sekresyonlarında genelde tespit edilmez. Ancak, yüksek sensitiv PCR teknikleri ile vücut sekresyonlarında seyrek olarak bildirilmiştir. Örneğin tükürük, seminal sıvı ve vajinal sekresyon gibi (101). HCV’nin cinsel yolla bulaşması ile ilgili epidemiyolojik çalışmalarda bildirilen oranlar %0-27 arasında değişmektedir. Multipartner seksüel aktivite, seks çalışanları, homoseksüeller ve cinsel temasla bulaşan hastalıklı vakalar arasında HCV enfeksiyonu sıklığı genel popülasyondan daha yüksektir (102).

**2-Perinatal Bulaşma:**HCV anneden yenidoğana vertikal olarak geçebilir. Genellikle dolaşımında viral yükü yüksek olan anneler yenidoğani enfekte etmektedirler. HCV ile enfekte annelerden doğan çocuklarda %2-8 oranında HCV enfeksiyonu meydana gelir (103). Maternal anti-HCV’nin yenidoğana pasif transferi de olabileceği için, yenidoğanda HCV enfeksiyonu var diyebilmek için, yenidoğanın serumunda HCV-RNA’nın tespit edilmesi veya anti-HCV’nin 18 aylık dönemden sonra tespit edilmesi gerekir (104).

Bazı çalışmalarda sezeryan uygulamasının bulaşmayı azalttığı belirtilmesine rağmen bazılarında da etkisinin olmadığı bildirilmiştir. ABD’de hastalık kontrol ve korunma merkezi, HCV enfeksiyonunun bir kadının sezeryan ile doğum yapma ve emzirme kararını etkilemesini tavsiye etmemektedir (105).HCV ve HIV koenfeksiyonlu annelerden doğan bebeklerde perinatal bulaşma riski yüksektir. Bunun sebebi HIV’in neden olduğu immunsupresyonun HCV’nin replikasyonunu artırması ve HCV-RNA seviyesinin yüksek olmasıdır (106).

**3- İntrafamilyal Bulaşma:**HCV’nin de HBV gibi aile içi bulaşması söz konusudur. Prevalans, temasın süresi ve özellikle indeks hastada enfeksiyonun süresi ile yakından ilgilidir (107). Ülkemizde bildirilen intrafamilyal bulaşma oranları %0-4.2 arasında değişmektedir (108).

**4- Diğer Bulaşma Yolları:**HCV-RNA ter, idrar ve tükürük gibi birçok vücut sıvısında tespit edilmiştir. Vücut sekresyonlarındaki HCV-RNA çok düşük titrededir (109).



## PATOLOJİ

### *İmmunopatogenez ve Histopatolojik Bulgular*

HCV'nin, E2 proteini ile hepatositler ve B lenfositler dahil bazı hücrelerin CD81 moleküllerine bağlanarak hücreye girdiği düşünülmektedir (110). Sitokin yapan CD4+ T ve CD8+ T hücreleri, muhtemelen hem virüs replikasyonunun baskılanmasında, hem de karaciğer hasarının oluşmasında önemli rol oynarlar (111). Kronik hepatit C olgularında serumda TNF-alfa düzeyleri inflamasyonun gelişimini, TGF-beta ise fibrozisin derecesini yansıtabilir (112)

HCV spesifik sitotoksik T lenfosit (CTL) aktivitesi periferik dolaşımdan çok karaciğerde bulunur. Karaciğer içindeki HCV spesifik CD8+ T hücre sayısının, periferdekinin 190 katına kadar artabileceği saptanmıştır. CTL yanıtı, çoğunlukla daha düşük viremi düzeyi ve daha aktif karaciğer hastalığı ile paralellik gösterir (113). Periferik kandaki CD5+ B hücre sayısı ile histolojik aktivite indeksi arasında negatif korelasyon bulunmuştur (progresif hastalığa karşı koruyucu etki). Bu hücreler HCV ile ilişkili otoimmün ve lenfoproliferatif patolojilerin ortaya çıkmasında önemlidir (114).

HCV kor proteininin, hücresel proto-onkogenlerle transkripsiyon düzeyinde ilişkiye girerek, hücre proliferasyonunu hızlandırıp hücre büyümesini etkileyebileceği düşünülmektedir. Dolayısıyla HCV kor proteininin onkojenik bir potense sahip olduğu anlaşılmaktadır (115).

Kronik hepatitte histolojik bulgular farklı şekillerde karşımıza çıkabilir. Hafif formlarda, lobüler yapı tamamen normal olmakla beraber hepatosit nekrozu olmaksızın plazma hücreleri ve makrofajlarla birlikte lenfositlerin yoğun bir portal infiltrasyonu bulunabileceği gibi, portal alanlarda hafif inflamasyona ek olarak lobüllerde az sayıdaki hepatositlerde dejeneratif ve nekrotik değişiklikler de olabilir.(116).Geniş nekrozlar, portal ve santral yapılar arasında birleşmeler yaparak, vasküler yapıları bağlayan köprüleşme (bridging) nekrozları geliştirir. Köprüleşme nekrozu, kronikleşme için iyi bir gösterge ciddi bir prognostik faktördür. Bilhassa yaşlı hastalarda, şiddetli veya ilerleyici klinik seyirle birlikte olabileceğinden ve kronisiteyi işaret edebileceği düşünüldüğünden önemli bir lezyondur (117). Kronik hepatit C ile daha fazla birliktelik gösteren patolojik değişikliklerden kısaca şu şekilde bahsedilebilir: Parankimin hafif fakat sabit bir nekroinflamasyonu bulunur. Sinüzoidlerde daha sık lenfositozis ve Mallory benzeri materyal bulunur. Makro ve mikroveziküler steatoz önemli bulgulardandır. Portal alanlarda çok bol ve germinal merkezli lenfoid birikimler görünümünde lenfositik infiltrasyon tipiktir. Bazen safra

duktus hasarı olabilir. Portal ve septal venül endotelinde hemosiderin granülleri, perivenüler fibrozis diğer viral hepatitlere göre kronik hepatit C'nin belirgin özellikleri içindedir (117).

## SEROLOJİ

HCV'ye karşı oluşan IgM tipi antikorların saptanmasının, akut infeksiyon göstergesi olarak değeri yoktur. Akut dönemde IgM saptanamayabildiği gibi, geç dönemde ortaya çıkabilmekte, kaybolmakta ya da uzun süre boyunca saptanabilmektedir. Yani HCV'ye özgül IgM'ler, HCV infeksiyonu sırasında herhangi bir zamanda saptanabilmektedirler (81). HCV infeksiyonunda pencere dönemi oldukça uzundur ve mevcut tarama testleri (anti- HCV) her ne kadar geliştirilmiş olsalar da, bu dönemde kısılma sağlayamamışlardır.(81). HCV antijenini serumda saptayabilmek için bir kit geliştirilmiştir. Kitin Fransa, Macaristan, İspanya ve Belçika'da kullanıldığı ve HCV antijenini saptayabildiği bildirilmiştir (118).

**HCV RNA:** HCV-RNA'nın kalitatif ve kantitatif saptanması birçok durumda gereklidir. Kronik hepatit C'li bağışıklık yetersizliği olan ya da hemodiyaliz hastalarında antikor testleri negatif ya da "indetermine" olabilir. Bu durumda tanı HCV-RNA ile konur. (104).

## KLİNİK VE DOĞAL SEYİR

Kronik hepatit C de semptom ve fizik muayene bulguları açısından zengin bir hastalık değildir (119,120). Hastaların çoğu asemptomatiktir. Kronik hepatit C'nin ekstrahepatik hastalıklarla (kriyoglobulinemi, liken planus gibi) birlikteliğinde ise bu hastalıklara ait bulgular da olabilir (120,121). HCV infeksiyonu ile birliktelik gösterebilen ekstrahepatik hastalıklar tablo 5'de gösterilmiştir. Kronik hepatit C'li hastanın fizik muayenesinde genellikle anormal bir bulguya rastlanmamakla birlikte bazı hastalarda hepatomegali saptanabilir (119). Siroz ve portal hipertansiyon geliştiğinde splenomegali ve daha sonra da asit saptanabilir. Palmar eritem, spider angioma, jinekomasti, kas atrofi gibi bulgular, ancak terminal devredeki hepatit C sirozunun bulgularıdır. Görüntüleme yöntemlerinde ileri devrelere kadar çoğu kez hiçbir anormallik bulunmamaktadır (119,121). Hatta siroz evresine gelindiğinde bile görüntüleme yöntemlerinde bariz anormallik saptanamayabilir (119).

Kronik hepatit C'li hastaların çoğunda tanı tesadüfen konulmaktadır. Tanı ya kan bağıışı esnasında, ya da tesadüfen saptanan serum transaminaz düzeyi yüksekliği nedeniyle yapılan tetkikler de ya da herhangi bir nedene bağlanamayan yakınmalar nedeniyle yapılan tetkikler sonucunda konulmaktadır (119,121)

<b>HCV enfeksiyonu ile Güçlü Beraberlik Gösteren Hastalıklar</b>	<b>HCV enfeksiyonu ile Muhtemel Beraberlik Gösteren Hastalıklar</b>	<b>HCV enfeksiyonu ile Şüpheli Beraberlik Gösteren Hastalıklar</b>
1-Esansiyel mikst kriyoglobulinemi 2-Membranoproliferatif glomerulonefrit 3- Poliarteritis nodosa 4- Sjögren sendromu.	1-Porphyrin cutanea tarda 2-Non-Hodgkin lenfoma 3-Otoimmün tiroidit 4-Tip 2 D.M. 5-Lichen planus 6-İdiopatik pulmoner fibrozis 7-Otoimmün trombositopeni 8-Fibromyalji sendromu 9-Aplastik anemi	1-Behçet hastalığı 2-Romatoid artrit 3-Mooren tip korneal ülser 4-Hemolitik anemi 5-Pankreatit 6-Guillain Barre sendromu 7-Antifosfolipid antikor sendromu

**Tablo 4. HCV enfeksiyonu ile beraberlik gösteren ekstrahepatik hastalıklar**

Hepatit C enfeksiyonu yavaş seyirli bir hastalıktır (120). Hepatit C’de, enfeksiyona maruz kalınmasından kronik hepatit gelişmesine kadar geçen ortalama süre 10 yıl, siroz gelişmesine kadar 20 yıl, hepatoselüler karsinom gelişmesine kadar da 30 yıl olmasına karşın, ilk kez hepatoselüler karsinom ile prezente olan ve hatta onun bile tesadüfen ortaya çıktığı hastalar vardır. Hepatit C’nin siroza ilerlemesi halinde, yılda %1-3 hepatoselüler karsinom gelişme riski ortaya çıkmaktadır (119).

Hastalığın derecesi ve hızını her birey için tahmin etmek güçtür. Cinsiyet, viral yük, karaciğerin demir içeriği, enfeksiyonun geçiş şekli ve süresi, alkol kullanımı gibi faktörler hastalığın doğal seyrini etkilemektedir (122). Enfeksiyon erken yaşlarda alındığında, siroza gidiş ihtimali, ileri yaşlardakine (>45 yaş) kıyasla çok daha düşüktür. Birlikte alkol alımı veya karaciğer yağlanması da siroza gidişe yol açan faktörlerdir (119). Kesin olmamakla birlikte alkol tüketiminin serum HCV-RNA düzeylerini yükselttiği, histolojik zarar ve fibrozisi artırdığı düşünülmektedir(122).

### **OTOİMMÜN HEPATİT**

Otoimmün hepatit (OH); hipergamaglobulinemi, transaminaz yüksekliği, antikor varlığı ve histolojik olarak da aktif nekroinflamatuvar süreçle karakterize bir kronik hepatit türüdür(123). 1950’li yıllardan beri bilinen hastalığın daha sonraki yıllarda diğer otoimmün sendromlarla ilişkili olduğu saptanmış ve hastalığıdaki ANA pozitifliğine dayanılarak lupoid hepatit olarak isimlendirilmiştir. Ancak SLE’ un organ bulgularının olmaması nedeniyle bu terminoloji terk edilmiştir (124). OH kesin tanısının konulması karmaşıktır, pek çok tanı kriterlerine ihtiyaç vardır. Bu nedenle

1998 yılında 17 ülkeden 40 hepatolog ve hepatopatolog toplanarak 1993 yılında uluslararası OH tanısı için belirlenen tanısal skorlama sistemini gözden geçirdiler. 1999 yılında yayınlanan bu gözden geçirme çalışmasında yaklaşık 1000 hasta üzerinde bu kriterlerin uygulanması ile tanısal doğruluğun %89.8, sensitivitenin ise %98 olduğu saptandı (125).

OH prevalansı Batı Avrupa ve Kuzey Amerika beyaz populasyonunda 100000'de 0.1 ila 1.2 arasında değişmekte iken, Japonya'da bu oran 100000'de 0.08 ila 0.015 dir (126). OH kronik hepatitlerin Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da %20'sini, Brezilya'da %5-10'unu oluşturmakta iken Türkiye'de bu oran %1.5'dir (124,126).

**Patogenez:** Otoimmün hepatitte hem etyolojik ajanın ne olduğu hem de karaciğer hasarının nasıl meydana geldiği henüz bilinmemektedir. Uygun bir hayvan modeli geliştirilemeyişi, patogenezin aydınlatılamamasındaki en önemli sebeplerden biridir.(127)

**Genetik Duyarlılık:**Kadın cinsiyetinde daha fazla görülmesi (8:1) diğer otoimmün hastalıklara benzer şekildedir. Hastalık ailevi olabilir (128).Serolojik metotlarla otoimmün hepatitin HLA A1, B8, DR3, DR4 ve DR52a ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (129). Avrupa ve Kuzey Amerika'lı beyazlarda DRB1\*03, DRB1\*04 ve DRB3 allelleri OH tip 1 için duyarlılık oluştururken DRB\*04 allelleri Japonya'da ,DRB1\*13 allelleri Latin Amerika'da OH tip1 için predispozisyon oluşturmaktadır. OH tip2 ile de DRB1\*07 veya DRB1\*03 allelleri ilişkili bulunmuştur (130). En son olarak da hem genetik duyarlılık hem de hastalığın başlama yaşıyla ilişkili olan TcR genindeki polimorfizm analiz edilmiştir (129).

**Anormal Supressör Hücre Aktivitesi:**Otoimmün hepatitte primer mi yoksa sekonder mi olduğu kesin bilinmese de defektif bir supressör T hücre fonksiyonu vardır (131).

**Çevresel Tetikleyici Ajanlar:** Çevresel faktörler, ilaçlar veya nutrisyonel bileşikler gibi kimyasal etkileri veya enfeksiyonları içerir. Otoimmün hepatite yol açan pek çok ilaç veya kimyasal ajan gösterilmiştir (tienilik asit, dihidralazin ve halotan gibi) (132).

**Antikorlar:** Otoimmün hepatitli hastaların serumlarında pek çok otoantikör saptanabilir. Hastalığın patogenezi ve seyrindeki rolleri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (133).Klinikte otoimmün hepatit düşünülen hastalarda başlangıçta tarama testi olarak ANA (anti nükleer antikor), ASMA (anti düz kas antikor), LKM ve AMA (antimitokondrial antikor) indirekt immünofloresan yöntemiyle tayin edilir. Eğer bu antikorlar saptanmıyor ve ısrarla otoimmün hepatit düşünülüyorsa; sitolitik antijenlere olan özellikle SLA/karaciğer pankreas (LP)'ye karşı gelişmiş antikorlar yardımcı olabilir. Bu SLA/LP otoantikörleri radioimmunassay ve ELİSA ile tesbit

edilebilir. Otoimmün hepatitli hastaların %10'unda SLA otoantikörleri yukarıda bahsedilen otoantikörler olmaksızın tek belirteç olabilir (134). ANA, hücre nükleusunun fonksiyonel yapısal içeriklerine, nükleer membrana veya DNA ya karşı gelişmiş bir otoantikördür (135). ASMA hücre iskeletinin aktin, troponin ve tropomiyosin gibi komponentlerine karşı gelişir (136,137). SLA/LP' ye karşı gelişen antikörlerin major hedef antijeni UGA- supressör tRNA larla ilişkili proteindir (138). Bu proteinin tam olarak fonksiyonu ve otoimmünitedeki rolü belli değildir. Bu konuda yapılan daha önceki çalışmalarda SLA antikörlerinin sitokeratin 8 ve 18'le reaksiyona girdiği düşünülmüş ancak daha sonraki çalışmalarda teyit edilememiştir. (138,139). SLA antikörleri otoimmün hepatit için yüksek derecede spesifiktir.

***Otoimmün Hepatitte Diğer Otoantikörler:*** Asialoglikoprotein reseptörü hücre membranına lokalize olmuş karaciğere spesifik bir glukoproteindir. Otoimmün hepatitli hastaların %88'inde bu antijene karşı antikor (ASGPR) saptanabilir (140). Tanı amaçlı kullanılmazlar. Anti-sitozomal antikor tip 1'in LKM(+) serolojisi olan hastaların yaklaşık %50'sinde tesbit edilmesiyle OH tip 2 için ikinci bir belirteç olduğu gözlemlenmiştir (141). Antinötrofil sitoplazmik antikörler (ANCA), tip 1 OH'li hastaların serumunda %65-96 oranında saptanabilmektedir (142).

## OTOİMMUN HEPATİTİN SINIFLANDIRILMASI

OH'in apayrı bir karaciğer hastalığı olarak yorumlanması yoğun tartışmalara yol açmıştır. Son zamanlarda OH'in yapısal olarak heterojen olup olmadığı konusu gündemdedir. OH' deki heterojeniteyi tanımlamak için iki yol vardır. Bu amaçla otoantikolar kullanılabilir ancak Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubu bu tür ayırmalar yapmanın günlük rutin kullanımda pratik olmadığını öne sürmektedir. Bir diğer yol da genetik olarak heterojeniteyi sınıflandırmaktır. Tablo 5'de otoimmün hepatit tip 1, 2 ve 3'ün özellikleri karşılaştırılmalı olarak verilmiştir. (124,129,143,144).

	TİP 1	TİP 2	TİP 3
<b>Prevalans</b>	OH'lerin %80 nini oluşturur.	Avrupada OH'lerin %20sini ABD de %4 ünü oluşturur.	%20 oranında görülür.
<b>Yaş</b>	10-20 yaş ve postmenopozal (45-70)yaşlarda pik yapar.	2-14 yaşta görülür.Ortalama tanı yaşı 10 dur.	20-40 yaş
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	Kadın	Kadın
<b>Klinik Seyir</b>	Akut başlangıç nadir,%25 i tanı sırasında sirozdur.3 yıl içinde siroza ilerleme sıklığı % 43	Fulminant seyir,siroza ilerleme %82	3 yıl içinde siroza ilerleme % 75
<b>Otoantikör</b>	ANA,ASMA	LKM-1/LC1	SLA/LP
<b>Otoantijen</b>	Sentromer,histon,ribonukleoprotein,aktin,tubulin	Sitokrom monooksijenaz,sitozolik protein	UGA supressor tRNA ilişkili protein,sitozolik nonsitokeratinler
<b>Genetik Eğilim</b>	HLA A1,B8,DR3,DR4	HLA B14,DR3,DR4	Yeterli bilgi yok
<b>Steroid Cevap</b>	+++	++	+++

**Tablo 5.Otoimmün Hepatit'in Sınıflandırılması**

Parametreler		Puanlar
Kadın cinsiyet		+2
Alkalen fosfataz yüksekliğinin aminotransferaz yüksekliğine oranı		
>3.0		-2
1.5 - 3.0		0
<1.5		+2
Total globulin, gamma globulin veya IgG, kaç katı yüksek		
>2		+3
1.5 - 2.0		+2
1.0 - 1.5		+1
<1.0		0
Otoantikörler		
ANA, SMA veya anti-LKM1 pozitifliği		
>1/80		+3
1/80		+2
1/40		+1
<1/40		0
AMA pozitif		-4
Hepatit virus göstergeleri		
Pozitif		-3
Negatif		+3
Diğer etyolojik faktörler		
Hepatotoksik ilaç	Var	-4
	Yok	+1
Alkol		
<25 g/gün		+2
> 60 g/gün		-2
Karaciğer histolojisi		
İnterface hepatiti ("piecemeal" nekrozu)		+3
Predominant lenfoplazmositik hücre infiltrasyonu		+1
Hepatositlerde rozet formasyonu		+1
Yukarıdakilerin hiçbiri		-5
Biliyer değişiklikler (PBS,PSK,kolanjiolit,bakır birikimi)		-3
Diğer değişiklikler (başka bir etiyolojiyi düşündüren)		-3
Hasta veya 1. derece akrabalarında diğer otoimmün hastalık varlığı		+2
Opsiyonel ek faktörler		
- Diğer otoantikör pozitifliği (pANCA; anti-SLA, Lp, LC1, ASGPR)		+2
- HLA DR3 veya DR4 varlığı		+1
- Tedaviye cevap		
	Komplet	+2
	Relaps	+3
<b>TOPLAM PUAN</b>		
	TEDAVİDEN ÖNCE	TEDAVİDEN SONRA
<b>KESİN OTOİMMÜN HEPATİT</b>	>15	>17
<b>MUHTEMEL OTOİMMÜN HEPATİT</b>	10 – 15	12-17

**Tablo 6. Otoimmün Hepatit Tanısı İçin Geliştirilmiş Skorlama Sistemi**  
(Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubunun Chicago-ABD,Kasım 1998 Toplantı Raporu)(145))

## KLİNİK

Hastalık predominant olarak genç bireylerde görülür. Vakaların yarısında 10-20 yaş arasında hastalık fark edilir. Menopoz civarı ise hastalıkta ikinci pik görülür. Hastaların 3/4'ü kadındır. Otoimmün hepatit birbirinden farklı 6 klinik tablo halinde karşımıza çıkabilir: asemptomatik (%15-20), akut hepatit atak (%20-30), fulminan karaciğer yetersizliği (<%1), subfulminan karaciğer yetersizliği (<%1), kronik hepatit, karaciğer sirozu (144).

Erken dönemde karaciğer kot altında 2-4 cm ele gelir. Sol lob epigastrumda orantısız biçimde büyüyebilir. Nadiren nodül palpe edilir. Daha sonra karaciğer küçülür ve nodül palpe edilemez duruma gelir. Dalak hemen hemen daima büyümüştür. Asit, ödem, hepatik ensefalopati daha geç ortaya çıkan bulgularıdır. (128).

## LABORATUVAR

Trombositopeni ve lökopeni sık görülür. Portal hipertansiyon ve splenomegali aşikar hale gelmeden önce de tespit edilebilir. Hafif normokrom, normositer bir anemiye de rastlanabilir. Hepatosellüler fonksiyonun korunduğu erken evrelerde bile protrombin zamanı uzayabilir. Protein elektroforezi sıklıkla poliklonal gamapati şeklindedir. Immünglobülin fraksiyonlarından Ig G'nin aşikar artışı saptanır.

Her ne kadar OH'e özgü histolojik değişiklikler olmasa da hastanın koagülasyon durumu izin veriyorsa, karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Ciddi periportal hepatitin bulunması önemli bir özelliktir. Lobuler hepatit de mevcut olabilir. Bakır birikimi veya bilier inflamasyon yoksa ancak o zaman lobuler hepatit otoimmün hepatit lehine yorumlanabilir (124).

***OH' in Atipik Formları:*** OH'in atipik formlarının, ya başka bir hastalıkla çakışan bulguları (overlap sendromu) vardır, veya klasik hastalık tanısının konulabilmesi için bulguları tutarsız veya yetersizdir (sıradışı sendrom). Otoimmün kolanjit ve ciddi aktiviteli kriptojenik kronik hepatit, otoimmün hepatitle ilgili sıradışı sendrom örnekleridir. Bunun dışında otoimmün hepatit; primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, kronik viral hepatit, Wilson hastalığı ile overlap yapabilir. (146).

## HEPATOSELLÜLER KARSİNOM (HCC)

Primer habis tümörler hepatosit ve intrahepatik safra kanallarının epitel hücrelerinden gelişen karsinomlar, vasküler veya mezenkimal dokulardan kaynaklanan primer habis tümörlerden oluşurlar.) Primer karaciğer kanserlerinin %90'ını HCC oluşturur. HCC dünyada en sık görülen kanserdir. (147).



## ETYOLOJİ

HCC etyolojisinden sorumlu olduğu bilinen yada düşünülen risk faktörleri, tablo 6 da gösterilmiştir.(6).

Hepatit B virüsü	Vinyl chloride
Hepatit C virüsü	Kontrast maddeler, Thorotrast
Alkolik siroz	Sigara
Hepatik adenom	Parazitler
Aflatoksinler	Alfa 1 antitripsin eksikliği
Wilson hastalığı	V.cava inferior'un membranöz obstrüksiyonu
Diğer mikotoksinler	Porfiria
Bitkisel alkaloidler	
Oral kontraseptifler	
Androjenler	

**Tablo 6. Hepatosellüler Karsinom'un Etyolojisi**

Asya ve Afrika'daki HCC olgularının %70-80'inde HBV tespit edilmektedir. Hepatit B virüsü DNA'sı, konak hepatositlerin ve hepatosellüler karsinom hücrelerinin genomuna integre olmuş şekilde saptanmaktadır, fakat herhangi bir direkt onkojenik etkisi olup olmadığı bilinmemektedir. HBV taşıyıcılarında HCC gelişimi için relatif risk 9.7 olarak tespit edilmiştir.(148). Batı toplumlarına bakıldığında HCV nin HCC gelişiminde önemli rol oynadığı tespit edilmiştir; bu olguların bir kısmında HBV ve HCV birlikte bulunmaktadır. Bu iki virüsün HCC gelişiminde sinerjik etkili rol oynadığı düşünülmektedir.

HCC olgularının %80-90'ı sirotik karaciğer zemininde görülür. Bir hipoteze göre hepatit ve sirozlu karaciğerde görülen hücre rejenerasyon oranı DNA mutasyonlarına, özellikle de aflatoksin B1 gibi çevresel faktörlerin superimpozisyonuna predispozisyon yaratır. Kronik HCV'li hastaların %1,9-7'sinde enfekte oldukları ilk iki dekada HCC gelişmektedir. (148). Herhangi bir nedene bağlı sirozda da (örn. alkolizm, hemokromatoz, alfa 1 antitripsin eksikliği veya primer bilier siroz) hepatosellüler karsinom riski yüksektir. ABD'de HCC için predispozan faktörlerin en önemlisi alkolik sirozdur, alkolik sirozdan ölen olguların %8-10'unda HCC saptanmaktadır. Karaciğer parazitleriyle yaygın infeksiyon (Clonorchis sinensis), bu tümörlerin Asya'daki yüksek sıklığından en azından kısmen sorumludur. Mikotoksinlerden biri olan aflatoksinler adı verilen bazı mantar (Aspergillus flavus) metabolitlerin, deneysel olarak karaciğer

tümörlerini oluşturma yeteneği olduğu gösterilmiştir. Bunlar Afrika'da hepatosellüler karsinomun yaygın olduğu bazı bölgelerde üretilen hububatda mevcuttur (örn. yer fıstığı ve taneli bakliyatlar).(148)

## EPİDEMİYOLOJİ

Çoğunlukla görülme yaşı batı ülkelerinde 50-60 yaşlar arasındadır, Asya ve Afrika' da ise daha genç yaşlarda olmaktadır. Sıklığı giderek artmakla birlikte, her yıl dünyada yaklaşık 250.000- 1.250.000 kişi HCC'dan ölmektedir. Tek başına Çin'de yıllık bu hastalıktan ölen insan sayısı 100.000'dir. Erkeklerde kadınlara göre 4-9 kat daha sık görülmektedir, ancak altta yatan kronik karaciğer hastalığı varsa erkek ve kadınlarda eşit oranda tespit edilmektedir.(6)

## PATOLOJİ

Makroskopik görünümüne göre HCC üç şekilde görülür

1. Massif tip
2. Nodüler tip
3. Diffüz tip.

Mikroskopik olarak genellikle malign hücreler arasında çok az stroma vardır ve tümör yumuşak kıvamdadır. Tümör yüksek oranda vasküler yapıdadır. Bu özellik nedeniyle spontan rüptür olabilir, massif intraperitoneal kanamaya yol açabilir.

***Fibrolamellar HCC:*** Hepatosellüler karsinomun özel bir şeklidir. Fibrolamellar HCC, massif tipin nadir bir şeklidir. Özellikle ABD ve Avrupa'da rastlanır ve prognozu belirgin olarak HCC'a göre iyidir. Genç yaşlarda görülür (ortalama 25 yaş); siroz veya hepatit Bvirüs infeksiyonu ile ilişkili değildir

***Yayılma:*** Genellikle hematojen yayılır; lenfojen yayılım çok azdır. Peripankreatik, perigastrik ve paraaortal, hiler ve hepatoduodenalligamandaki nodüller tutulabilir. Ekstrahepatik yayılım şu organlara olabilir: Akciğerler (%30- 50), diyafragma (%10-15), kemikler (%5-20), sürrenal ve periton (5.5-10). HCC'ların %60'ında tanı konduğunda ekstrahepatik metastaz mevcuttur.

## KLİNİK

### *Semptom ve Bulgular*

HCC'da tanı genellikle zordur. Olguların 1/3'ünde belirgin sarılık görülür. Yine hastaların %1-10'unda sarılık obstrüktif tiptedir, bu ya nekrotik tümör embolisine ya da bilier sistemin ekstremsel kompresyonuna bağlıdır. Karaciğer kanserli olgular değişik

linik şekillerde başvurabilirler(174) Hospitalize edilen şüpheli karaciğer kanserli olguların yaklaşık 2/3'ünde abdominal ağrı ve hassasiyet, dispne, asteni, kilo kaybı, hepatomegali, sarılık, ascites, periferik ödem ve portal hipertansiyon vardır. Olguların yaklaşık %5'inin metastatik lezyonları vardır ve bunlar sıklıkla akciğerlerdedir. Endemik bölgelerde erkeklerdeki travmatik olmayan akut hemoperitoneumun en sık sebebi HCC'dur. Semptomların belirginleşmesinden sonra genellikle oldukça kısa süre geçmiştir, bir çalışmada olguların %75'inde semptomların 6 haftadan daha kısa bir süredir olduğu tespit edilmiştir. Fizik muayenede hastaların çoğunda hepatomegali veya palpabl kitle vardır ve bu en sık saptanan bulgudur.

**Laboratuvar:** Hastaların 1/3'ünde serum bilirubini yükselmiştir. Olguların diğer %25'inde, ALP si artmıştır, fakat bilirubin normaldir. Hastaların, yaklaşık %75'i HBsAg veya hepatit C açısından pozitifdir.

**Tümör markerleri:** Alfa-fetoprotein (AFP) normalde sadece fetal dolaşımında bulunan 64000-74000 dalton molekül ağırlığında bir alfa 1-globulindir, doğumdan sonra hızla düzeyi düşer ve erişkindeki normal değeri olan 10 ng/ml düzeyine gelir. HCC'lu hastaların yaklaşık %80'inin ve testis tümürlü bazı hastaların serumunda yüksek düzeyde bulunmaktadır. Alfa-fetoprotein kronik hepatit ile akut viral ve alkolik hepatitte orta derecede yükselmektedir, bu durum karaciğer rejenerasyonunun derecesi ile ilgili gibi görünmektedir. Serumda 200 ng/ml'in üzerindeki değerler hepatosellüler karsinomu düşündürür. HBV sirozunda gelişen HCC olgularında hastaların %75'inde AFP seviyesinin 400 ng/ml olduğu bildirilmektedir.

**Görüntüleme Yöntemleri:** Bilgisayarlı tomografi (BT), ultrasonografi (US) ve manyetik rezonans (MR) incelemeleri hastaların %80'inde karaciğerdeki lezyonu göstermektedir. MR hepatic veniere yayılmayı göstermenin en iyi yoludur. US özellikle yüksek riskli guruplarda tarama testi olarakta kullanılmaktadır. Kronik karaciğer hastalığı olan olguların rutin takibinde yapılan US ile tümör gelişen olguların %72.5'i saptanabiimiştir.(149)

## PROGNOZ

Klinik semptomların ortaya çıkması çoğunlukla kötü prognozlu ilerlemiş tümörü gösterir. Tedavi edilmeyen hastalarda semptomların ortaya çıkmasından itibaren ortalama yaşam süresi yaklaşık 4 aydır.(150). Karaciğer tutulumunun % 50 den fazla olması, asit varlığı, bilirubin düzeyinin 3 mg/dl den fazla olması ,albumin seviyesinin 3 g/dl den az olması kötü prognozu göstermektedir.

**Tedavi ilkeleri :** Cerrahi tedavi HCC nin tek potansiyel küratif tedavisidir. Rezektabiliteye etki eden birçok faktör vardır: Tümörün evresi, lokal yayılım, genel durum, karaciğer fonksiyonlarının durumu. Rezeksiyon oranı kliniklere ve literatüre göre çok farklılıklar göstermektedir; genellikle %6 ile 52 arasında değişmektedir

## MATERYAL VE METOD

Çalışmamız, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3.İç Hastalıkları kliniğinde 2006 yılında (Ocak 2006-Aralık 2006) yaşları 24 ile 80 arasında değişen kronik karaciğer hastalığı tanısını ilk kez alan ve bu tanıyla takibi yapılmış olan 70 hastanın retrospektif olarak dosyalarının incelenmesinden oluşmaktadır.Hastalar karaciğer sirozu,kronik hepatit ve HCC olmak üzere 3 ana gruba ayrılmıştır.Dosyaların incelenmesi sonucunda hastalıkların etyolojisi belirlenmiş yaş ve cinsiyete göre dağılımı yapılmıştır.Etyolojik farklılıklara göre hastalar alt gruplara ayrılmıştır.

Biyokimyasal parametrelerden AST,ALT ve GGT değeri yüksek, albumin düzeyi düşük olan hastalar belirlenmiştir.AST için 34 U/L , ALT için 55 U/L, GGT için 36 U/L değerinin üzeri yüksek kabul edilmiş,albumin için 3.5 gr/dl nin altı düşük kabul edilmiştir. Yapılan batın ultrasonografisinde hepatomegalisi , gastroskopisinde özofagus varisi olan hastalar belirlenmiş; gruplar arası anlamlı bir farkın olup olmadığına bakılmıştır.Batın ultrasonografi ve gastroskopi tetkikleri Okmeydanı E.A.H. de yapılmıştır.Aynı zamanda karaciğer sirozu,kronik hepatit ve HCC ye eşlik eden diğer hastalıklar belirlenmiş gruplar arası istatistiksel ilişkisi incelenmiş ve hastalar içinde anamnezinde sigara ve alkol kullanımı öyküsü verenler de değerlendirmeye alınarak yine gruplar arası anlamlı bir farkın olup olmadığına bakılmıştır.

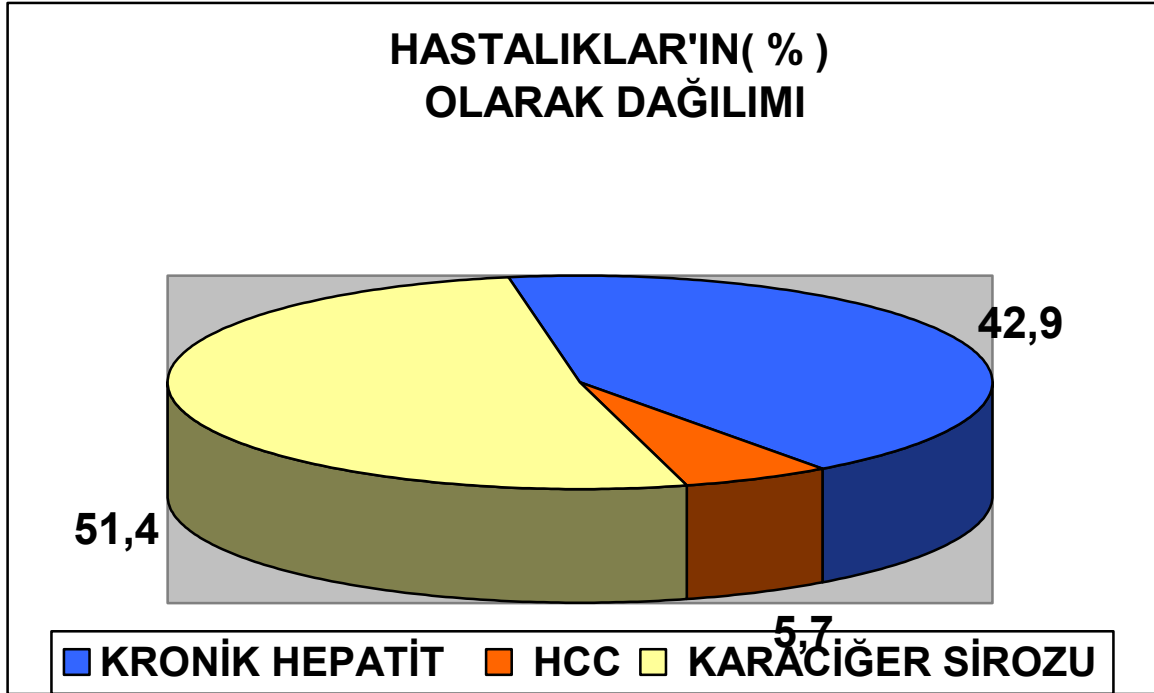
Elde edilen tüm veriler, bilgisayar ortamında SPSS for Windows 13.0 paket program kullanılarak tanımlayıcı ve karşılaştırmalı istatistiksel analizi yapılarak yorumlandı.Karşılaştırmalı istatistiksel analizlerden yaş için sayısal değişkene bağlı olarak independent sample t test, diğer grup dağılımları için non parametrik bir test olan bağımsız gruplarda sayımların karşılaştırılmasında kullanılan chi-square (ki-kare)testi uygulandı ve  $p<0,05$  olduğu durum anlamlı kabul edildi.

## SONUÇLAR VE BULGULAR

Tez çalışmasında yaşları 24-80 arasında değişen toplam 70 hasta üç ana gruba ayrılarak incelendi, bu hastalardan 36'sı (%51,4) karaciğer sirozu, 30'u (%42,9) kronik hepatit ve 4'ü (%5,7) de HCC tanısı alan hastalardı.(Tablo 7) ŞEKİL 1

GRUPLAR	N	(%)
KARACİĞER SİROZU	36	51,4
KRONİK HEPATİT	30	42,9
HCC	4	5,7
TOPLAM	70	100

**Tablo 7:** Kronik karaciğer hastalarının sayıları ve (%) olarak sıklığı



ŞEKİL 1.

GRUPLAR	N	En Düşük	En Yüksek	Ortalama	Standart Sapma
<b>SİROZ</b>	<b>36</b>	28	80	55,416	12,620
<b>KR. HEPATİT</b>	<b>30</b>	24	80	54,933	12,816
<b>HCC</b>	<b>4</b>	47	67	55,750	8,539

**Tablo 8.Kronik karaciğer hastalarının yaşlara göre dağılımı ve ortalama yaşları**

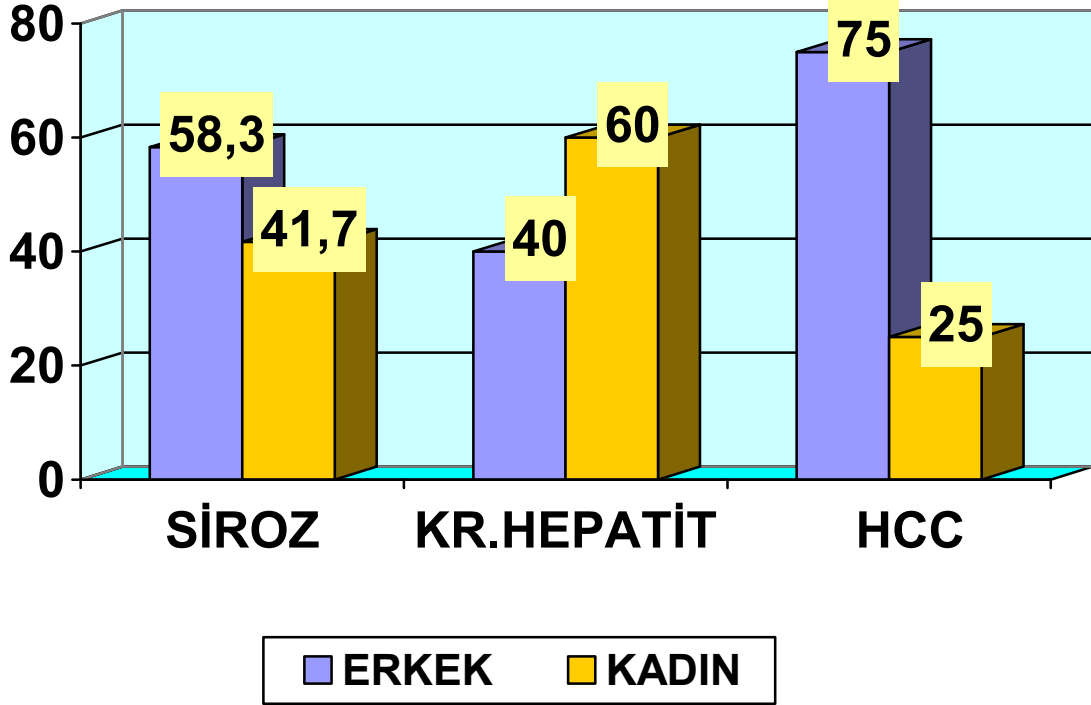
Hastaların yaşları 24-80 arasında değişim gösteriyordu.Karaciğer sirozlu hastaların yaş ortalaması 55,416 ( SD: 12,620), kronik hepatitlilerin 54,933 (SD: 12,816)ve HCC' nin yaş ortalaması ise 55,750 (SD: 8,539) olarak bulunmuştu. Yaşa göre grupların karşılaştırılmasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı.(Tablo 8).

GRUPLAR	ERKEK	KADIN
<b>SİROZ</b>	21 (% 58,3)	15 (% 41,7)
<b>KR. HEPATİT</b>	12 (% 40)	18 (% 60)
<b>HCC</b>	3 (% 75)	1 (% 25)

**Tablo 9.Kronik karaciğer hastalarının cinsiyete göre dağılımı**

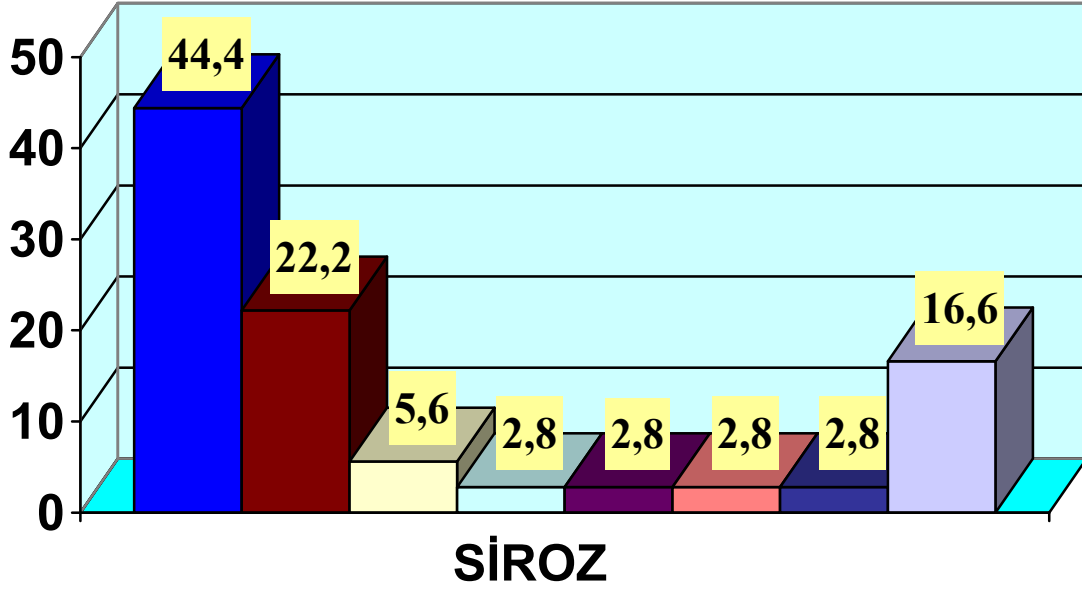
Toplam 70 hastanın % 51,42 oranıyla 36'sı erkek, %48,58 oranıyla 34'ü ise kadındı.Siroz tanılı 21 erkek,15 kadın,kronik hepatit tanılı 12 erkek,18 kadın, HCC tanılı 3 erkek,1 kadın hasta vardı.Cinsiyet açısından grupların birbiriyle karşılaştırılmasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı.(Tablo 9).

## HASTALIKLARIN CİNSİYETE GÖRE (%) OLARAK DAĞILIMI



ŞEKİL 2

## KARACİĞER SİROZU'NUN ETYOLOJİSİ



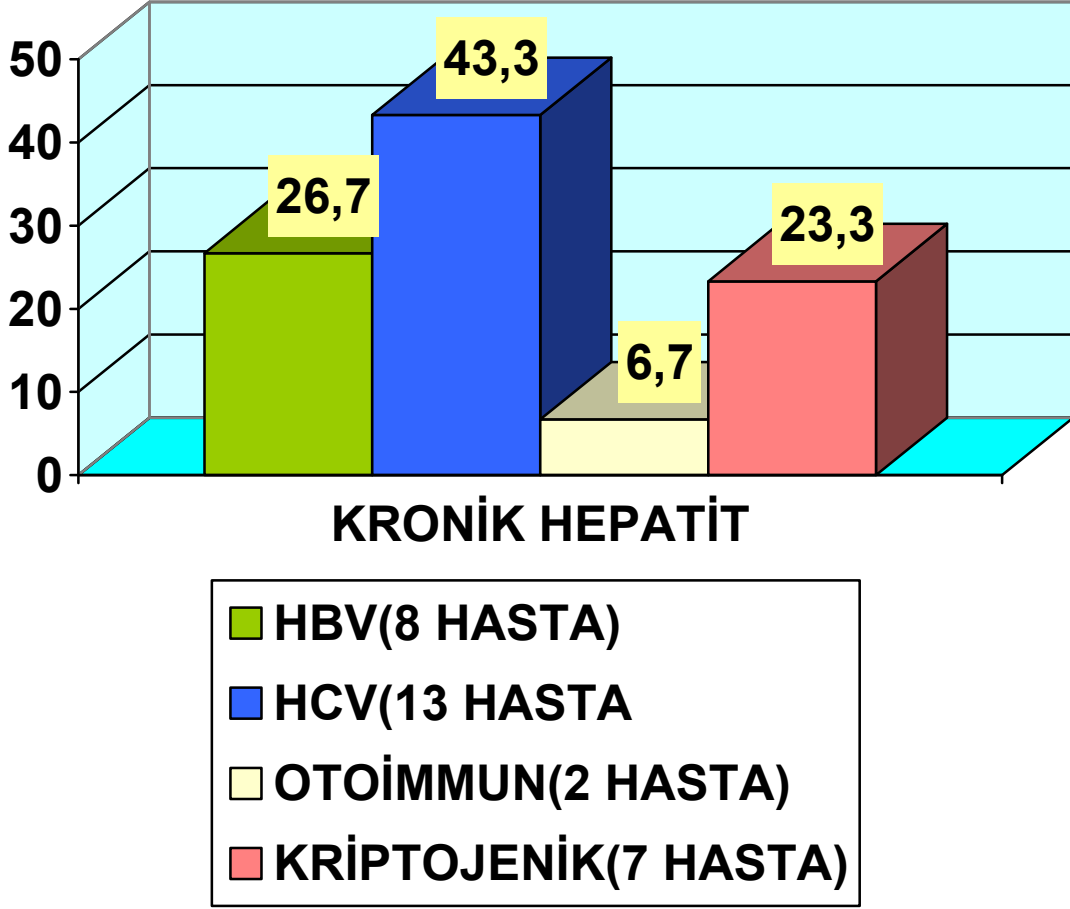
■ HBV(16 HASTA)	■ HCV(8 HASTA)
■ ALKOL(2 HASTA)	■ ALKOL+HCV(1 HASTA)
■ WILSON(1 HASTA)	■ WILSON+HBV(1 HASTA)
■ OTOİMMUN(1 HASTA)	■ KRİPTOJENİK(6 HASTA)

ŞEKİL 3

Çalışmamızda karaciğer sirozu tanısı almış olan 36 hastanın etyolojik verilerine baktığımızda %44,4 oranında 16 hasta ile birinci sırada en fazla sorumlu etken HBV idi. Bunu % 22,2 ile 8 hastada HCV, % 5,6 ile 2 hastada alkol, % 2,8 ile 1 hastada Wilson hastalığı, % 2,8 ile 1 hastada otoimmün etyoloji takip ediyordu. Alkol+HCV birlikteliği % 2,8 oranında 1 hastada, Wilson hastalığı+HBV birlikteliği yine %2,8 oranında 1 hastada mevcut olup etyolojisinde herhangi bir nedenin bulunmadığı kriptojenik hastalar ise % 16,6 oranında 6 hastadan oluşuyordu. Bu sonuçlara göre karaciğer sirozunun etyolojisinde ilk sırada HBV vardı. ( Şekil 3 )



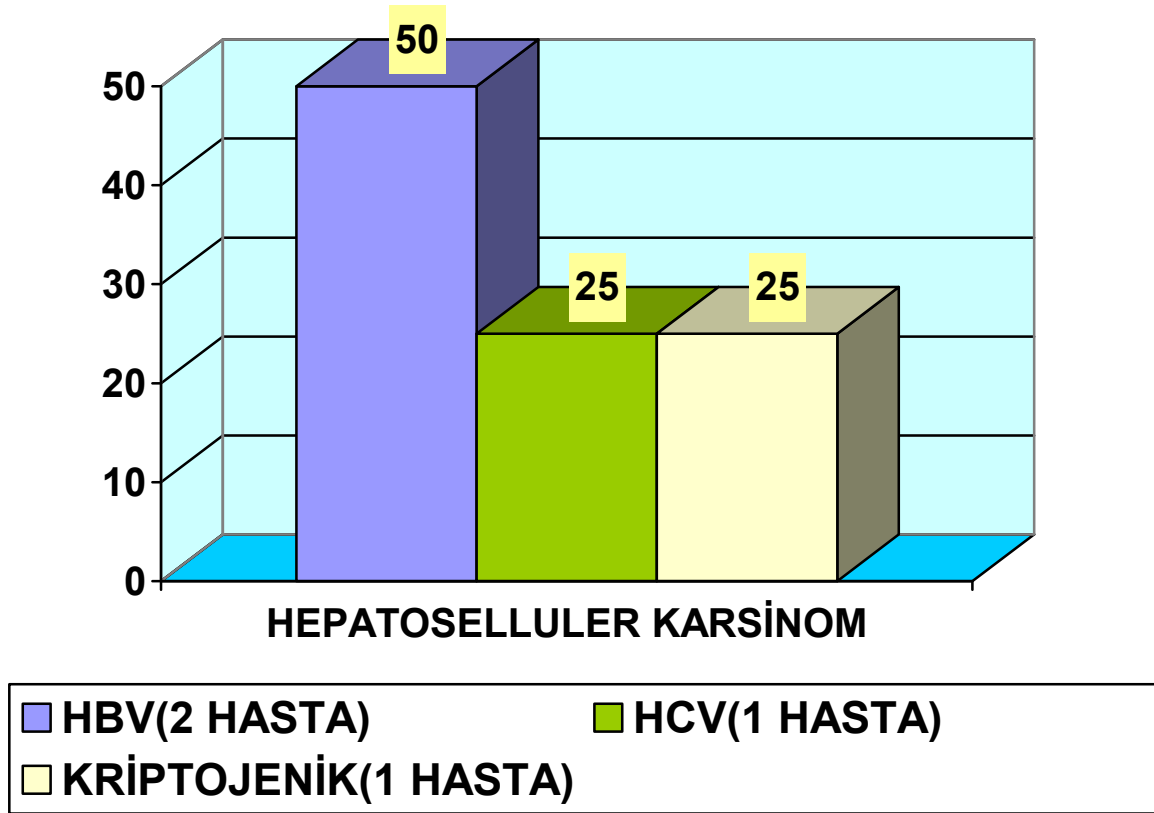
## KRONİK HEPATİT'İN ETYOLOJİSİ



ŞEKİL 4

Kronik hepatit tanısı alan 30 hastanın etyolojik verilerine baktığımızda % 43,3 oranında 13 hastayla HCV birinci sıradaydı. Bunu %26,7 oranında 8 hastayla HBV, % 6,7 oranında 2 hastayla otoimmün nedenler takip ederken, kriptojenik hastalar % 23,3 oranında 7 hastadan oluşuyordu. Bu sonuçlara göre kronik hepatitlerin etyolojisinde ilk sırayı HCV almaktaydı. ( Şekil 4 ).

## HCC NİN ETYOLOJİSİ



Şekil 5

Hepatoselüler karsinom tanısı alan 4 hastanın etyolojik verilerine baktığımızda % 50 oranında 2 hasta ile HBV, % 25 oranında 1 hasta ile HCV ve % 25 oranında 1 hasta ile kriptojenik etyoloji takip ediyordu. Bu sonuçlara göre HCC nin etyolojisinde ilk sırayı Hepatit B virüsü almaktaydı. Hepatoselüler karsinom tanılı hastaların sayısının 4 olması diğer hasta gruplarına göre vaka sayısı açısından azlığı nedeniyle gruplar arası kıyaslama açısından istatistiksel analizi zorlaştırmıştır. ( Şekil 5 )

GRUPLAR	AST DÜZEYİ		ALT DÜZEYİ		GGT DÜZEYİ	
	YÜKSEK (N) VAR	NORMAL YOK	YÜKSEK (N) VAR	NORMAL YOK	YÜKSEK (N) VAR	NORMAL YOK
<b>SİROZ</b>	16 (% 44,4)	20(% 55,6)	5 (%13,9)	31 (%86,1)	11 (%30,6)	25 (%69,4)
<b>KR. HEPATİT</b>	22 (% 73,3)	8 (% 26,7)	18 (% 60)	12 (% 40)	12 (% 40)	18 (% 60)
<b>HCC</b>	4 (% 100)	0	3 (% 75)	1 (% 25)	3 (% 75)	1 (% 25)
<b>TOPLAM (N)</b>	<b>N=42</b>	<b>N= 28</b>	<b>N=26</b>	<b>N= 44</b>	<b>N=26</b>	<b>N=44</b>

**TABLO 10 : AST,ALT ve GGT düzeyi açısından grupların birbiriyle karşılaştırılması**

AST düzeyi karaciğer sirozu tanılı 16 hastada, kronik hepatitli 22 hastada ve HCC’li 4 hasta olmak üzere toplam 42 hastada yüksek bulunmuştu.AST düzeyi açısından gruplar arasında (Siroz-Kr.Hepatit) yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu( $p<0,05$ ).HCC tanılı hasta grubunun AST düzeyi açısından diğer hasta grubu ile karşılaştırılmasının istatistiksel analizi yapılamadı.Bizim çalışmamızdaki HCC’li 4 hastada AST düzeyleri yüksekti.

ALT düzeyi siroz tanılı 5 hastada, kronik hepatit tanılı 18 hastada ve HCC’li 3 hasta olmak üzere toplam 26 hastada yüksek bulunmuştu.ALT düzeyi açısından hasta gruplarının karşılaştırılmasında sonuç her üç hasta grubu için de anlamlı bir farkın olduğunu gösteriyordu.( $p<0,05$ ).

GGT düzeyi ise sirozlu 11 hastada, kronik hepatitli 12 hastada ve HCC’li 3 hasta olmak üzere toplam 26 hastada yüksek bulunmuştu.GGT düzeyi açısından hasta gruplarının karşılaştırılmasında her üç grup için istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tesbit edilmedi.(  $p>0,05$ )

GRUPLAR	ALBUMİN DÜZEYİ		ÖZOFAGUS VARİSİ		HEPATOMEGALİ	
	DÜŞÜK (N) VAR	NORMAL YOK	VAR (N)	YOK	VAR (N)	YOK
SİROZ	13 (% 36,1)	23 (%63,9)	20 (% 55,6)	16(%44,4)	4 (% 11,1)	32 (% 88,9)
KR. HEPATİT	3 (% 10)	27 (% 90)	4 (% 13,3)	26(%86,7)	7 (% 23,3)	23 (% 76,7)
HCC	2 (% 50)	2 (% 50)	2 (% 50)	2 (% 50)	0 (% 0)	4 (% 100)
TOPLAM (N)	N=18	N=52	N=26	N= 44	N=11	N=59

**TABLO 11.Serum albumin düzeyi, özofagus varisi varlığı ve hepatomegali varlığı açısından grupların birbiriyle kıyaslanması.**

Serum albumin değeri düşüklüğü karaciğer sirozu tanılı 13 hastada kronik hepatitli 3 hastada ve HCC’li 2 hastada mevcuttu.Serum albumin değeri düşüklüğüne göre, hipoalbuminemi açısından sirozlu hasta grubu ile kronik hepatitli hasta grubunun kıyaslanmasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık vardı ( $P<0,05$ )Sirozla HCC’nin, kronik hepatitle HCC’nin kıyaslanmasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu. ( Tablo 11 )

Özofagus varisi, sirozlu 20 hastada kronik hepatitli 4 hastada ve HCC’li 2 hastada mevcuttu.Özofagus varisi varlığı açısından yapılan kıyaslamada karaciğer sirozu tanılı hasta grubu ile kronik hepatit tanılı hasta grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark vardı( $p<0,05$  ).Özofagus varisi varlığına göre sirozla HCC’nin, kronik hepatit ile HCC nin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.(Tablo 11)

Batın ultrasonografisinde hepatomegali varlığı sirozlu 4 hastada, kronik hepatitli 7 hastada bulunurken HCC’li hastalarda bulunmamıştı.Hepatomegali varlığına göre yapılan kıyaslamada gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu. (Tablo 11 )

GRUPLAR	ANAMNEZİNDE SİGARA KULLANIMI ÖYKÜSÜ		ANAMNEZİNDE ALKOL KULLANIMI ÖYKÜSÜ	
	VAR (N)	YOK	VAR (N)	YOK
<b>SİROZ</b>	<i>11 (% 30,6)</i>	<i>25 (% 69,4)</i>	<i>7 (% 19,4)</i>	<i>29 (% 80,6)</i>
<b>KR.HEPATİT</b>	<i>5 (% 16,7)</i>	<i>25 (% 83,3)</i>	<i>3 (% 10)</i>	<i>27 (% 90)</i>
<b>HCC</b>	<i>1 (% 25)</i>	<i>3 (% 75)</i>	<i>1 (% 25)</i>	<i>3 (% 75)</i>
<b>TOPLAM</b>	<i>N=17</i>	<i>N= 53</i>	<i>N=11</i>	<i>N=59</i>

**Tablo 12. Anamnezinde sigara kullanım öyküsü ve alkol kullanımı öyküsü olup olamaması yönünden grupların birbiriyle kıyaslanması.**

Retrospektif dosya incelenmesi ile elde edilen veriler ışığında öyküsünde sigara ve alkol kullanımı olan hastalara bakıldığında 17 hasta sigara, 11 hasta da alkol kullanımı öyküsü vermişlerdi. Sigara kullanımı açısından grupların kıyaslanmasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Alkol kullanımı açısından grupların kıyaslanmasında da yine istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). (Tablo 12)

Hasta dosyalarının incelenmesinde elde edilen diğer bir bilgi de kronik karaciğer hastalığı ile beraberliği olan diğer hastalık veya hastalıklardı. Buna göre sadece hipertansiyon 6 hastada, sadece diabetes mellitus 14 hastada, HT ve DM beraberliği 8 hastada, kronik obstruktif akciğer hastalığı 7 hastada, iskemik kalp hastalığı ile beraber kalp kapak hastalığı 5 hastada, kronik böbrek yetmezliği 2 hastada, konjestif kalp yetmezliği 2 hastada, polikistik böbrek hastalığı 1 hastada, osteoporoz 1 hastada ve hodgkin lenfoma 1 hastada olmak üzere toplam 47 hastada ek bir hastalık vardı. 23 hastada ise primer patolojinin dışında herhangi bir hastalık eşlik etmiyordu. Eşlik eden hastalıklara göre grupların kıyaslanmasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Eşlik eden kronik hastalıklarla, etyolojisinde, HBV, HCV olup olmamasına göre yapılan kıyaslamada istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı. ( $P>0,05$ ).

## TARTIŞMA

Kronik karaciğer hastalığı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli sağlık, sosyal ve ekonomik problemlere yol açan hastalıkların başında yer almaktadır. Başlıca karaciğer sirozu, kronik hepatitler ve hepatosellüler karsinom olarak üç ana başlıkta incelediğimiz hastalıklardan karaciğer sirozunun nedenleri sosyo-ekonomik ve kültür farklılıklarına göre değişiklikler gösterir. Batı ülkelerinde karaciğer sirozuna yol açan en önemli neden alkol kullanımıdır. Sirozun çok çeşitli nedenleri olsa da viral hepatit ve alkole bağlı siroz gelişimi büyük farkla öndedir. (7) Uzakdoğu, Ortadoğu ve bu kuşakta yer alan ülkemizde ise başlıca neden viral hepatitlerdir.

Ülkemizde 1994-1997 yıllarını kapsayan 4 yıllık dönemde 393 vakalık karaciğer sirozu serisinde viral hepatitlerin %60, alkolün %11, alkol+viral hepatitin %4, diğer nedenlerin (otoimmün hepatit, biliyer siroz, metabolik nedenler v.b.) %9 oranında rol oynadığı tesbit edilmiş ve %16 sında herhangi bir neden bulunamamıştır. (Kriptojenik siroz). Viral hepatitlerden HBV'nin katkısı %42.6, HCV'nin katkısı %34.5, HDV'nin katkısı ise %15.7 bulunmuştur. (8,9)

Ülkemizde 1998-2001 yıllarını kapsayan 4 yıllık dönemde 573 vakalık karaciğer sirozu serisinde, viral hepatitlerin %55, alkolün %12.4, alkol+viral hepatitlerin %4, diğer nedenlerin (otoimmün hepatit, biliyer siroz, metabolik nedenler v.b.) %12 oranında rol oynadığı belirlenmiş, vakaların yaklaşık %16.4 ünde ise bir neden bulunamamıştır. (Kriptojenik siroz). Viral hepatitlerden HBV'nin katkısı %46, HCV'nin katkısı %31.3, HDV'nin katkısı ise %19.6 bulunmuştur. Sonuç olarak, ülkemizde etyolojik ajan olarak viral hepatitler özellikle HBV, HCV, HDV'nin önemli rol oynadığı dikkati çekmiştir. (3). Yapılan çalışmalardan çıkan sonuçlara göre ülkemizde de karaciğer sirozunun etyolojisinde viral nedenler ön plana çıkmaktadır. Batı toplumlarına göre en büyük fark alkole bağlı karaciğer sirozunun daha az oranda görülmesidir. Ancak son yıllarda ülkemizde alkol kullanımının artmasına bağlı olarak alkolik karaciğer sirozu vakalarının geçmişe göre artma eğiliminde olduğu görülmektedir. Biz de çalışmamızda siroz için, viral hepatitlerin %66,6, alkolün %5,6, alkol+viral hepatitlerin %2,8, diğer nedenlerin (otoimmün hepatit ve metabolik nedenlerin) %8,4 oranında rol oynadığını bulduk ve %16,6 sında ise herhangi bir neden bulamadık. Viral hepatitlerden de HBV'nin katkısı %44,4, HCV'nin katkısını da %22,2 bulduk. Buna göre yaptığımız çalışmada viral hepatitlere özellikle HBV'ye bağlı karaciğer sirozunun daha önce yapılan çalışmalardan daha yüksek oranda, alkole bağlı sirozun ise daha düşük oranda olduğunu tesbit ettik. Bunun nedeni hastanemizin hasta popülasyonunun sosyo-kültürel düzeyinin düşük olması olabilir. HCV'ye bağlı karaciğer sirozu vakaları ise literatüre göre daha az oranda

tesbit edildi.HDV ise hiçbir hastamızda tesbit edilmedi.Kriptojenik siroz vakalarını ise literatürle uyumlu bulduk.

Williams NA ve ark.'larının Jamaica'da yaptıkları 45 karaciğer sirozlu hastanın verilerine bakıldığında hastaların 26'sı kadın 19 hasta da erkek olarak tesbit edilmişti.Yaş aralıkları ise 1-72 arasında değişim göstermekte ve ortalama yaş ise 48 olarak bulunmuştu.(154).2002-2005 yılları arasında ülkemizde bir sağlık merkezinde gastroenteroloji polikliniğinde prospektif takibi yapılan 75 hastanın 36'sında karaciğer sirozu vardı.Bu hastaların 27'si erkek, 9'u kadındı. Hastaların yaş ortalaması ise 52,5 ti.(153).Bizim çalışmamızda sirozlu hasta grubunun 21'i erkek, 15'i kadındı.Yaş ortalaması ise 55,41 di.Bu bulgular daha önce ülkemizde yayınlanan vaka serileri ile uyumluydu.Ancak yurtdışı yayınlarda cinsiyet dağılımının farklılık gösterdiği görülmektedir.

Kronik hepatit tanımlaması, klasik olarak 6 ay süreyle iyileşmeden devam eden hastalığı ifade etmektedir.(4).Viruslara bağlı kronik hepatitlere "kronik viral hepatitler" denir. Bütün kronik hepatitlerin %90'mı teşkil eder. Diğerleri daha seyrek patolojilerdir. Hepatit B virusu (HBV), hepatit D (delta) virusu (HDV) ve hepatit C virusu (HCV) kronik hepatit yaptığı bilinen başlıca viruslardır. Kronik viral hepatit, yaygın bir hastalık olması ve siroz ve hepatosellüler karsinoma gibi ciddi sonuçlara yol açmasından dolayı bütün dünya için önemli bir sağlık sorunudur.(5).Kronik hepatit'e neden olan HBV küresel yayılıma hazır bir virüstür. Hepatit B dünyanın sık görülen ciddi enfeksiyon hastalıklarından biridir. Dünya nüfusunun 1/3'ünden fazlası HBV ile enfektedir. Popülasyonun yaklaşık % 5'i kronik HBV taşıyıcısıdır ve tüm taşıyıcıların da yaklaşık % 25'inde kronik hepatit, siroz ve primer karaciğer karsinomu gibi ciddi karaciğer hastalığı gelişir.(68).

Pasha ve ark.larının yaptığı çalışma, yapılan çalışmalar içinde en yüksek olgu sayısının bulunduğu araştırmaların başında gelmektedir. 1190 olguyu kapsayan, % 7.1 HBsAg ve % 21.9 anti-HBs seropozitifliği bulan bu çalışma ile Anti-HBs'nin tarandığı çalışmalardan elde edilen verilere göre, anti-HBs pozitifliği oranı % 20.6-52.3 arasında değişmektedir. Böylece Türkiye'de HBV enfeksiyonu seroprevalansının (HBsAg ve anti-HBs pozitifliği) % 25-60 arasında olduğu söylenebilir ki bu oranlar gelişmiş ülkelere göre oldukça yüksektir(72)..Bir diğer kronik hepatit etkeni de HCV'dir.Akut hepatitlerin %20'sinin, kronik hepatitlerin %70'inin nedeni HCV enfeksiyonlarıdır. Akut enfeksiyonların yaklaşık %85'inin kronikleşmesi hastalığın ciddiyetinin en önemli göstergelerindendir.(88). HCV enfeksiyonunun yaşa özgül prevalansı incelendiğinde ülkemizde prevalans 20 yaşın altındaki kişilerde düşük, orta yaşlarda giderek artan ve 30-49 yaş arasında üst düzeylere erişen oranlarda gözlenmekte ve 50 yaştan sonra hızla düşmektedir.(82).

Ökten ve ark.'larının 2003 yılında yayınladıkları 1104 vakalık kronik hepatit serisinde etyolojisinde HBV olanların oranı % 59, HCV % 38 ve HDV'de % 3, olarak bulunmuş, HBV ve HCV viruslarının belirgin etiyolojik faktörler olduğu dikkati çekmiştir. Oto-immun hepatitin etyolojik faktör olarak katkısı % 1,9 ve HBV+HCV % 0.7 oranında tespit edilmiştir.(151).Bizim çalışmamızda kronik hepatit etyolojisinde HBV % 26,7, HCV % 43,3, otoimmün hepatit % 6,7 , kriptojenik hepatit ise % 23,3 oranında tespit edildi.Ökten ve arkadaşlarının vaka serisiyle kıyaslandığında öncelik sırasında farklılık vardı fakat sonuçta viral nedenler yine en başı çekmekteydi.Biz çalışmamızda otoimmün hepatit ve kriptojenik hepatit oranlarını diğer çalışmalara göre yüksek bulduk.Otoimmün hepatit oranının yüksek olmasının nedeni çalışma grubunda kronik hepatitli hastalarda kadın cinsiyet oranının yüksek olmasından kaynaklanıyor olabilir. Manns MP ve ark.'larının 2001 yılında yayınlanan makalesinde kronik hepatitlerin % 70'inin nedeni olarak HCV gösteriliyordu.(103).Bizim çalışmamızda da HCV % 43,3 oranıyla ilk sırada yer alıyordu.

Cadrenel JF ve ark.'larının 2001-2002 yıllarını kapsayan çok merkezli bir çalışmada 671i erkek, 495 i kadın toplam 1166 HBs Ag(+) hastanın yarısında kronik hepatit B tanısı konulmuş, tüm hastaların ortalama yaşlarına bakıldığında da 41 olduğu gözlenmiştir.(155).Fransa'da yapılan bu çalışma için önemli bir ayrıntı ise hastaların sadece % 32'si Paris'ten geri kalan % 68'i ise Paris dışındaki hasta popülasyonundan oluşmasıydı.Bizim çalışmamızda kronik hepatitli hasta grubunun 12'si erkek,18'i kadındı.Yaş ortalaması ise 54,93'tü.Bizim sonuçlarımızla ülkemizdeki ve yurtdışındaki vaka serileri yaş ortalamasına göre benzerlik gösteriyordu.

Hepatoselüler karsinom primer karaciğer kanserlerinin %90'ını oluşturur. (147)Çoğunlukla görülme yaşı batı ülkelerinde 50-60 yaşlar arasındadır, Asya ve Afrika' da ise daha genç yaşlarda olmaktadır. Sıklığı giderek artmakla birlikte, her yıl dünyada yaklaşık 250.000- 1.250.000 kişi HCC'dan ölmektedir. Tek başına Çin'de yıllık bu hastalıktan ölen insan sayısı 100.000'dir. Erkeklerde kadınlara göre 4-9 kat daha sık görülmektedir, ancak altta yatan kronik karaciğer hastalığı varsa erkek ve kadınlarda eşit oranda tespit edilmektedir.(6).Asya ve Afrika'daki HCC olgularının %70-80'inde HBV tespit edilmektedir.HBV taşıyıcılarında HCC gelişimi için relatif risk 9.7 olarak tespit edilmiştir.(148).Batı toplumlarına bakıldığında HCV nin HCC gelişiminde önemli rol oynadığı tespit edilmiştir, bu olguların bir kısmında HBV ve HCV birlikte bulunmaktadır. Bu iki virüsün HCC gelişiminde sinerjik etkili rol oynadığı düşünülmektedir..Kronik HCV'li hastaların %1,9-7'sinde infekte oldukları ilk iki dekada HCC gelişmektedir.(148). Herhangi bir nedene bağlı sirozda da (örn. alkolizm, hemokromatoz, alfa1 antitripsin eksikliği veya primer bilier siroz) hepatoselüler karsinom riski yüksektir. ABD'de HCC için predispozan faktörlerin en önemlisi alkolik sirozdur, alkolik sirozdan ölen olguların %8-10'unda HCC saptanmaktadır.(148).



Ökten ve ark'larının 2003 yılında yayınlanan 66 vakalık H.C.C serisinde etyolojisinde HBV' nin oranı % 57, HCV'nin oranı % 20, HDV'nin oranı % 8 ve alkolün oranı da % 15 olarak bulunmuştu.(151).Ülkemizde 1994-1997 yılları arasında yapılan çok merkezli bir çalışmada 207 H.C.C'li hastanın etyolojisinde HBV'nin oranı % 56, HCV'nin oranı % 23 ,alkol % 5.2 ve anti-HDV pozitifliği ise % 18.8 olarak tesbit edilmiştir.(152).

Bizim çalışmamızda hepatoselüler karsinom'un etyolojik verilerini ise % 50 oranında HBV, % 25 oranında HCV ve % 25 oranında da herhangi bir nedenin bulunmadığı kriptojenik HCC olarak bulmuştuk..Etyolojik faktörlere bakıldığında sonuçlar alkolik karaciğer sirozu ve HDV zemininde gerçekleşen HCC'nin dışında literatürle uyumluydu fakat bizim çalışmamızda vaka sayısının 4 olması hem istatistiksel doğruluğu sağlamayı hemde hastalık gruplarının birbiriyle kıyaslanmasını zorlaştırmıştı.Çalışmalardan çıkan sonuçlara göre HCC nin etyolojisinde batı toplumlarında daha çok HCV nin olduğu görüşü hakimdir, bizim çalışmamızda ise etyolojiye daha çok HBV nin katkısı olduğunun ortaya çıkması HCC nin etyolojik özellikleri açısından ya sosyo-demografik olarak doğu toplumu özelliği göstermemiz ya da HBV nin toplumumuzda HCV ye göre daha sık rastlanılmasından kaynaklanıyor olabilir..Yine de bu konuda daha doğru karar verebilmek için fazla sayıda vaka sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Ülkemizde 2002-2005 yılları arasında bir sağlık merkezinde gastroenteroloji polikliniğinde prospektif takibi yapılan 75 hastanın 39'unda H.C.C tanısı vardı.Bunların 32'si erkek ve 7'si kadındı, yaş ortalaması ise 54,3 tü.(153).Bizim çalışmamızda toplam 4 olgunun 3'ü erkek ve 1'i kadındı.Yaş ortalaması ise 55,75'ti.Yayınlarda batı toplumlarında 50-60'lı yaşlarda görüldüğü ve erkeklerin kadınlara göre 4-9 kat sıklık gösterdiği belirtilmiştir.(6).Bizim sonuçlarımız da literatürle uyumlu bulundu.

Yaptığımız dosya taramalarından elde edilen verilere göre hastalık grupları arasında birbirinden anlamlı farklılık gösteren parametreler vardı.Bunlar serum AST,ALT düzeyi,hipoalbuminemi ve özofagus varisi varlığıydı.Serum AST ve ALT düzeyi kronik hepatitli hastalarda diğer hasta gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştu.AST, sirozlu hastaların % 44,4 ünde, kronik hepatitli hastaların %73,3 ünde ve HCC li hastaların tamamında yüksek bulunmuştu.ALT, sirozlu hastaların % 13,9 unda , kronik hepatitli hastaların % 60 ında ve HCC li hastaların % 75 inde yüksek bulunmuştu. Bu sonuçlara göre kronik karaciğer hastalığı düşünülen hastalarda karaciğer ezimlerinden AST,ALT düzeylerinin önemliliği birkez daha ortaya çıkmış oldu.Bu karaciğer enzimleri özellikle kronik hepatit ve HCC nin tanımlanmasında ve etyolojilerinin belirlenmesinde

yol gösterici olmaya devam edecektir. Albumin düzeyi karaciğer sirozlu hastalarda diğer hasta gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulundu. Albumin düzeyi sirozlu hastaların % 36,1 inde ,kronik hepatitli hastaların % 10 unda ve HCC li hastaların % 50 sinde düşük bulundu. Özafagus varisi sirozlu hastalarda kronik hepatit ve HCC ye göre anlamlı bir düzeyde varlık göstermişti.Sirozlu hastalarda özofagus varisinin varlığı hepatosellüler yetersizliğin ve portal hipertansiyonun geliştiğinin en önemli kanıtıdır ve dekompanseasyon bulgusudur.Aynı zamanda hastalığın prognozu ile direkt ilişkilidir.Kontrol altına alınamayan kanamalarda mortal seyredebilmektedir.Ülkemizde son yıllarda özofagus varisine bağlı kanamaların oranının düşme eğiliminde olması özofagus varisinin erken tespit edilmesi ve erken müdahalesinin yapılması sayesinde mümkün olmuştur.

Sonuçta ülkemiz için kronik karaciğer hastalığı diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi sağlık, sosyal ve ekonomik problemlere yol açmasıyla önemini hala korumaktadır.Biz bu çalışmamızda kronik karaciğer hastalığının etyolojisinde viral nedenlerin özellikle HBV ve HCV'nin en önemli etyolojik faktör olduğunu gördük. Bu viral etkenlere karşı en geniş tanımlayıcı bilgilere, bu etkenlerden korunmak, eradikasyonunu sağlamak, neden olduğu hastalıkların kontrolünde ve tedavisinde yol göstermesi bakımından ihtiyaç duyulmaya devam edilmektedir.Ülkemizde 1972 yılından günümüze dek donörler, donör dışı normal popülasyon, çocuklar ve risk grupları gibi çeşitli gruplarda HBsAg seroprevalanslarının araştırılmasından elde edilen verilere göre, Türkiye'deki HBsAg seroprevalansı, ELISA yöntemi ile bölgeden bölgeye değişmek üzere %3.9-12.5 olarak belirlenmiştir. Güneydoğu Anadolu bölgesinden genellikle %10'un üzerinde değerler bildirilmektedir.Bu sonuçlar orta derecede endemik bir bölgede olduğumuzu ve Türkiye'de 4 milyon civarında taşıyıcı bulunduğunu göstermektedir.HBs Ag taşıyıcılığına göre orta endemisitede yer alan ülkemiz için HBV hala önemini korumaktadır. HBV enfeksiyonun kontrolü, hepatit B aşısının uygun kullanımı ile mümkündür. HBV ile bulaş erken çocukluk çağında ve adölesan döneminde olması nedeni ile erişkin yaşa ulaşmadan kişiler HBV ile karşılaşmış olmaktadırlar. Bu nedenle sadece risk gruplarındaki erişkinlerin aşılmasının toplumda HBV'nin azaltılmasına ve eradike edilmesine katkısı yoktur. Bu nedenle dünya sağlık örgütü (WHO), 1997'den itibaren, tüm ülkelerde her yenidoğana hepatit B aşısının yapılmasını önermektedir.Ülkemizde de 2000 yılından itibaren hepatit B aşısı her yenidoğan ve risk grubu olarak tanımlanmış kişiler için rutin uygulamaya girmiştir.Hepatit B aşısının halen uygulanan yenidoğan ve çocukluk çağı universal aşı programlarına entegre edilmiş olması ile adölesan ve erişkin çağında ortaya çıkan enfeksiyon riski ortadan kalkacak ve yaklaşık iki kuşak sonra HBV eradike edilebilecektir.Bunun somut verilerini ortaya koyabilmek için geniş vaka serilerini içeren ve uzun zaman dilimine yayılmış prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.Yirmi yaşın altındakilerde nadir görülen, orta yaşla beraber artan ve 30-49 lu yaşlarda en yüksek seviyelere erişen, 50 li yaşlardan sonra hızla düşme eğilimi gösteren, daha tanımlaması dahi yeni yapılmış sayılan, daha önce kan ürünlerinde tespit

edilemeyen HCV de ülkemiz için önemli bir sorun olmaya devam etmektedir.HCV' nin aşı geliştirme çalışmalarında maalesef HBV kadar şanslı değiliz.Hepatit C araştırmalarında karşılaşılan en önemli engel bu virüs için laboratuvar koşullarında kullanılabilir bir kültür sisteminin henüz bulunamamış olmasıdır.Bu durum da, virüsün yaşam döngüsünü anlamaktan aşı üretimine değin yapılması gereken bütün kritik çalışmaları yavaşlatmaktadır.Aynı zamanda HCV'nin genomik yapısının çok hızlı mutasyonlar göstermesi de olumsuz diğer bir faktördür.Bunun üstesinden ise genetik ve moleküler düzeyde yapılacak çalışmalarla gelinebilecektir.HBV, HCV için yine risk grubu içinde bulunan meslek uygulayıcılarının özellikle sağlık personelinin kontrolüne ihtiyaç duyulmaktadır. Kronik hepatit C'li bir kalp cerrahının beş hastasını infekte ettiği bildirilen bir yayın vardır(99). Bunun gibi yayınların sayısının arttığı da artık bir gerçektir.Tüm bunlarla beraber hemodiyaliz hastaları, IV ilaç bağımlıları, kan ve kan ürünlerinin kullanıldığı kişiler, korunmasız cinsel ilişkide bulunanlar, enfekte anneden doğan yenidoğanlar, hastanede girişimsel işlem uygulananlar da yakın takip altında olmalıdırlar.Artık hastanelerde disposibl enjektörlerin, ameliyat gereçlerinin kullanılmaya başlaması, kan ve kan ürünlerinin ELİSA, PCR ve rekombinant teknolojisi gibi yüksek teknolojik gelişmelerden yararlanılarak güvenle kullanılması ve gelişen teknoloji ile korele olarak tanı imkanlarının artmasıyla etyolojisini belirleyemediğimiz kriptojenik vakaların sayısının azalması da sevinilecek gelişmelerdendir.

HBV'ye ek olarak 1970'li yıllarda tanımlanan, 80'li yılların sonuna kadar da non-A, non-B virus olarak adlandırılan HCV, HBV enfeksiyonlu hastada co-enfektif özellik gösteren HDV kronikleşebilmesi özellikleriyle bizim için bir süre daha önemli viral ajanlar olmaya devam edecek gibi görünmektedirler.

## ÖZET

Kronik karaciğer hastalığı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli sağlık, sosyal ve ekonomik problemlere yol açan hastalıkların başında yer almaktadır. Kronik karaciğer hastalığı geniş bir spektrum içerirken etyolojik ve epidemiyolojik farklılıklar göstermektedir. Biz de bu etyolojik ve epidemiyolojik farklılıkları tespit etmek için çalışmamızda bir yıl içinde karaciğer sirozu, kronik hepatit ve HCC tanısı alan, bu tanıyla takibi yapılan hastaları inceleyerek, bu hastalıkların etyolojik özelliklerini, sıklıklarını, belirleyicilerini ve dağılımlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Biz bu çalışmamızda kronik karaciğer hastalığının etyolojisinde viral nedenlerin özellikle HBV ve HCV'nin en önemli etyolojik faktör olduğunu gördük. Epidemiyolojik farklılıklar ise ülkemiz için literatürle uyumlu fakat yurtdışı yayınlardan özellikle cinsiyete bağlı özelliklerin farklılık gösterdiğini tesbit ettik. Ülkemizde 4 milyon taşıyıcısı olduğunu düşündüğümüz HBV ve tüm dünyada 300 milyon kişiyi enfekte eden HCV bizleri bu viral ajanlarla ilgili çalışmaların yapılmasına sevk etmektedir. Kronik karaciğer hastalığının etyolojisinde yer alan bu viral etkenlere karşı en geniş tanımlayıcı bilgilere, bu etkenlerden korunmak, eradikasyonunu sağlamak, neden olduğu hastalıkların kontrolünde ve tedavisinde yol göstermesi bakımından ihtiyaç duyulmaya devam edilmektedir. Retrospektif çalışmaların da katkısı ile ortaya çıkan bu bilgiler ışığında viral etkenlerden korunma, riskli grupların belirlenip uygun yaklaşımda bulunulması ve yeni tedavi protokollerin geliştirilmesi ihtiyacı her geçen gün artmaktadır. Bunun içinde geniş vaka serilerini içeren uzun soluklu prospektif çalışmaların da yapılması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

- 1 -Sherlock ,S.Dooley,J:Hepatic cirrhosis .Diseases of the liver and biliary system.Tenth ed.Blackwell Science .371,1997
- 2-Memik F, Dolar E.Karaciğer Sirozu:Klinik Gastroenteroloji Nobel &Güneş Tıp Kitabevleri 2005; 626-33
- 3-Ökten A.Türkiye’de kronik hepatit,siroz ve hepatosellüler karsinoma etyolojisi.Hepatit B.Ulusal uzlaşma toplantı metinleri Ed.Y.Çakaloğlu,A Ökten.İstanbul Medikal yayıncılık 1,2003.
- 4 -Hoofnagie JE, Alter HJ. Chronic viral hepatitis. In: Vyas GN, Dienstag JL, Hoofnagie JH, eds. Viral Hepatitis and Liver Disease. New York, Grune and Stratton, 1984; 97-113.
- 5 -Çakaloğlu Y. Kronik Hepatit. "Gastreometrohepatoloji" kitabı. Ed.A Ökten. İstanbul Tıp Fakültesi Vakfı 2001; 387-400.
- 6- EI-Serag HB, Mason AC: Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. N Engl J Med 340:745-750,1999
- 7-Sherlock S, Dooley J: Chronic Hepatitis, Disease of the Liver and Biliary System, 10th edition, London, The Blackwell Science, 1997: 303-335.
- 8-Ökten A,Mungan Z,Çakaloğlu Y.Karaciğer sirozu:Gastroenterohepatoloji Nobel Tıp Kitabevi 2001;449-50
- 9-Ökten A.Türkiyede karaciğer sirozunun etyolojisi.Hepatolojide güncel gelişmeler sempozyumu kitabı,1998;67
- 10-Esteban J, Gomez J, Martel M, et al.Hepatitis C. In:Viral Hepatitis, Wilson RA eds, New York. 1997; 147-216
- 11-Çoban E,Süleymanlar G, Hastalıkların Patofizyolojisi Klinik Tıpla Bir Tanışma Palme Yayıncılık ,2006;411-412
- 12- D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, et al.Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. Dig Dis Sci 1986; 31: 468-75.
- 13-Fauerholdt L, Schlichting P, Christensen E, et al. Conversion of micronodular cirrhosis into macronodular cirrhosis. Hepatology 1983; 3: 928-31.

- 14- Büyüköztürk K, Ökten A, İç hastalıkları kitabı 1.Cilt Nobel tıp kitabevleri 2007;1078
- 15-Büyüköztürk K, Ökten A, İç hastalıkları kitabı 1.Cilt Nobel tıp kitabevleri 2007;1077
- 16-Sherlock,S., Dooley, J.: Ascites. Diseases of the liver and biliary system. Tenth ed. Blackwell Science. 119, 1997
- 17-Scheuer PJ, Lefkovich JH. Liver Biopsy interpretation,5th ed. London: WB Saunders, 1994; 135.
- 18-Brown J, Dourakis S, Karayiannis P, et al.Seroprevalence of hepatitis C virus nucleocapsid antibodies in patient with cryptogenic chronic liver disease. Hepatology 1992; 1s: 175-9
- 19- Christensen E, Schlichting P, Anderson PK, et al. Updating prognosis and therapeutic evaluation in cirrhosis with Cox's multiple regression model for timedependent variables. Scand J Gastroenterol 1986; 21: 163-74.
- 20- Kitano S, Terblanche J, Kahn D, et al. Venous anatomy of the lower oesophagus in portal hypertension: practical implications. Br J Surg. 1986 Jul;73(7):525-31.
- 21-McIndoe AH. Vascular lesions of portal cirrhosis. Arch Pathol Lab Med 1928; 5: 23-40.
- 22-Propst A, Propst T, Zangerl G, Ofner D, Judmaier G, Vogel W. Prognosis and life expectancy in chronic liver disease. Dig Dis Sci 1995; 40:1805-15.
- 23 - Shibayama Y, Nakata K: Localization of increased hepatic vascular resistance in liver cirrhosis. Hepatology 1985; 5: 643-8.
- 24-Vorobiof J, Bredfelt J, Grossmann RJ: Hyperdynamic circulation in a portal hypertensive rat model: A primary factor for maintenance of chronic portal hypertension. Am J Physiol 1983; 244 (Gastrointest. Liver Physiol 17): 052-7.
- 25-Kravetz D, Arderiu MT, Bosch J, et al.Increased plasma volume in two models of portal hypertension in the rat: Cirrhosis of the liver and partial porta ivein ligation. Rev Esp Fisiol 1987; 43: 179-83
- 26-Bosch J, Navasa M, Garcia-Pagan JC. Portal hypertension. Med Clin North Am 1989;73: 931-53.

- 27-Bosch J, Mastai R, Kravetz D, et al. Hemodynamic evaluation of the patients with portal hypertension. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 309-17.
- 28- North Italian Endoscopic Club for study and treatment of esophageal varices. Prediction of the first variceal haemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicentre study. *N Engl J Med* 1988 13; 319:983-9.
- 29-Butterworth, RF. Complications of cirrhosis. III. Hepatic encephalopathy. *J. Hepatology*, 32 (suppl.) 171, 2000
- 30-Arroyo v., Colmenero J: Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J. Hepatology* 38: 69, 2003- 11-08
- 31- Lima B, Martnelli A, Franca AV. Hepatopulmonary syndrome; pathogenesis, diagnosis and treatment. *Arq Gastroenterol.* 2004; 41(4): 250-8
- 32- Gökden O, Saygılı R. Alkol kullanım bozukluklarında tıbbi komplikasyonlar. *Alkol Kullanım Bozuklukları ve Tedavisi. Çelikkol A (ed). İzmir, Ege Sürekli Yayınları, Yaz 1996.*
- 33- Zakim D, Boyer TD, Montgomery C. Alcoholic liver disease. Zakim D, Boyer TD (eds): *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*. 2. Baskı. Philadelphia, WB Saunders Co. 821-869, 1990.
- 34- National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service: Medical consequences. Seventh Special Report to the US Congress on Alcohol and Health. 107 – 161, 1990.
- 35- Viddins EI, Britton RS, Medline A ve ark. Sinusoidal caliber in alcoholic and non alcoholic liver disease. Diagnostic and pathogenic implications. *Hepatology* 1985; 5:408-412.
- 36-Laufer WW, Greeway CV. Conceptual review of the hepatic vascular bed. *Hepatology* 1987; 7:952 – 955.
- 37- Israel Y, Khanna JM, Orrego H ve ark. Studies on metabolic tolerance to alcohol, hepatomegaly and alcoholic liver disease. *Drug Alcohol Depend* 1979; 4:109 – 113.

38- Viddins EI, Britton RS, Medline A ve ark. Sinusoidal caliber in alcoholic and non alcoholic liver disease. Diagnostic and pathogenic implications. *Hepatology* 1985; 5:408-412.

39-Orrego H, Blendis LM, Crossley IR ve ark. Correlation of intrahepatic pressure with collagen in the Disse space and hepatomegaly in humans and in the rat. *Gastroenterology* 1981; 80:546 - 549.

40-Israel Y, Orrego H, Colman J ve ark. Alcohol – induced hepatomegaly: pathogenesis and role in the production of portal hypertension. *Fat Proc* 1982; 41:2472 - 2477.

41-Fraser R, Bowler LM, Day WA . Damage of rat liver sinusoidal endothelium by ethanol. *Pathology* 1980; 12: 37 – 41.

42-Iwao T, Toyanaga A, Oho K ve ark. Value of Doppler ultrasound parameters of portal vein and hepatic artery in the diagnosis of cirrhosis and portal hypertension. *The American college of Gastroenterology* 1997;92: 1012-1017.

43- S Barbara L J. The value of Doppler US in the study of hepatic hemodynamics. *J Hepatol* 1990; 10:353 - 358.

44- Bolondi L, Gaiani S, Barbara L. Liver and portal Hypertension. *Clinical Applications of Doppler Ultrasound*. Kenneth JW Taylor, Peter N Burns, Peter N T Wells (Eds), Second Edition. Lippincot – Raven, Philadelphia, New York, Chapter 7, 133 – 154, 1995.

45- Miller VE, Berland LL. Pulsed Doppler duplex sonography and CT of portal vein thrombosis. *AJR* 1985; 145:73 – 76.

46- Taourel P, Blanc P, Dauszat M ve ark. Doppler study of mesenteric, hepatic and portal circulation in alcoholic cirrhosis: relationship between quantitative doppler measurements and the severity of portal hypertension and hepatic failure. *Hepatology* 1998; 28: 932 – 936.

47-Stewart SF,Day CP: The management of alcoholic liver disease. *J. Hepatology*, 38: 2, 1003

48-Harrison SA, Bacon BR: Hereditary hemochromatosis:update for 2003. *J.Hepatology* 38: t 4, 2003

49- 1. Fatemi N, Sarkar B. Molecular mechanism of copper transport in Wilson disease. *J Bioenerg Biomembr*, 2002; 34: 339- 349.



- 50- Moller LB, Ott P, Lund C, et al. Homozygosity for a gross partial gene deletion of the C-terminal end of ATP7B in a Wilson patient with hepatic and no neurological manifestations. *Am J Med Genet A*. 2005; 138: 340-343.
- 51- Dhawan A, Ferenci P, Geubel A, et al. Genes and metals: a deadly combination. *Acta Gastroenterol Belg*. 2005; 68: 26-32.
- 52- Loudianos G, Dessi V, Lovicu M, et al. Mutation analysis in patients of Mediterranean descent with Wilson disease: identification of 19 novel mutations. *J Med Genet*. 1999; 36: 833-836.
- 53- Brewer GJ. Neurologically presenting Wilson's disease: epidemiology, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs*. 2005; 19: 185-192.
- 54- Ferenci P. Review article: diagnosis and current therapy of Wilson's disease *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 19: 157-165.
- 55-Schoen RE, Sternlieb I. Clinical aspects of Wilson disease. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1453-1457.
- 56-Serin E, Boyacıoğlu S. Siroz komplikasyonları ve tedavisi. In: Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ. *Gastroenteroloji 1. basım Türk Gastroenteroloji Vakfı Eylül* 2002; 540-1
- 57-Desmet VJ, Gerber M, Hoofhagie JR, et al Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513-20.
- 58- Czaja AJ. Chronic active hepatitis: the challenge a new nomenclature. *Ann intern Med* 1993; 119: 510-7.
- 59-Poynard T, Yuen M-F, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet* 2003; 362: 2095-2100.
- 60-Lau DT, Everhart J, Kleiner DE, et al. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. *Gastroenterology* 1997; 113: 1660-1667.
- 61-Perillo RP. Chronic hepatitis B: problem patients (including patients with decompensated disease). *J Hepatol* 1995; 22 ( suppl. 1): 45-9.
- 62-Dündar Hİ, İnal AS. *Viral hepatit. 1. Baskı. İstanbul: Orhan Matbaası, 2005:10-20.*

- 63-Kıyan M. Hepatit B Virüsü. Tekeli E, Balık İ (Editörler). Viral hepatit 2003'te. 1. Baskı. İstanbul: Karakter Color A.Ş.; 2003: p.86-120.
- 64-Tabak F. Virüs hepatitlerinin epidemiyolojisi. Yücel A, Tabak F (Editörler). Günümüzde virüs hepatitleri'nde. 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği; 1998: p.21-30.
- 65-Pasha A. Yeni hepatit virüsleri. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Editörler). Viral Hepatit 2005'te. 1. Baskı. İstanbul: Orhan Matbaası; 2005: p.22-42.
- 66-Denis F, Ranger-Rogez S, Alain S, Mounier M, Debrock C, Wagner A, Delpeyroux C, Tabaste JL, Aubard Y, Preux PM. Screening of pregnant women for hepatitis B markers in a French Provincial University Hospital (Limoges) during 15 years. Eur J Epidemiol 2004; 19(10):973-8.
- 67-Mıstık R, İsmail B. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Tekeli E, Balık İ (Editörler). Viral hepatit 2003'te. 1. Baskı. İstanbul: Karakter Color A.Ş., 2003: p.9-55.
- 68-World Health Organization. Hepatitis B. 2002.2  
[www.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2002/en/](http://www.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2002/en/)
- 69-Serter D. Hepatit virüsleri ve viral hepatitler. Serter D (Editör). Virüs riketsiya ve klamidya hastalıkları'nda. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1997: p.175-206.
- 70-Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute hepatitis. In: , Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (Eds.). Harrison's principles of internal medicine. 13th ed. New York: McGraw-Hill; 1994 p.1458-1478.
- 71-Özdemir S, Kural Sezer E, Sonsuz A, Başaranoğlu M, Şentürk H, Özbay G, Akın P. Ülkemizde asemptomatik "sağlıklı"HBsAg taşıyıcılığı. Cerrahpaşa Tıp Dergisi 1998; 29(3):983.
- 72-Taşyaran MA. HBV enfeksiyonu epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ (Editörler). Viral hepatit 2003'te. 1. Baskı. İstanbul: Karakter Color A.Ş.; 2003: p.121-134
- 73-Lok ASF, MeMahon BJ. Chronic hepatitis B: Update o recommendations. MSLD Praetiee Guidelines. Hepatology 2004; 39: 1-5.
- 74-Awaidy SA, Abu-Elyazeed R, Al Hosani H, Al Mualla A, Al Busaiedy S, Al Amiry A, Farah Z, Al Marrie A, Bock HL, Al-Shaar I, Shah S. Sero epidemiology of hepatitis B infection in pregnant women in Omani Qatar and the United Arab Emirates. 2002;34:1-15

- 75-Şenol E, Aktaş F. Asemptomatik hepatit B yüzey antijen (HBsAg) taşıyıcılarının izlemlerinde karşılaşılan sorunlar ve prognos. *Viral Hepatit Dergisi* 1996; (1):28-31.
- 76-Kawai H, Feinstone SM. Acute viral hepatitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds.). *principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000: p. 1279-1297.
- 77-Lai CL, Ratziu V, Yuen M-F, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet* 2003; 362: 2089-1094.
- 78-Kabakuş N, Kansız F, Çıtak Kurt N, Aydın M, Yoldaş T. Kronik hepatit B virus enfeksiyonuna eşlik eden kronik enflamatuvar demiyelinizan pozitif. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004; 47(3):194-196.
- 79-Uzanalımoğlu Ö. Viral hepatitlerde ekstrahepatik manifestasyonlar. Tekeli E, Balık İ (Editörler). *Viral hepatit 2003'de*. 1. Baskı. İstanbul: Karakter Color A.Ş.; 2003: p.309-314.
- 80-Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R. *Hepatitis C Virus. Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fifth edition volume 2, 2000; 1737-1742.
- 81-Türkoğlu S. Hepatit C virüsü: Viroloji ve seroloji. *Viral Hepatit 2003*. Viral Hepatit Savaşım Derneği 2003; 186-198.
- 82-Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Hepatit C virüsü. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Cilt 2. Nobel Tıp Kitabevleri 2002; 1377-1396.
- 83-Farci P, Strazzeri R, Alter HJ, et al. Early changes in hepatitis c viral quasispecies during interferon therapy predict the therapeutic outcome. *Proc National Academy of Sciences USA* 2002; 99:3081-3086.
- 84-Nakano I, Fukuda Y, Katano Y, et al. Interferon responsiveness in patients infected with hepatitis C virus 1b differs depending on viral subtype. *Gut* 2001; 49:263-267.
- 85-Webster G. HCV genotypes-role in pathogenesis of disease and response to therapy. *Bailliere's Clinical Gastroenterology* 2000; 14:229-240.
- 86-Erensoy S, Göksel S, Akarca US, Özkahya M, Canatan D. Hepatit C virusunun polimeraz zincir reaksiyonu ürünlerinin doğrudan dizi analizi ile genotiplenmesi. *Flora* 2002; 7(2):104-111.

87-Nousbaum JB, Pol S, Nalpas B, et al. Hepatitis C virus type 1b infection in France and Italy. *Annals of Internal Medicine* 1995; 122:161-168.

88-Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-965.

89-Akkız H. HCV Enfeksiyonu: Epidemiyoloji ve korunma. *Viral Hepatit 2003. Viral Hepatitle Savaşım Derneği* 2003;199-216.

90-Mendel I, Muraine M, Riachi G, et al. Detection and genotyping of the hepatitis C RNA in tear fluid from patients with chronic hepatitis C. *Journal of Medical Virology* 1997; 51:231-233.

91-Ridzon R, Gallagher K, Ciesielski C, et al. Simultaneous transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus from a needle-stick injury. *The New England Journal of Medicine* 1997; 336:919-922.

92-Panlilio AL, Shapiro CN, Schabl CA, et al. Serosurvey of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and hepatitis C virus infection among hospital-based surgeons. *Journal of the American College of Surgeons* 1995; 180:16-24.

93-Naoumov NV. Hepatitis C virus infection in Eastern Europa. *Journal of Hepatology* 1999; 31:84-87.

94-Blajchman MA, Bull SB, Feinman SV. Post-transfusion hepatitis: Impact of non-A, non-B hepatitis surrogate tests. *Lancet* 1995; 345:21-25.

95-Widell A, Elmud H, Persson MH, et al. Transmission of hepatitis C via both erythrocyte and platelet transfusions from a single donor in serological window-phase of hepatitis C. *Vox Sang* 1996; 71:55-57.

96-David L, Thomas MD. Hepatitis C: Epidemiologic quandaries. *Clin Liver Dis* 2001;5(4):225-232.

97-Yap PL, McOmish F, Webster ADB, et al. Hepatitis C virus transmission by intravenous immunoglobulin. *Journal of Hepatology* 1994; 21:455-460.

98-Chiaramonte M, Straffoline T, Lorenzoni U, et al. Risk factors in community-acquired chronic hepatitis C virus infection: A case control hepatitis study in Italy. *Journal of Hepatology* 1996; 24:129-134.

- 99-Esteban JI, Gobeze J, Martell M, et al. Transmission of hepatitis C virus by a cardiac surgeon. *The New England Journal of Medicine* 1996; 334:555-560.
- 100-Alter MJ, Kruszon MD, Nainan OV, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States 1988 through 1994. *The New England Journal of Medicine* 1999; 341:556-562.
- 101-Halam NF, Fletcher ML, Read SJ, et al. Low risk of sexual transmission of hepatitis C virus. *Journal of Medical Virology* 1993; 40:251-253.
- 102-Osmond DH, Chariesboi E, Shepperd HW, et al. Comparison of risk factors for hepatitis C and hepatitis B virus infection in homosexual men. *The Journal of Infectious Diseases* 1993; 167:66-71.
- 103-Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, et al. Transmission hepatitis C virus from mother to infants. *The New England Journal of Medicine* 1994; 330:744-750.
- 104-Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: Evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet* 2000; 356:904-907.
- 105-Jaeckel E, Cornberg M, Majer J, et al. Early treatment of acute hepatitis C infection with interferon alpha-2b monotherapy prevents development of chronic HCV infection. *Hepatology* 2000; 34:318.
- 106-Reinus JF, Lefkin EI, Later HT, et al. Failure to detect vertical transmission of hepatitis C virus. *Annals of Internal Medicine* 1992; 117:881-886.
- 107-Menedez SR, Garcia MR, Sanchez san Roman S, et al. Intrafamilial spread of hepatitis C virus. *Infection* 1991; 19:431-433.
- 108-Çakaloğlu Y. Hepatit C virüs infeksiyonu epidemiyolojisi. *Viral Hepatit* 1994; 191-235.
- 109-Liou TC, Chang TT, Young KC, et al. Detection of HCV RNA in saliva, urine, seminal fluid and ascites. *Journal of Medical Virology* 1992; 37:197-202.
- 110-Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science* 1998; 282:938-941.
- 111-Koziel MJ. The role of immune responses in the pathogenesis of hepatitis C infection. *Journal of Viral Hepatitis* 1997; 4(2):31-41.

112-Neuman MG, Benhamon JP, Malkiewicz, et al. Kinetics of serum cytokines reflect changes in the severity of chronic hepatitis presenting minimal fibrosis. *Journal of Viral Hepatitis* 2002; 9:134-140.

113-Nelson DR, Marousis CG, Davis GL, et al. The role of hepatitis C virus in chronic hepatitis C. *J Immunology* 1997; 158:1473-1481.

114-Curry MP, Golden-mason L, Nolan N, et al. Expansion of periferal blood CD5+ B cells is associated with mild disease in chronic C virus infection. *Journal of Hepatology* 2002; 32:121-125.

115-Zekri AN, Bahnassy AA, Sharawy SM, et al. Hepatitis C genotyping in relation to neu-oncoprotein overexpression and the development of hepatocellular carcinoma. *Journal of Virology* 2000; 49:89-95.

116-Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Karaciğer ve safra yolları. *Temel Patoloji. Nobel Tıp Kitabevleri* 1995; 5523-567.

117-Tulunay Ö. Kronik viral hepatit patolojisi. *Viral Hepatit 2003. Viral Hepatitle Savaşım derneği* 2003;330-345.

118-Kurtz JB, Boxall E, Quisir N, Shirley J, Coleman D, Chandler C. The diagnostic significance of an assay for total hepatitis C core antige. *Journal of Virological Methods* 2001; 96:127-132.

119-Şentürk H, Canbakan B, Yıldırım B. Hepatit C. *Gastroenterolojide Klinik Yaklaşım. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyumu* 2004; 38:151-157.

120-Dökmeci A, Sarıoğlu M. Hepatit C virüs infeksiyonu ve tedavisi. *Modern Tıp Seminerleri. Güneş Kitabevi*2001; 12:81-106.

121-Şentürk H. Hepatit C’de klinik bulgular ve tanı. *Viral Hepatit 2003. Viral Hepatitle Savaşım Derneği* 2003; 222-225.

122-· Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R. Chronic hepatitis C. *Principles and Practice of Infectious Diseases. Fifth edition volume 1, 2000; 1307-1331.*

123-Ahmad A, Thomas E. Autoimmune hepatitis-a diagnostic challange *Tenn Med* 2000;93(3): 95-8

124-Manns MP, Strassburg CP. Autoimmune hepatitis; Clinical challenges. *Gastroenterology* 2001;120: 1502-17

- 125-Mc Farlane IG. Autoimmune hepatitis: Clinical manifestations and diagnostic criteria. *Can J Gastroenterol* 2001;15 (2): 107-13
- 126-Ökten A, Demir S, Kaymakoğlu S, Çakaloğlu Y, Dinçer D, Beşışık F. Kronik hepatitlerin etiyolojik dağılımı. 14. Ulusal Gastroenteroloji Kong. 28 Eylül-3 Ekim 1997, Merin. *TJ Gastroenterol* 1997, 8 (suppl 1): A24
- 127-Mc Farlane IG. Pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Biomed Pharmacother* 1999;53(5-6): 255-63
- 128-Sherlock S, Dooley J. Chronic autoimmune hepatitis. In: *Diseases of the Liver and Biliary System* 10th edn. Oxford Blackwell : London, 1993: 308-15
- 129-Moreno-Otero R, Garcia-Monzon C, Garcia-Buey L. Pathogenesis of autoimmune liver diseases. In: Arroyo V, Bosch J, Bruguera M, Rodes J eds. *Therapy in Liver Diseases The Pathophysiological Basis of Therapy*. 1st edn. Masson SA: Barcelona , 1997: 219-29
- 130-Bittencourt EL, Goldberg AC, Concado EL, Porta G, Carriho FJ, Farias AQ, et al. Genetic heterogeneity in susceptibility to autoimmune hepatitis type 1 and 2. *Am J Gastroenterol* 1999;94 (7): 1906-13
- 131-Nouri-Arra KT, Donaldson PT, Hegarty JE, et al. A1-B8-DR3 and suppressor cell function in first degree relatives of patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1985, 1: 235
- 132-Obermayer-Strab P, Strassburg CP, Manns MP. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2000;32 (1suppl): 181-97
- 133-Manns MP, Johnson EF, Griffin KJ, et. al. Major antigen of liver kidney microsomal autoantibodies in idiopathic autoimmune hepatitis cytochrome P450db1. *J Clin. Invest* 1989;83: 1066
- 134-Czaja AJ. Behaviour and significance of autoantibodies to soluble liver antigen in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31: 635-40
- 135-Tan MT. Autoantibodies in pathology and cell biology. *Cell* 1991;67: 841-2
- 136-Toh BH. Smooth muscle autoantibodies and autoantigens. *Clin Exp Immunol* 1979;38: 621-8

- 137-Czaja AJ, Cassani F, Cataleta M, Valenti P, Bianchi FB. Frequency and significance of antibodies to actin in type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1996;24: 1068-73
- 138-Wies F, Brunner S, Henninger J et al. Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet* 2000;355: 1510-5
- 139-Wachter B, Kyriasoulis A, Lohse AW et al. Characterization of liver cytokeratin as a major antigen of anti-SLA antibodies. *J Hepatol* 1990;11: 232-9
- 140-Portalla T, Trenchel V, Löhr H, Fleischer B. The asialoglycoprotein receptor as target structure in autoimmune liver diseases. *Semin Liver Dis* 1991;11: 215- 22
- 141-Lenzi M, Manotti P, Muratori L et al. Liver cytosolic 1 antigen- antibody system in type2 autoimmune hepatitis and hepatitis C virus infection. *Gut* 1995;36: 749-54
- 142-Targon SR, Landers C, Vidrich A, Czaja AJ. High titer antineutrophil cytoplasmic antibodies in type-1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1995;108: 1159-66
- 143-Czaja AJ. Autoimmune hepatitis. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, eds. *Gastrointestinal and Liver Disease*. 6th edn. WB Saunders: Philadelphia, 1998: 1265-74
- 144-23. Homberg J-C, Abuaf N, Bernard O, et al. Chronic active hepatitis associated with antiliver/kidney microsome antibody type 1: a second type of autoimmune hepatitis . *Hepatology* 1987, : 1333
- 145- Büyüköztürk K,Ökten A,İç hastalıkları kitabı 1.Cilt Nobel tıp kitabevleri 2007;1055
- 146-Czaja AJ. Variant forms of autoimmune hepatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 1999;1(1): 63-70
- 147-. Alican F: Hepatosellüler karsinom. *Cerrahi Dersleri*. 3. Kitap Afa Matbaacılık, İstanbul, 1996, s. 97-129.
- 148- Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, et al: Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 328:1797-1801,1993.
- 149- Karl RC, Choi J, Yeatman tj et al.: Role of computed tomographie arterial portography and intraoperative ultrasound in the evaluation of patients for resectability of hepatic lesions. *JGastrointest Surg* 1:152~158, 1997



150- Okuda K: Hepatocellular carcinoma: recent progress. Hepatology 15:948-953, 1992.

151-Büyüköztürk K,Ökten A,İç hastalıkları kitabı 1.Cilt Nobel tıp kitapevleri 2007;1042

152-Uzunalimoğlu O.Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey.Dig Dis Sci.2001;46(5):1022-8

153-Ahmet Cumhur Dülger, Ramazan Esen, İlyas Tuncer. Van Tıp Dergisi: 13 (4):113-117, 2006

154- Department of Medicine, University of the West Indies, Jamaica.West Indian Med J. 1997 Jun;46(2):60-2.

155-Hepato-gastroenterology and Diabetology Section, Centre Hospitalier Laennec.Aliment Pharmacol Ther.2007 Aug 15;26(4):565-76.





