T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK BAKTERİYOLOJİ VE
ENFEKSİYON HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

AKUT VE KRONİK VİRAL HEPATİTLERDE SERUM FİBRONEKTİN SEVİYESİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Ayşe ERTÜRK

Tez Yöneticisi

Doç. Dr. Zülal ÖZKURT

Uzmanlık Tezi

ERZURUM- 2007

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER i
ONAY ii
TEŞEKKÜR iii
ÖZET iv
SUMMARY v
KISALTMALAR vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Viral Hepatitler 3
2.1.1. Hepatit Virüslerinin Özellikleri 3
2.1.2. Akut Viral Hepatitlerde Epidemiyoloji 5
2.1.3. Viral Hepatitlerin Patogenezi 6
2.1.4. Akut Viral Hepatitlerde Klinik 8
2.1.5. Viral Hepatitlerde Tanı 10
2.1.6. Akut Viral Hepatitlerde Tedavi 12
2.1.7. Akut Viral Hepatitlerde Korunma 13
2.1.8. Kronik Hepatitler 13
2.2. Karaciğer Fonksiyon Testleri 17
2.2.1. Aminotransferazlar (ALT, AST) 17
2.2.2. Alkalen fosfataz (ALP) 18
2.2.3. Laktik dehidrogenaz (LDH) 18
2.2.4. Gama glutamil transpeptidaz (GGT) 18
2.2.5. Albumin 19
2.3. Fibronektin (Fn) 19
3. MATERYAL VE METOD 23
3.1. Örneklerin Alınması 23
3.2. Fibronektin Analizi 23
3.3. İstatiksel Analiz 24
4. BULGULAR 25
5. TARTIŞMA 33
6. SONUÇ 39
7. KAYNAKLAR 41
EK 1 47
EK 2 48

ONAY

"Akut ve Kronik Viral Hepatitlerde Serum Fibronektin Seviyesinin Araştırılması" adlı tez çalışması, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'nın 22.12.2004 tarih ve 264 sayılı kürsü kararı ile kabul edilmiştir.

Aynı çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığınca görüşülmüş ve 07.01.2005 tarih ve 7 sayılı yazı ile etik kurallara uygun görülmüştür.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin bu safhasına kadar yetişmemde emeği geçen tüm hocalarıma, Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Mehmet PARLAK'ın şahsında tüm Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına, tezimin hazırlanmasında katkılarından, bilgi ve deneyiminden faydalandığım sayın Doç. Dr. Zülal ÖZKURT'a, istatistiksel analizde değerli katkılarından dolayı dayım Doç. Dr. Mustafa ATASEVER'e ve kardeşim Yrd. Doç. Dr. Cenk Fatih Çanakçı'ya ve emeği geçen herkese teşekkür ederim.

Hayatım boyunca benden desteklerini ve sevgilerini esirgemeyen çok sevgili rahmetli anneme, değerli babama, canım kardeşlerime ve özellikle ihtisas dönemim boyunca yardımlarıyla tüm zorlukların üstesinden gelmemde büyük emeği olan sevgili halama, yaşam sevincim eşim, kızım ,oğluma şükranlarımı sunmayı bir borç bilirim.

ÖZET

Bu çalışmada akut ve kronik viral hepatitlerde serum fibronektin seviyeleri incelenerek ve elde edilen değişikliklerin akut ve kronik viral hepatitli hastaların takibi için gösterge olarak kullanılıp kullanılamayacağının belirlenmesi amaçlandı.

Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı kliniğine, 2005-2006 yılları arasında yatmış veya ayaktan tetkik edilmiş 20 akut viral hepatitli, 20 kronik viral hepatitli ve 20 sistemik olarak sağlıklı birey dahil edildi. Akut viral hepatitli ve kronik viral hepatitli hastalar iki çalışma grubunu oluştururken sistemik olarak sağlıklı bireyler kontrol grubunu oluşturdu. Çalışma grupları kendi içerisinde hepatit tiplerine (A,B,C) göre alt gruplara ayrıldı. Çalışmanın protokolü gereği çalışmaya dahil edilen tüm bireylerden onay alındı.

Akut ve kronik viral hepatitli hasta grubunda serum fibronektin düzeyleri; birbirleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yokken, sağlıklı kontrol grubuna göre düşük bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

Akut viral hepatit A, B ve C ve kronik viral hepatit B ve C'li tüm serum fibronektin düzeyleri düşük bulundu. Akut viral hepatitli, kronik viral hepatitli ve sağlıklı kontrol grubunun serum fibronektini ile karaciğer enzimleri arasındaki korelasyona bakıldığında, serum fibronektin seviyesi ile karaciğer enzimlerden AST, ALT, LDH, GGT ve ALP arasında negatif korelasyon bulundu ($p<0.05$). Serum fibronektin seviyesi ile ALB arasındaki korelasyon anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Tüm bulgular göz önüne alınıp değerlendirildiğinde; akut ve kronik hepatitli hastalarda karaciğer enzimlerinin yüksekliğinin aksine serum fibronektin seviyesinin düştüğü,

akut ve kronik viral hepatitlerde alt tiplerde farkı olmaksızın serum fibronektin değerlerinin düşük bulunduğu ve serum fibronektin seviyelerindeki değişikliklerin akut ve kronik viral hepatitli hastaların takibi sırasında gösterge olarak kullanılmasının faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır.

SUMMARY

The aim of this study was to investigate the serum fibronectin levels in patients with acute and chronic viral hepatitis, and to determine whether or not be used as a marker for follow of these obtained differences in the patients.

Twenty patients with acute viral hepatitis, twenty patients with chronic viral hepatitis and twenty systematically healthy individuals were included the study which they attend Clinical Microbiology and Infectious Disease Clinics, Atatürk University Research Hospital, between years of 2005 to 2006. All individuals were divided in three groups. Two study groups consisted of 20 patients with acute viral hepatitis and of 20 patients with chronic viral hepatitis. The control group consisted of 20 systematically healthy individuals. The study groups are divided in to subgroups according to viral types of hepatitis (A, B, C). The protocol of investigation was explained to each individual and received his or her approval.

There are no statistically significant differences between serum fibronectin levels of two study groups. However, in both study groups, serum fibronectin levels were found significantly low compared with control group. Similarly, serum fibronectin levels of all subgroups (A, B, C) were found significantly low compared with control group. In our study, there are negative correlations between serum fibronectin levels and liver enzymes (AST, ALT, LDH, GGT and ALB) in all groups. ($p<0.05$). The correlation between serum fibronectin levels and ALB was not found significantly. ($p>0,05$).

Present study results shown that on the contrary of increasing liver enzymes, serum fibronectin level is decreasing in all study groups and subgroups. Based on our study results, we suggest that changes in serum fibronectin levels of patients with acute viral hepatitis and chronic viral hepatitis may be useful as a marker for patients follows.

KISALTMALAR

HAV: Hepatit A virusu

HBV: Hepatit B virusu

HCV: Hepatit C virusu

HDV: Hepatit D virusu

HEV: Hepatit E virusu

HGV: Hepatit G virusu

TTV: Transfusion Transmitte Virus

TLMV: TTV like mini virus

SENV: SEN virus

SNTV: Sentinel virus

DNA: Deoksiribonükleikasit

RNA: Ribonükleikasit

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

RIA: Radioimmunoassay

PCR: Polimerase chain reaction

RT-PCR: real time PCR

HCC: Hepatosellüler karsinom

AST: Aspartat aminotransferaz [SGOT: Serum glutamik oksalasetik transaminaz]

ALT: Alanin aminotransferaz [SGPT: Serum glutamik purivik transaminaz]

ALP: Alkalen fosfataz

GGT: Gama glutamil transpeptitaz

LDH: Laktik dehidrogenaz

ECM: Ekstrasellüler matriks

Fn: Fibronektin

mg: miligram

dl: desilitre

kD: kiloDalton

U: ünite

A^0: angstrom

kg: kilogram

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Viral hepatitler, tüm dünyada yüz milyonlarca insanı etkileyen genel bir sağlık sorunudur. Hepatit A virüsü insanların %70-90'ını enfekte edebilmektedir. Hepatit B virüsü ile karşılaşma oranının dünyanın değişik yerlerinde %10–90 arasında bulunduğu ve hepatit B virüs taşıyıcılarının sayısının tüm dünyada 400–500 milyon olduğu, hepatit C virüsünün ise yaklaşık olarak tüm dünya insanlarının %1'ini etkilediği ifade edilmektedir. Bu durum göz önünde bulundurulacak olursa insanların büyük bir çoğunluğunun yaşamları boyunca değişik hepatit virüsleriyle karşılaşabildikleri söylenebilir. Bu karşılaşma A ve E tipi viral hepatitlerde nadiren fulminan seyredip, genellikle iyileşip kronikleşmeye yol açmaz iken; B, C ve D tipi viral hepatitler değişik oranlarda kronikleşmeye yol açarak siroz ve hepatoselüler karsinoma (HCC) gibi arzu edilmeyen tablolara yol açabilmektedirler (1-4).

Akut hepatit, karaciğer hücresi nekrozu ve karaciğerin inflamasyonu ile seyreden bir tablodur. Kronik hepatit terimi ise, karaciğerdeki inflamasyonun ve nekrozun altı aydan fazla sürdüğü durumlarda kullanılmaktadır. Karaciğerin metabolik olaylarda ve protein sentezinde oynadığı önemli rol nedeniyle akut ve kronik viral hepatitlerde karaciğerde fonksiyon değişikliklerinin olması beklenir. Karaciğer fonksiyonlarındaki bozukluğun şiddeti ile hastalığın şiddeti arasında bir paralellik olduğundan karaciğerde oluşan metabolik olayların ve sentez fonksiyonlarının da bu değişikliklerden aynı ölçüde etkilenmesi söz konusu olur (1,4).

Fibronektin (Fn), insan vücudunda hücre yüzeylerinde ekstraselüler sıvılarda bulunan, moleküler ağırlığı yaklaşık 45 000 Da olan iki alt üniteden meydana gelen glikoprotein yapıda bir moleküldür. Fibronektinin en büyük kaynağı hepatositler, Kupffer hücreleri ve endoteliyal hücrelerdir. Hücreler arası yapışma, immunite, kan pıhtılaşması ve platelet aggregasyonu gibi önemli biyolojik fonksiyonları vardır. Günümüze kadar iki önemli formu tanımlanmıştır; bunlar hücresel ve serum fibronektindir. Hücresel Fn: hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimleri için gereklidir. Serum Fn ise: yara iyileşmesi, fibrin oluşumunun ve yıkımının düzenlenmesi, peritoneal makrofaj ve nötrofil fogositosinin arttırılması ve kollojen artıklarının, hasarlı plateletlerin, immun komplekslerin ve bakterilerin retikuloendotelial temizliğinin ayarlanması gibi görevlerde yer alır. Her iki form da, mikrovasküler bütünlük ve vaskular geçirgenliğin devamlılığına katkıda bulunmaktadır (5-7).

Akut ve kronik hepatitli hastalarda serum fibronektin seviyesinin enfeksiyon ve mortaliteyle ilişkili olduğu çeşitli araştırmalarda belirtilmiştir. Bu çalışmanın amacı, akut ve kronik hepatitli hastalarda serum fibronektin seviyelerinin araştırılmasıdır. Hastalardan alınan hasta serumları ile sağlıklı kontrollerin serumlarındaki fibronektin seviyeleri ve hepatitlerde marker olan serum aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transpeptitaz (GGT), laktik dehidrogenaz (LDH) ve albumin düzeyleri ölçülerek bu parametreler arasındaki korelasyon incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Viral Hepatitler

Viral hepatitler çeşitli virüslerle oluşan, kendine özgü klinik, biyokimyasal, immünoserolojik ve histomorfolojik özellikleri olan, karaciğer hücre nekrozu ve inflamasyonu ile karakterize sistemik virus enfeksiyonlarıdır (1,8).

Hepatit virusu terimi, genellikle spesifik hepatotropik viruslar için kullanılır. İnsan hepatit virusu olarak en az 5 virus tanımlanmıştır. Bunlardan ikisi enterik yolla bulaşan, kronik infeksiyon oluşturmayan Hepatit A virusu (HAV) ve Hepatit E virusu (HEV), diğer üçü parenteral bulaşma gösteren, kronikleşme eğiliminde olan Hepatit B virusu (HBV), Hepatit C virusu (HCV) ve Hepatit D (HDV) viruslarıdır (1,2,8).

Bu viruslar dışında Hepatit G virusu (HGV), daha sonraları non A-E hepatit etkenleri olabileceği düşünülen Transfusion Transmitte Virus (TTV), TTV variyantları olarakta, TT benzeri mini virus (TTV like mini virus-TLMV), SANBAN virus, YONBAN virus, TUS01, PMV, ayrıca SEN virus(SENV) ve "Sentinel virus" (SNTV)" gibi hepatotrop viruslar tanımlanmıştır (8).

Ebstain-Barr virus, Cytomegalovirus, Herpes Simplex virus, Varicella-Zoster virus, Rubella gibi diğer viruslar da karaciğer inflamasyonuna sebep olabilir, ancak bunlarda hepatit primer hastalık değildir (1,3).

2.1.1. Hepatit Virüslerinin Özellikleri

Hepatit A virusu (HAV), kısa inkübasyon periyotlu hepatitin nedenidir. Picarnaviridae ailesinin bir üyesidir. Hepatovirüs cinsi altında tek serotip olarak sınıflandırılmaktadır. Birçok genotipi vardır. HAV, zarfsız, küresel, 27–28 nm çapındadır. Lineer tek iplikli RNA içerir (1,8,9).

Hepatit B virüsü (HBV), Orthohepadnavirus genusunda yer alan, Hepadnavirus ailesinden insanda hastalık yapabilen tek virus türüdür. Kompleks yapıda, zarflı, çift zincirli bir DNA virusudur. Hepatotropik bir virusdur, bununla birlikte karaciğer dışı organ tutulumu (lenf bezleri, periferk kan mononükleer hücreleri, dalak, kemik iliği) olabilir (10).

HBV ile enfekte hastaların serumları incelendiğinde 3 tip farklı partikül varlığı saptanmıştır: 1. Sferik (küresel) partiküller, 2. Flementöz (tubuler) partküller ve 3. Dane partikülü (1,8,10). Küresel ve tubuler şekiller yalnız HBsAg'inden ibarettir ve DNA

içermezler. Bu nedenle enfeksiyöz değillerdir ama immünojen özellik taşırlar ve nötralizan özellikteki Anti-HBs oluşmasına neden olurlar. HBsAg: Zarf (yüzey) Ag'dir. Protein, glikoprotein ve hepatosit membran lipitleri içerir. 4 major subtipi vardır; bunlar adw, ayw, adr ve ayr'dir. HBcAg: çekirdek Ag'dir. DNA'ya bağlı olarak bulunur. Polipeptid yapıdadır. Enfekte hepatositlerin çekirdeğinde bulunur. Serumda serbest halde bulunmaz; ancak buna karşı oluşan Ab'lar serumda tesbit edilebilir. HBeAg: Çekirdek polipeptididir. Enfekte hepatositlerden salınır ve serumda serbest halde bulunur. DNA polimeraz: Viral DNA'nın replikasyonunda rol oynar, revers transkriptaz aktivitesine sahiptir. HBxAg: Replikasyonda rol oynayan bir proteindir, hepatosellüler karsinom (HCC) gelişmesinde rolü olduğu düşünülmektedir.(1,3,10,11).

Hepatit C virüsü (HCV); Flaviviridae ailesi içinde, Hepacivirus genusu içinde yer alır. HCV, genomu önemli ölçüde dizi değişikliği gösterir. En az 6 majör genotip (1'den 6'ya) ve 100'den fazla subtip (1a, 1b, 2a ve 2b en sık) bulunmaktadır. Majör genotipler arasında en az %33 genetik varyasyon bulunur. Genotiplerin coğrafi dağılımları da farklıdır. Türkiyede en sık görülen, genotip tip 1b enfeksiyonudur (3,12).

Enfekte bireylerin kanlarında dansiteleri birbirinden farklı iki tip HCV partikül populasyonu bulunur. 1) Düşük dansiteli (1.08- 1.11 g/ml) virionlardır. 2) Yüksek dansiteli (>1.16 g/ml) virus ve antikorlardan oluşan immun komplekslerdir. Aktif HCV enfeksiyonlarında ilk tip, kronik ve sessiz enfeksiyonlarda ikinci tip partiküller baskındır (1,3,12).

Hepatit D virusu (HDV); defektif bir virustur ve Hepatit B virusu'nun subviral bir satellitidir. Virus, infeksiyon oluşturabilmesi için Hepatit B virusu'ne gereksinim duyar. HDV dış zarfi HBsAg ve içinde HDVAg bulunan tek sarmallı RNA virusudur ve yapısal olarak eksik bir virusdur. En az 3 genotipi ve tek serotipi bulunmaktadır (1,3,13).

Hepatit E virusu (HEV), tek sarmallı RNA içeren, zarfsız bir virus olup fekal-oral yolla bulaşır. Bu yüzden, epidemiyolojisi HAV'a benzer, ama infeksiyözitesi daha düşüktür. HEV, calicivirus'lara ve rubella virusuna benzerlik göstermesine karşın, taksonomik yeri henüz belirlenememiştir (1,3).

Hepatit G virusu (HGV), Flaviviridae ailesinin üye, hepacivirüs genusu içinde yer alan, zarflı, tek iplikçikli bir RNA virusudur ve hepatit C virusuna benzer (2,14).

2.1.2. Akut Viral Hepatitlerde Epidemiyoloji

HAV fekal oral yolla bulaşır. İnkübasyon süresi 15-45 gündür ve kısa bir viremi dönemi bulunur. Dünyada olduğu gibi Türkiye'de de yaygın bir enfeksiyon hastalığıdır. Onbeş yaşına kadar nüfusun %50'si, erişkinlerin ise %90'ı bu hastalığı geçirmektedir. Prevalans, ülkenin ya da bölgenin sosyoekonomik düzeyi ve sanitasyon koşullarıyla yakın ilişkilidir. Ülkelerin sosyoekonomik düzeyi arttıkça infeksiyonu alma yaşı büyümektedir. Ülkemizde de seroprevelans 15–19 yaş grubunda artmıştır (1,3,9,14).

HBV infeksiyonu dünyadaki en yaygın infeksiyonlardan biridir. HBV'nin tek rezervuarı insandır. Tüm dünyada yaklaşık 2 milyar insan HBV ile infekte olmuştur ve günümüzde %95'i gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere 400 milyon kişi de kronik taşıyıcı durumudadır (15,16). HBV; fatal fulminan hepatit, (özellikle HBV ile erken karşılaşma durumunda) siroz ve en sık görülen kanserlerden biri olan HCC'yı da içeren çok çeşitli akut ve kronik karaciğer hastalıklarına yol açmaktadır (1,9,15).

HBV temel olarak; infekte kan ve vücut sıvılarıyla parenteral temas, cinsel yol, infekte anneden yeni doğana bulaşma (perinatal bulaşma) ile geçer. Önemli bir geçiş yolu da, horizontal bulaştır (1,10,11,14).

HCV infeksiyonu tüm dünyada yaygındır. Prevalans, coğrafi bölgelere ve incelenen gruplara göre değişiklik göstermektedir. Anti-HCV pozitifliği oranları %0.2 ile %6.0 arasında değişmektedir. Dünyada 170 milyon kişi HCV'u ile infektedir (1,3,12,14).

Ülkemizde kan donörlerinde yapılan çalışmalarda, Anti-HCV'nin %0.3–1.8 oranında pozitif olduğu saptanmaktadır. Ancak kronik hepatit ve karaciğer sirozundaki katkısı %25 civarındadır (12,14).

HCV'nun en önemli bulaşma yolu, infekte kan ve kan ürünlerinin kullanılmasıdır. Bunun dışında; cinsel yolla, çok yaygın olmasa da vertikal/perinatal ve horizontal yollarla da bulaş özelliği gösterir (1,3,12,14).

HDV infeksiyonu tüm dünyada görülebilmesine karşın, Anti-HDV prevalansı çeşitli ülkelerde farklılıklar göstermektedir. Genel olarak HBV prevalansının düşük olduğu ülkelerde HDV prevalansı da düşüktür. Başlıca bulaşma yolu parenteraldir. Cinsel yol ve horizontal bulaşın da mümkün olduğu düşünülmektedir (1,3,14).

HEV, fekal-oral yolla bulaşır. Bu yönden epidemiyolojisi HAV epidemiyolojisine benzer, ama infeksiyözitesi daha düşüktür. Türkiyede yapılan bir çalışmada, Anti-HEV prevelansı erişkinlerde %6 bulunmuştur (14).

HGV, henüz antijenik epitopları belirlenemediğinden epidemiyolojik çalışmalar kısıtlıdır ve polimeraz zincir reaksiyonuna dayanır. HGV, kan yoluyla bulaşır. Bazı deneysel çalışmalarda vertikal bulaş da bildirilmektedir (14).

2.1.3. Viral Hepatitlerin Patogenezi

Hepatit A virusu (HAV), konakçıya büyük çoğunlukla ağız yoluyla girer. Virüsün gastrointestinal sistemde henüz bilinmeyen bir yerde replike olduğu, enfeksiyondan kısa süre sonra meydana gelen vireminin buradan kaynaklandığı sanılmaktadır. Hangi yolla olursa olsun virus karaciğere ulaşınca, hepatosit yüzeyinde olasılıkla lipid ve peptid içerikli karmaşık yapılı bir reseptöre bağlanır ve endositoz ile hücre içine girer. HAV RNA'sının kapsid proteinlerinden soyunması olasılıkla endozom ve/veya lizozomda gerçekleşir. İnfekte hepasitlerin sitolizi ile virus tamamen elimine edilir; kalıcı bağışıklık gelişir. Hepatositlerin kısa süre içinde lizise uğradığı dönemde hastaların yaklaşık %90'ında yakınma olmazken, geri kalanlarda akut hepatite rastlanır. Çok nadir görülen fulminan hepatit gelişmezse enfeksiyon daima şifa ile sonuçlanır (3).

HBV direkt sitopatik etkili değildir. Akut hepatitin klinik bulguları ve gelişim süreci konağın immun yanıtı ile ilişkilidir. Hücresel immun yanıtı zayıf olanlarda kronikleşmenin görülmesi patogenezde hücresel immünitenin rolünü düşündürmektedir. Karaciğer hücresindeki HBsAg, HBeAg ve HBcAg sitotoksik T lenfositlerin aktivasyonuna neden olur. Sitotoksik T lenfositleri infekte hepatositi parçalar. Prekor mutant HBV infeksiyonu daha şiddetli geçirilebilir. Nükleokapsid proteinlerine karşı immünolojik tolerans kronikleşmede etkili olabilir (10).

Hepatit C virüsü (HCV), konakçıya parenteral yoldan girer. Kan yoluyla karaciğere ulaşan virus, olasılıkla kapsidindeki E1 proteini aracılığıyla hepatosit yüzeyindeki LDL reseptörüne bağlanır ve hücreye girer. Hücre içinde kılıfından ayrılan viral RNA, replikasyonda gerekli olacak proteinlerin sentezi için translasyona uğrar. RNA replikasyonu ise RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimi sayesinde düz endoplazmik retikulumda meydana gelir. Replikasyon sırasında sık sık mutasyonlar

meydana gelir ve böylece hastada aynı anda az çok farklı genotipte viruslar bir arada bulunur. Bu özelliğin enfeksiyonun kronikleşmesinde ve aşı çalışmalarının çıkmaza girmesinde büyük rolü vardır. Replikasyon ürünü RNA'lar ile sentezlenmiş olan viral peptidlerin birleşmesiyle meydana gelen yeni viryonlar, hücre zarından tomurcuklanarak hepatositi terk ederler. HCV'nin sitopatik etkisinin bulunmasına rağmen karaciğer hasarında bunun önemli rolü bulunmadığı düşünülmektedir. Bazı kimselerde yüksek konsantrasyonda viremiye karşın hepatitin hafif şiddette olabilmesi, sitopatik etkinin rolünün olsa bile pek küçük olması gerektiğini düşündürmektedir. Virüsün patogenezdeki önemi, genotipleri arasında prognostik farklılık görülmesidir, fakat bunun sebebi bilinmemektedir. Humoral bağışıklık da karaciğer hasarından sorumlu tutulmamaktadır (3).

Hepatit D virüsü (HDV), ancak HBV ile birlikte enfeksiyon yapabilir. Virus HBV ile hiç karşılaşmamış kimseye HBV ile eşzamanlı bulaşır (koenfeksiyon), ya da kronik B enfeksiyonu geçirmekte olan kimseye bulaşır (süperenfeksiyon). Her iki halde de HBV ve HDV konakçıya beraberce parenteral yoldan girerler. HDV, sarınmış olduğu HBsAg aracılığıyla hepatosite dahil olur. HDV, hücreye girince HBsAg'i ayrılır. HDV RNA kendisine bağlanmış olan HDAg aracılığıyla çekirdeğe taşınır. Çekirdekte HDAg ve hücreye ait RNA polimeraz II yardımıyla HDV RNA replike olur. HDV RNA ve HDAg, aynı hücrede sentezlenmiş olan HBsAg ile sarılarak salınır ve komşu hepatositleri enfekte edebilir. HBsAg olmaksızın hücreyi terkedemez ve virulans gösteremez. HDV enfeksiyonunda hepatosit hasarında sitopatik ya da immunolojik etkiden hangisinin geçerli olduğu tam belli değildir(3).

HEV oral yolla alınır. Gastrointestinal sistemde çoğalıp çoğalmadığı bilinmemektedir. Karaciğere ulaşan virus, hepatosit içinde çoğalır, hücrenin lizisi ile safraya geçer ve dışkı ile atılır. Karaciğer hasarının esas olarak sitopatik yolla geliştiği, bunun yanında immunopatolojik mekanizmaların da rol oynadığı düşünülmektedir (17).

HGV' nin hepatotropizmi ve replike olduğu bölge halen çözüm bekleyen bir konudur. HGV' nin hepatotropik bir virüs olmadığı, primer olarak karaciğer dışı alanlarda (mononükleer hücrelerde) replike olduğu görüşleri ileri sürülmektedir. TTV, SENV virüsleri patojenitesi ile ilgili detaylı bilgilere rastlanılmamıştır (2).

2.1.4. Akut Viral Hepatitlerde Klinik

Akut viral hepatitlerde infeksiyonun seyri; inkübasyon dönemi, preikterik dönem, ikterik dönem ve konvelesan dönem olmak üzere başlıca 4 kategoride incelenebilir. Viral hepatit genellikle ikterle eş anlamlı kullanılmasına rağmen, tüm olgularda ikter görülmesi kural değildir. İnfeksiyon anikterik (semptomatik) veya belirtisiz (inaparan) seyredebilir (1,18).

İnkübasyon Dönemi: Etkenin alımından infeksiyon bulgularının ortaya çıkmasına kadar geçen süreye inkübasyon süresi denir. En uzun inkübasyon süresi hepatit B'de (30-180 gün) , en kısa süre ise hepatit A'dadır (10-50 gün) (1,3,18).

Preikterik Dönem: İnkübasyon süresinin sonunda, prodromal dönem denilen ve nonspesifik semptomlarla karakterize, 2–15 günlük bir zaman dilimini kapsayan dönemdir. Bu dönemde hastalarda ateş, halsizlik, kilo kaybı, karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı ve kusma gibi nonspesifik semptomlar bulunabilir. Nadiren hafif bir ishal, öksürük, boğaz ağrısı ve burun akıntısı ile karakterize influenza benzeri bir tablo görülebilir (1,3,18).

İkterik Dönem: İkterik döneme giren hastalarda, preikterik dönemde görülen semptomlarda gerileme gözlenir. Bu dönemin başlıca bulguları; ikter, kaşıntı, idrar renginde koyulaşma ve dışkı renginde açılmadır (18).

HAV infeksiyonu, özellikle çocukluk döneminde olguların %90'ından çoğunda anikterik ve asemptomatik seyir gösterir. Semptomatik seyir yaş ilerledikçe artar. HAV infeksiyonu sırasında immün komplekslere bağlı olarak; olguların %14'ünde deri döküntüsü, % 8'inde artralji görülebilir (3,17,18).

HBV infeksiyonu %65 olguda anikterik seyreder. Hastalık çocuklarda ve gençlerde yetişkinlere göre daha hafif ve asemptomatik olarak görülmektedir. Hastalık anikterik hepatitten, fulminan hepatite kadar değişebilen bir seyir izleyebilir. Hastalığın klinik dönemi 4 aydan kısa sürelidir ve ikter de 4 haftadan kısa sürer (3,17,18,19).

HCV infeksiyonunun ancak %25'inde ikter gözlenir. İnfeksiyon genellikle asemptomatik seyirlidir ve klinik olarak HAV ve HBV infeksiyonlarından daha hafiftir. Genellikle anikterik bir seyir izlediğinden akut dönemde tanı konulması güçtür. Bilirübinler fazla yükselmez (nadiren 10 mg/dl'yi aşar) ve genellikle 4 haftadan daha kısa sürede normale dönerler. Fulminan hepatit ve akut karaciğer yetmezliği nadiren görülür (3,17,18,19,20).

HDV infeksiyonu, hafif seyirli kronik hepatitten, oldukça ciddi ve hızlı ilerleyen karaciğer hastalığına kadar değişen klinik tablolar gösterebilir. HDV'una bağlı infeksiyon, HBV varlığında gerçekleşebilir. Akut HBV infeksiyonu sırasında HDV infeksiyonu gelişmesi, koinfeksiyon olarak adlandırılır. Kronik HBV infeksiyonu sırasında görülen HDV infeksiyonuna ise süperinfeksiyon denir. Koinfeksiyon durumunda bifazik transaminaz yüksekliği görülebilirken, süperinfeksiyonda normal giden transaminaz düzeylerinde hızlı bir yükselme gözlemlenebilir (3,17,18).

Hepatit E virusunun oluşturduğu klinik tablo, HAV'a benzer. Hastalık çocukluk çağında genel olarak asemptomatik iken, erişkin dönemde belirtili seyreder. Sarılık genellikle 2 hafta içinde gerilemeye başlar ve bir ay içinde tamamen düzelir. Mortalite hızı hepatit A'dan yüksektir. Erkeklerde ve gebe olmayan kadınlarda mortalite oranı %1–3 iken, gebe kadınlarda %12–42 olarak değişkenlik gösterir (3,18,21).

HGV ile ilgili yapılan çalışmalarda çok hafif seyirli bir hepatit yaptığı ve nadiren ikter oluşturduğu gözlemlenmiştir. Genellikle 2–4 haftalık bir inkübasyonu, 6–8 hafta devam eden orta derecede bir ALT yüksekliği ve ardından persistan viremi takip eder. Şu an için HGV'nun, hepatite neden oluyorsa bile hafif, kendi kendini sınırlayan bir infeksiyon oluşturduğu kabul edilmektedir (3,22,23). Viral hepatitlerin genel özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir

Tablo 1. Viral Hepatitlerin Genel Özellikleri

Virüs	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Büyüklük (nm)	27	42-47	35-50	36-43	27-32
Nükleik asit	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
Zarf	-	+	+	+	-
Virus cinsi	Hepatovirus	Hepadnavirus	Flavi virüs	Deltavirus	Calicivirus
Antijenler	HAV	HBsAg HBcAg HbeAg	HCV	HDAg	HEV
Antikorlar	Anti-HAV	Anti-HBs Anti-HBc Anti-HBe	Anti-HCV	Anti-HDV	Anti-HEV
Bulaşma	Fekal-Oral	Parenteral	Parenteral	Parenteral	Fekal-Oral
Kuluçka süresi (gün)	10-50	30-180	15-150	21-50	21-90
Kronikleşme	-	%5-10	%80-90	Ko infeksiyon Süperinfeksiyon %80	-

Akut viral hepatitler bu tipik seyirleri dışında, bazı atipik tablolar ile de ortaya çıkabilirler. Bu klinik tablolar içinde; kolestatik seyir, fulminan hepatit, relaps, ekstrahepatik tutulumlar ve kronikleşme görülebilir (18).

2.1.5. Viral Hepatitlerde Tanı

Viral hepatit etkenleri benzer klinik tablolar oluşturduklarından, serolojik olarak ayırt edilirler. Bu hepatotrop viruslar farklı antijenik yapılar içerirler; bu yüzden çapraz reaksiyon ve çapraz bağışıklık oluşturmazlar (24).

HAV'a bağlı gelişen infeksiyonların tanısında pratik değeri olan testler; anti-HAV-IgM ve anti-HAV-IgG antikorlarının araştırılmasıdır. Tanı amacıyla en uygun araştırma; serumda anti-HAV-IgM'nin enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ya da radioimmunoassay (RIA) gibi yöntemlerle araştırılmasıdır. Hastanın serumunda anti-HAV-IgM'nin pozitif olarak bulunması, akut hepatit A tanısını koydurur. Klinik belirtilerden önce ortaya çıkan anti-HAV-IgM, transaminaz artışı ile paralellik gösterir ve 3-6 ay süreyle pozitif kalır. Koruyucu-nötralizan bir antikor olan IgG ise; semptomların başlamasından sonra düzeyi artmaya başlar ve ömür boyu ölçülür düzeyde kalır. IgG tip antikorlar ömür boyu süren bağışıklıktan sorumludurlar. HAV'ın hücre kültüründe üretilmesi ve HAV-RNA'sının ölçülmesi rutinde kullanılan testler değildir (1,3,17,25).

HBV'na bağlı olarak gelişen infeksiyonların tanısı da, benzer şekilde serolojik ve moleküler biyolojik yöntemlere dayanır. Zengin bir antijenik morfoloji taşıması, serolojik olarak karmaşık bir yapı oluşturur. Tipik akut hepatit B infeksiyonunda görülen serolojik cevaplar dışında, bazı olgularda atipik sonuçlarla da karşılaşılabileceği unutulmamalıdır.

HBV ile teması takiben, inkübasyon dönemi içinde ve transaminaz artışından 2-4 hafta, klinik belirtilerden 3-5 hafta önce HBsAg'yi serumda saptamak mümkündür. İyileşen olgularda HBsAg 2-6 ay içinde kaybolur ve koruyucu antikor olan anti-HBs ortaya çıkar. Anti-HBs koruyucu tek antikordur, pozitifleşmesi hastalığın iyileştiğini gösterir. Akut infeksiyonu takiben HBsAg 6 aydan uzun süre varlığını korursa, hastalığın kronikleşmesi söz konusudur (17,19,24).

HBcAg'i viryonu parçalayan ve HBsAg'yi uzaklaştıran özel teknikler kullanılmadıkça serumda gösterilemez. Bu yüzden rutin tetkikler HBc antijenine karşı

gelişen antikorları (anti-HBc IgM ve anti-HBe IgG) saptamaya yöneliktir. Anti-HBe IgM ve IgG semptomların başlamasıyla ortaya çıkar, IgM hastalığın başlangıcından 4–8 ay sonra serumda tespit edilemez. HBsAg'nin serumdan kaybolup, anti-HBs'nin ortaya çıkmasına kadar geçen pencere döneminde anti-HBc IgM'in varlığı akut infeksiyonu gösteren en önemli markerdir. Anti-HBc IgM'in akut olgular dışında, taşıyıcılarda ve kronik hastalarda da pozitif saptanmış olması yorumların dikkati yapılmasını gerektirmektedir (1,10,24).

HBeAg, akut hepatit B infeksiyonunda, hastalığın erken döneminde ortaya çıkar ve genellikle ALT doruk düzeylerinden sonra kaybolur. HBeAg'nin ortalama 10 hafta içinde kaybolmadığı olgular büyük bir olasılıkla kronikleşecektir. Bu antijenin varlığı, infeksiyözitenin ve aktif replikasyonun göstergesidir. HBeAg'nin serumdan kaybolmasından sonra serumda anti-HBe ortaya çıkar. Son zamanlara kadar, HBeAg'nin kaybolup, anti-HBe'nin ortaya çıkması replikasyonun son bulduğu ve iyileşmenin başladığı şeklinde yorumlanırdı. Ancak HBV-DNA araştırmaları ile özellikle mutant suşların yol açtığı infeksiyonlar sırasında, anti-HBe pozitifliğinde bile aktif replikasyonun devam ettiği gösterilmiştir (1,10,24).

Hepatit B virusunun oluşturduğu hastalığın kronikleşmesi ve önemli bir sağlık sorunu olması nedeniyle üzerinde daha çok çalışılmaktadır. Hastalığın serolojik testleri dışında moleküler biyoloji teknikleri kullanılarak virüs DNA'sını saptamaya yönelik PCR ve hibridizasyon yöntemleri de kullanılmaktadır (24).

HCV infeksiyonunda, antijeneminin çok düşük litrede kalması nedeniyle rutinde HCV antijeni aranmasının değeri yoktur. Ayrıca IgM tipi anti-HCV antikorları da ek bilgi sağlamazlar. Bu yüzden rutinde serolojik tanı için sadece anti-HCV'ye bakılır. Anti-HCV testleri yalancı pozitif sonuç verebilirler. Bazı durumlarda; akut infeksiyon tanısı, antikor oluşturmayan infeksiyonlar ve viremi olmasına karşın anti-HCV'nin saptanamadığı durumlarda bu antikorun yetersiz kaldığı görülmüştür. Bu nedenle HCV'ye bağlı infeksiyonun tanısı HCV-RNA'ya bakılarak konulmaktadır (1,10,24).

HDV infeksiyonlannın markerları HDVAg, Anti-HDV IgM, Anti-HDV IgG ve HDV-RNA'dır. HDV antijenini (HDVAg) serumda saptamak mümkündür; ancak kullanılan yöntemlerin yetersizliği ve antijenin HBsAg içinde saklı olması bu göstergenin tanıda kullanılmasını kısıtlamaktadır. Bu antijen özellikle karaciğer biyopsi örneklerinde gösterilebilir. HBV ile oluşan koinfeksiyonda anti-HDV

antikorları düşük titrede ve genellikle geçici bir süre varlık gösterirler. Delta koinfeksiyon tanısı anti-HBe IgM pozitifliği ile birlikte anti delta antikor pozitifliğinin olması ile konur. Süperinfeksiyon durumunda ise anti-HDV antikorlarının yüksek seyri bilinmektedir. Süperinfeksiyonda anti-HDV IgM ve IgG antikorları pozitiftir. Diğer kronik hepatit etkenlerinde olduğu gibi, HDV içinde PCR ve hibridizasyon yöntemleri önem kazanmıştır. Bu tekniklerle virüsün RNA'sı tespit edilebilmektedir (1,10,13,24).

HEV ile oluşan infeksiyonun tanısı da serolojik yöntemler kullanılarak konulmaktadır. Bu işlem için, ELISA yöntemi kullanılarak tespit edilen anti-HEV IgM ve IgG kullanılmaktadır. Anti-HEV IgM akut belirtiler başladığında pozitiftir ve nekahat döneminde kaybolur. Anti-HEV IgG'nin varlığı geçirilmiş infeksiyonu ve bağışıklığı gösterir. IgG sınıfı antikorların varlığı, 1-2 yıl boyunca serumda saptanabilmektedir. Hepatit E'nin immünopatogenezi çok iyi anlaşılamamıştır. Bu yüzden reinfeksiyondan korumada immünitenin rolü tam olarak bilinmemektedir. HEV infeksiyonu tanısında moleküler testler de kullanılmaktadır. Akut fazda HEV-RNA serum ve dışkıda serolojik olarak gösterilebilir. Western Blot ve RT-PCR kullanılan diğer yöntemlerdir (1,10,24).

HGVnin tanısı için henüz rutin testlere dayanan ticari kitler bulunmamaktadır. Bu yüzden tanısı, PCR tekniği kullanılarak HGV-RNA'nın araştırılmasına dayanmaktadır (24).

2.1.6. Akut Viral Hepatitlerde Tedavi

Akut hepatitlerde tedavi semptomlara yöneliktir. Hastalara yatak istirahatı önerilir. Bu mutlak yatak istirahatı şeklinde olmamalı, hasta günlük ihtiyaçlarını karşılayabilmelidir. Aşırı fiziksel aktiviteden kaçınması önerilir. Hastaların büyük bölümünün hastaneye yatmasına gerek yoktur. Oral alamayan dehidrate hastalar, protrombin zamanı uzamış hastalar ve yüksek bilirübin ya da transaminaz düzeyi olan hastaların, hastanede tedavisi gerekir (1,8,17,25).

Gerek akut HBV gerekse akut HCV infeksiyonlarında antiviral ilaçlar denenmektedir. Akut hepatit B tedavisinde rINF alfa2b'nin semptomları hafiflettiği ve lamivudinin ise şiddetli akut olgularda fulminan gidişi önlediğine ilişkin veriler elde edilmiştir (1, 26, 27).

Akut hepatit C'de tedavi gerekip gerekmediği konusu yakın zamanlara kadar tartışmalıydı. Ancak araştırmalar akut hapatit tanısı konulduktan sonra, hastanın klinik ve laboratuar olarak stabil olduğu yani mümkün olan en erken dönemde tedavinin çok etkili olduğunu ve kronikleşme riskinin %70'lerde olması nedeniyle tedavi yapılmasında yarar olduğunu göstermektedir. Tedavi 6 ay süreyle haftada 3 kez 3 MIU interferon-alfa veya haftada 1 kez pegylated interferon monoterapisi ve 800-1200 mg ribavirin ile kombinasyonu yapılmalıdır. Bu tedaviyle hastaların %90'ında hepatit C virusunun kalıcı eliminasyonu sağlanabilmektedir (1,4,28,29,30).

2.1.7. Akut Viral Hepatitlerde Korunma

Viral hepatitlerden korunma, bu virusların bilinen bulaş yollarına karşı önlem almayı öncelikle gerektirir. HAV ve HEV'nin bulaş yolu fekal-oral yol olması nedeniyle bu virusların yiyecek, su ve çevreyi kontamine etmesinin önlenmesi en önemli kontrol yöntemidir. Parenteral bulaşı söz konusu olan HBV ve HCV infeksiyonlarından korunma; özellikle sağlık personelinin bulaşa yol açabilecek riskli temaslardan kaçınmalarını ve bu kişilerin aile bireylerinin ortak tırnak makası, diş fırçası, jilet kullanmama gibi bazı hususlara dikkat etmelerini içerir.

Temas öncesi ve sonrası için kabul edilmiş aktif ve pasif bağışıklama ilkeleri korunmanın immünoproflaksi yönünü oluşturur. Özellikle HAV ve HBV virüs infeksiyonlarında aktif ve pasif bağışıklama rutinde kullanılmakta olup diğer hepatitlerde immünprofilaksiye yönelik çalışmaların sürdürüldüğü bilinmektedir (1,3,17,25,31).

2.1.8. Kronik Hepatitler

Kronik hepatit, karaciğerin altı aydan uzun süreli inflamatuvar reaksiyonu olarak kabul edilir. Altı aydan uzun süren serum enzim düzeyi ya da semptomların ısrar etmesi kronik hepatitin göstergesidir. Kronik hepatitler çok sık görülürler ve seyirleri esnasında siroz ve hepatosellüler karsinoma yol açabilirler. Bu nedenle önemli bir sağlık sorunu konumundadırlar (8,32,33).

Kronik hepatitlerin %80'inden fazlası, viral hepatit etkenleri tarafından oluşturulur. Bunlar arasında en sık olarak da hepatit B, C, ve D virüslerine bağlı infeksiyonlar sorumludur. Nadiren Epstein-Barr virüsü ve sitomegaloviruslar gibi viruslar da kronik hepatite neden olabilirler. Kronik hepatit nedenleri arasında otoimmün

hepatitler, ilaçlar, alkol, Wilson hastalığı, hemokromatozis, alfa-1 antitripsin eksikliği sayılabilir (1,32,33).

Akut HBV infeksiyonu sonrası hastalarda infeksiyonun alım yaşına bağlı olarak değişen oranlarda kronikleşme görülür. Perinatal dönemde alınan infeksiyonda kronikleşme %95, yaşamın ilk yıllarında alındığında ise %20-30 oranlarındadır. Erişkin dönemde alınan infeksiyonda kronikleşme oranı %5-10 civarındadır. Kronik hepatite ve siroza ilerleme süreci oldukça değişkendir. Kronik aktif hepatitli hastaların yaklaşık %50'si siroza ilerler. Kompanse sirozların %25'i 5 yıl içinde dekompanse hale gelir ve %6'sında hepatosellüler karsinom gelişir (1,32).

Kronik HBV infeksiyonu replikatif ve nonreplikatif olmak üzere iki fazı takip eder. Replikatif fazda; HBsAg, HBeAg ve HBV-DNA yüksek titrelerde bulunur. HBeAg pozitifliğinden, Anti-HBe serokonversiyonu gerçekleşir ve replikasyon durur. Ancak bazı olgularda serokonversiyona rağmen prekor mutantlar nedeniyle replikasyon devam eder ve HBV-DNA pozitif olarak saptanır. HBeAg ve HBV-DNA pozitif kronik hepatitlerin %10'u her yıl içinde nonreplikatif faza geçer ve HBeAg negatifleşir (1,19,32).

Kronik Delta hepatiti ise, hepatit D virüs koinfeksiyonlarının %10'unda, süperinfeksiyonların %80'inde gelişir. Genellikle kronik hepatit ve siroza hızlı bir ilerleme gösterir. AntiHDV IgM persistansı, devam eden HDV sentezini düşündürür. Hastalık sırasında antiHDV IgM ve IgG antikorları pozitiftir (1,32,34).

Kronik C hepatiti, akut hepatit C infeksiyonlarından sonra %90 oranında kronikleşmektedir. Posttransfüzyon hepatitlerinin %90'ında etken HCV'dir. Kronik C hepatitinin karakteristik özelliği serum ALT, Anti-HCV ve HCV-RNA titrelerinin zaman içinde azalıp çoğalarak dalgalanma göstermesidir. Kronik hepatit C'de klinik seyir yavaştır ve transfüzyon sonrası yaklaşık 10 yılda kronik hepatite ilerler (1,20,32,35).

Kronik hepatitte genellikle hastanın kliniği, laboratuar bulguları ve karaciğer morfolojisi arasında bir korelasyon bulunmakatadır. Kronik hepatitin sınıflamasında daha önce kullanılan kronik persistan hepatit, kronik agresiv hepatit, kronik lobüler hepatit gibi tanımlamalar; günümüzde yerlerini etyolojiyi, histolojik nekroinflamatuvar aktiviteyi ve fibrozisin histolojik evresini gösteren yeni sınıflamalara bırakmıştır. Kronik hepatitte sınıflama nekroinflamatuvar sürecin şiddetini gösterir. Karaciğer

biyopsilerinde sınıflamadaki amaç, hastalığın şiddetinin saptanması, tedavinin belirlenmesi, takip sırasında oluşan morfolojik değişikliklerin daha objektif şekilde ortaya konması ve farklı dönemlerde alınan biyopsilerin karşılaştırılması imkanını sağlar. Birçok sınıflama yöntemi içinde günümüzde Knodell'in Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) skoru kullanılmaktadır. Bu sınıflamada kronik hepatitin 4 morfolojik özelliğine ayrı skor verilmekte ve bunların toplamı HAI skorunu oluşturmaktadır. Kronik hepatitlerde, evrelendirme mutlaka etken göz önünde bulundurularak yapılmalıdır; çünkü etken ve histolojik indeks tedaviyi belirleyen önemli faktörlerdir (1,32,33).

Knodell'in histolojik aktivite indeksi (HAI) ile ilgili skorlama Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Karaciğer Biyopsilerinde Knodell'in Histolojik Aktivite İndeksi (HAI)

Periportal güve yeniği nekrozu (gyn)+/- Köprüleşme nekrozu (kn)	Skor	İntralobüler dejenerasyon ve fokal nekroz	Skor	Portal inflamasyon	Skor	Fibrozis	Skor
Yok	0	Yok	0	Yok	0	Yok	0
Hafif gyn	1	Hafif	1	Hafif	1	Portal alanda sınırlı	1
Orta Gyn	3	Orta	3	Orta	3	Köprüleşme oluşumu	3
Belirgin gyn	4	Belirgin	4	Belirgin	4	Siroz	4
Orta gyn + kn	5						
Belirgin gyn+kn	6						
Multilobüler Nekroz	10						

Hepatik aktivite indeksine (HAI) skorunu oluşturan parametrelere verilen nümerik değerlerin toplanması ile total HAI skoru elde edilir (32).

HAI skorunun, deskriptif ve histolojik tanı ile karşılaştırılması Tablo 3'te bir arada gösterilmiştir.

Tablo 3. Nümerik Grade, Deskriptif Tanı, Morfolojik Tanının Karşılaştırılması.

HAI Skoru	Deskriptif Tanı	Morfolojik Tanı
1-3	Minimal kronik hepatit	Nonspesifik reaktif hepatit KLH* KPH**
4-8	Hafif kronik hepatit	Şiddetli KLH KPH Hafif KAH***
9-12	Orta şiddette kronik hepatit	Orta şiddette KAH
13-18	Şiddetli kronik hepatit	Köprüleşme nekrozları ile Karakterize şiddetli KAH

* KLH: Kronik lobüler hepatit **KPH: Kronik persistan hepatit *** KAH: Kronik aktif hepatit

Kronik hepatitlerde klinik bulgular siliktir. Hastaların çoğu akut bir hastalık geçirdiğini hatırlamaz. Tanı genel olarak kan verme esnasında veya rutin kan taraması sırasında HBsAg pozitif bulunduğunda ve transaminazların yüksek olduğu durumlarda konulabilir. En sık görülen semptom halsizlik ve yorgunluktur. Bu semptomlara bulantı, iştahsızlık, sağ üst kadran ağrısı, kas ve eklem ağrıları gibi birçok şikayet eklenebilir. ALT, AST ve gamaglobulin orta derecede yükselmektedir. Serum bilirübin ve albumin düzeyleri ciddi hastalık dışında normaldir. Kronik hepatitli hastalarda, artrit, deri bulguları, porfirya kütanea tarda, kriyoglobulinemi ve glomerülonefrit gibi ekstrahepatik belirtiler de görülebilir (17,19,32).

Günümüzde viral hepatitlerin tam eradikasyonunu sağlayan ve komplikasyonlarını önleyen başarılı tedavi seçenekleri yoktur. Tüm kronik viral hepatitlerin tedavisinde, halen temel ilaç interferon (IFN) dur. IFN yanında, nükleozid analogları (Ribavirin, Lamivudine, Adefovir dipivoksil) olan bir grup antiviral ilaç da kullanılmaktadır. Bu ilaçlar IFN ile kombine edildiklerinde kalıcı yanıt oranını anlamlı biçimde arttırmaktadır (32,36).

2.2. Karaciğer Fonksiyon Testleri

Hücresel bütünlük ve karaciğer fonksiyonlarındaki anormalliklerin saptanması ve izlenmesinde biyokimyasal testler, basit ve yaygın kulanılan non-invaziv incelemelerdir. Bu testler ile karaciğerde oluşan yapısal hasarın çeşitli yönleri hakkında bilgi sahibi olmak mümkün olur, bu nedenle bu testlere "karaciğer hastalığının laboratuar bulguları" demek daha doğru olur (1,3,37).

Karaciğer fonksiyon testleri "karaciğer hastalığının laboratuar bulguları" denildiğinde başlıca şu testler anlaşılır: Aminotransferazlar (ALT, AST), alkalen fosfataz (ALP), laktik dehidrogenaz (LDH), gama glutamil transpeptidaz (GGT), bilürübin, albumin/globulin, protrombin zamanı (37).

2.2.1. Aminotransferazlar (ALT, AST)

ALT (SGPT): Alanin aminotransferaz başlıca karaciğer hücreleri içerisinde, daha az olarak böbrek ve iskelet kaslarında bulunmaktadır. **AST (SGOT):** Aspartat aminotransferaz ise bütün vücut dokularında, özellikle kalp, karaciğer, böbrek, beyin ve de iskelet kaslarındaki hücrelerde çoğunluktadır (1,37,38).

ALT sitoplazmik, AST sitoplazmik ve mitokondrial enzimlerdir. Serum ALT, AST düzeyinin artması hepatoselüler nekroz sonucu hücre içindeki enzimi seruma geçmesi şeklinde olabildiği gibi nekrozla sonlanmayan düzeydeki bir hücre hasarında membran geçirgenliğinin artmasından, iskemi ve hipoksi durumlarından da kaynaklanabilir. Karaciğer hücre hasarının miktarı ile serum enzim düzeylerinin yüksekliği arasında direkt kantitatif korelasyon yoktur, bununla beraber daha yüksek değerler, daha şiddetli zararda, daha sık olarak tesbit edilir. Eğer serum enzimleri akut saldırı veya zarardan bir süre sonra ölçülürler ise, başlangıçtaki yükseliş atlanılmış bulunabilir ve bu nedenle fonksiyon yapan karaciğer hücresi kitlesinde azalmanın bir sonucu olarak normal veya düşük serum düzeyleri saptanabilir (1,3,37).

Aminotransferaz düzeyleri altta yatan karaciğer hastalığının nedeni hakkında ayrıntılı bir fikir vermez. 500 U üzerindeki değerler çoğu zaman akut hepatoselüler

hasarı (viral, toksik, iskemik) veya kronik hastalıklardaki akut alevlenmeleri düşündürür (1,3,37,38).

2.2.2. Alkalen fosfataz (ALP)

Sentetik fosfat esterlerini ph:9 da hidrolize eden bir enzimdir. Başta karaciğer ve kemik olmak üzere plesanta, ince bağırsaklar ve böbrek gibi pek çok doku ve organda bulunur. Buna karşılık klinik pratikte alkalen fosfataz artışı hemen daima karaciğer ve kemik kökenli bir hastalığın bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır. Genel olarak çocukluk çağı, gebelik veya kemik hastalığı olmadan yükselmiş bulunan alkalen fosfataz düzeyi, karaciğerin itrah fonksiyonunda azalışı yansıtır. Alkalen fosfatazda hafif ve orta derecede artışlar hepatit ve siroz gibi parankim bozukluğu olan hastalarda oluşur. Yüksek düzeyde artışlar ise safra yolu tıkanması veya karaciğerin tümör tarafından istilası ile olur. Alkalen fosfatazın normalin üç katından fazla bulunması ekstahepatik kolestazı, normalin iki katı civarında yüksek bulunması intrahepatik kolestazı düşündürür (1,37,38,39).

2.2.3. Laktik dehidrogenaz (LDH)

Pirüvat ve laktatın birbirlerine çevrilişlerini katalize eden bir glikolitik enzim olan LDH, bütün vücut dokularında vardır. Karaciğer, myokard, iskelet kası, böbrek ve eritrositler içlerinde en büyük miktarları taşırlar. LDH düzeylerinde orta derecede yükselişler akut viral hepatit ve sirozda olağandır. Safra yolu hastalıkları hafif yükselişler oluşturabilir (1,37,38).

2.2.4. Gama glutamil transpeptidaz (GGT)

Çeşitli peptitlerin gama glutamil grupların diğer aminoasitlere transferinde rol oynayan bir enzimdir. Başta karaciğer, pankreas, beyin, böbrekler olmak üzere birçok dokuda mevcuttur. Karaciğerde özellikle kanaliküler membranda yoğun olarak bulunur. GGT duyarlı bir kolestaz göstergesidir ancak yeterince spesifik değildir. Karaciğer hastalığı dışında pankreas hastalıkları, renal yetersizlik, diyabet ve birçok hastalıkta artış görülebilir. GGT artışının değerlendirilmesinde diğer bir sorun uyarılabilir bir enzim oluşudur. Mikrozomal enzim sistemini aktive eden ilaçlar (barbitürat, phenitoin, rifampin vs) ve kronik alkol kullanımı GGT düzeyini

arttırır. ALP'a benzer şekilde izole GGT artışına daha da sık rastlanabilir. (1,37,38,39,40).

2.2.5. Albumin

Karaciğerin sentez kapasitesini değerlendiren testler arasında önemli bir yeri mevcuttur. Karaciğerin günlük albumin sentez kapesitesi 200mg/kg kadardır. Karaciğer sirozunda bu %50'den fazla oranda azalmıştır. Albumin yarı ömrü 14-20 gün arasında değiştiğinden karaciğer sentez kapasitesindeki akut değişiklikleri yansıtmakta yetersizdir. Bununla birlikte kronik karaciğer hastalıklarında fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmekte oldukça yararlıdır ve karaciğer hastalıklarının ağırlığı ile ilgili çeşitli indekslerde kullanılmaktadır (1,37,41).

2.3. Fibronektin (Fn)

Fn, hepatositler, makrofajlar, trombositler, fibroblastlar, amniyotik hücreler, endotel hücreleri, melanositler, mast hücreleri, schwann hücreleri, sinoviyal hücreler ve kondrositler gibi birçok hücre tipi tarafından sentezlenip salgılanmakla birlikte, dolaşımdaki Fn'nin büyük bir kısmı hepatositler tarafından oluşturulur (42-46).

İlk kez 1948 yılında, Cohn soğuk etanol ayrıştırma işlemi ile hazırlanan fibrinojenin bir bulaşı olarak tanımlanan fibronektinin (Fn) daha sonra 1984'de eşsiz bir plazma proteini (cold-insoluble globulin) olduğu anlaşıldı (5,45,46). 1970'lerde bir dizi araştırıcı bazı hücre yüzeylerinde büyük yüzey glikoproteinlerinin bulunduğunu bildirdi (47,48). Daha sonra bu plazma globulini ile hücre yüzeyi glikoproteinleri arasındaki benzerlik ortaya çıkarıldı. Bu proteine fibröz yapısı ve yapışkan benzeri özellikleri nedeniyle, Latince fibra (lif) ve nectere (bağlamak) kelimelerinden türetilen fibronektin adı verildi. Fn'in iki majör formu vardır. Birincisi plazma, beyin omurilik sıvısı, sinoviyal sıvı, amniyotik sıvı, seminal sıvı, tükrük ve yangısal eksudalar gibi vücut sıvılarında, çözünür şekilde bulunan dimerik formudur (plazma fibronektin-pFn). Diğeri ise hücre yüzeylerinde ve hücre dışı matrikste genellikle fibriller tarzda çözünmez dimerik veya çapraz bağlı multimerik formdur (hücresel fibronektin-cFn) (47,48).

Fibronektin vücutta endotel, hepatositler, fibroblastlar, trombositler ve makrofajlar gibi çeşitli hücrelerde, ekstrasellüler sıvıda, bağ dokusunda, bazal membranda bulunur (5,46,47,48).

Tablo 4. Fibronektinlerin dağılımı

Hücreler ve Dokular		Vücut sıvıları	µg/ml
Temel bileşen	Diğer bileşenler		
Bağ dokuları	Lenfositler, eritrositler	Plazma	300
Gliyal doku	Miyelositler	Amniyon sıvısı	170
Bazal membranlar	Barsak, glomerüller, karaciğer ve meme epitel hücreleri	Serebrospinal sıvı	1-3
Fibroblastlar		Seminal sıvı	100
Miyoblastlar		İdrar	10
Farklılaşmamış kondrositler			
Endotel hücreleri			
Amniyotik epitel hücreleri			
Astrogliyal ve Schwann hücreleri			
Trombositler ve makrofajlar			

Fn molekülü 600A° uzunluğunda, 25A° genişliğinde olup molekül ağırlığı 440-550kD olan Fn 200-250 kD molekül ağırlıklı iki subunitten oluşur ve birçok makromoleküle ve hücre yüzeyi ile etkileşmesini sağlayan 5 veya 6 yapısal alanları vardır (6,7). Bunlar proteazlara karşı dirençlidirler. Fn'i oluşturan iki alt üniteyi birleştiren disülfit bağ çifti, her bir alt ünitenin karboksi terminal uçlarının yakınında yer alır. Her bir alt ünite yaklaşık 2500 aminoasit kalıntısı ve %5-12 karbohidrat içerir. Her bir alt ünite katlanabilir aminoasit zincirlerinden oluşan tekrarlayan üç tip ünite içerir (42,43).

Bu üç tip tekrarlayan sıra, Fn'in aminoasit dizisinin %90'dan fazlasını oluşturur. I. tip tekrarlayan sıra, 45 aminoasitten oluşur ve iki disülfit bağı içerir. Molekülün amino ve karboksil uç bölgeleri II.tip tekrarlayan sıralardan oluşur. Altmış aminoasitten oluşan II. tip tekrarlayan sırada iki disülfit bağı içerir. Molekülün geriye kalan orta bölgesi 90 aminoasit içeren ve disülfit bağı taşımayan III. tip tekrarlayan sıradan oluşur. Tip III tekrarlayan sıranın uzunluğu diğer tekrarların iki katı uzunluğundadır. Bu bölgede iki serbest sülfidril grubu bulunmaktadır. Belirli koşullarda, bu sülfidril gruplarının oksi-

dasyonu ile yüksek molekül ağırlıklı Fn multimerleri oluşur. Her bir tekrarlayan alt üniteyi oluşturan aminoasit zincirleri yaklaşık 15 kez tekrarlanır. Bu işlemin fizyolojik önemi anlaşılamamıştır. III. tip tekrarlayan sıra üzerinde üzerinde; asparajin, glisin, ve argininden oluşan temel hücre bağlayıcı bölge bulunmaktadır. Fn'yi oluşturan her bir ünite; kollojen, heparin, fibrin, ganglizoid, gibi moleküller ve hücreler için bağlanma bölgeleri içerir. Fn'in üzerindeki karbohidrat üniteleri Fn'in biyolojik aktivasyonu için temel oluşturmaz, fakat proteolize karşı direnci arttırmaktadır. Fn bir yüzey üzerinde bulunduğunda, kolları yaklaşık 70 derece birbirinden ayrılır. Sıvı fazda kollar içe doğru katlanarak daha globuler bir yapı kazanır. Molekül üzerinde, tripsin ve kimotripsin enzimlerine duyarlı olan bölgeler bulunmaktadır (42,43).

Fn hücre adezyonuna aracılık edebilen en az altı bölgeye sahiptir. Bunlar merkezi hücre bağlanma bölgesinde, alternatif olarak eklenmiş III CS (hücre bağlayan non-RGD) bağlantı bölgesi ve heparin bağlayan bölgede lokalizedir. Enteresan olan bunlar genel bağlantı bölgeleri değildir ve özel hücreleri tercih ederler (5,42,43,49). Örneğin UICS bölgesi lenfosit ve nöral krest hücrelerinin bağlanmasına aracılık ederken, fibroblastları bağlamaz. Yaralanmış dokularda lenfosit ve embriyonik hücrelerin adezyonunu fibroblastlardan daha iyi artırır. I. Tip tekrarlayan sıraya fibrin, II. tip tekrarlayan sıraya kollojen bağlanmaktadır. III. tip tekrarlayan sıra üzerindeki EDII ve EDI parçalarının işlevleri bilinmemekte ve bunlar sadece cFn'de bulunmaktadır. Komplemanın C1q bileşeni, kuyruk kısmının koliojen yapıda olması nedeniyle II. tip tekrarlayan parçaya yapışmaktadır. Fn molekülünün hücreye yapışma aktivitesinden, III. tip tekrarlayan sıra üzerinde bulunan RGDS (Arg-GIy-Asp-Ser) aminoasit dizisinin sorumlu olduğu anlaşılmıştır. Bununla birlikte serin aminoasit artığının hücre yapışmasında daha az rol oynaması nedeniyle RGD dizisi aktif bölge olarak kabul edilmiştir. RGD dizisi Fn molekülü üzerindeki III. tip tekrarlayan sıranın karboksil uca yakın olan kısmında bulur. RGD tripeptidi, hücre yapışmasında iş gören vitronektin, osteopontin, kollojen tip I, trombospondin, ve fibrinojen gibi birçok hücre dışı matriks molekülünde de bulunmaktadır. Kompleman aracılı makrofaj fogositozunda, Fn'nin RGD parçasının gerekli ancak yeterli uyarımı sağlamadığı; oysa tam Fn molekülünün fogositoz işlemini daha fazla artırdığı gösterilmiştir. Bir ikinci sinerjik sequence (PHSRN), önceki tip III tekrarında lokalize olup, aynı zamanda hücre bağlanmasına katkıda bulunur ve bu sequence integrin reseptörlerine afinite için gerekli gözükmektedir. Fn'in organizmada

yirmiden fazla izoformu tanımlanmış bulunmaktadır. Fn embriyogenezis, onkojenik transformasyon, hücre adezyonu, yara iyileşmesi, doku tamiri, trombosit fonksiyonları, hücre migrasyonunda, önemli roller oynar. Ayrıca Fn, opsonin ve kemoaktik ajan olarak inflamasyonda da rol alabilir. En iyi bilinen opsoninler immunoglobulin G (IgG) ve komplemanın C3b bileşeni iken son yıllarda bunlara glikoprotein yapısında ve adesiv özelliği olan Fn'de eklenmiştir (5,42,43).

Hücrelerin Fn ile etkileşimleri özgül hücre yüzeyi molekülleri ile olmaktadır. Fn reseptörü olarak iş gören iki ayrı hücre yüzeyi proteini saptanmıştır. Bunlar, 140 kD ağırlığında olan ve trombosit IIb/IIIa reseptörü olarak ta bilinen I. tip reseptör ve 48 kD molekül ağırlığında ve henüz tam olarak tanımlanmamış olan II. Tip reseptördür. II. Tip reseptörün Fn üzerindeki bağlanma yeri henüz tam bilinmemekle beraber, bu molekülün de RGD parçasına bağlandığı ve çözünür formdaki Fn'in hücre dışı matrikse bağlanmasında iş gördüğü düşünülmektedir. Fibroblastların toplam hücresel proteinlerinin %1-3'ünü, endotel hücrelerinin protein üretimlerinin %15'ini Fn oluşturur. Monosit kültürlerinde, hücreler olgun makrofaj haline dönüştüğünde Fn salınımını 25 kat artırmaktadır. Alveolar makrofajların, Fn'nin daha az bulunduğu bir bölgede bulunmaları nedeniyle, Fn'yi kendilerinin sentezleyebilmesi özellikle önemlidir. Nötrofillerin ise Fn'i myeloid farklılaşmanın erken dönemlerinde sentezleyerek depoladıkları bildirilmiştir. Plazma Fn'i 24-72 saatlik bir yarı ömre sahiptir. Dolaşımı terk eden Fn'in tümünün ne olduğu tam olarak bilinmemesine karşın, çözünür Fn'in önemli bir kısmı hücre dışı matriks elamanlarına bağlanmaktadır (5,43).

Normal kişilerde plazma Fn düzeyi 250-400 μg/ml arasında değişmektedir (6,7,44,45). Fn düzeylerinin cinsiyet ve yaşa bağlı olarak büyük farklılıklar göstermediği bildirilmiştir. Plazma Fn düzeylerinin, meme ve kolon kanserleri, karaciğer hastalıkları, büyük ameliyatlar, yanık ve travma sonrası, diyabetik retinopati, yaygın damar içi koagulopatisi, hemopatik hastalıklar, septik neonatlar ve yetersiz beslenen çocuklarda düştüğü bildirilmiştir. Bu olgularda plazma Fn düzeyi düşüklüğü üç olası etmene bağlanmaktadır. Bunlar, proteaz düzeylerinin ve aktivitesinin artışı, Fn tüketiminin artması ve Fn sentezinin azalması şeklinde sıralanmaktadır (44,45,50,51).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı kliniğine, 2005-2006 yılları arasında yatmış veya polikliniikte ayaktan tetkik edilmiş 20 akut viral hepatitli (6 kadın, 14 erkek), 20 kronik viral hepatitli (3 kadın, 17 erkek) ve 20 sağlıklı (3 kadın, 17 erkek) birey dahil edildi. Akut viral hepatitli ve kronik viral hepatitli hastalar iki çalışma grubunu oluştururken sağlıklı bireyler kontrol grubunu oluşturdu. Çalışma grupları kendi içerisinde hepatit tiplerine göre alt gruplara (A,B,C) ayrıldı. Tüm viral hepatitlerin tanısı klinik, serolojik ve enzim takibi sonucu konuldu. Kronik viral hepatitli hastalar daha önce en az altı ay takip edildi. Tüm bireylerin yaş ve cinsiyeti kaydedildi.

3.1. Örneklerin Alınması

Tanıları klinik ve laboratuar olarak konmuş hepatitli bireylerden ve sağlıklı bireylerden steril plastik enjektörle 10'ar ml venöz kan alındı. Alınan kan örneklerinin 5 ml'si vacutainer® tüpe konularak AST, ALT, GGT, ALP, LDH ve albumin düzeyleri spektrofotometrik yöntemle çalışılması için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuarına gönderildi. Kalan 5 ml'si ise 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi; elde edilen serum örnekleri ependorf tüplere aktarılarak çalışma gününe kadar, fibronektin analizleri için -80°C de derin dondurucuda bekletildi ve daha sonra toplu olarak Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı biyokimya laboratuarında çalışıldı.

Kontrol grubu olarak aktif infeksiyonu ile kronik hastalığı olmayan ve serolojik markerleri negatif olan 20 sağlıklı ve gönüllü bireyden kan örnekleri alındı. Serumları ayrıldıktan sonra plazma fibronektin seviyeleri Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı biyokimya laboratuarında belirlendi.

3.2. Fibronektin Analizi

Derin dondurucuda saklanan serumlar fibronektin analizi yapılmadan 12 saat önce +4±1°C'lik buzdolabına konularak çözündürüldü. Fibronektin analizi human Fibronectin ELISA (Bender Medsystem GmbH, Code no BMS2028, Vienna, Austria) kiti kullanılarak yapıldı. Analiz işlemleri esnasında kit protokolüne uygun çalışıldı. Sonuçlar ELISA (Bio-tech) cihazında okutuldu.

3.3. İstatiksel Analiz

İstatiksel analizlerde, akut ve kronik hepatitler ile sağlıklı kontrol grubu ve akut hepatitlerin A, B, C alt grupları arasında serum fibronektin seviyesi ve karaciğer enzimleri yönünden değerlendirmesi SPSS.11.5 paket programıyla varyans analizi (One-way Anowa) ile yapıldı. Farklılıkların değerlendirilmesi Duncan testi ile belirlendi. Kronik hepatitlerin B, C alt grupları arasında fibronektin seviyesi ve karaciğer enzimleri yönünden değerlendirme ve arasındaki farklılıklar SPSS. 11.5 paket programıyla t testi (Independent Sample T Test) yapılarak saptandı. Ayrıca SPSS. 11.5 paket programı ile serum fibronektin ve karaciğer enzimleri arasındaki korelasyon belirlendi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hasta gruplarındaki akut hepatitli 6'sı kadın, 14'ü erkek 20 hastanın 15–60 yaş aralığında olup ortalama yaşları 31.80 ±16.70 olarak idi. Kronik hepatitli 3 kadın, 17 erkek 20 hastanın 18–70 yaş aralığında olduğu ve ortalama yaşlarının 39.7±11.2 olduğu hesaplandı. 20 kişilik sağlıklı kontrol grubunun 3 kadın, 17 erkek olup ortalama yaşları 35.4±8.9 ve yaş aralıkları 22-55 idi. 20 akut viral hepatitli hastanın; 12'si akut viral hepatit A (%60), 4'ü akut viral hepatit B (%20) ve 4'ü akut viral hepatit-C (%20)'li idi. Akut hepatit C tanısı, üç ay öncesinde serolojisi negatif iken 2 hastanın diyaliz sonrası, 2 hastanın da kan transfüzyonu sonrası klinik ve laboratuvar olarak akut hepatit tablosuyla başvurması sonucu konmuştu. (anti-HCV +, HCV RNA +). 20 kronik viral hepatitli hastanın; 16'sı kronik viral hepatit-B (%80), 4'ü kronik viral hepatit C (%20)'li idi.

Akut viral hepatit A, B ve C alt tiplerinde karaciğer enzimleri ve serum fibronektin düzeyleri Tablo 5'de; kronik viral hepatit B ve C alt tiplerinde karaciğer enzimleri ve serum fibronektin düzeyleri Tablo 6'da; tüm (akut ve kronik) viral hepatitli hastaların A, B ve C alt tiplerinde karaciğer enzimleri ve serum fibronektin düzeyleri Tablo 7'de; akut viral hepatitli, kronik viral hepatitli ve sağlıklı kontrol grubunun herhangi bir dönemindeki karaciğer enzimleri ve serum fibronektin düzeyleri Tablo 8'de; serum fibronektin seviyeleri ile karaciğer enzimleri arasındaki korelasyon Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 5. Akut Viral Hepatit A, B ve C Alt Tiplerinde Karaciğer Enzimleri ve Serum Fibronektin Düzeyleri*

	Hepatit A	**Hepatit B**	**Hepatit C**
Fibronektin	10,67±4,21	12,60±4,81	14,61±3,75
AST	1130,33±1131,46	982,17±552,08	373,60±205,06
ALT	1713,33±11162,18	1702,00±828,18	736,00±371,40
LDH	1212,22±1934,98	975,33±485,16	485,60± 115,27
GGT	140,11±43,67	108,50±27,60	112,40±24,47
ALP	141,33±24,52	188,33±95,81	177,80±39,33
ALB	3,25±0,22	3,23±0,42	3,08±0,23

*: Gruplar arasında istatistikî farklılık bulunmamıştır (P>0,05).

Akut viral hepatitli hastalardan AVH-A'lı (n=12), AVH-B'li (n=4) ve AVH-C'li (n=4) hastalarda karaciğer enzimleri ve serum fibronektin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı belirlendi. Ancak, istatistikî fark olmasada hepatit C'li hastaların AST, ALT ve LDH değerlerinin diğer hastalara oranla düşük olduğu gözlemlendi.

Akut Viral Hepatitli hastalardan AVH-A'lı, AVH-B'li ve AVH-C'li hastaların serum fibronektin seviyeleri; her 3 grupta da düşük bulundu. AST, ALT, LDH, ALP ve GGT her 3 grupta, sağlıklı grubun değerlerinden yüksek, albumin, her 3 grupta da düşük bulundu (Tablo 5).

Tablo 6. Kronik Viral Hepatit B ve C Alt Tiplerinde Karaciğer Enzimleri ve Serum Fibronektin Düzeyleri

	Kronik hepatit B	**Kronik hepatit C**
Fibronektin	12,95±4,92	16,08±1,54
AST	81,81±61,84	70,50±47,93
ALT	146,00±150,50	108,25±96,83
LDH	434,37±71,81	432,35±67,71
GGT	58,19±32,61	56,50±20,57
ALP	110,56±45,30	112,00±33,66
ALB	4,05±0,35	3,75±0,23

*: Gruplar arasında istatistikî farklılık bulunmadı (P>0,05).

Kronik Viral hepatitli hastalardan KVH-B'li (n=16) ve KVH-C'li (n=4) hastalarda karaciğer enzimleri ve serum fibronektin düzeyleri karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı belirlendi (P>0,05).

KVH-B'li ve KVH-C'li hastaların serum fibronektin seviyeleri; her 2 grupta da düşük bulundu. AST, ALT, LDH, ALP ve GGT her 2 grupta normal serum değerlerinden yüksek; albumin, her 2 grupta da normal değerler arasında olup gruplar arasında istatistikî farklılık bulunmadı (Tablo 6).

Tablo 7. Tüm (Akut ve Kronik) Viral Hepatitli Hastaların A, B ve C Alt Tiplerinde Karaciğer Enzimleri ve Serum Fibronektin Düzeyleri

	Hepatit A	Hepatit B	Hepatit C
Fibronektin	14,52±4,68	12,66±4,45	13,52±4,05
AST	86,92±64,37 [b]	777,06±1030,45 [a]	449,50±574,84 [a,b]
ALT	155,42±168,07 [b]	1225,44±1047,17 [a]	815,80±1006,80 [a,b]
LDH	457,50±72,60 [a]	944,55±1397,39 [a]	537,90±220,20 [a]
GGT	53,41±20,47 [b]	111,94±47,15 [a]	97,50±45,74 [a]
ALP	109,33±44,50 [b]	168,83±62,13 [a]	115,70±32,78 [b]
ALB	3,98±0,32 [a]	3,31±0,49 [b]	3,66±0,43 [a]

a, b: aynı satırda farklı harfler arasındaki farklılıklar önemlidir (P<0,05).

Tüm (akut ve kronik) viral hepatitli hastaların A, B ve C alt tiplerinde karaciğer enzimleri ve serum fibronektin düzeyleri karşılaştırıldığında; karaciğer enzimleri arasında anlamlı farklılık varken serum fibronektin düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık olmadığı belirlendi. Tüm viral hepatitlerde tip farkı olmaksızın serum fibronektin değerleri normale göre düşük bulundu.

Tüm (akut ve kronik) viral hepatitli hastaların A, B ve C alt tiplerinde karaciğer enzimleri karşılaştırıldığında; her 3 hepatit tipinde de serum LDH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı belirlendi. AST ve ALT değerleri; hepatit B'lilerde hepatit A'lılardan daha yüksek olduğu saptandı. Her iki grup (A ve B) hastada AST ve ALT değerleri hepatit C'li hastaların değerleriyle karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamda farklılık olmadığı görüldü. GGT düzeyleri, A tipi hepatitlerde B ve C tip hepatitlerden daha düşük olmakla beraber normal serum değerinden yüksek bulundu. GGT düzeyleri yönünden B ve C tip hepatitler arasında istatistiksel farklılık olmamakla beraber normal serum değerinden yüksek belirlendi. ALP düzeyleri hepatit B'li hastalarda A ve C'lilere göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). Albumin düzeyleri ise hepatit B'li olgularda A ve C'lilerdekine göre daha düşüktü ($p<0.05$).

Tablo 8. Akut Viral Hepatitli, Kronik Viral Hepatitli ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Karaciğer Enzimleri ve Serum Fibronektin Düzeyleri

	Akut Viral Hepatit	Kronik Viral Hepatit	Kontrol	Fdeğeri
Fibronektin	12.29±4.31 [b]	13.57±4.60 [b]	22,14±3,25 [a]	34,17
AST	896,70±967,30 [a]	79,55±58,34 [b]	28,05±13,77 [b]	15,17
ALT	1465,60±982,36 [a]	138,45±140,01 [b]	23,50±12,01 [b]	39,14
LDH	959,50±1315,55 [a]	434,05±69,24 [b]	230,65±128,70 [b]	4,84
GGT	123,70±36,93 [a]	57,85±30,11 [b]	29,80±35,98 [c]	39,11
ALP	164,55±58,95 [a]	110,85±42,42 [a]	71,85±17,35 [b]	23,32
ALB	3,20±0,29 [b]	4,00±0,35 [a]	3,76±0,47 [a]	22,78

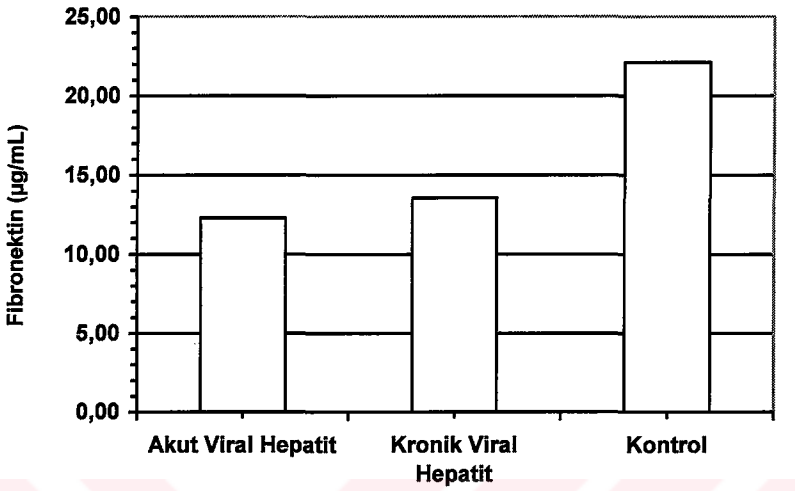
a, b, c: aynı satırda farklı harfler arasındaki farklılıklar önemlidir (P<0,05).

Akut viral hepatitli (n=20) ve kronik viral hepatitli (n=20) hastaların, hastalıklarının herhangi bir döneminde alınan karaciğer enzimleri ve serum fibronektin düzeyleri hem kendi aralarında hem de sağlıklı kontrol grubuyla (n=20) karşılaştırıldığında akut viral hepatitli hasta grubunda karaciğer enzimleri düzeylerinin; kronik viral hepatitli ve sağlıklı kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı olduğu görüldü. Akut viral hepatitli hasta grubunda serum fibronektin düzeyleri; kronik viral hepatitli hasta grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yokken, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,05). Kronik viral hepatitli hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistikî farklılık bulundu (p<0,05).

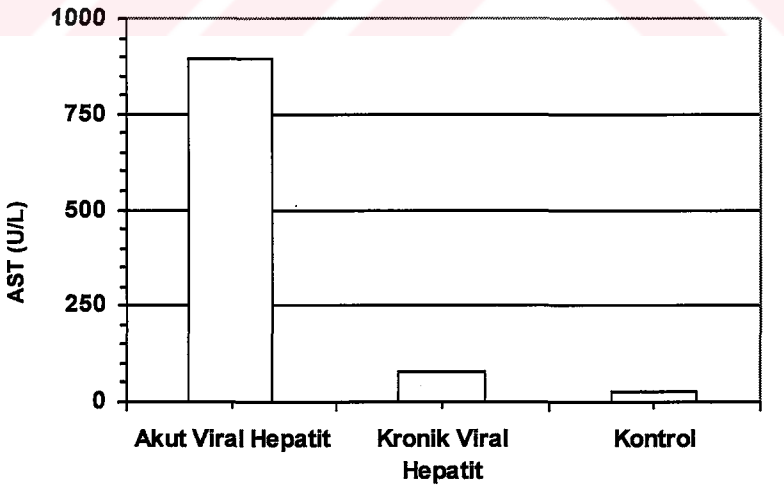
Hem akut viral hepatitli hasta grubunda, hem de kronik viral hepatitli hasta grubunda serum fibronektin düzeyleri; sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulundu (p<0,05).

Akut viral hepatitli hasta grubunda AST, ALT, LDH ve GGT düzeyleri hem kronik viral hepatitli hastalardan hem de sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,05). ALP yönünden ise akut viral hepatit grubu, kronik viral hepatitli grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak farklı bulunmazken, kontrol

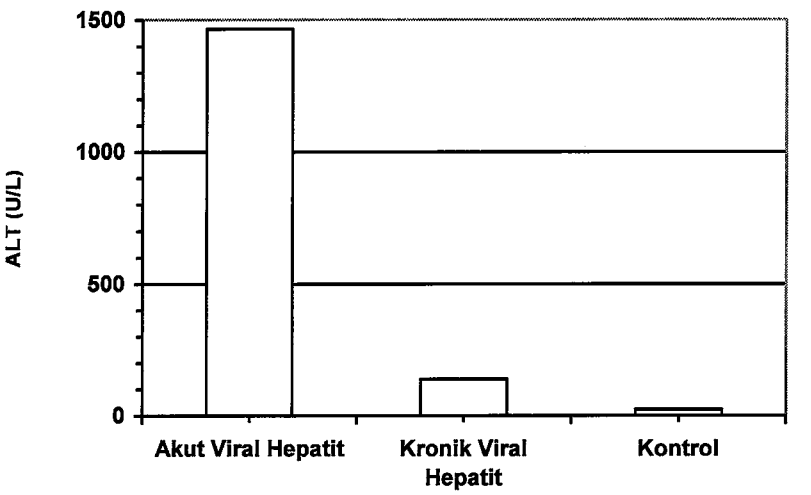
grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu. Albumin düzeyleri hem kronik viral hepatitli hem de sağlıklı kontrol grubuna göre düşük bulundu ($p<0,05$).



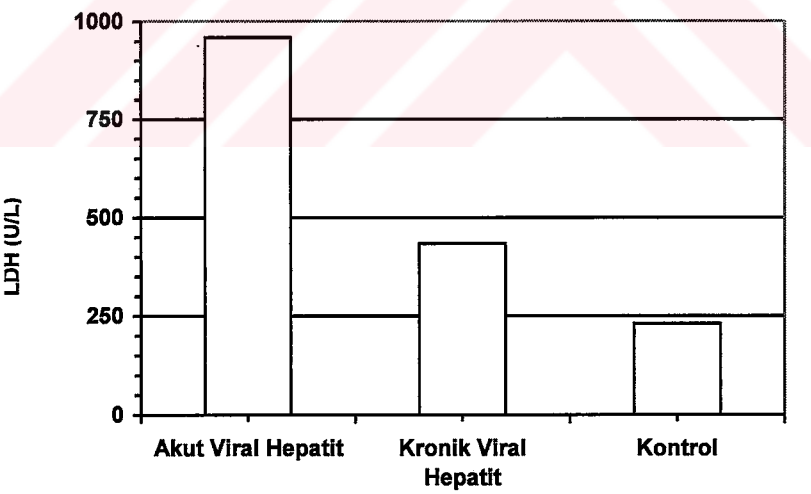
Grafik 1. Akut Viral Hepatit, Kronik Viral Hepatit ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Serum Fibronektin Düzeyleri



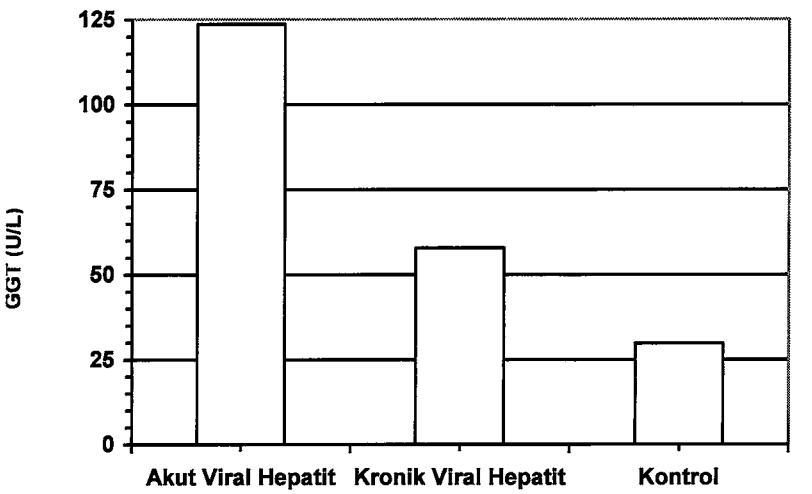
Grafik 2. Akut Viral Hepatit, Kronik Viral Hepatit ve Sağlıklı Kontrol Grubunun AST Düzeyleri



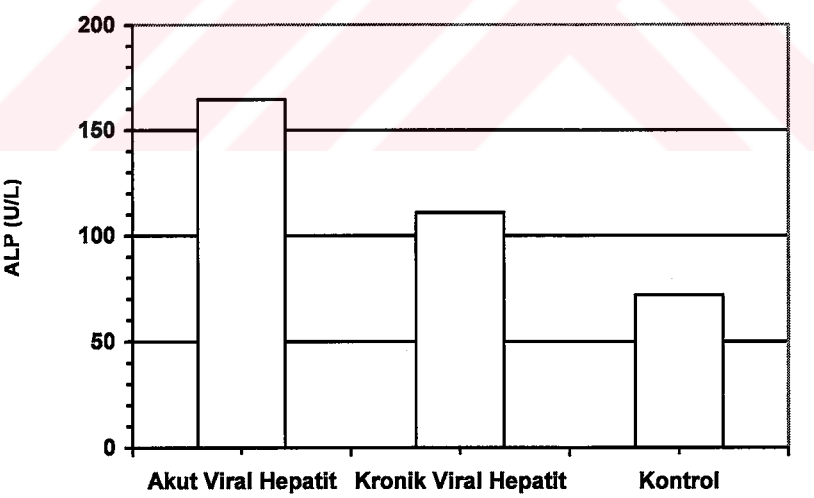
Grafik 3. Akut Viral Hepatit, Kronik Viral Hepatit ve Sağlıklı Kontrol Grubunun ALT Düzeyleri



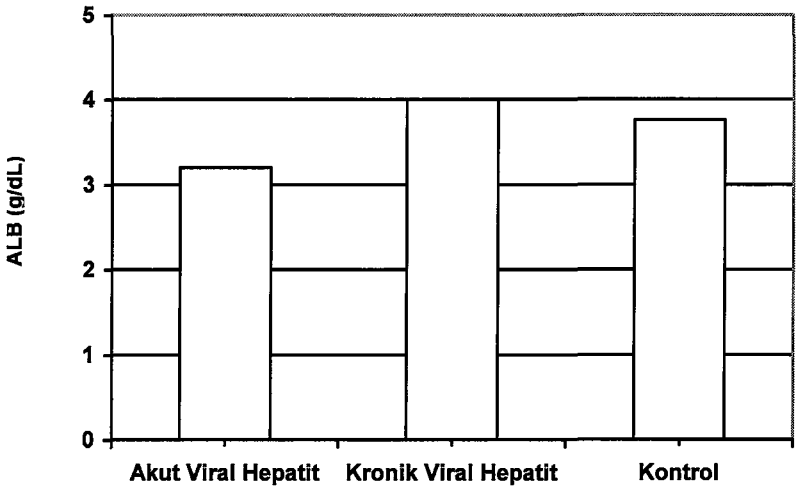
Grafik 4. Akut Viral Hepatit, Kronik Viral Hepatit ve Sağlıklı Kontrol Grubunun LDH Düzeyleri



Grafik 5. Akut Viral Hepatit, Kronik Viral Hepatit ve Sağlıklı Kontrol Grubunun GGT Düzeyleri



Grafik 6. Akut Viral Hepatit, Kronik Viral Hepatit ve Sağlıklı Kontrol Grubunun ALP Düzeyleri



Grafik 7. Akut Viral Hepatit, Kronik Viral Hepatit ve Sağlıklı Kontrol Grubunun ALB Düzeyleri

Tablo 9. Serum Fibronektini ile Karaciğer Enzimleri Arasındaki Korelasyon

	Fibronektin	**AST**	**ALT**	**LDH**	**GGT**	**ALP**	**ALB**
Fibronektin	1.00	-0.642*	-0.692*	-0.577*	-0.528*	-0.387*	-0.102
AST	-0.642*	1.00	0.961*	0.842*	0.798*	0.631*	-0.407*
ALT	-0.692*	-0.961*	1.00	0.835*	0.827*	0.672*	-0.416*
LDH	0.577*	0.842*	0.835*	1.00	0.647*	0.568*	-0.326*
GGT	-0.528*	0.798*	0.827*	0.647*	1.00	0.630	-0.447*
ALP	-0.387*	0.631*	0.672*	0.568*	0.630*	1.00	-0.449*
ALB	0.102	-0.407*	-0.416*	-0.326*	-0.442*	-0.449*	1.00

*: Değerler arasında negatif/pozitif korelasyon vardır (P<0,05).

Akut viral hepatitli, kronik viral hepatitli ve sağlıklı kontrol grubunun serum fibronektini ile karaciğer enzimleri arasındaki korelasyona bakıldığında; serum fibronektin seviyesi ile karaciğer enzimlerden AST, ALT, LDH, GGT ve ALP arasında negatif korelasyon bulundu. (Serum fibronektin seviyesi düşük iken, karaciğer enzimleri seviyesinde yükseklik olduğu belirlendi.) Serum fibronektin seviyesi ile albumin arasındaki korelasyon anlamlı bulunmadı (p>0.05).

5. TARTIŞMA

Viral hepatit birçok hepatotropik virus tarafından oluşturulan, karaciğerde enflamasyon ve nekrozla seyreden bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalık tüm dünya ülkelerinde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Akut viral hepatitlerde fulminan seyir, kronik viral hepatitlerde siroz ve hepatosellüler kanser gibi istenmeyen sonuçların gelişmesi ihtimali nedeniyle; tanı, takip ve tedavi önemlilik arz etmektedir.

Hastalığın seyrinin takibi ve tedaviye yönelik değerlendirilmesinde kullanılan birçok yöntem bulunmaktadır (1-3,8). Karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, ALP, GGT ve diğer enzimler) olarak adlandırılan bu yöntemler, problemin hepatosellüler olduğunu gösterirler ancak karaciğerin fonksiyonel durumuyla ilgili yeterli bilgi vermezler (37,52). Diğer yandan bu enzimler, karaciğer dışı patolojilerde (akut MI, ilaç reaksiyonu vs) de yükselme eğilimindedirler (1,3,8,51). Bu nedenle, sadece karaciğer hastalıklarına spesifik ve enzimlere alternatif göstergelere ihtiyaç vardır.

Birçok kronik hadise hepatik fibrozise yol açar (32,33). Fibrozis karaciğerde ekstrasellüler matriks (ECM) komponentlerinin organize olmadan aşırı birikimi nedeniyle normal karaciğer hücre fonksiyonlarının kaybolması neticesinde meydana gelir. Bilinmektedir ki, ECM komponentlerinin artmış üretimi ve yıkımı artmış ECM metabolizmasından sorumludur (49,53-55). Hepatik fibrozisin değerlendirilmesi için bilinen standart metod karaciğer biyopsisidir (32,33). Karaciğer biyopsilerinde sınıflamadaki amaç, hastalığın şiddetinin saptanması, tedavinin belirlenmesi, takip sırasında oluşan morfolojik değişikliklerin daha objektif şekilde ortaya konması ve farklı dönemlerde alınan biyopsilerin karşılaştırılması imkânını sağlamaktır (32,33). Ancak karaciğer biyopsisi prosedürü invaziv, zor ve çeşitli komplikasyonlara açıktır. Alternatif değerlendirme göstergelerine ihtiyaç vardır (52,56,57).

Fibronektin, ECM nonkollojen adheziv bir proteindir. Hücre-hücre arası adezyonda, bazal membran hücre adezyonunda, pıhtı stabilizasyonu, fibroblast migrasyonu ve makrofaj fonksiyonunda merkezi rol oynar (5,42,43,51). Fibronektinin solubl (çözünebilir) ve insolubl (çözünmeyen) formları vardır. Plazma fibronektini çözülebilir olup, kan ve diğer vücut sıvılarına dağılmıştır. Fibronektin hepatosit ve damar endotel hücreleri tarafından üretilir. İnsolubl fibronektin matriks ve (endotel,

makrofaj ve fibroblast) hücre yüzeyine yerleşmiştir (5,42,43,51). Son yıllarda yapılan sınırlı sayıdaki çalışmalarda serum fibronektin seviyelerinin viral hepatitlerin tanısında ve takibinde gösterge olarak kullanılabileceğine dair kanıtlar ileri sürülmüştür(51).

Matsumi ve ark. (58) kanser ve fibrozisinde dahil olduğu birçok hastalığın patogenezinde ve gelişiminde fibronektinin önemli bir molekül olduğuna dikkat çekmişlerdir. Diğer yandan daha önce yapılan çalışmalarda fibronektinin HIV, rotavirüs, hematopoetik nekrozis virüs, el ağız hastalığı virüsü ve HAV gibi çeşitli virüslerle etkileşme kabiliyetine sahip olduğu rapor edilmiştir. Hatta bazı virüsler için enfeksiyonun gelişiminde bu etkileşim çok önemli bir aşama olabileceği vurgulanmıştır (58).

Bu çalışmada; akut viral hepatitli ve kronik viral hepatitli hastaların, hastalıklarının herhangi bir döneminde alınan karaciğer enzimleri ve serum fibronektin düzeyleri hem kendi aralarında hem de sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

Akut viral hepatitli hasta grubunda karaciğer enzimleri düzeylerinin kronik viral hepatitli ve sağlıklı kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı olduğu saptandı. Akut viral hepatitli hasta grubunda serum fibronektin düzeyleri; kronik viral hepatitli hasta grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yokken, her iki hastalıklı grup sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu belirlendi.

Malaia ve ark. (59) da akut ve kronik hepatitli 125 hastada yaptıkları çalışmada; hem akut hem de kronik hepatitli hastalarda serum fibronektin seviyelerinde anlamlı azalma olduğu ve bu azalmanın hastalığın şiddetindeki değişimlerle paralel olduğu rapor etmişlerdir (59).

Imawari ve ark.(60) serum fibronektin ve fulminan hepatik yetmezlik arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve fulminan hepatik yetmezlikli hastalarda serum fibronektin seviyesinin anlamlı derecede düşük olduğunu gözlemlemişlerdir (60). Anand ve ark. (61) ise serum fibronektin konsantrasyonunun hem fulminan hepatik yetmezlikli hastalarda hem de subakut hepatik yetmezlikli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmayı 30 fulminan hepatik yetmezlikli hasta üzerinde yapmışlar, komplikasyonsuz viral hepatitli hastalara göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Her iki araştırmada yazarlar düşük serum fibronektin

seviyesinin zayıflamış kupffer hücre fonksiyonları ile ilişkili olabileceğini öngörmüşlerdir (61).

Irshad ve ark. (62) fulminan hepatik yetmezlik, subakut hepatik yetmezlik ve akut viral hepatitli hastalarda serum fibronektin seviyelerini araştırmışlardır. Yazarlar fulminan hepatik yetmezlik ve subakut hepatik yetmezlikli hastalarda serum fibronektin seviyelerinin; akut viral hepatitli hastalara ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu tespit etmişlerdir.

Buna karşın Jitoku ve ark. (63) peritonoskopi altında karaciğer biopsisi alınarak kesin teşhis konmuş çeşitli karaciğer hastalarında ve sağlıklı bireylerde yaptıkları çalışmada, karaciğer sirozlu hastalarda serum fibronektin seviyesinde anlamlı bir azalma gözlemlemişler ancak akut hepatitli ve kronik hepatitli hastalarda anlamlı bir azalmaya rastlamamışlardır. Ancak bu araştırmacılar karaciğerin fibrotik, nekrotik ve inflamatuar değişikliklerinin şiddeti ile azalmış serum fibronektin seviyeleri arasında bir ilişki olduğunu ve serum fibronektin seviyesinin kronik karaciğer hastalıkları sonucu oluşan doku yaralanmasının şiddetini yansıttığını rapor etmişlerdir (63). Başka bir araştırmada; Soresi ve ark. (64) karaciğer sirozlu hastaların serum fibronektin seviyesini hem kronik persistan hepatitli hem de kronik aktif hepatitli hastalara oranla anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Bu araştırmanın sonuçları, birçok araştırmacının (62-64) bulguları ile uyumludur.

Bu çalışmada akut viral hepatitli hastalardan AVH-A, AVH-B ve AVH-C'li hastaların serum fibronektin seviyeleri sağlıklı gruba göre her üç alt grupta da düşük, AST, ALT, LDH, ALP ve GGT her üç alt grupta normal serum değerlerinden yüksek, albumin ise her 3 alt grupta da normal serum değerlerinden düşük olduğu bulundu.

Ayrıca Akut viral hepatitli hastalardan AVH-A, AVH-B ve AVH-C'li hastalarda karaciğer enzimleri ve serum fibronektin düzeyleri karşılaştırıldığında tüm parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı belirlendi. Literatürde akut viral hepatitin etkene bağlı alt gruplarında serum fibronektin seviyelerinin araştırıldığı çalışmaya rastlanmadı. Sadece Irshad ve arkadaşları (62), fulminan hepatik yetmezlik, subakut hepatik yetmezlik ve akut viral hepatitli hastalarda yaptıkları çalışmada hepatitli bireylerde serum fibronektin seviyesindeki değişimlerin etken virüsün türüne bağlı olmadığını rapor etmişlerdir (62). Ancak bu bulgu akut viral hepatitli hastalarda

serum fibronektin seviyesinde gözlenen azalmanın ve karaciğer enzimlerinin seviyelerinde gözlenen artışın hastalığın etyolojisi ile ilişkili olmadığı fikrini uyandırdı.

Bu çalışmada kronik hepatitli hastaların serum fibronektin seviyeleri sağlıklı gruba göre her iki altgrupta da düşük, AST, ALT, LDH, ALP ve GGT her iki alt grupta normal serum değerlerinden yüksek, albumin ise her iki alt grupta da kontrol grubu değerleriyle aynı aralıkta bulundu.

Ayrıca kronik KVH-B ve KVH-C'li hastalarda karaciğer enzimleri ve serum fibronektin düzeyleri karşılaştırıldığında tüm parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı belirlendi. Bu bulgu kronik hepatitli hastalarda serum fibronektin seviyesinin hastalığın etyolojisinden etkilenmediğini rapor eden önceki çalışmaların bulguları ile uyumluydu (51,62).

Grieco ve arkadaşları (65) serum fibronektin seviyelerinin HBV, HCV ve alkol ilişkili hastalığı olanlarda benzer olduğunu bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar (65) serum fibronektininin karaciğer parankimal fonksiyonunun bir indeksi olarak açığa çıktığını ancak karaciğer hastalıklarının etyolojisi ile ilişkili olmadığını belirtmişlerdir.

Kandemir ve ark. (51) da sağlıklı ve kronik viral hepatitli bireylerde serum fibronektin ve ALT ve AST gibi karaciğer enzimleri seviyelerini incelemişlerdir. Kronik viral hepatitli bireylerde sağlıklı bireylere oranla serum fibronektin seviyelerinin düşük, ALT ve AST seviyelerinin yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. Araştırmacılar serum fibronektin seviyeleri ile ALT ve AST seviyeleri arasında negatif bir korelasyon saptamışlar fakat bu korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı bulmamışlardır (51).

Ancak Abdel Rahman ve ark. (66) kronik hepatit B ve C li gruplarda serum fibronektin seviyelerinin hastalığın etyolojisi ile uyumlu olarak farklı olduğunu göstermişlerdir. Bu araştırmacılar hepatit C'de hepatit B'ye oranla fibrogenesisin daha fazla situmule edildiğini ve buna bağlı olarak serum fibronektin seviyesinin hepatit C'de daha düşük olduğunu savunmuşlardır (66).

Bu çalışmada tüm (akut ve kronik) viral hepatitli hastaların A, B ve C alt tiplerinde karaciğer enzimleri ve serum fibronektin düzeyleri karşılaştırıldığında, karaciğer enzimleri arasında anlamlı farklılık varken serum fibronektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı belirlendi. Tüm viral hepatitlerde tip farkı olmaksızın serum fibronektin değerleri düşük bulundu. Çalışmanın bu bulgusu hepatitli hastalarda serum fibronektin seviyesindeki azalmanın hastalığın etyolojisinden

etkilenmediğini rapor eden önceki çalışmaların bulguları ile uyumluydu (51,62). Gabrielli ve ark. (54) siroz haricindeki diğer karaciğer hastalıkları arasında serum fibronektin seviyelerinde bir farklılık tespit edememişlerdir. Araştırmacılar serum fibronektin seviyesinin sensivitesinin düşük olduğunu, sağlıklı ve karaciğer hastalıklı bireyler için iyi bir pozitif prediktif değer olduğunu ve diagnostik değerinin serum albumin seviyesi değerine benzer olduğunu rapor etmişlerdir. Benzer bir çalışmada Simon ve ark. (55) siroz haricindeki kronik karaciğer hastalıklı gruplar arasında serum fibronektın seviyelerinde farklılık olmadığını ancak karaciğer fonksiyon testi olarak önem arzettiğini bildirmişlerdir.

Bu çalışmada akut viral hepatitli ve kronik viral hepatitli hastaların oluşturduğu gruplarda serum fibronektin seviyeleri ile karaciğer enzimleri arasındaki korelasyon da değerlendirildi. Hastalıklı gruplarda serum fibronektin seviyesi ile karaciğer enzimlerden AST, ALT, LDH, GGT ve ALP arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulundu. Serum fibronektin seviyesi ile albumin arasındaki negatif korelasyon ise istatistiksel olarak anlamlı değildi. Litaretürde fibronektin seviyesi ile AST, ALT, LDH, GGT ve ALP gibi karaciğer enzimlerinin tamamının araştırıldığı çalışmaya rastlanmadık. Ancak çalışmanın bu bulgusu, Kandemir ve ark. (51) kronik viral hepatitli bireylerde serum fibronektin ve ALT ve AST gibi karaciğer enzimleri seviyelerini inceledikleri çalışmanın bulguları ile kısmen uyumludur.

Bu araştırma ve diğer çalışmalar (51,59,61-64) akut ve kronik hepatitli hastalarda serum fibronektin seviyesinin düştüğü sonucunu vermektedir. Karaciğer hastalıklarında serum fibronektin seviyesinde gözlenen bu bulgu büyük ölçüde hastalık seyrinde karaciğerde ortaya çıkan hasar ve enflamasyonla ilişkili olabilir. Özellikle karaciğer hastalıklarında gözlenen fibrozisin fibronektin molekülünün sentezinin bozulmasına neden olabileceği düşünülmektedir.

Ayrıca karaciğer fibrozisinde etkin olduğu düşünülen interferon tedavisinin antiviral ve antienflammatuar etkilerine ilaveten serum fibronektin seviyesi üzerine pozitif etkide bulunması karaciğer hastalıkları ve fibronektin arasında yakın ilişki olduğunu göstermektedir (51,67). Bu ilişkiye dayanarak, fibronektin, diğer biyokimyasal parametreler gibi kronik hepatitler için takip ve tedavinin etkinliğini değerlendirmede kullanılabilir bir gösterge olabilir.

Bu çalışmanın da dâhil olduğu araştırmalarda (51,62), hepatitli hastalarda gözlenen serum fibronektin seviyesindeki azalmanın hastalığın etyolojisinden etkilenmediği sonucuna varılması, serum fibronektin seviyesinin ölçülmesinin etiyoloji hususunda sensivitesi düşük bir gösterge olduğu kanaatini uyandırmıştır.

Sonuç olarak; karaciğer hastalıklarında serum fibronektin seviyesinin ölçülmesinin, bu hastalıkların tanı ve tedavisinde önemli olduğu düşünülmüştür. Ancak bu molekülün serum seviyesinin hastalığın tanı ve tedavisine tam olarak nasıl katkıda bulunacağının anlaşılabilmesi için daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Yapılan bu çalışmada akut ve kronik viral hepatitlerde serum fibronektin seviyeleri incelenerek ve serum fibronektin seviyelerindeki değişikliklerin akut ve kronik viral hepatitli hastaların takibi için gösterge olarak kullanılıp kullanılamayacağı araştırıldı.

1-Akut viral hepatitli hasta grubunda serum fibronektin düzeyleri; kronik viral hepatitli hasta grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yokken, sağlıklı kontrol grubuna göre düşük bulundu.

2-Akut viral hepatitli hasta grubunda AST; ALT; LDH ve GGT düzeyleri hem kronik viral hepatitli hem de sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek, ALP, kronik viral hepatitli grupla anlamlı olarak farklı bulunmazken kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu. Albumin (ALB), düzeyleri; hem kronik viral hepatitli hem de sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulundu.

3-Akut viral hepatitli hastalardan AVH-A'lı, AVH-B'li ve AVH-C'li hastalarda karaciğer enzimleri ve serum fibronektin düzeyleri karşılaştırıldığında tüm parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı belirlendi. Akut viral hepatitli hastalardan AVH-A'lı, AVH-B'li ve AVH-C'li hastaların serum fibronektin seviyeleri; her 3 grupta da düşük bulundu. AST, ALT, LDH, ALP ve GGT her 3 grupta normal serum değerlerinden yüksek. albumin, her 3 grupta da normal serum değerleri aralığında bulundu.

4-Kronik viral hepatitli hasta grubunda serum fibronektin düzeyleri; sağlıklı kontrol grubuna göre düşük bulundu.

5-Kronik viral hepatitli hastalardan KVH-B'li ve KVH-C'li hastalarda karaciğer enzimleri ve serum fibronektin düzeyleri karşılaştırıldığında; tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı belirlendi. KVH-B'li ve KVH-C'li hastaların serum fibronektin seviyeleri; her 2 grupta da düşük bulundu. AST, ALT, LDH, ALP ve GGT her 2 grupta normal serum değerlerinden yüksek; albumin, her 2 grupta da normal serum değerlerinden düşük olup gruplar arasında istatistikî farklılık bulunmadı.

6-Tüm (akut ve kronik) viral hepatitli hastaların A, B ve C alt tiplerinde karaciğer enzimleri ve serum fibronektin düzeyleri karşılaştırıldığında, karaciğer enzimleri arasında anlamlı farklılık varken serum fibronektin düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık olmadığı belirlendi. Tüm viral hepatitlerde tip farkı olmaksızın serum fibronektin değerleri düşük bulundu. Her 3 hepatit tipinde de serum LDH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı belirlendi. AST ve ALT değerleri; hepatit B'lilerde hepatit A'lılardan farklı, daha yüksek belirlendi. Her iki grup (A ve B) hastada AST ve ALT değerleri Hepatit C'li hastaların değerleriyle karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel farklılık olmadığı belirlendi. GGT düzeyleri, A tipi hepatitlerde B ve C tip hepatitlerden daha düşük olmakla beraber normal serum değerinden yüksek bulundu. B ve C tip hepatitler arasında istatistiksel farklılık olmamakla beraber normal serum değerinden yüksek belirlendi. ALP düzeyleri: hepatit B'lilerde daha yüksek ve hepatit A ve C hastalarından isatistiksel olarak farklı bulundu. albumin düzeyleri hepatit B'lilerde daha düşük, hepatit A ve C hastalarından isatistiksel olarak farklı bulundu.

7-Akut viral hepatit, kronik viral hepatit ve sağlıklı kontrol grubunun serum fibronektini ile karaciğer enzimleri arasındaki korelasyona bakıldığında, serum fibronektin seviyesi ile karaciğer enzimlerden AST, ALT, LDH, GGT ve ALP arasında negatif korelasyon bulundu. Serum fibronektin seviyesi ile albumin arasındaki korelasyon anlamlı bulunmadı.

Tüm bulgular göz önüne alınıp değerlendirildiğinde; akut ve kronik hepatitli hastalarda karaciğer enzimlerinin yüksekliğinin aksine serum fibronektin seviyesinin düştüğü, akut ve kronik viral hepatitlerde tip farkı olmaksızın serum fibronektin değerlerinin düşük bulunduğu ve serum fibronektin seviyelerindeki değişikliklerin akut ve kronik viral hepatitli hastaların takibi sırasında gösterge olarak kullanılmasının faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır.

7. KAYNAKLAR:

1. Yenen, ŞO. Hepatitler. In: Topçu A W, Söyletir G, Doğanay M (eds.). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri, 2002, İstanbul.
2. Pahsa, A. Yeni Hepatit Virüsleri. In Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds.). Viral Hepatit 2005. 1. Baskı, Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD), 2005, İstanbul.
3. Dolar, ME. Klinik Karaciğer Hastalıkları. Nobel & Güneş Tıp Kitabevi, 2002, İstanbul.
4. Braunwald, F., Kasper, H., Longo, J. Harrison's Principles of Internal Medicine. Akut Viral Hepatitler. Çeviren; Değertekin B. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri, Nobel Tıp Kitabevleri. 2004, İstanbul.
5. Mosher, DF. Physiology of fibronectin. Ann Rev Med. 1984, 35: 561-565.
6. Lazarchick, J., Stubbs, TM., Romein, BA., Van Dorsten, JP., Loadhold, CB. Predictive value of fibronectin levels in normotensive gravid women destined to become preeclamptic. Am J Obstet Gynecol 1986, 154: 1050-1052.
7. Akgfll, C., Salmayenli, N., İbrahimoğlu, L., Sivaslı, A., Çizmecioğlu, F. Preeklampsi erken tanısında plazma fibronektin konsantrasyon tayininin önemi. T Klin Jinekol Obst 1993, 3: 10-12.
8. Kawai, H., Feinstone, SM. Acute Viral Hepatitis. In: Mandell, GL., Bennett, JE., Dolin R (eds.). Principles and practice of Infectious Diseases. Fourth Edition,: Churchill Livingstone, 2000, Newyork.
9. Bakır, AM. Hepatit A Virusu Mikrobiyolojisi, Patogenez, Epidemiyolojisi, Klinik, Tedavi ve Korunma. In A'dan Z'ye Akut Viral Hepatitler. Güneş Kitabevi, 2002, Ankara.
10. Leblebicioğlu, H. Hepatit B Virüsü Mikrobiyolojisi, Patogenez, Epidemiyolojisi, Klinik Tedavi ve Korunma. In: A'dan Z'ye Akut Viral Hepatitler. Güneş Kitabevi, 2002, Ankara.
11. Kıyan, M., Taşyaran, M., Kurt, H., Balık, İ., Akarca, U., Tekeli, E. HBV Enfeksiyonu. In: Tekeli, E., Balık, İ. (eds). Viral Hepatit 2003. 1. baskı, Karakter color A.Ş., 2003, İstanbul.
12. Usluer, G. Hepatit C Virusu Mikrobiyolojisi, Patogenez, Epidemiyolojisi, Klinik, Tedavi ve Korunma. In: A'dan Z'ye Akut Viral Hepatitler, Güneş Kitabevi, 2002, Ankara.

13. Günaydın, M., Leblebicioğlu, H., Eroğlu, C., Sünbül, M. HDV Enfeksiyonu. In: Tekeli, E., Balık, İ. (eds.). Viral Hepatit 2003. 1. baskı, Karakter Color A.Ş., 2003, İstanbul.
14. Uzun, Ö. Viral Hepatitler: Epidemiyoloji. In: Uzun, Ö., Ünal, S. (eds.). Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2002, Ankara.
15. Tekeli, A. Hepatit B Virusunda Mutasyon ve önemi. In: Tabak, F., Balık, İ., Tekeli, E. (eds.). Viral Hepatit 2005. 1. baskı, Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2005, İstanbul.
16. Dündar, Hİ., İnal, AS. Geçmişten Günümüze Viral Hepatitiler. In: Tabak, F., Balık, İ., Tekeli, E. (eds.). Viral Hepatit 2005. 1. baskı , Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2005, İstanbul.
17. Felek, S. Karaciğer ve Safra Yolları Enfeksiyonları. In: Felek S (ed.). Sistemik enfeksiyon hastalıkları. 1. baskı, : Nobel Tıp Kitapevleri, 2000, İstanbul.
18. Leblecioğlu, H. A'dan E'ye Akut Viral Hepatitler, Klinik. In: Uzun, Ö., Ünal, S., (eds.). Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları, Bilimsel Tıp yayınevi, 2002, Ankara.
19. Kurt, H. Klinik Bulgular. In: Tekeli, E., Balık, İ. (eds.). Viral Hepatit 2003. Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD), 2003, İstanbul.
20. Şentürk, H. Klinik Bulgular ve Tanı. In: Tekeli, E., Balık, İ. (eds.). Viral Hepatit 2003. Viral Hepatitie Savaşım Derneği, 2003, İstanbul.
21. Koksal, İ. Klinik Bulgular, Tanı, Tedavi, Korunma. In: Tekeli, E., Balık, İ. (eds.). Viral Hepatit 2003, Viral Hepatitie Savaşım Derneği (VHSD), 2003, İstanbul.
22. Erensoy, S. Hepatit Etyolojisinde Sorgulanan Yeni Viruslar. In: Tekeli, E., Balık, İ. (eds.). Viral Hepatit 2003, Viral Hepatitie Savaşım Derneği, 2003, İstanbul.
23. Türkoğlu, S., Bayraktar, B. Yeni Hepatit Virusları ve İnfeksiyonları. In: Uzun, Ö., Ünal, S. (eds.). Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2002, Ankara.
24. Badur, S. Hepatitler: Tanı ve Takibinde Kullanılan Yöntemler. In: Uzun, Ö., Ünal, S. (eds.). Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2002, Ankara.
25. Akbulut, A. HAV Enfeksiyonu. In: Tekeli, E., Balık, İ. (eds.). Viral Hepatit 2003, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003, İstanbul.

26. Sümbül, M. Kronik Hepatit Tedavisinde Kullanılan Antiviraller. In: Tabak, F., Balık, İ., Tekeli, E. (eds.). Viral Hepatit 2005. 1. baskı, Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD), 2005, İstanbul.
27. Petrelli, E., Balducci, M., Pieretti, C. et al. Lamivudine treatment failure in preventing fatal outcome of de novo severe acute hepatitis B in patients with haematological disease. J Hepatol 2001, 35: 83.
28. Şentürk, H. Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, 2002, İstanbul.
29. Çakaloğlu, YC., Hepatitis Tedavisi. In: Tekeli, E., Balık, İ. (eds.). Viral Hepatit 2003. Viral Hepatitle Savaşım Derneği , 2003, İstanbul.
30. Heathcote, J., Main, J. Treatment of hepatitis C. J Viral Hepat. 2005, 12 (3): 223-235.
31. Tekeli, E. Korunma. In: Tekeli E, Balık, İ. (eds.). Viral Hepatit 2003. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003, İstanbul.
32. Şimşek, H., Savaş, MC. Kronik Hepatitler. In: Uzun, Ö., Ünal, S. (eds.). Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2002, Ankara.
33. Tulunay, Ö. Kronik Viral Hepatit Patolojisi. In: Tekeli, E., Balık, İ. (eds.). Viral Hepatit 2003. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003, İstanbul.
34. Lebiecioğlu, H. Hepatit D İnfeksiyonu: Tanı. In: Tekeli, E., Balık, İ. (eds.). Viral Hepatit 2003, Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD), 2003, İstanbul.
35. Tabak, F. Önemli Viral Enfeksiyonlar In: Tabak, F. (ed) Enfeksiyon Hastalıkları, Nobel Tıp Kitabevleri, 2003, İstanbul.
36. Saltoğlu, N. B Tipi Kronik Hepatitin Güncel Tedavisi. In: Tabak, F., Balık, İ., Tekeli, E. (eds.). Viral Hepatit 2005. 1. baskı, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2005, İstanbul.
37. Sonsuz, A. Karaciğer Fonksiyon Testleri. In: Tekeli, E., Balık, İ. (eds.). Viral Hepatit 2003, Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD), 2003, İstanbul.
38. Marshall, K. Laboratory tests, Schiff, L., Schif,f BR. (eds.). In: Disease of the Liver 7th ed, J.B Lippincott Company, 1993, Philadelphia.
39. Zakim, D., Boyer, TD. The Liver in Systemic Conditions Hepatology, 3rd ed. W.B Saunders Company, 1990, Phileadelphia.

40. Keeffe, EB., Sunderland, MC., Gaboabel, JD. Serum gamma-glutamyl transpeptidase activity in patients receiving chronic phenytoin therapy. Dig Dis Science 1986: 31 1056-1061.
41. Massimo, R., Milani, L., Meekel, C., Caregaro, L., Gatta, A. Value of prealbumin plasma levels as a liver test. Digestion, 1987: 3772-3778.
42. Cooper, MG., Hausma, RE. The Cell A Molecular Approach ASM Pres, Inc, 3rd ed., 2004, Washington.
43. Güner, G. Bağ Dokusu Ekstrasellüler Matriks. In: Onat, T., Emerk, K. (eds.). Temel Biyokimya, Saray Medikal Yayıncılık, 2000, İstanbul.
44. Demirer, S., Marakoğlu, İ. Periodontolojide Fibrınektinin önemi ve Kullanımı. Cumhuriyet Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi, 2001, 4: 47-67.
45. Akkoyunlu, G. Gebelik öncesi ve gebelik dönemi sıçan ovaryumunda transforme edici gelişim faktörü alfa (TGF.), laminin, desmin ve fibronektin'in dağılımı. Yüksek lisans tezi, 1997, Antalya.
46. Tamkun, JW., Hynes, RO. Plasma fibronectin is synthesized and secreted by hepatocytes. J Biol. Chem., 1983, 258: 4641-4647.
47. Mosesson, MW., Umfleet, RA. The cold insoluble globulin of human plasma. I. Purification, primary characterization and relationship to fibrinogen and other coldinsoluble fraction components. J Biol. Chem., 1970, 245 :5728-5736.
48. Mosesson, MW., Armani, Ol. The structure and biological activites of plasma fibronectin. Blood 1980, 56: 145-148.
49. Yamauchi, M., Nakajima, H., Ohata, M., Hirakawa, J., Mizuhara, Y., Nakahara, M., Kimura, K. Detection of fibronectin receptor in sera: its clinical significance as a parameter of hepatic fibrosis. Hepatology, 1991, 14 (2): 244-250.
50. Martinez-Hernandez, A., Amenta, PS. The extracellular matrix in hepatic regeneration. Faseb J 1995, 9: 1401–1410.
51. Kandemir, O., Polat, G., Sahin, E., Bagdatoglu, O., Camdeviren, H., Kaya, A. Fibronectin levels in chronic viral hepatitis and response of this protein to interferontherapy. Hepatogastroenterology. 2004, (57): 811-814.
52. Jun, Tao., Hui-Qin, Peng. Influence factors of serum fibrosis markers in liver fibrosis. World J Gastroenterology 2003, 9(11): 2497-2500.

53. Weigand, K., Zaugg, PY., Frei, A., Zimmermann, A. Long-term follow-up of serum N-terminal propeptide of collagen type III levels in patients with chronic liver disease Hepatology. 1984, 4(5): 835-838.

54. Gabrielli, GB., Casaril, M., Bonazzi, L., Baracchino, F., Bellisola, G. Corrocher, R. Plasma fibronectin in liver cirrhosis and its diagnostic value. Clin Chim Acta. 1986, 160(3): 289-296.

55. Simon, K., Zalewska, M., Gladysz, A., Rotter, K., Piszko, P., Glowacki, A. Plasma fibronectin in chronic liver disease-marker of fibrosis? Przegl Lek. 1995, 52(4): 129-132.

56. Zhi-Xian Li, Yun He, Ji Wu, Dan-Mei Liang. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis in children with infant hepatitis syndrome World J Gastroenterol 2006, 12(44): 7155-7160.

57. Lun-Gen Lu, Min-De Zeng, Mo-Bin Wan, Cheng-Zhong Li. Grading and staging of hepatic fibrosis, and its relationship with noninvasive diagnostic parameters World J Gastroenterol 2003, 9(11): 2574-2578.

58. Matsui, S., Takahashi, T., Oyanagi, Y., Takahashi, S., Boku, S., Takahashi, K., Furukawa, K., Arai, F., Asakura, H. Expression, localization and alternative splicing pattern of fibronectin messenger RNA in fibrotic human liver and hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 1997, 27(5): 843-53.

59. Malaia, LT., Babak, OIa., Iabluchanskii, NI., Sharov, EI. Fibronectin in acute and chronic hepatitis Klin Med (Mosk). 1990, 68(11): 37-9.

60. İmawari, M., Hughes, RD., Gove, CD., Williams, R. Fibronectin and Kupffer cell function in fulmiant hepatic failure R. Dig. Dis Sci. 1985, 30(11): 1028-1033.

61. Anand, AC., Irshad, M., Acharya, SK., Gandhi, BM., Joshi, YK., Tandon, BN. Fibronectin in acute and subacute hepatic failure J Clin Gastroenterol. 1989,11(3):314-319.

62. Irshad, M., Acharya, SK., Joshi, YK., Tandon, BN. Role of fibronectin and complement in immunopathogenesis of acute and subacute hepatic failure. J Gastroenterol Hepatol. 1994, 9(4): 355-360.

63. Jitoku, M., Koide, N., Nagashima, H. Decreased plasma fibronectin in liver diseases correlated to the severity of fibrotic, inflammatory and necrotic changes of liver tissues. Acta Med Okayama. 1986, 40(4): 189-194.

64. Soresi, M., Di Martino, D., Montalto, G., Carroccio, A., Ruggeri, MI., Bascone, F., Ippolito, S., Notarbartolo, A. Plasma fibronectin in chronic liver diseases. 1993, 84(9): 602-607.

65. Grieco, A., Matera, A., Di Rocco, P., Marcoccia, S., Giancaterini, A., Alfei, B., Addolorato, G., Varlese, F., Gasbarrini, G. Plasma levels of fibronectin in patients with chronic viral and alcoholic liver disease. Hepatogastroenterology. 1998, 45(23): 1731-1736.

66. Abdel Rahman, MM., el Nasr, MS., Mahmoud, SA., Soliman, A., Salama, MM. Plasma fibronectin and serum complement C3 levels in chronic active hepatitis following virus "B" versus virus "C" infection. J Egypt Soc Parasitol. 1993, 23(2): 579-589.

67. Helvacı, M., Özkaya, B., Özbal, E. Efficacy of interferon therapy on serum fibronectin levels in children with chronic hepatitis B infection.Pediatrics International. 1999, 41: 270-273.

EK 1

GÖNÜLLÜLERİN BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU ÖRNEĞİ

Bu çalışmada amacımız; hepatit hastalığında serumda bazı biyokimyasal maddelere (fibronektin, AST, ALT, ALP, GGT, ALB) karşılaştırmalı olarak bakarak hastalığın karaciğerde yaptığı zararın derecesini belirlemede ve hastalığın takibinde bu testlerin yararlı olacağını göstermektir.

Bunun için siz hepatit hastalarından (40 vaka) ve sağlıklı gönüllülerden (20 kişi), bir defaya mahsus olmak üzere 1 ml kan alınacaktır.

Çalışmaya katılmama hakkınızın da bulunduğunu hatırlatarak aşağıdaki isminizin geçtiği yere olurunuzu belirtip imza atmanızı rica ediyoruz.

Yapılacak olan çalışma, araştırmanın amacı, izlenecek işlemler, sonuçta beklenen tıbbi yarar muhtemel rahatsızlıklar durumunda yapacağım işlemler konusunda doktorum tarafından sözlü ve yazılı olarak bilgilendirildim.

Bu şartlarda söz konusu çalışmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmadan katılmayı kabul ediyorum.

Adı ve Soyadı:

Tarih:

İmza:

EK 2

HASTA TAKİP FORMU

Adı-Soyadı:

Cinsiyeti:

Yaşı:

Kilosu:

Telefon:

Adresi:

Mesleği:

Başka sistemik hastalık:

Sigara alışkanlığı:

Alkolizm:

Klinik Tanı:

Hepatit Markerleri: Anti HAV IgM:
Anti HAV IgG:
Hbs AG
Anti Hbs:
Hbe Ag:
Anti Hbe:
Anti Hbc:
Anti Hbc IgM:
Anti HCV
Anti HDV:
Anti HEV:

Serum: AST :
ALT:
LDH:
GGT:
ALP:
ALB:

Serum fibronektin:

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜTESİ DEKANLIĞI

KLİNİK BAKTERİYOLOJİ VE İNFEKSİYON
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZİN ADI
AKUT VE KRONİK HEPATİTLERDE SERUM FİBRONEKTİN SEVİYESİNİN ARAŞTIRILMASI
Dr. Ayşe ERTÜRK

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi	: 24.07.2002
Uzmanlık eğitimini Bitirme Tarihi	: 19.06.2007
Uzmanlık Sınavı	: 19.06.2007
Tez Danışmanı	: Doç. Dr. Zülal ÖZKURT
Jüri Başkanı	: Prof. Dr. Mehmet PARLAK
Jüri Üyesi	: Prof. Dr. Handan ALP
Jüri Üyesi	: Prof. Dr. Nihat OKÇU
Jüri Üyesi	: DOÇ DR. Ayten KADANALI
Jüri Üyesi	: Doç. Dr. Zülal ÖZKURT

Anabilim Dalı Başkanı : Prof. Dr. Mehmet PARLAK
(ONAY)

HAZİRAN 2007
ERZURUM