

Kronik Hepatit C Virüsü Enfeksiyonuna Eşlik Eden Karaciğer Yağlanması ve Konakçı ve Virüse Ait Nedenleri ve Tedavi Cevabına Etkisi

VIRAL AND HOST FACTORS OF LIVER STEATOSIS ASSOCIATED WITH CHRONIC C HEPATITIS AND EFFECT OF STEATOSIS ON ANTIVIRAL TREATMENT

Dr. Seyfettin KÖKLÜ,^a Dr. Bahattin ÇİÇEK,^a Dr. Osman YÜKSEL,^a Dr. Zeki M.Y. KILIÇ^a

^aGastroenteroloji Bölümü, Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, ANKARA

Özet

Amaç: Hepatit C virüsü enfeksiyonunda karaciğerdeki yağlanmanın, virüs ve konakçıya ait nedenlerini araştırma ve karaciğerdeki yağlanmanın tedavi cevabı üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: 1994 ve 2002 yılları arasında kronik C hepatiti tanısı almış ve daha önce hiç antiviral tedavi almamış 136 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Karaciğer biyopsisindeki yağlanma düzeyine göre hastalar steatoz olmayan (<5%), hafif steatozlu (5%-29%) ve ağır steatozlu (>30%) olarak gruplara ayrıldı. Gruplar steatoz oluşumu ve konakçıya ait risk faktörleri (vücut kitle indeksi, alkol kullanımı, diabetes mellitus ve serum lipid düzeyleri) ve virüse ait faktörler (genotip ve virüs yükü miktarı) yönünden karşılaştırıldı. Steatoz ve karaciğer histopatoloji bulguları (fibrozis ve nekroinflamatuvar aktivite) arasındaki ilişki değerlendirildi. Steatozun tedavi cevabına etkisi incelendi.

Sonuçlar: Toplam 136 hastanın 85 (%62.5)'inde steatoz [57 (%41.9) hafif ve 28 (%20.6) ağır steatozlu] tespit edildi. Steatoz derecesi ve vücut kitle indeksi arasında anlamlı bir ilişki vardı ($p < 0.05$). Steatozlu hastalarda oral glukoz tolerans testi bozukluğu daha sıktı ($p < 0.05$). Steatoz derecesi ve cinsiyet, yaş, alkol kullanımı, diabetes mellitus, serum lipid düzeyleri, karaciğer biyokimyasal testleri, karaciğer histopatoloji bulguları arasında anlamlı bir ilişki kurulamadı. Steatoz derecesi ve virüs yükü miktarı arasında ilişki mevcut değildi. Steatoza neden olabilecek konakçı faktörleri (≥ 27 vücut kitle indeksi, diabetes mellitus, alkol kullanımı, serum trigliserid düzeyi > 170 mg/dL) olan hastalar hariç tutulduğunda geriye kalan 50 hastadan 29 (%58)'unda steatoz mevcuttu. Steatoz olmayan ve olan grupta, kombine tedaviye (interferon + ribavirin) kalıcı cevap oranı benzerken (sırasıyla %50 ve %54), monoterapiye (interferon) cevap oranı steatozlu olan grupta daha düşüktü (%38.4'e karşı %25, $p < 0.05$).

Tartışma: Kronik C hepatiti yüksek oranda steatozla birlikte seyretmektedir. Konakçıya ait çeşitli metabolik faktörlerin steatozda rolü olduğu gibi virüsün direkt etkisine bağlı olarak da steatoz gelişebilmektedir. Steatoz kombine tedaviye cevap oranlarını değiştirmemektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit C virüsü enfeksiyonu, karaciğer yağlanması

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26:9-14

Abstract

Objective: To investigate the role of host and viral factors in the progression of liver steatosis in hepatitis C virus infection, and to evaluate the impact of steatosis on the response to antiviral therapy.

Material and Methods: We retrospectively analyzed 136 treatment-naive patients who had received a diagnosis of chronic hepatitis C between 1994 and 2002. Patients were divided into three groups according to the grade of steatosis on liver biopsy: None (<5%), mild (5%-29%) and severe (>30%) steatosis. The groups were compared for host (body mass index, alcohol consumption, diabetes mellitus and serum lipid levels) and viral (genotype and load) factors. Biopsy specimens were assessed for steatosis, necroinflammatory activity and fibrosis. Influence of steatosis on the response to antiviral therapy was investigated.

Results: Steatosis was present in 85 (62.5%) of the 136 subjects; 57 (41.9%) mild and 28 (20.6%) severe steatosis. Steatosis correlated with body mass index ($p < 0.05$). The prevalence of oral glucose intolerance was higher in patients with steatosis ($p < 0.05$). There was no association between steatosis and sex, age, alcohol consumption, diabetes mellitus, serum lipid levels, liver biochemical tests and histopathological findings. Grade of steatosis was not correlated with viral load. When patients with risk factors for hepatosteatoz (body mass index ≥ 27 , diabetes mellitus, alcohol consumption, serum triglycerides level > 170 mg/dL) were excluded, 29 (58%) of the remaining 50 patients had steatosis. Prevalence of sustained response to combined therapy (interferon + ribavirin) was similar in groups with and without steatosis (50% and 54% respectively). However, the prevalence of sustained response to monotherapy (interferon) was lower in the steatosis group compared to the group without steatosis (25% versus 38.4%, $p < 0.05$).

Conclusion: Steatosis is frequent in chronic C hepatitis. Viral factors may influence liver steatosis as well as host factors. Steatosis seems not to affect the treatment response to combined therapy.

Key Words: Hepacivirus, hepatitis C, fatty liver

Geliş Tarihi/Received: 01.03.2005 Kabul Tarihi/Accepted: 21.10.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Seyfettin KÖKLÜ
Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi,
Gastroenteroloji Bölümü, ANKARA
gskoklu@yahoo.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26

Steatoz, kronik C hepatiti (HCV) enfeksiyonu ile sıklıkla birlikte olan histolojik bulgudur. HCV enfeksiyonu olan bireylerin %50'den fazlasında steatoz gözlenmektedir.^{1,2} Bu

birlikteliğin nedeni tam olarak aydınlatılmış değildir. Bununla birlikte hem virüsün kendisine hem de konakçıya ait faktörler steatozu etkilemektedir. Artmış vücut kitle indeksi (VKİ), diyabet, alkol kullanımı ve hiperlipidemi konakçıya ait risk faktörleri olarak bilinirken; virüs genotipi ve virüs yük miktarı virüse bağlı faktörlerdir. Steatoz nedeni olabilecek faktörler dikkatli bir şekilde ayıklanıp yapılan değerlendirmelerde de önemli orandaki HCV hastasında steatozla karşılaşmaktadır.³

Steatozun fibrozis oluşumuyla ilişkili olarak kronik karaciğer hasarını hızlandırdığına inanılmaktadır. Bununla birlikte, HCV'li hastalar genellikle alkolik olmayan, yağlı karaciğer hastalarındaki benzer risk faktörlerine (obezite, tip 2 diyabet ve ileri yaş) sahip olduklarından ve bütün bu faktörlerin de fibrozisi arttırdığı bilindiğinden, HCV'deki steatoz ile kronik karaciğer hasarını tam olarak ilişkilendirmek güçtür.² Ancak kilo verme sonrası hem steatozun hem de fibrozisin gerilemesi böyle bir ilişkiye önemli bir delil olmaktadır.

HCV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan interferon ve ribavirin kombine tedavisinin %30-60 oranında başarılı olması, steatozun tedavi cevabına olumsuz katkısı olabileceğini düşündürmüştür. Bu nedenle, alternatif ya da adjuvan tedavi seçenekleri gündeme gelmiştir.

Kronik HCV enfeksiyonu tüm dünyada giderek artan, tedavisi uzun ve maliyeti yüksek bir sorundur. Ülkemizde genotip 1b'nin daha baskın genotip olması bu sıkıntıyı daha da arttırmaktadır. Bu nedenle, kronik HCV enfeksiyonu ile ilgili olarak kendi verilerimizi ortaya çıkarma gerekliliği kaçınılmazdır. Bu çalışmada, kliniğimizde takip edilen HCV'li hastalar retrospektif olarak değerlendirilerek, karaciğerdeki yağlanma ile konakçı ve virüse ait faktörlerin ilişkisi ve tedaviye cevabıyla olan bağlantısı araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmamızda, 1994 ve 2002 yılları arasında kronik C hepatiti tanısı almış ve antiviral tedavi almamış 136 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Şu hastalar çalışma kapsamına alınmadı:

- i) Başvurudan önce antiviral tedavi alanlar,
- ii) Hepatotoksik ilaç kullananlar,

iii) Düzenli veya fazla miktarda alkol tüketenler,

iv) Siroz tanısı alanlar,

v) HBsAg pozitif olanlar,

vi) Otoimmün veya metabolik karaciğer hastalığı olanlar.

Başvuruda hastaların boy ve kilo ölçümleri yapılmıştı, VKİ hesaplandı. Buna göre VKİ 18.5-24.9 olanlar normal, 25-29.9 arası fazla kilolu, 30-34.9 arası obez ve 35-35.9 arası olanlar da aşırı obez olarak sınıflandırıldı. Her hastanın karaciğer enzimleri (transaminazlar, ALP, GGT), albumin, bilirubin, kan şekeri ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) kolesterol ve trigliserid düzeylerine bakılmış ve her hastada PCR yöntemiyle HCV-RNA tayini yapılmıştı.

Her hastaya karaciğer biyopsisi yapılmıştı. Biyopsi materyallerinde, histolojik aktivite indeksi (HAİ) ve evreleme Knodell sınıflandırmasına göre yapıldı. HAİ, portal inflamasyon (0-4), lobüler dejenerasyon, nekroz (0-4) ve periportal nekroz (0-10) yönünden puanlandırıldı. Fibrozis olmaması Evre 0 ve köprüleşme nekrozu Evre III olarak değerlendirildi. Steatoz sınıflamasında %5'in altı normal, %5-29 hafif, >%30 ağır yağlanma olarak kabul edildi.

Tedavi kontraendikasyonu olmayan ve ALT değeri normal üst sınırın ≥ 1.5 ve histolojik incelemesinde aktif hepatiti olan hastalara monoterapi (interferon) ya da kombine tedavi (interferon + ribavirin) uygulanmıştı (ribavirinin 2000 yılı başında ülkemizde kullanıma girmesinden sonra tedavide interferon + ribavirin kombinasyonu tercih edilmiştir).

Hem tedavinin hem de tedavi sonrası 6 aylık takibin sonunda ALT normal ve HCV-RNA negatif hastalar *kalıcı cevaplı*; IFN monoterapisinde 3. ay ve IFN/ribavirin kombine tedavisinde 6. ay sonunda ALT yüksek ve/veya HCV-RNA pozitif olanlar *primer cevapsız*; cevaplı hastalarda tedavi bitiminden sonraki 6-12 ay içinde oluşan ALT yükselmesi ve HCV-RNA pozitifliği *niüks* olarak kabul edildi. Kontrollere devam etmeyen ya da bir nedenle (ilaç yan etkisi, hasta uyumsuzluğu) tedavisi sonlandırılan hastalar *takipsiz* olarak adlandırıldı.

Elde edilen veriler kodlanarak SPSS for Windows 10.0 ortamında bilgisayara kaydedildi. Çapraz tablolarda Pearson χ^2 testi; ikili bağımsız grupların karşılaştırılmasında Student-t testi; numerik ve katagorik verilerin karşılaştırılmasında Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Bütün testlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Hastaların 60 (%44)'i erkek, 76 (%56)'sı kadın, yaş ortalaması 49.48 ± 10.52 idi. VKİ'si ölçülebilen 125 hastanın 39 (%31.2)'u normal, 55 (%44)'i fazla kilolu, 24 (%19.2)'ü obez ve 7 (%5.6)'si de aşırı obezdi. OGTT yapılan 78 hastanın (%57.4) kan şekerleri normal aralıktayken, 39 hastada (%28.7) bozuk, 19 kişi de (%14) aşikar diyabetikti. On dokuz hastada (%14) alkol kullanma öyküsü mevcuttu. Tüm hastalara ultrasonografi yapılmasına rağmen 114 hastanın sonucuna ulaşıldı; bunların 47 (%41.2)'si normaldi ve 67 (%58.8)'sinde karaciğer ekosu yağlanmayla uyumlu olarak artmıştı. Toplam 10 hastada HCV genotiplendirme yapıldı; bunların 9'u genotip 1b ve diğeri de genotip 3a olarak tespit edildi. Kuantitatif virüs yükü ölçülebilen 54 hasta (%39.7) oldu; ortalama virüs yükü, steatozu olmayan 21 hastada 6.42 ± 6.98 mEq ve steatozu olan 33 hastada 6.59 ± 7.36 mEq idi ($p = 0.986$).

Steatoza neden olabilecek konakçı faktörleri (≥ 27 VKİ, diyabet ve alkol kullanımı, serum trigliserid düzeyi > 170 mg/dL) olan hastalar hariç tutulduğunda geriye kalan 50 hastadan 29 (%58)'unda steatoz mevcuttu; bunların 25'i hafif, 4'ü ağır yağlanmaydı.

Karaciğer biyopsisinde 51 hastada steatoz bulunmazken 85'inde steatoz belirlendi. Hastaların genel özellikleri ve laboratuvar değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Karaciğerde steatozu olanlarda OGTT bozukluğu sıklığı daha fazla bulunmuştur.

Steatozu olmayan grup HAI'ne göre incelendiğinde HAI 1'de 3 (%5.9), HAI 2'de 28 (%54.9), HAI 3'te 14 (%27.5), HAI 4'te 6 (%11.8) hasta tespit edildi. Steatozu olan grupta ise sırasıyla 4 (%4.7), 45 (%52.9), 21 (%24.7), 15 (%17.6) hasta vardı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı.

Tablo 1. Biyopside steatoz olmayan (<%5) hastaların demografik ve biyokimyasal verileri.

	Steatoz olmayanlar Ortalama \pm SD	Steatoz olanlar Ortalama \pm SD	p
Yaş	49.20 \pm 11.05	49.64 \pm 10.64	0.813
Cinsiyet (E/K)	23/28	37/48	0.858
Vücut Kitle İndeksi	25.41 \pm 3.54	28.05 \pm 4.20	<0.05
Kolesterol	176.44 \pm 68.29	178.01 \pm 42.39	0.873
Trigliserid	126.77 \pm 65.13	133.0658 \pm 76.74	0.638
AST	67.47 \pm 36.66	75.09 \pm 38.73	0.259
ALT	87.64 \pm 50.03	106.98 \pm 60.76	0.580
ALP	171.68 \pm 89.55	172.31 \pm 98.40	0.971
GGT	66.64 \pm 102.57	65.28 \pm 57.37	0.923
Total bilirubin	0.92 \pm 0.43	0.96 \pm 0.43	0.651
Albumin	4.42 \pm 0.47	4.48 \pm 0.63	0.571
Globulin	3.50 \pm 0.58	3.69 \pm 0.63	0.114
Alfa fetoprotein	4.36 \pm 5.08	5.81 \pm 4.23	0.366
Toplam hasta	51	85	

Steatozu olmayan grup fibrozis derecesine göre ayrıldığında Evre 0'da 19 (%37.3), Evre I'de 17 (%33.3), Evre II'de 7 (%13.7), Evre III'te 8 (%15.7) hasta tespit edildi. Steatozu olan grupta ise sırasıyla 18 (%21.2), 38 (%44.7), 12 (%14.1), 17 (%20) hasta vardı. Steatozu olmayan grupta fibrozis evresi daha düşük derecede görülmesine rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (Tablo 2). Fibrozis ve yaş arasında pozitif yönlü anlamlı bir korelasyon vardı ($r = 0.241$, $p = 0.005$).

Steatozu olanlar hafif (57 hasta) ve ağır steatozlu (28 hasta) alt gruplara ayrılıp değerlendirildiğinde her 2 grup arasında yaş, cinsiyet, OGTT, kolesterol, trigliserid, AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, albumin, globulin, alfa fetoprotein, HAI, fibrozis evresi ve tedavi cevabı yönünden istatistiksel farklılık yoktu. VKİ ağır steatozlu grupta anlamlı olarak daha fazlaydı.

Toplam 125 hastaya monoterapi (42 hasta) ya da kombine tedavi (83 hasta) başlandı, 11 hasta tedavisiz izlendi. Steatozu olmayan hastaların 3

Tablo 2. Steatoz derecesine göre fibrozis evresinin dağılımı.

	Evre 0	Evre I	Evre II	Evre III	Toplam
Steatoz yok	19 (%37.3)	17 (%33.3)	7 (%13.7)	8 (%15.7)	51
Hafif steatoz	14 (%24.6)	24 (%42.1)	8 (%14)	11 (%19.3)	57
Ağır steatoz	4 (%14.3)	14 (%50)	4 (%14.3)	6 (%21.4)	28
Toplam	37	55	19	25	136

(%5.9)'üne tedavi başlanmadı, 20 (%39.2)'si monoterapi ve 28 (%54.9)'i kombine tedavi aldı. Steatoz olan grupta 6 hasta (%7.2) tedavi almazken, 22 (%26.5)'si monoterapi ve 55 (%66.3)'i kombine tedavi aldı.

Tedavi alan 125 hastanın 99'u tedavi ve takip süresini tamamlayabildi. Yirmi altı hastada ilaç yan etkisi, hasta uyumsuzluğu ve takipsizlik gibi nedenlerle ilaç tedavi süresi tamamlanamadı. Doksan dokuz hastanın 32 (%32.3)'si tedaviye primer cevapsız kabul edilirken, 67 (%67.7)'sinde tedavi sonunda cevap elde edildi (Tablo 3). Tedavi sonunda cevap alınan 67 hastanın 20, (cevaplı hastaların %29'u ve tedavisi tamamlananların %20.2)'sinde nüks oluştu. Genel toplamda kalıcı cevap oranı %47.5 bulundu.

Steatozu olmayan ve olan grupta monoterapiye tedavi sonu cevap oranı sırayla %54 ve %50; kombine tedaviye %70.8 ve %76 bulundu. Steatoz olmayan ve monoterapi alan grupta kalıcı cevap oranı 5/13 (%38.4), steatoz olan ve monoterapi alan grupta 4/16 (%25), steatoz olmayan ve kombine tedavi alan grupta 12/24 (%50) ve steatoz olan ve kombine tedavi alan grupta 25/46 (%54) olarak bulundu (Tablo 4).

Tartışma

Kronik HCV hepatiti sıklıkla karaciğer yağlanmasıyla birlikte. Kronik HCV hepatiti olan hastaların %31-72'sinde steatoz bildirilmektedir.⁴ HCV hepatitinde steatozu belirleyen faktörler virüse ve konakçıya ait özelliklerdir. Özellikle genotip 3a'nın diğer genotiplerden farklı olarak hepatositlerde yağ birikimini uyardığı bilinmektedir.⁵ Çalışmamızda, hastaların sadece %14'ünde genotip

Tablo 3. Steatozu olan ve olmayan hastalarda antiviral tedavi sonuçları.

		Primer cevapsız	Tedavi sonunda cevaplı	Toplam	
Steatoz Olmayan	Monoterapi	6	7	13	p: 0.472
	Kombine tedavi	7	17	24	
	Toplam	13	24	37	
Steatoz Olan	Monoterapi	8	8	16	p: 0.067
	Kombine tedavi	11	35	46	
	Toplam	19	43	62	

Tablo 4. Antiviral tedavi sonrası kalıcı cevaplı ve nüks olan hastaların dağılımı.

		Tedavi sonunda cevaplı	Nüks	Kalıcı cevap	Kalıcı cevap oranı
Steatoz Olmayan	Monoterapi	7	2	5	5/13
	Kombine tedavi	17	5	12	12/24
	Toplam	24	7	17	
Steatoz Olan	Monoterapi	8	4	4	4/16
	Kombine tedavi	35	10	25	25/46
	Toplam	43	14	29	

tayini yapıldı. Bir hasta hariç diğer tümünde etken genotip 1b idi ve ülkemizde çok büyük oranda genotip 1b etken olduğu göz önüne alınır, hastalarımızdaki steatozun daha çok konakçıya ait faktörlere bağlı olabileceği düşünülebilir.⁶ Alkol kullanımı, diabetes mellitus, obezite ve hiperlipidemi steatozu etkileyen faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Alkolik etkiyi ekarte etmek amacıyla düzenli ve fazla miktarda alkol kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamızda, bu faktörlerden yalnızca obezitenin steatozu arttırdığı gözlemlendi. Çalışmalarda, HCV hepatitli hastalarda steatozla VKİ arasında direkt korelasyon olduğunu belirten sonuçların yanında, ilişkinin olmadığını öne süren sonuçlar da söz konusudur.⁷⁻⁹ Steatozu olan grupta, glukoz intoleransı prevalansı anlamlı olarak daha fazlaydı ve OGTT bozukluğu VKİ'yle ilişkiliydi.

Çalışmamızda, konakçıya ait faktörler hariç tutulduğunda HCV enfeksiyonunda steatoz prevalansı %58 olarak bulunmuştur. Bu sonuç HCV'nin direkt steatoz etkisini destekler niteliktedir. Literatürde benzer çalışmalar bu oranı %30-40 arasında bildirmektedir.^{5,10} Farklılıkların virüs genotipi ve viral yük gibi virüse ait faktörlere göre değişebileceği muhakkaktır.¹¹ Ne var ki bizim çalışmamızda, genotip ve virüs yük tayini yapılan hasta oranının düşük olması, sağlıklı bir değerlendirmeyi engellemektedir. Bununla birlikte ülkemizde baskın olan genotip 1b'dir ve viral yükü ölçülebilen 54 (%40) hastada, steatoz ve virüs yük ilişkisi gözlenmemiştir. Hepatositlerdeki virüs miktarıyla steatozun ilişkisi ve lipoprotein metabolizmasındaki değişiklikler, muhtemel mekanizmalardır ancak bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.^{5,12}

Viral yükün kantitatif olarak ölçülebildiği hastalar dikkate alındığında, virüs yükü miktarının steatozla ilişkili olmadığı görüldü. Konuyla ilgili olarak literatürdeki çalışmalarda, genotip 3a ile birlikteki steatozun, virüs yük miktarıyla ilişkili olduğu belirtilmektedir.^{11,13} Aynı çalışmalarda, diğer genotiplerle böyle bir ilişki bulunamamıştır. 358 hastalık bir seride -genotiplendirme dikkate alınmadan- virüs yük miktarı ve steatoz derecesi arasında ilişki olmadığı rapor edilmiştir.¹⁴

Çalışmalar HCV enfeksiyonunda steatozun, inflamasyon ve fibrozis skoru derecesiyle ilişkili olduğunu göstermektedir.^{5,7,13,15} Steatozun fibrozis gelişim hızını arttırdığı ileri sürülmektedir.¹³ Virüs etkisiyle mitokondrilerde fonksiyon bozukluğu ve bunun sonucunda da oksidatif stres oluşmaktadır.¹⁶ Oluşan reaktif, oksijen türleri yağ peroksidasyonu, “stellate” hücre aktivasyonu ve kollajen tip 1 oluşumunu uyarmaktadır.^{17,18} Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda steatozla fibrozis arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. Çalışmanın kesitsel olması olası bir ilişkiyi gösterememiş olabilir. Steatoz ve fibrozis ilişkisi özellikle genotip 3a HCV enfeksiyonuyla ilişkilendirilmiştir. Adinolfi ve ark. genotip 1b ile birlikte olan steatozun daha çok konakçıya ait faktörlerle ilişkili olduğunu bildirmektedir.¹³ Her ne kadar bizim çalışmamızda virüse ait faktörler tam olarak değerlendirilememiş olsa da steatozu belirleyen en önemli ilişki, konakçıya ait faktörlerden VKİ ile olan bağlantıdır. Bu açıdan hasta grubumuzdaki steatoz ve fibrozis doğrudan ilişkili bulunmamış olabilir. HCV enfeksiyonunda fibrozis gelişiminin özellikle yaşla birlikte artış gösterdiği ileri sürülmektedir.^{7,11,19} Bizim çalışmamızda da sonuç bu paralelliktedir.

Çalışmamızdaki önemli bulgulardan biri de monoterapi alan hastalarda steatozun tedavi cevabını olumsuz etkilediğidir. Literatürdeki mevcut bilgilere göre tedavi cevabını etkileyen virüs ve konakçıya ait çeşitli faktörler vardır. Genotip 1, tedavi öncesi yüksek HCV-RNA düzeyi, ileri yaş, fibrozis ve obezite tedavi cevabını olumsuz etkileyen faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır.^{11,20} Genotip 3a’daki steatoz, direkt virüsün sitopatik etkisine bağlı olarak geliştiğinden, steatozun tedavi

cevabını olumsuz etkilemediği ileri sürülmektedir.¹¹ Diğer genotiplerde steatozun tedavi cevabı üzerinde negatif etkisi olduğu görülmektedir. Steatozda hücre içi yağ depolarının arttığı bilinmektedir. Bunun, antiviral ajanla virüs içeren hepatositin etkileşim alanını azaltması neticesi, antiviral etkinin olumsuz etkilendiği iddia edilmektedir.^{21,22} Poynard ve ark. genotip 3’lü hastalarda steatoz varlığında kombine tedavinin tek başına interferon tedavisine göre daha etkin olduğunu bildirmişlerdir.¹¹ Bizim sonuçlara göre de steatozu olan hastalarda kombine tedavi monoterapi alanlara kıyasla belirgin olarak daha başarılı bulunmuştur. Ne var ki kombine tedavi uygulananlarda steatoz, tedavi cevapları üzerine etkili bulunmamıştır. Mevcut sonuçlarla bunun konakçıya mı (kilo verme, alkol almama, diyabetik kontrol) yoksa virüse mi bağlı olduğunu izah etmek mümkün değildir. Tedavi sonunda kontrol, karaciğer biyopsisinin olduğu ve demografik hasta verilerinin tam olarak kaydedildiği çalışmalar bu konuda aydınlatıcı olacaktır. Çalışmamızda, steatozu olmayan ve monoterapi alan hastalarda kalıcı cevap oranı beklenenden daha yüksek bulunmuştur (%38). Hasta sayısının yetersiz olmasının (13 hasta), istatistiksel yanılmanın nedeni olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın temel eksiklikleri şu şekilde sıralanabilir:

1. Genotiplendirmenin çok az sayıda hastaya yaptırılmış olması,
2. Az sayıdaki hastada virüs yükünün tayin edilmiş olması,
3. Histolojik incelemenin aynı patolog tarafından değerlendirilmemiş olması,
4. Önemli orandaki hastada tedavinin tamamlanamamış olması.

Özetle; HCV hepatiti yüksek oranda steatozla birlikte seyretmektedir. Konakçıya ait çeşitli metabolik faktörlerin steatozda rolü olduğu gibi virüsün direkt etkisine bağlı olarak da steatoz gelişebilmektedir. Konakçı ve virüse ait steatoz risk faktörü olmayan hastalardaki önemli oranda steatoz sıklığı, başka birtakım mekanizmaları (immünolojik, genetik vb.) akla getirmektedir. HCV enfeksiyonuna sıklıkla diyabet ya da glukoz tolerans testi bozukluğu eşlik etmektedir ve glukoz

tolerans testi bozukluğu steatozla yakın ilişkilidir. Steatoz, interferon ve ribavirin kombine tedavisine cevabı olumsuz etkilememektedir.

KAYNAKLAR

1. Castera L, Hezode C, Roudot-Thoraval F, et al. Effect of antiviral treatment on evolution of liver steatosis in patients with chronic hepatitis C: Indirect evidence of a role of hepatitis C virus genotype 3 in steatosis. *Gut* 2004;53:420-4.
2. Lonardo M, Adinolfi LE, Loria P, Carulli N, Ruggiero G, Day CP. Steatosis and hepatitis C virus: Mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. *Gastroenterology* 2004;126:586-97.
3. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Host- and disease-specific factors affecting steatosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998;29:198-206.
4. Hwang SJ, Luo JC, Chu CW, et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C virus infection: Prevalence and clinical correlation. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:190-5.
5. Rubbia-Brandt L, Quadri R, Abid K, et al. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. *J Hepatol* 2000;33:106-15.
6. Abacioglu YH, Davidson F, Tuncer S, et al. The distribution of hepatitis C virus genotypes in Turkish patients. *J Viral Hepat* 1995;2:297-301.
7. Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999;29:1215-9.
8. Clouston AD, Jonsson JR, Purdie DM, et al. Steatosis and chronic hepatitis C: Aanalysis of fibrosis and stellate cell activation. *J Hepatol* 2001;34:314-20.
9. Giannini E, Ceppa P, Botta F, et al. Leptin has no role in determining severity of steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3211-7.
10. Kumar D, Farrell GC, Fung C, et al. Hepatitis C virus genotype 3 is cytopathic to hepatocytes. Genotype-specific reversal of hepatic steatosis after sustained response to antiviral therapy. *Hepatology* 2002;36:1266-72.
11. Poynard T, Ratziu V, McHutchison J, et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:75-85.
12. Serfaty L, Andreani T, Giral P, Carbonell N, Chazouilleres O, Poupon R. Hepatitis C virus induced hypobetalipoproteinemia: A possible mechanism for steatosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;34:428-34.
13. Adinolfi LE, Gambardella A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G, Andreana A. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001;33:1358-64.
14. Lagging LM, Garcia CE, Westin J, et al. Comparison of serum hepatitis C virus RNA and core antigen concentrations and determination of whether levels are associated with liver histology or affected by specimen storage time. *J Clin Microbiol* 2002;40:4224-9.
15. Monto A, Alonzo J, Watson JJ, Grunfeld C, Wright TL. Steatosis in chronic hepatitis C: Relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol. *Hepatology* 2002;36:729-36.
16. Day CP, James OF. Steatohepatitis: A tale of two 'hits'? *Gastroenterology* 1998;114:842-5.
17. Farinati F, Cardin R, De Maria N, et al. Iron storage, lipid peroxidation and glutathione turnover in chronic anti-HCV positive hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:449-56.
18. Paradis V, Mathurin P, Kollinger M, et al. In situ detection of lipid peroxidation in chronic hepatitis C: Correlation with pathological features. *J Clin Pathol* 1997;50:401-6.
19. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;34:730-9.
20. Lam NP, Pitrak D, Sperlakis R, Lou AH, Wiley TE, Layden TJ. Effect of obesity on pharmacokinetics and biologic effect of interferon- α in hepatitis C. *Dig Dis Sci* 1997;42:178-85.
21. Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:639-44.
22. Giannini E, Ceppa P, Testa R. Steatosis in chronic hepatitis C: Can weight reduction improve therapeutic efficacy? *J Hepatol* 2001;35:432-3.