

Alanin Aminotransferaz Düzeyi Normal Kronik Hepatit C Enfeksiyonlu Hastaların Karaciğer Histolojileri

Liver Histology of Patients with Hepatitis C Virus Infection and Normal Alanine Aminotransferase Levels

Bilgehan Aygen¹, Kemal Deniz², Sıla Akhan³, Mustafa Kemal Çelen⁴, Orhan Yıldız¹, Celal Ayaz⁴, Suat Ali Doğan¹, Sıraç Erten², Elif Sargın-Altunok³, Selma Gökahmetoğlu⁵, Hüseyin Büyükbayram⁶, Tahir Ercan Patiroğlu²

¹Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

²Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

³Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

⁴Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

⁵Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

⁶Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi normal kronik hepatit C (KHC)'li hastalarda karaciğerdeki histolojik değişikliklerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Çok merkezli retrospektif çalışmamızda >16 yaş, ALT düzeyi normal, KHC'li 72 hasta değerlendirildi. ALT'nin en az 6 ay süresince ve en az birer ay arayla 2 veya 3 kez normal sınırlar içinde olması "normal ALT düzeyi" kabul edildi. Demografik veriler, tanı konulan yıl, 6 ay içindeki en az 2 ALT değeri, hepatit göstergeleri, hepatit C virusu (HCV) RNA ve karaciğer biyopsisi sonuçları kaydedildi. Hepatit göstergeleri farklı kitlerle test edildi. HCV RNA, ölçüm aralığı ve duyarlılığı farklı polimeraz zincir reaksiyonu kitleriyle çalışıldı. Biyopsi preparatları aynı patolojica tekrar değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 44±13 yıldır ve %61.1'i kadındır. HCV RNA değerleri 1.53x10²-1.13x10⁸ IU/ml arasındaydı. ALT değerleri ortalaması 30.3±9.6 IU/lit bulundu. Histopatolojik olarak ortalama nekroinflamasyon derecesi 4.67±1.96 ve ortalama fibroz evresi 1.03±1.13 idi. Biyopsilerin %48.6'sında minimal aktivite, %45.8'inde hafif aktivite ve %2.8'inde orta aktivite saptandı. Portal-periportal fibroz oranı %51.4, köprüleşen fibroz oranı %6.9 ve inkomplet-komplet siroz oranı %1.4 idi.

Sonuçlar: KHC'li hastalarda ALT düzeyleri hastalığın aktivitesini belirlemede zayıf bir göstergedir. Tedavi indikasyonu olan hastalar karaciğer biyopsisi açısından değerlendirilmelidir.

Klimik Dergisi 2012; 25(1): 19-23.

Anahtar Sözcükler: Hepatit C virusu, alanin transaminaz, histoloji, kronik karaciğer hastalığı.

Abstract

Objective: In this study, our objective is to evaluate histological changes in livers of hepatitis C virus (HCV)-infected patients with normal alanine aminotransferase (ALT) levels.

Methods: 72 patients over 16 years old, with chronic hepatitis C (CHC) and normal ALT levels were evaluated in this multicenter retrospective study. Persistently normal ALT level was defined as 2 or 3 normal ALT levels at intervals of at least 1 month during 6 months. Demographic data, year of diagnosis, at least 2 ALT values within 6 months, hepatitis markers, results of HCV RNA and the liver biopsy were all evaluated. Serological markers have been tested with different kits. HCV RNA has been studied by RT-PCR with dynamic range and sensitivity of different kits. All biopsies were evaluated again by the same pathologist.

Results: The mean age was 44±13 years and 61.1% were female. HCV RNA levels were between 1.53x10²-1.13x10⁸ IU/ml. The mean ALT levels were 30.3±9.6 IU/lit. The mean grade of necroinflammation was 4.67±1.96 and mean staging of fibrosis was 1.03±1.13. The ratios of minimal, mild and moderate activity in the liver biopsies were 48.6%, 45.3% and, 2.8%, respectively. Rate of portal-periportal fibrosis, bridging fibrosis and incomplete cirrhosis were 51.4%, 6.9%, and 1.4%, respectively.

Conclusions: ALT level is a poor indicator of liver disease activity in patients with CHC. Patients with indication for treatment should be evaluated for liver biopsy.

Klimik Dergisi 2012; 25(1): 19-23.

Key Words: Hepatitis C virus, alanine transaminase, histology, chronic liver disease.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Bilgehan Aygen, Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Tel./Phone: +90 352 207 66 66 Faks/Fax: +90 352 222 44 41 E-posta/E-mail: baygen@erciyes.edu.tr

(Geliş / Received: 13 Ocak / January 2012; Kabul / Accepted: 25 Nisan / April 2012)

doi:10.5152/kd.2012.06

Giriş

Hepatit C virusu (HCV) infeksiyonu kronik karaciğer hastalığı, siroz ve karaciğer kanseri gibi ağır komplikasyonlara yol açan, yaygın ve önemli bir sağlık sorunudur. Gelişmiş ülkelerde karaciğer transplantasyonunun en sık nedeni HCV infeksiyonudur. Yılda 3-4 milyon yeni infekte olgu bildirimini yanı sıra HCV'nin yol açtığı kronik karaciğer hastalığı nedeniyle de yaklaşık 250 000 ölüm olmaktadır (1-4). Alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri kronik hepatit C (KHC) infeksiyonlu hastaların yaklaşık %30'unda normal, %40'ında ise normal üst sınırın iki katını aşmamaktadır (5,6). ALT düzeyi normal olguların karaciğer biyopsisinde genellikle hafif kronik hepatit bulguları saptanırken, hastaların yaklaşık %5-30'unda ileri fibroz, %1.3'ünde ise siroz gözlenebilir (7). Kronik karaciğer hastalığının tanı yöntemleri arasında karaciğer biyopsisi altın standard olarak kabul görmesine karşın, biyopsinin yapıp yapılmaması tartışmalı bir konudur. Karaciğer biyopsisi uygulama zorluğu ve risklerinin yanı sıra hastaların izlem-tedavi kararı için önemli bir tanı yöntemidir. Günümüzde ALT düzeyi normal KHC'li hastalarda tedavinin potansiyel yararı olacağı düşünülmüyorsa karaciğer biyopsisinin yapılması önerilmektedir (8,9).

Çok merkezli olarak yapılan çalışmamızda ALT düzeyi normal olan HCV ile infekte olgularda karaciğerdeki histolojik değişikliklerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler

Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Gevher Nesibe Hastanesi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi (DÜTF) Hastanesi ve Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi (KÜTF) Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Klinikleri tarafından gerçekleştirildi. Retrospektif olarak planlanan çalışmaya 1997-2011 yılları arasında takip edilen ve kayıtları eksiksiz olan hastalar alındı. ALT düzeyi normal, 16 yaşın üzerinde, anti-HCV, HCV RNA'sı pozitif bulunan ve karaciğer biyopsisiyle KHC infeksiyonu tanısı konulan 72 hasta değerlendirildi. "Normal ALT düzeyi" tanımı için "ALT düzeyinin en az altı ay süresince ve en az birer ay aralıklarla yapılan ölçümlerde, iki veya üç kez normal sınırlar içinde olması" kriteri temel alındı (5,9).

EÜTF ve DÜTF Hastaneleri'nde izlenen hastalara ait veriler Viral Hepatitle Savaşım Derneği tarafından desteklenen Hepatit Kayıt Çalışması (HEP-NET) kapsamındaki programdan elde edildi. KÜTF Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'ndeki hasta verileri ise kliniğin kendine ait kayıt sisteminden alındı. Hastalarla ilgili verilerin tümü çalışma takip formlarına kaydedildi. Bu formlara hastaların demografik verileri, tanı konulan yıl, tanının nasıl konulduğu, altı ay içinde bakılan en az iki ALT değeri, HBsAg, anti-HBs, anti-HCV göstergeleri, HCV RNA ve karaciğer biyopsisi sonuçları kaydedildi.

Laboratuvar testleri her hastanenin kendi bünyesinde yapıldı. Biyokimyasal testler otomatik cihazlarla çalışıldı. ALT'nin normal limitleri EÜTF ve KÜTF için 0-55 İÜ/lt, DÜTF için 10-35 İÜ/lt idi. Hepatit göstergeleri farklı kitler kullanılarak enzim immünoessey yöntemiyle test edildi. HCV RNA ise ölçüm aralığı ve duyarlılığı farklı polimeraz zincir reaksiyonu kitleriyle çalışıldı. Tüm HCV RNA sonuçları İÜ/lt'ye çevrilerek değerlendirildi.

Bütün hastaların karaciğer biyopsisi preparatları EÜTF Patoloji Anabilim Dalı'nda aynı patolog tarafından tekrar değerlendirildi ve Ishak skorlama sistemine (10) göre skorlandı. Nekroinflamasyon derecesi (histolojik aktivite indeksi: HAI) ve fibroz evresi ortalamaları bulundu. Nekroinflamasyon saptanan örnekler 18 puan üzerinden değerlendirilerek minimal aktivite (skor 1-4), hafif aktivite (skor 5-8), orta aktivite (skor 9-12) ve şiddetli aktivite (skor 13-18) olmak üzere dört gruba ayrıldı (11).

Fibroz saptanan örnekler ise altı puan üzerinden değerlendirilerek portal-periportal fibroz (skor 1-2), köprüleşen fibroz (skor 3-4) ve inkomplet-komplet siroz (skor 5-6) olmak üzere üç gruba ayrıldı (12).

Karaciğer biyopsilerinde HCV'ye özgü bulguların yanı sıra steatohepatit ve/veya steatoz bulguları olan hastalarda trigliserid ve kolesterol düzeyleri değerlendirildi.

Bulgular

EÜTF Hastanesi'nden 50, KÜTF Hastanesi'nden 14 ve DÜTF Hastanesi'nden 8 hasta olmak üzere toplam 72 ALT düzeyi normal KHC hastası çalışmaya alındı. Hastalar 1997-2011 yılları arasında takip edilmişti. HCV infeksiyonu tanısı tüm hastalarda tarama testleri, bir cerrahi girişim veya başka hastalık nedeniyle yapılan araştırmalar sırasında tesadüfen konulmuştu. Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Hastaların 44 (%61.1)'ü kadın, 28 (%38.9)'i erkekti ve yaş ortalaması 44±13 yıl bulundu.

Çalışmaya alınan hastaların HCV RNA değerleri 1.53×10^2 - 1.13×10^8 İÜ/ml arasında olup, ortalama değer 4.30×10^6 - 1.40×10^7 İÜ/ml bulundu. ALT değerleri ortalaması 30.3 ± 9.6 İÜ/lt idi. Hastaların hiçbirinde HBsAg pozitifliği saptanmazken, 21 (%29.2) hastada anti-HBs pozitifliği vardı. Karaciğer biyopsileri Ishak skorlama sistemine göre değerlendirildiğinde ortalama nekroinflamasyon derecesi 4.67 ± 1.96 ve ortalama fibroz evresi 1.03 ± 1.13 bulundu.

İki (%2.8) hastanın karaciğer biyopsisinde nekroinflamasyon saptanmadı. Biyopsilerin 35 (%48.6)'inde minimal (skor 1-4), 33 (%45.8)'ünde hafif (skor 5-8) ve 2 (%2.8)'sinde orta düzeyde (skor 9-12) aktivite vardı. Biyopsi örneklerinin hiçbirinde şiddetli aktivite gözlenmedi. Portal-periportal fibroz (skor 1-2) oranı %51.4 (n=37), köprüleşen fibroz (skor 3-4) oranı %6.9 (n=5) ve inkomplet-komplet siroz (skor 5-6) oranı %1.4 (n=1) idi. Hastaların 29 (%40.3)'ünün biyopsi materyalinde fibroz gözlenmedi (Şekil 1). Biyopsi örneklerinde steatohepatit bulguları saptanmadı. Dört (%5.6) hastanın biyopsisinde hafif steatoz (%5'in altında) vardı, ancak bu hastaların kan yağları normal sınırlardaydı.

İrdeleme

KHC infeksiyonlu hastaların yaklaşık %30'unda ALT düzeyi normal, %40'ında ise yükseklik iki kattan azdır. "Persistan normal ALT düzeyi" kriteri için kabul edilmiş evrensel bir tanımlama yoktur. Hastaların izlem süresi, mutlak bazal ALT düzeyinin ne olması gerektiği, yapılacak test sayısı ve ölçüm aralıkları konularında tartışmalar sürmektedir. ALT düzeylerinin vücut kitle indeksi, yaş, cinsiyet, lipid ve karbonhidrat metabolizması, obezite, fiziksel aktiviteyle ilişkili olması, eşzamanlı medikasyonlar, alkol kullanımı, diğer viral infeksiyonlar ve

karaciğer hastalıklarından etkilenebilmesi kavram kargaşası yaratmaktadır. ALT'nin bir kez normal saptanması tanı için yeterli değildir. Klinik çalışmaların çoğunda kullanılan tanımlama "ALT düzeyinin en az altı ay süresince ve en az birer ay aralıklarla yapılan ölçümlerde, iki veya üç kez normal sınırlar içinde olması" şeklindedir. (9,13,14). Puoti ve arkadaşları (15) ise normal ALT düzeyi tanımlaması için gözlem süresinin 12-18 aydan daha kısa olmaması gerektiğini ve ölçümlerin 2-3 ay aralıklarla yapılmasının uygun olduğunu vurgulamışlardır. Araştırmacılar 18 aydan daha uzun sürede, iki ay aralıklarla ve en az dokuz kez ALT düzeyinin normal olmasının kriter olarak alınmasını önermişlerdir. Çalışmamızda literatürde daha yoğun olarak kabul gören altı aylık izlem önerisini temel aldık. ALT'nin normal üst sınır değeri için her hastanenin kullandığı kendi kriterleri değerlendirildi ve hastalardaki ALT ortalaması 30.3 ± 9.6 İÜ/lt bulundu.

Normal ALT düzeyi olan, HCV ile enfekte hastalar klinik olarak ALT düzeyi dalgalanmalar gösteren HCV enfeksiyonu veya biyokimyasal olarak sessiz enfeksiyon olmak üzere iki şekilde değerlendirilebilir (16). Bu kavrama açıklık getirmek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır (6,17,18). Puoti ve arkadaşları (6) ALT düzeyi normal olan 880 hastayı ortalama 22 ay izlemişler ve hastaların %21.5'inde ALT düzeyinde yükselme olduğunu göstermişlerdir. ALT düzeyindeki yükselme olguların %52'sinde üç ayda, %45'inde ise 4-6 ayda gerçekleşmiştir. Martinot-Peignoux ve arkadaşları (17), 94 hastayı 3.6 ± 2.3 (0.5-8.5) yıl izlemiş-

ler ve hastaların %21'inde ortalama 2.9 ± 1.2 yıl sonunda ALT düzeyinde yükselme saptamışlardır. ALT düzeyi yükselen veya normal kalan hastalarda en sık genotip 1 enfeksiyonu belirlenmiştir. Bir diğer çalışmada ise 120 hasta ortalama 3.6 (0.08-11.1) yıl izlenmiş ve hastaların %23.3'ünde ALT düzeyinde yükselme saptanmıştır (18). ALT düzeyindeki yükselme birinci yılda %7, üçüncü yılda %21.6 ve beşinci yılda %27.4 oranlarında saptanmıştır. Bu araştırmada hem ALT düzeyi dalgalanmalar gösteren hem de normal kalan hastaların en sık HCV genotip 2 ile enfekte oldukları (sırasıyla %49, %52) gözlenmiştir. Çalışmamızda hastaların uzun dönem takipleri yapılmadığı için ALT düzeyi yükselen hasta oranı belirlenememiştir.

ALT düzeyi hem altta yatan hastalığı olmayan hastalarda hem de immün yetmezlikli hastalarda karaciğer hastalığının aktivitesini belirlemede yetersiz kalmaktadır (19-21). Yapılan bir araştırmada anti-HCV'si pozitif 189 olgunun %63.5'inde HCV RNA negatif bulunmuş ve bu gruptaki hastaların %59'unda ALT düzeyi normal saptanmıştır. HCV RNA pozitif gruptaki hastaların ise %48'inde ALT düzeyi normal bulunmuştur (22). Hemodiyaliz hastalarında yapılan bir diğer araştırmada ise "occult" HCV enfeksiyonu tanısı konulan olgularda ALT düzeylerinin normal bulunduğu gösterilmiştir (23). Çalışmamızda ALT düzeyi normal olan 72 hastaya karaciğer biyopsisi yapılmıştı. Biyokimyasal olarak sessiz KCH'li olgulara tanı koyabilmek ve tedaviyi yönlendirmek için uygun olgularda karaciğer biyopsisi yapılması yol göstericidir. HCV ile enfekte kadın hastalarda erkeklere göre normal ALT düzeyine daha yüksek oranda rastlanmaktadır (24,25). Çalışmamıza alınan hastaların da %61.1'i kadındı.

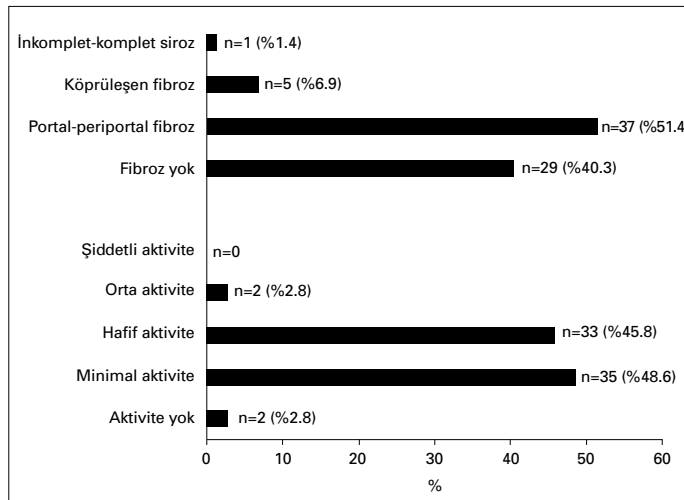
ALT düzeyi normal hastaların karaciğer biyopsilerinde genellikle hafif kronik hepatit bulguları ön planda olmakla beraber, %80'in üzerinde çeşitli düzeylerde hasar vardır (5,6). Olguların yaklaşık %15-20'sinde ileri fibroz ve/veya siroz gözlemlenir. Hastalığın aktivasyonunu belirlemek için yalnızca ALT düzeyinin dikkate alınması yeterli değildir (7,24,26). HCV ile enfekte ancak karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlarda olan hastalarda karaciğer biyopsisinin yapıp yapılmaması uzun yıllar tartışma konusu olmuştur. Günümüzde tedavinin potansiyel yararı olacağı düşünülen seçilmiş olgularda biyopsi yapılması önerilmektedir. Puoti ve arkadaşları (6), ALT düzeyi normal olan ve karaciğer biyopsisi yapılan 159 hastanın %44'ünde hafif, %34'ünde minimal, %4'ünde orta-şiddetli kronik hepatit bulgularının olduğunu ve %1 oranında ise siroz tanısı konulduğunu bildirmişlerdir. Martinot-Peignoux ve arkadaşları (17), %69'unda HCV RNA pozitif, %31'inde ise HCV RNA negatif olan 108 hastanın karaciğer biyopsisi sonuçlarını değerlendirmişlerdir. HCV RNA'sı pozitif 87 hastada ortalama HAİ 1.1 ± 0.84 , ortalama fibroz evresi 3.4 ± 1.3 bulunmuştur. HCV RNA'nın negatif olduğu 21 hastada ise ortalama HAİ 0.33 ± 0.48 , ortalama fibroz evresi 2.2 ± 1.4 saptanmıştır. Her iki grup arasında hem histolojik aktivite indeksi hem de fibroz skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar ($p=0.0002$, $p=0.001$) elde edilmiştir. Çalışmamızda HCV RNA'sı pozitif olarak saptanan hastalara biyopsi yapılmış ve olguların HAİ ortalaması 4.67 ± 1.96 ve fibroz evresi ortalaması ise 1.03 ± 1.13 bulunmuştur.

Pradat ve arkadaşları (14) tarafından yapılan bir araştırmada ALT düzeyi normal olan 66 hastanın biyopsileri fibroz açısından Metavir skora göre değerlendirilmiş ve

Tablo 1. Hastaların Özellikleri

Özellik	Sayı
Yaş (yıl)*	44 ± 13
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	44/28
HCV RNA (İÜ/ml)*	$4.30 \times 10^6 - 1.40 \times 10^7$
Sınırlar	$1.53 \times 10^2 - 1.13 \times 10^8$
Alanin aminotransferaz düzeyi (İÜ/lt)*	30.3 ± 9.6
Nekroinflamasyon derecesi*	4.67 ± 1.96
Fibroz evresi*	1.03 ± 1.13

*Aritmetik ortalama±standard sapma.



Şekil 1. Karaciğer biyopsilerinde nekroinflamasyon derecesi ve fibroz evrelerinin sınıflandırılması.

olguların %34.8'inde 0, %51.5'inde 1, %12.1'inde 2, %1.5'inde 4 düzeyinde fibroz saptanmıştır. Fibroz skoru bir olan 34 hastada aktivite skoruna bakılmış ve hastaların %24'ünde en az 2 düzeyinde aktivite olduğu belirlenmiştir. Araştırmacılar, ALT düzeyi normal olan hastaların biyopsilerinde, düşük oranda da olsa önemli histolojik bulguların olabileceğini kanıtlayarak, bu hasta grubunda biyopsinin yapılması gerektiğini vurgulamışlardır. Çalışmamızda hastalardan alınan biyopsilerin %48.6'sında minimal, %45.8'inde hafif ve %2.8'inde orta düzeyde aktivite saptandı. Portal-periportal fibroz oranı %51.4, köprüleşen fibroz oranı %6.9 ve inkomplet-komplet siroz oranı %1.4 bulundu. Shiffman ve arkadaşları (27)'nin çalışmasında ALT düzeyi yüksek olan 58, normal olan 37 hastaya karaciğer biyopsisi yapılmış ve fibroz sonuçları karşılaştırılmıştır. ALT düzeyi yüksek olan grupta normal-hafif fibroz %38, hafif-orta fibroz %40 ve şiddetli fibroz %22 oranlarında bulunmuştur. ALT düzeyi normal olan grupta ise bu oranlar sırasıyla %63, %31 ve %6 saptanmıştır.

Yıllar içinde KHC infeksiyonunun tedavisinde önemli gelişmeler olmuştur (28-33). Günümüzde kabul gören standard tedavi protokolü pegile interferon- α ve ribavirin kombinasyonudur (30,34,35). Geçmişte ALT düzeyi normal KHC'li hastaların tedavi edilmemesi gerektiği yönündeki görüşler de artık terk edilmiştir. Yapılan çalışmalarda pegile interferon- α ve ribavirin kombinasyonu ile elde edilen kalıcı virolojik yanıt oranlarının, ALT düzeyi yüksek KHC'li hastalarda elde edilen yanıtlara benzer olduğu gösterilmiştir (36-39). ALT düzeyi normal hastaların tedavi kararı için karaciğer biyopsisi sonuçlarına ek olarak viral genotip, hastanın yaşı, infeksiyona ilişkin semptom ve komplikasyonlar, hepatite eşlik eden durumlar, yaşam kalitesi ve hastanın motivasyonu gibi faktörler de dikkate alınmalıdır (7,9,40).

Sonuç olarak, bulgularımız KHC'li hastalarda ALT düzeyinin hastalığın ağırlığını ve/veya şiddetini belirlemede zayıf bir gösterge olduğunu ortaya koymuştur. ALT düzeyleri normal olan hastalarda karaciğer biyopsisi yapılması tedavi gereksinimi olan hastaların gözden kaçmasını engelleyecektir.

Teşekkür

Hepatit Kayıt Çalışması (HEP-NET) projesine verdiği kulsuz destekten ötürü Gilead Sciences İlaç Ticaret Limited Şirketi'ne teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Aygen B. Hepatit C. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Gastroenterohepatoloji Dergisi*. 2006; 2(16): 21-33.
2. Akhan S. Hepatit C virusu. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 1911-28.
3. Lo Re V 3rd, Kostman JR. Management of chronic hepatitis C. *Postgrad Med J*. 2005; 81(956): 376-82. [CrossRef]
4. Celen MK, Ayaz C, Dikici B, Hosoglu S, Geyik MF. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus [Letter]. *Indian J Med Microbiol*. 2007; 25(1): 73. [CrossRef]
5. Bacon BR. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. *Hepatology*. 2002; 36(5 Suppl. 1): S179-84. [CrossRef]
6. Puoti C, Castellacci R, Montagnese F, et al. Histological and virological features and follow-up of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels: the Italian prospective study of the asymptomatic C carriers (ISACC). *J Hepatol*. 2002; 37(1): 117-23. [CrossRef]
7. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009; 49(4): 1335-74. [CrossRef]
8. Puoti C, Bellis L, Guarisco R, Dell' Unto O, Spilabotti L, Costanza OM. HCV carriers with normal alanine aminotransferase levels: healthy persons or severely ill patients? Dealing with an everyday clinical problem. *Eur J Intern Med*. 2010; 21(2): 57-61. [CrossRef]
9. Ahmed A, Keeffe EB. Chronic hepatitis C with normal aminotransferase levels. *Gastroenterology*. 2004; 126(5): 1409-15. [CrossRef]
10. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995; 22(6): 696-9. [CrossRef]
11. Datta GS. Histopathological scoring of chronic viral hepatitis. *Hep B Annual*. 2004; 1(1): 92-112.
12. Theise ND. Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach. *Mod Pathol*. 2007; 20 Suppl 1: S3-14. [CrossRef]
13. Prati D, Taioli E, Zanella A, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med*. 2002; 137(1): 1-10.
14. Pradat P, Alberti A, Poynard T, et al. Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Hepatology*. 2002; 36(4 Pt 1): 973-7. [CrossRef]
15. Puoti C, Guido M, Mangia A, Persico M, Prati D; Committee on HCV carriers with normal alanine aminotransferase levels of the Italian Association for the Study of the Liver. Clinical management of HCV carriers with normal aminotransferase levels. *Dig Liver Dis*. 2003; 35(5): 362-9. [CrossRef]
16. Puoti C, Bellis L, Castellacci R, Montagnese F, Bergami N, Petrone De Luca P. HCV carriers with persistently normal aminotransferase levels. *Hepatology*. 2004; 40(1): 266-7. [CrossRef]
17. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Cazals-Hatem D, et al. Prospective study on anti-hepatitis C virus-positive patients with persistently normal serum alanine transaminase with or without detectable serum hepatitis C virus RNA. *Hepatology*. 2001; 34(5): 1000-5. [CrossRef]
18. Tsuji K, Yamasaki K, Yamanishi M, Kawakami M, Shirahama S. Risk of alanine aminotransferase flare-up among asymptomatic hepatitis C virus RNA carriers: a 10-year follow-up study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001; 16(5): 536-40. [CrossRef]
19. Puoti C, Bellis L, Guarisco R, Dell' Unto O, Spilabotti L, Costanza OM. HCV carriers with normal alanine aminotransferase levels: healthy persons or severely ill patients? Dealing with an everyday clinical problem. *Eur J Intern Med*. 2010; 21(2): 57-61. [CrossRef]
20. Zapata R. Clinical approach to the patient with chronic hepatitis C infection and normal aminotransferases. *Ann Hepatol*. 2010; 9(Suppl.): 72-9.
21. Dzekova-Vidimliski P, Severova-Andreevska G, Trajceska L, et al. Aminotransferase activity as a poor predictor of liver disease progression in dialysis patients with chronic hepatitis C. *Bratisl Lek Listy*. 2011; 112(10): 568-71.
22. Gökahmetoğlu S, Aygen B, Gürsoy Ş, Artan C, Özbal Y, Patıroğlu T. Anti-HCV pozitif hastalarda HCV RNA varlığının değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Derg*. 2002; 1: 444-6.
23. Bozkurt I, Aygen B, Gökahmetoğlu S, Yıldız O. Occult HCV infection in hemodialysis patients [Abstract]. In: *18th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related*

- Viruses* (Seattle, Washington, September 8-12, 2011). Seattle, Washington: European Association for the Study of the Liver, 2011: 253.
24. Sanai FM, Benmoussa A, Al-Hussaini H, et al. Is serum alanine transaminase level a reliable marker of histological disease in chronic hepatitis C infection? *Liver Int.* 2008; 28(7): 1011-8. [CrossRef]
 25. Kobayashi Y, Kawaguchi Y, Mizuta T, et al. Metabolic factors are associated with serum alanine aminotransferase levels in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.* 2011; 46(4): 529-35. [CrossRef]
 26. Bacon BR. Chronic hepatitis C and normal ALT: considerations for treatment. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99(9): 1706-7. [CrossRef]
 27. Shiffman ML, Stewart CA, Hofmann CM, et al. Chronic infection with hepatitis C virus in patients with elevated or persistently normal serum alanine aminotransferase levels: comparison of hepatic histology and response to interferon therapy. *J Infect Dis.* 2000; 182(6): 1595-601. [CrossRef]
 28. Aygen B, Yıldız O, Çaylan R, et al. Kronik C hepatitli hastalarda interferon alfa-2a + ribavirin indüksiyon tedavisi: çok merkezli çalışma sonuçları. *Viral Hepatit Derg.* 2004; 9(3): 123-9.
 29. Aygen B, Yıldız O, Bostancı F, Özbakır Ö, Gökahmetoğlu S, Patıroğlu TE. Kronik C hepatitinin tedavisinde interferon-alfa-2b indüksiyon tedavisiyle interferon-alfa-2b ve ribavirin kombinasyon tedavisinin karşılaştırılması. *Flora.* 2004; 9: 189-99.
 30. Demiraslan H, Aygen B, Yıldız O, Soyuer I, Gökahmetoğlu S. Kronik hepatit C tedavisinde interferon- α 2a + ribavirin ile peginterferon- α 2a + ribavirin kombinasyonlarının karşılaştırılması. *Viral Hepatit Derg.* 2008; 13(1): 12-22.
 31. Yıldız O, Aygen B, Alp E, Gökahmetoğlu S, Soyuer I. Kronik hepatit C infeksiyonunda farklı antiviral tedavilerin retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Flora.* 2008; 13: 122-9.
 32. Akhan SC, Gurel E, Sayan M. The sustained virologic response of nonresponder hepatitis C virus patients with retreatment. *Indian J Pathol Microbiol.* 2011; 54(1): 81-4. [CrossRef]
 33. Akhan SC, Kalender B, Ruzgar M. The response to pegylated interferon alpha 2a in haemodialysis patients with hepatitis C virus infection. *Infection.* 2008; 36(4): 341-4. [CrossRef]
 34. Aygen B. Kronik hepatit C'de tedavi ve izlem. In: Köksal İ, Leblebicioğlu H, eds. *Kronik Hepatitlerin Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2009: 223-33.
 35. Ayaz C, Celen MK, Yuçe UN, Geyik MF. Efficacy and safety of pegylated-interferon alpha-2a in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2008; 14(2): 255-9. [CrossRef]
 36. Kainuma M, Furusyo N, Azuma K, et al. Pegylated interferon- α 2b plus ribavirin for Japanese chronic hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase. *Hepatol Res.* 2012; 42(1): 33-41. [CrossRef]
 37. Puoti C, Guarisco R, Spilabotti L, Bellis L. Sustained virological response following extremely short antiviral treatment in selected HCV carriers with persistently normal ALT. *Dig Liver Dis.* 2010; 42(10): 745. [CrossRef]
 38. Puoti C, Barbarini G, Picardi A, et al. Rapid virological response as a predictor of sustained response in HCV-infected patients with persistently normal alanine aminotransferase levels: a multicenter study. *J Viral Hepat.* 2011; 18(6): 393-9. [CrossRef]
 39. Hiramatsu N, Inoue Y, Oze T, et al. Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for hepatitis C patients with normal ALT levels: a matched case-control study. *J Gastroenterol.* 2011; 46(11): 1335-43. [CrossRef]
 40. NIH Consensus statement on management of hepatitis C: 2002. *NIH Consens State Sci Statements.* 2002; 19(3): 1-46.