

KRONİK HEPATİT C İNFEKSİYONU OLAN HASTALARDA SERUM HCV-RNA DÜZEYİ İLE KARACİĞERİN HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Özlem KİRİŞÇİ¹, Seyyal ROTA², Mustafa CENGİZ³, Işıl FİDAN²,
Güldal ESENDAĞLI YILMAZ⁴, Seren ÖZENİRLER⁵

¹Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, KAHRAMANMARAŞ

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA

³Dr. A.Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, ANKARA

⁴Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, ANKARA

⁵Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Hepatit C virüsü (HCV); uzun yıllar non-A, non-B hepatiti olarak bilinmiş, en sık kan transfüzyonu yapılan hastalarda ayrı bir klinik antite olarak görüldüğünden 1975'te aynı zamanda post-transfüzyon hepatit nedeni olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmanın amaçları; HCV RNA düzeyi ve alanin aminotransferaz (ALT) değerlerinin karaciğerdeki steatoz, histolojik aktivite indeksi ve fibrozis ile aralarındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve aynı zamanda kronik hepatit C'de fibroz ve steatozun durumunu araştırmaktır.

Karaciğer biyopsisi ile doğrulanmış kronik HCV tanısı almış ancak herhangi bir tedavi almamış 100 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların serum HCV RNA ve ALT değerleri ile karaciğer histopatolojik özellikleri karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya 63 kadın ve 37 erkek hasta alınmıştır. Yaş ortalaması 55.48±11.04 olarak bulunmuştur. Hastaların steatoz değerlendirilmesi Kleiner skorlamasına göre yapılmıştır. Hastaların % 42'sinin steatoz evresi 0, % 41'inin steatoz evresi 1, % 10'unun steatoz evresi 2, % 7'sinin steatoz evresi 3 olarak saptanmıştır. Histolojik aktivite indeksi Ishak skorlamasına göre (0-18) değerlendirilmiştir. Çalışmamızda hafif kronik HCV hastalığı, % 70.7 ile en çok görülen karaciğer hastalığı olmuştur. Hastaların karaciğer fibrozis skorlaması da Ishak skorlamasına göre yapılmış ve en sık % 74.7 ile hafif fibrozis görülmüştür.

Serum HCV RNA düzeyleri ile steatozis arasında negatif korelasyon bulunurken serum ALT düzeyi ile histolojik aktivite indeksi ve fibrozis skoru arasında pozitif ilişki bulunmuştur. HCV RNA viral yükün karaciğer histolojisini etkileyen bir parametre olmadığı, karaciğer fibrozisine ilerlemesinde steatozun bir katkısının olmadığı belirlenmiştir.

Anahtar sözcükler: alanin transaminaz, hepatit C virüs infeksiyonu, karaciğer fibrozisi, karaciğer yağlanması

SUMMARY

The Comparison of Serum HCV-RNA Levels and Histopathological Features of Patients with Chronic Hepatitis C Infection

Hepatitis C virus (HCV), formerly known as non A–non B hepatitis, was also described as posttransfusion hepatitis as a separate clinical entity in 1975 because it was frequently reported in patients who received blood transfusions. The aims of this study are to evaluate the relationship between the serum levels of HCV RNA and alanine aminotransferase (ALT) with steatosis, histologic activity index and fibrosis in liver and the same time to research the condition of fibrosis and steatosis in chronic hepatitis C.

Patients who diagnosed with chronic HCV, confirmed by liver biopsy and have not received therapy were enrolled in the study. The patients' serum HCV RNA and ALT levels were compared with liver histopathological features.

One hundred patients including 63 women and 37 men were included in the study with an average age of 55.48 ±11.04 years. Steatosis was assessed according to Kleiner scoring system obtaining the following scores: 42 % of the patients' steatosis were found to have scored 0, 41 % of them scored 1, 10 % scored 2, and 7 % scored 3. Histological activity index was evaluated according to Ishak scoring system. Mild chronic HCV was the most frequent liver disease with the ratio of 70.7 %. Patients' liver fibrosis scores were also evaluated according to Ishak scoring system and mild fibrosis was seen in 74.7 % of the patients.

While there was a negative correlation between serum HCV RNA levels and steatosis, positive correlation was detected between serum ALT levels and histological activity index and liver fibrosis scores. HCV RNA viral load was not a parameter effecting liver histology. There was no impact of steatosis on the progression of liver fibrosis.

Keywords: alanin transaminase, hepatitis C virus infection, liver fibrosis, liver steatosis

İletişim adresi: Özlem Kirişçi. Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, KAHRAMANMARAŞ

Tel: (0344) 288 28 00; GSM: (0505) 292 91 96

e-posta: dr_ozlemgitmisoglu@hotmail.com

Alındığı tarih: 14.08.2014; Yayına kabul: 25.12.2014

GİRİŞ

Kronik hepatit C virüsü (HCV) infeksiyonu, sadece hastalığın önemli ölçüde kronikleşerek ciddi karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinomaya (HSK) yol açması ve karaciğer nakli gerektirmesi ile değil, ayrıca hastalığın sinsi seyretmesi, klinik belirti vermemesi ve infekte kişilerin toplumda bir rezervuar oluşturması ile de oldukça önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünya nüfusunun % 3'ü HCV ile infektedir. Gelişmiş ülkelerde akut hepatitlerin %20'sinden, kronik hepatitlerin % 70'inden, son dönem sirozun % 40'undan, HSK'nın % 60'undan, karaciğer transplantasyonunun % 30'unundan HCV sorumlu tutulmaktadır^(15,17-21).

HCV hepatitinde karaciğer hasarının derecesini göstermede altın standart, karaciğerin histopatolojik değerlendirilmesidir. Steatoz, Kronik hepatit C ile sıklıkla birlikte olan, histolojik bir bulgudur. HCV infeksiyonu olan bireylerin % 50'den fazlasında steatoz gözlenmektedir^(6,13).

Kronik HCV infeksiyonunda steatoz varlığının hem histolojik aktivite indeksini (HAİ) hem de fibrozisin ilerleme hızını artırdığı düşünülmektedir⁽¹⁾. Özellikle steatoz varlığında viral yük de yüksekse (HCV RNA $\geq 3 \times 10^6$ eq/ml) fibrozis skoru ve HAİ'nin daha yüksek olduğu öne sürülmektedir⁽¹⁾.

Kronik hepatit C'li hastalarda kantitatif HCV RNA değerinin ve serum transaminaz yükseklığının, karaciğer histolojisi ile ilişkisi henüz net bir şekilde açıklanamamıştır. Karaciğerde görülen steatozun fibrozis progresyonuna yol açıp açmadığı bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı, HCV RNA düzeyi ve ALT değerlerinin karaciğerdeki steatoz, histolojik aktivite indeksi ve fibrozis ile aralarındaki ilişkiyi değerlendirmek ve aynı zamanda kronik hepatit C'de fibroz ve steatoz durumunu araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

Nisan 2008-Şubat 2011 tarihleri arasında gastroenteroloji klinik ve polikliniklerine başvuru-

ran, klinik, biyokimyasal, karaciğer biyopsisi ve serolojik olarak kronik HCV tanısı almış ancak tedavi almamış 100 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme için aşağıdaki kriterler kullanılmıştır:

- 18 yaşından büyük olmak,
- Üçüncü veya dördüncü kuşak EIA ile serumda Anti-HCV pozitif bulunmak,
- Serum HCV RNA pozitif bulunmak,
- 30 gün içinde hastaların karaciğer biyopsisi yapılmış, serum HCV RNA ve ALT düzeyleri tetkik edilmiş olmak

Çalışmadan dışlanma kriterleri şunlardır:

- 18 yaşından küçük olmak,
- 30 gün içinde; karaciğer biyopsisi yapılmamış olması, serum HCV RNA ve ALT düzeylerinden birinin ya da her ikisinin tetkik edilmemiş olması,
- HCV RNA negatif olmak,
- Tetkik sırasında HCV'ye yönelik tedavi almak,
- Başka herhangi kronik karaciğer hastalığı bulunmak,

Hastaların alkol kullanımı, vücut kitle indeksi, HIV koinfeksiyonu, diğer hepatit etkenleri ve HCV genotip bilgileri değerlendirmeye alınmamıştır.

Serum ALT düzeyi için normal sınır aralığı 0-55 U/L olarak kabul edilmiştir⁽¹¹⁾.

Etik kurul

Çalışma için etik kurul onayı Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 23.03.2011 tarih ve 50 karar numarası ile alınmıştır.

HCV RNA kantitatif düzeyleri

HCV RNA viral yük kantitatif real-time PCR yapılarak belirlenmiştir. HCV RNA kantitasyonu serum örneklerinden Qiagen Artus HCV RG RT-PCR kit (Qiagen, Hilden, Germany) kullanılarak (Duyarlılık 34 IU/ml) Rotor-Gene 6000 (Corbett Research, Qiagen, Hilden, Germany) cihazında üretici firma önerileri doğrultusunda yapılmıştır.

Karaciğer biyopsinin değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan hastaların steatoz evrelemesi Kleiner skorlamasına göre yapılmıştır (< % 5; evre 0, % 5 - 33; evre 1, % 33-66; evre 2, > % 66; evre 3)⁽¹²⁾. Hastaların karaciğer biyopsisinden elde edilen histolojik aktivite indeksi (HAİ) skoru Ishak skorlamasına göre değerlendirilmiştir⁽¹⁰⁾. Periportal veya periseptal interfaz hepatit (1-4), konfluent nekroz (0-6), fokal nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyon (0-4), portal inflamasyon (0-4), fibrozis (0-6). Hastaların histolojik aktivite indeksi skorlaması 18 üzerinden değerlendirilmiş ve buna göre hastalar dört gruba ayrılmıştır: 1-4 minimal aktivite, 5-8 hafif aktivite, 9-13 orta aktivite, 13-18 ağır aktivite⁽¹⁹⁾. Hastaların fibrozis skorlaması Ishak skorlamasına göre yapılmıştır. Buna göre 0 fibrozis yok, 1-2 hafif fibrozis, 3-4 orta fibrozis, 5-6 ağır fibrozis olarak değerlendirilmiştir⁽¹⁰⁾.

İstatistiksel değerlendirme SPSS 18 bilgisayar programında aşağıda sıralanan testler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel analizde veriler ortalama ± standart sapma, ortanca (% 25-% 75), en az- en çok, n (%) olarak sunulmuştur. Ölçülebilen parametrelere Kolmogorov-Smirnov testi uygulanarak dağılımın normal ya da anormal olup olmadığı belirlenmiştir. Verilerin değerlendirmesi ki-kare veya Fisher'in kesin ki-kare testleri ile yapılmıştır. HCV RNA, ALT ve steatoz, histolojik aktivite indeksi ve fibrozis skoru parametreleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Yapılan tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık sınırı olarak p<0.05 değeri anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamızda, yaşları 23-78 arasında değişen (ortalama yaş 55.48±11.04 yıl), 100 kronik HCV hastasının kayıtları retrospektif

Tablo 1. Cinsiyete göre HCV RNA ve ALT ortancaları.

Cinsiyet	n	HCV RNA (IU/ml)	ALT (U/L)
Erkek	37	1,200,000 (40.000-18.000,000)	52 (17-861)
Kadın	63	1,100,000 (1000-56,000,000)	48 (7-456)

olarak değerlendirilmiştir. Altmış üçü (% 63) kadın, 37'si (% 37) erkek olmak üzere toplam 100 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların HCV RNA ve ALT ortancaları Tablo 1'de verilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların % 42'si evre 0, % 7'si evre 3 olarak bulunmuştur. Hafif aktiviteli kronik hepatit hastalığı % 70.7 ile en çok görülen karaciğer hastalığı olmuştur. Hafif şiddette fibrozis % 74.7 oranında en sık görülmüştür. Tablo 2'de hastaların karaciğer biyopsisinden elde edilen steatoz evresi, HAİ indeksi ve fibrozis skoruna göre HCV RNA, ALT ortancaları verilmiştir.

Bir hastanın karaciğer biyopsisi suboptimal olup değerlendirmeye alınmamıştır. Bu hastanın ALT değeri 42 U/L, HCV RNA değeri 2,100,000 IU/ml olup minimal aktiviteli hastalık grubunda olduğu görülmüştür.

Yapılan korelasyon testlerinde, HCV-RNA ile steatoz evresi arasında negatif korelasyon olup, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (p=0.035). HCV RNA ile histolojik aktivite indeksi, fibrozis skoru ve ALT arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır (p>0.05). Steatoz ile HAİ, fibrozis skoru ve serum ALT değerleri ve arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0.05). ALT ile histolojik aktivite indeksi ve fibrozis skoru arasında pozitif korelasyon bulunup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (p<0.0001). ALT ile HCV RNA ve steatoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0.05).

Tablo 2. Hastaların karaciğer hasar derecesine göre HCV RNA ve ALT ortancaları.

	Steatoz Evre 0	Steatoz Evre 1	Steatoz Evre 2	Steatoz Evre 3	Minimal aktivite (1-4)	Hafif aktivite	Orta aktivite (9-12)	Ağır aktivite (13-18)	Hafif fibrozis (1-2)	Orta fibrozis (3-4)	Ağır fibrozis (5-6)
n (%)	42	41	10	7	14 (14,1)	(5-8)	14 (14,1)	1 (1)	83 (74,7)	9 (18,2)	7 (7,1)
HCV RNA (IU/ml)	1,950,000 (1000-56,000,000)	1,200,000 (6500-18,000,000)	1,100,000 (55,000-56,000,000)	240,000 (80,000-450,000)	405,000 (6500-11,000,000)	70 (70,7) 1,750,000 (1000-56,000,000)	1,200,000 (25,000-7,300,000)	1000	1,000,000 (1000-56,000,000)	1,900,000 (1000-6,100,000)	5,200,000 (25,000-7,300,000)
ALT (U/L)	40 (7-456)	51 (10-343)	51 (25-861)	75 (10-181)	29 (10-74)	50 (7-861)	89 (48-343)	28	42 (7-861)	63 (48-211)	86 (59-125)

TARTIŞMA

Kronik HCV infeksiyonunda biyopsi, karaciğer hasarını göstermede altın standarttır⁽³⁾. Ancak biyopsinin sıklıkla tekrarlanabilen bir yöntem olmayışı sebebiyle hastalığın prognozu ve tedaviye yanıtın takibinde sıklıkla transaminazlar ve viral yükün kantitatif gösterilmesine başvurulmaktadır. Bu parametreler ile hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi klinik araştırmaların ana konularından birisi haline gelmiştir⁽⁵⁾. Kronik C hepatitli hastalarda viral yükün kantitatif değerleri ile karaciğer histolojisi ilişkisini araştıran çalışmalar yapılmıştır^(2,9,15,20). Çalışmamızda HCV RNA viral yük ile histolojik aktivite indeksi ve fibrozis skoru arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Gogov ve ark.⁽⁷⁾ yüksek kopya sayısı olan hastalarda karaciğer fibrozis skorunu daha yüksek bulurken, Hsieh ve ark.⁽⁹⁾, Lee ve ark.⁽¹⁴⁾ viral yük ile karaciğer histolojisi arasında herhangi bir ilişkiye rastlayamamışlardır. Çalışmamızda viral yük ile steatoz evresi arasında negatif korelasyon bulunmuştur (p=0.035). HCV RNA viral yük ile steatozis arasındaki negatif ilişki bize viral yükün karaciğer steatozuna katkı sağlamadığını aksine steatozu azalttığını düşündürmüştür. Konuyla ilgili olarak literatürde genotip 3a ile birlikte görülen steatozun viral yük ile ilişkili olduğu belirtilirken^(1,13) aynı çalışmalarda diğer genotiplerle böyle bir ilişki bulunamamıştır. Köklü ve ark.⁽¹³⁾ Fierbinteanu-Braticevici ve ark.⁽⁶⁾ çalışmalarında genotiplendirmeyi dikkate almadan viral yük ile steatoz evresi arasında herhangi bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Yapılan çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmesinde çeşitli faktörler rol oynayabilmektedir. Örneğin, HCV RNA kantitasyonunda farklı yöntemler kullanılabilenkte, serum HCV RNA değerlerindeki dalgalanmalardan ötürü HCV RNA viral yük stabil bir parametre olamamaktadır. HCV karaciğer içinde olduğu gibi ekstrahepatik bölgelerde de replike olmakta, bu durumda dolaşımda bulunan yüksek miktarlardaki HCV her zaman karaciğer içinde aktif viral replikasyon varlığını veya şiddetli karaciğer hasarını göstermemektedir. Diğer bir faktör, serum HCV RNA ile karaciğer biyopsisinin aynı zaman dilimi içinde yapıлып yapılmadığıdır⁽⁵⁾. Çalışmamızda, karaciğer

biyopsisi ile serumda bakılan HCV RNA değerleri arasında bir aydan daha uzun süre bulunan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Literatürde kronik hepatit C hastalarının % 43-70'inde steatoz saptandığı görülmüştür^(9,13,16,18). Çalışmamızda steatoz oranı % 58 olarak bulunmuştur. Bulgularımız literatür ile uyumludur. Kronik hepatit C hastalarında steatozun fibrozis skorunu artırdığını öne süren çalışmaların^(4,9,15) yanısıra hepatik steatoz ile fibrozis arasında herhangi bir ilişkiye rastlamadıklarını bildiren çalışmalar vardır^(13,20). Steatozis ve fibrozis arasındaki ilişki daha sıklıkla HCV genotip 3a ile ilişkilendirilmektedir⁽⁴⁾. Genotip 1b'de görülen steatozun daha çok konakçıya ait faktörlerle geliştiği bildirilmektedir⁽¹⁵⁾. Çalışmamızda steatoz evresi ile fibrozis skoru arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Köklü ve Sanai^(13,20)'de çalışmalarında hepatik steatoz ile fibrozis arasında ilişki bulamadıklarını çalışmalarında bildirmişlerdir.

Kronik viral hepatit etkeni ne olursa olsun hepatoselüler nekroz ve inflamatuvar aktivite ile seyreden diffüz bir karaciğer hastalığıdır. Bu hastaların günlük takibinde; karaciğer için spesifik olan ALT'den yararlanılır⁽⁵⁾. Serum ALT düzeyleri hepatosellüler hasar ve fibrozis için indirekt bir göstergedir⁽¹⁸⁾. Literatürde ALT yüksekliği ile HCV-RNA viral yük arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda alınan sonuçlar farklıdır. Bu çalışmaların çoğunluğunda korelasyon bulunamazken^(5,6,14), negatif korelasyon bulan çalışma⁽²⁾, pozitif korelasyon bulan çalışma da vardır⁽⁸⁾. Bizim çalışmamızda serum ALT değerleri ile HCV RNA viral yük ve steatoz arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Erdem ve ark.⁽⁵⁾ Lee ve ark.⁽¹⁴⁾ serum aminotransferaz değerleri ile HCV RNA kantitasyonu arasında ilişki bulamadıklarını çalışmalarında bildirmişlerdir. Bu sonuçlar Lee ve ark.⁽¹⁴⁾, Erdem ve ark.⁽⁵⁾ sonuçlarını desteklemektedir. Çalışmamızda; ALT ile HAI ve fibrozis arasında pozitif korelasyon bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (p<0.0001). Akkaya ve ark.⁽²⁾ serum ALT yüksekliği ile periportal köpürleşme/nekrozis arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Özkara ve ark.⁽¹⁸⁾ serum AST seviyeleri ile HAI ve fibrozis arasında anlamlı bir ilişki olduğunu, serum ALT

düzeyleri ile HAI arasında zayıf bir ilişki bulduklarını çalışmalarında bildirmişlerdir. Bu sonuçlar Akkaya ve ark.⁽²⁾, Özkara ve ark.⁽¹⁸⁾ çalışmalarında buldukları sonuçları desteklemektedir.

Sonuç olarak; serum ALT düzeylerinin karaciğer hasarının (nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis) önemli bir göstergesi olduğu, serum ALT değerlerinin karaciğer biyopsisine karar verme ve kronik HCV'li hastalarda tanı ve tedavi ihtiyacı konusunda yönlendirici olabileceği kanısına varılmıştır. HCV RNA viral yükün karaciğer histolojisini etkileyen bir parametre olmadığı düşünülmekle birlikte bu konuda daha geniş çalışmaların yapılmasının patogenezi açısından önemli olacağı sonucuna varılmıştır. Steatozis kronik HCV hastalarında sıklıkla görülen bir histopatolojik bulgudur ancak, bu çalışmanın sonuçlarına göre hastalığın karaciğer fibrozisine ilerlemesinde steatozun bir katkısının olmadığı düşünülmüştür. Ancak steatoz ile karaciğer fibrozisi arasındaki ilişkinin değerlendirildiği daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Adinolfi LE, Utili R, Andreana A et al. Serum HCV RNA levels correlate with histological liver damage and concur with steatosis in progression of chronic hepatitis C, *Dig Dis Sci* 2001;46(8):1677-83.
<http://dx.doi.org/10.1023/A:1010697319589>
2. Akkaya O, Kıyıcı M, Yılmaz Y, Ulukaya E, Yerci O. Clinical significance of activity of ALT enzyme in patients with hepatitis C virus, *World J Gastroenterol* 2007;13(41):5481-5.
<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v13.i41.5481>
3. 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 steatosis, *Gut* 2004;53(3):420-4.
<http://dx.doi.org/10.1136/gut.2002.009936>
4. Cross TJ, Quaglia A, Hughes S et al. The impact of hepatic steatosis on the natural history of chronic hepatitis C infection, *J Viral Hepat* 2009;16(7):492-9.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2893.2009.01098.x>
5. Erdem L, Türkoğlu S, Çevikbaş U et al. Kronik C hepatitli hastalarda histoloji, transaminaz düzeyleri ve viral yük arasında ilişkiler, *Endoskopi* 2000;11(2):40-4.
6. Fierbinteanu-Braticevici C, Mohora M, Tribus L, Petrişor A et al. Hepatocyte steatosis in patients infected with genotype 1 hepatitis C virus, *Rom J Morphol Embryol* 2010;51(2):235-42.
7. Gogov B, Vukobrat-Bijedic Z. Correlation of pathohistological changes and serology parameters in chronic hepatitis C, *Med Arh* 2012;66(3): 181-4.
<http://dx.doi.org/10.5455/medarh.2012.66.181-184>
8. Hassan MI, Kassim SK, Ali HS, Sayed el-DA, Khalifa A. Evaluation of nitric oxide (NO) levels in hepatitis C virus (HCV) infection: relationship to schistosomiasis and liver cirrhosis among Egyptian patients, *Dis Markers* 2002;18(3):137-42.
<http://dx.doi.org/10.1155/2002/647961>
9. Hsieh MH, Lee LP, Hsieh MY et al. Hepatic steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C in Taiwan, *Jpn J Infect Dis* 2007;60(6):377-81.
10. Ishak K, Baptista A, Bianchi L et al. Histologic grading and staging of chronic hepatitis, *J Hepatol* 1995;22(6):696-9.
[http://dx.doi.org/10.1016/0168-8278\(95\)80226-6](http://dx.doi.org/10.1016/0168-8278(95)80226-6)
11. Kaplan LA, Pesce AJ. Clinical Chemistry Theory, Analysis and Correlation, 2. baskı, 895-8 St Louis, MO: CV Mosby, (1989).
12. Kleiner DE, Brunt EM, Natta MV et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease, *Hepatol* 2005; 41(6):1313-21.
<http://dx.doi.org/10.1002/hep.20701>
13. Köklü S, Çiçek B, Yüksel O, Kılıç MYZ. Kronik hepatit C virüsü enfeksiyonuna eşlik eden karaciğer yağlanması konakçı ve virüse ait nedenleri ve tedavi cevabına etkisi, *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;26(1):9-14.
14. Lee YS, Yoon SK, Chung ES et al. The relationship of histologic activity to serum ALT, HCV genotype and HCV RNA titers in chronic hepatitis C, *J Korean Med Sci* 2001;16(5):585-91.
<http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2001.16.5.585>
15. Livingston SE, Deubner H, McMahon BJ et al. Steatosis and hepatitis C in an Alaska Native/American Indian population, *Int J Circumpolar Health* 2006;65(3):253-60.
16. Magrin S, Craxi A, Fabiano C et al. Hepatitis C viremia in chronic liver disease. Relationship to interferon-alpha or corticosteroid treatment, *Hepatol* 1994;19(2):273-9.
<http://dx.doi.org/10.1002/hep.1840190203>
17. Ökten A. Hepatit C Giriş, "Kılıçturgay K, Badur S (ed). Viral Hepatit 2001, 1.baskı" kitabında s.180-81, Viral hepatitle savaşımlar derneği, İstanbul

- (2001).
18. Özkara S, Tosun İ, Sarı B et al. The correlation of serum transaminase values with fibrosis staging and necroinflammatory activity scores in chronic hepatitis, *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2011;31(1): 68-74.
<http://dx.doi.org/10.5336/medsci.2009-16514>
 19. 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(1):106-15.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278\(00\)80166-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(00)80166-X)
 20. 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.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01733.x>
 21. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends, *Semin Liver Dis* 2000;20(1):1-16.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-2000-9506>