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

KRONİK HEPATİT-B ve C'Lİ HASTALARDA UZUN ETKİLİ İNTERFERON TEDAVİSİNİN SERUM ADİPONEKTİN SEVİYESİNE ETKİSİ

Dr. Sevtap ÇELEBİ

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Mehmet PARLAK

Uzmanlık Tezi
ERZURUM - 2009

İÇİNDEKİLER **Sayfa No:**

İÇİNDEKİLER……... ii
ONAY SAYFASI……iii
TEŞEKKÜR……iv
ÖZET……...v
ABSTRACT……vi
KISALTMA VE SİMGELER DİZİNİ……vii
TABLOLAR DİZİNİ……. viii
ŞEKİLLER DİZİNİ……..ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ……..1
2. GENEL BİLGİLER……..3
2.1. Kronik Hepatitler……...3
2.1.1. Kronik Hepatit B……..4
2.1.1.a. Kronik Hepatit B'de epidemiyoloji……5
2.1.1.b. Kronik Hepatit B'de patogenez……6
2.1.1.c. Kronik Hepatit B'de klinik seyir……6
2.1.1.d. Kronik Hepatit B'de tanı yöntemleri……7
2.1.1.e. Kronik Hepatit B tedavisinde pegylated interferonun yeri……14
2.1.2. Kronik Hepatit C……..15
2.1.2.a. Kronik Hepatit C'de epidemiyoloji……16
2.1.2.b. Kronik Hepatit C'de patogenez……17
2.1.2.c. Kronik Hepatit C'de klinik seyir……....18
2.1.2.d. Kronik Hepatit C'de tanı yöntemleri……19
2.1.2.e. Kronik Hepatit C tedavisinde pegylated interferonun yeri……....21
2.2. Çalışmada Yer Alan Karaciğer Fonksiyon Testleri……...22
2.2.1. Aminotransferazlar (ALT, AST)……23
2.3. Yağ Dokusu, Fonksiyonları ve Adiponektin……... 22
2.3. 1. Yağ Dokusu…… 23
2.3. 2. Yağ Dokusunun Temel Fonksiyonları ve Adipokinler……...23
2.3.3. İnsüline Karşı Hassasiyete Neden Olan Adipokinler…….. 24
2.3.3.a. Adiponektin……... 24
3. GEREÇ VE YÖNTEM……..25
4. BULGULAR……27
5. TARTIŞMA……..29
6. SONUÇ VE ÖNERİLER……..36
7. KAYNAKLAR……38
Ek 1. Onam Formu……..47
Ek 2. Çalışma Formu……... 48

ONAY

Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr. Sevtap ÇELEBİ'ye ait "Kronik Hepatit B ve C'li Hastalarda Uzun Etkili İnterferon Tedavisinin Serum Adiponektin Seviyesine Etkisi" konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 16.01.2007 tarih ve B.30.2.ATA.0.01.00/4 sayılı birinci oturumunun 3 nolu kararı ile; Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 03.04.2007 tarihli birinci oturumunun 1 nolu kararı ile onaylanmıştır.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince hoşgörü, emek ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen tezimin hazırlanmasında bilgi ve deneyimleri ile bana büyük katkı sağlayan sayın hocalarım Prof. Dr. Mehmet PARLAK'a (*Tez Hocam*), Doç. Dr. Serpil EROL'a, Doç. Dr. Zülal ÖZKURT'a, Doç. Dr. Ayten KADANALI'ya ve Yard. Doç. Dr. Kemalettin ÖZDEN'e; birlikte çalışma mutluluğunu yakaladığım uzmanlık eğitimime büyük katkıları olan sayın hocalarım Prof. Dr. Mehmet TAŞYARAN'a ve Doç. Dr. Mustafa ERTEK'e ve Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'nın diğer tüm çalışanlarına, laboratuvar çalışmalarını büyük bir titizlik içinde yürüten ve katkılarını hiç esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden sayın Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ'a, ayrıca tezimin istatistiksel çalışmalarını başından sonuna kadar değerli bilgileri ile yönlendiren ve yapan sayın Doç. Dr. Yavuz SANİSOĞLU'na ve bu eserin ortaya çıkmasında emeği geçen herkese en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince hertürlü zorlukta yanımda olan ve hiçbir fedekarlığı esirgemeyen eşim Doç. Dr. Fehmi ÇELEBİ'ye, kızım Özgenur ÇELEBİ'ye ve oğlum Alperen Ali ÇELEBİ'ye en içten sevgilerimi sunarım. Benim bu günlere gelmeme vesile olan merhum annemi ve babamı rahmetle anarım.

Dr. Sevtap ÇELEBİ

ÖZET

Çelebi S. Kronik Hepatit-B Ve C'li Hastalarda Uzun Etkili İnterferon Tedavisinin Serum Adiponektin Seviyesine Etkisi

Kronik hepatitler dünyada olduğu gibi ülkemizde de ciddi bir sağlık sorunudur. Ülkemiz için ciddiyeti gün geçtikçe artmaktadır. Kronik hepatitler oluşturdukları morbidite, tanısal problemler, yüksek maliyetli tedavi protokolleri yanında, tedaviyi etkin izleyebilme sorunları ile karmaşık bir problemdir. Bu amaçla birçok çalışmaya konu olmuş serum adiponektin düzeyleri pegylated interferon tedavisi alan olgularda değişime uğrayıp uğramadığı ve tedavi etkinliğini gösterip göstermediği araştırıldı.

Ocak 2007-Aralık 2007 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'na müracaat eden, kronik hepatit B ve C tanısı konarak pegylated interferon tedavisi planlanan 24 hasta çalışma grubu; hiçbir hastalığı olmayan, benzer demografik özelliklere sahip 24 gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Kontrol grubunda bir kez kan alınarak adiponektin düzeyine, çalışma grubunda ise tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki kan örneklerinde ALT, glukoz, insülin ve adiponektin düzeylerine bakıldı.

Çalışmada adiponektin düzeyini etkileyecek faktörler dikkatlice elimine ederek kontol ve çalışma grubu oluşturuldu. Oluşturulan kontrol ve çalışma grupları arasında yaş, ağırlık, boy ve BKİ bakımından istatistiksel fark yoktu. Kontrol grubu adiponektin (9.25±3.66 µg/ml) düzeyleri ile çalışma grubu tedavi öncesi düzeyleri arasında fark saptanmazken; tedavinin 6. ayındaki adiponektin (20.69±15.56 µg/ml) düzeyleri arasında istatistiksel fark saptandı (t=2.262, p=0.013).

İlk kez pegylated interferon tedavisi alan çalışma grubunda tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki ağırlık, HOMA-IR, insülin, glukoz ve ALT düzeyleri arasında istatistiksel fark saptanmadı. Ancak çalışma grubunda tedavi öncesinde adiponektin düzeyi 10.82±4.89 µg/ml saptanırken; tedavinin 6. ayında ise 20.69±15.56 µg/ml olarak saptandı. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi (t,z=3.029 ve p=0.002).

Sonuç olarak serum adiponektin düzeylerinde saptanan artışın tedaviye bağlı olabileceği düşünüldü. Ayrıca adiponektindeki bu artış tedavi etkinliğini izlemede faydalı olabileceği izlenimi vermektedir. Bununla birlikte adiponektinin bu amaçla etkin klinik kullanıma girebilmesi için daha fazla sayıda çalışma yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik HBV, Kronik HCV, pegylated interferon, adiponektin

ABSTRACT

Çelebi S. Effect of Long-Term Interferon Treatment on the Level of Serum Adiponectin in Patients with Chronic Hepatitis B and C

Chronic hepatitis is a serious health problem in Turkey as it is all over the world. Its seriousness is more deeply felt each passing day in our country. Types of chronic hepatitis present a problematic case as far as the morbidity, diagnostic problems, costly treatment protocols and issues relating effective monitoring of the treatment are concerned. In this study, it was examined whether levels of serum adiponectin, which have proved to be the subject matter of many studies, changed in cases that received pegylated interferon treatment and showed efficiency of treatment or not.

24 patients with the diagnosis of chronic hepatitis B and C who consulted Clinical Bacteriology and Infectious Diseases Department of Faculty of Medicine, Atatürk University between January 2007 and December 2007 and who were supposed to receive pegylated interferon treatment composed the treatment group and 24 volunteer people with no illness and similar demographic qualities composed the control group.

In control group, bloodletting was performed only once and adiponectin level was examined. In the treatment group, levels of ALT, glucose, insulin and adiponectin were examined in bloodletting before and in the sixth month of the treatment.

Factors that might affect the level of adiponectin were eliminated in the study and the study and control groups were formed accordingly. There was no statistical difference between the treatment and control groups with respect to age, weight, height and BMI. Although there was no difference in adiponectin levels (9.25±3.66) between the treatment group and the control group before the treatment, there appeared statistical difference in adiponectin level (20.69±15.56) between the two groups in the sixth month of the treatment ($t=2.262$, $p=0.013$).

No statistical difference was observed in the treatment group, which received pegylated treatment for the first time, with respect to weight and the levels of HOMA-IR, insulin, glucose and ALT before and in the sixth month of the treatment. However, the level of adiponectin before the treatment was found the be 10.82±4.89 µg/ml and it was detected as 20.69±15.56 µg/ml in the sixth month of the treatment. The increase observed was statistically meaningful ($t,z=3.029$ and $p=0.002$).

In conclusion, it was thought that the increase in levels of adiponectin could be associated with the treatment. In addition, that increase in adiponectin seems to be of use in monitoring the efficiency of the treatment. Nevertheless, further studies are necessary in order to use adiponectin for that purpose in clinics.

Key Words: Chronic HBV, Chronic HCV**,** pegylated interferon, adiponectin.

KISALTMA VE SİMGELER DİZİNİ

HBV	Hepatit B virusu
HCV	Hepatit C Virusu
NANB	Ne A Ne B
Au	Avustralya Antijeni
HBsAg	Hepatit B yüzey Antijeni
HBcAg	Hepatit B cor Antijeni
HBeAg	Hepatit B e Antijeni
Anti HBs	Hepatit B yüzey antijenine karşı antikor
Anti HBc Ag	Hepatit B cor Antijenine karşı antikor
HCC	Hepato Selüler Karsinom
ELISA	Enzim Bağlı İmmün Assay
α	Alfa
β	Beta
δ	Gama
TNF	Tümör Nekroz Faktör
MHC	Major Histokompatibilite Kompleksi
RIA	Radio Immun Assey
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
RNA	Ribo Nükleik Asit
IgM	İmmün Globülin M
IgG	İmmün Globülin G
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RT-PCR	Real Time PCR
A.B.D.	Amerika Birleşik Devletleri
EIA	Enzim İmmün Assey
RIBA	Rekombinant İmmunoblot Assey
TMA	Transcription Mediated Amplification
USG	Ultrasonografi
CT	Compitürize Tomografi
MRI	Magnetik Rezonans İmage
ALT (SGPT)	Alanin Amino Transferaz
AST (SGOT)	Aspartat Amino Transferaz
ALP	Alkalen Fosfataz
GGT	Gama Glütamil Transpeptidaz
PPAR	Peroksizom Proliferatör Aktive edici Reseptör
BKİ=BMI	Beden Kitle İndeksi
HOMA-IR	Homeostasis Model Assesment of Insülin Resistance
SPSS	Statistical Package for The Social Science
p	Olasılık değeri
dl	Desilitre
ml	Mililitre
ng	Nanogram
mg	Miligram
µ	Mikro
IU	International unit

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Viral hepatit etkenlerinin başlıca özellikleri 3
Tablo 2. Dünyada HBV prevalansı 5
Tablo 3. Viral hepatit B göstergeleri ve önemleri 8
Tablo 4. HBV infeksiyonu tanısında ve izlenmesinde kullanılan serolojik göstergeler 10
Tablo 5. HBV infeksiyonunun farklı safhalarındaki ve konvelesanstaki göstergeleri 12
Tablo 6. Hepatit B'nin serolojik test sonuçlarının yorumlanması 13
Tablo 7. Dünya nüfusu, tahmini HCV sıklığı ve infekte hasta sayısı 16
Tablo 8. Tanıda kullanılan parametreler ve uygulanan tedavi yöntemi 25
Tablo 9. Kontrol ve çalışma grubuna ait yaş, ağırlık, boy ve BKİ parametreleri 27
Tablo 10. Çalışma grubuna ait tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki parametrelerin karşılaştırması 28
Tablo 11. Çalışma grubuna ait parametrelerin hepatit tiplerine göre değişimi 28

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. Akut HBV infeksiyonunda serolojik göstergeler 11

Şekil 2. Kronik HBV infeksiyonunda serolojik göstergeler 11

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik hastalıklar insanların yalnız yaşam kalitesini bozmaz aynı zamanda ciddi boyutlarda maddi kayıplara da yol açar. Dünya Sağlık Örgütü sağlığı sadece hastalığın olmayışı değil, fizik, mental ve sosyal açıdan tam bir iyilik hali olarak tanımlanmıştır (1). Bu tanımın esas hedefi hastanın yaşam kalitesidir.

Yaşam kalitesi subjektif bir kavram olup, klinikte genellikle hasta prognozu ile yapılan değerlendirmeler, hastanın laboratuvar değerleri ve hastalığın yaşam üzerine etkilerinin ne olduğuna ilişkin kriterlerle sınırlı kalmaktadır. Akut başlangıçlı, yaşamı tehdit eden hastalıklara yapılan müdahalelerde iyileşme ile sonuçlanan durumlarda hastanın kliniğinde hızlı bir iyileşme sağlanırken, çoğu kronik hastalıkta belirgin olmayan semptomlar nedeniyle, verilen tedaviler etkisini ancak uzun süreli sağ kalımda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme ile gösterir. Bu yüzden kronik hastalıklarda gerek sağlık bakım uygulamalarının, gerekse verilen tedavilerin cevabını kısa süre içerisinde değerlendirmek mümkün değildir. Kronik karaciğer hastalıkları da bu gurup içerisinde yer alır.

Dünyada 350-400 milyon insanın hepatit B virusu (HBV) ve 210 milyon insanın hepatit C virusu (HCV) ile kronik olarak infekte olduğu tahmin edilmektedir. Bu hastaların hayatları süresince % 15-40'ında siroz, karaciğer yetmezliği veya hepatoselüler karsinom gelişebileceği bildirilmektedir. Son zamanlarda, kronik hepatit B ve C tedavisinde pegylated interferon veya analoglarının kullanılmasıyla büyük memnuniyetler sağlanmıştır (2,3).

Karaciğer hastalıklarında glukoz intoleransı ve diyabet prevalansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Hepatit B ve Hepatit C'nin glukoz homeostazisinde benzer etkilere sahip olduğu rapor edilmiştir. Kronik hepatitli hastalarda insülinin fizyolojik etkisi bozulmakta ancak interferon tedavisinin insülinin işlevi üzerine etkisi halen tartışmalı durumdadır. İnterferon tedavisinin kronik hepatitli hastalarda meydana gelen akut insülin direnci ve glukoz intoleransı üzerine faydalı uzun dönem etkisi rapor edilmiştir (4).

Adiponektin adipoz dokuya spesifik, anti aterojenik, antiinflamatuvar etkileri olan bir proteindir (5,6). Son zamanlarda kronik karaciğer hastalıklarında (siroz) adiponektin serum seviyelerinin değiştiği rapor edilmiştir (7). Ancak kronik hepatitli

hastalarda pegylated interferon tedavisinin serum adiponektin düzeyine bir etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir.

Bu çalışmada, pegylated interferon ile tedavi edilen kronik hepatitli hastaların serumu adiponektin düzeylerinde değişiklik olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Hepatit bir karaciğer hastalığıdır. Viral hepatitler esas olarak karaciğeri hedef alan çeşitli virüslerin neden olduğu sık rastlanan ciddi sistemik infeksiyon hastalıklarıdır. Günümüzde antijenik yapıları farklı 6 virüs (hepatit A virüsü-HAV, hepatit B virüsü-HBV, hepatit C virüsü-HCV, hepatit D virüsü-HDV, hepatit E virüsü-HEV ve hepatit G virüsü-HGV) saptanmış olmakla beraber oluşturdukları klinik tablolar biribirine benzerdir. Bu tablolar asemptomatik veya belirtisiz formdan fulminan infeksiyona kadar değişiklik gösterir. Kan yolu ile bulaşan HBV, HCV ve HDV hepatitleri kronik karaciğer hastalığına, siroza ve hatta hepatoselüler karsinoma sebep olabilir (8).

Hepatite yol açan bu 6 virüsün ortak hedefi karaciğer hücresi olması dışında, morfolojik ve genetik özellikleri, patojeniteleri, bulaş yolları ve kronikleşme özellikleri bakımından oldukça heterojenite gösterir. Antijenik yapıları farklı olması nedeni ile çapraz reaksiyon ve çapraz bağışıklık göstermezler. Benzer klinik bulgulara yol açmalarına karşın hiçbirinin hücre kültürlerinde üretilememesi (yalnız HAV son yıllarda özel koşullarda üretilebilmiş) nedeniyle etkenlerin yol açtığı infeksiyonların ayırıcı tanısında serolojik testlerin önemi çok büyüktür (9). Viral hepatit etkenlerinin başlıca özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir (9).

Tablo 1. Viral hepatit etkenlerinin başlıca özellikleri

	HAV	**HBV**	**HCV**	**HDV**	**HEV**	**HGV**
Bildirim tarihi	1973	1965	1989	1977	1990	1996
İlk kez tanımlayan	Feinstone	Blumberg	Choo	Rizzetto	Reyes	Linnen
Aile	Picornavirus	Hepadnavirus	Flavivirus	Viroid	Calcivirus	Flavivirus
Genom	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA	RNA
Bulaş yolu	Oral-fekal	Parenteral	Parenteral	Parenteral	Oral-fekal	Parenteral
Kronikleşme	Yok	%5-10	%60-80	%15-20	Yok	?

2.1. Kronik Hepatitler

Kronik hepatit, karaciğerde 6 aydan daha uzun süren hücre nekrozu ve kronik inflamatuvar reaksiyon olarak tanımlanmaktadır. Kronik hepatitlerin sık görülmesi, oluşturduğu önemli komplikasyonlar nedeni ile dünyada ve ülkemizde önemli bir sağlık sorunudur.

Dünya'da ve Türkiye'de sarılıklı olguların ve hepatitlerin en önemli nedeni viral hepatitlerdir. Çocukluk çağında sık görülen anikterik hepatitlerin yaşla doğru orantılı olarak azaldığı bilinmektedir. Ülkemizde hastaneye yatırılarak izlenen erişkin akut viral hepatit vakalarının 2/3'ü B, 1/3'ü A ve çok az bir kısmı ise NANB (C,E,D) olduğu bildirilmiştir (10).

Kronik hepatitlerin %80'inden fazlasını kronik viral hepatitler oluşturur. HAV ve HEV'ünün oluşturduğu infeksiyonlar kronikleşmezken HGV'ünün oluşturduğu infeksiyonun kronikleşip kronikleşmediği konusu günümüzde tam netleşmemiştir. HDV'ünün oluşturduğu infeksiyonlar %15-20 oranında kronikleştiği bildirilmiş olmakla birlikte bu çalışmanın konusu dışında yer almaktadır.

2.1.1. Kronik Hepatit B

HBV'ünün oluşturduğu infeksiyonların %5-10'u erişkinde kronikleştiği bildirilmiştir. Etken ilk defa Blumberg ve arkadaşları tarafından 1965 yılında "Avustralya (Au) antijeni" adı ile bir serum proteini olarak tanımlanmıştır. Daha sonra 1970 yılında tüm virionun elektron mikroskopik görüntüleri elde edilmiş ve "Dane Partikülleri" adını almıştır. Bunu izleyen yıllarda çeşitli çalışmalarda virüsün genomik yapısı ve proteinleri karakterize edilmiştir (11). HBV, orthohepadnavirus genusunda yer alan, hepadnavirus ailesinden insanda hastalık yapabilen tek virüs türüdür. Kompleks yapıda, zarflı, çift zincirli bir DNA virüsüdür. Hepatotropik bir virüsdür, bununla birlikte karaciğer dışı organ tutulumu (lenf bezleri, periferk kan mononükleer hücreleri, dalak, kemik iliği) olabilir (10).

HBV ile infekte hastaların serumları incelendiğinde 3 tip farklı partikül varlığı saptanmıştır: 1. sferik (küresel) partiküller, 2. flementöz (tubuler) partküller ve 3. dane partikülü (12-14). Küresel ve tubuler şekiller yalnız HBsAg'inden ibarettir ve DNA içermezler. Bu nedenle infeksiyöz 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. İnfekte hepatositlerin çekirdeğinde bulunur. Serumda serbest halde bulunmaz; ancak buna karşı oluşan antikorlar serumda tespit edilebilir. HBeAg: Çekirdek polipeptididir. İnfekte 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, bu antijene karşı gelişen antikorların serumda saptanması hepatosellüler karsinom (HCC)'un erken tanısında faydalı olduğu bildirilmiştir (12,14-16).

2.1.1.a. Kronik Hepatit B'de epidemiyoloji

HBV infeksiyonu dünyadaki en yaygın infeksiyonlardan biridir. Ayrıca ülkemizde ve dünyanın bazı bölgelerinde kronik hepatitlerin en önemli nedenlerindendir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, tüm dünyada yaklaşık 350-400 milyon kişi bu virüsü taşımakta, her yıl 1-2 milyon kişi doğrudan HBV enfeksiyonu ve komplikasyonlarına bağlı olarak yaşamını kaybetmektedir. HBV taşıyıcılarında primer hepatoselüler karsinoma rastlama olasılığının sağlıklı kişilere göre 200 ile 400 kat daha fazla olduğu, ayrıca primer hepatoselüler karsinom olgularının %80'inden HBV'nin sorumlu olduğu rapor edilmektedir. Gelişmiş ülkelerde HBV taşıyıcılığı %1'in altında bildirilirken, gelişmekte olan bazı ülkelerde %20'lerin üzerinde rapor edilmektedir (2,3). HBV'nin coğrafi bölgelere göre farklılık gösteren yedi genotipi (A-G) bulunmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda D genotipinin baskın olduğu gösterilmiştir (17,18). Dünyada HBV prevalansı Tablo 2'de gösterilmiştir (8).

Hepatit B infeksiyonunun prevalansı Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde %10'un üzerinde bulunmuştur. Bu infeksiyonunun seroprevalansı ise ELISA yöntemi ile %3.9-12.5 oranında saptanmıştır. Anti-HBs pozitifliği ise %20.6-56.3 arasında bildirilmiştir (8).

Tablo 2. Dünyada HBV prevalansı

	Düşük	**Orta**	**Yüksek**
HBsAg	<%2	%2-10	>%10
Anti HBs	%5-10	%20-60	%70-90
İnfeksiyonun alındığı yaş	Erişkin	Yenidoğan, çocuk, erişkin	Yenidoğan, Erken çocukluk
Başlıca bulaşma yolu	Cinsel, perkütan, Diğer	Horizontal	Perinatal, horizontal
Coğrafi bölgeler, ülkeler	Amerika Birleşik Devletleri	Hindistan	Asya'nın büyük Bölümü
	Kanada	Orta Doğu	
	Batı Avrupa	Batı Asya	Afrika
	Avustralya	Güney ve Doğu Avrupa	Pasifik
	Yeni Zelanda	Güney ve Orta Amerika	Amazon

2.1.1.b. Kronik Hepatit B'de patogenez

Kronik HBV infeksiyonlarında meydana gelen karaciğer hasarı çoğu kez immünsistem ve HBV ile infekte hepatositlerin karşılıklı etkileşimine bağlanmıştır. İnterferon-alfa (α), beta (β), gama (δ); tümör nekroz faktör (TNF) gibi antiviral sitokinler virüsün temizlenmesinde önemli rol oynarken, infekte hepatositlerin sitotoksik T lenfositlerince ortadan kaldırılması hem virüsün temizlenmesinde hem de devam eden karaciğer hasarına katkıda bulunmaktadır (19).

Akut, kendi kendini sınırlayan HBV infeksiyonu izlenenlerde; virüsün polimeraz, core ve yüzey antijenleri de dahil olmak üzere bir çok viral epitopa karşı poliklonal ve multispesifik bir periferik kan mononüklear hücre aktivasyonu gözlenmektedir. Yanıtta major histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf II bağımlı CD4+ yardımcı T lenfositleri görev almaktadır. Akut infeksiyonda tip 1 yardımcı T yanıtı baskın olmakta ve interlökin-2 ve interferon gama gibi sitokinlerin de yardımıyla hem virüsün organizmadan temizlenmesi hem de infekte hepatositlerin ortadan kaldırılması ile iyileşme sağlanmaktadır (19,20).

Kronik HBV infeksiyonunda ise periferik sitotoksik T lenfosit yanıtı çoğunlukla düşük düzeyde ya da etkisiz durumdadır. Kronik hepatit B olgularında interlökin 4, interökin 5, interlökin 10 salgılanması ile karakterize tip 2 yardımcı T lenfositi yanıtı ön plandadır. Buna bağlı olarak virüsün sitotoksik T lenfositleri etkisiyle temizlenmesi yerine humoral yanıta yönelen bir bağışıklık ortaya çıkmaktadır. İntrahepatik yerleşim gösteren HBV spesifik sitotoksik T lenfositleri kronik infeksiyonlarda da saptanmakta ve infeksiyonun alevlenmelerinden sorumlu tutulmaktadır. Buna karşın kronik B hepatitinde hücresel sitotoksik yanıt virüsü temizlemekte yetersiz kalmaktadır (21).

HBV infeksiyonlarının organizmadan temizlenmesinde adaptif bağışıklık kadar doğal bağışıklık mekanizmaları da önem taşımaktadır. Doğal bağışıklık mekanizmalarının aktivasyonu HBV infeksiyonlarının ilk dönemlerinde gerçekleşir (19,22).

2.1.1.c. Kronik Hepatit B'de klinik seyir

Akut infeksiyon sonrası altı aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği kronik hepatit B'nin göstergesidir. Bu durumda viral replikasyon karaciğerde, kanda viremi devam eder. Karaciğerde hepatosit ölümüne eşlik eden inflamatuvar infiltratların varlığı kronik viral hepatit için karakteristiktir.

HBV infeksiyonlarının kronikleşme olasılığı, etkenin bulaşma yoluna göre değişiklik gösterir. Yüksek endemik bölgelerde infekte anneden yeni doğana perinatal infeksiyon ve erken çocukluk döneminde HBsAg pozitif aile üyeleri ile yakın temas sonucu horizontal infeksiyon, HBV bulaşındaki ana yolları oluşturur. Yeni doğan ve infant döneminde infeksiyona yakalanıldığında, %95 oranında kronikleşme görülebilirken, neonatal dönem sonrası ilk 6 yaş içerisinde bu oran %30 civarlarında seyreder. Bu olgularda immün cevap iyi olmadığından virüs hızlı çoğalmakta ancak hepatositlerde hasar oluşmadığından transaminaz yüksekliği gözlenmemektedir. Olgularda HBeAg pozitif olarak saptanır ve serokonversiyonu çok düşüktür.

Düşük endemisite gösteren alanlarda infeksiyon esas olarak adolesan ve erişkin çağda, cinsel ilişki veya intravenöz ilaç bağamlılığı, kan transfüzyonu gibi yollarla kazanılır. Bu şekilde erişkin çağda akut HBV infeksiyonu kazanıldığında ise olguların %3-5 kadarında ve özellikle erkeklerde kronik HBV infeksiyonu gelişir ve genellikle asemptomatik seyreder (14,23).

Kronik viral hepatitli hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir ve hastalar infekte olduklarının genellikle farkında değildirler. Hastalarda halsizlik, yorgunluk, bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları gibi nonspesifik şikayetleri olur. Hastalarda anksiyete başta olmak üzere bir takım psikiyatrik semptomlar, endişe hali, düşüncelerini yoğunlaştırmada güçlük, kas gerginliği, uyku bozuklukları ve depresyon görülebilir (24).

Görülebilen diğer semptomlar içerisinde; sarılık, örümcek nevüs, splenomegali, asit gibi son evre karaciğer hastalığına ait bulgulardır. Karaciğer dışı bulgular içerisinde ise poliarteritis nodosa, vaskülitik raş, glömerülonefrit, ateş ve poliartralji yer alabilir (14,23).

2.1.1.d. Kronik Hepatit B'de tanı yöntemleri

Her yönü ile toplumda büyük sorun oluşturan HBV'ü üzerinde çok sayıda araştırma yapılmıştır. Önceleri belirli ölçüde yapılan serolojik testlerle tanı konulmakta iken, 1980'lerden sonra meydana gelen teknolojik gelişmelerle hem serolojik yöntemlerin duyarlılıkları arttırılmış hem de moleküler tanı tekniklerinde büyük ilerlemeler sağlanmıştır. Bugün serolojik ve moleküler tanı yöntemleri; akut infeksiyonun erken tanısı, akut ve kronik infeksiyonun birbirinden ayırd edilmesinde ve vireminin kalıcılığının belirlenmesinde kullanılmaktadır. Moleküler yöntemlerden

ayrıca, serolojik yöntemlerin yetersiz kaldığı durumlarda tanıya gidilmesinde, değişik hepatit B serolojilerinin varlığında antiviral tedaviye karar vermede ve tedavinin izlenmesinde, çeşitli mutasyonlar sonucu ortaya çıkan mutant suşların araştırılmasında ve hepatoselüler karsinom oluşum mekanizmalarının aydınlatılmasında yararlanılmaktadır (25,26). Viral hepatit B göstergeleri Tablo 3'de özetlenmiştir (27).

Serolojik tanı yöntemleri; HBV ile infeksiyon oluştuğunda konakçı olan organizmada virüse ait çeşitli antijenlere (HBsAg, HBcAg ve HBeAg) karşı antikorlar meydana gelir. HBV infeksiyonlarının özgül tanısını yapmak için hasta serumunda bu antijenlerin ve bu antikorların varlığı araştırılır. Bu amaçla başlangıçta radio immun assey (RIA) yöntemleri kullanılırken, bugün yerlerini enzim bağlı immün assey (ELISA) testlerine bırakmışlardır (25).

Tablo 3. Viral hepatit B göstergeleri ve önemleri

Gösterge	**Tanımı**	**Terminoloji**	**Pozitif testin anlamı**
HBsAg	Hepatit B yüzey antijeni	Yüzey antijeni	HBV infeksiyonu (akut veya kronik olup olmadığını saptamak için ek testler gerekir)
Anti-HBs	Hepatit B yüzey antijenine karşı antikor	Yüzey antikoru	HBV'ye karşı bağışıklık (doğal infeksiyona veya HBV aşılamasına bağlı)
Anti-HBc	Hepatit B kor antijenine karşı antikor	Kor antikoru	Doğal infeksiyon (akut, düzelmiş veya kronik); aşılamadan sonra görülmez
Anti-HBc IgM	Hepatit B kor antijenine karşı IgM sınıfı antikor	Kor IgM	Mevcut veya yenilerde infeksiyon (6ay içinde); HBsAg olmaksızın anti-HBc IgM varlığı, HBsAg'nin saptanabilir seviyelerinin altına düştüğü bazı akut HBV infeksiyonlarında pencere dönemini gösterir; bazı kronik HBV infeksiyonlarında sürebilir

Akut HBV infeksiyonu sırasında HBsAg, virüse ait ilk saptanan antijendir. HBsAg hastalık semptomları ortaya çıkmadan 3-5 hafta önce serumda saptanabilir düzeye çıkmakta, giderek seviyesi yükselerek akut infeksiyon sırasında tepe noktasına ulaşmakta ve iyileşme ile sonlanan olgularda 2-6 ay içinde azalarak ortadan kaybolmaktadır. Ortadan kaybolduktan bir süre sonra serumda buna karşı oluşan koruyucu Anti-HBs antikorları ortaya çıkmakta ve genellikle hayat boyu saptanabilir bir seviyede kalmaktadır. HBsAg ortadan kaybolduğu ve henüz anti-HBs antikorlarının ortaya çıkmadığı döneme pencere dönemi denir. Bu dönemde hem HBsAg hem de Anti-

HBs antikoru negatif olarak bulunur. Bu durumda tanıda anti-HBc IgM bakılabilecek parametredir. İnfeksiyondan sonra antikorun oluşması hastalığın iyileşme ile sonlandığını ve bağışıklık kazanıldığını gösterir. Anti-HBs akut HBV infeksiyonu dışında, hepatit B aşılaması sonrasında immün bir cevap olarak da ortaya çıkmakta veya hepatit B immünglobülin verilmesiyle, kan transfüzyonuyla ve anneden bebeğe pasif olarak da geçebilmektedir (25,28).

Akut HBV infeksiyonundan sonra HBsAg'ninin serumda 6 aydan daha uzun süre pozitif kalması hastalığın kronikleştiğini gösterir. Serumda HBsAg saptanması hastalığın varlığını gösterir ancak akut mu kronik mi olduğunu göstermez (25,28).

Akut infeksiyon sırasında genellikle HBsAg'nin ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra HBeAg ortaya çıkar ve HBsAg'den önce de ortadan kaybolur. Serumda HBeAg'nin varlığı bulaşıcılık, infektivite ve aktif viral replikasyon ile ilişkilidir. HBeAg'nin ortadan kalkmasından kısa bir süre sonra anti-HBe antikorları ortaya çıkar. Bazı olgularda çok kısa bir süre de olsa her ikisi serumda birlikte bulunur. Anti-HBe antikorlarının ortaya çıkması viral replikasyonun azaldığını ve hastalığın iyileşmekte olduğunu gösterir. Ancak bazı durumlarda HBV DNA'sının pre-kor bölgesinde mutasyon meydana gelebilmekte ve mutant suşların meydana getirdiği infeksiyon sırasında olguda anti-HBe pozitifliğine rağmen aktif viral replikasyonun olduğu bir infeksiyon tablosu görülebilmektedir. Yine bazı olgularda serumda anti-HBe'nin varlığı aktif viral replikasyonun bittiğini göstermemekte, bunun aksine HBeAg varlığına rağmen aktif viral replikasyon olmayabilmektedir (29). Tablo 4'te viral hepatit B'nin tanısında ve izlenmesinde kullanılan serolojik göstergelerin hangi dönemde pozitif oldukları özetlenmiştir (27).

HBeAg'nin serumdaki varlığının 3-4 aydan uzun sürmesi kronik HBV infeksiyonuna gidişi gösterir. Kronik HBV infeksiyonunda HBeAg'nin pozitifliğinin devam etmesi ağır karaciğer hastalığı gelişme riskini arttırır (29).

HBcAg süratle spesifik antikorla birleştiğinden serumda saptanması güçtür. Son zamanlarda bu antijeni saptayan bir EIA geliştirilmiş ve burada HBcAg miktarının HBV DNA seviyesi ile uyumlu olduğu bildirilmektedir (30). Bugün serolojik tanıda kor bölgesi ile ilgili kullanabileceğimiz gösterge anti-HBc antikorlarıdır. Total anti-HBc antikorları IgM ve IgG den oluşur. Başlangıçta hakim immünglobülin sınıfı IgM'dir. IgM sınıfı antikorlar 6-8 ay içinde negatifleşerek yerlerini IgG sınıfı antikorlara bırakır.

Anti-HBc IgM sınıfı antikorların görülmesinden bir süre sonra IgG sınıfı antikorlar ortaya çıkar ve bunlar genellikle hayat boyu saptanabilir düzeyde kalmaktadır (31). Anti-HBc IgG ile birlikte anti-HBs saptanması hastalığın iyileştiğini gösterirken anti-HBs nin negatif olması hastalığın kronikleştiğini göstermektedir.

Tablo 4. HBV infeksiyonu tanısında ve izlenmesinde kullanılan serolojik göstergeler

Gösterge	İnkubasyon peryodu	Akut infeksiyon	Eski infeksiyon	Kronik infeksiyon	Aşılama
HBsAg	±	+	-	+	-[a]
Anti-HBs	-	-	+	-	+
Anti-HBc total	-	±	+		-
Anti-HBc IgM	-	+	-	±[b]	-
HBeAg	+	+	-	±	-
Anti-HBe	-	-	±	±[c]	-
HBV DNA[d]	±[d]	+	±[d]	+[d]	-

a- 1-2 hafta içinde yapılan HBV aşılaması yalancı pozitif teste yol açabilir. Aşı antijeni düşük seviyelerde saptanabilir
b- Kronik olarak infekte bireylerde pozitif olabilir
c- Kronik HBV infeksiyonlu hastalar genellikle saptanabilir düzeyde HBeAg veya anti-HBe'ye sahiptirler. Nadiren hem HBeAg hem de anti-HBe beraberce saptanabilir
d- Metotlar sensitivite ve standardizasyon bakımından farklı olmaktadır

Anti-HBc IgM ile ilgili önemli bir özellik akut HBV infeksiyonunun pencere dönemi esnasında infeksiyonun tek göstergesi olmasıdır. Bu dönem serum infeksiyöz olarak kabul edilir. Diğer önemli bir özellik anti-HBc IgM'nin sadece akut dönemde değil kronik HBV infeksiyonunun akut alevlenmeleri sırasında da pozitifleşmesidir.

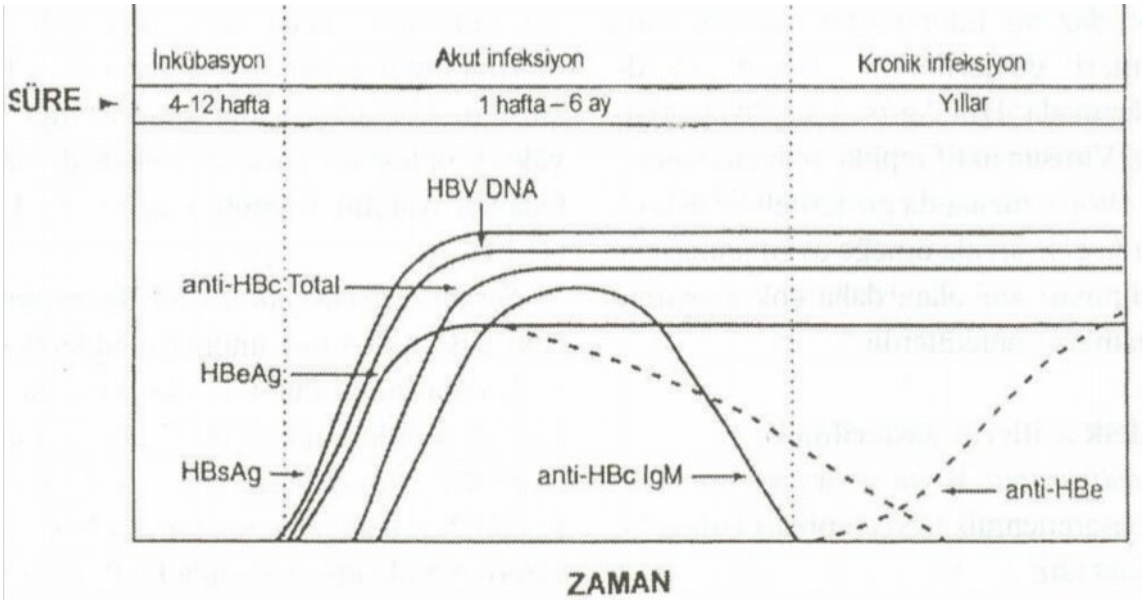
Anti-HBc IgG'nin pozitif olması olgunun HBV ile karşılaştığını gösterirken mevcut halin akut mu kronik mi olduğunu göstermez. Bütün serolojik göstergelerin negatif olmasına karşın yalnız anti-HBc IgG pozitifliği saptanması şu durumları hatırlatır.

Hepatit B infeksiyonundan iyileşmiş ve anti-HBs düzeyi saptanamayacak seviyeye inmiştir.

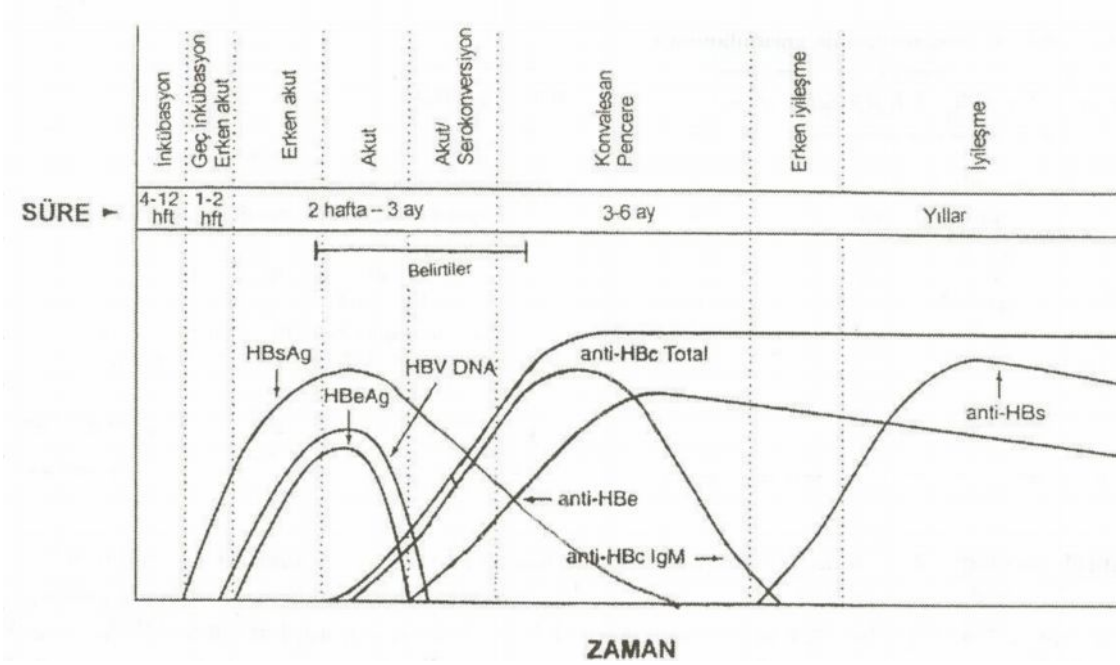
HBsAg'nin saptanamayacak kadar düşük olduğu kronik infeksiyonlu kişiler, uzamış pencere dönemi, yalancı pozitiflik ve kan transfüzyonunu takiben veya anneden bebeğe antikorların pasif olarak aktarımıdır (25,28,29,31).

Viral infeksiyonun akut ve kronik döneminde göstergelerdeki değişiklikler Şekil 1 ve Şekil 2'de gösterilmiştir (28).

Şekil 1. Akut HBV infeksiyonunda serolojik göstergeler



Şekil 2. Kronik HBV infeksiyonunda serolojik göstergeler



Kronik hepatit B infeksiyonlu hastalar da HBV replikasyonlarının seviyesini ve infektivitelerinin potansiyelini saptamak için HBeAg ve anti-HBe incelenebilir. HBeAg pozitif olan serumlar, anti-HBe pozitif serumlara göre belirgin olarak daha yüksek konsantrasyonlarda HBV içerir. Bu nedenle HBeAg pozitif hastalarda cinsel ilişki yoluyla, perkütan yolla veya perinatal yollarla bulaşma ihtimali HBeAg negatif olanlara göre daha yüksektir. İnterferon gibi antiviral bir ajanla tedavinin etkinliğinin saptamasında HBeAg'nin kaybolması ve anti-HBe oluşması arzu edilir (31). HBeAg pozitif olan bir hastada interferon ile tedavi süresi standart olarak 6 aydır (32). HBe Ab pozitif kronik hepatitte pre-cor veya core-promoter gen mutasyonuna bağlı HBeAg sekrete etmeyen ve mutant tip denilen virüs populasyonu baskındır. Bu mutasyon genellikle HBeAg serokonversiyonu esnasında ortaya çıkmaktadır. Serokonversiyon sonrasında hastaların bir kısmında HBV-DNA ölçülebilir sınırların altına inip inaktif taşıyıcılık oluşurken, bir kısmında ve özellikle D genotipi taşıyanlarda, replikasyon devam etmekte ve kronik HBV oluşmakta veya şiddetlenmektedir. Serum HBV-DNA düzeyleri çoğunlukla 100 pg/ml üzerindedir ve hatta 1000 pg/ml üzerindeki değerler seyrek değildir. HBeAb pozitif hepatitte tedavi süresi 12-24 aydır (32). HBV infeksiyonunun farklı safhalarında ve konvelesansta serolojik göstergelerin durumu Tablo 5'de özetlenmiştir (27).

Tablo 5. HBV infeksiyonunun farklı safhalarındaki ve konvelesanstaki göstergeleri

İnfeksiyonun safhası	**HBV DNA**	**HBsAg**	**HBeAg**	**Anti-HBc**		**Anti-HBe**	**Anti-HBs**
				Total	**IgM**		
Erken inkübasyon	+	-	-	-	-	-	-
Geç inkübasyon	+	+	+ veya -	-	-	-	-
Akut infeksiyon	+	+	+	+	+	-	-
HBsAg negatif akut infeksiyon	?	-	-	+	+	-	-
Kronik infeksiyon	+	+	+	+++	+ / -	-	-
Sağlıklı HBsAg taşıyıcısı	-	+	-	+++	+ / -	+	-
Yenilerde geçirilmiş infeksiyon	+ veya -	-	-	++	+	+	+ veya ++
Eski infeksiyon	-	-	-	+	-	-	+ veya -
Aşı cevabı	-	-	-	-	-	-	+

Uyumsuz test sonuçları değerlendirilirken; kullanılan test yöntemi, yöntemin duyarlılığı, özgüllüğü vb. gözden geçirilmeli, yalancı pozitif veya negatif sonuç olabileceği düşünülmeli, gerekirse testler tekrarlanmalı veya ihtiyaç duyulduğunda moleküler tanı yöntemlerinden yararlanılmalıdır. HBV infeksiyonu tanısı için elde edilen serolojik göstergelerin yorumu Tablo 6'da özetlenmiştir (27).

Tablo 6. Hepatit B'nin serolojik test sonuçlarının yorumlanması

Test	**Sonuç**	**Yorum**
HBsAg	Negatif	Duyarlı
Anti-HBc	Negatif	
Anti-HBs	Negatif	
HBsAg	Negatif	Aşılamaya bağlı bağışık
Anti-HBc	Negatif	
Anti-HBs	Pozitif	
HBsAg	Negatif	Doğal infeksiyona bağlı bağışık
Anti-HBc	Pozitif	
Anti-HBs	Pozitif	
HBsAg	Pozitif	Akut infeksiyon
Anti-HBc	Pozitif	
Anti-HBc IgM	Pozitif	
Anti-HBs	Negatif	
HBsAg	Pozitif	Kronik infeksiyon
Anti-HBc	Pozitif	
Anti-HBc IgM	Negatif	
Anti-HBs	Negatif	
Anti-HBs	Negatif	Dört değişik yorum mümkün[a]
Anti-HBc	Pozitif	
Anti-HBs	Negatif	

a- Yorumlar
1- Akut HBV infeksiyonunun düzelmesini gösterebilir
2- İmmünite tam gelişmemiştir ve test çok düşük miktarda olan serum anti-HBs seviyesini saptayabilecek kadar duyarlı değildir
3- Yalancı pozitif anti-HBc'yi gösteriyor olabilir
4- Kronik olarak infekte olabilir ve serumdaki HBsAg düzeyi saptanabilir seviyenin altındadır

Moleküler tanı yöntemleri; 1980'li yıllardan itibaren serolojik testlerin yanı sıra moleküler tanı yöntemleri de kullanılmaya başlanmıştır. Bu süreç içinde HBV konusunda çeşitli yöntemler üzerinde çalışılmıştır. Günümüzde artık hem kalitatif hem de kantitatif yönden viral yükü araştırmaya yönelik çok duyarlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemleri geliştirilmiştir. Serum veya plazmada HBV DNA'nın kantitatif tayini için PCR gerektirmeyen yöntemler de geliştirilmiştir. Moleküler tanı yöntemlerindeki en önemli gelişme HBV DNA testlerinin sensitivitesini arttıran real time (RT) PCR tekniğinin geliştirilmesidir. Bu yöntem ile sonuçlar kantitatif olarak daha kısa zamanda alınmakta ve farklı HBV genotiplerini saptamak mümkün olmaktadır (26, 29-31).

Moleküler tanı yöntemlerine gereksinim duyulan başlıca durumları şöyle özetlemek mümkün olabilir.

Serolojik tanının yetersiz kaldığı ve moleküler yöntemlerle HBV DNA'nın araştırıldığı başlıca durumlar. HBsAg negatif HBV infeksiyonunun tanısı, HBeAg negatif / anti-HBe pozitif HBV infeksiyonunun tanısı ve anti-HBs pozitif HBV infeksiyonunun tanısında ayrıca; tedavi etkinliğinin izlenmesi, mutant virusun tanısı ve antiviral ilaç direncinin saptanması için moleküler tanı yöntemleri kullanılmaktadır (27).

2.1.1.e. Kronik Hepatit B tedavisinde pegylated interferonun yeri

Kronik hepatitlerde tedavi etyolojiye yönelik olarak erken dönemde karaciğer sirozu gelişmeye başlamadan yapılmalıdır. Son dönem karaciğer yetmezliği gelişen dekompanse sirozlu hastalarda pegylated interferon kontrendikedir. Bu durumdaki hastalarda ülkemizde de uygulanabilen karaciğer transplantasyonu veya alternatif tedavi olarak oral anti viraller uygulanabilir (33,34). Ancak organ bulmak başlı başına bir sorun olmaya devam etmektedir. Bu yüzden karaciğer dekompanse hale gelmeden hastalık tedavi edilmelidir.

Viral hepatitlerin tedavisinde henüz fikir birliği oluşmuş, etkeni tamamen ortadan kaldıran, klinik, biyokimyasal ve histolojik tam düzelme sağlayan, siroz ve hepatoselüler karsinom gibi komplikasyonları ve bunlara bağlı mortaliteyi önleyen başarılı bir tedavi alternatifi yoktur. Bu amaçlara ulaşmak için tüm dünyada bugün etkinliği kabul edilmiş ilaçlar nükleozit, nükleotit ve interferonlardır. İnterferonlar, vücudumuzda normal immün yanıt sırasında sentezlenen biyolojik sitokinlerdir. Etkilerini immünomodülatör veya doğrudan doğruya antiviral olarak gösterirler. İmmün sistemde MHC klass I antijen ekspresyonunda artış, natürel killer hücre aktivitesinde artış, antijen sunan hücre aktivitesinde artış ve doğal interferon salgısında artış sağlayarak etkilerini gösterirler. İlaç olarak kullanıldıklarında yan etkilerini unutmamak gerekir. Yan etkiler olarak erken dönemde grip benzeri tablo, ateş ve kas ağrıları olur. Geç dönemde ise kemik iliği baskılanması, otoimmün ve nöropsikiyatrik yan etkiler ortaya çıkabilir (35,36).

Pegilasyon teknolojisi, interferon molekülüne bir polietilen glikol polimerinin bağlanması ile uzamış plazma ömrüne sahip interferonlar (pegylated interferonlar) geliştirilmesidir. Günümüzde kronik hepatit B hastalarının tedavisi interferon ile bağışıklık sisteminin uyarılması ve nükleozid analogları ile viral replikasyonun baskılanması şeklinde yapılmaktadır. Pegylated interferonların kronik hepatit C'nin standart tedavisinde, konvansiyonel interferonlardan çok daha etkili olduğunun anlaşılması ile kronik hepatit B'de de kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışmalarda pegylated interferonun kronik hepetit B tedavisinde etkin ve iyi tolere edilen bir ajan olduğu, kalıcı HBeAg temizlenmesi ve viral yükteki azalma oranları daha önce yapılmış ve rapor edilmiş tüm diğer tedaviler düzeyinde ya da daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (37). Geniş çaplı klinik çalışmalarda HBV DNA ve HBeAg negatifliği ve ALT normalizasyonu olarak tanımlanan tam yanıta ulaşma oranları pegylated interferon kullanan hasta gurubunda %17 iken standart interferon kullanan hasta gurubunda %10 oranında sağlanabilmiştir. Yalnız pegylated interferon verilen HBeAg negatif kronik B hepatitinde tedavinin bitiminden sonra yapılan 24 haftalık takip sonunda hastaların yaklaşık yarısında virolojik cevaba ulaşıldığı bildirilmiştir (38). Pegylated interferonun kronik hepatit B'de kullanımı ile ilgili çalışmalar incelendiğinde şu ortak sonuçların elde edildiği anlaşılır. Pegylated interferon ile serum HBeAg kaybı olarak tanımlanan kalıcı cevaba hastaların %24-54'ünde ulaşılmıştır. Pegylated interferon ile monoterapi veya kombine tedavi ile %24-54 oranında kalıcı yanıt sağlanmıştır. Monoterapi alan hastaların %53'ünde karaciğer inflamasyonunda iyileşme sağlanmıştır. Pegylated interferon tedavisi ile fibroziste %33 oranında azalma sağlandığı rapor edilmiştir (39). Sonuç olarak pegylated interferon kronik hepatit B tedavisinde etkin, kabul edilebilir yan etkilere sahip ve iyi tolere edilebilen bir terapötik ajan olduğu sonucuna ulaşılmıştır (40).

2.1.2. Kronik Hepatit C

Hepatit C virüsünün (HCV) oluşturduğu infeksiyonlar %60-80 oranında kronikleştiği bildirilirken, Amerika Birleşik Devletleri'inde (A.B.D) kronik hepatitlerin %40'ından HCV sorumlu olduğu bildirilmiştir. Hepatit C virüsü; 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. Türkiye'de en sık görülen, genotip tip 1b infeksiyonudur (15,41). İnfekte 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) virüs ve antikorlardan oluşan immün komplekslerdir. Aktif HCV infeksiyonlarında ilk tip, kronik ve sessiz infeksiyonlarda ikinci tip partiküller baskındır (12,15,41).

2.1.2.a. Kronik Hepatit C'de epidemiyoloji

Hepatit C virüs (HCV) infeksiyonu tüm dünyada yaygın ve oldukça ciddi bir sağlık sorunu oluşturur. Dünya'da HCV infeksiyonunun ortalama sıklığı %3 olup yaklaşık 210 milyon insan HCV ile infektedir (42). Gelişmiş ülkelerde anti-HCV sıklığı %1-2 oranında bildirilmektedir. Avrupa ve Afrika'nın doğu bölgelerinde infeksiyon sıklığı daha yüksektir. A.B.D.'de genel popülasyonda anti-HCV pozitifliği %1.8 iken kan donörlerinde bu oran %0.5 olarak rapor edilmiştir. HCV insidansı en sık 20-39 yaş grubunda görülürken kronik HCV hastalarına en sık 30-49 yaşındaki insanlarda rastlanmaktadır. Kronik HCV infeksiyonlarına erkeklerde ve Afrika kökenli insanlarda daha sık olarak rastlanmaktadır (36). Kıtalara göre toplam nüfus ve HCV infeksiyonu sıklığı Tablo 7'de gösterilmiştir (43).

Tablo 7. Dünya nüfusu, tahmini HCV sıklığı ve infekte hasta sayısı

Kıta	**Nüfus (2003)**	**HCV sıklığı (%)**	**İnfekte hasta sayısı (2003)**
Afrika	857.087.413	5.17	44.311.419
Asya	3.816.573.388	3.55	135.488.355
Amerika	867.610.839	1.93	16.744.889
Avrupa	728.996.759	1.75	12.757.443
Avustralya	31.919.758	1.88	600.091
Toplam	**6.302.188.157**	**4.41(ortalama)**	**209.902.197**

Ülkemizde HCV sıklığı %1-2.4 arasında değişen bir orandadır. Çeşitli guruplar üzerinde yapılan çalışmalarda anti HCV sıklığı ise %0.05 ile %51.6 arasında bildirilmiştir (43). Bildirilen bu oranlar çalışılan risk gurubu ve bölgesel özelliklere göre farklılık göstermektedir. Ülkemizde rutin tiplendirme yapılmamakla birlikte, tiplendirme yapılan çalışmalarda hepatit C için en sık genotip 1b rapor edilmiştir (17).

2.1.2.b. Kronik Hepatit C'de patogenez

Kronik hepatit C'de meydana gelen karaciğer hasarı kronik hepatit B'de meydana gelen hasarla benzer olduğu bildirilmektedir. Kronik hepatit B ve C'de benzer olan hücre kompozisyonu ve inflamatuvar reaksiyonlardan sorumlu hücreler %50-60 oranında T helper lenfositlerdir (44). Bununla birlikte portal lenfadenoplazi (veya lenfadenopati) ise hepatit C'de hepatit B'den daha fazla (%54.5 / %30.6) oranda meydana gelmektedir. Ancak inflamasyonla antijen expressyonu arasındaki korelasyonda hepatit C ile B arasında fark saptanmamıştır (44).

HCV infekte konak hücreleri için sitopatik değildir. İmmün sistem, ortaya çıkan karaciğer hasarında önemli bir role sahiptir. HCV ile infekte olan konakta doğal ve edinilmiş immünite ortaya çıksa da virüsü ortadan kaldırmaya yetmez. HCV konağa girdikten sonra replikasyonu devam eder ve kronik hastalıkta gözlenen düzeyleri kısa sürede yakalar. Doğal ve edinilmiş bağışıklık sistemindeki değişik aksaklıklar nedeni ile virüs kontrol altına alınamazsa kronik hepatit süreci gelişir.

Kronik hepatit gelişen hastalarda hücresel immün yanıt zayıftır, HCV ye özgün değildir ve yeterli bir süre devam etmez (45). İyileşme konak ile virüs arasındaki kompleks ilşikiye bağlıdır ve birçok faktörden etkilenir. Bunlardan konağın sitokin üretme yeteneğinin genetik komponentleri vardır. Sitokin ve kemokin polimorfizmi ile HCV'den iyileşme arasında ilişki saptanmıştır (46). Ayrıca HLA sistemindeki polimorfizm ve bunun etkilediği doğal öldürücü (NK) hücrelerin aktivasyon eşiklerinin farklı olması da sonucu etkileyebilir.

HCV doğal immün yanıttan çeşitli yollarla kurtulmaya çalışır. İlk olarak HCV serin proteazı NS3/4A, interferon üretimini baskılar. Bu baskılamayı, interferon üretimine aracılık eden interferon yanıt faktörü-3'ü engelleyerek yapar. İkinci olarak E2 ve NS5A'nın spesifik sekansları, protein kinazı inhibe eder. Anti viral ve anti proliferatif özellikleri olan protein kinaz engellenmiş olur. Üçüncü olarak spesifik HCV proteinleri, NK hücrelerini inhibe eder.

İnfeksiyonun birinci haftasında yüksek titrelere çıkan HCV karşısında HCV'ye özgün T hücrelerin ve onların karaciğere gelmesi önemli ölçüde gecikir. Edinilmiş immün yanıttaki bu defekt, HCV'nin kronikleşmesinden sorumlu en önemli faktör olarak ele alınır. Özgün T hücrelerinin karaciğere gelmesindeki gecikme, dentritik hücre fonksiyonlarındaki bozukluk, HCV'deki yüksek replikatif hıza bağlı immün yanıttan kurtulması, HCV'ye özgü T hücrelerinin farklılaşmasının tam olmaması ve fonksiyonlarındaki defektlere bağlanmaktadır. CD8 T hücrelerinde meydana gelen bu yetersizlik, ön planda, infeksiyonun ilk evresindeki interlökin 2 eksikliğine bağlanmıştır (47). İnterlökin 2 lenf bezinde CD4 T hücreleri ve dentritik hücreler tarafından üretilir. HCV kor proteininin interferon γ ve interlökin 2 üretimini inhibe ettikleri gösterilmişitr (48). Humoral immün yanıtta ise HCV'ye özgü antikorların ortaya çıkması değişkenlik gösterir. Bu antikorlar iyileştikten 10-20 yıl sonra kaybolabilir (49). HCV zarf glikoproteinleri E1 ve E2 ye spesifik antikorlar HCV'nin infektivitesini, hayvan modelinde engelleyebilmiştir (50). Nötralizasyon yeteneği olan antikorların ortaya çıkması 6-12 ay alabilir. Şaşırtıcı olarak en yüksek antikor değerleri infeksiyonu kronikleşenlerde gözlenirken iyileşmiş hastalarda bu tip antikorlar negatif kalmaktadır (51).

2.1.2.c. Kronik Hepatit C'de klinik seyir

HCV infeksiyonlarının %60-80'i kronikleşmektedir. Çocukluk veya genç erişkin dönemde infekte olan kişilerde HCV klirensi yaşlılara göre daha yüksektir. Transfüzyona bağlı olanlarla sporadik olanların kronikleşme oranları birbirine benzemektedir. Akut bir ataktan sonra hastaların bazılarında hastalık aktivitesi olarak karaciğer hasarının belirti ve bulguları saptanırken, diğer hastalar akut hepatit tablosundan tamamen çıkar, iyileşir ve alanin amino transferaz (ALT) düzeyleri normalleşir. Buna rağmen bu hastaların karaciğer biyopsi örneklerinde çok hafif ve ilerleyici olmayan histolojik değişiklikler ve virus replikasyonu saptanır. Kronik hepatit C de en sık saptanan semptom yorgunluktur. Ayrıca iştahsızlık, bulantı, halsizlik, eklem ağrıları, karn ağrısı, kaşıntı, kilo kaybı gibi bulgu ve belirtiler ortaya çıkar. Karaciğer dışı belirtilerin başlıcaları, anormal B hücre / immün globülin üretimi ya da depolanması, otoantikorlar, plazmositoma, liken planus, moren kornea ülseri, tiroidit, trombositopeni, vitiligo v.b. dir. Kronik HCV'de serum ALT düzeyleri genellikle

normalin 3 katını geçmez. Serum bilirubin ve alkalen fosfataz düzeyleri ise genellikle normal sınırlar içinde olur (52,53).

Kronik HCV infeksiyonunun en önemli sonucu hepatik fibrozis ve bunun sonucuda siroz ve hepatoselüler karsinom gelişmesidir. Obesite ve diyabet gibi metabolik bozukluklar fibrogenezde bağımsız kofaktörlerdir (54,55). Kronik HCV'nin en iyi prognostik göstergesi karaciğer histolojisidir. Kompanse siroz gelişen hepatit C olgularında 10 yıllık yaşam oranı %80 civarında, mortalite ise yılda %2-6 oranında gerçekleşir (53).

2.1.2.d. Kronik Hepatit C'de tanı yöntemleri

Serolojik tanı yöntemleri; bugün için HCV infeksiyonunun tanısında kullanılan en pratik tanı yöntemi kanda EIA ile anti-HCV antikorlarının belirlenmesidir. Geliştirilmiş EIA yöntemlerinde duyarlılık ve özgüllük %97-99'lara ulaşmıştır (56). Virüs alındıktan 4-6 hafta sonra kanda antikorlar tespit edilebilir. Hepatit C prevalansının düşük olduğu yerlerde ise yalancı anti-HCV pozitiflik oranı yüksektir. Buna, geçirilmekte olan viral infeksiyonlar, bazı HLA antijenleri ile gelişen çapraz reaksiyon ve nadiren de otoimmün hepatit neden olabilir. Böyle durumlarda rekombinant immunoblot assey (RIBA) testleri ile doğrulama yapılır. Nadiren otoimmün hepatit durumlarında yalancı anti-HCV pozitifliği saptanabilir. Tedavi olan veya olmayan hastalarda tedaviye cevap ne olursa olsun anti-HCV antikorları kaybolmaz. Günümüzde HCV genotipleri kompetetif enzim immün assey (EIA) yöntemiyle genotip spesifik antikorlar tespit edilebilmektedir (56).

Moleküler tanı yöntemleri; HCV-RNA tayini HCV infeksiyonu tanısında en duyarlı yöntemdir. Akut hepatit C'de aminotransferazların yükselmesinden ve anti-HCV'nin pozitifleşmesinden önce serumda HCV-RNA tespit edilebilir. Kronik infeksiyonu olan hastaların çoğunda viremi sürekli, bir kısmında ise intermittanttır.

Klinikte HCV-RNA, akut infeksiyonda serokonversiyon öncesinde tanı koymada, antikor oluşturmayan kronik hepatitli hastaların tanısında, yenidoğan infeksiyonlarının tanısında, antikoru pozitif hastalarda vireminin araştırılmasında ve antiviral tedavinin izlenmesinde kullanılır (26).

HCV-RNA tespitinde kalitatif ya da kantitatif testler kullanılır. Kalitatif HCV-RNA testler klasik PCR, RT-PCR ya da transcription mediated amplification (TMA)

tekniğine dayanır. Kalitatif testlerin duyarlılığı kantitatif testlerden yüksektir. Ayrıca tüm genotipler için sensitivitesi aynıdır.

Viral yükün tespit edilmesinde kantitatif PCR ya da Branched-DNA teknikleri kullanılır. Karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozisin şiddeti ile korele olmayan viral yük hastalığın şiddetini ve prognozunu göstermede güvenli bir belirleyici değildir. Ancak anti viral tedaviye cevabın izlenmesinde faydalıdır ve viral yükü yüksek olan hastalarda relaps daha yüksek oranda bildirilmektedir (53). Ayrıca HCV genotiplerinin belirlenmesinde referans metod, moleküler yöntemlerle genomun sekans analizidir (57).

Karaciğer biyopsisi; karaciğer biyopsisi genellikle kronik hepatit C infeksiyonu olan hastaların ilk değerlendirilmesinde önerilir. Fibrozis, nekrozis ve inflamasyonun şiddetinin belirlenmesinde altın standarttır. Karaciğerdeki fibrozis ve nekroinflamasyon düzeyi çeşitli skorlama sistemleriyle derecelendirilmektedir. Fibrozisin derecesi tedavi açısından önemlidir. ALT'si normal olan olgularda karaciğer histolojisine bakılması önerilmektedir. Karaciğer biyopsisi hastalığın şiddetini göstermede altın standart olmasına rağmen bazı sınırlamaları da mevcuttur. Bunlar yeterli miktarda materyal alınamaması, karaciğerde farklı bölgelerde farklı histolojik özelliklerin görülmesi ve biyopsiye bağlı komplikasyonlardır. Biyopsiye alternatif fibrozisi gösteren çok sayıda serum belirleyicilerini içeren paneller oluşturulmuştur. Hepatik fibrozis ekstrasellüler matriks (ECM) içeriğinin miktarı, matriks materyalleri üreten hücrelerin aktivasyonu, sitokin salınımı ve dokunun yeniden yapılanmasındaki değişiklikleri içeren kompleks ve dinamik bir süreçtir. Karaciğer fibrozisinde ECM içeriğindeki artışın ortaya konmasıyla ECM ile bağlantılı maddelerin karaciğer fibrozisinin potansiyel belirleyicisi olarak kullanımı bildirilmektedir. En çok üzerinde durulanlar; hyaluronik asit, Tip 3 kollajen ve prokollajen III amino-terminal propeptittir. Fibrozis göstergelerinin karaciğer fibrozisinin erken tespiti, progresyonu ve yayılımının göstergesi olabileceği düsünülmektedir (58,59). Bu testler sayesinde önümüzdeki yıllar içinde birçok hasta için karaciğer biyopsisine gerek kalmayacağı ifade edilmektedir (55).

Görüntüleme yöntemleri daha çok komplikasyonların ortaya çıkarılması ve hepatosellüler karsinomun araştırılması amacıyla kullanılır. Karaciğer yağlanmasının gösterilmesinde en sık kullanılan tetkik ultrasonografi (US)'dir. US'de karaciğer parankim ekojenitesi artar ve parankim attenuasyonu saptanır. Kronik hepatitlerde hücrelerin kordon yapısı bozulur ve yağlanma meydana gelir. Karaciğerde hücre

zedelenmesi, iltihap ve fibrozis vardır. Periportal bölgelerdeki hücre nekrozuna fibrozis, mononükleer hücre infiltrasyonu ve safra kanallarında proliferasyon eşlik eder. US'de karaciğer parenkim ekojenitesinde artış ve periportal ödem görüntülenebilir. Periportal bölgelerdeki hücre nekrozu nedeniyle US'de portal ven duvarında silüet görünümü oluşur ve portal venüllerin görüntüsü kaybolur (60).

Ayırıcı tanıda kompitürize tomografi (CT), magnetik rezonanas image (MRI) gibi görüntüleme yöntemleri ile hepatomegali, asit, splenomegali, intrahepatik noduller, intraabdominal varisler ve hepatoselüler karsinom saptanabilir.

HCV infeksiyonunda genellikle anti-HCV pozitifliği ile tanı konur. Anti-HCV pozitif serumlarda HCV-RNA bakılarak infeksiyonun prensipte olup olmadığına bakılır. Anti-HCV pozitif, HCV-RNA negatif ise 6 ay sonra HCV-RNA ve ALT tekrarlanır. Yine HCV-RNA negatif, anti HCV pozitif ve ALT normal ise HCV infeksiyonunun iyileştiği söylenebilir. Günümüzde akut HCV infeksiyonunu kronik HCV infeksiyonundan ayıracak güvenilir bir serolojik yöntem yoktur (53).

2.1.2.e. Kronik Hepatit C tedavisinde pegylated interferonun yeri

Kronik hepatit C tedavisinde ana hedef hepatit C kaynaklı ölümleri, dekompanse siroz ve hepatoselüler karsinom gelişimini önlemektir. İlk kez 1990 yılında "interferon monoterapisi" ile başlanan hepatit C tedavisinde, 1998 yılında "interferon ve ribavirin kombine tedavisi" daha etkili olduğu bulunmuş ve bu kombine tedavi uygulanmaya başlanmıştır. Son yıllarda "pegylated interferon ve ribavirin kombinasyon tedavisi" kronik hepatit C için standart tedavi olarak uygulanmaktadır. Bunun istisnası kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda ribavirine karşı kontrendikasyon bulunmasıdır. Tedavi süresi ve tedaviye yanıt genotipe bağlı olarak değişir. Tedavi süresi için "12 hafta yanıtı kuralı" kullanılmaktadır. Tedavinin 12. haftasında viral yükün negatifleşmesi ve ya en az iki log düşmesi "erken viral yanıt" olarak değerlendirilir. Tedavinin 12. haftasında yanıt alındığı zaman tedavi süresi genotip 1 hastalarda 48 haftaya, genotip 2 ve 3 hastalarda 24 haftalık süreye tamamlanır. Onikinci haftada PCR ile HCV-RNA negatifleşmemiş fakat viral yük 2 log düşmüş hastalarda da tedavi 24 haftaya tamamlanarak HCV-RNA değerine tekrar bakılır. 24. haftada HCV-RNA pozitif hastalarda kalıcı yanıt beklenmemelidir. Tedavinin 12. haftasında HCV-RNA 2 log düşen hastaların tedavisinin 24. haftasında HCV-RNA negatifleştiyse genotip 1

hastaların tedavileri 48 haftaya tamamlanır. Genotipe bağlı 24 veya 48 haftalık tedavilerin sonunda HCV-RNA PCR düzeyi halen negatif olan hastalar " tedavi sonu yanıtı" elde edilen hastaları oluşturur. Bu olgularda tedavinin bitiminden 24 hafta sonra yine HCV-RNA PCR değerine bakılır ve HCV-RNA negatif kalmaya devam eden hastalarda "kalıcı viral yanıt" varlığından söz edilir. Bununla birlikte 12. haftada tedaviye yanıt almak, kesin kalıcı yanıt almak anlamına gelmemektedir. Yanıt alınan hastaların %68'inde kalıcı yanıt olabilmektedir. Kalıcı yanıt oranı 12. haftada HCV-RNA negatifleşen olgularda %80 iken, HCV-RNA değeri 2 log düşen fakat halen negatifleşmemiş hastalarda %40 oranında bildirilmektedir (61).

Standart kombine tedavi verilen ve başlangıçta viral yükü düşük olan hastalarda 4. haftanın sonunda HCV RNA düzeyinin PCR ile negatif bulunması "hızlı viral yanıt" olarak değerlendirilerek bu hastalarda 48 hafta yerine 24 haftalık tedavilerin de yeterli olabileceği bildirilmiştir (61).

Günümüzde kullanılan pegylated interferon molekülleri α-2a ve α-2b şeklinde iki formu vardır. Her iki molekülün etkinlik düzeyi benzerdir. Genel olarak tüm kronik hepatit C hastaları standart pegylated interferon ve ribavirin kombinasyon tedavisi için adaydır. Komorbid hastalıklar göz önüne alınarak her hasta için tedavi planı ayrı olarak yapılmalıdır. Tedavide 12. hafta yanıt kuralı dikkate alınarak tedaviye devam kararı alınmalıdır. Mevcut kombinasyon tedavisi ile kalıcı yanıt genotip 1 hastalarında %42-46 iken genotip 2 ve 3 hastalarında %76-82 olmaktadır. Yanıt farklılığı yüksek viral yük ($>2x10^6$ kopy/ml) veya düşük viral yük $\leq 2x10^6$ kopy/ml) ile de değişmektedir (61,62).

2.2. Çalışmada Yer Alan Karaciğer Fonksiyon Testleri

Hücresel bütünlük ve karaciğer fonksiyonlarındaki anormalliklerin saptanması ve izlenmesinde non invaziv biyokimyasal testler yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu laboratuvar bulguları ile karaciğerde oluşan yapısal hasarın çeşitli yönleri hakkında bilgi sahibi olmak mümkündür (12,15,63).

Başlıca karaciğer fonksiyon testleri içinde yer alan parametreler; aminotransferazlar, alkalen fosfataz (ALP), laktik dehidrogenaz (LDH), gama glutamil transpeptidaz (GGT), bilürübin, albumin / globulin, protrombin zamanıdır (63).

2.2.1. Aminotransferazlar (ALT, AST)

Alanin aminotransferaz (ALT veya SGPT) başlıca karaciğer hücreleri içerisinde, daha az olarak böbrek ve iskelet kaslarında bulunmaktadır. Aspartat aminotransferaz (AST veya SGOT) ise bütün vücut dokularında, özellikle kalp, karaciğer, böbrek, beyin ve de iskelet kaslarındaki hücrelerde bulunmaktadır (12,63,64).

ALT sitoplazmik, AST sitoplazmik ve mitokondrial enzimlerdir. Serum ALT, AST düzeyinin artması hepatoselüler nekroz sonucu hücre içindeki enzimi seruma geçmesi veya iskemi ve hipoksi gibi nekrozla sonlanmayan hücre hasarında membran geçirgenliğinin artmasından dolayı da yüksek olarak saptanabilir. Karaciğer hücre hasarının miktarı ile serum enzim düzeylerinin yüksekliği arasında direkt kantitatif korelasyon olmamasına rağmen daha yüksek değerler, daha şiddetli zarar da daha sık olarak tespit 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 (12,15,63).

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 (12,15,63,64).

2.3. Yağdokusu, Fonksiyonları ve Adiponektin

2.3. 1. Yağ Dokusu

Yetişkin memelilerde yağ dokusu kitlesi büyük oranda adiposit olarak adlandırılan lipid dolu hücrelerden oluşur. Ayrıca yağ dokusu fibroblast, lökosit, makrofaj ve preadiposit gibi birçok yapısal hücreler de içerir.

2.3. 2. Yağ Dokusunun Temel Fonksiyonları ve Adipokinler

Yağ dokusu organizmadaki en büyük enerji kaynağıdır. Adipositler lipogenez ve lipoliz olaylarının gerçekleşmesi için gerekli olan tüm donanıma sahiptir. Yağ dokusunun; enerji depolama, yağda eriyen vitaminleri depolama, fiziksel koruma, ısı üretimi fonksiyonlarına ek olarak, adipositlerden ve adipositler arasında bulunan bağ dokusu hücrelerinden salgılanan otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olan bazı

proteinleri (adipokinler) içerdiği gösterilmiştir (65). Bu maddelerin vücut dengesinde, immün cevapta, kan dolaşımında ve steroid metabolizmasında rol oynadığı bilinmektedir. Yağ kitlesinin arttığı bazı durumlarda bu proteinlerin miktarı da artmaktadır. Bu proteinlerden tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin-6 ve resistin obezitede görülen insülin direncinin ortaya çıkmasında önemli rol oynar (66).

Bununla birlikte adiponektin ve leptin gibi adipokinler iskelet kasındaki yağ asitlerinin beta oksidasyonunu uyararak insülinin daha az kullanılmasını sağlamaktadır (67). Fibroblastların adipositlere dönüşümü nükleer transkripsiyon faktörü ve peroksizom proliferatör-aktive edici reseptörler (PPAR) ile kontrol edilir (68). Enerji fazlalığı geliştiğinde TNF ve resistin gibi adipositlerden salınan faktörlerle yeni adipositlerin oluşumu ve lipid depolanması inhibe edilirken enerji açığı geliştiği durumlarda, adiponektin ve leptin gibi proteinlerin serum konsantrasyonları düşmektedir (69). Böylece preadipositlerden yeni adiposit oluşumu uyarılmış olur.

2.3. 3. İnsüline Karşı Hassasiyete Neden Olan Adipokinler

2.3.3.a. Adiponektin

Primer olarak yağ dokusunda sentezlenip salgılanan ve 1999 yılında izole edilen antiobez, antiaterojenik, antiinflamatuar, antidiyabetik olduğu gösterilen adiponektin plazmada bol miktarda bulunmaktadır (70,71). Yaklaşık 30 kDa ağırlığında, 244 aminoasitli bir polipeptit yapısında olan adiponektin geni kromozom 3q27'dedir (72). Polipeptid yapıda olan adiponektin kollagen benzeri bir plazma proteinidir (69,73). Yine yapılan klinik çalışmalarda adiponektin düzeyinin obezite, tip II diyabet ve koroner arter hastalarında düşük olduğu tespit edilmiştir (73,74). Ek olarak adiponektin makrofajlardan TNFα salınımını ve makrofajların epitelyal makrofaj hücrelerine dönüşümünü baskılamaktadır. Ayrıca adiponektin vasküler düz kaslarda depolanır ve damar duvarını koroner arter hastalığı riskine karşı korumaktadır (75,76).

Adiponektinin enerji homeostazının düzenlenmesinde ve insülin sensivitesinde rol oynadığı bildirilmiştir (77,78). İnsülinin adiponektin üretimini artırdığı, glukokortikoitlerin ise adiponektin üretimini baskıladığı bilinmektedir (72).

Diğer yandan adiponektinin adipoz dokuya spesifik, anti aterojenik, antiinflamatuvar etkileri yanında (5,6), son zamanlarda adiponektin serum seviyelerinin karaciğer sirozunda arttığı bildirilmektedir (7). Ancak kronik hepatitli hastalarda interferon tedavisi ile serum adiponektin seviyelerinin korelasyonu bilinmemektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ocak 2007 - Aralık 2007 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'na müracaat eden, kronik hepatit B ve C tanısı konarak pegylated interferon tedavisi planlanan 24 hasta çalışma grubu; herhangi bir hastalığı olmayan, benzer demografik özelliklere sahip 24 gönüllü kontrol grubu olmak üzere toplam 48 olgu alındı.

Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 16.01.2007 tarih ve B.30.2.ATA.0.01.00/4 sayılı birinci oturumunun 3 nolu kararı ile alınan onay doğrultusunda yürütüldü. Çalışmaya alınan hastalar çalışma konusunda bilgilendirildi ve Ek-1'deki bilgilendirme formu ile onamları alındı.

Çalışmaya daha önce insülin salınımını veya glukoz toleransını etkileyen ilaç kullanan, böbrek fonksiyonları bozuk, kalp hastalığı veya diyabet hikayesi olan hastalar alınmadı.

Çalışma grubuna, ALT enzimi iki kat artmış, HBs Ag pozitif, anti HCV pozitif, HBV-DNA/HCV-RNA pozitif veya siroz olmaksızın histopatolojik olarak kronik hepatit tanısı almış olan hastalar alındı.

Çalışma grubundaki hastaların tümü standart doz subkutan enjeksiyonla pegylated interferon (180 mcg) içeren tedavi protokolüne alındı. HCV'li hastaların tedavi protokolüne standart doz ribavirin (<75 kg da 1000 mg/gün, >75 kg da ise 1200 mg/gün) ilave edildi. Çalışma grubundaki hastalar için ölçümü yapılan parametreler ve kullanılan tedavi protokolü Tablo 8'de özetlendi.

Tablo 8. Tanıda kullanılan parametreler ve uygulanan tedavi yöntemi

Tedaviye başlamadan önce	HBeAg, HBV-DNA veya HCV-RNA, anti HCV, ALT, glukoz, insülin ve adiponektin
Tedavi aşaması	Standart doz subkutan pegylated interferon tedavisi 24 hafta (HCV'li hastalarda tedaviye ribavirin ilave edildi)
Tedavinin 6. ayında	HBeAg, HBV-DNA veya HCV-RNA, anti HCV, ALT, glukoz, insulin ve adiponektin

Tanı aşamasında rutin incelemeler için alınan kan örneklerinden, HBeAg, mikroeliza yöntemi (AliRad cihazı) ile, HBV-DNA ve HCV-RNA düzeyleri real time PCR yöntemi ile ölçüldü. ALT (<40 IU/L), glukoz (<100 mg/dl) düzeyleri

spektrofotometrik yöntemle Olympus AU-2700 otoanalizöründe *(Olympus Co., Tokyo, Japan,* ölçüldü. Serum insülin (3-20 µIU/ml) düzeyleri *"chemiluminescence enzym immunassay"* yöntemi ile IMMULITE 2000 *(DPC Co., USA)* otoanalizöründe ölçüldü.

Serum adiponektin ölçümü için kontrol gurubundan bir kez, hasta gurubundan tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında sabah açlıkta venöz kan alındı. Alınan kan örnekleri biyokimya tüplerine konarak oda ısısında 30 dakika bekletildi. Tamamen pıhtılaştıktan sonra 4000 devir'de 10 dakika santrifüj edildi. Daha sonra 2 cc'lik serum örneği adiponektin ölçümü için epandorf tüplere konuldu. Bütün serum örnekleri analiz edilinceye kadar -80 ºC'de saklandı. Analiz öncesinde, tüm örnekler bir gece -20 ºC'de, sonra +4 ºC'lik ortamda bekletilerek çözülmeleri sağlandı. Serum örneklerinde adiponektin değerleri ticari kit kullanılarak *(AviBion Human Adiponectin (Acrp30) ELISA Kit, Orgenium Laborotories, Helsinki, Filand)* KCjunior ELISA plate okuyucu yardımıyla ölçüldü ve sonuçlar standart grafik yöntemi ile hesaplandı.

İnsülin direnci, Pei ve ark. (79) tanımladığı HOMA-IR formülü ile ölçüldü.

[HOMA-IR ($\geq$ 3.16) = açlık plazma glukozu (mmol/1) X açlık insülin (IU/L) /22.5]

Kontrol grubunda ise yalnız adiponektin ölçümü için kan örneği alındı. Elde edilen tüm veriler Ek-2 hasta takip formuna kaydedildi.

İstatistiksel analizler için SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL.,USA) paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, ortalama ± standart sapma şeklinde veya sayı (%) şeklinde gösterildi. Niteliksel veriler (grup, cinsiyet gibi) arası ilişkiler "Chi-square" (Ki-Kare) testi ile araştırıldı. Verilere uygulanacak test tipine karar verebilmek için normal dağılıma uygunluk testleri kullanıldı. Kontrol grubu ile çalışma grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri "Bağımsız İki Grup Arasındaki Farklılığın Önemlilik Testi (Independent Samples t test)" ile karşılaştırıldı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerin karşılaştırılması için "İki Eş Arası Farkın Önemlilik Testi (Paired Samples t test)" kullanıldı. Tüm analizlerde yanılma düzeyi olarak 0.05 değeri seçildi. Bu değere eşit veya daha küçük p değerleri için "aradaki farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu" yorumu yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmada kontrol grubunu oluşturan 24 olgunun 13'ü (%54.2) kadın ve 11'i (%45.8) erkekti. Çalışma grubunu oluşturan 24 olgunun 9'u kadın (%37.5), 15'i (%62.5) erkekti. Kadın ve erkeklerin, kontrol ve çalışma gruplarına dağılımında istatistiksel fark saptanmadı (χ^2=0.755; p=0.385).

Kontrol grubu ile çalışma grubunun tedavi öncesi yaş, ağırlık, boy ve BKİ değerleri Tablo 9'da verildi.

Tablo 9. Kontrol ve çalışma grubuna ait yaş, ağırlık, boy ve BKİ* parametreleri

Parametreler	**Kontrol G**		**Çalışma G (Tedavi Öncesi)**		**t**	**p=**
	Ortalama	**s.sapma#**	**Ortalama**	**s.sapma#**		
Yaş (yıl)	38.17	12.10	36.71	12.32	0.414	0.681
Ağırlık (kg)	74.04	10.05	69.48	11.52	1.449	0.154
Boy (cm)	169.25	6.83	169.25	9.83	0.000	1.000
BKİ (kg/m²)	26.03	4.63	24.33	3.66	1.396	0.170
Adiponektin (µg/ml)	9.25	3.66	10.82	4.89	1.262	0.213

*BKİ: Beden kitle indeksi
#: ±2SD

Kontrol grubu ile çalışma grubunun tedavi öncesi değerleri açısından yaş, ağırlık, boy ve BKİ parametreleri arasında istatistiksel bir fark saptanmadı.

Kontrol grubu ile çalışma grubunun tedavinin 6. ayında yaş, ağırlık, boy ve BKİ parametreleri arasında istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 9). Ancak kontrol grubu adiponektin (9.25±3.66) düzeyleri ile çalışma grubunda tedavinin 6. ayında adiponektin (20.69±15.56) düzeyleri arasında istatistiksel fark saptandı (t=2.262, p=0.013).

Çalışma grubunda tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında kilo, HOMA-IR, adiponektin, insülin, glukoz ve ALT düzeyleri Tablo 10'da gösterildi.

Çalışma grubunda tedavi öncesi ile tedavinin 6. ayındaki değerleri karşılaştırmasında ortalama değerler bakımından ağırlık, HOMA-IR, insülin, glukoz ve ALT düzeylerinde bir azalma olmakla birlikte bu azalma istatistiksel olarak anlamlık göstermedi. Buna karşın ortalama adiponektin düzeylerinde tedavi öncesine göre tedavinin 6. ayındaki düzeyde artış saptandı (9.86±15.44) ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi (t=3.029, p=0.002).

Çalışma grubundaki 16 HBV'li olgunun viral yük (HBV DNA) ortalaması tedavi öncesi 50.550.693 copy/ml iken tedavinin 6. ayında 470.000 copy/ml olarak saptandı. Bu hastaların birinde serokonversiyon gelişti.

Çalışma grubundaki 8 HCV'li olgunun viral yük (HCV RNA) ortalaması tedavi öncesi 4.558.375 copy/ml iken tedavinin 6. ayında (-) olarak saptandı.

Tablo 10. Çalışma grubuna ait tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki parametrelerin karşılaştırması

Parametreler	Ted. Öncesi		Tedavinin 6. ayı		Değişim (Δ değeri)		t, z	p
	Ortalama	s.sapma#	Ortalama	s.sapma#	Ortalama	s.sapma#		
Ağırlık (kg)	69.48	11.52	67.87	9.44	1.61	4.96	1.556	0.134
Homa-IR	1.58	1.06	1.32	0.76	0.26	0.89	1.185 *	0.236
Adiponektin (µg/ml)	10.82	4.89	20.69	15.56	9.86	15.44	3.029 *	0.002
Insülin (uU/ml)	8.30	7.42	6.83	5.49	1.468	4.28	1.293 *	0.196
Glukoz (mg/dl)	90.29	7.70	88.29	9.59	2.00	8.53	1.149	0.262
ALT (IU/L))	92.33	83.17	70.25	46.94	22.08	82.37	1.000 *	0.317

*: z (Wilcoxon İşaret testi) uygulanmıştır.
#: ±2SD

Tablo 11. Çalışma grubuna ait parametrelerin hepatit tiplerine göre değişimi

Parametreler	HBV (n=16, %66.66)		HCV (n=8, %33.33)	
	Ted. Öncesi Ortalama	Tedavinin 6. ayı Ortalama	Ted. Öncesi Ortalama	Tedavinin 6. ayı Ortalam
Ağırlık (kg)	65	65.35	76.5	71.31
Homa-IR	1.27	1.08	2.2	1.78
Adiponektin (µg/ml)	11.62	17.65	9.22	26.75
Insülin (uU/ml)	5.76	5.03	13.37	10.44
Glukoz (mg/dl)	89.5	87	91.9	90.9
ALT (IU/L))	94.4	87.43	100.6	35.87

5. TARTIŞMA

Kronik hastalıklar yalnız yaşam kalitesini bozmaz aynı zamanda ciddi boyutlarda maddi kayıplara da yol açar. İnsanı etkileyen ve kronikleşen hastalıklar içerisinde kronik viral hepatitler önemli bir yer tutar. Bu, dünyada 350-400 milyon insanın hepatit B ve 210 milyon insanın hepatit C virusu ile infekte olduğunun bildirilmesinden anlaşılmaktadır (2,3).

Ülkemiz HBV infeksiyonu bakımından dünyanın orta derecede endemik alanları içinde yer almaktadır. Ülkemizde HBV infeksiyonunun prevalansı bölgelere göre oldukça değişkenlik gösterir. Ülkemizin batı bölgelerinde prevalans %6 civarında iken doğu ve güneydoğu bölgelerinde bu oran %12.5-14.3'lere kadar yükselmektedir (80). Ülkemiz nüfusunun yaklaşık %35-40'ının HBV ile karşılaşmış olduğu bildirilmektedir. Bulaşma yolu çoğunlukla horizontal, kısmen de vertikaldir. Bu nedenle infekte olan bireyler çok küçük yaşlarından itibaren virüsle beraber yaşamaktadırlar. Bunun sonucu olarak da infeksiyonun komplikasyon oranları yüksek ve erken olmaktadır. Ayrıca HBV infeksiyonunun tamamına yakınının genotip D ile meydana gelmesi, bu genotipin interferon tedavisine direnç göstermesi ülkemizi batı ve uzakdoğu ülkelerinden farklı kılmaktadır (80,81). Ülkemizdeki kronik HCV prevalansı, Thomas ve ark. (82) tarafından %1.5 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde rutin tiplendirme yapılmamakla birlikte, tiplendirme yapılan çalışmalarda hepatit C için en sık genotip 1b bildirilmiş, interferon tedavisine en dirençli genotip olarak rapor edilmiştir (15,17,43). Bu çalışmada yer alan olguların hiç birine tiplendirme çalışması yapılmamıştır; ancak yukarıdaki bilgilere göre, olgularımızın da muhtemelen bu genotiplere sahip olabileceği anlaşılmaktadır. Çalışmadaki olguların büyük bir çoğunluğu doğu ve güneydoğu bölgelerinden geldiği saptanmıştır. Çalışmaya kronik hepatit B ve C'li ve ilk defa pegylated interferon tedavisi alan hastalar alınmıştır. Çalışma grubunu oluşturan hastalarda seçici davranılmış olması olgu sayısının az olmasına sebep olmuş olabilir. Bununla beraber çalışmada 16 konik HBV'li ve 8 kronik HCV'li olgu yer almıştır.

Hepatit B ve C konusunda yapılan çalışmalarda yer alan olguların çoğunlukla genç erişkin yaşta oldukları bildirilmiştir (80,83,84). Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde hepatit B ergenlik döneminden sonra belirgin bir artış göstermekte ve 25-44 yaş grubunda tepe noktasına çıkmaktadır (10). Hepatit C insidansı da en sık 20-39 yaş grubunda bildirilmiştir (43). Bizim olgularımızın yaş ortalaması da 36.71±12.32 yıl

olarak saptanmıştır. Yalnız yaş dikkate alındığında bu insanların hayatlarında en verimli olacakları dönemi hastalıklı olarak geçirdikleri görülmektedir. Ülkemizde kronik hepatitlerin etyolojisinde HCV'nin rolü son yıllarda giderek artış göstermektedir. Ökten ve ark.'nın (85) yaptığı çalışmaya göre HBV enfeksiyonu kronik hepatit etyolojisindeki önemini hala korumasına karşılık, son 10 yılda HCV'nin kronikleşmeye katkısı % 23'den % 38.1'e yükseldiği rapor edilmiştir. Benzer şekilde siroz etyolojisinde HBV oranı % 56.6'dan % 45.9'a inerken, HCV'nin oranı % 25.2'den % 45.9'a yükselmiştir. HBV ile HCV kronik hepatitlerin yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır. Sadece bu veriler bile kronik HBV ve HCV'nin ne kadar büyük sağlık problemi olduğunu ortaya koymaktadır.

Diğer yandan kronik hepatitlerin tedavi maliyeti de çok yüksektir. Günümüzde pegylated interferonlar kronik hepatit C'nin tedavisinde standart olarak, hepatit B'nin tedavisinde ise güçlü bir alternatif olarak yer almaktadır. Yalnız bir HCV'li hastanın 48 haftalık standart tedavisinin (Pegylated interferon+Ribavirin) bugünkü (2008) maliyeti yapılan testler hariç, yaklaşık 30.067-34.257 Türk Lirası (TL) civarında hesaplanmıştır (86). Çalışmada yüksek maliyetli bu tedavinin etkinliği serum adiponektin düzeyi ile izlenmesi çalışmanın başka bir değerlendirme konusu idi.

Hepatit B virusu ve HCV ile ilgili tanısal sorunlar sadece ülkemizde değil bütün dünyada henüz tam olarak çözülememiştir. Örneğin HBV DNA düzeyinin çeşitli karaciğer hastalıklarındaki kritik sınırı tam olarak bilinmemektedir. Kronik karaciğer hastalıkları için 200-2000 IU/ml sınırları bugünkü bilgi ve deneyimlerle kabul edilen sınırlardır. Ancak bu sınırların altındaki özellikle ALT, AST'si yüksek vakalarda durum tam açık değildir. Serum adiponektin düzeyi değişikliklerinde takipte bir parametre değeri taşıdığı saptanırsa, mevcut diğer parametrelere kombine edilerek en azından tedavi süresince olabilecek ikilemlerde daha doğru karar verilmesinde katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Hepatitli hastaların kronik aktif hepatit döneminde rutin laboratuvar parametrelerinden özellikle karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme olduğu saptanır. Ayrıca karaciğer enzimlerindeki 1.5-2 kat artış kronik hepatitlerin tedavi planında tanı kriteri olarak dikkate alınır. Bu parametrelerden ALT'deki değişimin karaciğer patolojilerine daha duyarlı ve spesifik olduğu bilinmektedir. Serum ALT düzeyi özellikle hepatit C'de genellikle normalin 3 katını geçmez ve karakteristik olarak dalgalı

seyir gösterir (52). Tedaviye yanıt değerlendirmesinde dikkate alınan kriterlerden birisi ALT normalizasyonudur. Çalışmada karaciğer fonksiyon testlerinden ALT değerlendirmeye alındı. Çalışma grubunda ortalama ALT düzeyi tedavi öncesinde 92.33±83.17 IU/L saptanırken, tedavinin 6. ayında 70.25±46.94 IU/L olarak saptandı (p=0.317). Tedavinin 6. ayında ortalama ALT değerlerinin normal değerlere daha yakın hale gelmesi beklenmekteydi. Ancak bazı olgularda tedaviye rağmen hastalıkta alevlenmeler ve karaciğer enzimlerinde aşırı artışlar (ortalama 49'dan 88 IU/L'ye) saptandı. Bu nedenle bu artış tedavinin 6. ayında ortalama ALT değerlerinin yüksek kalmasına yol açmış olabilir. Ancak tüm olgular için ALT düzeyinde sağlanan ortalama 22 birimlik azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bununla birlikte ALT düzeylerinde sağlanan bu azalma yapılan tedavinin etkili olduğunu desteklemektedir. Bu yüzden çalışmada yer alan olguların tedavisine devam edildi. Tedaviyi sonlandırma kararı vermede bilinen takip parametreleri (ALT) ile karşılaştırıma yapıldığında, tedavinin 6. ayında saptanan adiponektin düzeyi ile karar vermenin yeterli olamıyacağı görülmektedir.

Günümüzde nonspesifik yakınmalarla müracaat eden ve hepatit ön tanısı alan hastaların tedavi öncesi kesin tanıları özellikle yapılan serolojik test sonuçlarına göre konmaktadır. Çalışmada tedavi öncesi kesin tanı için rutin tetkikler dışında hepatit B için HBeAg, HBV-DNA; hepatit C için ise HCV-RNA, anti HCV değerlendirmeye alındı. Tedavi öncesi hepatit B'li hastaların 6'sında HBeAg pozitif olarak saptanırken 10'unda HBeAb pozitifliği saptandı. Yalnız bir hastada tedavinin 6. ayında serokonversiyon gözlendi. Çalışmalarda HBe Ag pozitif kronik hepatit B'lilerde yıllık spontan serokonversiyon %4-10 arasında bildirilmiştir (87). Tedavi ile bu oran daha yüksek bildirilmekle beraber bu çalışmada %5.5 civarında saptanmış olması tedavi süresinin yeterli olmamasına ve olgu sayısının azlığına bağlandı.

Bunun yanında çalışma grubundaki 16 HBV'li olgunun viral yük (HBV DNA) ortalaması tedavi öncesi 50.550.693 copy/ml iken tedavinin 6. ayında 470.000 copy/ml'e düştüğü saptandı. Bununla birlikte HBV'li bir hastada tedaviye rağmen viral yükte (40 milyon copy/ml'den 72 milyon copy/ml'ye) artış saptanmıştır. Çalışma grubundaki 8 HCV'li olgunun hepsinde anti HCV pozitif olarak saptandı. Viral yük (HCV RNA) ortalaması tedavi öncesi 4.558.375 copy/ml iken tüm hastalarda tedavinin 6.

ayında (-) olarak tespit edildi. Bu veriler de yapılan tedavinin etkin olduğunu desteklemektedir.

Kronik hepatitlerin tedavisinde kullanılan standart interferonlar etkilerini çeşitli hücrelerde bulunan reseptörlere bağlanarak başlatırlar. Makrofajları, natural killer hücrelerini ve sitotoksik T hücrelerini aktive ederek virusla infekte olmuş hücreleri ortadan kaldırırlar. Standart interferonların başlıca anti viral, immünomodulatör ve antiproliferatif etkileri olduğu bildirilmiştir (88). Standart interferonlardan pegilasyon teknolojisi kullanılarak uzamış plazma ömrüne sahip interferonlar elde edilmiştir. Böylece interferonların etkinliği artmış ve daha kolay uygulanabilir hale gelmiştir. Elde edilen pegylated interferonun α-2a ve α-2b olmak üzere iki formu bulunmaktadır. İlk olarak HCV'de kullanılan pegylated interferonlar günümüzde HBV için de güçlü alternatif tedavi modalitesidir. Dahası standart interferon α ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda pegylated interferonla daha yüksek oranda (%12'ye karşılık %24) iyileşme sağlandığı bildirilmiştir (40). Kronik hepatitlerin tedavisinde kullanılan pegylated interferonun α-2a veya α-2b olması tedavi etkinliği üzerinde bir fark yaratıp yaratmadığı ile ilgili çalışmalar sürdürülmektedir (61). Bununla birlikte pegylated interferonun α-2a veya α-2b ile ribavirin kombine edilmesi tedavi etkinliğinde herhangi bir fark yaratmadığı rapor edilmiştir (38,89). Çalışma grubunda yer alan tüm hastaların tedavisinde pegylated interferon α-2a, HCV'li hastalara ilave olarak ribavirin kullanılmıştır.

Kronik hepatitlerin tedavisi uzun zaman alan ve yüksek maliyetleri yanında tedavi etkinliğini etkin izleme problemini de ortaya çıkarmaktadır. Tedavinin etkinliğinin takibini daha kısa sürede, daha ucuz ve daha etkin olarak yapabilmek esastır. Bu amaçla birçok çalışmaya konu olmuş adiponektin çalışma grubunda tedavi ile nasıl bir değişime uğradığı irdelendi.

Adiponektin esasen yağ dokusundan salınan antiaterojenik ve anti inflamatuar etkisi bilinen bir plazma proteinidir. Bilinen etkilerini immün mekanizmalarla gösteren adiponektinin bugün için bilinmeyen etkilerinin olması olasıdır (90). Çalışmada kontrol grubu ile çalışma grubunun tedavi öncesi adiponektin değerleri arasında da istatistiksel fark olmadığı saptandı ($t=1.262$, $p=0.213$). Elde edilen sonuçlara benzer sonuçlar çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir (4,91). Yine çalışmada kontrol grubu adiponektin değerleri ile çalışma grubunda tedavinin 6. ayındaki adiponektin değerleri arasında artma

saptandı (t=2.262, p=0.013). Zografos ve ark. (92) kronik hepatit C'li hastaların interferon α tedavisi sonunda saptadıkları düşük adiponektin seviyelerini tedaviye cevapsızlığın bağımsız virolojik belirleyicisi olarak yorumlamışlardır. Karaduman ve ark. (93) çalışmalarında diyabetli hastalarda serum adiponektin düzeyini diyabeti olmayanlara göre düşük bulmuşlardır. Aksi olarak Tietge ve ark. (7) serum adiponektin düzeyinde sirozlu hastalarda önemli ölçüde artış saptamışlardır. Ayrıca karaciğerin adiponektin için önemli bir kaynak olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmada adiponektin düzeyinde meydana gelen bu değişikliği etkileyen muhtemel bağımsız faktör pegylated interferon ile yapılan tedavidir.

Çalışma grubunun tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki ağırlık, HOMA-IR, insülin, glukoz ve ALT parametreleri bakımından karşılaştırıldığında; tedavinin 6. ayında söz konusu parametrelerde azalma olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo 10).

İnterferon kullanımının bir yan etkisi kilo kaybına yol açmasıdır. Kilo kaybının organizmada serum adiponektin düzeylerinde artışa yol açabileceği bilinmektedir (94). Tersine bir çalışmada serum adiponektin düzeyindeki değişikliğin vücut kompozisyonu ile ilgili olmadığı rapor edilmiştir (7). Çalışmada tedavinin 6. ayında çalışma grubu olgularında saptanan kilo kaybı interferon kullanımına bağlı olabilir. Çalışmadaki adiponektin artışı kilo kaybı ile ilgili olabilir ancak saptanan kilo kaybı istatistiksel olarak anlamlı değildi (t,z=1.55; p=0.134). Saptanan adiponektin artışı interferon kullanımına da bağlı olabilir.

İnsülin duyarlılığı ile adiponektin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (95). Diğer bir deyişle insülin direnci ile adiponektin arasında negatif bir korelasyon vardır (96). Bu nedenle tüm çalışma grubu olgularında tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında HOMA-IR indeksi ile insülin direnci olup olmadığı araştırıldı. İnsülin direnci göstergesi olan HOMA-IR indeksinin "cut off" değeri ≥3.16 dır (97). Çalışma grubunda tedavi öncesi ortalama HOMA-IR 1.58 ± 1.06, tedavinin 6. ayında ise 1.32 ± 0.76 olarak bulundu (z=1.185; p=0.236). Bu veriler çalışma grubu olgularında insülin direnci olmadığını göstermektedir. Normal bir insan organizmasında insülin 18-32 U/24saat düzeyinde salınmaktadır. Laboratuar değeri olarak aç bir insanda normal serum insülin düzeyi 3-20 μIU/ml olmalıdır (98). Literatürde insülin değerinin ≥20μIU/ml üzerinde olması hiperinsülinemi, HOMA-IR

değerinin ≥3.16 üzerinde olması insülin direncini ve açlık glukoz değerinin 100 mg/dl üzerinde olması yüksek kan şekeri olarak kabul edilmiştir (97). Çalışma grubu olgularının serum insülin düzeyleri tedavi öncesinde 8.30 uU/ml ve tedavinin 6. ayında ise 6.83 uU/ml olarak tespit edildi. Literatür bilgisine göre ortalama insülin düzeyinde saptanan düşmeye karşılık adiponektin düzeyinde de azalma saptanmalıydı. Ancak çalışma grubunda adiponektinde tedavi öncesine göre tedavinin 6. ayında artış saptandı. Ayrıca kan glukoz düzeyleri ortalama değerlerinde de (90.29±7.70 mg/dl; 88.29±9.59 mg/dl) bir azalma saptandı. İnsülin ve glükozun tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki ortalama değerlerindeki bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla t,z=1.293, 1.149 ve p=0.196, 0.262). Her iki parametrede meydana gelen değişiklikler normal sınırlar içindeki değişikliklerdi. Bu yüzden bu değişiklikler olguların koruyucu mekanizmaları ile daha iyi bir glukoz metabolizması sağlandığı şeklinde yorumlanabilir.

Buna karşın ortalama adiponektin değerlerinde tedavi öncesine göre tedavinin 6. ayındaki değerlerde artış saptandı. Saptanan 9.86±15.44 değişim değeri istatistiksel olarak anlamlı idi (t=3.029, p=0.002). Hepatit kliniğinin karaciğer dokusunda çeşitli inflamatuar reaksiyonlara yol açtığı bilinmektedir. Kronik karaciğer hastalıklarında proinflamatuar sitokin ve fizyolojik antagonistleri gibi adiponektin'inde arttığı bildirilmiştir (99,100). Tedavide bu inflamatuar reaksiyonlar fizyolojik sınırlar içerisinde tutularak iyileşmenin gerçekleşmesi amaçlanır. Tedavi ile fizyolojik sınırlar içerinde devam eden kronik inflamatuar reaksiyonlar serum adiponektin artışına yol açmış olabilir. Hepatitlerde bunun dışında karaciğer glukoz metabolizmasında sapmalar meydana geldiği bilinmektedir. Karaciğerde meydana gelen fonksiyon bozukluğu ve hemodinamik değişiklikler serum adiponektin düzeyinde artışa yol açtığı bildirilmiştir (7). Hepatitlerde meydana gelen hiperglisemi ve subklinikde olsa diyabetik durum hastalığın tedavisiyle normale dönebilir. Böylece azalmış insülin direncine reaksiyonel olarak artmış serum adiponektin düzeyi saptanmış olabilir. Organizmada adiponektin artışı dışarıdan alınan glukozdan bağımsız olarak karaciğer glukoz üretimini azaltmaktadır (101). Böylece olgularda meydana gelen diyabetik tablolar daha kolay kontrol altına alınmış olur. Bütün bunlar insülin direnci olmayan çalışma grubunda serum adiponektin düzeylerinde artış saptanmasına yol açmış olabilir.

Bununla birlikte kontrol grubu ve çalışma grubunun tedavi öncesi adiponektin değerlerine göre çalışma grubunda tedavinin 6. ayı değerlerinde saptanan artışı net olarak açıklamak olası değildir. Çalışma verilerine göre adiponektindeki artış hangi yolla meydana gelirse gelsin bunu tetikleyen en önemli faktör tedavide kullanılan pegylated interferon gibi durmaktadır.

Oldukça karmaşık mekanizmalarla etkisini gösteren adiponektinin gerçek etkilerini ve yollarını anlamak için daha birçok çalışmaya ihtiyaç olduğu açıktır. Ayrıca uzun bir zaman alan kronik hepatitlerin tedavi süresi içinde tedavi etkinliğini izlemede serum adiponektin düzeylerinin takibi ve saptanacak artış tedavi etkinliğini göstermede faydalı olacak izlenimini vermektedir. Bununla birlikte adiponektinin klinik kullanıma girmesi ve bu hipotezi daha kuvvetli iddia edebilmek için birçok klinik ve laboratuar çalışmasına gereksinim olduğu kanaatindeyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışma grubunda tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında ölçülen kilo, HOMA-IR, insülin, glukoz ve ALT düzeyleri arasında istatistiksel fark saptanmadı. Bu veriler çalışmada serum adiponektin düzeyini etkileyecek tek değişkenin tedavide kullanılan pegylated interferon olabileceğini desteklemektedir.

2. Çalışma grubunda tedavi öncesi ortalama adiponektin düzeylerine göre tedavinin 6. ayındaki ortalama adiponektin düzeylerinde artış saptandı. Serum adiponektin düzeyindeki bu artışın, değişik mekanizmalarla etkili olan pegylated interferon tedavisine bağlı olabileceği kanaatine varıldı.

3. Bu veriler ışığında kronik hepatitlerin tedavisi süresince serum adiponektin düzeylerindeki artış yönündeki değişiklik pegylated interferon tedavisinin etkinliği ile korelasyon göstermektedir. Ancak tedavinin 6. ayında yalnız adiponektin düzeyine bakılarak tedaviyi sonlandırma kararı almada yeterli değildir.

4. Gelecekte serum adiponektin artışına bakılarak kronik hepatitlerde yapılan tedavinin etkinliğini izlemede faydalı olabileceği düşünülmektedir.

5. Bununla birlikte adiponektin bu amaçla etkin klinik kullanıma girmeden önce daha fazla sayıda çalışmanın yapılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Younossi ZM, Guyatt G. Quality of life assessments and chronic liver dissease. Am J Gastroenterol, 1998; 93: 1037-1041.
2. Borgia G, Gentile I. Treating chronic hepatitis B: today and tomorrow. Current Medicinal Chemistry, 2006; 13: 2839-2855.
3. Sümbül M. HCV Enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve korunma. Tabak F, Balık İ, Tekeli E. (eds) Viral Hepatit 2007. İstanbul, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Oban Matbaası, 2007, 208-219.
4. Lu JY, Chuang LM, Yang WS, et al. Adiponectin levels among patients with chronic hepatitis B and C infections and in response to IFN-α therapy. Liver International, 2005; 25: 752-759.
5. Funahashi T, Nakamura T, Shimomura I. Role of adipocytokines on the pathogenesis of atherosclerosis in visceral obesity. Intern Med 1999; 38: 202-206.
6. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophage. Blood 2000; 96: 1723-1732.
7. Tietge UJ, Boker KH, Manns MP, et al. Elevated circulating adiponectin levels in liver cirrhosis are associated with reduced liver function and hepatic hemodynamics. Am J Physiol Endocrinol Metab 2004; 287: 82-89.
8. Uzun Ö. Viral Hepatitler: Epidemiyoloji. Uzun Ö, Ünal S. (eds) Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları. Cilt II, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2002 : 561-566.
9. Badur S. Hepatitler: Tanı ve Takibinde Kullanılan Yöntemler. Uzun Ö, Ünal S. (eds). Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları. Cilt II, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2002 : 581-592.
10. Mıstık R. Türkiye'de Viral Hepatit Epidemiyolojisi Yayınların İncelenmesi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E. (eds). Viral Hepatit 2007. İstanbul Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Oban Matbaası, 2007, 10-50.
11. Ganem D, Schneider R. Hepadnaviridae. The viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, eds. Feilds Virology. Philadelphia, Lippincott-Raven; 2001: 2923-2970.

12. Yenen ŞO. Hepatit C virusu. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Cilt 2, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002, 1377-1400.
13. Kawai H., Feinstone SM. Acute Viral Hepatitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. Fifth Edition, Churchill Livingstone, NewYork. 2000: 1279-1297.
14. Leblebicioğlu H. Hepatit B virüsü mikrobiyolojisi, patogenez, epidemiyoloji, klinik, tedavi ve korunma. Usluer G (ed). A'dan Z'ye Akut Viral Hepatitler, Ankara, Güneş Kitabevi Yayınları, 2002; 16-23.
15. Dolar ME. Klinik Karaciğer Hastalıkları. Nobel & Güneş Tıp Kitabevi, 2002, İstanbul.
16. Kıyan M. Hepatit B virusu. Tekeli E, Balık İ. (eds). Viral Hepatit 2003. Viral Hepatitle Savaşım Derneği.1. baskı, Karakter color A.Ş, İstanbul, 2003; 86-120.
17. Bozdayı AM, Aslan N, Bozdayı G, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. Arch Virol, 2004; 149: 2115-2129.
18. Bozdayı AM, Bozkaya H, Türkyılmaz AR, et al. Nucleotide divergences in the core promoetr and precore region of genotype D hepatitis B virus in the patients with persistently elevated or normal ALT levels. J Clin Virol. 2001, 21: 91-101.
19. Guidotti LG, Rochford R, Chung J, et al. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. Science, 1999; 284: 825-829.
20. Locarnini S. Molecular virology of Hepatitis B Virus. Semin Liver Dis. 2004; 24: 3-10.
21. Jung M, Pape G. Immunology of hepatitis B infection. Lancet Infect Dis. 2002; 2: 43-50.
22. Guidotti LG, Chisari FV. Cytokine-mediated control of viral infections. Virology, 2000; 273: 221-227.
23. Baig S, Alamgir M. The extrahepatic manifestations of hepatitis B virus. J Coll Physicians Surg Pak. 2008;18: 451-457.
24. Balcıoğlu İ, Özdemir S. Kronik hepatitli hastalarda nöropsikiyatrik bulgular. Tabak F, Balık İ, Tekeli E. (eds) Viral Hepatit 2005. Ankara, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2005; 76-82.

25. Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, (eds). Principles and Practice of Infectious Disease. 5thEd, New York: Churchill Livingtone, 2000: 1652-1685.
26. Etiz N, Türkoğlu S. Viral hepatitlerin tanısında kullanılan testler ve standardizasyon. Tabak F, Balık İ, Tekeli E. (eds) Viral Hepatit 2005. Ankara, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2005; 128-150.
27. Özsan M. HBV Enfeksiyonunda mikrobiyolojik tanı. Tabak F, Balık İ, Tekeli E. (eds). Viral Hepatit 2007. İstanbul Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Oban Matbaası, 2007, 124-134.
28. Bilgiç A, Özaçar T. Hepatit B virus. Topcu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Cilt 2, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002; 1350-1370.
29. Hadzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV virological assesment. J Hepatol, 2006; 44: 71-76.
30. Kimura T, Rokuhara A, Matsumoto A, et al. New enzyme immunoassay for detection of hepatitis B virus core antigen (HBcAg) and relation between levels of HBcAg and HBV DNA. J Clin Mikrobiol. 2003; 41: 1901-1906.
31. Badur S. Viral hepatitler (HAV, HBV, HDV). Ustaçelebi Ş, Abacıoğlu H, Badur S (eds). Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji. Ankara, Güneş Kitabevi, 2004: 175-202.
32. Şentürk H. Tedaviye dirençli kronik hepatit B. Tabak F, Balık İ, Tekeli E. (eds) Viral Hepatit 2005. Ankara, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2005; 234-239.
33. Villeneuve JP, Condreay L, Willems B, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. Hepatology, 2000; 31:207-210.
34. Liaw YF, Sung JJY, Chow WC, et al. Lamivudine for Patients with Chronic Hepatitis B and Advanced Liver Disease. N Engl J Med 2004;351:1521-31.
35. Savaş MC, Şimşek H. Kronik hepatitler. Uzun Ö, Ünal S. (eds). Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları. Cilt II, Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2002 : 593-599.
36. Van Zonneveld M, Flink HJ, Verhey E, et al. The safety of pegylated interferon alfa 2b in the treatment of chronic hepatitis B: predictive factors for dose

reduction and treatment discontinuation. Aliment Pharmacol Ther, 2005; 21.1163-1171.

37. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg positive chronic hepatitis B: a randomised trial. Lancet, 2005; 365: 123-129.
38. Kaymakoğlu S, et al. HBe negatif kronik B hepatiti: Pegile interferon + lamivudin kombinasyonu tedaviye cevabı arttırmıyor. V. Ulusal Hepatoloji Kongresi 2005, Bildiri Kitabı sayfa 20.
39. van Zonneveld M, Zondervan PE, Cakaloglu Y, et al. Peg-interferon improves liver histology in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: no additional benefit of combination with lamivudine. Liver International, 2006; 26: 399-405.
40. Balık İ. Kronik hepatit B'de Peg-İnterferon tedavisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E. (eds). Viral Hepatit 2007. İstanbul Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Oban Matbaası, 2007, 184-195.
41. Usluer G. Hepatit C Virusu Mikrobiyolojisi, Patogenez, Epidemiyolojisi, Klinik, Tedavi ve Korunma. In: A'dan Z'ye Akut Viral Hepatitler, Güneş Kitabevi, 2002, Ankara.
42. Quer J, Esteban J. Epidemiology. In: Thomas HC, Lemon S, Zuckerman AJ (eds). Viral hepatitis. Massachusetts, USA. Third Edition. Blackwell Publishing. 2005, 407-425.
43. Sümbül M. HCV Enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve korunma. Tabak F, Balık İ, Tekeli E. (eds). Viral Hepatit 2007. İstanbul Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Oban Matbaası, 2007, 208-219.
44. Walewska-Zielecka B, Madalinski K, Jablonska J, et al. Composition of infiltrate and its correlation with HBV/HCV antigen expression. World J Gastroenterol, 2008; 14: 4040-4046.
45. Shoukry NH, Grakoui A, Houghton M, et al. Memory $CD8^+$ T Cells Are Required for Protection from Persistent Hepatitis C Virus Infection J Exp Med. 2003,197:1645-55).
46. Powell EE, Edwards-Smıth CJ, Hay JL, et al. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C. Hepatology. 2000;31:828-833.

47. Francavilla V, AccapezzatoD, De Salvo M, et al. Subversion of effector CD8+ T cell differentiation in acute hepatitis C virus infection: exploring the immunological mechanisms. Eur J Immunol 2004, 34: 427-437.
48. Kittlesen DJ, Chianese-Bullock KA, Yao ZQ, et al. Interaction between complement receptor gC1qR and hepatitis C virus core protein inhibits T-lymphocyte proliferation. J Clin Invest. 2000; 106: 1239-1249.
49. Takaki A, Wiese M, Maertens G, et al. Cellular immune responses persist and humoral responses decrease two decades after recovery from a single-source outbreak of hepatitis C. Nature Medicine 2000, 6: 578-582.
50. Forns X, Payette PJ, Ma X, et al. Vaccination of chimpanzees with plasmid DNA encoding the hepatitis C virus (HCV) envelope E2 protein modified the infection after challenge with homologous monoclonal HCV. Hepatology, 2000, 32: 618-625.
51. Logvinoff C, Major ME, Oldach D, et al. Neutralizing antibody response during acute and chronic hepatitis C virus infection. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101:10149-10154.
52. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Chronic hepatitis. In: Hauser K, longo B, Jamerson F, (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th ed. New York, McGraw-Hill, 2005, pp. 1844-1855.
53. Akıncı E, Bodur H. HCV enfeksiyonunda klinik ve tanı. Tabak F, Balık İ, Tekeli E. (eds). Viral Hepatit 2007. İstanbul Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Oban Matbaası, 2007, 220-226.
54. Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. Hepatology, 1999; 29: 1215-1219.
55. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, et al. Viral hepatitis C. Lancet, 2003; 345: 41-52.
56. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV related liver disease. Int J Med Sci, 2006; 3: 35-40.
57. Simmonds P, Bukh J, Combet C, et al. Consensus proposals for a unifield system of nonmenclature of hepatitis C virus genotypes. Hepatology, 2005; 42: 962-973.
58. Jeffers LJ, Coelho-Little ME, Cheinquer H, et al. Procollagen-III peptide and chronic viral C hepatitis. Am J Gastroenterol 1995;90:1437-1440.

59. Fraser JR, Laurent TC, Pertoft H, et al. Plasma clearance, tissue distribution, and metabolism of hyaluronic injected intravenously in the rabbit. Biochem J 1981;200:415-424.
60. Özgülle Ş, Şentürk H. Sarılıklı hastaya yaklaşımda görüntüleme. Hepato Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi, 2002; 28:27-35.
61. Tahan V, Kalaycı C. Kronik hepatit C güncel tedavisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E. (eds). Viral Hepatit 2007. İstanbul Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Oban Matbaası, 2007, 246-254.
62. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med, 2002;347:975-982.
63. Sonsuz A. Karaciğer Fonksiyon Testleri. Tekeli E, Balık İ. (eds). Viral Hepatit 2003, Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD), İstanbul, 2003, 478-486.
64. Marshall K. Laboratory tests, Schiff L, Schiff BR. (eds). In: Disease of the Liver, 7th ed, J.B Lippincott Company, 1993, Philadelphia.
65. Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. Expert Opin Biol Ther, 2003; 3: 705-713.
66. Chen XD, Lei T, Xia T, et al. Increased expression of resistin and tumour necrosis factor-alpha in pig adipose tissue as well as effect of feeding treatment on resistin and cAMP pathway. Diabetes Obes Metab, 2004;6: 271-279.
67. Wisse BE, Ogimoto K, Morton GJ, et al. Physiological regulation of Hypothalamic IL-1β gene expression by leptin and glucocorticoids: implications for energy homeostasis. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2004; 287: 1107-1113.
68. Deplanque D. Cell protection through PPAR nuclear receptor activation. Therapie, 2004; 59: 25-29.
69. Steffes MW, Gross MD, Schreiner PJ, et al. Serum adiponectin in young adults-interactions with central adiposity, circulating levels of glucose, and insulin resistance: the CARDIA study. Ann Epidemiol, 2004; 14: 492- 498.
70. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. Biochem Biophys Res Commun, 1999; 257: 79-83.
71. Mallamaci F, Zoccali C, Cuzzola F, et al. Adiponectin in essential hypertension. J Nephrol, 2002; 15: 507-511.

72. Emral R. Adiponektin ve diğer sitokinler. Türkiye Klinikleri J Med Sci, 2006; 26: 409-420.
73. Looker HC, Krakoff J, Funahashi T, et al. Adiponectin concentrations are influenced by renal function and diabetes duration in Pima Indians with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab, 2004; 89: 4010-4017.
74. Raji A, Gerhard-Herman MD, Warren M et al. Insulin resistance and vascular dysfunction in nondiabetic Asian Indians. J Clin Endocrinol Metab, 2004; 89: 3965-3972.
75. Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H, et al. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-Ay obese mice. Hepatology. 2004; 40: 177-184.
76. Chinetti G, Zawadski C, Fruchart JC, et al. Expression of adiponectin receptors in human macrophages and regulation by agonists of the nuclear receptors PPARalpha, PPARgamma, and LXR. Biochem Biophys Res Commun. 2004; 314: 151-158.
77. Combs TP, Berg AH, Obici S, et al. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp 30. J Clin Invert, 2001; 108: 1875-1881.
78. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. Proc Natl Acad Sei USA, 2001; 98: 2005-2010.
79. Pei D, Jones CN, Bhargava R, et al. Evaluation of octreotide to assess insulin-mediated glucose disposal by the insulin suppresion test. Diabetologia, 1994; 37: 843-845.
80. Leblebicioglu H, Eroglu C, et al. Acute hepatitis B virus infection in Turkey: epidemiology and genotype distribution. Clinical Microbiology and Infection, 2004; 10: 537-541.
81. Sentürker Güldas N, Abacıoglu YH. S-Gene Sequences and Genotype-Related Restriction Sites in Hepatitis B Virus Carriers in Turkey. Infection, 2004; 32: 334-339.
82. Thomas DL, Mahley RW, Badur S, et al. The epidemiology of hepatitits C in Turkey. Infection, 1994; 22: 411-414.

83. Jonsson JR, Barrie HD, O'Rourke P, et al. Obesity and steatosis influence serum and hepatic inflammatory markers in chronic hepatitis C. Hepatology, 2008; 48: 80-87.
84. Peksen Y, Canbaz S, Leblebicioglu H, et al. Primary care physicians' approach to diagnosis and treatment of hepatitis B amd hepatitis C patients. BMC Gastroenterology, 2004; 4: 1-6.
85. Ökten A. Türkiye'de Kronik Hepatit, Siroz ve Hepatosellüler Karsinoma Etiyolojisi. Güncel Gastroenteroloji, 2003; 7: 187-191.
86. Tüzün N. HCV İnfeksiyonunun Türkiye Açısından Önemi. Epidemiyoloji Ve Projeler 11-13 Ocak 2008, The Marmara Hotel, İstanbul; 1-3 Sayfa
87. Mert A. İnaktif HBsAg taşıyıcılığı. Tabak F, Balık İ, Tekeli E. (eds). Viral Hepatit 2007. İstanbul Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Oban Matbaası, 2007, 148-159.
88. Balık İ. Kronik hepatit B'nin seyri ve interferon tedavisi. Tekeli E, Balık İ. (eds). Viral Hepatit 2003. Viral Hepatitle Savaşım Derneği. 1. baskı, Karakter color A.Ş, İstanbul, 2003; 135-155).
89. Escudero A, Rodríguez F, Serra MA, et al. Pegylated a-interferon-2a plus ribavirin compared with pegylated a-interferon-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C virus: Prospective, non-randomized study. J Gastroenterol Hepatol, 2008; 23: 861-866.
90. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. Blood, 2000; 96: 1723-1732.
91. Kara B, Gunesacar R, Doran F, et al. Correlation of serum adiponectin levels and hepatik steatosis in hepatitis C virus genotipe 1 infection. Adv Ther, 2007; 24: 972-982.
92. Zografos TA, Liaskos C, Rigopoulou EI, et al. Adiponectin: a new independent predictor of liver steatosis and response to IFN-alpha treatment in chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol. 2008; 103: 605-14.
93. Karaduman M, Sengul A, Oktenli C, et al. Tissue levels of adiponectin, tumour necrosis factor-alpha, soluble intercellular adhesion molecule-1 and heart-type fatty acid-binding protein in human coronary atherosclerotic plaques. Clinical Endocrinology 2006, 64: 196-202.

94. Yang WS, Lee WJ, Funahashı T, et al. Weight reduction ıncreases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. J Clin Endocrinol Metabol, 2001; 86: 3815-3819.
95. Bogan JS, Lodish HF. Two Compartments for insulin-stimulated exocytosis in 3T3-L1 adipocytes defined by endogenous ACRP30 and GLUT4. J Cell Biol, 1999; 146: 609-620.
96. Hivert MF, Sullivan LM, Fox CS, et al. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor-alpha with insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab, 2008; 93: 3165-3172.
97. Caranti DA, Lazer S, Damaso AR, et al. Prevalence and risk factors of metabolic syndrome in Brazilian and Italian obese adolescents: a comparison study. Clin Pract, 2008; 62; 1526-1532.
98. Cavaghan MK, polonsky KS. Insulin secretion in vivo. In Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ (eds). Joslin's Diabetes Mellitus. 14 th edition. Joslins Diabetes Center, Boston, 2005, 109-124.
99. Ludwiczek O, Kaser A, Novic D, et al. Plasma levels of interleukin-18 and interleukin-18 binding protein are elevated in patients with chronic liver disease. J Clin Immunol, 2002; 22: 331-337.
100. Kaser S, Moschen A, Kaser A, et al. Circulating adiponectin reflects severity of liver disease but not insulin sensitivity in liver cirrhosis. Journal of Internal Medicine, 2005, 258:274-280.
101. Combs TP, Berg AH, Obici S, et al. Endogeneous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp 30. J Clin Invest, 2001; 108: 1875-1881.

Ek-1

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bir araştırma çalışmasından önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarda söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı Soyadı :
İmzası :
Adresi :
Tef :
Açıklama yapan Araştırmacının Adı Soyadı : Dr. Sevtap ÇELEBİ
İmzası :

BİLGİLENDİRME METNİ

Bu çalışmada kronik hepatit B veya C tanısı almış hasta grubu olan sizlerin yatış anında rutin tetkik için ve tedaviniz tamamlandıktan sonra kontrolünüzde alınacak olan kan örneklerinde "adiponektin" olarak bilinen bir hormonun düzeyi tespit edilerek tedavi ile değişip değişmediği araştırılacaktır.

Çalışmanın sonuçlarını yaklaşık bir buçuk yıl sonra öğrenebilirsiniz.

Bu çalışma sonucunda kronik hepatitli hastaların tedavisinde kullanılan uzun etkili interferonun serum "adiponektin" seviyesinde değişiklik yapıp yapmadığını ve interferon tedavi etkinliğini göstermede "adiponektin"in bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağı araştırılacaktır.

Bu çalışmayı istediğiniz zaman reddedebilirsiniz. Çalışma başladıktan sonrada istediğiniz zaman çekilebilme hakkına sahip olduğunuzu bilmelisiniz.

Ayrıca bizler tarafından çalışma için uygun olgu olmadığınız zaman sizin rızanız olmadan da çalışma dışı bırakılabilirsiniz.

Çalışma yaklaşık 20 kronik hepatitli hastayı kapsayacaktır.

Ek-2

HASTA TAKİP FORMU

Hastanın adı soyadı	:	
Yatış tarihi ve protokol	:	
Adres	:	
Telefon no	:	
Yaş	:	
Cinsiyet	: E	K
Kilo / Boy	:	
	1. değerler	2. değerler
BKİ		BKİ
Glukoz		Glukoz
Adiponektin		Adiponektin
Glukoz		Glukoz
İnsülin		İnsülin
ALT		ALT
HOMA-IR		HOMA-IR
HBeAg		HBeAg
HBVDNA		HBVDNA
HCVRNA		HCVRNA
İnsülin salınımını veya glükoz toleransını etkileyen ilaç kullanımı ( ), renal fonksiyonları bozuk ( ), kalp hastalığı veya diyabet hikayesi ( ) Not V: Var, Y: Yok		
Dr. Sevtap Çelebi tarafından çalışma hakkında bilgilendirildim. Çalışma kapsamına alınmayı kabul ediyorum		
Ad soyad ve imza		