

**T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ**

**İNFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI**

**Anabilim Dalı Başkanı**

**Prof.Dr.Mehmet BİTİRGEN**

**KRONİK HEPATİT B'Lİ HASTALARDA SERUM LEPTİN DÜZEYİ  
İLE KARACİĞER FİBROZİSİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Vildan FIRAT**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı  
Prof.Dr. Emel TÜRK ARIBAŞ**

**KONYA  
2010**

## 1. İÇİNDEKİLER

1. İÇİNDEKİLER.....	i
2. KISALTMALAR.....	iii
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
4. GENEL BİLGİLER.....	2
4.1. HEPATİT B.....	2
4.1.1. VİROLOJİ.....	2
4.1.2. EPİDEMİYOLOJİ VE BULAŞ YOLLARI.....	3
4.1.3. ÜLKEMİZDE HBV SEROPREVALANSI.....	6
4.1.4. HEPATİT B VİRÜS ENFEKSİYONUNDA KLİNİK.....	6
4.1.5. HBV ENFEKSİYONUNDA MİKROBİYOLOJİK TANI.....	11
4.1.5.i. SEROLOJİK TANI YÖNTEMLERİ.....	11
4.1.6. KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİ.....	15
4.1.6.i. HBEAG POZİTİF HASTALARDA TEDAVİ KRİTERLERİ.....	15
4.1.6.ii. HBEAG NEGATİF HASTALARDA TEDAVİ KRİTERLERİ.....	16
4.1.7. TEDAVİDE KULLANILAN İLAÇLAR.....	17
4.1.7.i. İNTERFERON ALFA.....	17
4.1.7.ii. LAMİVUDİN.....	20
4.1.7.iii. ADEFOVİR DİPİVOKSİL.....	21
4.1.7.iv. ENTEKAVİR.....	22
4.1.7.v. TENOFOVİR.....	22
4.1.7.vi. TELBİVUDİN.....	23
4.1.7.vii. EMTRİSİTABİN.....	23

4.2. KARACİĞER FİBROZİSİ.....	23
4.2.1. KARACİĞER HİSTOLOJİSİ.....	23
4.2.2. KARACİĞER FİBROZİSİNİN PATOGENEZİ.....	24
4.3. LEPTİN.....	26
4.3.1. LEPTİNİN İNFLAMASYON VE İMMÜN SİSTEMDEKİ ROLÜ.....	27
4.3.2. LEPTİNİN KARACİĞER FİBROZİSİ İLE İLİŞKİSİ.....	29
5. GEREÇ VE YÖNTEM .....	30
6. BULGULAR.....	33
7. TARTIŞMA.....	37
8. ÖZET.....	44
8.1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	44
8.2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	44
8.3. BULGULAR.....	44
8.4. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	44
8.5. ANAHTAR KELİMELER .....	44
9. ABSTRACT.....	45
9.1. INTRODUCTION.....	45
9.2. MATERIALS AND METHODS.....	45
9.3. RESULTS.....	45
9.4. DISCUSSION AND CONCLUSION.....	45
9.5. KEY WORDS.....	45
10. KAYNAKLAR.....	46
11. TEŞEKKÜR.....	51

## 2. KISALTMALAR

- HBV DNA: Hepatit B virüs deoksiribonükleik asit  
HBsAg: Hepatit B surface (yüzey) antigen  
HBeAg: Hepatit B 'e' antijeni  
Anti HBe: Hepatit B e antikoru  
HBcAg: Hepatit B 'core' (çekirdek) antigen  
IFN: İnterferon  
NA: Nükleozid analogları  
RIA: Radioimmunassay  
ELISA: Enzyme-linked immun assay  
Anti HBc IgM: Hepatit B core antikoru immünglobulin M  
Anti HBc IgG: Hepatit B core antikoru immünglobulin G  
HBIG: Hepatit b immünglobulini  
pre-C: pre-cor  
HSK: Hepatosellüler kanser  
BY: Biyokimyasal yanıt  
VY: Virolojik yanıt  
HY: Histolojik yanıt  
PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu  
ALT: Alanin aminotransferaz  
AST: Aspartat aminotransferaz  
NÜS: Normalin üst sınırı  
Peg IFN- $\alpha$ : Pegile interferon alfa  
LAM: Lamivudin  
ADV: Adefovir  
ETV: Entekavir  
LdT: Telbivudin  
MU: Milyon ünite  
IU: International (uluslar arası) unit  
PEG: Polietilen glikol

TdF: Tenofovir disokproksil fumarate  
FTC: Emstrabisin  
KC: Karaciğer  
HSH: Heptik stellat hücreler  
KHB: Kronik hepatit B  
KHC: Kronik hepatit C  
ESM: Ekstrasellüler matriks  
mRNA: Messenger (haberci) Ribonükleik asit  
TGF- $\beta$ : Transforming growth factor- $\beta$  (dönüştürücü büyüme faktörü)  
PDGF: Platelet derived growth factor (trombosit kökenli büyüme faktörü)  
SMA: Smooth muscle actin (düz kas aktini)  
AT-II: Antiyotensin-II  
IL-1: İnterlökin-1  
IL-6: İnterlökin-6  
IL-11: İnterlökin-11  
TNF- $\alpha$ : Tümör nekrozis faktör-  $\alpha$   
CTGF: (bağ doku büyüme faktörü)  
NASH: Non-alkolik hepatosteatoz  
kD: kilo Dalton  
Th1: T helper-1 (yardımcı T lenfosit hücresi-1)  
KVH: Kronik viral hepatit  
HIV: Human immunodeficiency virus (İnsan immün yetmezlik virüsü)  
SPSS: Statistical package for social sciences (sosyal bilimler için istatistik paketi)  
VKİ: Vücut kitle indeksi  
HAİ: Histolojik aktivite indeksi

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ:

Karaciğer fibrozisi; bir çok kronik karaciğer hastalığında görülebilen, kollajen dahil ekstrasellüler matriks proteinlerinin aşırı birikimi ile oluşan bir patolojidir. Karaciğer fibrozisinin ilerlemesiyle siroz, karaciğer yetmezliği, portal hipertansiyon gelişir ve sıklıkla karaciğer transplantasyonu gerekir. Hepatit B ve C; karaciğer fibrozisine yol açabilen kronikleşme riski taşır ve sonuçta karaciğer sirozu ve primer karaciğer kanserine neden olabilir. Karaciğer fibrozisi düzeyinin belirlenmesi; hastalığın evrelendirilmesinde ve tedavi kararı verilmesinde değerlidir. Karaciğer fibrozisinin belirlenmesinde altın standart karaciğer biyopsisidir, ancak invaziv bir yöntem olup düşük de olsa bazı riskler taşımaktadır. Son yıllarda karaciğer biyopsisine alternatif olabilecek çeşitli serum belirteçleri ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır ve bazıları klinik kullanıma girmiştir.

Leptin; esas olarak beyaz yağ hücrelerinden dolaşıma salınan, 16-kD ağırlığında, glikozile olmamış bir proteindir. Leptin düzeyleri yağ doku kütlesi ile ilişkilidir ve merkezi sinir sisteminde iştahsızlık ve enerji tüketiminde artışa neden olan olan sinyal görevi görmektedir. Leptinin karaciğer fibrogenezi dahil bir çok fonksiyonu bulunmaktadır. Leptinin karaciğerdeki profibrogenik etkisi çeşitli hayvan çalışmalarında gösterilmiş, insanlarla yapılan çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar alınmıştır.

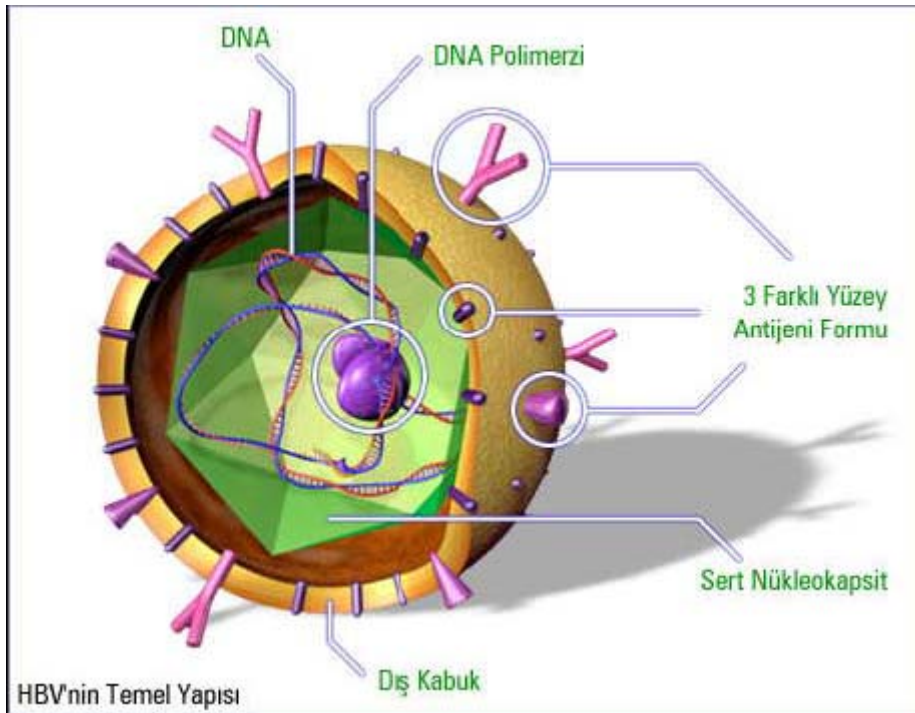
Bizim çalışmamızın amacı; KHB (Kronik hepatit B) hastalarında karaciğer fibrozisinin derecesi ile serum leptin düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığını göstermek ve karaciğer biyopsisine alternatif olarak kullanılacak bir belirteç olup olmadığını anlaşılmasına katkıda bulunmaktır.

## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. HEPATİT B

#### 4.1.1. Viroloji

Hepatit B virüsü, hepadnavirüs ailesinin Orthohepadnavirus genusunda yer alır. Kısmen çift sarmallı dairesel bir DNA genomu içeren ikozohedral bir nükleokapsidi olan, 42 nm çaplı, zarflı bir viriondur (1,2) (Şekil 1). 3200 nükleot(z)idden oluşan genomik yapısı nedeni ile bilinen en küçük DNA virüsüdür. Elektron mikroskobu ile incelendiğinde küresel şekilde, ortada çekirdek (kor), etrafında zarf (yüzey antijeni) olan komplet virüs (Dane partikülü) veya sadece zarf proteininden oluşan içinde nükleik asit bulunmayan non-infektif küresel ve tübüler yapılar görülebilir. Kanda en fazla küresel şekilde yüzey antijeni (HBsAg) tespit edilir (1-5).



## Şekil 1. HBV'nin temel yapısı

HBV ile enfekte olan hastaların kanında üç ayrı partikül gösterilmiştir:

1. Dane partikülleri: Yaklaşık 42 nm çapında, tam bir virion yapısında, küresel şekilli, infektif özelliktedir.
2. Yaklaşık 22 nm çapında, nükleik asit içermeyen, küresel şekilde, non infektif partiküller
3. 22 nm çapında , nükleik asit içermeyen, tübüler şekilde, non infektif partiküller (3-5).

HBV DNA, 3200 nükleotid taşıyan uzun (L veya negatif) ve 1800-2700 nükleotid içeren kısa (S veya pozitif) zincir olmak üzere iki sarmaldan oluşmuştur (4). HBV'nda genetik bilginin tümü uzun sarmal üzerinde kodlanmıştır ve S,C,X,P kısaltmaları ile gösterilen dört değişik protein kodlayan nükleik asit dizisine (opening reading frame: ORF) sahiptir (3-5).

HBV'nin; ortak "a" determinantı taşıyan (S proteini determinantları), 9 grupta incelenen serotipleri ve A'dan H'ye kadar gruplandırılmış olan sekiz genotipi vardır. Doğu Asya ülkelerinde genotip B ve C'nin prevalansı yüksektir ve bu ülkelerde vertikal geçiş ön plandadır. C genotipinin daha ağır karaciğer hasarı ile ilişkisi bulunmuştur (4,6). Genotip A ve D'nin dominant olduğu Akdeniz ve Sahra altı Afrika ülkelerinde horizontal geçiş daha önemlidir (4).

### 4.1.2. Epidemiyoloji ve Bulaş Yolları

HBV enfeksiyonu önemli bir küresel sağlık problemi olup, tüm dünyada 2 milyar kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir (Şekil.2). Bunlardan 400 milyonu kronik olarak enfekte olup yaklaşık olarak yıllık 1 milyon kişi HBV ilişkili karaciğer hastalığından ölmektedir (1-7).





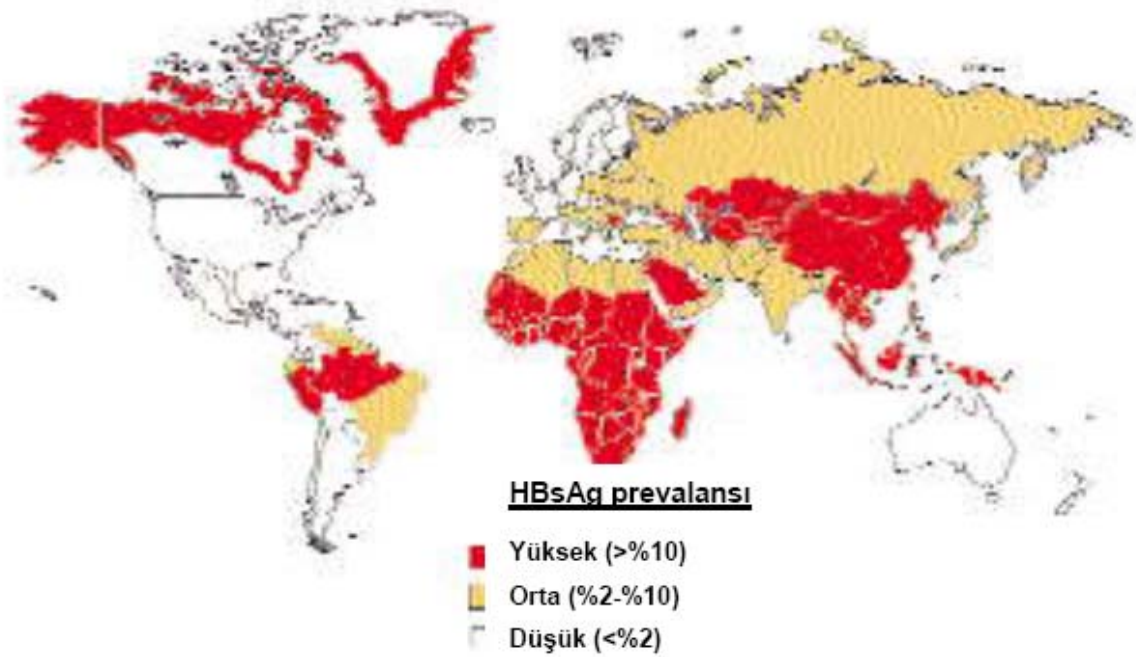
Şekil.2. HBV genotiplerinin coğrafik dağılımı

HBV, akut ve kronik hepatitin önemli nedenlerindedir. HBV'nin endemik olduğu Afrika, Asya ve Akdeniz ülkelerinde yüksek oranda kronik HBV enfeksiyonuna rastlanılmaktadır. Dünyada 400 milyona yakın HBV taşıyıcısı bulunmaktadır (7).

HBV endemisi dünyada 3 ayrı bölgeye ayrılır (Tablo 1). HBsAg sıklığının %2'den az olduğu "düşük endemi" bölgeleri: Batı Avrupa, Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa ve Avustralya'dır. Bunlarda enfeksiyon erişkin yaşta alınır, bulaş cinsel yoldadır ve riskli gruplar; uyuşturucu alışkanlığı olanlar, homo ve heteroseksüellerdir. "Orta endemi" bölgeleri: Güney ve Doğu Avrupa, Güney ve Orta Amerika, Ortadoğu Japonya'dır. HBsAg sıklığı %2-10 arasındadır (Şekil.3). Bulaş, daha çok çocukluk ve yeni doğan çağlarındadır. Riskli gruplar HBsAg pozitif ailelerin çocukları ve yeni doğanlardır. Temel bulaşma yolu horizontaldir. "Yüksek endemi" bölgeleri: Afrika, Güneydoğu ve Uzakdoğu Asya ile Pasifik adalarıdır. HBsAg sıklığı %10'dan daha fazladır. Temel bulaşma yolu vertikal daha sonra horizontaldir. Riskli gruplar ise yeni doğanlardır (8,9).

Tablo 1. Dünyada HBV Endemisite Bölgeleri

Özellik	Yüksek endemisite	Orta endemisite	Düşük endemisite
HBsAg pozitiflik oranı(%)	8	2-7	2
Kronik infeksiyon oranı (%)	5-20	2-5	0.1-2
Bölgeler	Güneydoğu Asya, Çin, Alaska, Eskimo bölgesi, Sahra altı Afrika	Doğu Avrupa, Akdeniz bölgesi, Orta Asya, Latin ve Güney Amerika, Ortadoğu	ABD, Kanda, Batı Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda
İnfeksiyonun alındığı yaş	Perinatal, erken çocukluk dönemi	Çocukluk dönemi	Yetişkin yaş
Geçiş yolu	Maternal ve perinatal	Perkütan	Seksüel, perkütan



Şekil 3. HBV infeksiyonunun dünya üzerindeki dağılımı

(Kaynak 9'dan alınmıştır)

#### 4.1.3. Ülkemizde HBV Seroprevalansı

Türkiye’de HBV epidemiyolojisi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bunların sonucuna göre, ülkemizde yaklaşık 6,8 milyon sağlıklı kişide HBsAg pozitifliği vardır; antiHBs pozitifliği %30-40 arasında bulunmuştur. Türkiye’deki HBsAg seroprevalansı bölgeden bölgeye değişmek üzere %3.9-12.5 olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar orta derecede endemik bir bölgede olduğumuzu göstermektedir (2,9).

#### 4.1.4. Hepatit B Virus İnfeksiyonunda Klinik

**Akut Hepatit B:** Akut viral hepatitte infeksiyonun seyri inkübasyon dönemi, preikterik dönem, ikterik dönem ve konvelasan dönem olmak üzere dört kısımda incelenebilir (10). Akut hepatit B infeksiyonunun inkübasyon dönemi ortalama 4-28 haftadır, fakat bu süre 60-180 gün arasında olabilir. HBV infeksiyonunu 4 yaşın altındaki çocuklar %90, 30 yaşın üzerindeki yetişkinler ise 2/3 oranında asemptomatik olarak geçirmektedir (11). Akut HBV infeksiyonunu diğer akut viral hepatitlerden ayıran özgül bir klinik bulgu yoktur. Semptomatik akut hepatit B; hafif ve anikterik veya daha ciddi ve ikterle birlikte olabilir. Serum bilirubin düzeyi %2.5-3 mg üzerinde olduğunda sklerada ikter görülür. Bulantı, kusma, grip benzeri şikayetler, halsizlik ve yorgunluk, sağ üst kadranda ağrı en belirgin semptomlar arasındadır (12). Preikterik dönemdeki bu semptomlar genellikle 3-10 gün sürer. Bu dönemde ayrıca iştahsızlık, yemek ve sigaradan tikslenme hepatiti akla getirecek semptomlar arasındadır (10, 11).

Sarılığın başlaması ve koyu idrar çıkması ile ikterik dönem başlar. Hastaların bir kısmında birkaç gün süren (nadiren daha uzun sürebilir) hafif kaşıntı olur, koyu renkli idrar, açık veya çamur renginde dışkı görülür. Sarılığın süresi nadiren 4 haftayı geçer, genellikle 1-3 hafta sürer (10,11).

Fizik muayene bulguları genellikle nonspesifiktir. Sarılık, hepatomegali (%10), splenomegali (%5) ve lenfadenopati (%5) saptanabilir (13). Vaskülit, immün kompleks

nefriti, artrit, poliarteritis nodosa, Gianotti Hastalığı , glomerulonefrit, eritema nodosum, Gullain Barre Sendromu gibi immün kompleks fenomenini yansıtan ekstrahepatik bulgulara da rastlanabilir. Akut HBV infeksiyonu geçiren erişkin hastaların büyük çoğunluğu, tam olarak iyileşme gösterir. Akut HBV infeksiyonunun gidişatı konağın HBV'ye karşı sergilediği immün cevap ile bağlantılıdır. HBV ile infekte hepatositlerin nekrozu, viral replikasyonun gerçekleştiği HBV ile infekte hepatositlere karşı konağın immün aktivasyonun sonucudur. İmmünolojik aktiviteden, hepatosit yüzey membranında yer alan HBcAg'ye karşı yönelen konağın sitotoksik T hücreleri sorumludur. Virus direk sitopatik etkiye sahip olmadığı için HBV' ye karşı cevapta, hücre hasarı ve sağlam immün sistemin rolü çok önemlidir (10).

Primer infeksiyonda hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), inkübasyon periyodu sonrası kanda belirmeye başlar ve bunu kısa süre sonra HBV kor antijenine karşı antikorların (anti-HBc antikorları) kanda görülmesi izler. Bu antikorlar erken infeksiyonda esas olarak IgM tipi antikorlardır. Virüsün akut infeksiyonda mililitredeki miktarı  $10^9$ - $10^{10}$  viriyon civarındadır. Çoğu vakada serumda HbeAg saptanır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda Hbe Ag' nin pozitif saptandığı durumda hepatositlerin %100' ünün infekte olduğu gösterilmiştir. Dolayısı ile bu dönemde hem vertikal, hem de horizontal bulaş olasılığı çok yüksektir. Primer infeksiyonda T-hücre bağımlı immün cevap ortaya çıkana kadar alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinde yükselme görülmez. Bu cevap geliştikten sonra virüs titresi hem kanda, hem de karaciğerde düşmeye başlar. Sitolitik olmayan klirens mekanizmalarının gücü ile bağlantılı olarak masif hepatik hasar olmaksızın, bütün hepatositlerden infeksiyon temizlenebilir. İnfeksiyonun klirensi ile birlikte dolaşımda HBsAg ve HbeAg kaybolur. AntiHBs antikorları serumda saptanmaya başlar. Kendi kendine sınırlanmış bir infeksiyon kliniğinde, viral antijenlerin kaybından sonra ve

antiHBs antikollarının görölmesinden sonra dahi, kanda düşük düzeyde HBV DNA saptanabilir (14).

Akut hepatit B kliniğinde göröllebilen uzamış klinik seyirde; hafif semptomlar, anormal fizik ve laboratuvar bulgularını içeren hastalık süresi, 3-4 aydan 12 aya kadar sürebilir. Prognozu açısından klasik seyirden farklı olmamakla birlikte, uzamış akut hepatit B' yi kronik hepatit B' den ayırmakta sorun yaşanabilir. Uzamış klinik seyir olabileceği gibi, hepatit D virüsü ile koinfeksiyon veya kronikleşme de hatırdta tutulmalıdır.

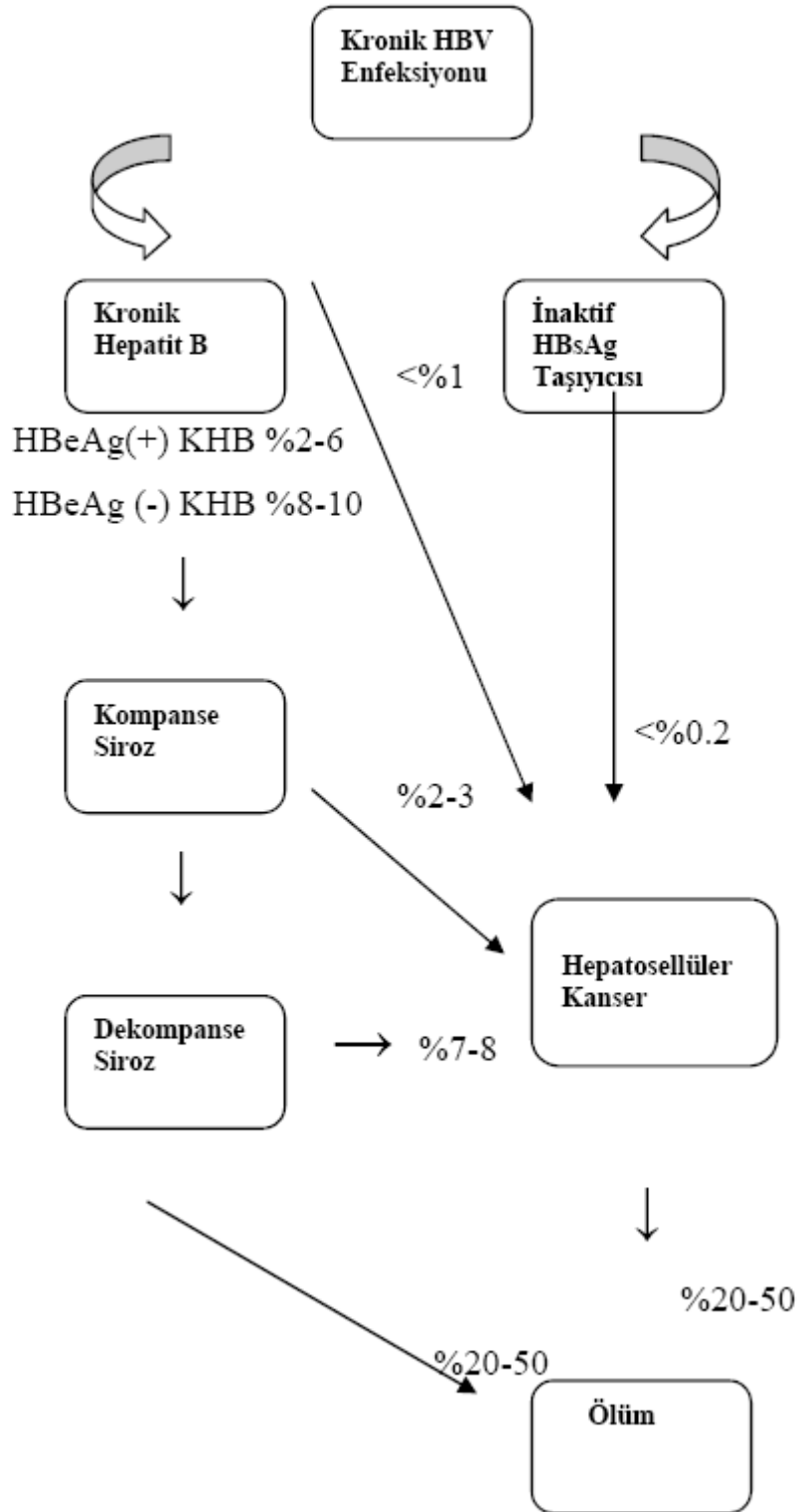
Akut hepatit B infeksiyonunun seyirinde bir diğere olası durum fulminan hepatittir. Prekor veya kor promotere mutasyonlara sahip virüslerle fulminan seyir ve kronikleşme arasında bağlantı olabileceği bildirilmiştir (15, 16). Ancak fulminan hepatit patogeneğinde tek faktörün bu olamayacağı, konağa ve virüse bağılı pek çok faktörün düşünölmesi gerektiği kanısına varılmıştır. Akut HBV infeksiyonuna eşlik eden HCV veya HDV infeksiyonu durumunda da fulminan seyir olasılığı yüksektir. İkteer başladıktan sonra genellikle 2 hafta içinde veya semptomları takiben ilk 8 hafta içerisinde gelişen hepatik ensefalopati, fulminan gidişin ilk bulgusu olabilir. %0.1 civarında göröllebilen bu klinik tabloda karaciğere yetmezliğı ve ensefalopati ile birlikte yüksek mortalite oranı dikkati çekmektedir. Uykuya meyil, dalgınlık halinden komaya kadar ilerleyebilen bilinç değışiklikleri, fizik muayenede flapping tremor, karaciğerde küçölme, serum transaminaz düzeyinde ani düşüş, protrombin zamanında uzama, oligüri, azotemi ve asit en önemli bulgulardandır (11).

**Kronik Hepatit B:** Akut infeksiyon sonrası, altı aydan uzun süreli HBs Ag pozitifliğı kronik hepatit B'nin en önemli göstergesidir. Bu durumda hem karaciğere, hem de kanda titresi değışmekle birlikte viremi devam eder. Karaciğerde hepatosit ölümüne eşlik eden inflamatuvar infiltratların varlığı kronik viral hepatit için karakteristiktir. HBV infeksiyonunun kronikleşme olasılığı, etkenin bulaş yoluna göre değışiklik gösterir. Yenidoğan ve infant döneminde infeksiyon kazanıldığında, %95 civarında kronikleşme görölürken, neonatal periyod sonrası ilk altı yaş içinde bu oran %30 civarındadır. İmmün tolerans dönemi olarak da adlandırılan bu dönemde virüsle infekte hepatositlere karşı yeterli cevap olmadığı için virüs yüksek miktarda çoğalmakta ancak, hepatositlerde hasar oluşmadığı için transaminaz yüksekliğı saptanmamaktadır. Bu hastalarda HbeAg pozitif olarak saptanır ve serokonversiyon olasılığı çok düşüktür. HBV infeksiyonu replikatif ve

non replikatif (veya düşük replikatif) faz olmak üzere, virüs-konak ilişkisine dayalı dinamik bir seyre sahiptir. Düşük endemisite gösteren bölgelerde infeksiyon; primer olarak adolesan ve erişkin çağda, cinsel ilişki veya intravenöz ilaç bağımlılığı, kan transfüzyonu gibi yollarla kazanılır. Bu yollarla erişkin çağda akut HBV infeksiyonu geçirildiğinde ise, hastaların sadece %3-5 kadarında ve genellikle erkek hastalarda kronik HBV infeksiyonu gelişir ve genellikle asemptomatik seyreder. Bu klinik tablo ‘inaktif HBs Ag taşıyıcılığı’ olarak anılır. Kronik infeksiyon gelişme oranındaki bu farklar etkenle karşılaşıldığında konağın immün cevabının gelişimi ile ilgilidir. Bu olguların bir kısmında virüsün prekor bölgesindeki mutasyon nedeni ile HbeAg yapılamaz. Eğer HBV DNA ve aminotransferaz düzeyleri yüksek ise HbeAg negatif kronik hepatit kliniği söz konusudur (17, 18). Kronik HBV infeksiyonunun doğal seyri Şekil.4.’ de görülmektedir.

Kronik viral hepatitli hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir ve hastalar genellikle infekte olduklarının farkında değildir. Hastaların bir kısmında halsizlik, yorgunluk, bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları gibi nonspesifik şikayetlere rastlanabilir. Ayrıca hastalarda anksiyete başta olmak üzere bir takım psikiyatrik semptomlar, endişe, düşüncelerini yoğunlaştırmada güçlük, kas gerginliği, uyku bozuklukları, depresyon görülebilir. Görülebilen diğer semptomlar ise; sarılık, örümcek nevüs, splenomegali, asit gibi son dönem karaciğer hastalığına ait bulgulardır, ya da karaciğer dışında etkilenen organların eşlik eden hastalıklarına aittir. Kronik hepatit B infeksiyonunda poliarteritis nodosa, vaskülitik raş, glomerulonefrit, ateş ve poliartralji gibi ekstrahepatik hastalıklar görülebilir. Kronik viral hepatit B’li olgular arasında, aminotransferaz düzeyleri yüksek ve viral replikasyon göstergeleri pozitif saptananlarda aktif viral replikasyon sürdüğü için hastalıkta sıklıkla ilerleme görülür. Kronik hepatit B infeksiyonunun en önemli komplikasyonları siroz, portal hipertansiyon, asit, özofagus varis kanaması, hepatorenal sendrom ve hepatosellüler karsinomdur. Bu olguların %15-20’ sinde 5 yıl içerisinde siroza ilerleme, sirozlu hastaların %20’ sinde ise hepatosellüler karsinom saptanır. Kronik HBV infeksiyonu olan olguların her yıl %1-10 kadarında spontan HbeAg/AntiHbe serokonversiyonu görülür ve genellikle karaciğer hastalığında alevlenme ile birlikte dir. Spontan HBsAg kaybı görülme olasılığı ise yılda %1-2 civarındadır (10).

Şekil.4. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri



(19 nolu kaynaktan alınmıştır)

#### 4.1.5. HBV İnfeksiyonunda Mikrobiyolojik Tanı

2000 ve 2006 yıllarında Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından gerçekleştirilen uzlaşma toplantılarında HBV infeksiyonu ile ilgili klinik terimlere ait tanımlar ve tanı kriterleri şunlardır:

##### **Tanımlar:**

\*Kronik Hepatit B: Hepatit B virusu ile sürekli infeksiyon sonucu karaciğerin kronik nekrozu ve inflamatuvar infeksiyonudur.

\*İnaktif HBsAg taşıyıcılığı: Karaciğerde nekroz ve inflamatuvar infeksiyon olmadan sürekli HBV infeksiyonu görülmesidir.

\*Hepatit B'nin akut alevlenmesi: Aminotransferaz aktivitesinde ara ara normalin üst sınırının 10 kat üzerine ve bazal değerini iki katına kadar gözlenen artışlardır.

\*Hepatit B'nin reaktivasyonu: Önceden inaktif HBsAg taşıyıcısı olduğu ya da gerilemiş hepatit B'si olduğu bilinen kişide aktif nekrozun ve inflamatuvar karaciğer hastalığının yeniden ortaya çıkışıdır.

\*HBeAg'nin temizlenmesi: Önceden HBeAg pozitif olan kişide HBeAg'nin kaybolmasıdır.

\*HBeAg'nin serokonversiyonu: Önceden HBeAg pozitif ve anti HBe negatif olan kişide, HBeAg'nin kaybolması ve anti HBe'nin pozitifleşmesidir (20-22).

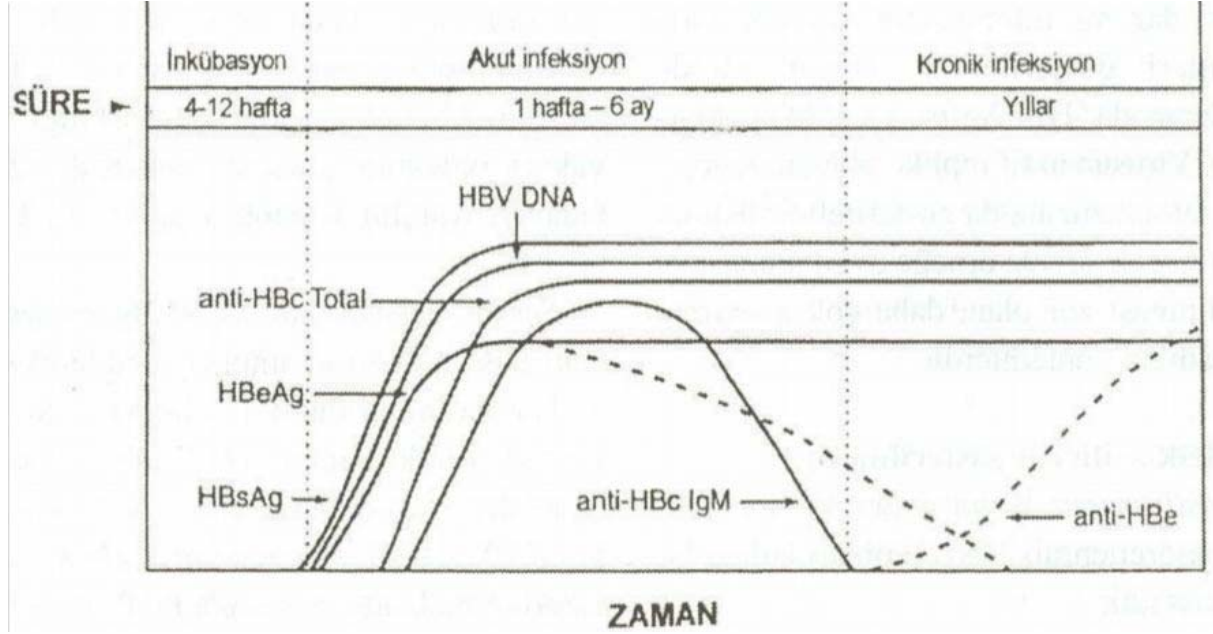
\*İnterferonlar (IFN) önceden belirlenen bir süre uygulanırken, nükleot(z)id analogları (NA) genelde belirli sonlanım noktalarına ulaşıncaya dek kullanılmalıdır.

**4.1.5.i. Serolojik Tanı Yöntemleri:** HBV ile infeksiyon oluştuğunda organizmada virüse ait çeşitli antijenlere (HBsAg, HBcAg, HBeAg) karşı antikorlar meydana gelmektedir. HBV infeksiyonlarının özgül tanısını hasta serumunda bu antijenlerin ve antikorların varlığı ile konulmaktadır. Bunların saptanması için günümüzde duyarlılığı, özgüllüğü ve verimliliği yüksek serolojik yöntemlerden faydalanılmaktadır. Bu amaçla geçmişte RIA yöntemleri kullanılırken, günümüzde ELISA testleri kullanılmaktadır. Bu testlerden; akut ve kronik



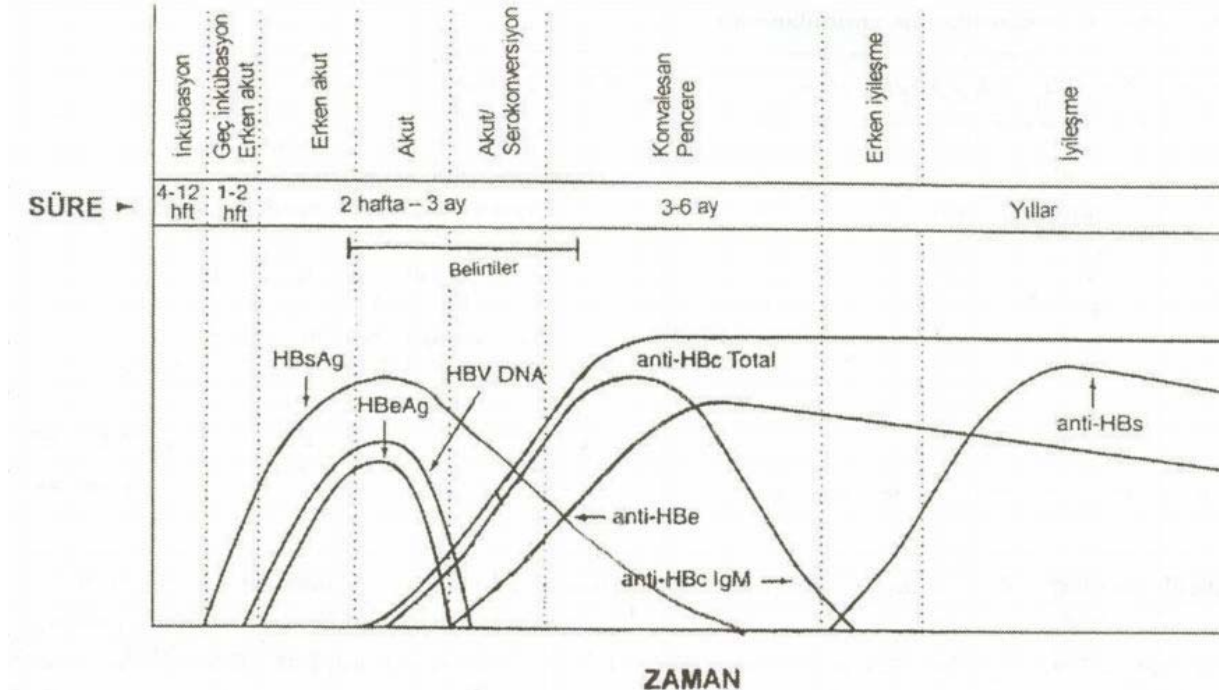
infeksiyonun ayırımında, infektivitenin değerlendirilmesinde, bağışıklık durumunun tayininde, kan ve organ vericilerinin taramasında yararlanılmaktadır (23) (Şekil.5, Şekil.6)

Şekil.5. Akut HBV infeksiyonunda serolojik parametreler



(28 no lu kaynaktan alınmıştır)

Şekil.6. Kronik HBV infeksiyonunda serolojik göstergeler



(28 no lu kaynaktan alınmıştır)

Akut HBV infeksiyonu sırasında HBsAg virüse ait ilk saptanan antijendir. HBsAg hastalık semptomları ortaya çıkmadan 3-5 hafta önce serumda saptanabilir düzeye ulaşmakta, seviyesi giderek yükselerek akut infeksiyon sırasında pik yapmakta ve iyileşme ile sonlanan olgularda 2-6 ay içinde azalarak ortadan kaybolmaktadır. Ortadan kaybolduktan bir süre sonra serumda buna karşı oluşan koruyucu antiHBs antikoru ortaya çıkmakta ve genellikle hayat boyu saptanabilir düzeyde kalmaktadır. Aslında akut dönemde antiHBs antikorumun oluşumunun daha erken dönemde meydana geldiği, ancak HBsAg fazlalığında oluşan immün komplekslerin bunu maskeleydiği düşünülmektedir. HBsAg' nin ortadan kaybolduğu ve henüz antiHBs antikorumun ortaya çıkmadığı döneme 'pencere dönemi' ismi verilmektedir. Bu dönemde hem HBsAg hem de antiHBs antikoru negatif olarak bulunmaktadır. Akut HBV infeksiyonundan sonra antiHBs antikorumun oluşması hastalığın iyileşme ile sonlandığını ve bağışıklığı göstermektedir. Kronik HBV infeksiyonlarında ise genellikle antiHBs antikoru saptanamamaktadır. AntiHBs; akut HBV infeksiyonu dışında, hepatit B aşılması sonrasında immün cevap olarak da oluşmakta veya hepatit B immünglobulini (HBIG) verilmesiyle, kan transfüzyonuyla ve anneden bebeğe pasif olarak

da transfer edilebilmektedir (pasif olarak alınan antikolar bir kaç ay içinde ortadan kaybolmaktadırlar). Serumda anti HBs seviyesinin 10 mIU/mL' nin üzerinde olması koruyucu bir bağışıklık seviyesini göstermektedir (10, 23-27).

Akut HBV infeksiyonundan sonra HBsAg serumda 6 aydan daha uzun süre pozitif olarak kalıyorsa, bu durum bize hastalığın kronikleştiğini düşündürmektedir. Bu antijenle ilgili diğer bir önemli nokta da; hasta serumunda HBsAg' nin saptanmasının bize HBV infeksiyonu olduğunu göstermesi ancak infeksiyonun akut mu yoksa kronik mi olduğunu ayırt ettirmemesidir. Bunun yanı sıra HBV aşılması sonrasında kısa bir süre için serumda HBsAg pozitifliği saptanabilmektedir, ancak olgunun izlenmesi durumunda HBV ile ilgili diğer göstergelerin ortaya çıkmaması ve kısa sürede HBsAg pozitifliğinin ortadan kaybolması ile akut infeksiyondan ayırt edilebilmektedir.

Akut infeksiyon sırasında genellikle HBsAg' nin ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra HBeAg ortaya çıkmakta ve HBsAg' den önce ortadan kaybolmaktadır. Serumda HBeAg' nin varlığı bulaşıcılık, infektivite ve aktif viral replikasyon ile ilişkilidir. HBeAg' nin ortadan kalkmasından (genellikle 12-14 haftada kaybolur) kısa bir süre sonra antiHBe antikoları ortaya çıkmaktadır. Bazı olgularda çok kısa bir süre sonra HBeAg ve anti HBe serumda birlikte pozitif bulunabilmektedir. AntiHBe antikolarının ortaya çıkması viral replikasyonun azaldığını ve hastalığın iyileşmeye doğru gittiğini göstermektedir. Ancak bazen beklenen bu durumların dışında tablolara rastlanmaktadır. Bunlardan birisi, HBV DNA' sının pre-kor (pre-C) bölgesinde meydana gelen mutasyon sonucu meydana gelen mutant suşların meydana getirdiği infeksiyon sırasında hastada antiHBe pozitifliğine rağmen aktif viral replikasyonun mevcut olduğu bir infeksiyon tablosunun görülebilmesidir. Bir diğer nadir görülen durum da, hastada HBeAg' nin sentezlenmemesine rağmen serumda aktif viral replikasyonun göstergesi olan HBV DNA' nın saptanmasıdır. Yani, hastalarda bazen serumda antiHBe' nin varlığı aktif viral replikasyonun bittiğini göstermemekte veya bunun aksine HBeAg varlığına rağmen aktif viral replikasyon olmayabilmektedir.

HBeAg' nin serumdaki varlığının 3-4 aydan uzun sürmesi kronik HBV infeksiyonuna gidişi ifade etmektedir. Kronik HBV infeksiyonunda HBeAg' nin pozitifliğini sürdürmesi ağır karaciğer hastalığı gelişmesi riskini artırmaktadır.

HBe Ag; erken dönem de hızla spesifik antikoru ile birleştiği için serumda saptanması güçtür. Bu nedenle kor bölgesi serolojisi için antiHBe antikoları kullanılmaktadır. AntiHBe, HBsAg saptandıktan kısa bir süre sonra, antiHBs ortaya çıkmadan önce görülmektedir. Başlangıçta antiHBe' nin hakim immünoglobulin sınıfı IgM' dir. Anti HBeIgM infeksiyon

başladıktan birkaç hafta sonra pik seviyelere ulaşır, sonra titresi azalmaya başlar ve ortaya çıktıktan 4-8 ay (bazen 12 ay) sonra ortadan kaybolur (28).

#### **4.1.6. Kronik Hepatit B Tedavisi**

Kronik hepatit B tedavisinin amaçları, kalıcı viral replikasyonun baskılanması ve karaciğer hastalığının iyileştirilmesidir. En önemli amaç; siroz oluşumunu, karaciğer yetmezliğini ve hepatosellüler kanser (HSK) gelişimini önlemektir. Tedaviye yanıtta bakılan parametreler ALT'nin normalleşmesi, serum HBV DNA düzeylerinde düşüş, anti-HBe oluşsun veya oluşmasın HbeAg'nin kaybı ve karaciğer histolojisinde iyileşmedir. KHB tedavisine yanıt; biyokimyasal yanıt (BY), virolojik yanıt (VY) ve histolojik yanıt (HY) olarak kategorize edilebilir (21). İnterferonlar (IFN) önceden belirlenen bir süre uygulanırken, nükleot(z)id analogları (NA) genelde belirli sonlanım noktalarına ulaşıncaya dek kullanılmalıdır. Tablo.2. de KHB tedavisi için önerilen seçenekler özetlenmiştir. Yaklaşımındaki farklılık IFN'in ek immünmodülatör etkisinden kaynaklanmaktadır. HbeAg pozitif hastalarda, eğer tedavi HbeAg serokonversiyonundan sonra kesilirse, bugün için onaylanmış antiviral ajanlarla hastaların %50 ile %90'ında virüsler baskılanabilmektedir. HbeAg negatif hastalarda ise , HBV DNA düzeyleri bir yılı aşkın süre boyunca polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile saptanmayacak kadar düşük düzeylere inse bile infeksiyon tekrarlayabilmektedir; bu nedenle de tedavinin kesileceği sonlanım noktası belirsizdir ( 20, 21, 29).

##### **4.1.6.i. HbeAg pozitif hastalarda tedavi kriterleri:**

- \*HBeAg pozitif, HBV DNA >20.000 IU/ml ve normal ALT düzeyi;
- \* ALT her 3-6 ayda bir, eğer yükselirse daha sık ölçülmeli
- \*Eğer ALT düzeyleri normalin üst sınırınının 1-2 kat üzerindeyse, ALT düzeylerini 1-3 ayda bir tekrar ölçerek; hastanın yaşı >40 ise, ALT bir dizi testte sınırda ya da hafif yüksek bulunuyorsa karaciğer biyopsisi

uygulanabilir. Biyopside orta/şiddetli enflamasyon ya da ciddi fibrozis gözlenirse tedavi uygulanabilir.

\*Eğer 3-6 ayda süresince ALT değerleri normalin üst sınırının 2 kat üzerinde ve HBeAg pozitif, HBV DNA >20.000 IU/ml ise, karaciğer biyopsisi ve tedavi uygulanabilir.

\*İlgili popülasyonda HSK taraması yapılabilir.

#### **4.1.6.ii. HBeAg negatif hastalarda tedavi kriterleri:**

- \*Altı aydan uzun süren HBsAg pozitifliği
- \*Oniki aydan uzun süren HBeAg negatifliği ve anti-HBe pozitifliği
- \*HBV DNA'nın >2000 IU/ml'den yüksek oluşu
- \*Sürekli veya aralıklı ALT yüksekliği
- \*Karaciğer biyopsisinde histolojik aktivite indeksinin dört veya üzerinde oluşu (30)

Tablo.2. Kronik hepatit B tedavisi için öneriler

HBe Ag	HBV DNA	ALT	Tedavi önerileri
+	>20.000 IU/ml	≤ 2xNÜS	Mevcut tedavi ile düşük etkinlik. İzleme alın. ALT yükselince tedaviyi düşün. >40 yaş, ALT sürekli ≥ 2xNÜS ya da ailede HSK öyküsü varsa biyopsi düşün. HBV DNA >20.000 IU/ml ve biyopside orta şiddetli inflamasyon veya dikkate değer fibrozis saptanmışsa tedaviyi düşün.
+	>20.000 IU/ml	>2xNÜS	3-6 ay gözleyin. HBeAg kendiliğinden kaybolmuyorsa tedavi edin. Tedavi öncesinde, kompanse edilebilirse, karaciğer biyopsisini düşünün. İkterik tablo veya kinik yetmezlik durumunda hemen tedavi edin. Başlangıç tedavisi olarak IFN- $\alpha$ /Peg IFN- $\alpha$ , LAM, ADV, ETV ya da LdT kullanılabilir. LAM, LdT yüksek direnç oranları nedeniyle tercih edilmez. Tedavinin sonlanım noktası – HBeAg'den anti Hbe'ye serokonversiyon. Tedavi süresi IFN- $\alpha$ için 16 hafta, Peg IFN- $\alpha$ için 48 hafta, LAM, ADV, ETV ,LdT için en az bir yıl, HBeAg serokonversiyonundan sonra en az 6 ay daha sürdürün.
-	>20.000 IU/ml	> 2xNÜS	Başlangıç tedavisi olarak IFN- $\alpha$ /Peg IFN- $\alpha$ , LAM, ADV, ETV ya da LdT kullanılabilir. LAM, LdT yüksek direnç oranları nedeniyle tercih edilmez. Tedavinin sonlanım noktası tanımlı değildir.Tedavi süresi IFN- $\alpha$ /Peg IFN- $\alpha$ için 1 yıl, LAM, ADV, ETV , LdT için > 1 yıl.
-	>2000 IU/ml	1->2xNÜS	Karaciğer biyopsisi düşünün ve biyopside orta/ şiddetli nekroinflamasyon veya dikkate değer fibrozis saptanırsa tedavi edin.
-	≤2000 IU/ml	≤ NÜS	Gözleyin ,eğer ALT veya HBV DNA yükselirse tedavi edin.

#### 4.1.7. Tedavide Kullanılan İlaçlar

**4.1.7.i. İnterferon alfa( $\alpha$ ):** IFN  $\alpha$ ; immünomodulatör, antiviral ve antiproliferatif etkileri olan ve doğal olarak vücutta sentezlenen bir sitokindir. IFN  $\alpha$ ' nın terapötik etkinliği klinikte genellikle ALT düzeylerinde başlangıç düzeyine göre en az 2 kat artışla kendini gösterir. Bu alevlenme, sıklıkla virolojik yanıtın önce gerçekleşir.

Standart veya Pegile-İnterferon  $\alpha$  (PEF-IFN) tedavisinin asıl amacı uzun süreli remisyon, dolayısıyla da tedavi sürecin bitmesini sağlamaktır. Uzun süreli yanıt; HBeAg serokonversiyonu veya HBV DNA' nın tespit edilemeyecek seviyelere kalıcı olarak

düşmesi; tedavi verilen hastaların yaklaşık olarak %30' unda gözlenir (31,32). Bu yanıt veren hastalarda uzun vadede HBsAg kaybı ihtimali göreceli olarak yüksektir.

**Standart IFN kullanımı:** Standart IFN- $\alpha$  1992' de HBV tedavisinde kullanılabilen bir ajan olarak kabul edildi. IFN- $\alpha$ ; 5 MU-10 MU arasında değişen dozlarda haftada 3 kez veya gün aşırı olarak uygulanır. Yapılan bir metaanaliz çalışmasında, standart IFN  $\alpha$  ile tedavi edilen HBeAg pozitif hastalarda tedavi almayanlarla kıyaslandığında sonuçlarda anlamlı olarak düzelme gösterilmiştir. Sıklıkla fibrotik değişikliklerde tam remisyon gözlenmiştir ve bu da genellikle HBsAg kaybı ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca hepatik dekompanzasyonun derecesinde azalma, HSK gelişimi ve karaciğer ilişkili ölümlerde de azalma gözlenmiştir. HBeAg negatif KHB' li hastaların standart IFN ile tedavisinde ALT düzeylerinde ve HBV DNA düzeylerinde de anlamlı bir azalma gösterilmiştir. Ancak bu hastalarda sıklıkla tedavi sonrasında ALT düzeylerinde ve viral yükte artışla kendini gösteren relaps gözlenmiştir (%25-89). Relaps oranı kısa süreli tedavilerde (16-24 hafta) uzun süreli (12-24 ay) tedavi ile karşılaştırıldığında daha yüksek olarak bulunmuştur. 5 ve 12 aylık tedaviler retrospektif olarak kıyaslandığında; uzun olan tedavide kısa olana göre uzun süreli virolojik yanıt görülme şansı 1.64 kat daha yüksek bulunmuştur (tedavide 1-7 yıl sonra ALT normalizasyonu, HBV DNA $<1 \times 10^6$  kopya/ml). Tedavi sonu yanıt oranları %54, tedaviden bir yıl sonra %24, 7 yıl sonra %18 olarak bulunmuştur (31).

Çeşitli çalışmalarda, IFN  $\alpha$  tedavisi ile uzun süreli yanıtı olan hastaların; tedavi almayanlara, yanıtızlara ve IFN tedavisi sonrasında relaps gözlenen hastalara göre siroza ilerleme, HSK gelişimi ve karaciğer ilişkili ölümler açısından daha avantajlı oldukları gösterilmiştir.

**Pegile IFN  $\alpha$  (PEG-IFN) kullanımı:** IFN' a polietilenglikol (PEG) molekülünün eklenmesi; yarı ömürde anlamlı uzamaya, dolayısıyla haftada bir kez uygulama imkanı ile sonuçlanmıştır. Bir çok merkezde standart IFN  $\alpha$ , yerini PEG-IFN' a bırakmıştır. PEG-

IFN' un geliştirilmiş iki tipi (PEG-IFN  $\alpha$ 2a ve PEG-IFN  $\alpha$ 2b) bulunmaktadır. PEG-IFN  $\alpha$ 2a hem HBeAg pozitif hem de HBeAg negatif hastalarda KHB tedavisinde 48 hafta süre ile haftada 1 kez 180  $\mu$ g (deri altı) dozda onay almıştır. PEG-IFN ve standart IFN' un güvenlik profili benzerdir. Tedavi bitimini takiben göreceli olarak yüksek bir relaps oranı beklenir (>%50). Tedavi bitiminden sonra orta ve uzun süreli seyir hakkında yeterli çalışma yoktur. PEG-IFN  $\alpha$ 2a' nın optimal dozu (90  $\mu$ g-180  $\mu$ g) hakkındaki sorular kesin olarak cevaplanmamıştır. Ancak bununla ilgili çalışmalar sürmektedir.

PEG-IFN  $\alpha$ 2a' nın etkinlik ve güvenilirliği ile ilgili yapılan bir çalışmada ; PEG-IFN  $\alpha$ 2a (180  $\mu$ g, haftada bir) + plasebo, PEG-IFN  $\alpha$ 2a (180  $\mu$ g, haftada bir) + LMV (100 g/gün) ve tek başına LMV (100 g/gün) sırasıyla 177, 179 ve 181 HBeAg negatif KHB' li hastada karşılaştırılmıştır. Hastalar 48 hafta boyunca tedavi almışlar ve 24 hafta süre ile izlenmişlerdir. 24 haftalık izlem sonunda hastaların ALT normalizasyonu ve HBV DNA 'nın 20000 kopya/ml altına inme yüzdeleri PEG-IFN  $\alpha$ -2a monoterapisinde (sırasıyla %59 ve %43) ve PEG-IFN  $\alpha$ -2a + LMV kombinasyonunda (%60 ve %44), LMV monoterapisine göre (%44 ve %29) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. HBV DNA' nın kalıcı baskılanma (<400 kopya/ml) oranları PEG-IFN  $\alpha$ -2a monoterapisi ile %19, kombinasyon tedavisi ile %20 ve LMV monoterapisi ile %7 olarak tespit edilmiştir. Bu 3 tedavi grubu arasında histolojik olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır. Bu çalışmayı takip eden bir çalışmada ise HBsAg serokonversiyon oranı zaman içinde artmıştır. Tedavi bitiminden 3 yıl sonra özellikle PEG-IFN grubunda bu oran %11 iken LMV monoterapi grubunda %7 olarak kalmıştır (31).

LMV + PEG-IFN kombinasyonu, tedavi sonrasında takiplerde faydalı bulunmasa da tüm çalışmalarda 48 haftalık tedavi sonrası virolojik baskılanma monoterapilere göre daha üstün bulunmuştur. Kombinasyon rejiminin sağladığı bu daha fazla HBV DNA



baskılanması LMV direnç oranında azalmaya yol açmıştır (tedavi sonu YMDD mutant varlığı %1' e karşı %18).

Günümüzde tedavide kullanılan bir diğer pegile interferon pegile interferon alfa 2b'dir. Daha önce tedavi almamış HBeAg pozitif hastalarda 52 haftalık pegile interferon alfa 2b tedavisi sonrası HBeAg kaybı oranı %39, HBeAg serokonversiyonu oranı %31, ALT normalizasyonu oranı %42, HBV DNA kaybı ise %10, HBsAg kaybı oranı ise %9 olarak bulunmuştur (33, 34). 48 haftalık pegile interferon alfa 2b tedavisi alan HBeAg negatif kronik hepatit B'li hastalarda tedavi sonu ALT normalizasyonu %53, HBV DNA kaybı oranı ise %26 olarak bulunmuştur (35). Günümüzde LMV + PEG-IFN kombinasyonu önerilmemektedir (31).

**4.1.7.ii. Lamivudin :** Kronik B hepatitinde onaylanmış ilk oral ilaçtır. Bir sitozin analogu olan lamivudin (LAM) sitozin ile rekabete girer ve hepadnavirus DNA sentezini sonlandırarak virus replikasyonunu bloke eder. Oral alındığında %86 oranında emilir. Serum yarılanma ömrü 2.5 saat, biyolojik olarak aktif formunun hücre içinde yarılanma ömrü ise 11-14 saattir. İlacın yaklaşık %70'i idrarla değişmeden atılır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır. Önerilen doz günde 100 miligramdır. Mecbur olmadıkça gebelerde ve süt veren annelerde kullanılmamalıdır. Uzun süreli nükleot(z)id analoglarıyla (NA) tedavi sırasında en önemli endişe antiviral ajana dirençli mutasyonların gelişmesidir (36,37).

Daha önce tedavi almamış HBeAg pozitif kronik hepatit B hastalarında lamivudin tedavisi ile HBV DNA kaybı oranı 1 yıl sonunda %40-44'dür. 12 ay süreyle LAM tedavisi alan hastaların %16-18'inde HBeAg serokonversiyonu meydana gelir, bu oran plasebo grubunda %4-6'dır. Tedavi süresi 2 yıla uzatılırsa %27, 3 yıl sonunda %40, 5 yıl sonunda ise bu oran %50 olmaktadır. Tedavi ile ALT normalizasyonu %41-75, histolojik iyileşme %49-56'dır. HBsAg kaybı %1'den az olarak tespit edilmiştir (21, 29, 38).

Daha önce tedavi almamış HBeAg negatif kronik hepatit B hastalarında LAM tedavisi ile HBV DNA kaybı oranı 48-52 hafta sonunda %60-73 'dür. 48-52 hafta sonunda ALT normalleşmesi %60-79, histolojik iyileşme oranı ise %60-66 olarak bulunmuştur (21, 29).

**4.1.7.iii. Adefovir Dipivoksil:** Adefovirin ön ilacıdır. Adefovir; adenozin monofosfatın bir asiklik nükleot(z)id analogudur. Hücrel kinazlar tarafından aktif metabolit olan adefovir difosfata fosforillenir. Adefovir difosfat doğal substrat deoksiadenozin trifosfat ile yarışarak ve viral DNA içine girdikten sonra DNA zincirinin sonlanmasına neden olarak HBV DNA polimerazı inhibe eder (ters transkriptaz). Böbreklerden glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler sekresyon kombinasyonu ile atılmaktadır. 10mg/gün dozunda kullanılır (39).

Etkinlik: Daha önce tedavi almamış HBeAg pozitif kronik hepatit B hastalarında 48 haftalık tedavi sonucunda serumda HBV DNA kaybı %21, HBeAg kaybı %24 ve HBeAg serokonversiyonu %12'dir. Hastaların %48'sinde ALT normalizasyonu, %53'ünde ise histolojik iyileşme sağlanmaktadır. Hastalarda 48 haftalık tedavi sonunda HBsAg kaybı gözlenmemiştir (40). HBeAg pozitif kronik hepatit B'li hastalarda, HBeAg serokonversiyonu saptandıktan ve hasta 6 aylık ek konsolidasyon tedavisini tamamladıktan sonra tedavi sonlandırılabilir. HBeAg serokonversiyonu oluşmayan ancak HBV DNA düzeyleri baskılanmış olan hastalarda tedaviye devam edilebilir. HBeAg negatif kronik hepatit B'li hastalarda, cevabın korunması için tedavinin sürdürülmesi gerekmektedir (41). HBeAg negatif hastalarda 48 haftalık tedavi sonucunda serumda HBV DNA kaybı %51, ALT normalizasyonu %72, histolojik iyileşme ise %64 oranında saptanmıştır (42).

Kompanze kronik hepatit B hastalığı ve LAM direnci olan hastalarla yapılan bir çalışmada; yalnızca LAM alanlar ile LAM adefovir kombinasyonu ile tedavi edilen hastalar arasında HBV DNA baskılanması ve ALT normalizasyonu açısından fark olmadığı bulunurken, LAM kullanmayı bırakan hastalarda, adefovir monoterapisinin ilk 12 haftasında ALT alevlenmesi daha fazla olarak bulunmuştur (43). LAM dirençli

hastalarda tedaviye adefovir eklemektense, LAM tedavisini kesip adefovire geçmenin, adefovir direnci gelişme riskini de artırabileceğini göstermektedir (43).

**4.1.7.iv. Entekavir:** 2'-deoksiguanozinin bir karboksilik analogudur. HBV polimeraza etkilidir. Hücre içinde hızla aktif trifosfat forma dönüşür. İn vitro olarak bu trifosfat form, doza bağımlı olarak dGTP ile kompetisyona girerek HBV replikasyonunu inhibe eder. Entekavir günde tek doz oral olarak kullanılan bir ilaçtır. Oral biyoyararlanımı %70'dir. Yiyeceklerle beraber alındığında absorpsiyonu gecikir (44). Önerilen doz daha önce nükleot(z)id analogu kullanmamış hastalarda oral olarak 0.5 mg/gün, LAM cevapsız veya dirençli hastalarda 1 mg/gün'dür (21).

**Etkinlik:** Daha önce tedavi almamış HBeAg pozitif kronik hepatit B hastalarında entekavir tedavisi ile HBV DNA kaybı 1 yıl sonunda %67'dir. 12 ay süreyle entekavir tedavisi alan hastaların %21'inde HBeAg serokonversiyonu meydana gelmektedir. Tedavi ile ALT normalizasyonu %68, histolojik iyileşme %72'dir. HBsAg kaybı %2 olarak tespit edilmiştir (21, 45). Daha önce tedavi almamış HBeAg negatif kronik hepatit B hastalarında entekavir tedavisi ile HBV DNA kaybı 48 hafta sonunda %90'dır. 48 hafta sonunda ALT normalleşmesi %78, histolojik iyileşme ise %67 olarak bulunmuştur (21, 46). Yapılan çalışmalar LAM tedavisine yanıtız veya dirençli olarak kabul edilen hasta grubunda entekavir tedavisinin etkili olduğunu göstermektedir (47). Ancak LAM dirençli olanlara çapraz direnç nedeniyle önerilmemektedir. İn vitro çalışmalar entekavirin adefovir dirençli HBV mutantlarını baskılamakta etkili olduğunu göstermektedir (21, 48).

**4.1.7.v. Tenofovir:** Tenofovir disokproksil fumarate, HIV enfeksiyonu tedavisi için yalnızca tenofovir ve tenofovir-emtricitabine kombinasyonu olarak onaylanmış olan bir nükleot(z)id analogudur. Tenofovir yapısal olarak adefovire benzer. İn vitro çalışmalar tenofovir ile adefovirin gücünün eşdeğerde olduğunu göstermektedir (21).

**4.1.7.vi. Telbivudin:** HBV'ye karşı güçlü antiviral aktivitesi olan bir L-nükleosid analogudur. Klinik çalışmalar, telbivudinin HBV replikasyonunu baskılamada LAM' den daha güçlü olduğunu göstermektedir. Ancak telbivudin yüksek direnç oranlarıyla ilişkili bulunmuştur ve telbivudine dirençli mutasyonlar LAM çapraz dirençlidir (21).

**4.1.7.vii. Emtrisitabin (FTC):** HIV ve HBV replikasyonunun güçlü bir inhibitörüdür. Yalnızca FTC ve FTC-tenofovir kombinasyonu olarak HIV tedavisinde onaylanmıştır. Yapısal olarak LAM benzerliği nedeniyle aynı dirençli mutantları seçmektedir (21).

## **4.2. KARACİĞER FİBROZİSİ**

### **4.2.1. Karaciğer histolojisi**

Karaciğerdeki hücrelerin 2/3'ünü hepatositler oluşturur. Geri kalan hücreler; kupffer hücreleri (retikuloendotelial sistemin hücreleri), stellat hücreler (İto veya yağ biriktirici hücreler), endotelial hücreler, safra kanal hücreleri, kan damarları ve destek yapılarıdır. (49).

En küçük fonksiyonel ünite "asinus"lardır. Köşelerde portal alanlar ve ortada santral venin yer aldığı yapı "lobül" olarak isimlendirilir. Portal alan, hepatik ven ve arter ile safra kanalı, lenfatikler, bir miktar kollajen ve destek dokusu içerir (50). Bir portal aralık ile komşu iki santral ven arasında kalan üçgen yapı "asinus" olarak adlandırılır. Hepatosit kordonlarını birbirinden ayıran dar aralık, sinuzoidal aralık olup, portal aralıktan santral vene doğru kan akımı olur. Sinuzoidlerin endotelial yüzeyi ve hepatositler arasında "disse aralığı" bulunur. Hepatositlerin basolateral yüzü disse aralığı ile komşudur (51).

Disse aralığında; hepatosit villusları, endotelden filtre edilen plazma, fibronektin, proteoglikanlar ve kollajen bulunur. Disse aralığındaki kollajen fibriller (özellikle tip I ve tip IV kollajen) hepatositlere destek için çatı özelliği taşır. Bu çatı yapısı hasarlanır ise, iyileşme

süreci fibrozise yol açar. Fibrozisin ilerlemesi ise siroz ile sonuçlanır. Erken dönemde fibrozis geri dönüşümlü iken siroz geliştiğinde kalıcı hale gelir (50).

#### **4.2.2. Karaciğer Fibrozisinin Patogenezi**

KC fibrozisi önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. KC fibrozisin sonucu sirozdur. Siroz asemptomatik durumdan KC yetmezliğine kadar değişen bir tablo sergiler. Sirotik vakaların % 40'ı asemptomatiktir. Tanı tesadüfen veya postmortem konulur. Fibrozis değişik uyaranlara yanıt olarak gelişen bir yara iyileşmesinin sonucudur. Karaciğer fibrozisinde, hem ekstrasellüler matriksin kendisi hem de aktive olmuş hücrelerin salgıladığı sitokinler aracılığı ile meydana gelen bir dizi olay ekstrasellüler matriks yapımında artış ve içeriğinde değişime yol açar. Bu değişim sonucunda kollajen birikimi gözlenir. Aralarında proteoglikanlar, kollojen ve glikoproteinlerin bulunduğu ekstrasellüler matriksin aşırı depolanmasıyla karakterizedir. Fibrotik KC'de fibronektin, laminin, merosin, tenaskin, nidojen ve hyaluronik asitin de bulunduğu bazı farklı glikoproteinlerin ekspresyonunda artış görülür. Aynı zamanda heparan dermatan, kondroidin sülfat, perlekan, sindekan, biglikan ve dokorin gibi glikoproteinlerin de ekspresyonu ve depolanması artmıştır (52, 53).

KC kupffer hücreleri vücutta en yaygın bulunan doku makrofaj hücreleridir. İnflamasyonu başlatan her olaya pek çok sitokin, reaktif oksijen ürünleri ve araşidonik asit metabolitleri (ekazanoitler) salgılayarak fibrozis gelişimi ve progresyonuna katılır. Hepatik stellat hücreler (HSH)'in aktivasyonuna neden olur ve neticede kollajen, proteoglikanlar ve hyalüronik asit sentezlenir (54, 55).

Fibrozisin en önemli karakteristiği fibriler kollajenin artmasıdır. KC'de pek çok kollajen tipinde bir miktar artış görülür. Ama en büyük miktarda bulunan, en sık artan ve ekstrasellüler matriks (ESM)'i oluşturan tip 1 ve 3 kollajenlerdir. ESM'in KC'de fazla miktarda depolanması patofizyolojik değişikliklere ve organ hasarlanmasına neden olur.

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda KC fibrogenezisi sırasında aşırı kollajen yapımından primer sorumlu hücrelerin HSH' ler olduğu görülmüştür. Deneysel KC fibrozis modellerinden elde edilen HSH'ler içerisinde kollejen proteinleri ve artmış mRNA seviyeleri gösterilmiştir. HSH'ler aynı zamanda artmış hücre sayılarıyla birlikte sentrilobuler skar bölgelerinde bulunurlar. Bu bulgular HSH' lerin fibrozis gelişimindeki önemini gösterir (56, 57).

ESM' de aşırı depolanmadan primer olarak sorumlu olan hücre HSH' ler olsa da diğer bazı hücrelerin de buna katkıda bulunduğu ile ilgili deliller vardır. Bu fibrojenetik hücreler mezenkimal orjinlidir ve aralarında myofibroblast, intestisyel fibroblast ve safra kanalı epitel hücreleri yer alır. Primer bilier sirozda görülen bilyer fibroziste portal fibroblastların hayati rolü olduğu düşünülmektedir. Bu hücreler portal ven, arter komşuluğu ve portal doku civarında bulunurlar. Sinüzoidal hepatik stellat hücrelere benzer şekilde portal fibroblastlar kronik kolestatik karaciğer hastalığında aktive ve proliferere olurlar. Karaciğer fibrozisini hızlandırır (58-61).

Aktive portal myofibroblastlar doku büyüme faktörü (TGF–beta) , PDGF, endotelin -1 gibi fibrojenik yanıtta katkıda bulunan mediatörler salgırlar. Sinüzoidal HSH' lere benzer şekilde portal fibroblastlar kronik kolestatik karaciğer hastalığında aktive ve proliferere olurlar ve karaciğer fibrozisini hızlandırır. HSH' ler; düz kas antikoru (SMA) aktin, tip1 kollajen ve platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF), anjiotensin-II (AT-II), leptin, IL-1 ve TNF-alfa gibi çeşitli sitokinlerle aktive olurlar (61-63).

Karaciğerde inflamasyonu başlatan pek çok olay HSH' lerin aktivasyonuna neden olan TGF-beta ve PDGF sentezini uyarır. TGF-beta çok fonksiyonlu büyüme faktörü olup, HSH' lerin en güçlü fibrojenik sitokinidir. Tip 1, 3 ve 4 kollajen, elastin, tenaskin, osteonektin, biglikan ve dekorin gibi ESM' i oluşturan maddelerin depolanmasını ve sentezini artırır. HSH'lere ek olarak karaciğer Kuppfer hücreleri, hepatositler, plateletler bu sitokini sekrete

edebilirler. HSH'leri aktive eden diğeri bir büyüme faktörü bağ doku büyüme faktörü (CTGF)'dür. CTGF; TGF-beta uyarısı sonucu sentezlenir ve aralarında deri, akciğer, böbrek ve karaciğerin de bulunduğu farklı doku hücrelerinde artmış sentezi fibrozis ile ilişkilidir. PDGF, HSH'ler için önemli bir mitojendir ve karaciğer hasarlanmasını takiben miktarı artar. HSH'lerin sayısını artırdığı gibi aynı zamanda bu hücreler üzerindeki PDGF reseptör sayılarını da artırır (64, 65, 66).

Dünyada karaciğer fibrozisinin en yaygın nedeni hepatit B ve C virüs enfeksiyonlarıdır. KC'de fibrozisi uyaran diğeri nedenler arasında; otoimmün hepatit, ilaçların indüklediği fibrozis, helmint enfeksiyonları, demir ve bakır yüklenmesi ve biliyer obstrüksiyonlar yer alır. Son dönemlerde nonalkolik steatohepatit (NASH)'in toplumda ciddi oranda KC fibrozisine neden olduğu düşünülmektedir. Tedavi edilmeyen vakalar siroz ve KC yetmezliğine kadar ilerleyebilir (67).

### **4.3. LEPTİN**

Leptin ilk kez 1994 yılında Friedman ve arkadaşları tarafından obez farelerden klonlanarak elde edilmiştir (68). Leptin 16 kDa ağırlığında olup, başlıca beyaz yağ hücrelerinde, adipoz spesifik ob geni tarafından sentezlenerek sekrete edilen bir polipeptid hormondur. Kadınlarda erkeklerden daha yüksek bulunur. Bu durum kadınlardaki vücut yağ kitlesinin daha fazla olması ve testosteronun leptin sekresyonunu inhibe etmesiyle açıklanabilir. Gebelikte de artış gösterir (68, 69). Leptin sekresyonunu etkileyen fizyolojik faktörler Tablo.3.de özetlenmiştir.

Leptinin en önemli biyolojik aktiviteleri iştah ve besin alımı üzerinedir. Bunun dışında sempatik sistem aktivasyonu, cinsel gelişim üzerine etkisi, böbreklerde natriürez ve diürez artırdığı, karaciğerde insülinin fonksiyonunu engellediği, pankreastan insülin sekresyonunu inhibe ettiği, kemik gelişimi ve damarlarda anjiogenezi uyardığı, kemik iliğinde hematopoez

üzerine olumlu etkisi olduğu ve immün sistemin düzenlenmesinde rol aldığı bir çok çalışmada gösterilmiştir (70, 71).

Leptin dolaşımında total ve serbest olarak bulunur. Yarı ömrü yirmibeş dakika olup obezlerde yarı ömrü değişmez. Diüurnal bir ritimde salgılanır. Sabah en düşüktür, öğleden sonra artmaya başlar ve gece saat 01-04 arasında pik yapar. Bu durum muhtemelen gün içerisindeki kümülatif hiperinsülinemi ile açıklanmaktadır (72-74). Dolaşımdaki leptin düzeyini belirleyen en önemli faktör adipoz doku miktarıdır. İnsanlarda leptin büyük ölçüde böbrekler tarafından ve karaciğer gibi organlar tarafından atılır (73-75).

Tablo.3. Leptin sekresyonunu etkileyen fizyolojik faktörler

<b>Artıranlar</b>	<b>Azaltanlar</b>
Obezite	Açlık
Kadın cinsiyet	Egzersiz
İnsülin	Menapoz
Sitokinler (IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )	Androjenler
Kortikosteroidler	Tip-1 Diyabetes Mellitus
Puberte	Soğuk maruziyeti
Gıda alımı	
Endotoksinler	

#### **4.3.1. Leptinin İnflamasyon ve İmmün Sistemdeki Rolü**

Leptinin doğal ve edinsel immünitede önemli rol oynadığı bilinmektedir. İnfeksiyon veya inflamasyon sırasında leptin düzeyinin artmasının konağın inflamasyona verdiği yanıtta önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir. İnfeksiyonların seyri sırasında görülen anoreksinin konağın akut faz yanıtı olduğuna inanılmaktadır. Bakteri ve virüs ürünleri de proinflamatuvar sitokinlerin (IL'ler, TNF -alfa, interferonlar) yapımını uyarır. Sitokinler de



yağ dokusunda leptin ekspresyonunu artırır. Hem mikrobiyal ürünler, hem de oluşan sitokinler ve leptin gıda alımını azaltır. Bu nedenle, inflamasyon ve infeksiyon sırasında gelişen anoreksiden, özellikle TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6'nın sorumlu olduğu ve sitokinlerin bu etkilerinde kısmen leptinin aracılık ettiği düşünülmektedir (76). Leptinin yapısı interlökin IL-6 ve IL-11 ile benzerlik gösterirken, leptin reseptörü de IL-6 reseptörü ile homoloji göstermektedir (77). Hormon olarak yiyecek alımı, bazal metabolizma gibi görevler görür. Sitokin olarak timik homeostazi ve IL-1 ve tümör nekroz faktör gibi akut faz reaktanlarının sekresyonlarını etkiler. Diğer proinflamatuvar sitokinler gibi T helper1 (Th1)-hücre farklılaşmasına yardımcı olur ve hayvanlarda deneysel olarak oluşturulmuş hastalıklarda otoimmün yanıtların başlatılmasında ve düzenlenmesinde rol oynar (78).

Leptinin lökosit sentezi üzerine uyarıcı etkisinin yanı sıra, eritropoietinin eritrositler üzerindeki uyarıcı etkisini kuvvetlendirdiği gösterilmiştir. Bakteriyel antijenlere benzer şekilde leptin, makrofajları da aktive eder, makrofajların fagositik aktivitelerini artırır ve makrofajlardan proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu uyarır. Leptin yara iyileşmesini de hızlandırmaktadır, eksikliği infeksiyona ve inflamasyona yatkınlığı artırmaktadır. Leptin-eksikliği veya leptin reseptör eksikliği, immün ve inflamatuvar yanıtları değiştirmektedir. Malnütrisyonun immün yetmezliğe ve infeksiyonun ölümcül olmasına yol açtığı bilinmektedir. Açlık, özellikle T-lenfosit yanıtlarını baskılar ve infeksiyonlara karşı direnci azaltır. T lenfositlerin proliferasyonu ve gelişmesi için gerekli olan leptin, T hücre yanıtlarını da düzenler. Açlık sırasındaki nöroendokrin ve immün fonksiyon bozukluklarına düşük leptin düzeyleri aracılık etmektedir (79).

Akut inflamasyonda anoreksiye neden olan leptin; bazı patolojik durumlarda veya deneysel modellerde proinflamatuvar etki gösterirken, diğerlerinde ise antiinflamatuvar etki sağlamaktadır. Bulguların çelişkili olması, olasılıkla farklı inflamasyon modellerinin

kullanılmasından ve inflamasyonların farklı dönemlerinin araştırılmasından kaynaklanmaktadır (78).

#### **4.3.2. Leptinin karaciğer fibrozisi ile ilişkisi**

Etiyolojiye bakılmaksızın kronik karaciğer hastalığında karaciğer fibrozisinin ilerlemesi sık görülen ve önemli bir sorundur. Leptinin karaciğer fibrozisi üzerindeki etkileri hakkında yapılmış sınırlı sayıdaki çalışmalarda birbirinden farklı veriler elde edilmiştir. KHC' li ve NASH' lu hastalarda yapılmış çalışmalarda genellikle fibrozis düzeyi ile serum leptin seviyeleri arasında ilişki bulunurken, KHB için Ben-Ari ve arkadaşlarının (80) çalışmasında serum leptin düzeyi ve karaciğer hastalığının ağırlığı arasında korelasyon saptanmamıştır. Bunun tersine Testa ve ark. (81) serum leptin düzeyi ve karaciğer hastalığının ağırlığı arasında korelasyon saptamışlardır. Greco ve ark. (82) daha ağır karaciğer hasarında daha düşük serum leptin düzeyi bildirmişlerdir.

Manolakopoulos ve ark.' nın çalışmasında HBeAg negatif KHB ve KHC hastalarında leptin düzeyleri ağır fibrozis ve antiviral yanıtla da ilişkili bulunmuştur.

Leclercq IA, Comlekci A, Greco AV, Zografos TA, Muzzi A (82-86) çalışmalarında serum leptin düzeyi ile KHB veya KHC deki fibrozis arasında bir ilişki olmadığını göstermişlerdir.

Testa R, Giannini E, Lin YS (81,87, 88), Manolakopoulos (89) KVB'li ciddi fibrozisi olan hastalarda serum leptin düzeyleri fibrozis ile ilişkili bulmuşlardır. Bu çelişkinin nedeni net değildir. Muhtemelen hasta seçimindeki kriterlerin farklılığı ve kronik infeksiyonların farklı formları bu sonuçları açıklayabilir (89).

## 5. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Kasım 2008-Mayıs 2009 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı poliklinik ve kliniğine başvuran kronik HBV enfeksiyonu olan ve karaciğer biyopsisi yapılmak üzere kliniğe yatırılan hastalardan aşağıdaki kriterleri (Tablo.4) sağlayan 76 kronik hepatit B tanısı almış hasta ve 38 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu üzerinde yapıldı. Karaciğer biyopsisi perkütan olarak vakumlu iğne (Hepafix) ile yapıldı.

Tablo.4. Çalışmaya alınma ve alınmama kriterleri

<p><b>Çalışmaya alınma kriterleri</b></p> <p>HBsAg 6 aydan uzun süredir pozitif olan ve HBeAg pozitif veya negatif olgular</p> <p>HBV DNA düzeyi <math>\geq 6</math> ay süre ile; HBeAg pozitif olgularda <math>\geq 10^5</math> kopya/ml, HBeAg negatif olgularda <math>10^4</math> kopya/ml olan</p> <p>ALT/AST düzeylerinde persistan veya aralıklı yüksek olan</p> <p>Gebelik ve laktasyon döneminde olmayan</p> <p>KHB' ye bağlı tanımlanmış komplikasyonu olmayan</p> <p>İmmün supresif durumu olmayan</p> <p>Karaciğer biyopsisinde kronik hepatit tanısı alan</p> <p>18-65 yaş arasında olan</p> <p>Daha önce KHB için antiviral tedavi almamış veya daha önce tedavi almış olan fakat <math>\geq 6</math> aydır tedavisiz izlenen</p>
<p><b>Çalışmaya alınmama kriterleri</b></p> <p>Hepatit C, D veya HIV ile koinfeksiyon varlığı</p> <p>Eşlik eden herhangi bir karaciğer hastalığı olan</p> <p>Hemoliz, akut hepatit, akut inflamasyon, ekstrahepatik kolestaza neden olabilecek ilaç kullanımı</p> <p>Alkol, uyuşturucu, vb madde bağımlılığı</p> <p>Eşlik eden HSK varlığı</p> <p>Bilinen otoimmün hepatit tanısı olan veya antinükleer antikor bulunan kişiler</p>

Çalışmaya kabul edilen biyopsi örnekleri 1.5-2 cm uzunluğunda idi. Olguların karaciğer biyopsi örnekleri %10 formalinde saklanarak Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı' nda, hematoksilin-eosin, mason-trikrom ve retikülin boyaları ile boyandı. Örnekler tek patolog tarafından modifiye Ishak skoruna (Tablo.5) göre değerlendirilerek fibrozis derecesi ve nekroinflamasyon skoru belirlendi.

Tablo.5. Modifiye ishak histolojik aktivite indeksi

<b>Nekroenflamatuvar derece skor</b>
A. Periportal veya periseptal interface hepatiti ("piecemeal" nekroz)
0:Yok
1:Hafif (fokal, birkaç portal alanda)
2:Hafif/Orta (fokal, portal alanların çoğunda)
3:Orta (trakt ya da septaların %50'den azında, çevresinde devamlılık gösteren)
4:Şiddetli (trakt ya da septaların %50'den fazlasında, çevresinde devamlılık gösteren)
B. Konfluent nekroz
0:Yok
1:Fokal konfluent nekroz
2:Zon 3 nekroz (bazı alanlarda)
3:Zon 3 nekroz(çoğu alanlarda)
4:Zon 3 nekroz+seyrek portal-santral (P-C) köprüleşme
5:Zon 3 nekroz +çok sayıda portal-santral (P-C) köprüleşme
6.Panasiner veya mültiasiner nekroz
C. Fokal ("spotty") litik nekroz, apoptozis ve fokal enflamasyon
Yok 0
1:1 veya daha az odak (x100'lük her büyütmede)
2:2-4 odak (x100'lük her büyütmede)
3:5-10 odak (x100'lük her büyütmede)
4:10'dan fazla odak (x100'lük her büyütmede)
D. Portal enflamasyon
0:Yok
1:Hafif (bazı veya tüm portal alanlarda)
2:Orta (bazı veya tüm portal alanlarda)
3:Orta/Belirgin (tüm portal alanlarda)
4:Belirgin (tüm portal alanlarda)

Tablo.5. Modifiye ishak histolojik aktivite indeksi (Devam)

<b>Yapısal değişiklikler, fibrozis ve siroz</b>
0:Fibrozis yok
1:Birkaç portal alanda fibröz genişleme ve +/- kısa fibröz septa
2:Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve +/- kısa fibröz septa
3:Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve seyrek portal-portal (P-P) köprüleşme
4:Portal alanlarda fibröz genişleme ve belirgin köprüleşme [Portal-portal (P-P) yanısıra portal-santral (P-C)]
5:Belirgin köprüleşme (P-P ve/veya P-C) ile seyrek nodül (inkomplet siroz)

Evre 0 ve Evre 1 hafif fibrozis, Evre 2 ve Evre 3 orta derecede fibrozis, Evre 4 ve Evre 5 ise ağır fibrozis olarak değerlendirildi. Nekroinflamasyon skorlaması ise modifiye ishak skorlama sistemine göre belirlendi.

Çalışma kriterlerini sağlayan hastaların yaşı, cinsiyeti, vücut kitle indeksi, sağlık güvencesi, adres ve telefonları, mesleği, eğitim düzeyleri, bulaş yolları, laboratuvar sonuçları ve tedavi protokolleri hasta izlem formuna kaydedildi. VKİ; kişinin kilogram cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boy değerinin karesine oranlanması ile hesaplandı ( $\text{kg/m}^2$ ). Çalışmaya alınan hastalar ve kontrol grubundaki sağlıklı bireylerden alınan 10 ml kan örnekleri 5000 devirde 3 dakika çevrilerek serumları ayrıldı. Serum örnekleri  $-80^\circ\text{C}$ 'de dondurularak saklandı.

Ayrıca bu hastalardan alınan kan örneklerinden HBsAg, AntiHBs, HBeAg, Anti HBe testleri Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında Architect i2000SR cihazında makroELISA yöntemi ile çalışıldı. Serum ALT, AST düzeyleri Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında Beckman Coulter Unicel DxC 800 cihazı ile çalışıldı. HBV DNA düzeyi Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Moleküler Mikrobiyoloji Laboratuvarında B10-RAD IQ5 Multicolor Real Time PCR Detection System cihazı ile çalışıldı. Leptin; alınan serum örneklerinden Ankara Düzen Laboratuvarında manuel olarak Seac Sirio S cihazında ELISA yöntemi ile çalışıldı. Çalışmada Biosource kiti kullanıldı. Veriler SPSS 13.0 for Windows (Real State Corporation, England) programında değerlendirildi. Aynı programda istatistiksel analizler yapıldı.

## 6. BULGULAR

Bu çalışma 76 KHB hastası ve 38 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yapıldı. Çalışmaya katılan hastaların % 68.4'ü erkek, %31.6'sı kadındı. Kontrol grubunda kadın ve erkeklerin oranı %50 idi. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyetler açısından fark yoktu ( $p>0.05$ ).

Hasta grubunun yaş ortalaması  $41.3\pm 14.5$ , kontrol grubunun ise  $40.7\pm 11.3$ 'dü ve aralarında anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ).

VKİ; hasta grubunda  $25.6\pm 3.8$ , kontrol grubunda  $26.6\pm 3.9$  idi ve aralarında istatistiksel fark yoktu ( $p=0.162$ ).

Serum leptin düzeyi ortalaması ise hasta grubunda  $5.6\pm 7.6$ , kontrol grubunda ise  $8.7\pm 9.9$  idi ve aralarında istatistiksel olarak fark yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo.6)

Tablo.6. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet ve leptin düzeylerinin karşılaştırılması

	Hasta grubu	Kontrol grubu	p değeri
Cinsiyet			
Erkek	52 (%68.4)	19 (%50)	
Kadın	24 (%31.6)	19 (%50)	0.088
Yaş	$41.3\pm 14.5$	$40.7\pm 11.3$	0.833
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	$25.6\pm 3.8$	$26.6\pm 3.9$	0.162
Leptin (ng/ml)	$5.6\pm 7.6$	$8.7\pm 9.9$	0.105

Serum leptin düzeyinin cinsiyet, VKİ, ALT düzeyi, HAI, HBV DNA, HBeAg pozitifliği ve karaciğerdeki fibrozis derecesi ile ilişkisi değerlendirildi.

Serum leptin düzeyi hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda kadın cinsiyette anlamlı olarak yüksek saptandı (Tablo.7).

Tablo.7. Cinsiyete göre leptin düzeyleri

	Erkek	Kadın	p değeri
Hasta	$2.81\pm 4.9$	$11.9\pm 8.9$	0.001
Kontrol	$4.7\pm 8.7$	$12.6\pm 9.6$	0.012

Hem hasta hem de kontrol grubunda VKİ ile leptin düzeyleri arasında doğrusal bir ilişki mevcuttu ( $p=0.001$ ).

Kronik HBV enfeksiyonu olan hasta grubunun ortalama ALT değeri  $91.2\pm 82.2$  idi, ortalama serum leptin düzeyi  $5.6\pm 7.6$  idi ve leptin düzeyleri ile ALT düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Hastaların serum leptin düzeyleri ile HAI değerleri (ortalama  $8.3\pm 4.0$ ) arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı .

Hastaların HBV DNA ortalaması ml'de  $360787789,3\pm 482641230,6$  kopya idi ( $36078778,93\pm 48264123,06$  IU/ml) ve HBV DNA düzeyleri ile serum leptin düzeyleri arasında istatistik olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

KHB' li hastalar HBeAg pozitif ve negatif olmak üzere iki gruba ayrılarak serum leptin düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi. HBeAg pozitifliği ile serum leptin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo.8).

Tablo.8. HBeAg pozitif ve negatif hastalarda leptin düzeyleri

	HBeAg + (S/CO)	HBeAg – (S/CO)	p değeri
Leptin (ng/ml)	$6.6\pm 7.9$	$5.2\pm 7.6$	0.491

Hastaların serum leptin düzeyleri ile karaciğer fibrozis dereceleri arasındaki ilişki araştırıldı. Hasta grubundaki hastaların karaciğer biyopsilerindeki fibrozis evrelerinin dağılım oranları; %28.9'u evre 1, %47.4'ü evre 2, %7.9'u evre 3, %10.5'i evre 4, %5.3'ü evre 5 şeklinde bulundu (Tablo.9)

Tablo.9. HBeAg pozitif ve negatif hastalardaki leptin düzeyi ile fibrozis derecesi arasındaki ilişki

	Hafif	Orta	Ağır	p değeri
HBeAg + (S/CO)	4 (%18.2)	16 (%72.7)	2 (%9.1)	0.147
HBeAg – (S/CO)	18 (%33.3)	26 (%48.1)	10 (18.5)	

Ayrıca hastaların %28.9'unun fibrozis derecesi hafif, %55.3'ü orta ve %15.8'inin ağır olarak değerlendirildi. Kronik hepatitli hastaların serum leptin düzeyleri ile fibrozis dereceleri arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo.10, Tablo.11)

Serum leptin düzeyi dışında ayrıca karaciğer fibrozisinin yaş, ALT, HAİ, HBV DNA ve HBeAg pozitifliği ile ilişkisi araştırıldı.

Yaş ile fibrozis derecesi arasında pozitif korelasyon vardı (p=0.005). Hafif ve orta derecede fibrozisi olan hastalar yaş olarak farklı değilken (p=0.03), ağır derecede fibroziste yaş, anlamlı olarak yükseldi (p=0.006).

Hastaların serum ALT düzeyi ile fibrozis derecesi arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki bulunamadı (p>0.005) (Tablo.10, Tablo.11).

Tablo.10. Fibrozis evresi ile çeşitli parametrelerin ilişkisi

	Fibrozis evresi					p değeri
	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Evre 5	
Leptin (ng/ml)	4.6±7.3	5.2±5.7	4.3±6.9	12.5±14.2	3.3±3.6	0.785
ALT (u/L)	71.7±59.5	105.3±93.4	85.0±50.7	94.0±110.3	74.5±64.2	0.460
HAİ*	4.6±1.1	7.5±1.4	11.6±4.2	15.7±1.6	15.5±1.0	0.001
HBV DNA (kopya/ml)	182367490,9± 394509327,6	362124345,9± 486367285,7	833333338,2± 408248278,4	251440214,6± 462031391,1	666667066,6± 577349576,3	0.092
HBeAg (S/CO)	+ 4(%18.2)	13(%59.1)	3(%13.6)	2(%9.1)	0(%0)	0.275
	- 18(%33.3)	23(%42.6)	3(%5.6)	6(%11.1)	4(%7.4)	

\*Evre 1-2, evre 1-3, evre 1-4, evre 1-5, evre 2-4 ve 2-5 arasında ilişki vardı (evre 1 de HAİ düşüktü)



Tablo.11. Hastaların yaş, VKİ, leptin, HAİ, ALT, HBV DNA değerleri ile fibrozis derecesi arasındaki ilişki

	Fibrozis derecesi			p değeri
	Hafif	Orta	Ağır	
Leptin (ng/ml)	4.6±7.3	5.1±5.8	9.4±12.3	0.669
Yaş	36.9±15.4	40.1±13.1	53.0±11.9	0.005 **,***
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	24.3±3.9	26.0±3.7	26.4±3.3	0.154
HAİ	4.6±1.1	8.1±2.4	15.6±1.4	0.001 **,***
ALT (u/L)	50.0±42.9	61.2±49.8	100.1±136.7	0.075
HBV DNA (kopya/ml)	182367490,9± 394509327,6	429439916,2± 500112239,6	364683901,5± 503701366,7	0.005 *

\* Hafif ve orta derece fibrozis grupları arasında pozitif yönde anlamlı ilişki tespit edildi.

\*\* Hafif ve ağır derece fibrozis grupları arasında pozitif yönde anlamlı ilişki tespit edildi

\*\*\*Orta ve ağır derece fibrozis grupları arasında pozitif yönde anlamlı ilişki tespit edildi

HAİ değerleri ile fibrozis derecesi arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı (p=0.001). Orta derecede fibroziste HAİ değeri, hafif fibrozisi olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.003). Ağır derecede fibrozisi olanlarda HAİ değeri hafif derecede fibrozisi olanlara göre yüksek olarak bulundu (p=0.003).

HBV DNA düzeyi ile fibrozis derecesi arasında; hafif ve orta derecede fibrozisi olan gruplarda anlamlı ilişki tespit edildi (p=0.005).

HBeAg pozitif ve negatif olanlarda olanlarda fibrozis derecesi (hafif,orta,ağır) ile HBV DNA arasında bir fark yoktu (Tablo.12).

Tablo.12. HBV DNA, HBeAg ve karaciğer fibrozisi arasındaki ilişki

Fibrozis derecesi	HBeAg +	HBeAg -
	HBV DNA (kopya/ml)	
Hafif	750008650,0±499982700,1	56225011,11±235542066,3

Orta	875103437,5±341282461,1	155185441,71±367371068,1
Ağır	500540000,0±706343105,8	334493657,44±499138416,2

---

## 7. TARTIŞMA

Leptin ilk kez 1994 yılında Friedman ve arkadaşları tarafından obez farelerden klonlanarak elde edilmiştir (68). Adipokin olarak tanımlanan ilk moleküldür. Leptin 16 kDa ağırlığında olup, başlıca beyaz yağ hücrelerinde, adipoz spesifik ob geni tarafından sentezlenerek sekrete edilen bir polipeptid hormondur. Esas olarak beyaz yağ dokudan salınır ancak plasenta, iskelet kası ve vasküler dokular gibi başka dokulardan da salındığı gösterilmiştir. Leptin reseptörleri sınıf 1 sitokin reseptör süper ailesine dahildir. Uzun, kısa ve çözünür formları mevcuttur (90, 91).

Leptin, kadınlarda erkeklerden daha yüksek bulunur (92, 89). Bu durum kadınlardaki vücut yağ kitlesinin daha fazla olması ve testosteronun leptin sekresyonunu inhibe etmesiyle açıklanabilir (68, 69). Manolakopoulos ve arkadaşları (89) 25 KHB'li, 25 KHC'li hasta üzerinde yaptığı çalışmada leptin ile kadın cinsiyet ve VKİ arasındaki korelasyon saptamışlardır. Vücut yağ bileşimi cinsiyetler arasında farklılık gösterir; mesela kadınlar daha az zayıf olma eğilimindedir ve yağ kütleleri aynı VKİ' ne sahip erkeklerden daha fazladır. Bu da leptin konsantrasyonlarının cinsiyetler arasındaki farkının nedenlerinden biri olabilir. Rosenbaum ve ark (93, 80); kadınlardaki yüksek leptin konsantrasyonunun yağsız kütle ve kan volümünün az oluşu ile açıklanabileceğini belirtmişlerdir.

Zografos ve ark. (92) 43 KHB ve 42 KHC' li hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, Tsochatsiz ve ark. (94) 42 KHB, 70 KHC ve 24 NASH' lu hasta üzerinde yaptığı çalışmada, serum leptin düzeyleri kadınlarda erkeklerden yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da leptin düzeyleri hem hasta hem de kontrol grubunda kadınlarda daha yüksek bulunmuştur ve önceki çalışmalarla uyumludur.

Adiposit kaynaklı bir hormon olan leptin, beslenme ve enerji homeostazında önemli bir rol oynar. Leptin adipoz dokudaki adipositler tarafından sentezlenir ve kana salınır. Hipotalamik metabolizma aracılığı ile aşırı enerji durumunda gıda alımını düzenleme kapasitesi nedeni ile leptin ilk olarak anti-obezite hormonu olarak tanımlanmıştır. Serum leptin düzeyleri VKİ ile koreledir. Leptinin gen ekspresyonunun açlıkla azaldığı, obezite ile arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle VKİ daha yüksek olan kişilerde serum düzeyleri artmıştır (90,80, 95). Greko ve arkadaşları viral hepatit sonrası gelişen Child C sirozlu hastalarda vücut yağ kitlesinin azalmasına bağlı düşük serum leptin düzeylerini göstermişlerdir (82). Tungtrongchitr ve ark'nın çalışmasında ise KC hastalığı olanlarda leptin düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunurken önceki çalışmalara ters düşecek şekilde, VKİ ile serum leptin düzeyleri arasında ilişki bulunamamıştır. Ben-Ari Z ve ark (80), Romero-Gomez ve ark (96), Tsochatsiz ve ark (94)'nin yapmış olduğu çalışmalarda VKİ ile korele olarak serum leptin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da yukarıdaki çalışmalardaki gibi (80, 96, 94) VKİ' deki artışla korele olarak serum leptin düzeylerinin arttığı saptanmıştır.

Leptin, doğal ve edinsel immünitede önemli rol oynar. İnfeksiyon veya inflamasyon sırasında serum düzeylerinde artış olması, leptinin konağın inflamasyona verdiği yanıtta önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Bakteri ve virüs ürünleri proinflamatuvar sitokinlerin (IL'ler, TNF- $\alpha$ , interferonlar) yapımını uyarır. Sitokinler de yağ dokusunda leptin ekspresyonunu artırır. Kronik hepatitli hastalarda çeşitli çalışmalarda da karaciğerdeki inflamasyona bağlı olarak serum leptin düzeyinde artış olup olmadığı araştırılmış fakat anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (76, 77). Stefanou ve ark. (97) 31 KHB, 34 KHC ve 25 viral olmayan karaciğer hastalığı olan hastalarda yaptıkları çalışmada, serum leptin düzeyleri ile aminotransferaz düzeyleri arasında korelasyon bulmamışlardır. Chitturi ve ark 'nın (98) NASH' lu hastalarda yaptıkları bir çalışmada ise ALT düzeyi ile serum leptin düzeyleri

arasında sadece erkeklerde pozitif korelasyon bulunmuştur, diğer biyokimyasal ve antropometrik değişkenler ilave edildiğinde ALT hepatik inflamasyonun bağımsız bir göstergesi olarak değerlendirilmemesine karşın, erkeklerde leptin ile ALT arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır. Theodoros ve ark 'nın (92) KHB ve KHC' li erkek hastalarda serum leptin düzeylerini inceledikleri bir çalışmada da leptin düzeyleri ile biyokimyasal parametreler arasında (AST, ALT, ALP, GGT, total protein, albumin) ilişki bulamamışlardır. Çalışmamızda serum leptin düzeyi ile karaciğerdeki nekroinflamasyon göstergeleri (ALT, HAİ) arasındaki ilişki incelendi ve pozitif bir ilişki bulunamadı. Bu konuda yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiş olup, ALT ve HAİ ile serum leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

KHB 'li hastalarda HBeAg ile karaciğer hasarı ve viral yük arasındaki ilişki tam olarak bilinmemektedir. Muhtemelen HBeAg pozitif hastalarda histolojik inflamasyon sıklıkla daha aktiftir, bu yüzden karaciğer patolojisi, genellikle immün klirens bağılı viral yükün azalması ile gelişir. HBeAg negatif hastalarda inflamatuvar cevap ve viral klirens göreceli orta düzeyde iken, çoğunda prekor mutasyon (A1896) ve/veya kor-promoter mutasyonları (T1762-A1764) nedeniyle immün klirensden kaçır, böylece virüs yavaş yavaş replike olabilir (99). Yukarıdaki çalışmalar ışığında HBeAg pozitif KHB' li hastalarda histolojik inflamasyonun sıklıkla daha aktif olabileceği, buna bağılı olarak da inflamasyon ve leptin düzeyleri arasında ilişki olabileceği düşünülerek HbeAg pozitif ve negatif KHB' li hastalarda serum leptin düzeyleri karşılaştırıldı ancak çalışmamızda anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Leptinin kronik HBV enfeksiyonundaki rolü net değildir. Kronik HCV enfeksiyonu ile leptin düzeylerini inceleyen çeşitli çalışmalar mevcutken, kronik HBV enfeksiyonu ile ilgili sınırlı çalışma mevcuttur. Leptin düzeylerinin KHB, KHC ve NASH' i olan hastalarda arttığını gösteren veriler mevcuttur ve genel olarak NASH grubunda en yüksektir. Bu

yüksek leptin konsantrasyonu, gıda alımını inhibe eder ve enerji harcanmasını değiştirir, bu nedenle leptinin fizyolojik regülasyonu kronik viral karaciğer hastalıklarında bile vücut yağı ile ilişkili olabilir (93). Testa ve ark. (81) kronik HBV ve kronik HCV enfeksiyonu olan kişilerde serum leptin düzeylerini anlamlı olarak düşük bulmuşlardır. Tungtrongchitr ve ark (93) kronik HBV enfeksiyonu olan kişilerde serum leptin düzeylerini yüksek olarak bulmuşlardır. Ben-Ari ve ark (80) ise kronik HBV ve HCV enfeksiyonu olan kişilerde serum leptin düzeylerini kontrol grubu ile benzer olarak bulmuşlardır. Zografos ve ark (92); kronik HBV ve kronik HCV enfeksiyonu olan kişilerde serum leptin düzeylerini sağlıklı kişilere göre anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır, IFN- $\alpha$  tedavisi verildikten sonra ise leptin düzeyinde azalma tespit etmişlerdir. Testa ve ark ise (81) kronik viral hepatitli hastalarda (32 HCV, 8 HBV) serum leptin düzeylerini kontrol grubuna göre düşük olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda, HBeAg pozitif ve negatif kronik HBV enfeksiyonlu kişiler ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; serum leptin düzeyleri açısından fark bulunmamıştır.

Leptinin karaciğer fibrozisi üzerindeki etkileri hakkında yapılmış sınırlı sayıdaki çalışmalarda birbirinden farklı veriler elde edilmiştir. Günümüze kadar hayvanlarda ve insanlarda karaciğer hastalıklarının seyri esnasında serum leptin düzeylerinin analizini yapan bazı çalışmalar yapılmıştır. Potter ve ark.'nın (100) ratlarla yaptığı bir çalışmada karaciğer fibrozisinde en önemli hücre tipi olan HSH' nin in vitro aktivasyon sırasında leptin ürettiklerinin gösterildiği çalışmadan beri araştırmacılar, leptinin karaciğer fibrozisindeki rolünü araştırmaktadırlar. Bu çalışma; leptinin karaciğer fibrozisi için gerekli ve belki ön koşul olduğunu ortaya koymuştur. Karbon tetraklorid ve tiyoasetamid verilerek deneysel olarak toksik hepatit geliştirilen ve leptin eksikliği olan hayvanlarda inflamasyon olduğu halde fibrozis gelişmemiştir. Bu yayınlarla uyumlu olarak bir çok insan çalışmalarında; karaciğer fibrozisi veya sirozu olan hastalarda serum leptin düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalar pediatrik son dönem karaciğer hastalığı, alkolik karaciğer sirozu

ve farklı etiyojilere bağlı sirozu bulunan hastalarda yapılmıştır. Bu çalışmalardan ilkinde serum leptin düzeyleri normal olgulardan daha düşük, diğerlerinde ise daha yüksek bulunmuştur. Karaciğer fonksiyon bozukluğu ile leptin sekresyonu arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır (81). Chitturi ve ark 'nın (98) NASH' lu hastalarda yaptıkları bir çalışmada karaciğer inflamasyon ve fibrozisinin derecesi ile leptin arasında ilişki olmadığını bulmuşlardır. KHC' li ve NASH' lu hastalarda yapılmış çalışmalarda genellikle fibrozis düzeyi ile serum leptin seviyeleri arasında ilişki bulunurken, KHB için Ben-Ari ve arkadaşlarının çalışmasında (80) serum leptin düzeyi ve karaciğer hastalığının ağırlığı arasında korelasyon saptanmamıştır. Bunun tersine Testa ve arkadaşları (81) serum leptin düzeyi ve karaciğer hastalığının ağırlığı arasında korelasyon saptamışlardır. Greco ve arkadaşları (82) daha ağır karaciğer hasarında daha düşük serum leptin düzeyi bildirmişlerdir. Leclercq ve ark., Comlekci ve ark. , Greco ve ark., Zografos ve ark., Muzzi ve ark. (82-86); çalışmalarında serum leptin düzeyi ile KHB veya KHC deki fibrozis arasında bir ilişki olmadığını göstermişlerdir. Testa, Giannini, Lin (81, 87, 88), Manolakopoulos (89) KVH'li ciddi fibrozisi olan hastalarda serum leptin düzeyleri fibrozis ile ilişkili bulmuşlardır. Bu çelişkinin nedeni net değildir. Muhtemelen hasta seçimindeki kriterlerin farklılığı ve kronik infeksiyonların farklı formları bu sonuçları açıklayabilir (89). Bizim alışmamızda KHB' li hastalardaki fibrozis evresi ile serum leptin düzeyleri arasında ilişki bulunamamıştır. Ancak yukarıdaki çalışmalarda da bildirildiği gibi bu çelişkili sonuçların aydınlatılabilmesi için KHB' li hastalarda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu kanısındayız.

KHB' li hastalarda fibrozisle serum leptin düzeyi arasındaki ilişki dışında karaciğerdeki fibrozis düzeyinin yaş, ALT, HAİ, HBV DNA ve HBeAg pozitifliği arasındaki ilişki değerlendirildi.

Kronik HBV infeksiyonunda hastalık süresi uzadıkça dolayısıyla yaş ilerledikçe fibrozis düzeyinde artış olması beklenen bir durumdur. Bizim çalışmamızda da yaş ile fibrozis düzeyi arasında pozitif korelasyon mevcuttu.

Karaciğer biyopsisinin amacı, karaciğer hastalığının evrelendirilmesi ve derecelendirilmesi, hepatoselüler karsinomun öncül lezyonlarının belirlenmesi ve diğer hastalıkların (steatohepatit, otoimmün hepatit, ilaca bağlı hepatit gibi) dışlanmasıdır. Sigal ve ark (101) inflamatuvar aktivite ile klinik, biyokimyasal veya virolojik parametreler arasında korelasyon olmadığını bildirmişlerdir. ALT düzeyleri persistan yüksek olan (>70 U/L) hastalarda fibrozis derecesi 4-5 yıl içinde 1 derece artabilirken (102), diğer araştırmacılar ALT düzeyleri sürekli (persistan) normal olan kişilerin %30' undan fazlasında anlamlı fibrozis (evre 2-4) olabileceğini ve bu kişilerin tedavi adayı olabileceklerini göstermişlerdir (103-108). Peng ve ark (99) da ALT düzeyi ile fibrozis derecesi arasında sadece HBeAg negatif KHB' li hastalar arasında ilişki bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda, ALT düzeyleri ile karaciğer fibrozisinin derecesi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Karaciğer fibrozisi ile HAI skorunun pozitif korelasyon göstermesi beklenir ve bizim çalışmamızda da korele bulunmuştur.

Karaciğer histolojisi HBeAg negatif hastalarda viral yükü korele olsa da bu korelasyon özellikle immüntoleran fazdaki HBeAg pozitif hastalarda bulunmamıştır (106, 107, 109-113). Karaciğer viral yükü, serum HBV DNA düzeylerinden daha iyi histolojik korelasyon gösterebilir (114). Daha önce yapılan HBV DNA düzeyleri ile histoloji arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların bir kısmında ilişki bulunurken, bir kısmında ise ilişki bulunmamıştır (115). Shao ve ark.nın karaciğer histolojisi ile HBV DNA düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceledikleri bir çalışmada ise HBeAg pozitif ve negatif olan hastalarda HBV DNA ile histolojik evre ve derece arasında bir ilişki bulunmamıştır (116). Yuen ve ark, HBeAg

pozitif ve negatif hastalarda serum HBV DNA düzeyleri ile karaciğer histolojisi arasında ilişki bulmamışlardır (117). Chan ve ark ise HBeAg negatif hastalarda serum HBV DNA düzeyleri ile ağır karaciğer hasarı arasında ilişki bulmuşlardır (118). Peng ve ark.nın yapmış olduğu bir çalışmada ise HBeAg negatif hastalarda serum HBV DNA düzeyleri ile fibrozis derecesi arasında güçlü korelasyon bulmuşlardır (99). Bizim çalışmamızda Peng ve ark ‘nın yaptığı çalışmasında elde edilen sonuçlarla uyumlu şekilde serum HBV DNA düzeyleri ile karaciğer fibrozisi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca Shao ve ark ‘nın sonuçlarına benzer sonuçlar çalışmamızda da bulunmuş olup HBeAg pozitif ve negatif olan hastalar arasında HBV DNA ile histolojik evre ve derece arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Sonuç olarak; çalışmamızda serum leptin düzeyi ile karaciğer fibrozis derecesi arasında ilişki gösterilememiş ve serum leptin düzeyinin karaciğer biyopsisine alternatif olabilecek belirteç olmadığını saptamış olmakla beraber; şimdiye kadar yapılan çalışmalar; leptin düzeylerinin KHB, KHC ve NASH’ li hasta gruplarında arttığını göstermektedir. Yine farklı çalışmalarda leptinin karaciğer fibrozisi için esas olduğu ve belki de ön koşul olduğu ortaya konulmuş olup, leptin eksikliği olan farelerle yapılan çalışmada karbontetraklorür ve tiyoasetamid verildikten sonra kronik toksik karaciğer hasarına yanıt olarak fibrozisin gelişmemesi de leptinin karaciğer fibrozisi için esas olduğunu göstermektedir. Yapılan çeşitli insan çalışmalarında da karaciğer fibrozisi ve sirozu olan hastalarda serum leptin düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir. Buna karşılık serum leptin düzeyi ile karaciğer fibrozis düzeyi arasında korelasyon olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Viral hepatitli hastalar da dahil olmak üzere alkolik siroz ve NASH’ li hastalarda serum leptin düzeylerinin yüksek bulunduğu çalışmalarda bu yüksekliğin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Hiperleptineminin fibrozis gelişimine katkısı olup olmadığı şüphelidir. Bu nedenle bu hasta gruplarında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Yapılacak daha geniş



kapsamlı çalışmalarla serum leptin düzeyleri ile fibrozis düzeyi arasındaki ilişki araştırılmalıdır.

## 8. ÖZET

**8.1. Giriş ve Amaç:** Leptin; esas olarak beyaz yağ hücrelerinden dolaşıma salıverilen bir proteindir. Leptinin karaciğer fibrogenezi dahil bir çok fonksiyonu bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı; KHB hastalarında karaciğer fibrozisinin derecesi ile serum leptin düzeyleri arasındaki ilişkinin gösterilmesidir.

**8.2. Gereç Ve Yöntem:** Çalışma Kasım 2008-Mayıs 2009 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı' nda izlenen 76 kronik hepatit B hastası ve 38 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yapıldı. Hastalara karaciğer biyopsisi yapılarak örnekler modifiye Ishak skoruna göre değerlendirildi. Serum leptin düzeyinin cinsiyet, VKİ, ALT düzeyi, HAİ, HBV DNA, HBeAg pozitifliği ve karaciğerdeki fibrozis derecesi ile ilişkisi değerlendirildi; ayrıca karaciğer fibrozisinin yaş, ALT, HAİ, HBV DNA ve HBeAg pozitifliği ile ilişkisi araştırıldı.

**8.3. Bulgular:** Serum leptin düzeyi ile kadın cinsiyet ve VKİ ile doğrusal ilişki bulunurken diğer parametreler ile herhangi bir ilişki tespit edilmedi. Yaş ve HAİ değeri ile karaciğer fibrozisi arasında pozitif korelasyon saptanırken diğerleri ile karaciğer fibrozisi arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

**8.4. Tartışma ve Sonuç:** Şimdiye kadar çeşitli hayvan deneylerinde serum leptin düzeyleri ile karaciğer fibrozisi arasındaki ilişki incelenerek leptinin fibrogenez için gerekli olduğu gösterilmiştir, insanlarla yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Hiperleptineminin fibrozis gelişimine katkısı olup olmadığı şüphelidir. Bu hasta gruplarında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalarla serum leptin düzeyleri ile fibrozis düzeyi arasındaki ilişki araştırılmalıdır.

**8.5. Anahtar Kelimeler:** Leptin, KHB, Fibrozis

## **9. ABSTRACT**

**9.1. Introduction:** Leptin is a protein which is produced mainly from white adipose tissue. Leptin has many functions including liver fibrogenesis. The aim of this study is to investigate the association between the degree of liver fibrosis and the serum levels of leptin.

**9.2. Materials and Methods:** This study is made on 76 patients with chronic B hepatitis and 38 healthy control group who were followed at the department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Meram Faculty of Medicine between November 2008 and May 2009. Liver biopsy were performed to the patients and the samples were evaluated according to the modified Ishak scoring. The association between the serum leptin levels with gender, BMI, ALT levels, HAI, HBV DNA, HbeAg positivity and the degree of liver fibrosis; moreover the association of liver fibrosis with age, ALT, HAI, HBV DNA and HBeAg positivity is also investigated.

**9.3. Results:** Positive correlation was found between the serum leptin levels with female gender and BMI, there was no relationship between leptin and the other parameters. Positive correlation was also detected between the age and HAI values with liver fibrosis, there was no relationship between liver fibrosis and the other parameters.

**9.4. Discussion and Conclusion:** The association of serum leptin levels with liver fibrosis was investigated in various animal experiments previously, conflicting results were taken at the investigations of humans.

There was a doubt on whether hyperleptinemia contributed to fibrosis or not. More studies are needed in these patient populations. The association between serum leptin levels and the liver fibrosis must be investigated in more comprehensive studies.

**9.5. Key Words:** Leptin, CHB, Fibrosis

## KAYNAKLAR

1. Warren Levinson, Md, PhD, Ernest Jawetz Md, Ph D. Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji. Lange Tıp Kitabı, Barış Kitabevi, 1998; 235-9
2. Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A; Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. MN Medikal ve Nobel Tıp Kitabevleri, 2007.
3. Bilgiç A, Özacar T: Hepatit B virusu. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M(Ed'ler). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi cilt 2, Nobel Tıp Kitabevleri 2. Baskı, Ankara 2002;1350-67.
4. Kıyan M: Hepatit B virusu. Balık İ, Tekeli E (ed'ler).Viral Hepatit 2003. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, Ankara 2003;86-118.
5. Koziel J.M, Siddiqui A: Hepatitis B virus and Hepatitis Delta virus in Mandell L.G, Bennett E.R, Dolin R(Eds). Principles and Practice of Infectious Diseases Volume 2, 6.th edition.Elsevier Churchill Livingstone. United States of America 2005;1864-85.
6. Ustaçelebi Ş, Ergünay K: Hepatit B virusunun moleküler virolojisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler). Viral Hepatit 2007. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, Ankara 2007;96-106.
7. Mast EE, Mahoney FJ, Alter MJ, Margolis HS. Progress toward elimination of hepatitis B virus transmission in the United States. Vaccine. 1998;16(suppl): S48- S51
8. Taşyaran M: HBV infeksiyonu epidemiyolojisi. Balık İ, Tekeli E (ed'ler).Viral Hepatit 2003. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, Ankara 2003;121-28.
9. Özdemir D, Kurt H: Hepatit B virusu infeksiyonlarının epidemiyolojisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler). Viral Hepatit 2007. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, İstanbul 2007; 108-17.
10. Taşyaran M:Hepatit B virus infeksiyonunda klinik. . Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler). Viral Hepatit 2007. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, İstanbul, 2007;118-121.
11. Kurt H: Hepatit B virus infeksiyonu. Balık İ, Tekeli E (ed'ler).Viral Hepatit 2003. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, Ankara 2003;129-34.
12. Birengel S. Akut Viral Hepatit B'li Olguların klinik ve muhtemel bulaş yolları açısından değerlendirilmesi. Viral Hepatit Dergisi 2003;8(3) :148-51.
13. Leblebicioğlu H. Hepatit B virüsü mikrobiyolojisi, patogenezi, epidemiyoloji, klinik, tedavi ve korunma.Usler G (ed). A' dan Z' ye Akut Viral Hepatitler, Ankara, Güneş Kitabevi Yayınları, 2002; 16-23
14. Prince A M, Lee D-H, Brotman B. Infectivity of blood from PCR-positive, HBsAg negative, anti-HBs positive cases of resolved hepatitis B infection. Transfusion 2001; 41: 329-32
15. Liang T J, Hasegawa K, Rimon N, Wands JR, Ben-Porath E. A hepatitis B virus mutant associated with an epidemic of fulminant hepatitis. N Eng J Med 1991; 324: 1075-9
16. [Aye TT](#), [Uchida T](#), [Becker SO](#), [Hirashima M](#), [Shikata T](#), [Komine F](#), [Moriyama M](#) et al. Variations of hepatitis B virus precore/core gene sequence in acute and fulminant hepatitis B; Dig Dis Sci 1994; 39:1281-7
17. EASL international consensus conference on hepatitis B. J Hepatol 2003; 39:3-25.
18. Chwla Y. Hepatitis B virus, inactive carriers. Virol J 2005; 28:82
19. Mert A. İnaktif HBsAg taşıyıcılığı.Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler). Viral Hepatit 2007. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, İstanbul, 2007;148-59
20. Keeffe E, Dieterich D, Han S, Jacobson İ, Martin P, Schiff E, Tobias H, Wright T; A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2004;2:87-104.
21. Lok A, McMahon B. AASLD Practice Guidelines, Chronic Hepatitis B. Hepatology 2007, Vol.45:507-39.
22. Usluer G. HBeAg pozitif hastalarda tedavi. Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Köksal İ, Leblebicioğlu H (ed'ler) .Viral Hepatit 2007. Viral Hepatit Savaşım Derneği , Bilimsel Tıp Yayınevi 1. Baskı, Ankara 2007;59-69

23. Robinnson W S. Hepatitis B virus and hepatitis D virus, Mandell G L, Benett J E, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th Ed, New York: Churchill Livingstone, 2005: 1652-85
24. Horvat R T, Tegmeiter G E. Hepatitis B and D virusus, Murray P R, Baron E J, Pfaller M A, Jorgensen J H, Tenover F C, Tenover F C (eds). Manual of Clinical Microbiology, 8th Ed, Washington, D C.: ASM Pres; 2003: 1464-79
25. Bilgiç A, Özaçar T. Hepatit B virus, Topçu A W, Söyletir G, Doğanay M (eds). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt 2, İsatnbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1350-70.
26. Hadzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV virological assesment, J Hepatol. 2006; 44: 71-6
27. Gitlin N. Hepatitis B: diagnosis, prevention, treatment, Clin Chemist. 1997; 43: 1500-6
28. Özsan M. HBV infeksiyonunda mikrobiyolojik tanı. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler). Viral Hepatit 2007. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, İstanbul 2007;124-34.
29. Keeffe E, Dieterich D, Han S, Jacobson İ, Martin P, Schiff E, Tobias H, Wright TA. Treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2006;4:936-962.
30. Aydın K. HBeAg negatif hastalarda tedavi. Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Köksal İ, Leblecioğlu H (ed'ler) .Viral Hepatit 2007. Viral Hepatit Savaşım Derneği , Bilimsel Tıp Yayınevi 1. Baskı, Ankara 2007;71-79.
31. van Bömmel F, Berg T; HBV Treatment; Mauss - Berg - Rockstroh - Sarrazin - Wedemeyer (ed), Standard of care in Hepatology 2009, Duesseldorf 2009, 127-34
32. [Cooksley WG](#), [Piratvisuth T](#), [Lee SD](#), [Mahachai V](#), [Chao YC](#), [Tanwandee T](#), [Chutaputti A](#), [Chang WY](#), [Zahm FE](#), [Pluck N](#); Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B; [J Viral Hepat](#). 2003 Jul;10(4):298-305.
33. Flink J. H, Hansen E. B, Heatcote M.D,et al. Successful treatment with peginterferon alfa-2b of HBeAg positive HBV nonresponders to standart interferon or LAM. J Gastroenterology 2006;101:2523-2529.
34. Janssen H, Zonneveld M, Sentürk H, Zeuzem S, et al. Pegylated interferon alfa - 2b alone or in combination with LAM for HBeAg positive chronic hepatitis B: a randomised trial. Lancet 2005;365:123-29.
35. Kaymakoğlu S, Oğuz D, Gür G, Gürel S, et al. Pegylated interferon alfa- 2b monotherapy and pegylated interferon alfa -2b plus LAM combination therapy for patients with hepatitis B virus E antigen negative chronic hepatitis B. Antimicrobial agents and chemotherapy 2007;8:3020-22.
36. Asia-Pacific Steering Committee Members.Chronic Hepatitis B:treatment alert.Liver International 2006;26:47-58.
37. Akarca S, Kronik B hepatitinde interferon dışı tedaviler ve interferon ile yapılan kombinasyonlar. Balık İ, Tekeli E (ed'ler). Viral Hepatit 2003 . Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, Ankara 2003;156-78.
38. Sümbül M, Kronik hepatit tedavisinde kullanılan antiviraller. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler).Viral Hepatit 2005. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, Ankara 2005;182-98.
39. Veronese FM. Peptide and protein pegylation: a review of problems and solutions. Biomaterials 2001; 22: 405-17.
40. Knight W, Hayashi S, Benhamou Y,et al. Dosing guidelines for adefovir dipivoxil in the treatment of HBV infected patients with renal or hepatic impairment. 37th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver 2002;4:18-21;Madrid.
41. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heatcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2005;352:2673-2681.
42. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heatcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2003;348:800-807.
43. Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, Conjeevaram H, Marrero J, Oberhelman K, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. J Viral Hepat 2006;44:283-290
44. Usluer G. Entekavir. İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi, Flora 2007;12(Ek:1):3-8.
45. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and LAM for HBeAg positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2006;354:1001-10
46. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus LAM for patients with HBeAg negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2006;354:1011-20.
47. Aydın K. Kronik hepatit B infeksiyonunda entekavir. İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi, Flora 2007;12(Ek:1):10-16.
48. Villeneuve JP, Durantel D, Durantel S, Westland C, Xiong S, Brosgart CL,et al. Selection of hepatitis B virus strain resistant to adefovir in a liver transplantation patient. J Viral Hepat 2003;39:1085-89.
49. McCuskey RS. Anatomy of the liver. In: Boyer TD, Wright TL, Manns MP (Eds.). Zakim end Boyer's hepatology: A Textbook of Liver Disease. Hepatology. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 2006:3-21.
50. Guyot C, Lepreux S, Combe C, Doudnikoff E, Sage PB, Balabaud C et al. Hepatic fibrosis and cirrhosis: The (myo)fibroblastic cell subpopulations involved. Int J Biochem Cell Biol 2006;38:135-51.

51. Roy-Chowdhury N, Roy-Chowdhury J. Liver Physiology and Energy Metabolism. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (Eds.). Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management. 8th ed. Philadelphia. W.B. Saunders;2006;1551-73.
52. Shigeki Tsukada, Christopher J. Parsons , Richard A. Rippe Mechanisms of liver fibrosis *Clinica Chimica Acta* 2006;364 :33 – 60.
53. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000;275:2247 –50.
54. Li D, Friedman SL. Liver fibrogenesis and the role of hepatic stellate cells: new insights and prospects for therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:618– 33.
55. Decker, K. Biologically active products of stimulated liver macrophages (Kupffer cells). *Eur. J. Biochem* 1990;192, 245.61.
56. Maher JJ, McGuire RF. Extracellular matrix gene expression increases preferentially in rat lipocytes and sinusoidal endothelial cells during hepatic fibrosis in vivo. *J Clin Invest* 1990;86:1641–8.
57. Nakatsukasa H, Nagy P, Ewart RP, Chu-Chieh H, Marsden E, Thorgierson SS. Cellular distribution of transforming growth factor-h1 and procollagen type I, III, and IV transcripts in carbon tetrachloride-induced rat liver fibrosis. *J Clin Invest* 1990;85: 1833– 43.
58. Herbst H, Frey A, Heinrichs O, et al. Heterogeneity of liver cells expressing procollagen type I and IV in vivo. *Histochem Cell Biol* 1997;107:399– 409.
59. Bhunchet E, Wake K. Role of mesenchymal cell populations in porcine serum-induced rat liver fibrosis. *Hepatology* 1992;16: 1452– 73.
60. Ramadori G, Saile B. Portal tract fibrogenesis in the liver. *Lab Invest* 2004;84:153–9.
61. Saile B, Matthes N, Neubauer K, et al. Rat liver myofibroblasts and hepatic stellate cells differ in CD95-mediated apoptosis and response to TNF- $\alpha$ . *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;283:G435–44.
62. Knittel T, Kobold K, Piscaglia F, et al. Localization of liver myofibroblasts and hepatic stellate cells in normal and diseased rat livers: distinct role of (myo-) fibroblast subpopulations in hepatic tissue repair. *Histochem Cell Biol* 1999;112:387–401.
63. Goddard CJR, Smith A, Hoyland JA, et al. Localisation and semiquantitative assessment of hepatic procollagen mRNA in primary biliary cirrhosis. *Gut* 1998;43:433–40.
64. Friedman SL. Cytokines and fibrogenesis. *Semin Liver Dis* 1999;19:129–40.
65. Shek FW, Benyon RC. How can transforming growth factor beta be targeted usefully to combat liver fibrosis? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:123– 6.
66. . Gressner AM, Weiskirchen R, Breitkopf K, Dooley S. Roles of TGFbeta in hepatic fibrosis. *Front Biosci* 2002;7:d793–807.
67. Friedman SL. Liver fibrosis—from bench to bedside. *J Hepatol* 2003;38:S38– 53.
68. Zhang Y, Proenca R, Mallei M, Barone M, Lori L, Friedman JM: Positional cloning of the Mouse gene and its human homologue: *Nature* 1994;372:425-432.
69. Özata M. Yeme Davranışı Bozuklukları. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S (editörler) İç Hastalıkları Güneş Kitapevi Ltd. Şti. Ankara 2003;(2)2442-3.
70. Peter Stenvinkel. Leptin. In: Shaul G. Massry, Richard J. Glasscock (ed), *Textbook of Nephrology*, Fourth Edition, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia. 2001; 1367-71.
71. Loard GM, Materese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR and Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppration. *Nature*; 1998; 384:897
72. Klein S, Coppack SW, Mohamed-Ali V, et al. Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in humans. *Diabetes* 1996; 45: 984–987.
73. Hill RA, Margetic S, Pegg GG, et al. Leptin: its pharmacokinetics and tissue distribution. *Int J Obesity* 1998; 22: 765–70.
74. Van Heek M, Compton DS, France CF, et al. Diet-induced obese mice develop peripheral, but not central, resistance to leptin. *J Clin Invest* 1997; 99: 385–390.
75. Zeng J, Patterson BW, Klein S, et al. Whole body leptin kinetics and renal metabolism in vivo. *Am J Physiol* 1997; 273: E1102–6.
76. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol.*2000;68:437-446.
77. Agnello D, Meazza C, Rowan CG, et al. Leptin causes body weight loss in the absence of in vivo activities typical of cytokines of the IL-6 family. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1998; Vol. 275, Issue 3, R913-R919.
78. La Cava A, Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2004;4:371-9.
79. Faggioni R, Feingold KR and Grunfeld C. Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition *The FASEB Journal*. 2001;15:2565-71
80. Ben-Ari Z, Schafer Z, Sulkes J, MAnhaim V, Tur-Kaspa R, Fainaru M ; Alterations in Serum Leptin in Chronic Liver Disease; *Digestive Diseases and Sciences*, Vol. 47, No. 1 (2002, 183–89 )

81. Testa R, Franceschini R, Giannini E, Cataldi A, Botta F, Fasoli A, Tenerelli P, Rolandi E, Barreca T: Serum leptin levels in patients with viral chronic hepatitis or liver cirrhosis. *J Hepatol* 33:33–37, 2000
82. Greco AV, Mingrone G, Favuzzi A, Capristo E, Gniuli D, Addolorato G, Brunani A, Cavagnin F, Gasbarrini G: Serum leptin levels in post-hepatitis liver cirrhosis. *J Hepatol* 33:38–42, 2000
83. Leclercq IA, Farrell GC, Schriemer R, Robertson GR: Leptin is essential for the hepatic fibrogenic response to chronic liver injury. *J Hepatol* 2002, 37:206-213.
84. Comlekci A, Akpınar H, Yesil S, Okan I, Ellidokuz E, Okan A, Ersoz G, Tankurt E, Batur Y: Serum leptin levels in patients with liver cirrhosis and chronic viral hepatitis. *Scand J Gastroenterol* 2003, 38(7):779-86.
85. Gatselis N, Germenis A, Dalekos GN: Alterations of leptin during IFN- $\alpha$  therapy in patients with chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 2006, 44:848-855.
86. Muzzi A, Leandro G, Rubbia-Brandt L, James R, Keiser O, Malinverni R, Dufour JF, Helbling B, Hadengue A, Gonvers JJ, Müllhaupt B, Cerny A, Mondelli MU, Negro F: Insulin resistance is associated with liver fibrosis in non-diabetic chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2005, 42:41-46.
87. Giannini E, Botta F, Cataldi A, Tenconi GL, Ceppa P, Barreca T, Testa R: Leptin levels in nonalcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis C. *Hepato-Gastroenterology* 1999, 46:2422-25.
88. Lin YS, Wang YY, Sheu WHH: Increased serum leptin concentrations correlate with soluble tumour necrosis factor receptor levels in patients with cirrhosis. *Clin Endocrinol* 2002, 57(6):805-11.
89. Manolakopoulos S, Bethanis S, Liapi C, Stripeli F, Sklavos P, Margeli A et al; An assessment of serum leptin levels in patients with chronic viral hepatitis: a prospective study: *BMC Gastroenterology* 2007, 7:17
90. Bertolani C, Marra F; The role of adipokines in liver fibrosis: *Pathophysiology* 15 (2008) 91–101
91. Ahima R.S, Osei S.Y. , Leptin signaling, *Physiol. Behav.* 81 (2004) 223–241.
92. Zografos T A, Rigopoulou E I, Liaskos C, Togousidis E, Zachou K, Gatselis N, Germenis A, Dalekos G N; Alterations of leptin during IFN- $\alpha$  therapy in patients with chronic viral hepatitis
93. Tungtrongchitr R, Treeprasertsuk S, Ei N N, Thepouyporn A, Phonrat B, Huntrup A; Serum Leptin Concentrations in Chronic Hepatitis; *Med Assoc Thai* 2006; 89 (4): 490-9
94. Tsochatsiz E, Papatheodoridis G V, Hadziyannisi E, Georgioul A, Kafiri G, Tiniakos D G et al; Serum adipokine levels in chronic liver diseases: Association of resistin levels with fibrosis severity; *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2008; 43: 1128-36
95. A. Koerner, J. Kratzsch, W. Kiess, Adipocytokines: leptin – the classical, resistin – the controversial, adiponectin – the promising, and more to come, *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 19 (2005) 525–46.
96. Romero-Go´mez M, Castellano-Megias V M, Grande L, Irlas J A, Cruz M, Nogales M C, Alco´n J C, Robles A, Serum Leptin Levels Correlate With Hepatic Steatosis in Chronic Hepatitis C)
97. Stefanou N, Satra M, Papanikolaou V, Kalala F, Gatselis N, Germenis A; Leptin Receptor Isoforms mRNA Expression in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients with Chronic Viral Hepatitis; *Society for Experimental Biology and Medicine* 2006; 1653-63
98. Chitturi S, Farrell G, Frost L, Kriketos A, Lin R, Liddle C; Serum Leptin in NASH Correlates With Hepatic Steatosis but Not Fibrosis: A Manifestation of Lipotoxicity?; *HEPATOLOGY*, Vol. 36, No. 2, 2002
99. Peng J, Luo K, Zhu Y, Guo Y, Zhang L, Hou J. Clinical and histological characteristics of chronic hepatitis B with negative hepatitis B e-antigen. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116: 1312-17
100. Potter JJ, Womack L, Mezey E, Anania FA. Transdifferentiation of rat hepatic stellate cells results in leptin expression. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 244: 178-82.
101. Sigal SH, Ala A, Ivanov K, Hossain S, Bodian C, Schiano TD, et al. Histopathology and clinical correlates of end-stage hepatitis B cirrhosis: a possible mechanism to explain the response to antiviral therapy. *Liver Transpl* 2005;11:82-88.
102. Fujiwara A, Sakaguchi K, Fujioka S, Iwasaki Y, Senoh T, Nishimura M, et al. Fibrosis progression rates between chronic hepatitis B and C patients with elevated alanine aminotransferase levels. *J Gastroenterol* 2008;43: 484-91.
103. ter Borg F, ten Kate FJ, Cuypers HT, Leentvaar-Kuijpers A, Oosting J, Wertheim-van Dillen PM, et al. A survey of liver pathology in needle biopsies from HBsAg and anti-HBe positive individuals. *J Clin Pathol* 2000;53:541-48104. Park JY, Park YN, Kim DY, Paik YH, Lee KS, Moon BS, et al. High prevalence of significant histology in asymptomatic chronic hepatitis B patients with genotype C and high serum HBV DNA levels. *J Viral Hepat* 2008;15:615-21.
105. Dixit VK, Panda K, Babu AV, Kate MP, Mohapatra A, Vashistha P, et al. Asymptomatic chronic hepatitis B virus infection in northern India. *Indian J Gastroenterol* 2007;26:159-61.
106. Kumar M, Sarin SK, Hissar S, Pande C, Sakhuja P, Sharma BC, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology* 2008;134:1376-84.

- 107.** Tsang PS, Trinh H, Garcia RT, Phan JT, Ha NB, Nguyen H, et al. Significant prevalence of histologic disease in patients with chronic hepatitis B and mildly elevated serum alanine aminotransferase levels. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:569-74.
- 108.** Lai M, Hyatt BJ, Nasser I, Curry M, Afdhal NH. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2007;47:760-67.
- 109.** Andreani T, Serfaty L, Mohand D, Dernaika S, Wendum D, Chazouilleres O, et al. Chronic hepatitis B virus carriers in the immunotolerant phase of infection: histologic findings and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:636-41.
- 110.** Hui CK, Leung N, Yuen ST, Zhang HY, Leung KW, Lu L, et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase. *HEPATOLOGY* 2007;46:395-401.
- 111.** Halfon P, Bourliere M, Pol S, Benhamou Y, Ouzan D, Rotily M, et al. Multicentre study of hepatitis B virus genotypes in France: correlation with liver fibrosis and hepatitis B e antigen status. *J Viral Hepat* 2006;13: 329-35.
- 112.** Soderstrom A, Lindh M, Ekholm K, Conradi N, Horal P, Krantz M, et al. Predictive factors and virological response to interferon treatment in children with chronic hepatitis B. *Scand J Infect Dis* 2005;37:40-47.
- 113.** Soderstrom A, Norkrans G, Conradi N, Krantz M, Horal P, Lindh M. Histologic activity of childhood chronic hepatitis B related to viremia levels, genotypes, mutations, and epidemiologic factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:487-494.
- 114.** Bayram A, Erkilic S, Ozkur A, Bayram M, Sari I. Quantification of intrahepatic total hepatitis B virus DNA in chronic hepatitis B patients and its relationship with liver histology. *J Clin Pathol* 2008;61:338-42.
- 115.** Mani H, Kleiner DE; Liver Biopsy Findings in Chronic Hepatitis B; *HEPATOLOGY*, May 2009; 561-68
- 116.** Shao J, Wei L, Wang H, Sun Y, Zhang L-F, Li J, Relationship between hepatitis B virus DNA levels and liver histology in patients with chronic hepatitis B; *World J Gastroenterol* 2007 April 14; 13(14): 2104-07
- 117.** Yuen MF, Ng IO, Fan ST, Yuan HJ, Wong DK, Yuen JC, Sum SS, Chan AO, Lai CL. Significance of HBV DNA levels in liver histology of HBeAg and Anti-HBe positive patients with chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2032-37
- 118.** Chan HL, Tsang SW, Liew CT, Tse CH, Wong ML, Ching JY, Leung NW, Tam JS, Sung JJ. Viral genotype and hepatitis B virus DNA levels are correlated with histological liver damage in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 406-412

## 11. TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında ve uzmanlık eğitimim süresince öğrendiklerimde büyük payı olan tez danışmanım Prof. Dr. Emel Türk Arıbaş' a, bilgi ve deneyimleri ile yardımlarını esirgemeyen anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Mehmet Bitirgen' e, Yrd. Doç. Dr. İbrahim Erayman' a, Uz. Dr. Bahar Kandemir' e, beraber çalıştığım diğer araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tezimin hazırlanma aşamasındaki katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Hacı Hasan Esen' e, kliniğimiz sorumlu hemşiresi Kerime Uygun' a ve tüm sağlık memuru, hemşire ve hastabakıcı arkadaşlarıma, yaptığım her işte emeği olan sevgili anne ve babama, kaynaklarımı bulmama yardımcı olan Yusuf Küçükdoğru' ya, tezimi hazırlamada katkıda bulunan Schering Plough firmasına çok teşekkür ederim.