T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Hasan Celalettin ÜMİT

KRONİK KARACİĞER HASTALARINDA SERUM ADİPONEKTİN VE RESİSTİN DÜZEYLERİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Nurşen GÜMÜŞ

EDİRNE-2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince fikirleriyle bana yol gösteren, yardımını ve manevi desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Hasan C. ÜMİT'e ve İç Hastalıkları AD Başkanı Prof. Dr. Gülbin ÜNSAL'a, eğitim sürecime bilgi ve tecrübeleriyle katkıda bulunan İç Hastalıkları AD'de görevli tüm hocalarıma, uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma, tez çalışmama olan katkılarından dolayı Hematoloji BD başkanı değerli hocam Prof. Dr. A. Muzaffer DEMİR'e, Patolojii AD öğretim üyesi Doç. Dr. Ufuk USTA'ya, Biyokimya AD öğretim üyesi Doç. Dr. Hakan ERBAŞ'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ **1**

GENEL BİLGİLER **3**

- **KRONİK HEPATİT B HASTALIĞI** **3**
- **KRONİK HEPATİT C HASTALIĞI** **8**
- **KARACİĞER YAĞLANMASI** **12**
- **ADİPOSİTOKİNLER** **18**
- **KRONİK KARACİĞER HASTALIĞINDA GLUKOZ METABOLİZMASI VE İNSULİN DİRENCİ** **26**

GEREÇ VE YÖNTEMLER **28**

BULGULAR **35**

TARTIŞMA **51**

SONUÇLAR **63**

ÖZET **65**

SUMMARY **67**

KAYNAKLAR **69**

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

AKG : Açlık kan glikozu

ALT : Alanin aminotransferaz

AST : Aspartat aminotransferaz

DNA : Deoksiribonükleik asit

GGT : Gama Glutamil Transferaz

HAİ : Hepatik aktivite indeksi

HBV : Hepatit B Virüsü

HCC : Hepatoselüler kanser

HCV : Hepatit C Virüsü

HIV : Human Immunodeficiency Virus

HOMA-IR : Homeostasis Model Assesment İnsulin Resistance

İD : İnsülin direnci

KHB : Kronik hepatit B

KHC : Kronik hepatit C

NASH : Non alkolik steatohepatit

NAYKH : Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı

PPAR : Peroksizom proliferatör aktive reseptör

RNA : Ribonükleik asit

TG : Trigliserid

TNF : Tümör nekroz faktör

VKİ : Vücut kitle indeksi

GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik viral hepatitler karaciğer sirozunun ve son dönem karaciğer hastalığının önde gelen nedenlerindendir. Tüm dünyada 350-400 milyon kişi hepatit B, 200 milyon kişi de hepatit C ile infektedir ve her yıl 500.000 ile 1 milyon kişi karaciğer hastalığından ölmektedir. Bu grup hastalıklar siroz ve hepatoselüler kanser (HCC) gibi komplikasyonlara neden olarak mortalitenin önemli nedenleri arasına girmektedir (1-3). Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığının da karaciğer sirozuna neden olduğu bilinmektedir. Obezitenin epidemik olduğu düşünülürse bu hastalığın klinik pratikte önemli bir problem olduğu açıktır. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı batı toplumlarında genel popülasyonun %20-40'ında görülen en sık karaciğer hastalığıdır (4).

Karaciğer yağlanması ve buna bağlı steatohepatitin kendi başına karaciğer sirozuna neden olması dışında, diğer nedenlerle oluşan karaciğer hastalıklarının progresyonundan da sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Yağlı karaciğerin oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon sonucu inflamatuvar değişikliklere neden olabileceği bilinmektedir.

Kronik hepatit C (KHC) infeksiyonuna karaciğer yağlanması da eşlik edebilmektedir. Kronik hepatit C virüsü (HCV) infeksiyonlu hastaların %31-72'sinde yağlı karaciğerin eşlik ettiği bildirilmiştir (5). Kronik HCV infeksiyonunda birbirinden farklı iki tip yağlanmadan bahsedilmektedir. HCV infeksiyonunda genotipten bağımsız olarak, obezite, dislipidemi, insülin direnci ile ilişkili metabolik yağlanma meydana gelebilir. İkinci tip yağlanmada ise yağlanma ile tip 3 HCV genotipi arasında ilişki mevcuttur. Bu hastalarda yağlanma düzeyi ile intrahepatik ve serum HCV-RNA düzeyleri arasında ilişki gösterilmiştir. Genotip 3 infeksiyonlarda neden yağlanma meydana geldiği tam olarak bilinmemekle birlikte HCV kor proteininin peroksidasyon inhibisyonu yapması nedeni ile oluşabileceği düşünülmektedir (6).

Tüm dünyada 2 milyardan fazla kişinin infekte olduğu ve 350 milyondan fazla kişinin kronik infekte olduğu hepatit B virüsü (HBV) infeksiyonunda ise karaciğer yağlanması ile ilgili çok az sayıda çalışma mevcuttur. Kronik HBV infeksiyonunda yağlanma metabolik faktörlerle ilişkilidir, HBV genotipi ile ilişkili saptanmamıştır.

Yağ dokusu adipositokinler ismi verilen, adiponektin, resistin gibi biyoaktif maddelerin en önemli kaynağıdır. Obez bireylerde meydana gelen adipositokin disregülasyonunun metabolik sendroma ve obezite ile ilişkili diğer matabolik olaylara neden olduğu düşünülmektedir. Adiponektin serum düzeyleri vücut kitle indeksi ile ters orantılıdır ve hipoadiponekteminin metabolik sendrom, tip 2 diyabet, hipertansiyon, ateroskleroz ve NASH için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Bir başka adipositokin olan resistin ise insülin direncine (İD) neden olur. Resisitinin adipoz dokularda, iskelet kasında ve hepatositlerde insülin kaynaklı glukoz alımını suprese ettiği, bu şekilde özellikle açlık durumlarında kan şekerinin düşmesini engellediği ve hepatik glukoneogenezi aktive ettiği bildirilmektedir (7). Resistin İD yanı sıra inflamasyonla da ilişkilendirilmektedir. Kronik hepatitler sirozla sonuçlanan kronik inflamatuar hastalıklar olup inflamasyon ile artan resistin düzeyinin kronik karciğer hastalığındaki İD'ne katkı sağladığı düşünülmektedir. Ayrıca artmış resistin düzeylerinin karaciğer hastalığının ağırlığı ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Resistin düzeyleri obez bireyerde daha yüksektir. Ancak vücut kitle indeksi resistin düzeyleri ile düzeltildiğinde bu düzeylerle insülin direnci arasında ilişki gösterilememiştir.

Çalışmamızda kronik hepatitli ve karaciğer sirozlu hastalarda karaciğer hastalığının evresi ile adipositokin düzeyleri arasındaki ilişki ile kronik hepatitli ve karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda histopatolojik bulgularla adipositokin düzeyleri arasındaki ilişkiyi saptamayı amaçladık. Ayrıca kronik hepatit B ve C'li hastalarda oluşabilen karaciğer yağlanması oranlarını ve karaciğer yağlanması ile ilişkili faktörleri ortaya koymayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Viral hepatitler birbiri ile ilişkisiz beş farklı virüsün yol açabildiği bir klinik sendromdur. Akut viral hepatit tipik olarak viral replikasyon ya da karaciğer hasarı kalmaksızın kendini sınırlayan bir hastalıktır. Ancak viral hepatitin bazı formları karaciğer hasarı ile karakterize kronik bir infeksiyon ile sonuçlanabilmektedir. Akut hepatite yol açtığı bilinen beş virüs vardır; bunlar hepatit A, hepatit B, hepatit C, hepatit D ya da delta ve hepatit E virüsleridir.

Kronik hepatitler karaciğerdeki nekroinflamatuar hasar ile karakterize çeşitli hastalıkları kapsar. Bir hastalıkta karaciğer hasarı 6 ay veya daha uzun süre devam ederse kronik olarak tanımlanır. En yaygın formları kronik B ve C hepatitir. Erişkin hepatit B olgularının ortalama %2-7'si ile erişkin hepatit C olgularının %50-85'i kronikleşmektedir.

KRONİK HEPATİT B HASTALIĞI

Etken ilk defa Blumberg ve arkadaşları tarafından 1965 yılında "Avustralya (Au) antijeni" adı ile bir serum proteini olarak tanımlanmıştır. Daha sonra 1970 yılında tüm virionun elektron mikroskopisi görüntüleri elde edilmiş ve "*Dane* Partikülleri" adını almıştır. Bunu izleyen yıllarda çeşitli çalışmalarla virüsün genomik yapısı ve proteinleri karakterize edilmiştir (8). HBV, orthohepadnavirus genusunda yer alan, hepadnavirus ailesinden insanda hastalık yapabilen tek virüs türüdür. Kompleks yapıda, zarflı, çift zincirli bir DNA virüsüdür. Hepatotropik bir virüsdür, bununla birlikte karaciğer dışı organ tutulumu da (lenf bezleri, periferik kan mononükleer hücreleri, dalak, kemik iliği) yapabilmektedir (9).

Kronik Hepatit B'de Epidemiyoloji

Dünya nüfusunun yaklaşık üçte birinde serolojik geçmiş veya güncel HBV infeksiyonu bulgusu vardır ve 350 milyon insan da kronik olarak infektedir. Hastalığın spektrumu ve kronik hepatit B (KHB) infeksiyonunun doğal seyri düşük viremik inaktif taşıyıcılıktan progresif kronik hepatite kadar çeşitlilik ve değişkenlik gösterir, siroz ve HCC' ye kadar ilerleyebilir. HBV ile bağlantılı son dönem karaciğer hastalığı veya HCC yılda 1 milyon kişinin ölüme neden olmakta ve şu anda karaciğer nakli vakalarının %5-10'unu oluşturmaktadır (10). KHB, hepatit B e antijeni (HBeAg) pozitif veya HBeAg negatif KHB olarak ortaya çıkar. HBeAg pozitif KHB "doğal tip" HBV'den kaynaklanır. Tipik olarak kronik HBV infeksiyonunun erken evrelerinde kendini gösterir. HBeAg negatif KHB, genomun precore ve/veya temel core promoter bölgelerindeki nükleotid sübstitüsyonlarıyla doğal olarak ortaya çıkan HBV varyantlarının replikasyonundan kaynaklanır ve kronik HBV infeksiyonunun daha ileri safhasını temsil eder. Hastalığın HBeAg negatif şeklinin yaygınlığı, HBV ile infekte popülasyonun yaşlanmasının bir sonucu olarak son on yılda artmıştır ve Avrupa dahil pek çok bölgede vakaların çoğunluğunu oluşturmaktadır (11). HBV'nin en azından 6 farklı genotipi mevcuttur; en yaygın olanlar: A, B, C ve D'dir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda D genotipinin baskın olduğu gösterilmiştir (12,13). KHB'de morbidite ve mortalite viral replikasyonun devam etmesine ve siroz veya HCC'ye ilerlemeyle ilişkilidir. KHB'li hastalar üzerinde yapılan uzun vadeli çalışmalarda, tanıdan sonra, 5 yıllık kümülatif siroz gelişimi %8 ile %20 arasındadır. 5 yıllık kümülatif hepatik dekompanzasyon insidansı yaklaşık %20'dir ve kompanze sirozu olan hastaların yaklaşık %80-86'sında 5 yıllık sağ kalım olasılığı söz konusudur (14,15). Dekompanze sirozu olan hastalarda prognoz kötüdür ve 5 yılda sağ kalım oranı %14-35'dir. Tüm dünyada HCC insidansı artmıştır, bunun nedeni çoğunlukla HBV ve HCV infeksiyonlarıdır; şu anda en çok görülen beşinci kanser türüdür ve tüm kanser türleri arasında yaklaşık %5'i temsil etmektedir. KHB'li hastalarda HBV ile bağlantılı HCC'nin yıllık görülme sıklığı yüksektir, siroz oluştuktan sonra %2 ile %5 arasında değişmektedir (16).

Hastalığın Doğal Seyri

Kronik Hepatit B tanısından genellikle kronik hepatitili bir hastanın serumunda hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) saptanmasıyla şüphe edilir ve serumda HBV DNA veya karaciğerde HBcAg saptanarak tanı doğrulanır. KHB'li hastaların çoğunda aynı zamanda yüksek oranda viral replikasyonu gösteren HBeAg de bulunur.

Kronik hepatit B dinamik bir süreçtir. KHB'nin doğal seyri şematik olarak beş evreye ayrılmıştır, ancak sıralama farklı olabilir:

(1) "İmmün toleran" faz: HBeAg pozitif, yüksek HBV replikasyonu düzeyleri (yüksek serum HBV DNA düzeyleriyle ortaya çıkar), normal veya düşük aminotransferaz düzeyleri, hafif veya sıfır karaciğer nekroinflamasyonu ve sıfır ya da yavaş fibrozis progresyonu ile karakterize olur (10,17). Bu fazda, spontan HBeAg kaybı oranı çok düşüktür. Bu ilk faz, perinatal olarak veya yaşamının ilk yıllarında infekte olan hastalarda daha sık veya daha uzundur. Yüksek viremi düzeyleri nedeniyle, bu hastalarda yüksek bulaşıcılık bulunur.

(2) "İmmün reaktif" faz: HBeAg pozitifliği, düşük replikasyon düzeyi (düşük serum HBV DNA düzeyleri ile ortaya çıkar), artmış veya dalgalanan aminotransferaz düzeyleri, orta veya şiddetli karaciğer nekroinflamasyonu ve önceki faza oranla daha hızlı fibrozis progresyonu ile karakterize olur. Bu faz haftalar veya yıllar sürebilir. Ayrıca, spontan HBeAg kaybı oranı da artmıştır. Bu faz uzun immün tolerans görülen yıllardan sonra ortaya çıkabilir ve yetişkin iken infekte olan hastalarda daha sık olarak görülür.

(3) "İnaktif HBV taşıyıcılığı" durumu: HBeAg'den antiHBe antikorlarına serokonversiyonu takiben çok düşük veya saptanamaz serum HBV DNA düzeyleri ve normal aminotransferazlar ile karakterize olur. İnfeksiyonun immünolojik kontrolü sonucu, bu durumdaki hastaların çoğunluğunda çok düşük siroz veya HCC riski ile birlikte uzun vadeli sonuç iyidir. HBsAg kaybı ve antiHBs antikorlarına serokonversiyon bir yılda vakaların %1-3'ünde spontan olarak, genellikle yıllarca süren saptanamaz HBV DNA düzeyleri görüldükten sonra ortaya çıkabilir (18).

(4) "HBeAg negatif KHB" : İmmün reaktif faz sırasında HBeAg'den antiHBe antikorlarına serokonversiyonu takip edebilir ve KHB' nin doğal seyrinde daha ileriki bir fazı temsil eder. Dalgalı paternde HBV DNA düzeyleri ve aminotransferazların periyodik reaktivasyonu ve aktif hepatit ile karakterize olur. Bu hastalar HBeAg negatiftir ve düşük HBeAg düzeyleri gösteren veya gösteremeyen *precore* ve/veya bazal *core* promoter bölgelerindeki nükleotid substitüsyonlu HBV varyantlarını barındırırlar. HBeAg negatif KHB'de, spontan hastalık remisyonu oranı düşüktür. Gerçek inaktif HBV taşıyıcılarını, spontan remisyon fazlarının görülebildiği aktif HBeAg negatif KHB'li hastalardan ayırmak çok önemli ve bazen de güçtür. Bu birinci gruptaki hastaların komplikasyon riski çok düşüktür ve prognozları iyidir; ikinci gruptaki hastaların ise aktif karaciğer hastalığı vardır ve bu hastalığın ileri hepatik fibroz, siroz ve bunu takip eden dekompanse siroz ve HCC gibi komplikasyonlara kadar ilerleme riski yüksektir. Hastanın dikkatle değerlendirilmesi ve 3

ayda bir serum alanin aminotransferaz (ALT) ve HBV DNA düzeylerinin en az bir yıl takip edilmesi ile genellikle aktif HBeAg negatif KHB'li hastalarda aktivite dalgalanmaları saptanabilir (19).

Hepatit B yüzey antijeni kaybından sonraki "HBsAg negatif fazda" düşük düzeyde HBV replikasyonu, karaciğerde saptanabilir düzeydeki HBV DNA ile birlikte sürebilir (20). Genel olarak HBV DNA, saptanabilir antiHBs var olsun veya olmasın, antiHBc antikorları saptanabilir düzeydeyken saptanamaz. HBsAg kaybı, HCC, dekompansasyon ve siroz riskinin azalması şeklindeki gelişme ile ilişkilidir (5).

Patogenez

Kronik Hepatit B'deki karaciğer hasarı ve patogenezin immünolojik olduğu, hastalığın ağırlığı ve seyri ile serumdaki virüs veya karaciğerdeki antijen düzeyleri arasında uyumsuzluk olmasının nedeninin de bu olduğuna inanılmaktadır.

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

Akut, kendi kendini sınırlayan HBV infeksiyonu izlenenlerde; virüsün polimeraz, *core* ve yüzey antijenleri de dahil olmak üzere bir çok viral epitopa karşı poliklonal ve multispesifik bir periferik kan mononüklear hücre aktivasyonu gözlenmektedir. Yanıtta major histokompatibilite kompleksi sınıf II bağımlı CD4+ yardımcı T lenfositleri görev almaktadır. Akut infeksiyonda tip 1 yardımcı T yanıtı baskın olmakla birlikte; interlökin-2 ve interferon gama gibi sitokinlerin de yardımıyla hem virüsün organizmadan temizlenmesi hem de infekte hepatositlerin ortadan kaldırılması ile iyileşme sağlanmaktadır (21,22).

Kronik Hepatit B infeksiyonunda ise periferik sitotoksik T lenfosit yanıtı çoğunlukla düşük düzeyde ya da etkisiz durumdadır. KHB olgularında interlökin 4, interökin 5, interlökin 10 salgılanması ile karakterize tip 2 yardımcı T lenfositi yanıtı ön plandadır. Buna bağlı olarak virüsün sitotoksik T lenfositleri etkisiyle temizlenmesi yerine hümoral yanıta yönelen bir bağışıklık ortaya çıkmaktadır. İntrahepatik yerleşim gösteren HBV spesifik sitotoksik T lenfositleri kronik infeksiyonlarda da saptanmakta ve infeksiyonun alevlenmelerinden sorumlu tutulmaktadır. Buna karşın KHB'de hücresel sitotoksik yanıt

virüsü temizlemekte yetersiz kalmaktadır (23). HBV infeksiyonlarının organizmadan temizlenmesinde adaptif bağışıklık kadar doğal bağışıklık mekanizmaları da önem taşımaktadır. Doğal bağışıklık mekanizmalarının aktivasyonu HBV infeksiyonlarının ilk dönemlerinde gerçekleşir (21,24).

Klinik seyir

Kronik Hepatit B'nin tipik klinik seyrinde HbsAg, HbeAg ve HBV DNA inkübasyon sürecinde kanda bulunabilir ve titreleri kademeli olarak yükselir. Şikayetler virüs ile karşılaştıktan 30 ile 152 gün sonra (ortalama inkübasyon süresi 75 gündür) genelllikle viral düzeylerin zirvede olduğu zamanda ortaya çıkar. Semptomlar hafif ve nonspesifiktir; sarılık nadir görülür. Akut hepatitin seyrinde sarılığın ortaya çıkması sonuçta iyileşme gerçekleşeceğinin kuvvetli bir göstergesidir.

Kronik hepatitde hastalığın akut fazının ardından serum ALT seviyeleri geriler ancak normal değer aralığının üst sınırının 1-10 katı düzeyinde kalmayı sürdürür. HBsAg, HbeAg ve HBV DNA genellikle yüksek titrelerde kalır; HbeAg'nin şikayetlerin ortaya çıkmasından itibaren iki aydan fazla süre geçtiği halde serumda bulunuyor olması kronik hastalık gelişiminin göstergesidir.

Kronik hepatit B'nin klinik seyri çok değişkendir. Bazı hastalar serumlarında yüksek HBV DNA ve HBeAg düzeyleri ve progresif karaciğer hastalığla aktif viral replikasyona sahiptir; siroz ve son dönem karaciğer yetmezliğinin gelişmesi kaçınılmazdır. Bazı hastalarda hastalık daha yavaş seyirlidir siroz on yıllar içinde yavaşca gelişir. Hastaların büyük bölümünde sonuç daha selimdir; hastalık kendiliğinden remisyona geçer, semptomlar ortadan kalkar, serum aminotransferaz düzeyleri normal sınırlara geriler ve histolojik özelliklerde düzelme görülür. Remisyonun öncesinde genellikle hastalık geçici bir alevlenme gösterir ve bununla birlikte HBV DNA düzeyinde büyük bir düşüş, HBeAg'den antiHBe'ye serokonversiyon saptanır. Serumda HBsAg pozitifliği düzeyleri serokonversiyon öncesi değerlerin altında olmak kaydıyla devam eder ve HBV DNA da polimeraz zincir reaksiyonu gibi duyarlı teknikler kullanılırsa düşük düzeylerde (genellikle $<10^5$ genom kopyası/mL) tespit edilebilir.

Viral düzeylerde azalma ve HBeAg'nin kaybolması hastalığın remisyona girdiğini, yani KHB'den semptomsuz, normal serum aminotransferaz düzeyli biyopsi bulgularıyla da inaktif karaciğer hastalığının tespit edildiği "inaktif" taşıyıcı durumuna geçişin olduğunu düşündürür. Ancak HBeAg'nin yok olması beraberinde her zaman hastalığın kalıcı olarak

düzelmesini getirmez. Bazı hastalarda HBeAg'nin tekrar ortaya çıkmasıyla reaktivasyon gelişirken bir diğer hasta grubunda HBeAg oluşturmadan ortaya çıkan ve etkin olarak replike olan mutant bir HBV vardır. HBeAg negatif KHB'li bu hastalarda ağır hastalık olabilir ve genellikle sık klinik relaps görülür.

Kronik HBV'nin sebep olduğu ekstra hepatik belirtiler arasında mükokutanöz vaskülit, glomerülonefrit ve poliarteritis nodoza bulunur. HBV glomerülonefriti erişkinlerden çok çocuklarda oluşur ve böbrek fonksiyonlarında hafif gerileme ile seyreden nefrotik sendromla birlikte görülür. Poliarteritis nodoza daha çok erişkinlerde görülür ve ani başlangıçlı ağır hipertansiyon, böbrek hastalığı ve böbrek, safra kesesi, barsak ve beyin damarlarını tutan arterit ile karakterizedir (25).

Tedavi

Lamivudin, adefovir dipivoxil, tenofovir dipivoxil fumarat, entekavir, clevudine, emtricitarabine ve telbuvidine kapsayan çeşitli oral nükleozid ve nükleotid anolaglarının HBV'ne invitro ve invivo olarak etkili olduğu gösterilmiştir. KHB için oral anti viraller kullanılacağı zaman bu tedavinin uzun süreli olacağı akılda tutulmalıdır. Klinik çalışmalarda uzun süreli lamivudin tedavisinin viral replikasyonu baskılamasının hepatik dekompansasyon ve hepatoselüler karsinom oranını azalttığı, sağ kalımı artırdığı dramatik bir şekilde gösterilmiştir (25).

KRONİK HEPATİT C HASTALIĞI

Hepatit C virüs 1989 yılında bulunan 40-50 nm büyüklüğünde, zarflı tek zincirli küresel RNA içeren bir virüstür (26). HCV; flaviviridae ailesinden, hepacivirus genusu içinde yer alır. HCV, genomu önemli ölçüde dizi değişikliği gösterir. En az 6 majör genotip (1'den 6'ya) ve 100'den fazla subtip (1a, 1b, 2a ve 2b en sık) bulunmaktadır. Majör genotipler arasında en az %33 genetik varyasyon bulunur. Genotiplerin coğrafi dağılımları da farklıdır (27,28). Türkiye'de en sık rastlanılan ve tedaviye zor yanıt veren tip olarak bilinen genotip 1' dir. Ayrıca RNA replikasyonunun dengesizliği nedeniyle, infekte bir kişide "*quasi" türler* adı verilen birçok HCV varyantı bulunabilir. Bunların gelişimi ve hastalığın ilerlemesi arasındaki ilişkiler araştırılmaktadır. Bu türlerin çoğunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bu çeşitlilik, HCV aşısı geliştirme çabalarını yavaşlatmaktadır (29).

Epidemiyoloji

Hepatit C virüs infeksiyonu tüm dünyada yaygın olarak görülmekle birlikte oldukça ciddi bir sağlık sorunu oluşturur. Dünya'da HCV infeksiyonunun ortalama sıklığı %3 olup yaklaşık 210 milyon insan HCV ile infektedir (30). Yeni kazanılmış HCV infeksiyonu yıllık rastlanma sayısı 1980'lerde 230.000 iken, bu sayı 1990'ların ortasında yaklaşık 19.000'e düşmüştür. Bu gelişme, tarama yöntemleri sayesinde transfüzyon nedenli HCV infeksiyonlarının belirgin şekilde azalmasına ve *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) infeksiyonundan korunma amaçlı alınan önlemler sayesinde intravenöz ilaç bağımlılarındaki infeksiyon miktarının düşmesine bağlıdır**.** Bununla birlikte, HCV'den ölüm oranının 20-25 yıl daha artmaya devam edeceği düşünülmektedir. Bunun nedeni, akut infeksiyon ile karaciğer yetmezliği arasında onlarca yıl süren bir geçiş dönemi olmasıdır. HCV infeksiyonu, HBV'ye kıyasla daha yüksek bir kronikleşme, siroz (KHC'li hastalarda siroz oranı %20-30 civarındadır) ve HCC oranına sahiptir (29). Ülkemizde HCV sıklığı %1-2.4 arasında değişen bir orandadır. Çeşitli guruplar üzerinde yapılan çalışmalarda anti HCV sıklığı ise %0.05 ile %51.6 arasında bildirilmiştir (31). Türkiye'de yapılan çalışmalarda, dünya geneline benzer olarak baskın HCV genotipinin 1b olduğu gösterilmiştir (32). Ural ve ark. (33) tarafından Konya bölgesinde yapılan bir araştırmada 80 HCV RNA'sı pozitif olgunun genotip tayininde %100 oranında genotip 1b tespit edilmiştir.

Patogenez

Hepatit C Virüsü esas olarak kan yoluyla bulaşan bir hastalıktır. Başlıca bulaşma yolları olan kan transfüzyonu ve intravenöz ilaç bağımlılığı, Amerika Birleşik Devletleri' ndeki hastaların %40'ından fazlasında rol oynamaktadır. Kan ürünleri ile bulaşma daha nadirdir ve akut HCV infeksiyonlarının sadece %4'ünden sorumludur. Sağlık çalışanları arasındaki mesleki maruz kalma ise hastaların %4'ünde söz konusudur. Bunun yanı sıra cinsel yolla ve daha az olarak da vertikal geçiş yolu bilinmektedir (34). KHC'li anneden bebeğe bulaşma %5 civarındadır (25). Hastaların %40'ında ise bilinmeyen kaynaklı sporadik hepatit görülmektedir. HCV'ye ilk maruz kalındıktan sonra 1 ile 3 hafta içinde HCV RNA kanda saptanabilir. AntiHCV yanıtı ise 15 gün ile 3 ay içinde görülür. Periferik kanda ve dendritik hücrelerde HCV replikasyonu olabildiği gösterilmiş olmakla birlikte karaciğer viral replikasyonun olduğu ana yer olarak görülmektedir (34). Hepatosit yüzeyine virusun bağlanmasından sonra sitoplazma içine giren HCV kılıfından ayrılır ve viral RNA serbest kalır. Sitoplazmada viral proteinlerin sentezinden sonra HCV tekrar kana geçer veya komşu

hepatositlere bağlanır. Bu hastalığın önemi HBV'nin tersine kronikleşme oranının yüksek olmasıdır. Karaciğer hasarı immün yanıt aracığıyla olmaktadır. Her ne kadar HCV infeksiyonu sonrası viral temizlenme için önemli olsa da immün yanıt aynı zamanda hepatosit yıkımı ve fibrozise yol açar ve virusun tamamen ortadan kaldırılması için yeterli olmaz. HCV'nin doğal seyri kişiden kişiye farklılıklar gösterir. Bazı hastalarda 15 yıl içinde siroz gelişirken, bazılarında bu süreç 30 yıla kadar uzar, bazılarında ise hiçbir zaman bu safhaya ilerleme olmaz. Ayrıca gözlenen başka bir bulgu da erkeklerde fibrozis gelişiminin kadınlara göre daha hızlı olduğudur (35). Ancak genel olarak epidemiyolojik çalışmalardan çıkan sonuç kronik HCV infeksiyonu olan hastaların %15-20'sinde siroz geliştiğidir (36).

Viral faktörler hem direkt viral proteinlere bağlı hücre hasarıyla, hem de neden oldukları immun yanıtla karaciğer hasarına neden olurlar. Bağışıklık sistemi baskılanmış transplant hastalarında karaciğerde minimal bir inflamatuar yanıt görülmesine karşın yüksek HCV RNA seviyeleri ile ciddi karaciğer disfonksiyonu görülmesi HCV'nin direkt sitopatik etkisi olduğunu düşündürmektedir. HCV infeksiyonunda esas olarak hücresel immün yanıt uyarılır. Antikor aracılı immun yanıtın karaciğer hasarının patogenezindeki rolü henüz açığa kavuşmamıştır (37).

Hepatit C'nin Doğal -Klinik Seyri

Hepatit C'nin doğal seyri büyük oranda değişkendir. Hastaların küçük bir grubunda ağır ve ilerleyici hastalık mevcut olup bir kaç yıl içinde siroz ve son dönem karaciğer hastalığı gelişirken; geri kalanların seyri genellikle selimdir. Akut infekte olmuş kişiler çoğunlukla asemptomatiktirler veya hafif klinik belirtiler gösterirler. Örneğin sarılık %25'ten az görülür. Bu nedenle yüksek riskli kişilerin periyodik kontrolleri gerekir. Diğer akut viral hepatitler gibi genellikle halsizlik, bulantı ve sağ üst kadran ağrısı belirtileri ön plandadır. Fulminan karaciğer yetmezliği nadirdir, çoğunlukla altta HBV infeksiyonu olanlarda görülür (38,39). HCV infeksiyonunun ilk biyokimyasal bulgusu kanda veya karaciğer dokusunda polimeraz zincir reaksiyonu ile HCV RNA saptanmasıdır. Aminotransferaz yüksekliği bulaştan ortalama 6-12 hafta sonra görülmektedir. Akut HCV infeksiyonu belirtiler ortaya çıktıktan 2-12 hafta sonra sonlanmaktadır (40). Akut HCV infeksiyonunun kronikleşme riski çok yüksektir. Birçok çalışmada HCV RNA pozitif saptananlarda %80-100 iken, kalıcı karaciğer enzim yüksekliği olanlarda %60-80 olarak belirlenmiştir (41,42). KHC'de siroz gelişimini etkileyen faktörler arasında yaş, erkek cinsiyet, alkol kullanımı ve eş zamanlı olarak diğer hepatit virusları veya HIV infeksiyonu varlığıdır. HCC gelişimini etkileyen faktörlerse karaciğer

biyopsisinde siroz veya ilerlemiş fibrozis bulunması, yaş, erkek cinsiyet ve alkol kullanımıdır. KHC'li hastalarda yaşam boyu aminotransferaz düzeyleri geniş değişkenlikler göstermektedir. Hastaların 1/3'ünden fazlasında serum düzeyi normaldir, geri kalanında çoğunlukla hafif enzim yükseklikleri izlenir. %25 kadarında normalin 2 katı yükseklik gözlenir, normalden 10 kat yükseklik çok nadirdir (43). Genel olarak serum aminotransferaz düzeyi ile karaciğer histolojisi arasında bir ilişki yoktur (44,45). Ancak biyopside minimal aktivite saptanan hastaların serum aminotransferaz düzeylerinin, az-orta aktivite saptanan hastaların serum aminotransferaz düzeylerinden daha düşük olduğu gösterilmiştir (46,47). Ayrıca serum ALT düzeyinin, tedaviye cevapta histolojik değişimle paralel değişim göstermediği ve interferon tedavisi ile histolojik düzelme sağlanan hastaların büyük kısmında serum ALT düzeyinin normal sınırlara düşmediği de gösterilmiştir (48). Hastalığın uzun süreçli olması nedeni ile KHC'nin doğal seyrini kesin olarak belirlemek çok güçtür (49). 111 çalışmanın derlendiği bir meta-analizde infeksiyon bulaşından sonra 20 yılda siroz gelişme prevalansı yaklaşık %16 belirlenmiştir (50). Akut hepatit C ile başvuran hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm oranında artış yokken, karaciğer kaynaklı ölümlerde artış saptanmıştır (51). KHC ile başvuran hastalarda ise hızlı bir seyir ile siroz, dekompansasyon ve HCC riskinde belirgin artış olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (52,53). Hastalığın tüm hastalarda progresif olmayabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir (54,55). 1980 hastanın 25 yıl takip edildiği bir çalışmada siroz ve ciddi fibrozis gelişenlerin oranı %0,5-1,5 olarak belirlenmiş (56). Hastalığın bireysel progresyonunu belirleyen faktörlerin ne olduğu tam olarak anlaşılamamıştır, ancak hastanın yaşı, etnik grubu, cinsiyeti, artmış vücut kitle indeksi, insülin direnci, hücresel immün cevap, virüsün genotipi, alkol kullanımı, viral koinfeksiyon durumu, çevresel faktörler ve coğrafya gibi çok farklı virüs ve konak bağımlı faktörün progresyonda etkili olduğu düşünülmektedir (57).

Kronik hepatit C'nin karaciğer dışı bulguları arasında kriyoglobulinemi, glomerulonefrit, mukokütanöz vaskülit, sikka sendromu, Hodgkin dışı B-hücreli lenfoma, porfiria kütanea tarda, liken planus bulunur. Hepatit C'nin en sık karşılaşılan ve en iyi tanımlanmış komplikasyonu olan kriyoglobulinemi bu infeksiyona sahip erişkinlerin yaklaşık %1'inde bulunur. Tipik bulguları yorgunluk, kas ve eklem ağrıları, deri döküntüsü, nöropati ve böbrek hastalığıdır. Laboratuar testleri yüksek düzeyde romatoid faktör, anti HCV ve HCV RNA içeren kriyoglobulinler, düşük kompleman düzeylerini gösteririr. Kriyoglobulinemi son dönem böbrek yetmezliği ve ağır nöropatilere yol açabilir. Uzun süreli kriyoglobulinemi B-hücreli lenfoma ile ilişkilendirilmiştir (25).

Hepatit C İnfeksiyonu Tanı ve Tedavi

Hepatit C tanısı temelde kronik hepatit belirtileri olan hastalarda HCV infeksiyonunun belirlenmesi ile konulur. HCV infeksiyonu ise enzim immünoassay yöntemiyle AntiHCV antikorlarının ve duyarlı moleküler yöntemlerle [İdeal olan RT-PCR(Real Time-Polimeraz Chain Reaction)] HCV RNA düzeyinin belirlenmesi ile konulur.

Kronik hepatit C'nin tedavisi hızlı bir gelişim içindedir. Pegile interferonların gelişmesi ile birlikte 48 haftalık pegile interferon-ribavirin tedavisi için yanıt oranları %54-56 çıkmştır. KHC'li hastaların tedavisi alkol kullanımından kaçınma konusunda danışmanlık, hepatit A ve B aşılarını da içermelidir (58). Tedavi öncesi faktörler arasında kombinasyon tedavisine yanıtın en iyi göstergesi optimal doz ve tedavi süresini de belirleyen genotiptir. Genotip 2 veya 3'te daha düşük doz ribavirin ile 24 haftada elde edilen yanıt oranı %70-80 civarındadır. Genotip 1 de ise tam doz ribavirin kullanınmı ile 48 haftalık tedaviye yanıt %40-45 civarındadır.

KARACİĞER YAĞLANMASI

Histopatolojik incelemede hepatositlerin %5'den fazlasında yağ vakuollerinin görülmesi veya lipid miktarının karaciğer ağırlığının %5'inden daha fazla olması şeklinde tanımlanmaktadır. Karaciğer yağlanması bir histopatolojik bulgu olarak uzun yıllardan beri biliniyor olmasına rağmen yakın zamana kadar özel bir hastalık olarak dikkate alınmamıştır. Bunun nedeni karaciğer yağlanmasının çoğu zaman başka karaciğer hastalıklarının veya sistemik hastalıkların bir bulgusu olarak görülmesi ve bu hastalıkların klinik tablosu içerisinde değerdendirilmesidir.

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) tüm dünyada en sık görülen karaciğer hastalığı nedenlerinden biridir. NAYKH, basit karaciğer yağlanmasından, non alkolik steatohepatit (NASH), fibrosis, siroz ve son dönem karaciğer hastalığına dek ilerleyen kronik karaciğer hastalığı spektrumunu içeren geniş bir terminolojidir. Histolojik bulgular alkolik hepatittekilerle benzer olmasına karşılık, hastaların alkol kullanmıyor olmaları temel belirleyici faktördür. Kesin sınır tartışmalı olmakla beraber, NAYKH için maksimum alkol alımı kadınlarda 20 gr/gün, erkeklerde 30 gr/gün olarak kabul edilmiştir (59,60). 1980 yılında Mayo klinikten Ludwig ve ark. (61) alkol kullanmayan ancak karaciğer biyopsilerinde alkolik hepatite benzer histolojik bulguları mevcut olan hastalarda karaciğer hasarını tanımlayan "non alkolik steatohepatit" terimini kullanmışlardır.

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı terimi ise 1986 yılından itibaren kullanılmaya başlanmıştır (62). NAYKH'nın tanımlandığı spektrum, basit benign yağlı karaciğerden, yağlı değişiklilerle birlikte lobüler inflamasyon, hepatoselüler hasar, Mallory cisimcikleri, ilerleyici fibrozis ile karakterize NASH'ye kadar uzanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri' nde NAYKH erişkin nüfusun %20'sinde görülürken, steatohepatit %2-3'ünde görülür (63).

Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Epidemiyoloji

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı prevalansı endüstriyel batı toplumlarında %20-40 arasında değişmektedir **v**e sıklığı artan obezite ile orantılı olarak artış göstermektedir. Yakın zamanlarda elde dilen bilgiler ışığında Amerika Birleşik Devletleri'nde morbid obez populasyonda, NAYKH oranının yaklaşık %75-92 olduğu, yaklaşık 6 milyon kişinin NASH'e ve 600.000 kişinin de NAYKH ilişkili siroza ilerlediği tahmin edilmektedir (64). NAYKH her iki cinsiyeti eşit etkilemekle beraber, bazı çalışmalar morbid obezlerde ve Asya popülasyonunda kadınlara göre erkeklerde daha sık olduğunu göstermiştir (65,66). Aslında NAYKH tüm etnik grupları, yaş ve cinsiyet gözetmeksizin etkilemektedir. NASH dünya genelinde sıklığı giderek artan, patogenezinde yaşam tarzı ve genetik faktörlerin önemli rol oynadığı karmaşık bir metabolik durum olan NAYKH'nın en ciddi formudur. Kronik karaciğer hastalığı ve siroza ilerleyebilmesinin yanı sıra obezite, diyabet, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve hiperlipidemiyi kapsayan metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklarla da çok sıkı birliktelik göstermesi bu hastalığın önemini giderek arttırmaktadır.

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığının obezite, hiperinsülinemi, periferik İD, diyabet, hipertrigliseridemi ve hipertansiyon ile karakterli metabolik sendromun hepatik komponenti olduğunu gösteren kanıtlar artmaktadır (67). Tüm bu bulgular da göstermektedir ki, NAYKH ağır bir ekonomik yük getiren tehlikeli bir toplum sağlığı sorunudur.

Etiyopatogenez

Yağlı karaciğer hastalığının erken evrelerinde, lipid eliminasyonu lipid alımı veya sentezi arsındaki dengenin bozulması sonucunda hepatositlerde yağ birikmeye başlar. Yağlı karaciğer hastalığına neden olan iyi belirlenmiş faktörler: yağ asitleri, TNF-α ve adiponektindir. Adiponektin genel olarak hepatositler içerisinde yağ asiti girişini azaltıp, oksidasyon ve çıkışını arttırarak lipid birikimini azaltıcı etkiye sahiptir. Aynı zamanda güçlü bir insülin duyarlılaştırıcıdır. TNF-α hepatit apopitozisi ve karaciğerde inflamatuar hücre

birikimine neden olur. Bu nedenle TNF-α'ya uzun süreli temas hücrelerde oksidatif ve apopitotik stresi artırır ve bu bazen antioksidatif ve antiapopitotik kapasiteyi aşarak steatohepatite neden olur. Bu nedenle tedavide TNF-α inhibisyonu ve adiponektinin artırılması steatohepatiti iyileştirir.

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, obezite, diyabetes mellitus, hiperlipidemi benzer patogeneze sahip görünmekle birlikte İD tüm bu koşulların ortak özelliğidir (68). İnsülin, karaciğerde serbest yağ asiti sentezini artırır, karaciğerde serbest yağ asitinin mitokondrial β oksidasyonunu azaltır, çok düşük dansiteli lipoprotein ve apolipoprotein B-100'ün intraselüler degredasyonunu artırarak hepatositlerden trigliserit (TG) sekresyonunu ve çok düşük dansiteli lipoprotein içeren veziküllerin ekzositozu bloke eder (69,70).

Non Alkolik Steatohepatitin Doğal Seyri

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığında doğal seyir tam anlamıyla açıklığa kavuşturulamamıştır. NAYKH'daki doğal seyri aydınlatmak üzere yapılan çalışmalar, prospektif çalışmalardan ziyade retrospektif çalışmaları içermektedir. Elde edilen veriler ışığında, hastalığın doğal seyri histolojik hasarın ciddiyeti ile ilişkili görünmektedir. Asemptomatik olguların çoğunda karaciğerde steatozis ve fibrosis histolojik değişiklikler olarak gösterilmiştir. NAYKH ile ilgili kesitsel çalışmalar, hastaların çoğunda karaciğerde sadece yağlanma olduğunu göstermiştir ve hepatosit nekrozu ya da fibrozis olmaksızın sadece yağlanması olan hastaların ise, çok azının klinik ve histolojik progresyon gösterdiği açıktır (71). Bu durumu, takip süresi 20 yıl olan bir çalışmada dahil olmak üzere üç çalışma desteklemiştir (72). Pek çok durum karaciğer yağlanmasına yol açabilmaktedir. Tablo 1'de karaciğer yağlanması nedenleri görülmektedir.

Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Klinik

Diğer kronik karaciğer hastalıklarının çoğunda olduğu gibi NAYKH olanların çoğu (%48-100) asemptomatiktir. Alkolik steatohepatitili ve NASH'li hastalar yorgunluk, halsizlik gibi müphem semptomların dışında tümüyle aseptomatik olabilirler. Karaciğer hastalığı sıklıkla rastlantısal olarak yapılan biyokimyasal incelemede aminotransferaz düzeylerinde yükseklik ve enzim yüksekliğini açıklamak üzere yapılan abdominal görüntülemede anormal karaciğer görüntüsüne sekonder olarak akla gelir. Alkol, hepatit C ve diğer nedenler dışlandıktan sonra açıklanamayan ve sebat eden karaciğer enzim yüksekliğinin en sık sebebi NAYKH'dır. Hastalar daha çok müphem sağ üst kadran ağrısı, halsizlik ve yorgunluk gibi

nonspesifik semptomlarla karşımıza çıkar. Seyrek olarak kaşıntı, anoreksia ve bulantı görülebilir (73). Dikkatli bir fizik muayenede hastaların %75'inde karaciğer büyümesi tespit edilir.

Tablo-1. Karaciğer yağlanması ile ilişkili durumlar

Kazanılmış insilin direnci	Obezite Diyabetes mellitus Hiperlipidemi Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon
Genetik/doğuştan metabolizma bozuklukları	Abetalipoproteinemi Weber-Cristian hastalığı Galaktozemi Lipodistrofi Tip-I gilikojen depo hastalığı Wilson hastalığı Trozinemi Sistemik karnitin eksikliği Refsum hastalığı
Nutrisyonel/intestinal	Cerrahi Jejenoileal By-Pass Morbid obezite için gastroplasti Biliopankreatik diversiyon Geniş ince barsak rezeksiyonu Total paranteral nütrisyon Hızlı kilo kaybı Kaşeksi Protein enerji malnütrisyonu İnflamatuar barsak hastalığı
İlaçlar ve toksinler	Bakterial aşırı çoğalma ile jejunal divertikülozis Amiodaron Metotreksat Tamoksifen/sentetik estrojenler Glukokortikoitler Kalsiyum kanal blokerleri Nükleozid analogları Perheksilen maleat Organik çözücüler Fosfor Petrokimyasallar Dimetil formamid

Steatohehatitde serum aspartat aminotransferaz (AST), ALT ve gama glutamil transferaz (GGT) değerleri genelde 4 kattan az artmıştır; 10 kattan fazla artışlar olağan değildir. Bu tür yüksek artış diğer tanı olasılığını veya beraber bulunan ilaç veya virüsün neden olduğu karaciğer hasarını düşündürür. Alkolik steatohepatit olan hastaların çoğunda AST değerleri ALT değerinin en az iki katı olmaya eğilimlidir. Alkol dışı yağlı karaciğer hastalarında bu siroz gelişene kadar görülmez.

Karın ultrasonografisi yağlı karaciğer taramasında en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Diffüz yağlı değişikliklerin sonografik bulguları; diffüz artmış ekojenite (parlak karaciğer; böbreklerle karşılaştırıldığında artmış karaciğer ekojenitesi), vasküler bulanıklık ve derinliğin zayıflamasıdır (74).

Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tedavi

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığının halen kesin bir tedavisi yoktur. İD'nin azaltılması, siroz ve nekroinflamasyonda progresyona sebep olan altta yatan risk faktörlerinin düzenlenmesine yönelik yaşam tarzı modifikasyonu, cerrahi ve farmakolojik tedaviler gündemdedir.

Kilo kaybı, diyet ve egzersiz**;** obezitenin yaşam tarzı değişikliği veya cerrahi olarak tedavisi, yağlanmanın düzelmesi ile ilişkili olan metabolik sendrom parametrelerinde düzelmeye neden olur. Diyet ve egzersiz ile obez hastaların karaciğer fonksiyon testlerinde anlamlı düzelme sağlanmıştır (75). 25 hastalık obez hasta grubunda; diyet ve egzersizle ALT'de düzelme ve 3 ay sonra yağlanmada düzelme izlenmiştir (76). Çalışmalar, diyet ve egzersizin, fibroziste anlamlı düzelme sağlamadığı yönündedir. Hızlı ve büyük miktarda kilo kaybı NASH'in siroza geçişini hızlandırabilir ve safra hastalığı riskini artırabilmektedir.

Non alkolik steatohepatit tedavisindeki amaç hepatositlerdeki yağ asiti ve TNF-α'yı azaltmak ve adiponektin aktivitesini arttırmaktır. Böylece hem yağlı karaciğer hastalığını hem de İD'i tedavi etmektir. İnsülin duyarlılaştırıcı ilaçlarla (biguanid, metformin, thiazolidinedionlar) yapılmış çalışmalarda steatohepatitin ve eşlik eden fibrozisin gerilediği gösterilmiştir. İD, NAYKH patogenezinde temel rolü oynamaktadır. Bu nedenle pek çok araştırmacı bu mekanizmayı kırmaya yönelik tedavilere yönelmiştir.

Viral Hepatitlerde Görülen Karaciğer Yağlanması

Hepatik steatoz, kronik HCV infeksiyonu ile birlikte histolojik olarak sık izlenen bir bulgudur. Hem virüsün kendisine hem de hastaya ait faktörler steatozu etkilemektedir.

Yapılan bazı çalışmalarda artmış vücut kitle indeksi (VKİ), diyabet, alkol kullanımı ve hiperlipidemi hastaya ait risk faktörleri; virüs genotipi ve viral yük miktarı ise virüse ait faktörler olarak saptanmıştır (77,78).

Kronik hepatit C'li hastalarda hepatosteatoz, metabolik ve HCV kaynaklı olarak iki şekilde karşımıza çıkar. Metabolik steatozdan obezite, hiperlipidemi ve İD sorumlu tutulmaktadır. HCV metabolik steatozu başlatmaz fakat birlikteliklerinin fibrozis progresyon hızını artırdığı saptanmıştır (79).

Metabolik steatozun patogenezinde ;

1-Yağ asitleri periferik yağ hücrelerinden mobilize olarak karaciğer hücresi içinde depolanırlar. Bu mobilizasyon hormon sensitif lipoprotein lipaz isimli hormonun aktivasyonu ile olur. İD artışına bağı olarak hormon sensitif lipaz aktivitesi artar lipoliz artar ve dolaşımdaki yağ asitleri artar. Yağ asitlerinin artışı ile karaciğer hücresinin yağ asidi alımı artar. Hücreye giren yağ asidi trigliserite esterifiye olur.

2-İnsülin direncine bağlı hepatosit içerisinde glikoliz artar ve dolasıyla yağ asidi sentezi artar. Yağ asitleri trigliseride esterifiye olarak yağlanmaya katkıda bulunur.

3- Çok düşük dansiteli lipoproteinin apoprotein-B'ye bağlanarak hepatosit dışına atılımı bozulması gibi mekanizmalar yer almaktadır.

Steatozun diğer formu HCV'nin direk etkisi ile oluşur. Steatoza neden olabilecek faktörler dikkatli bir şekilde elenerek yapılan değerlendirmelerde HCV hastalarında önemli oranda hepatosteatoza rastlanmaktadır ve buna neden olarak virüse özgü sitopatik etki düşünülmektedir ancak kesin sebep bilinmemektedir (77,78). İn vitro çalışmalar ve transgenik fare modellerinde hepatosit içinde yağ birikiminin HCV kor proteinine bağlı olduğunu düşündürmektedir. HCV kor protenin HDL'nin major komponenti olan apoprotein AII ile etkileşimi hepatosteatozun nedeni olabilir (80). Diğer bir hipotez ise HCV kor proteini ile hücresel fonksiyonlarda düzenleyici rol alan retinoid X reseptör etkileşimidir (81). Ayrıca HCV kor proteini mitokondride oksidatif stresi indüklemektedir (82).

Tüm bu teoriler HCV kor proteini ile hepatositin diğer komponentleri arasında kompleks bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Hepatosteatoz metabolik veya HCV nedenli olması fark etmeksizin fibrozis gelişimine katkıda bulunduğu için, KHC'li hastaların yönetiminde önemli bir bulgudur (79).

Hepatosteatozun fibrozis ile olan ilişkisi nedeni ile kronik karaciğer hasarını hızlandırdığı düşünülmektedir. Bununla birlikte HCV'li hastaların alkolik olmayan yağlı karaciğer hastaları ile benzer risk faktörlerine (obezite, diyabet vb.) sahip olmaları ve bu

faktörlerinde fibrozis üzerine olumsuz etkileri olması nedeni ile hepatosteatozun fibrozis ile kesin olumsuz ilişkisini belirlemek zordur. Yapılan çalışmaların pek çoğunda KHC'de hepatosteatozun inflamasyon ve fibrozis derecesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Son dönem yapılan çalışmalarda ikinci biyopsilerde steatoz derecesinin artması ile hızlı fibrozis gelişimi ilişkili bulunmuştur (83). Ancak bu hastaların çoğunda hafif karaciğer yağlanması vardır ve bu yağlanma VKİ ve artmış serum TG düzeyi ile ilişkili bulunmuştur (84).

Yapılan bir çalışmada HCV'li hastaların %6-18'inde steatohepatit bulunmuş. Steatohepatit yüksek VKİ ile ilişkili saptanmış ve bu hastalarda ileri derecede fibrozis %95 görülürken, sadece steatozu olanlarda %75.5, steatozisi olmayanlarda %42.9 oranında fibrozis saptanmıştır (85).

Kronik hepatit B'li hastalarda yapılan çalışmalarda karaciğer yağlanması sıklığı %14 ile %42.4 gibi çok geniş bir değer aralığında saptanmıştır (86,87). KHB ve yağlanma üzerine yapılan çalışmalarda HBV virüsü ile ilgili özelliklerden (HBe antijeni, viral yük vb.) direk yağlanma ile ilişkili olduğunu gösteren kesin bilgiler elde edilememiştir. KHB'li hastalardaki karaciğer yağlanmasının karaciğer fibrozisi üzerine etkisi, tedaviye yanıt özelliklerinin, karaciğer yağlanmasında etkili olduğu düşünülen biyokimyasal ve metabolik özellikler (HDL, TG, LDL, İD vb) açısından karşılaştırmaların yapıldığı çalışmalarda da ve birbiri ile çelişkili sonuçlara varılmış olup kesin bir etkileşimden söz edilememektedir. Bu sebeplerle HBV'de HCV gibi hepatosteatoz ilişkisinden bahsedilmemekte HBV'de görülen steatozun toplumda sık görülen karaciğer yağlanması ile rastlantısal birlikteliği olduğu öne sürülmektedir.

ADİPOSİTOKİNLER

Vücut ağırlığı normal aralıkta olan insanlarda total yağ hücresi sayısı yaklaşık $5x10^{1o}$ kadardır. Başlangıçta yağ dokusunun sadece TG depoladığı ve termogenezi sağladıgı düşünülmesine rağmen, yağ dokusunun bu görevlerinin dışında aktif bir endokrin bez gibi davrandığı pek çok "adipositokin" adı verilen biyoaktif peptit ve hormon salgıladığı anlaşılmıştır. Salgıladığı adipositokinler nedeni ile yağ dokusu ve hücrelerinin genel olarak metabolizma ve immünite üzerine etkileri olmaktadır. Metabolizma üzerine etkileri; besin alınımı, enerji dengesinin düzenlenmesi, insülin aktivasyonu, lipit ve glukoz metabolizması, anjiyogenez ve damarsal yapılanma, kan basıncının düzenlenmesi ve koagülasyondur. İmmünite üzerine etkisini de salgıladıgı bir takım inflamatuvar ve proinflamatuvar maddelerle göstermektedir (88). Yağ kitlesinin arttığı bazı durumlarda bu adipositokinlerin miktarı da artmaktadır. Adipositokinlerden TNF, interlökin-6 ve resistin obezitede görülen İD'nin ortaya

çıkmasında önemli rol oynar (89). Bununla birlikte adiponektin ve leptin gibi adipositokinler iskelet kasındaki yağ asitlerinin beta oksidasyonunu uyararak insülinin daha az kullanılmasını sağlamaktadır (90). Fibroblastların adipositlere dönüşümü nükleer transkripsiyon faktörü ve peroksizom proliferatör aktive edici reseptörler (PPAR) ile kontrol edilir (91). Enerji fazlalığı geliştiğinde TNF-α ve resistin gibi adipositlerden salınan faktörlerle yeni adipositlerin oluşumu ve lipid depolanması inhibe edilirken enerji açığı geliştiği durumlarda, adiponektin ve leptin gibi proteinlerin serum konsantrasyonları düşmektedir (92). Böylece preadipositlerden yeni adiposit oluşumu uyarılmış olur.

Adipositokinler doksanlı yılların başında ailenin ilk üyesi olan leptin tanımlandığı zaman keşfedilen bir grup adipoz doku türevi hormonlardır. Leptin salınımı yağ kütlesi ile orantılıdır ve antiobezite sinyalleri sağlar; benzer şekilde gıda alımını, sempatik tonusu, enerji tüketimini hipotalamik yollardan düzenler. Obez hastalarda leptin düzeyi yüksek olmakla birlikte bu adipositokinin aktivitesine dirençli oldukları gösterilmiştir. Bu keşiften sonra adipoz doku geniş çaplı bir araştırma konusu olmuş ve şimdiye kadar 20 civarında üyesi tespit edilmiştir.

Adipositokinler üç farklı grupta sınıflandırılır:

1. İnflamasyonda rol alanlar; IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α, TGF- β,
2. Akut faz reaktanları; Serum amiloid A, ASP (*acylation stimulating* protein)
3. İnsülin direnciyle ilişkili hormonlar; leptin, adiponektin, visfatin, apelin, resistin

Yağ ve karaciğer hücrelerinde glukoz ve yağ asitlerinden trigliseritin sentezlenmesi ve depolanması insülin tarafından stimüle edilmektedir. İnsülin yağ hücresinde lipoprotein lipazı aktive ederek hücre içine yağ asidi girişini artırmaktadır. Adrenalin ve noradrenalinin hormon duyarlı lipazı aktive etmesiyle yağ hücresinde TG yıkımı meydana gelmektedir. Böylece yağ asitlerinin dolaşıma geçmesi sağlanmaktadır. Egzersizde ve stres halinde plazma serbest yağ asidi miktarı 5-8 kat artmaktadır (93). Adipositokinler, yalnızca adipoz dokudan salınmayan ancak önemli bir miktarı düzenli olarak adipoz dokudan salınan polipeptid faktörleri kapsamaktadır. Adipositlerin yanında, adipoz dokunun üçte biri, aralarında makrofajların fibrobalstların ve monostlerin bulunduğu stromal hücrelerden oluşmaktadır. Bunların tümü adipositokin üretimine katkı sağlamaktadır. Bir diğer önemli katkı, ektopik yağ dokuları olan omentum (viseral yağ) ya da kalp (epikardiyal ya da mediastinal yağ) gibi dokulardan sağlanır. Ektopik yağ dokusunun disfonksiyonel bir doku olduğu ve inflamasyona uğrayarak obezite ilişkili hastalıkların patogenezinde yer aldığı düşünülmektedir (94). Karaciğer

hastalıkları çerçevesinde kastedilen ektopik adipoz doku çok önemlidir, zira burada üretilen faktörlerin hepsi portal ven yolu ile doğrudan karaciğere ulaşmaktadır.

Adiponektin

Adiponektin 30- kDA büyüklüğünde, 247 amino asitten oluşan kollajen benzeri bir plazma proteini olup adipoz dokuda sentezlenip salgılanmaktadır. Adiposit kompleman ilişkili protein 30 (ACRP 30), *gelatin-binding protein*–28, AdipoQ olarak da adlandırılmaktadır. Kromozom 3q 27 üzerinde lokalize olan APM 1 geni tarafından kodlanmaktadır. Kollajen superior ailesinin bir üyesi olup kompleman faktör C1q, kollejen VIII ve X'a yapısal benzerlik göstermektedir. İnsanda plazma adiponektin seviyeleri ile İD, Tip 2 diyabet ve metabolik sendrom arasında negatif bir ilişki varken; insülin duyarlılığı ile pozitif bir ilişki vardır (95).

Şu ana kadar 2 adiponektin reseptörü tanımlanmıştır. Bunlar AdipoR1 ve AdipoR2 dir. Her ikisi de 7 transmembran alanlı reseptörlerdendir. AdipoR1 başlıca çizgili kaslarda, AdipoR2 ise başlıca karacigerde ekspresse olmaktadır (96).

Hayvan çalışmalarından elde edilmiş veriler adiponektin salınımının obezite ve insülin direnci ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Adipogenezis esnasında adiponektin ekspresyonu uyarılabilmekte fakat, obezitede üretim aşamasında feedback inhibisyonun olaya karıştığı ileri sürülmektedir. Farelerde obezite ve diyabet gelişimi sırasında adipogenik genlerin süprese olduğu gösterilmiş olup bu gözlemler, feedback inhibitör yolakların varlığını desteklemektedir. Rhesus maymunlarında plazma adiponektin düzeylerindeki azalmanın İD ve diyabet gelişimine yol açtığı gösterilmiştir. Adiponektin etkisizleştirilmiş farelerde plazmadan serbest yağ asidi alımında bozulma ve kaslarda yağ asidi transport protein-1 mRNA düzeylerinde azalma olduğu saptanmıştır. Bu nedenle adiponektinin İD'ye karşı koruyucu bir rolü olabileceği öne sürülmektedir (95).

Adiponektin sentezinin kontrol mekanizması henüz tam anlaşılabilmiş değildir. İD'den sorumlu moleküllerden biri olan TNF-α'nın adipositlerden adiponektin ekspresyonu ve sekresyonunu anlamlı oranda inhibe ettiği bildirilmiştir. İnsülinin, adiponektinin mRNA düzeylerini doz ve zaman bağımlı olarak azalttığı gösterilmiştir.

Nükleer reseptörlerden PPAR'lar lipit ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde anahtar rol oynamaktadırlar. Antiinflamatuvar etkileri bulunan PPAR-γ ile PPAR-α nın hayvanlarda ve insanlarda ateroskleroz gelişimini azalttığı tespit edilmiştir. Adiponektin düzeyi PPAR-γ agonistleri tarafından arttırılabilmektedir. Sentetik PPAR-γ agonistlerinin in vitro farklılaşmış adiposit kültürlerine uygulanması sonrasında adiponektin mRNA'sı artışı

olduğu görülmüştür. PPAR-γ tarafından uyarılmış adiponektin üretim yolağının lipitlerin β oksidasyonunda artma, karaciğer ve kaslardan TG salınımında azalma gibi etkileri olabileceği düşünülmektedir. Thiazolidinediyonların, obez farelerde adipoz dokuda adiponektin mRNA ekspresyonunu ve adiponektin salınımını normal düzeylere getirdiği ya da arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca thiazolidinediyonlar adiponektin üzerinde TNF-α'nın inhibitör etkisini azaltarak adiponektin aktivitesinde artışa yol açmaktadır. Yapılmış insan çalışmalarında da thiazolidinediyonların normal, obez ve Tip 2 diyabetli bireylerde adiponektin düzeylerini arttırdığı gözlenmiştir (95).

Adiponektin, PPAR-α reseptörünü uyararak ve adenozin monofosfat kinaz enzim aktivitesini arttırarak glukoz alımını arttırmakta, hepatik glukoz üretimini azaltmakta ve yağ asidi oksidasyonunu arttırmaktadır. Karaciğerde ve iskelet kasında TG içeriğinin azalması insülin duyarlılığının artmasına yol açmaktadır. Bununla birlikte adiponektinin tüm metabolik etkilerini sadece yağ asidi oksidasyonunu arttırarak ve organların TG içeriğini azaltarak gerçekleştirmediği düşünülmektedir. Adiponektinin etki mekanizması ve metabolizmadaki fizyolojik rolü henüz tam olarak aydınlatılabilmiş değildir (97).

Adiponektin antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkinlik göstermektedir. Adiponektin vasküler etkilerini, endotel hücrelerinden direkt nitrik oksit üretimini ve yeni damar oluşumunu uyararak, vasodilatasyonda etkili rol alarak ve kan akımında artışa yol açarak göstermektedir. Adiponektinin bu vasküler etkileri insülinin metabolik etkileri ile benzerlik göstermektedir. İnsülin ve adiponektin, endotelyal nitrik oksit sentazı benzer mekanizmalar ile aktive etmektedir. Bu durum, adiponektin düzeylerinin arttırılmasına yönelik uygulamaların İD, diyabet ve aterosklerozun vasküler komplikasyonlarının tedavisinde faydalı olabileceğini düşündürmektedir (98).

Adiponektinin bir global domaini ve buna bağlı kollojen benzeri bir domaini bulunmaktadır. Bu domain molekül yıkıldıktan sonraki biyolojik aktiviteden sorumludur. Adiponektin konsantrasyonları yağ doku kütlesi ile ters orantılıdır ve tip 2 diyabet ve obezitede azalmıştır. Adiponektin karaciğerde iskelet kası ve adipoz dokuda insülin duyarlılığını arttırır. Leptin gibi adiponektin de tüm vücuttaki yağ dağılımını düzenler ve karaciğer hasarında hepatoprotektif ve antifibrojenik etkilidir. Deneysel alkolik ve non alkolik steatohepatitte adiponektin uygulaması ile nekroinflamasyon ve steatozun hafiflediği ve bunun TNF-α inhibisyonu üzerinden gerçekleştiği gösterilmiştir. Ek olarak doymuş yağdan zengin diyet ile alkolik karaciğer hasarından korunduğu ve adponektin salınımının arttığı gösterilmiştir (94).

Plazma adiponektin konsantrasyonu, obez bireylerde obez olmayan bireylere göre daha düşüktür. Bu negatif ilişkinin, obez bireylerdeki ateroskleroz gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Ateroskleroz oluşumunun başlangıç adımı, endotel hücrelerinden artmış adezyon molekülü salınımı ve monosit adezyon ve invazyonudur. Adiponektin, damar duvarında TNF-α üretimini baskılayarak *vascular cell adhesion molecule-I* , *intercellular adhesion molecule-I* ve E-selektin gibi adezyon moleküllerinin azalmasına yol açmakta ve monosit adezyonunu inhibe etmektedir. Ayrıca adiponektin, çöpçü reseptörlerin ekspresyonunu azaltarak makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü önlemekte ve büyüme faktörlerinin uyardığı düz kas hücrelerinin bu bölgeye göçü ve proliferasyonlarını azaltmaktadır. Nitekim adiponektin düzeyleri ile karotis arter intima media kalınlığı arasında ters bir ilişki tespit edilmiştir. Adiponektin vasküler intimada kollajen I, III ve V'e özgün olarak bağlandığı ve özellikle hasara uğramış damar duvarında birikerek zedelenmiş damarın tamiri sürecinde rol aldığı ve dolalayısıyla ateroskleroza karşı koruyucu bir rolü olabileceği düşünülmektedir. Diyabetiklerde ve koroner kalp hastalığı olanlarda adiponektin düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Hipoadiponektinemi ile Tip 2 diyabet gelişimi arasında da bir ilişki saptanmış ve kilo kaybı ile adiponektin düzeylerinin arttığı gözlenmiştir. Azalmış adiponektin düzeylerinin obezite, Tip 2 diyabet, koroner kalp hastalığı gelişim riskini arttırdığı ileri sürülmektedir (99).

Resistin

Resistin, son yıllarda keşfedilen 12kDa ağırlığında polipeptit yapısında sisteinden zengin bir adipositokindir. İnsanda resisitin geni 19.kromozomda yer almaktadır (95). Resistin glukoz metabolizmasına etkili, insülin antagonisti gibi çalışan bir hormon olarak görev yaptığı sanılmakta olan bir adipositokindir. Thiazolidinediyonların araştırılması sırasında keşfedilen resistinin gen ekspresyonunu ve protein sekresyonunu bu ilaç grubu inhibe etmektedir. Thiazolidinediyonların uygulaması sonrası yağ hücrelerinden resistin gen ekspresyonun azaldığı tespit edilmiştir (100). Obezitenin derecesi ile yağ hücresi resistin mRNA düzeyi arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Bazı deneysel çalışmalarda obezitede resistinin azaldığı ve thiazolidinediyonlardan glitazonların resistini arttırdığı bildirilmiş olmasına karşın genel olarak, resistinin obezitede arttığı ve glitazonların resistin üretimini baskıladığı kabul edilmektedir. İn vitro deneylerde ve sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda çesitli PPAR aktivatörlerinin resistin ekspresyonunu belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir. İki ayrı çalışmada da TNF-α'nın resistin ekspresyonu üzerine güçlü negatif etkiye sahip olduğu

gösterilmiştir. Bununla birlikte insan çalışmalarında, resistin düzeyleri ile adipozite ve İD arasında belirgin bir ilişkinin ortaya konması mümkün olamamıştır .

Resistin olgun adipositlerden ziyade preadipositlerde eksprese edilip salgılanmakta olup adiposit diferansiyasyonunu engelleyici etkisi vardır. Deneysel çalışmalar ile resistinin, insülinin uyardığı glukozun hücre içine alınımını bozduğu, hepatik glukoz üretimini arttırdığı, glukoz toleransında bozulmaya ve İD gelişmesine yol açtığı tespit edilmiştir. Resistinin insan makrofajlarında da eksprese edildiğinin gösterilmiş olması nedeniyle inflamatuar durumlarla ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Resistin damar duvarında *vascular cell adhesion molecule-I, intercellular adhesion molecule-I* ve endotelin-1 gibi adezyon moleküllerinin üretimini arttırdığından dolayı vasküler endotel hücrelerinde direkt proinflamatuvar etkiye sahip olduğu ileri sürülmektedir (101).

Steppan ve ark. (102) resistinin obezite ve diyabete yol açan bir hormon olduğunu öne sürmüşlerdir. Araştırmacılar, adiposit farklılaşması esnasında resistin gen ekspresyonu olduğunu ve obezitede serum resistin düzeyinin arttığını öne sürmüşlerdir. Nagaev ve Smith (103), insan yağ ve kas hücrelerinden resistin salınımı ile İD arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bu çalışmada, tüm yağ ve kas hücrelerinde resistin saptanmamış ve normal İD olan ya da Tip 2 diyabet olan bireylerde resistin salınımı açısından herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir. Savage ve ark. (104) ciddi İD olan bireylerin adipositlerinde resistin mRNA saptamamış ancak, morbid obez bireylerin tüm yağ doku örneklerinde resistin mRNA düzeylerinin artmış olduğunu tespit etmişlerdir. Janke ve ark. (105), insan preadipositlerinde yüksek resistin gen ekspresyonu olduğunu ama adipogenik değişim esnasında olgun hücrelere dönüşürken resistin salınımının azaldığını saptamışlardır. Aynı araştırmacılar, İD ile resistin gen ekspresyonu arasında ilişki tespit etmemişlerdir.Sonuç olarak, resistinin insanlarda tam olarak bilemediğimiz fizyopatolojik rolünü aydınlatmak için daha fazla bu konuda yapılacak olan çalışmalara ihtiyacımız vardır.

İn vitro olarak makrofajların uyarılması ve eksojen endotoksin uygulanması resisitin üretiminde artışa yol açar. Resistinin sepsisle ve diğer bazı inflamatuar hastalıklarla ilişkisi olduğu saptanmıştır. Yine yapılan bir çalışmada proinflamatuar sitokinlerden IL-1, IL-6 ve TNF-α'nın resistin ekspresyonunu artırdıkları gösterilmiştir (106). Kronik karaciğer hastalığı sirozla sonuçlanan kronik inflamatuar bir süreç olup inflamasyon aracılığı ile artan resistinin karaciğer hastalığındaki İD'ne, fibrozise ve yağlanma artışına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Resistinin akut uygulaması glukoz toleransını ve insülin etkisini bozar. Kronik hiperresistinemi ise hepatik glukoz üretimini arttırıp, hücrelerin insüline duyarlığını azaltarak glukoz alımını engeller, açlık hiperglisemisine , glukoz intolerasına ve İD'ne yol açar (107). Kronik karaciğer hastalarında yapılan bir çalışmada komplikasyonlu hastalarda resistin düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmış ve Child Pugh evrelemesi gibi prognostik bir faktör olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (108).

Karaciğer Hastalığında Adipositokinler

Kronik hepatitlerde obezite, steatoz ve İD hastalık ilerlemesi ve antiviral tedaviye yanıtı olumsuz etkilemektedir. Kronik viral hepatit glukoz metabolizmasında bozukluklar ile ve karaciğerde yağlanma, İD ve tip 2 diyabet ile seyretmektedir. HCV Genotip 3'lü hastalarda yağlı karaciğer daha sıktır ve bunun nedeninin virüse özgün mekanizmalar olduğu ve bunun viral steatoz olarak adlandırılabileceği düşünülmüştür. Bir yandan ise metabolik steatoz, genotip 3 dışındaki HCV infeksiyonlarında izlenmekte ve konağa ilişkin faktörlerin majör patogenetik rol oynadığı bilinmektedir.

Leptinin kronik viral hepatit seyrinde İD, steatoz ve karaciğer hasarı üzerindeki etkisi tam tanımlanmış değildir. Sağlıklı kontrollere kıyasla HCV'li hastalarda leptin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur.

Non alkolik steatohepatitili hastalarda basit steatozu olan hastalara göre daha düşük adiponektin düzeyleri gözlenmiş ve bu verilerin İD ve bel-kalça oranı ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. İD ve düşük adiponektin düzeyleri artmış steatoz ve nekroinflamasyon ile ilişkili iken ağır fibrozis ile ilişkili değildir. Adiponektin ve hepatik yağ içeriği, İD ve değişmiş lipid metabolizması arasındaki ilişki diyabetik olmayan hastalarda gösterilmiştir. Diyebatik hastalarda adiponektin düzeyleri hepatik yağ miktarı ile ve endojen glukoz üretimi ile ters ilişkilidir ve bu bulgular adiponektinin hepatik yağ ve İD arasındaki ilişkinin bir parçası olduğunu düşündürmektedir.

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığından farklı olarak adiponektin ile HCV arasındaki ilişki çelişkiler ile doludur. Birçok çalışmada serum adiponektin düzeylerinin HCV ile infekte hastalarda değişmediği gözlenmiş iken, yaş, cinsiyet ve VKİ ile ilişkili olmadığı ve histolojik değişiklikler ile korele olmadığı gösterilmiştir. Düşük adiponektin düzeyleri ile yüksek viral yük ve genotip 2 infeksiyonu arasında ilişki olduğuna ilişkin çalışmalar mevcuttur. HCV' lilerin histolojik özellikleri ile serum adiponektin, leptin ya da IL-6 arasında ilişki gözlenmemiş iken, TNF ile portal inflamasyon arasında ilişki olduğu gözlenmiştir. Adipositokin profilinde değişim gözlenmemesi, virüs aracılı ve adipositokinden bağımsız

etkilerden dolayı kronik viral hepatitli hastalarda İD gözlendiğini düşündürmektedir. Kronik viral hepatitde hipoadiponektinemi ve hepatik steatozun ağırlığı arasında bir ilişki olduğu ve bunun patogenezinde adiponektin ile TNF-α arasındaki dengedeki değişikliklerin yer aldığı öne sürülmektedir. Genotip 3 HCV ile infekte hastalarda adiponektin düzeyleri daha düşük bulunmuş ve bu düzeyler steatozdan bağımsız olarak nitelendirilmiştir. Bu düzeyler antiviral tedavi ile artmış ve bu nedenle virüsün adiponektini doğrudan etkilediği iddia edilmiştir. Düşük adiponektin düzeyleri antiviral tedaviye yanıtsızlığı da göstermektedir. Son olarak, yüksek total ve yüksek molekül ağırlıklı adiponektin düzeyleri HCV'ye karşı hücresel immün yanıt varlığını göstermekte ve böylece adiponektinin kronik viral hepatit seyrindeki immün yanıtın düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. KHB'de adiponektin düzeyleri HCV'li hastalara kıyasla düşük ya da benzer bulunmuştur . Ek olarak, adiponektin ilerlemiş karaciğer fibrozisinde artmış ve fibrozis derecesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Karaciğer koruyucu özellikleri bir kenara, dolaşımdaki adiponektinin sirozda arttığı hem hayvan hem de insan çalışmalarında gösterilmiştir. Hastalığın ağırlığı arttıkça adiponektin düzeyleri de artmaktadır, bu artış portal basınç ile paralel olup, İD ile ilişkili bulunmamıştır.

Resistinin karaciğer üzerindeki etkileri santral aracılıdır, bunun nedeni üçüncü serebral ventriküle resistin uygulanmasının hepatik glukoz üretimini dolaşımdaki glukoz kontrolünü sağlayan hormonların düzeylerinden bağımsız olarak gerçekleştirmesidir. Resistin yokluğunda hepatik glukoz üretimindeki azalma yüksek karaciğer *adenonosine monofosfat aktivated protein kinase* aktivasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Ek olarak, yağlı infiltrasyon ve çok düşük dansiteli lipoprotein sekresyonunun resistin eksikliği olan ve çok yağlı diyet verilen farelerde daha düşük olduğu gösterilmiş ve resistinin hepatik steatozun artışında etkili olduğu düşünülmüştür.

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığından çevresel kanda resistin düzeylerinin ölçümleri oldukça çelişkilidir. Plazma ve adipoz dokuda normal sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek resistin mRNA düzeyleri tespit edilmiş ve NASH skoru ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte, NAYKH hastalarında daha düşük resistin konsantrasyonu olduğu ve intrahepatik yağ konsantrasyonu ile negatif bir ilişkide olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak, resistinin hepatik ekspresyonu alkolik steatohepatit ve NASH'te artmış ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile ilişkili bulunmuştur.

Kronik hepatitli hastalarda NASH'li hastalara göre resistin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Düşük resistin düzeyleri orta/ağır fibrozis ile de ilişkili bulunmuştur.

Sirozlu hastalarda artmış resistin düzeyleri bildirilmiş ve hastalık şiddeti ile bağlantılı bulunmuştur. Serum resistin düzeyleri insülin duyarlılığı ile ters ilişkili iken, inflamasyon göstergeleri ve portal hipertansiyon ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte resistin düzeyleri hepatik venlerde arteriyel kandan daha yüksek bulunmuş ve karaciğer transplantasyonundan sonra da yüksek seyretmiştir (94).

KRONİK KARACİĞER HASTALIĞINDA GLUKOZ METABOLİZMASI VE İNSULİN DİRENCİ

Karbonhidrat metabolizmasında karaciğerin önemli görevleri vardır. Glukoz intoleransı, aşikar diyabet ve İD kronik karaciğer hastalığı olanlarda sık görülen durumlardır. Kronik karaciğer hastalığında karbonhidrat intoleransı ilk kez Naunyn tarafından "Hepatojenik Diyabet" olarak tanılanmıştır (109).

Sağlıklı kişilerde besinlerin enterositlerce emilmesiyle glukozdan zengin kan portal ven ile karaciğere ulaştıktan sonra ya burada glikojen olarak depolanır ya da özellikle iskelet kası gibi karaciğer dışı dokularda laktat, pirüvat ve alanin açığa çıkacak şekilde glikolize uğrar. Karaciğer hastalığı olanlarda glikozun sağlanmasında ve kullanımında bozulmalar meydana gelir. Glikojen depolarının azalması sonucunda açlıkta hipoglisemi ve enerji gereksinimi yeterli oranda karşılanamayabilir. Enerji kaynağı olarak glikojen depolarının yetersizliği ve glikozun etkin olarak kullanılamayışı karaciğer hastalarında protein ve yağların alternatif enerji kaynağı olmasına yol açar. Bu da ciddi kronik karaciğer hastalarında iskelet kası atrofisine neden olur.

Bazı çalışmalarda sirozlu hastalarda açlık kan şekeri değerleri siroz olmayan olgulardan farklı bulunmamakla birlikte siroz ilerledikçe hastalarda aşikar diyabet geliştiği izlenmiştir (110). Karaciğer transplantasyonu uygulanan sirotik diyabeti mevcut hastalarda diyabetin %67 oranında ortadan kalktığının gösterilmesi hepatojenik diyabetin önemini göstermektedir (111).

Hepatoselüler fonksiyonlarda bozulma ve periferik İD kronik karaciğer hastalarındaki diyabetin en önemli 2 sebebidir. İD, belli bir konsantrasyondaki insüline subnormal bir biyolojik yanıt alınması veya glukoz metabolizmasındaki insülinin beklenen etkisinin bozulması ve insüline verilen yanıtta eksiklik olarak tanımlanabilir, bir başka ifadeyle normal biyolojik yanıtın oluşması için daha fazla insüline gerek duyulduğu durumlara denilmektedir. Metabolik açıdan İD, insülinin hücre düzeyindeki metabolik olaylara etkisinin azalması veya

insüline karşı hücre düzeyinde normaldeki duyarlılığın azalması olarak tarif edilebilir. Klinik açıdan ise kişinin günlük metabolik işlevlerini fizyolojik olarak sürdürebilmesi için pankreastan salgılamak zorunda olduğu insülin miktarını aşan düzeyde insülin üretmek ya da kullanmak zorunda kalmasıdır (112).

İnsülin Resistans İndeksi

Homeostasis Model Assesment Insulin Resistance (HOMA-IR) bireyden alınan glukoz ve insülin değerlerinin kullanımı ile beta sekresyon fonksiyonunu ve İD'i değerlendirebilen özellikle geniş hasta populasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkanı sağlayabilen bir testtir. Bazal insülin ve bazal glukoz seviyelerinin kullanıldığı HOMA yönteminde insülin düzeyi (μU/ml) X plazma glukoz düzeyi (mmol/L)/22,5 denklemi kullanılarak da İD hesaplanmaktadır. Tip 2 diyabet ve diyabetik olmayan hasta gruplarında yapılan çalışmalarda HOMA-IR'nin insülin klemp tekniği ile ölçülenlerle uyumlu sonuçlar verdiği gösterilmiştir. İD olan vakalarda artış gösterir. Ancak ilerleyen tip 2 diyabet olgularında beta hücre disfonksiyonunun ilerlemesiyle güvenilirliğini yitirir. HOMA-IR>4 olmasını İD olarak alan çalışmalar olmakla birlikte sağlıklı erişkinde HOMA-IR<2,7 olarak bulunmuştur (113).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastaoenteroloji Bilim Dalı' ında son bir yıl içersinde kronik hepatit B ve C tanısı ile biyopsi yapılma endikasyonu alan ve karaciğer biyopsisi yapılmış olup sonucu ile Gastaroenteroloji polikliniğine başvuran 60 hasta ve karaciğer biyopsisi yapılamayan ancak klinik, laboratuar ve görüntüleme yöntemleri ile karaciğer sirozu tanısı almış 18 hasta olmak üzere toplam 78 hasta dahil edildi. Kronik karaciğer parankim hastalarında serum adiponektin ve resistin düzeyi isimli çalışmamız Trakya Üniversitesi Yerel Etik Kurulu tarafından 08.02.2012 tarihinde onaylandı (Ek 1). Çalışma finansal açıdan, TÜBAP (Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi) tarafından 2012-75 numaralı proje çalışması kapsamında desteklendi (Ek 2). Tüm olgular çalışma hakkında sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilerek yazılı onamları alındı (Ek 3).

ÇALIŞMAYA ALINAN HASTALARIN SEÇİMİ

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1-Kronik hepatit B ya da KHC nedeni ile karaciğer biyopsisi yapılmış olan ve biyopsi sonuçları ile Gastroenteroloji polikliniğine başvuran hastalar

2-Hepatit B virüs ve HCV'ye bağlı klinik laboratuar ve radyolojik olarak karciğer sirozu tanısı alan hastalar

3-Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayarak çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar

Hastaların çalışmaya alınmama kriterleri:

1. Bilinen alkole bağlı karaciğer hastalığı olan ve tedavi alan hastalar

2. Bilinen kardiyovasküler hastalığı olanlar
3. Bilinen serebrovasküler hastalığı olanlar
4. Hepatoselüler kanserli hastalar
5. Aktif bakteriyel infeksiyonu olan hastalar
6. Son 3 ay içinde ösefagus varis kanaması geçirmiş hastalar

Çalışmanın yapılacağı gün hastaların ayrıntılı fizik muayeneri yapılarak dosyaları incelendi. Akut infeksiyon bulguları ve dışlama kriterleri yeniden gözden geçirilerek çalışmaya dahil edilen bireylerin ayakkabısız olarak boy ve ağırlıkları ölçülerek kaydedildi. Kilogram olarak ağırlık, metre cinsinden boy ölçümünün karesine bölünerek VKİ hesaplandı.

BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Çalışmaya alınan hastaların Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Merkez Laboratuvarı'nda rutin istemleri için çalışılan alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, alkalen fosfataz, gama glutamil transferaz, laktat dehidrojenaz, total protein, albümin, total ve direkt bilirubin, üre, kreatinin, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserit, total kolesterol, tam kan sayımı değerleri poliklinik dosyalarından ya da hastane otomasyon sisteminden elde edilerek kaydedildi. Çalışmaya alınan gönüllülerin rutin tetkikleri sırasında alınan kan örneklerinin rutin incelemelerde kullanıldıktan sonra kalan kısımları 3000 devirde on beş dakika santrifüj edildi. Daha sonra çalışılmak üzere -80^{o}C'de buzdolabında saklandı. Saklanan serum örneğinden Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı Biyokimya biriminde Siemens Immulite 2000 XPİ (Tarrytown/New York/USA) cihazıyla insülin; Siemens Advia 1800 cihazı kullanılarak açlık kan glukozu (AKG) çalışıldı. AKG ve insülin Biyokimya AD'den TÜBAP tarafından hizmet satın alımı yoluyla Merkez Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı. -80^{o}C'de saklanan plazma örneği ölçüm yapılacağı zaman uygun şekilde çözdürülerek oda sıcaklığına getirildi. Trakya Üniveristesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı laboratuarında Adiponektin ve Resistin ELISA kiti ile (Adiponektin kiti LOT no: KK120315-01 Resistin kiti LOT no: K110517-23; Adipogen AG , Switzerland.) Bio-Tek Instruments Microplate EL 309 autoreader cihazında mikro ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) yöntemi kullanılarak ölçüldü.

Adiponektin ve Resistin Düzeylerinin Ölçümü

- Çalışma için açlık venöz kandan hazırlanmış plazma örnekleri işlemden önce 1:10 oranında dilüe edilerek kullanıldı.
- Bütün reaktifler, standartlar ve örnekler talimatlara uygun olarak hazırlandı.

- Mikroplakta her bir çukur 5 kez 250 µl dilüe yıkama tamponu ile yıkandı. Son yıkamadan sonra ters çevrilen plaka emici kağıtla silindi.
- Çukurlara 100 µl standart, örnek ve kontrol eklendi.
- Plağın üstü örtüldü ve oda ısısında (18-26 ^{o}C), 1 saat yatay bir karıştırıcıyla karıştırıldı.
- Her bir çukurun içeriği boşaltıldı ve 5 kez 250 µl dilüe yıkama tamponuyla yıkandı ve emici kağıtla temizlendi.
- Her bir çukura 100 µl konjugat eklendi.
- Plağın üzeri örtüldü ve 1 saat yatay bir karıştırıcıyla karıştırıldı.
- Çukurların içeriği boşaltıldı ve 5 kez yıkama işlemi gerçekleştirildi.
- Her bir çukura 100 µl substrat (tetrametilbenzidin) eklendi. 10-20 dakika oda ısısında ve karanlıkta bekletildi.
- 50 µL durdurucu solüsyon eklendi ve iyice karıştırılarak reaksiyon sonlandırıldı.
- Biotek ELİSA marka cihazla 450 nm dalga boyunda oluşan sarı renk değişiminin direk adiponektin ve resistin miktarını yansıtması esasına dayanarak spektrofotometrik ölçüm yapıldı.

İNSÜLİN DİRENCİ HESAPLANMASI

Hastaların insülin direnci aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı.

- HOMA-IR= [Açlık insülini (µu/ml) x açlık plazma glikozu (mg/dl) / 405]

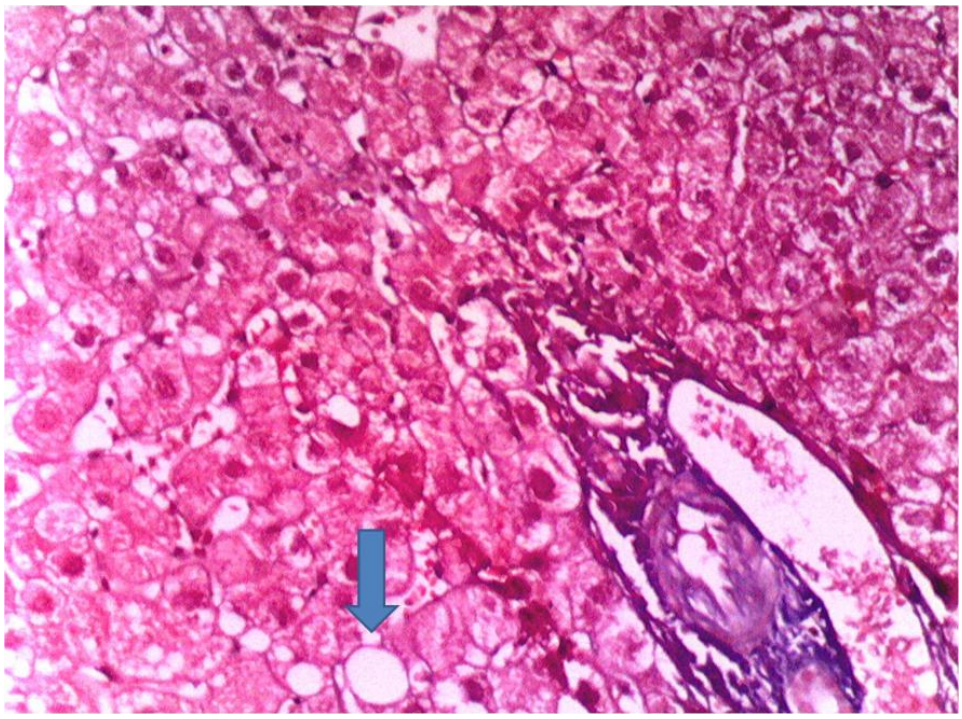
Bu formülle hasaplanan HOMA-IR değerleri 2,7 ve üzeri olan hastalar çalışmamızda insülin direnci yüksek olarak kabul edildi.

PATOLOJİK DEĞERLENDİRME

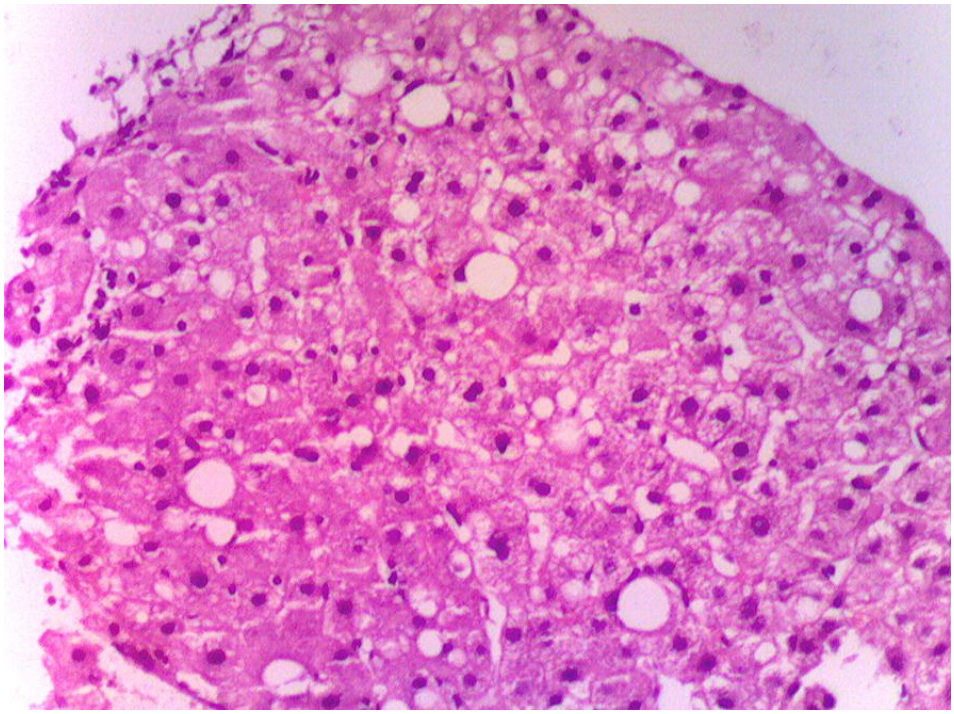
Patolojik incelemede esas olarak Modifiye Knodell skorlama sistemi kullanılmış ve bu sistemlere uygun ayrı ayrı skorlama ve evreleme (fibrozis derecesi) yapılmıştır. Modifiye Knodell Skorlama Sistemine ait bilgiler ayrıntılı olarak Tablo 2'de sunulmuştur. Bu skorlamaya göre değerlendirme 4 kategoride yapılmakta ve sonra toplanan puanlarla hepatik aktivite indeksi (HAİ) olarak tanımlanan derece belirlenmektedir. Çalışmamızdaki biyopsi yapılmış olan kronik hepatit hastaların bu bilgileri hastaların biyopsi raporlarından elde edilerek kayıt edildi. Çalışmamızda HAİ≥7 olan hastalar şiddetli aktiviteli olarak, HAİ<7 olanlar ise hafif aktiviteli olarak kabul edildi. Çalışmamızda hastalar fibrozis skoruna göre de sınıflandırıldı. Fibrozis skoru ≥3 olan hastalar ileri fibrotik evre olarak değerlendirildi.

Tablo 2. Modifiye Knodell Skorlama Sistemi

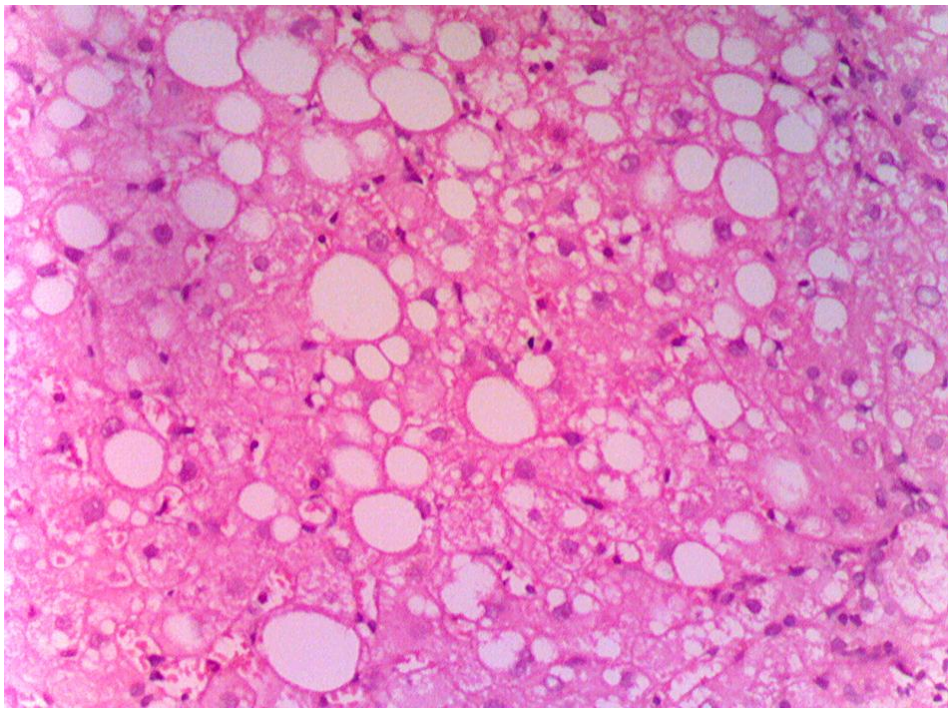
NEKROİNFLAMATUAR SKOR	
A) Periportal veya periseptal interfaz hepatit ("piecemeal nekroz")	**Puan**
Yok	0
Hafif (fokal, az portal alan) 1	
Hafif/orta şiddette (fokal,birçok portal alan)	2
Orta (portal alan çevresinin <% 0)	3
Şiddetli (portal alan çevresinin >%50)	4
B) Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal	1
Zon 3 nekrozu, bazı alanlar	2
Zon 3 nekrozu, birçok alan 3	
Zon 3 nekrozu + nadir P-S köprüleşme	4
Zon 3 nekroz + multipl P-S köprüleşme	5
Panasiner veya multiasiner nekroz 6	
C) Fokal ("spotty") litik nekroz, apoptoz ve fokal inflamasyon	
Yok	0
Bir odak /x10 objektif	1
İki-dört odak/x10 objektif	2
Beş-on odak/x10 objektif	3
>10 odak/x10 objektif	4
D) Portal inflamasyon	
Yok	0
Hafif, bazı veya tüm portal alanlar	1
Orta, bazı veya tüm portal alanlar	2
Orta/şiddetli, tüm portal alanlar	3
Şiddetli, tüm portal alanlar	4
Derecelendirme için azami skor	*18*
EVRELEME: ARKİTEKTÜR DEĞİŞİKLİKLERİ, FİBROZİS VE SİROZ	
Fibrozis yokluğu	0
Bazı portal alanlarda fibroz genişleme ± kısa fibroz septa	1
Birçok portal alanda fibroz genişleme ± kısa fibroz septa	2
Birçok portal alanda fibroz genişleme ± nadir P-P köprüleşme	3
Portal alanlarda fibroz genişleme + belirgin P-P, P-S köprüleşme	4
Belirgin P-P, P-S köprüleşme + nadir nodüller (inkomplet siroz)	5
Siroz, muhtemel veya kesin	6



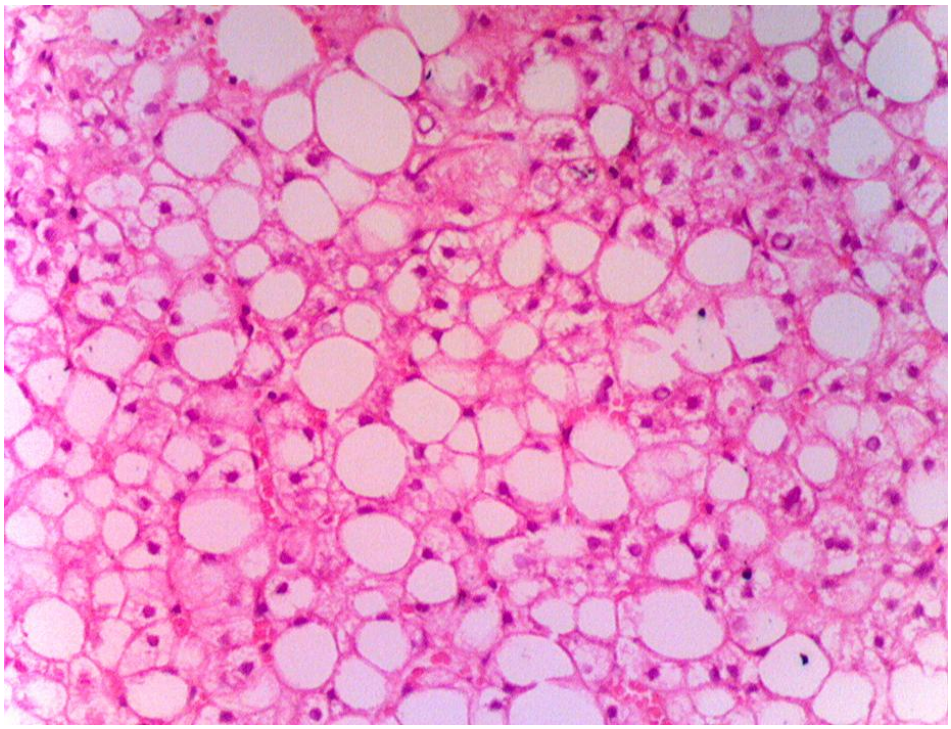
Şekil 1. %1'den az olarak nitelenen makroveziküler yağlanma. Bir kesitte aramakla bulunabilecek kadar az. (Masson Trikrom x 100)



Şekil 2. <%5 yağlanma olarak nitelenen bu dokuda fotoğrafta toplam 5 adet hepatositte makroveziküler yağlanma görülüyor. (HEx100)



Şekil 3. %30 oranında mikro ve makroveziküler yağlanmayı bir arada gösteren karaciğer dokusu. (HEx100)



Şekil 4. %70 oranında mikro ve makroveziküler yağlanmayı bir arada gösteren karaciğer dokusu. (HEx100)

Değerlendirlen biyopsi materyallerine ait Şekil 1-4'deki örneklerde de gösterildiği gibi yağlanma tespit edilen hastaların yağlanma yüzdeleri subjektif olarak belirlendi. Çalışmamızdaki hastalar yağlanma yüzdelerine göre yağlanma yüzdesi<%5 (Şekil 1, 2) ve yağlanma yüzdesi≥%5 olmak üzere sınıflandırıldı. Yağlanma yüzdesi ≥%5 (Şekil 3, 4) olan hastaların karaciğer yağlanması klinik olarak anlamlı kabul edildi. İncelenen materyaller yağlanma özelliklerine göre de makroveziküler, mikroveziküler olarak değerlendirildi. Sitoplazma büyük bir yağ vakuolü , çekirdek kenara itili ise makroveziküler (Şekil 1, 2); çekirdek merkezde, veziküller küçük birden fazla ise mikroveziküler yağlanma (Şekil 3, 4) olarak değerlendirildi.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Hasta grubunun verileri bilgisayar ortamına kaydedildi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilgi İşlem birimine ait SPSS 19 (Seri No: 10240642) programı kullanılarak istatististiksel analizler yapıldı. Karşılaştırma yapılacak tüm gruplarda sürekli sayısal değişkenler için tek örnek Kolmogorov-Smirrnov testi uygulanarak verilerin normal dağılıma uygunluğu araştırıldı. Sürekli değişkenlerin hasta ve kontrol grupları arasındaki ortalamalarının karşılaştırılmasında değişkenler normal dağılıma uyuyorsa Student T testi, normal dağılıma uymuyorsa Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik veriler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacı ile Ki-kare testi ve uygun durumlarda Fisher Exact test uygulandı. Karaciğerde %5 ve üzerinde yağlanmaya etkisi olabilecek bağımsız değişkenlerin ortaya konulmasında Lojistik Resgresyon analizi yapıldı. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

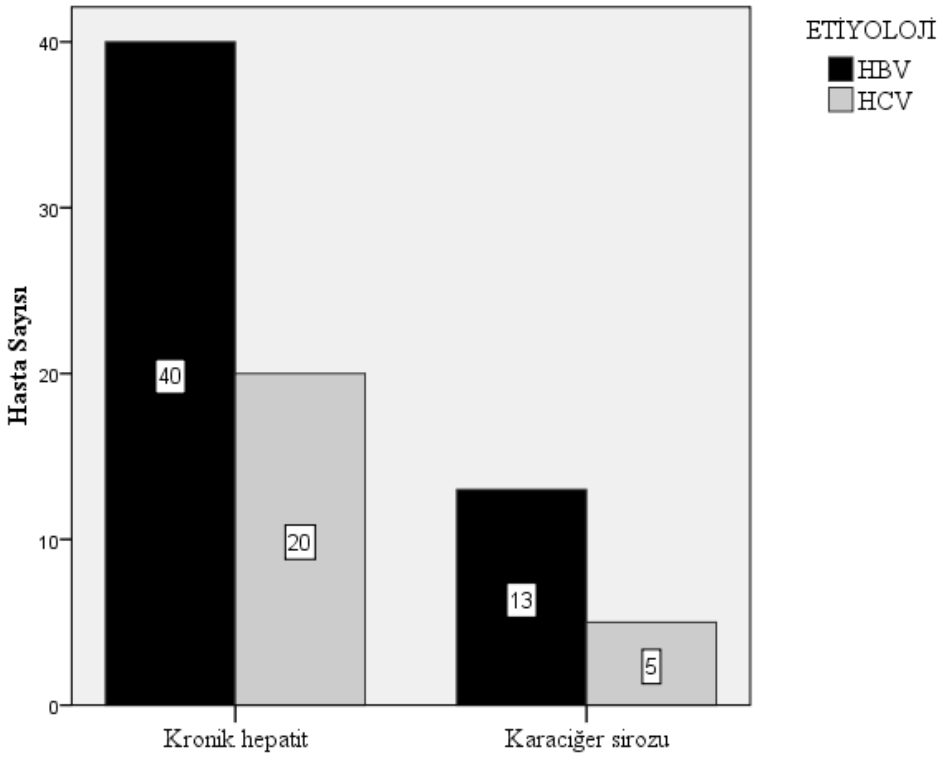
Çalışmaya kronik hepatit B ve C nedeni ile karaciğer biyopsisi yapılan 60 kronik hepatit hastası ve klinik, laboratuar ve radyolojik olarak HBV ve HCV'ye bağlı karaciğer sirozu tanısı konulmuş 18, toplam 78 hasta dahil edildi. Çalışmaya katılan 26' sı kadın, 34' ü erkek kronik hepatitli yaşları 19 ile 76 arasında değişen 60 hastanın yaş ortalaması 48,42± 13,26 yıl yaşları 34 ile 78 arasında değişen 5' i kadın 13' ü erkek 18 siroz hastasının yaş ortalaması 58,11±13,00 yıl idi. Hastaların yaş, kilo, boy, VKİ ve cinsiyete ait bilgileri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastaların yaş, kilo, boy, vücut kitle indeksi ve cinsiyet göre dağılım değerleri

	Kronik Hepatitli Hastalar (n=60)	**Karaciğer Sirozlu Hastalar (n=18)**	**p**
Yaş (yıl)	48,42± 13,26	58,11± 13,00	**<0,01**
Boy (m)	1,66± 0,89	1,6817± 0,8431	0,37
Kilo (kg)	75,95± 12,93	78,22± 10,597	0,49
VKİ (kg/m²)	27,55± 4,24	27,83± 4,62	0,81
Cinsiyet	26 Kadın(%43,3) 34 Erkek(%56,7)	5 Kadın(%27,8) 13 Erkek(%72,2)	0,28

VKİ: Vücut Kitle İndeksi.

Etiyolojiye göre değerlendirildiğinde çalışmaya alınan hastaların 53'ü (%67,9) KHB' li, 25'i (%33,1) KHC'li idi. Karaciğer biyopsisi yapılan 60 kronik hepatitli hastanın 40'ı (%66,7) HBV'li, 20'si (%33,3) HCV'li idi. Karciğer sirozu hastalarının ise 13'ü (%72,2) HBV'li, 5'i (%27,8) HCV'li idi (Şekil 5).



Şekil 5. Kronik hepatitli ve sirozlu hastaların etiyolojik dağılımı

Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmadaki kronik hepatitli ve karciğer sirozlu hastalara ait biyokimyasal parametreler, kan sayımı ve koagülasyon parametreleri Tablo 4'de görülmektedir.

Kronik hepatitli hastaların AKG ortalaması 133,77±46,74 mg/dl, siroz hastaların AKG ortalaması 116,5±48,08 mg/dl bulundu (p=0,03). Kronik hepatitli hastalarda ortalama total kolestrol düzeyi 178,69±44,09 mg/dl, karciğer sirozlularda 120,94±37,27 mg/dl bulundu (p<0,001). Kronik hepatitli hastaların ortalama trigliserit düzeyi 113,83±60,86 mg/dl, karaciğer sirozlularda 67,06±19,00 mg/dl bulundu (p<0,001). Çalışmamızdaki siroz ve kronik hepatit hastalarının metabolik parametreler açısından karşılaştırıldığı verilere ait bulgular Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 4. Hastaların biyokimyasal parametreleri, kan sayımı ve koagülasyon parametrelerinin karşılaştırılması

Bulgular	Kronik Hepatitli Hastalar (n=60)	Karaciğer Sirozlu Hastalar (n=18)	p
AST (U/L)	121,08±195,35	55,38±18,51	**0,01**
ALT (U/L)	193,93±296,42	40,83±23,59	**<0,001**
ALP (U/L)	114,91±84,83	114,11±60,09	0,38
GGT (U/L)	100,08±300,33	83,94±81,95	0,27
Total bilirubin(mg/dl	1,13±1,11	1,66±0,99	**0,003**
Total protein(gr/dl)	7,15±0,57	6,31±0,97	**<0,001**
Albumin(gr/dl)	4,95±5,38	2,85±0,55	**<0,001**
Hemoglobin (gr/dl)	14,18±1,63	10,91±1,99	**<0,001**
Lökosit	7044±1887	4513±1947	**<0,001**
Trombosit	220950±23690	84444±43137	**<0,001**
INR	1,10±0,10	1,64±0,38	**<0,001**

AST: Aspartat amino transferaz, **ALT:** Alanin amino transferaz, **ALP:** Alkalen fosfotaz, **GGT:**Gama glutamil transferaz, **INR:** International Normalized Ratio.

Tablo 5. Hasta gruplarının metabolik parametrelerinin karşılaştırılması

	Kronik Hepatitli Hastalar (n=60)	Karaciğer Sirozlu Hastalar (n=18)	p
Kolestrol(mg/dl)	178,69±44,09	120,94±37,27	**<0,001**
Trigliserit(mg/dl)	113,83±60,86	67,06±19,00	**<0,001**
HDL(mg/dl)	54,46±90,86	36,17±14,69	**0,05**
LDL(mg/dl)	119,14±37,00	67,63±28,43	**<0,001**
AKG(mg/dl)	133,77±46,74	116,5±48,08	**0,03**

HDL: High density lipoprotein; **LDL:** Low density lipoprotein, **AKG:** Açlık kan glukozu.

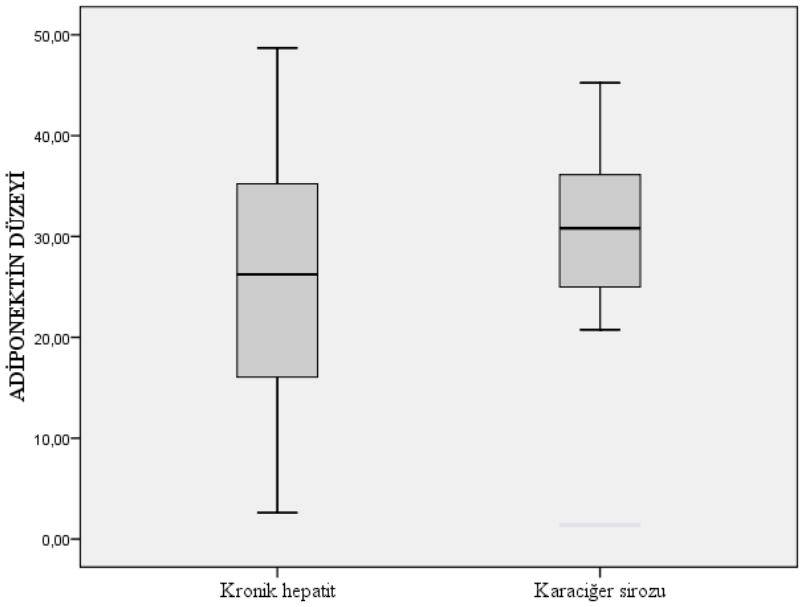
Kronik hepatitli hastaların insülin değeri ortalama 25,94±38,33 µU/ml, sirozlu hastaları 24,17±38,85 µU/ml olarak saptandı (p=0,56). İD göstergesi olarak kullandığımız HOMA-IR indeksine bakıldığında kronik hepatitli hastalarda HOMA-IR ortalama değeri

9,53±17,77, karaciğer sirozlu hastalarda HOMA-IR ortalama değeri 9,20±20,33 bulundu. Her iki grup arasında ortalama HOMA-IR indeksi değerleri açısından istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,34). Kronik hepatitli hastaların adiponektin ortalama düzeyi 25,72±12,30 µg/ml , sirozlu hastalarının adiponektin ortalama düzeyi 29,60±9,98 µg/ml bulundu (Şekil 8). İki grubun adiponektin düzeyleri farklı değildi (p=0,22). Kronik hepatitli hastaların resistin ortalama değeri 49,31±42,27 ng/ml; karaciğer siroz hastaların ise 119,41±55,78 ng/ml bulundu (Şekil 9). İki grup arasında resistin değerleri açısından anlamlı fark saptandı (p<0,001). Tablo 6'da insülin, HOMA-IR, adiponektin ve resistin değerleri gösterilmiştir.

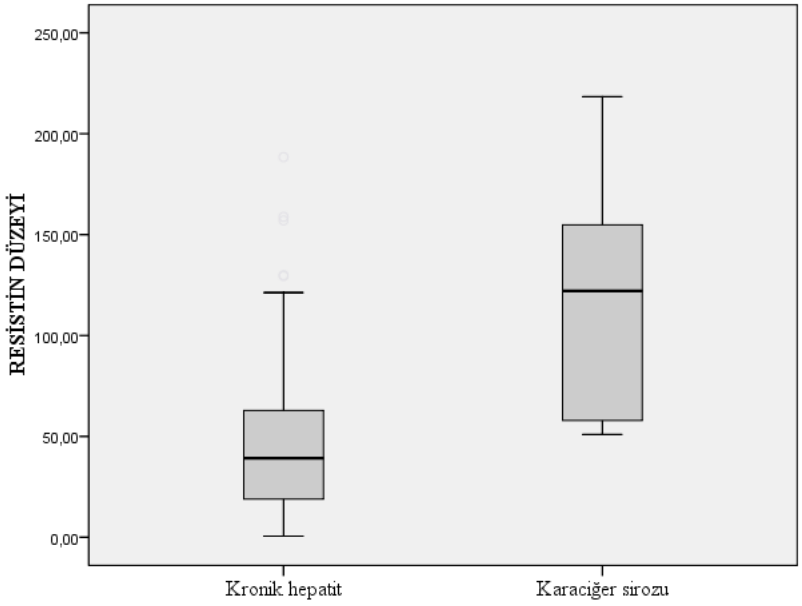
Tablo 6. Hasta gruplarının adiponektin, resistin, insülin ve HOMA-IR değerlerinin karşılaştırılması

	Kronik Hepatitli Hastalar (n=60)	**Karaciğer Sirozlu Hastalar (n=18)**	**p**
İnsülin (µg/ml)	25,94±38,33	24,17±38,85	0,56
HOMA-IR	9,53±17,77	9,20±20,33	0,34
Adiponektin (µg/ml)	25,72±12,30	29,60±9,98	0,22
Resistin(ng/ml)	49,31±42,27	119,41±55,78	**<0,001**

HOMA-IR: Homeostasis model assessment insulin resistance.



Şekil 6. Kronik hepatitli ve karaciğer sirozlu hastaların adiponektin düzeyleri



Şekil 7. Kronik hepatitli ve karaciğer sirozlu hastaların resistin düzeyleri

Çalışmamızda yer alan hepatit B'li hastaların yaş ortalaması 50,34± 14,15 yıl, hepatit C'li hastaların yaş ortalaması 51,32± 13,10 yıl idi. HBV ve HCV'li hastalarımızın biyokimyasal ve koagülasyon parametreleri, kan sayımı ve metabolik özellilikleri, adiponektin ve resistin düzeyleri benzer nitelikte olup istatistiki olarak farklılık saptanmadı. Tablo 7'de hepatit B ve hepatit C'li hastaların özellikleri sunulmuştur.

Çalışmamızdaki hastaları İD değerlendirilmesi açısından bakılan HOMA-IR değerine göre HOMA-IR≥2,7 olan hastalar İD mevcut olarak kabul edildi. İD olan ve olmayan hastalar olarak iki gruba ayırdığımız hastaların demografik ve laboratuar özelliklerini karşılaştırdık. İD yüksek hasta grubunda AKG değeri daha yüksek ve İD olmayan grupla karşılaştırdığımızda istatistiki olarak anlamlı saptandı (p=0,005). HOMA-IR≥2,7 olan (n=43) hastalarda ortalama adiponektin değeri 28,80±11,72 µg/ml, HOMA-IR<2,7 olan (n=35) hastalarda ortalama adiponektin değeri 23,94±11,63 µg/ml olarak saptandı her iki grup arasında istatistiki anlamlı farklılık tespit edilmedi (p=0,08). HOMA-IR≥2,7 olan (n=43) hastalarda ortalama resistin değeri 59,43±50,58 ng/ml, HOMA-IR<2,7 olan (n=35) hastalarda ortalama resistin değeri 73,51±58,17 ng/ml olarak saptandı her iki grup arasında istatistiki anlamlı farklılık tespit edilmedi (p=0,22). Tablo 8'de HOMA-IR≥2,7 olan ve HOMA-IR<2,7 olan hastalara ait demografik ve laboratuar özellikler ayrıntılı olarak sunuldu.

Tablo 7. Hepatit B ve Hepatit C virüsülü hastaların parametrelerinin karşılaştırılması

	HBV (n=53)	**HCV (n=25)**	**p**
Yaş (yıl)	50,34± 14,15	51,32± 13,10	0,68
VKİ (kg/m²)	28,06± 4,36	26,66± 4,08	0,13
AST (U/L)	104,47±195,38	79,91±33,00	0,11
ALT (U/L)	179,37±314,77	114,56±110,92	0,84
Kolestrol (mg/dl)	166,71±49,46	162,04±48,82	0,69
Trigliserit (mg/dl)	103,54±63,20	101,56±44,44	0,65
HDL (mg/dl)	54,32±96,96	41,58±14,17	0,93
LDL (mg/dl)	109,22±45,50	102,70±39,21	0,70
Total protein(g/dl)	6,91±0,76	7,07±0,77	0,33
Albumin (g/dl)	4,84±5,79	3,66±0,60	0,18
Hemoglobin (g/dl)	13,63±2,28	13,80±1,62	0,09
Protrombin zamanı(sn)	19,84±22,93	12,98±1,96	0,21
Total bilirubin (mg/dl)	1,10±0,70	1,57±1,64	0,32
AKG (mg/dl)	122,92±40,73	144,32±57,12	0,05
İnsülin (µU/ml)	24,33±37,84	28,07±39,63	0,23
HOMA-IR	9,38±17,78	9,59±19,59	0,51
Adiponektin (µg/ml)	26,64±12,11	26,57±11,54	0,97
Resistin (ng/ml)	70,43±56,71	56,11±48,84	0,26

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, **AST:** Aspartat amino transferaz, **ALT:** Alanin amino transferaz, **HDL:** High density lipoprotein, **LDL:** Low density lipoprotein, **AKG:**Açlık kan glukozu, **HOMA-IR:** Homeostasis model assessment insulin resistance.

Tablo 8. HOMA-IR değerlerine göre insülin direnci olan ve olmayan hastaların değerlerinin karşılaştırılması

Bulgular	HOMA-IR<2,7 (n:35)	HOMA-IR≥2,7 (n:43)	p
Yaş (yıl)	50,74±16,24	50,58±11,52	0,74
Vücut ağırlığı(kg)	75,83±12,13	77,00±12,75	0,51
Boy(m)	1,66±0,08	1,66±0,08	0,97
VKİ(kg/m²)	27,43±4,53	27,76±4,15	0,66
AST(U/L)	124,94±249,97	90,44±63,55	0,15
ALT(U/L)	164,48±314,57	153,81±226,32	0,50
ALP(U/L)	122,08±100,00	108,74±58,25	0,79
GGT(U/L)	122,22±387,72	75,30±82,54	0,45
Total kolestrol(mg/dl)	158,32±42,84	170,63±53,21	0,52
Trigliserit(mg/dl)	91,76±36,90	109,37±68,34	0,33
HDL(mg/dl)	42,68±17,13	56,09±106,24	0,65
LDL(mg/dl)	97,69±38,82	114,54±42,15	0,11
CRP(mg/dl)	0,75±0,94	1,61±7,4	0,11
Sedimantasyon(mm/h)	27,94±24,73	21,28±20,67	0,10
Total protein(g/dl)	6,8±0,84	7,09±0,68	0,21
Albumin(g/dl)	3,57±0,71	5,19±6,3	0,06
Hemoglobin(g/dl)	12,81±2,55	13,92±1,73	0,06
Lökosit sayısı	5926±2227	6895±2050	0,07
Trombosit sayısı	165800±74594	208697±28378	0,71
AKG(mg/dl)	118,80±45,11	138,72±47,69	**<0,01**
Adiponektin	23,94±11,63	28,80±11,72	0,08
Resistin	73,51±58,17	59,43±50,58	0,22

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, **AST:** Aspartat amino transferaz, **ALT:** Alanin amino transferaz, **ALP:** Alkalen fosfotaz, **GGT:**Gama glutamil transferaz, **HDL:** High density lipoprotein, **LDL:** Low density lipoprotein, **CRP:** C-reaktif protein, **AKG:**Açlık kan glukozu.

Kronik Hepatitli Hastaların Biyopsi Bulguları

Karaciğer biyopsisi değerlendirilen HBV'li hastaları ortalama yağlanma yüzdesi 4,18±6,99, HCV'li hastaların ise 10,35±21,81 olarak bulundu (p=0,91). KHB'lilerin %36,8'inde; KHC'lilerin %35'inde %5'in üzerinde yağlanma tespit edildi (p=0,89). KHB ve KHC' li hastaların yağlanma yüzdelerinin karşılaştırıldığı veriler Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9. Kronik hepatit B ve C' li hastalarda yağlanma yüzdeleri

	Yağlanma yüzdesi <%5 (n=37)	Yağlanma yüzdesi ≥%5 (n=21)
Kronik Hepatit B (n=38)	%63,2 (n=24)	%36,8 (n= 14)
Kronik Hepatit C (n=20)	%65,0 (n=13)	%35.0 (n=7)

Ki-kare testi, p=0,89.

Çalışmamızdaki kronik hepatitli hastalarının biyopsi verilerine bakıldığında hepatik aktivite indeksleri 7'nin altında olanlar hafif aktiviteli olarak değerlendirildi. Yine hastalar fibrozis skoruna göre de gruplandırıldı. Fibrozis skoru 3 ve üzeri olanlar ilerlemiş fibrozis olarak kabul edildi. Tablo 10'da çalışmadaki biyopsi hastalarının belirtilen histopatolojik gruplara ait hasta sayıları ve yüzde değerleri verilmiştir.

Tablo 10. Hepatik aktivite indeksi ve fibrozis skoruna göre hasta sayıları ve yüzde değerleri

	Hasta sayısı	**%**
HAİ< 7	20	36,4
HAİ≥7	35	63,6
Fibrozis skoru<3	28	50
Fibrozis skoru≥3	28	50

HAİ: Hepatik aktivite indeksi

Çalışmamıza dahil edilmiş olan biyopsi ile değerlendirilen kronik hepatit hastaların karaciğer yağlanmasına ait özellikleri incelendi. Bu gruptaki hastaların 29'unda (%51,8) karaciğer yağlanması saptanmadı; 3 hastada (%5,4) mikroveziküler yağlanma, 19 (%33,9) hastada makroveziküler yağlanma, 2 (%3,6) hastada mikroveziküler ağırlıklı miks tip yağlanma, 3 (%5,4) hastada makroveziküler ağırlıklı miks tip yağlanma saptandı. Hastaların yağlanma yüzdeleri ve yağlanma özelliklerine ait bulgular Tablo 11'de ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

Tablo 11. Çalışmadaki biyopsi hastalarının yağlanma özelliklerine ait bulgular

Yağlanma özelliği	**Hasta sayısı**	**%**
Yağlanma yok	29	51,8
Mikroveziküler yağlanma	3	5,4
Makroveziküler yağlanma	19	33,9
Mikroveziküler ağırlıklı miks tip yağlanma	2	3,6
Makroveziküler ağırlıklı miks tip yağlanma	3	5,4

Çalışmamızda biyopsi bulguları ile değerlendirilen fibrozis skoruna göre ileri fibrotik olarak kabul edilen kronik hepatit hastaları ile fibrozis skoru<3 olan hastaların demografik ve biyokimyasal özellikleri karşılaştırıldı. İleri fibrotik hastaların ortalama HOMA-IR değeri 16,27±24,24, fibrozis skoru<3 olan hastaların ortalama HOMA-IR değeri 3,24±2,41 saptandı. İleri fibrotik hastalarda HOMA-IR ortalama değeri daha yüksek ve bu farklılık istatistiki

olarak anlamlı bulundu (p=0,01). HOMA-IR ortalama değeri yüksek olan ileri fibrotik hastaların ortalama AKG değeri de (149,21±52,25 mg/dl) fibrozis skoru<3 olan hastaların ortalama AKG değerinden (120,57±38,35 mg/dl) istatitiki olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,01). İleri fibrotik hastaların ortalama adiponektin değeri 24,20±11,91 µg/ml, fibrozis skoru<3 olan hastaların ortalama adiponektin değeri 27,58±12,59 µg/ml saptandı. İki hasta grubu arasında adiponektin değerleri açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunamadı (p=0,314). İleri fibrotik hastaların ortalama resistin değeri 43,29±32,08 ng/ml, fibrozis skoru<3 olan hastaların ortalama resistin değeri 57,34±51,12 ng/ml saptandı. İki hasta grubu arasında resistin değerleri açısından farklılık yoktu (p=0,64). Tablo 12'de ileri fibrotik hastalar ve fibrozis skoru<3 olan hastaların laboratuar ve demografik özelliklerine ait bilgiler sunulmuştur.

Tablo 12. İleri fibrotik hastalar ve fibrozis skoru<3 olan hastaların bulgularının karşılaştırılması

Bulgular	Fibrozis skoru<3 (n=28)	Fibrozis skoru≥3 (n=28)	p
Yaş (yıl)	44,93±14,38	52,64±10,88	0,06
Vücut ağırlığı(kg)	78,14±12,63	74,18±12,55	0,37
Boy(m)	1,67±0,08	1,64±0,09	0,26
VKİ(kg/m²)	27,86±3,98	27,36±4,60	0,60
AST(U/L)	97,67±75,98	152,85±274,71	0,65
ALT(U/L)	158,5±155,62	245,28±401,96	0,46
ALP(U/L)	108,67±91,97	119,78±82,75	0,55
GGT(U/L)	70,71±84,61	138,10±432,28	0,49
Total kolestrol(mg/dl)	176,59±32,79	176,00±51,55	0,37
Trigliserit(mg/dl)	108,33±46,65	119,07±69,14	0,76
HDL(mg/dl)	41,75±11,79	42,45±13,60	0,75
LDL(mg/dl)	119,92±29,94	117,38±42,29	0,53
CRP(mg/dl)	0,40±0,27	2,51±9,17	0,18
Sedimantasyon	17,77±13,82	24,85±25,42	0,76
Hemoglobin(g/dl)	14,49±1,63	13,87±1,69	0,16
Hemotokrit(%)	42,92±4,81	40,62±4,82	0,08
Lökosit sayısı	6810±1671	7410±2087	0,33
Trombosit sayısı	203428±54120	244142±3441	0,18
Total bilirubin(mg/dl)	1,15±0,86	1,14±1,39	0,50
Protrombin zamanı(sn)	14,03±1,16	18,57±22,58	0,24
AKG(mg/dl)	120,57±38,35	149,21±52,25	**0,01**
İnsülin (µU/ml)	13,62±10,72	39,16±52,03	0,23
HOMA-IR	3,24±2,41	16,27±24,24	**0,01**
Adiponektin (µg/ml)	27,58±12,59	24,20±11,91	0,31
Resistin (ng/ml)	57,34±51,12	43,29±32,08	0,64

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, **AST:** Aspartat amino transferaz, **ALT:** Alanin amino transferaz, **ALP:** Alkalen fosfotaz, **GGT:** Gama glutamil transferaz, **HDL:** High density lipoprotein, **LDL:** Low density lipoprotein, **CRP:** C-reaktif protein, **AKG:**Açlık kan glukozu, **HOMA-IR:** Homeostasis model assessment insulin resistance.

Çalışmamıza dahil edilen kronik hepatit hastalarının incelenen biyopsi materyalleri karaciğer yağlanması açısından değerlendirilmek üzere yağlanma yüzdesi %5'in altında olanlar ve yağlanma yüzdesi≥%5 olanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Bu iki grup hastaların demografik ve biyokimyasal özellikleri karşılaştırıldı. Yağlanma yüzdesi<%5 olan 37 hastanın ortalama adiponektin değeri 28,04±11,19 µg/ml , yağlanma yüzdesi≥%5 olan 21 hastanın ortalama adiponektin değeri 21,95±13,25 µg/ml olarak saptandı ve her iki grup arasında istatistiki anlamlı fark mevcuttu (p=0,05). Total kolestrol, LDL kolestrol ve trigliserit ortalama değeri %5 ve üzeri yağlanması olan hastalarda istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. HDL kolestrol ortalama değeri ise yağlanması yüksek olan hastalarda daha düşük bulunmakla birlikte istatistiki fark yoktu. Yağlanması yüksek olanlarda HOMA-IR ortalama değeri 14,72, yağlanması düşük olanlarda 6,98 olarak bulundu (p=0,01). Tablo 13'de yağlanma yüzdesi <%5 altında olan ve yağlanma yüzdesi≥%5 olan hastaların laboratuar ve demografik özelliklerine ait bilgiler sunulmuştur.

Tablo 13. Yağlanma yüzdesi %5 ve üzeri olanlar ile %5'in altında olan hastaların karşılaştırılması

Bulgular	Yağlanma yüzdesi <%5 (n=37)	Yağlanma yüzdesi ≥%5 (n=21)	p
Yaş (yıl)	47,43±14,48	50,29±10,65	0,50
Vücut ağırlığı(kg)	75,59±13,17	76,52±12,73	0,88
Boy(m)	1,65±0,08	1,65±0,09	0,98
VKİ(kg/m²)	27,54±4,62	27,75±3,58	0,91
AST(U/L)	146,43±243,64	83,14±50,22	0,41
ALT(U/L)	207,86±313,04	180,95±284,25	0,68
ALP(U/L)	124,78±93,20	93,00±58,53	0,17
GGT(U/L)	63,18±72,80	69,28±50,23	0,27
Total kolestrol(mg/dl)	166,97±31,52	201,29±55,14	**0,01**
Trigliserit(mg/dl)	100,22±43,20	141,24±78,03	**<0,01**
HDL(mg/dl)	60,74±116,09	44,78±13,41	0,50
LDL(mg/dl)	110,20±32,57	137,88±39,32	**0,01**
Sedimantasyon(mm/h)	22,13±24,58	19,14±14,26	0,67
Hemoglobin(g/dl)	13,93±1,88	14,53±1,20	0,27
Lökosit sayısı	6871±1824	7282±2063	0,49
Trombosit sayısı	238270±2997	194476±47766	0,80
AKG(mg/dl)	131,03±42,77	133,00±46,28	0,90
İnsülin(µU/ml)	24,28±38,71	30,84±39,51	0,17
HOMA-IR	6,98±14,51	14,72±22,48	**0,01**
Adiponektin (µg/ml)	28,04±11,19	21,95±13,25	**0,05**
Resistin(ng/ml)	52,13±46,09	48,58±39,80	0,85

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, **AST:** Aspartat amino transferaz, **ALT:** Alanin amino transferaz, **ALP:** Alkalen fosfotaz, **GGT:** Gama glutamil transferaz, **HDL:** High density lipoprotein, **LDL:** Low density lipoprotein, **CRP:** C-reaktif protein, **AKG:**Açlık kan glukozu, **HOMA-IR:** Homeostasis model assessment insulin resistance.

Çalışmamızdaki kronik hepatitli hastaların incelenen biyopsi materyallerinde HAİ 7'nin altında olup hafif aktiviteli olarak değerlendirilen hastalar ile HAİ≥7 olan hastaların laboratuar değerleri ve demografik özellikleri karşılaştırıldı. HAİ≥7 olan hastaların (n=35) ortalama adiponektin değeri 27,49±11,54 µg/ml , hafif aktiviteli olarak kabul edilen hastaların (n=20) ortalama adiponektin değeri 23,92±13,16 µg/ml saptandı. İki hasta grubu arasında adiponektin değerleri anlamlı farklılık bulunamadı (p=0,27). Resistin değerleri açısından bakıldığında HAİ≥7 olan hastaların (n=35) ortalama resistin değeri 58,62±48,67 ng/ml, hafif aktiviteli olarak kabul edilen hastaların (n=20) ortalama resistin değeri 37,96±28,73 ng/ml saptandı. HAİ≥7 olan kronik hepatitli hastalarda resistin ortalama değeri daha yüksek olmasına rağmen her iki hasta grubu arasında resistin değerleri açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunamadı (p=0,17). HAİ<7 ve ileri hepatik inflamasyonlu hastalara ait bulgular Tablo 14'de sunulmuştur.

Tablo 14. Hepatik aktivite indeksi <7 olan kronik hepatitli hastalar ile hepatik aktivite indeksi ≥7 olan hastaların karşılaştırılması

Bulgular	HAİ<7 (n=20)	HAİ≥7 (n=35)	p
Yaş (yıl)	45,6±12,29	50,26±13,63	0,13
Vücut ağırlığı(kg)	76,7±14,23	76,28±11,75	0,75
Boy(m)	1,64±0,09	1,67±0,08	0,28
VKİ(kg/m²)	28,41±4,48	27,33±4,09	0,31
AST(U/L)	161,25±308,38	106,85±106,52	0,80
ALT(U/L)	141,45±138,15	240,25±368,49	0,28
ALP(U/L)	129,65±110,05	98,31±56,72	0,61
GGT(U/L)	54,35±51,77	69,22±71,45	0,07
Total kolestrol(mg/dl)	179,79±42,60	173,57±43,97	0,54
Trigliserit(mg/dl)	104,47±48,45	116,03±64,47	0,48
HDL(mg/dl)	44,08±11,53	40,81±13,33	0,33
LDL(mg/dl)	121,16±37,72	117,33±36,74	0,88
CRP(mg/dl)	2,87±10,86	0,66±0,96	0,59
Sedimantasyon(mm/h)	17,50±15,09	21,38±19,42	0,70
Hemoglobin(g/dl)	14,19±1,58	14,28±1,65	0,80
Lökosit sayısı	6635±1352	7433±2113	0,37
Trombosit sayısı	184350±48262	248028±3067	0,45
AKG(mg/dl)	123,65±48,52	137,40±41,53	0,06
Adiponektin (µg/ml)	23,92±13,16	27,49±11,54	0,27
Resistin(ng/ml)	37,96±28,73	58,62±48,67	0,17

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, **AST:** Aspartat amino transferaz, **ALT:** Alanin amino transferaz, **ALP:** Alkalen fosfotaz, **GGT:** Gama glutamil transferaz, **HDL:** High density lipoprotein, **LDL:** Low density lipoprotein, **CRP:** C-reaktif protein, **AKG:**Açlık kan glukozu, **HOMA-IR:** Homeostasis model assessment insulin resistance.

Karaciğer fibrozis ve karaciğer yağlanması özelliğini çalışmamıza dahil edilen biyopsi hastalarında inceledik. Çalışmamızdaki biyopsi materyali incelenen hastaların 11 tanesinde (%20,4) yağlanma %5'in üstünde ve fibrozis skoru≥3 idi. Hasta grupları arasında yağlanma yüzdesi ve fibrozis özellikleri açınından istatitiki olarak anlamlı bulgu saptanmadı (p=0,57). Tablo 15'de yağlanma yüzdesi ve fibrozis skorunun karşılaştırılmasına ait bilgiler sunuldu.

Tablo 15. Yağlanma yüzdesi ve fibrozis skorunun karşılaştırılması

	Fibrozis skoru<3 (n=27)	**Fibrozis skoru≥3 (n=27)**
Yağlanma yüzdesi<%5 (n=34)	%33,3 (n=18)	%29,6 (n=16)
Yağlanma yüzdesi≥%5 (n=20)	%16,7 (n=9)	%20,4 (n=11)

Ki-kare testi p=0,57

Karaciğer yağlanması saptanan hastaların yağlanma yüzdeleri ve HAİ'nin karşılaştırıldığı veriler Tablo 16'da sunulmuştur.

Tablo 16. Karaciğer yağlanma –inflamasyon ilişkisi

	HAİ<7 (n=19)	**HAİ≥7 (n=35)**
Yağlanma yüzdesi<%5 (n=34)	%24,1 (n=13)	%38,9 (n=21)
Yağlanma yüzdesi≥%5 (n=20)	%11,1 (n=6)	%25,9 (n=14)

HAİ:Hepatik aktivite indeksi

Ki-kare testi p=0,54

Hastalarda karaciğerde %5'in üzerinde yağlanma oluşturabilen risk faktörlerinden tek değişkenli analizle p değeri 0,05'in altında olan parametreler, viral etiyolojiler, adiponektin, resistin ve VKİ parametreleri ile lojistik regresyon analizi yapıldığında adiponektin düzeyleri ve LDL düzeylerinin karaciğer yağlanması için bağımsız risk faktörleri olduğu gözlendi. Bu bilgilere ait veriler Tablo 17'de sunuldu.

Tablo 17. Kronik hepatitli hastalarda karaciğer yağlanmasını etkileyen faktörlerin saptanmasında çoklu lojistik regresyon analizi sonuçları

	Odds oranı	**%95 güven aralığı**	**p**
Adiponektin (µg/ml)	0,94	0,9-1	**0,05**
Resisitin (ng/ml)	0,99	1,0-1,0	0,89
HOMA-IR>2,7	0,31	0,13-1,9	0,31
HCV pozitifliği	0,75	0,2-2,9	0,67
LDL düzeyi	1,02	1,0-1,0	**0,03**
VKİ>30	1,86	0,5-7,2	0,36

HOMA-IR: Homeostasis model assessment insulin resistance, **HCV:** Hepatit C virüs, **LDL:** Low density lipoprotein, **VKİ:** Vücut Kitle İndeksi.

Kronik hepatit B nedeni ile biyopsi yapılan hastalarda HBV DNA düzeyleri ile serum adiponektin, resistin düzeyleri ve biyopside saptanan yağlanma oranları Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde bu değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 18).

Tablo 18. Hepatit B virüsü deoksiribonükleik asit, serum adiponektin, resistin düzeyleri ve yağlanma yüzdeleri arasındaki korelasyon analizi

	Adiponektin		**Resistin**		**Yağlanma yüzdesi**	
	r	p	r	p	r	p
HBV DNA	-0.12	0.94	0.06	0.70	-0.21	0.20
Adiponektin (µg/ml)			-0.03	0.84	-0.20	0.24
Resistin(ng/ml)					-0.09	0.58

r: Korelasyon katsayısı.

Kronik hepatit C nedeni ile biyopsi yapılan hastalarda HCV RNA düzeyleri ile serum adiponektin, resistin düzeyleri ve biyopside saptanan yağlanma oranları Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde bu değişkenler arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 19).

Tablo 19. Hepatit C virüsü ribonükleik asit, serum adiponektin, resistin düzeyleri ve yağlanma yüzdeleri arasındaki korelasyon analizi

	Adiponektin		**Resistin**		**Yağlanma yüzdesi**	
	r	p	r	p	r	p
HCV RNA	0.37	0.11	-0.12	0.62	-0.27	0.27
Adiponektin (µg/ml)			-0.16	0.51	-0.31	0.20
Resistin(ng/ml)					0.30	0.23

r: korelasyon katsayısı.

Kronik hepatit C nedeni ile biyopsi yapılan hastalarımızın hepsinde HCV genotip 1b olduğundan HCV genotipi ile yağlanma ve adipositokin düzeyleri arasında ilişki olup olmadığı değerlendirilmedi.

Çalışmamıza dahil edilen kronik hepatit B ve C'li 60 hastanın demografik özellikleri, adiponektin, resistin, HOMA-IR değerleri ve lipid profilleri toplu olarak Tablo 20'de gösterimiştir.

Tablo 20. Kronik hepatit B ve C'li hastalarının demografik özellikleri

ADI	YAŞ	CİNS	ETİYOLOJİ	VKİ	KOL	TİG	HDL	LDL	HOMA	ADİPONEKTİN	RESİSTİN
MK	45	Erkek	HBV	25,69	172	87	36	119	1,91	23,56	12,99
ŞA	44	Kadın	HBV	22,06	125	55	39	75	13,48	37,27	46,07
MK	31	Erkek	HBV	29,63	221	113	32	166	4,00	35,68	6,20
SA	34	Kadın	HCV	26,56	228	98	65	143	2,04	27,59	9,66
AOD	39	Erkek	HBV	20,31	155	84	31	107	22,70	22,62	,51
RA	53	Kadın	HCV	31,65	186	104	49	119	12,90	21,36	5,54
FK	30	Kadın	HBV	26,90	203	100	733	110	3,71	28,88	.
RC	52	Kadın	HBV	32,00	153	102	42	90	,47	16,14	16,72
ÖA	37	Erkek	HBV	32,45	220	217	35	142	3,46	34,78	44,50
BÖ	48	Erkek	HBV	26,37	164	114	27	114	2,55	2,62	22,14
AMT	43	Erkek	HCV	27,04	144	61	37	94	5,03	29,13	10,51
NG	55	Kadın	HCV	20,77	134	89	53	63	8,77	26,37	.
AÖ	51	Erkek	HBV	24,22	218	164	34	151	4,37	19,32	9,33
NŞ	58	Kadın	HCV	35,11	125	107	43	60	5,60	47,54	7,57
MS	38	Kadın	HBV	28,52	187	50	62	115	3,75	37,02	15,93
GY	54	Kadın	HCV	31,25	146	74	42	96	6,33	36,66	13,25
MG	25	Erkek	HBV	26,42	135	47	47	79	1,22	36,89	38,88
ZÇ	64	Kadın	HCV	20,70	169	53	77	82	,49	24,55	44,69
SK	53	Erkek	HCV	29,94	215	102	50	140	2,66	20,09	53,97
BD	54	Erkek	HBV	35,11	181	104	36	125	2,75	48,69	18,94
HV	76	Erkek	HCV	25,10	181	121	33	125	2,33	38,56	68,03
SY	58	Erkek	HCV	27,34	297	206	30	234	12,48	37,85	29,14
AMa	58	Erkek	HBV	27,76	135	100	29	80	2,04	33,02	91,16
FK	65	Kadın	HCV	25,39	182	105	36	125	3,20	34,69	34,56
CY	27	Kadın	HBV	19,10	126	145	9	86	,97	31,64	40,51
AS	33	Erkek	HBV	27,13	173	82	38	120	18,98	8,04	44,43
TA	51	Erkek	HBV	26,83	167	73	32	130	8,05	24,57	29,27
RK	53	Erkek	HBV	25,95	149	28	57	75	7,20	47,54	16,46
MT	56	Erkek	HBV	35,71	203	167	23	188	1,99	44,07	19,07
HÖ	43	Kadın	HBV	32,03	182	73	52	112	,47	8,79	60,64
ZK	63	Kadın	HBV	26,81	231	134	79	128	2,67	16,16	22,73
AÇ	56	Erkek	HCV	25,69	206	121	32	143	6,60	45,18	15,02
ÇK	61	Erkek	HCV	21,61	205	113	49	116	1,34	9,00	22,21
ŞG	19	Erkek	HBV	19,59	.	.	.	.	,40	15,53	17,96
ZK	41	Erkek	HBV	24,22	216	64	54	162	,54	7,33	39,53
ŞC	41	Erkek	HCV	30,59	288	254	25	198	17,31	3,15	24,95
SA	67	Erkek	HBV	30,47	150	161	23	101	3,64	12,14	121,29
NŞ	50	Kadın	HBV	23,53	138	73	36	99	4,94	32,02	44,04
GT	70	Kadın	HCV	30,67	119	182	30	53	,35	12,75	40,05
TA	46	Kadın	HCV	33,30	165	167	38	118	95,56	4,80	129,46
SK	56	Erkek	HBV	26,18	189	79	44	152	1,58	15,97	20,18
YA	69	Kadın	HBV	32,72	162	110	39	116	82,47	23,17	43,12
KY	54	Erkek	HBV	30,00	174	78	46	129	29,79	21,58	29,07
AAk	51	Erkek	HBV	32,04	172	62	45	139	25,86	19,84	27,05
AAl	30	Kadın	HCV	23,80	354	418	69	202	6,51	33,06	86,52
CK	47	Erkek	HBV	26,51	189	95	51	166	9,09	34,03	62,86
AK	22	Kadın	HCV	21,09	149	119	53	104	7,47	12,33	36,39
RA	57	Erkek	HBV	24,44	167	95	36	133	31,74	24,15	103,91
AE	65	Erkek	HBV	24,62	161	98	57	80	,86	38,90	43,25
RK	36	Erkek	HBV	27,44	217	109	40	177	6,85	31,01	62,34
EK	20	Kadın	HBV	26,22	173	65	52	108	,47	26,10	188,42
SG	54	Kadın	HBV	31,64	216	84	60	141	3,44	42,48	65,41
MS	51	Kadın	HBV	34,15	166	194	30	110	4,41	39,99	158,81
NK	43	Kadın	HBV	36,73	191	182	52	107	,47	10,93	76,39
ST	58	Erkek	HCV	24,45	132	91	41	82	9,89	30,34	98,61
EK	54	Erkek	HBV	27,76	154	72	46	88	1,45	17,85	157,05
SE	52	Kadın	HCV	31,61	117	97	26	76	3,60	32,18	56,78
AE	49	Erkek	HBV	26,23	149	119	53	104	56,29	4,53	88,16
FÖ	28	Erkek	HBV	27,47	131	74	41	79	1,41	26,64	129,92
FA	67	Kadın	HBV	26,56	186	81	59	155	1,20	14,92	38,03

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, **KOL:** Total kolesterol, **TİG:** Trigliserit, **HDL:** High density lipoprotein, **LDL:** Low density lipoprotein, **AKG:**Açlık kan glukozu, **HOMA:** Homeostasis model assessment, **HBV:**Hepatit B virüs, **HCV:**Hepatit C virüs.

Çalışmamıza dahil edilen hepatit B ve C'ye bağlı karaciğer sirozu olan 18 hastanın demografik özellikleri, adiponektin, resistin, HOMA-IR değerleri ve lipid profilleri toplu olarak Tablo 21'de gösterimiştir.

Tablo 21. Karaciğer sirozlu hastalarının demografik özellikleri

ADI	YAŞ	CİNS	ETİYOLOJİ	VKİ	KOL	TİG	HDL	LDL	HOMA	ADİPONEKTİN	RESİSTİN
ZB	75	Erkek	HBV	23,66	79	44	25	41	1,64	1,39	218,35
FB	40	Kadın	HBV	37,95	129	76	25	58	,41	35,74	53,78
KG	33	Kadın	HCV	26,35	218	95	66	143	2,60	27,96	152,93
MYK	58	Erkek	HBV	31,38	91	77	27	58	1,06	20,74	122,21
FA	54	Erkek	HCV	24,91	68	73	19	33	1,90	24,99	51,10
MAS	60	Erkek	HCV	24,49	170	68	46	118	7,05	21,39	50,97
GD	68	Kadın	HBV	34,29	140	74	47	73	3,52	45,24	108,81
BŞ	66	Erkek	HBV	26,37	103	79	19	66	3,20	36,12	51,69
MHS	62	Erkek	HBV	31,51	93	64	43	36	82,47	24,76	154,82
GÇ	63	Kadın	HBV	26,14	159	75	39	100	,52	36,68	63,45
EE	70	Kadın	HBV	31,25	149	64	54	65	2,48	28,86	91,95
AY	34	Erkek	HCV	23,20	106	70	24	38	2,27	32,12	182,93
HÇ	78	Erkek	HBV	29,41	141	62	64	64	1,43	27,31	152,73
NA	67	Erkek	HBV	23,88	95	40	33	55	8,33	24,38	202,27
CY	58	Erkek	HBV	25,47	115	27	34	57	,48	43,84	151,36
SY	45	Erkek	HBV	34,60	109	104	22	79	2,13	38,75	57,90
EÜ	62	Erkek	HBV	22,23	124	72	39	72	4,75	31,87	160,25
GA	53	Erkek	HCV	23,94	88	43	25	61	39,50	30,82	121,95

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, **KOL:** Total kolesterol, **TİG:** Trigliserit, **HDL:** High density lipoprotein, **LDL:** Low density lipoprotein, **AKG:**Açlık kan glukozu, **HOMA:** Homeostasis model assessment, **HBV:**Hepatit B virüs, **HCV:**Hepatit C virüs.

TARTIŞMA

Kronik hastalıklar yalnız yaşam kalitesini bozmamakta aynı zamanda ciddi boyutlarda maddi kayıplara da yol açmaktadırlar. İnsanı etkileyen ve kronikleşen hastalıklar içerisinde kronik viral hepatitler önemli bir yer tutar. Gerek HBV gerekse HCV infeksiyonu günümüzde kullanılan yeni tanı ve korunma yöntemlerine rağmen kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinom gibi potansiyel advers etkileri olup yüksek morbidite ve mortalite oranı ile tüm dünyada hala yaygın ve önemli sağlık problemleridir. Dünya genelinde yaklaşık iki milyar kişinin HBV infeksiyonu ile karşılaştığı, bunların 400 milyonunda kronik infeksiyona yol açtığı bilinmektedir. KHB infeksiyonun yılda ortalama 500.000-1.200.000 kişide ise ölüme neden olduğu belirtilmiştir. Kronik hepatitin diğer yaygın nedeni olan HCV ile dünyada 210 milyon insanın infekte olduğu bildirilmektedir (114).

Ülkemiz HBV infeksiyonu bakımından dünyanın orta derecede endemik alanları içinde yer almaktadır. Ülkemizde HBV infeksiyonunun prevalansı bölgelere göre oldukça değişkenlik gösterir. Ülkemizin batı bölgelerinde prevalans %6 civarında iken doğu ve güneydoğu bölgelerinde bu oran %12.5-14.3'lere kadar yükselmektedir (115). Ülkemiz nüfusunun yaklaşık %35-40'ının HBV ile karşılaşmış olduğu bildirilmektedir. Bulaşma yolu çoğunlukla horizontal, kısmen de vertikaldir. Bu nedenle infekte olan bireyler çok küçük yaşlarından itibaren virüsle beraber yaşamaktadırlar. Bunun sonucu olarak da infeksiyonun komplikasyon oranları yüksek ve erken olmaktadır. Ayrıca HBV infeksiyonunun tamamına yakınının genotip D ile meydana gelmesi, bu genotipin interferon tedavisine direnç göstermesi ülkemizi batı ve uzakdoğu ülkelerinden farklı kılmaktadır (115,116).

Ülkemizde HCV sıklığı %1-2.4 arasında değişen bir orandadır. Thomas ve ark. (117) tarafından yapılan çalışmada ülkemizdeki kronik HCV prevalansı %1.5 olarak bildirilmiştir.

Türkiye'de yapılan çalışmalarda, dünya geneline benzer olarak baskın HCV genotipinin 1b olduğu gösterilmiştir. Ural ve ark. (33) tarafından Konya bölgesinde yapılan bir araştırmada 80 HCV RNA'sı pozitif olgunun genotip tayininde %100 oranında genotip 1b tespit edilmiştir. Çalışmamızda yer alan olguların hiç birine tiplendirme çalışması yapılmamıştır; ancak yukarıdaki bilgilere göre, olgularımızın da muhtemelen bu genotiplere sahip olabileceği anlaşılmaktadır.

Ülkemizde kronik hepatitlerin etyolojisinde HCV'nin rolü son yıllarda giderek artış göstermektedir. Ökten ve ark. (118) yaptığı çalışmaya göre HBV infeksiyonu kronik hepatit etyolojisindeki önemini hala korumasına karşılık, son 10 yılda HCV'nin kronikleşmeye katkısının %23'den %38.1'e yükseldiği rapor edilmiştir. Benzer şekilde siroz etyolojisinde HBV oranı %56.6'dan %45.9'a inerken, HCV'nin oranı %25.2'den %45.9'a yükselmiştir. HBV ile HCV kronik hepatitlerin yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır. Sadece bu veriler bile kronik HBV ve HCV'nin ne kadar büyük sağlık problemi olduğunu ortaya koymaktadır.

Siroz fibrozis gelişimi ile normal karaciğer yapısının anormal nodüllere dönüştüğü, sürecin geri dönüşümsüz olduğu ve tüm karaciğer dokusunu etkilediği, kronik karaciğer hastalığının son evresini temsil eder (8). Bölgesel değişiklikler göstermekle birlikte dünya genelinde siroz prevalansının 100000'de 100 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Karaciğer sirozu etyolojisinin %55.1'ini viral hepatitler oluşturmaktadır (9). Ösefagus varis kanaması, spontan bakteriyal peritonit, hepatik ensefalopati, hepatorenal ve hepatopulmoner sendrom, HCC gibi ciddi komplikasyonları nedeni ile siroz, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Siroz hastasının prognozu hastanın kompanse ya da dekompanse evrede olmasına bağlıdır. Dekompanse evredeki hastalar için sürvi ortalama iki yıldır (8).

Kolesterol sentezi karaciğerde gerçekleştiği için, siroz hastalarında kolesterol seviyeleri düşüktür ve siroz evresi ilerledikçe giderek daha da düşer (119). Cicognani ve ark. (120) yapmış oldukları çalışma ile siroz hastalarında total kolesterol, HDL kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin kontrol grubundan daha düşük olduğunu ortaya koymuşlardır. Çalışmamızda kronik hepatitli hastalar ile karaciğer sirozlu hastaları lipid profilileri açısından karşılaştırdık. Çalışmamızda kronik hepatitli hastalarda ortalama total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve TG değerlerini sırasıyla 178,69 mg/dl, 54,46 mg/dl, 119,14 mg/dl ve 113,83 mg/dl bulduk. Siroz hastalarının ortalama lipid düzeylerini ise total kolesterol 120,94 mg/dl, HDL kolesterol 36,17 mg/dl, LDL kolesterol 67,63 mg/dl ve TG 67,06 mg/dl olarak bulduk. Her dört serum lipid değeri de karaciğer sirozlu hastalarda daha düşüktü ve total kolesterol, LDL kolesterol, TG değerleri için istatistiksel olarak anlamlı

farklılık mevcuttu. HDL-kolesterol değerleri için ise anlamlık yoktu. Serum lipid değerleri açısından bakıldığında çalışmamızda bulduğumuz ve siroz hastalarında lipid düzeylerinin daha düşük olduğunu gösteren sonuçlar literatürde daha önce ortaya konan sonuçlarla uyumluluk gösteriyordu.

Adipoz dokunun sadece enerji kaynağı olmaması, aynı zamanda birçok sitokin ve yağ dokusu kaynaklı peptidi salgılama yeteneği olan aktif bir organ olarak fonksiyon görmesi, yeni metabolik belirteçlerin varlığını araştırmak için çalışmalara kaynak oluşturmuştur. Adipositokinlerin karaciğer yağlanması patogenezindeki rolü tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, kronik viral hepatitlerin immünopatogenezinde yeri olup olmadığı hakkında ise çok az sayıda çalışma mevcuttur. Kronik viral hepatitlerde fibrozis gelişim süreci ile ilgili olarak adiponektin, leptin ve resistin gibi bazı adipositokinler ile ilgili çalışmalar yapılmasına rağmen; inflamasyon ve fibrizis gelişim sürecindeki net etkileri tam bilinmemektedir. Bundan dolayı, biz kronik karaciğer hastalarında resistin ve adiponektinin plazma düzeylerini belirleyip, bu hastalarda biyokimyasal, metabolik ve morfolojik değişikliklerle olan ilişkisini değerlendirerek, tanısal bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını araştırdık. Ayrıca çalışmamızda biyopsi yapılan kronik hepatitli hastalarımızda karaciğer yağlanması potogenezinde önemli yeri olan adipoknektin ve resistinin plazma değerleri ile yağlı karaciğer morfolojisi arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi planladık.

Adipositokinlerin İD ve İD'nin primer etken kabul edildiği yağlı karaciğer hastalığı ve metabolik sendrom ile ilişkisi gösteren literatürde çok fazla sayıda çalışma mevcuttur. Leptin, adiponektin ve visfatin gibi adipositokinler İD'i azaltan, TNF-α, IL-6 ve resistin ise İD'ni indükleyen adipositokinler olarak bilinmektedir. Hepatoselüler fonksiyonlarda bozulma ve periferik İD kronik karaciğer hastalarındaki diyabetin en önemli 2 sebebidir. İD, belli bir konsantrasyondaki insüline subnormal bir biyolojik yanıt alınması veya glukoz metabolizmasındaki insülinin beklenen etkisinin bozulması ve insüline verilen yanıtta eksiklik olarak tanımlanabilir, bir başka ifadeyle normal biyolojik yanıtın oluşması için daha fazla insüline gerek duyulduğu durumlara denilmektedir (112). Karaciğer hastalarında görülen diyabete "hepatojen diyabet" denir ve patofizyolojik olarak Tip 2 diyabetten ayrılır. Hepatojen diyabette kas, yağ dokusu ve karaciğerde azalmış insülin duyarlığı, azalmış glikoz etkinliği, pankreas beta adacık hücrelerinde glikoza karşı artmış duyarlık, karaciğerde insülinin yeterince yıkılamaması ve portosistemik şantlar hiperinsülinemiyi ortaya çıkaran faktörlerdir (121). Çalışmamızda kronik hepatitili hastaları ve karacaciğer sirozlu hastaları insülin, HOMA-IR, adiponektin ve resistin değerleri açısından karşılaştırdık. Kronik hepatitli

hastaların ortalama insülin değeri 25,94 µU/ml, sirozlu hastaların 24,17 µU/ml, kronik hepatitli hastalarda HOMA-IR ortalama değeri 9,53, karaciğer sirozlu hastalarda ise 9,20, kronik hepatitli hastaların adiponektin ortalama düzeyi 25,72 µg/ml, sirozlu hastalarının adiponektin ortalama değeri 29,60 µg/ml tespit edildi ve her üç parametrede istatistiki anlamlı fark saptanmadı. Kronik hepatitli hastaların resistin ortalama değeri 49,31ng/ml; karaciğer siroz hastaların ortalama değeri 119,41ng/ml bulundu. İnfamasyonda rol aldığı düşünülen resistin sirozlu hastalarda anlamlı düzeyde yüksekti. Ayrıca HBV'li hastalarda adiponektin ortalanma değeri 26,64 µg/ml , HCV'lilerde 26,57 µg/ml; resistin ortalama değeri HBV'lilerde 70,43 ng/ml, HCV'lilerde 56,11 ng/ml olarak saptandı ve anlamlı farklılık yoktu.

Karaciğer yağlanması uzun yıllardan beri bilinen bir kavramdır. Değişik nedenlerle yapılan karaciğer biyopsilerinde sıklıkla karşılaşılan bu bulgu klinik tablonun gelişimine göre basit karaciğer yağlanması veya kronik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH, NASH gibi) formundaki karaciğer yağlanmaları şeklinde karşımıza çıkabilir. Bu yönüyle baktığımızda karaciğer yağlanması sebep, patogenez ve klinik seyir bakımından birbiriyle ilişkisiz çok sayıda karaciğer hastalığının ortak bir histopatolojik bulgusu olarak değerlendirilebilir. Yağlı karaciğer hastalığı pek çok farklı etiyolojiyle birlikte olabilir ve hastalığın doğal seyri altta yatan sebebe göre değişkenlik gösterebilir. Klinik tablo tamamen asemptomatik seyredebileceği gibi ciddi nekroinflamasyon ve fibrozis yaparak karaciğer ile ilişkili anlamlı morbidite ve mortalite riski taşıyan siroz ile de sonuçlanabilir. Yağlı karaciğer patolojisi her geçen gün toplumda görülme sıklığı arttığı ve ciddi karaciğer hastalıklarına sebep olabileceğinden daha fazla önem kazanmakta, literatürde etyopatogenez ve tedavisine ait çalışmalar artmaktadır. Biz de çalışmamızda kronik hepatitli hastaların biyopsi materyallerini yağlanma özellikleri açısından inceledik ve yağlanma özellikleri ile hastaların metabolik; etiyolojik, histopatolojik bulguları açısından ilişkilerini araştırdık.

Karaciğer yağlanması kronik viral hastalıkları içeren diğer karaciğer hastalıklarıyla da sıklıkla beraberlik göstermektedir. KHC hastalarında yakın tarihli yapılan çalışmalarda hepatik yağlanma % 30'dan % 70'e kadar değişen oranlarda görülmektedir (122-124).

Kronik hepatit C'nin yağlanma ile bağlantısı artık iyi bilinmektedir ve son yayınlar yağlanmanın bu hastalarda tedaviye cevap üzerine olumsuz etki ettiğini göstermektedir. karaciğer yağlanması karaciğeri zararlı etkenlere karşı daha duyarlı hale getirmektedir. Bu nedenle karaciğer yağlanması olan hastaların antiviral tedaviye daha zayıf cevap vermeleri beklenir. HCV kor proteini in vitro modellerde ve transgenik fare modellerinde çalışılmıştır. Birçok çalışmada HCV kor proteininin KHC'de gelişen yağlanmada önemli bir rol oynadığı

bildirilmiştir (125) ve HCV'nin metabolik yağlanmaya ek olarak viral yağlanmaya neden olduğu ileri sürülmüştür.

Son zamanlarda KHC'li hastalarda yapılan çalışmada steatozun karaciğerde HCV kor proteini ile ilişkili ve HCV kor proteininin hücre kültürlerinde sitoplazmada lipid damlacıklarının yüzeyinde tutunduğu tespit edilmiştir (126). HCV, hepatosit içine girebilmek için LDL, VLDL, HDL reseptörlerini kullanır. HCV RNA serumda LDL ile taşınır ve LDL içersinde immünglobulinlerin etkilerinden korunur. KHC'li hasta serumunda lipoproteinlerin, lipoprotein lipaz ile harap edilmesinden sonra viral yükün azaldığı tespit edilmiştir. LDL aferezi yapılan KHC'li hastaların viral yüklerinde anlamlı düzeyde azalma tespit edilmiştir (127,128).

Çalışmamızda karaciğer biyopsisi değerlendirilen kronik hepatitli hastalarda %5 ve üzeri yağlanmayı anlamlı kabul ettik. Kronik hepatitli hastaların 29'unda (%51,8) karaciğerde yağlanma saptamadık. HBV'li hastaların ortalama yağlanma yüzdesi 4,18, HCV'li hastaların ise 10,35 olarak bulundu. KHB'li hastaların %36,8'inde, KHC'li hastaların %35'inde %5 ve üzeri yağlanma saptandı. KHB ve KHC'li hastalarda karaciğer yağlanması açısından faklılık bulunmadı.

İran'da yapılan bir çalışmada Minakari ve ark. (86) KHB'si olan hastalarda karaciğer yağlanması prevelansını araştırmışlardır. Bu çalışmada 132 KHB hastasında %42,4 oranında çeşitli düzeylerde yağlanma tespit etmişlerdir. Yağlanma tespit edilen KHB'lilerin %64'ü grade I, %25'i grade II, %10,7'sinde grade III yağlanma bulunmuştur. Çalışmada karaciğer yağlanmasının yaş, cinsiyet, HBe antijeni durumu, viral yük, AST ve ALT düzeyi, serum kolesterolü ile ilgili olmadığı tespit edilmiştir. Multivariete analizlerde yalnızca serum TG miktarı ile karaciğer yağlanması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur .

Shi ve ark. (87) 1915 KHB hastası üzerinde yaptıkları çalışmada bu hastalarda %14 oranında karaciğer yağlanması tespit etmişlerdir. Multivariete analizlerde yağlanmanın VKİ, serum TG ve apoprotein düzeyi, ürik asit ve açlık plazma glikozu gibi faktörlerden bağımsız olduğu bildirilmiştir. Bu sonuçlarla KHB'li hastalarda karaciğer yağlanması olduğu ancak bunun sadece viral değil metabolik faktörlerle de ilgili olduğu düşünülmüş, ayrıca bu yağlanmanın karaciğer hastalığının şiddetini artırmadığı yorumu yapılmıştır.

Mi ve ark. (129) 1263 KHB hastasını değerlendirmişler ve %33,4 oranında karaciğer yağlanması tespit etmişlerdir. Bu çalışmada yağlanması olan hastalarda VKİ, açlık glikozu, serum TG, total kolesterol düzeyleri yağlanması olmayanlara göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.

Tunus'ta yapılan bir çalışmada Elloumi ve ark. (130) 44 KHB hastası incelemiş ve %34,1 oranında karaciğer yağlanması bulmuşlardır. Çalışma sonucunda KHB hastalarında karaciğer yağlanması gelişmesinde sadece VKİ ve serum kolesterol düzeyinin etkili faktörler olduğu bildirilmiştir.

Shi ve ark. (131) yaptığı bir çalışmada 562 KHB hastasını değerlendirmişler ve %18,15 oranında karaciğer yağlanması tespit etmişlerdir.

Ülkemizde Altıparmak ve ark. (132) tedavi almamış 164 KHB hastasını yağlanma olan 100 hasta ve yağlanma olmayan 64 hasta olarak 2 grupta değerlendirmişlerdir. Yağlanma olan grubu da kendi arasında hafif yağlanma ve şiddetli yağlanma olarak 2 gruba ayırmışlardır. Grupları cinsiyet, VKİ, karaciğer enzimleri, kolesterol, TG, HBe antijeni, viral yük ve histolojik bulgulara göre karşılaştırdıklarında; yağlanma olan grupta yaş, VKİ, kolesterol ve TG düzeylerinin yağlanma olmayan gruba göre anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir. Her iki grup arasında AST, ALT, ALP, GGT, HBe antijeni, viral yük, HAİ ve evre açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Şiddetli yağlanma olan grupta sadece VKİ'nin hafif yağlanma olan gruba göre anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir. Böylece yağlanmanın viral etkene değil metabolik faktörlere bağlı olduğu sonucuna varmışlardır.

Çalışmamızda karaciğer yağlanması tespit ettiğimiz kronik hepatit B ve C'li hastalarda karaciğerde %5'in üzerinde yağlanma oluşturabilen risk faktörlerinden tek değişkenli analizle p değeri 0,05'in altında olan parametreler, viral etiyolojiler, adiponektin, resistin ve VKİ parametreleri ile lojistik regresyon analizi yapıldığında adiponektin ve LDL düzeylerinin karaciğer yağlanması için bağımsız risk faktörleri olduğu belirledik.

Kronik hepatit B nedeni ile biyopsi yapılan hastalarda HBV DNA düzeyleri ile serum adiponektin, resistin düzeyleri ve biyopside saptanan yağlanma oranları Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde bu değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. KHB'li hastalarda yağlanma ile viral yük arasında ilişki saptayamamamız Minakari ve ark. (86), Altıparmak ve ark. (132) yaptıkları çalışmalar ile uyumlu idi. 2011'de Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde herhangi bir tedavi almamış olan 100 KHC'li hastada hastaların serum HCV RNA ve ALT değerleri karaciğer biyopsisinden elde edilen steatoz, HAİ ve fibrozis skoru ile karşılaştırılmış. Bu çalışmada HCV RNA ve steatoz arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır (133). Bizde çalışmamızda KHC nedeni ile biyopsi yapılan hastalarda HCV RNA düzeyleri ile yağlanma oranları Speraman korelasyon analizi ile değerlendirildiğimizde istatiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık. Kronik hepatit C nedeni

ile biyopsi yapılan hastalarımızın hepsinde HCV genotip 1 b olduğundan HCV genotipi ile yağlanma ve adipositokin düzeyleri arasında ilişki olup olmadığı değerlendirilemedi.

Son yıllarda üzerinde en çok araştırma yapılan konulardan biri de yağlı karaciğer hastalarında birincil neden olarak gösterilen İD'nin mekanizmasını tam olarak aydınlatmakta yarar sağlayacağı düşünülen yeni belirteçlerdir. Yağlı karaciğer metabolik sendromun karaciğerde görülen bir formu olduğuna göre, İD skorlamalarının yağlı karaciğere sahip olanlarda yüksek olması da beklenen bir bulgudur. Literatürde kronik hepatitlileri İD'nin başrolde olduğu yağlı karaciğer patolojisi açısından ele alarak etken olabilecek demografik özelliklerin ve adipositokinlerin karşılaştırıldığı az sayıda çalışma mevcuttur. Adipositokinler ile İD arasındaki ilişki pek çok çalışmada kanıtlanmıştır. Leptin, adiponektin ve visfatin gibi adipositokinler İD'i azaltan, TNF-α, IL-6 ve resistin ise İD'ni indükleyen adipositokinler olarak bilinmektedir. Adipositlerden salgılanan resistin, İD'e ve adipositlerde yağ depolanmasına neden olmaktadır. İD'de adiponektin konsantrasyonları düşer. Adiponektin yalnızca adipoz doku tarafından salgılansa da, paradoksal biçimde, obez kişilerdeki adiponektin düzeyleri normal bireylere göre daha düşüktür; bunun ötesinde adiponektin düzeylerindeki azalma ile İD arasında yakın bir bağlantı saptanmıştır (134). İD'nin pek çok hastalıkta etkili olduğunun görülmesi bu patolojilerde adipositokinlerin araştırılmasına neden olmuştur. Biz de çalışmamızda karaciğer sirozlu ve kronik hepatit B ve C'li hastalarda adiponektin ve resistin serum değerlerini; bu değerlerin İD, karaciğer yağlanması, nekroinflamasyon ve fibrozis ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

İnsulin direncinin altın standart tanı yöntemi, öglisemik insulin klemp testidir. Pahalı ve zorlu bir test olup klinik pratikte kullanılmaz. Klinik pratikte en sık kullanılan yöntem ise HOMA formülüdür. HOMA-IR, açlık glukozu ve insülin düzeyinden İD'i ölçmeye yarayan fizyolojik temelli bir modeldir. Kompleks öglisemik klemp yerine kullanılan etkili ve kolay yapılabilen bir testtir. HOMA yönteminde, insülin sekresyonu pulsatil olduğu için 5'er dakika arayla alınan kan örneklerindeki glukoz ve insülin düzeyinin ortalamasının kullanılması daha kabul gören bir yöntemdir. Ancak klinik pratikte sıklıkla tek örnek değeri kullanılarak HOMA-IR hesaplanmaktadır. Bonora ve ark. (135) 115 kişi üzerinde öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği ve HOMA-IR tekniğiyle bakılan İD'ni karşılaştırmışlardır. Çalışma sonunda iki test arasında güçlü korelasyon saptanmıştır ($p<0.0001$). Sonuç olarak HOMA-IR'ın büyük ölçekli veya epidemiyolojik çalışmalarda güvenle kullanılabileceği belirtilmiştir (135). Çalışmamızda HOMA-IR hesaplanması için açlık kan glukozu ve insülinin tek ölçüm değeri kullanılmıştır.

İnsülin duyarlılığı ile adiponektin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Diğer bir deyişle İD ile adiponektin arasında negatif bir korelasyon vardır. Literatürde İD göstergesi açısından çeşitli HOMA-IR değerleri belirtimektedir. Biz çalışmamızda İD göstergesi olan HOMA-IR indeksinin "*cut off*" değerini ≥2,7 kabul ettik. Normal bir insan organizmasında insülin 18-32 U/24saat düzeyinde salınmaktadır. Laboratuar değeri olarak aç bir insanda normal serum insülin düzeyi 3-20 μIU/ml olmalıdır . Literatürde insülin değerinin ≥20 μIU/ml üzerinde olması hiperinsülinemi olarak kabul edilmiştir (134,136).

Hui ve ark. (137) tarafından yapılan bir araştırmada karaciğer biyopsisi ile kronik HBV infeksiyonu kanıtlanmış, farklı fibrozis aşamalarında olan 100 hastada antiviral tedavi öncesi ve sonrası serum adiponektin düzeyi değerlendirilmiş. Bu çalışmada serum adiponektin düzeyinin HBV'li ilerlemiş karaciğer fibrozisi olan hastalarda yüksek olduğu bulunmuş ve tedavi sonrası adiponektin düzeyinin azaldığı tespit edilmiş.

Kaser ve ark. (138) tarafından yapılan bir çalışmada farklı nedenlere bağlı sirozu olan 87 hastada serum adiponektin düzeyi değerlendirilmiş ve serum adiponektin düzeyinin karaciğer hastalığı etiyolojisinden bağımsız olarak sirozlu hastalarda arttığı bulunmuştur.

Vincent ve ark. (139) yaptığı çalışmada, kronik hepatit B'li hastalarda karaciğer hasarına katkıda bulunarak karaciğer fibrozis ve hepatoselüler karsinoma gelişimini etkilediği düşünülen adipositokinler araştırılmıştır. Nekroinflamasyonlu hastalarda serum TNF- α ve IL-6 önemli miktarda artmış olarak bulunmuştur. Serum adiponektin düzeyi ile serum HBV DNA arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. İD ve hepatosteatozu olan hastalarda serum adiponektin düzeyi düşük saptanmıştır. HBeAg pozitif/negatif olma durumu ve genotipler ile anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Yağlı karaciğer hastalarında adiponektin düzeylerinin normal kontrol gruplarına göre düşük olduğunu gösteren araştırmalar zaten mevcuttur. HCV infeksiyonunda adiponektin düzeyleriyle ilgili yayınlar olmakla birlikte, bu konuda henüz kesin görüş birliğine varılamamıştır. Ülkeler arasında genotip dağılımındaki farklılıklar ve hasta seçim kriterlerinin çalışmalar arasında farklılık göstermesinin farklı çalışma sonuçlarına yol açtığı düşünülebilir. Bir çalışmada, adiponektin düzeylerinin HCV hastalarında VKİ veya steatoz oranıyla ilişkisinin olmadığı ve interferon tedavisine yanıt olsun olmasın adiponektin düzeylerinde değişiklik olmadığı bulunmuştur (140). Ancak HCV infeksiyonunda adiponektin düzeylerinin steatosis derecesiyle ilişkili olarak değiştiğini gösteren bir çalışma da bulunmaktadır (141). Ayrıca adiponektin düzeyinin inflamasyon düzeyi ile de orantılı olduğunu gösteren yayınlar

vardır (142). Bazı çalışmalarda genotip 3'te genotip 1'e göre daha yüksek adiponektin düzeyleri saptanırken bazı çalışmalarda bunun tam tersi bir sonuç bulunmuştur (143) .

Wang ve ark. (144) yapmış olduğu çalışmada tedavi almamış 30 HCV'li hasta kontrol grubu ile karşılaştırılmış. Karaciğer yağlanması olan hastalarda total adiponektin ve yüksek molekül ağırlıklı adiponektin seviyelerinin azaldığı, düşük molekül ağırlıklı adiponektin seviyesi ise kontrol gurubu ile aynı bulunmuştur.

Çin'de Wong ve ark. (145) 80 NAYKH grubu ile yaptığı çalışmada resistin seviyelerinde NASH ve NAYKH'li gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Resistin seviyesi NASH ile basit karaciğer yağlanması arasında benzer bulunmuştur.

Diyabetik olmayan hastalarda bile adiponektin düzeylerindeki azalmanın glukoz tolerans bozukluğu ile ilişkisi gösterilmiştir (146). Ayrıca adiponektin düzeyi düşük olan hastalarda erken yaşlarda görülen koroner arter hastalığı ve aterosklerotik olaylarda da artış olduğu bildirilmiştir (147). Adiponektinin NAYKH ve NASH ayrımı yapabilmek için non-invaziv bir belirteç olarak kullanılabilirliği konusunda önemli adımlar atılmıştır. Erken evre NASH (Brunt 1-2) olan 66 vaka, basit yağlanması olan 19 vaka ile karşılaştırılmış, serum HOMA-IR, adiponektin ve serum kollajen tip 4'ün birlikte değerlendirilmesiyle %94 sensivite ve %74 spesivite ile erken evre NASH ayırt edilmiştir. Yağlı karaciğeri NASH'ten ayırmak için adiponektin ve HOMA-IR kombine kullanımı sonunda, ROC eğri altında kalan alan 0.79, adiponektin tek basına kullanıldığında ROC eğrisi altında kalan alan 0.765 olarak bildirilmiştir. Steohepatiti yağlanmadan ayırt etmek için adiponektin ve HOMA-IR'ye birlikte bakıldığında NASH'li hastaların %77'sinde HOMA-IR>3 ve adiponektin <10 mcg/ml saptanmış, %33 basit steatozlu hastada ise normal bulunmuştur (148).

Çalışmamıza dahil edilen kronik hepatit hastalarının incelenen biyopsi materyalleri karaciğer yağlanması açısından değerlendirilmek üzere yağlanma yüzdesi <%5 altında olanlar ve yağlanma yüzdesi≥%5 olanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Her iki gruptaki hastaların demografik ve biyokimyasal özellikleri karşılaştırıldı. Yağlanma yüzdesi yüksek olanlarda total koletrol ortalama değeri 201,29 mg/dl , LDL kolestrol ortalama değeri 137,88 mg/dl ve TG ortalama değeri 141,24 mg/dl olarak bulundu ve bu değerler yağlanması %5'in altında olan gruptan anlamlı derecede yüksekti. Yağlanma yüzdesi yüksek olanlarda HDL kolestrol ortalama değeri ise daha düşük bulunmakla birlikte istatistiki fark yoktu. Yağlanması yüksek olan grupta lipid parametreleri açısından istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek saptanan bulgular literatür ile uyumlu idi. Yağlanma yüzdesi<%5 olan 37 hastanın adiponektin ortalama düzeyi 28,04 μg/ml, yağlanma yüzdesi≥%5 olan 21 hastanın adiponektin ortalama

düzeyi 21,95 μg/ml olarak bulundu ve her iki grup arasında istatisti anlamlı fark saptandı. Biz de çalışmamızda literatür verileri ile uyumlu olarak adiponektin düzeyini yağlanması yüksek olan grupta daha düşük bulduk. Yağlanması yüksek olanlarda HOMA-IR ortalama değeri 14,72, yağlanması düşük olanlarda 6,98 olarak saptadık. Yağlanması yüksek olan grupta İD değerinin istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek olması karaciğer yağlanmasında İD etken olduğu hipotezini doğrular niteliktedir. Resistin değeri açısından baktığımızda yağlanması %5 ve üzeri olan grupta ortalama değeri 48,58 ng/ml, yağlanması % 5'in altında olan grupta 52,13 ng/ml olarak benzer düzey saptandı .

Karaciğerde yağ bulunması, karaciğeri endotoksinlere karşı hassas duruma getirir ve karaciğer yenilenmesini bozar. Yenilenmede ortaya çıkan bu bozulma, karaciğer yağlanmasında üretimi artan ve tümör baskılayıcı görevi bulunan p53 aktivasyonuyla ilgili olabilir. Kemokinler monosit ve nötrofil göçüyle inflamasyonu, oksidatif stresi, hepatoselüler hasarı ve apoptozu arttırır. Oksitadif stres, nitrik oksid azalması ve dislipidemi transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesinde görev alarak TNF-α ve IL-1 gibi inflamatuar sitokinlerin sentezini artırır. Karaciğer yenilenmesi p53 aktivasyonuyla bozulur. Ayrıca İD halinde renin anjiotensin aldosteron sisteminin aktif oluşu IL-6 salgılanmasını ve oksitadif stresi artırırken endotelyal nitrik oksid sentezini uyaran ve endotelyal vazodilatasyona neden olan adiponektinin salınımı azaltarak ateroskleroz oluşumuna zemin hazırlar. Lokal olarak doku anjiotensin II ve aldosteron sentezi artışı kollajen sentezini artırır, kollajen parçalanmasını inhibe eder. Tüm bu etkilerin sonucunda karaciğer hasarı ve fibrozis ortaya çıkar (149,150).

Birçok çalışmada hepatik fibrozisin İD, obezite ve hepatik steatozis ile ilişkili olduğuna dair sonuçlar elde edilmiştir.

Obezite ve İD'nin farklı tip kronik karaciğer hastalıklarında fibrojenik progresyonu artırdığı gösterilmiştir. Klinik kanıtlara rağmen İD ve fibrozis arasındaki ilişkinin hücresel ve moleküler mekanizması halen tartışmalıdır. Adipositokinler karaciğer onarımı ve hepatik fibrozis gelişiminde baş rolde olan stellat hücre biyolojisini direkt etkilediği için fibrozisle olası bir bağlayıcılığı mevcuttur. Bertolani ve ark. (151) yaptığı çalışmada resistinin intra hepatik lökosit göçünde önemli mediatörlerden olan IL-8 ve proinflamatuar sitokin olan *monocyte chemotactic protein-1*'in hepatik stellat hücrelerdeki sekresyonunu stimüle ettiği gözlenmiştir. Bu da karaciğer inflamasyon mekanizmaları ile resistinin direk bağlantısını desteklemektedir.

Yapılan bir çalışmada kontrol grubu, alkolik olmayan yağlı karaciğeri olan grupla karlaştırıldığında aralarında resistin açısında anlamlı farklılık görülmemiştir. Biyopsi ile

NASH olduğu tespit edilen hastalar NAYKH ile resistin düzeyi açısından karşılaştırıldığında da aralarında anlamlı farklılık görülmemiştir. Fibrozisin evresi ile resistin ilişkisi de incelenen çalışmada ortalama değerler açısından aralarında fark görülmemiştir. Bu durum vaka sayısının yeterli olmaması ile ilişkili olabilir şeklinde yorumlanmıştır (152) .

Tsochatzis ve ark. (153) tarafından yapılan yakın zamanlı bir çalışmada resistin seviyesi karaciğer fibrozisin ciddiyeti ile ilişkili bulunmuştur. Pagano ve ark. (154) yaptıkları çalışmada da resistin seviyesi NAYKH'li hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve inflamasyonla pozitif korelasyon saptanmıştır.

Adiponektinin karaciğeri inflamasyondan ve fibrozisten koruyucu bir etkisi olduğu Kamada ve ark. (155) yaptıkları klasik deneyde karbon tetraklorür ile hepatik fibrozisi indüklerdikleri ve karaciğer hücrelerine adiponektin reseptörleri (adipo-R1, adipo-R2) eksprese ettirilen farelerde adiponektinin karaciğer fibrozisini azalttığı gösterilmiştir.

Masaki ve ark. (156) endotoksinle akut karaciğer hasarı yaratılan farelerle oluşturulan modelde obez farelerde adiponektinin TNF-alfa'nın sentezini ve salınımını azaltarak karaciğeri koruduğunu göstermiştir.

XU ve ark. (157) yaptıkları çalışmada adiponektinin yağlı karaciğer hastalığı olan farelerde koruyucu etkilerini göstermiştir.

Bu veriler adiponektin karaciğer fibrozisinde önemli bir aracı olduğunu göstermektedir.

Kronik hepatit C'li hastalarda yapılan çalışmalarda hepatik steatozun fibrozis derecesi ile ilişkili olduğu ve hepatik steatozun karaciğerde fibrozisi artırdığı tespit edilmiştir (158-160). Lonardo ve ark. (161) yaptıkları 10 merkezli bir metaanalizde KHC'li hastalarda %50,9 oranında karaciğer yağlanması bulunmuş ve karaciğer yağlanmasının fibrozis derecesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak literatürde karaciğer yağlanmasının fibrozis üzerine etkisinin olmadığını gösteren yayınlarda vardır (162,163).

Çalışmamızda biyopsisi olan kronik hepatitli hastaları hepatik inflamasyon ve fibrozis açısından da değerlendirdik. HAİ ve fibrozis skoru ile adiponektin, resistin, insülin direnci ve karaciğer yağlanması açısından ilişkilerini araştırdık. HAİ<7 olan hastaları hafif aktiviteli fibrozis skoru≥3 olan hastalarıda ileri fibrozisli olarak kabul ettik. Hafif aktiviteli olan kronik hepatitli 20 hastada adiponektin ortalama değeri 23,92 μg/ml , HAİ≥7 olan 35 hastada 27,49 μg/ml; hafif aktiviteli olan hastaların resistin ortalama değeri 37,96 ng/ml, HAİ≥7 olanların ise 58,62 ng/ml bulundu. Çalışmamızda literatürde karaciğer inlamasyonu ile ilişkili olduğu söylenen adipositokinlerden adiponektin ve resisitin ile hepatik nekroinflamasyon arasında ilişki saptanmadı. Yine kronik hepatitli hastalarda yapılan çalışmalarda fibrozis ile ilişkili

olduğu dair yayınlar olan adiponektin, resistin ve İD açısından hastalarımızı inceledik. İleri fibrozisli (n=28) kronik hepatili hastalarda adiponektin ortalama değeri 24,20 μg/ml, fibrozis skoru<3 olanlarda 27,58 μg/ml , ileri fibrozisli hastalarda resistin ortalama değeri 43,49 ng/ml, fibrozis skoru<3 olanlarda 57,34 ng/ml olarak bulundu. Çalışmamızda resistin ve adiponektin ile kronik B ve C hepatitli hastaların karaciğer fibrozisi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. İD açısından bakıldığında ileri fibrotiklerde HOMA-IR ortalama değeri 15,86 ile fibrozis skoru<3 olanlardan (HOMA-IR:4,09) daha yüksek tespit edilmesine rağmen istatistiki anlamlılık bulunamadı. Kronik hepatitli hastalarda karaciğer yağlanmasının hepatik inflamasyon ve fibrosis ile ilişkisine baktığımızda; karaciğer yağlanması yüksek olan grupta yağlanmanın fibrozis skoru ve hepatik inflamasyon üzerine anlamlı bir etkisini saptamadık.

Kronik hepatit C'de karaciğerde yağlanma varlığının, hem nekroinflamatuar aktiviteyi hem de fibrozise ilerleme hızını artırdığı çeşitli çalışmalarda saptanmıştır. KHC nedeni ile biyopsi yapılan hastalarda HCV RNA düzeyleri ile serum adiponektin, resistin düzeyleri ve biyopside saptanan yağlanma oranları Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde bu değişkenler arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı .

Kronik hepatitli hastaların tanı ve tedavisinde, karaciğer yağlanmasının incelenmesinde altın standart tanı yöntemi halen biyopsidir. Biyopsinin invaziv bir işlem olması, komplikasyon ihtimali ve hastaları bu işleme ikna etmenin zorluğu nedeni ile noninvaziv tanı yöntemleri karaciğer hastalıklarının tanı ve tedavisinde giderek önem kazanmaktadır. Pek çok patogenezde anahtar rol oynadığı düşünülen adipositokinler karaciğer hastalalıklarıda noninvaziv belirteç olması açısından umut vericidir. Ancak adipositokinlerin klinik pratikte yer almaları için daha geniş karaciğer hasta gruplarında yapılacak olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

Çalışmaya Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı'ında Kronik hepatit B ve C tanısı ile karaciğer biyopsisi yapılan 60 hasta ve klinik labaratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile karaciğer sirozu tanısı konan 18 hasta alındı. Çalışmada hastaların serum adiponektin, resistin düzeyleri ile karaciğer biyopsi sonuçları değerlendirildi. Çalışmamızın sonuçları:

1. Karaciğer hastalığının daha ileri evre olduğu karaciğer sirozlu hastalarda kolesterol, trigliserit, HDL ve LDL kolesterol düzeylerinin kronik hepatitli hastalara göre daha düşük olduğunu saptadık.
2. Karaciğer sirozlu hastalarda resistin düzeyleri kronik hepatitli hastalara göre daha yüksek bulunmuştur.
3. Kronik HBV ve HCV'li hastalarda adiponektin ve resistin plazma düzeyleri farklı bulunmamıştır.
4. Kronik HBV ve HCV'li hastaların karaciğer biyopsilerinde %5'in üzerinde yağlanma saptanmasında faklılık olmayacağını düşünmekteyiz.
5. Fibrozis evresi 3 ve üzerinde olan hastalarla daha hafif fibrozisli hastaların serum adiponektin ve resistin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.
6. Kronik hepatitli hastalarda tek değişkenli analizde kolesterol, trigliserit, LDL kolesterol, adiponektin ve HOMA-IR düzeylerinin karaciğer yağlanması için risk faktörleri olduklarına inanmaktayız.
7. Kronik hepatitli hastalarda yaptığımız çok değişkenli analiz sonuçlarına göre LDL kolesterol ve adiponektin düzeylerinin karaciğer yağlanması için bağımsız risk faktörleri olduklarını düşünmekteyiz.

8. Kronik HBV'li hastalarda HBV DNA düzeyi ile karaciğer yağlanması arasında ilişki olmadığını düşünmekteyiz.
9. Kronik HCV'li hastalarda HCV RNA düzeyi ile karaciğer yağlanması arasında ilişki olmadığını düşünmekteyiz.
10. Kronik hepatitli hastalarda nekroinflamasyon derecesini gösteren HAİ ile karaciğer yağlanması arasında ilişki olmadığını düşünmekteyiz.
11. Kronik hepatitli hastalarda fibrozis ile karaciğer yağlanması arasında ilişki olmayabileceğini düşünmekteyiz.

ÖZET

Kronik viral hepatitlerde belli oranlarda karaciğer yağlanması olduğu ve bunun hastalığın ilerlemesinden sorumlu olabileceği bildirilmektedir. Önemi her geçen gün artan adipositokinlerin karaciğer yağlanması patogenezindeki rolüde birçok araştırmaya konu olmuştur. Çalışmamızda kronik hepatitli ve karaciğer sirozlu hastalarda karaciğer hastalığının evresi ile adipositokin düzeyleri arasındaki ilişki ile kronik hepatitli ve karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda histopatolojik bulgularla adipositokin düzeyleri arasındaki ilişkiyi saptamayı; kronik hepatit B ve C' li hastalarda oluşabilen karaciğer yağlanması oranlarını ve yağlanma ile ilişkili faktörleri ortaya koymayı amaçladık.

Çalışmaya kronik hepatit B ve C nedeni ile karaciğer biyopsisi yapılan 60 kronik hepatit hastası ve klinik, laboratuar ve radyolojik olarak hepatit B ve C'ye bağlı karaciğer sirozu tanısı konulmuş 18, toplam 78 hasta dahil edildi. Çalışmamızda hastaların rutin metabolik değerleri yanısıra adipenektin ve resisitin düzeyleri ölçüldü. Kronik hepatitli hastaların biyopsi materyalleri modifiye Knodell sistemi ile değerlendirildi. Ayrıca karaciğer yağlanması oranları ortaya kondu.

Kronik hepatitli ve sirozlu hastalarda adiponektin düzeyleri arasında fark saptanmadı. Kronik hepatitli hastaların ortalama resistin düzeyleri 49,31; sirozlu hastalarınki ise 119,41 bulundu. Kronik hepatit B'li hastaların %36.8'inde ve Hepatit C'li hastaların %35'inde %5'in üzerinde yağlanma saptandı. Tek değişkenli analizde serum trigliserit, *low density* lipoprotein kolesterol, adiponektin ve *Homeostasis Model Assesment İnsulin Resistance* düzeylerinin karaciğer yağlanması için risk faktörleri oldukları saptandı. Çok değişkenli analizde ise yalnızca adiponektin ve *low density* lipoprotein kolesterol düzeylerinin karaciğer yağlanması

için bağımsız değişkenler olduğu saptandı. Fibrozis evreleri ile resistin ve adiponektin arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Sonuç olarak kronik viral hepatitlerde belli oranlarda karaciğer yağlanması da tabloya eşlik etmektedir. Hipoadiponektemi ve yüksek *low density* lipoprotein kolesterol düzeyleri bu hastalarda yağlanma için bağımsız risk faktörleri olarak görünmektedir. Yağlanmanın bu hastalarda hastalık progresyonuna etkisini araştırmak amacı ile daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır

Anahtar kelimeler: Kronik hepatit B, Kronik hepatit C, adiponektin, resistin, karciğer yağlanması.

SERUM ADIPONECTIN AND RESISTIN LEVELS IN PATIENTS WITH CHRONIC LIVER DISEASE

SUMMARY

It is known that liver steatosis may develop during the course of chronic viral hepatitis and may be responsible for the disease progression. Adipocytokines with their increasing consideration, have been themes of many studies on the pathogenesis of liver steatosis. In our study, we aimed to evaluate the relation between serum adipocytokine levels and the severity of liver disease in patients with chronic hepatitis and cirrhosis, as well as with histopathological findings while the association between the severity of liver steatosis in patients with chronic hepatitis B and C and related factors.

60 patients with chronic hepatitis B and C who have undergone liver biopsy and 18 patients with viral hepatitis related cirrhosis diagnosed by clinical, laboratory and radiological findings were enrolled in the study. Routine metabolic panel as well as serum adiponectin and resistin levels were evaluated. Biopsy samples of patients with chronic hepatitis with modified Knodell scoring system and liver steatosis ratios were assessed.

Adiponectin levels were observed to be similar in patients with chronic hepatitis and cirrhosis while resistin levels were observed to be significantly lower in chronic hepatitis group compared to cirrhosis group. More than 5% steatosis were observed in 36.8% of patients with chronic hepatitis B while in 35% of patients with hepatitis C. Serum levels of triglyceride, low density lipoprotein cholesterol, adiponectin and Homeostasis Model Assesment İnsulin Resistance were determined as risk factors for liver steatosis with

univariate analysis. Adiponectin and low density lipoprotein cholesterol levels were observed to be independent variables of liver steatosis with multivariate analysis. No statistically significant relation was found between grade of fibrosis and levels of adiponectin and resistin.

In conclusion, liver steatosis accompany chronic viral hepatitis in certain measure. Hypoadiponectinemia and high low density lipoprotein cholesterol levels seem to be independent risk factors of steatosis. Further studies are needed to clarify the effects of steatosis on disease progression.

Key words: Chronic hepatits B, chronic hepatitis C, adiponektin, resistin, hepatosteatozis.

KAYNAKLAR

1. Ganem D, Prince AM. Hepatit B virus infection, natural history and clinical consequences. N Engl J Med 2004;350:1118-29.

2. Lok AS. The maze of treatments for hepatitis B. N Engl J Med 2005;352:2743-46.

3. Alberti A, Benvegnu L. Management of hepatitis C. J Hepatol 2003;38:104-5.

4. Chitturi S, Farrell GC, Hashimoto E. Non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: definitions and overview of proposed guidelines. J Gastroenterol Hepatol 2007;22:778-87.

5. Gordon A, McLean A, Pedersen J, Bailey M, Robert S. Hepatic steatosis in chronic hepatitis B and C: Predictors, distribution and effect on fibrisis. J Hepatol 2005;43:38-44.

6. Liu J, Chen P, Jeng Y, Huang W, Yang W, Lai M et al. Serum adiponektin correlates with viral characteristics but not histologic features in patients with chronic hepatitis C. J Hepatol 2005;43:235-42.

7. Fasshauer M, Paschke R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance. Diabetologia 2003;46:1594-603.

8. Ganem D, Schneider R. Hepadnaviridae. The viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM (Eds.) 3rd Fields Virology. Philadelphia, Lippincott-Raven; 2001. p. 2923-70.

9. Mıstık R. Türkiye'de Viral Hepatit Epidemiyolojisi Yayınların İncelenmesi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E. (Editörler). Viral Hepatit 2007. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Oban Matbaası; 2007. s.10-50.

10. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology 2007;45:507-39.

11. Zarski JP, Marcellin P, Leroy V, Trepo C, Samuel D, Ganne-Carrie N, et al. Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France: predominant frequency of HBe antigen negative cases. J Hepatol 2006;45:355-60.

12. Bozdayı AM, Aslan N, Bozdayı G. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. Arch Virol 2004;149:2115-29.

13. Bozdayı AM, Bozkaya H, Türkyılmaz AR. Nucleotide divergences in the core promoter and precore region of genotype D hepatitis B virus in the patients with persistently elevated or normal ALT levels. J Clin Virol 2001;21:91-101.

14. Liaw YF. Prevention and surveillance of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis 2005;25:40-7.

15. Chu CM, Liaw YF. Hepatitis B virus-related cirrhosis: natural history and treatment. Semin Liver Dis 2006;26:142-52.

16. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni L, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. Gastroenterology 2004;127:35-50.

17. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. Hepatology 2007;45:1056-75.

18. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M, Akremi R, Pham BN, Ollivier S, et al. Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. J Hepatol 2002;36:543-46.

19. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. HBe antigen negative chronic hepatitis B. Hepatology 2001;34:617-24.

20. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. J Hepatol 2008;49:652-7.

21. Guidotti LG, Rochford R, Chung J. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. Science 1999; 284: 825-9.

22. Locarnini S. Molecular virology of Hepatitis B Virus. Semin Liver Dis. 2004;24:3-10.

23. Jung M, Pape G. Immunology of hepatitis B infection. Lancet Infect Dis 2002;2:43-50.

24. Guidotti LG, Chisari FV. Cytokine-mediated control of viral infections. Virology 2000; 273: 221-7.

25. Hoofnagle JH. Chronic Hepatitis. In: Goldman L, Ausiello D (Eds). Cecil Medicine. 23rd ed. USA: Saunders, an imprint of Elsevier Inc; 2008.p.1108-16

26. Penin F, Dubuisson J, Rey FA, Moradpour D, Pawlotsky JM. Structural biology of hepatitis C virus. Hepatology 2004;39:5-19.

27. Dolar ME. Klinik Karaciğer Hastalıkları. İstanbul: Nobel ve Güneş Tıp Kitabevi, 2002:45-50.

28. Usluer G. Hepatit C Virusu Mikrobiyolojisi, Patogenez , Epidemiyolojisi, Klinik, Tedavi ve Korunma. In: A'dan Z'ye Akut Viral Hepatitler. Ankara: Güneş Kitabevi, 2002:157-70.

29. Mitchell R, Kumar V. Liver and Biliary Trakct. In: Schmitt W, Gruliow R (Eds). Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 8th ed. USA: Saunders, 2010.p.845-8.

30. Quer J, Esteban J. Epidemiology In: Thomas HC, Lemon S, Zuckerman AJ (eds).Viral hepatitis. Massachusetts, USA. 3th Edition. Blackwell Publishing. 2005.p.407-25.

31. Sümbül M. HCV İnfeksiyonunun Epidemiyolojisi ve Korunma. Tabak F, Balık İ,Tekeli E. (eds). Viral Hepatit 2007. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul: Oban Matbaası, 2007: 208-19.

32. Çil T, Özekinci T, Göral V. Güneydoğu Anadolu bölgesinde hepatit C virüsü genotipleri. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007;27:496-500.

33. Ural O, Arslan U, Fındık D. Konya bölgesinde hepatit C virüsü genotip dağılımı. İnfeksiyon Derg 2007;21:175-81.

34. Feldman M, Freedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fortran Gastointestinal Liver disease. 1600 John F. Kenedy Blvd. Ste 1800 9th ed. Phelelphia, Saunders Elseviers PA; 2010.p.610-25.

35. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOSCVIRC groups. Lancet 1997;349:825-32.

36. Yee S. H, Currie SL, Darling JM, Wright LT. Management and Treatment of Hepatitis C Viral Infection: Recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program Office. American J Gastroenterol 2006;101:2360-78.

37. McCaughan GW, Zekry A. Mechanism of HCV Reinfection and Allograft Damage After Liver Transplantation. J Gastroenterol 2004;40:368-74.

38. Hoofnagle JH, Carithers RL Jr, Shapiro C, Ascher N. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. Hepatology 1995;21:240-52.

39. Chu CM, Yeh CT, Liaw YF. Fulminant hepatic failure in acute hepatitis C: increased risk in chronic carriers of hepatitis B virus. Gut 1999;45:613-7.

40. Villano SA, Vlahov D, Nelson KE. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. Hepatology 1999;29:908-14.

41. Farci P, Alter HJ, Wong D, Miller RH, Shih JW, Jett B et al. A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. N Engl J Med 1991;325:98-104.

42. Barrera JM, Bruguera M, Ercilla MG, Gil C, Celis R, Gil MP et al. Persistent hepatitis C viremia after acute self-limiting posttransfusion hepatitis C. Hepatology 1995;21:639-44.

43. Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gibble J, Melpolder J, Shailki AO, Viladomiu L et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. N Engl J Med 1996;334:1691-6.

44. Haber MM, West AB, Haber AD, Reuben A. Relationship of aminotransferases to liver histological status in chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol 1995;90:1250-7.

45. McCormick SE, Goodman ZD, Maydonovitch CL, Sjogren MH. Evaluation of liver histology, ALT elevation, and HCV RNA titer in patients with chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol 1996;91:1516-22.

46. Shakil AO, Conry-Cantilena C, Alter HJ, Hayashi P, Kleiner DE, Tedeschi V et al. Volunteer blood donors with antibody to hepatitis C virus: clinical, biochemical, virologic, and histologic features. The Hepatitis C Study Group. Ann Intern Med 1995;123:330-7.

47. Marcellin P, Levy S, Erlinger S. Therapy of hepatitis C: patients with normal aminotransferase levels. Hepatology 1997;26(3):133-6.

48. Bonis PA, Tong MJ, Blatt LM, Conrad A, Coriffith L. A predictive model for the development of hepatocellular carcinoma, liver failure or liver transplantation for patients presenting to clinic with chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol 1999;94:1605-12.

49. Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. Ann Intern Med 2000;132:296-305.

50. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. Hepatology 2008;48:418-31.

51. Seeff LB, Hollinger FB, Alter HJ, Wright EC, Cain CM, Buskell ZJ et al. Long-term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A, non-B, and type C hepatitis: A National Heart, Lung, and Blood Institute collaborative study. Hepatology 2001;33:455-63.

52. Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. N Engl J Med 1995;332:1463-6.

53. Zarski JP, Mc Hutchison J, Bronowicki JP, Sturm N, Garcia-K R, Hodaj E et al. Rate of natural disease progression in patients with chronic hepatitis C. J Hepatol 2003;38:307-14.

54. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. Irish Hepatology Research Group. N Engl J Med 1999;340:1228-33.

55. Rodger AJ, Roberts S, Lanigan A. Assessment of long-term outcomes of community-acquired hepatitis C infection in a cohort with sera stored from 1971 to 1975. Hepatology 2000;32:582-7.

56. Wiese M, Grüngreiff K, Güthoff W, Lafrenz M, Oesen U, Porst H. Outcome in a hepatitis C (genotype 1b) single source outbreak in Germany: a 25-year multicenter study. J Hepatol 2005;43:590-8.

57. Mızrak D. Kronik Hepatit C'li hastalarda karaciğer fibrozisini göstermede kullanılan biyokimyasal belirteçler ile karaciğer biyopsisinin tanısal değerlerinin karşılaştırılması (Uzmanlık tezi). Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2008.

58. Haddziyannis SJ, Selt Jr H, Morgan TR. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann Intern Med. 2004;140:335-46.

59. Schaffner F, Thaler H. Nonalcoholic fatty liver disease. Prog Liver Dis 1986:8283–98.

60. Becker U, Deis A, Sorenson TL. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex and age: a prospective population study. Hepatology 1996;23:1025-9.

61. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clinic Proc 1980:55;434-8.

62. Schaffner F, Thaler H. Nonalcoholic fatty liver disease. Prog Liver Dis 1986:8283-98.

63. Ruhl CE, Everhart JE. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver. Clin Liver Dis 2004:8;501-19.

64. Erickson SK. Nonalcoholic fatty liver disease. J Lipid Research 2009:50;412-6.

65. Arun J, Clements RH, Lazenby AJ, Leeth RR, Abrams GA. The prevalence of nonalcoholic steatohepatitis is greater in morbidly obese men compared to women. Obes Surg 2006;16:1351-8.

66. Weston SR, Leyden W, Murphy R. Racial and ethnic distribution of nonalcoholic fatty liver in persons with newly diagnosed chronic liver disease. Hepatology 2005;41:372-9.

67. Poprid AG. Technical Review on Nonalcholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology 2002;123:1705-25.

68. Russo MW, Jacobson IM. Nonalcoholic fatty liver disease. Hosp Phy 2002;67:36-41.

69. Boden G, Itani SI, Ruderman NB, Schmieder F. Interaction between free fatty acids and glucose metabolism. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2002;540-5.

70. Angulo P, Lindor K. Insulin resistance and mitochondrial abnormalities in NASH: A cool look into a burning issue. Gastroenterology 2001;120;1281-9.

71. Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. Clin Liver Dis 2007;11:75-104.

72. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. Hepatology 1990;11(1):74–80.

73. Angulo P, Keach J, Batts K, Lindor K. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 1999;30:1356-60.

74. YajimaY, Ohta K, Narui T, Abe R, Suzuki H, Ohtsuki M. Ultrasonographical diagnosis of fatty liver: significance of the liver-kidney contrast. Tohoku J Exp Med 1983;139(1):43-50.

75. Palmer M, Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. Gastroenterology 1990;99:1408-13.

76. Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, Hashimoto O, Tsuji R, Tamaki S et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. J Hepatol 1997;27:103-7.

77. Santos VN, Lanzoni VP, Szejnfeld J, Shigueoka D, Parise ER. A randomized double blind study of the short-time treatment of obese patients with nonalcoholic fatty liver disease with ursodeoxycholic acid. Braz J Med Biol Res 2003;36:723-9.

78. Czara AJ, Carperter HA, Santrach PJ, Moore SB. Host anddisease-spesifikfactors affecting steatozsis in chronic hepatitis C. J Hepatol 1998;29(2):195-206.

79. Eugene J.Yoon, Ke-Qin Hu. Hepatitis C virus Infection and hepatic steatosis. Int J Med Sci 2006;3(2):53-6.

80. SabileA, Perlemuter G, Bono F, Kohara K, Demaugre F, Kohara M et al. Hepatitis C virus core protein binds to apolipoprotein All and its secretion is medulated by fibrates. Hepatology 1999;30(4):1064-76.

81. Tsutsumi T, Suziki T, Shimoike T, Suziki R, Moriya K, Shintani Y et al. Interaction of hepatitis C virus core protein with retinoid X receptor alpha modulates its transcriptional activity. Hepatology 2002;35(4):937-46.

82. Okuda M, Li K, Bread MR, Showalter LA, Scholle F, Lemon SM et al. Mitochondrial injury, oxidative stres and antioxidant gene expression are induced by hepatitis Cvirus core protein. Gastroenterology 2002;122(2):366-75.

83. Castera L, Hezode C, Roudot-Thoraval F, Bastie A, Zafrani ES, Pawlotsky JM et al. Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C and paired liver biopsies. Gut 2003;52(2):288-92.

84. Poynard T, Raziu V, McHutchies J, Manns M, Goodman Z, Zeuzem S et al. Effect of treatment with peginterferon alfa-2b and Ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. Hepatology 2003:38(1);75-85.

85. Younossi ZM, McCullough AJ, ong JP, Barnes DS, Post A. Tavill A et al. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease in chronic hepatitis C. J Clin Gastroenterol 2004;38(8):705-9.

86. Minakari M, Molaei M, Shalmani HM, Alizadeh AH, Jazi AH, Naderi N et al. Liver steatosis in patients with chronic hepatitis B infection: host and viral risk factors. Eur J Gastroenterol Hepatol 2009;21(5):512-6.

87. Shi JP, Fan JG, Wu R, Gao XQ, Zhang L, Wang H, Farrell GC. Prevalence and risk factors of hepatic steatosis and its impact on liver injury in Chinese patients with chronic hepatitis B infection. J Gastroenterol Hepatol 2008;23(9):1419-25.

88. Naunyn B. Der diabetes mellitus, In: Naunyn B, editör. 2nd ed. Vienna: Holder.1996. p.128-39.

89. Chen XD, Lei T, Xia T. Increased expression of resistin and tumour necrosis factor-alpha in pig adipose tissue as well as effect of feeding treatment on resistin and cAMP pathway. Diabetes Obes Metab 2004;6:271-9.

90. Wisse BE, Ogimoto K, Morton GJ, Wilkinson CW, Frayo RS, Cummings DE et al. Physiological regulation of Hypothalamic IL-1β gene expression by leptin and glucocorticoids: implications for energy homeostasis. Am J Physiol Endocrinol Metab 2004;287:1107-13.

91. Deplanque D. Cell protection through PPAR nuclear receptor activation. Therapie 2004;59:25-9.

92. Steffes MW, Gross MD, Schreiner PJ, Bishop TD, Belcher JD, Jacobs DR et al. Serum adiponectin in young adultsinteractions with central adiposity, circulating levels of glucose, and insulin resistance: the CARDIA study. Ann Epidemiol 2004;14:492-8.

93. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism. Clin Chem 2004;50(9):1511-29.

94. Marra F. and Bertolani C. Adipokines in Liver Diseases. Hepatology 2009;50(3):957-69.

95. Nagaev I, Smith U. Insulin resistance and type 2 diabetes are not related to adiponectin and resistin expression in human fat cells or skeletal muscle. Biochem Biophys Res Commun 2001;285:561-4.

96. Chen H, Montagni M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vaskuler endothelial cells. J Biol Chem 2003;278:21-6.

97. Reynisdottir S, Dauzats M, Thörne A. Comparison of hormone- sensitive lipase activity in visceral and subcutaneous human adipose tissue. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:4162–6.

98. Milan G, Granzotto M, Scarda A, Calcagno A, Pagano C, Federspil G et al. Resistin and adiponectin expression in visceral fat ofobese rats: Effect of weight loss. Obes Res 2002:10(11);1095-103.

99. Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. Trends Endocrinol Metab 2002;13(1):18-23.

100. Nedvidkova J, Smitka K, Kopsky V. Adiponectin, an adipocyte-derived protein. Physiol Res 2005;54:133-40.

101. Emral R. Adiponectin and other cytokines: Medical education. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006;26:409-20.

102. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S. The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature 2001;409:307-12.

103. Nagaev I, Smith U. Insulin resistance and type 2 diabetes are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle. Biochem Biophys Res Commun 2001; 285:561-4.

104. Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, Segal DG, Vidal-Puig A, Considine RV et al Resistin / Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-g action in humans. Diabetes 2001;50:2199-202.

105. Janke J, Engeli S, Gorzelniak K. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. Obes Res 2002;10(1):61-2.

106. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature 2001;409:307-12.

107. Michael WR, Silvana O, Philipp ES. Adipose-derived resistin and gut derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. The Am Soc Clin Invest Res 2003;111(2):225-30.

108. Yagmur E, Christian T, Axel MG, Frank T. Resistance, Disease Severity, Clinical Complications, and Prognosis inpatients with Chronic Liver Diseases. Am J Gastroenterol 2006;101:1244-52.

109. Nauyn B. Der diabetes mellitus, In: Nauyn B, editör. 2nd ed. Vienna: Holder. 1996. p.128-39.

110. Allison MED, Wreghitt T, Chris R. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. J Hepatol 1994;21:1135-39.

111. Manuela M, Frida L, Olivera R. Glucose Intolerance and Insulin Resistance in Cirrhosis Are Normalized After Liver Transplantation. Hepatology 1999;30(3):649-54.

112. Reaven GM**.** Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595-607.

113. Altun Uğur B. Endokrinolojide Temel ve Klinik Bilgiler İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2011. s.106-10.

114. Curry MP, Chopra S. Acute Viral Hepatitis. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (ed). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p.1426-41.

115. Leblebicioglu H, Eroglu C, members of the Hepatitis Study Group. Acute hepatitis B virus infection in Turkey: epidemiology and genotype distribution. Clin Microbiol Infect 2004;10:537-41.

116. Sentürker Güldas N, Abacıoglu YH. S-Gene Sequences and Genotype-Related Restriction Sites in Hepatitis B Virus Carriers in Turkey. Infection 2004;32:334-9.

117. Thomas DL, Mahley RW, Badur S, Palaoglu E, Quinn TC. The epidemiology of hepatitits C in Turkey. Infection 1994;22:411-4.

118. Ökten A. Türkiye'de kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinoma etiyolojisi. Güncel Gastroenterol 2003;7(3):187-91.

119. Cooper AD. Hepatic lipoprotein and cholesterol metabolism. In: Zakim D, Boyer TD (eds). Hepatology. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1990. p.96-123.

120. Cicognani C, Malavolti M, Morselli-Labate AM, Zamboni L, Sama C, Barbara L. Serum lipid and lipoprotein patterns in patients with liver cirrhosis and chronic active hepatitis. Arch Intern Med 1997;157(7):792-6.

121. Compean DG, Quintana JOJ, Gonzalez JAG, Garza HM. Liver cirrhosis and diabetes: Risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. World J Gastroenterol 2009;15(3):280-8.

122. Powell EE, Jonsson JR, Clouston AD. Steatosis co-factor in other liver diseases. Hepatology 2005;42:5-13.

123. Tsochatzis E, Papatheodoridis GV, Manesis EK. Hepatic steatosis in genotype 4 chronic hepatitis C is mainly because of metabolic factors. Am J Gastroenterol 2007;102:634-41.

124. Fujie H, Yotsuyanagi H, Moriya K, Shintani Y, Tsutsumi T, Takayama T. Steatosis and İntrahepatic hepatitis C virus in chronic hepatitis. J Med Virol 1999;59(2):141-5.

125. Moradpour D, Englert C, Wakita T, Wands JR. Characterization of cell lines allowing tightly regulated expression of hepatitis C virus core protein. Virology 1996;222(1):51-63.

126. Moriya K, Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H. Serum lipid profile of patients with genotype 1b hepatitis C viral infection in Japan. Hepatol Res 2003;25(4):371-6.

127. Thomssen R, Bonk S, Thiele A. Density heterogeneities of hepatitis C virus in human sera due to the binding of betalipoproteins and immunoglobulins. Med Microbiol Immunol 1993;182(6):329-34.

128. Prince A, Huima-Byron T, Parker T, Levine DM. Visualization of hepatitis C virions and putative defective interfering particies isolated from low density lipoproteins. J Viral Hepat 1996;3(1):11-7.

129. Mi YQ, Liu YG, Xu L, Fan JG, Zhang H, Ping L, Shi RF. Analysis of clinical and pathological features of chronic hepatitis B with hepatic steatosis. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi 2009;17(11):817-20.

130. Elloumi H, Hefaiedh R, Gargouri D, Chedly-Debbiche A, Khayat O, Bel Hadj N et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis B: contributing factors and effect on fibrosis. Tunis Med 2008;86(11):1000-3.

131. Shi JP, Fan JG, Wu R, Gao XQ, Zhang L. Viral and host causes of hepatosteatosis in Chinese patients with chronic hepatitis B. Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi 2008;22(5):324-6.

132. Altıparmak E, Köklü S, Yalınkılıç M. Viral and host causes of fatty liver in chronic hepatitis b. World J Gastroenterol 2005;11:3056-9.

133. Kirişçi Ö. Kronik Hepatit C Hastalarında HCV RNA düzeyi ile karaciğer steatoz ve histolojik aktivite indeksi ilişkisi araştırılması (Uzmanlık tezi). Ankara: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2011.

134. Hivert MF, Sullivan LM, Fox CS. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor-alpha with insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:3165-72.

135. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. Diabetes Care 2000;23:57-63.

136. Cavaghan MK, polonsky KS. Insulin secretion in vivo. In Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ (eds). Joslin's Diabetes Mellitus. 14 th edi. Boston: Joslins Diabetes Center; 2005. p.109-24.

137. Hui CK, Zhang HY, Lee NP, Chan W, Yueng YH, Leung KW et al. Serum adiponectin is increased in advancing liver fibrosis and declines with reduction in fibrosis in chronic hepatitis B. J Hepatol 2007;47:191-202.

138. Kaser S, Moschen A, Kaser A, Ludwiczek O, Ebenbichler CF, Vogel W et al. Circulating adiponectin reflects severity of liver disease but not insulin sensitivity in liver cirrhosis. J Intern Med 2005;258:274-80.

139. Vincet W. Wong MD, Lai H, Paul C, Wai S. Anthony W et al. Interaction of Adipokines and Hepatitis B Virus on Histological Liver Injury in the Chinese. Am J Gastroenterol 2010;105:132-8.

140. Liu CJ, Chen PJ, Jeng YM, Huang WL, Yang WS, Lai MY et al. Serum adiponectin correlates with viral characteristics but not histologic features in patients with chronic hepatitis C. J Hepatol 2005;43:235-42.

141. Durante-Mangoni E, Zamponi R, Marrone A, Tripodi MF, Rinaldi L, Restivo L et al. Hepatic steatosis and insulin resistance are associated with serum imbalance of adiponectin/ Tumour necrosis factor-α in chronic hepatitis C patients. Aliment Pharmacol Ther 2006;24:1349-56.

142. Jonsson JR, Moschen AR, Hickman IJ, Richardson MM, Kaser S, Clouston AF et al. Adiponectin and its receptors in patients with chronic hepatitis C. J Hepatol 2005;43:929-36.

143. Chang ML, Yeh HC, Tsou YK, Wang CJ, Cheng HY, Sung CM et al. HCV core-induced nonobese hepatic steatosis is associated with hypoadiponectinemia and is ameliorated by adiponectin administration. Obesity 2012;20(7):1474-80.

144. Wang A.Y, Hickman IJ, Richards AA, Whitehead JP, Prins JB, Macdonald AG. High Molecular Weight Adiponectin Correlates with Insulin Sensitivity in Patients with Hepatitis C Genotype 3, but not Genotype 1 Infection. Am J Gastroenterol 2005;100(12):2717-23.

145. Wong, V.W. Metabolic and adipokine profile of Chinese patients with nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4(9):1154-61.

146. DeFronzo RA. Insulin resistance a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidaemia and atherosclerosis. Neth J Med 1997;50:191-7.

147. Hashimoto, N. Association of hypoadiponectinemia in men with early onset of coronary heart disease and multiple coronary artery stenoses. Metabolism 2006;55(12):1653-7.

148. Shimada, M. Usefulness of a combined evaluation of the serum adiponectin level, HOMA-IR, and serum type IV collagen 7S level to predict the early stage of nonalcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol 2007;102(9):1931-8.

149. Friedman SL. Moleculer regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. J Biol Chem 2000;275:2247-50.

150. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. J Clin Invest 2005;115:209-18.

151. Bertolani C, Sancho-Bru P, Failli P, Bataller R, Aleffi S, DeFranco R et al. Resisitin as an intra hepatic cytokine: overexpression during chronic injury and induction of proinflamatory actions in hepatic stellate cells. Am J Pathol 2006;169:2042-53.

152. İkizek M. Diabetik ve obez olmayan hastalarda leptin, resistin, adiponektin ve RBP-4 düzeylerinin alkol dışı karciğer yağlanması ile ilişkisinin değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). Ankara: Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2011.

153. Tsochatzis E. Serum adipokine levels in chronic liver diseases: association of resistin levels with fibrosis severity. Scand J Gastroenterol 2008;43(9):1128-36.

154. Pagano, C. Increased serum resistin in nonalcoholic fatty liver disease is related to liver disease severity and not to insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 2006;91(3):1081-6.

155. Kamada Y, Tamura S, Kiso S, Matsumoto H, Saji Y, Yoshida Y et al. Enhanced carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice lacking adiponektin. Gastroentrology 2003;125(6):1796-807.

156. Masaki, T. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-Ay obese mice. Hepatology 2004;40(1):177-84.

157. Xu A. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. J Clin Invest 2003;112(1):91-100.

158. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Host and disease-specific factors affecting steatosis in chronic hepatitis C. J Hepatol 1998;29(2):199-206.

159. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Trpodi MF, Utili R, Ruggiero G et al. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV and visceral obesity. Hepatology 2001;33(6)1358-64.

160. Monto A, Alonzo J, Watson JJ, Grunfeld C, Wright TL. Steatosis in chronic hepatitis C: Relative contributions of obesity, diabetes mellitus and alcohol. Hepatology 2002;36(3):729-36.

161. Lonardo M, Adinolfi LE, Loria P, Carruli N, Ruggiero G, Day CP. Steatosis and hepatitis C virus: Mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. Gastroenterology 2004;126:586-97.

162. Köklü S, Çiçek B, Yüksel O, Kılıç ZMY. Kronik hepatit C virüsü İnfeksiyonuna Eşlik Eden Karaciğer Yağlanmasının Konakçı ve virüse ait nedenleri ve Tedavi Cevabına Etkisi. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006;26:9-14.

163. Giannini E, Ceppa P, Testa R. Steatosis in chronic hepatitis C: can weight reduction improve therapeutic efficacy? J Hepatol 2001;35(3):432-3.

EKLER

Ek 1

T.C. TRAKYAÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOKAEK 2012/55	
	PROTOKOL ADI	Kronik Karaciğer Hastalarında serum adiponektin ve rsistin düzeyleri	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç. Dr. Hasan ÜMİT	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	☒ Tek Merkez ☐Ulusal	☐ Çok Merkez ☐Uluslararası

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 05/ 01** **Tarih:08.02.2012**
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında Görevli Doç. Dr. Hasan ÜMİT'in sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Nurşen GÜMÜŞ'ün tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TUTF-GOKAEK Yönergesi

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Başkan	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F Farmakoloji A.D	E	E☐ H☒	E☒ H☐	
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Başkan Yardımcısı	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F İç Hastalıkları A.D	E	E☒ H☐	E☐ H☒	
Doç. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Üye	Çocuk Sağ. ve Hast.	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E☐ H☒	E☒ H☐	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA. D.	K	E☐ H☐	E☐ H☐	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Biyoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Biyoloji A.D.	E	E☐ H☒	E☒ H☐	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E☐ H☒	E☒ H☐	
Doç. Dr. Tunç KUTOĞLU Üye	Anatomi	T.Ü.T.F. Anatomi A.D.	E	E☐ H☒	E☒ H☐	
Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E☐ H☒	S☒ H☐	
Doç. Dr. Burcu TOKUÇ Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	K	E☐ H☐	E☐ H☐	
Doç. Dr. Petek BALKANLI KAPLAN Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	K	E☐ H☐	E☐ H☐	
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E☐ H☐	E☐ H☐	
Prof. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E	E☐ H☒	E☒ H☐	
Yrd. Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E☒ H☐	E☒ H☐	
Doç. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	E☐ H☒	E☒ H☐	
Avukat Gülden ATİLLA ÖZTÜRK Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E☐ H☒	E☒ H☐	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Turan EGE
Dekan V

Ek 2

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ SÖZLEŞMESİ

PROJE NO :	**2012/75**
PRJ NİTELİĞİ :	**Tıpta Uzmanlık**

1- PROJE BAŞLIĞI

Kronik Karaciğer Hastalarında Serum Adiponektin ve Resistin Düzeyleri

2- PROJE PERSONELİ

	Adı ve Soyadı	Unvanı	Telefon (İş)
Proje Yöneticisi :	Hasan ÜMİT	Doç. Dr.	Tel: 2352725-4618
Araştırmacılar :	Nurşen GÜMÜŞ	Arş. Gör. Dr.	Fax:
	A. Muzaffer DEMİR	Prof. Dr.	Cep:
	Ufuk USTA	Doç. Dr.	

3- PROJE BÜTÇESİ

Teçhizatın Tanımı : Detay listesi ektedir. **Fiyatı (TL)**

Ekonomik Kod		
05.3.1.11	03.2 Tüketime Yönelik Mal ve Malzeme Alımları	3.300
	03.3 Yolluklar	
	03.5 Hizmet Alımları	594
	03.7 Menkul Mal, Gayrimaddi Hak Alım,Bakım ve Onarım Giderleri	
07.1.9.99	06.1 Mamul Mal Alımları	
TOPLAM ÖDENEK		**3.894**

4- PROJENİN GELİŞİMİ :

1.Projenin Kabul Tarihi:09.04.2012	4. I. Rapor Tarihi :24.10.2012	Sonuç : ..... (+ / -)
2. Projenin Başlama Tarihi : 24.04.2012	5. II. Rapor Tarihi :	Sonuç : ..... (+ / -)
3.Projenin Bitiş Tarihi: 24.04.2013	6. III. Rapor Tarihi :	Sonuç : ..... (+ / -)
4.Projenin Süresi: 12 ay	7. IV. Rapor Tarihi :	Sonuç : ..... (+ / -)
	8.Sonuç Raporu Tarihi: 24.04.2013	Sonuç : ..... (+ / -)

5- İLGİLİ BÖLÜM VE FAKÜLTE : Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

6- PROJENİN UYGULANMASI :

1. Bu proje 2547 sayılı YÖK Kanununun 4684 sayılı Kanunla değişik 58.maddesi gereğince, Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma Projeleri Hakkında Yönetmelik ve Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Uygulama Yönergesi çerçevesinde yürütülür.
2. Proje süresinde ve harcama fasıllarında Rektörlük onayı alınmadan değişiklik yapılamaz.
3. Proje Yöneticisi her 6 ayın sonunda gelişme raporunu, Bölüm Başkanlığı ve ilgili Dekanlık veya Enstitü Müdürlüğü aracılığı ile Rektörlüğe iletmekle yükümlüdür.
4. Projelerden alınan teçhizat tüm öğretim üyelerinin kullanımına açıktır.
5. Bir ay geçtiği halde gelişme raporu verilmemiş veya süresi bitmiş olup süre uzatımı talebinde bulunulmamış projeler iptal edilir. Bakiye ödenek, BAP Komisyonu tarafından kabul edilecek yeni projelere tahsis edilir veya diğer projelere aktarılır.

	Adı ve Soyadı	İmza	Tarih
Proje Yöneticisi :	Doç. Dr. Hasan ÜMİT		27.04.2012

Komisyon Başkanı
...../ ... / 2012
Prof.Dr. Beyhan KARAMANLIOĞLU
Rektör Yardımcısı

Ek 3

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU[1]

Bu form, yürütülmesi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'nun 08.02.2012 tarih ve 2012/55 sayılı kararı ile onaylanan bilimsel bir araştırma konusunda sizi bilgilendirmek ve gönüllü katılımınızı sağlamak amacıyla düzenlenmiştir.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılmaya gönüllü olduğunuzda, sağlığınızın ve gönüllü olarak haklarınızın korunması ile gizliliğin sağlanması araştırmacıların ödevidir.

Araştırma, yalnızca uygun bilimsel eğitim ve niteliklere sahip araştırmacılar tarafından yürütülecektir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri Trakya Üniversitesi tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

Açık olmayan bir bölüm varsa, daha ayrıntılı bilgiye ihtiyaç duyuyorsanız ya da araştırma başladıktan sonra sorularınız olursa istediğiniz zaman bize başvurabilirsiniz.

Katılacağınız araştırma ile ilgili bilgiler aşağıdadır:

1. **Araştırmanın bilimsel adı:**
   Kronik Karaciğer Hastalarında Serum Adiponektin ve Resistin Düzeyleri
2. **Araştırmanın anlaşılabilir basit adı:**
   Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda hastalığın tanı, takip ve tedavisinde yol gösterici olacak yeni belirteçler ve bu durumla ilişkili diğer faktörler
3. **Sorumlu Araştırmacının adı, unvanı ve görev yeri:**
   Doç.Dr.Hasan C. Ümit
   Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji B.D.
4. **Araştırmanın konusu ve niteliği (ilaç, klinik, laboratuvar, epidemiyolojik - tez çalışması vb….):**
   Araştırma kronik karaciğer hastalarında adiponektin ve resisitin düzeyleri ve ilişkili faktörleri araştırmaya yönelik bir tıpta uzmanlık tezi araştırmasıdır.
5. **Araştırmanın amacı:** Karaciğer vücudumuzda çok önemli işlevleri olan hayati bir organdır. Bazı hastalıklar karaciğerin normal fonksiyonlarını yürütmesini engeller ve karaciğer yetmezliği tablosunu ortaya çıkarır. Vücudumuzda bazı maddeler damarlarımızın duvarlarında birikerek damar sertliği diye bilinen duruma yol açarlar. Damar sertliği zamanla damarların yapısını bozar ve ileride o damarların beslediği

[1] Formun her sayfasının altı, gönüllü (gerekirse vasisi-yasal temsilcisi ve tanık) tarafından imzalanacaktır.

organların işlevlerini yapmasını engelleyen hastalıklara yol açar. Eğer sertlik gelişen damar kalp, beyin gibi hayati bir organı besliyorsa bu organların damarlarında oluşan sertlik ileride kalp krizi, felç ve ölüm gibi çok ciddi sonuçlar doğuracaktır. Bütün hastalıklarda olduğu gibi karaciğer yetmezliği ile seyreden hastalıklarda da önemli hususlardan birisi hastalık sürecinin nasıl işleyeceği,hastayı ileride nelerin beklediğini öngörmeye çalışmaktır. Bu çalışmada karaciğer yetmezlikli hastalarda damar sertliği ve ona bağlı gelişebilecek ciddi hastalık tabloları oluşma ihtimalini önceden belirlemeyi ve tedbir almayı sağlayacak basit, hızlı ve ucuz yöntemleri ve laboratuvar testlerini ortaya çıkarmayı amaçladık.

6. **Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:**
   Şubat 2012, 8 ay
7. **Araştırmaya katılan gönüllü sayısı:**
   100 hasta
8. **Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:**
   Hepatit B ve ya C'ye bağlı kronik karaciğer hastalığınızın olması ve karaciğer biyopsisi yapılmış olması veya hepatit B ve ya C'ye bağlı karaciğer sirozu hastası olması, Trakya Üniversitesi Hastanesine başvurmuş olmanız, gönüllü olarak çalışmaya dahil olmak istemeniz.
9. **Araştırmada uygulanacak yöntemler:**
   Sizinle konuşularak kimlik, adres bilgileriniz alınacak, muayeneniz yapılacaktır. Hastaneye yatışınız sırasında veya polikliniğe başvurduğunuzda zaten sizden istenilen kan tetkiklerinden çalışma için gerekli olanlar kaydedilecek. Bu tetkikler için sizden kan alma işlemi yapılırken daha sonra çalışma için bakılacak bazı testler için sizden 5 cc kan alınıp saklanacak. Çalışma için bakılacak testler için fazladan kan alma şişlemi gerçekleştirilmeyecektir. Sizden alınacak 5cc kanın vücudunuza hiçbir zararı yoktur.
10. **Uygulama sırasında karşılaşabileceğiniz riskler, rahatsızlıklar ve olası yan etkiler:**
    Hastalar açısından çalışmamızın getireceği bir risk yoktur. Kan alma işlemi sırasında minimal ağrı duyulabilir ve bazı hastalarda kan görünce baygınlık geçirme gibi durumlar oluşabilir. Fakat biz alacağımız 5 cc kan için ekstradan bir kan alma işlemi uygulamayacağımızdan tıbbi durumunuz nedeniyle muhakkak yapılması gerekli tetkikler için kan alınması işlemi sırasında fazladan 5 cc kan alacağımız için-çalışmamız bu durumlarla karşılaşma riskinizi artırmayacaktır.
11. **Gönüllü için araştırmadan beklenen yarar:**
    Karaciğer hastalarının adiponektin ve resisitin düzeyi ve bu belirteçlerin düzeyinin karaciğer yağlanması, kronik hepatit histopatolojisi gibi durumlarla ilişkisinin belirlenmesi ve tedbir alınması çalışmalarına katkı sağlamış olacaklardır. Bu çalışmaların neticesinde kronik karaciğer hastalığı ve adiponektin, resistin ilişkisine yönelik ortaya faydalı bilimsel veriler konulabilirse bunun sağlayacağı getiriden hastalarımız ve diğer kronik karaciğer hastaları yararlanacaklardır.
12. **Araştırma yöntemine alternatif olan tedavi ve girişimler:**
    Yok
13. **Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile araştırmaya katılan bir gönüllü olarak diğer hakları konusunda bilgi almak için bağlantı kurulacak kişinin adı-soyadı, ünvanı, görev yeri ve telefon numarası.**

Arş.Gör.Dr. Nurşen GÜMÜŞ
TÜTF İç Hastalıkları A.D.
0543 558 25 00
0284 236 33 15

14. Araştırma bütçesi kimin tarafından karşılanıyor?
Trakya Üniversitesi

15. (Varsa) Sigortalamaya ilişkin bilgiler:
Yok

16. Kimlik bilgilerinin ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?
Kimlik bilgileri ve verilere araştırmacılar dışında hiç kimsenin ulaşmaması sağlanacaktır.

Araştırmamıza katıldığınız için teşekkür ederiz.

GÖNÜLLÜNÜN ÇALIŞMAYA KATILMA OLURU

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.
Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.
Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.
Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.
Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.
Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.
Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.
Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.
Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.
Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.
Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmalim nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.
Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.
Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Gönüllü Bilgilendirme Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.
Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı.
Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.
Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun tamamının imzalı bir kopyası bana verildi.

Gönüllünün; (bu bölüm gönüllünün kendi el yazısı ile doldurulacaktır)
Adı- Soyadı:
İmzası:
Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):
.....
.....
Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (bu bölüm veli/vasinin kendi el yazısı ile doldurulacaktır)
Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:
İmzası:
Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):
.....
.....
Tarih:

Gerekli durumlar için; (bu bölüm görüşme tanığının kendi el yazısı ile doldurulacaktır)
Görüşme Tanığının Adı- Soyadı:
İmzası:
Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):
.....
.....
Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının (bu bölüm araştırmacının kendi el yazısı ile doldurulacaktır)
Adı- Soyadı, Ünvanı:
İmzası:
Tarih: