

**KRONİK HEPATİT B VE KRONİK HEPATİT C'DE  
KARACİĞER FİBROZİS DERECEİNİ SAPTAMADA, SERUM  
BELİRLEYİCİLERİNİN (ENDOGLİN, LEPTİN, IGG, IGA, IGM,  
GLOBULİN) KARACİĞER HİSTOLOJİSİ İLE UYUMU**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**  
Arş. Grv. Dr. Zerrin AŞCI

**DANIŞMAN**  
Doç. Dr. Neşe DEMİRTÜRK  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK  
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI  
AFYONKARAHİSAR 2010

**T.C.  
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI**

**KRONİK HEPATİT B VE KRONİK HEPATİT C'DE  
KARACİĞER FİBROZİS DERESESİNİ SAPTAMADA,  
SERUM BELİRLEYİCİLERİNİN ( ENDOGLİN,  
LEPTİN, IGG, IGA, IGM, GLOBULİN ) KARACİĞER  
HİSTOLOJİSİ İLE UYUMU**

**UZMANLIK TEZİ**

**Arş. Grv. Dr. Zerrin AŞCI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Neşe DEMİRTÜRK**

**AFYONKARAHİSAR 2010**

## TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve tezimin hazırlanmasında büyük emekleri olan, değerli hocalarım Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı başkanımız Doç. Dr. Neşe DEMİRTÜRK ve Doç. Dr. Tuna DEMİRDAL'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Hüsnüye DİLEK'e ve Doç. Dr. Gürsel ACARTÜRK'e teşekkür ederim.

Asistanlığım süresi içerisinde birlikte çalıştđđım asistan, hemőire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca benden desteklerini esirgemeyen aileme sonsuz sevgilerimi sunarım.

Dr. Zerrin AŞCI

AFYONKARAHİSAR 2010

**T.C.**  
**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK**  
**MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Tez başlığı** : Kronik hepatit B ve Kronik hepatit C'de karaciğer fibrozis derecesini saptamada, serum belirleyicilerinin ( endoglin, leptin, IgG, IgA, IgM, globulin ) karaciğer histolojisi ile uyumu

**Tezi hazırlayan** : Araş. Gör. Dr. Zerrin AŞCI

**Tez Savunma Tarihi** :

**Tez Kabul Tarihi** :

**Tez Danışmanı** : Doç. Dr. Neşe DEMİRTÜRK

İş bu çalışma jürimiz tarafından ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

DOÇ. DR. NEŞE DEMİRTÜRK

Üye

DOÇ. DR. TUNA DEMİRDAL

Üye

DOÇ. DR. SERAP DEMİR

ONAY

DEKAN

PROF. DR. NECAT İMİRZALIOĞLU

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER.....	I
KISALTMALAR.....	III
TABLolar DİZİNİ .....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. HEPATİT B VİRUSU.....	3
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Viroloji.....	3
2.1.3. Replikasyon.....	4
2.1.4. Subtip ve Genotipler.....	6
2.1.5. Epidemiyoloji.....	6
2.1.6. İmmunopatogenez.....	7
2.1.7. Klinik.....	12
2.1.8. Tanı .....	14
2.1.9. Kronik B Hepatitinde Tedavi.....	14
2.1.9.1. HBeAg pozitif Hastalar.....	14
2.1.9.2. HBeAg negatif hastalar.....	15
2.2. HEPATİT C VİRUSU.....	15
2.2.1. Tarihçe.....	15
2.2.2. Viroloji .....	16
2.2.3. Epidemiyoloji .....	16
2.2.4. Replikasyon Basamakları .....	17
2.2.5. İmmunopatogenez.....	18
2.2.5.1. Hücresel İmmun Yanıt .....	19
2.2.5.2. Humoral İmmun Yanıt .....	20
2.2.6. Klinik.....	21
2.2.7. Tanı.....	22
2.2.7.1. Seroloji.....	22
2.2.7.2. Nükleik Asit Testleri.....	22

2.2.8. Tedavi .....	22
2.3. KARACİĞER BİYOPSİSİ.....	23
2.4. LEPTİN, ENDOGLİN VE İMMUNGLOBULİNLER.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. İstatistiksel analizler.....	34
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA .....	39
6. SONUÇLAR .....	51
7. ÖZET.....	53
8. SUMMARY.....	55
9.KAYNAKLAR.....	56

## KISALTMALAR

HBV:	Hepatit B virusu
HCV :	Hepatit C virusu
KHC:	Kronik hepatit C
KHB :	Kronik hepatit B
TGF:	Transforming Growth Faktör
ECM :	Ekstrasellüler matriks
cccDNA:	Covalently closed circular DNA
HBsAg:	Hepatit B yüzey antijeni
HBcAg:	Hepatit B çekirdek antijeni
HBeAg:	Hepatit B enfektivite antijeni
LHBs:	Büyük zarf proteini
MHBs:	Orta zarf proteini
RT:	Revers transkriptaz
RNase H:	Endonükleaz
MHC:	Major Histokompatibilite Kompleksi
rcDNA:	Çembersel DNA genomu, relaxed circular DNA,
IFN:	İnterferon
MIP-1 $\alpha$ :	Makrofaj-inflamatuvar protein
NK:	Natural Killer
TNF:	Tümör nekroz faktör
Th:	T helper yardımcı T hücresi
Tc :	Sitotoksik lenfositler
IL-2:	İnterlökin-2
IL-4:	İnterlökin-4
IL-5:	İnterlökin-5
IL-10:	İnterlökin-10
HCC:	Hepatosellüler kanser
HBIG:	Hepatit B immünglobülin
HAI:	Hepatik aktivite İndeksi
ARFP/F:	Alternative reading frame/Frameshift protein
HVR1:	Hipervariable region 1

RdRp:	RNA dependent RNA polimeraz
PCR:	Polimeraz zincir reaksiyonu
PKR :	Protein kinazı
EIA:	Enzim immunoassay
RIBA:	Recombinant immunoblot assay
bDNA:	Branched DNA
PIIINP:	Kollajen III aminoterminal propeptit
CTGF:	Connective tissue growth factor
KCIB:	Karaciğer iğne biyopsisi



## TABLolar DİZİNİ

Tablo-I :	Hepatotrop Virüsle Karşılaşan Karaciğerde Adaptif İmmün Yanıt...7
Tablo-II:	Viral Hepatitlerin Anahtar Histopatolojik Bulguları.....12
Tablo-III:	KHB’de Enfeksiyonun Seyri.....13
Tablo-IV:	Kronik Hepatit B Tedavisinde Kullanılan İlaçlar.....15
Tablo V:	Modifiye Knodell Gradelemesi.....36
Tablo-VI:	Ishak Gradelemesi.....26
Tablo-VII:	Kronik Hepatit Evrelemesi.....26
Tablo-VIII.	Kronik Hepatit Evreleme Sistemleri.....34
Tablo-IX:	Çalışma Gruplarının Demografik Özellikleri .....34
Tablo X:	Çalışma Gruplarının Laboratuvar Bulguları.....36
Tablo-XI:	Çalışmada araştırılan serum parametrelerine ait labovatuvar bulguları.....36
Tablo-XII:	I. ve III. grupta karşılaştırılan serum parametreleri .....37
Tablo-XIII:	Grup I’de saptanan çalışma parametrelerinin fibrozis skorlarına göre karşılaştırılması.....37
Tablo-XIV:	II ve III. grupta karşılaştırılan serum parametreleri.....38
Tablo-XV:	Grup II’de saptanan çalışma parametrelerinin fibrozis skorlarına göre karşılaştırılması.....38

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Replikasyon basamakları .....	5
Şekil 2. HBV infeksiyon prevalansı .....	6
Şekil 3. HCV replikasyon basamakları.....	17
Şekil 4. Hepatik stellat hücre .....	29
Şekil 5. Çeşitli etyolojilere bağlı karaciğer fibrojenizi .....	31

## I-GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virusu (HBV), dünyada 2 milyardan fazla insanı etkileyen ciddi ve yaygın infeksiyon hastalığı etkenidir (1,2). Etkili olarak 1982 yılından itibaren yapılan hepatit B aşılmasına rağmen halen 350 milyon kronik taşıyıcı bulunmaktadır (3).

Hepatit C virusunun (HCV), dünyada 175 milyon insanı infekte ettiği bildirilmektedir. Bir başka ifadeyle dünya nüfusunun yaklaşık %3'ü kronik HCV taşıyıcısıdır (4). Bunların %70'inde kronik hepatit C (KHC) infeksiyonu, %20'sinde 20 yıl içinde siroz gelişmektedir (5).

KHC ve kronik hepatit B (KHB) hastalıklarının en önemli komplikasyonu karaciğer fibrozisi gelişmesi ve siroza dönüşüm ile morbidite ve mortalitede artıştır. Karaciğer fibrozisi ile ilgili hala açıklanamayan noktalar mevcuttur. Profibrojenik ve antifibrojenik uyarılar arasındaki etkileşimlerle hepatik hücrelerde aktivasyon, proliferasyon ve migrasyon sonucu oluşan anahtar fibrojenik hücrelerin, patojenitede rol oynadığı dikkat çekmektedir (6).

En önemli komplikasyonlar olan nekroinflamatuvar inflamasyon ve fibrozisin düzeyini göstermede, tedavi cevabını belirlemede altın standart karaciğer biyopsisidir (6-8).

Karaciğer biyopsisinin kanama ve ağrı gibi birçok komplikasyonu bulunmaktadır. Bu prosedür semikantitatif ve pahalıdır, ayrıca örneğin alındığı bölgeye ve inceleyen patoloğa göre sonuçlar değişebilir. Siroz %10-20 vakada atlanabilmektedir. Bu yüzden histolojiyi belirleyen noninvaziv yöntemler gereklidir (6).

Karaciğer fibrozisinde rol oynayan multifonksiyonel sitokinlerden biri Transforming Growth Faktör (TGF)- $\beta$ 1'dir (9,10). TGF- $\beta$ 1 matrikste kollajen, fibronektin ve proteoglikanları içeren ekstrasellüler matriks (ECM) proteinlerinin

transkripsiyon, sentez ve salınımında rol alır (11,12). Hepatik stellat hücreleri, en önemli TGF-  $\beta$ 1 kaynağıdır. Fonksiyonlarını Tip 1, Tip 2 ve endoglininden oluşan spesifik reseptörleri kullanarak düzenler (13,14). Endoglin, 180 kDA ağırlığında hemodinamik transmembran glikoproteinidir ve TGF-  $\beta$ 1 reseptör kompleksi ile ilişkili bulunmuştur (9).

Endoglini şifreleyen genlerdeki mutasyonlar otozomal dominant bir vasküler displazi olan herediter telenjektazi tip 1'e yol açar. Bu hastalık karaciğerde arteriovenöz malformasyonlarla birlikte fibrozis ya da siroz ile ilişkilidir (15). Endoglin, renal ve kutanöz fibrozis ile ilişkilendirilmiştir (16). Kronik progresif böbrek hastalıkları ve sklerodermada biyopsilerde bu protein saptanmıştır (17).

Değişik etyolojilere bağlı sirozlu hastalarda hipergamaglobulinemi ortak bir bulgudur. Kronik karaciğer hastalığında refleks antijenik uyarıya bağlı B hücrelerinden spontan olarak IgG sentezinde artış gelişebilir. Ayrıca karaciğerdeki anatomik değişikliklere bağlı mikrosirkülasyonda bozulma oluşur ve dolaşımdan antijenlerin çekilmesi azalır (6).

Leptin obesite geninin bir ürünüdür. Adipozitlerden salınır. Besin alımında ve enerji harcamasında düzenleyicidir. Vücut kütle indeksi ve cinsiyet ile ilişkilidir. Leptin konsantrasyonu obeslerde zayıflara göre daha yüksektir, kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir. Multifonksiyonel bir sitokindir. Karaciğerde fibrojenik rol oynar (18).

Bu çalışmanın amacı, KHB ve KHC hastalığında dolaşımdaki serbest endoglin konsantrasyonu, serum globulin, immunglobulin ve leptin seviyelerindeki artışın karaciğer histolojisi ile uyumunu araştırmak ve bu parametrelerin hepatik fibroziste belirleyici olarak kullanılıp kullanılmayacağını belirlemektir.

## II-GENEL BİLGİLER

### 2.1. HEPATİT B VİRÜSÜ

#### 2.1.1. TARİHÇE

Mc Callum ve Bauer, 1947 yılında, serum hepatiti için ‘hepatit B’ deyimini kullanmıştır. Blumberg ve arkadaşları, 1965 yılında, Avustralya’lı bir yerlinin serumunda saptadıkları, günümüzde ‘hepatit B yüzey antijeni- HBsAg’ olarak bilinen proteine ‘Avustralya antijeni-Au ag’ adını vermişlerdir (19).

Hepatit B’nin viral etyolojisi; ‘Australia antijeni’ serumu ile reaksiyona giren ve ‘Dane partikülü’ adı verilen viral partiküllerin elektron mikroskopunda gösterilmesiyle, Dane ve arkadaşları tarafından, 1970 yılında kanıtlanmıştır (20).

#### 2.1.2. VİROLOJİ

HBV, *Hepadnaviridae* ailesinin *Orthohepadnavirus* genusunda yer alan, 42 nm çapında, sadece insanları ve şempanzeleri enfekte eden, sferik biçimde ve zarflı bir DNA virüsüdür. Kısmen çift sarmallı olan 3,2 kb uzunluğunda, sirküler DNA genomu içerir. Konak hücreden kazanılmış olan lipid zarf üzerinde üç formda HBsAg bulunur; büyük (L), orta (M) ve küçük (S) yüzey antijenleri. Virüsün kapsidi; çekirdek antijeni (HBcAg), enfektivite antijeni (HBeAg), viral genom ve polimeraz enzimini içerir. Kendini kodlama kapasitesi en fazla olan virüstür (19).

S geni yüzey proteinlerini, C geni çekirdek proteini ve enfektivite proteinini, X geni X proteinini ve P geni DNA polimeraz, reverz transkriptaz ve viral polimerazı kodlamaktadır (19).

HBV’nun; yüzey proteinleri, kor proteinleri, polimeraz proteini ve X proteini olmak üzere dört temel proteini tanımlanmıştır (3).

Yüzey (Kılıf) Proteinleri; 3 farklı proteinden oluşur; büyük zarf proteini (LHBs), orta zarf proteini (MHBs) ve temel zarf proteini (SHBs, HBsAg) (20).

Kor Proteinleri; C geni tarafından kodlanır. Pre C ve C olmak üzere iki bölgeye ayrılan C geni, antijenik özellikleri farklı iki değişik protein (HBeAg ve HBcAg) sentezleme yeteneğine sahiptir (20).

HBcAg; C gen bölgesinden, HBcAg'nin öncülü olan p23<sup>c</sup> sentezlenir. p23<sup>c</sup> HBcAg'ye dönüşür ve viral DNA'ya sıkıca bağlanır. HBcAg intranükleer yerleşimlidir. Aktif hastalık döneminde ve aşırı replikasyon gösteren olgularda sitoplazmada da saptanabilir. Dolaşımında serbest halde bulunmaz (20).

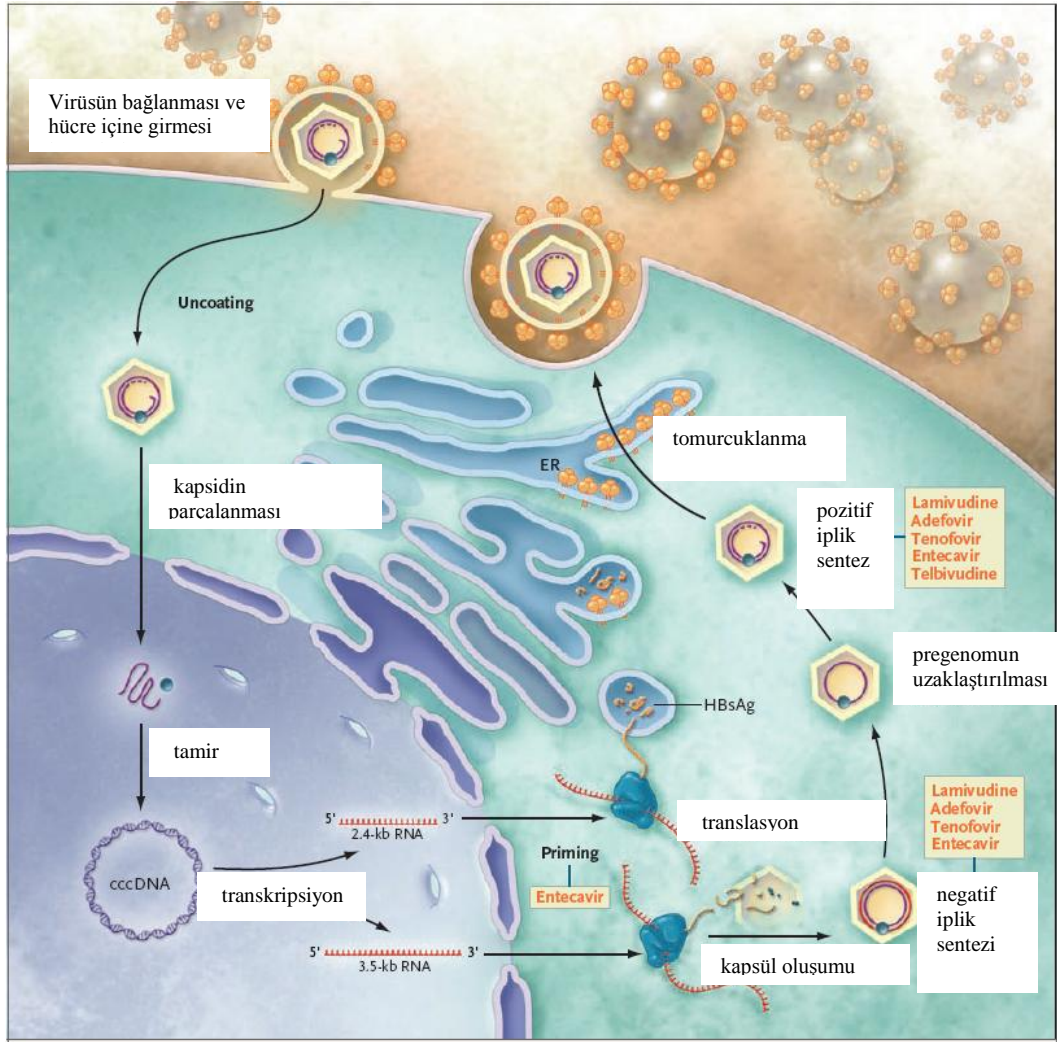
Okuma prekor bölgesinden başlarsa, p25c sentezlenir. p25c, persistan enfeksiyonun oluşması için gerekli olan HBeAg'nin öncülüdür. Enfekte hücrelere karşı bağışıklık artınca HBeAg elimine olur ve viral yük düşer (20).

P Proteinini; revers transkriptaz aktivitesine sahip bir polipeptid kodlar. Bu protein; revers transkriptaz (RT), endonükleaz (RNase H) ve hem DNA hem de RNA'ya bağımlı polimeraz aktivitesine sahiptir (20).

X proteini; viral genom transkripsiyonu ve kronik enfeksiyonda HCC gelişmesinden sorumludur ve in vitro olarak viral genleri ve konak Major Histokompatibilite Kompleksi (MHC) genlerini aktive etmektedir (20).

### **2.1.3. REPLİKASYON**

HBV'nun insan hepatositlerine tutunmasında Pre-S1 bölgesinin önemli olduğu düşünülmektedir. Virüs zarfı ve hücre membranı arasındaki füzyondan sonra nükleokapsid sitoplazmaya salınır. Kapsidin parçalanması ile viral genomik DNA ve polimeraz çekirdeğe taşınır (21).



Şekil 1. Replikasyon basamakları (3).

HBV viryonları, baskın olarak tam negatif iplik ve kısmi olarak tamamlanmış pozitif iplikli çembersel DNA genomu (relaxed circular DNA, rcDNA) ve az miktarda lineer DNA taşır. İki form da süpersarmal yapısında çift sarmallı halkasal DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA)'ya dönüştürülür. HBV'nin hepatositlerde persistansında etkili olan cccDNA, virüsün antiviral tedavi sonrasında izlenen reaktivasyonlarından sorumludur (20). Viral RNA'ların sentezi ve viral RNA'lardan virüse ait proteinlerin sentezinden sonra, RT pre-ge-nomik RNA'ya bağlanır ve nükleokapsid içine paketlenir, revers transkripsiyon ve viral DNA'nın sentezi başlar (20).

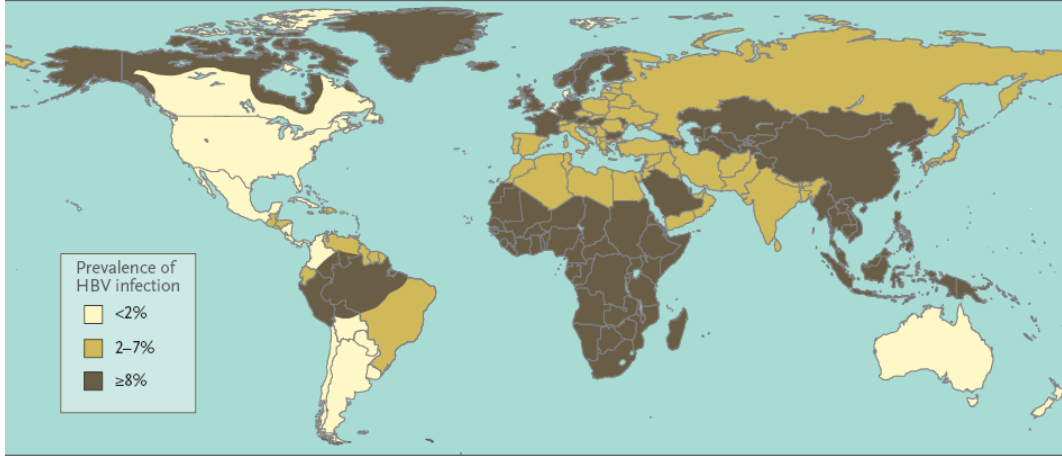
#### 2.1.4. SUBTİP VE GENOTİPLER

HBV'nin bugüne kadar A'dan H'ye kadar 8 genotipi tanımlanmıştır. Bu genotipler, en az %8 oranında nükleotid farklılığı gösterir (22).

HBs antijenik determinantlarına göre 4 major (*ayw*, *ayr*, *adw*, *adr*) ve 9 minör (*ayw1*, *ayw2*, *ayw3*, *ayw4*, *ayr*, *adw2*, *adw4*, *adrq-* ve *adrq+*) subtip ayrılır. Bütün subtiplerde 'a' determinanı ortaktır (19,22). Ülkemizde en sık rastlanan genotip D, subtip ise *ayw3* ve *ayw2* 'dir (23).

#### 2.1.5. EPİDEMİYOLOJİ

HBV, dünyada 2 milyardan fazla insanı etkileyen ciddi ve yaygın infeksiyon hastalığı etkenidir. Seksenli yıllardan itibaren yapılan etkili hepatit B aşılama çalışmalarına rağmen dünyada halen 350 milyon kronik taşıyıcı bulunmaktadır. Her yıl 0.5–1.2 milyon insan hayatını bu nedenle kaybetmektedir (1).



Şekil 2. HBV infeksiyon prevalansı (3).

Orta endemisite bölgelerinde (Japonya, Orta Asya, Orta Amerika) HBsAg pozitifliği %2-%5 oranındadır. Başlıca bulaş yolu, perkütanöz ya da horizontaldir (24). Ülkemiz orta derecede endemik bir bölgededir. Taşıyıcılık oranı %1.7-%21 arasındadır, fakat bölgesel farklılıklar gözlenmektedir (25).



Yüksek endemisite bölgelerinde (Sahra altı Afrika, Güneydoğu Asya, Çin) HBsAg pozitifliği %5-%20 oranındadır. Maternal, perinatal ve horizontal bulaş, ana bulaş yoludur (24).

### 2.1.6. İMMUNOPATOGENEZ

Karaciğer hepatotrop bir virüsle karşılaşırsa birbiri ile ilişkili olaylar zinciri başlar. Hepatositlerden ve diğer hücrelerden tip 1 interferon (IFN) üretimi indüklenir. Kuppfer hücrelerinde kemoatraktan sitokin-kemokin (özellikle makrofaj-inflamatuvar protein, MIP-1 $\alpha$ ) ligandının üretimi artar ve virüsle infekte karaciğere doğal öldürücü (Natural Killer, NK) hücre infiltrasyonu kolaylaşır. Hepatotrop virüsle karşılaşan karaciğerde adaptif immün yanıt tablo I'de özetlenmiştir (26).

Tablo I. Hepatotrop Virüsle Karşılaşan Karaciğerde Adaptif İmmün Yanıt

Karaciğerde Adaptif İmmün Yanıt (26).	
1	Hepatositlerden ve dendritik hücrelerden IFN $\alpha$ , IL-12, IL-15 ve IL-18 salgısı indüklenir
2	IFN- $\alpha$ , kemokin (MIP-1 $\alpha$ ) ligandının üretimini artırır
3	MIP-1 $\alpha$ , karaciğerin NK hücrelerince infiltrasyonunu sağlar
4	IFN- $\alpha$ , IL-12, IL-15 ve IL-18, NK hücrelerini aktive eder
5	NK hücreleri IFN- $\gamma$ üretir
6	IFN- $\gamma$ , sinüzoidal hücrelerce üretilen kemokin ligandlarının (CXCL-9 ve CXCL-10) ekspresyonunu artırır
7	Kemokin ligandları, aktive T hücrelerini karaciğere çeker
8	IFN, karaciğerde antijen sunan hücrelerde ko-stimulatuvar hücreleri indükler ve T hücreleri aktif hale gelir.

Hepatositlerden tip 1 IFN ve diğer sitokinlerin (IL-12, IL-15 ve IL-18) salgılanması, NK hücrelerini uyarır ve NK hücrelerince IFN- $\gamma$  üretimini indükler. IFN- $\gamma$  ise, karaciğerin sinüzoidal hücrelerince üretilen kemokin ligandlarının (CXCL-9 ve CXCL-10) ekspresyonunu artırır. Bu yolla aktive T hücreleri karaciğere çekilir. Böylece konak ile virüs arasında yıllarca sürececek olan karmaşık süreç başlamış olur (26).

Hepatositlerin HBV İnfeksiyonu iki evreden geçer. Proliferatif evrede, HBV DNA epizomal formda bulunur ve tam virionlar ve tüm eşlik eden antijenlerin olduğu gözlenir. MHC sınıf I molekülleri ile birlikte viral HBsAg ve HBcAg'lerinin hücre yüzeyinde ekspresyonu, CD8+ sitotoksik T lenfositlerinin aktivasyonuna öncülük eder. Sitotoksik T lenfositler infekte hepatositler ile temasa geçerlerse, hepatositler yıkıma uğrar. İmmun sistemle yıkıma uğramayan infekte hepatositler için, viral DNA'nın konak genomuyla birleştiği integratif (tamamlayıcı) evre oluşabilir (27).

Hepatositlerde viral replikasyonun durması ve antiviral antikorların görülmesiyle, infektivite sonlanır ve karaciğer hasarı gerilemeye başlar. Ancak HBV DNA, konak genomuyla bütünleştiği için, hepatosellüler karsinom riski devam eder (27).

HBV'nun karaciğer hücresine karşı direkt olarak toksik olmadığı yönünde kuşkular vardır. Karaciğer hücre zedelenmesinin nedeninin, infekte hepatositlerde viral antijenlere karşı gelişen immün yanıt olduğu düşünülür. Buna paralel olarak immün defektli hastalar, rölatif olarak daha hafif karaciğer zedelenmesine maruz kalır, ancak çoğunda taşıyıcı durum gelişme eğilimi söz konusudur (20,42). Kronik taşıyıcılarda yüksek seviyede viral replikasyon görülebilmeye rağmen karaciğer enzim düzeyi ve histopatolojisinin normal olması da, HBV'nun direkt sitopatik etki göstermediğini düşündürmektedir (19,28).

KHB enfeksiyonlarında meydana gelen karaciğer hasarı çoğu kez immün sistem ve HBV ile enfekte hepatositlerin etkileşimine bağlıdır (20). HBV'na karşı konağın oluşturduğu immün yanıt bir taraftan virustan kurtulmayı hedeflerken diğer taraftan klinik patolojinin oluşmasına neden olur (29).

HBV humoral ve hücrel immün yanıtın her ikisini de uyarır. Hücrel immün yanıt, CD4+ yardımcı T hücreleri ve CD8+ sitotoksik T hücrelerinin her ikisini de kapsar. Bir yandan sitotoksik T hücreleri hepatosellüler zedelenmeye aracılık ederken (infekte karaciğer hücrelerinin lizisi ile), diğer yandan ötekilerde

HBV'nun intrasellüler birikimlerini yok ederek, enfeksiyonun ortadan kaldırılmasına yardımcı olurlar (27).

Son çalışmalar T hücrelerinin antiviral etkilerinin bir kısmının  $\gamma$ -interferon algılaması aracılığıyla olabileceğini göstermiştir. Antikor yanıtı HBV'na karşı uzun süreli koruma sağlayabilir (27).

İmmunitesi bozuk kişilerde taşıyıcılık daha sık görülür çünkü koruyucu T hücre yanıtı gelişmemiştir. (19,27).

Virusun konaktan temizlenmesinden ve virusle infekte hepatositlerin yıkımından sitotoksik T hücrelerinin sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Bunun dışında virusun temizlenmesinde inflamatuvar sitokinlerin aracı olduğu ikincil mekanizmaların da rol oynadığı düşünülmektedir. HBV'nun temizlenmesinde özellikle tümör nekroz faktör (TNF)-alfa ve IFN-gamma etkili olmaktadır. Konak savunmasında viral replikasyonu baskılayarak direkt olarak etki eden sitokinler, aynı zamanda baskın immün yanıt tipini belirlemek suretiyle de indirekt olarak etki ederler (19,29,30).

Akut HBV enfeksiyonu izlenen kişilerde; MHC sınıf II bağımlı CD4+ T helper (Th) ve CD8+ T sitotoksik (Tc) lenfositler rol oynamaktadır. Akut enfeksiyonda Th1 yanıtı baskın olmakta ve İnterlökin-2 (IL-2), IFN-gama gibi sitokinlerin de yardımıyla, virüsün organizmadan temizlenmesi ve enfekte hepatositlerin ortadan kaldırılması ile iyileşme mümkün olmaktadır (31,32).

Anti-HBs sentezi T hücreye bağımlıdır ve zayıf T hücre yanıtlarında düşük titrede olur. HBV-spesifik CD4+ T hücreler aynı zamanda HBV-spesifik sitotoksik T hücreleri aktive ederler. Kendini sınırlayan akut HBV enfeksiyonunda; tip I T hücre yanıtlarının yanında güçlü, poliklonal ve multispesifik Tc yanıtları da gözlenmiştir. Tc'lerden salınan sitokinler direkt olarak HBV replikasyonunu inhibe edebilmektedir (19).

KHB’de ise, Tc lenfosit yanıtı düşük düzeyde ya da etkisizdir. KHB hastalarında, İnterlökin-4 (IL-4), İnterlökin-5 (IL-5), İnterlökin-10 (IL-10) salgılanması ile karakterize Th2 lenfosit yanıtı ve virüsün Tc lenfositleri ile temizlenmesi yerine, humoral yanıtı yönlendirilmiş bir bağışıklık söz konusudur. KHB’de hücrel sitotoksik yanıt yetersiz kalmaktadır (33).

KHB’de Tc yanıtları periferde zayıf olmasına karşın, karaciğer içinde devam etmektedir. Histolojik olarak portal aralıklarda ve bazı hepatik lobüllerde CD8+ T hücrelerinin çoğunlukta olduğu mononükleer hücre infiltrasyonu ile birlikte hepatosit nekrozu görülmektedir (19).

Sürekli ve etkin olmayan Tc yanıtı, karaciğer hasarına neden olmaktadır. Tc enfekte hepatositi tanıyınca apoptotik sinyal göndererek hepatositin ölümüne neden olur. Bu olay biyopsi örneklerinde apoptotik hepatositlerin, asidofilik ‘Councilman cisimcikleri’ olarak görülmesiyle de histolojik olarak desteklenmektedir. Tc’ler daha sonra sitokinler aracılığıyla bölgeye makrofaj ve NK hücrelerini çağırır. Fazla miktarda HBsAg eksprese eden olgularda, bunun sonucunda fulminan hepatit gelişir (19).

HBV enfeksiyonlarında doğal bağışıklık mekanizmaları da önem taşımaktadır. Bu mekanizmalar enfeksiyonun başlangıcında etkindir. Yapılan çalışmalar, IFN-gama ve TNF-alfa’nın, perforin ya da Fas-bağımlı apoptotik yolların aktivasyonuna gerek olmadan viral replikasyonun kontrolündeki etkilerini ortaya koymaktadır. Virüs replikasyonundaki bu baskılanma, tipik olarak T lenfositlerin en yüksek düzeyde infiltrasyonu ve karaciğer hasarının başlamasından daha önce gerçekleşmektedir. Bu veriler, doğal bağışıklığın enfekte kişilerdeki viral replikasyonun baskılanmasındaki önemi ve virüse karşı immün yanıtındaki rolüne dikkat çekmektedir (32,34).

HBV immün yanıtı kaçmak için bazı mekanizmalar kullanılmaktadır;

1. Görünmeyen virus: HBV tarafından enfekte edilen hücreler immün yanıtın güçlükle ulaşabildiği vücut bölgelerinde olduğu için Tc saldırısından

kaçabilmektedir. Bunun dışında virusun precore/core genlerinde olan mutasyonlar sonucu HBeAg sentezi sonlanmakta ve immün tanıma için oldukça önemli olan bu antijenin yokluğunda viruse karşı immün yanıtlar zayıflamaktadır (19,35).

2. Antikorlardan kaçma: Yüzey antijeninde oluşan mutasyonlar “a” determinantında değişikliğe neden olmaktadır. Böylece virus antikorların nötralizan etkisinden kaçabilmektedir (19,35).

3. Antijen işlenmesi ve T lenfosit sunumunun etkilenmesi: HBc proteininde oluşan bazı mutasyonların, virusun T hücre tarafından tanınmasını engellediği gösterilmiştir. Hatta bu mutantların farklı bağlanma bölgeleri ile değişik T hücre klonlarını aktive ettiği ve immün yanıtı antagonize ettiği gösterilmiştir (19,35).

4. Aktif T hücre yanıtlarının değiştirilmesi: Virus yükünün çok fazla olduğu durumlarda uzun süreli T hücre uyarısı ya da aşırı derecede T hücre uyarısı gelişebilir. Bu durum T hücrelerde yanıtızsızlık veya apoptoz sinyaline neden olabilmektedir (19,35).

5. İmmün yanıtı değiştiren viral proteinlerin varlığı: HBcAg, IFN-alfa ve IFN-beta'ya hücresele yanıtları inhibe etmektedir (19,35).

Kronik hepatitin histolojik bulguları, çok hafiften şiddetliye kadar değişkenlik gösterebilir. Hafif formlarda lenfositler, makrofajlar, bazen plazma hücreleri ve nadir nötrofiller ve eozinofillerden oluşan sadece portal traktlarda sınırlı inflamasyon vardır. Karaciğer yapısı genellikle iyi korunmuştur. Tüm lobülü tutan yoğun hepatosit nekrozu, kronik hepatitin bütün formlarında görülebilir. HCV'na bağlı hafif kronik hepatitte bile sık görülen bulgular, lenfoid agregatlar, portal alanlarda safra duktus hasarı ve fokal hafif-orta derecede makroveziküler yağlanmadır (27).

Kronik hepatitin bütün formlarında, devam eden interfaz hepatit ve köprüleşme nekrozu, progresif karaciğer hasarının habercileridir. Geri dönüşsüz hasarın göstergesi, fibroz doku birikimidir. Önce sadece portal alanlarda artmış fibrozis izlenirken, zamanla periportal septal fibrozis gelişir, bunu lobüller arasındaki fibroz septaların birleşmesi izler (köprüleşen fibrozis). Devam eden

hepatosit kaybı ve fibrozis, fibroz septalar ve hepatosit rejeneratif nodüllerinin izlediği sirozla sonuçlanır. Viral hepatitlerin histopatolojik bulguları tablo II’de özetlenmiştir (27).

Tablo-II. Viral Hepatitlerin Anahtar Histopatolojik Bulguları (27).

<b>Kronik Hepatit:</b>
<b>Akut Hepatit ile ortak olan değişiklikler</b>
Hepatosit zehirlenmesi, nekroz ve rejenerasyon
Sinuzoidal hücrelerde reaktif değişiklikler
<b>Portal alanlar.</b>
<b>İnflamasyon:</b>
Portal alana sınırlı veya
Komşu parankim içine yayılımı ve hepatosit nekrozu (interfaz hepatiti), veya
Köprüleşen inflamasyon ve nekroz
<b>Fibrozis:</b>
Portal birikim veya
Portal ve periportal birikim ve
Köprüleşen fibroz septa oluşumu
<b>HBV:</b> ‘Buzlu-cam’ görünümlü hepatositler, ‘kumlu’ nükleuslar
<b>HCV:</b> Safra duktusu epitelyumyal hücre proliferasyonu, lenfoid agregat oluşumu

### 2.1.7. KLİNİK

HBV enfeksiyonu, asemptomatik enfeksiyondan fulminant hepatite, inaktif taşıyıcılıktan karaciğer sirozu ve karaciğer kanserine kadar değişen farklı klinik tablolar göstermektedir (1,34).

Kronik viral hepatitli hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir. Bir kısım hastada halsizlik, yorgunluk, bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları gibi nonspesifik şikayetlere rastlanılabilir. Anksiyete başta olmak üzere bir takım psikiatrik semptomlar, endişe hali, düşüncelerini yoğunlaştırmada güçlük, kas gerginliği, uyku bozuklukları, depresyon görülebilir (36).

KHB enfeksiyonunda poliarteritis nodosa, vaskülitik raş, glomerülonefrit, ateş ve poliartralji gibi ekstrahepatik hastalıklar görülebilir. Dolaşımda HBsAg ve anti HBs kompleksleri, damar duvarında kriyoproteinler ve HBsAg gösterilebilir (36).

Kronik HBV ile infekte hastalarda enfeksiyon seyri dört fazda görülür. Bunlar; immüntoleran faz, immünoaktif faz, immünlirens fazı ve immünkontrol fazlarıdır ve özellikleri tablo III'te özetlenmiştir (37,38).

Tablo-III. KHB'de Enfeksiyonun Seyri (37,38).

	HBs Ag	HBe Ag	HBV DNA	Hepatik inflamasyon	ALT	
İmmüntoleran faz	+	+	10 <sup>5</sup> ve üzeri	Orta	Normal /hafif yüksek	Minimal nekroinflamasyon. HBeAg serokonversiyonu düşük. Tedavi önerilmez. Prognoz iyi.
İmmunaktif faz	+	+	Yüksek	+	Yüksek	Aktif immünolojik yanıt.
İmmünlirens fazı	+	+ /-	Yüksek /dalgalı	+	Yüksek dalgalı	HBeAg serokonversiyonu. Enfekte hepatositlerin immün aracılıklı lizisi. Fazın süresi siroz ve HCC riskini artırır.
İmmünkontrol fazı	+	-	Düşük	Az	Normal	Konağın immün cevabı devam eder. 'İnaktif taşıyıcı'

### 2.1.8. TANI

HBsAg, semptomlar ortaya çıkmadan 3-5 hafta önce, serumda saptanabilir düzeye ulaşmakta ve iyileşme ile sonlanan olgularda 2-6 ay içinde azalarak kaybolmaktadır. Kaybolduktan bir süre sonra bağışıklığı gösteren anti-HBs antikorları ortaya çıkmaktadır (40). Anti-HBs, aşılama sonrası veya hepatit B immünglobülin (HBIG) verilmesiyle, kan transfüzyonuyla ve anneden bebeğe pasif olarak da transfer edilebilmektedir. HBsAg'nin 6 aydan daha uzun süre pozitif saptanması ise, kronikleşmenin göstergesidir (41).

HBeAg, sadece enfekte karaciğer hücrelerinde saptanabilmektedir. Anti-HBc IgM enfeksiyon başladıktan birkaç hafta sonra pik seviyelere ulaşmakta ve ortaya çıktıktan 4-8 ay sonra ortadan kaybolmaktadır. Daha sonra Anti-HBc Ig G ortaya çıkmakta ve hem doğal bağışıklıkta hem de kronikleşen hastalarda hayat boyu saptanabilir düzeylerde kalmaktadır (1,34).

HBeAg, HBsAg'nin ortaya çıkmasından kısa süre sonra ortaya çıkmaktadır. HBeAg'nin serumda saptanması viral replikasyonu ve infektiviteyi gösterir. Genellikle HBsAg'den önce kaybolur. Bu yüzden HBsAg saptanamayan vakalarda HBeAg saptanamaz. Anti-HBe, HBeAg'nin serumdan kaybolmasının hemen ardından veya 1-2 hafta sonra oluşur. Anti-HBe viral replikasyonun azaldığını ve hastalığın iyileşmeye başladığını gösterir. HBeAg'nin 10 haftadan uzun süre serumda tespit edilmesi enfeksiyonun kronikleşeceğinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Kronik HBV enfeksiyonunda HBeAg'nin pozitif olarak seyretmesi ağır karaciğer hastalığı gelişme riskini arttırmaktadır. Serumda HBeAg'nin varlığı bulaşıcılık, infektivite ve aktif viral replikasyon ile ilişkilidir. HBV DNA, serum transaminaz düzeyleri ile paralel olarak HBsAg'den 3-5 hafta önce saptanabilir (1,34).

### **2.1.9. KRONİK B HEPATİTİNDE TEDAVİ**

KHB tedavisinde, standart interferon alfa-2a ve 2b, peginterferon alfa-2a ve 2b, lamivudin, adefovir, entekavir, telbivudin ve tenofovir kullanılmaktadır. Entekavir, peginterferon alfa-2a ve tenofovir yüksek etkinlikleri, tolerabiliteleri ve olumlu direnç profilleri ile ilk seçenek olarak önerilmektedirler (2,7,42,43).

#### **2.1.9.1. HBeAg pozitif Hastalar**

ALT seviyesi normalin iki katını aşan hastalar spontan HBe Ag serokonversiyonu yönünden 6 ay izlenir, 6 ay sonunda ALT hala yüksek,  $\geq$  HBV-DNA 20.000 IU/ml ( $10^5$  kopya/mL), karaciğer biyopsisinde nekroinflamatuvar aktivitesi  $\geq 4$  ve/veya fibroz  $\geq 2$  (Ishak) ise tedavi düşünülür (2,7,42).



ALT seviyesi normal ile iki kat arasında olan hastalar 35–40 yaş üzerinde ise biyopsi yapılmalı ve nekroinflamatuvar aktivitesi  $\geq 4$  ve/veya fibroz  $\geq 2$  olanlar tedavi edilmelidir (7,42,43). Tedavide kullanılan ilaçların dozları ve kullanım süreleri tablo IV’te gösterilmiştir.

### 2.1.9.2. HBeAg negatif Hastalar

HBeAg negatif, HBV DNA seviyesi  $\geq 2.000$  IU/ml ( $10^4$  kopya/ml), biyopside kronik hepatit bulunan (Hepatik aktivite İndeksi (HAI)  $\geq 4$  ve/veya fibroz  $\geq 2$ ) ALT normal ya da yüksek hastalar tedavi edilmelidir (2,7,42,43).

Tablo-IV. KHB tedavisinde kullanılan ilaçlar.

İlaç	Doz	Süre
Peginterferon alfa-2a	180µg /haftada bir kez	48 hafta
Peginterferon alfa-2b	1.5 µg/kg – haftada bir kez	48 hafta
Lamivudin	100 mg/gün	En az 1 yıl
Adefovir	10 mg/gün	En az 1 yıl
Entekavir	0.5 mg/gün-1.0 mg/gün	En az 1 yıl
Tenofovir	300 mg/gün	En az 1 yıl
Telbivudin	600 mg/gün	En az 1 yıl

## 2.2. HEPATİT C VİRÜSÜ

### 2.2.1. TARİHÇE

Transfüzyon sonrası gelişen hepatitlerin çoğunun ne HAV, ne de HBV’den kaynaklandığı anlaşıldıktan sonra, 1989 yılında hepatit virusunda RNA molekülü saptanmış, 1990 yılında NANB hepatitin temel nedeninin HCV olduğu kesinleşmiş ve donör taramaları başlatılmıştır (44).

### 2.2.2. VİROLOJİ

HCV, *Flaviviridae* ailesinin *Hepacivirus* genusu içinde sınıflandırılmıştır. Altı ana genotip ve her tipin içinde çok sayıda subtipin varlığını bilinmektedir. Genotipler 1’den 6’ya kadar olan rakamlarla, alttipler ise a, b, c gibi küçük harflerle ifade edilmektedir (5).

HCV, yaklaşık 9500 nükleotid içeren genoma sahip tek zincirli pozitif sens bir RNA virüsüdür. Lipid zarflı, 50 nm çapında, küçük bir virüstür Yapısal proteinleri; core proteini, E1 ve E2 zarf glikoproteinleri, p7 proteini ve 'alternative reading frame/frameshift protein' (ARFP/F)'dir (45).

HCV genomları arasında en çok genetik varyasyon gösteren bölge E2'nin aşırı değişken bölgesidir. 'Hipervariable region 1' (HVR1) adı verilen bu çok değişken bölge farklı genotipler ve türümsüleri (quasispecies) arasında değişkenlik gösteren bir bölgedir (45).

Yapısal olmayan proteinler NS2-3 proteini, NS4A ve NS4B proteini ve NS5A ve NS5B proteinleridir (45).

Batı ülkelerinde en yaygın ve tedaviye en düşük oranda yanıt veren tip genotip 1'dir. Genotip 1b, dünyadaki bütün izolatların %40-80'ini oluşturmaktadır (46).

HCV genomu, anlamlı derecede konak içi genetik heterojenlik göstermektedir. Virüsün çoğalması sırasında oluşan bu mutasyonların birikimi sonucu 'quasispecies' ya da türümsü adı verilen yapı oluşmaktadır. Türümsü popülasyonu, bir kişide bulunan heterojen viral genomların karışımıdır. Amplifikasyon sırasındaki polimeraz kaynaklı hatalar veya amplifikasyon ve klonlama aşamalarındaki seleksiyonlar türümsü oluşumu sağlamaktadır. İnfekte bir kişideki HCV genomlarında, nükleotid dizilimindeki değişme oranının ortalama %0.9 olduğu anlaşılmıştır (47).

### **2.2.3. EPİDEMİYOLOJİ**

Dünyada yaklaşık 170 milyon insanın HCV ile enfekte olduğu bildirilmektedir (48). Gelişmiş ülkelerde anti-HCV sıklığı %1-2 arasında değişmektedir. En düşük prevalans %0.01-0.1 ile İngiltere ve İskandinav ülkelerinde, en yüksek prevalans ise %15-20 ile Mısır'da rapor edilmiştir. HCV görülme sıklığı Türkiye'de %0.3-1.8 (ortalama %0.5) arasındadır (49).

Temel risk faktörleri; kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, damar içi uyuşturucu kullanımı, hemodiyaliz, riskli cinsel davranışlar, cerrahi girişim öyküsü, kontamine iğne batması ve HCV pozitif olgulardan yapılan organ nakilleridir. Olguların bir bölümünde bulaş yolu bilinmemektedir (27).

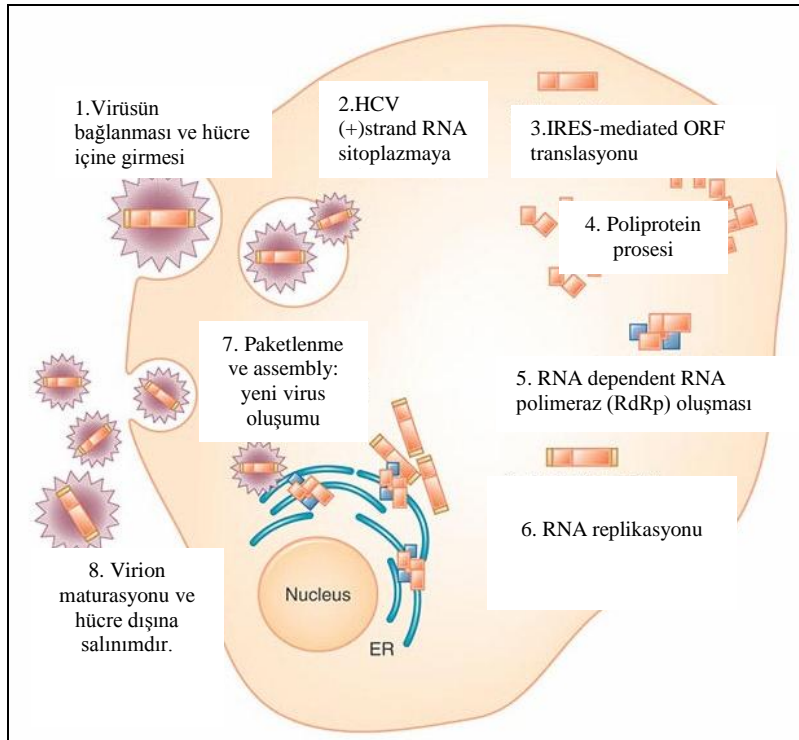
Tükrük, idrar ve semen gibi vücut sıvılarında virüsün çıkarılması enfeksiyonun, yakın temas, cinsel ilişki gibi yollarla da bulaşabileceğini düşündürmektedir (5,27,49).

HCV'nin enfekte anneden bebeğe bulaş riski %3-6'dır. Perinatal bulaşı etkileyen 2 değişken viral yük (annede viral yük  $\geq 10^6$  kopya/ml ise risk %10) ve annede HIV koenfeksiyonudur. Doğum biçiminin ve emzirmenin HCV bulaşına neden olduğuna ilişkin kanıt bulunamamıştır (5).

#### 2.2.4. REPLİKASYON BASAMAKLARI

HCV, konak hücreye reseptöre bağımlı endositoz veya benzeri bir yolla girer ve ligandı da HCV'nin E2 glikoproteinidir. Virüsün bağlanması ve hücre içine girmesiyle gelişen replikasyon basamaklarının her biri antiviral tedavi için hedef oluşturmaktadır ve şekil III'te özetlenmiştir (5,50).

Şekil 3. HCV replikasyon basamakları (50).



### 2.2.5. İMMUNOPATOGENEZ

Karaciğer, gastrointestinal sistem ve sistemik dolaşım arasında yer alır ve değişik antijen ve toksik materyallere maruz kalır. Genellikle bu çok sayıdaki antijenlere karşı abartılı bir immün yanıt gösterilmez. Aktif hale geçmiş CD8 T hücreleri karaciğerde tutulur ve apoptoza uğrar. Ayrıca karaciğerdeki yardımcı T hücreleri, tip 2 yardımcı T hücresi (Th-2) olmaya doğru yönlendirilir. Sinüzoidal endotel hücreleri de IL-4 ve IL-10 üreterek bu sürece katkıda bulunur. Böylece her karşılaşılan antijene karşı gereksiz yere immün yanıt oluşturulması önlenmiş olur. Ancak karaciğer hepatotrop bir virüsle karşılaşırsa süreç değişir. Birbiri ile ilişkili olaylar zinciri başlar (26).

HBV ve HCV, immün aracılıklı, akut ve kronik nekroinflamatuvar karaciğer hasarı yaparlar. Ancak bu iki virüsün yol açtığı infeksiyon hastalıkları epidemiyolojik, klinik ve immünolojik farklılıklar gösterirler (26).

HCV primer olarak karaciğerde replike olur ve infeksiyon sırasında en yüksek düzeyde HCV RNA karaciğer dokusundadır. İnfekte dokunun gramında yaklaşık  $10^8$ - $10^{11}$  kopya arasında HCV RNA bulunur. İnfekte karaciğerdeki hepatositlerin %5-19'unda in situ hibridizasyon ile HCV RNA pozitifdir. Virus ile karşılaştıktan birkaç gün içinde plazmada saptanabilir (51,52).

Revers transkriptaz- polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniği ile yapılan araştırmalarda HCV RNA karaciğer dışında sıklıkla lenf nodu ve pankreas, daha az sıklıkta da adrenal bezler, kemik iliği, tiroid dokusu ve dalakta saptanmıştır. HCV'nin periferik kan mononükleer hücrelerinde replike olup olmadığı ise tartışmalıdır (51).

Hücre hasarının bağışık yanıtla bağlı olabileceği ve virüsün hücre içinde etkilediği sinyal ileti yollarını ile ilişkili olduğu, virüsün doğrudan sitopatik etkisinin olmadığı düşünülmektedir (51,52).

İmmün sistem, karaciğer hasarında önemli role sahiptir. İnfekte konakta doğal ve kazanılmış immünite virüsü ortadan kaldırmaya yetmez. HCV replikasyona devam eder. Doğal ve kazanılmış immüniteye aksaklıklar nedeniyle virüs kontrol altına alınamaz ve kronik hepatit süreci gelişir (26,52).

Karaciğer hasarı, HCV'ye özgül T hücrelerinin karaciğeri infiltre etmesi ile başlar. Bu hücreler klonal artışa gitmeksizin sürekli olarak periferik kandan yenilenmektedir. CD4+ Th hücreleri portal alanda birikirken, CD8+ Tc lenfositler hepatik lobülleri infiltre ederler. B hücreleri ise portal yollarda yerleşen lenfoid foliküllerin germinal merkezlerinde yerleşmektedir (26,52).

Bazı hastalarda, portal bölgelerden başlayan santral venlere köprüleşme ile giden ve karaciğer mimarisini bozan fibrozis gelişir ve siroza ilerler (52).

HCV'ye bağlı hafif kronik hepatitte bile sık görülen bulgular, lenfoid agregatlar, portal alanlarda safra duktus hasarı ve fokal hafif orta derecede makroveziküler steatozudur. Devam eden interfaz hepatiti, ve köprüleşme nekrozu progresif karaciğer hasarının habercileridir. Geri dönüşsüz karaciğer hasarının göstergesi, fibröz doku birikimidir. Zamanla periportal fibrozis gelişir ve bunu lobüller arasındaki fibröz septaların birleşmesi izler (köprüleşen fibrozis) (27).

Nekroinflamatuvar karaciğer hasarı, serum ALT düzeyleri, serum HCV RNA ile fibrozun genişliği arasında çok az bir korelasyon vardır. O yüzden karaciğerin hasarını en iyi gösteren karaciğer biyopsisidir (51).

HCV, doğal immün yanıtta çeşitli yollarla kurtulmaya çalışır. İlk olarak HCV serin proteazı NS3/4A, IFN üretimini baskılar. Bunu, IFN üretimine aracılık eden IFN yanıt faktörü-3'ü engelleyerek yapar. İkinci olarak E2 ve NS5A'nın spesifik sekansları, protein kinazı (PKR) inhibe eder. Antiviral ve antiproliferatif özellikleri olan PKR engellenmiş olur. Üçüncü olarak spesifik HCV proteinleri, NK hücrelerini inhibe eder. In vitro olarak yüksek konsantrasyonda HCV E2 proteini, NK hücrelerinin fonsiyonlarını inhibe etmiştir. Ayrıca HCV ile infekte hastalardan elde edilen NK hücrelerinin dendritik hücreleri aktive etme yeteneklerinin bozulduğu gösterilmiştir (26,53).

#### **2.2.5.1. Hücresel İmmün Yanıt**

Akut hepatit C enfeksiyonu sonrası iyileşen hastaların ortak özellikleri, erken, belli bir düzeyin üzerinde ve multispesifik T hücre yanıtlarının olmasıdır.

Aksine bu bağışık yanıtın zayıf ve yeterli zamanda ortaya çıkmadığı hastalarda ise persistan enfeksiyon ve kronik hepatit gelişmektedir. Kronik hepatit gelişenlerde hücresel immün yanıt zayıftır, HCV'ye özgün değildir ve yeterli süre devam etmez (26,51).

İyileşen hastalarda saptanabilir ölçüde CD4+ T hücre cevabı bulunurken, CD8+ T hücre cevabı yoktur. Tersine persistan enfeksiyonu olanlarda da periferik kanda belirgin CD84 hücre cevabı bulunurken, CD4+ hücre cevabı yoktur (52).

HCV'ye özgü CD38+, CD8+ T lenfositlerin, karaciğer hücrelerinin parçalanmasına ve hepatite yol açtığı, CD38- CD8+ T lenfositlerin ise interferon gama üreterek virüsü sitolitik olmayan yollarla temizlediği gösterilmiştir (54).

Edinilmiş immün yanıtta defekt, HCV'nin kronikleşmesinden sorumlu en önemli faktördür ve değişik mekanizmalarla oluştuğu düşünülmektedir:

1. HCV, dendritik hücrelerin allo-stimulatuvar yeteneğini bozar (41,75)
2. HCV, yüksek replikatif hızına bağlı olarak immün yanıtta kurtulabilir (75)
3. HCV'ye özgü T hücrelerinin farklılaşması tam değildir ve fonksiyonlarında defektler vardır (26,55).

CD8 T hücrelerindeki yetersizlik, enfeksiyonun ilk evresindeki IL-2 eksikliğine bağlanmıştır. IL-2 lenf bezinde CD4 T hücreleri ve dendritik hücrelerce üretilir. HCV kor proteininin IFN- $\gamma$  ve IL-2 üretimini inhibe ettikleri gösterilmiştir. IL-12 üretimini, makrofaj ve T hücreleri üzerindeki kompleman reseptörüne bağlanarak inhibe etmektedir (41). HCV ile sürekli karşılaşan bireylerde Th ve Tc yanıtlarında sürekli bir uyarım olduğu gösterilmiştir (51).

#### **2.2.5.2. Humoral İmmün Yanıt**

Genellikle 7-31 hafta sonra HCV'ye özgül antikorlar serumda saptanabilir düzeye çıkar. Bu antikorlar iyileştikten 10-20 yıl sonra kaybolabilir. HCV'ye karşı humoral immün yanıt, HCV'nin kor, zarf, NS3 ve NS4 proteinlerindeki epitoplara hedefler (56).

Farklı quasispecies için etkili nötralizasyon yeteneği olan antikorların ortaya çıkması 6–12 ay alabilir. Őaşırtıcı olarak, yüksek antikor değerleri enfeksiyonu kronikleşenlerde gözlenirken iyileşmiş hastalarda bu antikorlar negatif kalmaktadır. Bu durum, mutant virüslerin immün yanıtta kaçışının bir bulgusudur. HCV enfeksiyonunu eradike etmeyi başarmış hastalarda bile re-enfeksiyon gelişebilir. HCV ömür boyu kalıcı bağışıklık bırakmaz (57).

HCV'nin immun yanıtta nasıl kaçtığı halen tam olarak bilinmemektedir. E2 proteininin HVR1 bölgesi nötralizan antikorların major hedefi olarak tanımlanmıştır. HVR1'in çok değişken olması bağışık yanıtta kaçabilen türümsülerin ortaya çıkmasına neden olur (58).

Zarf glikoproteinlerinin başka bazı dizilerini hedefleyen nötralizan antikorlar da meydana gelmektedir. Rekombinant zarf glikoproteinlerinin memeli hücrelerinde eksprese ettirilmesi ile hazırlanan aşılarla yanıt olarak ortaya çıkan özgül antikorların şempanzeleri düşük doz homolog HCV ile enfeksiyondan koruduğu gösterilmiştir (58).

### **2.2.6. KLİNİK**

HCV ile infekte kişilerin %55-85'inde enfeksiyon kronikleşir. Hastaların çoğunda akut hepatit geçirme öyküsü ve herhangi bir yakınma yoktur. En sık bildirilen semptom yorgunluktur. İştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı, kaşıntı, eklem ağrısı, bulantı gibi semptomlar da görülebilir. Serum ALT düzeyi genellikle normalin 3 katını geçmez ve karakterisik olarak dalgalı seyreder (5,52,59)

Kronik hepatit C'nin en iyi prognostik göstergesi karaciğer histolojisidir. Hafif nekroz ve inflamasyonu, sınırlı fibrozisi olan hastaların prognozu oldukça iyidir. Orta ya da şiddetli nekroinflamasyonu olan hastalarda 10-20 yılda siroza ilerleme ihtimali yüksektir. Kompanse siroz gelişen olgularda 10 yıllık yaşam oranı %80, mortalite ise yılda %2-6 oranındadır. Bunların yılda %4-5'inde dekompanseasyon, %1-4'ünde ise HCC gelişir (52,54,59).

Bir kez siroz geliştikten sonra HCV ile infekte kişilerin %10-20'si klinik olarak 5 yıl içinde asit, ösefagus varisi, koagulopati, ensealopati veya hepatoselüler karsinom ile dekompanse hale gelir (52).

## **2.2.7. TANI**

### **2.2.7.1. Seroloji**

HCV infeksiyonlarının tanısı için bu gün kullanılan en pratik yöntem antikor aramasıdır (52). İlk kullanılan yöntem anti-HCV Ig M'ye yönelik Enzim immunoassay (EIA)'dir. Genom yapısal ve yapısal olmayan proteinlere ayrılan 3011 ile 3033 aminoasitten oluşan polyproteini kodlar. Bu proteinlerin değişik epitoplarına karşı antikorları saptayan 3 kuşak EIA yöntemi geliştirilmiştir (45,60).

Özgüllüğü çok yüksek, duyarlılığı %97 civarında olan 3. kuşak EIA yöntemi akut HCV infeksiyonunda 2 ayda pozitifleşmektedir. Yüksek risk gruplarında yapılan taramalarda 1. ve 2. kuşak anti-HCV EIA testi pozitifliklerinin 'recombinant immunoblot assay' (RIBA) ile doğrulanması önerilmektedir. KHC tanısı için anti HCV pozitifliği yeterli değildir, nükleik asit testleri gereklidir (52).

### **2.2.7.2. Nükleik asit testleri**

Kalitatif, kantitatif ve genotiplendirme yöntemleri ile HCV RNA araştırılır. Kalitatif yöntemlerde hedef bölge 'klasik' PCR, 'real time' PCR veya 'Transkripsiyon-mediated Amplifikasyon' (TMA) yöntemlerinden birinin kullanılarak amplifiye edilir. Amplifikasyon (kompetitif PCR veya real-time PCR) veya sinyal amplifikasyon yöntemleri (branched DNA (bdNA) yöntemi) ile hedef kantitatif olarak saptanır (45,52).

## **2.2.8. TEDAVİ**

Kronik HCV infeksiyonunda hedef dekompanse siroz ve hepatoselüler kanser gelişimini önlemektir. Standart tedavide Peginterferon alfa 2a ya da 2b ve ribavirin kullanılmaktadır. Bu kombine tedavinin uygulanması ile birlikte HCV infeksiyonlarının antiviral tedaviye uzun süreli yanıt oranları %40 'a yükselmiştir.



Genotip 1 hastalarında %50–60, genotip 2 ve 3 hastalarında ise % 80–90 tedavi yanıtlarına ulaşılabilmektedir (2).

Tedavinin 12. haftasında HCV RNA negatifleşmesi veya en az 2 log düşmesi “Erken viral yanıt” olarak değerlendirilir. Tedavi süresi genotip 1 hastalarında 48 haftaya, genotip 2 ve 3 hastalarında 24 haftaya tamamlanır. Onikinci haftada PCR ile HCV RNA 2 log düşmüş hastalarda da tedaviye devam edilerek 24. haftada HCV RNA değerine tekrar bakılır. HCV RNA halen pozitif ise kalıcı yanıt beklenmez. Tedavi sonlandırılarak, hasta tedaviye yanıtı kabul edilir. Bu hastalarda 24. haftada HCV RNA negatifleştiyse genotip 1 hastaların tedavileri 48 haftaya tamamlanır. Tedavi sonunda HCV RNA PZR düzeyi halen negatif olan hastalar "tedavi sonu yanıtı" elde edilen hasta grubunu oluşturur. Tedavinin bitiminden 24 hafta sonra, HCV RNA negatif kalmaya devam ederse “kalıcı viral yanıt” varlığından bahsedilir (60).

Hastaların yaklaşık olarak yarısında tedaviye kalıcı yanıt elde edilememektedir. Tedavinin maliyeti yüksektir ve ciddi yan etkiler nedeniyle bazı hastalarda kullanılamamaktadır. NS3/4A Serin Proteaz inhibitörleri (PIS), NS5B RNA dependent RNA polimeraz inhibitörleri gibi yeni ajanlar üzerindeki çalışmalar devam etmektedir (4,5).

### **2.3. KARACİĞER BİYOPSİSİ**

Kronik viral hepatitlerin değerlendirmesinde karaciğer biyopsisinin amaçları; klinik tanının histolojik olarak doğrulanması, nekroinflamasyon ve fibrozis derecesinin belirlenmesi, eşlik eden diğer patolojilerin değerlendirilmesi ve tedaviye cevap derecesinin saptanmasıdır HBV ve HCV infeksiyonlarında karaciğer biyopsisi tedavide karar verdirebilir. Bazı istisnaların dışında karaciğer biyopsisi tedaviden önce yapılmalıdır (61,62).

Histopatolojik inceleme, fibrozis ve nekroinflamasyonun şiddetinin belirlenmesinde altın standarttır. Diğer hepatit etkenlerinin ekarte edilmesinde de önemlidir. Karaciğerdeki fibrozis ve nekroinflamasyon düzeyi çeşitli skorlama sistemleriyle derecelendirilmiştir. Fibrozis derecesinin belirlenmesi tedavi

açısından önemlidir. ALT'si normal olan kişilerde de karaciğer histolojisine bakılması önerilmektedir. Çünkü bu hastalarda ilerlemiş fibrozisin gelişebileceği gösterilmiştir (54).

Deneyimli ellerde oldukça güvenli olan perkütan karaciğer biyopsisi en basit, en hızlı ve en sık tercih edilen yöntemdir. Gelişen komplikasyonların yaklaşık %60'ı ilk iki saat, %96'sı ise ilk 24 saat içinde gerçekleşmektedir. Sorun gözlenen hastaların %2-3'ünde, sıklıkla ağrı ve hipotansiyon nedeni ile hastaneye yatırma gereksinimi ortaya çıkmaktadır (63). Çeşitli geniş serilerde mortalite ortalama %0.01, komplikasyon ise %0.06–0.32 civarındadır (64).

Komplikasyonlar, ciddi ya da önemsiz sorunlar olarak iki başlık altında toplanabilir. Önemsiz kabul edilen sorunlar, uygulama bölgesinde rahatsızlık hissi ve ağrı, geçici hipotansiyon (vazovagal) olarak tanımlanabilir (63).

Vakaların yaklaşık dörtte birinde sağ üst kadran veya sağ omuz bölgesinde ağrı oluşmaktadır. Genellikle soluk alma ile artan, orta şiddette, kısa süreli ve künt bir ağrı olarak tanımlanabilir. Devam eden karın ağrısı kanama veya peritonit gibi daha ciddi bir komplikasyonun uyarıcısı olabilir.(52,63,64)

Karaciğer iğne biyopsisi (KCİB) uygulamasında karaciğer içine hafif düzeyli bir kanama olması mutadadır. Yoğun kanama ciddi komplikasyonlar içerisinde en sık karşılaşılan sorundur. KCİB esnasında derin bir soluk alınması sonucu hepatik arter veya portal ven hasarına bağlı batın içi kanamalar olabilir. Karaciğer içine yada safra yollarına (hemobilia) kanamalar oluşabilir (63,64).

Safra peritoniti kanamadan sonra ikinci sırada görülen sorundur. Görülme oranı % 0.09 olarak kaydedilmiştir. Vakaların % 6-14'ünde geçici bakteriyemi gelişir. Pnömotoraks % 0.0078, hemotoraks % 0.063 oranında gelişebilir. Cilt altı amfizemi, periton ve srotumda hava birikmesi, diafram altı apse, karsinoid krizi, kist hidatiğe bağlı anaflaksi, hemobilyaya bağlı pankreatit, organ yaralanmaları, arteriovenöz fistül görülebilecek diğer komplikasyonlardır (52,63,64).

Koopere olamayacak hastalarda, hastanın rıza göstermemesi durumunda, kanama diyatezleri, son 7 gün içinde aspirin, nonsteroid antiinflamatuvar veya antiagregan kullanımı, ekstrahepatik biliyer obstrüksiyon, karaciğerde biyopsiye engel olacak kist, hemanjiom gibi yapıların bulunması, sağ akciğerde pnömotoraks, ampiyem varlığında karaciğer biyopsisi yapılmamaktadır (64).

HCV infeksiyonunda biyopsi yapılmadığında, fibrozu değerlendirmek için kollajen sentez ürünleri ve kollajen III aminoterminal propeptit (PIIINP), tip IV kollajen, ekstrasellüler matriks enzimleri gibi kollajen yıkım ürünleri kullanılmıştır. Bu parametrelerin hiçbiri karaciğer fibrozunu değerlendirmede yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildir. Tek başlarına kronik HCV infeksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılmamaktadır (52).

FibroTEST ve ActiTEST son yıllarda geliştirilmiştir. FibroTEST fibroz skorunu, ActiTEST ise inflamasyon ve nekroz derecesini belirler (52).

Hepatik elastografi ilk kez Fransa'da uygulanan bir tekniktir. Karaciğerin elastisitesini, fibrozun bir fonksiyonu gibi ölçen 'fibroscan' adı verilen bir prob geliştirilmiştir (52).

Bugün için biyokimyasal ve hematolojik testler veya bunların kombine değerlendirilmeleri ile geliştirilen testler HBV infeksiyonunda karaciğer biyopsisinin yerine kullanılmamaktadır (61,62)

Karaciğer biyopsisi değerlendirilirken grade ve evreleme kullanılır. Grade; nekroinflamatuvar lezyonlar, hepatosellüler hasar, inflamatuvar olayın yaygınlığı ve lokalizasyonunu gösterir. Hepatosellüler hasarın bölgesi ve derecesi belirlenir. Tablo V'te Knodell, Tablo VI'da Ishak gradelemesi gösterilmiştir.

Tablo-V. Modifiye Knodell Gradelemesi.

Knodell	Skor
Periportal/köprüleşme iltihap	0-10
intralobuler nekroz ve dejenerasyon	0-4
portal iltihap	0-4

Tablo-VI. Ishak Gradelemesi.

Ihsak	Skor
Periportal/periseptalin terfaz hepatit (piece-meal nekroz)	0-4
Konfluent nekroz	0-6
Fokal nekroz, apoptoz, fokal iltihap	0-4
Portal iltihap	0-4

Evre ise; yapısal değişiklikler, fibrozis varlığını, yaygınlığı ve siroz varlığını gösterir. Tablo VII’de evreleme sistemleri gösterilmiştir. Skorlama sistemlerinde, dereceleme portal inflamasyon, “interface” hepatit (güve yeniği nekrozu) ve lobüler hepatit gibi alt kategorilere ayrılırken, evrelemede tek kategori üzerinden değerlendirme yapılır (65-67).

Tablo-VII. Kronik Hepatit Evrelemesi.

Fibrozis	Knodell	Metavir	Ishak
Yok	0	0	0
Portal (az)	1	1	1
Portal (çok)	1	1	2
Periportal	1	1	2
Köprü (seyrek)	3	2	3
Köprü (sık)	3	3	4
Siroz inkomplet	4	4	5
Siroz komplet	4	4	6

#### 2.4. LEPTİN, ENDOGLİN VE İMMUNGLOBULİNLER

Leptin, genellikle matur adipositler tarafından salgılanan ve hipotalamustaki reseptörlerine bağlanan bir hormondur. Leptin az miktarda da gastrik, fundus epitelyumu, barsak, plasenta, iskelet kası, meme epitelyumu ve beyinden de salınır. Adipositler leptini doku özelliği ve nutrisyonel durum ile

doğru orantılı olarak salgırlar ve subkutan adipoz dokudan visseral adipoz dokuya göre daha fazla leptin salgılanır. Enerji depolarının yeterliliği sırasında leptin düzeylerinin yükselmesinin nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte insulinin önemli rolü olduğu düşünülmektedir (68).

Leptin salgılanmasını düzenleyen başka faktörler de vardır. Leptin salınımı insulin, glukokortikoidler, TNF- $\alpha$ , östrojenler tarafından arttırılırken,  $\beta$ -3 adrenerjik aktivite, androjenler ve büyüme hormonu tarafından azaltılır (68). Leptin'in dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır ve pulsatif olarak yemeklerden 2-3 saat sonra salgılanır. Diurnal bir ritmi vardır ve sabah erken saatlerde pik yaparken, öğleden sonra en düşük düzeye iner. Serum düzeyleri kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir. Bu durum kadınlarda yağ dokusu fazlalığı ve cilt altı/visseral yağ oranının daha fazla olması ile açıklanmaktadır. İnsulin, glukokortikoidler ve prolaktin leptin sentezini stimüle ederken, tiroid hormonları, büyüme hormonu, somatostatin, serbest yağ asitleri, uzun süre soğuğa maruz kalma ve katekolaminler leptin üzerinde inhibitör etki gösterirler (69).

Leptin reseptörleri hem santral sinir sistemi hem de periferik dokularda bulunur. Pek çok etkisi hipotalamik yollar aracılığıyla gerçekleşir. Leptin esas olarak enerjinin yeterli olduğunun sinyali olarak işlev görür (68).

Leptinin metabolik sendromda oynadığı anahtar rol kronik karaciğer hastalıklarında özellikle HCV infeksiyonunda leptin düzeylerini araştıran çalışmalar yapılmasına yol açmıştır. Leptinin karaciğerde profibrojenik bir rol oynadığı düşünülmektedir (18).

Leptin immun sistem üzerinde etkilidir. Makrofajların fagositik fonksiyonunu arttırır. Polimorfonükleer lökositlerin kemotaksisini arttırır. Ayrıca natural killer hücrelerin olgunlaşmasını uyararak proinflamatuvar bir sitokin olarak işlev görür. Makrofajlardan reaktif oksijen radikallerinin üretimini arttırır. Ratlara leptin enjeksiyonu sonrası serum TNF- $\alpha$  seviyeleri düşer (70).

Leptinin metabolik sendromda oynadığı anahtar rol, kronik karaciğer hastalıklarında, özellikle HCV infeksiyonunda leptin düzeylerini araştıran çalışmalar yapılmasına yol açmıştır. Karaciğerde profibrojenik bir rol oynadığı düşünülmektedir (71). Hepatik stellat hücrelerde leptin üretiminin arttığı ve hepatik leptin seviyeleri ile fibrotik sürecin korele olduğu gösterilmiştir (72).

Leptin eksikliği olan farelere hepatotoksik ajan verildiğinde kontrol grubuna göre daha az fibrozis gelişmiştir (73). Karaciğer yağlanması durumunda leptinin arttığı gösterilmiştir. Ancak KHC hastalarıyla ilgili değişik sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda arttığı gösterilirken bazılarında azaldığı ya da değişmediği bildirilmektedir (18, 74,75).

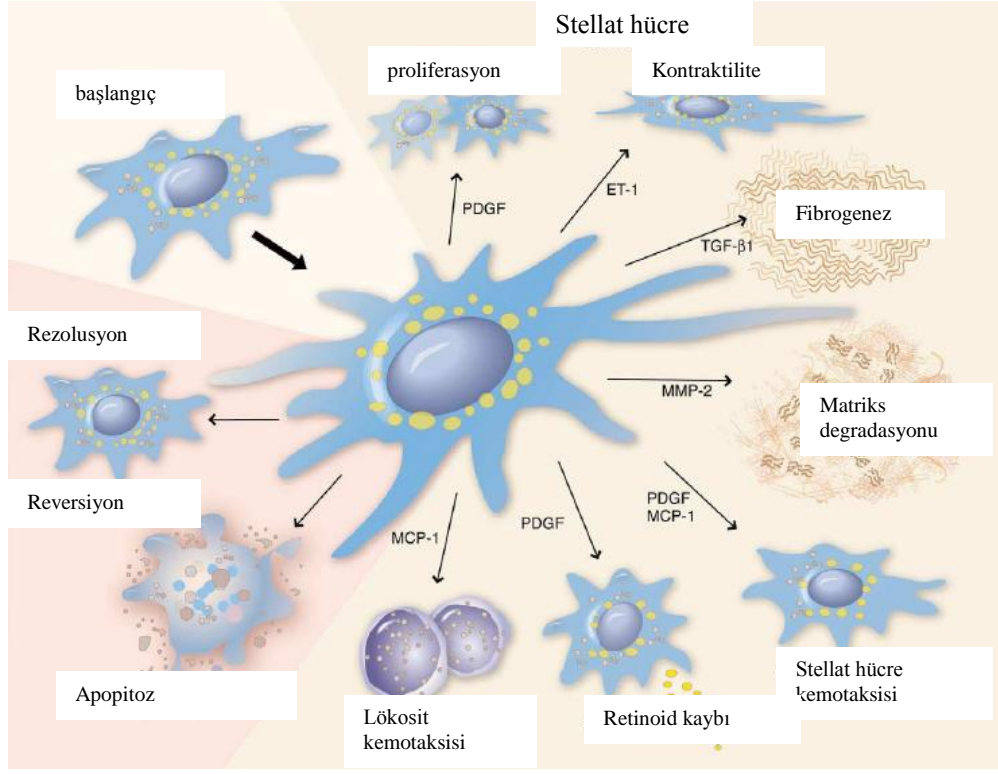
TGF- $\beta$ ; makrofajlar, endotel, lenfositler, fibroblastlar, osteoblastlar ve trombositler tarafından yapılır. Fibroblast kemotaksisi ile hücrelerden kollajen ve fibronektin yapımını uyarır. TGF-  $\beta$ 'ın çeşitli izomerik formlarından biri olarak bilinen TGF- $\beta$ 1 karaciğer fibrozisinde rol oynayan multifonksiyonel sitokinlerden birisidir (10). Hepatik stellat hücreleri en önemli TGF- $\beta$ 1 kaynağıdır (13).

Matrikste ekstraselüler matriks proteinlerinin (kollajen, fibronektin ve proteoglikanlar) transkripsiyon, sentez ve salınımlarında görev alır (11,12).

TGF-  $\beta$ 1 karaciğer rejenerasyonunda hepatosit proliferasyonunu inhibe eder ve karaciğer sirozunda hepatositler tarafından ECM proteinlerinin üretimini stimüle eder. Genellikle immünitinin negatif regülasyonunu sağlar. İnflamasyonun şiddetlenmesinde görev alır. Fibroblast çoğalmasını ve revaskülarizasyonu indükleyerek, yara iyileşmesinin hızlanmasına neden olur. Fibrozis gelişimine yol açar ve ECM'in regülasyonunu sağlar (14).

Fonksiyonlarını tip I, tip II ve endoglini içeren spesifik reseptörleri kullanarak düzenler (14).

Şekil 4. Hepatik stellat hücre (76)



Endoglin (TGF- $\beta$ 1 co-reseptörü), 180 kDa ağırlığında homodimerik yapıda bir transmembran glikoproteinidir, TGF- $\beta$ 1 reseptör kompleksi ile ilişkilidir. TGF- $\beta$ 1'e karşı yüksek afinitesi olan endoglin önemli fonksiyonlarda rol alır. In vitro şartlarda birçok hücrede TGF- $\beta$ 1'e bağlı hücre cevabını bu protein ayarlar. Vasküler remodelling ve anjiogenik süreçte merkezi bir rol alır (9).

Stellat hücreler, disse aralığında hepatositlerle endotel arasında yerleşmiş sitokin ve büyüme faktörü sentez ve sekresyon kabiliyetine sahip özelleşmiş hücrelerdir. Stellat hücrelerin fibrojenik, proliferatif ve kontraktil özellikler taşıyan hücre tipine transdiferasyon yeteneği mevcuttur ve yapılan çalışmalar bu yeteneğin, karaciğer hasarındaki fibrotik cevabın çekirdeğini oluşturduğunu göstermektedir. Hepatik stellat hücrelerin myeloblast benzeri fenotipe değişimi hepatic stellat hücre aktivasyonu olarak tanımlanır. Aktive olduklarında karaciğer fibrozisinden sorumlu ekstrasellüler matris protein ve kollajen sentezlerler.

Oksidatif stres, TGF- $\beta$ 1, CTGF (connective tissue growth factor) gibi moleküller stellat hücreleri aktive edebilir. TGF- $\beta$ 1, stellat hücrelerini miyofibroblast benzeri hücrelere dönüştürmekte ve bu da direkt olarak tip 1 kollajen sentezinin artması ile sonuçlanmaktadır (77). Şekil 5'te çeşitli etyolojilere bağlı karaciğer fibrojenesis basamakları şematize edilmiştir.

Stellat hücreler; antijen sunumu için gerekli olan membran proteinlerinin ekspresyonu ile immunolojik olaylarda rol almaktadır. Aktive stellat hücreler yabancı molekülleri ve apoptotik hepatositleri içine alır (78).

Shen ve arkadaşları farelerdeki hepatik stellat hücrelerin üzerindeki immunglobulin reseptörleri ile ilgili bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada stellat hücrelerin üzerinde IgG'nin Fc fragmanına karşı reseptörler bulunduğu, IgG'nin stellat hücre diferansiyasyon ve proliferasyonunu düzenlediği ve IgG'nin stellat hücre aktivasyonda ve fibrojenesisde rol oynadığı belirtilmiştir (79).

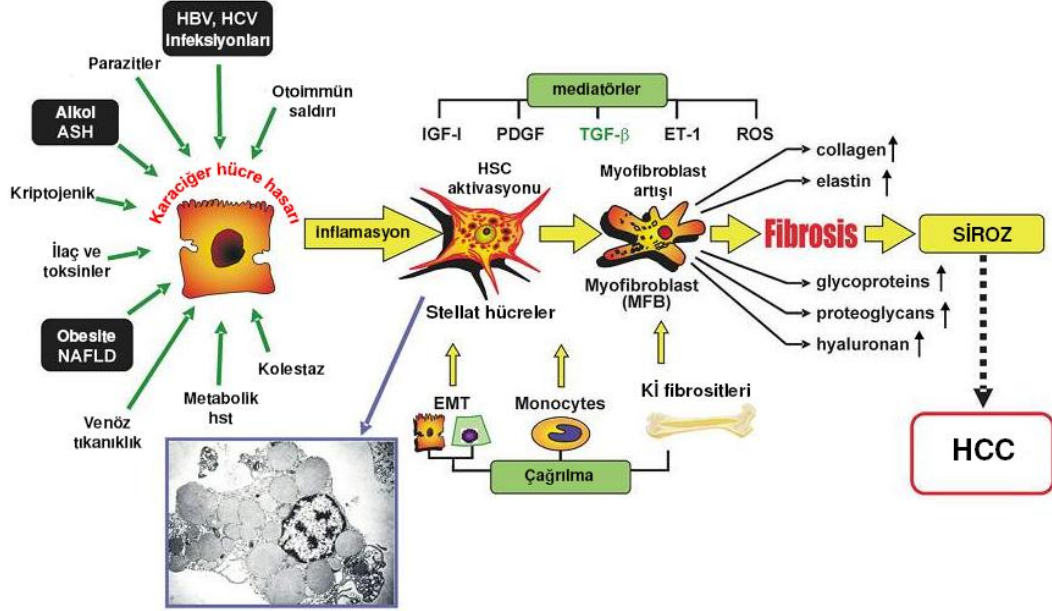
Hipergamaglobulinemi, farklı etyolojilere bağlı sirozlu hastalarda (%67) ortak bir bulgudur (80). Kronik karaciğer hastalığında refleks antijenik uyarıya bağlı olarak B hücrelerinden spontan olarak IgG sentezinde artış olduğu düşünülmektedir (81). Kronik karaciğer hastalıklarında karaciğerin anatomik yapısı bozulur ve buna bağlı mikrosirkülasyonda değişiklikler gelişir ve serum immunglobulinlerinin dolaşımdan retikuloendotelial sisteme çekilmesinde aksaklıklar oluşabilir. Bunun mekanizması Kupffer hücrelerinin portal venöz sisteme dağılan antijenleri temizleme kapasitesinin azalmasıdır. Bunun sonucunda sistemik sirkülasyonda antijen miktarının artışına paralel olarak antikor üretiminde de artış olur. Bu sebeple artmış immunglobulin düzeyleri sirozun nedeni değil sonucu olabilir (82). Şekil 5'te çeşitli nedenlere bağlı karaciğer fibrojenesis mekanizmaları şematize edilmiştir.

Artmış serum immunglobulinleri ayrıca kistik fibrozis, idiopatik pulmoner fibrozis, retroperitoneal fibrozis, endomyokardiyal fibrozis, ve nonsirozik portal fibrozis gibi non inflamatuvar fibrotik hastalıklarda da yüksek saptanmaktadır. Bu



nedenle immunglobulinlerin fibrojenizisile direk iliřkili olabileceęi dūřunūlmūřtur (82).

şekil 5. Çeşitli etyolojilere bağlı karaciğer fibrojenizisi



Karacięer fibrozisinde stellat hūcrelerin önemli rol aldıęı bilinmektedir. IgG, hepatik stellat hūcrelerin proliferasyonunu uyarır, dūz kas alfa aktin'in ekspresyonuna (stellat hūcrenin myofibroblastta transformasyonu) neden olur (72). Bunun sonucunda ekstraselūler matriks ūretimi artar. İmmunglobulinlerin hepatik fibrojeniziside direkt etkili olabileceęi dūřunūlmūřtur.

### III-GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, 1 Ocak 2007- 30 Haziran 2008 tarihleri arasında yürütülecek prospektif bir çalışma olarak planlandı. Çalışmaya Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD polikliniği ve Gastroenteroloji AD polikliniğine başvuran KHB ve KHC tanısı alan hastalar dahil edildi.

Çalışmaya alınan hastalar 2 grupta toplanmıştır. I. grup; transaminaz yüksekliği saptanan, en az 6 aydır HBsAg ve anti HBcIgG (+), HBV DNA (+) olup karaciğer biyopsisi ile kronik hepatit araştırılacak olan hastalar ile oluşturuldu.

II. grup; transaminaz yüksekliği saptanan, en az 6 aydır anti HCV (+), HCV RNA (+) ve karaciğer biyopsisi ile kronik hepatit araştırılacak olan hastalardan oluşturuldu.

III. grup; HBV ve HCV serolojisi negatif, transaminaz değerleri normal sınırlarda olan, sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubudur.

Çalışmaya daha önceden KHC yada KHB nedeni ile tedavi almış olan hastalar, 18 yaşın altındaki hastalar, DM tanısı ile izlenen hastalar, HCV ve HBV koinfeksiyonu ya da başka bir viral hepatit veya otoimmün karaciğer hastalığı olanlar, kortikosteroid, metformin gibi insulin metabolizmasını etkileyen bir ilaç, alkol kullananlar, böbrek yetmezliği, ciddi otoimmün hastalık, ciddi kardiyovasküler veya pulmoner sistem hastalığı veya başka herhangi bir ciddi sistemik hastalığı olanlar, hipergamaglobulinemi ile ilişkili inflamatuvar ve metabolik hastalıkları olan ve konjenital Ig eksiklikleri olan hastalar dahil edilmedi.

Çalışma gruplarının demografik verileri, yaşları, cinsiyetleri, vücut kitle indeksi (Body Mass Index, VKİ), infeksiyonun süresi, yandaş hastalıkları ve

biyokimyasal verileri kaydedildi. Tümünün öyküsü incelendi ve fizik muayeneleri yapıldı.

Tüm çalışma gruplarından 12 saatlik açlık sonrasında; I. ve II. gruptan ise karaciğer biyopsileri ile eş zamanlı olarak kan alındı. Kan numunelerinin serumları 5000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek ayrıldı. Serumlar 3 ayrı parçaya ayrılarak testlerin yapılacağı tarihe kadar -80°C'de saklandı. Çalışma günü serumlar oda ısısında bir kez bekletip, erimeleri sağlandıktan sonra, bütün çalışma gruplarında, endoglin, leptin ve immunglobulinler çalışıldı.

İmmunolojik parametreler; serum globulini, IgG, IgA ve IgM seviyeleri nefelometrik yöntemle, serum endoglin düzeyleri, ELISA (quantikine human endoglin kiti; R&D Systems Inc, Minneapolis, MN, USA) yöntemi ile serum leptin düzeyleri, ELISA (Leptin kiti; DRG Instruments GmbH, Germany) yöntemi ile araştırıldı.

Serolojik ve biyokimyasal bulguları ile kronik hepatit düşünülen I. ve II. gruptaki hastaların tümüne, histolojik parametrelerin belirlenmesi amacıyla, karaciğer biyopsisi yapıldı.

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD'da aynı patolog tarafından değerlendirilen örnekler Knodell ve Ishak Evreleme Sistemleri ile evrelendirilerek karaciğer fibrozis düzeyleri belirlendi. Kullanılan hepatit evreleme sistemi Tablo VIII'de gösterildi.

Grup I ve II'deki hastalar karaciğerdeki fibrozis skorlarına göre orta ve ağır fibrozisli olmak üzere 2 subgruba ayrıldı. Fibrozis skoru 0, 1, 2 ve 3 saptanan hastalar; hafif-orta fibrozis, 4, 5 ve 6 saptanan hastalar; ileri derece fibrozis subgrupları olarak belirlendi.

Tablo-VIII. Kronik Hepatit Evreleme Sistemleri.

Fibrozis	Knodell	Ishak
Yok	0	0
Portal (az)	1	1
Portal (çok)	1	2
Periportal	1	2
Köprü (seyrek)	3	3
Köprü (sık)	3	4
Siroz inkomplet	4	5
Siroz komplet	4	6

Çalışma sonunda I. ve II. gruptaki hastaların histopatolojik bulguları ile endoglin, leptin ve serum immunglobulinleri arasındaki ilişki araştırıldı.

### 3.1. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular istatistiksel olarak değerlendirilirken, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 11.5 programı kullanıldı. Verilerin normal dağılım kontrolünde Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Grupların karşılaştırılmasında, normal dağılan verilere Student-t testi, dağılmayanlara ise Mann-Withney U testi uygulandı. Alfa yanılma payı 0.05'ten küçük olan p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## IV-BULGULAR

I. grupta; 14'ü kadın (%35,9), 25'i erkekten (%64,1) oluşan 39 kişi çalışmaya alındı. I. grupta yaş ortalaması  $38,46 \pm 2,07$  olarak bulundu. Bu grubun vücut kitle indeksi (Body Mass Index, VKİ)  $27,46 \pm 0,72$  kg/m<sup>2</sup> olarak hesaplandı.

II. grupta; 23'ü kadın (%74,2), 8'i erkekten oluşan (%25,8) 31 kişi çalışmaya dahil edildi. Bu grupta hastaların yaşları  $50,10 \pm 2,15$  idi. Vücut kitle indeksi (Body Mass Index, VKİ) ortalaması  $28,54 \pm 0,64$  kg/m<sup>2</sup> idi.

Kontrol grubu (III. grup); 18'i kadın, 17'si erkek 35 kişiden oluşturuldu. Yaş ortalaması  $47,11 \pm 2,33$  ve VKİ ortalaması  $28,51 \pm 0,85$  olarak saptandı.

Çalışma gruplarının demografik bilgileri ve laboratuvar bulguları Tablo-IX ve Tablo-X'da özetlendi. I. ve II. gruplar ile III. grup arasında VKİ açısından istatistiksel fark bulunmadı.

Tablo-IX. Çalışma gruplarının demografik özellikleri

	I.Grup (n=39)	II. Grup (n=31)	III. Grup (n=35)
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	14/ 25	23/ 8	18/17
Yaş ortalaması (yıl)	$38,46 \pm 2,07$	$50,10 \pm 2,15$	$47,11 \pm 2,33$
Vücut kitle indeksi ortalaması (kg/m <sup>2</sup> )	$27,46 \pm 0,72$ *(p=0,350)	$28,54 \pm 0,64$ *(p=0,975)	$28,51 \pm 0,85$

\*Bağımsız örneklem t- testi

Tablo-X. Çalışma gruplarının laboratuvar bulguları

	I. Grup (n=39)	II. Grup (n=31)
HBeAg (+) / AntiHBe (+) (n)	7 / 32	
AST (U/L)	58,84 ± 8,87	57,16 ± 7,01
ALT (U/L)	92,89 ± 14,31	77,53 ± 11,10
GGT (U/L)	37,7 ± 5,99	53,8 ± 8,98
ALP (U/L)	170,39 ± 15,76	202,25 ± 21,38
Total bilirubin (mg/dl)	0,69 ± 0,05	0,78 ± 0,10
Direk bilirubin (mg/dl)	0,21 ± 0,02	0,31 ± 0,07
Albumin (g/dl)	4,45 ± 0,05	4,29 ± 0,07
Viral yük (kopya/ml)	40.000.000 ± 10.000.000	2.320.290 ± 673.038
AFP (ng/ml)	2,82 ± 0,33	5,83 ± 1,17

Çalışmada araştırılan serum parametrelerine ait labovatuvar bulguları Tablo-XI’de gösterilmiştir.

Tablo-XI. Çalışmada araştırılan serum parametrelerine ait labovatuvar bulguları.

Çalışma parametreleri	I. grup (n=39)	II. grup (n=31)	III. grup (n=35)
Globulin g/dl	3.32± 0,10	3.40±0,09	3,18±0,07
IgG (g/L)	15,86±1,01	18,35±1,49	11,1±0,50
IgA (g/L)	2,75±0,23	2,55±0,25	2,11±0,15
IgM (g/L)	1,28±0,13	1,45±0,14	1,07±0,12
Endoglin ng/ml	5,07±0,23	3,98±0,09	3,88±0,25
Leptin ng/ml	49,69±5,85	71,00±5,62	42,61±6,26

I. ve III. grup serum globulin, IgG, IgA, IgM, endoglin ve leptin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında IgG ve endoglin değerleri I. grupta anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p= 0,000 ve 0,000). Çalışma parametrelerinin karşılaştırılması tablo XII’de gösterildi.

Tablo-XII. I. ve III. grupta karşılaştırılan serum parametreleri

Çalışma parametreleri	I. grup (n=39)	III. grup (n=35)	P değeri*
Globulin g/dl	3.32± 0,	3,18±0,07	p= 0,854
IgG (g/L)	15,86±1,01	11,1±0,50	p= 0,000
IgA (g/L)	2,75±0,23	2,11±0,15	p= 0,054
IgM (g/L)	1,28±0,13	1,07±0,12	p= 0,158
Endoglin ng/ml	5,07±0,23	3,88±0,25	p= 0,000
leptin ng/ml	49,69±5,85	42,61±6,26	p= 0,256

\* Mann-Withney U testi

I. gruptaki hastaların 31'inde hafif-orta fibrozis, 8'inde ağır fibrozis saptandı. Bu gruptaki hastaların fibrozis skorlarına göre serum globulin, IgG, IgA, IgM, endoglin ve leptin düzeyleri tablo XIII'te gösterildi.

Tablo XIII- Grup I'de saptanan çalışma parametrelerinin fibrozis skorlarına göre karşılaştırılması

Çalışma parametreleri	Grup I hafif-orta fibrozis (n:31)	Grup I ağır fibrozis (n:8)	P değeri*
Globulin g/dl	3,24±0,11	3,62±0,23	p= 0,132
IgG (g/L)	15,36±1,18	17,80±1,86	p= 0,209
IgA (g/L)	2,48±0,23	3,80±0,59	p= 0,040
IgM (g/L)	1,23±0,16	1,48±0,12	p= 0,107
Endoglin ng/ml	5,12±0,27	4,87±0,53	p= 0,573
leptin ng/ml	52,90±7,03	37,2±7,51	p= 0,597

\* Mann-Withney U testi

Grup I'de hafif-orta fibrozis ile ağır fibrozisi olan hastaların çalışma parametreleri karşılaştırıldığında IgA değeri ağır fibrozisi olanlarda anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p= 0,040).

II ve III. grup serum globulin, IgG, IgA, IgM, endoglin ve leptin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında IgG, IgM, endoglin ve leptin değerleri II. grupta anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0,000 p=0,022 p=0,037 p=0,001). II. ve III. grupların çalışma parametrelerinin karşılaştırılması tablo XIV'de gösterildi.

Tablo-XIV. II ve III. grupta karşılaştırılan serum parametreleri

Çalışma parametreleri	II. grup (n=31)	III. grup (n=35)	P değeri*
Globulin g/dl	3,40±0,09	3,18±0,07	p=0,217
IgG (g/L)	18,35±1,49	11,1±0,50	p= 0,000
IgA (g/L)	2,55±0,25	2,11±0,15	p= 0,215
IgM (g/L)	1,45±0,14	1,07±0,12	p= 0,022
Endoglin ng/ml	3,98±0,09	3,88±0,25	p= 0,037
leptin	71,00±5,62	42,61±6,26	p= 0,001

\* Mann-Withney U testi

II. gruptaki hastaların 22'sinde hafif-orta fibrozis, 9'unda ağır fibrozis saptandı. Bu gruptaki hastaların fibrozis skorlarına göre serum globulin, IgG, IgA, IgM, endoglin ve leptin düzeyleri tablo XV'te gösterildi.

Tablo-XV.Grup II'de saptanan çalışma parametrelerinin fibrozis skorlarına göre karşılaştırılması

Çalışma parametreleri	Grup II hafif-orta fibrozis (n:22)	Grup II ağır fibrozis (n:9)	P değeri*
Globulin g/dl	3,29±0,09	3,67±0,19	p= 0,078
IgG (g/L)	16,48±0,97	22,92±4,36	p= 0,160
IgA (g/L)	2,36±0,26	3,02±0,59	p= 0,236
IgM (g/L)	1,41±0,24	1,45±0,14	p= 0,915
Endoglin ng/ml	3,77±0,31	4,16±0,40	p= 0,188
Leptin ng/ml	77,72±6,14	54,55±10,87	p= 0,147

\* Mann-Withney U testi

Grup II'de hafif-orta fibrozis ile ağır fibrozisi olan hastaların çalışma parametreleri karşılaştırıldığında, anlamlı fark saptanan parametre olmadı.



## V-TARTIŞMA

KHC ve KHB hastalığının en önemli komplikasyonu karaciğer fibrozisi gelişmesi ve siroza dönüşüm ile morbidite ve mortalitede artıştır. Bu infeksiyonlar halen tüm dünyada önemli halk sağlığı problemlerinden ikisidir. Fakat karaciğer fibrozisi ile ilgili hala açıklanamayan noktalar mevcuttur. (6)

Karaciğer biyopsi örneğinin histopatolojik muayenesi karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde günümüzde halen altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak pahalı bir işlemdir ve karaciğerin ufak bir alanını örneklememize yarar. Bu nedenle çeşitli şüpheler doğurur. Hastalığın progresyonunu sık sık değerlendirmek gerektiği halde, sık aralarla biyopsi genellikle klinik olarak endike değildir (83,84). Verilen tedavilerin nihai amacı histopatolojik bulgularda değişimler (gerileme) elde etmektir. Ancak biyopsinin uygulama zorluğu ve tüm karaciğer dokusu ile ilgili tam bilgi vermemesi histopatolojiyi gösterecek yeni göstergelerin aranması zorunluluğunu doğurmaktadır.

Hepatit skorlaması yarı kantitatif bir işlemdir. Çünkü lezyonlara verilen skorlar, her ne kadar sayılar ile ifade edilseler de, aslında ölçümlere değil, histolojik özelliklerin subjektif değerlendirmelerine dayanmaktadır. Bu nedenle skorlar deneyime ve kişisel özelliklere göre farklılıklar göstermektedir (85,86).

Fibrosis histolojik bir terimdir. Fibrosis karaciğerde harap olan bölgede aşırı ECM'in veya skar dokusunun varlığını gösteren, yara iyileşmesi cevabıdır (87).

ECM normal ve fibrotik karaciğerin çatısını oluşturan makromoleküllerden oluşur. Bunlar; kollajenler, nonkollajen glikoproteinler, matriks bağlayan growth faktörler, glikosaminoglikanlar, proteoglikanlar, matrisellüler proteinlerdir. Hepatik fibrosis ECM'in üretimi ve yıkılması arasındaki bir dengeyi yansıtır. Hepatik fibrosis hemen hemen bütün kronik karaciğer hastalıklarında cevap olarak ortaya çıkar. Neden ne olursa olsun karaciğer harabiyetine cevap hepatic

lobüllerin kollapsı, fibröz septaların ve hepatosit rejenerasyon nodüllerinin oluşumudur (87).

ECM'in komponentleri üretim, depolanma ve yıkılma arasındaki dengesizliğin sonucu olarak karaciğerde toplanırlar. Bu süreç bozulmuş hepatik fonksiyonun eşlik ettiği siroza kadar ilerleyebilir. Bu denge bozukluğundan siroza kadar giden süreci değerlendiren konvansiyonel biyokimyasal ve serolojik testler vardır. Ancak bunların tanı değeri sınırlıdır (87).

Sitokinler karaciğerde devam eden büyüme ve rejenerasyon, viral karaciğer hastalığı gibi inflamatuvar süreçler, karaciğer fibrozisi ve siroz gibi fizyolojik ve patolojik süreçlerin koordinasyonunu sağlar. Karaciğer büyüme ve rejenerasyonu çeşitli sitokinlerce regüle edilir (87,88).

Fibrozis gelişim sürecini gösteren sitokin ve biyokimyasal parametrelerin karaciğer biyopsisi yerine kullanılıp kullanılmayacağı ile ilgili çalışmalar vardır (81). Biz de bu çalışmada fibrozisi indirekt gösteren serum parametrelerinin karaciğerin histopatolojik incelemesinin yerine kullanılabilirliğini araştırdık.

Bu çalışmada, HBV ve HCV enfeksiyonu olan hastaların tedavi öncesi serum endoglin düzeyleri ile kontrol grubundaki sağlıklı bireylerin serum endoglin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Her iki hasta grubunda da elde edilen endoglin düzeyleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksektir ( $p=0,000$  ve  $p=0,037$ ). TGF- $\beta$ 1 co- reseptörü olan endoglin ile ilgili yapılan sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu konudaki çalışmalar çoğunlukla endoteyal hücreler, aktive makrofajlar ve fibroblastlarla sınırlı kalmıştır. In vitro şartlarda birçok hücrede TGF- $\beta$ 1'e bağlı hücre cevabını bu proteinin ayarladığı gösterilmiştir (9).

Yapılan çalışmalarda endoglin renal ve kutanöz fibrozis ile ilişkilendirilmiş, kronik progresif böbrek hastalıkları ve sklerodermada incelenen biyopsi materyallerinde bu proteinin artmış olduğu gösterilmiştir (16,17). Endoglinin fibrozisdeki rolünü savunmada bu bulgu önemlidir. Bizim çalışmamızda da

biyopsi ile fibrozisi gösterilen hastalarda (grup I ve II) kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek endoglin saptanması, kronik hepatit hastalarında bu parametrelerin fibrozis göstergesi olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Clemente ve ark. tarafından yapılan, serum endoglin düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada, KHC hastalarında serum endoglin düzeyi kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiştir. Aynı çalışmada KHC hastalarının tedavi öncesi yapılan karaciğer biyopsilerindeki fibrozis evreleri ile endoglin serum düzeyleri karşılaştırıldığında, fibrozis olanlarda ortalama endoglin düzeyi, fibrozis olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Karaciğer biyopsi örneklerinde intrahepatik endoglin ve TGF- $\beta$ 1 seviyeleri incelenmiş ve intrahepatik endoglin ve TGF- $\beta$ 1 seviyelerinin; ilerlemiş fibrozisde erken fibrozise oranla anlamlı olarak daha yüksek saptandığı bildirilmiştir (9). Ancak bizim çalışmamızda her iki çalışma grubunda da fibrozis derecesi ile endoglin arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu nedenle bizim sonuçlarımıza göre endoglin, fibrozis varlığını göstermekte faydalı ancak derecesini belirlemede yararı olmayan bir serum parametresi olarak görülmektedir.

TGF- $\beta$ 1'in karaciğer rejenerasyonunda hepatosit proliferasyonunu inhibe ettiği ve karaciğer sirozunda hepatositler tarafından ECM proteinlerinin üretimini stimüle ettiği gösterilmiştir Kanzler ve ark. tarafından KHC hastaları ve sağlıklı bireyler ile yapılan bir çalışmada, tüm hepatit C hastalarında TGF- $\beta$  serum düzeyi kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiştir. TGF- $\beta$  düzeyi, hepatit C infeksiyonuna bağlı düşük seviyede fibrozis saptananlarda, ileri derecede fibrozisi olanlara göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. TGF- $\beta$  serum düzeyleri ile karaciğer fibrozisi arasında korelasyon olduğu belirtilmiştir (89,90,91). Bu nedenle TGF- $\beta$  serum düzeylerinin KHC hastalarında karaciğerdeki fibrogenезisin tahmininde bir belirleyici olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür. TGF- $\beta$  serum düzeyleri ile endoglin düzeylerinin paralel olduğu dikkate alınırsa Kanzler ve arkadaşlarının sonucu, bizim çalışmamızla uyumlu görünmektedir.

Bozbaş ve ark. KHC'nin seyrinde TGF- $\beta$ 1'in rolünü araştırdıkları çalışmada, KHC hastalarında TGF- $\beta$ 1 düzeyini sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek saptamışlardır. Bu alışmada KHC'li hastaların tedavi öncesi yapılan karaciğer biopsilerindeki fibrozis evreleri ile TGF- $\beta$ 1 serum düzeyleri karşılaştırıldığında fibrozis olanlarda ortalama TGF- $\beta$ 1 düzeyi fibrozis olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (92). TGF- $\beta$ 1'in co-reseptörü olan endoglin de bu sitokinin arttığı durumlarda artmaktadır (9,13,14). Bu nedenle endoglin artışının gösterilmesi, indirekt olarak TGF- $\beta$ 1'in artışını gösterdiği için fibrozisi göstermede yararlı olabilir.

Endoglin, TGF- $\beta$ 1'in indirekt bir serum göstergesidir. Serumda endoglin düzeyindeki değişiklikler TGF- $\beta$ 1 ile pozitif korelasyon gösterir (9,13,14). Biz bu nedenle çalışmamızda endoglini araştırdık. TGF- $\beta$ 1'in fibrojen mekanizmasında aldığı rol ağırlıklı olarak hepatik stellat hücreler ve myofibroblastları aktive edişi ile açıklanmaktadır (93). Serumda TGF- $\beta$ 1 düzeylerinin incelenmesi karaciğer fibrozisi ile ilgili bilgi verebilir. Bizim alışmamızda da indirekt olarak TGF- $\beta$ 1 düzeylerini gösteren endoglinin I. ve II. grupta kontrol grubundan yüksek olması fibrozisi göstermesi açısından anlamlıdır.

Janczewska-Kazek ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, histopatolojik olarak karaciğer fibrozisi saptanan KHC'li hastalarda TGF- $\beta$ 1 düzeyleri fibrozis saptanmayanlardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yine aynı çalışmada TGF- $\beta$ 1'in tedavi izleminde de fibrozis göstergesi olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (94). Bizim alışmamızda da TGF- $\beta$ 1'in indirekt serum göstergesi olan endoglin düzeyleri hem KHB hem de KHC'li hastalarda kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Dolayısı ile endoglin düzeyleri de TGF- $\beta$ 1 gibi fibrozisi göstermekte kullanılabilir. Bu görüşü destekleyen bir başka alışma Verma ve ark tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada tedavi almamış KHC hastalarında TGF- $\beta$ 1 düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir (95). Çalışmada hastaların tedavi ile TGF- $\beta$ 1 düzeylerinin değişip değişmediği de araştırılmış ve yanıt alınan hastalarda TGF- $\beta$ 1 düzeylerinin de azaldığı tespit

edilmiştir. Sonuç olarak KHC enfeksiyonlu hastalarda, hastalığın izleminde TGF- $\beta$ 1'in, non-invaziv marker olarak değerlendirilebileceği, hepatit C ile ilgili karaciğer hastalığının takibinde ve antiviral tedavinin değerlendirilmesinde kullanılabileceği de belirtilmiştir (95).

TGF- $\beta$ 1'in, tedavi ile fibrozisin değişip değişmediğini izlemekte kullanılabilirliğini araştıran başka bir çalışmada, tedavi yanıtı alınan KHC'li hastalarda TGF- $\beta$ 1'in azaldığı, tedaviye cevap vermeyenlerde ise arttığı gösterilmiştir (96). Bu çalışma da TGF- $\beta$ 1'in yararlı bir fibrozis göstergesi olduğunu desteklemektedir. Literatürde TGF- $\beta$ 1'i indirekt olarak gösteren endoglinin araştırıldığı çalışma sayısı azdır. Biz bu nedenle çalışmamızda serum endoglin düzeylerini araştırdık ve elde ettiğimiz sonuç endoglinin fibrozisi gösteren indirekt serum belirleyicisi olduğu yönündedir.

Bizim çalışmamızda KHC ve KHB hastalarını karaciğer biyopsilerindeki fibrozis düzeylerine göre subgruplara ayırarak farklı fibrozis düzeylerindeki hastalarda endoglin düzeyleri de karşılaştırılmıştır. Fibrozis skorlarına göre subgruplara ayrılan hastaların kendi aralarındaki karşılaştırmada endoglin düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu nedenle endoglin fibrozisi göstermekte anlamlı, ancak derecelendirmekte anlamsız bir parametre gibi görünmektedir. Ancak çalışmamıza dahil edilen ileri evre fibrozisli hasta sayısının azlığı bu anlamsızlığın nedeni olabilir. Hafif-orta dereceli fibrozisi olan hastaların sayısı KHC'de 22; KHB'de 31 iken, ileri derecede fibrozisi olan hasta sayısı KHC'de 9; KHB'de 8'dir. Hepatik fibrogenesis dinamik bir süreç olduğu için endoglin, fibrozis gelişim oranını ve bir zaman dilimindeki hastalığın evresini değerlendirmekten çok fibrozisin var olup olmadığını göstermekte yararlı olabilir. Kesin bir yargıya varmak için daha fazla hasta sayısı ile yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

TGF- $\beta$ 1'in viral hepatitlerde fibrozisteki rolü ile ilgili çalışmaların çoğu KHC hastaları ile ilgilidir. HBV enfeksiyonu ile TGF- $\beta$ 1'in ilişkisini araştıran çalışma sayısı oldukça az sayıdadır. Calabrese ve ark. 12 KHB ve 65 KHC hastası

ile yaptıkları çalışmada karaciğerde TGF- $\beta$ 1 ekspresyonu ile inflamatuvar ve fibrozis skorları arasında belirgin bir korelasyon olduğunu gözlemlemişlerdir (97). Yine Flisiak ve ark. ile Yoo ve ark. yaptıkları çalışmalarda, HBV enfeksiyonlu hastalarda yüksek TGF- $\beta$ 1 seviyelerinin hepatik hasarın derecesi ile orantılı olduğunu göstermişlerdir. Yaptıkları hücresel deneylerde, TGF- $\beta$ 1'in hepatosit proliferasyonunu inhibe ederek karaciğer rejenerasyonu engellediğini ve ECM proteinlerinin üretimini artırarak siroza neden olduğunu açıklamışlardır (98,99). Biz çalışmamızda, KHB hastalarında da indirekt serum TGF- $\beta$ 1 göstergesi olan endoglini araştırdık. KHB hastalarında da kontrol grubuna göre anlamlı derecede yükseklik tespit ettik. Bu nedenle endoglin KHB hastalarında da fibrozisi göstermekte faydalı olabilir. Çalışmamız bu anlamda ilkler arasında olması açısından önem taşımaktadır.

İkiz ve ark. HBV ile meydana gelen farklı klinik formlarda (HBV taşıyıcılığı, akut HBV enfeksiyonu, kronik HBV enfeksiyonu, sirozlu hasta grubu ve kontrol grubunda), TGF- $\beta$ 1 serum seviyelerinin HBV enfeksiyonunun tanı ve takibinde kullanılabilirliğini araştırılmışlardır. Bu çalışmada TGF- $\beta$ 1'in serum seviyesi kontrol grubunda en düşük bulunurken sirozlu hasta grubunda en yüksek saptanmıştır. TGF- $\beta$ 1 serum seviyesinin kontrol grubunda, HBV taşıyıcılığı, akut HBV enfeksiyonu ve kronik HBV enfeksiyonlu hasta gruplarında giderek arttığı gözlemlenmiştir. TGF- $\beta$ 1'in bu sonuçlar doğrultusunda ve hepatik hasarın derecesi ile orantılı olarak arttığı, inflamatuvar olaylar ve fibrozis derecesi ile korele bir şekilde serum seviyesinin yükseldiği belirtilmiştir (100).

Serumda fibrozisi göstermek için kullanılacak indirekt parametrelerden biri leptindir. Piche ve ark. yaptığı çalışmada 77 hepatit C hastası ve 22 sağlıklı bireyde serumda leptin düzeylerini araştırmışlardır. Leptin düzeyleri hepatit C hastalarında belirgin olarak yüksek gözlenmiş ve ciddi hepatik fibrozisde leptin düzeylerinin belirleyici olabileceği belirtilmiştir. Fibrozis düzeyi arttıkça leptin düzeylerinin de arttığı saptanmıştır (101,102). Bizim çalışmamızda da KHC hastalarında leptin düzeyi kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Ancak KHC

hastalarında fibrozis derecesi ile leptin arasında ilişki bulunamamıştır. Bunun nedeni ağır fibrozisi olan KHC hasta sayısının az olması olabilir.

Bizim çalışmamıza benzer şekilde, Crespo ve ark. tarafından, 135 KHC hastası ve 75 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile yapılan çalışmada, hepatit C hastalarında plazma leptin düzeyi kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiştir. Bu çalışmada ayrıca KHC hastalarının karaciğer biyopsilerindeki fibrozis evreleri ile leptin plazma düzeyleri karşılaştırılmış ve fibrozis evresi ilerledikçe plazma leptin düzeylerinin anlamlı bir şekilde arttığı gözlenmiş ve bu bulgudan yola çıkarak leptinin karaciğer fibrozis gelişimindeki rolüne dikkat çekilmiştir (103). Cua ve arkadaşlarının 240 KHC hastası ve 75 sağlıklı kontrol grubuyla yaptıkları bir çalışmada leptin düzeyleri arasında farklılık saptanmamış ve bu bulgu HCV'nun adipositleri etkilememesi ile açıklanmıştır (104) .

Myers ve ark. tarafından 62 KHC hastası ile yapılan çalışmada serum leptin düzeyleri ciddi fibrozisten çok hepatosteatozla uyumlu bulunmuştur (105). Yine Romero-Gomez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 131 hepatit C hastasına karaciğer biyopsisi yapılmış, serum leptin düzeylerinin hepatik steatozla kolere olduğu belirtilmiştir (106). Tüm bu çalışmaların sonuçları ile benzer şekilde bizim çalışmamızda da leptin KHC'li hastalarda yüksek bulunmuş olup fibrozisle ilişkili bir serum parametresi olarak değerlendirilebilir.

HBV enfeksiyonu ve leptin arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma sayısı HCV enfeksiyonuna göre daha sınırlıdır.

Zorrafos ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada serum leptin düzeyleri KHB ve KHC'li hastalarda, sağlıklı kontrol grubu ve hepatit dışı kronik karaciğer hastalığı olan hastalardan yüksek bulunmuştur (18). Ayrıca bu çalışmada KHB ve KHC hastalarında leptin düzeyleri ile inflamatuvar skor ve karaciğer fibrozisi arasındaki korelasyon değerlendirilmiş, fakat leptin düzeyleri ve hastalığın evresi yada hastalık süreci arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda

ise KHB hastalarında serum leptin düzeyleri kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tsochatzis ve ark. hepatit B, hepatit C ve non alkolik hepatosteatoz hastaları ile yaptıkları çalışmada da leptin düzeyleri hepatosteatozlu hastalarda daha yüksek düzeyde saptanmış, fibrozis dereceleri ile leptin düzeyleri arasında anlamlı bağlantı gözlenmemiştir (107). Ben-Ari ve ark. yaptıkları çalışmada, 10 KHC ve 5 KHB hastası ile primer bilier siroz ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grupları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada hepatik hasar ve leptin seviyeleri arasında anlamlı korelasyon gözlenmemiş, leptin düzeylerinin serum triglisetid ve kolesterolünden etkilendiği belirtilmiştir (108). Giannini ve ark. yaptıkları çalışmada 48 KHC hastası ve sağlıklı kontrol grubunda leptin düzeylerinin steatoz ve fibrozisle ilişkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada yüksek leptin düzeyleri ve ciddi fibrozis yada steatoz arasında korelasyon saptanmamıştır (109).

Bölükbaş ve ark. 35 posthepatik sirozlu hasta (20'si HBV ve 15'i HCV infeksiyonuna bağlı) ile yaptıkları çalışmada serum leptin düzeylerinin 15 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubuna oranla anlamlı şekilde artmış saptandığını belirtmişlerdir (110). Bu çalışmaların sonuçları toplu olarak değerlendirildiğinde leptinin, fibrozisi göstermede endoglin kadar belirleyici olmadığı söylenebilir. Bizim çalışmamızda, 39 KHB ve 31 KHC hastasında serum leptin düzeyleri 35 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Bizim çalışmamızda da daha önceki çalışmaların çoğunda olduğu gibi KHC hastalarında serum leptin düzeyleri kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. KHC hastaları karaciğer biyopsilerinde belirlenen fibrozis skorlarına göre subgruplara ayrılarak incelendiğinde ise ciddi fibrozisi olan hastalarda hafif-orta fibrozisi olan gruba oranla serum leptin düzeylerinde artış olmadığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda da sadece KHC hastaları için anlamlı olduğu KHB hastalarında fibrozisi göstermekte yararı olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Bu nedenle her iki hepatitli hasta grubunda da leptin düzeylerinin araştırıldığı yeni çalışmalar konuya daha çok ışık tutacaktır.



Bizim çalışmamızda, serum leptin düzeyleri, KHB hastaları ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında 2 grup arasında anlamlı fark izlenmezken leptin düzeyleri ve hastalığın evresi arasında da anlamlı ilişki bulunamamıştır. Yapılan çalışmalarda, kronik viral hepatitlerde leptin düzeylerinin artmış, azalmış veya normal olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Daha önce yapılan çalışmaların çoğunda hepatit B ve C hastaları aynı hasta grubu içinde değerlendirilerek kontrol grupları ile karşılaştırılmıştır. Bu nedenle hepatit B enfeksiyonunda leptin düzeylerindeki değişikliklerle ilgili az sayıda veri olmakla birlikte genel olarak leptin düzeylerinin KHB hastalarında fibrozis için iyi bir gösterge olmadığı söylenebilir.

Leptin adipositler tarafından salgılanmakla birlikte az miktarda gastrik, fundus epitelyumu, barsak, plasenta, iskelet kası, meme epitelyumu ve beyinden de salınır. Leptin karaciğer için spesifik değildir ve salgılanması bir çok faktörden etkilenebilir. Leptin salınımı insulin, glukokortikoidler, TNF- $\alpha$ , östrojenler tarafından artırılırken,  $\beta$ -3 adrenerjik aktivite, androjenler ve büyüme hormonu tarafından azaltılır. Somatostatin, serbest yağ asitleri, uzun süre soğuğa maruz kalma ve katekolaminler leptin üzerinde inhibitör etki gösterirler (68,69). Leptin salgılanmasının bu şekilde bir çok değişik faktörden etkilenmesi, çalışmalarda elde edilen farklı sonuçların nedeni olabilir.

Leptinin kupfer hücreleri ve sinuzoidal endotelyal hücrelerde TGF-  $\beta$  upregulasyonuna neden olarak fibrozis oluşumuna yol açtığı düşünülmektedir. Ancak ek olarak leptinin proliferasyonu kolaylaştırdığı ve hepatik satelat hücrelerde apoptozu önlediği bildirilmiştir (111). Özellikle KHC ile ilişkisi konusundaki çalışmalar umut vericidir. Bizim çalışmamızda da KHC hastalarındaki leptin düzeylerinin kontrol grubundan yüksek olması bu görüşü desteklemektedir. İntrahepatik leptin konsantrasyonu, serbest hormon düzeyi, leptin reseptör miktarları ve fonksiyonları ile ilgili yapılacak ileri çalışmalar bu konuda daha aydınlatıcı olacaktır.

Biz çalışmamızda, KHB ve KHC hasta gruplarında serum globulini, IgG, IgA ve IgM seviyelerini de araştırdık.

Shen ve ark. farelerdeki hepatik stellat hücrelerin üzerindeki immunglobulin reseptörleri ile ilgili bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada stellat hücrelerin üzerinde IgG'nin Fc fragmanına karşı reseptörler bulunduğu, IgG'nin stellat hücre diferansiyasyon ve proliferasyonunu düzenlediği ve IgG'nin stellat hücre aktivasyonda ve fibrogenezisde rol oynadığı belirtilmiştir (73). Bu bilgiler ışığında artmış IgG düzeyleri fibrogenezisin indirekt göstergelerinden biri olabilir. Bizim çalışmamızda da histopatolojik olarak fibrozis varlığı kanıtlanmış KHB ve KHC hastalığında IgG düzeyleri, kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur.

Watt ve ark. yaptıkları çalışmada; 116 KHC hastasında, serum IgM seviyeleri ile karaciğerdeki fibrozis evresi arasında anlamlı ilişki saptanmazken, IgA, IgG ve total immunglobulin seviyeleri ile hepatik fibrozis arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamış ve fibrozis evresinin belirlenmesinde immunglobulinlerin prediktif faktör olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Stellat hücrelere IgM'e karşı Fc reseptörü bulunmadığı için IgM düzeylerinde anlamlı fark saptanmadığı savunulmuştur (111). Bizim çalışmamızda da KHC hastalarında IgG serum düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Ancak biz Watt ve arkadaşlarından farklı olarak KHC hastalarında serum IgM düzeylerini de yüksek bulduk. Bu çelişkili sonuçlar dikkate alındığında bu konunun yeni çalışmalarla desteklenmesi gerektiği görülmektedir.

Schmilovitz-Weiss ve ark. yaptıkları çalışmada 100 KHB hastasında serum immunglobulinleri ve globulin düzeylerini değerlendirmişlerdir. Hastaların % 25'inde globulin, %38,46'sında ise IgG düzeyleri normal sınırların üzerinde saptanmıştır. Fibrozis evreleri ile serum globulin, IgG ve IgA düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanırken, IgM düzeyleri ile arasında korelasyon tespit edilmediği belirtilmiştir (6).

Gündüz ve ark. yaptıkları çalışmada HBV taşıyıcısı olan 30 hasta ve HBV'ye karşı doğal bağışık 30 hastadan oluşturdukları kontrol grubunda serum IgG, IgA, IgM ve IgG subgruplarını karşılaştırmışlardır. Serum Ig düzeyleri arasında anlamlı fark izlenmezken, IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4 karşılaştırıldığında,

anti-HBe (+) hastalarda IgG1 ve IgG2 düzeylerinin, HBeAg (+) hastalarda ise IgG2 düzeyinin kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yüksek olduğu belirtilmiştir (136).

Bizim çalışmamızda, KHB ve KHC hasta gruplarında serum globulini, IgG, IgA ve IgM seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. KHB hastalarında IgG düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Globulin, IgA ve IgM düzeyleri ise kontrol grubuna oranla yüksek saptanmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Hasta grubu fibrozis evresine göre subgruplara ayrıldığında serum globulini, IgG ve IgM seviyeleri ileri evre fibrozisli hastalarda, hafif-orta derecede fibrozisli hastalara oranla yüksek saptanmasına karşılık, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. IgA düzeylerinde ise ileri evre fibrozisli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmıştır.

KHC'li hasta grubunda ise IgG ve IgM düzeylerinde sağlıklı kontrol grubuna oranla anlamlı yükseklik saptanırken, serum globulini, IgA seviyelerinde kontrol grubu ile anlamlı fark saptanmamıştır. KHC hastaları subgruplara ayrıldığında da serum globulini, IgG, IgA ve IgM seviyelerinde iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Bizim sonuçlarımız literatür verileri ışığında değerlendirildiğinde, özellikle IgG düzeylerinin, diğer fibrozis belirleyicileri ile beraber değerlendirildiğinde KHB ve KHC hastalarında yararlı olabileceği düşünülebilir. Bu konuda yapılacak yeni çalışmalar, endoglin, leptin ve immunglobulinlerin karaciğerdeki fibrozisi kesin olarak belirlemekte biyopsinin yerini alıp almayacağını açığa çıkaracaktır.

Karaciğer fibrozisi konusunda bize fikir verebilecek non invaziv belirleyiciler ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. En iyi çalışılmış belirleyicileri 3 grupta incelemek uygundur; matriks birikimi ile ilgili olanlar (Prokollajen tip I, Prokollajen tip III, Tip I kollajen, Tip IV kollajen, Laminin, Hiyaluronik Asit, YKL-40 (Chondrex) ), matriks yıkılması ile ilgili olanlar (matriks metalloproteinazlar), fibrogenesisle ilişkili sitokin ve kemokinlerdir (TGF- $\beta$ 1, TGF-  $\alpha$ , Platelet Derived Growth Faktor ) (79).

Belirleyicilerin kombine kullanımı ile bazı indeksler elde edilmiştir. Bu kombine belirleyiciler ile ileri derecede fibrosisın tespit edilmesinde; %91 pozitif prediktif, % 100 negatif prediktif değerler elde edilmiştir (113).

Non invaziv belirleyicilerin bazı sakıncaları vardır. Hiç birisi karaciğer için özgül değildir. Bu yüzden hiç birisi karaciğer histolojisini ve özellikle fibrozisi tam olarak doğru ve güvenilir şekilde tahmin edememektedir (113).

Non invaziv belirleyiciler tipik olarak matriks depolanmasını değil, matriks turnover oranını yansıtırlar. Bundan dolayı yüksek inflamatuvar aktivite durumunda non invaziv belirleyiciler daha yüksek tespit edilirler. Yoğun matriks depolanması varsa minimal inflamasyon durumunda tespit edilemeyebilirler (8).

Non invaziv belirleyicilerin hiç birisi karaciğere spesifik olmadığı için beraberinde inflamasyon olan yerde serum seviyesini değiştirebilirler. Non invaziv markırların serum seviyeleri ya sinuzoidal endotelial hücre disfonksiyonu yada bozulmuş safra salgılanmasına bağlı olarak bozulmuş klirens oranları nedeniyle etkilenebilir (6).

Günümüzde endoglin, leptin ve immunglobulinler bu noninvaziv markerlar arasında rutin olarak kullanılmamaktadır. Ancak bizim çalışma sonuçlarımıza göre karaciğer biyopsisi yapılamayan, istemeyen ve sık aralarla biyopsi yapılması gereken hastalarda biyopsi yerine kullanımı değerlendirilebilir. Bu konuda kesin bir sonuca ulaşmak için daha fazla çalışma gerekmektedir. Bu nedenle karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde karaciğer biyopsisi halen altın standart olarak kabul edilmektedir.

## VI. SONUÇLAR

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçları aşağıdaki şekilde özetlemek mümkündür.

1-KHB hastalarında serum endoglin ve IgG düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur.

2-KHB hastalarında serum globulin, IgA, IgM ve leptin düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 2 grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

3-KHB hastalarında, hafif-orta fibrozis ve ağır fibrozisli subgruplar arasında yapılan karşılaştırmada ise serum globulin, IgG, IgM, endoglin ya da leptin düzeylerinde anlamlı fark saptanmazken, IgA düzeyi ağır fibrozisli grupta yüksek bulunmuştur.

4-KHC hastalarında serum IgG, IgM, endoglin ve leptin düzeyleri kontrol grubundan yüksek saptanmıştır.

5-KHC hastalarında globulin ve IgA düzeyleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 2 grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

6-KHC hastalarında, hafif-orta fibrozis ve ağır fibrozisli subgruplar arasında yapılan karşılaştırmada ise serum globulin, IgG, IgM, IgA, endoglin ya da leptin düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır.

Günümüzde endoglin, leptin ve immunglobulinler bu noninvaziv markerlar arasında rutin olarak kullanılmamaktadır. Ancak bizim çalışma sonuçlarımıza göre karaciğer biyopsisi yapılamayan, istemeyen ve sık aralarla biyopsi yapılması gereken hastalarda biyopsi yerine kullanımı değerlendirilebilir. Bu konuda kesin bir sonuca ulaşmak için daha fazla çalışma gerekmektedir. Bu nedenle karaciğer

fibrozisinin değerlendirilmesinde karaciğer biyopsisi halen altın standart olarak kabul edilmektedir.

## VII. ÖZET

Bu çalışmada, KHB ve KHC hastalarında dolaşımdaki serbest endoglin konsantrasyonunun, serum globulin ve immunglobulin düzeylerinin ve leptin seviyelerindeki artışın karaciğer histolojisi ile uyumunu araştırmak ve bu parametrelerin hepatik fibroziste belirleyici olarak kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek amaçlanmıştır.

Bu çalışmaya, 1 Ocak 2007- 30 Haziran 2008 tarihleri arasında, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD Polikliniği ve Gastroenteroloji AD Polikliniğine başvurmuş olan ve perkütan karaciğer biyopsileri yapılan 39 kronik hepatit B ve 31 kronik hepatit C hastası dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak 35 sağlıklı birey çalışmaya dahil edilmiştir.

Bütün çalışma gruplarında, immunolojik parametreler; serum globulini, IgG, IgA ve IgM, serum endoglin, leptin düzeyleri araştırılmıştır. Histolojik parametrelerin belirlenmesi amacıyla, hasta gruplarındaki bireylere karaciğer biyopsisi yapılarak hastalar hepatik fibrozis evrelerine göre subgruplara ayrılmıştır.

KHB hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunun IgG ve endoglin düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanırken, hafif-orta fibrozis ve ağır fibrozisli hastaların karşılaştırılmasında incelenen belirleyicilerin hiç birisinde anlamlı fark saptanmamıştır.

KHC ve kontrol grupları arasında serum globulin, IgG, IgA, IgM, endoglin ve leptin düzeyleri karşılaştırılmıştır. IgG, IgM, endoglin ve leptin düzeylerinde iki grup arasında anlamlı fark gözlenirken fibrozis evreleri ile belirlenen subgruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir.

Sonuç olarak, endoglin ve IgG KHB ve KHC’li hastalarda fibrozisin varlığını gösteren birer serum belirleyicisi olabilir. Leptin ise bu iki belirleyici kadar fibrozisle ilişkili bulunmamıştır.



## VIII- SUMMARY

This study was performed to determine whether there are association between levels of serum endoglin, serum globulins and leptin with the histological extent of fibrosis in patients with chronic HBV and HCV infection.

This study included 39 chronic HBV, 31 HCV infection who underwent a diagnostic percutaneous liver biopsy at the Department of Infection Diseases and Clinic Microbiology and Department of Gastroenterology between January 2007- June 2008. Thirty five healthy subjects used as controls for biochemical evaluations.

Serum globulin and immunoglobulin levels; IgG, IgA and IgM, serum endoglin, leptin concentrations were determined in all groups. Patients were divided according to the biopsy findings into those with or without significant fibrosis.

Serum IgG and endoglin levels were higher in chronic hepatitis B patients compared to healthy group. However there was no significant differences any of serum marker levels among patients having minimal or moderate activity and severe activity.

Serum globulin and immunoglobulin levels; IgG, IgA and IgM, serum endoglin, leptin concentrations were compared between chronic hepatitis C and control groups. IgG, IgM, endoglin and leptin levels was significantly different between two groups. However no significant association was found between liver fibrosis and determining markers.

As a result, serum endoglin and IgG levels can determine the fibrosis in patients with chronic HBV and HCV infection.

## **IX. KAYNAKLAR**

1. Liaw Y, Chu C. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2009; 373: 582–592.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50: 227-242.
3. Jules L. Dienstag, MD. Hepatitis B Virus Infection. *N Engl J Med* 2008;359:1486–1500.
4. Soriano V, Peters MG, Zeuzem S. New Therapies for Hepatitis C Virus Infection. *Clin. Infect. Dis* 2009; 48: 313–320.
5. Webster DP, Klenerman P, Collier J, Jeffery KJM. Development of novel treatments for hepatitis C. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 108–117.
6. Schmilovitz-Weiss H, Tovar A, Halpern M et al. Predictive value of serum globulin levels for the extent of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B infection. *J Viral Hepat* 2006; 13: 671–677.
7. Lisotti A, Greci C, Caponi A, Roda E. Chronic hepatitis B in 2008. *Digest Liver Dis Suppl* 2008; 2: 3–6.
8. Sebastiani G, Vario A, Guido M, Alberti A. Sequential algorithms combining non-invasive markers and biopsy for the assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2007;13: 525-531.
9. Clemente M, Nuñez O, Lorente R et al. Increased intrahepatic and circulating levels of endoglin, a TGF- $\beta$ 1 co-receptor, in patients with chronic hepatitis C virus infection: relationship to histological and serum markers of hepatic fibrosis. *J Viral Hepat* 2006;13: 625–632.

10. Bissell DM, Roulot D, George J. Transforming growth factor  $\beta$  and the liver. *Hepatology* 2001; 34: 859–867.
11. Gressner AM, Weiskirchen R, Breitkopf K, Dooley S. Roles of TGF-beta in hepatic fibrosis. *Front Biosci* 2002; 7: 793–807.
12. Friedman SL. Liver fibrosis-from bench to bedside. *J Hepatology* 2003; 38: 38–53.
13. Pinzani M, Marra F. Cytokine receptors and signaling during stellate cell activation. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 397–416.
14. Cheifetz S, Bellon T, Cales C et al. Endoglin is a component of the transforming growth factor-beta receptor system in human endothelial cells. *J Biol Chem* 1992; 267: 19027–19030.
15. Bernard G, Mion F, Henry L, Plauchu H, Paliard P. Hepatic involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: clinical, radiological, and hemodynamic studies of 11 cases. *Gastroenterology* 1993; 105: 482–487.
16. Roy-Chaudhury P, Simpson JG, Power DA. Endoglin, a transforming growth factor-beta-binding protein, is upregulated in chronic progressive renal disease. *Exp Nephrol*. 1997; 5: 55-60.
17. Leask A, Abraham DJ, Finlay DR et al. Dysregulation of transforming growth factor beta signaling in scleroderma: overexpression of endoglin in cutaneous scleroderma fibroblasts. *Arthritis Rheum*. 2002; 46: 1857-1865.
18. Zografos TA, Rigopoulou EI, Liaskos C et al. Alterations of leptin during IFN- $\alpha$  therapy in patients with chronic viral hepatitis. *J Hepatology* 2006; 44: 848–855.

19. Özacar T. Hepatit B Virusu. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. (ed.) Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3.baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:1882-1904.
20. Ustaçelebi Ş, Ergünay K. HBV'nin moleküler virolojisi. In: Tabak F, Tekeli E, Balık İ.(ed) Viral Hepatit 2007. 1.baskı, İstanbul: Deniz Ofset, 2007: 96–107.
21. Zoulim F.Molecular and clinical viroloji of HBV infection. In: Buti M. Esteban R.(eds) Hepatitis B. Permanyer Publications 2005:1-30.
22. Schaefer S. Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes. World J Gastroenterol 2007;13: 14–21.
23. Bozdayi G, Türkyılmaz AR, Idilman R. Complete genom sequence and phylogenetic analysis of hepatitis B virus isolated from Turkish patients with chronic HBV infection. J Med Virol 2005;76: 476–481.
24. Campos RH, Mbayed VA, Pineiro Y Leone FG. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Latin America. J Clin Virol 2005;34: 8–13.
25. Özdemir D, Kurt H. Hepatit B enfeksiyonlarının epidemiyolojisi. In: Tabak F, Tekeli E, Balık İ, (ed.) Viral Hepatit 2007. 1.baskı, İstanbul: Deniz Ofset, 2007: 108–117.
26. Özaras R. Kronik Hepatit B ve C'de immunopatogenez. In: Tabak F, Tekeli E, Balık İ, (ed.) Viral Hepatit 2007. 1.baskı, İstanbul: Deniz Ofset, 2007:310-317.
27. Crawford JM, MD, PhD. Çeviri: Bakır K, Deniz H. Karaciğer ve safra yolları. In: Robbins ve Cotran. Hastalığın Patolojik Temeli 7. Baskı, Güneş Kitabevleri, 2009: 877-900.

28. Davis GL, Hoofnagle JH, Waggoner JG. Spontaneous reactivation of chronic type B hepatitis. *Gastroenterol* 1984;86: 230–235.
29. Alatrakchi N, Koziel M. Regulatory T cells and viral liver disease. *J Viral Hepat* 2009; 16: 223–229.
30. Koziel MJ, Siddiqui A. Hepatitis B virus and Hepatitis Delta virus. In: *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Sixth edition. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Philadelphia, Churchill Livingstone 2005; 1864–1885.
31. Webster GJ, Reignat S, Maini MK. Incubation phase of acute hepatitis B in man: dynamic of cellular immune mechanisms. *Hepatology* 2000;32: 1117–1124.
32. Guidotti LG, Rochford R, Chung J. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. *Science* 1999;284:825–829.
33. Jung M, Pape G. Immunology of hepatitis B infection. *Lancet Infect Dis* 2002;2: 43–50.
34. Kantarçeken B. Kronik hepatit B doğal seyir. In: Tabak F, Balık İ, (ed.) *Viral Hepatit 2009*. 1.baskı, İstanbul: Medikal Yayıncılık, 2009:1-22.
35. Rosenberg W. Mechanisms of immune escape in viral hepatitis. *Gut* 1999; 44: 759–764.
36. Taşyaran MA. Hepatit B Virüs Enfeksiyonunda Klinik. In: Tabak F, Tekeli E, Balık İ, (ed.) *Viral Hepatit 2007*. 1.Baskı, İstanbul: Deniz Ofset, 2007:118-122.
37. Mert Ali. İnaktif HBsAg Taşıyıcılığı. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, (ed.) *Viral Hepatit 2007*. 1.Baskı, İstanbul: Deniz Ofset, 2007: 148-159.

38. EASL International consensus conference on hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39: 3-25.
39. Chwla Y. Hepatitis B virus: inactive carriers. *Virol J* 2005; 28: 82.
40. Gitlin N. Hepatitis B: diagnosis, prevention and treatment. *Clin Chem* 1997;43: 1500–1506.
41. Hadzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV virological assesment, *J Hepatol* 2006;44: 71–76.
42. Cornberg M, Protzer U, Dollinger MM et al. The German guideline for the management of hepatitis B virus infection: short version. *J Viral Hepat.* 2008;15: 1–21.
43. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SB et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6: 1315–1341.
44. Türkoğlu S. Hepatit C virusu ve seroloji. In: Tekeli E, Balık İ, (ed.) *Viral Hepatit 2007*. 1.baskı, İstanbul: Deniz Ofset, 2007:228-245.
45. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus: virology, diagnosis and management of antiviral therapy. *World J Gastroenterol* 2007;13: 2461–2466.
46. Alexopoulou A, Dourakis SP. Genetic heterogeneity of hepatitis viruses and its clinical significance. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;4: 47–55.
47. Kato N. Molecular virology of hepatitis C virus. *Acta Med Okayama* 2001;55: 133–159.

48. Woerz I, Lohmann V, Bartenschlager R. Hepatitis C virus replicons: dinosaurs stil in business? *J Viral Hepatol* 2009;16: 1–9
49. Sünbül M. HCV enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve korunma. In: Tabak F, Tekeli E, Balık İ, (ed). *Viral Hepatit 2007*. 1.baskı, İstanbul: Deniz Ofset, 2007:208-219.
50. Wakita T, Pietschmann T, Kato T et al. Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. *Nat Med*. 2005;11: 791–796.
51. Viso AT. Pathogenesis of hepatitis C: HCV consensus 2007. *Braz J Infect Dis* 2007;11 Suppl 1: 14–19.
52. Akhan S. Hepatit C Virusu. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, (ed). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3.baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:1911-1929.
53. Jinushi M, Takehara T, Tatsumi T et al. Negative regulation of NK cell activities by inhibitory receptor CD94/NKG2A leads to altered NK cell-induced modulation of dendritic cell functions in chronic hepatitis C virus infection. *J Immunol* 2004;173:6072-6081.
54. Thomas DL, Ray SC, Lemon SM. Hepatitis C. In: *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Sixth edition. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005; 1950-1980.
55. Auffermann-Gretzinger S, Keeffe EB, Levy S. Impaired dendritic cell maturation in patients with chronic, but not resolved, hepatitis C virus infection. *Blood*. 2001;97: 3171–3176.
56. Mizokoshi E, Rehermann B. Immune responses and immunity in hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol* 2001;36: 799–808.

57. Logvinoff C, Major ME, Oldach D et al. Neutralizing antibody response during acute and chronic hepatitis C virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:10149-10154.
58. Bassett SE, Thomas DL, Brasky KM, Lanford RE. Viral persistence, antibody to E1 and E2, and hypervariable region 1 sequence stability in hepatitis C virus-inoculated chimpanzees. *J Virol* 1999;73: 1118–1126.
59. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Chronic hepatitis In: Hauser K, Longo B, Jameson F (eds.) *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th ed. New York, McGraw-Hill 2005: 1844-1855.
60. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Hepatitis C Disease Management Guide. PDR 2005. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C. AASLD Practice Guideline. Third Edition 2005: 201-241.
61. Poynard T, Zoulim F, Ratziu V et al. Longitudinal assessment of histology surrogate markers (FibroTest-ActiTest) during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B infection. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1970-1980.
62. Sebastiani G, Vario A, Guido M, Alberti A. Sequential algorithms combining non-invasive markers and biopsy for the assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2007;13: 525–531.
63. Erdem H. Karaciğer İğne Biyopsisi. In: Tabak F, Tekeli E, Balık İ, eds. *Viral Hepatit* 2007. 1.baskı, İstanbul: Deniz Ofset, 2007:368-375.
64. Altıparmak E. Karaciğer Biyopsisi. In: Tabak F, Tekeli E, Balık İ, (ed.) *Viral Hepatit* 2005. 1.baskı, İstanbul: Deniz Ofset, 2005:175-181.
65. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing



histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-435.

66. Ishak K, Baptista A, Bianchi L et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696-699.

67. The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsies in patients with chronic hepatitis. *Hepatology* 1994; 20: 15-20.

68. Farooqi, IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C. Beneficial effects of leptin on obesity, Tcell hyporesponsiveness and neuroendocrine /metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest.* 2002; 110: 1093-1103.

69. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil H.A. Hormon: Leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; 30: 113-118.

70. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature*, 1997; 389: 610-614.

71. Leclercq I.A, Farrell GC, Schriemer R, Robertson GR. Leptin is essential for the hepatic fibrogenic response to chronic liver injury. *J Hepatol*, 2002; 37: 206-213.

72. Potter JJ, Womack L, Mezey E, Anania FA. Transdifferentiation of rat hepatic cells results in leptin expression. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998; 244: 178-182.

73. Honda H, Ikejimo K, Hirose M, Yashikowa M, Lang T, Enomoto N et al. Leptin is required for fibrogenic responses induced by thioacetomide in the murine liver. *Hepatology*, 2002; 36: 12-21.
74. Tsochatzis E, Papatheodoridis G, Archimandritis A. The Evolving Role of Leptin and Adiponectin in Chronic Liver Diseases. *Am J Gastroenterol*, 2006; 101: 2629-2640.
75. Bethanis SK, Theocharis SE. Leptin in the Field of Hepatic Fibrosis: A Pivotal or an Incidental Player? *Dig Dis Sci*, 2006; 51: 1685–1696.
76. Friedman SL, Arthur MJ. Reversing hepatic fibrosis. *Sci Med* 2002;8: 194–205.
77. Bataller R, Brenner D A. Liver Fibrosis. *J. Clin. Invest.* 2005; 115:209–218.
78. Friedman SL. Stellate cells: a moving target in hepatic fibrogenesis. *Hepatology* 2004; 40: 1041–1043.
79. Shen H, Zhang M, Kaita K, Minuk GY, Rempel J, Gong Y. Expression of Fc fragment receptors of immunoglobulin G (Fc gammaRs) in rat hepatic stellate cells. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 181–187.
80. Husby G, Skrede S, Blomhoff JP, Jacobsen CD, Berg K, Gjone E. Serum immunoglobulins and organ-specific antibodies in diseases of the liver. *Scand J Gastroenterol* 1977; 12: 297–304.
81. Mutchnick MG, Lederman HM, Missirian A, Johnson AG. In vitro synthesis of IgG by peripheral blood lymphocyte in chronic liver disease. *Clin Exp Immunol*, 1981; 43: 370–375.

82. Watt K, Uhanova J, Gong Y et al. Serum immunoglobulins predict the extent of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat*, 2004; 11: 251–256.
83. Mehta SH, Lau B, Afdhal NH, Thomas DL. Exceeding the limits of liver histology markers. *J Hepatol*. 2009; 50: 36-41.
84. Bedossa P, Carrat F. Liver biopsy: The best, not the gold standard. *J Hepatol*. 2009; 50: 1-3.
85. Güllüoğlu M, Özlük Y, Öztürk AS, Demir D, Çevikbaş U. Viral hepatitlerin histolojik skorlamasında gözlemciler arası uyum. *Patol*. 2005; 21: 3-7.
86. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatol*. 1994; 19: 1513-1520.
87. Grigorescu M. Noninvasive biochemical markers of liver fibrosis. *J. Gastrointestin Liver Dis*. 2006; 15: 149-159.
88. Kimura K, Kakimi K, Wieland S, Guidotti LG, Chisari FV. Interleukin-18 inhibits hepatitis B virus replication in the livers of transgenic mice. *J Virol* 2002; 76: 10702-10707.
89. Kanzler S, Baumann M, Schirmacher P et al. Prediction of progressive liver fibrosis in hepatitis C infection by serum and tissue levels of transforming growth factor- $\beta$ . *Journal of Viral Hepatitis* 2001;8: 430–437.
90. Kılıçturgay K. Sitokinler. *İmmünoloji* 2003. 3. Baskı. Ankara: Nobel & Güneş Tıp Kitabevi, 2003: 113-153.

91. Lau JY, Sheron N, Nouri-Aria KT, Alexander GJ, Williams R. Increased production of tumour necrosis factor alpha in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1991;14: 44–50.
92. Bozbaş A, Eren F, Tiftikçi A et al. Hepatit C virüsüne bağlı kronik hepatit seyrinde transforming growth faktör-beta 1'in rolü. I. Tıbbi Biyolojik Bilimler Kongresi. 2 numaralı poster. 04-07 Ocak 2005, İstanbul, kongre kitabı s.42.
93. Schuppan D, Krebs A, Bauer M, Hahn EG. Hepatitis C and liver fibrosis. *Cell Death and Differentiation* 2003;10: 59–67.
94. Janczewska-Kazek E, Marek B, Kajdaniuk D, Borgiel-Marek H. Effect of interferon alpha and ribavirin treatment on serum levels of transforming growth factor  $\beta$ 1, vascular endothelial growth factor, and basic fibroblast growth factor in patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 961-965.
95. Verma V, Chakravarti A, Kar P. Cytokine Levels of TGF-  $\beta$ , IL-10, and STNFA $\alpha$ R2 in Type C Chronic Liver Disease. *Dig Dis Sci*, 2008; 53: 2233–2237.
96. Flisiak R, Jaroszewicz J, Lapinski T, Flisiak I, Prokopowicz D. Effect of pegylated interferon alpha 2b plus ribavirin treatment on plasma transforming growth factor-  $\beta$ 1, metalloproteinase-1, and tissue metalloproteinase inhibitor-1 in patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6833–6838.
97. Calabrese F, Valente M, Giacometti C, et al. Parenchymal transforming growth factor beta-1: Its type II receptor and Smad signaling pathway correlate with inflammation and fibrosis in chronic liver disease of viral etiology. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18; 1302–1308.
98. Flisiak R, Prokopowicz D, Jaroszewicz J, Flisiak I. Plasma transforming growth factor-beta1 in acute viral hepatitis. *Med Sci Monit* 2005; 25: 304-308.

99. Yoo YD, Ueda H, Park K, et al. Regulation of transforming growth factor-beta 1 expression by the hepatitis B virus (HBV) X transactivator. Role in HBV pathogenesis. *J Clin Invest* 1996; 97: 388–395.
100. İkiz S, Eyigün CP, Coşkun Ö, Gül HC. Hepatit B virus infeksiyonunun çeşitli klinik formlarında IL-18, TGF- $\beta$ 1, TNF- $\alpha$ , MMP-2 ve MMP-9 serum düzeylerinin karşılaştırılması. *Viral Hepatit* 2007; 12: 82-90.
101. Manolakopoulos S, Bethanis S, Liapi C, et al. An assessment of serum leptin levels in patients with chronic viral hepatitis: a prospective study. *BMC Gastroenterol.* 2007; 31:7-17.
102. Piche T, Vandebos F, Mahamat-Abakar A, et al. The severity of liver fibrosis is associated with high leptin levels in chronic hepatitis C. *J Viral Hepatol*, 2004; 11: 91-96.
103. Crespo J, Rivero M, Fabrega E, et al. Plasma leptin and TNF-alpha levels in chronic hepatitis C patients and their relationship to hepatic fibrosis. *Dig Dis Sci* 2002;47: 1604–1610.
104. Cua IH, Hui JM, Bandara P, et al. Insulin Resistance and Liver Injury in Hepatitis C is not associated With Virus- Specific Changes in Adipocytokines. *Hepatol*, 2007; 46: 66-73.
105. Myers RP, Messous D, Poynard T, Imbert-Bismut F. Association between leptin, metabolic factors and liver histology in patients with chronic hepatitis C. *Can J Gastroenterol*, 2007; 21: 289-294.
106. Romero-Gomez M, Castellano-Megias VM, Grande L, et al. Serum leptin levels correlate with hepatic steatosis in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*, 2003; 98: 1135–1141.

107. Tsochatzis E, Papatheodoridis GV, Hadziyannis E, et al. Serum adipokine levels in chronic liver diseases: association of resistin levels with fibrosis severity. *Scand J Gastroenterol*, 2008; 43: 1128-1136.
108. Ben-Ari Z, Schaffer Z, Sulkes J, Manhaim V, Tur-Kaspa R, Fainaru M. Alterations in serum leptin in chronic liver disease. *Dig Dis Sci*, 2002; 47: 183–189.
109. Giannini E, Ceppa P, Botta F et al. Leptin Has No Role in Determining Severity of Steatosis and Fibrosis in Patients With Chronic Hepatitis C. *Am J Gastroenterol*, 2000; 95: 3211-3217.
110. Bolukbas FF, Bolukbas C, Horoz M, et al. Child-Pugh classification dependent alterations in serum leptin levels among cirrhotic patients: A case controlled study. *BMC Gastroenterol*, 2004; 4: 23.
111. Ikejima K, Okumura K, Kon K, Takei Y, Sato N. Role of adipocytokines in hepatic fibrogenesis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007; 22: 87-92.
112. Gündüz T, Şanlıdağ T, Özbakkaloğlu B, Kütükçüler N. Kronik Hepatit B Taşıyıcılarının İmmunolojik Göstergeleri. *İnfeksiyon*, 2006; 20: 189-193.
113. Myers RP, De Torres M, Imbert-Bismut F, Ratziu V, Charlotte F, Poynard T; MULTIVIRC Group. Biochemical markers of fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a comparison with prothrombin time, platelet count, and age-platelet index. *Dig Dis Sci*, 2003; 48: 146-153.