

**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK AKTİF HEPATİT C OLGULARINDA SERUM ADİPONEKTİN VE
LEPTİN SEVİYELERİ İLE İNSÜLİN REZİSTANSININ PEGİNERFERON
VE RİBAVİRİN TEDAVİSİNE ETKİSİ**

Dr. Taner BABUR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ**

**ZONGULDAK
2013**

**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK AKTİF HEPATİT C OLGULARINDA SERUM ADİPONEKTİN VE
LEPTİN SEVİYELERİ İLE İNSÜLİN REZİSTANSININ PEGİNERFERON
VE RİBAVİRİN TEDAVİSİNE ETKİSİ**

Dr. Taner BABUR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ**

**ZONGULDAK
2013**

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Kronik Aktif Hepatit C Olgularında Serum Adiponektin ve Leptin Seviyeleri İle İnsülin Rezistansının Peginterferon ve Ribavirin Tedavisine Etkisi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Taner BABUR

Tez Savunma Tarihi : 21/12/2013

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ

Prof. Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ
Jüri Başkanı

Yrd. Doç. Dr. Sevil UYGUN İLİKHAN
Üye

Yrd. Doç. Dr. Hatice ŞAHİN
Üye

UYGUNDUR
24/02/2014

Prof. Dr. Selçuk KESER

Dekan



ÖNSÖZ

İhtisas eğitimim süresi boyunca değerli bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hüseyin ENGİN olmak üzere eğitim hayatıma katkıda bulunan İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine; çalışma sürecinde ve tezimin her aşamasında bana destek olan, yol gösteren ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ 'a, istatistik konusundaki desteklerinden dolayı Yrd. Doç. Dr. Firuzan KÖKTÜRK'e, hayatımın en önemli dönemlerinden birini paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma, sabır ve emekleriyle bugünlere gelmemi sağlayan sevgili eşim Serap BABUR ve beni sabırla bekleyen oğlum Kuzey BABUR'a, sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Taner BABUR

Zonguldak, 2013

ÖZET

Babur Taner, Kronik Aktif Hepatit C Olgularında Serum Adiponektin ve Leptin Seviyeleri ile İnsülin Rezistansının Peginterferon Ve Ribavirin Tedavisine Etkisi, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2013.

Giriş ve amaç: Total serum adiponektin seviyelerinin hepatit c virus (HCV) genotip 4 ile en fekte hastalarda antiviral tedaviye yanıtta iyi bir prediktif faktör olduğu bildirilmektedir. Biz HCV genotip 1 ile enfekte 80 hastada 48 haftalık antiviral tedavi başarısı ile tedavi öncesi serum total adiponektin, leptin, insülin direnci (HOMA skorları) ve vücut kitle indeksi (VKİ) dahil olmak üzere çeşitli metabolik faktörlerin ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Tedavi sonrasında hastaların 43 tanesinde kalıcı virolojik yanıt elde edilirken 37 hastada kalıcı virolojik yanıt yoktu. Ayrıca tedavi öncesi HCV RNA ve serum ferritin düzeyi, modifiye İshak skorlamasına göre hepatik aktivite indeksi / karaciğer fibrozis skorları ve kalıcı virolojik yanıt ile ilgili hepatobiliyer fonksiyon testleri gibi diğer laboratuvar parametreleri değerlendirildi.

Bulgular: Kalıcı virolojik yanıt elde edilen ve edilemeyen grup arasında yaş ve cinsiyet açısından fark yoktu. Ortalama serum HOMA skoru ve vücut kitle indeksi kalıcı virolojik yanıt elde edilemeyen grupta, kalıcı virolojik yanıt elde edilen gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olarak bulundu ($p < 0.05$). Ortalama serum total adiponektin ve leptin düzeyleri arasında kalıcı virolojik yanıt olan ve kalıcı virolojik yanıt olmayan gruplar arasında fark yoktu (10.6 ng/dl, ve 10.2 ng/dl, 15.1 pg/ml ve 14.7 pg/ml, sırasıyla, $p > 0.05$). Univaryant analizde yaş, trombosit düzeyleri, fibrozis skorları, HOMA skorları, bazal HCV RNA düzeyleri, serum ferritin düzeylerinde kalıcı virolojik yanıt gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark varken, multivaryant analizde kalıcı virolojik yanıt gelişimi ile ilgili olarak sadece trombosit düzeyleri ve tedavi öncesi fibrozis skorları istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Ayrıca serum adiponektin ve leptin seviyeleri ile fibrozis skoru ve veya insülin rezistansı arasında korelasyon yoktu.

Sonuç: HCV genotip 1 ile enfekte olgularda antiviral yanıt ve hepatik histoloji ile hastaların bazal serum total adiponektin ve leptin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Kronik Aktif Hepatit C, Adiponektin, Leptin, İnsülin Rezistansı

ABSTRACT

Babur Taner, Total Serum Adiponectin and Leptin Levels, Insulin Resistance Effects on The Success of Antiviral Treatment in Chronic Hepatitis C Virus-Genotype 1 Infection, Bülent Ecevit University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine Thesis, Zonguldak, 2013.

Background and aim: Total serum adiponectin levels were reported to have significant correlation with liver histology and it was deemed to be a good predictor of antiviral response in hepatitis C virus (HCV) genotype 4 infected patients. We aimed to investigate the relationship of various metabolic factors including pretreatment serum total adiponectin, leptin and insulin resistance (HOMA scores), body mass index (BMI) with the success of 48 weeks anti-viral treatment in 80 patients with HCV/genotype 1 infection.

Methods: At the end of treatment, 43 of them had sustained virologic remission (SVR) and 37 did not develop SVR. We also evaluated the other laboratory parameters such as pretreatment HCV RNA and ferritin levels, hepatic activity index/liver fibrosis scores according to modified Ishak's scoring and hepato-biliary function tests with regard to SVR.

Results: There were no age and sex differences between the patients with and without SVR. The mean serum HOMA scores and BMI measures were found to be higher in non-SVR group than that of SVR group ($p < 0.05$). The mean serum total adiponectin were 10.6 ng/dl, and 10.2 ng/dl in patients with and without SVR (respectively, $p > 0.05$). The mean serum leptin levels were 15.1 pg/ml and 14.7 pg/ml in patients with and without SVR (respectively, $p > 0.05$). Univariate analysis showed that age, platelet levels, fibrosis scores, HOMA scores, basal HCV RNA levels, ferritin levels were found to be statistically significant parameters in association with SVR development. Multivariate analysis revealed only platelet levels and pretreatment fibrosis scores as having significance in relation to SVR development. We also could not find any correlation with serum adiponectin and leptin levels with fibrosis scores and or insulin resistance.

Conclusion: We could not detect significant relationship between serum total adiponectin and leptin levels with hepatic histology and antiviral response in HCV genotype 1 infection.

Key Words: Chronic Hepatitis C Virus, Adiponectin And Leptin Levels, Insulin Resistance

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
TABLO DİZİNİ	xii
ŞEKİL DİZİNİ	xiii
GRAFİK DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Yağ Dokusu	2
2.2. Adiponektin	3
2.2.1. Adiponektin moleküler yapısı.....	3
2.2.2. Adiponektin Reseptörleri	5
2.2.3. Adiponektin ve enflamasyon	8
2.3. Leptin.....	12
2.3.1. Leptin genel özellikleri	12
2.3.2. Leptin biyolojik yapısı	13
2.3.3. Leptin Reseptörleri ve Etki Mekanizmaları.....	14
2.3.4. Leptin fonksiyonları.....	17
2.4. Hepatit C Virusü.....	20
2.4.1. Virusun yapısı	20
2.4.2. Virusun Genom Yapısı	21
2.4.3. Virus genom proteinleri	22
2.4.4. HCV genotipleri.....	25
2.4.5. Epidemiyoloji.....	26
2.4.6. HCV'nin bulaş yolları.....	26
2.4.7. Tanı	29
2.4.8. Tedavi	30

3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Gereç	37
3.2. Yöntem	38
3.3. İstatistiksel Analiz	38
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	57
7. KAYNAKLAR	58
8. EKLER	81
Ek 1: Etik Kurul Oanyı	81

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACC	: Asetil koenzim-A karboksilaz
A-FABP	: Adiposit Yağ Asidi Bağlayıcı Protein
ASP	: AsilasyonStimüle Edici Protein
Adipo R1	: Adiponektin reseptör 1
AdipoR2	: Adiponektin reseptör 2
ALP	: Alkalen fosfotaz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AMP	: Adenozin Mono Fosfat
AMPK	: AMP-aktive protein kinaz
AQPap	: AquaporinAdipoz
AST	: Aspartat aminotransferaz
CART	: Kokain Ve Amfetamin İlişkili Transkript
CETP	: Kolesterol ester transfer proteini
CRP	: C-reaktif protein
CRF	: Kortikotropin Serbestletici Faktör
ERK	: Ekstraselüler Reseptör Kinaz
ER	: Endoplazmik Retikulum
EVY	: Erken Virolojik Yanıt
FFA	: Serbest yağ asidi
FIAP	: Fasting-InducedAdiposeFactor
GGT	: Gama glutamil transpeptidaz
GVY	: Geç Virolojik Yanıt
HCV	: Hepatit C virüs
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HMW	: Yüksek moleküler ağırlıklı
HOMA-İR	: İnsülin rezistansı
HVR	: Çok Değişken Bölge
HVY	: Hızlı Virolojik Yanıt
ICAM-1	: İntraselüler adezyon molekülü
IRES	: İnternal Ribozomal Giriş Bölgesi

JAK/STAT	: JanusKinaz Sinyal İleti ve Transkripsiyon Aktivatörleri
KVY	: Kalıcı Virolojik Yanıt
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LMW	: Düşük moleküler ağırlıklı
MAPK	: Mitojen Aktive Edici Protein Kinaz
M-CSF	: Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
MI	: Myokard İnfarktı
MIF	: Makrofaj İnhibitör Faktör
MMW	: Orta moleküler ağırlıklı
MSH	: Melanin Stimüle Edici Hormon
NF-kB	: Nükleer transkripsiyonel faktör kappa B
NO	: Nitrik Oksit
NPY	: Nöropeptid Y
NS	: Non-Structural
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
PDK-1	: Fosfoinozidit Bağımlı Kinaz 1
PEG	: Polietilenglikol
PG	: Prostaglandin
PI3K	: Fosfatidilinozitol 3 Kinaz
POMC	: Propiomelanokortin
PPAR- α	: Peroksizom proliferatör aktive receptör-alfa
RIBA	: Recombinant immuno blotting assay
SOCS	: Sitokin Sinyal İnhibitör
TH1	: T helper1
TG	: Trigliserid
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktör- α
TGF- β	: Transforming Büyüme Faktörü- β
TSY	: Tedavi sonu Yanıt
TYK2	: Tirozin kinaz 2
UTR	: UntranslatedRegion
VCAM-1	: Vasküler Endotelyal Adezyon Molekülü
VEGF	: VaskülerEndotel Büyüme Faktörü

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Yağ dokusundan salınan adipositokinler	2
Tablo 2: Adiponektin salgılanmasını etkileyen faktörler	6
Tablo 3: Adiponektin ilaç ve çevre etkileşimi	8
Tablo 4: Leptin düzeyini etkileyen faktörler	13
Tablo 5: HCV tedavi endikasyonları	31
Tablo 6: HCV tedavi kontrendikasyonları	32
Tablo 7: Kronik HCV Enfeksiyonu Tedavisinde Yanıt Türleri	34
Tablo 8: Hastaların genel özellikleri	40
Tablo 9: Hastaların demografik özellikleri ve metabolik parametreleri	41
Tablo 10: Grupların demografik özellikleri ve metabolik parametreleri	42
Tablo 11: Karaciğer biyopsi dağılımı	44
Tablo 12: Adiponektin, leptin cinsiyet dağılımı	47
Tablo 13: Adiponektin, leptin evre dağılımı	47
Tablo 14: Adiponektin korelasyon analizi	49
Tablo 15: Leptin ile diğer değişkenlerin korelasyon analizleri	49

ŞEKİL DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Adiponektin moleküler yapısı.....	3
Şekil 2: Adiponektin Formları ve Yapısı	4
Şekil 3: Adiponektin reseptörleri ve yapısı	5
Şekil 4: Adiponektin Antienflamatuar Mekanizması.....	9
Şekil 5: Adiponektinin ateroskleroza karşı koruyucu etkisi	11
Şekil 6: Leptin proteinin helikal loop yapısı	14
Şekil 7: Leptin reseptör gen izoformları	15
Şekil 8: Leptin iştah azaltıcı etkisi	18
Şekil 9: HCV morfolojisi	21
Şekil 10: HCV genomunun yapısı	22
Şekil 11: HCV genomu tarafından kodlanan proteinler.....	23
Şekil 12: Dünyada HCV sıklığı	26

GRAFİK DİZİNİ

<u>Grafik</u>	<u>Sayfa</u>
Grafik 1: Adiponektine ait ROC analiz grafiği	47
Grafik 2: Leptin ROC analiz grafiği	48

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit C virüsü günümüzde kronik hepatit, siroz, son evre karaciğer hastalığı, hepatoselüler kanser ve karaciğer transplantasyonun en önemli sebebidir. Hepatit C enfeksiyonun günümüzde optimal tedavisi peg-ifterferon-alfa ile ribavirin kombinasyonudur. Genotip 1 ile infekte olgularda tedavi 48 hafta süresince verilir. Genotip 2 veya 3 ile infekte olan hastalarda ise tedavi süresi 24 haftadır. Tedaviden sonraki 24 haftalık izlem sonunda devam eden HCV-RNA nın negatifliği kalıcı virolojik yanıt, tedavi kesildikten sonra HCV-RNA nın yeniden pozitifleşmesi relaps, tedavi süresince HCV-RNA nın pozitif kalması ise yanıtızlık olarak tanımlanır. İnsülin rezistansının kronik hepatit C hastalarında mevcut olan fibrozisin ilerlemesine katkıda bulunabileceği, ayrıca PEG-İFN /ribavirin ile tedavi edilen hastalarda insülin rezistansının kalıcı virolojik yanıtla ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur.

Ayrıca, kronik Hepatit C olgularında yüksek leptin düzeyleri antiviral tedaviye yanıtta negatif prediktif faktör olarak belirtilmektedir. Yine Yapılan çalışmalar adiponektinin hepatoselüler kanser oluşumu da dahil olmak üzere, karaciğerdeki lezyonların ilerlemesini önleyici yada zayıflatıcı etkileri olabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda hepatit C ile enfekte olan hastalarda tedavi sonrasında kalıcı yanıt oluşan hastalar ile yanıtız/nüks olan hastalarda, insülin rezistansı ve serum leptin, adiponektin seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yağ Dokusu

Yağ dokusu vücutta temel olarak enerji deposu görevi yapmaktadır. Ancak salgıladığı adipositokin adı verilen biyoaktifpeptid yapıdaki moleküller sayesinde enerji deposu görevinin yanında önemli bir endokrin organ olarak da görev yaptığı gösterilmiştir. Bu adipositokinler sayesinde yağ dokusu lipit ve glukoz metabolizmasında önemli rol oynamaktadır (1).

Tablo 1: Yağ dokusundan salınan adipositokinler

Apelin	İnterlökin-6	MIF	Adipophilin
Resistin	Adipsin	Metalotionin	Apolipoprotein E
Adiponektin	ASP	Serum Amiloid-A	α -1 Asit Glikoprotein
A-FABP	RAS Proteinleri	C-Reaktif protein	FIAF
Leptin	PAI-1	Omentin	Pentoksifilin
Ghrelin	TGF- β	VEGF	M-CSF
Obestatin	PG I2	İnterlökin-1 β	Lipoproteinlipaz
Visfatin	PG F2 α	s-TNFR	CETP
Vaspin	AQPap	İnterlökin-1R α	IL-8, IL-10, IL-18 ve Tip IV kollojen
TNF- α			

A-FABP:Adiposit Yağ Asidi Bağlayıcı Protein,TNF- α :Tümör Nekrozis Faktör- α ,

ASP :AsilasyonStimüle Edici Protein,PAI-1:Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1,

TGF- β :Transforming Büyüme Faktörü- β ,RAS:Renin Anjiyotensin Sistemi,

PG:Prostaglandin,AQPap:AquaporinAdipoz,MIF:Makrofaj İnhibitör Faktör,

VEGF:VaskülerEndotel Büyüme Faktörü,s-TNFR:Solubl Tümör Nekroz Faktör Reseptörü,

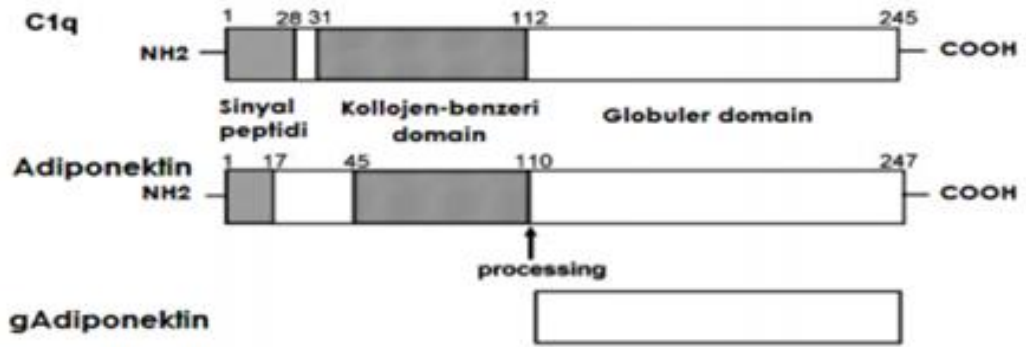
FIAF:Fasting-InducedAdiposeFactor,M-CSF:Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör,CETP:Kolesterol ester transfer proteini,IL:İnterlökin

2.2. Adiponektin

Adiponektin ilk kez 90 lı yıllarda farklı gruplar tarafından bulunmuş ve farklı isimlerle adlandırılmıştır. İlk olarak 1995 de Scherer ve arkadaşları tarafından tanımlanmış ve ‘adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30)’ ile adlandırılmıştır (2). Ayrıca ‘adipose most abundant gene transcript 1 (apM1)’, ‘adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30)’, ‘adipoQ’ ve ‘gelatin binding protein of 28 kDa (GBP28)’ gibi farklı isimlerde kullanılmıştır.

2.2.1. Adiponektin moleküler yapısı

Adiponektin yaklaşık olarak 30 kDa ağırlığında ve 244 aminoasitten oluşan bir polipeptid’dir. Adiponektin molekülü 17 kb’ lik ADIPOQ geni tarafından kodlanır, 3T3-L1 ve 3T3-F442A fibroblast safhasında izole edilir ve bu gen bölgesi 3q27 kromozomu üzerinde bulunur (3). 3q27 kromozomu üzerindeki adiponektin ile ilişkili bu alanın ayrıca Metabolik Sendrom ve Tip-2 diabetes mellitus ile ilişkili olduğu bulunmuştur (4). Adiponektin faktör VIII ve X, kollojen, kompleman faktör C1q, TNF-alfa gibi bazı moleküller ile yapısal benzerlikler gösterir (5).

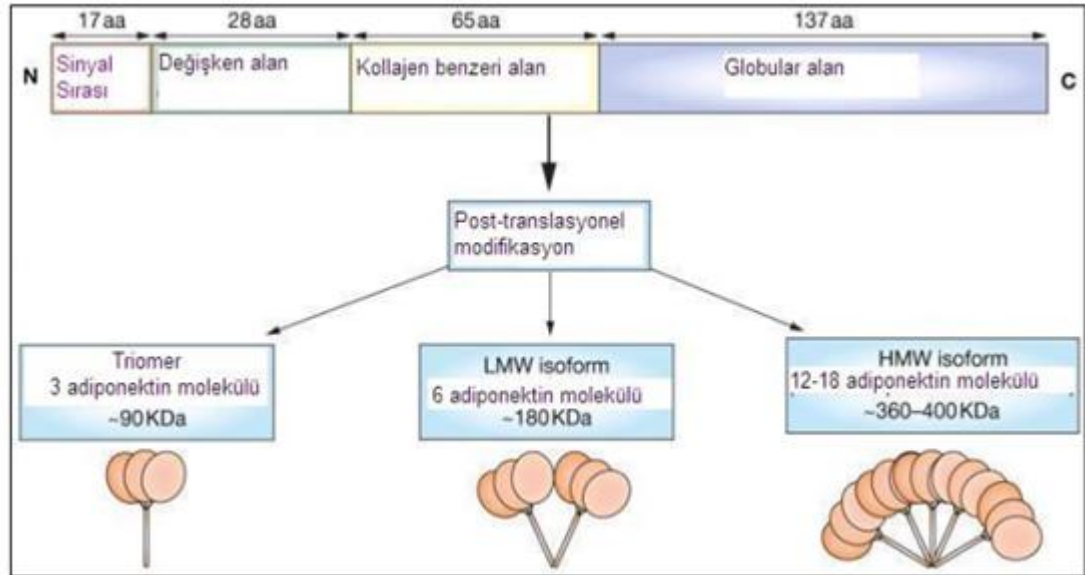


Şekil 1: Adiponektin moleküler yapısı

Adiponektin sinyal alanı, N-terminal kısım, değişken kısım ve C-terminal kısım olmak üzere 4 kısımdan oluşur (Şekil 1)(3). N-terminal kısımda kollejen yapı C-terminal kısımda ise globüler yapı hakimdir. Globüler kısmın yapısı ile TNF-alfa

nın yapısı benzerlik gösterir (6). Bütün hali ‘full-length adiponektin’ olarak adlandırılırken proteazlarca kesilerek oluşturulan daha küçük haline ‘globuler adiponektin’ denilir. Plazmada globuler yapı çok düşük miktarda bulunmasına rağmen bu yapının biyolojik aktivitesi çok daha fazladır (3,7).

Adiponektin plazmada monomerik formda bulunmaz. Adiponektinin aktivasyonu için posttranslasyonel modifikasyona uğraması gerekir ve plazmada bu yolla oluşan 3 farklı formda bulunur. Düşük moleküler ağırlıklı (LMW) trimer, orta moleküler ağırlıklı (MMW) hegzamer ve yüksek moleküler ağırlıklı oligomer (4–6 trimer) form (HMW)(8) (şekil 2).

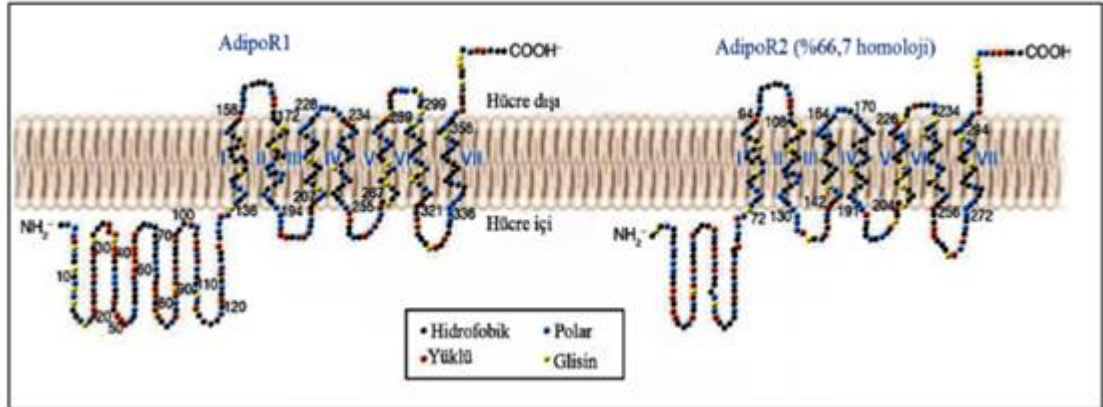


Şekil 2: Adiponektin Formları ve Yapısı

HMW form hücre için önemli kısmını oluştururken, dolaşımda düşük moleküler ağırlıklı (LMW) form baskındır. Adiponektinin farklı formlarının farklı aktiviteleri ve fonksiyonları vardır. Trimerik globular C-terminal domain ve düşük moleküler ağırlıklı trimerik form iskelet kasında Adenozin Mono Fosfat kinazı (AMP-kinaz) aktive ederek serbest yağ asidi (FFA) oksidasyonunu artırırken orta moleküler ağırlıklı hegzamerik form ve yüksek moleküler ağırlıklı oligomerik form NF- κ B yolağını aktive eder (9). Tüm bu formlar stabil olup, yarı ömürleri yaklaşık olarak 15 saattir.

2.2.2. Adiponektin Reseptörleri

Adiponektinin, adiponektin reseptör 1(Adipo R1) ve adiponektin reseptör 2(AdipoR2) olarak adlandırılan 2 adet reseptörü bulunmaktadır (10). Her iki reseptörde G proteini aracılıklı 7 trans membran alan içeren yüzey membran proteinleridir (3) (şekil 3). Adipo R1 başlıca iskelet kasında bulunurken adipo R2 başlıca karaciğerde bulunur (10). Her iki reseptörde adiponektinin farklı formlarına farklı afinite gösterir. AdipoR1 globular adiponektine yüksek afinite, fulllength adiponektine çok düşük bir afinite gösterirken adipo R2 globular ve fulllengthadiponektin için orta düzeyde afinite gösterir (10). Adiponektin reseptörleri ayrıca pankreasta, makrofajlarda, aterosklerotik dokularda ve santral sinir sisteminde bulunmaktadır (11,12).



Şekil 3: Adiponektin reseptörleri ve yapısı

AdipoR1 ve AdipoR2 reseptörleri yüzey membran proteinleridir ve N terminalleri integral, C terminalleri ise eksternal yerleşimlidir (3). Adiponektin, reseptörleri yoluyla karaciğer ve kas dokuda AMP-aktive protein kinaz (AMPK) ve peroksizom proliferatör aktive reseptör-alfa (PPAR- α) aktivitesinde artışa neden olur. İskelet kasında globuler ve full-lengthadiponektin AMPK aktivitesini artırarak asetil koenzim-A karboksilaz (ACC) fosforilasyonunu, yağ asidi oksidasyonunu ve glukoz uptake'ini artırır (3). Ayrıca kas dokusunda PPAR- α aktivitesini artırarak yağ asidi oksidasyonunu stimüle eder ve dokudaki trigliserid (TG) konsantrasyonunu azaltır. Karaciğer de sadece full-lengthadiponektin AMPK aktivitesi ile glukoneogenezi

düzenler, ACC fosforilasyonunu ve yağ asidi oksidasyonunu artırır. Yine PPAR- α aktivitesini artırıp yağ asidi oksidasyonunu stimüle ederek karaciğerdeki TG konsantrasyonunu azaltır (3) . Bu değişimlerin tümü in vivo olarak insülin duyarlılığını artırır (13).

AdipoR1 ve AdipoR2 reseptörleri yanında T-cadherin molekülünün HMWA için vasküler endotel hücrelerde reseptör görevi gördüğü ve bu yol sayesinde adiponektinin ateroskleroz patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir (14). Adiponektin ve cadherin moleküllerinin her ikisinin de apoptozise karşı koruyucu özellikleri bulunmaktadır (15).

Adiponektin seviyeleri çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Cinsiyet bu konuda önemli bir faktördür ve kadınlarda adiponektin daha yüksek olarak bulunmaktadır (16). Androjenlerin adipoz dokuda adiponektin yapımını baskıladığı bu yüzden erkeklerde adiponektinin düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yaşla birlikte adiponektin seviyelerinde yükselme bildirilmiştir (17,18,19). Ayrıca bir çok faktör adiponektin seviyeleri üzerine etki etmektedir (Tablo 2).

Tablo 2: Adiponektin salgılanmasını etkileyen faktörler

Adiponektin salınımını uyaranlar	Adiponektin salınımını inhibe edenler
İnsülin	Beta- adrenarjik uyarılma
Yüksek yoğunluklu lipoprotein	Angiotensin II
Orta derecede alkol tüketimi	Endotelin-1
Renin-angiotensin-aldosteron sistemi blokajı	Kortikosteroidler
Kanaboid CB1 reseptör blokajı	Leptin
Peroksizomprolifatörü ile aktive edilen reseptör	Ghrelin

Adiponektin yağ dokusundan salgılanmasına karşın yağ dokusunun artışı yani kilo alımı ve obezite ile dolaşımdaki seviyeleri azalırken kilo verilmesi ile dolaşımdaki seviyeleri artar (20).Yapılan çalışmalarda, insülin rezistanslı ob/ob farelerin kas ve adipoz dokusunda adiponektin reseptörlerinin her ikisinin de ekspresyonunun azaldığı ve farelerde kontrol grubuna göre hiperglisemi ve hiperinsülinemi saptandığı gösterilmiştir(21).Ayrıca kilo vermeksizin yapılan egzersizin adiponektin seviyelerini değiştirmedığı ancak insülin direncinde iyileşme yaptığı gösterilmiştir (22). Diyete bağlı obezitenin erken dönemlerinde küçük

adipositler aktifken adiponektinin arttığı, adipositlerin hipertrofiye uğradığı uzun süreli obezite de ise azaldığı gösterilmiştir (23). Tip 1 diyabetik hastalarda ve anorektik hastalarda düzeylerinin arttığı, tip 2 diyabetiklerde ise azaldığı gösterilmiştir (24,25). Adiponektin total vücut yağ oranı, bel kalça çevresi oranı, abdominal yağ miktarı, açlık plazma insülin konsantrasyonu, açlık glukoz konsantrasyonu, glukoz tolerans testinin 2. saatindeki glukoz konsantrasyonu, C-reaktif protein (CRP), insülin rezistansı(HOMA-İR),sistolik ve diyastolik kan basıncı, total ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyleri, trigliserid ve ürik asid düzeyleriyle negatif, insülin duyarlılığı ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) konsantrasyonlarıyla pozitif korelasyon gösterir (26,27).

Adiponektin seviyeleri beslenme, çevresel faktörler ve çeşitli ilaçlardan etkilenmektedir. Hayvan deneylerinde doymuş yağlardan zengin diyet ile adiponektinde azalma saptanırken doymamış yağlardan zengin diyet ve omega-3 yağ asidi ile adiponektinde artma olmaktadır. İnsanlarda da diyete omega-3 ve eikozapentenoik asit eklenmesi ile adiponektinin düzeyinde artış olduğu gösterilmiştir (28). Ayrıca soya proteini içeren diyetler kiloda değişiklik olmadan adiponektin konsantrasyonunu artırırken, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ekspresyonunu azaltırlar (29). Antihiperlipidemik ilaçlardan lipofilikstatinler (atorvastatin, simvastatin) adiponektin konsantrasyonunu azaltırken, hidrofilik statinler (pravastatin,rosuvastatin) ise artırır (30). Adiponektinin düşük olması ile tip 2 diyabet arasında bir ilişki saptanmıştır ve diyabet gelişiminden önce adiponektin seviyelerinin azaldığı görülmüştür (27). Diyabetik hastalarda kilo kaybı ve glitazon türü antidiyabetiklerin kullanımı ile insülin duyarlılığında artış ve adiponektin seviyelerinde yükselme gözlenir (31). Glimeperid kullanıldığında da adiponektinde artış olurken, metformin kullanımının adiponektin seviyelerine etkisi yoktur (32,33). Kortikosteroidler TNF- α sentezini baskılayarak adiponektin seviyelerinde artışa neden olurlar. Ayrıca glitazonlar, reninanjiotensin sistem blokerleri, telmisartan, kandesartan, glimepirid ve temokapril kullanımında da adiponektin seviyelerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (34,35). Ayrıca kronik böbrek yetmezliği olan hemodiyaliz hastalarında adiponektin düzeylerinin sağlıklı kişilere oranla 2,5 kat yüksek saptanırken, tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar da tiroid hormonlarının serum adiponektin düzeylerine belirgin bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir (36,37).

Yine sigara kullanımı sonucu gelişen oksidatif stres ve doku hipoksisi sonucu artan TNF-alfa düzeyinin adiponektin de azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (38). Sigaranın bırakılması durumunda 2 ay sonrasında adiponektinin önceki düzeyine yükseldiği bildirilmiştir (39). Orta derecede alkol tüketimi ile adiponektin seviyelerinde artış bildirilmiş ve bunun insülin direncinde iyileşme ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (40) (Tablo3).

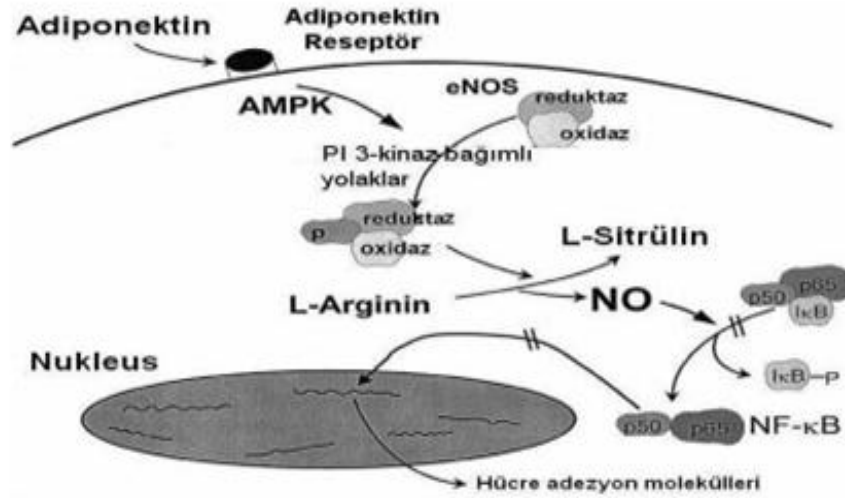
Tablo 3: Adiponektin ilaç ve çevre etkileşimi

Yaşam tarzı değişikliği	
Kilo kaybı-----Adiponektin ↑	Hipoglisemik ilaçlar
Diyet egzersiz----- Adiponektin↑	Glimepid— Adiponektin ↑
Sigara içimi----- Adiponektin↓	Metformin— Adiponektin↔
Sempatik sistem aktivasyonu---- Adiponektin↓	Statinler
Renin Anjiotensin Blokerleri	Pravastatin,-- Adiponektin ↑
Temokapril,Ramipril----- Adiponektin ↑	Atorvastatin--Adiponektin↓
PPAR-Alfa Agonistleri	Beta Blokerler
PPAR-Alfa Agonistleri-- Adiponektin ↑	Nebivolol--- Adiponektin ↑
Fenofibrat---- Adiponektin ↑	Karvedilol--- Adiponektin↓
PPAR-Gama Agonistleri	
Tiazolidin- Adiponektin ↑	

2.2.3. Adiponektin ve enflamasyon

Adiponektin antiinflamatuvar özelliği ile bir çok hastalık ve metabolik yolakta rol oynamaktadır. Enflamasyonun insülin direnci ve metabolik sendrom ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Lipoatrofik sıçanlarda adiponektin veya leptinin tek olarak fizyolojik dozlarda verilmesi ile insülin direncinde kısmi düzelme gözlenirken, her iki hormonun birlikte verilmesiyle insülin direnci tamamen normale döner (41). Adiponektinin metabolik yolaklar üzerine etki ettiği gibi immün sistem üzerinde de düzenleyici rolü vardır. Adiponektin, endotelde adezyon moleküllerinin ve Nükleer transkripsiyonel faktör kappa B (NF-kB)'nın sinyal ekspresyonunu inhibe ederek

antienflamatuar özellik gösterir (42)(şekil 4). Nükleer faktör ailesinin üyeleri inflamatuvar sitokinler, kemokinler, immunoreseptörler ve hücre adezyon molekülleri gibi çok sayıdaki genin düzenlenmesinde önemli rol oynadıkları için NF- κ B sıklıkla insan immun sisteminin merkezi mediatörü olarak adlandırılır. Adiponektin NF- κ B hedef hücreler üzerine olan sinyalini artırarak yada azaltarak immun sistem üzerine etki gösterir (43,44). Ayrıca TNF-alfa ya bağlı NF- κ B aktivasyonunu baskılayarak intraselüler adezyon molekülü (ICAM-1), vasküler endotelial adezyon molekülü (VCAM-1) ve E-selektin gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu engeller ki bu mekanizma monosit adezyonunu engelleyen majör mekanizmadır (43,45).



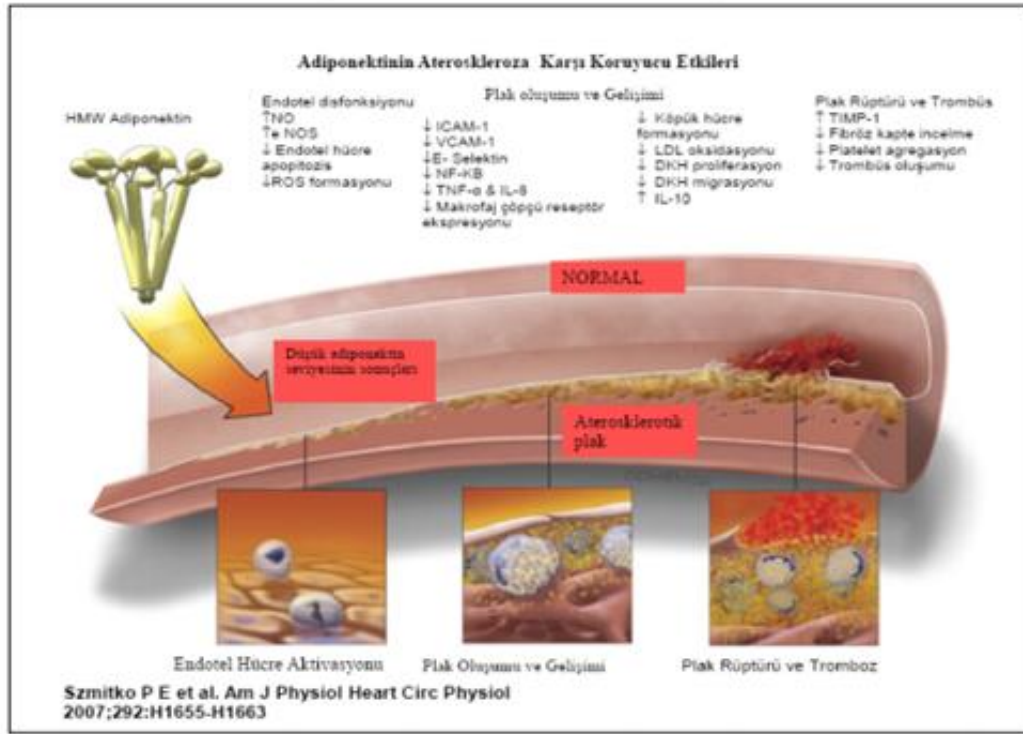
eNOS: endostelyal nitrikoksid sentetaz, PI 3 kinaz: fosfotidilinozitol 3 kinaz inhibitör, NF- κ B: Nükleer transkripsiyonel faktör kappa B

Şekil 4: Adiponektin Antienflamatuar Mekanizması.

Adiponektinin makrofajlar üzerinde de çeşitli etkileri vardır. Makrofajların inflamasyona yanıtını erken fazda miyelomonositik hücrelerin çoğalma ve farklılaşmasını engelleyerek baskılamakta ayrıca makrofajlarda ki çöpçü reseptör ekspresyonunu azaltarak okside LDL alımını engellemekte böylece makrofajın köpük hücreye dönüşümünü önlemektedir (46). Ayrıca kültürdeki düz kas hücrelerinde çeşitli büyüme faktörleri ile uyarılan DNA sentezini yavaşlattığı gösterilmiştir (47). Daha önceden bahsedildiği gibi endotelde çeşitli adezyon

moleküllerinin ekspresyonunu baskılayarak endotel hücrelerine monositlerin adezyonunu önlemektedir. Bu yüzden adiponektinin özellikle endotel hücrelerinde ve makrofajlarda antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan bir deneysel çalışmada katater ile hasar oluşturulmuş bir damarda subendotelyal bölgede adiponektin birikimini saptanırken sağlam damar da ise birikimin olmadığı bunun sonucunda da serumda adiponektinin azaldığı gösterilmiştir (48). Adiponektinin özellikle vasküler intimada kollojen I, III ve V'e özgün olarak bağlanır ve hasarlı damar duvarında birikir. Ayrıca endotelde nitrik oksit (NO) üretimini artırır, TNF-alfa tarafından indüklenen enflamatuvar göçü inhibe eder (49). Adiponektinin aterosklerotik damar duvarında biriktiği, antihipertrofik etkisi, apoptozisi ve enflamasyonu baskılaması gibi tüm etkileri ile hem hasarlanmış damar duvarında etki gösterdiği hem de ateroskleroza karşı koruyucu etkili olduğu gösterilmiştir (50) (şekil 4).

Adiponektinin, antiinflamatuvar, ateroskleroza karşı koruyucu etkileri yanında çeşitli metabolik yollarda rol aldığı karaciğerden glukoz çıkışını baskılayarak ve kas dokusunda yağ asidi oksidasyonunu artırarak insülin duyarlılığını arttırdığı, AMP-kinaz ve PPAR- α aktivasyonlarını artırarak dokudaki trigliserid konsantrasyonunu azalttığı bilinmektedir(3). Ayrıca adiponektin düzeyinin insan ve kemirgenlerde vücut yağ oranı ve insülin direnci ile negatif korele olduğu gösterilmiştir (51). Bilinen bu etkileri doğrultusunda yapılan çalışmalarda adiponektin seviyeleri ile diyabet gelişimi arasında ilişki olduğu, adiponektindeki azalmanın insülin duyarlılığında azalma ile sonuçlandığı ve düşük adiponektin düzeylerinin yüksek diyabet insidansı ile bağlantılı olduğu görülmüştür (52). Ayrıca 13 çalışmayı içeren bir meta analiz ile düşük adiponektin seviyelerinin tip 2 diyabetes mellitus ile ilişkili olduğu görüşü desteklenmiştir (53).



NO, nitrik oksit; eNOS, endotelyal nitrik osit sentetaz; EC, endotelyal hücre; ROS, reaktif oksijen ürünleri; TNF, tumor nekrozis faktör; IL, interlökin; SMC,düz kas hücresi; HMW,yüksek molekül ağırlıklı; TIMP-1, doku inhibitör metalloproteinaz-1

Şekil 5: Adiponektinin ateroskleroza karşı koruyucu etkisi

Adiponektinin yüksek seviyelerinin artmış insülin duyarlılığı ve azalmış tip 2 diyabet insidansı ile olan ilişkileri nedeniyle adiponektinin yüksek seviyelerde olması kardiyovasküler hastalıklardan korunmada hedefi olarak öne sürülmüştür (54). Ancak adiponektinin kardiyovasküler hastalıklar ile olan ilişkisi tam olarak aydınlatılmamıştır. Bazal adiponektin seviyelerinin 2 katına çıkması ile myokard infarktı (MI) riskinde %20 azalma saptanırken bir başka çalışmada genç hastalarda düşük adiponektin seviyeleri ile diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak myokard infarktı ile ilişki saptanmıştır (55,56). Ancak farklı çalışmalarda elde edilen çelişkili sonuçlar da mevcuttur. 7 çalışmayı içeren bir meta analizde ölümcül olmayan MI ve kardiyak ölümden oluşan son nokta ile adiponektin arasında ihmal edilebilen bir ilişki saptanmıştır (57). Kronik kalp yetmezliği ve böbrek yemezliği gibi yüksek riskli gruplarda yapılan çalışmalarda adiponektinin yüksek seviyeleri ile mortalite artışı arasında ilişki saptanmıştır (58,59). Diğer bir çalışmada da yaşlı hastalarda ölümcül olmayan MI ve ölümlerle sonuçlanan kardiyovasküler hastalıklar ile

adiponektinin yüksek seviyeleri ile ilişki bulunmuştur (60). Ortaya çıkan çelişkili sonuçlara yönelik bir takım hipotezler öne sürülmüştür. Bozulmuş böbrek fonksiyonları ile azalmış adiponektin klirensi, yüksek riskli gruplarda adiponektine karşı gelişen rezistans, yaşlılarda kilo ve kas kitlesi kaybı ile artmış adiponektin seviyeleri, vasküler hastalıklarda kompensatuar olarak adiponektin artışı bu hipotezlerden bazılarını oluşturmaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda örneğin yaşlılarda adiponektin ve mortalite arasındaki ilişkinin kilo kaybından bağımsız olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada inflamasyonun markerları ile adiponekten ve mortalite arasındaki ilişki açıklanamamıştır (60). Sonuç olarak ise adiponektin seviyelerindeki artışın insülin direnci ve yağ asidi metabolizmasını düzeltmek için olabileceği yani vasküler yada metabolik olsun oluşan strese karşı kompensatuar mekanizma ile artıyor gibi görünmektedir (61).

2.3. Leptin

Leptin temel olarak adipoz dokudan sentezlenen ve salınan, 167 aminoasit uzunluğunda ve 16 k-Da molekül ağırlığında, obezite geni tarafından kodlanan, protein yapısında bir hormondur. İlk olarak Zhang ve arkadaşları tarafından 1994 yılında obeziteden sorumlu 7q31'de lokalize obez gen klonu (ob/ob) tanımlanmıştır (62,63). Başlıca yağ dokusundan sentezlenen leptinayrıca mide fundus epiteli, meme epitel hücreleri, plasental trofoblastlar, kalp, kemik, saç folikülü gibi fetal doku hücreleri, kas hücreleri ve koryokarsinoma hücrelerinde de sentezlenmektedir(64,65).

2.3.1. Leptin genel özellikleri

Leptin dolaşımında total ve serbest olarak 2 formda bulunur. Leptinin salgılanması diurnal ritim gösterir ve pulsatil vasıftadır. Dolasımındaki yarı ömrü yaklaşık olarak 30 dakikadır ve pulsatil olarak yemeklerden 2-3 saat sonra salgılanır. Sabah en düşük seviyelerde iken gece en yüksek seviyelere ulaşır (66,67). Diürnal salınımın, uyku ile aktivitenin azalması, uyku ve uykuda artanglukoz, insülin ve büyüme hormonu düzeyleri, diurnal vücut ısı değerlerindeki değişimler ile ilişkili olduğu

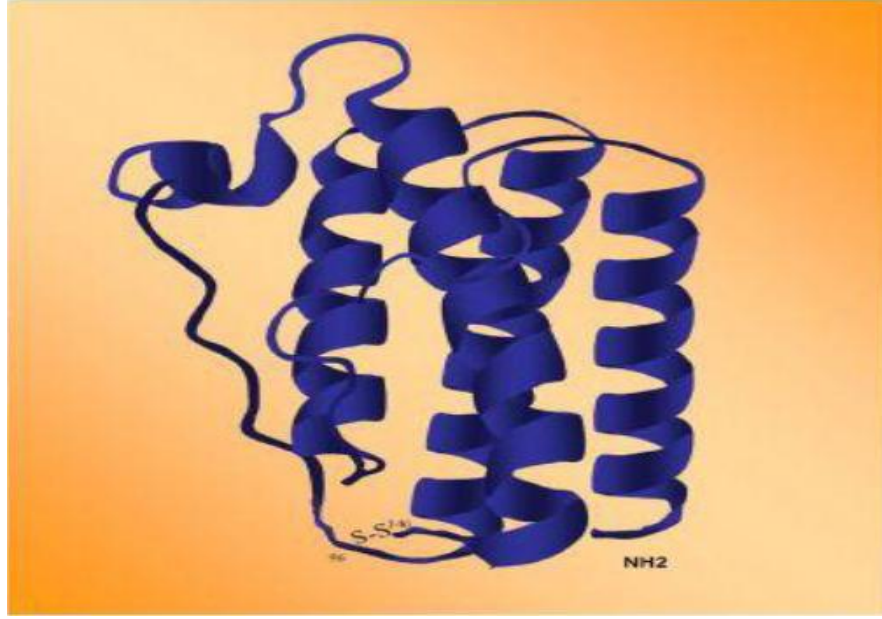
düşünülmektedir (68). Leptin piki erkeklerde ve obez olmayanlarda daha yüksektir (69). Kadınlarda vücut yağ kitlesinin daha fazla olması ve testosteronun leptinsekresyonunuinhibe etmesi nedeniyle leptin seviyesi erkeklerden daha yüksektir (62). Ayrıca, glukokortikoidler, östrojenve insülin invitro olarak leptinsekresyonunu uyarırken, adrenerjik reseptöragonistleri iseinhibe ederler (70). Leptin üretimini azaltan ve arttıran degisik faktörler Tablo 4’de gösterilmiştir

Tablo 4: Leptin düzeyini etkileyen faktörler

Artıranlar	Azaltanlar
Obezite	Açlık
Kadın cinsiyet	Egzersiz
İnsülin	Menapoz
Sitokinler (IL-1 α , TNF- α)	Androjenler
Kortikosteroidler	Tip-1 DiyabetesMellitus
Puberte	Soğuk maruziyeti
Gıda alımı	Noradrenalin
Endotoksinler	
Ateş	

2.3.2. Leptin biyolojik yapısı

Leptin, biyolojik ve reseptör aktivitesi bakımından N-terminal, C-terminal ve C-terminalinde yer alan disülfüt köprüsünün oluşturduğu 3 farklı yapıya sahiptir.N-terminal bölümü, leptinin biyolojik ve reseptöre bağlanma aktivitesinden sorumlu iken, C-terminal bölümü N-terminal bölgesinin aktivitesinin düzenlenmesinde rol alır. C-terminalinde yer alan disülfüt köprüsünün ise, leptinin aktivitesinde gerekli olmadığı saptanmıştır. Leptin molekülü, 4 alfa heliks ve 2 beta kırılmalı tabaka ile tek disülfid bağı ile biraradatatulan helikal bir yapıya sahiptir (71,72)(Şekil 6).



Şekil 6: Leptin proteinin helikal loop yapısı

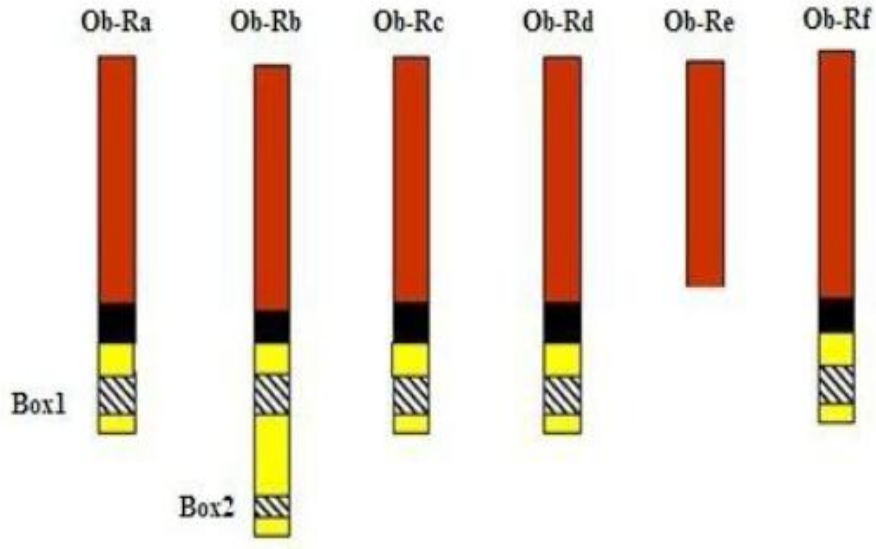
2.3.3. Leptin Reseptörleri ve Etki Mekanizmaları

Leptin reseptörleri ilk olarak koroidpleksus ve hipotalamusta tanımlanmış olup, reseptör ürününü kodlayan gen kromozom 1p31'te lokalizedir (73). Leptin reseptörü, sınıf I sitokin reseptör ailesinden olup, en az 6 leptin reseptör izoformu tanımlanmaktadır (74). Leptin reseptörleri ekstrasellüler, intrasellüler ve transmembran olmak üzere farklı domainlere sahip olup 3 sınıfa ayrılmaktadır;

- ✓ Uzun form (OB-Rb)
- ✓ Kısa form (OB-Ra,c,d,f)
- ✓ Salgı formu (OB-Re)

Uzun ve kısa leptin reseptör izoformları Box1 domaini içerirken OB-Rb, bu domaine ek olarak Box2 ve STAT proteinleri için bağlanma bölgeleri içermektedir. Box1, Janus kinaz (JAK) için bağlanma domainidir (75) (Şekil 7). Reseptör izoformları, hipofiz, meme, immün sistem, gastrointestinal sistem, böbrek ve akciğerlerde eksprese edilmektedir. Uzun form, hipotalamus dışında serebelumda, pankreas β hücrelerinde de eksprese edilir ve insülin sekresyonunun inhibisyonuna katkıda bulunur. Kısa reseptör izoformu olan OB-Ra, koroid pleksus ve kılcak

damarlarda yüksek seviyede bulunurken, beyinde daha az oranda bulunmaktadır. Özellikle leptinin kan beyin bariyerini aşmasında önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. OB-Re ise salgı formu olup, leptinin biyolojik aktivitesinde rol oynamaktadır (76,77).



Şekil 7: Leptin reseptör gen izoformları

Leptin reseptör geninde birçok mutasyon saptanmıştır. Mutasyon sonucu defektif sinyal transdüksiyonuna ve hedef dokuda leptinin fonksiyon göstermesinde defektlere neden olabilmektedir. Sonuç olarak da genelde, erken obezite başlangıcı, hiperfaji ve infertilite gibi istenmeyen sonuçlar ortaya çıkmaktadır (78).

Leptinin reseptöre bağlanmasıyla aktive olan sinyal mekanizmaları, leptin fonksiyonlarının ve etki mekanizmalarının daha iyi bir şekilde anlaşılmasına olanak sağlamıştır. Leptin reseptöre bağlandıktan sonra birkaç farklı yolak üzerinden etkisini gösterir (74,79). Bunlar:

- ✓ JanusKinaz Sinyal İleti ve Transkripsiyon Aktivatörleri (JAK/STAT) Yolağı
- ✓ Sitokin Sinyal İnhibitör (SOCS) Proteinleri
- ✓ Mitojen Aktive Edici Protein Kinaz (MAPK) Yolağı
- ✓ AMP Bağımlı Protein Kinaz (AMPK) Yolağı
- ✓ Fosfatidilinozitol 3 Kinaz (PI3K) Yolağı'dır.

Leptin reseptörlerinin kinaz aktivitesi olmadığı için, sinyal ileti yollarında Janus Kinaz 2 (JAK2) gibi kinazlara gereksinim duyulmaktadır. JAK ailesi, JAK1, JAK2, TYK2 (tirozin kinaz 2) ve JAK3'ten oluşmaktadır. JAK/STAT sinyal yolağı, çoğu sitokin ve büyüme faktörleri olmak üzere çok sayıda molekülün etkilerini göstermelerinde aracılık yapmaktadır. JAK/STAT yolağı, 4 adet non-reseptör tirozin kinaz (JAK'lar) ve spesifik tirozin ve serin rezidülerinin fosforilasyonu ile işlevleri düzenlenen transkripsiyon faktörlerinden (STAT'lar) oluşmaktadır (80,81). Leptin, reseptöre bağlanarak JAK aktivasyonuna yol açar. Aktive olan JAK'lar reseptörlerdeki tirozin rezidülerini fosforilleyerek STAT proteinlerini aktive ederler. Bu sayede fosforile edilen STAT proteinleri de nukleusa geçerek enerji homeostazından sorumlu olan genleri aktive ederler (82). Leptin bu yolak aracılığı ile hipotalamusta vücut ağırlığının kontrolünü düzenlemekle kalmayıp, monositlerde JAK2/STAT3 aktivasyonu ile T-lenfositlerin aktivasyonu ve proliferasyonunu uyaran JAK ve STAT' ların fosforilasyonunu arttırmaktadır (83).

SOCS proteinleri, JAK/STAT yolağının negatif düzenleyicileridir. Bu proteinler sitokin uyarımı ile aktive olarak oluşan sinyali zayıflatmaktadırlar. SOCS proteinleri, fosforile olan tirozin kinazlara bağlanarak ya da reseptöre direkt etki ederek sinyalin baskılanmasını sağlarlar (84).

MAP kinaz üyeleri, Ras/Raf/MAPK sinyal kaskadı bileşenlerini içermektedir ve bu yolak diferansiyasyon, proliferasyon ve apoptoz gibi hücre işlevleri kontrol etmektedir. Kısa leptin reseptör izoformu daha az uyarıyor olmakla birlikte hem kısa hem uzun leptin reseptör izoformları MAP kinaz yolağını uyarabilir (80). Leptin MAP kinaz yolağını JAK2 tirozin fosforilasyonu aracılığı ile ya da reseptör fosforilasyonundan bağımsız olarak aktive edebilir. Aktivasyon sonrasında, ekstraselüler reseptör kinazlar (ERK1-2) fosforile olmakta ve hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonunda yer alan c-fos, egr-1 gibi çeşitli spesifik genlerin ekspresyonu düzenlenmektedir (74).

Leptin, iskelet kasında Asetil-CoA karboksilazın (ACC) etkisini inhibe ederek yağ asit oksidasyonunu stimüle eder. AMPK ise, hipotalamusta hormonal ve besinsel sinyallere yanıt olarak besin alınımını düzenlemektedir. AMPK aktivasyonu anabolik yolları inhibe eder ve ATP/AMP oranındaki azalmaya yanıt olarak katabolik süreçleri harekete geçirir. AMPK aktivasyonu ile leptin, ACC aktivitesi

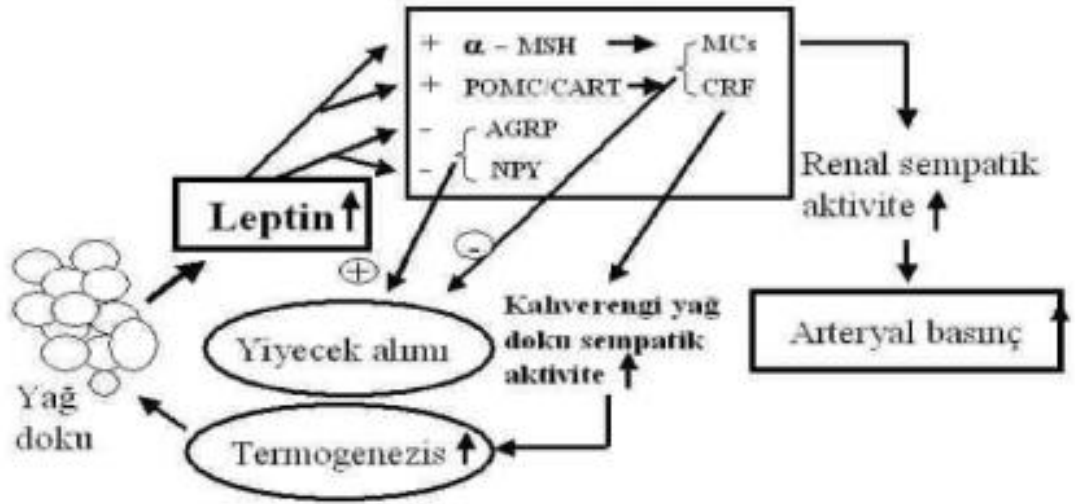
ile kas hücrelerinde β oksidasyonunu stimüle eder. Leptinin kas hücrelerinde AMP seviyesini nasıl arttırdığı ve AMPK'yı nasıl aktive ettiği tam olarak netlik kazanmamıştır (74). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, leptinin hipotalamustaki antiobezite etkisini AMPK aktivitesini baskılayarak gerçekleştirdiğini ortaya koymaktadır. Glukoz, insülin gibi anoreksijenik maddeler, AMPK'yı inhibe ederken ghrelin gibi oreksijenik faktörler, AMPK'yı aktive edip besin alımını arttırmaktadır (85).

Yapılan çalışmalar ile hipotalamik nöronlar vasıtasıyla PI3K yolağının enerji ve besin alımının düzenlenmesinde önemli bir rolü olduğunu gösterilmiştir. PI3K sinyal yolağı, çeşitli hormonla ve büyüme faktörleri tarafından indüklenir. Fosfatidilinozitollerin PI3K tarafından fosforilasyonu, leptinin çoğu hücre içi etkilerini düzenleyen fosfoinozimid bağımlı kinaz 1 (PDK-1) ve protein kinaz B'yi aktive eder. Leptin tarafından PI3K sinyal yolağının aktivasyonu, hipotalamusta enerji homeostazını ve nöroendokrin fonksiyonları düzenleyerek leptinin insülin direnci üzerindeki etkisine aracılık eder (74).

2.3.4. Leptin fonksiyonları

Vücuttaki denge birbirine zıt olarak çalışan çeşitli mekanizmalar ile sabit bir şekilde devam ettirilir. Bu durum santral sinir sistemindeki besin alımını ve enerji tüketimini düzenleyen merkezler ile yağ dokusundan salgılanan faktörler arasındaki lipostat teorisiyle açıklanmıştır. İlk olarak 1953 yılında yağ dokusunun ürettiği bir hormonun varlığı ileri sürülmüş ve 1958 yılında vücut ağırlığını hipotalamus ile etkileşim yoluyla düzenleyen bir hormonun varlığı gösterilmiştir(86,87). 1994 yılında uzun süren yağ hücresi kültürü çalışmaları sonucu ob geni izole edilmiş ve leptinin ob geni tarafından yağ hücresinde üretildiği, plazmada belirli bir kan seviyesi oluşturduğu gösterilmiştir. Ardından leptinin vücut yağ miktarı ile orantılı plazma seviyesi gösterdiği bulunmuştur (62,88). Leptinin besin alımı, yağ ve enerji metabolizması düzenlenmesi dışında büyüme gelişme, cinsel olgunlaşma ve üreme fonksiyonlarında da rol aldığı gösterilmiştir. Bu nedenle leptinin kilo düzenlenmesi fonksiyonunu yanında, endokrin bir mediatör olduğu da kabul edilmektedir.

Vücut ağırlığını düzenleyen ve iştah ile ilgili başlıca merkez hipotalamusun dorsomedial ve paraventriküler nükleuslarında bulunan arkuat nükleusdur. Leptinin ana etki mekanizması, asıl etkisi iştahı artırmak olan ve diğer hipofizer hormonların regülasyonunda rol alan nöropeptid Y (NPY)'nin arkuat nükleustan salınım ve ekspresyonunu inhibe etmektir (89). Leptin NPY yanında kortikotropin serbestletici faktör (CRF), melanin stimüle edici hormon- α (α -MSH), kokain ve amfetamin ilişkili transkript (CART) gibi peptitler aracılığıyla da iştah azaltıcı etki göstermektedir. α -MSH ve CRF, propiomelanokortin (POMC) prekürsöründen oluşmakta olup iştah azaltıcı etki gösterirler ve her ikisi de leptin tarafından artırılır (90)(şekil 8).



Şekil 8: Leptin iştah azaltıcı etkisi

Vücut ağırlığının düzenlenmesinde enerji alımı ve tüketimi arasında bir denge olması gerekir. Serum leptin seviyeleri ile enerji tüketimi ve fiziksel aktivite arasında pozitif yönde ilişki mevcuttur. Egzersizin akut olarak leptin seviyesini değiştirmediği ancak uzun süreli egzersiz yapılması durumunda yağ kitlesinde oluşan azalma sonucunda plazma leptin konsantrasyonlarının azaldığı gösterilmiştir. Araştırmalar leptinin enerji dengesinin düzenlenmesinde anahtar moleköl olduğu ve bu etkiyi periferik uyarıcı olarak meydana getirdiği gösterilmiştir (91). Leptin ile günlük enerji alımı arasında zıt ilişki vardır. Vücut adipozitesi, enerji dengesi ve insülin direncinin serum leptin konsantrasyonlarının düzenlenmesinde rol oynadığı da gösterilmiştir (92).

Leptin ile ilişkisi en çok araştırılmış olan hormon insülinidir. Leptinin insülin üretimini etkilediği ve periferik dokularda insülin rezistansına neden olduğu bugün

artık bilinmektedir. İnsülinin de leptin ekspresyonunu düzenlediği gösterilmiştir. Plazma leptini, açlık insülin seviyesi ile ilişkili iken tokluk durumunda böyle bir iliksinin olmadığı gösterilmiştir (93). Uzun süreli insülin infüzyonları, leptin mRNA ekspresyonunu artırarak yada adipoz dokuya trofik etki göstererek leptin düzeyinde artışa neden olmaktadır (94). Leptin ise, pankreastan insülin salınımını baskılayarak hem diyabet gelişiminde hem de periferik insülin rezistansına neden olmaktadır. İnsülin salgılanmasının baskılanmasının sonucu olarak ise insülin salgısı artışı ve hiperinsülinemi tablosu ortaya çıkar (95,96). Leptin insülinin membran geçirgenliğinin bozulması, sentezinin inhibisyonu ve beta hücrelerinde reseptör desensitizasyonu gibi çeşitli yollarla kronik hiperinsülinemiye yol açarak diyabet patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir (97,98). Leptin ayrıca yağ asidi sentezinde hız kısıtlayan bir enzim olan asetil KoAkarboksilaz aktivitesini inhibe ederek yağ asidi ve TG sentezini azaltıp lipid oksidasyonunu artırır. Böylece mitokondrilerdeki yağ asidi alımını ve oksidasyonunu artırır, bu da hücre içindeki yağ asidi ve TG konsantrasyonlarının azalmasına yol açar (99).

Leptinin hem doğal ve hem de edinsel immünitede önemli rol oynadığı bilinmektedir. Konağın inflamatuvar yanıtında serumda leptin düzeyinin artmasının önemli bir faktör olduğunu düşünülmektedir. İnflamatuvar olaylarda gelişen anoreksia'nın sitokinler ve leptin aracılığıyla oluşan bir akut faz yanıtı olduğuna inanılmaktadır. Bakteri ve virüs ürünleri vücutta proinflamatuvar sitokinlerin (IL'ler, TNF -alfa, interferonlar) yapımını uyarırlar. Sitokinler de adipoz dokuda leptin ekspresyonunu artırarak iştahın azalmasına neden olurlar. Bu nedenle, inflamasyon ve infeksiyon sırasında gelişen anoreksiden, özellikle TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin sorumlu olduğu ve bu etkiye kısmen leptinin aracılık ettiği düşünülmektedir (100). Leptinin yapısı IL-6 ve IL-11 ile benzerlik gösterirken, leptin reseptörü de IL-6 reseptörü ile homoloji göstermektedir(101). Leptin proinflamatuvar sitokinlerde olduğu gibi T helper1 (Th1) hücre farklılaşmasına yardımcı olur ve hastalıklarda otoimmün yanıtların başlatılmasında ve düzenlenmesinde rol oynar (102). Leptin kanda lökosit düzeyini, sentezi uyarak arttırması yanında eritrositlerin eritropoietine olan duyarlılığını arttırır. Ayrıca makrofaj aktivasyonunu ve makrofajlardan proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinlerin salınımını artırır. T lenfositlerin proliferasyonu ve gelişmesi için gerekli olan leptin, T hücre yanıtlarını

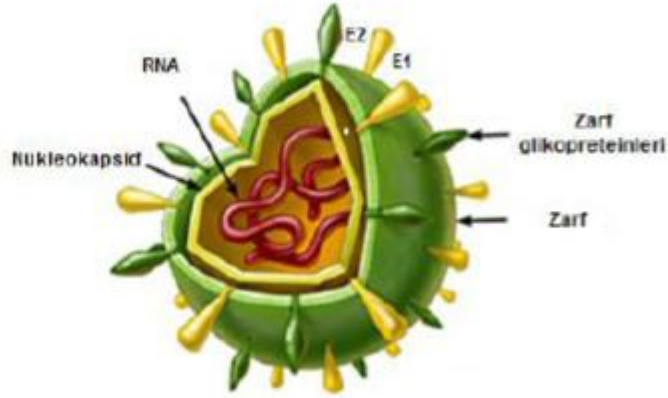
da düzenler. Açlık sırasındaki nöroendokrin ve immünfonksiyon bozukluklarına düşük leptin düzeyleri aracılık etmektedir (103).

2.4. Hepatit C Virüsü

Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu tüm dünyada yaygın olan oldukça ciddi bir sağlık sorunudur. Hastalığın seyri esnasında asit, ensefalopati, özefagus varis kanamaları gibi ölümcül komplikasyonlar ortaya çıkabildiği gibi siroz ve hepatoselülerkarsinom (HSK) gibi ciddi karaciğer hastalıklarının önde gelen nedenlerindedir (104).Hepatit C virüsü enfeksiyonun kronikleşme sıklığının % 80'lere varması ve ciddi ve mortalitesi yüksek komplikasyonlara yol açması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (105). Dünya'da yaklaşık olarak 170–210 milyon kişinin hepatit C virüsü ile enfekte olduğu düşünülmektedir. Hepatit C virüsü bütün karaciğer hastalıklarının %25–40 kadarından sorumludur (106).

2.4.1. Virusun yapısı

HCV hepatotropik, 30-60 nm büyüklüğünde ve lipid yapıda zarfı olan bir RNA virüsüdür. HCV RNA'sı; kor, zarf proteinleri (E1 ve E2) ve yapısal olmayan proteinlerden oluşmaktadır. Elektron mikroskopunda, zarfı delerek çıkan lipoprotein bir kılıfının olduğu ve bu kılıfın ikozahedral simetrik 30-35 nm çapında bir nükleokapsidi çevrelediği görülmüştür (107,108). HCV genomlarının yapısı incelendiğinde hem hayvan pestivirus ailesi hem de insan flavivirus ailesi ile benzerlik gösterdiği saptanmıştır. Bu nedenle HCV virüsü genetik yapısı ve sentezlediği proteinler nedeniyle flavivirus ailesine dahil edilmiş genetik farklılığı nedeni Hepacivirus adında ayrı bir cins olarak sınıflandırılmıştır (109)(şekil 9).



Şekil 9: HCV morfolojisi (110)

2.4.2. Virusun Genom Yapısı

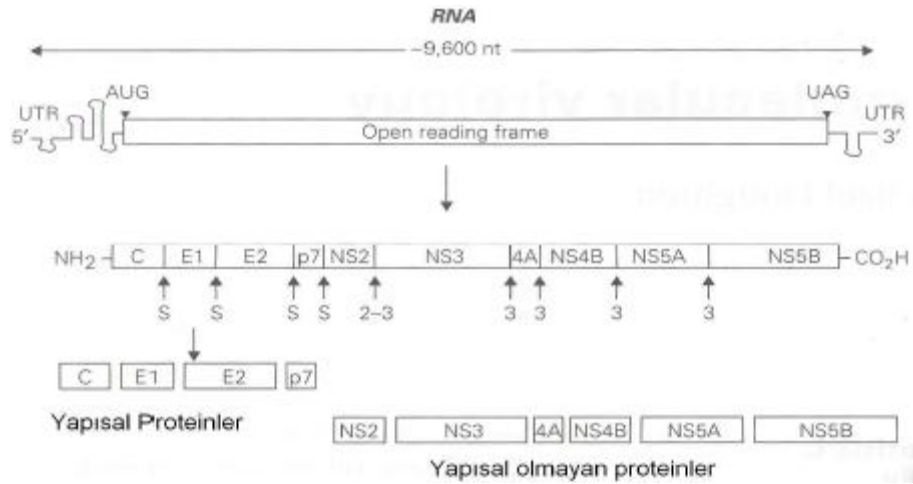
HCV genomunun yaklaşık 9400 nükleotid uzunluğunda, pozitif polariteli, tek iplikçikli lineer bir yapısı vardır. Bu yapı ikosahedral yapıdaki nükleokapsid içindedir. Nükleokapsid yapıda E1 ve E2 olmak üzere iki farklı glikoproteinden oluşan bir zarf ile çevrilidir. HCV'nin 9,6 kilobazlık genomu 3 farklı bölge içerir. Bunlar genomun 5' ve 3' uçlarında translasyona uğramayan (UntranslatedRegion: UTR) bölgeler ile bunların arasında yer alan ve öncü bir poliproteini kodlayan açık okuma çerçevesi (Open Reading Frame: ORF)' dir (111).

Genomun 5' ucunda bulunan, 5' UTR bölgesi yüksek oranda korunmuş olup tüm HCV suşları arasında benzerlik göstermektedir. Bu özelliği nedeniyle 5'UTR bölgesi tanı kitlerinin hepsinde hedef bölgesi olarak kullanılmaktadır (112). Bu bölge, HCV'nin replikasyonu sırasında pozitif zincire bağlanıp uzamasına (priming) katılan gövde ilmek (stem-loop) yapısı ve viral RNA'nın endoplazmik retikuluma (ER) bağlanmasına yardımcı olup translasyonun başlamasını sağlayan internal ribozomal giriş bölgesi (IRES)' den oluşmaktadır (113).

3' UTR bölgesi ise HCV' nin farklı genotiplerine göre değişmek üzere bu bölgede poly U ya da Poly A ile sonlanmaktadır. Poly-U bölgesinden sonra ise çok iyi korunmuş 98 baz uzunluğunda 3'-X dizisi bulunmaktadır. Replikasyon sırasında negatif RNA zincirinin sentezinin başlamasında rol oynayan bir replikaz tanıma bölgesi olarak işlev gördüğü sanılmaktadır (114).

ORF bölgesi 9000'den fazla nükleotitten oluşur ve yaklaşık 3000 aminoasitlik bir poliproteini kodlar. Bu poliprotein işlem gördükten sonra en az 10 protein oluşturur. Poliprotein amino ucunda yapısal (structural) proteinler, karboksil ucunda ise virion yapısına katılmayan (Non-Structural: NS) proteinler dizilir. Bunlar üç yapısal protein (nükleokapsid yani core protein ve iki zarf proteini E1 ve E2), viral replikasyonda ihtiyaç duyulmayan ve virüsün birleşmesinde rolleri kesin olmayan iki protein (p7 ve NS2) ile viral replikaz kompleksini oluşturan beş yapısal olmayan proteindir (NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B) (115) (Şekil 10).

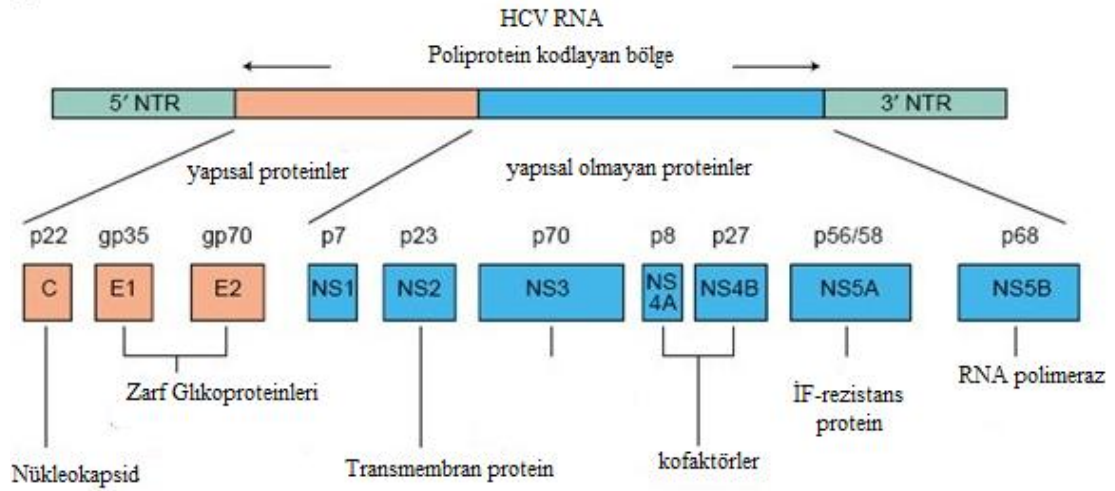
Zarf glikoproteini olan E2 proteininin amino grup ucuna yakın yaklaşık 30 aminoasitlik yüksek derecede değişkenlik gösteren bölgeler 'çok değişken bölge 1' (HVR 1) ve 'çok değişken bölge 2' (HVR 2) olarak adlandırılır. HVR1 bölgesi mutasyonlar için en önemli olan bölgedir. HVR 1 deki önemli dizi değişikliği, ona HCV tür ayırımında marker olarak kullanma imkânı sağlamaktadır. HVR1 bütün genotiplerde bulunmasına rağmen HVR2 yalnızca genotip 1b'de bulunmaktadır (116).



Şekil 10: HCV genomunun yapısı

2.4.3. Virus genom proteinleri

HCV proteinleri yapısal olan ve yapısal olmayan proteinlerden oluşur (şekil 11).



Şekil 11: HCV genomu tarafından kodlanan proteinler

-Yapısal proteinler:

- ✓ Kor Proteini (Core: C)
- ✓ Zarf Proteinleri (E1 ve E2)
- ✓ p7

-Yapısal olmayan proteinler:

- ✓ NS2
- ✓ NS3
- ✓ NS4A
- ✓ NS4B
- ✓ NS5A
- ✓ NS5B

Kor Proteini virüsün ilk 191 aminoasitlik kısmını oluşturur ve en önemli özelliği viral nükleokapsidi oluşturan RNA bağlama proteini olmasıdır. Birçok hücrel proteinle etkileşime girer ve biyolojik fonksiyonlara katılır ayrıca hepatokarsinogenezis ve karaciğer yağlanması ile ilişkilidir (117).

Zarf Proteinlerini oluşturan E1 ve E2 proteinleri, virüsün hücre içine girişinde önemli rol oynarlar. Bunu da hücrenin membran reseptör proteinlerini tanıyarak yaparlar. E2 proteini HVR1 ve HVR2 bölgelerini içerirler ki bu bölgeler mutasyon gelişiminde rol oynarlar. Ayrıca bu bölgeler aktif nötrale edici antikorlar için sorun yaratmaktadırlar. E2, aynı zamanda HCV'nin reseptörü olan CD81 için bağlanma bölgesi içermektedir (118,119).

p7 proteini, E2 ve NS2 proteinleri arasında yer alan 63 aminoasitlik bir polipeptiddir. Bu protein virüs enfeksiyonunun da önemli rol oynayan iyon kanallarını oluşturarak viral parçacık olgunlaşması ve salınımı için görev yapmaktadır. RNA replikasyonu için gerekli değildir (120).

NS2 bir transmembran proteindir ve viral döngünün tamamlanması için gereklidir. Çinko (Zn^{+2}) bağımlı bir metalloproteazı kodlayarak replikasyon sırasında yapısal olmayan proteinlerin poliproteinden ayrıştırılmasında rol oynar (121).

NS3 çok fonksiyonel bir proteindir ve enzimatik aktiviteye sahiptir. Molekülün amino ucunda serin proteaz, karboksi ucunda ise nükleosidtrifosfat (NTPaz)/helikaz aktivitesine sahiptir. NS3 proteininin bu enzimatik aktivitesi replikasyon için vazgeçilmezdir. Serin proteaz aktivitesi ile replikasyon sırasında yapısal olmayan proteinleri poliproteinden ayrıştırır (122).

NS4A, NS3 proteininin kofaktörüdür ve bu etkileşim NS3 proteininin daha etkili bir proteaz özelliği göstermesini sağlar (123). Ayrıca NS5A'nın fosforilasyonu için de gereklidir ve doğrudan NS5A ile etkileşime girebilir (124).

NS4B diğer viral proteinlerin alımı için önemli rol oynayan hidrofobik bir proteindir. NS4B, NS4A ile etkileşim halindedir. Bu nedenle, dolaylı olarak NS3 ve NS5A ile de etkileşime geçer. Bu protein ER membranında diğer yapısal olmayan proteinlerle birlikte lokalize olarak bulunan, ER'yi hedefleyen bir integral membran proteini olduğu bulunmuştur. Ayrıca, membranımsı ağ oluşumunu uyarmada da görevlidir (122).

NS5A, İnterferon (IFN) yanıtı, hücre sinyal yolları modülasyonu ve viral replikasyonda önemli rol oynayan hidrofilik bir fosfoproteindir. IFN tedavisine yanıtındaki potansiyel rolü nedeniyle ilgi çeken bir proteindir. Bu proteini kodlayan gen, IFN tedavisine direnç kazandıran bir bölge içermektedir (125).

NS5B, RNA-bağımlı RNA polimeraz etkinliğindeki bir proteindir. NS5B proteini bu etkinliğiyle replikasyonda pozitif polariteli RNA'lardan negatif polariteli RNA'ların oluşumunu ve tekrar negatif polariteli RNA'dan pozitif polariteli RNA'ların oluşumunu sağlar. Bu önemli rolü nedeniyle antiviral ajanlar için seçilen bir hedeftir (126).

2.4.4. HCV genotipleri

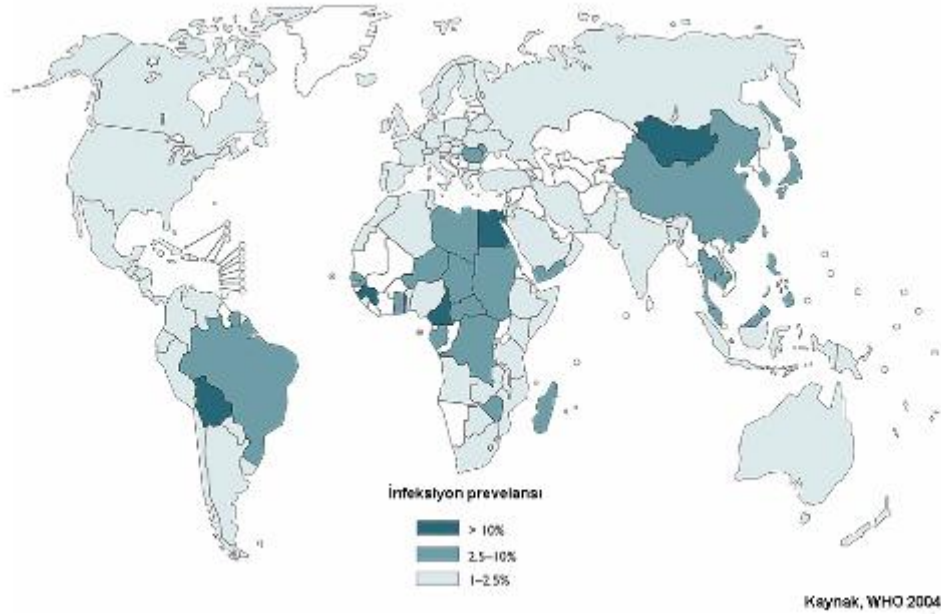
Hepatit C virüsü'nün önemli özelliklerinden birisi de büyük genetik farklılıklar göstermesidir. HCV genomunun yüksek derecede genetik çeşitlilik göstermesi RNA-bağımlı RNA polimeraz enzimi aktivitesinin tamir yeteneğinden yoksun olması yani, RNA polimeraz 5'-3' ekzonükleaz düzeltici okuma (proofreading) etkinliğinin yoksunluğundan kaynaklanmaktadır (127). HCV viryonlarının kandaki yarı ömürlerinin yaklaşık 2,5 saat olduğu ve kronik olarak enfekte olan bir kişide her gün 1×10^{12} viryon oluştuğu hesaplanmaktadır. Bu şekilde genomun kısalığı, mutasyon oranının fazlalığı ve virüs topluluğunun genişliği, enfekte kişideki virüs topluluğunun bir ya da daha fazla nükleotid farklılığından oluşan, birbirlerinden farklı virüslerin toplamı olmasına yol açmaktadır. Bunlar 'quasispecies' (türümsü) olarak adlandırılmaktadırlar (114).

HCV'nin dünya üzerinde en az 6 majör genotipi ve birçok alt tipi tespit edilmiştir (128,129). HCV genotipleri ifade edilirken 1'den 6'ya kadar olanlar rakamla, diğer alt tipler ise a,b,c... gibi küçük harflerle ifade edilmektedir. Genotip 1b'nin 3 ana alt tipi (W: world, J: Japan ve NJ: Non-japan) bulunmaktadır. Her genotip nükleotid seviyesinde en az % 20, aminoasit seviyesinde ise %15'den fazla farklılık gösterirken, 5' untranslated bölge ile kor proteini olmayan bölgede % 90'dan fazla homoloji vardır. Aynı genotip içinde de baz dizi değişiklikleri olmaktadır (130).

HCV genotipleri coğrafi olarak değişkenlik göstermekle birlikte bazı genotipleri tüm dünyada yayılmışken bazıları ise belirli coğrafi bölgelerle sınırlıdır. Örneğin Batı Afrika'da, genotip 2 ve birçok subtipi, Orta Afrika'da, genotip 4 (4b, 4c, 4e ve 4m), Güney Afrika'da ise genotip 5 baskındır. Buna karşılık Avrupa'nın subtip sayıları daha sınırlıdır. Bu bölgelerde ve tüm dünya üzerinde daha çok genotip 1, 2 ve 3 yaygındır. Tip 1a Amerika'da, 1b ise Japonya'da ana genotipi oluşturmaktadır. Tip 6, Hong Kong ve Güneydoğu Asya bölgelerinin baskın genotipleridir (131). Ülkemizde Altuğlu ve ark. tarafından yapılan çalışmaya göre baskın genotip 1 (%97,1), baskın subtip ise 1b (% 87,2) olarak bulunmuştur (132).

2.4.5. Epidemiyoloji

Ülkemizde HCV sıklığı %1-2.4 arasında değişmektedir (133). Çeşitli gruplarda yapılan çalışmalarda anti-HCV sıklığı % 0.05 ile %51.6 arasında bildirilmektedir. Saptanan oranlar, çalışılan risk grubu ve bölgesel özelliklere bağlı olarak farklılık göstermektedir. Dünyada HCV enfeksiyonunun ortalama sıklığı %3 civarındadır. Dünya genelinde yaklaşık 210 milyon HCV ile enfekte hasta vardır (134). Ülkemiz HCV enfeksiyonu açısından orta endemisite bölgesinde yer almaktadır (şekil 12). HCV insidansının en sık olduğu yaş grubu 20-39 yaşlar arasıdır. Kronik HCV hastalığı ise en sık 30-49 yaş grubunda görülmektedir (135).



Şekil 12: Dünyada HCV sıklığı

2.4.6. HCV'nin bulaş yolları

HCV enfeksiyonu için başlıca risk faktörleri intravenöz uyuşturucu ilaç kullanımı, kan transfüzyonları, diyaliz, enfekte bir anneden doğan çocuktur. Parenteral, şüpheli paranteral, non-parenteral bulaş ve diğer olarak 4 başlıkta toplanabilir

HCV bulaşında parenteral yol hepatit C vakalarının 1-2/3'ünden sorumludur. Özellikle anti-HCV taramalarının yapılmadığı dönemlerde kan ve kan ürünleri

transfüzyonu sıklıkla bulaş yolu olmuştur. Talesemi veya hemofili gibi sık tranfüzyon gereken hastalarda sıklığı daha yüksektir. Kan tarama testlerinin yaygınlaşması sonucutransfüzyonla bulaş da hızlı bir azalma olmuştur. Hepatit C virüsünün taramayapılan kan örnekleriyle geçiş riski günümüzde 1/100.000'dir (133).

Hemodiyaliz ünitelerinde anti-HCV pozitifliğinin sıklığıülkelere göre %4 ile %70 arasında değişmekle birlikte ortalama %20'dir (134). Amerikan Hastalık Kontrol Merkezi (CDC), HCV enfeksiyonu olan hastalarda makinelerin ayrılmasını, hastaların izolasyonunu veya yeniden kullanımının yasaklanmasını önermemektedir. Ancak genel önlemlere çok sıkı uyum, hijyene dikkat ve diyaliz makinelerinin titiz sterilizasyonu önerilmektedir. Konvansiyonel temizlik ve sterilizasyonun virüsü inaktif etmede yeterli olduğu görülmüştür (136).

Organ transplantasyonu özellikle HCV enfeksiyonu için ciddi risk taşırlar. HCV ile enfekte donörden yapılan böbrek, karaciğer ve kalp nakli sonrasında %90-100'ünde hastalık geliştiği bildirilmektedir (133).

HCV enfeksiyonu olan hastalarda, hastaneye yatış öyküsünün olması bir risk faktörüdür. Hastanede yatan hastalarda HCV enfeksiyon sıklığı %2-20 arasındadır .Bulaş, yetersiz dezenfeksiyon ve kontamine aletlerin kullanımı sonucu olmaktadır (133).

Intravenöz ilaç kullanımı: Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde ensik geçiş yolu damar içi uyuşturucu kullanımıdır. 6-12 ay içinde bu kişilerin %80'i enfekte olur (137).

Şüpheli parenteral bulaş için dövme (Tatuaj) ve akupunktur'un steril olmayan ortamlarda deneyimsiz kişilerce yapılması durumunda potansiyel risk faktörleridir

Sağlık personeline iğne batması sonucu HCV enfeksiyonu oranı sadece %5-10 olmasına rağmen, genel popülasyona göre kıyaslandığında sağlık çalışanları bir miktar daha artmış risk altındadır (136). Konjuktivaya kan sıçraması ile HCV bulaşının olduğuna dair olgu bildirimleri olmasına karşın sağlam deri ve müköz membranla enfeksiyon gelişmesine engeldir (138). Sağlık çalışanlarında HCV enfeksiyonu ile ilgili kısıtlayıcı öneriler yapılmamaktadır. Kan transfüzyonu yoluyla oluşan bulaşın önlenmesi ile ilgili genel önlemler mutlaka uygulanmalıdır.

Anti-HCV pozitif anneden doğan bebeklerin yaklaşık %5'inde perinatal bulaş olabilir. Yeni doğan bulaşını önlemek amacıyla sezaryenle doğum önerilmemektedir. Annede HIV ile koenfeksiyon ve üçüncü üç ayda yüksek HCV viremi varlığında

bebeğe geçiş riski 2-4 kat daha fazladır. Anne sütünde HCV gösterilmesine karşın hepatit C ile infekte kadınlardan doğan bebeklerde, emzirme ile enfeksiyon riskinin arttığını gösteren herhangi bir çalışma yoktur (139,140).

HCV'nin cinsel yolla bulaştığını göstermek oldukça zor olmasına rağmen, birden çok cinsel partneri olan kişilerde risk belirgin olarak daha yüksektir (137). Heteroseksüel ve erkek homoseksüeller arasında anti-HCV seroprevalansı artmaktadır. Prospektif bir çalışmada 10 yıl süre ile takip edilen HCV ile infekte, tek eşli, heteroseksüel 895 çift incelenmiştir. Haftalık ortalama cinsel beraberlik oranı %1,8 olarak bulunmuştur. Tüm çiftler anal yolla birleşmede bulunmadıklarını, menstruasyon sırasında seks yapmadıklarını ve kondom kullanmadıklarını belirtmişlerdir. Üç hastada HCV enfeksiyonu gelişmiştir. Bununla birlikte moleküler incelemelerde hastaların hiçbirisinin hastalığı eşlerinden almadığı saptanmıştır (141). Retrospektif bir çalışmada bu tür durumlarda bulaş riskinin yıllık yaklaşık %0,1 olduğu belirtilmektedir (142). Yapılan bir diğere araştırmasında HCV'nin eşler arasında geçişinin oldukça nadir olduğu sonucuna varılmıştır. Bu nedenle HCV pozitif eşlerin normal evlilik yaşamlarını devam ettirebilecekleri hususunda rahatlatılmaları gerektiği vurgulanmaktadır (143).

Özellikle virusun orta derecede endemik olduğu yörelerde aile içi bulaşının söz konusu olduğu bildirilmiştir.. Ülkemizde yapılan çalışmalarda aile içi bulaş oranı % 0 - 4,2 arasında değişmektedir (144).

Kokainle birlikte heroin kombinasyonu kullanan kişilerde HCV enfeksiyon riskinin arttığı bildirilmektedir (134).

ABD'de HCV enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık %10'unda enfeksiyon kaynağı veya risk faktörleri belirlenememektedir (145). HCV nadiren insan ısırıkları ile de bulaşabilmektedir (137). İlginç olarak alkol, HCV enfeksiyonu için risk faktörü olarak tanımlanmamasına rağmen alkoliklerde yaklaşık %30 oranında HCV enfeksiyonu tespit edilmiştir (146,147). Tokalaşma, kucaklaşma, öpüşme gibisoyal temaslarla ya da tuvalet ya da mutfak eşyalarının ortak kullanımı yoluyla HCV bulaşma riski yoktur.

2.4.7. Tanı

Hepatit C virüsü enfeksiyonlarının tanısında HCV antikorlarının kullanıldığı serolojik testler ve moleküler testler kullanılmaktadır(148,149). HCV antijeni aramanın tanıda bir değeri yoktur. Yine aynı şekilde IgM sınıfı anti- HCV testleri de ek bir bilgi sağlamadığından kullanılmamaktadır. Bu yüzden HCV tanısı için en uygun olanak anti- HCV araştırmasıdır (150). En sık olarak da enzimimmunoassay (EIA) yöntemi kullanılmaktadır (117). En sıklıkla kullanılan bu yöntemle Anti- HCV antikorları belirlenmektedir. Oluşan bu antikorlar immüniteyi değil, hepatit C virüsü enfeksiyonunu gösterirler (151). İlk olarak kullanılan birinci kuşak ELISA kitleri (EIA1), NS3 bölgesinin bir kısmı ile NS4 bölgesini içeren C100-3 antijenine dayalı olarak çalışıldı. Daha sonrasında kor (c22-3) ve NS3 (c33c) bölgelerinden ek proteinler içeren ikinci kuşak ELISA testleri (EIA 2) kullanılmaya başlandı. NS5 bölgesine ait bir antijen eklenmesi ile en son olarak üçüncü kuşak EIA testleri kullanılmaya başlandı. Hepatit C virüsü bulaştıktan sonra ortalama 4-10 hafta sonra kanda antikorlar tespit edilebilir. İmmünsüpresiflerde, HIV pozitiflerde, hemodiyaliz hastalarında, HCV ile ilişkili esansiyelmikstkryoglobulinemisi olanlarda kanda antikor saptanamayabilir. Hepatit C prevalansının düşük olduğu bölgelerde ise yalancı anti-HCV pozitiflik oranı yüksektir bu durumlarda ise RIBA (recombinantimmunoblottingassay) testleri ile doğrulama yapılmalıdır. Bütün bunların dışında otoimmün hepatiti olan bazı kimselerde ise anti-HCV testi yanlış pozitif verebilmektedir. Anti-HCV antikorları bir defa pozitif bulunduktan sonra bundan sonraki süreç ne olursa olsun artık anti-HCV sonucu değişmez sürekli pozitif olarak kalır, bu nedenle anti-HCV testinin tekrar tekrar yapılmasına gerek yoktur (152). Moleküler yöntemlerle serum veya plazmada HCV- RNA'nın gösterilmesi hepatit C enfeksiyonunun tanısında en iyi gösterge olarak kabul edilmektedir. Birçok laboratuvar serumda 50 kopya/ml'ye kadar duyarlılıkta HCV RNA'yı ölçebilmektedir. Günümüzde Anti HCV'si pozitif bulunanlarda, ikinci test olarak RIBA ile anti HCV aramanın yerini PCR ile HCV RNA tayini almıştır (153).

2.4.8. Tedavi

Kronik hepatit C tedavisindeki amaç ana hedef, hepatit C'ye bağlı siroz ve hepatosellüler kanser gibi komplikasyonların gelişimin önlemek, dolayısıyla HCV'ye bağlı ölümleri önleyebilmektir (154). HCV nedenli komplikasyonlara bağlı karaciğer nakil olgularında dahi hepatit C rekürrensi hala morbiditenin majör nedenidir. Günümüzde tüm kronik hepatit C hastaları potansiyel olarak tedavi adayı olarak değerlendirilmektedirler. İlk olarak 90'lı yılların başında interferon tedavisi ile başlayan tedavi süreci, 1998 yılında ribavirin ile birlikte kombine hale dönüşmüştür. Artık peginterferon+ribavirin kombine tedavisi kronik hepatit C enfeksiyonu için standart tedavi olarak uygulanmaktadır. Son zamanlarda, hedefe spesifik antiviral tedavide proteaz inhibitörleri geliştirilmiştir (155).

Tedaviye başlamadan önce yapılması gereken bir takım testler vardır ;

- ✓ Tam bir anamnez ve fizik muayene
- ✓ Tam kan sayımı, karaciğer, böbrek, tiroid fonksiyonları,
- ✓ otoantikörlerin olduğu biyokimyasal testler
- ✓ Serum HCV-RNA (kantitatif), HCV genotiplendirmesi
- ✓ Karaciğer biyopsisi (uygunsa)
- ✓ Kardiyak ve pulmoner değerlendirme
- ✓ Psikiyatri muayenesi
- ✓ Gebelik testi

Peg-IFN+RBV kombinasyon tedavisi, kronik HCV hepatiti için standart tedavi olarak uygulanmaktadır. Bu tedavi ile genotip 1 hastalarında %50-60, genotip 2 ve 3 hastalarında ise % 80-90 tedavi yanıtlarına ulaşılabilmektedir (155,156). Tedavi süresi için '12. hafta yanıtı' kuralı kullanılmaktadır. Tedavinin 12.haftasında HCV RNA negatifleşmesi veya en az iki log düşmesi 'Erken viral yanıt (EVY)' olarak değerlendirilir. Tedavinin 12. haftasında yanıt alındığı takdirde tedavi süresi genotip 1 hastalarında 48 haftaya tamamlanırken, genotip 2 ve 3 hastalarında 24 haftalık tedavi yeterli görülmektedir. IFN terapisi genotip 2'de 1'e göre daha etkilidir. Genotip 1 hastalarının %50'den azında, genotip 2 hastalarının ise 24 hafta peg-

IFN+RBV kombine tedavisinden sonra %80'inden fazlasında KVV elde edilmiştir (54). Tedavi öncesinde hastanın tedavi endikasyon ve kontrendikasyonları göz önüne alınmalıdır (158,159)(Tablo5,6).

Pegile (Pegylated) interferon alfa-2a , interferon alfa -2a'nın polietilenglikol (PEG) ile konjuge edilmesi ile elde edilen bir moleküldür. Sabit bir emilime, düşük sistemik arınmaya ve uzun yarı ömre sahiptir. Cilt altı uygulamasından 3-8 saat sonra yüksek serum konsantrasyonuna ulaşır ve maksimum serum konsantrasyonunda ortalama 80 saat süre ile bulunur. Karaciğerde metabolize olur. Böbrekten atılımı % 5 civarındadır. Etkisi yaklaşık 1 hafta sürer.

Tablo 5: HCV tedavi endikasyonları

-HCV-RNA düzeyinin saptanabilir olması

-18 yaş ve üzeri hastalar

-ALT değerinde anlamlı yükseklik olması

-Karaciğer biyopsisinde belirgin fibrozis gösteren kronik hepatit varlığı (portal fibrozisten fazla: Metavir skoru ≥ 2 , İshak skoru ≥ 3)

-Kompanse karaciğer hastalığı (total bilirübin:<1,5 g/dl; INR:<1,5; albumin:>3,4 g/dl; trombosit sayısı:>75.000/mm³ ve ayrıca ensefalopati veya asit kliniği olmaması) varlığı

- Biyokimyasal ve hematolojik değerlerin kabul edilebilir düzeyde olması (hemoglobin erkekte >13 g/dl, kadında >12 g/dl; nötrofil >1500/ mm³; kreatinin <1,5 mg/dl)

-Depresyon hikayeli hastada kliniğin iyi kontrol edilebilmiş olması

- Hastanın tedavi olmayı arzu etmesi ve tedavi gereklerine uymayı kabul etmesi

Tablo 6: HCV tedavi kontrendikasyonları

Kesin kontrendike durumlar	Kısmi kontrendike durumlar
-Ciddi depresyon veya psikoz varlığı veya öz geçmişinde olması	-Depresyon hikayesi
-Kontrolsüz hastalık krizi	-Kontrolsüz diabetes mellitus
-Dekompanse karaciğer hastalığı	-Kontrolsüz hipertansiyon
-Gebelik (Ribavirin için)	-Retinopati
-Böbrek yetmezliği (Ribavirin için)	-Psöriazis
-Ciddi kalp hastalığı (Ribavirin için)	-Otoimmün tiroidit veya otoimmün hepatit gibi diğer aktif otoimmün hastalıklar
-Semptomatik kalp hastalığı veya ciddi vasküler hastalık (Ribavirin)	
-Anemi/iskemik vasküler hastalık (Ribavirin)	

Ribavirin, DNA ve RNA virüslerine karşı geniş spektrumlu aktiviteye sahip bir guanozin analogudur. HCV replikasyonunu, in-vivo olarak orta derecede ve geçici olarak inhibe eder, T-helper1 ve sitokinlerin (interlökin-2, interferon-gama) üretimini artırır, T-helper 2 üretimini baskılayarak immünomodülatör etki gösterir ve HCV mutasyonu üzerinden etkisi olduğu bilinmektedir.

Tedavi süresi ve tedavi yanıtı genotipe bağlı olarak değişmektedir. Daha önceden de bahsedildiği gibi tedavi süresi için 12.hafta yanıt kuralı kullanılmaktadır. Tedavinin 12. haftasında HCV-RNA'nın negatifleşmesi veya viral yük miktarının en az 2 log düşmesi 'erken viral yanıt' olarak değerlendirilir. Tedavinin 12. Haftasında yanıt alındığı takdirde, tedavi süresi genotip 1 hastalarında 48 haftaya tamamlanırken, genotip 2 ve 3 hastalarında 24 haftalık tedavi yeterli görülmektedir. 12. haftada HCV-RNA negatifleşmemiş fakat 2 log düşmüş hastalarda tedaviye devam edilerek 24. haftada HCV-RNA değerine bakılır. Bu hastalarda HCV-RNA hala negatifleşmemiş ise kalıcı yanıt beklenmemektedir. 12. haftada HCV-RNA değeri 2 log düşen hastalarda tedavinin 24. haftasında HCV-RNA negatifleştiyse genotip 1 hastaların tedavileri 48 haftaya tamamlanır. Genotipe bağlı 24 veya 48 haftalık tedavilerin sonunda HCV-RNA düzeyi halen negatif olan hastalar 'tedavi sonu yanıt' hasta grubunu oluşturur. Tedavinin bitiminden 24 hafta sonra yine HCV-RNA değerine bakılır. HCV-RNA negatif olan hastalarda 'kalıcı viral yanıt'

varlığından bahsedilir (160,161) (Tablo7). 12. haftada yanıt alınamayan hastaların kalıcı viral yanıt şansı sadece %3 olmaktadır ve tedavinin devamı bu pahalı tedavi için maliyet-etkin görülmemektedir (162). 12. haftada yanıt alınan hastaların %68'inde kalıcı yanıt oluşabilmektedir (163). Kalıcı yanıt oranı 12. haftada HCV-RNA negatifleşen olgularda %80 iken, HCV-RNA değeri 2 log düşen fakat halen negatifleşmemiş hastalarda %40 oranlarında olmaktadır (164). Kalıcı viral yanıtlı hastaların relaps oranı %2,5'in altında olmaktadır (165). Bu oran da hastalarda gerçekten nüks mü olduğu yoksa bir re-infeksiyon mu olduğu sorusunu akla getirmektedir. Standart kombine tedavi verilen ve başlangıçta viral yükü düşük olan hastalarda 4. Haftanın sonunda HCV-RNA negatif bulunması 'hızlı viral yanıt' olarak değerlendirilerek, bu hastalarda 48 hafta yerine 24 haftalık tedavilerinde yeterli olabileceği bildirilmiştir. Buna karşılık 12. haftada 2 log düşme sonrasında 24. haftada HCV-RNA negatifleşen hastalar 'geç viral arınmalı' grup olarak değerlendirilerek 48 haftalık tedavilerine ilaveten 24 haftalık tedavi süresi eklenmesi önerilmiştir (166).

PEG-interferon alfa -2a dozu 180 µg/hafta olup, hastaya göre ayarlanmaktadır. Kombinasyon tedavisinde ribavirin dozu genotip 1 için vücut ağırlığı <75 kg hastalarda 1000 mg/gün veya vücut ağırlığı >75 kg hastalarda da 1200 mg/gün önerilmektedir. Genotip 2 ve 3 için sabit 800 mg/gün ribavirin tedavi dozu uygulanır (167). PEG-interferon alfa-2b dozu 1,5 µg/kg/hafta şeklindedir ve 800-1200 mg/gün ribavirin (>10,6 mg/kg/gün) ile kombinasyon tedavisi önerilmektedir (168). Mevcut kombinasyon tedavisi ile kalıcı viral yanıt, genotip 1 hastalarında %42-46 iken, genotip 2 ve 3 hastalarında %76-82 olmaktadır. Yanıt farklılığı yüksek viral yük (>800.000 IU/ml) veya düşük viral yük (<800.000 IU/ml) ile de değişmektedir (169,162). Genotip 4-6 tedavilerinde yeterli veri bulunmadığı için bu genotiplerin genotip 1 gibi tedavi edilmeleri önerilmektedir (164). İlaç dozlarının düşürülmesi gerekliliği, daha yüksek relaps oranı ile sonuçlanmaktadır. Özellikle ilk 12-24 haftada başlangıç dozlarının sürdürülebilmesine çalışılmalı ve bu konuda hasta ve hekim elden gelen çabayı göstermelidir. Hastalarda kombinasyon ilaçlarının planlanan dozların %80'ine, tedavi süresinin %80'inde devam edilememesi kalıcı viral yanıt oranını %72'den %57'ye düşürmektedir. Genotip 1 hastalarda bu oran %63'den %34'e düşmektedir (170).

Tablo 7: Kronik HCV Enfeksiyonu Tedavisinde Yanıt Türleri

Hızlı Virolojik Yanıt (HVY): Tedavinin dördüncü haftasında HCV RNA'nın 50 IU/ml altına inmesini

Erken Virolojik Yanıt (EVY): Tedavinin on ikinci haftasında HCV RNA düzeyinin en az 2 log₁₀ azalması veya negatifleşmesi

Gecikmiş Virolojik Yanıt (GVY): 12. haftada HCV RNA'da en az 2 log₁₀ düşme olması ve 24. HCV RNA'nın negatif olması

Tedavi Sonu Yanıt (TSY): ALT düzeylerinin normal olması ve HCV RNA'nın negatifleşmesi anlamına gelir.

Kalıcı Virolojik Yanıt (KVY): Hem tedavi bitiminde hem de tedaviden sonraki 24 haftalık izlem sonunda HCV RNA'nın negatif devam etmesi

Yanıtsızlık: Tedavi boyunca HCV RNA'nın pozitif kalması

Kısmi yanıt: HCV RNA düzeyinde > 2log₁₀ düşme olması fakat negatifleşmemesi

Nüks: Tedavi sonu virolojik yanıt alınıp tedavi kesildikten sonra HCV RNA'nın yeniden pozitifleşmesi

Tedavi altında alevlenme (breakthrough): Yanıtlı hastada tedavi devam ederken ALT yükselmesi ve HCV RNA'nın pozitifleşmesi anlamını taşır

Proteaz inhibitörleri:

HCV genomunun NS3/NS4a bölgesince kodlanan proteazın inhibisyonu güçtür, Bu proteaz enziminin bağlanma gücü yüzeyeldir ve bağlı substrat için afinitesi de zayıftır. Ancak birkaç yüksek aktiviteli proteaz inhibitörü ilaç tanımlanmış ve yeni tedaviye girmiştir (171).

NS3/NS4 HCV poliproteininin proteaz inhibitörü olan telaprevir (vx-950) kullanılmaya başlanılmıştır. Telaprevirin, peg-IFN+RBV ile kombine edilmesi sonucu sağlıklı bir antiviral aktivite elde edildiği gösterilmiştir. Ancak bu üçlü tedaviye rağmen KVY elde edilemeyen tedaviye dirençli hastalar da rapor edilmiştir. HCV 1b ile enfekte hastaların HCV çekirdeğindeki 70 ve/veya 91. pozisyondaki aminoasitlerin yer değiştirmesi ve yüksek viral yük, peg-IFN+RBV kombine tedavisine zayıf virolojik yanıtta belirleyici rol oynarlar. HCV'nin NS3/4A proteazınının aktif bölgesine geri dönüşümlü ve sıkı bağlanarak aktivite gösteren oral bir preparattır.

Boceprevir oral alınan proteaz inhibitörüdür ki spesifik antiviral aktivitesini HCV'nin NS3-NS4a bölgesine bağlanarak göstermektedir. 48 hafta süreyle

kullanılan boceprevirin güvenli olduğunu ve 28 hafta kullanım ile de standart tedavide elde edilen KVY oranlarının neredeyse ikiye katlandığı gösterilmiştir (171).

Kombinasyon tedavisi alan hastaların %75'inde bu ilaçların en az bir yan etkisi ortaya çıkar. PEG-interferon ilişkili yan etkiler, nötropeni, trombositopeni, hipertiroidi, hipotiroidi, başağrısı, bulantı, kusma, hafif ateş, kilo kaybı, tinnitus, irritabilite, konsantrasyon ve hafıza bozuklukları şeklinde sıralanabilir. Ribavirin ilişkili yan etkiler; hemolitik anemi, halsizlik, kaşıntı, döküntüler, sinüzit, gut hastalığı ve teratojenitedir. Özellikle ribavirin nedeni ile gelişebilen doğumsal anomaliler nedeniyle tedavi sırasında ve tedaviden 6 ay sonrasına kadar gebelikten korunulmalıdır (158).

İntihar, miyokart infarktüsü ve sepsise bağlı ölümler de bildirilmiştir. Yan etkiler özellikle tedavinin ilk haftalarında belirgin olmakta ve analjezikler, antiinflamatuvarlar ve antidepresanlarla kontrol altında tutulabilir (172). Etkin bir yanıt alabilmek için tedavi toplam süresinin %80'lik döneminde, her iki ilacın da toplam dozlarının %80'inin uygulanmaya çalışılması gerekmektedir(173). Orta derecede semptomatik hastalarda psikiyatri uzmanı ile konsülte edilmelidir. Hematolojik anormalliklerde doz ayarlaması yapılmalıdır. Geçmişe göre artık daha düşük kan değerleri ile de tedavinin sürdürülebilmesi günümüzde kabul edilmeye başlanmıştır (160). Hematolojik yan etkilerin varlığında, eritropoetin, granülosit stimüle edici faktör gibi büyüme faktörlerinden yararlanılabileceğine ait araştırmalar mevcuttur (159).

Günümüzde gittikçe artan sayıda PEG-interferon ve ribavirin kombinasyon tedavisine yanıtız hastalar ile karşılaşılmaya başlanmıştır. Hemen hemen hastaların yarısını oluşturan bu grup için onaylanmış bir tedavi henüz yoktur. Tedaviye yanıtız veya relaps olan hastaları tekrar tedavi edip etmemenin, yararlı olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan bazı çalışmalarda bu hastalar PEG-interferon alfa-2a ve Ribavirin ile tekrar tedavi edilmiştir (174-176). Tedavi sonunda %55'lik kalıcı viral yanıt oranının elde edilmesine bakılarak, özellikle 24 haftalık PEG-interferon alfa -2a ve Ribavirin tedavisi sonrasında nüks yaşayan hastaların tekrar tedavi edilmesinin yararlı olduğu görülmektedir (177). Aynı şekilde tekrar tedavinin, 48 haftalık PEG-interferon ve Ribavirin tedavisine yanıtız veya nüks olan hastaların tedavisinde %10 oranında etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca tedaviye yanıtız hastalarda, yeniden

uygulanan tedavi ile inflamasyonun ve fibrozis progresyonunun azaltılarak erken gelişebilecek sirozun engellenebilmesi gibi sekonder yararlar da bulunmaktadır (158). Standart kombinasyon tedavisine yanıtız hastalarda, alternatif antiviral tedavi için 9 veya 15 µg/gün dozlarında konsensus interferon ve ribavirin kombinasyon tedavisi de önerilmektedir. İki tek merkezli yapılan çalışmada bu yöntemle %30-35 oranında kalıcı viral yanıt elde edildiği bildirilmiştir (178,179).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Çalışmaya Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı poliklinik ve kliniklerinde takip edilen Hepatit C-Genotip1 virüsü ile enfekte olup pegile-interferon(peg-İF)ve ribavirin tedavisi almış olan 80 hasta dahil edildi. Çalışma için Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 28.03.2011 tarih ve 2011-04-08/03 sayılı karar numarası ile izin alınmıştır.

Hastaların tamamı çalışmayla ilgili olarak bilgilendirilmiş ve yazılı olur onayı alınarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Hepatit C Genotip1 ile enfekte kronik HCV hastaları
- 18-75 yaş arası hastalar
- Eşlik eden başka ciddi kronik hastalığının (malignite, kronik böbrek yetmezliği, KOAH, konjestif kalp yetmezliği, HIV, otoimmün hastalıklar) olmaması
- Tedavi için kontrendike bir durumun olmaması
- Düzenli kontrole gelebilecek hastalar
- Kompanse sirozu olan hastalar

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- Alkol kullanımı olması
- Düzenli kontrole gelemeyecek hastalar
- Madde bağımlısı olması
- 18 yaş altı veya 75 yaş üstü olması
- Dekompanse siroz olması
- Ağır psikiyatrik bozukluğu olması
- İmmün sistemi etkileyen hastalık, malignite, organ transplantasyonu, ciddi kalp pulmoner hastalık öyküsü
- Hamile veya emziren kadınlar

3.2. Yöntem

Çalışmaya dahil edilen, kroni HCV genotip 1 ile enfekte olan tüm hastalardan anamnez alındı, ilaç ve alkol kullanım öyküleri sorgulandı, fizik muayeneleri yapıldı. Rutin biyokimya incelemesi, bazal HCV-RNA düzeyleri ölçüldü. Vücut kitle endeksleri, HOMA skorları, karaciğer biyopsilerinde fibrozis skorları ve histolojik aktivite endeksleri hesaplandı. Hastaların serum örneklerinden mikroelisa yöntemi kullanılarak serum adiponektin ve leptin düzeyleri ölçüldü (human adiponectin elisa kit, human leptin elisa kit). Karaciğer biopsisinde histolojik değerlendirilmede knodell evreleme ve ıshak skorlama sistemi temel alındı. İnsülin rezistansı hesaplanırken HOMA skoru (açlık plazma glukozu (mg/dl)xaçlık insülin(mıu/l)/22,5) kullanıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilks testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart hata ve ortanca (min-max) olarak ifade edildi. Sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlandığında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sayısal değişkenler bakımından üç grubun karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlanıyor ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA), sağlanmıyor ise Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Tek yönlü varyans analizinde gruplar arasında fark bulunduğunda grupların ikişerli karşılaştırılması çoklu karşılaştırma yöntemlerinden Tukey Testi ile, Kruskal-Wallis varyans analizinde alt grupların ikişerli karşılaştırılması ise Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi ile yapıldı. İki sayısal değişken arasındaki doğrusal ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Grupların ayırımında en iyi kestirim noktasının bulunması için ROC analizi, risk faktörlerinin değerlendirilmesinde ileriye doğru seçim (forward stepwise) yöntemi kullanılarak lojistik regresyon analizi yapıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirildi ve p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Hepatit C-Genotip1 virüsü ile enfekte olup pegile-interferon(peg-İF)ve ribavirin tedavisi almış olan 80 hasta dahil edildi. Çalışma grubu, ilk olarak peg-İF+Ribavirin tedavisi ile kalıcı virolojik yanıt(SVR) alınan hastalar ve tedavi ile yanıt alınamayan hastalar olarak 2 gruba ayrıldı. Yanıt alınamayan gruptaki hastalarda nüks ve primer yanıtı olmayan hastalar olarak ayrıldı. Çalışmaya dahil edilen 80 hastanın 43 tanesi SVR elde edilen grupta 37 tanesi yanıt alınamayan grupta yer aldı. Yanıt alınamayan 37 hastanın 17 tanesi nüks 20 tanesi primer yanıtı olmayan hasta idi. Ayrıca çalışmaya alınan 80 hastadan 31 tanesi erkek 49 tanesi kadın hastalardan oluşmakta iken SVR elde edilen grupta 24 kadın 19 erkekhasta, yanıt alınamayan grupta ise 25 kadın 12 erkek hasta vardı. Yanıt alınamayan hasta grubundaki 25 kadından 12 tanesi nüks 13 tanesi primer yanıtı olmayan hasta iken yine bu gruptaki 12 erkekhastadan 5 tanesi nüks 7 tanesi primer yanıtı olmayan hasta grubundan oluşmakta idi.

Çalışmaya alınan hastaların genel yaş ortalaması 56,80(24-71) olarak saptandı. Yaş ortalaması SVR grubunda 55(32-70) iken yanıt alınamayan grupta 63(24-71) idi. Yanıt alınamayan grubun içinde de nüks olan hastalarda ortalama yaş 59,76 (24-71) primer yanıtı olmayan hastalarda ise 58,80 (31-71) olarak bulundu. Hastaların tedaviye başlarken ki kan sayımları, karaciğer fonksiyon testleri, HCV-RNA düzeyleri, açlık kan şekeri, insülin, adiponectin ve leptin seviyeleri gibi metabolik parametreleri ölçüldü. Vücut kitle indeksleri (BMİ) ve insülin dirençleri (HOMA-İR) hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen hasta gruplarının demografik özellikleri tablo 8,9 ve 10'da sunulmuştur.

Gruplar analiz edildiğinde yaş bakımından tedaviden yanıt alınanlarla alınamayanlar arasındaki fark anlamlı olarak saptandı. Yanıt alınamayan hastaların yaş ortalaması alınanlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.001$). Yanıt alınamayan grup içinde nüks ve primer yanıtı olmayan hastalar değerlendirildiğinde ise bu iki grup arasında anlamlı fark saptanamazken yanıt alınan grupla karşılaştırıldığında yanıt alınan, nüks ve primer yanıtı olmayan hasta grupları arasındaki fark anlamlı olarak bulundu ($p=0.005$). Yanıt alınan gruptaki hastaların yaş ortalaması diğer iki gruba göre anlamlı derecede düşük saptandı.

Hastaların vücut kitle indeksleri karşılaştırıldığında yanıt alınan grupla yanıt alınamayan grup arasında fark saptanmadı (p=0.087). Ayrıca yanıt alınan grup ile nüks ve primer yanıtız gruplar arasında da fark anlamlı değildi (p=0.152).

Tablo 8: Hastaların genel özellikleri

Özellikler	Toplam hasta grubu (n:80)
Yaş	57 (24-71)*
Cinsiyet	49 ♀ , 31 ♂
Bmi	27,5 ±0,489**
Platelet	190000±7176,8**
Ast (u/l)	56 (14-182)*
Alt ((u/l)	66 (19-225)*
Alp (u/l)	85,5 (15-686)*
Ggt (u/l)	50,5 (9-332)*
Alfa fetoprotein	3,76 (1,06-152)*
HCV-RNA(kopya/ml)	994000(11200-2500000)*
Demir (ug/dl)	97,5 (9-823)*
Demir bağlama (ug/dl)	370 (210-534)*
Folik asit (ng/ml)	8,6 (3,2-21)*
Ferritin(ng/ml)	132,3 (5,23-770)*
Vitamin B 12 (pg/ml)	310,5 (150-1000)*
AKŞ (mg/dl)	102 (84-270)*
İnsülin(ünite/ml)	7,4 (2-98,5)*
HOMA	2,08 (0,4-8,6)*
Evre	3 (1-6)*
HAİ	9 ±0,33**
Adiponektin (ng/ml)	10,3 (2,12-101,44)*
Leptin (pg/ml)	14,2 (0,7-105,3)*

* medyan (min-max) ** ortalama±standart sapma

Tablo 9: Hastaların demografik özellikleri ve metabolik parametreleri

	SVR (n:43) (♂=19,♀=24)	nSVR (n:37) (♂=12,♀=25)	p
Yaş	55 (32-70)	63 (24-71)	0.001
BMI	27 ±0,487**	29,3 ±0,876	0.087
Platelet	210.000 ± 10444**	165.000 ± 8369**	0.003
Ast (u/l)	53 (14-178)*	62 (19-182)*	0.275
Alt ((u/l)	68 (20-222)*	65 (19-225)*	0.602
Alp (u/l)	83 (15-686)*	86 (47-290)*	0.293
Ggt (u/l)	46 (9-332)*	62 (15-327)*	0.512
Alfa fetoprotein	3,37 (1,06-102)*	5,12 (1,11-152)*	0.014
HCV-RNA(kopya/ml)	725x10 ³ (11,2x10 ³ -25x10 ⁶)	16x10 ⁵ (77x10 ³ -205x10 ⁵)	0.048
Demir (ug/dl)	86 (9-823)*	105 (21-224)*	0.309
Demir bağlama (ug/dl)	364 (210-457)*	370 (274-534)*	0.48
Folik asit (ng/ml)	8 (3,20-21)*	9 (3,37-19,74)*	0.148
Ferritin(ng/ml)	84,3 (5,23-717)*	179 (10,2-770)*	0.009
Vitamin B 12(pg/ml)	267 (150-892)*	350 (150-1000)*	0.016
AKŞ (mg/dl)	98 (84-187)*	113 (85-270)*	0.016
İnsülin(ünite/ml)	6,1 (2-36)*	8,8 (2-98,5)*	0.065
HOMA	1,73 (0,4-8,09)*	2,34 (0,45-8,6)*	0.043
Evre	3,00 (0-5)*	4.00 (1-6)*	0.002
HAI	9,07 ± 0,427**	10,32±0,507**	0.06
Adiponektin (ng/ml)	10,6 (2,2-101)*	10,2 (2,1-101)*	0.935
Leptin (pg/ml)	15,1 (10,7-41,1)*	14,7 (1,2-105,3)*	0.664

* medyan (min-max) ** ortalama±standart sapma

Tablo 10: Grupların demografik özellikleri ve metabolik parametreleri

	Yanıt Alınan(n:43)	Nüks (n:17)	Primer yanıtsız(n:20)	p
Yaş *	55 (32-70)	62(24-71)	63,5(31-71)	0,05
BMI**	27 ±0,487	28,3±1,44	29,6±1,096	0,152
Platelet**	210.000 ± 10444	189.000±14434	158500±9723	0,011
Ast (u/l) *	53 (14-178)	57(34-182)	64,5(19-108)	0,535
Alt ((u/l) *	68 (20-222)	65(30-225)	65,5(19-109)	0,846
Alp (u/l) *	83 (15-686)	97(59-227)	85(47-290)	0,518
Ggt (u/l) *	46 (9-332)	52(15-233)	67(21-327)	0,437
Alfa fetoprotein *	3,37 (1,06-102)	5,1(21,6-41,8)	5,27(1,11-152)	0,045
HCV- RNA(kopya/ml) *	725x10 ³ (11,2x10 ³ - 25x10 ⁶)	102x10 ⁴ (77x10 ³ - 205x10 ⁴)	168x10 ³ (20x10 ⁴ - 18x10 ⁵)	0,091
Demir* (ug/dl)	86 (9-823)	101 (21-183)	120 (31-224)	0.534
DBK* (ug/dl)	364 (210-457)	365(304-534)	373 (274-476)	0.84
Folik asit* (ng/ml)	8 (3,20-21)	8,4(10,2-710)	9,1 (3,17-19,74)	0.289
Ferritin* (ng/ml)	84,3 (5,23-717)	219(10,2-720)	174 (15-770)	0.033
Vit. B 12* (pg/ml)	267 (150-892)	326 (150-676)	398 (150-1000)	0.041
AKŞ* (mg/dl)	98 (84-187)	116 (86-140)	103 (85-270)	0.047
İnsülin* (ünite/ml)	6,1 (2-36)	9,3 (2-26,9)	8,31 (2-98,5)	0.182
HOMA *	1,73 (0,4-8,09)	2,34(0,46-8,6)	2,38 (0,45-6,2)	0.128
Evre *	3,00 (1-5)	3,00 (2-5)	5 (3-6)	0.002
HAI**	9,07 ± 0,427	9,82 ± 0,796	10,75 ± 0 ,652	0.11
Adiponektin* (ng/ml)	10,6 (2,2-101)	5,04(2,12-17,16)	12,8 (6,64-101,4)	0.001
Leptin* (pg/ml)	15,1 (0,7-41,1)	10,1 (1,2-81,6)	14,2 (1,9-105,3)	0.903

* medyan (min-max) ** ortalama±standart sapma

Hastaların tam kan sayımı sonuçları karşılaştırıldı. Hemoglobün bakımından yanıt alınan ve alınamayan grup arasında ayrıca yanıt alınan,nüks ,primer yanıtsız gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.616, p=0.793,sırasıyla). Beyaz küre sayımı açısından yine yanıt alınan ve alınamayan grup arasında fark saptanamazken(p=0.239) yanıt alınan, nüks ve primer yanıtsız hasta grupları arasındaki fark anlamlı olarak bulundu (p=0.046). Primer yanıtsız grubunun beyaz küre değerleri diğer iki gruba anlamlı derecede düşükken yanıt alınan ve nüks

grubundaki hastaların beyaz küre değerleri arasında fark saptanmadı. Trombosit sayıları açısından tedaviden yanıt alınanlarla alınamayanlar arasındaki fark anlamlı bulundu ($p=0.003$). Yanıt alınan hastaların trombosit ortalaması alınmayanlara göre anlamlı derecede yüksek saptandı.

Karaciğer fonksiyon testleri açısından serum AST, ALT, ALP, GGT değerleri karşılaştırıldığında yanıt alınan ve alınamayan gruplar arasında fark saptanmadı ($p=0.275$, $p=0.602$, $p=0.293$, $p=0.512$, sırasıyla). Benzer şekilde nüks ve primer yanıtız gruplarla da karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.535$, $p=0.846$, $p=0.437$, $p=0.518$, sırasıyla).

Hastaların alfa fetoprotein (AFP) değerleri arasında anlamlı fark saptandı. Yanıt alınan hastalarla yanıt alınamayan grup arasındaki fark anlamlı bulundu ($p=0.014$). Yanıt alınamayan hastaların AFP ortalamasının alınanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu. Ayrıca yanıt alınan, nüks ve primer yanıtız hasta grupları arasındaki farkta anlamlı idi ($p=0.045$). Primer yanıtız hasta grubunun değerleri yanıt alınan gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanırken diğer karşılaştırmalar arasındaki fark anlamlı bulunmadı.

Hastaların karaciğer biyopsileri değerlendirildiğinde yanıt alınan grupta hastaların 10 tanesinde (%23,3) karaciğer biyopsisinde evresi evre 5 iken yanıt alınamayan grupta bu sayı 13 tane idi (%35,1) (Tablo11). Hastaların evreleri karşılaştırıldığında yanıt alınan ve alınamayan gruplar karşılaştırıldığında ikisi arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.002$). Yanıt alınamayan hastaların fibrozis skoru yanıt alınan hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Benzer şekilde yanıt alınan, nüks ve primer yanıtız hasta grupları ayrı olarak değerlendirildiğinde de hasta grupları arasındaki fark anlamlı bulundu ($p=0.002$). İkili karşılaştırmalar sonucunda yanıt alınan ve nüks grupları birbirlerine benzer bulunurken, primer yanıtız grubun değerlerinin bu iki gruptan anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Histolojik aktivite indeksleri (HAI) açısından yanıt alınan ve alınamayan gruplar arasında fark saptanmadı ($p=0.06$). Benzer şekilde yanıt alınan, nüks ve primer yanıtız hasta grupları arasındaki fark da anlamlı bulunmadı ($p=0.11$).

Tablo 11: Karaciğer biyopsi dağılımı

	Yanıt alınan grup(n:43)	Yanıt alınamayan grup(n:37)	Toplam
Evre 1	4	1	5
Evre 2	9	16	15
Evre 3	15	12	27
Evre 4	5	5	10
Evre 5	10	10	20
Evre 6	0	3	3
Toplam	43	37	80

Hastaların serum HCV-RNA yükleri karşılaştırıldı. Tedaviden yanıt alınan hastalar ile yanıt alınamayan hastalar arasında HCV-RNA yükü açısından fark anlamlı saptandı ($p=0.048$). Yanıt alınamayan hastaların HCV-RNA ortalamasının yanıt alınan hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Ancak yanıt alınan, nüks ve primer yanıtızsız hastalar karşılaştırıldığında gruplar arasında fark anlamlı değildi ($p=0.091$).

Hastaların anemi parametreleri de değerlendirildi. Yanıt alınan ve alınamayan gruplar arasında demir, demir bağlama kapasitesi ve folik asit açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.309$, $p=0.480$, $p=0.148$, sırasıyla). Benzer şekilde yanıt alınan, nüks ve primer yanıtızsız hasta grupları arasında da anlamlı fark saptanmadı ($p=0.534$, $p=0.84$, $p=0.289$, sırasıyla). Ancak ferritin bakımından yanıt alınan ve alınamayan grupta yine benzer şekilde yanıt alınan, nüks ve primer yanıtızsız hasta grupları arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.009$, $p=0.033$). Yanıt alınamayan hastaların ferritin ortalaması yanıt alınanlara göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Benzer şekilde yanıt alınan gruptaki hastaların ferritin değerleri diğer iki gruba göre anlamlı derecede düşükken nüks ve primer yanıtızsız gruplardaki hastaların değerleri arasında anlamlı fark yoktu. Ayrıca vitamin B12 değerleri bakımından tedaviden yanıt alınanlarla alınamayanlar arasındaki fark da anlamlı bulundu ($p=0.016$). Yanıt alınamayan hastaların B12 ortalaması yanıt alınanlara göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Yine benzer şekilde B12 bakımından yanıt alınan, nüks ve primer yanıtızsız hasta grupları arasındaki fark anlamlı idi ($p=0.041$). Yanıt alınan ve primer yanıtızsız

hasta grubunun değerleri birbirinden anlamlı derecede farklı iken diğer karşılaştırmalar arasındaki fark anlamlı değildi.

Hastaların tedavi sonrası karaciğer fonksiyon testleri karşılaştırıldı. Tedavi sonrasında ölçülen AST ve ALT düzeyleri bakımından yanıt alınan ve alınmayan hastalar arasındaki fark anlamlı idi ($p < 0.001$, $p < 0.001$ sırasıyla). Yanıt alınamayan hastaların AST ve ALT düzeyleri ortalaması yanıt alınan hastalara göre anlamlı derecede yüksek saptandı (Ast:37-23, Alt:31-18). Benzer şekilde yanıt alınan, nüks ve primer yanıtızsız hasta grupları arasındaki fark da anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Yanıt alınan grubun AST, ALT değerleri diğer iki gruba göre anlamlı derecede düşük bulunurken nüks ve primer yanıtızsız grubunun değerleri birbirlerine benzer bulundu. Alkalenfosfataz düzeyleri açısından ise hem yanıt alınan ve alınamayan hasta grupları arasında hem de yanıt alınan, nüks, primeryanıtızsız hasta grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.739$, $p = 0.796$). GGT düzeyleri bakımından ise yanıt alınan ve alınamayan hastaların arasındaki fark anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Yanıt alınamayan hastaların GGT ortalaması yanıt alınanlara göre anlamlı derecede yüksek ölçüldü. Benzer şekilde GGT bakımından yanıt alınan, nüks ve primer yanıtızsız hasta grupları arasındaki fark da anlamlı olarak saptandı ($p = 0.002$). Yanıt alınan grubun değerleri diğer iki gruba göre anlamlı derecede düşük bulunurken nüks ve primer yanıtızsız grubunun değerleri birbirlerine benzer bulundu. Yine total billirubin seviyeleri açısından her iki grup arasında ve yanıt alınan, nüks, primer yanıtızsız hasta grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.059$, $p = 0.079$). Ancak direkt billirubin seviyeleri değerlendirildiğinde yanıt alınan ve alınamayan gruplar arasında fark anlamlı idi ($p = 0.003$). Yanıt alınamayan hastaların direkt billirubin ortalaması yanıt alınanlara göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Benzer şekilde direkt billirubin bakımından yanıt alınan, nüks ve primer yanıtızsız hasta grupları arasındaki fark da anlamlı olarak saptandı ($p = 0.008$). Yanıt alınan ve nüks grubunun değerleri ile nüks ve primer yanıtızsız grubunun değerleri birbirine benzer bulunurken yanıt alınan ve primer yanıtızsız grubunun değerleri birbirlerinden anlamlı derecede farklı bulundu.

Hastaların açlık kan şekeri (Akş), insülin düzeyleri ve insülin rezistansı varlığı (HOMA skoru) karşılaştırıldı. Tedaviden yanıt alınan hasta grubu ile yanıt alınamayan hasta grubu arasında Akş bakımından anlamlı fark olduğu ve yanıt alınamayan hastaların Akş ortalamasının yanıt alınan hastalara göre anlamlı derecede

yüksek olduğu bulundu($p=0.016$). Benzer şekilde yanıt alınan, nüks ve primer yanıtız hasta grupları arasındaki fark da anlamlı idi ($p=0.047$) ve yanıt alınan ve nüks grubunun değerleri birbirinden anlamlı derecede farklı bulunurken diğer karşılaştırmalar ise birbirlerine benzer bulundu. İnsülin bakımından ise tedaviden yanıt alınanlarla alınamayanlar ve yanıt alınan, nüks, primer yanıtız hasta grupları karşılaştırıldığında her iki bakımdan da gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.065$, $p=0.182$). Ancak hastaların HOMA skorları karşılaştırıldığında ise yanıt alınanlarla alınamayanlar arasında anlamlı bir fark bulundu ($p=0.043$). Yanıt alınamayan hastaların HOMA skorları ortalamasının yanıt alınanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Ancak yanıt alınan, nüks ve primer yanıtız hasta grupları arasında HOMA skorları açısından fark anlamlı değildi ($p=0.128$).

Hastaların adiponektin ve leptin seviyeleri karşılaştırıldı. Adiponektin ve leptin seviyeleri açısından tedaviden yanıt alınanlarla alınamayanlar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.935$, $p=0.664$). Ancak yanıt alınan, nüks ve primer yanıtız hasta grupları arasında adiponektin bakımından anlamlı fark saptandı ($p=0.001$). İkili karşılaştırmalar sonucunda nüks saptanan grupta adiponektin seviyelerinin daha düşük olduğu primer yanıtız ve yanıt alınan gruplar arasında ise benzer olduğu görüldü. Leptin bakımından ise yanıt alınan, nüks ve primer yanıtız hasta grupları arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0.903$).

Adiponektin ve leptin seviyeleri arasında cinsiyet açısından fark olup olmadığı araştırıldı. Adiponektin açısından kadın ve erkekler arasında anlamlı fark saptanmazken ($p=0.178$), leptin bakımından kadınlarla erkekler arasındaki fark anlamlı olarak saptandı ($p=0.001$)(Tablo12). Kadınların leptin düzeylerinin erkeklere göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Adiponektin ve leptin seviyeleri ayrıca sirotik ve nonsirotik hasta gruplarında da değerlendirildi. Hem adiponektin hemde leptin seviyeleri bakımından sirotik ve nonsirotik hasta grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.522$, $p=0.393$)(Tablo 13).

Tablo 12: Adiponektin, leptin cinsiyet dağılımı

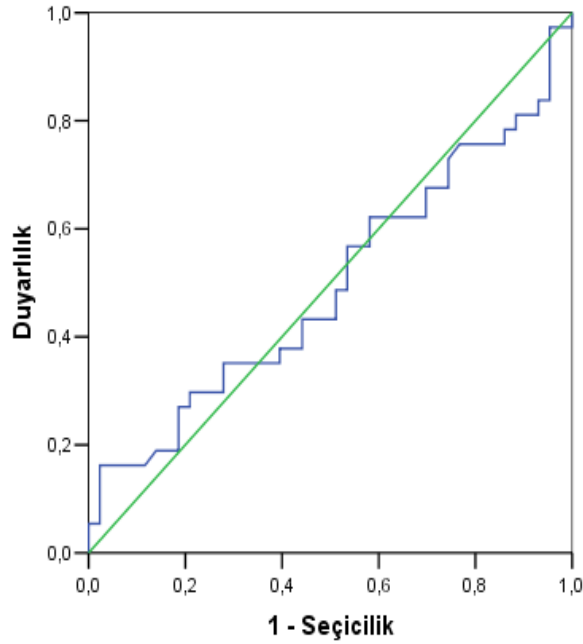
	Kadın(n:49)	Erkek(n:31)	P değeri
Adiponektin	10,9(2,1-101,4)*	9,6(2,2-101,2)*	0.178
Leptin	21,3(1,2-105,3)*	6,4(0,7-62,3)*	0.001

* medyan (min-max) ** ortalama±standart sapma

Tablo 13: Adiponektin, leptin evre dağılımı

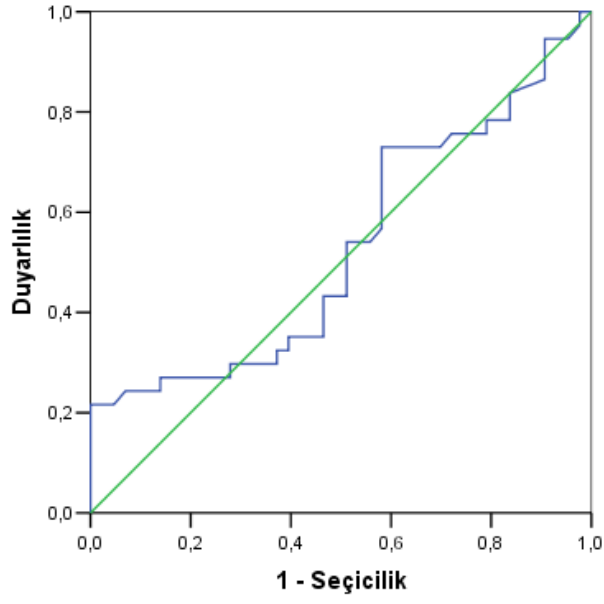
	Siroz(n:23)	Nonsiroz(n:57)	P değeri
Adiponektin	10,32(2,12-101,36)*	10,2(2,2-101,44)*	0.522
Leptin	14,3(0,7-105,31)*	12(1,2-81,6)*	0.393

* medyan (min-max) ** ortalama±standart sapma



Grafik 1: Adiponektine ait ROC analiz grafiği

Adiponektin değişkeni ile yanıt alınan ve alınmayan hasta grupları grup değişkeni olarak alınıp ROC analizi yapıldı. ROC eğrisi altında kalan alan: 0.495 olarak bulundu. Bu oran 0.50'nin altında olduğu için adiponektinin yanıt alınan ve alınmayan hasta gruplarını ayırmadaki performansının zayıf olduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca adiponektin düzeyi ROC analizinde anlamlı olarak saptanmadı(p=0.935). Analizde kesim noktası (cut-off) 18.28 olarak hesaplandı ve bu kesim noktasının duyarlılığı % 16.2, seçiciliği % 97.7 olarak saptandı (Grafik 1).



Grafik 2: Leptin ROC analiz grafiği

Leptin içinde yanıt alınan ve alınmayan hasta grupları grup değişkeni olarak alınıp ROC analizi yapıldı. ROC eğrisi altında kalan alan 0.528 olarak hesaplandı. Eğri altında kalan alan 0.50 civarında olduğu için yanıt alınan ve alınmayan hasta gruplarını ayırmada leptin değişkeninin performansının pekiyi olmadığını söyleyebiliriz. ROC analizine ait olasılık değeri anlamlı bulunmadı ($p=0.664$). Kesim (cut-off) noktası 41.1 olarak hesaplandı ve bu kesim noktasının duyarlılığı % 21.6, seçiciliği ise % 100 olarak saptandı (Grafik 2).

Serum adiponektin seviyeleri ile değişkenler arasındaki korelasyon analiz yapıldı. Hastaların serum adiponektin seviyeleri ile tüm hasta grubundaki değişkenler incelendiğinde adiponektin ile değişkenler arasında anlamlı herhangi bir ilişki saptanamadı (Tablo 14).

Tablo 14: Adiponektin korelasyon analizi

	Tüm hastalar (n:80)		Yanıt alınan hastalar (n:43)		Yanıt alınamayan hastalar (n:37)	
	r	p	r	p	r	p
Yaş	0,06	0,617	0,19	0,219	-0,08	0,648
Plt	0,03	0,775	0,12	0,455	-0,05	0,790
Afp	0,11	0,321	-0,02	0,914	0,31	0,064
Evre	0,13	0,254	0,03	0,826	0,36	0,426
Hai	0,06	0,603	-0,01	0,942	0,11	0,502
Rna yükü	0,02	0,846	0,05	0,733	-0,04	0,812
Ferritin	0,14	0,218	0,08	0,598	0,19	0,274
Vit B 12	0,13	0,237	0,04	0,746	0,12	0,628
Akş	-0,04	0,701	0,06	0,723	-0,0327	-0,17
HOMA	-0,12	0,307	-0,08	0,619	-0,19	0,249

Serum leptin düzeyleri ile hasta gruplarının diğer değişkenlerinin korelasyon analizleri yapıldı. Çalışmaya alınan tüm hastalar değerlendirildiğinde leptin ile AKŞ arasında ve leptin ile HOMA-İR arasında pozitif yönlü, zayıf bir korelasyon gösteren anlamlı ilişki saptandı. ($r=0.26$ $p=0.020$, $r=0.25$ $p=0.025$) Yanıt alınan hasta grubunda ise leptin ve trombosit sayıları arasında pozitif yönlü, zayıf bir korelasyon varken ($r=0.32$, $p=0.036$) leptin ile ferritin düzeyleri arasında negatif yönlü, zayıf bir ilişki saptandı. ($r=-0.34$, $p=0.027$) Yanıt alınamayan hasta grubunda ise leptin ile ferritin düzeyi arasında, leptin ile AKŞ arasında ve leptin ile HOMA-İR arasında pozitif yönlü, zayıf bir korelasyon saptandı. ($r=0.35$, $p=0.036$; $r=0.36$, $p=0.030$; $r=0.33$, $p=0.043$, sırasıyla)(Tablo 15).

Tablo 15: Leptin ile diğer değişkenlerin korelasyon analizleri

	Tüm hastalar (n:80)		Yanıt alınan hastalar(n:43)		Yanıt alınamayan hastalar(n:37)	
	r	p	r	p	r	p
Yaş	0.09	0.413	0.14	0.376	0.04	0.809
Plt	0.19	0.095	0.32	0.036	0.14	0.421
Afp	0.12	0.279	0.15	0.344	0.15	0.389
Evre	0.08	0.493	-0.08	0.630	0.31	0.063
Hai	0.004	0.975	0.00	1.000	-0.04	0.794
RNA yükü	-0.15	0.189	-0.13	0.404	-0.25	0.130
Ferritin	0.02	0.843	-0.34	0.027	0.35	0.036
Vit B 12	0.12	0.273	0.22	0.161	-0.04	0.812
AKŞ	0.26	0.020	0.26	0.097	0.36	0.030
HOMA	0.25	0.025	0.21	0.182	0.33	0.043

5. TARTIŞMA

Kronik HCV enfeksiyonu tedavisinde prediktif faktörlerin ortaya konması hem hastalığın tedavi süresini belirleyebilmede hem de tedaviye kalıcı yanıt alınmasında tedavi öncesinde bize bir öngörü kazandırır. Biz de çalışmamızda Kronik HCV tedavisinde SVR elde edilmesinde prediktif rol oynayabilecek olan faktörleri tespit etmeyi amaçladık.

Adipositokinlerin lipit, glukoz metabolizması ve inflamatuvar yollar üzerine inhibitör ve eksitator çeşitli etkileri mevcuttur. Bu nedenle adipositokinlerin İR, stozis, fibrozis ve antiviral tedaviye yanıt üzerine olan etkileri çalışmalarda ele alınmıştır. Biz çalışmamızda adiponektin ve leptinin HCV-genotip 1 ile enfekte hastalarda SVR açısından prediktif olmadıklarını saptadık. Benzer şekilde sirotik ve nonsirotik hastalarda da farklı olmadıklarını gördük. Leptinin kadınlarda daha yüksek olduğunu adiponektinin ise kadın ve erkeklerde farklı olmadığını saptadık.

Literatürde adiponektin ve leptinin antiviral tedaviye etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda farklı sonuçlar mevcuttur. Çalışmalar özellikle HCV genotip 4 ile enfekte hastalarda yapılmış olup, Saad ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tedavi öncesi yüksek leptin seviyelerinin negatif, düşük adiponektin seviyelerinin ise SVR için pozitif prediktif faktör oldukları rapor edildi (180). Khattab ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise düşük bazal adiponektin seviyelerinin SVR için bağımsız negatif prediktör olduğu, leptin ile SVR arasında ilişki olmadığı görüldü. Aynı çalışmada adipositokinlerin tedavi süresince ve sonrasındaki değişimleri de değerlendirilmiş olup bu değişimlerin SVR açısından anlamlı olmadıkları saptandı (181). Ancak, Derbala ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tedavi öncesi ve tedavi boyunca olan adiponektin değişimlerinin İFN bazlı terapilere yanıtta prediktör faktör olarak kullanılabileceği rapor edildi (182). Aynı çalışmada özellikle yüksek molekül ağırlıklı (HMW) adiponektin seviyelerinin tedaviye yanıt alınan grupta yüksek olduğu saptandı. Bizim çalışmamızda farklı sonuçların elde edilmiş olması, farklı genotip ile enfekte hastalarda çalışılmış olmasıyla açıklanabilir. Ayrıca, Saad'ın çalışmasında sirotik hastaların araştırmayadahi edilmemesi, Derbala'nın çalışmasında da SVR' nin değil, tedavi sonu yanıtın (ETR) değerlendirilmesi farklı sonuçlara neden olmuş olabilir.

Literatürde diğer genotipler ile enfekte hastalarda yapılmış sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Zografos ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada bazal adiponektin seviyelerinin ETR elde etmede bağımsız prediktif faktör olduğu raporlandı. HCV genotip 3 ile enfekte hastalarda serum adiponektin seviyelerinde tedavi sonunda önemli bir artış olduğu ve genotip 3' ün direkt adiponektin ile ilişkili olabileceği rapor edildi. Antiviral tedaviye başlamadan önce serum adiponektin seviyelerinde artışa neden olabilecek yaklaşımların uygulanması ile mümkün olabilecek faydalı sonuçların değerlendirilmesi gerektiği vurgulandı (183). Ancak Lo Iacono ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise adipositokinlerin bazal seviyelerinin ve tedavi süresince adipositokin seviyesindeki değişikliklerin tedavi sonucundan bağımsız olduğu rapor edildi (184). Pavlidis ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada genotip-1 ile enfekte hastalarda yüksek bazalserum leptin seviyelerinin non-SVR için prediktif olabileceği, genotip-3 de ise leptin ile anlamlı bir ilişki olmadığı rapor edildi (185). Manolakopoulos ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada da HCV genotip 1 ile enfekte olup tedavi ile SVR elde edilen hastalarda, daha düşük bazal leptin seviyelerinin olduğu ve İR nin tedaviye yanıtta önemli bir rol oynadığı rapor edildi (186). Bu çalışmalarda bizim çalışmamızdan değişik olarak hepsinde genotip 1 ile enfekte hasta sayısının az olması, daha genç hastaların değerlendirilmesi ve Pavlidis'in çalışmasında düşük fibrozis skoru olan hastaların çalışmaya dahil edilmesi sonuçlar arasındaki farkı açıklayabilir.

Adiponektin endotelial adezyon moleküllerini ve sinyal ekspresyonunu inhibe ederek antiinflamatuvar özelliğe sahipken, leptin ise tersine proinflamatuvar bir moleküldür. Literatürde adiponektin ve leptinin karaciğerdeki inflamasyon, fibrozis, steatozis ve İR ile olan ilişkilerinin değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda adiponektin ve leptin seviyeleri ile İR, fibrozis ve diğer değişkenler arasında herhangi bir anlamlı ilişki saptanmadı. Khattab ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, leptin seviyelerinin İR ve steatozis ile pozitif korele olduğu ancak inflamasyon ve fibrozis ile ilişkisiz olduğu, adiponektinin farklı evrelerdeki karaciğer hasarı ile ilişkili olduğu rapor edildi (187). Yine Korah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada adiponektinin hepatik fibrozis ve steatoziste non-invaziv bir gösterge olarak kullanılabilmesi ifade edildi (188). Ancak, bu çalışmalarda genotip 4 ile enfekte hastaların değerlendirilmesi ve hasta sayılarının az olması sonuçlarımız

arasındaki farkı etkilemiş olabilir. Ayrıca Korah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sadece erkek hastaların değerlendirilmesi ve hastaların HCV-RNA yüklerinin çalışmaya dahil edilmemiş olması da farklı sonuçlara katkıda bulunabilir. Bunun yanında Karave arkadaşlarının genotip-1 ile enfekte hastalarda yaptıkları çalışmada, adiponektin ile fibrozis şiddeti arasında, bizim çalışmamızda olduğu gibi, anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (189). Myers ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada karaciğer histolojisini değerlendirmede leptinin tek başına sınırlı yararının olduğu, ancak genotip ile birlikte değerlendirildiğinde steatozisi değerlendirmek için umut verici olduğu rapor edildi (190). Petit ve arkadaşlarının çalışmalarında leptin seviyeleri ile steatozis arasında ilişki saptanmazken, düşük adiponektin seviyelerinin steatoz gelişimi ile anlamlı ilişkili olduğu saptandı (191). Liu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında ise bizim çalışmamızda olduğu gibi adiponektin seviyelerinin karaciğer histolojisi ile korele olmadığı ve tedavi sonrasındaki steatozisdeki değişimin adiponektin seviyesindeki değişiklikler ile ilişkisiz olduğu saptandı (192).

Kronik HCV enfeksiyonunda hepatik steatozis yaygın olarak görülür. Hepatik steatozisin kronik HCV enfeksiyonunda fibrozise katkıda bulunan önemli bir kofaktör olduğu ve tedavi ile SVR elde etme olasılığını azalttığı gösterilmiştir (193). HCV enfeksiyonu ve İR gelişimi ile nedensel ilişki, kronik HCV enfeksiyonunda İR' nin artan sıklığı ve HCV enfekte hastalarda başarılı tedavi sonrası İR'deki iyileşme ile gösterilmiştir. HCV enfeksiyonunda İR' nin prevalansı %30 ile %70 arasında değişen rakamlara ulaşmaktadır (194,195). HCV virüsü doğrudan ya da dolaylı yollar ile hücresel düzeyde insülin sinyal yollarını etkileyerek İR nin gelişimi uyarmaktadır. Aynı zamanda diğer interlökin 1, TNF- α , IL-6 ve leptin gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin artmış düzeylerinin ve düşük adiponektin seviyelerinin doğrudan HCV ile ilgili İR oluşumuna katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (196). Bizim çalışmamızda da HOMA-İR değerlerinin tedaviye yanıt alınamayan grupta daha yüksek olduğu görüldü. Ancak yapılan multivaryant analizde SVR ile HOMA-İR arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ayrıca adiponektin ile HOMA-İR arasında korelasyon yokken, leptin ile HOMA-İR arasında pozitif yönlü, zayıf bir korelasyon saptandı. D'Souza ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, fibrozis derecesi ile İR varlığının korele olduğu, yüksek İR değerlerinin tedaviye kötü yanıt ile ilişkili olduğu

rapor edildi (197). Poustchi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi SVR elde edilen grupta HOMA-İR değerlerinin daha düşük olduğu saptandı. İnsülin duyarlılığını artırmanın, bu kişilerde anti-viral tedavi için yararlı bir yaklaşım olabileceği vurgulandı (198). Benzer şekilde, Romero-Gómez ve arkadaşlarının çalışmalarında İR olmayan hastalarda daha yüksek oranda SVR elde edildiği ve İR nin tedaviye yanıtta prediktif rol oynadığı rapor edildi (199).

HCV enfeksiyonunun da tedaviye yanıt sadece viral faktörlere bağlı değildir. Yapılan çalışmalarda yaş, cinsiyet, siroz varlığı, karaciğer yağlanması, insülin direnci, etnik köken ve kilo (BMI) nun Peg-IFN ve ribavirin tedavisine kötü yanıt ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (200). Obezite, hepatik steatozis, İR ve TNF- α aşırı ekspresyonu ile ilişkilidir. Tüm bu faktörler fibrozis riskini arttırmakta ve antiviral etkinliği azaltmaktadır. Obezitenin, interferon biyoyararlanımını azalttığı ve interferonun immunstimulan özelliklerini bozduğu gösterilmiştir (201,195). Ayrıca obezite azalmış insülin reseptör sayısı ve downregülasyonu ile bozulmuş postreseptör sinyalizasyonu ile ilişkilidir. Adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin overflowu, TNF- α gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin artan seviyeleri aracılığıyla intrahepatik insülin sinyal yolağı ile etkileşmesi sonucu, İR ve azalmış antiviral etkinlikle ilişkilidir (202,203). Bizim çalışmamızda ise hastaların vücut kitle indeksleri karşılaştırıldığında yanıt alınan grupla yanıt alınamayan grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Ayrıca alt grup analizlerinde de yanıt alınan, nüks ve primer yanıtız gruplar arasında da anlamlı bir fark saptanmadı.

Kronik HCV enfeksiyonunun da tedaviye yanıt ile ilgili olarak ALT ve GGT düzeyleride çalışmalarda prediktör olarak değerlendirilmişlerdir. Weich ve arkadaşlarının çalışmalarında genotip 1 ile enfekte hastalarda yüksek ALT, düşük GGT seviyelerinin bağımsız faktörler arasında olduğu ve GGT' nin bireyselleştirilmiş tedavi geliştirmek için yardımcı olabileceği rapor edildi (204). Benzer şekilde Çoban ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da tedavi öncesi düşük serum GGT seviyelerinin kalıcı virolojik yanıtla ilişkili olduğu gösterildi (205). Garcia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarında yüksek GGT seviyelerinin EVR başarısızlığı ile ilişkili olduğu yayınlandı (206). Ancak 2013 tarihli Güzelyurt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise düşük GGT seviyelerinin SVR için prediktif

olmadığı rapor edildi (207). Bizim çalışmamızda ise hem GGT hem de ALT düzeyleri ile SVR elde edilmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Serum alfa-fetoprotein (AFP) yolk salk kesesi ve fetal karaciğer tarafından üretilen bir fetal glikoproteindir. Serum AFP seviyeleri kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda hepatosellüler karsinom (HCC) için tartışılan, ama rutin olarak kullanılan bir metabolik belirteçtir (208). Abdoul H ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada genotipe bakmadan, tedavi sonucunu öngörmeye serum AFP düzeylerinin anlamlı olduğu ve serum AFP düzeyinin kronik HCV tedavisine yanıtı belirleyen faktörler listesine ilave edilmesi gerektiği rapor edildi (209). Benzer şekilde Males ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada genotip-4 ile enfekte hastalarda, tedavi öncesi yüksek serum AFP seviyelerinin düşük SVR oranları için bağımsız prediktif faktör olduğu yayınlandı (210). Bizim çalışmamızda da yanıt alınamayan hastaların AFP ortalamasının alınanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu görmekle beraber yapılan multivaryant analizde SVR ile serum AFP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Kronik HCV ile enfekte olgularda tedaviye yanıtı etkileyebilecek faktörlerden bir diğeri karaciğerdeki fibrozisin derecesidir. Lee HS ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ileri fibrozisi olan genotip 1 ile enfekte hastalarda daha düşük SVR elde edildiği saptanmıştır (211). Benzer şekilde Myers RP ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fibrozis şiddetinin SVR elde edilmesinde bağımsız ve negatif prediktif bir faktör olduğu rapor edildi (212). El Raziky ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hem AFP değerlerinin hemde fibrozis evresinin tedaviye yanıtta rol oynadığı, fibrozis skorunun evre 3 ve altında olması durumunda tedaviye daha iyi yanıt alındığı saptandı (213). Bizde çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, tedaviye yanıt alınamayan hasta grubunda fibrozis derecesinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu, alt grup analizlerinde de tedaviye primer yanıtsız grubun fibrozis skorunun diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek olduğu gösterildi.

Bazal viral yük, kronik HCV ile enfekte hastalarda SVR elde edilmesi üzerine etkisi araştırılan diğer bir faktördür. Wu Yu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HCV-RNA seviyelerinin SVR ile ilişkili olduğu rapor edildi (214). Benzer şekilde Jensen ve arkadaşlarının çalışmasında, düşük bazal HCV-RNA seviyelerinin EVR ve SVR elde edilmesi ile ilişkili olduğu, düşük viral yükün SVR için bağımsız prediktif

olduğu rapor edildi (215). Ayrıca Zeuzem ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada düşük viral yükü olan genotip 1 ile enfekte hastalarda 4. haftada HCV-RNA negatifleşmesi durumunda tedavi sonunda SVR oranını riske atmadan 24 hafta süre ile tedavi verilebileceği rapor edildi (216). Benzer şekilde von Wagner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HCV-2 ve 3 ile enfekte, düşük viral yükü olan hastalarda hızlı virolojik yanıt elde edilmesi durumunda 16 hafta tedavi süresinin yeterli olabileceği yayınlandı (217). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak tedaviye yanıt alınamayan hastaların HCV-RNA ortalamasının SVR grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gördük. Ancak multivaryant analizde, belki de hasta sayısının sınırlı olmasından kaynaklı olarak anlamlı bir fark saptamadık.

Serum ferritin düzeyleri, akut faz reaktanı olarak artmış sistemik inflamatuvar yanıtı ve artmış vücut demir deposunu göstermesinin yanında, kronik HCV enfeksiyonu seyrinde olumsuz sonuçlarla ilişkili olabileceğine dair yayınlar mevcuttur. Lange ve arkadaşları çalışmalarında serum artmış ferritin düzeylerinin ileri derecedeki hepatik fibrozis, steatozis ve interferonbazlı tedaviye kötü yanıt ile bağımsız olarak ilişkili olduğu rapor edildi (218). Benzer şekilde Ferrara ve arkadaşlarının çalışmasında da serum ferritin seviyelerinin tedaviye başlamadan önce hastalığın süresini ve ilerlemesini değerlendirmek için ve tedavisi sırasında terapötik yanıtı öngörmede kullanışlı bir belirteç olduğu raporlandı (219). Amanda A ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tedavi öncesi serum ferritin seviyelerinin SVR ile ilişkili olduğu, artmış ferritin seviyelerinin standart IFN bazlı tedavilere yanıt için bağımsız bir belirleyici olduğu yayınlandı (220). Ancak Oğuz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, ferritin ve diğer akuz faz reaktanlarındaki değişimlerin erken virolojik yanıt için virolojik ve biyokimyasal parametrelere alternatif olarak prediktif olmadıkları rapor edildi (221). Ayrıca çalışmaların çoğunda yüksek ferritin seviyelerinin tedaviye yanıtta negatif etkili bir faktör olduğunu rapor etmesine rağmen, Yada N ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kronik HCV ile enfekte hastalarda peg-İF+ribavirin kombine tedavisi süresince yüksek serum ferritin seviyelerinin olumlu bir terapötik yanıt ile ilişkili olarak görüldüğü rapor edildi (222). Bizim çalışmamızda literatürdeki çoğu çalışma ile benzer şekilde yanıt alınamayan hastaların serum ferritin düzeylerinin SVR grubuna göre daha yüksek

olduğu saptandı. Ancak multivaryant analizde, serum ferritin seviyeleri ile SVR ve SVR olmayan gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuç olarak, literatürde adiponektin ve leptinin kronik HCV enfeksiyonu tedavisinde yanıtı değerlendirmede prediktif olarak kullanılabilirliğine dair çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların çoğu HCV genotip-4 ile enfekte hastalarda yapılmışdır. Biz yaptığımız bu çalışma ile adiponektin ve leptinin HCV genotip 1 ile enfekte hastalardatedaviye yanıtta, SVR elde edilmesinde prediktif rollerinin olmadığını saptadık. Ancak daha geniş sayılı hasta serilerinde bulgularımızın doğrulanmasının gerektiği, bizim negatif sonuçlarımıza rağmen kronik HCV olgularında tedavi öncesi prediktif faktörlerin, özellikle metabolik faktörlerin araştırılmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda:

1-HCV Genotip-1 ile enfekte hastalarda serum adiponektin ve leptin seviyelerinin SVR elde edilmesi açısından prediktif değeri olmadığı saptanmıştır.

2-HCV Genotip-1 ile enfekte hastalarda serum adiponektin ve leptin seviyelerinin İR ve fibrozis derecesi ile arasında anlamlı bir ilişki göstermediği ortaya konmuştur.

3-Mevcut literatürle uyumlu olarak tedaviye yanıt alınamayan hastaların fibrozis skorları, SVR elde edilen hastalara göre daha yüksek bulunmuştur.

4-HOMA-İR değerleri mevcut literatüre uyumlu olarak tedaviye yanıt alınamayan hasta grubunda, univaryant analizde anlamlı olarak daha yüksekken multivaryant analizde anlamlı bir ilişki yoktur.

5-Vücut kitle indeksleri, serum GGT ve ALT seviyeleri bakımından SVR elde edilen ve SVR olmayan gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

6-Bazal virolojik yükve serum ferritin düzeylerininliteratürle uyumlu olarakyanıt alınamayan hasta grubunda, univaryant analizde anlamlı derecede yüksekken, multivaryant analizde anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

7-Serum ferritin değerleri mevcut literatürle uyumlu olarak, tedaviye yanıt alınamayan hasta grubunda, univaryant analizde anlamlı olarak daha yüksekken multivaryant analizde anlamlı bir ilişki olmadığı ortaya konmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Valsamakis G, McTernan PG, Chetty R, et al. Modest weight loss and reduction in waist circumference after medical treatment are associated with favorable changes in serum adipocytokines. *Metabolism* 2004; 53:430-4.
2. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*. 1995; 10; 270: 26746-26749.
3. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev*. 2005 May; 26(3): 439-451.
4. Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K, et al. Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:871-6
5. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, et al. cDNA cloning and expression of a novel Adipose specific collagen-like factor, apM1 (Adipose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221:286-9
6. Shapiro L, Scherer PE. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr Biol* 1998; 8:335-8.
7. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:2005-10 .
8. Golstein Barry J. *Ark. Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2009 January; 6 : 27–35.
9. Hug C, Wang J, Ahmad NS, Bogan JS, Tsao TS, Lodish HF. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 13; 101: 10308-10313.
10. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate anti-diabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423:762-9.
11. Han SH, Quon MJ, Kim J, et al. Adiponectin and Cardiovascular Disease. *JACC* 2007; 49:531-8.

12. Qi Y, Takahashi N, Hileman SM, et al. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat Med* 2004; 10:524-9.
13. Yamauchi T, Hara K, Kubota N, Terauchi Y, Tobe K, Froguel P, Nagai R, Kadowaki T 2003 Dual roles of adiponectin/Acrp30 in vivo as an anti-diabetic and anti-atherogenic adipokine. *CurrDrug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 3:243–254.
14. Takeuchi T, Adachi Y, Ohtsuki Y, Furihata M. Adiponectin receptors, with special focus on the role of the third receptor, T-cadherin, in vascular disease. *MedMolMorphol.* 2007 Sep; 40(3): 115-120.
15. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *NatRevImmunol.* 2006 Oct; 6: 772-783.
16. Xu A, Chan KW, Hoo RL, Wang Y, Tan KC, Zhang J, et al. Testosterone selectively reduces the high molecular weight form of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes. *J BiolChem.* 2005 May 6; 280(18): 18073-18080.
17. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, Retzlaff BM, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003; 46; 459–469.
18. Isobe T, Saitoh S, Takagi S, Ohnishi H, Ohhata J, Takeuchi H, Fujiwara T, Higashiwa K, Ura N & Shimamoto K. Adiponectin levels and coronary risk factors in the elderly. *Japanese Journal of Geriatrics* 2004; 41: 328–333.
19. Isobe, Shigeyuki Saitoh, Satoru Takagi, Hiroshi Takeuchi, et al. Influence of gender, age and renal function on plasma adiponectin level: the Tanno and Sobetsu study. *European Journal of Endocrinology* 2005; 153: 91–98.
20. Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, et al. Discrimination between obesity and insulin resistance in the relationship with adiponectin. *Diabetes* 2004; 53:585-90.

21. Tsuchida A., Yamauchi T., Ito Y., Hada Y., Maki T., Takekawa S., Kamon J., Kobayashi M., Suzuki R., Hara K., Kubota N., Terauchi Y., Froguel P., Nakae J., Kasuga M., Accili D., Tobe K., Ueki K., Nagai R., Kadowaki T. Insulin/Foxo1 pathway regulate sex expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity, *J Biol Chem*, 2004; 279, 30817–30822.
22. Hulver MW, Zheng D, Tanner CJ, et al. Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283:861-5.
23. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257:79-83.
24. Brichard SM, Delporte ML, Lambert M. Adipocytokines in anorexia nervosa: A review focusing on leptin and adiponectin. *Horm Metab Res* 2003; 35:337-42 .
25. Imagawa A, Funahashi T, Nakamura T, et al. Elevated serum concentration of adipose-derived factor, adiponectin, in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*.
26. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: Evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003; 46:459-69.
27. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: Close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1930-5 .
28. Reis C.E.G, Bressan J, Alfenas R.C.G. Effects of the diet components on adiponectin levels. *Nutricion Hospitalaria* 2010; 25: 881-888.
29. Nagasawa A, Fukui K, Funahashi T, et al. Effects of soy protein diet on the expression of adipose genes and plasma adiponectin. *Horm Metab Res* 2002; 34:635-9
30. Kai T, Arima S, Taniyama Y, Nakabou M, Kanamasa K. Comparison of the effect of lipophilic and hydrophilic statins on serum adiponectin levels in patient with mild Hypertension and dyslipidemia: Kinki Adiponectin Interventional (KAI) Study. *Clin Exp Hypertens*. 2008; 30: 530 –540.

31. Hirose H, Kawai T, Yamamoto Y, et al. Effects of pioglitazone on metabolic parameters, body fat distribution and serum adiponectin levels in Japanese female patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2002; 51:314-7 .
32. Tsunekawa T, Hayashi T, Suzuki Y, et al. Plasma adiponectin plays an important role in improving insulin resistance with glimepiride in elderly type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2003; 26:285-9 .
33. Philips SA, Ciaraldi TP, Kong AP, et al. Modulation of circulating and adipose tissue adiponectin levels by antidiabetic therapy. *Diabetes* 2003; 52:667-74.
34. Tian F, Luo R, Zhao Z, Wu Y, Ban DJ. Blockade of the RAS increases plasma adiponectin in subjects with metabolic syndrome and enhances differentiation and adiponectin expression of human preadipocytes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010 Apr; 118(4): 258-265.
35. Furuhashi M, Ura N, Higashiura K, et al. Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2003; 42:76-81 .
36. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:134-41 .
37. Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Casamitjana R, et al. Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2714-18 .
38. Yoshio Iwashima, Tomohiro Katsuya, Kazuhiko Ishikawa, Iwao Kida, et al. Association of Hypoadiponectinemia With Smoking Habit in Men. *Hypertension* 2005, 45: 1094-1100.
39. Otsuka F, Kojima S, Maruyoshi H, et al. Smoking cessation is associated with increased plasma adiponectin levels in men. *J Cardiol* 2009; 53:219-25.
40. Sierksma A, Heine R, et al. Effect of Moderate Alcohol Consumption on Adiponectin, Tumor Necrosis Factor- α and Insulin Sensitivity. *Diabetes Care* 2004; 27: 184–189.

41. Kunihiro M, Hiroshi Y, Koji T, et al. Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men. *ArteriosclerThrombVascBiol* 2006; 26:871-6 .
42. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin Reverses insulin resistance associated with both lipotrophy and obesity. *NatMed*.2001; 7:941-6.
43. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2006 Jul; 116(7): 1784-1792.
44. Tsao TS, Murrey HE, Hug C, Lee DH, Lodish HF. Oligomerization state dependent activation of NF-kappa B signaling pathway by adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30). *J Biol Chem*. 2002 Aug 16; 277(33): 29359-29365.
46. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001; 103:1057-63.
47. Tsatsanis C, Zacharioudaki V, Androulidaki A, et al. Adiponectin induces TNF-alpha and Il-6 in macrophages and promotes tolerance to itself and other proinflammatory stimuli. *Biochem Biophys Res commun* 2005;335:1254-63.
48. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* 2000; 32:47-50.
49. Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta* 2007; 380:24-30 .
50. Szmitko P E et al. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: H1655-H1663'.
51. Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, Macdonald GA, Prins JB. Adiponectin-a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2006 May; 8 (3): 264-280.

52. Jalovaara K, Santaniemi M, Timonen M, Jokelainen J, Kesaniemi YA, Ukkola O, et al. Low serum adiponectin level as a predictor of impaired glucose regulation and type 2 diabetes mellitus in a middle-aged Finnish population. *Metabolism*. 2008 Aug; 57(8): 1130-1134.
53. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009 Jul 8; 302(2): 179-188.
54. Bodary PF, Eitzman DT. Adiponectin: vascular protection from the fat? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26: 235–236.
55. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*. 2004; 291: 1730 – 1737.
56. S J. Persson, K. Lindberg, T. P. Gustafsson, P. Eriksson, G. Paulsson-Berne, and P.Lundman. Low plasma adiponectin concentration is associated with myocardial infarction in young individuals, *Journal of Internal Medicine*, 2010; vol. 268, no.2, pp. 194–205.
57. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N et al. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Circulation* 2006; 114:623-629.
58. Kistorp C, Faber J, Galatius S, Gustafsson F, Frystyk J, Flyvbjerg A, Hildebrandt. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005; 112:1756–1762.
59. Menon V, Li L, Wang X, Greene T, Balakrishnan V, Madero M, Pereira AA, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS, Sarnak MJ. Adiponectin and mortality in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2599–2606.
60. Kizer JR, Barzilay JI, Kuller LH, Gottdiener JS. Adiponectin and risk of coronary heart disease in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Sep; 93(9): 3357-3364.
61. Dekker JM, Funahashi T, Nijpels G, Pilz S, Stehouwer CD, Snijder MB, Bouter LM, Matsuzawa Y, Shimomura I, Heine RJ 2008 Prognostic value of adiponectin for cardiovascular disease and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 1489–1496.

62. Zhang Y, Proenca R, Maffei et al. Positional cloning of the Mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994; 372: 425-432.
63. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice, *Science*. 1995; 269: 500- 543.
64. Bado A, Levasseur S, Attoub S, et al. Stomach is source of leptin. *Nature*. 1998; 394: 790-793.
65. Smith-Kirwin S, O'Connor D, de Johnston J, Lancey ED, Hassink SG, Funanage VL. Leptin expression in human mammary epithelial cells and breast milk. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 84: 4489-4496.
66. Matkovich V, Ilich JZ, Badenhop NE, et al. Gain in body fat is inversely related to the nocturnal rise in serum leptin levels in young females, *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 1368-1377.
67. Saad MF, Riad-Gabriel MG, Khan A, Sharma A, Michael R, Jinagouda SD, Boyadjian R, Steil GM. Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83: 453-459.
68. Bates SH, Myers MG Jr. The role of leptin receptor signaling in feeding and neuroendocrine function. *Trends Endocrinol Metab* 14:447-452, 2003.
69. Mustonen AM, Pyykonen T, Asikainen J, Hanninen S, Mononen J, Nieminen P. Circannual (sirkanyen) leptin and ghrelin levels of the blue fox (*Alopex lagopus*) in reference to seasonal rhythms of body mass, adiposity, and food intake *J Exp Zool A Comp Exp Biol*. 2005; 303: 26-36.
70. Russell CD, Petersen RN. Leptin expression in adipose tissue from obese humans: Depot-specific regulation by insulin and dexamethasone, *Am J Physiol*. 1998; 275: 507-515.
71. Lende TVD, Pas T, Veerkamp RF and Liefer SC. Leptin Gene Polymorphism and Their Phenotypic Associations. *Vitamins and Hormones*, 2005; 373-404.
72. Van Der Lende T, Te Pas MFM, Veerkamp RF, Liefers SC. Leptin Gene Polymorphisms and Their Phenotypic Associations. *Vitamins and Hormones*. 2005; 71:373-404.

73. Isse N, Ogawa Y, Tamura N, Masuzaki H, Mori K, Okazaki T, Satoh N, Shigemoto N, Yoshimasa Y, Nishi S, Hosoda K, Inazawa J, Nakao K. Structural Organization and Chromosomal Assignment of the Human Obese Gene. *The Journal of Biological Chemistry*, 1995; 46: 27728–27733.
74. Arora A, Arora S. Leptin and its metabolic interactions – an update. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2008; 10: 973–993.
75. Sweeney G. Leptin signalling. *Cellular Signalling*. 2002; 14: 655–663.
76. Sahu A. Leptin signaling in the hypothalamus: emphasis on energy homeostasis and leptin resistance. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 2004; 24: 225–253.
77. Bates SH, Myers MG. The role of leptin →STAT3 signaling in neuroendocrine function: an integrative perspective. *J Mol Med*, 2004; 82:12–20.
78. Thompson DB, Ravussin E, Bennett PH and Bogardus C. Structure and sequence variation at the human leptin receptor gene in lean and obese Pima Indians. *Human Molecular Genetics*, 1997; 675–679.
79. Lahlou N, Issad T, Lebouc Y, Carel J.C, Camoin L, Roger M, Girard J. Mutations in the Human Leptin and Leptin Receptor Genes as Models of Serum Leptin Receptor Regulation. *Diabetes*. 2002; 51:1980-1985.
80. Sahu A. Intracellular Leptin-Signaling Pathways in Hypothalamic Neurons: The Emerging Role of Phosphatidylinositol-3 Kinase-Phosphodiesterase-3B-cAMP Pathway *Neuroendocrinology* 2011; 93:201–210.
81. Villanueva and Myers MG. Leptin receptor signaling and its regulation of mammalian physiology, *Int J Obes*, 2008; 32: 8-12
82. Li C and Friedman JM. Leptin receptor activation of SH2 domain containing protein tyrosine phosphatase 2 modulates Ob receptor signal transduction. *Proc. Natl. Acad. Sci*, 1996; 96:9677–9682.
83. Procaccini C, Lourenco EV, Matarese G, Cava AL. Leptin signaling: A key pathway in immune responses. *Curr Signal Transduct Ther*. 2009; 4:22–30.

84. Bjorbaek C, Lavery HJ, Bates SH, Olson RK, Davis SM, Flier JS, Myers MG. SOCS3 Mediates Feedback Inhibition of the Leptin Receptor via Tyr985. *The Journal of Biological Chemistry*, 2000; 275: 40649–40657.
85. Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N, Kim YB, Lee A, Xue B, Mu J, Foufelle F, Fere P, Birnbaum MJ, Stuck BJ, Kahn BB. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus, 2004; 428:569-574
86. Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1953; 140:578-92
87. Hervey GR. The effect of lesions in the hypothalamus in parabiotic rats. *J Physiol* 1958; 145:336-52
88. Flier JS, Flier E.M. Obesity and the hypothalamus: novel peptides for new pathways. *Cell* 1998; 92:437-40
89. Bjorbaek C, Kahn BB. Leptin signalling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res* 59:305-331, 2004.
90. Kuhar MJ, Adams LD, Hunter RG, Vechia SD, Smith Y. CART Peptides. *Regul Pept* 2000; 89:1-6
91. Lustig RH. The neuroendocrinology of childhood obesity. *Pediatr Clin North Am* 48:909-930, 2001.
92. Ruige JB, Dekker JM, Blum WF, Stehouwer CD, Nijpels G, Mooy J, Kostense P, Bouter L, Heine RJ. Leptin and variables of body adiposity, energy balance and insulin resistance in a population based study. *Diabetes Care* 22:1097-1104, 1999.
93. Iraklianos S, Melidonis A, Tournis S, Konstandelou E, Tsatsoulis A, Elissaf M, Sideris D. Postprandial leptin response after an oral fat tolerance test. *Diabetes Care* 20:1299-1300, 2001.
94. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med* 130:671-680, 1999.

95. Seufert J, Kiefifer TS, Leech CT, et al. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:670-676.
96. Zimmet P, Alberti K. Leptin Is it important in diabetes? *Diabet Med* 2000; 13:501-3
97. Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin: From an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrin* 2000; 143:293-311
98. Cavagnini F, Croci M, Putignano P, et al. Glucocorticoid and neuroendocrine function. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24:77-9
99. Rosetti L, Massillan D, Barzila N, et al. Short-term effects of leptin on hepatic gluconeogenesis and in vivo insulin action. *J Biol Chem* 1997; 272:27758-63
100. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol.* 2000;68:437-446.
101. Agnello D, Meazza C, Rowan CG, et al. Leptin causes body weight loss in the absence of in vivo activities typical of cytokines of the IL-6 family. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1998; Vol. 275, Issue 3, R913-R919.
102. La Cava A, Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nature Reviews Immunology.* 2004;4:371-9.
103. Faggioni R, Feingold KR and Grunfeld C. Leptin regulation of the immune response and the immune deficiency of malnutrition *The FASEB Journal.* 2001;15:2565-71.
104. Tabak F, Balık İ, Tekeli E. Viral hepatitis 2007. *Viral hepatitis savaşı mderneği.* 2007:220.
105. Ustaçelebi Ş ve Ergünay K. (2004). Hepatit C virüsü. *Moleküler Klinik ve Tanısal Viroloji.* Ustaçelebi Ş, Abacıoğlu H ve Badur S (Ed). Güneş Kitabevi. Bölüm 11, s.203.
106. But DY, Lai CL ve Yuen MF. (2008). Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 21;14 (11): 1652–1656

107. Avşar E, Eren F. Hepatit C virüs enfeksiyonu. In: Tözün N, Şimsek H, Özkan H, Şimsek İ, Gören A. Eds. Klinik gastroentoloji ve hepatoloji. Ankara: MN Medikal-Nobel, 2007: 419-420.
108. Kaito M, Watanabe S, Tsukiyama-Kohara K, et al. Hepatitis C virus detected by immunoelectron microscopic study. J Gen Virol, 1994; 75: 1755-1760.
109. Yenen OŞ. Hepatit C virus. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Eds. İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2002: 1377.
110. Johns Hopkins Medicine Gastroenterology & Hepatology. Viral hepatitis C.
111. Major ME, Feinstone SM. The molecular virology of hepatitis C. Hepatology, 1997; 25(6): 1527.
112. Drexler JF, Kupfer B, Petersen N ve ark. A novel diagnostic target in the hepatitis C virus genome. Plosmed. 2009; 6: 210-220
113. Wang C, Siddiqui A. Structure and function of the hepatitis C virus internal ribosome entry site. Curr Top Microbiol, 1995; 203: 99-115.
114. Türkoğlu S. HCV enfeksiyonu. Hepatit C Virüsü Viroloji ve Seroloji. Viral Hepatit 2007. Tabak F, Balık İ ve Tekeli E (Ed). s.229–243
115. Türkoğlu S. Hepatit C Virus Viroloji ve Seroloji. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E. Eds. Viral Hepatit 2007. İstanbul: Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını, 2007: 4-5.
116. Durmaz R. HCV mutasyonları. Viral Hepatit 2005. Tabak F, Balık İ ve Tekeli E (Ed). s. 170–174.
117. Lerat H, Honda M, Beard MR, Loesch K, Sun J, Yang Y, Okuda M, Gosert R, Xiao SY, Weinman SA, Lemon SM. Steatosis and liver cancer in transgenic mice expressing the structural and non structural proteins of hepatitis C virus. Gastroenterology, 2002; 122: 352-365.
118. Goffard A, Callens N, Bartosch B, Wychowski C, Cosset FL, Montpellier C, Dubuisson J. Role of N-linked glycans in the functions of hepatitis C virus envelope glycoproteins. J Virol, 2005; 79:8400-8409.

119. Polyak SJ, McArdle S, Liu SL, Sullivan DG, Chung M, Hofgartner WT, Carithers RL Jr, McMahon BJ, Mullins JI, Corey L, Gretch DR. Evolution of hepatitis C virus quasispecies in hypervariable region 1 and the putative interferon sensitivity-determining region during interferon therapy and natural infection. *J Virol*, 1998; 72: 4288-4296.
120. Steinmann E, Penin F, Kallis S, Patel AH, Bartenschlager R, Pietschmann T. Hepatitis C virus p7 protein is crucial for assembly and release of infectious virions. *PLoS Pathog*, 2007; 3: 103.
121. Reed KE, Grakoui A, Rice CM. Hepatitis C virus-encoded NS2-3 protease: cleavage-site mutagenesis and requirements for molecular cleavage. *J Virol*, 1995; 69(7): 4127-4136.
122. Adanır H, Dinçer D. Kronik hepatit C enfeksiyonu. In: Yılmaz Ş. Eds. Her Yönüyle Siroz. Ankara: Pelikan Kitapevi, 2012: 63-64.
123. Kim JL, Morgenstern KA, Lin C, Fox T, Dwyer MD, Landro JA, Chambers SP, Markland W, Lepre CA, O'Malley ET, et al. Crystal structure of the hepatitis C virus NS3 protease domain complexed with a synthetic NS4A cofactor peptide. *Cell*, 1996; 87: 343-355.
124. Asabe SI, Tanji Y, Satoh S, Kaneko T, Kimura K, Shimotohno K. The N-terminal region of hepatitis C virus-encoded NS5A is important for NS4A-dependent phosphorylation. *J Virol*, 1997; 71(1): 790-796.
125. Tan SL, Katze MG. How hepatitis C virus counteracts the interferon response: the jury is still out on NS5A. *Virology*, 2001; 284: 1-12.
126. Behrens SE, Tomei L, De Francesco R. Identification and properties of the RNA-dependent RNA polymerase of hepatitis C virus. *EMBO J*, 1996; 15(1): 12-22.
127. Steinhauer DA, Domingo E, Holland JJ. Lack of evidence for proofreading mechanisms associated with an RNA virus polymerase. *Gene*, 1992; 122(2): 281-288.
128. Lyra AC, Fan X ve DiBisceglie AM. (2004). Molecular biology and clinical implications of hepatitis C virus. *Braz J Med. Biol Res.* 37(5): 691-695

129. Lee CM, Hung CH, Lu SN ve ark. (2008). Hepatitis C virusgenotypes. Clinical relevanceand the rapautic implications. *ChangGungMed. J.* 31 (1): 16–25
130. Akhan S. (2008). Virüs Enfeksiyonları Hepatit C virüsü. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Topçu AW, Söyletir G ve Doğanay M. (Ed). s.1911-1927
131. Guillou- Guillemette HL, Vallet S, Gaudy-Graffin C, Payan C, Pivert A, Goudeau A, Lunel-Fabiani F. Geneticdiversity of thehepatitis C virus: Impactandissues in the antiviral therapy. *World JGastroenterol*, 2007; 13(17): 2416-2426.
132. Altuglu I, Soylar I, Ozacar T, Erensoy S. Distribution of hepatitis C virusgenotypes in patientswithchronichepatitis C infection in Western Turkey. *Int J InfectDis*, 2008; 12: 239-244.
133. Özgüneş, N., Saltoğlu, N., Esen, Ş., Yılmaz, H., *Viral Hepatit 2009*, Ed. Tabak F., Balık İ., *Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul MedikalYayıncılık Bilimsel Eserler Dizisi*, 1. baskı; 125-163, 2009.
134. Quer J, Esteban J. Epidemiology. In: Thomas HC, Lemon S, ZuckermanAJ (eds) *Viralhepatitis*. Massachusetts, USA. Third edition. Blackwellpublishing. 2005:407-425.
135. Chou R, Clark EC, Helfand M. Screeningforhepatitis C virusinfection: Areview of theEvidenceforthe U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2004; 140: 465-479.
136. Chopra S. Epidemiology and transmission of hepatitis C virus infection. In: *UpToDate*, Rose, BD (Ed), *UpToDate*, Wellesley, MA, 2004.
137. DiBisceglie AM. Hepatitis C. *Lancet* 1998;351:351-355.
138. Sartori M, La Terra G, Aglietta M, Manzin A, Navino C, Verzetti G. Transmission of hepatitis C viabloodsplash into conjunctiva. *Scand J Infectn Dis*. 1993;25(2);270-271.
139. Leao JC, Teo CG, Porter SR. HCV Infection: aspects of epidemiology and transmissionre levantto oral healthcareworkers. *Int. J. Oral. Maxillofac.Surg*. 2006; 295-300

140. Hardikar W. Hepatitis C in childhood. *J. Gastroenterol. And Hepatol.* 2002;17: 476-481.
141. Vandelli C, Renzo F, Romano L et al. Lack of evidence of sexual couples: results of a 10 year prospective followup study. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99 (5):855-859.
142. Dienstag JL. Sexual and perinatal transmission of hepatitis C. *Hepatology.* 1997;26(3 suppl.1):66s-70s.
143. Boynard V, Chutaputti A, Choeichareon S et al. Inter spousal transmission of hepatitis C in Thailand. *J. Gastroenterol.* 2003; 38:1053-1059.
144. Hafta A, Çolakoğlu S, Akkız H ve ark. Çukurova bölgesinde çeşitli risk gruplarında anti-HCV seroprevalansı. *Viral hepatit dergisi.* 1996;1:46-49.
145. Lock G, Dirscherl M, Obermeier F et al. Hepatitis C- contamination of toothbrushes: myth or reality? *J. Viral. Hepat.* 2006; 13:571-3.
146. Chung HT, Lee USK, Lok ASF. Prevention of transfusion hepatitis B and C by screening blood donors for antibody to HBcAg. *Hepatology* 1993;18:1045-1049.
147. Mendenhall CL, Moritz T, Rouster S et al. Epidemiology of hepatitis C among veterans with alcoholic liver disease. The VA Cooperative Study Group 275. *Am. J. Gastroenterol.* 1993;88(7):1022-1026.
148. Takeda M, Takatani A, Funato T ve ark. (2008). HCV RNA test in hepatitis C virus infection: a systematic review. *Rinsho Byori.* 56(10): 868–876
149. Gretch DR. (1997). Use and interpretation of HCV diagnostic tests in the clinical setting. *Clin. Liver. Dis.* 1(3): 543–557.
150. Badur S. (2002). Viral hepatitisler. Tanı ve Takibinde Kullanılan Yöntemler. *İnfeksiyon Hastalıkları II.* Uzun Ö ve Ünal S (Ed). Bilimsel Tıp Yayınevi. s.587–588
151. Scott JD ve Gretch DR. (2009). Hepatit C ve G Virüsleri. Hepatit C virüsü. *Klinik Mikrobiyoloji.* Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML ve Pfaller MA (Eds). 1437–1452.
152. Akıncı E ve Bodur H. (2007). HCV Enfeksiyonu. HCV Enfeksiyonunda Klinik ve Tanı. *Viral Hepatit 2007.* Tabak F, Balık İ ve Tekeli E (Ed). s.220–225.

153. Poterucha JJ. (2005). Kronik viral hepatitler. Mayo Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji Gözden Geçirme. Hauser SC (Ed). 36; 322–325
154. Chary, A., Holodniy, M., Recent Advances in Hepatitis C Virus Treatment: Review of HCV Protease Inhibitor Clinical Trials, Reviews on Recent Clinical Trials; 5 (3); 158-173, 2010.
155. Chary, A., Holodniy, M., Recent Advances in Hepatitis C Virus Treatment: Review of HCV Protease Inhibitor Clinical Trials, Reviews on Recent Clinical Trials; 5 (3); 158-173, 2010.
156. Tavis, J.E., Donlin, M.J., Aurora, R., Fan, X., Di Bisceglie, A.M., Prospects for Personalizing Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus with Pharmacogenetics, Genome Medicine; 8; 3 (2), 2011.
157. Tanaka, Y., Nishida, N., Sugiyama, M., Kurosaki, M., Matsuura, K., Sakamoto, N., Nakagawa, M., Korenaga, M., Hino, K., Hige, S., Ito, Y., Mita, E. ve ark., Genome-Wide Association of IL28B with Response to Pegylated Interferon-alfa and Ribavirin Therapy for Chronic Hepatitis C, Nature Genetics; 41 (10); 1105-1109, 2009.
158. Kawaoka, T., Hayes, C.N., Ohishi, W., Ochi, H., Maekawa, T., Abe, H. ve ark., Predictive Value of the IL28B Polymorphism on the Effect of Interferon Therapy in Chronic Hepatitis C Patients with Genotypes 2a and 2b, Journal of Hepatology; 54; 408-414, 2011.
159. McCaughan GW, Omata M, Amarapurkar D, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. J Gastroenterol Hepatol. 2007 May;22(5):615-33.
160. 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. 2005 Third edition. Thomson PDR, Montvale, NJ USA. April 2005 ;201-244.

161. Bruce R. Bacon, MD. Hepatitis Annual Update 2005. Director: Patrick J. Lynch, MD. Hepatitis C Treatment: 2005. Clinical Care Options, Hepatitis. Santa Barbara, California, USA. June 2005; 113-124.
162. 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. 2005 Third edition. Thomson PDR, Montvale, NJ USA. April 2005 ; 201-244
163. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL Jr, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. PEG-interferon alfa -2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection. N. Engl. J. Med. 2002; 347: 975-82.
164. Davis GL. Monitoring of viral levels during therapy of hepatitis C. Hepatology 2002; 36(Suppl 1) : S145-51.
164. Wayne PK, Healey K. Hepatitis C Disease Management Guide. PDR 2005. Hepatitis C: An overview, with an emphasis on managing adverse events. 2005 Third edition. Thomson PDR, Montvale, NJ USA. April 2005; 117-150.
165. Poynard T, McHutchison J, Davis G, Esteban R, Albrecht J, Ling M. Durability of viral response to interferon ribavirin combination in patients with chronic hepatitis : of 311 SVRs, during 3 years follow up 7 patients had late relapse. Presented at 36th meeting of the European association for the study of liver, 2001.
166. Jensen D, Morgan T, Marcellin P, et al. Rapid virologic response at week 4 (RVR) of PEG-interferon alfa -2a (40KD) (PEGASYS®) plus Ribavirin (RBV, COPEGUS®) treatment predicts sustained virologic response (SVR) after 24 weeks in genotype 1 patients. Program and abstracts of the 56th Annual Meeting of the American Association for the study of Liver Diseases; November 11-15, 2005; San Francisco, California. Abstract 1155.

167. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H Jr, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM; PEGASYS International study Group. PEGinterferon alfa -2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C; a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann. Intern. Med.* 2004;140:346-55.
168. Malone DC, Tran TT, Poordad FF. Cost efficacy analysis of PEGinterferon alfa -2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *J. Manag. Care Pharm* 2005;11:687-94.
169. Bruce R. Bacon, MD. Hepatitis Annual Update 2005. Director: Patrick J. Lynch, MD. Hepatitis C Treatment:2005. Clinical Care Options, Hepatitis. Santa Barbara, California, USA. June 2005;113-124.
170. Hughes CA, Shafran SD. Chronic Hepatitis C virus management:2000-2005 update. *Ann Pharmacother* 2006;40:74-82.
171. Özgüneş, N., Saltoğlu, N., Esen, Ş., Yılmaz, H., Viral Hepatit 2009, Ed. Tabak F., Balık İ., Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler Dizisi, 1. baskı; 125-163, 2009.
172. Tabak F, Balık İ, Tekeli E. Viral hepatit 2007. Viral hepatitle savaşım derneği. 2007:220.
173. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, Dienstag J, Lee WM, Mak C, Garaud JJ, Albrecht JK. International Hepatitis Interventional Therapy Group. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype 1- infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123:1016-9.
174. Sherman M, Yoshida EM, Deschenes M et al. PEG-interferon alfa -2a plus ribavirin in chronic hepatitis C patients who failed previous interferon therapy. *Gut* 2006.
175. Shifman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL et al. PEG-interferon alfa -2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C patients who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004;126:1015-23.

176. Herine SK, Brown RS, Jr., Bernstein DE et al. PEG-interferon alfa -2a combination therapies in chronic hepatitis C patients who relapsed after or had a viral breakthrough on therapy with standart interferon alpha-2b plus ribavirin: a pilot study of efficiacy and safety. *Dig. Dis. Sci.* 2005;50:719-26.
177. Berg C, Goncales FL, Jr., Bernstein DE et al. Re-treatment of chronic hepatitis C patients after relapse: efficacy of PEG-interferon alfa -2a and ribavirin. *J. Viral. Hepat* 2006;13:435-40.
178. Leevy C, Chalmers C, Blatt LM. Comparison of African and non-African american patients end of treatment response for PEG-IFN alpha 2 + weight based ribavirin nonresponders retreated with IFN alfacon-1 + weight-based ribavirin. Program and abstracts of the 55th annual meeting of the American association for the study of Liver Diseases. October 29- November 2, 2004;Boston MA. Abstract 172
179. Kaiser S, Hass H, Gregor M. Successful treatment of PEG-interferon nonresponder patients with chronic hepatitis C with high dose consensus interferon induction therapy. Program and abstracts of the 105th annual meeting of the American Gastroenterological association; May 14-19, 2005;Chicago, IL. Abstract 125.
180. Saad Y, Ahmed A, Saleh DA, Doss W. Adipokines and insulin resistance, predictors of response to therapy in Egyptian patients with chronic hepatitis C virus genotype 4. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013 ;25:920-925.
181. Mahmoud A. Khattab¹, Mohammed Eslam¹, Mohammed Shatat¹, Hesham Abd-Aalhalim¹, Yousef I. Mousa¹, Fatma Samir¹, Hanan Aly², Olfat Shaker³, Yehia Shaker¹. Changes in Adipocytokines and Insulin Sensitivity during and after Antiviral Therapy for Hepatitis C Genotype 4. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2012 ;21:59-65.
182. Derbala M, Rizk N, Al-Kaabi S, Amer A, Shebl F, Al Marri A, Aigha I, Alyaesi D, Mohamed H, Aman H, Basem N. Adiponectin changes in HCV-Genotype 4: relation to liver histology and response to treatment. *J Viral Hepat.* 2009;16:689-96.

183. Zografos TA, Liaskos C, Rigopoulou EI, Togousidis E, Makaritsis K, Germenis A, Dalekos GN. Adiponectin: a new independent predictor of liver steatosis and response to IFN-alpha treatment in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:605-14.
184. O. Lo iacono, g. Venezia, s. Petta, c. Mineo, s. De lisi, v. Di marco*, v. Rodolico_m. Amato_, d. Ferraro§, c. Giordano_, p.l. Almasio* & a. Craxi'*the impact of insulin resistance, serum adipocytokines and visceral obesity on steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis c. *Aliment pharmacol ther.* 2007;25:1181-91.
185. Pavlidis C, Panoutsopoulos GI, Tiniakos D, Koutsounas S, Vlachogiannakos J, Zouboulis-Vafiadis I. Serum leptin and ghrelin in chronic hepatitis C patients with steatosis. *World J Gastroenterol.* 2011;14:5097-104.
186. Manolakopoulos S, Bethanis S, Liapi C, Stripeli F, Sklavos P, Margeli A, Christidou A, Katsanika A, Vogiatzakis E, Tzourmakliotis D, Theocharis S. An assessment of serum leptin levels in patients with chronic viral hepatitis: a prospective study. *BMC Gastroenterol.* 2007 31;7:17.
187. Khattab MA, Eslam M, Aly MM, Shatat M, Hussen A, Moussa YI, Elsaghir G, Abdalhalim H, Aly A, Gaber S, Harrison SA. Association of serum adipocytokines with insulin resistance and liver injury in patients with chronic hepatitis C genotype 4. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:871-879.
188. Korah TE, El-Sayed S, Elshafie MK, Hammada GE, Safan MA. Significance of serum leptin and adiponectin levels in Egyptian patients with chronic hepatitis C virus associated hepatic steatosis and fibrosis. *World J Hepatol.* 2013; 27;5:74-81.
189. Kara B, Gunesacar R, Doran F, Kara IO, Akkiz H. Correlation of serum adiponectin levels and hepatic steatosis in hepatitis C virus genotype 1 infection. *Adv Ther.* 2007;24:972-982.
190. 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.

191. Petit JM, Minello A, Jooste V, Bour JB, Galland F, Duvillard L, Verges B, Olsson NO, Gambert P, Hillon P. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to steatosis in hepatitis C virus-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2240-3
192. Liu CJ, Chen PJ, Jeng YM, Huang WL, Yang WS, Lai MY, Kao JH, Chen DS. Serum adiponectin correlates with viral characteristics but not histologic features in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatology*, 2005;43:235-42.
193. Patton HM, Patel K, Behling C, Bylund D, Blatt LM, Vallée M, Heaton S, Conrad A, Pockros PJ, McHutchison JG. The impact of steatosis on disease progression and early and sustained treatment response in chronic hepatitis C patients. *J Hepatology*, 2004;40:484–490.
194. Romero-Gómez M. Insulin resistance and hepatitis C. *World J Gastroenterology* 2006;12:7075–7080.
195. Simó R, Lecube A, Genescà J, Esteban JI, Hernández C. Sustained virological response correlates with reduction in the incidence of glucose abnormalities in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Diabetes Care*, 2006;29:2462–2466.
196. Harrison SA. Insulin resistance among patients with chronic hepatitis C: etiology and impact on treatment. *Clin Gastroenterol Hepatology*, 2008;6:864–876.
197. D'Souza R, Sabin CA, Foster GR. Insulin resistance plays a significant role in liver fibrosis in chronic hepatitis C and in the response to antiviral therapy. *Am J Gastroenterology* 2005;100:1509-1515.
198. Poustchi H, Negro F, Hui J, Cua IH, Brandt LR, Kench JG, George J. Insulin resistance and response to therapy in patients infected with chronic hepatitis C virus genotypes 2 and 3. *J Hepatology*. 2008;48:28–34.
199. Romero-Gómez M, Del Mar Vilorio M, Andrade RJ, Salmerón J, Diago M, Fernández-Rodríguez CM, Corpas R, Cruz M, Grande L, Vázquez L, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology*, 2005;128:636–641.

200. Tarik Asselah, Emilie Estrabaud, Ivan Bieche, Martine Lapalus, Simon De Muynck, Michel Vidaud, David Saadoun, Vassili Soumelis, and Patrick Marcellin Hepatitis C: viral and host factors associated with non-response to pegylated interferon plus ribavirin. *Liver Int.* 2010; 30: 1259–1269.
201. Poynard T, Ratziu V, McHutchison J, Manns M, Goodman Z, Zeuzem S, Younossi Z, Albrecht J. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38:75–85.
202. Knobler H, Schattner A. TNF- α , chronic hepatitis C and diabetes: a novel triad. *QJM.* 2005;98:1–6.
203. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, Kimura S, Moriya K, Koike K. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology.* 2004;126:840–848.
204. Weich V, Herrmann E, Chung TL, Sarrazin C, Hinrichsen H, Buggisch P, Gerlach T, Klinker H, Spengler U, Bergk A, et al. The determination of GGT is the most reliable predictor of nonresponsiveness to interferon-alpha based therapy in HCV type-1 infection. *Gastroenterology.* 2011; 46:1427-36.
205. C.Coban S, Idilman R, Erden E, Tüzün A. Gamma-glutamyltranspeptidase in predicting sustained virological response in individuals with chronic hepatitis. *Hepato gastroenterology.* 2011; 58:1301-6.
206. García-Samaniego J, Romero M, Granados R, Alemán R, Jorge Juan M, Suárez D, Pérez R, Castellano G, González-Portela C. Factors associated with early virological response to peginterferon- α -2a/ribavirin in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterology.* 2013 28;19:1943-52.
207. Güzelbulut F, Sezikli M, Cetinkaya ZA, Ozkara S, Gönen C, Ovünç AO. A lower serum gamma-glutamyltransferase level does not predict a sustained virological response in patients with chronic hepatitis C genotype 1. *Gut Liver.* 2013;7:74-81.

208. Gupta S, Bent S, Kohlwes J. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. *Ann Intern Med.*2003;139:46–50.
209. Abdoul H, Mallet V, Pol S, Fontanet A. Serum alpha-fetoprotein predicts treatment outcome in chronic hepatitis C patients regardless of HCV genotype. *PLoS One.* 2008 11;3:e2391.
210. Males S, Gad RR, Esmat G, Abobakr H, Anwar M, Rekacewicz C, El Hoseiny M, Zalata K, Abdel-Hamid M, Bedossa P, Pol S, Mohamed MK, Fontanet A. Serum alpha-foetoprotein level predicts treatment outcome in chronic hepatitis C. *Antivir Ther.* 2007;12:797-803.
211. Lee HS, Kweon YO, Tak WY, Park SY, Kang EJ, Lee YL, Yang HM, Park HW. Advanced fibrosis is not a negative pretreatment predictive factor for genotype 2 or 3 chronic hepatitis C patients. *Clin Mol Hepatology.* 2013;19:148-55.
212. Myers RP, Patel K, Pianko S, Poynard T, McHutchison JG. The rate of fibrosis progression is an independent predictor of the response to antiviral therapy in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2003;10:16-22.
213. El Raziky M, Attia D, El Akel W, Shaker O, Khatab H, Abdo S, Elsharkawy A, Esmat G. Hepatic fibrosis and serum alpha-fetoprotein (AFP) as predictors of response to HCV treatment and factors associated with serum AFP normalisation after treatment. *Arab J Gastroenterol.* 2013;14:94-8.
214. Yu JW, Wang GQ, Sun LJ, Li XG, Li SC. Predictive value of rapid virological response and early virological response on sustained virological response in HCV patients treated with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:832-6.
215. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, Pockros PJ, Reddy KR, Hadziyannis SJ, Ferenci P, Ackrill AM, Willems B. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology.* 2006;43:954-60.


216. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, Ibranyi E, Weiland O, Noviello S, Brass C, Albrecht J. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol.* 2006 ;44:97-103.
217. von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, Bergk A, Bernsmeier C, Häussinger D, Herrmann E, Zeuzem S. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2005;129:522-7.
218. Lange CM, Kutalik Z, Morikawa K, Bibert S, Cerny A, Dollenmaier G, Dufour JF, Gerlach TJ, Heim MH, Malinverni R, Müllhaupt B, Negro F, Moradpour D, Bochud PY. Serum ferritin levels are associated with a distinct phenotype of chronic hepatitis C poorly responding to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy. *Hepatology.* 2012 ;55:1038-47.
219. Ferrara F, Ventura P, Vegetti A, Guido M, Abbati G, Corradini E, Fattovich G, Ferrari C, Tagliazucchi M, Carbonieri A, Orlandini A, Fagioli S, Boninsegna S, Minola E, Rizzo G, Belussi F, Felder M, Massari M, Pozzato G, Bonetto S, Rovere P, Sardini C, Borghi A, Zeneroli ML, Toniutto P, Rossi E, Pietrangelo A. Serum ferritin as a predictor of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:605-16.
220. Amanzada A, Goralczyk AD, Moriconi F, van Thiel DH, Ramadori G, Mihm S. Vitamin D status and serum ferritin concentration in chronic hepatitis C virus type 1 infection. *J Med Virology.* 2013;85:1534-41.
221. Oguz A, Atay AE, Tas A, Seven G, Koruk M. Predictive role of acute phase reactants in the response to therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Gut Liver.* 2013;7:82-8.
222. Yada N, Kudo M, Chung H, Hayaishi S, Takita M, Ueda T, Tatsumi C, Hatanaka K, Kitai S, Ishikawa E, Inoue T, Hagiwara S, Ueshima K. PEG-IFNalpha/RBV combination therapy for chronic hepatitis C patients increases serum ferritin level while it improves sustained viral response rate. *Intervirology.* 2010;53:60-5.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Oanyı



**T.C.
ZONGULDAK KARAELMASÜNİVERSİTESİ**
**Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar
Etik Kurul Başkanlığı**



TOPLANTI TARİHİ : 08.03.2011
TOPLANTI NO : 2011/02

KARARLAR :

4 - İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2011-04-08/03 Protokol no'lu "Kronik Aktif Hepatit C Olgularında Serum Adiponektin ve Leptin Seviyeleri ile Insulin Rezistansının Peginterferon ve Ribavirin Tedavisine Etkisi" konulu başvurusunun Etik Kurallara uygun olduğuna,

Oy Birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R



Doç.Dr. Hasan ÜSTÜN
Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkanı