



T.C  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE  
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK AKTİF HEPATİT B VE ASEPTOMATİK  
HEPATİT B ENFEKSİYONLU HASTALARDA BAZAL  
METABOLİK HIZIN VE VÜCUT  
KOMPOZİSYONUNUN DEĞİŞİMİ**

Dr. Gökhan UNUTMAZ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMANLAR  
Yrd.Doç.Dr. Süda TEKİN KORUK  
Doç.Dr. Cemil SERT

ŞANLIURFA  
2009



T.C  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE  
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK AKTİF HEPATİT B VE ASEPTOMATİK  
HEPATİT B ENFEKSİYONLU HASTALARDA BAZAL  
METABOLİK HIZIN VE VÜCUT  
KOMPOZİSYONUNUN DEĞİŞİMİ**

Dr. Gökhan UNUTMAZ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMANLAR  
Yrd.Doç.Dr. Süda TEKİN KORUK  
Doç.Dr. Cemil SERT

ŞANLIURFA  
2009

## **TEŞEKKÜR**

Tezimin hazırlanmasında bana destek olan tez danışmanlarım Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Yrd.Doç.Dr. Süda TEKİN KORUK ile Biyofizik Anabilim Dalı Başkanı Doç.Dr. Cemil SERT hocalarıma, desteklerini esirgemeyen Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Yrd. Doç.Dr. Bensu GÜRSOY'a ve Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Yrd.Doç.Dr. İbrahim KORUK'a , rotasyon programlarında çalışmaktan onur duyduğum İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Dokuz Eylül Üniversitesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve asistanlarına ve de hiçbir konuda desteğini esirgemeyen eski anabilim dalı başkanımız değerli hocam Prof.Dr. Fatma SIRMATEL'e teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan kıvanç duyduğum bölüm arkadaşlarım Dr. Fazilet DUYGU, Dr. Leman KARAAĞAÇ, Dr. Öznur TAVŞAN, Dr. Melek HAMİDANOĞLU ve Dr. Celal ÇALIŞIR'a ve çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen bölüm sekreterimiz Gülender AYKUTLU'ya teşekkür ederim.

Yetişmemde katkıları olan bütün hocalarıma, hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen aileme ve birlikte çalıştığımız tüm yardımcı hastane personeline teşekkür ederim.

Dr. Gökhan UNUTMAZ

2009

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II-III
KISALTMALAR	IV-V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
TABLolar DİZİNİ	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1-2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hepatit B virüsü	3
2.1.1. Giriş	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Moleküler Virolojisi	4
2.1.3.1. Subtip ve Genotipler	4-5
2.1.3.2. HBV Mutantları	5
2.1.4. Duyarlılık-dirençlilik	5
2.1.5. Patogenez	6
2.1.6. Epidemiyoloji	7
2.1.6.1. Bulaşma Yolları	7-8
2.1.6.2. Dünyada HBV Enfeksiyonu	8-9
2.1.6.3. Türkiye‘de HBV Enfeksiyonu	9
2.1.7. Klinik Belirti ve Bulgular	9
2.1.7.1. Akut HBV Enfeksiyonu	9-10
2.1.7.2. Kronik HBV Enfeksiyonu	11-12
2.1.8. HBV Enfeksiyonu Tanısı	12
2.1.8.1. Serolojik Tanı Yöntemleri	12-14
2.1.8.2. Moleküler Tanı Yöntemleri	14-15

<b>2.1.9. Hepatit B Virüsü Enfeksiyonlarında Tedavi</b>	<b>15</b>
<b>2.1.9.1. Akut Hepatit B Virüsü Enfeksiyonunda Tedavi</b>	<b>15</b>
<b>2.1.9.2. Kronik HBV Enfeksiyonunda Tedavi</b>	<b>15</b>
<b>2.1.9.2.1. HbeAg Pozitif Kronik HBV Enfeksiyonunda Tedavi</b>	<b>16</b>
<b>2.1.9.2.2. HbeAg Negatif Kronik HBV Enfeksiyonunda Tedavi</b>	<b>16</b>
<b>2.1.9.2.3. İnaktif Taşıyıcılık Durumu</b>	<b>16</b>
<b>2.2. Metabolik sendrom ve Obezite</b>	<b>16-17</b>
<b>2.2.1. Obezitenin Etiyolojisi ve Bazal Metabolizma Hızı</b>	<b>17-18</b>
<b>2.2.2. Vücut Yağ Miktarının Ölçülmesi ve BIA Yöntemi</b>	<b>18</b>
<b>2.2.2.1 Doğrudan Teknikler</b>	<b>18-21</b>
<b>2.2.2.2. Dolaylı Teknikler</b>	<b>21-22</b>
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>23</b>
<b>3.1. Çalışmaya Alınan Olgu ve Kontrol Grubunun Belirlenmesi</b>	<b>23</b>
<b>3.1.1. Çalışma Grubu</b>	<b>23</b>
<b>3.1.2. Olgu Dışlama Kriterleri</b>	<b>23</b>
<b>3.1.3. Kontrol Grubu Seçme Kriterleri</b>	<b>23-24</b>
<b>3.2. Kronik B Hepatiti Tanı Kriterleri</b>	<b>24</b>
<b>3.3. Vücut Kompozisyon Parametreleri</b>	<b>24-26</b>
<b>3.4. İstatistiksel İncelemeler</b>	<b>26</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>27-30</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>31-36</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>37-38</b>
<b>7. EKLER</b>	<b>39</b>
<b>EK-I Biimpedance Analysis</b>	<b>39</b>
<b>8. KAYNAKLAR</b>	<b>40-50</b>

<b>ALT</b>	Alanin aminotransferaz
<b>Anti-HBc IgG</b>	Hepatit B virüs kor IgG antikoru
<b>Anti-HBc IgM</b>	Hepatit B virüs kor IgM antikoru
<b>Anti-HBe</b>	Hepatit B virüs e antikoru
<b>Anti-HBs</b>	Hepatit B virüs yüzey antikoru
<b>Anti-HCV</b>	Hepatit C virüs antikoru
<b>AST</b>	Aspartat aminotransferaz
<b>BCM</b>	Vücut hücre kitlesi
<b>BF%</b>	Body Fat Percentage
<b>BIA</b>	Biyoelektriksel impedans analizi
<b>BMR</b>	Bazal metabolik hız
<b>BT</b>	Bilgisayarlı tomografi
<b>CTL</b>	Sitotoksik T lenfosit
<b>DEXA</b>	Dual enerji X-ışını absorpsiyometre
<b>DNA</b>	Deoksiribonükleik asit
<b>DPA</b>	Dual foton absorpsiyometre
<b>DSÖ</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>ECM</b>	Ekstrasellüler kitle
<b>ECW</b>	Ekstrasellüler sıvı
<b>ELISA</b>	Enzyme-linked immunosorbent assay
<b>GGT</b>	Gamma glutamiltransferaz
<b>HBcAg</b>	Hepatit B kor antijeni
<b>HBeAg</b>	Hepatit B e antijeni
<b>HBsAg</b>	Hepatit B yüzey antijeni
<b>HBV</b>	Hepatit B virüsü
<b>HBV DNA</b>	Hepatit B virüs DNA
<b>HCV</b>	Hepatit C virüsü

#### IV

<b>HCV RNA</b>	Hepatit C virüs RNA
----------------	---------------------

<b>HDL</b>	High density lipoprotein
<b>HSK</b>	Hepatoselüler karsinom
<b>ICW</b>	İntrasellüler sıvı
<b>LBM</b>	Yağsız vücut kitlesi
<b>LDH</b>	Laktat dehidrogenaz
<b>LDL</b>	Low density lipoprotein
<b>MRG</b>	Manyetik rezonans görüntüleme
<b>ORF</b>	Open reading frame
<b>PCR</b>	Polimeraz zincir reaksiyonu
<b>RIA</b>	Radio immunoassey
<b>RNA</b>	Ribonükleik Asit
<b>RT</b>	Revers transkriptaz
<b>TBW</b>	Total vücut suyu
<b>USG</b>	Ultrasonografi
<b>VKİ</b>	Vücut Kitle İndeksi
<b>VYO</b>	Vücut yağ oranı

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1 : HBV enfeksiyonunun coğrafi dağılımı	9
Şekil 2.2 : Akut HBV enfeksiyonunda serolojik göstergeler	14
Şekil 2.3 : Kronik HBV enfeksiyonunda serolojik göstergeler	14
Şekil 3.1 : BIA ölçüm tekniği	25
Şekil 3.2 : Tetrapolar BIA metodunda değerlendirilen vücut alanı	26
Şekil 4.1 : Gruplara göre yaş dağılımı grafiği	27
Şekil 4.2 : Gruplara göre bazal metabolik hız değerleri	29
Şekil 4.3 : Gruplara göre rezistans değerleri	29



## TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Tablo 2.1 :</b> HBV enfeksiyonunun çeşitli coğrafi alanlarda prevalansı	<b>8</b>
<b>Tablo 4.1 :</b> Grupların yaş, boy ve ağırlık açısından karşılaştırılması	<b>28</b>
<b>Tablo 4.2:</b> Grupların BMR ve rezistans açısından karşılaştırılması	<b>29</b>
<b>Tablo 4.3:</b> Grupların BCM, ECM, VYO ve ICW açısından karşılaştırılması	<b>30</b>

**Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji**  
**Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi**  
**KRONİK AKTİF HEPATİT B VE ASEPTOMATİK HEPATİT B ENFEKSİYONLU**  
**HASTALARDA BAZAL METABOLİK HIZIN VE**  
**VÜCUT KOMPOZİSYONUNUN DEĞİŞİMİ**  
**Dr. Gökhan UNUTMAZ**

**ÖZET**

**Amaç:** Çalışmamızda kronik aktif hepatit B ve asemptomatik hepatit B enfeksiyonlu hastalarda BIA yöntemiyle bazal metabolik hızın ve vücut kompozisyonunun değişiminin saptanması ve bu yöntemin bu grup hastaların takibinde uygulanabilirliğinin araştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma Ekim 2008 ile Nisan 2009 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğinde takipleri yapılan kronik inaktif HBV enfeksiyonlu 20 hasta ve kronik aktif HBV enfeksiyonlu 22 hasta ile 43 sağlıklı kontrol kişide yapıldı. Çalışma öncesi etik kurul onayı alındı. Hasta bilgileri hasta dosyalarından alındı. BIA yöntemi ile BMR, rezistans ve vücut kompozisyonları (VYO, BCM, ECM, ICW ve TBW) ölçüldü. İstatistiksel analiz yapıldı.

**Bulgular:** Çalışma grupları yaş, boy ve ağırlık açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark yaratan grup yoktu ( $p>0.05$ ). Kronik aktif HBV enfeksiyonlu hastalara ve kontrol grubuna göre inaktif hastalarda BMR ortalama 1560 kalori ile yüksek ( $p<0.05$ ), ortalama rezistans 638 ohms ile düşük ( $p<0.01$ ) ölçüldü. BMR ile rezistans arasında güçlü negatif ilişki bulundu ( $p<0.01$ ). İnaktif hastalarda VYO daha yüksek olmakla beraber anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Gruplar VKİ açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık görülmedi ( $p>0.05$ ). VKİ ile BMR, VYO ve yaş arasındaki pozitif bir ilişki olduğu gözlemlendi ( $p<0.05$ ). HBV DNA yükseklği ile VKİ, VYO, BMR gibi parametreler arasında anlamlı bir ilişki yoktu ( $p>0.05$ ). Diğer ölçülen parametrelerden BCM, ECM ve ICW açısından gruplar arasında fark görülmedi ( $p>0.05$ ).

**Sonuçlar:** Çalışmamızın sonuçları ile literatür bilgileri değerlendirildiğinde bu grup hastalarda kullanılan yöntemin hastaların izleminde yararlı olduğu düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik hepatit B, HBV, BIA, vücut kompozisyon karakteristikleri

**Harran University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical  
Microbiology,  
LONGITUDINAL CHANGES IN BODY COMPOSITION AND BASAL METABOLIC  
RATE IN PATIENTS WITH CHRONIC ACTIVE HEPATITIS B AND  
ASYMPTOMATIC HEPATITIS B  
Gökhan UNUTMAZ, MD.**

**ABSTRACT**

**Objective :** The aim of this study was to evaluate body composition and basal metabolic rates in patients with chronic active hepatitis B and asymptomatic hepatitis B by using BIA method and assess the usefulness of BIA method during the follow-up period of these group patients.

**Methods :** Between November 2008 and April 2009, 20 chronic inactive and 22 chronic active HBV patients who had been followed up in Infectious Disease Outpatient Clinic at Harran University Faculty of Medicine were included into the study. Forty-three individuals were selected as the control group. The study was approved by our Institution Ethics Committee. Patient data were obtained using our hospital database. Body compositions (fat mass, BF%, LBM and TBW), resistance and BMR were measured by BIA. Statistical analysis was done using SPSS 11.5.

**Results :** There were no differences statistically among study groups in weights, lengths and ages of individuals ( $p>0.05$ ). BMR of inactive HBV patients were higher (mean value; 1560 cal,  $p<0.05$ ), than those of control and active HBV group. Mean resistance value of inactive HBV patients were lower (638 ohm,  $p<0.01$ ) than those of other two groups. There was strong negative correlation between BMR and resistance ( $p<0.01$ ). Body fat ratios of inactive HBV patients were higher than other groups, but not statistically significant ( $p>0.05$ ). No differences among body mass index of groups were found ( $p>0.05$ ). Positive correlation was found between BMI and BMR, BF% ( $p<0.05$ ). High levels of HBV-DNA did not correlate with BMR, BF% and BMI ( $p>0.05$ ). We did not find differences among groups in BCM, ECM and ICW ( $p>0.05$ ).

**Conclusion :** In conclusion, these data indicate that BIA method is useful during follow up of patients with chronic active hepatitis B and asymptomatic hepatitis.

**Key words:** Chronic hepatitis B, HBV, BIA, body composition characteristics.

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu dünyada ve ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünyada yaklaşık dört yüz milyon kişide kronik HBV enfeksiyonu olduğu, her yıl 1-2 milyon kişinin direkt olarak HBV enfeksiyonu ve komplikasyonlarına bağlı olarak yaşamını yitirdiği bilinmektedir (1). Ülkemiz HBV enfeksiyonu açısından orta endemik bölgededir (2). HBsAg pozitiflik oranı %1.7-21 olarak verilmektedir. Ülkemizde 4 milyon civarında taşıyıcı bulunduğu tahmin edilmektedir (3). Son dönemlerde yayınlanan birçok çalışmada metabolik sendrom ile HBV enfeksiyonu arasındaki ilişkiye dikkat çekilmektedir. HBV ile karşılaşmış olmanın bile metabolik sendromun görülme riskini arttırdığı bildirilmiştir (4). Bu sendrom, kronik HBV enfeksiyonlu bireylerde karaciğer sirozu için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (5).

Metabolik sendrom; obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve hiperglisemi gibi risk faktörlerini içermektedir (6). Bu kriterlerden obezite, metabolik sendromun klinik antitelerini oluşturup ağırlaştırıcı bir faktördür ve dünyada epidemik bir sorun olarak görülmektedir (7). Avrupa'da obezite prevalansının son 20 yılda üç katına çıktığı saptanırken, Amerika Birleşik Devletleri'nde (A.B.D) ölüm nedenleri arasında sigaradan sonra ikinci sırada yer almaktadır (8). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre, obezite özellikle çocukluk çağıının en sık görülen kronik hastalıklarından biridir. Türkiye'de, erkeklerde obezite sıklığı %21.2 iken, bu oran kadınlarda %41.5'e kadar çıkmaktadır (9).

Obezite geleneksel olarak aşırı vücut yağını belirtir. Obezitenin metabolik bozukluklar için risk faktörü tanımlamalarında vücuttaki yağın fazlalık oranı dikkate alınır. Aynı vücut kitle indeksine (VKİ) sahip kişilerin kas, kemik, su ve yağ oranı farklıdır. Bu nedenle vücut kompozisyonlarını oluşturan bileşenlerin hesaplanması için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir (10). Bu yöntemlerden bir tanesi Biyoelektriksel İmpedans Analizi (BIA) tekniğidir. BIA'nın avantajları ucuz, kullanımı basit, güvenli, tekrarlanabilir ve pratik olmasıdır. BIA'nın ek bir avantajı da total vücut suyu, intraselüler ve ekstraselüler sıvı, yağsız vücut kitlesi gibi yağ dışındaki bileşenlerin hesaplanmasında kullanılabilmesidir (11).

Çalışmamızda kronik aktif hepatit B ve asemptomatik hepatit B enfeksiyonlu hastalarda BIA yöntemiyle bazal metabolik hızın ve vücut kompozisyonunun değişiminin

saptanması ve bu yöntemin bu grup hastaların takibinde uygulanabilirliğinin araştırılması amaçlandı.

## **II - GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Hepatit B Virüsü**

#### **2.1.1. Giriş**

Hepatit B virüsü (HBV), uzun kuluçka süreli hepatit, serum hepatiti veya viral hepatit B olarak adlandırılan enfeksiyon hastalığı etkenidir. HBV enfeksiyonu; akut / kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinomun en önemli etkenlerinden birisidir (12). Dünya genelinde yaklaşık dört yüz milyon kişide kronik HBV enfeksiyonu olduğu, her yıl 1-2 milyon kişinin direkt olarak HBV enfeksiyonu ve komplikasyonlarına bağlı olarak yaşamını yitirdiği bilinmektedir (13). Her sene global olarak izlenen 530.000 hepatoselüler karsinom (HSK) olgusunun 316.000'inin HBV ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Etkili bir aşısı olan HBV enfeksiyonları bütün dünyada ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak önemini sürdürmektedir (14).

#### **2.1.2. Tarihçe**

HBV enfeksiyonu özellikle kan ve kan ürünlerinin kullanımının yaygınlaşmasından sonra epidemik olarak görülmeye başlamıştır. Direkt kan ve kan ürünleri ile bulaşan hepatit formu ilk kez Lurman tarafından 1883 yılında tanımlanmıştır. Çiçek aşısı yapılan işçilerde, aşı uygulamasından belli bir süre sonra, sarılık ortaya çıktığı saptanmış, aşılanmamış kişiler ise sağlıklı kalmışlardır (15). 20. yüzyılın başlarında kızamık ve kabakulak immun profleksisi amacıyla plazma verilen kişiler ile insan serumu içeren sarı humma aşısı yapılanlarda, salgınlar halinde sarılık görülmeye başlamıştır (13). 1965 yılında ise Blumberg, Avustralyalı bir yerlinin serumunda, günümüzde "hepatit B yüzey antijeni-HBsAg" olarak bilinen antijeni tesadüfen tespit etmiş ve buna Avustralya antijeni (AuAg) adını vermiştir. 1970 yılında Dane ve arkadaşları elektron mikroskopik incelemelerinde HBV enfeksiyöz partikülü olan Dane partikülünü tespit etmiştir. Takip eden çalışmalarla virüsün genomik yapısı ve proteinleri karakterize edilmiştir (16).

### 2.1.3. Moleküler Virolojisi

HBV, hepadnaviridae ailesinin Ortohepadnavirus genusunda yer alan hepatotropik, zarflı bir DNA virüsüdür. Hepadnaviridae ailesinin diğer üyeleri olan kuş ve memeli virüsleri gibi dar bir konak spektrumu ve doku tropizmine sahiptir. Hepatositlerde replike olur ve karaciğer fonksiyon bozukluğuna yol açar (17). Sadece 3200 nükleotidden oluşan genomik yapısı nedeniyle, bilinen tüm hayvan DNA virüsleri içinde en küçük olanıdır. Viral genom kısmen çift ( $\approx \%70$ ), kısmen tek iplikli ( $\approx \%30$ ) çembersel DNA'dan oluşur ve ikozahedral bir kapsid içerisinde bulunur; bunun dışında da üç farklı yüzey antijenini taşıyan lipid yapılı zarf yer alır. HBV bir DNA virüsü olmasına karşın Revers Transkriptaz (RT) enzimi kodlar ve RNA aracısı üzerinden replike olur. HBV enfekte hücre çekirdeğinde bir minikromozom şeklinde bulunan ve kovalent bağlı çembersel DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA) adı verilen replikasyon ve transkripsiyon aracısı moleküle dayanan karmaşık bir replikasyon stratejisine sahiptir (17,18).

HBV, proteinleri sentezlerken aynı genomik dizileri, kayan çerçeveler esasına göre farklı açık okuma çerçeveleri (Open Reading Frame = ORF) olarak kullanır. Genomdaki nükleotid dizilerinin yarısı, birden fazla mRNA sentezi için kullanılır. Ayrıca aynı ORF içerisinde birden fazla başlangıç kodonu bulunur. Bu şekilde birbiri ile ilişkili, birden fazla proteinin sentezi sağlanır. Genom içerisinde bu proteinleri kodlayan genler şunlardır:

S Geni: Yüzey antijeni olarak bilinen HBsAg 'ni kodlar.

C Geni: İki ayrı protein sentezletir. Bunlar çekirdek proteini (HBcAg) ve infektivite proteinini (HBeAg) kodlar.

P Geni: Revers transkriptaz (RT) aktivitesine sahip olan DNA polimeraz enzimini kodlar.

X Geni: Transkripsiyon-regülasyon aktivitesine sahip olan X proteinini kodlar (17,19).

#### 2.1.3.1. Subtip ve Genotipler

HBV genotipleri; tüm genom dizisinde  $\%8$ 'i; S geninde ise  $\%4$ 'ü aşan farklılık taşıyan varyantlar olarak tanımlanır (12,20). Buna göre HBV genomu A'dan H'ye 8 majör genotip olup, Türkiye'de genotip D hakimdir (12,21). Hepatit B virüsü, HBs

antijeninin yapısal farklılıklarına göre ise serotiplere ayrılmıştır. Bu serotipler 9 adet olup monoklonal antikörlerle serolojik olarak ayırt edilebilir (20).

S geninin dizi analizi hem genotipleri hem serotipleri tanımlayabilir. Bununla birlikte virüsün coğrafi dağılımı ile genotiplerin serotipe göre daha uyumlu olduğu olduğu ve moleküler epidemiyolojik çalışmalar için genotiplerin kullanımının daha yararlı olduğu belirlenmiştir (12,22).

### **2.1.3.2. HBV Mutantları**

HBV enfeksiyonu yüksek düzeyde virion üretimi ve yıkımı ile karakterizedir. Replikasyonun ilaçlar ya da immün sistem tarafından baskılanmadığı dönemlerde günde yaklaşık  $10^{11}$  virion meydana geldiği tahmin edilmektedir (14). HBV RT enzimin proofreading aktivitesinin olmaması, yüksek virion üretimi ile birlikte replikasyonda yüksek düzeyde hata meydana gelmesine neden olmaktadır. HBV Polimerazının hata oranının yılda nükleotid başına  $1.4 \times 10^{-5}$ - $5 \times 10^{-5}$  olduğu hesaplanmıştır. Bu hata düzeyi, Retrovirüslere yaklaşık bir orandır ve DNA virüslerinden  $10^4$  kat yüksektir (14,23). Buna bağlı olarak enfekte kişideki virüs popülasyonu genetik olarak yakın ancak birbirinden farklı olan ve farklı özellikler taşıyan varyantların (türümsümler, quasispecies) bir kombinasyonu olarak izlenmektedir (14,24). Konaktaki virüse herhangi bir avantaj sağlayan mutasyonu taşıyan virüsler seçilerek baskın popülasyon haline gelmektedir (25).

### **2.1.4. Duyarlılık-dirençlilik**

HBV, serum içinde  $30-32^{\circ}\text{C}$ 'de 6 ay,  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de ise 15 yıl canlılığını korur. Serum içinde  $60^{\circ}\text{C}$  'ye 4 saat dayanabilir ama albümin içinde aynı ısı derecesindeki dayanıklılığı daha uzun olup, 10 saat kadardır. Kurutulmuş virüs  $25^{\circ}\text{C}$ 'de saklandığında 1 hafta süreyle canlılığını devam ettirir (12,26). Kuru sıcak hava ile  $180^{\circ}\text{C}$  'de 1 saatte, otoklavda  $121^{\circ}\text{C}$ 'de 15 dakikada, kaynatma ile 10-20 dakikada inaktive olur. Kimyasal ajan kullanıldığında; 500 ppm klor solüsyonunda 10 dakikada, %0.1-2 sıvı gluteraldehid, %70 izopropil alkol, %80 etil alkolde 2 dakikada inaktive olduğu gösterilmiştir (26,27).



### 2.1.5. Patogenez

HBV enfeksiyonunda karaciğer hasarının oluşmasında viral faktörlerden çok konak immün yanıtının rolü vardır. Yüksek düzeyde viral replikasyon gösteren fakat normal karaciğer enzim düzeyi ve histopatolojisine sahip olan kronik taşıyıcılar, virüsün direkt sitopatik etkisi olmadığını göstermektedir. İnterferon (İFN)- alfa, İFN- beta, İFN- gamma; Tümör Nekrozis Faktör -alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi antiviral sitokinler virüsün temizlenmesinde önemli rol oynarken, enfekte hepatositlerin sitotoksik T lenfositlerince (CTL) ortadan kaldırılması hem virüsün temizlenmesine hem de süregelen karaciğer hasarına katkıda bulunmaktadır (28).

Akut, kendi kendini sınırlayan HBV enfeksiyonu izlenen kişilerde; virüsün polimeraz, core ve yüzey antijenleri de dahil olmak üzere birçok viral antijene karşı CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtları görülmektedir. Akut enfeksiyonda tip 1 yardımcı T yanıtı baskın olmakta ve İnterlökin-2 ve IFN- $\gamma$  gibi sitokinlerin de yardımıyla hem virüsün organizmadan temizlenmesi hem de enfekte hepatositlerin ortadan kaldırılması; bunun sonucu olarak da iyileşme mümkün olmaktadır (28,29).

Kronik HBV enfeksiyonu durumunda ise periferik CTL yanıtı çoğunlukla düşük düzeyde ya da etkisizdir. Kronik B hepatiti izlenen kişilerde İnterlökin-4, İnterlökin-5, İnterlökin-10 salgılanması ile karakterize tip 2 yardımcı T lenfosit yanıtı önde olmakta, buna bağlı olarak da virüsün CTL'leri etkisiyle temizlenmesi yerine humoral yanıtı yönlenmiş bir bağışıklık söz konusu olmaktadır. Özellikle TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$ , HBV'nin temizlenmesinde etkili olmaktadır. Bu sitokinler nükleokapsidlerin ve viral nükleik asidin yıkılmasını sağlamaktadırlar (30). İnterhepatik yerleşim gösteren HBV-spesifik CTL'ler kronik enfeksiyonlarda da saptanmakta ve enfeksiyonun alevlenmelerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (31). CTL'ler enfekte hepatositi tanıyınca apoptotik sinyal gönderir ve hepatositin ölümüne neden olur. Ölen hepatositler Councilman cisimcikleri denilen eozinofilik, büzüşmüş yoğun şekillere dönüşürler (32). CTL'ler sitokinler aracılığıyla bölgeye makrofaj ve Naturel Killer hücrelerini çağırır. Fazla HBsAg eksprese eden olgularda bunun sonucunda fulminan hepatit gelişmektedir (31).

## 2.1.6. Epidemiyoloji

### 2.1.6.1. Bulaşma Yolları

HBV temel olarak parenteral yolla, enfekte kan ve sıvılarla perkutan ve mukozal temas, enfekte kişiyle cinsel ilişki ve perinatal yolla bulaşmaktadır. HBV'nün dört ana bulaş yolu vardır ;

**1- Enfekte kan ve vücut sıvıları ile mukozal ya da kütanöz temas (perkütan):** Çoğul transfüzyon yapılan hastalar, hemodiyaliz hastaları, damar içi uyuşturucu bağımlıları, dövme yaptıranlar, özellikle cerrahlar, patologlar, hemodiyaliz çalışanları olmak üzere sağlık çalışanları risk gruplarıdır. Virüs insan vücudu dışında uzun süre canlı kalabildiği için enfekte diş fırçası ve jiletler de bulaş kaynağı olabilirler (13,33).

**2- Cinsel temas:** En çok risk taşıyanlar homoseksüellerdir. Ayrıca eşleri HBV ile enfekte olanlar, başka bir cinsel yolla bulaşan hastalığı olanlar, çok eşliler de risk altındadır (13,33).

**3- Enfekte anneden yeni doğana bulaş (perinatal-vertikal):** Bulaş; nadiren gebelik sırasında ya da doğum sırasında ve doğum sonrası olabilir. HBeAg pozitif anneden doğan çocukların %70-90'ı enfekte olur. Bunlarda enfeksiyon %90 kronikleşir. HBeAg negatif anneden doğanların ise %10-40'ı enfekte olur. Bunların da %40-70'inde enfeksiyon kronikleşir (12). Anne sütünde HBsAg pozitifliği gösterilmiştir ve süt teorik olarak bulaştırıcıdır ama bu durum çocuğu süttten kesmeyi gerektirmez (13).

**4- Enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal):** Aynı ev içinde yakın yaşama koşullarında HBV bulaşı olmaktadır. Virüsün tükürük ve idrarda bulunması, özellikle bu yollarla bulaşma olduğunu düşündürmektedir. Tükürük ve semedeki virüs yükü serumdakinden azdır ancak sürekli enfeksiyöz viriyonlar bulunur. Plevra ve periton sıvılarında serumdaki kadar viriyon bulunur. Endemik bölgelerde virüsün cilt çatlakları ve mukoz membranlardan geçişi çocuklarda enfeksiyona neden olabilir. Anneleri HBsAg pozitif çocuklar doğumda enfeksiyonu almadıysa %40 olasılıkla ilk beş yıl içinde enfekte olabilirler (13,33).

Ülkemizde HBV'nün temel bulaşma yollarını ve enfeksiyonun alındığı yaş gruplarını kesin söylemek zordur. Bizde enfeksiyon, çoğunlukla çocukluk ve genç erişkin dönemlerinde tüm bulaşma yolları ile alınmaktadır. Ancak ülkemizin pek çok yerinde hijyene yeterince önem verilmediğinden dolayı horizontal bulaşmanın ilk sırada yer aldığı söylenebilir. Horizontal bulaşma yolunun ülkemizde ilk sırada yer alışı, havlu, diş fırçası,

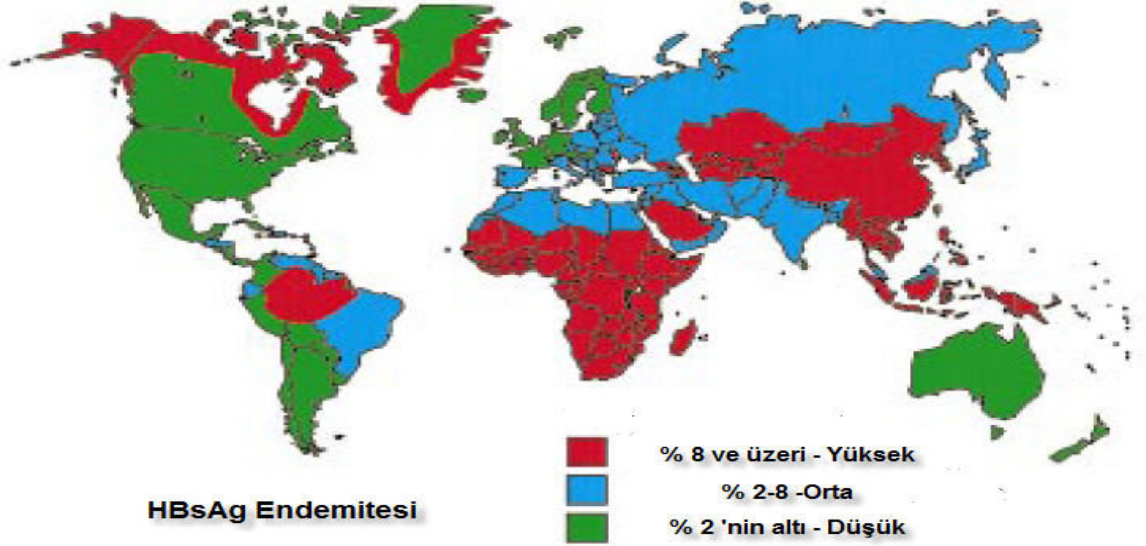
jilet, makas, manikür-pedikür setleri gibi malzemelerin iyi dezenfekte edilmeden aile içinde, berberde, kuaförde ortak kullanılması; yaygın öpüşme alışkanlığı; çocuklar arasında oyun esnasındaki temaslar gibi faktörlere bağlıdır (34).

### 2.1.6.2. Dünyada HBV Enfeksiyonu

Dünyada insanların yaşadığı alanlarının yaklaşık %75'i HBV enfeksiyonunun yüksek oranlarda görüldüğü bölgelerdir (35). Dünya popülasyonunun yaklaşık üçte biri yaşamlarının herhangi bir döneminde HBV ile enfekte olmuşlardır (13). HBV enfeksiyonunun görülme sıklığı ve yaygın bulaşma şekli dünyanın farklı bölgelerinde değişiklikler göstermektedir. Değişik popülasyonlarda HBsAg taşıyıcısı oranı %0.1-20 olarak bilinmektedir ve her yıl dört milyondan fazla akut HBV enfeksiyonu bildirilmektedir (2). Afrika'da, Asya'da ve Pasifik kıyılarında HBV'ye bağlı hastalıklar en önemli üç ölüm nedeninden biridir (36). HBV enfeksiyonunun coğrafi dağılımı Şekil 2.1'de, çeşitli coğrafi alanlarda prevalansı Tablo 2.1'de verilmiştir.

**Tablo 2.1:** HBV enfeksiyonunun çeşitli coğrafi alanlarda prevalansı (36)

Coğrafi Alan	Populasyondaki pozitiflik yüzdesi		Enfeksiyon	
	HBsAg	Anti-HBs	Yenidoğan	Çocukluk Dönemi
Batı, Kuzey ve Orta Avrupa, Kuzey Amerika, Avustralya	0.2 - 0.5	4 - 6	Nadir	Nadir
Türkiye, Doğu Avrupa, Rusya Federasyonu, Güneybatı Asya, Orta ve Güney Amerika	2 - 7	20 - 55	Sık	Sık
Çin'in bir kısmı, Güneydoğu Asya, Sahra altı Afrika	8-20	70 - 95	Çok sık	Çok sık



**Şekil 2.1:** HBV enfeksiyonunun coğrafi dağılımı (Kaynak 2 'den alınmıştır)

### 2.1.6.3. Türkiye'de HBV Enfeksiyonu

Genel olarak hepatit B'nin akut viral hepatitler içindeki oranı çocuklarda %1.3-35.8, yetişkinlerde %28.5-85 arasında değişmektedir (37,38). Toplumun genelinde yapılan taramalarda HBsAg pozitifliği ülkemizde %1.7-21 arasındadır (3). HBsAg pozitifliği en yüksek oranda sırasıyla Eskişehir, Antalya, Diyarbakır, Adana, Elazığ, Erzurum ve Sivas'ta bulunmuştur (39).

### 2.1.7. Klinik Belirti ve Bulgular

HBV enfeksiyonu akut veya kronik hepatit olarak iki ana formda klinik bulgulara sebep olur.

#### 2.1.7.1. Akut HBV Enfeksiyonu

Akut HBV enfeksiyonunun inkubasyon dönemi 45-120 gün olarak belirlenmiştir (12). Akut HBV enfeksiyonunun klinik bulguları ve enfeksiyonun seyri pek çok duruma bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Bunlar arasında enfeksiyonun alındığı yaş, virüsün genetik yapısı, eşlik eden bir başka hepatotrop virüs enfeksiyonunun varlığı, konakçının immun durumu önemli faktörlerdendir (13). Serumda HBsAg'nin belirlenmesinden

ortalama 4 hafta sonra hepatit bulguları ortaya çıkar. Akut HBV enfeksiyonuna spesifik, diğer akut viral hepatit sebeplerinden ayırımı sağlayan klinik bulgu yoktur (12). HBV enfeksiyonu 4 yaşın altındaki çocuklarda %90, 30 yaşın üzerindeki yetişkinlerde ise %30-35 oranında asemptomatiktir. İktersiz olan bu tür vakaların iktekli olanlara göre daha çok kronikleşme eğilimi vardır (40).

Bulantı- kusma, grip benzeri şikayetler, yorgunluk ve halsizlik, sağ üst kadranda hafif künt bir ağrı en belirgin semptomlar arasındadır. Preikterik dönemdeki bu semptomlar genellikle 3-10 gün kadar sürer. Bu dönemde ayrıca iştahsızlığa eşlik eden yemek ve sigara tiksintisi, hepatiti akla getirecek semptomlar arasındadır. İkterik dönemde, preikterik dönemdeki bu bulgularda genellikle görülen düzelmeye birlikte sarılık, hafif kaşıntı, idrar renginde koyulaşma, dışkı renginde açılma gözlenir. Serum bilirubini %2.5-3 mg/dl üzerinde olduğu durumda skleral ikter klinik olarak aşikar hale gelir. Sarılığın süresi nadiren 4 haftayı geçer, genellikle 1-3 hafta kadar sürer (12,39).

Fizik muayenede, sarılık ve genellikle hassasiyetin de eşlik ettiği hepatomegali (%10), splenomegali (%5) ve lenfadenopati (%5) saptanabilir (39). Akut HBV enfeksiyonu geçirenlerin %10-20'sinde antijen antikör komplekslerine bağlı olarak ekstrahepatik belirtiler görülür. Bunlar, serum hastalığı benzeri sendrom, poliarteritis nodoza, membranoproliferatif glomerulonefrit ve çocuklarda papüler akrodermatitistir (13).

Akut HBV enfeksiyonunun seyri konağın HBV'ye karşı sergilediği immün cevap ile bağlantılıdır. Akut HBV enfeksiyonu geçiren erişkin hastaların büyük çoğunluğunda iyileşme tamdır ve oluşan anti-HBs antikörleri kişiyi yeni enfeksiyonlara karşı korur (12).

Akut hepatit B kliniğinde görülebilen uzamış klinik seyirde, hafif semptomlar, anormal fizik ve laboratuvar bulgularını içeren hastalık süresi, 3-4 aydan 12 aya kadar sürebilir. Prognozu açısından klasik seyirden farklı olmamakla birlikte, uzamış akut hepatit B'yi kronik hepatit B'den ayırmakta sorun yaşamak olasıdır (13). Akut hepatit B enfeksiyonunun seyirinde bir diğer olası durum fulminan hepatittir. İkter başladıktan genellikle 2 hafta içerisinde veya semptomları takiben ilk 8 hafta içerisinde gelişen hepatik ensefalopati, fulminan gidişin ilk bulgusu olabilir. Binde bir civarında görülebilen bu klinik tabloda mortalite riski %75'in üzerindedir ve yaşla birlikte artar (39). Uykuya meyil, dalgınlık hali ve komaya kadar ilerleyebilen bilinç değişiklikleri, fizik muayenede flapping tremor, karaciğerde küçülme, serum transaminaz düzeyinde ani azalma, protrombin zamanında uzama, oligüri, azotemi ve asit gelişmiş olması önemli bulgulardandır. Ayrıca ateş, lökositoz, hemorajiler ortaya çıkabilir (12,13).

### 2.1.7.2. Kronik HBV Enfeksiyonu

Akut enfeksiyon sonrası, altı aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği kronik hepatit B'nin göstergesidir (41). Bu durumda viral replikasyon karaciğerde devam eder ve hem karaciğer, hem de kanda titresi değişmekle birlikte viremi devam eder. HBV enfeksiyonunun kronikleşme olasılığı yaşa göre değişiklik gösterir. Yenidoğan ve infant döneminde enfeksiyon kazanıldığında, %95 civarında kronikleşme görülürken, neonatal periyod sonrası ilk 6 yaş içerisinde bu oran %30 civarındadır (42). İmmün toleran dönem olarak da adlandırılan bu dönemde virüsle enfekte hepatositlere karşı yeterli immün cevap oluşmadığından virüs yüksek miktarda çoğalmakta ancak, hepatositlerde hasar oluşmadığından transaminaz yüksekliği saptanmamaktadır. Bu hastalarda HBeAg pozitif olarak saptanır ve serokonversiyon olasılığı da çok düşüktür. HBeAg pozitif kronik hepatit olarak adlandırılır (39). Bu hastalardaki HBV bulaşındaki ana yollar; yüksek endemik alanlarda enfekte anneden yenidoğana perinatal enfeksiyon ve erken çocukluk döneminde HBsAg pozitif aile üyelerine temas sonucu horizontal enfeksiyondur (13,33).

İmmün temizlenme döneminin sonunda enfekte hücre kitlesinin azalması, virüsün replikasyonunu azaltması, dolayısıyla immün cevabın yatışması sonucunda transaminazların normal, virüs replikasyonunun çok az, nekroinflamatuvar aktivitenin hafif olduğu bir döneme girilir. Bu döneme inaktif HBV taşıyıcılığı denir. İnaktif taşıyıcılığın prognozu çok iyidir (41,43).

Kronik viral hepatitli hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir ve hastalar genellikle enfekte olduklarının farkında değildirler. Bir kısım hastada halsizlik, yorgunluk bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları gibi nonspesifik şikayetlere rastlanılabilir. Semptomlar karaciğer hasarının ciddiyeti ile korele değildir. Ayrıca hastalarda anksiyete başta olmak üzere bir takım psikiyatrik semptomlar, endişe hali, düşüncelerini yoğunlaştırmada güçlük, kas gerginliği, uyku bozuklukları, depresyon görülebilir (44). Son evre karaciğer hastalığında; sarılık, örümcek nevüs, splenomegali, asit gibi bulgular tespit edilebilir (12).

Kronik viral hepatit B'li olgular arasında aminotransferaz düzeyleri yüksek ve viral replikasyon göstergeleri pozitif saptananlarda aktif viral replikasyon sürdüğünden hastalıkta genellikle ilerleme görülür. Kronik hepatit B enfeksiyonunun en önemli komplikasyonları siroz, portal hipertansiyon, asit, özefagus varis kanaması, hepatorenal sendrom ve HSK olarak sıralanabilir. Bu olguların %15-20'sinde 5 yıl içerisinde siroza

ilerleme görülür. Kronik enfekte hastalarda siroza ilerleme yaş, yüksek Alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri, HBeAg varlığı, persistan viral replikasyon gibi birçok faktöre bağlıdır (45).

HBV ile enfekte kişilerde hayat boyu HSK gelişme riski %10-25 olup, enfeksiyonun başlamasından yaklaşık 30-50 yıl sonra gelişir. Sirozlu hastaların %20'sinde ise HSK saptanır (46). Bununla birlikte siroz yokluğunda da HSK gelişebilir. HSK gelişimindeki potansiyel risk faktörleri arasında; ailede HSK öyküsü, çocukluk döneminde HBV enfeksiyonu ile karşılaşma, siroz varlığı, alkol ve sigara kullanımı sayılabilir (46-48). Kronik HBV enfeksiyonu olan olguların her yıl %1-10 kadarında spontan HBeAg/Anti-HBe serokonversiyonu görülür ve genellikle karaciğer hastalığında alevlenme ile birlikte. HBsAg kaybının görülme olasılığı ise yılda %1-2 civarındadır (13).

### **2.1.8. HBV Enfeksiyonu Tanısı**

HBV'ne ait antijenlerin ve antikorların hasta serumunda saptanması enfeksiyonun özgül tanısı için yaygın kullanılan yöntemlerdir. 1980'lerden sonra serolojik yöntemlerin yanı sıra moleküler tanı tekniklerinde de büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Günümüzde serolojik ve moleküler tanı yöntemleri; akut enfeksiyonun erken tanısı, akut ve kronik enfeksiyonun birbirinden ayırt edilmesi ve vireminin kalıcılığının belirlenmesinde kullanılmaktadır (13).

#### **2.1.8.1. Serolojik Tanı Yöntemleri**

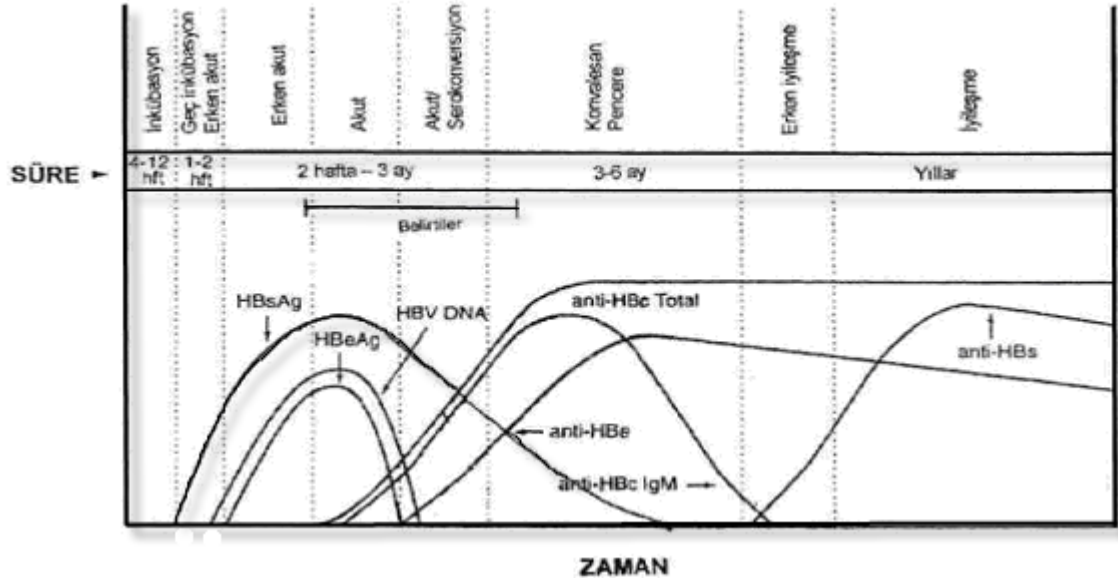
HBV ile enfeksiyon oluştuğunda organizmada virüse ait çeşitli antijenlere (HBsAg, HBcAg ve HBeAg) karşı antikorlar meydana gelmektedir. HBV enfeksiyonlarının özgül tanısını yapmak amacıyla hasta serumundaki bu antijenler ve antikorlar serolojik yöntemlerle araştırılır. Bu amaçla başlangıçta RIA (Radio immunoassay) yöntemleri kullanılırken, bugün bunlar yerlerini ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) testlerine bırakmışlardır (12,13).

Akut HBV enfeksiyonu sırasında HBsAg virüse ait ilk saptanan antijendir. HBsAg hastalık semptomları ortaya çıkmadan 2-8 hafta önce serumda saptanabilir düzeye ulaşmakta, seviyesi giderek yükselerek akut enfeksiyon sırasında pik seviyeye ulaşmakta ve iyileşme ile sonlanan olgularda 2-6 ay içinde azalarak ortadan kaybolmaktadır. HBcAg

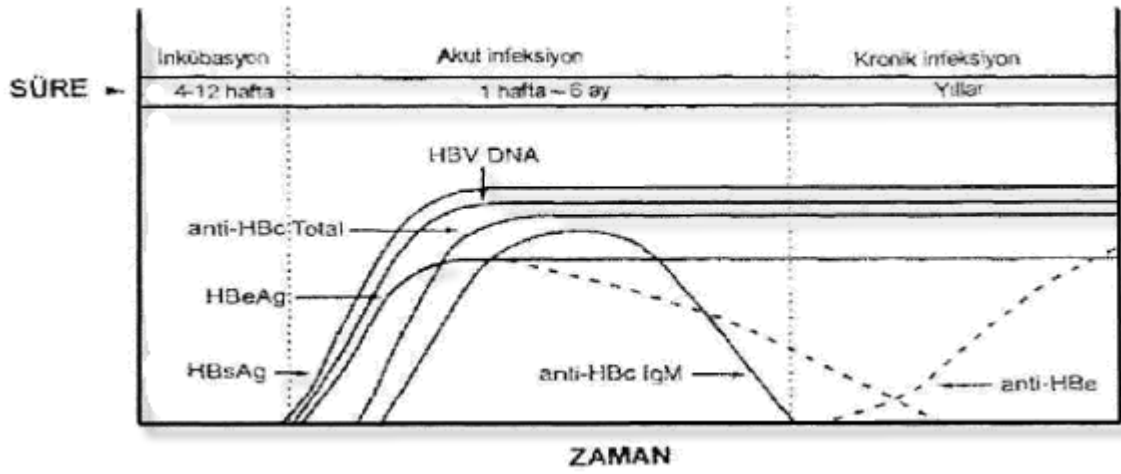
erken dönemde süratle spesifik antikorunu ile birleştikten sonra serumda saptanması güçtür. Bugün serolojik tanıda kor bölgesi ile ilgili kullanabileceğimiz gösterge anti-HBc antikorlarıdır. Anti-HBc IgM semptomların başlamasıyla ortaya çıkar, IgM birkaç ay pozitif kalır ve hastalığın başlangıcından 4-8 ay sonra serumda tespit edilemez (12,13,49). HBsAg'nin serumdan kaybolup anti-HBs gelişinceye kadar geçen pencere döneminde anti-HBc IgM 'in varlığı akut enfeksiyonu gösteren en önemli markerdir. Anti-HBc IgM sınıfı antikorlarının görülmesinden bir süre sonra IgG sınıfı antikorlar da ortaya çıkmakta ve bunlar genellikle hayat boyu saptanabilir düzeylerde kalmaktadırlar (40). Anti-HBs, HBsAg kaybolduktan sonra ve genellikle hastalığın başlangıcından 3 ay sonra ortaya çıkar, iyileşmeyi ve immüniteyi gösterir (12). Genellikle hayat boyu saptanabilir bir düzeyde kalmaktadırlar. Kronik HBV enfeksiyonlarında ise genellikle anti-HBs antikorları saptanamamaktadır. Ancak HBsAg taşıyıcılarının %10-40'ında düşük titrede anti-HBs olabilir. Bu durum, farklı subtiplerle aynı zamanda enfeksiyon olmasına bağlanmaktadır (13,49,50). Anti-HBs akut HBV enfeksiyonu dışında, hepatit B aşılması sonrasında immün bir cevap olarak da oluşmakta veya hepatit B immünglobülin (HBIG) verilmesiyle, kan transfüzyonuyla ve anneden bebeğe pasif olarak da transfer edilebilmektedir. Bununla beraber pasif olarak alınan antikorlar birkaç ay içinde ortadan kaybolmaktadırlar. Serumda anti-HBs seviyesinin 10 mIU/ml'nin üzerinde olması koruyucu bir bağışıklık seviyesini göstermektedir (12,13,49,50).

Akut enfeksiyon sırasında genellikle HBsAg'nin ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra HBeAg ortaya çıkmakta ve HBsAg'den önce de ortadan kaybolmaktadır. Serumda HBeAg'nin varlığı bulaşıcılık, infektivite ve aktif viral replikasyon ile ilişkilidir. HBeAg genellikle 12-14 haftada ortadan kaybolur ve kısa bir süre sonra anti-HBe antikorları ortaya çıkar. Bazı olgularda çok kısa bir süre HBeAg ve anti-HBe serumda birlikte pozitif bulunabilmektedir. Anti-HBe antikorlarının ortaya çıkması viral replikasyonun azaldığını ve hastalığın iyileşmeye doğru gittiğini göstermektedir (12,13). Ancak bazen beklenen bu durumların dışında tablolara rastlanabilmektedir. Bunlardan birisi, HBV DNA'sının pre-kor (pre-C) bölgesinde meydana gelen mutasyon sonucu oluşan mutant suşların meydana getirdiği enfeksiyon sırasında hastada anti-HBe pozitifliğine rağmen aktif viral replikasyonun mevcut olduğu bir enfeksiyon tablosunun görülebilmesidir (50,51).





Şekil 2.2: Akut HBV enfeksiyonunda serolojik göstergeler (Kaynak 12'den alınmıştır)



Şekil 2.3: Kronik HBV enfeksiyonunda serolojik göstergeler (Kaynak 12'den alınmıştır)

### 2.1.8.2. Moleküler Tam Yöntemleri

Günümüzde HBV ile ilgili çalışmalarda moleküler yöntemler kullanılarak HBV DNA araştırılması gittikçe yaygınlaşmaktadır. Hem kalitatif hem de kantitatif yönden HBV DNA araştırılabilmektedir. Bu testler serumda 10 kopya/ml gibi az bir virüs

miktarını bile saptayacak kadar yüksek duyarlılıktadır (13). Ancak çeşitli kantitatif test sonuçları arasında standardizasyon sorunu bulunmaktadır. Moleküler yöntemlerin kullanım alanları; serolojik yöntemlerin tanıda yetersiz kaldığı durumlar, mutant suşların tespiti, antiviral ilaç direncinin belirlenmesi, antiviral tedaviye karar verme ve tedavinin izlenmesi ve genotip tayini olarak özetlenebilir (12,13,15).

## **2.1.9. Hepatit B Virüsü Enfeksiyonlarında Tedavi**

### **2.1.9.1. Akut HBV Enfeksiyonunda Tedavi**

Akut HBV enfeksiyonunda öncelikli tedavi destek tedavisidir. Rutin olmamakla beraber ciddi seyirli akut hepatit B vakalarında antiviral ajanların kullanılabilceği ileri sürülmektedir (12,52,53).

### **2.1.9.2. Kronik HBV enfeksiyonunda tedavi**

Kronik aktif HBV enfeksiyonunun antiviral tedavisindeki ana hedef, HBV DNA ve HBeAg'in kaybolması ile viral replikasyonun inhibisyonudur. İkincil hedefler ise, semptomları azaltmak ve siroz ile HSK gelişimini önlemektir. Antiviral tedavi ile viral eradikasyon, yani HBsAg kaybı sık değildir (12,54).

Günümüzde kronik hepatit B hastalarının tedavisi, interferon ile bağışıklık sisteminin uyarılması ve antiviral ajanlar ile viral replikasyonun baskılanması şeklinde yapılmaktadır (41,55,56). Antiviral ajanlar, viral polimerazı (revers transkriptaz) inhibe ederek viral replikasyonu baskılamak suretiyle etki ederler. Böylece hepatik inflamasyon azalır ve hastalığın ilerlemesi yavaşlar. Antiviral tedavi, hepatosit nükleusundan cccDNA'yı genellikle eradike edemez. Bu nedenle hızı azalmakla birlikte viral replikasyon devam eder. cccDNA'nın eradikasyonu için hepatosit ölümü gereklidir (54). Virolojik alevlenme, ilaca dirençli virüsün meydana geldiğinin işaretidir. İlaç direnci, var olan tüm oral antiviral ajanlarla meydana gelebilir, fakat hızları farklıdır. İnterferon veya pegile interferonlarda direnç bildirilmemiştir (41,55,56).

Tedavi kararı ve cevap izlemi için, HBeAg pozitif ve negatif olan hastaların ayrı ayrı ele alınması gerekir (13,41,55,56).

### **2.1.9.2.1. HBeAg Pozitif Kronik HBV Enfeksiyonunda Tedavi**

Bu hastalarda HBsAg ve HBeAg pozitifdir. HBV DNA seviyeleri ve ALT seviyeleri yüksektir. ALT seviyesi normalin iki katını aşan hastalar spontan HBeAg serokonversiyonu yönünden altı ay izlenir ve altı ay sonunda ALT hala yüksekse, HBV DNA seviyeleri  $>10^5$  kopya/ml ise antiviral tedavi açısından değerlendirilir (41,55,56).

### **2.1.9.2.2. HBeAg Negatif Kronik HBV Enfeksiyonunda Tedavi**

HbeAg serokonversiyonu gelişen hastalarda meydana gelir. Yüksek HBV DNA ( $10^{4-5}$  kopya/ml) ve ALT, sürekli veya aralıklı olarak yüksek bulunur. HBV varyantları bu duruma neden olur. Kronik hepatit B'nin daha ciddi ve ilerleyici formudur. Uzun süreli prognoz HBeAg pozitif hastalara göre daha kötüdür (41,55,56).

### **2.1.9.2.3. İnaktif Taşıyıcılık Durumu**

Kronik inaktif HBV enfeksiyonlu bireylerin tedavi edilmesi önerilmemektedir. Kronik HBV enfeksiyonu gelişen bireylerin %70-90'ında inaktif taşıyıcılık durumu mevcuttur. Bu kişilerde hastalığa ilişkin bir semptom yoktur, karaciğer testleri normaldir ve karaciğer biyopsileri normal veya minimal değişikliğe sahiptir. HBV DNA seviyeleri karakteristik olarak çok düşük bir seviyededir veya tespit edilemez. İnaktif taşıyıcılar hastalığı parenteral veya seksüel yolla bulaştırır (41,55,56).

## **2.2. Metabolik Sendrom ve Obezite**

Metabolik sendrom; merkezi obesite, hipertansiyon, dislipidemi ve hiperglisemi gibi risk faktörlerini içermektedir (6). Metabolik sendromdaki bozuklukların patogenezini açıklayabilecek asıl mekanizmanın insülin direnci olduğu düşünülmektedir. Obezite ile insülin direnci arasında sıkı bir ilişki mevcuttur. İnsülin direnci aşık hale geldikten sonra sonuçta metabolik sendrom oluşur. Ancak insülin direnci ile obezite arasında hangisinin diğerinin sonucu olduğu konusunda kesin bir görüş yoktur. Hipertrofik yağ hücreleri insüline dirençlidir ve tüm vücut insülin direnciyle ilişkilidir (57-60). Yaygın kabul gören bir çalışmaya göre özellikle abdominal obezite insülin direnci ile çok iyi korelasyon gösterdiğinden zahmetli insülin direnci ölçümleri gerekli değildir (6).

Metabolik sendromun standart öğelerinden hipertansiyon, HDL-kolesterol düşüklüğü ve kadınlarda abdominal obezite metabolik sendromluların büyük çoğunluğunda vardır (61). Bu kriterlerden obezite, metabolik sendromun klinik antititelerini oluşturup ağırlaştırır bir faktördür ve vücutta lokalize veya yaygın bir şekilde aşırı yağ bulunması olarak tanımlanmaktadır (62). Obezitenin ilk aşamalarında metabolik ve nöroendokrin değişiklikler söz konusudur. Tedavi edilmediğinde asemptomatik metabolik değişiklikler, hipertansiyon, dislipidemi ve diyabet gibi klinik tablolarla karşımıza çıkan önemli bir morbidite nedenidir (9,61).

Gerek visseral gerekse subkütan yağ dokusu artışı obeziteye yol açarken özellikle visseral ve santral obezite daha fazla direnç gelişimine yol açmaktadır (63). Hatta normal vücut kitle indeksine sahip ancak visseral yağ depolanması olanlarda bile metabolik sendrom ve insülin direnci görülebilmektedir (64).

DSÖ, tanımlardaki standardizasyonu sağlamak amacıyla bir uluslararası sınıflandırma geliştirmiştir: VKİ 25-29 kg/m<sup>2</sup> arası fazla kilolu, 30.0-34.9 kg/m<sup>2</sup> arası hafif obez, 35-39.9 kg/m<sup>2</sup> arası orta dereceli obez, 40 kg/m<sup>2</sup> ve daha üstü ise morbid obeziteyi yansıtmaktadır (65). Obezitenin neden olduğu sağlık riskleri 25 kg/m<sup>2</sup>'nin altında bir düzeyden itibaren artan VKİ ile birlikte doğru orantılı olarak artmaktadır (11). VKİ'yi yükseldikçe, VKİ normal olan bireylere göre özellikle tip II diyabet ve hipertansiyon sıklığı artmaktadır. Morbid obezlerde tip II diyabet prevalansı 5.9 kat, dislipidemi prevalansı 2.1 kat , hipertansiyon prevalansı ise 2.8 kat fazla tespit edilmiştir (66).

### **2.2.1. Obezitenin Etiyolojisi ve Bazal Metabolizma Hızı**

Fiziksel inaktivite, obezite gelişmesinin en önemli nedenini oluşturmaktadır. Obezitenin başlamasında fiziksel inaktivitenin sorumluluk payının %67.5 gibi yüksek bir oranlarda olduğu tespit edilmiştir. Modern toplumlarda daha az enerji harcanarak işlerin yürütülme imkanı, vücudun kullanamadığı bu enerjiyi yağ olarak biriktirmesine neden olmaktadır (67,68). Bireyin enerji gereksinimini; bazal metabolizma hızı, fiziksel aktivite ve termik etki (termogenesis) belirler. Bazal metabolizma hızı; 24 saat süresince herhangi bir fiziksel aktivite yapmadan, istirahat pozisyonunda vücudumuzun harcayabileceği kalori miktarını belirtir. Enerjinin büyük kısmı bazal metabolizma için harcanmaktadır (69). Bazal metabolizma hızı = 500 + 22 x yağsız vücut kitlesi (LBM) formülü ile hesaplanabilir (70). Obezlerde fiziksel aktivitenin azalmasına bağlı olarak enerji harcaması da azalır. Obezlerde termik etki, normal bireylere göre daha düşüktür (69).

Diyet kompozisyonu obezite için diğ er bir önemli etyolojik faktördür. Özellikle doymuş yağ tüketimi ile VKİ artışı arasında pozitif korelasyon vardır (68,70).

### **2.2.2. Vücut Yağ Miktarının Ölçülmesi ve BIA Yöntemi**

Vücuttaki yağ miktarının değerlendirilmesinde çok değişik yöntemler kullanılmaktadır. Ancak kullanılan yöntemlerin güvenilir, tekrarlanabilir, ekonomik, değişikliklere duyarlı, adipoziteyi belirleyici, mortalite ve morbidite hakkında bilgi verici olması gerekir (11).

#### **2.2.2.1. Doğrudan Teknikler :**

**1. Biyoelektriksel İmpedans (Bioelectric İmpedans Analysis, BIA):** Tüm maddeler sürekli elektrik akımının (DC) akmasına karşı bir direnç (R) gösterirler. Eğer bir madde üzerinden bir alternatif akım akarsa, bu madde bu akıma karşı, frekansa bağlı olarak, kompleks bir direnç oluşturur. Bu dirence de impedans denilmektedir. İmpedans tanımına bağlı olarak biyolojik maddelerin alternatif akımına karşı oluşturdukları dirence de ‘Biyoiimpedans’ denilmektedir (71).

BİA vücut kompozisyonunu değerlendirmede kullanılır. Doku yatağına elektrotlar aracılığı ile değişik frekanslarda alternatif akımlar verilir ve akımın voltajındaki düşme ‘impedans’ olarak tespit edilir. İmpedans dokunun elektrik akımına gösterdiği dirençtir, iletkenlikle ters orantılıdır. Elektrolitten zengin sıvılar elektrik akımı için, yağ ve kemik dokusundaki minerallere göre daha fazla direnç oluştururlar. Bu fenomen BIA kullanımının temelinde yatan prensiptir. Tüm vücut ve bölgesel impedansdaki değişkenlik doku kompozisyonu ile ilişkilidir (71). Bu nedenle doku suyu, sıvı ve ilişkili yağsız yumuşak dokuya göre ölçülen impedansı birbiriyle ilişkilendiren formüller geliştirilmiştir (72).

İmpedans genellikle 50 kHz’te ölçülür ve elektriksel yol uzunluğunu temsil eden boya göre düzeltilir (71). Reaktans ve direnç birlikte impedansı belirler ve bazı sistemler bu elektriksel doku özelliklerinin ayrı ayrı ölçülmesi için tasarlanmıştır (73). Toplam vücut yağı analizi için sistemlerin genellikle 50 kHz’te kullanım için tasarlanmış olmasına rağmen çoklu frekans ölçümleri de yapılabilir. Çoklu frekans BIA sistemleri tipik olarak vücut yağına ek olarak sıvı dağılımının analizi için de tasarlanmıştır. 50 kHz gibi yüksek akımlar hücre membranlarını geçerek tüm vücut suyunun miktarını verirken, 1 kHz gibi

düşük akımlar hücre membranını geçemez ve sadece ekstraselüler sıvı miktarını verirler. Elde edilen impedans değerinin sabit denklemlerde yerine konması ile; vücut yağ oranı (VYO), vücut yağ miktarı (FM), yağsız vücut yüzdesi (%LBM), yağsız vücut kitlesi (LBM), vücut su miktarı (TBW), vücut kitle indeksi (VKİ) gibi vücut bileşenleri hesaplanmaktadır (71).

Elektriksel deri temasları paslanmaz çelik temas elektrotlarına uygulanan jel elektrotları arasında da farklılık göstermektedir (74). Elektrotların farklı pozisyon ve sayıda kullanılması yarı vücut (koldan bacağı), tüm vücut (her iki koldan her iki bacağı) ve bölgesel (ekstremiteler veya ekstremitelerin bir bölümü gibi) impedans, direnç ve reaktans analizlerine imkan vermektedir (75). Tüm vücut için yalnızca yağ analizi yapılabilmesine rağmen çeşitli ölçüm bölgelerine denk gelen yağsız doku formülleri de geliştirilebilmektedir (11).

Doğaları gereği formüller popülasyona özgüdür ve değerlendirilen kişilerin sistem formülünün geliştirildiği kişilere benzer olmasına dikkat edilmelidir. Ayrıca kişiler oda sıcaklığında, gündüz, elbiseli fakat ayakkabı ve çoraplarını çıkartmış, boş mesane ile (miksiyondan 30 dakika sonra) ayakta veya sırtüstü yatarken incelenmelidir (76).

Çok iyi geliştirilmiş ve kalibre edilmiş sistemler uygun şekilde kullanıldıklarında obezite ve kilo kaybı için artık geniş kapsamlı çalışmalarda kullanılmaktadır. BIA'nin avantajları görece olarak ucuz; kullanımı basit, güvenli ve pratik olmasıdır. Ölçüm koşulları dikkatle kontrol edilirse tekrarlanabilirlik düzeyi mükemmeldir. BIA'nin ek bir avantajı da intrasellüler sıvı (ICW), ekstrasellüler sıvı (ECW) ve LBM gibi yağ dışındaki bileşenlerin hesaplanmasında kullanılabilmesidir (11).

**2. Dansitometri:** Vücut yağının hesabında altın standart olarak kabul edilir (8). Burada yağ dokusunun farklı yoğunluğu olduğu düşüncesi hareket noktasını oluşturur. Bu yöntemin yanılma derecesi 0.0015-0.0020 g/cc veya vücut yağ miktarının %1'den daha düşüktür (77). Bununla birlikte başta çocuklar olmak üzere tam bir suya daldırma hastaların önemli bir kısmı için olanaksız olabilir (78). Son yıllarda geliştirilen yöntemler kişinin tamamen suya batırılmasına ve akciğer hacminin hesaplanmasına gerek göstermemektedir ancak daha pahalı bir donanım gerektirmektedir (79).

**3. Total vücut suyu:**  $H^2$  (döteryum),  $H^3$  (tritium) veya  $O^{18}$  ile işaretli su içirildikten sonra bunların çeşitli vücut salgılarındaki yoğunlukları ölçülerek total vücut su miktarı bulunur (79). Yağsız doku kitlesi sabit bir şekilde ortalama %73.2 oranında su içerdiğinden, hesaplanan total vücut suyu 0.732 ile çarpılarak yağsız kitle miktarı bulunur.

Daha sonra hastanın ağırlığından yağsız doku kitle miktarı çıkarılarak total yağ dokusu hesaplanmış olur (80).

**4. Toplam Vücut Potasyum Ölçümü:** Potasyum başlıca intrasellüler yerleşim gösteren bir katyondur ve depo halindeki trigliseritlerde bulunmaz. Vücuttaki doğal bir izotop olan total  $K^{40}$  miktarı ölçülür. Yağsız vücut kitlesi hesaplanır, sonra ağırlıktan yağsız vücut kitlesi çıkarılarak yağ dokusu miktarı bulunur. Pahalı bir yöntem olduğu için yaygın kullanılmamaktadır (79).

**5. Nötron Aktivasyon Analizi:** Kadavra analizlerine en yakın sonuç veren yöntemdir. Dokular bilinen enerjili hızlı nötronlar ile bombalanır, bu esnada aktive olan kimyasal bir gama emisyon spektrumu ile ölçülür (79). Oldukça doğru sonuçlar vermesine rağmen sistemin pahalı oluşu, deneyimli personel gerektirmesi ve radyasyon yayması geniş çapta kullanılmasını engellemektedir (81).

**6. Ultrasonografi (USG):** Hem normal ağırlıklı hem de obez kişilerin değerlendirilmesinde parlak sonuçlar vermektedir. Yüksek frekanslı problar ile daha iyi sonuçlar alınmaktadır. Prob kullanılırken uygulanan basınç sonuçların tekrarlanabilirliğini etkileyebilir. Elde edilen sonuçlar deri kıvrım kalınlığı ile ilgili denklemlere konarak total vücut yağı da hesaplanabilir. USG, ayrıca batın içindeki yağın da değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (82,83).

**7. Bilgisayarlı Tomografi (BT):** Yağsız doku, yağ dokusu ve kemik arasında kesin ayırım sağlayan bir yöntemdir (84). L3-4 ve L4-5 arasındaki tek bir görüntü bile noninvazif bir şekilde viseral yağ miktarını hesaplamak için yeterlidir. Böyle bir görüntü 10 saniyede alınabilir. Fazla görüntülü çalışmalar daha da kesin sonuç vermektedir fakat alınan radyasyon da artmaktadır. Bununla birlikte periton görüntülenmediği için retroperitoneal yağ ile intraperitoneal arasında ayırım yapamaz. BT nispeten pahalı bir yöntemdir (85). Ölçüm esnasında alınan radyasyon miktarı nedeniyle çocukluk çağında yağ dokusu miktarı tayini için kullanılması uygun görülmemektedir (86).

**8. Manyetik Rezonans Görüntüleme Yöntemi (MRG):** Bu yöntemde hasta güçlü bir manyetik bir alanda yatarken, vücuttaki hidrojen atomlarının enerji salmasına yol açan radyo dalgaları gönderilerek işlem gerçekleştirilir. MRG incelemesinde yağ dokusu diğer daha yüksek su içeren yumuşak dokulara göre nisbeten kısa relaksasyon zamanı (T1) göstermesi ile ayrılır (87). MRG batın yağ miktarının belirlenmesine yardımcı olmaktadır. Tek bir görüntü bile batın yağ miktarının hesaplanmasında yeterli olabilmektedir (88). BT'den avantajlı olarak radyasyon tehlikesi olmamasına rağmen daha pahalı ve daha uzun süren bir yöntemdir (83).

### **9. Total Vücut Geçirgenliği (Total Body Electrical Conductivity, TOBEC):**

Elektromanyetik alanlarda yağ ve su komponentlerinin cevabı birbirinden farklılık gösterir (79). Yağsız dokunun elektrik enerjisini yağ dokusundan daha iyi iletmesi sistemine dayanmaktadır. İçinden 2.5-5 mHz alternatif radyo dalgası geçen uzun ve uniform bir sarmal bobinden ibarettir. İçi boşken ve hasta varken oluşan manyetik alan ölçülerek aralarındaki farktan yağsız doku miktarı hesaplanır. Çabuk (birkaç saniye) ve kullanılması kolay bir yöntem olmasına rağmen cihazın pahalı oluşu ve taşınamaması yaygınlaşmasını engellemektedir (89).

**10. Dual foton absorpsiyometre (DPA) ve Dual Enerji X-ışını absorpsiyometre (DEXA):** DPA ve DEXA gibi yöntemler kemik mineral içeriğinin saptanması için tasarlanmış girişimlerdir. Bununla beraber, vücudun yumuşak doku içeriği hakkında fikir verebilir (90). Yağ dokusu, yağsız doku ve kemik mineralleri olmak üzere üç kompartmanlı bir modele dayanmaktadır (84). DPA ve DEXA yöntemleri yumuşak doku kompozisyonunu belirlemede yani dokulardaki yağ miktarının hesaplanmasında da kullanılabilir. Total ve lokal yağ miktarının hesaplanmasında doğru ve kesin bir yöntemdir (91).

Ölçümler göreceli olarak zaman alıcı olabilir (DPA için 50-90 dakika, DEXA için 10-20 dakika). Yayıdığı radyasyon BT incelemesi ve göğüs radyografisine göre daha düşüktür. Bununla birlikte, DEXA yöntemi intraabdominal yağ dokusu ile cilt altı yağ dokusu arasında ayırım yapamaz (92).

#### **2.2.2.2. Dolaylı Teknikler :**

Gövde ve ekstremitelerin çeşitli yerlerindeki çevre ölçümleri daha çok yağ toplanma biçimi hakkında bilgi vermekle beraber toplam vücut yağının kestirilmesinde de kullanılmaktadır (93,95).

**1. Deri Kıvrımı Ölçümleri:** İdeal ölçüm dört deri kıvrımından (biceps, triceps, supskapular ve suprailiak) elde edilen verilerle sağlanır. Ölçümlerin üç kere tekrarlanıp ortalamasının değerlendirilmesi önerilmektedir. Denklemler ve nomogramlar, deri kıvrım kalınlığının vücut yağına çevrimi için kullanışlıdır. Bununla beraber bazı teknik zorluklar vardır. Bunlar çap pergeli üzerinde oluşturulan basıncın miktarı ve toplam yağ dokusu eşit olmasına rağmen bireyler arasında yağ dağılımının gösterdiği farklılıklardır. Bazı obezlerde yağ dağılımının genel, bazılarında abdominal olması bu yöntemin



dezavantajdır. Ayrıca yaşla birlikte vücut yağı artmakla beraber, deri kıvrım kalınlığı değişmez (93,94).

**2. Vücut Kitle İndeksi (VKİ):** Günümüzde en sık kullanılan yöntemdir. Direkt dansitometreyle ölçülmüş vücut yağı miktarıyla korelasyonu iyidir (95). Boy ve ağırlık ölçümlerinden yararlanılarak hesaplanan bir parametredir.  $VKİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{boy (m}^2\text{)}$  formülü ile hesaplanır. Genel olarak VKİ'nin  $30 \text{ kg/m}^2$ 'in üzerinde olması obezite kriteri olarak kabul edilmektedir (65). Hazır VKİ cetvellerinin bulunması hesaplama işlerini ortadan kaldırmaktadır. Obezite dışında aşırı adale kitlesi bulunanlarda (örneğin sporcularda) yüksek VKİ değerlerine rastlanabilir (96). VKİ vücuttaki yağ oranından daha çok vücut yağ miktarıyla ilişkili gözükmektedir. Aralarındaki korelasyon katsayısı 0.7-0.8 arasında değişmektedir (97).

**3. Bel çevresi, Kalça çevresi, Bel-kalça oranı:** Santral obezite android, sıklıkla kadınlarda görülen alt beden tipi obezite de jinoid obezite olarak adlandırılır. Bel-kalça oranı bu iki tip obeziteyi ayırmak için kullanılır. Bel çevresi kostalar ve iliak krest arasındaki ayakta durumda en uzun horizontal çevredir (98). Bel çevresi ölçümü vücut yağını yansıtır ve kemik yapıların çoğunu (omurga hariç), büyük kas kitlelerini kapsamaz. Bu nedenle kişiler arasındaki değişkenlikler hata oranlarını çok etkilemez (11). Bel çevresi erkeklerde  $\geq 102$  cm, kadınlarda  $\geq 88$  cm koroner kalp hastalığı ve metabolik komplikasyonlar için önemli risk artışını gösterir (6,99).

Kalça çevresi ayakta trokanter majorisler üzerindeki en geniş çap olarak alınmalıdır. Kalça çevresi intraabdominal yağ kitlesinden çok subkutan yağ ile daha yakından ilişkidir. Kalça çevresinin değeri vücut bileşiminin hesaplanmasında sınırlıdır. Kalça çevresini kişiler arasında değişkenlik gösteren gluteal kas kitlesi, pelvis boyutu ve yağ miktarı etkiler (11).

Bel ve kalça çevrelerinin oranı metabolik hastalıklarla ilişkili yağ dağılımının bir göstergesi olarak epidemiyolojik araştırmalardan geliştirilen ilk antropometrik yöntemdir (100). Değer 0.72'nin üstünde ise anormaldir ve erkeklerde 1'in, kadınlardaysa 0.9'un üzerine çıkınca komplikasyon oranında artış görülür (101).

### **III. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Çalışmaya Alınan Olgu ve Kontrol Gruplarının Belirlenmesi**

Bu çalışma Ekim 2008 ile Nisan 2009 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğinde takipleri yapılan kronik inaktif HBV enfeksiyonlu 20 hasta ve kronik aktif HBV enfeksiyonlu 22 hasta ile 43 kişilik sağlıklı kontrol grubunda yapıldı. Çalışma öncesi Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

##### **3.1.1. Çalışma Grubu**

Yaşları 18-60 yıl arasında, kronik inaktif HBV enfeksiyonlu 20 hasta ile kronik aktif HBV enfeksiyonlu 22 hasta çalışmaya alındı. Hasta bilgileri hasta dosyalarından alındı. Hastalara çalışmanın amacı ve yapılacak işlem hakkında bilgi verildi, etik kurul onayı anlatıldı ve sözlü olarak katılmaya onay veren hastalar çalışmaya dahil edildi.

##### **3.1.2. Olgu Dışlama Kriterleri**

Araştırmadan çıkmak isteyen hastalar ile 16 yaş altında veya 65 yaş üstünde olanlar, lipid düşürücü ilaç kullananlar, steroid kullananlar, gebe olanlar, eşlik eden başka karaciğer hastalığı (Alkol kullanımı, Hepatit D enfeksiyonu, Hepatit C enfeksiyonu) olanlar, hepatik dekompanseasyonu saptananlar, vücudunda metal implant (protez, pacemaker vb) bulunanlar ve immün supresyon varlığı (HIV enfeksiyonu, ilaçlar, malign hastalıklar) tespit edilenler çalışmaya alınmadı.

##### **3.1.3. Kontrol Grubu Seçme Kriterleri**

Kontrol grubu olarak Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinin farklı polikliniklerine başvuran hastaların 18-60 yaş aralığında olan sağlıklı

yakınları alındı. Bilinen kardiyovasküler sistem, hematolojik, endokrinolojik veya başka bir sistem hastalığı olmayan ve HBsAg, anti-HCV negatif olan 43 kişi kontrol grubunu oluşturdu. Katılımcıların sözlü onamları alınarak çalışmaya dahil edildi.

### 3.2. Kronik B Hepatiti Tanı Kriterleri

Hastalara kronik inaktif hepatit B virüs enfeksiyonu ve kronik aktif hepatit B virüs enfeksiyonu tanısı 2007 Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği Kronik B Hepatiti Tanı, Yaklaşım, Tedavi, Takip Kılavuzu kriterlerine göre konulmuştur (41). Bu kriterler ;

**i) Kronik aktif hepatit B virüs enfeksiyonu:** Hepatit B virüsü varlığının ve karaciğerde nekroinflamatuvar aktivitenin 6 aydan fazla devam etmesi. HBV DNA'nın anlamlı düzeyde ölçülebilir olması gerekir ( $>10^4$ kopya/ml).

- a) HBsAg(+) > 6 ay veya HBsAg(+) + anti-HBc Ig M(-)
- b) HBV DNA  $> 10^4$  kopya/ml
- c) Sürekli veya intermittan transaminaz yüksekliği
- d) Karaciğer biyopsisinde nekroinflamatuvar aktivite  $\pm$  fibrozis

**ii) İnaktif hepatit B virüs enfeksiyonu (asemptomatik hepatit B virüs enfeksiyonu, inaktif HBV taşıyıcılığı):** HBV enfeksiyonu devam etmesine rağmen virüs replikasyonunun önemsiz düzeyde, HBeAg negatif, transaminazların sürekli normal olduğu durumdur. Karaciğerde önemli histopatolojik bozukluk yoktur.

- a) HBsAg(+) > 6 ay veya HBsAg(+) + anti-HBc Ig M(-)
- b) HBeAg(-) + anti-HBe(+)
- c) Serum HBV DNA  $< 10^4$  kopya/ml
- d) Sürekli normal transaminaz değerleri
- e) Yapılırsa karaciğer biyopsisinde normal veya minimal değişiklikler (biyopsi yapılmasına gerek yoktur).

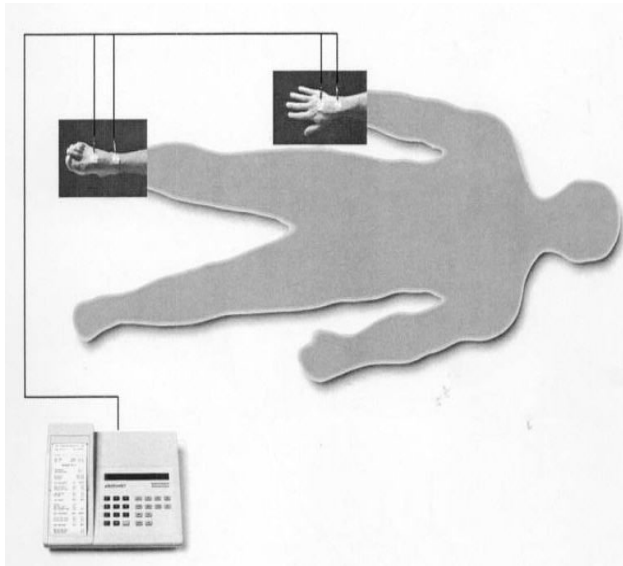
### 3.3. Vücut Kompozisyon Parametreleri

Kilo ölçümü; baskül ile mümkün olabilecek en ince kıyafetlerle ve ayakkabılar çıkartılarak yapıldı. Boy ölçümü; ayakları çıplak ve bitişik olarak, boy ölçüm cetveline dik vaziyette yaslanırken yapıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ) = [ağırlık (kg) / boy (m<sup>2</sup>)] formülü ile hesaplandı. VKİ, 18.5 kg/m<sup>2</sup> altında olanlar zayıf, 18.5 – 24.9 kg/m<sup>2</sup> arası

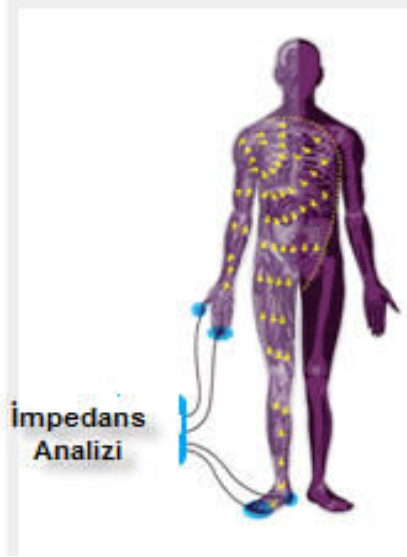
olanlar normal kilolu, 25 – 29.9 kg/m<sup>2</sup> arasında olanlar fazla kilolu, 30 – 39.9 kg/m<sup>2</sup> arasında olanlar obez ve 40 kg/m<sup>2</sup> ve üzerinde olanlar morbid obez kabul edildi (65).

En az 8 saatlik gece istirahati sonrası, aç karnına ve boş mesane ile çalışmaya alınan üç gruba biyoelektrik impedans analizi uygulandı. İşlemden önce Biodynamics BIA 450, USA Bioimpedance Analyzer cihazı kullanıldı. Hastaya bir gün öncesinden 7-8 bardak kadar su içmesi, fazla çay, kahve ve sigara kullanmaması söylendi. Hastanın üzerindeki metal ve süs eşyaları ve varsa büyük metal giyim eşyaları (kemer, cep telefonu gibi) çıkartıldı. Ölçülecek birey elbiseli, fakat ayakkabı ve çoraplarını çıkarmış vaziyette muayene masasına supin pozisyonda uzatılarak durması istendi. Ölçüm için standart tetrapolar elektrotlar kullanılarak sağ el ve sağ el bileği dorsal yüzüne iki adet elektrot, sağ ayak ve sağ ayak bileği dorsal yüzüne iki adet elektrot olmak üzere toplam dört adet elektrot yerleştirildikten sonra alet açılarak istenen bilgiler girildi ve ölçüm gerçekleştirildi (Şekil 3.1).

BIA yöntemi ile ölçülen vücut kompozisyonları (vücut yağ oranı (VYO), yağsız vücut kütlesi (LBM), total vücut suyu (TBW), Bazal metabolik hız (BMR)) kronik B hepatitli hastalardan oluşan çalışma grubu ile eşleştirilmiş (yaş, kilo, VKİ) kontrol grubu arasında karşılaştırıldı.



**Şekil 3.1:** BIA ölçüm tekniği (Kaynak 102'den alınmıştır)



**Şekil 3.2:** Tetrapolar BIA metodunda değerlendirilen vücut alanı (Kaynak 102'den alınmıştır)

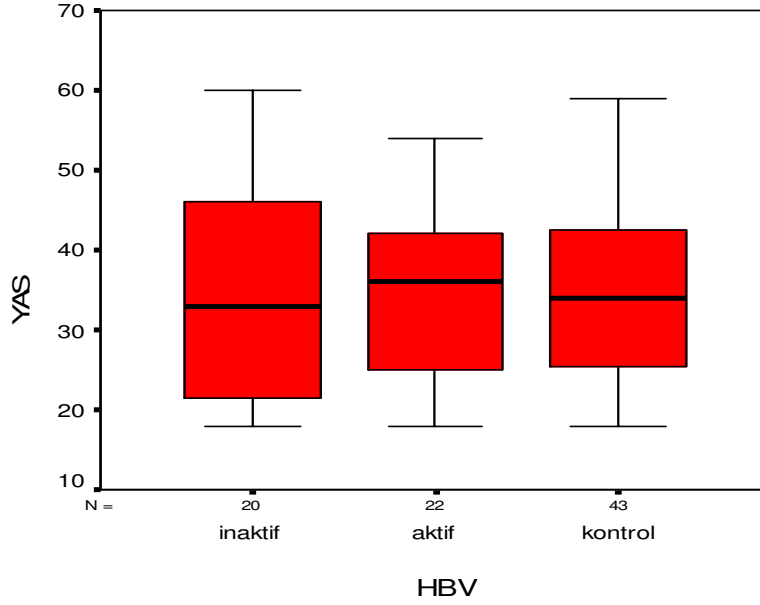
### 3.4. İstatistiksel İncelemeler

Verilerin değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiklerden yüzde, Ortalama ve Standart sapma kullanılmıştır. Gruplar arası değerlendirmede, her üç grup üye sayısı 30 dan fazla olmadığı ve dolayısı ile parametrik şartları sağlamadığından Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Fark yaratan grubu bulmak için ise Mann-Witney U testi kullanılmıştır.

Anlamlılık düzeyi için  $P < 0.05$  alınmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.5 programı kullanıldı.

#### IV. BULGULAR

Çalışmaya, yaşları 18 ile 60 arasında değişen, 31'i kadın (%36.5) ve 54'ü erkek (%63.5) olmak üzere toplam 85 kişi dahil edildi. Katılımcılar “kronik inaktif hepatit B virüs enfeksiyonlu hasta” (n=20), “kronik aktif hepatit B virüs enfeksiyonlu hasta” (n=22) ve “Kontrol” (n=43) olmak üzere üç grup altında incelendi. Katılımcıların toplam yaş ortalamaları  $35.13 \pm 11.4$  (aralık 18-60) yıl idi. Gruplara göre yaş ortalaması 1. grupta  $35.2 \pm 14.55$  (aralık 18-60) yıl, 2. grupta  $35.23 \pm 11.25$  (aralık 18-54) yıl ve 3. grupta  $35.05 \pm 14.55$  (aralık 18-59) yıl idi Yaş ortalaması açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p < 0.05$ ). Gruplara göre yaş dağılımı Şekil 4.1’de sunulmuştur.



Şekil 4.1: Gruplara göre yaş dağılımı grafiği

Grupların yaş, boy ve ağırlık açısından karşılaştırılması Tablo 4.1’de verilmiştir. Çalışma grupları yaş, boy ve ağırlık açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark yaratan grup yoktu ( $p > 0.05$ ). (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1** : Grupların yaş, boy ve ağırlık açısından karşılaştırılması

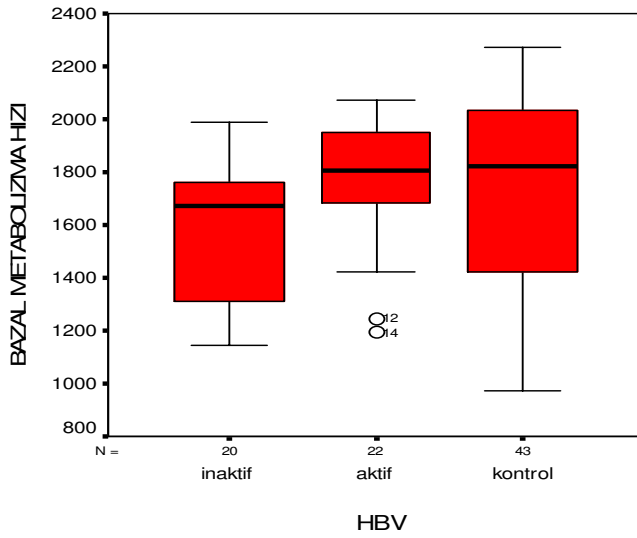
		N	Ortalama Değer ± S.D.	$\chi^2$	df	p
Yaş	İnaktif	20	35.2 ± 14.5	0.084	2	0.959
	Aktif	22	35.2 ± 11.2			
	Kontrol	43	35.0 ± 10.2			
Boy (cm)	İnaktif	20	168.3 ± 7.3	0.98	2	0.952
	Aktif	22	168.1 ± 6.0			
	Kontrol	43	167.5 ± 9.5			
Ağırlık (kg)	İnaktif	20	72.3 ± 11.3	1.974	2	0.353
	Aktif	22	77.5 ± 12.9			
	Kontrol	43	74.8 ± 14.8			

İnaktif hastalarda bazal metabolik hız ortalama 1560 kalori iken kronik aktif HBV enfeksiyonlu hastalarda ve kontrol grubunda sırasıyla 1776 kalori; 1724 kalori olarak daha yüksek ölçülmüştür (Şekil 4.2). Olgular arasında BMR değerlendirildiğinde inaktif HBV'li hastalar istatistiksel olarak fark yaratan gruptu ( $p < 0.05$ ) (Tablo 4.2). BMR ile rezistans arasında güçlü negatif ilişki ( $\rho = -0.804$ ,  $p < 0.01$ ) bulunurken; VYO arasında yine negatif ilişki ( $\rho = -0.337$ ,  $p < 0.01$ ) bulundu. BMR ile VKİ arasında pozitif ilişki bulundu ( $\rho = 0.408$ ,  $p < 0.05$ ). BMR ile faz açısı ve intrasellüler sıvı miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (sırasıyla  $\rho = 0.208$ ,  $p = 0.56$  ;  $\rho = 0.190$ ,  $p = 0.82$ ).

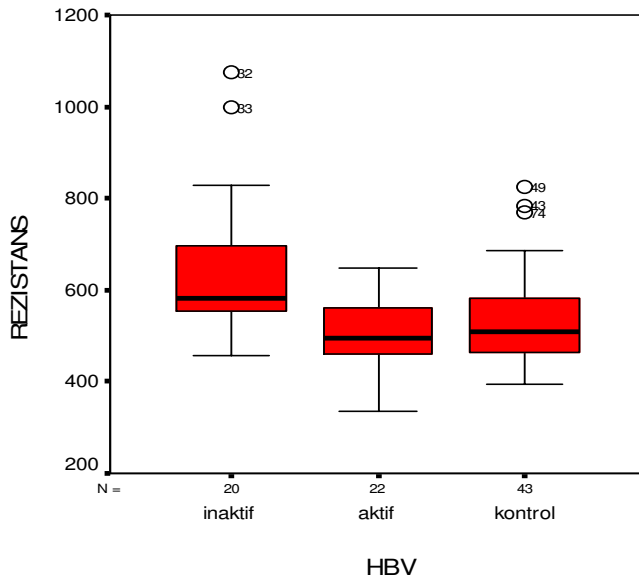
İnaktif hastalarda ortalama rezistans 638 ohms iken kronik aktif HBV enfeksiyonlu hastalarda ve kontrol grubunda sırasıyla 512 ohms; 533 ohms olarak daha düşük ölçüldü (Şekil 4.3). Olgular arasında rezistans değerlendirildiğinde inaktif HBV'li hastalar istatistiksel olarak fark yaratan gruptu ( $p < 0.01$ ) (Tablo 4.2). Rezistans ile BMR ve VKİ arasında negatif ilişki bulunurken (sırasıyla  $\rho = -0.804$ ,  $p < 0.01$ ;  $\rho = -0.417$ ,  $p < 0.01$ ); VYO arasında pozitif ilişki ( $\rho = 0.337$ ,  $p < 0.01$ ) bulundu. Rezistans ile faz açısı ve intrasellüler sıvı miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (sırasıyla  $\rho = -0.137$ ,  $p = 0.211$ ;  $\rho = -0.71$ ,  $p = 0.521$ ).

**Tablo 4.2:** Grupların BMR ve rezistans açısından karşılaştırılması

		N	Ortalama Değer ± S.D.	$\chi^2$	df	p
BMR (kalori)	İnaktif	20	1560.0 ± 269.5	6.38	2	0.041
	Aktif	22	1776.8 ± 248.4			
	Kontrol	43	1724.9 ± 362.1			
Rezistans (ohms)	İnaktif	20	638.0 ± 164.9	10.03	2	0.007
	Aktif	22	512.0 ± 79.1			
	Kontrol	43	533.2 ± 98.8			



**Şekil 4.2:** Gruplara göre bazal metabolik hız değerleri



**Şekil 4.3:** Gruplara göre rezistans değerleri



Kronik aktif, inaktif ve kontrol grubu VKİ açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi (sırasıyla 27.4 kg/m<sup>2</sup>; 25.6 kg/m<sup>2</sup> ve 26.4 kg/m<sup>2</sup>). VKİ ile BMR, VYO ve yaş arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif bir ilişki olduğu gözlemlendi (sırasıyla rho=0.408, p<0.01; rho=0.580, p<0.01 ve rho=0.551, p<0.01). VKİ ile BCM ve ECM arasında anlamlı negatif ilişki bulunurken (sırasıyla rho =-0.413, p<0.01; rho =-0.424, p<0.01); intrasellüler sıvı miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (rho=-0.195, p=0.74).

Çalışmamızda faz açısı kronik inaktif HBV'li hasta grubunda 7.6 derece, kronik aktif HBV'li hasta grubunda 8.2 derece ve kontrol grubunda 6.6 derece ölçülmüştür (p>0.05). Faz açısı ile ECM arasında negatif ilişki (rho=-0.469, p<0.01) bulunurken; BCM ve ICW arasında güçlü pozitif ilişki (sırasıyla rho=0.636, p<0.01; rho=0.930, p<0.01) bulundu. Faz açısı ile yaş, BMR, VKİ, rezistans ve VYO arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (p>0.05) .

Üç grubun vücut kompozisyon bileşenlerinden BCM, ECM, VYO ve ICW değerleri açısından karşılaştırılması yapıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3:** Grupların BCM, ECM, VYO ve ICW açısından karşılaştırılması

		N	Ortalama Değer ± S.D.	$\chi^2$	df	p
BCM (kg)	İnaktif	20	34.2 ± 9.7	2.67	2	0.263
	Aktif	22	38.1 ± 5.4			
	Kontrol	43	35.7 ± 5.2			
ECM (kg)	İnaktif	20	33.6 ± 8.1	4.16	2	0.125
	Aktif	22	35.8 ± 7.6			
	Kontrol	43	38.1 ± 3.5			
VYO (%)	İnaktif	20	32.0 ± 14.3	2.50	2	0.286
	Aktif	22	26.0 ± 8.9			
	Kontrol	43	26.0 ± 6.9			
ICW (litre)	İnaktif	20	57.4 ± 9.3	1.56	2	0.457
	Aktif	22	59.8 ± 9.1			
	Kontrol	43	56.5 ± 4.9			

## V. TARTIŞMA

Dünya popülasyonunun yaklaşık üçte biri yaşamlarının herhangi bir döneminde HBV ile enfekte olmuşlardır ve yaklaşık dört yüz milyon kişide kronik HBV enfeksiyonu olduğu tahmin edilmektedir (12). Ülkemiz HBV enfeksiyonu açısından orta endemik bölgededir (2). HBsAg pozitiflik oranı %1.7-21 olarak verilmektedir (3). İnsanlık, etkili bir aşıyla HBV enfeksiyonu insidansını azaltırken, dünya ülkelerinde obezite görülme sıklığı giderek artmaktadır. DSÖ verilerine göre, dünyada 400 milyonun üzerinde obez ve yaklaşık 1.6 milyar fazla kilolu yetişkin birey bulunmaktadır (103). Günümüzde obezite ile kronik viral hepatit birlikteliği yüz milyonlarca kişiyi etkilemektedir. Bu nedenle araştırmacılar bu iki halk sağlığı probleminin ne şekilde etkileşim gösterdiğini biyokimyasal, viral ve histopatolojik verilerle değerlendirirken bireylerin vücut kompozisyonunu hızlı, güvenilir ve pratik bir şekilde ölçmek istemişlerdir. Bu tanımlamalara uyan BIA yöntemiyle kronik aktif hepatit B ve inaktif hepatit B enfeksiyonlu hastalarda bazal metabolik hızın ve vücut kompozisyonunun değişiminin saptanması ve bu yöntemin bu grup hastaların takibinde uygulanabilirliğinin araştırılması amaçlandı.

Klinik popülasyonumuzda ortalama VKİ: 26.55 kg/m<sup>2</sup> idi ve bu popülasyonun %47.6'sı fazla kilolu iken %21.4'ü obezdi. Bu oran Türkiye obezite prevalansı olan %25.2'den düşüktür (104,105). Obezite oranımızın göreceli olarak düşük çıkması bölgesel farklılıklardan veya çalışma grubumuzun küçüklüğünden kaynaklanmış olabilir. Ancak hastalarımızın yaklaşık yarısının obezite sınırında olduğu görülmektedir. Kontrol grubumuzda ise ortalama VKİ: 26.47 kg/m<sup>2</sup> olarak bulundu. Bu grubun %48.8'i fazla kilolu iken %13.95'i obezdi. Ülkemizde yapılan obezite prevalansı çalışmalarındaki sonuçlarla bu durum değerlendirildiğinde daha anlamlı bir tabloyla karşılaşılmaktadır. 1990 yılında %18.6, 2000 yılında %22 ve 2002 yılında %25.2 olarak verilen oranlarda ülkemizdeki obezite sıklığının artmakta olduğu görülmektedir (104,105). Bu oranlar DSÖ'nün standartize ettiği VKİ sınıflaması kullanılarak hesaplanmıştır. Aynı VKİ'ne sahip kişilerin kas, kemik, su ve yağ oranlarının farklı olduğu bilinmektedir (10,96). Ama obezitenin metabolik bozukluklar için risk faktörü tanımlamalarında vücuttaki yağın

fazlalık oranı dikkate alınır (10). Çalışmamızda VKİ ile BIA yöntemi ile ölçülen vücut yağ oranı arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif bir ilişki olduğu gözlenmiştir ( $p<0.01$ ).

Obezite ve insülin direnci, metabolik sendromun iki önemli komponentidir. Obez insanlarda ağırlık artışı ile birlikte insülin direnci görülür. İnsülin direnci, yağ depolamayı önlemek için olası bir adaptif mekanizmadır fakat sonuçta zararlı olabilmektedir (57-60). Karaciğer yağlanması ile insülin direnci arasındaki ilişki açık şekilde ortaya konmuştur. İnsülin direnci, yağ dokusundan serbest yağ asitlerinin dolaşıma katılmasını ve karaciğerde yağ asiti sentezini artırıp sonuçta hepatositlerde trigliserit olarak depolanmasına neden olmaktadır. Bazı hastalarda sadece yağlanma görülürken bazı hastalarda nekroinflamasyona hatta fibrozis veya siroza neden olmaktadır. Bu durum net bilinmemektedir ancak akla alkol tüketimi, kronik hepatit B veya C..vs gibi sinerjik etki oluşturan hastalıklar gelmektedir (106,107). Tayvan'da kronik hepatit B veya kronik hepatit C enfeksiyonu bulunan 23820 hasta toplam 14 yıl izlenmiş ve bu hastalarda obesite ile diabetes mellitusun sinerjik bir etki göstererek HSK riskini 100 kat arttırdığı tespit edilmiştir (108). Sakugawa ve arkadaşlarının 404 karaciğer sirozlu hastayla yaptıkları bir çalışmada 40 hastaya kriptojenik siroz tanısı konmuştur. Bu 40 olguda kontrol grubuna göre yüksek oranda obeziteye (%53'e karşın %20) ve diabetes mellitus tip 2'ye (%40'a karşın %18) rastlanmıştır. Kriptojenik siroz olgularının yaklaşık olarak %10'unun obezite ve diabetes mellitus tip 2 ile ilişkili olduğunu hesaplamışlardır (109). Chen ve arkadaşlarının anti-HCV'leri pozitif olan bireylerde yaptıkları çalışmada HCV RNA pozitif grupta HCV RNA negatif gruba oranla obezite oranı daha yüksek bulunmuştur (%32.1'e karşın %18.8) (110). Çalışmamızda yüksek HBV DNA seviyelerine sahip olan kronik aktif hepatit B 'li hastalar ile inaktif ve kontrol grubu arasında VKİ ve vücut yağ oranı açısından anlamlı bir fark görülmedi ( $p>0.05$ ).

Kronik viral hepatitlerde yüksek serum ferritin düzeyi ile insülin direnci ve metabolik sendrom arasında güçlü bir pozitif ilişki gösterilmiştir (111). Hatta Fernandez-Real ve arkadaşları serum ferritininin insülin direncinde marker olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir (112). Bu ilişkide öne sürülen mekanizma; demir depolarının karaciğerdeki insülin yıkımını azaltması ve bu nedenle periferik insülinemi oluşturmalarıdır. 2002 yılında yayınlanan NCEP (National Cholesterol Education Program) final raporunda özellikle abdominal obesitenin insülin direnci ile çok iyi korelasyon gösterdiği ve bu nedenle insülin direnci ölçümlerinin gerekli olmadığı ileri sürülmüştür (6).

Obezlerde metabolik sendrom özellikleri, karaciğer yağlanması ve karaciğer hücre yaralanmaları sık görülür. Özellikle merkezi obesite ile birlikte yüksek trigliserit düzeyleri, anormal karaciğer fonksiyonları ile ilişkilidir (113). Anormal karaciğer fonksiyonları ve portal inflamasyon ise hepatik fibrozis ile ilişkilidir (114). Antaki ve arkadaşları karaciğerdeki fibrozis derecesi BIA yöntemi ile değerlendirilebilir mi düşüncesiyle toplam 20 kronik hepatit C hastasıyla bir çalışma yürütmüşlerdir (115). Hafif fibrozisli (Metavir evre 1) 10 hasta ve ileri fibrozisli (Metavir evre 3-4) 10 hasta olarak iki grup oluşturulmuştur. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Altıparmak ve arkadaşları 164 kronik hepatit B enfeksiyonlu hasta ile yağ depolanmasının karaciğer hasarındaki rolüyle birlikte yağlı karaciğere neden olan viral ve konak faktörlerinin değerlendirilmesinin amaçlandığı bir çalışma yürütmüşlerdir (116). Çalışmada hastalar karaciğer yağlanması varlığı veya yokluğuna göre iki gruba ayrılıp VKİ, cinsiyet, karaciğer enzimleri (ALT, AST, ALP, GGT), kolesterol, trigliserit, HBeAg, viral yük ve histolojik bulgular açısından karşılaştırılmışlardır. Yağlanma erkek bireylerde ve VKİ'yi yüksek olanlarda görülmüş ancak bu durum histolojik aktive indeksi ile fibrozisin derecesi ile ilişkisiz bulunmuştur. Kronik hepatit B'li bu hastalardaki yağlanma üzerinde, virüsün etkisinden ziyade konaktaki metabolik faktörlerin etkili olduğunu bildirmişlerdir. Chu ve arkadaşları olaya farklı bir açıdan yaklaşmışlardır (117). Aşırı kilo ve karaciğer yağlanmasına dikkati çekerek VKİ ile birlikte karaciğer yağlanmasının HBsAg seroversiyonuna etkisini araştırmışlardır. Toplam 162 kronik inaktif hepatit B'li hasta ile yürütülen çalışmada orta ve ciddi karaciğer yağlanmasının bu grup hastalarda HBsAg seroklerensine katkıda bulunabileceğini ileri sürmüşlerdir. Wong ve arkadaşları ise HBV enfeksiyonlu 1466 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada metabolik sendrom karaciğer sirozu için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ifade etmişlerdir (5). Öte yandan Tayvan'da 8226 üniversite birinci sınıf öğrencisinde yapılan bir çalışmada metabolik sendrom %4.6 oranında belirlenirken HBV aşısı yapılan bireylere göre metabolik sendrom görülme riskinin HBsAg pozitif bireylerde %34, HBV doğal bağışık bireylerde (anti-HBs ve anti-HBc total pozitif) %58 oranında fazla olduğu tespit edilmiştir. Aşıya bağlı anti-HBs pozitif öğrenciler ile anti-HBs negatif olanlara göre riskin daha düşük olduğu görülmüştür. Anti-HBc total pozitifliğinin metabolik sendrom için yüksek oranda risk ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (4). Su ve arkadaşları ise Hepatit B enfeksiyonuna karşı bağışıklık kazanmış olanlarda [anti-HBs (+) ve anti-HBc (+)] total kolesterol, HDL, TG ve LDL düzeylerinin hepatit B enfeksiyonu ile hiç karşılaşmamış olanlarla benzer olduğu göstermişlerdir (118).

Günümüzde HBV'nin direkt etkisinden ziyade dolaylı olarak obeziteye yol açabileceği kanısı hakimdir. Kronik hepatit B hastalarında en sık görülen yakınma yorgunluktur. Bu durum kilo artışı ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca kronik karaciğer hastalıklarında depresyon sık görülen bir bulgudur. Bedensel hastalık varlığının herhangi bir psikiyatrik bozukluk riskini arttırdığı bilinmektedir (119). Anti-depresan ilaç kullanın veya kullanılmamasın bu hastalarda ağırlık artışı ile ilişkisi gösterilmiştir (120). Lok ve arkadaşlarının 1984'de inaktif HBV enfeksiyonlu 40 İngiliz hastada kendi anketleri ile psikososyal etkileri ölçtükleri çalışmalarında 36 hasta (%90) fiziksel ve psikolojik sağlıklarında, iş, seksüel fonksiyon, sosyal fonksiyon ve aile ilişkilerinde negatif yönde etkilenmelerin olduğunu bildirmişlerdir (121). Kunkel ve arkadaşlarının kronik hepatit B'li hastalarla yaptıkları bir çalışmada depresyon derecesi ile transaminaz seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır (122). Bu çalışmada hastaların %30'u orta ya da ağır depresyon puanları almışlar ve %46'sının hafiften ciddi depresyona kadar değişen depresif semptomlara sahip olduğunu gözlemlemişlerdir. Hastaların %64'ü yorgunluk bildirilmişler.

İnsanlarda enerjinin büyük kısmı bazal metabolizma için harcanmaktadır. Yirmi dört saatlik enerji harcamasının %73'ü bazal metabolizma hızı, %15'i termik etki, %12'si fiziksel aktivite için kullanılır. Bazal metabolizma hızı ise yağsız vücut kitlesi formülü ile hesaplanabilir (69). Biyoelektriksel impedans analiz cihazımız impedans saptandıktan sonraki hesapları kendiliğinden yapmaktadır. Çalışmamızda BIA yöntemi ile ölçülen ortalama bazal metabolik hız kronik inaktif HBV'li hastalarda; kronik aktif HBV'li hastalardan ve kontrol grubundan daha düşük ölçülmüştür. Bazal metabolik hız ile rezistans arasında güçlü negatif ilişki bulunurken; vücut yağ yüzdesi arasında yine negatif ilişki bulundu. Yine benzer olarak inaktif hastalarda ortalama rezistans, kronik aktif HBV'li hastalara ve kontrol grubuna göre daha yüksek ölçülmüştür. İnaktif hastalarda VYO daha yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Rezistans ile bazal metabolik hız ve VKİ arasında negatif ilişki bulunurken; vücut yağ yüzdesi arasında pozitif ilişki bulundu. Bu durum VKİ'nin vücudun fiziksel direncini arttıran bir parametre olduğunu bir kez daha göstermektedir.

Faz açısı ile ekstrasellüler kitle arasında negatif ilişki bulunurken; vücut hücre kitlesi ve intrasellüler sıvı arasında güçlü pozitif ilişki bulundu. Faz açısı ile yaş, bazal metabolik hız, VKİ, rezistans ve vücut yağ oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ( $p>0.05$ ). Guida ve arkadaşları yüksek faz açısı ile yüksek VKİ arasındaki korelasyona dikkat çekmişlerdir (123). Yaşla birlikte faz açısının azaldığı tespit edilirken

Barbosa-Silva ve arkadaşları bu ilişkide olası olarak yağ dokusunun rezistansının etkili olduğunu bildirmişlerdir (124). Çalışmamızda literatürlerin aksine faz açısı ile yaş, VKİ ve vücut yağ oranı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Selberg ve arkadaşları karaciğer sirozlu hastalarda 5.4 derece ve daha düşük faz açısının kısa sağ kalım süresi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (125). Sirozlu hastalarda beslenme durumunu ölçmede yatakbaşı metodlar arasında; BIA kullanarak vücut hücre kitlesi veya faz açısı saptamanın, antropometrik yöntemlere göre daha üstün olduğu düşünülmektedir (126). Ancak asiti olan sirozlu hastalarda beslenme durumunun değerlendirilmesi ile karın içi asit miktarının ölçülmesi ve değişimlerinin takibinde BIA yönteminin kullanılması önerilmemektedir (127-129). Araştırmamızda kronik inaktif HBV, kronik aktif HBV ve kontrol gruplarında yüksek faz açısı değerleri ölçülmüştür (sırasıyla 7.6 derece, 8.2 derece ve 6.6 derece). Çalışmamızda hastalardaki siroz varlığı dışlama kriterlerimizden biriydi.

Son yıllarda geliştirilen biyoelektrik impedans analizi (BIA) yöntemi insan vücudunda zayıf bir elektriksel akımın geçirgenliğinin belirlenmesine dayanan bir yöntemdir. Elde edilen geçirgenlik bulguları ilgili formüllerde kullanılarak vücut yağ miktarı, vücut yağ oranı, vücut yağsız kitle, toplam vücut suyu miktarı ve oranı belirlenebilmektedir (79,130). Yapılan çalışmalar BIA yöntemi ile elde edilen bulguların karmaşık yöntemler (dansitometre, total vücut suyu hesaplaması gibi) ile elde edilene benzer olduğunu desteklemektedir (96,130,131). Ancak vücut kompozisyonunu değerlendirmede BIA yöntemi referans yöntem değildir. BIA'nın çocuk, genç, yaşlı ve sporcu gibi değişik popülasyonlarda güvenilirliği ve geçerliği çok yüksek olmakla beraber, ölçümler sırasında impedans ve reaktans değerlerini etkileyen hata kaynakları tümüyle belirlenememiştir (132,133). Günün farklı zamanlarında yapılan ölçümler, elektrotların özelliği ve yerleştirme pozisyonu, deri sıcaklığı, egzersiz, yeme-içme ve postürel değişim BIA'yı etkileyen faktörlerdir (134-139). Elektrotların el veya ayak için proksimal olarak 1 cm yanlış yerleştirilmesinin rezistans ölçümlerini %2.1 değiştirdiği, her iki ekstremitede hatalı yerleştirmenin ise impedans ölçümlerindeki değişimi ikiye katladığı (%4.1) belirlenmiştir (71).

Kronik HBV'li hastalarda gerek hepatit B virüsünün organizmadaki etkisi gerekse ek hastalık varlığı, sağlıksız beslenme, hareketsiz yaşam tarzları, kronik hastalıklarda sıklığı artan depresyon, stres gibi bir çok nedenden dolayı vücut kompozisyonunda değişiklikler oluşur (140). Vücut kompozisyonunda oluşan değişiklikleri saptama ve izlemede kullanılacak kesin sonuçlar veren pratik yöntemlere ihtiyaç vardır. Çalışmamız

sonuçları ve literatür bilgileri değerlendirildiğinde bu grup hastalarda yöntemin yararlı olduğu düşünölmektedir.

## VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ülkemizde kronik hastalıklar içerisinde kronik hepatit B ve obezite çok önemli bir yüzdeye sahiptir. HBV aşısının ulusal aşı programına alınması, risk gruplarının ücretsiz aşılanması ve topluma yönelik eğitim çalışmalarının artması ümit verici gelişmelerdir. Ancak Türkiye, HBV enfeksiyonu açısından orta endemik alandadır ve onlarca yıl daha ülkemiz gerçeği olmaya devam edecektir.

Kronik HBV'li hasta gruplarında bir çok nedenden dolayı vücut kompozisyonunda değişiklikler oluşur. Bu konuda yapılmış çalışmalara göre kronik hepatit B'li hastalarda HBV'in direkt etkisinden ziyade yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları önemli rol oynamaktadır. Bizim çalışmamızda da HBV DNA yüksekliği ile BIA yöntemiyle ölçülen VKİ, vücut yağ oranı, bazal metabolik hız gibi parametreler arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Bununla birlikte ülkemizde obezite prevalansındaki artışlar bilinmektedir. Çalışmamızda her üç grupta da obezite oranımız Türkiye ortalamasının altında bulunurken bu grupların yaklaşık yarısı DSÖ kriterlerine göre fazla kiloluydu. Fazla kilolu bireylerin yüksek oranı uzun dönem sağlık risklerinin önlenmesi için klinisyenler açısından uyarıcı olmalıdır.

Metabolik sendromun esas komponentlerinden olan obezite ile insülin direnci çok sıkı ilişkidir. Çoğunlukla metabolik sendromun patogenezindeki asıl mekanizma insülin direnci ile açıklanmaktadır. Kronik viral hepatitli hastalarla yapılan çalışmalarda ise yüksek serum ferritin düzeyi ile insülin direnci ve metabolik sendrom arasında güçlü bir pozitif ilişki gösterilmiştir. Bu durum kronik hepatit B'li hastalarda önemli olabilir. HBV'ye maruziyetle birlikte metabolik sendrom görülme riskinin arttığı ve kronik HBV'li hastalarda metabolik sendromun karaciğer sirozu için bağımsız bir risk faktörü olduğu yönünde yayınlar mevcuttur. Günümüzde obezitenin komplikasyonlarından olan yağlı karaciğer hastalığının siroz ve HSK geliştirme riski olduğu bilinmektedir. Özellikle kronik viral hepatitler gibi sinerjik etki gösteren durumların varlığı riski belirlemektedir. Diyet, egzersiz ve kilo kaybı gibi yaşam tarzı değişiklikleriyle vücut yağ oranı ve insülin direncinin azaltılması, HBV ile kronik enfekte kişilerin takipleri sırasında ruhsal



durumlarının gözardı edilmemesi, kişilerin hastalıkları hakkında bilgilendirilerek kaygı ve endişelerinin azaltılmaya çalışılması önemsenmelidir.

Sonuç olarak, ülkemizde milyonlarca bireyde kronik hepatit B virüs enfeksiyonu ve/veya obezite mevcuttur. Bu hastalıkların getirecekleri uzun dönem sağlık riskleri günümüzde tanımlanmıştır. Bu grup hastaların takiplerinde vücut kompozisyonunda oluşan değişiklikleri saptama ve izlemede kullanılacak kesin sonuçlar veren yöntemlere ihtiyaç vardır. Gittikçe geliştirilen modellerinin hesapları kendiliğinden yapması, daha ucuz, daha küçük ve daha hafif aletler halinde pazarlanmaları BIA yönteminin poliklinik ve alan çalışmalarında kullanılmasını yaygınlaştırmaktadır. Çalışmamız sonuçları ve literatür bilgileri değerlendirildiğinde bu grup hastalarda yöntemin yararlı olduğu düşünülmektedir. Bununla beraber yöntemdeki sonuçları etkileyebilen hata kaynaklarının varlığı göz önüne alınmalıdır. Bu konuda yapılacak yeni araştırmalar sonrasında yöntemin standardizasyonunun yapılmasının ve klinik kullanımındaki limitlerin tespit edilmesinin gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

## VII. EKLER

### EK-I

\*\*\* BIOIMPEDANCE ANALYSIS V5.1 \*\*\*

Date : .../.../2009

Time:.....

Patient :.....

Sex :.....

Height :.....cm

Age :.....

Weight :.....kg

### MEASUREMENT RESULTS

Phase Angle : .....

Body Capatcitanze: .....

Resistance : ohms

Reactance : ohms

Mass Distribution                      kg                      percent

Body Cell Mass: .....

Extracellular Mass: .....

Lean Body Mass: .....

Fat Mass : .....

Total Weight : .....

ECM/BCM : .....

Body Mass Index : .....

Basal Metabolic Rate : .....cals

Water Compartments:                      Liters                      Percent

Intracellular Water : .....

Extracellular Water : .....

Total Body Water : .....

TBW/Lean Body Mass: .....

TBW/Total Weight : .....

## VIII. KAYNAKLAR

1. Celements CJ, Kane M, Hu DJ, Kim-Farley R. Hepatitis B vaccine joins the fight against pandemic disease. *World Health Forum* 1990; 11: 165-8.
2. World Health Organization. Introduction of Hepatitis B Vaccine into Childhood Immunization Services. Geneva, WHO, 2001.
3. Karaca Ç, Ökten A, Danalıoğlu A, ve ark. Kronik asemptomatik hepatit B virüs taşıyıcılarında doğal seyir. *Viral Hepatit Dergisi* 2002; 8: 505-8.
4. Yen S-L et al. Obesity and hepatitis B infection are associated with increased risk of metabolic syndrome in university freshmen. *International Journal of Obesity* 2008; 32: 474-80.
5. Wong GL et al. Metabolic Syndrome Increases the Risk of Liver Cirrhosis in Chronic Hepatitis B. *Gut* 2009; 58: 111-7.
6. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-241.
7. Aziz R et al. Troglitazone Improves Ovulation and Hirsutism in the Polycystic Ovary Syndrome: A Multicenter, Double Blind, Placebo-Controlled Trial. *European Journal of Endocrinology*. 2001; 86: 1626-32.
8. Wilson DJ, Foster DW, Kronenberg MH, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology* 9th Edition, WB. Saunders Company, Philadelphia, 1998.
9. Köksal G, Özel HG. Çocukluk ve Ergenlik Döneminde Obezite, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 729, Ankara, 2008.
10. Sencer E. *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları*, 1.Baskı, Nobel Tıpkitabevleri, İstanbul, 2001.
11. Björntorp P. *International Textbook of Obesity Türkçe*, 1.Baskı, And yayıncılık, İstanbul, 2002.
12. Bilgiç A, Özaçar T. Hepatit B virus, Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt 2*, İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri 2002; 1350-70.

13. Curry MP, Chopra S. Acute Viral Hepatitis. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone. 2005: 1426-41.
14. Pawlotsky JM. The concept of hepatitis B virus mutant escape. *J Clin Virol* 2005; 34(1): 125-29.
15. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management and prevention of hepatitis B virus infection. *Clinical Microbiology Rev* 1999; 12: 351-66.
16. Ganem D, Schneider R. Hepadnaviridae: the viruses and their replication. Knipe DM, Howley PM (eds). *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2001; 2923-70.
17. Cooper A, Paran N, Shaul Y. The earliest steps in hepatitis B virus infection. *Biochem Biophys Acta* 2003;1614: 89-96.
18. Bruss V. Envelopment of the hepatitis B virus nucleocapsid. *Virus Res* 2004; 106(2): 199-209.
19. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000; 64: 51-68.
20. Lok ASF, Mc Mahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-39.
21. Sünbül M, Leblebicioğlu H. Distribution of hepatitis B virus genotypes in patients with chronic hepatitis B in Turkey. *World J Gastroenterol* 2005;11:1976-80.
22. Kramvis A, Kew M, Francois G. Hepatitis B virus genotypes. *Vaccine* 2005; 23: 2409-23.
23. Sheldon J, Rodes B, Zoulim F, Bartholomeusz A, Soriano V. Mutations affecting the replication capacity of hepatitis B virus. *J Viral Hepat* 2006;13:427-34 .
24. Fares MA, E.C. Holmes EC. A revised evolutionary history of hepatitis B virus (HBV). *J Mol Evol* 2002; 54: 807-14.
25. Hannoun C, Horal P, Lindh M. Long-term mutation rates in the hepatitis B virus genome. *J Gen Virol* 2000; 81: 75-83.
26. Vyas GN, Yen TSB Hepatitis B virus-Biology, pathogenesis, epidemiology, clinical description and diagnosis. In: Specter S. *Viral Hepatitis-Diagnosis, therapy and prevention*. New Jersey: Humana Pres 1999: 35.
27. Serter D. Hepatit virüsleri ve viral hepatitler. *Virus, Riketsiya ve Klamidya Hastalıkları, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri* 1997; 175-206.

28. Guidotti LG, Rochford R, Chung J, et al. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. *Science* 1999; 284: 825–29.
29. Penna A, Del Prete G, Cavalli A, et al. Predominant T-helper1 cytokine profile of hepatitis B virus nucleocapsid-specific Tcells in acute self-limited hepatitis B. *Hepatology* 1997; 25: 1022–7.
30. Lohr HF et al. Low frequency of cytotoxic liver-infiltrating T lymphocytes specific for endogenous processed surface and core proteins in chronic hepatitis B. *J Infect Dis* 1993; 168: 1133–9.
31. Jung M, Pape G. Immunology of hepatitis B infection. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 43–50
32. Schneider AS, Szanto PA. BRS-Pathology Türkçe, 2.Baskı, Nobel Tıp Yayınevi 2001; 256.
33. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J Hepatol* 2003; 39: 64–9.
34. Balık İ. Hepatit B epidemiyolojisi. Kılıçturgay K (ed). *Viral Hepatit 94*, 1. baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 1994: 91-101.
35. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. *J Clin Virol* 2005; 34 (supp1): 1 –3.
36. Zuckerman AJ. Hepatitis viruses. *Medical Microbiology*, 4th ed., University of Texas Medical Branch at Galveston 1996; 849-63.
37. Mıstık R, Balık İ. Türkiye’de Viral Hepatitlerin Epidemiyolojik Analizi. Tekeli E, Balık İ (eds). *Viral Hepatit 2003*: 10-55.
38. Ertekin V, Selimoğlu MA, Altınkaynak S. Sero-epidemiology of hepatitis B infection in an urban paediatric population in Turkey. *Public Health* 2003; 117:49-53.
39. Taşyaran MA. HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ (eds). *Viral Hepatit 2003*: 121-28.
40. Koff RS: *Viral Hepatitis, Diseases of the Liver*, 7th Edition. Schiff L, Schiff ER (eds). Philadelphia, J.B. Lippincott Company 1993: 492-577.
41. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği; *Kronik B Hepatiti Tanı, Yaklaşım, Tedavi, Takip Kılavuzu* 2007. [www.tasl.org.tr/UserFiles/File/HBV-kilavuz-13092007.pdf](http://www.tasl.org.tr/UserFiles/File/HBV-kilavuz-13092007.pdf) ;2009.
42. Sherlock S, Dooley J: *Chronic Hepatitis, Diseases of the Liver and Biliary System*, 10th Edition, London, The Blackwellscience 1997: 303-35.

43. Manno M, Camma C, Schepis F, Bassi F, et al. Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy : morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology* 2004; 127: 756-63.
44. Balcıoğlu İ, Özdemir S. Kronik hepatitli hastalarda nöropsikiatrik bulgular. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds) *Viral Hepatit 2005*, Ankara, Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2005: 76-82.
45. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, et al. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med* 2001; 135: 759-68.
46. Wang LY, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma and habits of alcohol drinking, betel quid chewing and cigarette smoking: a cohort of 2416 HBsAg-seropositive and 9421 HBsAg-seronegative male residents in Taiwan. *Cancer Causes Control* 2003; 14: 241-50.
47. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 1797–801.
48. Kuper H, Boffetta P, Adami HO. Tobacco use and cancer causation:association by tumour type. *J Intern Med* 2002; 252: 2006-224.
49. Sjogren MH: Serologic Diagnosis of Viral Hepatitis, *Medical Clinics of North America, Management of Chronic Liver Disease*, (Guest Ed: Paul Martin and Lawrence S. Friedman). W.B. Saunders Company, September 1996; 80 (5): 929-56.
50. Hadzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV virological assesment, *J Hepatol* 2006; 44: 71-6.
51. Badur S. Viral hepatitler (HAV, HBV, HDV), Ustaçelebi Ş, Abacıoğlu H, Badur S (eds). *Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji*, Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 175-202.
52. Al-Taie OH, Mörk H, Gansel AM, Wilhelm M, Weissberich B, Scheurles M. Prevention of hepatitis flare-up during chemotherapy using lamivudine: case report and review of literature.*Ann Hematol* 1999; 78(5): 247-9
53. Yoshiba M, Sekiyama K, Inoue K. Treatment of hepatitis in fulminant viral hepatitis [Abstract]. *J Hepatol* 1998; 28(4): 749A

54. Davis GL. Prophylaxis and treatment of viral hepatitis. Wolfe MM, Davis GL, Farraye FA, Giannella RA, Malagelada JR, Steer ML (eds). Therapy of digestive disorders, 2th edition, Saunders Elsevier 2006: 503-23.
55. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. Journal of Hepatology 2009; 50: 1-16.
56. Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2008 HBV Konsensus Raporu. [www.vhsd.org/docs/VHSDKonsensusHBV2008.doc](http://www.vhsd.org/docs/VHSDKonsensusHBV2008.doc)
57. Ordovas JM, Corella D. Metabolic syndrome pathophysiology: the role of adipose tissue. Kidney Int Suppl. 2008; 111 :10-4.
58. Kopelman PG. Hormones and obesity. Bailliere's Clinical Endocrinology and metabolism 1994; 8(3): 549-60.
59. Smith SR. Obesity: The endocrinology of obesity. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 1996; 25(4): 921-42.
60. Meigs JB. Epidemiology of the metabolic syndrome, 2002. Am J Manag Care 2002; 8(Suppl 11): 283-92.
61. Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu. [www.tkd.org.tr/kilavuz/k11/4e423.htm?wbnum=1604;2009](http://www.tkd.org.tr/kilavuz/k11/4e423.htm?wbnum=1604;2009)
62. Mahan LK, Arlin M. Krause's food, nutrition and diet therapy, 9th Edition, WB Saunders Company, Philadelphia, 1996.
63. Hayashi T, Boyko EJ, Leonetti DL, et al. Visceral adiposity and the risk of impaired glucose tolerance: a prospective study among Japanese Americans. Diabetes Care 2003; 26: 650-55.
64. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. Diabetes 2003; 52: 1210-14.
65. WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, 3-5 June 1997.(Geneva: World Health Organisation, 1998; WHO/NUT/NCD/98:1.
66. Nguyen NT, Magno CP, Lane KT, Hinojosa MW, Lane JS. Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. J Am Coll Surg 2008; 207(6): 928-34.

67. Bray GA. Classification and evaluation of the obesities. *Med Clin North Am* 1989; 73: 161-84.
68. Alikashiřođlu A, Yordam N. Obez řocuđun belirlenmesi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1996; 17: 341-55.
69. Gündaađ M. şişmanlığın Tedavisinde Kullanılan Bilimsel Diyetler. şişmanlık şeşitli Hastalıklarla Etkileřimi ve Diyet Tedavisinde Bilimsel Uygulamalar, Arslan, P(ed.), Třrkiye Diyetisyenler Derneği Yayını:4, Ankara, 1993.
70. Wadden AT, Stunkard JA. Obezite Tedavi El Kitabı Třrkęesi, 1.Baskı, And yayıncılık, İstanbul, 2003.
71. Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. İmpedance for body composition. *Exerc Sport Sci Rev* 1990; 18: 193-224.
72. Houtkopper LB, Lohman TG, Going SB, et al. Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity. NIH Technology Assessment Conference. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 436-48.
73. Chumlea WC, Guo SS. Bioelectrical İmpedance and body composition: Present status and future directions. *Nutr Rev* 1994; 52: 123-31.
74. Nunez C, Gallogher D, Visser M, et al. Biompedance analysis: Evaluation of leg to leg system based on pressure contact food-pad electrodes. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29: 524-31.
75. Tan YX, Nunez C, Sun YG. New electrode system for rapid whole body and segmental bioimpedance assessment. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29: 1269-73.
76. Kushner RF, Guidivaka R, Scholler DA. Clinical characteristics influencing bioelectrical impedance analysis measurements. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 423-7.
77. Mendez J, Lukaski HC. Variability of body density in ambulatory subjects measured on different days. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 78-81.
78. Harsha DW, Bray GA. Body composition and childhood obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 871-85.
79. Lukaski HC. Methods for the assesment of human body composition: Traditional and new. *Am J Clin Nutr* 1987 ;46: 537-56.
80. Guo SS, Chumlea WC, Cookram DB. Use of statical methods to estimate bodycomposition. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 428-35.
81. Heymsfield SB, Wang J, Kehayias J, et al. Chemical determination of human body density in vivo. Relavence to hyrodensitometry. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 1282-89.



82. Armellini F, Zamboni M, Rigo L, et al. Sonography detection of small intraabdominal fat variations. *Int J Obes* 1991; 15: 847-52.
83. Armellini F, Zamboni M, Rabbi R, et al. Total and intraabdominal fat measurements by ultrasound and computerized tomography. *Int J Med* 1993; 17: 209-14.
84. Van der Kooy K, Seidell JC. Techniques for the measurements of visceral fat. A practical guide. *Int J Obesity* 1993; 17: 187-96.
85. Seidell JC, Bakker CJG, Van der Kooy K. Imaging techniques for measuring adipose tissue distribution. A comparison between computed tomography and 1.5 T magnetic resonance. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 953-57.
86. Fox K, Peters D, Armstrong N, et al. Abdominal fat deposition in 11 year old children. *Int J Obes* 1993; 17: 11-16.
87. Gray DS, Fujika K, Coletti PM, et al. Magnetic resonance imaging used for determining fat distribution in obesity and diabetes. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 623-27.
88. Despre's JP, Prudhomme D, Pouliot MC, et al. Estimation of deep abdominal adipose tissue accumulation from simple anthropometric measurements in men. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 471-77.
89. Saunders NH, Al-Zeibak S, Ryde SJS, et al. The composition of weight loss in dieting obese females by electrical methods. *Int J Obes* 1993; 17: 317-22.
90. Van der Kooy K, Seidell JC. Techniques for the measurements of visceral fat. A practical guide. *Int J Obesity* 1993; 17: 187-96.
91. Gotfredsen A, Jensen J, Borg J, et al. Measurement of lean body mass and total body fat using dual photon absorptiometry. *Metabolism* 1986; 35: 88-93.
92. Svedsen OL, Hassager C, Bergmann I, et al. Measurement of abdominal fat in postmenopausal women by dual energy X-ray absorptiometry and anthropometry. Comparison with computerized tomography. *Int J Obes* 1993; 17: 45-51.
93. Lohman TG. Skinfolds and body density and their relation to body fatness: A review. *Hum Biol* 1981; 53: 181-225.
94. Sloan AW, Weir JB. Nomograms for prediction of body density and total body fat from skinfold measurements. *J Appl Physiol* 1970; 28: 221-2.
95. Black D, James WPI, Besser GM. *Obesity J R Coll Physicians London*. 1983; 17: 5-65.

96. Segal KR, Van Loan M, Fitzgerald PI, et al. Lean body mass estimation by electrical impedance analysis. A four site cross validation study. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 7-14.
97. Garrow JS, Webster J. Qutelet's index ( $W/H^2$ ) as a measure of fatness. *Int J Obes* 1985; 9: 147-53.
98. Tagliaferi M, Berselli EM, Calo G, et al. Subclinical hypothyroidism in obese patients: Relation to resting energy expenditure, serum leptin, body composition and lipid profile. *Obesity Research* 2001 ;9: 196-201.
99. Kopelman PG, Dunitz M. Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi. 1.Baskı, And yayıncılık, İstanbul; 2003.
100. Lapidus L, Bengston C, Larson B, et al. 12 year follow-up of participants in the population study of women in Gothenberg, Sweden. *BMJ* 1984; 289: 1261-63.
101. Kissebah AH, Peiris AN. Biology of regional body fat distribution and relationship to non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1989; 5: 83-109.
102. [www.proactivehealthresources.com/BIA\\_Machine\\_and\\_Sensor\\_Pad\\_Placement](http://www.proactivehealthresources.com/BIA_Machine_and_Sensor_Pad_Placement).
103. Obesity and overweight. World Health Organization (WHO); 2005. [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html)
104. Yumuk VD. National Prevalence of Obesity Prevalence of obesity in Turkey. *Obesity Reviews* 2005; Volume 6 Issue 1, Pages 9–10.
105. Hatemi H, Turan N, Arık N, Yumuk V. Türkiye obezite ve hipertansiyon taraması sonuçları (TOHTA). *Endokrinolojide Yönelişler Dergisi* 2002; 11(Ek 1): 1-16.
106. Cortez-Pinto H. Concluding remarks: metabolic syndrome, liver and HCV. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 (Suppl. 2): 83–85.
107. Kendall MD, Harmel PA. The metabolic syndrome, type 2 diabetes and cardiovascular disease: Understanding the role of insülin resistance. *Am J Manag Care* 2002; 8:635-53. ertension. *Am J Hypertension* 2004; 17: 228-32.
108. Chen CL et al. Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow-up study in Taiwan. *Gastroenterology* 2008; Jul; 135(1): 111-21.

109. Sakugawa H, et al. Clinical characteristics of patients with cryptogenic liver cirrhosis in Okinawa, Japan. *Hepatogastroenterology* 2003 Nov-Dec; 50(54): 2005-8.
110. Chen W, et al. Prevalence and predictors of obesity among individuals with positive hepatitis C antibody in a tertiary referral clinic. *Journal of Hepatology* 2008; 1-7.
111. Jehn M, Clark J, Guallar E, Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in U.S. adults, *Diabetes Care* 2004; 27: 2422–28.
112. Fernandez-Real J, Ricart-Engel W, Arroyo E, et al. Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome, *Diabetes Care* 1998; 21: 62–68.
113. Liew PL, et al. Hepatic histopathology of morbid obesity: concurrence of other forms of chronic liver disease. *Obes Surg* 2006 Dec; 16(12): 1584-93.
114. Tsai PY, et al. Association between abnormal liver function and risk factors for metabolic syndrome among freshmen. *J Adolesc Health* 2007 Aug; 41(2): 132-7.
115. Antaki F, et al. Bioelectrical impedance analysis for the evaluation of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection. *Dig Dis Sci* 2008 Jul; 53(7): 1957-60.
116. Altıparmak E, et al. Viral and host causes of fatty liver in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2005 May 28; 11(20): 3056-9.
117. Chu CM, Lin DY, Liaw YF. Does increased body mass index with hepatic steatosis contribute to seroclearance of hepatitis B virus (HBV) surface antigen in chronic HBV infection?. *Int J Obes (Lond)* 2007 May; 31(5): 871-5.
118. Su TC, Lee YT, Cheng TJ, Chien HP: Chronic hepatitis B virus infection and dyslipidemia. *J. Formos. Med. Assoc* 2004; 103: 286-91.
119. Younossi ZM, Boparai N, Price LL et al. Health-related quality of life in chronic liver disease: the impact of type and severity of disease. *Am J Gastroenterology* 2001; 96(7): 2199-205.
120. Golden J, O'Dwyer AM, Conroy RM. Depression and anxiety inpatients with hepatitis C: prevalence, detection rates and risk factors. *Gen Hosp Psychiatry* 2005; 27: 431–8.
121. Lok ASF, van Leeuwen DJ, Thomas HC et al: Psychosocial impact of chronic infection with hepatitis B virus on British patients. *Genitourin Med* 1985; 61: 279-82.

122. Kunkel EJS. MD, Kim JS. MD, Hann HW. MD, et al. Depression in Korean Immigrants With Hepatitis B and Related Liver Disease. *Psychosomatics* 2000; 41: 472-80.
123. Guida B, Laccetti R, Gerardi C, et al. Bioelectrical impedance analysis and age-related differences of body composition in the elderly. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17(3): 175–80.
124. Barbosa-Silva MC et al. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(1): 49–52.
125. Selberg O, Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur J Appl Physiol* 2002 Apr; 86(6): 509-16.
126. Pirlich M, Schutz T, Spachos T, et al. Bioelectrical impedance analysis is a useful bedside technique to assess malnutrition in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 2000; 32: 1208–15.
127. Guglielmi FW, et al. Bioelectric impedance analysis: experience with male patients with cirrhosis. *Hepatology* 1991; 13: 892–5.
128. Panella C, et al. Whole-body and segmental bioelectrical parameters in chronic liver disease: effect of gender and disease stages. *Hepatology* 1995; 21: 352–8.
129. Cabré E, et al. Reliability of bioelectric impedance analysis as a method of nutritional monitoring in cirrhosis with ascites. *Gastroenterol Hepatol* 1995; Aug-Sep; 18(7): 359-65.
130. Lukaski HC, Johnson PE, Lykken GJ, et al. Assessment of fat free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 810-817.
131. Baumgartner RN, Chumlea C, Roche AF. Bioelectric impedance phase angle and body composition. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 16-23.
132. Berneis K. & Keller U. Bioelectrical impedance analysis during acute changes of extracellular osmolality in man. *Clin Nutr* 2000; 19(5), 361-6.
133. Koulmann N, Jimenez C, Regal D, et al. Use of bioelectrical impedance analysis to estimate body fluid compartments after acute variations of the body hydration level. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32(4): 857-64.
134. Oshima Y, & Shiga T. Within-day variability of whole-body and segmental bioelectrical impedance in a standing position. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60, 938–41.

135. Graves JE, Pollock ML, Colvin AB, Van Loan M. & Lohman TG. Comparison of Different Bioelectrical Impedance Analysers in the prediction of body composition. *Am J Hum Biol* 1989; 1, 603-11.
136. Liang MT, Su HF & Lee NY. Skin temperature and skin blood flow affect bioelectric impedance study of female fat-free mass. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 221-7.
137. Khaled AM, McCutcheon MJ, Reddy S, et al. Electrical impedance in assessing human body composition: the BIA method. *Am J Clin Nutr* 1988; 47, 789-92.
138. Gallagher M, Walker KZ & O'Dea K. The influence of a breakfast meal on the assessment of body composition using bioelectrical impedance. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52(2): 94-7.
139. Maw GJ, Mackenzie IL & Taylor NA. Redistribution of body fluids during postural manipulations. *Acta Physiol Scand* 1995; 155(2): 157-63.
140. Kronik Hastalıklar, Risk Faktörleri, Sağlığın Teşviki ve Sempozyumu Kitabı. Ankara 2008; 155.