

T.C
Sağlık Bakanlığı
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Gastroenteroloji Kliniği
Klinik Şefi: Prof. Dr. Mehmet Derya Onuk

HEPATİT C ENFEKSİYONUNUN DEĞİŞİK EVRELERİNDE SERUM LEPTİN SEVİYESİ

GASTROENTEROLOJİ YANDAL UZMANLIK TEZİ
Dr. Özdal Ersoy

İstanbul 2007

İçindekiler

ÖNSÖZ	3
GİRİŞ	4
GENEL BİLGİLER	7
TARİHÇE	7
EPİDEMİYOLOJİ	7
HCV - GENEL ÖZELLİKLERİ	8
Virüsün ve genomunun yapısı:	8
Quasispecies (türümsü) yapı:	9
Genotipleri:	10
Replikasyon:	11
HCV ENFEKSİYONUNUN KLİNİĞİ	12
HCV ENFEKSİYONUNUN LABORATUVAR TANISI	14
KARACİĞER ENZİMLERİ-TRANSAMİNAZLAR:	16
KARACİĞER BİYOPSİSİ	17
HCV enfeksiyonunun histolojik özellikleri:	18
Karaciğer biyopsisi ile ilişkili problemler:	20
Karaciğer biyopsisi HCV enfeksiyonu tanısı için gerçekten gerekli mi?	22
Biyopsi yapılmaksızın sirozun ve fibrozisin öngörülmesi:	22
KARACİĞER FİBROZİSİ:	23
LEPTİN	28
Tanım:	28
Genetiği :	29
Salgılanması, resptörleri ve etki mekanizması:	29
Fonksiyonları:	31
Leptin ölçümünün tanısal bir değeri var mıdır?	32
LEPTİN VE KARACİĞER HASTALIKLARI	33
MATERYAL VE METOD	36
SONUÇLAR	38
Demografik ve biyokimyasal özellikler:	38
Karaciğer biyopsisi sonuçları ve leptin:	41
Siroz hastaların Child skorlarına göre leptin seviyeleri:	42
TARTIŞMA:	44
REFERANSLAR	50

ÖNSÖZ

Gastroenteroloji yandal uzmalık ihtisasım süresince bana her konuda doğru yolu gösteren, eğitimimde büyük emekleri geçen, bilgi ve deneyimlerinden rahatlıkla yararlanabildiğim kliniğimizin ilk şefi Sayın Mehmet Sökmen ve kliniğimizin şefliğini son 1.5 yıldır titizlikle ve başarıyla yapan, tez konumun belirlenmesi, çalışmamın yürütülmesi ve ortaya çıkan sorunların aşılmasında yardım ve katkılarını hiç esirgememiş olan Sayın Mehmet Derya Onuk'a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Gastroenteroloji yandal eğitimim boyunca hem klinik hem de endoskopi konularında yetismemde büyük katkıları olan kliniğimizin şef yardımcısı Sayın Nihat Akbayır, başasistanı Sayın Canan Alkım, uzman doktorları Sayın Levent Erdem ve Sayın Çetin Karaca'ya da teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Yandal eğitimini beraber aldığımız, 3 yıl boyunca huzurla ve büyük bir uyumla birlikte çalıştığım değerli doktor arkadaşlarım Kamil Özdil, Hüseyin Demirsoy ve Beşir Kesici'ye de, ihtiyacım olduğu her dönemde hiçbir karşılık beklemeden verdikleri büyük destekler için çok teşekkür eder, hepsine gelecekteki iş hayatlarında sonsuz başarılar dilerim.

Yandal ihtisasım süresince Gastroenteroloji kliniğimiz ve Endoskopi Ünitemizde birlikte güzel ve uyumlu günler geçirdiğim, tıbbi desteklerini hep yanımda hissettiğim tüm hemşirelerimize, yardımcı sağlık personellerimize ve tıbbi sekreterlerimize, verdikleri tüm katkılardan dolayı teşekkür ederim.

Yandal eğitimime başlamadan önce yanımda başasistan olarak huzurla çalıştığım ve kendisinden insani ve tıbbi anlamda birçok bilgiler öğrendiğim , hastanemiz 2. İç Hastalıkları Klinik Şefi Sayın Yüksel Altuntaş'a da verdiği tüm destekler için teşekkürü bir borç bilirim.

Hayatım ve tüm eğitim dönemlerim boyunca maddi ve manevi desteklerini yanımda hep hissettiğim, başarılı bir doktor olmamda tarifsiz büyük emekleri geçen çok sevgili annem, babam ve ağabeyime minnet dolu duygularımı sunarım.

Son olarak; meslektaş olmamamıza rağmen gerek iş ve gerekse özel hayatımdaki her konuda bana en büyük desteği vermiş ve hala vermekte olan biricik sevgili eşim Soyer Ersoy'a, çalışmalarım esnasında bazen istemeyerek de olsa çok az zaman ayırdığım ama bana bu konuda hep destek olmuş ve motivasyonumu artırmış olan sevgili oğullarım Berkin ve Berker Ersoy'a , yandal eğitimim boyunca göstermiş oldukları her türlü destek ve katlanmış oldukları her türlü zahmetten dolayı sonsuz tesekkür ediyorum.

Dr.Özdal ERSOY

GİRİŞ

Hepatit C, hepatotropik flavivirüs enfeksiyonunun sebep olduğu, karaciğerin akut veya kronik nekroinflamatuvar bir hastalığıdır. En sık görülen kanla bulaşan enfeksiyonlardan birisidir. Siroza ve hepatoselüler karsinomaya sebep olmaktadır ve karaciğer nakline yol açan nedenler arasında da birinci sırada yer almaktadır. Bütün dünyada akut ve kronik hepatitlerin ana nedenlerinden birisidir. Tüm dünyada yaklaşık 180 milyon kişi bu virüs ile enfektedir. Bu oran HIV enfeksiyonunun 4 katı olup gelecek birkaç yıl içerisinde HCV orijinli karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinoma (HCC)'dan ölüm oranları AIDS sonucu ölenlerden daha yüksek olacaktır (1). Hastalığa yakalananlarda bazen 20 yıl boyunca hiçbir belirti gözlenmediğinden, kişiler hastalıklarının farkına çok geç varırlar. Önümüzdeki on yılda bu hastalık nedeniyle ölenlerin ve karaciğer nakli için bekleyenlerin sayısında dramatik bir artış beklendiğinden, toplumda öncelikli bir sağlık sorunu durumuna gelme olasılığı yüksektir.

Hepatit C enfeksiyonuna rakamlarla bakıldığında, dünyada akut hepatitlerin %20'sinden, kronik hepatitlerin %70'inden, son dönem sirozun %40'ından, hepatoselüler karsinomun %60'undan ve karaciğer transplantasyonunun %30'undan sorumludur (2). Ortalama 6-8 haftalık bir kuluçka dönemini takiben ortaya çıkan akut hepatit olgularının ancak %15-20'si tam olarak iyileşmekte, geri kalan %80-85'i ise kronikleşmekte ve bunların %20-30'u da 20-30 yılda siroza ilerlemektedir (3).

Kronik hepatit C tanısı genellikle altı aydan uzun süren ALT düzeyi yüksekliği ve anti-HCV pozitifliği ile konur. Anti HCV (+) ve HCV RNA (+) vakalarda transaminazlar normal bile olsa tanı tedavi kararı için karaciğer biyopsisi yapılmalıdır (4) çünkü ALT düzeyi ile histolojik karaciğer hasarı her zaman uyumlu değildir.

Karaciğer biyopsisi, karaciğerdeki hastalık aktivitesini ve daha da önemlisi fibroz derecesini (evre) göstermektedir ve fibroz derecesi prognostik öneme haizdir. Örneğin karaciğerinde fibroz bulunmayan, yani fibrozis evresi ‘‘ 0’’ olan bir hastada hepatit C’nin siroza ilerleme riski çok azdır. Fibrozis evresi ‘‘ 4 ‘’ olanlarda ise tedaviye yanıt, fibrozis olmayanlara göre daha düşüktür. Ancak, tek başına evre 4 fibroz varlığı, geriye dönüşümsüz bir hadise değildir. Başarılı bir antiviral tedavi ile evre 4 fibrozisi olan bir hastanın evre 0’a dahi gerileyebildiği gösterilmiştir. Fibrozis ile birlikte mikrovasküleritedeki yapısal değişiklikler (örneğin şantlar) meydana gelmiş bir hastada geri dönüş, mümkün değil gibi görünmektedir. Karaciğer biyopsisi ayrıca yağlanma derecesini, safra yollarında hasar olup olmadığı ve varsa demir birikimi konusunda da fikir vermektedir (5,6).

Ancak karaciğer biyopsisi invazif bir yöntemdir ve komplikasyon riski taşır. Çeşitli serilerde %0,06-0.32 oranında komplikasyon bildirilmiştir. Komplikasyon nedeniyle %1-3 hastada hastaneye yatış gerektirir. Mortalite riski ise %0,001’dir (7). Ayrıca özellikle küçük biyopsilerde örnekleme hataları olabilmektedir ve histolojik inceleme gözlemciye bağımlı bir işlemdir (8). Bu sebeple, karaciğer hasarının değerlendirilmesinde karaciğer biyopsisi altın standard olmasına rağmen (9), invazif bir işlem olması ve komplikasyon riskleri taşıması nedeniyle karaciğer hasarının değerlendirilmesi için basit, güvenilir ve invazif olmayan başka tanı yöntemlerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur.

Günümüzde fibrozis derecesini göstermede, rutin laboratuvar testleri arasından trombosit sayısı, protrombin zamanı, aminotransferaz seviyeleri ve akut faz reaktanlarını içeren skorlamalar öne sürülmüştür (10,11). Hepatik fibrojenizi ile doğrudan ilişkili olan ve karaciğer fibrozisinin alternatif belirteçleri olarak da kullanılan serum proteinleri arasında tip III kollajenin N-terminal propeptidi,

hyaluronik asit, metalloproteinaz tip 1'in doku inhibitörü (tissue inhibitor of metalloproteinase type 1 -TIMP-1, ve YKL-40 bulunmaktadır (12).

1994 yılında ob-gen ve ürünü olan leptin proteinin Zhang ve ark. tarafından bulunuşu (13), obezite araştırmasında önemli bir aşama oluşturmuştur. İnsanlarda, beden kütle indeksi ile sirkülasyondaki leptin düzeyi arasında ilişki saptanmıştır. Ayrıca vücut yağ kütlelerinden bağımsız olarak, insülin rezistansının, artmış plazma leptin düzeyi ile bağlantılı olduğu ileri sürülmektedir (14). Son zamanlarda da kronik karaciğer hastalarında leptinin fibrojeniz üzerinde etkileri olduğu, stellat hücrelerden salınarak profibrogenik bir rol oynadığı anlaşılmıştır (15). Ayrıca, kronik hepatit C hastalarında leptin seviyeleri bazı çalışmalarda yüksek bulunmuş ve fibrozis evresinin ilerlemesi ile birlikte serum leptin değerinin de arttığı gözlenmiş (16, 17), bazı çalışmalarda ise tam tersi olarak düşük bulunmuştur (18,19).

Bu bilgiler ışığında bu çalışmadaki amacımız; normal ve yüksek transaminazlı kronik C hepatiti, HCV'ye bağlı karaciğer sirozu ve sağlıklı kontrol grubu arasında serum leptin seviyelerini tespit edip gruplar arasında fark olup olmadığını karşılaştırmak, ve serum leptin seviyelerinin , kronik hepatit C hastalarında karaciğer biyopsisi sonucunda elde edilen histopatolojik bulgular ile ilişkisini araştırmak ve sonuç olarak serum leptin seviyesinin karaciğer fibrozisini gösterebilen girişimsel olmayan bir belirteç olup olamayacağını araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

TARİHÇE

Michael Houghton Laboratuvarı'nda 1989 yılında, non-A, non-B hepatitli insanların kanları ile 1988 yılında infekte edilen şempanzelerin plazmalarından rekombinant DNA yöntemi ile HCV virüsü olarak tanımladığımız etkenin genomu klonlanmıştır. Daha sonra Flavivirüs ailesinde yer alan bu etkenin non-A, non-B olarak adlandırılan hepatit nedeni olduğu ortaya çıkmıştır ve bu etkene hepatit C virüsü adı konmuştur (20). HCV, Flaviviridae ailesinden insan flavivirüsleri ve hayvan pestivirüslerine benzemekle birlikte günümüzde ayrı bir virüs olarak ele alınmaktadır.

HCV'nin tanımlandığı günden itibaren geçen 17 yıllık sürede virüs hakkındaki bilgiler, doğal seyir, HCV'ye bağlı ekstrahepatik bulgular, tanı testleri ve tedavide büyük ilerlemeler kaydedilmiştir.

EPİDEMİYOLOJİ

Avrupa'da kronik karaciğer hastalıklarının %40-60 kadarı HCV enfeksiyonu ile ilgilidir. Kronik hastaların ilk 20 yılda siroz geliştirme riski %10-20 arasındadır. HCV'ye bağlı yılda 8000-10000 kişi ölmektedir. Karaciğer transplantasyonlarının da önde gelen sebeplerindendir. Dünya Sağlık Örgütü, HCV'yi karaciğer kanserine yol açan bir virüs olarak nitelendirmiştir. HCV bu özelliklerinden dolayı çağımızın tehlikeli virüsleri arasındadır ve bu nedenle kan vericilerinde rutin olarak tarama zorunluluğu vardır.

Dünya genelinde yaklaşık 300 milyon insanın HCV ile enfekte olduğu düşünülmektedir. Yani tüm dünya nüfusunun %3'ü kronik HCV taşıyıcısıdır. Akut hepatit enfeksiyonlarının % 20'sinin, kronik hepatitlerinin % 70'inin nedeni HCV enfeksiyonudur. Akut enfeksiyonların yaklaşık %85'inin kronikleşmesi hastalığın öneminin en önemli göstergelerinden biridir.

Enfeksiyonun prevalansı genel olarak % 3 olarak bildirilmesine rağmen bu oran ülkelere göre değişiklikler göstermektedir. HCV enfeksiyonunun sıklığı İngiltere ve İskandinavya'da % 0.01-0.1, Batı Avrupa, Kuzey Amerika, Avustralya, orta ve güney Amerika'nın bir çok bölgesi ve Afrika'nın bazı bölgelerinde % 0.2-0.5 ve Brezilya, Doğu Avrupa, Akdeniz, Orta doğu, Hindistan ve Asya'da %1-5 düzeyindedir (21, 22).

Anti-HCV pozitifliği, dünyada ortalama olarak %1 dolayındadır. Ülkemizde ise sağlıklı kişiler yada kan donörlerinde yapılan seroprevalans çalışmaları, anti HCV pozitifliğinin % 0,3-1,7 arasında değiştiğini göstermektedir (23). Ancak Türkiye için %3'e varan oranların bildirildiği (Çukurova'dan) çalışmalar da vardır (24).

HCV enfeksiyonu her yaş grubunda görülmekle birlikte yapılan çalışmaların tümünde oran, yaşla birlikte artmaktadır. Kadın/erkek : 2/1 olarak bildirilmektedir. Avusturalyada kan donörleri arasında yapılan bir çalışmada genç erişkinlerde 30-34 yaşlarında ve her iki cinsiyette prevalansta pik saptanmamıştır (25).

HCV - GENEL ÖZELLİKLERİ

Virüsün ve genomunun yapısı:

HCV yaklaşık 50 nm büyüklüğünde bir virüstür. Yapısı, genom özellikleri ve replikasyon siklusu flavivirüslere benzer. Ancak bugün hepacivirüs adı altında yeni bir grupta yer alır (20). HCV sadece insan ve şempanzelerde enfeksiyona neden

olmaktadır. Konak çeşidinin bu kadar kısıtlı olmasının nedeni bilinmemektedir. Etkili hücre kültürü olmaması nedeniyle yapısı ve replikasyon siklusu hala tümüyle anlaşılammıştır (2). Yakın zamanlarda virüsün elektron mikroskobu ile görüntülenmesi başarılı olmuştur. Virüsün üzerindeki zarfı delerek çıkan, ince dikensi yapılar taşıyan partiküller görüntülenmiştir (26). Hepatit C virüs genomu, yaklaşık 9600 nükleotid içeren pozitif polariteli, tek zincirli RNA'dır. HCV'nin pozitif duyarlı bir RNA virüsü olarak değerlendirilmesinin nedeni virionun tümüyle bir haberci (messenger) RNA(mRNA) olarak işlev görmek üzere donanmış tek sarmallı bir RNA içermesidir

Quasispecies (türümsü) yapı:

HCV'nin önemli özelliklerinden birisi, yüksek genetik heterojenlik göstermesidir. Yüksek heterojenlik, replikasyonda görev alan RNA bağımlı RNA polimeraz enziminin "kalıp okuyucu" (proofreading) aktivitesinin 3'5' ekzonükleaz düzeltici okuma etkinliğinin olmamasıyla açıklanmaktadır (27). Bu nedenle yeni sentezlenen RNA sarmallarına yanlış girmiş bazıları uzaklaştırıcı önemli bir onarım mekanizması çalışmamaktadır. Bu yüzden HCV sürekli olarak mutasyona uğramakta ve asla özdeş RNA genomlarının homojen bir topluluğu olarak in vivo bulunmamaktadır (28).

Genomun kısalığı, mutasyon oranının fazlalığı ve virüs topluluğunun genişliği enfekte kişideki virüs topluluğunun bir yada daha fazla nükleotid farklılığından oluşan birbirinden farklı virüslerin toplamı olmasına yol açmaktadır. Bunlar "*quasispecies*" (türümsü) olarak adlandırılmaktadır. HCV, genom yapısının bu özelliği sayesinde yaşadığı ortama olağanüstü bir adaptasyon sağlamaktadır. Her an bir başkasından çok az farklar taşıyan virüs toplulukları diğerlerine göre avantajlı duruma geçebilmekte, böylece o belli grup çoğalarak enfeksiyonu sürdürmede hakim olmakta ve

enfeksiyonun sürekliliği sağlanmaktadır. Bunun tipik örneği tedaviye oluşan direnç ya da bağışıklık sisteminden kaçıştır (29).

Türümsü yapı IFN tedavisine yanıtı etkileyen bir faktördür. Türümsü kompleksliğin derecesi arttıkça IFN tedavisine yanıt azalır (30). Enfeksiyonun başlangıcındaki türümsü kompleksliği, hastalığın son safhasına göre daha düşüktür. Buna paralel olarak akut HCV enfeksiyonlarının IFN tedavisine yanıtı, kronik enfeksiyonlardan daha iyidir. (27).

Genotipleri:

Tüm genom dizileri belirlenmiş HCV suşları incelendiğinde, virüsün genomu boyunca, hemen hemen tüm bölgeleri kapsayan, DNA ya da protein dizisi benzerlikleri göze çarpmış ve bunları grup ve alt gruplar halinde sınıflandırmak mümkün olmuştur. Bu sınıflandırma "*genotiplerin*" ortaya çıkmasına yol açmıştır (29).

HCV'nin 6 genotip ve 80'den fazla alt tipi mevcuttur. Genotipler 1'den 6'ya kadar rakamlarla, alt tipler ise a, b, c... gibi küçük harflerle ifade edilir. Genotip 1b'nin üç ana alt tipi (W: Worldwide, J: Japan ve NJ: Non-Japan) bulunmaktadır (31).

Tip 1a Kuzey Amerika ve Avrupa'da baskınken, Japonya, Güney ve Doğu Avrupa'da tip 1b 'ye daha sıklıkla rastlanmaktadır. Tip 2a ve tip 2b göreceli olarak Kuzey Amerika, Avrupa ve Japonya'da sıklıkla gözlenirken, tip 2c ve tip 1b'nin hiperendemik olduğu bölgelerde örneğin güney İtalya'da aseptomatik olgularda, genel toplumda belirgin olarak sıktır. Genotip 3 Güneydoğu Asya'da endemiktir ve tip 3a özellikle Avrupa ve ABD'deki damar içi uyuşturucu bağımlılarında sıktır. Genotip 4 Ortadoğu, Mısır ve Orta Amerika'da , genotip 5 Güney Afrika'da ve genotip 6 ise Hong Kong, Macao ve Vietnam'da sık olarak bulunur (32-34). Ülkemizde yapılan

çalışmalarda ise olguların %70'inden çoğunda subtip 1b'nin sorumlu olduğu gösterilmiştir, bunu genotip 1 a izlemektedir (35).

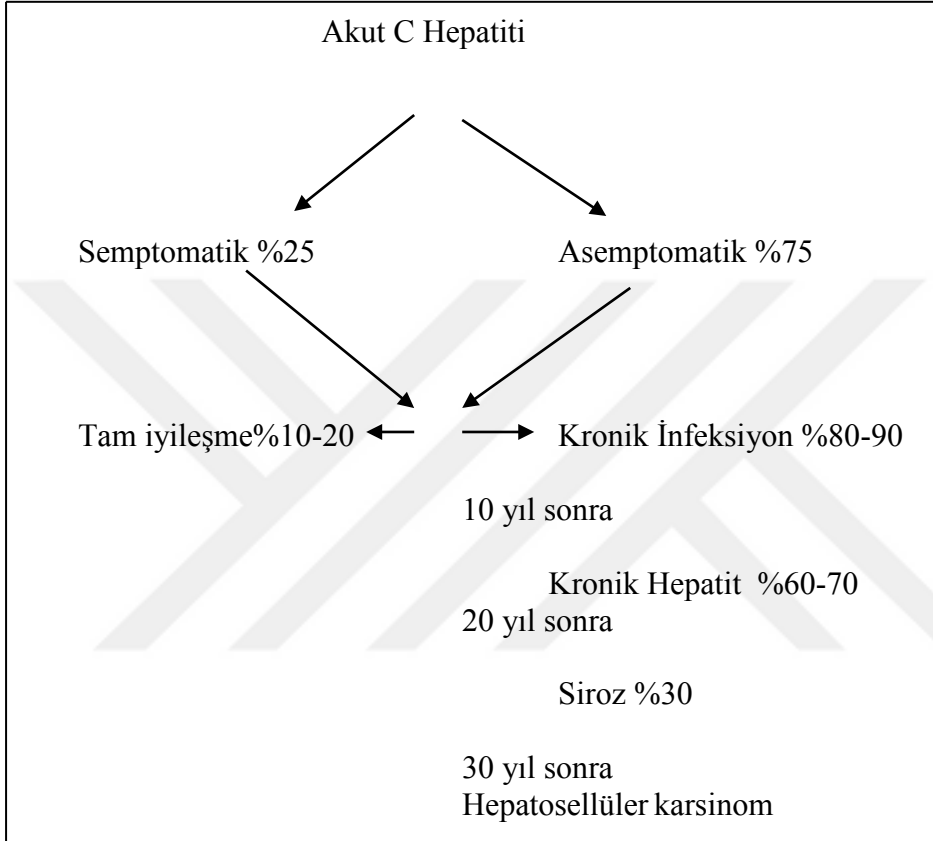
Belli genotiplerin hastalığın klinik gidişi ve tedavisi ile ilgili farklılıklar içerdikleri söylenebilir. Özellikle genotip 1b ile IFN'a dşuk düzeyde yanıt, siroz ve hastalığın uzun süreli gidişi arasında yakın bir ilişki bulunmuştur (36). Viral genotipler biyolojik etkiler açısından farklılık göstermezken antiviral tedaviye yanıt açısından önemlidir. Genotip 1'in tek başına interferon α veya ribavirin + interferon α kombine tedavisine olumsuz yanıtta sorumlu olduğu yolunda güçlü kanıtlar elde edilmiştir. Genotip 2 ve 3 ise daha olumlu yanıtlarla ilişkilidir (37).

Replikasyon:

Virüsün, hücreye bir hücre yüzey molekülüne bağlanarak girdiği düşünülmekte ve bu molekülün de çok büyük bir olasılıkla (E2'nin bağlandığı) CD81 molekülü yada LDL reseptörü olduğu sanılmaktadır (1). Virüsün tutunması ve penetrasyonundan sonra, virüsün pozitif polariteli RNA'sı nkleokapsitten sitoplazma içine salınır. Pozitif sarmallı RNA genomu mRNA olarak görev yapar ve buna karşılık negatif sarmallı RNA sentezlenir, bunlar da çok miktarda pozitif sarmallı progen sentezinde bir kalıp görevi üstlenirler. Progen RNA sentezinden sonra sentezlenen geç proteinlerin birçoğu yapısaldır ve kapsid ile zarf proteinlerini oluştururlar. Viral RNA'yı kapsidleyen virus endoplazmik retikulumu ve Golgi cisimciği dahil, membrandan E1 ve E2 glikoproteinlerini alarak zarflı bir şekilde hücrede olgun şeklini kazanır (38).

HCV ENFEKSİYONUNUN KLİNİĞİ

HCV enfeksiyonu, kronikleşmeye olan yatkınlığı ve geniş bir klinik spektrum göstermesiyle karakterizedir (Şekil 1).



Şekil 1 HCV enfeksiyonunun doğal seyri

HCV ile enfekte olan hastaların yaklaşık %85’inde kronik hastalık geliştirecektir ve akut hepatit C’nin rezolüsyonu, yalnızca %15’inde gözlenmektedir (34). Karaciğer hastalığının şiddeti, karaciğer testleri normal ve normale yakın bir karaciğer ile asemptomatik kronik enfeksiyondan, hızla siroz ve hepatosellüler karsinomaya yol açan şiddetli kronik hepatite değin geniş bir alanda değişiklik gösterir. Genellikle latent-subklinik bir enfeksiyon olarak geçirildiği (39-40) için HCV enfeksiyonunun akut dönemde tanımlanması güçtür. Erken dönemde anti-HCV

saptanamadığı için, akut hepatitten kuşkulanan hastada HCV-RNA bakılmazsa hepatit C tanısı konulamaz. Akut hepatit C'nin, belirti (ateş, karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal, halsizlik, yorgunluk, miyalji, artralji, vb.) veren ikterli olguları %25'ten azdır.

HCV'de kronikleşme veya hastalığın gelişmesi yönünden patogenez tam anlaşılmamıştır. Kronikleşen olgularda ALT düzeyi sürekli yüksek olabilirse de genellikle dalgalanmalar gösterebilir. Bazen de ALT düzeyi kalıcı olarak normal olur ve HCV-RNA'sı pozitif olan bu hastalarda da karaciğerde histolojik değişiklikler görülür. Kronik hepatit C'li hastaların çoğunda tanı tesadüfen konulmaktadır. Tanı ya kan bağıışı esnasında, ya tesadüfen saptanan serum transaminaz düzeyi yüksekliği nedeniyle yapılan tetkiklerde ya da herhangi bir nedene bağlanamayan yakınmalar nedeniyle yapılan tetkikler sonucunda konulmaktadır. Unutulmaması gereken bir konu, kronik hepatit C tanısı konulan kişi kadınsa ve serum gamaglobulin düzeyi bariz olarak yüksekse, otoimmün işaretleyicilerinin (ANA, anti-SMA, anti-LKM) istenmesi gerekir. Böyle hastaların bir kısmında otoimmün hepatit bulunabilir ve kronik hepatit C tanısı konup interferon başlanmasıyla, iyileşme bir yana alevlenme olabilmektedir (41).

Yapılan çalışmalar kronik hepatit C enfeksiyonunda siroz ve HSK gelişme durumunun sıra ile ortalama 20 ve 26 yılda olduğunu göstermektedir. Tüm kronik hepatit C olgularının yaklaşık %25'inde siroz gelişir. Bu gelişimin hızını enfeksiyonun 40 yaşın üzerinde edinilmesi, erkek cinsiyet, alkol kullanımı, HBV enfeksiyonu olması, bulaşmanın transfüzyon sonrası olması, immün süpresyonun olması artırır. HSK için bilinen en önemli risk faktörü sirozdur. Bu hastalarda her yıl için %1-5 HSK gelişme olasılığı vardır. Portal hipertansiyon gelişmemiş siroz olgularında ek bir yakınma yoktur. Dekompansasyon gelişmiş hastalarda ise diğer dekompanse

sirozlardan farklı bir belirti gözlenmez. Fizik muayenede palmar eritem, arteryel örümcek, jinekomasti, trombositopeniye bağlı ekimozlar, kas atrofisi, kollateraller, hepatosplenomegali olabilir. HSK gelişmemişse anoreksiya görülmez. Hastaların izlenmesinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemleri USG ve BT'dir.

HCV ENFEKSİYONUNUN LABORATUVAR TANISI

HCV enfeksiyonu tanısı için birçok test mevcut olmakla birlikte bunları şu şekilde sınıflandırmak uygun olur (42):

1. Tarama testleri
2. Moleküler testler
 - *Kalitatif moleküler testler
 - *Kantitatif HCV RNA testleri
3. Genotipleme testleri

1.Tarama testleri: HCV enfeksiyonunun serolojik tanısında bugün en çok kullanılan tanı yöntemi antikor aranmasıdır. EIA (enzim immün assay) HCV enfeksiyonunu saptamada kullanılan ilk konvansiyonel testtir. Ancak hala yalancı pozitiflik olguları görülmektedir. HCV için düşük riski olan hastalarda pozitif EIA sonucundan sonra doğrulama testine ihtiyaç duyulabilir. Doğrulama testi HCV proteinlerine karşı oluşan antikorları saptar ve bu teste RIBA (rekombinant immunoblot assay) adı verilir. Ancak ELISA'ya göre duyarlılığı daha azdır. RIBA'da kullanılan antijenlerden en az iki tanesine karşı pozitiflik oluşması, testin doğrulanması için yeterli kabul edilmektedir. Tek bir antijen pozitifliği "indetermine" denilen doğrulanamama durumudur (43). RIBA'in özgüllüğünün yüksek, ancak duyarlılığının düşük olması sebebiyle, günümüzde ELISA sonuçlarının RIBA ile kontrol edilmesinin doğru bir yaklaşım olmadığı görüşü ağırlık kazanmaktadır. Bu nedenle

artık RIBA, doğrulama testi olarak çok fazla kullanılmamaktadır (44). EIA ve RIBA testleri akut ile kronik hastalığı ayırt edemezler.

2. Moleküler testler: Bugün tanıda kullanıma en son giren moleküler yöntem serumda HCV-RNA miktarını saptayan RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction) testidir. Çok duyarlı bir testtir. Bu yöntem ile HCV enfeksiyonu bulaşı izleyen ilk günlerde (7-10 gün) saptanabilmektedir. Kalitatif RT-PCR testi hasta kanında HCV varlığını (viremiyi) araştırır, mililitrede 100 RNA kopyası gibi az miktarı dahi ölçebilmektedir. Kantitatif RT-PCR testi ise virüs miktarını ölçmektedir ve internasyonal ünite şeklinde sonuç vermektedir ve hastalığın prognozunu izlemek için önemli bir test oluşturmaktadır.

Diğer bir kantitatif test bDNA (branched-chain DNA) testidir. Nükleik asit değil sinyalin saptanması ve amplifikasyonu esasına dayanmaktadır. Kontaminasyona daha az duyarlı olup RT-PCR'a oranla daha yüksek virüs düzeyini saptayabilmektedir.

TMA (transcription mediated amplification) ise PCR'dan farklı bir kalitatif testtir ve mililitrede 2-5 virüse kadar ölçüm yapabilmektedir.

3. Genotipleme testleri: HCV genotiplerini saptamak amacıyla da PCR testleri bulunmaktadır. Genotip saptamanın amacı antiviral tedavinin süresini ve alınacak olası yanıt oranını belirlemektir. HCV testlerinin yorumu Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1 Hepatit C Testlerinin yorumu		
Anti-HCV	HCV RNA (PCR)	Anlamı
negatif	negatif	Enfeksiyon yok
pozitif	pozitif	Akut veya kronik enfeksiyon
negatif	pozitif	Erken enfeksiyon İmmüitesi baskılanmış hastada kronik enfeksiyon Antikor cevabı yok.
pozitif	negatif	İyileşme, geçirilmiş enfeksiyon Düşük viremili kronik enfeksiyon Yalancı-pozitif antikor varlığı Pasif olarak edinilmiş antikor varlığı

KARACİĞER ENZİMLERİ-TRANSAMİNAZLAR:

HCV hastalarının değerlendirilmesinde kullanılan karaciğer enzimleri alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) dır. Normal değerleri tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2 Normal ALT ve AST değerleri		
ALT	erkek	10 - 32 U/L
	kadın	9 to 24 U/L
AST	Her iki cinsiyet:	8 to 20 U/L

Obezite, obeziteye bağlı, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı ve kadın cinsiyeti ALT değerlerini etkileyebilmektedir (45). HCV enfeksiyonu esnasında enzimler dalgalanabilir bu sebeple bir kez normal sınırlarda ALT enzim seviyesi tespit edilmesi yeterli değildir. Karaciğer histolojisi de ALT değerleri ile ilişkili olmayabilir. Yüksek ALT seviyesi olan hastaların karaciğer biyopsilerinde, erken

histolojik evre bulguları olabilsede, bu hastaların %25- 30'nda şiddetli fibrozis, %5-10'nda da köprüleşen fibrozis ve siroz görülebilir (46). Sonuç olarak, karaciğer enzim seviyeleri karaciğer fonksiyonlarını ve karaciğer hasarının derecesini doğru şekilde yansıtmayabilirler, bu sebeple karaciğer enzimleri HCV enfeksiyonu tanısı için ne duyarlı ne de özgül testleridir.

KARACİĞER BİYOPSİSİ

Karaciğer biyopsisinin başlıca endikasyonları şunlardır:

1. Kronik viral hepatitlerin tanı ve evrelendirilmesinde,
2. Karaciğer hastalıklarında tedavi etkinliğinin araştırılmasında,
3. Alkolik ve non-alkolik steatohepatitlerin (ASH ve NASH), otoimmün hepatitlerin tanı ve evrelendirilmesinde,
4. İlaça bağlı karaciğer hasarının tanı ve derecelendirilmesinde,
5. Kolestatik karaciğer hastalıklarının (primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit) tanı ve evrelendirilmesinde,
6. Karaciğerin biyokimyasal bozukluklarının araştırılmasında,
7. Karaciğer içi kütlelerin tanısında,
8. Sistemik inflamatuvar ve granümatöz hastalıkların tanısında (47).

Karaciğer biyopsisiyle ilgili bazı konular günümüzde hala tartışmalıdır. Kronik hepatit C'de de biyopsi konusunda tartışmalar sürmektedir. Genotip 2 ve 3'te pegile interferon ve ribavirin kombinasyon tedavisine cevabın %80'lerde olduğu göz önüne alınırsa, bu olgularda biyopsinin gereksizliği düşünülebilir. Ancak ülkemizde olduğu gibi genotip 1'in hakim olduğu ve tedaviye yanıtın daha düşük olduğu ülkelerde tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmelerde biyopsi gerekli gibi görülmektedir (48).

Biyopsi karaciğerdeki hastalık aktivitesini ve daha da önemlisi fibroz derecesini (evre-stage) göstermektedir ve fibroz derecesi prognostik öneme haizdir. Örneğin karaciğerinde fibroz bulunmayan, yani fibrozis evresi 0 olan bir hastada hepatit C'nin siroza ilerleme riski çok azdır. Evre 4 olanlarda tedaviye yanıt, olmayanlara göre daha düşüktür. Tek başına evre 4 fibrozis, irreversibl bir hadise değildir. Başarılı bir antiviral tedavi ile evre 4 olan bir hastanın evre 0'a dahi gerileyebildiği gösterilmiştir. Ancak, mikrovaskülaritede yapısal değişiklikler (örneğin şantlar) meydana gelmiş bir hastada geri dönüş, mümkün değil gibi görünmektedir. Biyopsi ayrıca yağlanma derecesi, safra yollarında hasar olup olmadığı, yakın zamanda alkol kullanımının olup olmadığı ve varsa demir birikimi konusunda da fikir vermektedir (49). Karaciğer biyopsileri perkütan, transjuguler, laparoskopik ve ince iğne aspirasyonu yoluyla yapılabilir.

HCV enfeksiyonunun histolojik özellikleri:

Aktivite: Aktivite portal alanlarda mononükleer inflamatuvar hücrelerinin varlığı ve ölmüş veya ölmekte olan hepatositlerin sayısı ile belirlenir. Aktivitedeki değişiklik hastalığın ilerlemesi ile ilişkili değildir.

Fibrozis: HCV enfeksiyonundaki fibrozis cevabı değişkendir. Fibrozis siroza gidişin olası bir göstergesi sayılabilir. Hafif vakalarda fibrozis portal ve periportal alanlarda sınırlıdır. İlerlemiş vakalarda köprüleşme fibrozisi görülür. Bu tür fibrozis siroza ilerleyebilmektedir.

HCV enfeksiyonunda sıklıkla kullanılan histolojik evreleme tipleri tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3 HCV enfeksiyonunda kullanılan histolojik evreleme tipleri			
	Nekroinflamasyon	Fibrozis	Toplam Skor
Histolojik Aktivite indeksi (HAI) ⁵⁰	0 - 18	0 - 4	0 – 22
Ishak Modifiye HAI ⁵¹	0 - 18	0 - 6	0 – 24
METAVIR ⁵²	0 - 3	0 - 4	0 – 7

Karaciğer biyopsilerinin doğru ve uniform şekilde değerlendirilmesi ve raporların standardizasyonu için çeşitli sınıflandırmalar ileri sürülmüştür. Bunlar içinde en fazla kabul göreni 1981 yılında Knodell ve arkadaşları tarafından geliştirilen Knodell sınıflamasıdır. Knodell viral hepatitleri etyolojik etkeni göz önüne alıp histolojik bulguları histolojik aktivite indeksi denilen ve dört birleşenden oluşan bölüme ayırıp ve ayrıca her bir bölümü oluşturan histopatolojik değişikliklerin şiddetine göre puanlar vererek sınıflandırmıştır (50). Desmet ve arkadaşları daha sonra bu modeli daha da geliştirerek günümüzde en çok kullanılan modifiye Knodell sınıflamasını geliştirdiler (51).

METAVIR grubu tarafından öne sürülen puanlama sistemi topluluk çalışmalarında ya da tedavi çalışmalarında yardımcı olabilecek daha iyi bir gözlemci içi ve gözlemciler arası tutarlılık sağlamaktadır. HCV enfeksiyonunda, inflamasyondan ziyade fibrozisin varlığı, geriye dönüşümsüz karaciğer hastalığına doğru ilerleme olduğunun göstergesidir. METAVIR sistemi basit ve öğrenmesi oldukça kolay olan bir sistemdir (Tablo 4) (52).

Bulgu	skor
Fibrozis yok	0
Portal fibrozis	1
Hafif köprüleşen fibrozis	2
Belirgin köprüleşen fibrozis	3
Siroz	4

Karaciğer biyopsisi ile ilişkili problemler:

Karaciğer biyopsisinin avantajlarının yanında birçok önemli dezavantajları da vardır. Bu dezavantajlar, maliyet, komplikasyon gelişme riski, deneyimli sağlık çalışanına ihtiyaç duyulması, hastanın veya doktorun işleme karşı ve işlem esnasında yaşadığı stres, biyopsi materyalinin yetersiz olma olasılığı ve buna bağlı spesifik histopatolojik bulguların yetersizliğidir.

Maliyet: Amerika'da, karaciğer biyopsisi, vakanın değerlendirilmesine 1500-2000 US dolar kadar ek bir maliyet yükler.

Komplikasyonlar: Vakaların %20-50'si, işlem sonrasında şiddetli ağrıdan yakınır. Diğer ciddi komplikasyonlar (%0.57 olarak bildirilmiştir) ise; pnömotoraks, majör kanamalar, yanlılıkla böbrek yada kolon biyopsisi alınması, safra kesesi perforasyonudur. Ölüm vakaları bile bildirilmiştir (53,54).

İşlemi uygulayan kişinin özelliği: Çoğunlukla karaciğer biyopsisinin yapılması için, tedaviyi yapacak olan hekimden ayrı olarak başka bir hekime ihtiyaç duyulur (gastroenteroloji uzmanı veya radyolog) ve deneyimli spesifik hekimler her merkezde bulunmayabilir.

Hastanın stresi: Hastalar, karaciğer biyopsisi esnasında, herşey yolunda gitse bile oldukça heyecanlı ve stresli olurlar. Bu sebeple bazen, işlem öncesinde anksiyolitik

ilaçlarla premedikasyon yapmak gerekebilir (midazolam 1-2 mg IV veya lorazepam 1 mg po). Bazı durumlarda işlem sonrasında oluşan şiddetli ağrı için ek narkotik analjezi yapmak gerekebilir.

İşlemi uygulayan hekimin stresi: Yakın zamanda, Amerika'da 112 gastroenteroloji uzmanı arasında yapılan bir ankette, bu hekimlerin 1/4 ile 1/3'ünün komplikasyonlarından dolayı karaciğer biyopsisini yapmak istemedikleri bu sebeple hastaları radyoloğa gönderdikleri, %77'sinin tedavi öncesi rutin karaciğer biyopsisi yaptığı, %3.6'sının ise hiç biyopsi yapmadığı sonuçları ortaya çıkmıştır (55).

Biyopsi materyalinin miktarı: Biyopsi ile alınan karaciğer dokusu, toplam karaciğer hacminin 1/30000'nden fazla değildir. Bu kadar küçük bir parça, ancak karaciğer hasarı uniform dağılım göstermekte ise genel karaciğer hasarı hakkında bilgi verebilecektir. Fakat her karaciğer hastalığında karaciğer hasarı uniform dağılım göstermemektedir. 15 mm'lik bir biyopsi materyalinde fibrozisin doğru skorlanma olasılığı %65, 25 mm'lik materyalde ise %75 civarındadır. Ancak 15 mm'den uzun ve 6 veya daha fazla portal alanın görüldüğü biyopsi materyallerinde fibrozis hakkında daha tutarlı sonuçlar alınabilmektedir (56). Son dönemde, değerlendirmedeki eksiklikleri ve yanlışlıkları minimal düzeye indirmek amaçlı biyopsi materyalinin hem uzunluğunun hem de genişliğinin daha fazla olması gerekliliği üzerinde durulmaktadır. İnce iğne aspirasyonu ile alınan biyopsi örneğinin iç çapı 1 mm iken, radyologlar tarafından kullanılan tabanca ile alınan tru-cut biyopsi materyalinin iç çapı ise 17 mm'dir. Scheuer, viral hepatitlerde histolojik evreleme için karaciğer biyopsi materyalinin büyük olması gerekliliğini ayrıntılı şekilde özetlemiştir (57).

Histolojik bulguların yetersizliği: HCV enfeksiyonunda, biyopside görülen bulgular diğer viral yada viral olmayan karaciğer hastalıklarında da görülebilmektedir. Hatta fibrozis derecelemesi bile dikkatle yapılmalıdır. Ciddi alkol kullanımı olan veya

önceden ciddi alkol kullanmış olan hastaların biyopsilerinde de belirgin fibrozis görülebilir ve bu fibrozis yanlışlıkla HCV enfeksiyonu ile ilişkilendirilebilir, halbuki alkol de stellat hücrelerinin aktivasyonunda ve fibrozis oluşumunda önemli rol oynar.

Karaciğer biyopsisi HCV enfeksiyonu tanısı için gerçekten gerekli mi?

Günümüzde, antiviral tedavi öncesinde, klinik ve laboratuvar bulgularının yeterli bilgi verdiği düşünülmekte, karaciğer biyopsisi yapma gerekliliği de bu sebeple tartışılmaya başlanmıştır. HCV enfeksiyonunun tanısının kesinleştirilmesi için karaciğer biyopsisi gerekli değildir. Seruma dayalı testler yeterlidir ve HCV-RNA pozitifliği tanıyı doğrular. Vakaların sadece %2'sinde biyopsi ile ek tanılar konabilmektedir (58).

Biyopsi yapılmaksızın sirozun ve fibrozisin öngörülmesi:

Biyopsi yapılacak olan HCV hastalarının %29'unda siroz bulunabilmektedir (58). Bu sebeple HCV enfeksiyonunda, fibrozisi veya sirozu belirlemede karaciğer biyopsisi gibi invazif bir işlem yerine seruma dayalı indekslerin kullanılması gerekliliği gündeme gelmektedir. Fibrotest antiviral tedavinin histolojik etkilerini değerlendirmede kullanılmıştır (56). Tablo 5'de fibrozisi tespit etmede kullanılan çeşitli belirteçler görülmektedir.

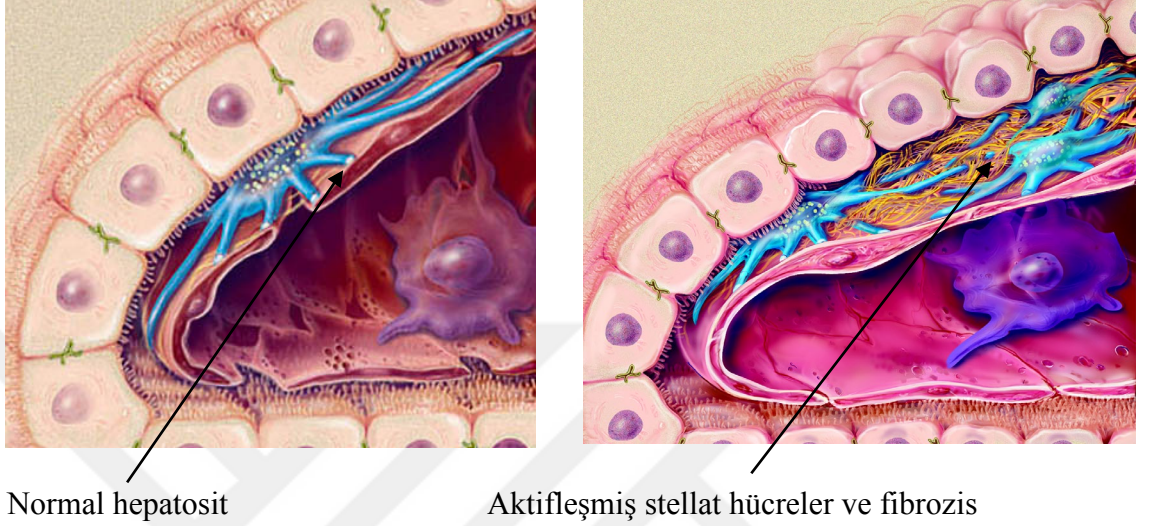
Tablo 5 Sirozun indirekt olarak değerlendirilmesi	
Sıklıkla kullanılan	Nadiren kullanılan
Hipersplenizm belirteçleri; Lökosit, trombosit, eritrosit sayıları	AST:ALT oranı
Portal hipertansiyon bulguları; asit, varisler, hepatik ensefalopati	AST:trombosit oranı
Görüntüleme yöntemleri	Haptogloblin
Cerrahi sırasında tanı	Gamma glutamil transpeptidaz
	Gamma globulin
	Bilirubin
	Apolipoprotein
	Hyaluronidaz
	Psödokolinesteraz
	Manganez superoksit dismutaz
	N-asetil- β -galaktosidaz
	Prokollajen III nucleoprotein
	Tip IV kollajen
	TIMP-1
	YKL-40
	Laminin

KARACİĞER FİBROZİSİ:

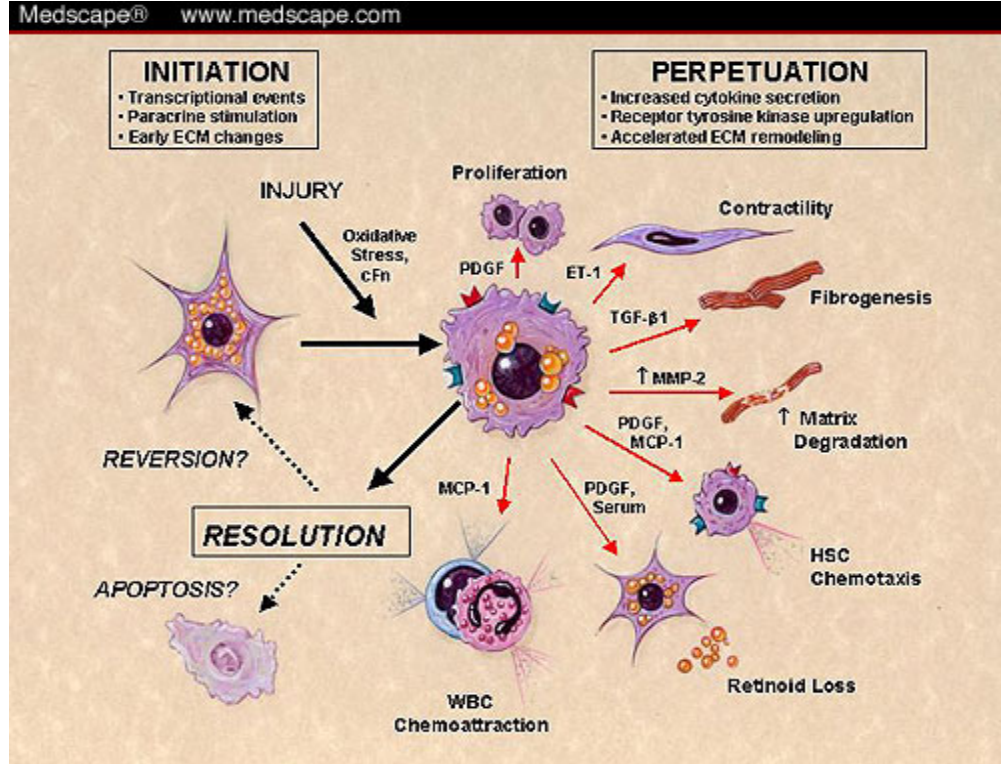
Karaciğer fibrozisi, ilerlemiş karaciğer hastalığının tedavi edilebilir bir komplikasyonudur. Fibrozisin altta yatan mekanizmalarının anlaşılması için çalışmalar yapılmaktadır. Son dönemde karaciğerdeki stellat hücrelerin fibrozisin patogenezinde önemli rol oynadığı anlaşılmıştır. Bu hücreler, karaciğer hasarı olduğunda aktive olmakta ve proliferatif ve fibrogenik miyofibroblast benzeri hücrelere dönüşmektedirler. Stellat hücrelerin aktivasyonuna neden olan uyarılar, hepatoselüler nekroz sonucunda gelişen oksidatif stres, apoptoz ve çözünebilen büyüme faktörleridir. Bazı spesifik lenfosit alt grupları da fibrojenizi uyarabilmektedir. Kısacası, stellat hücrelerdeki sinyalizasyon ve transkripsiyonel olaylar kaskadı, karaciğer hasarında oluşan fibrogenik cevabın sorumlusudur (şekil 2)

ve bu kaskad içindeki aşamaların herbiri de antifibrotik tedaviler için potansiyel hedeflerdir (şekil 3).

Şekil 2 Karaciğer stellat hücre aktivasyonu-Karaciğer fibrozisinin temel olayı



Şekil 3 Karaciğer stellat hücre aktivasyonu sırasındaki kaskad olaylar (Orijinal alıntı:Friedman SL and Arthur, *Science and Medicine*, 2002)



Hastalıklara spesifik fibrojeniz mekanizmaları da ayrı ayrı incelenmeye başlanmıştır: *hepatit C* enfeksiyonunda stellat hücreler direkt olarak aktive olabilmektedir, *alkole bağı olmayan yağlı karaciğerde* de serumdaki artmış leptin düzeyi ve stellat hücrelerden yayılan artmış leptin sinyalizasyonu fibrojenizi artırmaktadır. Yapılan yeni çalışmalarda stellat hücrelerin HCV ile enfekte olabildikleri, ve bunun aktive olmuş stellat hücreleri üzerinde bulunan CD80, LDL ve C1q reseptörleri aracılığıyla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca HCV'nin yapısal olmayan ve öz proteinlerinin stellat hücrelerin proliferasyonunu ve inflamatuvar sinyallerin oluşturulmasını uyardığı gösterilmiştir. Bunun yanında HCV proteinleri direkt olarak sinüzoidal endotel ile de ilişki içinde olabilmektedir. Fibrozis ilerlemesinin belirleyicileri hem çevresel hem de genetik faktörleri içermektedir ve fibrojenizin ilerleme hızı le bağlantılı olabilecek spesifik polimorfizmler üzerindeki çalışmalar da hızla sürmektedir. Bu çalışmalardaki esas amaçlardan biri de fibrozis evresinin ve ilerlemesinin serum testleri veya görüntüleme gibi invazif olmayan testlerle gösterebilmektir (59).

Karaciğer fibrozisi gelişimi bir hastadan diğerine büyük değişkenlikler gösterir. Virüse ilişkin faktörler ve konağa ilişkin faktörler de dahil olmak üzere karaciğer hastalığının ilerlemesini etkileyen bir çok faktör ortaya konulmuştur.

Virüse İlişkin Faktörler: Viral yük ve genotip gibi viral faktörlerin rolü halen tartışılmaktadır. Çalışmaların çoğunda serum HCV RNA düzeyleri ile karaciğer lezyonlarının şiddeti arasında bir bağlantının var olmadığı yönünde sonuçlara varılmıştır. Serum aminotransferaz düzeyleri normal ve karaciğer histolojileri normale yakın kronik enfeksiyonlu hastaların yüksek HCV RNA düzeylerine sahip olabilmeleri ilginçtir (34). Ancak serum HCV RNA düzeyleri, intrahepatik HCV replikasyonunun dolaylı bir göstergesidir. İntrohepatik HCV RNA düzeylerinin

rolünü değerlendiren araştırmalara ve HCV replikasyonunu daha iyi yansıtan ekso-iplik RNA üzerinde daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Karaciğer hastalığının patogenezinde viral genotipin etkisi halen çelişkilidir. Birçok alışmada HCV genotip 1, daha yüksek siroz ve hepatoselüler karsinom gelişme olasılığı ve daha şiddetli bir karaciğer hastalığı ile bağlantılı bulunmuştur. Ne var ki bu çalışmaların sonuçları, yaş, enfeksiyon kaynağı ve enfeksiyon süresi gibi birtakım karışık faktörler yüzünden gölgelenmektedir. İlginç bir bulgu serum ALT düzeyleri normal olan kronik hepatit C'li hastalarda genotiplerin dağılımının serum ALT yüksek olanlara kıyasla farklı olmayışıdır. Son olarak genotip karaciğer hastalığının şiddetini etkileyen önemli bir faktör gibi görünmemektedir. Yine de transplantasyon ortamındaki genotip 1b ve daha ağır bir sonuç arasındaki bağlantı gösterilmiş, ama diğer çalışmalarda doğrulanmamıştır. HCV ile karaciğer hastalığında genotipin muhtemel rolünün daha iyi belirlenmesi için çalışmalara gereksinim vardır.

Konağa İlişkin Faktörler: Karaciğer hastalığının ilerlemesiyle bağlantılı olarak immün sistem, yaş ve alkol kullanımı gibi konağa ilişkin çeşitli faktörlerin rolleri ortaya konulmuştur ancak iyi anlaşılmamıştır. Yakın dönemdeki çalışmalardan elde edilen bilgilere göre, karaciğer dokusu alıcılarından, genellikle siroz insidansı yüksek immün sistemi normal olan hastalar daha ilerleyici bir karaciğer hastalığına sahiptirler bu durumun mortalitedeki artışın sorumlusu olabileceği tartışılmaktadır (60). Bu türlü hastalarda yüksek serum HCV RNA düzeylerinin varlığı gösterilmiştir . Fibrozisteki daha hızlı ilerlemenin transplantasyon sonrası verilen immunospressif tedaviye bağlı olduğuna inanılmaktadır ve altta yatan mantık açık bir şekilde ortaya konulmamakla birlikte genel olarak immunospressif tedavinin mümkün olduğunca azaltılması önerilmektedir. Eş zamanlı HIV enfeksiyonu da bulunan immün sistem baskılanmış hasta popülasyonunda da siroza doğru ilerleme, karaciğer hastalığı

şiddetli hastalar arasında hayli değişken olmakla birlikte HIV negatif hastalardakinden daha hızlıdır. Bu popülasyonda HIV'e karşı kullanılan ilaçlar yada alkol gibi kofaktörler önemli bir rol oynayabilirler. HCV ile birlikte eş zamanlı bir başka viral enfeksiyonun varlığı, karaciğer hastalığını ağırlaştırmaktadır ve HCC riskini artırmaktadır.

Kronik hepatit C'nin gelişimini hızlandırmada alkolün zararlı etkisi iyi bilinmektedir. Alkol tüketimi fibroziste ilerlemeyi ve siroz gelişimini hızlandırmaktadır. Ek olarak aşırı alkol tüketimi daha yüksek HCC riski ile ilişkilidir. Buradaki mekanizmalar immün yanıtta değişimleri ve alkolün doğrudan toksisitesini içerebilir. Alkol alımı ile serum HCV RNA düzeyleri arasında bir ilişki gösterilmiştir, ancak bu gözlemin anlamlılığı açık değildir. Aşırı alkol tüketimi ek olarak interferon tedavisine alınan yanıtı azaltır. Bu gözlemler kronik hepatit C'li hastalara alkolden uzak durmaları gerektiğini doğrulamaktadır.

Yaş, kronik hepatit C'nin yol açtığı sonuç üzerinde etkili bir faktördür. Daha ileri bir yaşta enfekte olan hastalarda daha ağır histolojik lezyonlar bulunmakta ve bu hastalar siroza doğru daha hızlı bir ilerleme göstermektedir. Enfeksiyon esnasında yaş, gerçekten de kronik hepatit C'nin yol açtığı sonuçları etkilediği bilinen en önemli faktör gibi görünmektedir. Hastalığın patogenezi anlayabilmek için özellikle immün yanıt ve fibrozise yönelik olmak üzere bu bağlantıdan sorumlu mekanizmaların açığa kavuşturulmasının yaşamsal önemde oldukları gözükmektedir.

Aynı zamanda hormonal faktörler de rol oynayabilirler. Karaciğer hastalıkları erkeklerde daha şiddetli ve ilerleyici özellikte olmaktadır. Kronik hepatitin genç kadınlarda genellikle selim seyirli olması ve serum ALT düzeylerinde normalizasyonun serum HCV düzeylerinde anlamlı bir yükselme ile bağlantılı oluşumunun gebe kadınlarda sıklıkla gözlenmesi ilginç bulgulardır (61).

LEPTİN

Tanım:

Leptin, 1994 yılında Friedman ve arkadaşları tarafından ob (obez) farelerden klonlanarak keşfedilmesinden sonra (62) son 8-10 yıldır üzerinde en fazla araştırma yapılan hormonlardan biri olmuştur. 1996 yılında ise leptin reseptörü saptanmıştır. Yağ dokusu ve santral sinir sistemi arasındaki sinyalizasyonu sağlaması ve gıda alımı ve enerji harcanmasındaki rolü nedeniyle leptin büyük ilgi uyandırmıştır. Leptin Yunanca Leptos (ince, zayıf) kelimesinden türetilmiştir. Başlangıçta kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda, leptinin bir doyumluk hormonu olduğu, gıda alımını önlediği ve enerji harcanmasını artırdığı düşünülmüştür. Gıda alımını azaltarak kilo almayı sınırladığı ve plazma düzeylerinin vücut yağ dokusu ile paralel bir değişiklik gösterdiği saptanmıştır. Ancak son yıllardaki görüş, leptinin insanlarda bir anti-obezite ve doyumluk hormonu (satiety) olmadığı, vücut yağ rezervlerini korumak için adaptif değişiklikler yapan bir hormon olduğu şeklindedir. Leptinin gıda alımı ve enerji üzerindeki bu etkilerinden başka birçok fizyolojik olayda ve sistemler üzerinde (reproduktif sistem, anjiogenezis, hematopoiezis, immün sistem, lipid metabolizması, insülin etkisi, over fonksiyonu, sempatik aktivasyon, gastrointestinal fonksiyon, beyin gelişimi ve kemik metabolizması) etkili rol oynadığı gösterilmiştir (63).

Genetiği :

Leptin 167 amino asit içeren bir proteindir. Yapısal olarak hematopoetik sitokinlere benzeyen leptin 4 sarmal yapar. Leptinin 49 ' uncu pozisyonundaki %30' luk kısmının farklılık gösterdiği iki ayrı izomeri vardır. Leptin, helikal sitokin ailesi olan interlökin-2 (IL-2) , IL-4, granülosit koloni stimüle edici faktör (GCSF), monosit koloni stimüle edici faktör (M-CSF) ve büyüme hormonunun bir üyesi olup sarmal proteini en çok IL-2'ye benzemektedir (64). Leptini kodlayan Ob-geninin insan kromozomundaki eşdeğeri 7q31.3 lokalizasyonunda bulunan bir gendir ve DNA' sında 15 000 'den fazla baz çifti vardır. Esas olarak leptinin büyük kısmı beyaz yağ dokusunda az bir bölümü de kahverengi yağ dokusunda sentez edilip kana verilir (65). İnsan plasenta, fetüs, beyin, kalp, akciğer, mide, pankreas, dalak, ince barsaklar, kolon, iskelet kası, böbrekler ve testislerde de leptin sentez edildiği bilinmektedir. Leptin geninin ekspresyonu dokuya özgüdür. Her bölgenin dolaşımında bulunan leptin düzeyine katkısı, o bölgedeki yağ dokusunun miktarına ve metabolik özelliğine bağlıdır .

Salgılanması, reseptörleri ve etki mekanizması:

Leptin başlıca beyaz yağ dokusundan salgılanır. Plazma düzeyi vücut kütle indeksi, ve özellikle vücut yağ oranı ile büyük ilişki gösterir ve dolaşımdaki düzeyleri adipoz dokuda depo edilen enerjiyi yansıtır. Vücut yağ miktarı, leptinin plazmadaki %50-60'ından sorumlu iken diğer faktörler örneğin yaş, cinsiyet, diurnal varyasyon, hormonlar (başlıca insülin) ve sitokinler (başlıca TNF-alfa) de plazma düzeyleri üzerinde etkilidir.

Leptinin yağ dokusundan sekresyonunun nasıl düzenlendiği yeteri kadar bilinmemektedir. İnsülin leptin sekresyonunu uyarır. Ancak insanlarda insülinin leptin

sekresyonuna doğrudan akut bir etkisi yoktur. Leptin plazma konsantrasyonları yemek öncesi ve sonrası önemli bir değişikliğe uğramaz. Yani bir doyumluk hormonu değildir. Ancak yağ dokusu arttıkça plazma leptin düzeyleri artar. Açlıkta ise plazma düzeyleri azalır. Leptin kemik iliğindeki adipoz hücrelerden de salgılanır. Leptin beyaz yağ dokusundan başka insan plasentasından, mideden, overlerden, kemik iliğinden ve meme dokusu epitel hücrelerinden de salgılanmaktadır. Farelerde ayrıca iskelet kasında, hipofizde ve karaciğerde leptin üretildiği saptanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kahverengi yağ dokusunda da leptin sekresyonu olduğunu gösteren kanıtlar ortaya konmuştur. Leptin gen ekspresyonu insanlarda visceral ve subkutan yağ dokusunda farklı bulunmamıştır (66). Leptin, kadınlarda erkeklerden daha yüksek bulunur. Kadınlarda yağ dokusunun fazla olması ve erkeklerde testosteronun leptin sekresyonunu inhibe etmesi bu seks farklılığının nedenleri olarak düşünülmektedir. Yarı ömrü 25 dakikadır ve obezlerde yarı ömrü değişmez. Leptin sekresyonu menstrual siklus süresince değişikliğe uğrar. Folliküler fazda düşük iken ovulasyonda pik yapar ve luteal faz boyunca yüksek seyrederek ve menstruasyonun başlamasıyla birden plazma düzeyleri düşer. Leptin dolaşımında total ve serbest olarak bulunur. Leptin bağlayan protein veya proteinler tam olarak karakterize edilememiş olsalar da dolaşımında bulunan leptin reseptörünün leptin bağladığı gösterilmiştir (67). Leptin sekresyonu sirkadiyen değişiklik gösterir. Sabahleyin en düşüktür, öğleden sonra artmaya başlar ve gece saat 01:00- 04:00 arası pik yapar. Plazma ACTH ve kortizol düzeyiyle tersine bir varyasyon gösterir. Yani ACTH ve kortizol ile negatif bir ilişki halindedir. Gece ise LH pulsasyonlarıyla senkronize bir salınımı vardır (68). Sempatik sinir sistemi aktivasyonu leptin sekresyonunu azaltır. O nedenle feokromasitomada düşük plazma seviyeleri vardır. Soğuğa maruz kalınca bu nedenle plazma düzeyleri azalır. Leptin sekresyonu ayrıca pulsatil bir karakter gösterir. Günde

30 pulsasyon yaptığı saptanmış olup her puls 48 dakika sürer. Puls amplitüdü obezlerde zayıflara göre daha fazladır. Leptin etkisini leptin reseptörleri yoluyla gerçekleştirir. Leptin reseptörü sitokin reseptör ailesinin bir üyesidir. Toplam 6 reseptör saptanmış olsa da ancak iki tane fonksiyonu bilinen major reseptörü vardır. Bunlar ObRa (kısa form) ve ObRb (uzun form) dür. Leptin etkisini uzun reseptörleri yoluyla yapar. Kısa form (ObRa)'un leptinin kan-beyin bariyerindeki transportta rol oynadığı gösterilmiştir. Bu kısa reseptör beyindeki mikrodamarlarda da gösterilmiştir (69). Leptin reseptörüne bağlandıktan sonra diğer sitokinler gibi JAK-STAT sinyal transduserini aktive eder ve daha sonra STAT ve MAP kinaz aktivasyonu yaparak etkisini gösterir. Leptin ayrıca insülin ile beraber arkuat nukleusta fosfatidilinozitol 3 kinazı (PI3K) stimüle ederek etkisini gösterir. Obezitede hem insülin hem de leptin rezistansının olması ve her iki hormonun da bu enzim yoluyla etkisini göstermesi yeni saptanan ve çok önemli bir keşiftir.

Leptinin birçok etkisi olmasına rağmen başlıca hedef dokunun veya esas etkisinin santral sinir sisteminde olduğu düşünülmektedir. Hipotalamusta oreksijenik nöropeptidlerin örneğin NPY ve AGRP ekspresyonunu azaltarak ve anoreksiyan nöropeptidlerin örneğin POMC, alfa-MSH, CRH ve CART ekspresyonunu artırarak enerji harcanmasını artırdığı ve iştahı azalttığı ve kilo almayı önlediği düşünülmektedir.

Fonksiyonları:

Leptinin vücuttaki başlıca rolü, beyin (özellikle hipotalamus) üzerine negatif “feedback” etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişmesini engellemektir (70). Ayrıca, metabolizmanın düzenlenmesi (71), cinsel gelişim (72), üreme (73), hematopoez (74), immünite (75), gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi (76), sempatik sinir sistemi aktivasyonu (71),

anjiyogenez (77) ve osteogenezis'de (78) de çok önemli rolleri olduğu saptanmıştır.

Kısacası leptin çok fonksiyonlu bir hormondur.

Leptin ölçümünün tanısal bir değeri var mıdır?

Halen plazma leptin ölçümü, çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlarda bu hormonun rolünü anlamak amacıyla yapılmaktadır. Kişisel farklılıklar göstermesi, sirkadian ve ultradian farklılıklar göstermesi, gece ve gündüz farklı konsantrasyonlarda olması nedeniyle leptin ölçümü için en uygun zaman konusunda bir öneride bulunmak zordur. Normal konsantrasyonları da henüz belirgin değildir. Kadın ve erkeklerde farklılıklar göstermektedir. Ancak çalışmaların çoğu diğer hormonlarda olduğu gibi sabah aç karnına alınan kan örneklerinde yapılmaktadır. Sabah alınan bu kan örneklerindeki leptin bir gün önce alınan gıdanın içeriği ve miktarından etkilenebilmektedir. Ayrıca kadınlarda menstruasyon fazından da etkilenebilmektedir. Folliküler fazda düşük, luteal fazda daha yüksektir.

Yüksek plazma leptin düzeylerinin saptandığı durumlar:

- a) Obezite- leptin reseptör gen defekti
- b) Cushing hastalığı
- c) Kronik renal yetmezlik
- d) Hipertansiyon
- e) Preeklampsi
- f) Akut sepsis
- g) Hepatik hastalıklar
- h) Growth hormon yetmezliği

Düşük leptin düzeylerinin saptandığı durumlar:

- a) Genetik leptin yetmezliği (Leptin gen mutasyonu)
- b) Konjenital veya edinsel lipodistrofi

- c) Akut travma
- d) AIDS, kanser kaşeksisi, malnutrisyon, kardiyak kaşeksi
- e) Anoreksiya nervoza
- f) Aşırı atletik eğitim
- g) Fonksiyonel hipotalamik amenore
- h) Prematür yenidoğan bebekler

Plazma leptin düzeylerinde değişiklik saptanmayan durumlar:

- a) Hiper ve hipotiroidizm
- b) Polikistik over sendromu
- c) Nefrotik sendrom
- d) Tip 2 diabetes mellitus
- e) Osteoporoz

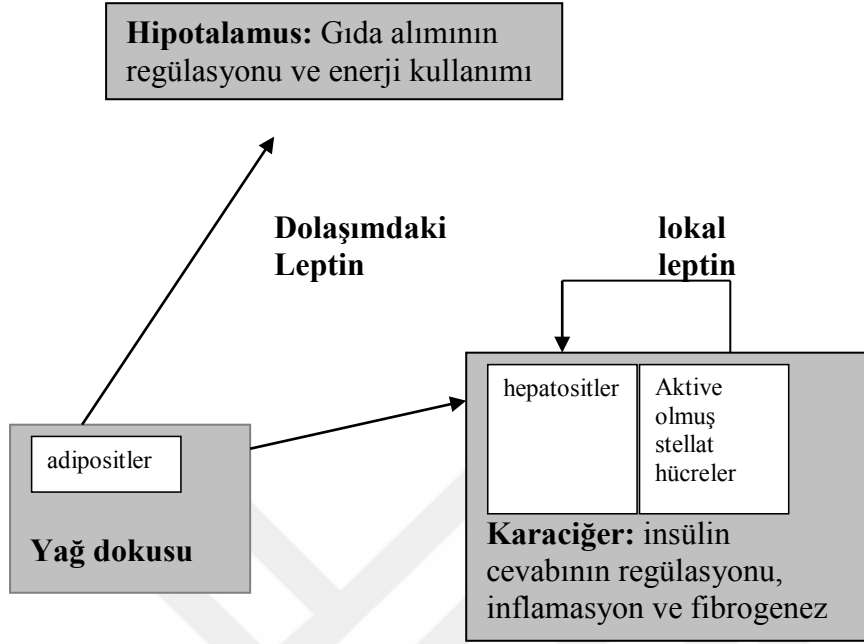
LEPTİN VE KARACİĞER HASTALIKLARI

Birçok çalışmada, leptinin hem insülin sekresyonunu hem de dokuların insüline olan duyarlılığını regüle ettiği gösterilmiştir. Hepatositlerde, leptinin insülin cevabı üzerindeki etkileri oldukça karmaşıktır. Glukoz transportunu uyarır ve insülinotropik etkisi mevcuttur. Bilinmektedir ki, leptinin karaciğerde yağ depolanmasının regülasyonunda, fibrogenezis ve inflamasyonda etkileri bulunmaktadır. Bu sebeple, obez bireylerde yüksek seviyelerde bulunan leptin, karaciğer yağlanması üzerinde de etkilidir. Hepatosteatozun steatohepatite doğru gidişinde de proinflamatuvar etkilerinden dolayı leptinin önemli rolü vardır. Leptin karaciğerde, herhangi bir hasar sonrası oluşan proinflamatuvar cevabın artmasına katkıda bulunmaktadır. Ayrıca, leptinin TNF- α , IL-6 ve IL-12'nin makrofajlardan salınımını uyardığı da gösterilmiştir (79). Leptinin aşık ar proinflamatuvar etkileri

ışığında, steatozda aktifleşen ve olan stellat hücresinin steatohepatitin başlamasına yardımcı olabileceklerini söylemek mümkündür (şekil 2).

Siroz hastalarında leptin seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (80). Bu durumun sebebi net açıklanamamakla beraber, yazarlar bu artmış leptin seviyesini, leptinin karaciğer klerensinin azalmasına bağlamaktadırlar. Diğer çalışmalarda ise siroz hastalarındaki artmış leptinin kaynağının aktive olmuş stellat hücreler olduğu söylenmektedir (15).





Şekil 4. Leptinin karaciğerdeki kaynakları ve olası etkileri

MATERYAL VE METOD

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine 2003-2006 yılları arasında takip ve tedavi amacıyla başvuran normal (15 hasta) ve yüksek (15 hasta) transaminaz düzeyli kronik hepatit C ve HCV'ye bağlı karaciğer sirozu (15 hasta) tanısı almış hastalarla ve hastanemiz kan merkezine başvurmuş, HbsAg (-) ve Anti HCV (-) olan, alkol kullanımı ve bilinen karaciğer hastalığı ve malignitesi olmayan ve hasta grubuna yaş ve cinsiyet ve BMI açısından uyan, sağlıklı kan dönerlerinden seçilmiş 15 sağlıklı gönüllü, *toplam 60 vaka*, çalışmaya dahil edildi.

1 yıl içinde en az 1 ay arayla 3 defa bakılan transaminaz değerleri normal düzeylerde bulunan, anti-HCV ve HCV-RNA sonuçları pozitif olan hastalar, *normal transaminaz düzeyli kronik C hepatiti* hastalar olarak kabul edildi. En az 6 aydır bilinen transaminaz yüksekliği olan, anti-HCV ve HCV-RNA sonuçları pozitif bulunan hastalar da *yüksek transaminaz düzeyli kronik C hepatiti* hastalar olarak kabul edildi. Hasta grubunda (toplam 45 vaka) diğer olası karaciğer hastalıkları (alkol, kronik hepatit B, Wilson hastalığı, hepatotoksik ilaç kullanımı, hemokromatoz, α -1-antitripsin eksikliği, otoimmün hepatit) ve leptin seviyelerini etkileyebilecek diğer hastalıklar (diabetes mellitus, hiperlipidemi, obezite ve alkole bağlı kronik karaciğer hastalığı) dışlandı ve ayrıca bu hastaların hiçbirinde yaşamlarının herhangi bir döneminde antiviral tedavi alma öyküsü bulunmamaktaydı.

Çalışmaya katılan her hastanın (hasta ve kontrol grubu) demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, boy, kilo) kayıt edildi ve bir gecelik açlık sonrasında alınan kanlarında aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), alkalen fozfataz (ALP), gama

glutamil transpeptidaz (GGT), albumin, total bilirubin düzeyleri ile birlikte protrombin zamanı bakıldı.

Hasta ve kontrol grubundan alınan ayrıca bir tüp kan, 3000 devirde toplam 3 dakika santrifuj edilip serumları ayrıldıktan sonra, çalışma sonunda toplu bir şekilde bakılacak olan serum leptin seviyesi için , -70 C°'de saklandı. Serumlarda leptin, ‘‘Biosource Leptin EASIA’’ kiti (Biosource-Belçika) ile EASIA (Enzyme Amplified Sensitivity Immunassay) yöntemi ile bakıldı. Kit içinde insan leptinine karşı spesifik monoklonal antikorlar mevcuttu. İşleme konan serumlarda bulunan leptin düzeyi, standard hazırlanmış doğru üzerinden yapılan interpolasyon yöntemi ile belirlendi. Referans aralığı erkek için 2.4 ± 1.1 ng/mL, kadın için 6.6 ± 3.0 ng/mL olarak alındı.

Çalışmaya katılan tüm kronik hepatit C ve normal transaminazlı C hepatitli hastalara karaciğer biyopsisi yapıldı ve karaciğer biyopsileri Modifiye Knodell Skorlama Sistemi ile değerlendirildi. Hastalar karaciğerdeki fibrozis derecesine göre hafif (evre I), orta (evre II) ve şiddetli (evre III) olarak sınıflandırıldı.

HCV'ye bağlı karaciğer sirozu tanısı biyokimyasal, serolojik ve radyolojik olarak konuldu ve her hastanın Child-Pugh skoru hesaplandı. Bu hastalara karaciğer biyopsisi yapılmadı.

SONUÇLAR

Demografik ve biyokimyasal özellikler:

Çalışmaya 26'sı kadın, 19'u erkek toplam 45 hasta alındı. Hastaların 15'i normal transaminazlı C hepatiti, 15'i kronik C hepatiti ve 15'i HCV'ye bağlı karaciğer sirozu hastasıydı. 6'sı bayan ve 9'u erkek olmak üzere toplam 15 kişi kontrol grubu olarak seçildi. (Tablo1)

Tablo 1: Hasta ve kontrol grubunun BMI, yaş ve cinsiyet dağılımı

	Hasta Sayısı	BMI	Cinsiyet (K/E)	Yaş (ortalama±standard sapma) yıl
Normal transaminazlı HCV	15	21.98±3.48	7 /8	52.68±17.99
Yüksek transaminazlı HCV	15	23.10±2.84	7/8	49.06±12.31
Karaciğer Sirozu	15	24.94±4.50	12/3	60.66±7.99
Kontrol Grubu	15	20.15±3.10	6/9	31.66±7.70

Normal transaminazlı ve yüksek transaminazlı C hepatitli hastalar ile siroz hastalarının BMI değerleri kontrol grubuna göre yüksekti ancak sadece siroz hastalarının kontrol grubu ile arasındaki BMI farkı istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0.03).

Hasta grubunun (normal transaminazlı, yüksek transaminazlı C hepatitli hastalar ve siroz hastalarının tümü) leptin seviyeleri, kontrol grubunun leptin seviyesinden oldukça yüksek bulundu, fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0.000) (Tablo 3).

Tablo 2. Serum leptin seviyelerinin hasta gruplarında farklı cinsiyetlerdeki değerleri

	Hasta sayısı	Leptin değeri
Normal transaminazlı erkek	8	23.57±12.54*
Normal transaminazlı kadın	7	21.11±20.07*
Yüksek transaminazlı erkek	8	15.22±4.45**
Yüksek transaminazlı kadın	7	21.62±11.48**
Siroz erkek	3	25.33±15.94°
Siroz kadın	12	21.11±10.50°
Tüm vakalar erkek	19	21.12±13.26•
Tüm vakalar kadın	26	23.25±13.30•

*p:0.7, **p:0.16, °p:0.32, •p:0.97.

Leptin seviyeleri hasta grubunda; kadın hastalarda erkek hastalara göre daha yüksek bulundu ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 2) ve leptin ile cinsiyet arasında bir ilişki saptanmadı. Leptin ile yaş ve BMI değerleri arasında anlamlı farklar bulundu (sırasıyla p:0.000, R:0.45, p:0.01, R:0.29).

Tablo 3 : Hasta grubu ile kontrol grubu leptin seviyeleri

	Hasta sayısı	Leptin seviyesi (ng/mL)
Hasta grubu	45	21.20±13.13
Kontrol grubu	15	3.82±2.11

Tüm grupların, biyokimyasal parametreleri ve leptin seviyeleri Tablo 4’de görülmektedir.

Tablo 4: Hasta grupları ile kontrol grubunun biyokimyasal tetkiklerinin sonuçları

(ort±SD)

	NORMAL TRANSAMİNAZLI HCV	YÜKSEK TRANSAMİNAZLI HCV	HCV'YE BAĞLI SİROZ	KONTROL
AST (U/L)	24.46±11.70	79.26±46.18	64.60±33.31	*
ALT (U/L)	26.80±12.11	98.66±54.27	51.73±24.27	*
GGT (U/L)	37.00±43.23	109.80±54.13	89.13±10.64	*
ALP (U/L)	97.14±12.11	119.46±58.85	107.60±66.96	*
T.PROTEİN (g/dL)	7.68±0.48	7.85±0.71	7.79±1.03	*
ALBUMİN (g/dL)	4.18±0.39	4.24±0.38	3.68±0.71	*
T.BİLİRUBİN(mg/dL)	0.49±0.27	0.77±0.26	1.27±0.56	*
PROT.ZAMANI (sn)	12.82±1.34	12.69±0.89	14.54±1.47	*
LEPTİN (ng/mL)	22.42±15.91	18.21±8.80	22.96±14.04	3.82±2.11

* kontrol grubunda bu değerler bakılmadı.

Normal transaminazlı C hepatitli hastaların 7'si bayan ve 8'i erkek olup yaşları 52.7 ±17.9 yıl idi. Laboratuvar tetkiklerinde AST 24.46±11.70 U/L, ALT 26.8±12.11 U/L, GGT 37.00±43.23 U/L, ALP 97.14±12.11 U/L, T. Prot: 7.68±0.48 g/dL, albumin 4.18±0.39 g/dL, T bil. 0.49±0.27 mg/dL, PTZ 12.82±1.34 sn ve leptin 22.42±15.91 ng/mL bulundu. Leptin seviyeleri değerlendirildiğinde, leptin normal transaminazlı hepatit C'li hastalarda kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksekti ve istatistiksel açıdan anlamlıydı (p:0.000). Normal transaminazlı C hepatitli hastalarda leptin düzeyi ile ALT, AST, ALP, GGT, T.Prot., albumin, T.Bil ve Prot Z. değerleri arasında korelasyon saptanmadı.

Yüksek transaminazlı kronik C hepatitli hastaların 7'si bayan ve 8'i erkek olup yaşları 49.06±12.31 yıl idi. Laboratuvar tetkiklerinde AST 79.26±46.18 U/L, ALT 98.66±54.27 U/L, GGT 109.80±54 U/L, ALP 119.46±58.85 U/L, T. Prot: 7.85±0.71 g/dL, albumin 4.24±0.38 g/dL, T bil. 0.77±0.26 mg/dL, PTZ 12.69±0.89 sn ve leptin 18.21±8.80 ng/mL bulundu. Leptin seviyeleri değerlendirildiğinde, leptin yüksek transaminazlı hepatit C'li hastalarda kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksekti ve

fark istatistiksel açıdan anlamlıydı (p:0.000), normal transaminazlı gruba göre daha düşüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.37). Yüksek transaminazlı C hepatitli hastalarda leptin düzeyi ile ALT, AST, ALP, GGT, T.Prot., albumin, T.Bil ve Prot Z. değerleri arasında korelasyon saptanmadı.

Hepatit C'ye bağlı siroz hastalarının 12'si bayan ve 3'ü erkek olup yaşları 60.66±7.99 idi. Laboratuvar tetkiklerinde AST 64,60±33.31 U/L, ALT 51.73±24.27 U/L, GGT 89.13±10.64 U/L, ALP 107.60±66.96 U/L, T. Prot: 7.79±1.03 g/dL, albumin 3.68±0.71 g/dL, T bil.1.27±0.56 mg/dL, PTZ 14.54±1.47 sn ve neopterin 22.96±14.04 ng/mL bulundu. Leptin seviyeleri değerlendirildiğinde, leptin HCV'ye bağlı siroz hastalarında kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksekti ve fark istatistiksel açıdan anlamlıydı (p:0.000). Ayrıca kronik C hepatiti (hem normal hem de yüksek transaminazlı) hasta grubu ile karşılaştırıldığında da leptin seviyesi, siroz hasta sı grubunda daha yüksekti ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (normal transaminazlılarla karşılaştırıldığında p:0.89, yüksek transaminazlılarla karşılaştırıldığında p:0.33). Siroz hastalarında leptin düzeyi ile ALT, AST, ALP, GGT, T.Prot., albumin, T.Bil ve Prot Z. değerleri arasında korelasyon saptanmadı.

Karaciğer biyopsisi sonuçları ve leptin:

Normal transaminazlı C hepatitli hastaların biyopsilerindeki fibrozis derecesi değerlendirildiğinde 13 vakada (%86.7) evre 1 (ortalama HAI skor 4.8), 2 vakada (%13.3) evre 2 (ortalama HAI skor 7) fibrozis saptandı (Tablo 4). Hem evre 1 hem de evre 2 fibrozis saptanan vakaların leptin seviyeleri, leptinin normal serum seviyesinden yüksekti. Leptin seviyesi evre 1 fibrozisde, evre 2 fibrozise göre daha yüksek bulundu ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.09). Biyopsi evresi ile leptin seviyesi arasında anlamlı bir korelasyon da saptanmadı.

Tablo 4: Normal transaminazlı C hepatitli hastaların fibrozis evrelerinin ve leptin seviyelerinin dağılımı

Fibrozis derecesi	Hasta Sayısı n(%)	HAİ	Leptin Seviyesi (ng/mL)
Hafif fibrozis(evre 1)	13 (%86.7)	4.8	23.60±16.84
Orta Fibrozis (evre 2)	2%13.3	7	14.75±2.05

Yüksek transaminazlı C hepatitli hastaların biyopsilerindeki fibrozis derecesi değerlendirildiğinde 9 vakada (%60) evre 1 (ortalama HAİ 7 ± 2.0), 2 vakada(%13.3) evre 2 fibrozis (ortalama HAİ ortalaması 9.50 ± 0.70) ve 4 vakada (% 26.7) evre 3 fibrozis (ortalama HAİ ortalaması: 9.75 ± 2.5) bulundu (Tablo 5). Leptin seviyeleri ile fibrozis evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 5: Yüksek transaminazlı kronik hepatit C hastalarında fibrozis derecesi ve neopterin düzeyleri

Fibrozis derecesi	Hasta sayısı n(%)	HAİ	Leptin seviyesi (ng/mL)
Hafif fibrozis evre 1	9 (%60)	7 ± 2.0	18.51 ± 11.03
Orta fibrozis evre 2	2 (%13.3)	9.50 ± 0.70	15.40 ± 1.41
Şiddetli fibrozis evre 3	4 (%26.7)	9.75 ± 2.5	18.95 ± 5.47

Siroz hastalarının Child skorlarına göre leptin seviyeleri:

Siroz hastaları, Child evrelerine göre değerlendirildiğinde 7'si (% 46.7) Child A (ortalama skor 5), 6'sı (% 40) Child B (ortalama skor 7.3), 2'si(%13.3) Child C (ortalama skor 10) idi (Tablo 6). Leptin seviyeleri tüm Child evrelerinde benzer seviyelerde bulundu, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklar yoktu.

Tablo 6 : Siroz hastalarının Child evrelerine göre ortalama Child skorları ve leptin seviyeleri

	Hasta sayısı n(%)	Ortalama skor	Leptin seviyesi (ng/mL)
Child A	7 (%46.7)	5	24.35±15.80
Child B	6 (%40)	7.3	20.28±14.84
Child C	2 (%13.3)	10	26.10±9.33

TARTIŞMA:

Leptinin obezite patogenezindeki ilişkisini inceleyen pekçok çalışma bulunmaktadır ancak kronik hastalıklara eşlik eden negatif enerji dengesizliği durumlarındaki rolü henüz tam anlaşılamamıştır (81,82,83). Bu kronik hastalıklardan birisi de kronik karaciğer hastalıklarıdır, çünkü bu hastalıklarda da normal vücut yapısından, ciddi, kronik yetersiz beslenme ve düşük vücut yağına kadar geniş bir yelpazede beslenme bozuklukları görülebilmektedir. Buradan yola çıkarak leptinin kronik karaciğer hastalığındaki yeri ve önemi son 10 yıldır birçok çalışmanın hedef konusu olmuştur. Kronik karaciğer hastalıkları arasında önemli yeri olan HCV'ye bağlı kronik hepatitte ve sirozda beslenme bozuklukları yanında, karaciğer histopatolojisinde sıklıkla steatoz görüldüğü için ve leptinin de steatoz ve steatohepatit patogenezinde önemli rolünün olabileceği düşünüldüğü için, HCV enfeksiyonlarında serum leptin seviyelerine bakılması daha bir önem kazanmıştır. Ayrıca, leptinin karaciğer fibrogenezinde rol oynadığı öne sürülmüş ve bu sebeple karaciğerde fibrozisi belirlemede, karaciğer biyopsisi yapılmaksızın, girişimsel olmayan bir fibrozis belirteci olup olmayacağını araştıran çalışmalar yapılmıştır. Ancak, literatürde bu konu ile ilgili birbiri ile çelişen birçok çalışma bulunmaktadır. Bu sebeplerden yola çıkarak planladığımız bu çalışmada, HCV'ye bağlı kronik C hepatiti (normal veya yüksek transaminazlı olanlar) ve siroz tanıları (farklı Child skoruna sahip) konulan hastalarda serum leptin seviyeleri incelendi ve sağlıklı kontrollerdeki leptin seviyeleri ile karşılaştırıldı. Ayrıca kronik C hepatiti olan hastaların karaciğer biyopsilerinden elde edilen fibrozis evreleri ve siroz vakalarının da Child skorları ve evreleri ile de serum leptin seviyeleri karşılaştırıldı. Ayrıca

çalışmamızın ilginç bir yönü daha bulunmaktaydı; leptin seviyeleri transaminaz seviyesinin hem normal hem de yüksek olduğu HCV'ye bağlı kronik hepatit hastaları arasında da karşılaştırıldı. Literatürde bu şekilde bir karşılaştırmanın yapıldığı bir çalışma henüz bulunmamaktadır.

Steatoz, HCV enfeksiyonunda sıklıkla karşılaşılan bir histolojik lezyondur (84,85) ve bu durum hiperlipidemi, diabet, obezite, ilaçlar ve alkol alımı gibi birçok değişik steatojenik faktörler tarafından etkilenir. Leptin de yağ depolanmasında önemli rolü olan bir hormondur (86) ve karaciğerdeki steatoz gibi histolojik değişikliklerde aracı olabileceği öne sürülmektedir (87,88). Bu bilgiler ışığında; kronik hepatit C hastalarında leptinin steatoz ve fibrozis üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalarda, hasta seçerken serum leptin seviyelerini etkileyebilecek olan faktörlerin dışlanması gerekliliğinin önemi ilk kez Giannini ve ark.'nın 2000 yılında yaptığı çalışmada vurgulanmıştır (18). Bu sebeplerden dolayı, çalışmaya aldığımız hastaların seçiminde, steatoz varlığını ve leptin değerlerini etkileyebileceğinden dolayı, karaciğerde olası yağ birikimine sebep olabilecek faktörlerin olmamasına dikkat edildi, ancak çalışmamızda steatoz yokluğu görüntüleme yöntemleri ile desteklenmedi.

Çalışmamızda en belirgin sonuç, serum leptin seviyelerinin; hem HCV'ye bağlı *normal* transaminazlı kronik hepatiti olan, hem HCV'ye bağlı *yüksek* transaminazlı kronik hepatiti olan ve hem de HCV'ye bağlı sirozu olan tüm hasta grubunda, sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek seviyede olmasıydı. Literatürde serum leptinin HCV'ye bağlı kronik hepatit C hastalarında yüksek olduğunu bildiren yayın sayısı gün geçtikçe artmaktadır (16, 17,89-92). Piche ve ark. kronik hepatit C hastalarında buldukları yüksek serum leptin seviyelerini; 2002 yılında yaptıkları çalışmada bu hastalarda sıklıkla görülen yorgunluk semptomu ile,

2004'de yaptıkları çalışmada da karaciğer fibrozisinin şiddeti ile ilişkilendirmişlerdir (89, 16). Crespo ve ark. da kronik C hepatiti olanlarda plazma leptin ve TNF- α düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek ve karaciğerdeki fibrozis derecesi ile ilişkili olduğunu söylemişlerdir (90). Zografos ve ark, kronik B ve C hepatiti hastalarında kontrollere göre yüksek buldukları serum leptin seviyelerinin interferon tedavisi ile düştüğünü ve IFN- α 'nın leptin üretiminin potansiyel inhibitörü olabileceğini göstermişlerdir (91). Eguchi ve ark. ise kronik C hepatiti hastalarında yüksek serum leptin seviyelerinin antiviral tedavi ile alınacak yanıt üzerinde negatif prediktör olduğunu öne sürmüşlerdir (92). Liu ve ark. da, HCV'ye bağlı kronik C hepatiti, sirozu ve hepatoselüler kanseri olan Çinli hasta gruplarında, serum leptin seviyelerinin kontrollere oranla daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (93). Ancak kronik C hepatiti olan hastalardaki yüksek serum leptin seviyesini açıklayan mekanizmalar hala net anlaşılamamıştır ve bu hastalarda görülen inflamasyon, anormal yağ metabolizması ve hepatik steatoz gibi faktörlerin rol oynadıkları düşünülmektedir. Bu çalışmaların ve leptinin karaciğerdeki fizyopatolojisi ile ilgili bilgilerin aksine, literatürde kronik karaciğer hastalarında serum leptin seviyesini sağlıklı kontrollerden daha düşük bulmuş olan çalışmalar da mevcuttur. Giannini ve ark. kronik C hepatitli hastalarda leptin seviyelerini kontrol grubundaki seviyelere ile benzer bulmuş ve leptinin bu hastalarda karaciğerdeki steatozun ve fibrozisin şiddeti ile ilişkisinin olmadığını öne sürmüştür (18). Testa ve ark ise kronik hepatiti ve sirozu olan hasta gruplarında serum leptin seviyelerini kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük tespit etmişlerdir ve bu durumu virüslere bağlı kronik karaciğer hastalarında görülen azalmış enerji alımı veya kullanımına bağlı olarak oluşan negatif enerji dengesinin yağ dokusundan leptin sekresyonunu azalttığı şeklinde yorumlamışlardır(94). Literatürdeki farklı sonuçlardan anlaşılacağı gibi kronik hepatit

C hastalarındaki leptin mekanizması ve serum seviyesi hala tartışmalı bir konudur.

Çalışmamızda tüm hasta gruplarında serum leptin seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek bulduysa da, leptin seviyesi kronik C hepatiti hastalarında, alt grupları olan normal transaminazlı ve yüksek transaminazlı hastalar arasında farklı seviyelerde bulunmadı. Literatürde bu konu ile ilgili çalışma bulunamadı ve bu durum, leptinin transaminaz seviyelerinden bağımsız hareket ettiği, hepatosit hasarı ile doğrudan ilişkili olmadığı şeklinde yorumlandı. Bunun yanında, çalışmamızdaki siroz vakalarında leptin seviyeleri kronik hepatit vakalarındakinden daha yüksek gözlemlendi ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ve bu durum hasta gruplarındaki vaka sayısı azlığına bağlandı. Literatürde, Testa ve ark.'nın yaptığı çalışmada, 52 HCV'ye bağlı siroz vakasındaki leptin seviyeleri, 40 HCV'ye bağlı kronik hepatit vakalarındaki seviyelerden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (94). Greco ve ark.'nın yaptığı çalışmada da post-hepatit siroz vakalarında serum leptin seviyeleri, kontrole göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ancak bu vakalarda Child skoru ilerledikçe leptin seviyesinin giderek düştüğü gözlemlenmiştir ve bu gözlemlerini karaciğer yetersizliği ve /veya portal hipertansiyon şiddeti arttıkça yani siroz ve Child skoru ilerledikçe artan malnütrisyon derecesi ve yağ kütlesi azalmasına bağlamışlardır (19). Bu çalışmada ise, HCV'ye bağlı sirozu olan ancak farklı Child skorlarına sahip toplam 15 hastada leptin seviyeleri farklı child skorlarında benzer seviyelerde bulunmuştur. Literatür ile uyumsuz gibi görünen bu sonuç, yine vaka sayısındaki azlık ile açıklanabilir.

Çalışmamızda hasta grubunda bulduğumuz serum leptin seviyelerindeki yükseklik özellikle kadın hastalarda erkek hastalara göre daha belirgindi ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Literatürde de serum leptin seviyelerinin hem normal popülasyonda hem de kronik hepatit hastalarında kadınlarda

daha yüksek olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (95-99). Hatta Ma ve ark. aynı BMI'lerine sahip olan erkek ve kadınlarda leptinin kadınlarda daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (100). Leptin seviyesinin cinsiyetlere göre farklılık göstermesi, her iki cinsten vücuttaki yağ dağılımının aynı olmaması ve leptin üzerinde östrojen ile progesteronun indükleyici androjenin baskılayıcı etkilerinin olmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızdaki bir diğer amaç da, kronik C hepatiti hastalarında leptinin fibrozis evresi ile olan ilişkisini araştırmaktır ve sonuç olarak ister normal ister yüksek transaminazlı olsun tüm kronik C hepatiti olan hastalarda leptin seviyelerinin fibrozis evresi ile ilişki göstermediği gözlemlendi, farklı evrelerde fibrozis saptanan hastalarda serum leptin seviyeleri birbirlerine benzer seviyelerde bulundu. Bu bulgumuz leptinin karaciğer fibrozisinde karaciğer stellat hücrelerden salındığı ve fibroze bu şekilde katkıda bulunduğu şeklindeki patogenez bilgilerini ve fibrozis seviyeleri ile serum leptin seviyeleri arasında anlamlı bağlantılar bulunan literatür sonuçlarını (16, 101) desteklememekte idi ancak çalışmamızdaki hastalar tartışmanın başında da değinildiği gibi leptin seviyesini etkileyebilecek ve steatozu artırabilecek faktörlerden mümkün olduğu kadar arındırılmıştı. Kronik C hepatitinde, steatozun da fibrozis ile yakından ilişkili olduğu düşünülecek olursa (102), vakalarımızdaki karaciğerdeki fibrozis evreleri ile leptin salınımı arasındaki ilişki yokluğu hasta seçimindeki titizlikten yani hastalarda steatoza sebep olabilecek diğer yandaş hastalıkların hasta seçerken dışlanmasından kaynaklanmış olabilir. Hourigan ve ark. kronik C hepatiti vakalarında yaptıkları çalışmada, steatoz varlığında artan vücut kütle indeksinin fibrozis evresini artırdığını bulmuşlardır(102). Giannini ve ark'nın kronik C hepatiti olan hastalar üzerinde yaptığı çalışmada da leptin seviyelerinin fibrozis şiddetini etkilemediği, ancak HCV viral yükünün bu konuda önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Görülüyor

ki, bu tartışmalı konunun açıklığa kavuşması için standart histolojik steatoz tanımlamalarının kullanıldığı, konaktaki vücut kompozisyonu, insülin seviyeleri ve karaciğer biyopsisi materyalinin yeterliliği gibi faktörlerin doğru olarak belirlendiği prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak , HCV'ye bağlı kronik hepatit ve siroz gelişmiş hastalarda leptin seviyeleri, sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ancak karaciğerdeki fibrozis evreleri ile siroz hastalarının Child skorları ile serum leptin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bağlantılar bulunmadı. Bu sebeple, kronik C hepatiti olan vakalarda karaciğer fibrozisini göstermede serum leptin seviyesi ölçümünün, girişimsel karaciğer biyopsisinin yerine kullanılması şimdilik çok uygun gözükmemektedir.

REFERANSLAR

- 1) Manns MP, Mc Hatchison JG, Gordon SL, et al. Peginterferon alfa 2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65
- 2) Sherlock S, Dooley J. Hepatitis C Virus. *Diseases of the Liver and Biliary System*. Eleventh edition 2002; 305-316.
- 3) Strader DB, Wright T, Thomas DL, et al. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2004;39:1147-71.
- 4) Alberti A, Morsica G, Chemello L, et al. Hepatitis C viremia and liver disease in symptom-free individuals w.th anti-HCV. *Lancet* 1992;340:697-8.
- 5) Altıparmak E. Karaciğer biyopsisi. *Viral Hepatit 2005*. Viral Hepatitle Savasim Dernegi 2005; 176-9.
- 6) Dienstag JL. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(5):152-60.
- 7) Thampanitchawong P, Piratvisuth T. Liver biopsy: complications and risk factors. *World J Gastroenterol*. 1999;5:301-4.
- 8) Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. 2002. Sampling error and intra-observer variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97:2614-18.
- 9) Afdhal, N.H., and Nunes, D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1160-74.
- 10) Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, et al.. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;357:1069-75.

- 11) Forns, X, Ampurdanes S, Llovet JM, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002; 36:986–92.
- 12) Fontana RJ, Lok AS. Noninvasive monitoring of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36:S57–S64.
- 13) Zhang Y, Proenca R, Maffei M et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.
- 14) Ergun A. Leptin. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 1999;19:130-6.
- 15) Potter JJ, Womack L, Mezey E, et al. Transdifferentiation of rat hepatic stellate cells results in leptin expression. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;244:178-82.
- 16) Piche T, Vandebos F, Abakar-Mahamat A et al. The severity of liver fibrosis is associated with high leptin levels in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2004;11:91-6.
- 17) Tungtrongchitr R, Treeprasertsuk S, Ei NN et al. Serum leptin concentrations in chronic hepatitis. *J Med Assoc Thai* 2006;89:490-9.
- 18) Giannini E, Ceppa P, Botta F et al. Leptin has no role in determining severity of steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Am Gastroenterol* 2000;95:3211-7.
- 19) Greco AV, Mingrone G, Favuzzi A, et al. Serum leptin in post-hepatitis liver cirrhosis. *J Hepatol* 2000;33:38-42.
- 20) Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, et al. *Hepatitis C Virus. Principles and practice of infectious diseases. Fifth edition volume 2*, 2000; 1737-42.
- 21) WHO. Global surveillance and control hepatitis C. *J Viral Hepatology* 1999;6:35-47.

- 22) Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. Geographic differences and temporal trends. *Semin Liv Dis* 2000;20:1-16.
- 23) Mıstık R, Balık İ. Türkiyede viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. *Viral hepatit 2001*. 2001:10-55
- 24) Çakaloğlu Y. Hepatit C virüsü enfeksiyonu (C hepatiti): epidemiyoloji-patogenez-klinik-tedavi. "Viral Hepatit '94". Ed: K. Kılıçturgay. *Viral Hepatit Savaşım Derneği, Tayt Ofset, İstanbul, 1994; 191-235*.
- 25) Akkız H. Epidemiyoloji ve korunma. *Viral Hepatit 2003* 1. baskı, İstanbul: Karakter Color AŞ, 2003:199-221.
- 26) Kaito M, Watanabe S, Tsukiyama-Kohara K et al. Hepatitis C virus detected by immunoelectron microscopic study. *J Gen Virol* 1994;75:1755-60.
- 27) Forns X, Purcell RH, Bukh J. Quasispecies in viral persistence and pathogenesis of hepatitis C virus. *Trends in Microbiol* 1999; 7:402-10.
- 28) Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Hepatit C virüsü. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Cilt 2. Nobel Tıp Kitabevleri* 2002; 1377-96.
- 29) Türkoglu S. Hepatit C virüsü: Viroloji ve seroloji. *Viral Hepatit 2003. Viral Hepatitle Savaşım Derneği* 2003; 186-198.
- 30) Farci P, Strazzera R, Alter HJ, et al. Early changes in hepatitis C viral quasispecies during interferon therapy predict the therapeutic outcome. *Proc National Academy of Sciences USA* 2002; 99:3081-86.
- 31) Nakano I, Fukuda Y, Katano Y, et al. Interferon responsiveness in patients infected with hepatitis C virus 1b differs depending on viral subtype. *Gut* 2001; 49:263-7.

- 32) McOmish F. Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey. *J Clin Microbiol* 1994;32:884-92.
- 33) Guadagnigo V. Prevalance, risk factors and genotype distribution of hepatitis C virus infection in the general population: a community-based survey in southern Italy. *Hepatology* 1997;26:1006-11.
- 34) Pawlotski JM, Tsakiris L, Roudot-Thoroval F et al. Relationship between hepatitis C virus genotypes and sources of infection in patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 1995; 171:1607-10.
- 35) Türkoğlu S. *Viroloji ve Seroloji*: Ed: Kılıçturgay K, Badur S. Viral hepatit 2001 İstanbul: 182-92.
- 36) Nousbaum JB, Pol S, Nalpas B, et al. Hepatitis C virus type 1b infection in France and Italy. *Ann Intern Med* 1995; 122:161-8.
- 37) Farci P, Shimoda A, Coiana A. The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies. *Science* 2000;228:339-44.
- 38) Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji. Şemsettin Ustaçelebi, Hakan Abacıoğlu, Selim Badur 2004 Güneş Kitabevi bölüm 11.
- 39) Şentürk H, Canbakan B, Yıldırım B. Hepatit C, Gastroenterolojide Klinik Yaklaşım. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyumu 2004;38:151-7.
- 40) Dökmeci A, Sarıoğlu M. Hepatit C virüs enfeksiyonu ve tedavisi. *Modern Tıp Seminerleri*. Güneş kitabevi 2001; 12:81-106.
- 41) Alberti A, Chemello L, Benvegno L. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31(1):17-24.

- 42) Etiz N, Türkoglu S. Viral hepatitlerin tanısında kullanılan testler ve standardizasyon. Viral Hepatit 2005. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2005; 128-50.
- 43) Pilot J, Dubreuil P. Are blotting tests (Riba, western-blot...) still useful as markers of hepatitis C virus infection? J Hepatol 1995; 23(1):103-5.
- 44) Badur S. HCV tanı ve tedavisinde laboratuvarın optimizasyonu. Çapa Gastroenterohepatoloji Günleri. İstanbul Medikal Yayıncılık 2004; 167-69.
- 45) Prati D, Taioli E, Zanella A, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. Ann Intern Med. 2002;137:1-10.
- 46) Koff JM, Younossi Z, Reddy KR et al. Debate: hepatitis C with normal liver enzymes: to treat or not to treat. Am J Gastroenterol. 2004;99:972-6.
- 47) Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. N Eng J Med 2001; 344(7):495-500.
- 48) Dienstag JL. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. Hepatology 2002; 36(5):152-60.
- 49) Şentürk H, Canbakan B, Yildirim B. Hepatit C. Gastroenterolojide Klinik Yaklaşım. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyumu 2004;38:151-7.
- 50) Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic hepatitis. Hepatology. 1981;1:431-5.
- 51) Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol. 1995;22:696-9.

- 52) Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996;24:289-93.
- 53) McGill DB, Rakela J, Zinsmeister AR, et al. A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology* 1990;99:1396-400.
- 54) Cadranet JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). *Hepatology* 2000;32:477-81.
- 55) Muir AJ, Trotter JF. A survey of current liver biopsy practice patterns. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:86-8.
- 56) Poynard T, McHutchison J, Manns M, et al. Biochemical surrogate markers of liver fibrosis and activity in a randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin. *Hepatology* 2003;38:481-92.
- 57) Scheuer PJ. Liver biopsy size matters in chronic hepatitis: bigger is better. *Hepatology* 2003;38:1356-58.
- 58) Saadeh S, Cammell G, Carey WD, et al. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;33:196-200.
- 59) Friedman S. Mechanisms of disease: mechanisms of hepatic fibrosis and therapeutic implications. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2004;1:98-105.
- 60) Gonzalez-Peralta RP, Davis GL, Lau JY. Pathogenetic mechanism of hepatocellular damage in chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1994;21:255-9.
- 61) Marcellin P. Hepatitis C: Clinical spectrum of the disease: *J Hepatol* 1999;31 (Suppl. 1):9-16.

- 62) Leroy P, Dessolin S, Villageois P, et al. Expression of ob gene in adipose cells. Regulation by insulin. *J Biol Chem.* 1996;271:2365-8.
- 63) Flier JS . Leptin expression and action : new experimental paradigms . *Proc Natl Acad Sci* 1997 ; 94: 4242-45.
- 64) Rock FL, Altmann SW, Van Heek M, et al. The leptin haemopoietic cytokine fold is stabilized by an intrachain disulfide bond. *Horm Metab Res* 1996; 28:649-652
- 65) Bjorbaek C, Kahn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59:305- 31.
- 66) Lonngqvist F, Wennlund A, Arner P. Relationship between circulation leptin and peripheral fat distribution in obese subject. *Int J Obes Relat Metab Dis* 1997; 21 : 255-60.
- 67) Bates SH, Myers MG Jr. The role of leptin receptor signaling in feeding and neuroendocrine function. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 447-52.
- 68) Sinha MK, Orhannesian JP, Heiman ML. Nocturnal rise of leptin in lean, obese and NIDDM subjects. *J Clin Invest* 1999; 97: 1344-7.
- 69) Rahmouni K, Haynes WG. Leptin signaling pathways in the central nervous system: interactions between neuropeptide Y and melanocortins. *Bioassays* 2001; 23: 1095-9.
- 70) Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 269:540-3.
- 71) Kamohara S, Burcelin R, Halaas JL, et al. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature* 1997; 389: 374- 7.

- 72) Magni P, Vettor R, Pagano C, et al. Expression of a leptin receptor in immortalized gonadotropin-releasing hormone-secreting neurons. *Endocrinology* 1999;140:1581- 5.
- 73) Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet* 1996;12: 318- 20.
- 74) Bennet BD, Solar GP, Yuan JO, et al. A role for leptin and its cognate receptor in haematopoiesis. *Curr Biol* 1996; 6:1170- 80.
- 75) Lord GM, Matarese G, Howard JK, et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998; 394: 897-901.
- 76) Bado A, Levasseur S, Le Marchand-Brustel Y, et al. The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998; 394: 790-3.
- 77) Bouloumie A, Dresler HCA, Lafontan M. Leptin, the product of the Ob gene, promotes angiogenesis. *Circ Res.*1998;83:1059- 66.
- 78) Iwaniec UT, Heaney RP, Cullen DM, et al. Leptin increases the number of mineralized bone nodules in vitro. *J Bone Miner Res* 1998;13: 2-12.
- 79) Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J* 1998;12:57-65.
- 80) McCullough AJ, Bugianesi E, Marchesini G, et al. Gender-dependent alterations in serum leptin in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1998;115:947-53.
- 81) Ferron F, Considine RV, Peino R et al. Serum leptin concentrations in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa and non specific eating

- disorders correlate with the body mass index but are independent of the respective disease. *Clin Endocrinol* 1997;46:289-93.
- 82) Toth MJ, Gottlieb SS, Fisher ML, et al. Plasma leptin concentrations and energy expenditure in heart failure patients. *Metabolism* 1997;46:450-3.
- 83) Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW et al. Increased plasma leptin concentration in end stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:847-50.
- 84) Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, et al. Host and disease-specific factors affecting steatosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998;29:198-206.
- 85) Giannini E, Cepaa P, Botta F, et al. Steatosis and bile duct damage in chronic hepatitis C: Distribution and relationships in a group of Northern Italian patients. *Liver* 1999;29:1215-9.
- 86) Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science* 1996;274:1185-8.
- 87) Kaplan LM. Leptin, obesity, and liver disease. *Gastroenterology* 1998;115:997-1001.
- 88) Tobe K, Ogura T, Tsukamoto C, et al. Relationship between serum leptin and fatty liver in Japanese male adolescent university students. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3328-35.
- 89) Piche T, Gelsi E, S Schneider M, et al. Fatigue is associated with high circulating leptin levels in chronic hepatitis C. *Gut* 2002;51:434-9.
- 90) Crespo J, Rivero M, Fabrega E et al. Plasma leptin and TNF-alpha levels in chronic hepatitis C patients and their relationship to hepatic fibrosis. *Dig Dis Sci.* 2002 ;47:1604-10.

- 91) Zografos TA, Rigopoulou EI, Liaskos C et al. Alterations of leptin during IFN-alpha therapy in patients with chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 2006;44:848-55.
- 92) Eguchi Y, Mizuta T, Yasutake T et al. High serum leptin is an independent risk factor for non-response patients with low viremia to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2006;124:556-60.
- 93) Zheng-Wen Liu, Ni Zhang, Qun-Ying Han, et al. Correlation of serum leptin levels with anthropometric and metabolic parameters and biochemical liver function in Chinese patients with chronic hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2005;11:3357-62.
- 94) Testa R, Franceschini R, Giannini E, et al. Serum leptin levels in patients with viral chronic hepatitis or liver cirrhosis. *J Hepatol* 2000;33:33-7.
- 95) Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, et al. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3424-27.
- 96) Nagy TR, Gower BA, Trowbridge CA, et al. Effects of gender, ethnicity, body composition, and fat distribution on serum leptin concentrations in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2148-52.
- 97) Ostlund RE Jr, Wang JW, Klein S, et al. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3909-13.
- 98) Havel PJ, Kasim-Karakas S, Dubuc GR, et al. Gender differences in plasma leptin concentrations. *Nat Med* 1996; 2: 949-50.
- 99) Saad MF, Damani S, Gingerich RL, et al. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 579-84.

- 100) Ma Z, Gingerich RL, Santiago JV et al. Radioimmunoassay of leptin in human plasma. *Clin Chem* 1996;45:699-701.
- 101) Romero-Gomez M, Castellano-Megias VM, Grande L, et al. Serum leptin levels correlate with hepatic steatosis in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2003 ;98(5):1135-41.
- 102) Hourigan LF, Macdonal GA, Purdie D et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999;29:1215-9.

