

**T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK HEPATİT B İNFEKSİYONLU HASTALARDA  
METABOLİK SENDROM PREVALANSI VE METABOLİK  
SENDROMUN KARACİĞER FİBROZİSİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr.Fatma GÜR**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Cem AYGÜN**

**ELAZIĞ  
2011**

**DEKANLIK ONAYI**

Prof. Dr. İrfan ORHAN

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Emir DÖNDER

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Cem AYGÜN

**Danışman**

\_\_\_\_\_

**Uzmanlık Tez Değerlendirme Jüri Üyeleri**

..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde büyük katkıları olan başta tez danışmanım desteklerini esirgemeyen kıymetli hocam Doç. Dr. Cem AYGÜN başta olmak üzere, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Emir DÖNDER ile diğer saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. İbrahim Halil BAHÇECİOğLU, Prof. Dr. Ayhan DOğUKAN, Prof. Dr. Ahmet IŐIK, Prof. Dr. Hüseyin ÇELİKER, Doç. Dr. Mehmet YALNIZ, Doç. Dr. Bilge AYGEN, Doç. Dr. Emin Tamer ELKIRAN, Doç. Dr. Yusuf ÖZKAN, Doç. Dr. S. Süleyman KOCA, Yrd. Doç. Dr. Ulvi DEMİREL'e teşekkür ederim.

Yine, uzmanlık eğitimi aldığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev alan tüm meslektaşlarıma ve çalışanlarına, hayatımın her aşamasında desteklerini esirgemeyen çok kıymetli anneme, babama, kızkardeşlerime ve sonsuz sabrı, anlayışı, hayatımdaki varlığı için Sertaő CAN'a en içten duygularıyla teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

Kronik HBV infeksiyonunda metabolik sendromun prevalansı ve karaciğerin ciddi histolojik lezyonları üzerine olası etkisi yeterince çalışılmamıştır. Bu çalışmanın amacı, Fırat Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Kliniği'nde takip edilmekte olan kronik hepatit B'li hastalarda metabolik sendrom prevalansını saptamak ve metabolik sendromun karaciğer fibrozisi üzerine etkisini değerlendirmektir.

Fırat Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Bilim dalı kliniği ve polikliniğine Şubat-Haziran 2011 tarihleri arasında başvuran ve kronik hepatit B tanısı ile takip edilen 109 hasta değerlendirildi. Tüm hastalarda demografik ölçümler (arteryal kan basıncı, bel çevresi, vücut ağırlığı) , hepatit belirteçleri, tam kan sayımı, biyokimya, insülin, karaciğer histopatolojisi bakıldı. Metabolik sendrom varlığı her hasta için NCEP-ATP III kriterleri kullanılarak değerlendirildi.

Kronik hepatit B infeksiyonu nedeni ile takip edilen 109 hasta arasında metabolik sendrom pozitifliği % 22 (24/109) olarak saptandı. Hastaların yaş ortalaması  $40.95 \pm 12.2$  idi. Eşlik eden metabolik sendromu tesbit edilen hastaların (n=24) demografik ölçüm değerleri (VKI, bel çevresi, sistolik ve diyastolik tansiyon arteryal), ALP, trigliserid, HDL-K arasında metabolik sendrom negatif hastalara (n=85) göre istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlendi. Hemoglobin, T.protein, albumin, PTZ-INR, AST, ALT, GGT, LDL-K, T.bilirubin arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmedi. Karaciğer biyopsi örneklerinin değerlendirilmesinde, metabolik sendrom pozitif hastalar ile metabolik sendrom negatif hastalar arasında histolojik aktivite indeksi(HAI) açısından istatistiksel olarak anlamlı yüksek farklılık saptandı (sırasıyla  $9.67 \pm 2.94$  ve  $8.39 \pm 2.69$   $p=0.047$ ). Ayrıca karaciğer biyopsi örnekleri fibrozis evresi açısından değerlendirildiğinde, metabolik sendrom pozitif hastaların metabolik sendrom negatif hastalara göre ortalama fibrozis skoru istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla  $3,08 \pm 1.47$  ve  $2,32 \pm 0.86$   $p=0.002$ ).

Kronik hepatit B infeksiyonunda metabolik sendrom varlığı nadir değildir ve karaciğer fibrozisini arttıran bir faktör olarak görünmektedir.

Metabolik sendrom kronik hepatit B den bağımsız olarak karaciğerdeki fibrozis ile ilişkili olabilir. Metabolik sendromun kronik hepatit B hastalarında erken tanınması ve eşlik eden bozukluklara yönelik tedavilerin uygulanması hastalar için faydalı olacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Kronik hepatit B, metabolik sendrom, fibrozis

## **ABSTRACT**

### **THE PREVALENCE OF METABOLIC SYNDROME AMONG CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS AND ITS IMPACT ON LIVER FIBROSIS**

In chronic hepatitis B virus (HBV) infection, the prevalence of metabolic syndrome and its possible impact on the severity of liver histological lesions have not been adequately studied yet. The aim of this study was to determine the prevalence of metabolic syndrome among patients who were admitted to Firat University Gastroenterology Clinics for chronic HBV infection. Furthermore, it was also aimed to evaluate the possible relationship between metabolic syndrome and liver fibrosis.

A group of 109 chronic HBV infected patients who were admitted to Firat University Gastroenterology Clinics between Feb-July 2011, was investigated for the study.

Demographic parameters such as arterial blood pressure, waist circumference, weight, height and hepatitis markers, blood chemistry values were determined in all patients. MetS criteria [according to the Third Report of the National Cholesterol Education Expert Panel on Detection, evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (NCEP-ATPIII)], were evaluated for the study subjects. Of 109 chronic HBV patients, 24 were metabolic syndrome positive (% 22) and 85 were metabolic syndrome negative (% 78). The mean age of patients was  $40.95 \pm 12.2$  (between 18 and 78 years). The patients with metabolic syndrome had significantly higher ALP, triglycerides, HDL and increased demographic parameters (blood pressure, waist circumference, BMI). In histopathologic examination of liver biopsy specimens metabolic syndrome positive patients had been found to have higher mean histologic activity index and fibrosis score when compared to metabolic syndrome negative chronic HBV patients ( $9.67 \pm 2.94$  and  $8.39 \pm 2.69$   $p=0.047$ ;  $3,08 \pm 1.47$  and  $2,32 \pm 0.86$   $p=0.002$  respectively).

Metabolic syndrome is frequently seen among chronic HBV patients and appears to be associated independently with severe fibrosis. The patients

with chronic hepatitis B and metabolic syndrome may benefit from early diagnosis and therapeutic interventions.

**Key words:** Chronic hepatitis B, metabolic syndrome, fibrosis.

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>viii</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>xi</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>xii</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Hepatit B Virus İnfeksiyonu	2
1.1.1. Tanımı ve Tarihçe	2
1.1.2. Viroloji	2
1.1.2.1. Viral replikasyon	6
1.1.3. Epidemiyoloji	7
1.1.4. Bulaşma Yolları	10
1.1.5. Patogenez	11
1.1.5.1. HBV mutantları	13
1.1.5.2. Basal core promoter/ precore ve core bölgesinde izlenen mutasyonlar	14
1.1.5.3. X bölgesinde izlenen mutasyonlar	15
1.1.5.4. Zarf bölgesinde izlenen mutasyonlar	15
1.1.5.5. Polimeraz bölgesinde izlenen mutasyonlar	15
1.1.6. Klinik Seyir	16
1.1.6.1. Akut HBV infeksiyonu klinik bulguları	16
1.1.6.2. Kronik HBV İnfeksiyonu Klinik Bulguları	18
1.1.7. Tanı	21
1.1.7.1. Serolojik tanı yöntemleri	21
1.1.7.2. Moleküler tanı yöntemleri	24
1.1.8. Tedavi	25
1.1.9. Korunma	30

1.2. Metabolik Sendrom	32
1.2.1 Tanım	32
1.2.2. Epidemiyoloji	34
1.2.3. Risk faktörleri	35
1.2.4. Patogenezi	35
1.2.4.1. İnsülin direnci	36
1.2.4.2. Obezite ve artmış bel çevresi	39
1.2.4.3. Aterojenik dislipidemi	40
1.2.4.4. Hipertansiyon	42
1.2.4.5. Proinflamatuvar sitokinler	42
1.2.5. Klinik Tanı	43
1.2.6. Tedavi	48
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>51</b>
2.1. Gereç	51
2.2. Yöntemler	52
2.2.1. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü	52
2.2.2. Serolojik Parametrelerin Ölçümü	52
2.2.3. Biyopsilerin Değerlendirilmesi	53
2.2.4. İstatistiksel Analizler	53
<b>3. BULGULAR</b>	<b>54</b>
3.1. Çalışma grubunun demografik özellikleri	54
3.2. Kronik hepatit B enfeksiyonu tanısı olan hastalarda metabolik sendrom prevalansı	54
3.3. Metabolik sendrom olan ve olmayan kronik hepatit B’li hastaların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması	55
3.4. Metabolik sendrom pozitif ve negatif kronik hepatit B’li hastaların karaciğer histolojisi açısından karşılaştırılması	58
3.4.1. HAI’si ve fibrozis evrelerinin karşılaştırılması	58
3.4.2. Yağlanma açısından karşılaştırılması	59
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>61</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>69</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>81</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> HBV Genleri ve sentezledikleri proteinlerin özellikleri	5
<b>Tablo 2.</b> İnterferon tedavisinin kontrendikasyonları	27
<b>Tablo 3.</b> Metabolik sendrom WHO tanı kriterleri	44
<b>Tablo 4.</b> Metabolik sendrom ATP III kriterleri	45
<b>Tablo 5.</b> Metabolik Sendrom AACE Tanı Kriterleri	46
<b>Tablo 6.</b> ATP III'deki antihiperlipidemik tedavi için hedef LDL değerleri ve yaşam tarzı değişikliği (YTD) ve antihiperlipidemik tedavi için referans değerleri	47
<b>Tablo 7.</b> Kronik HBV hastalarında metabolik sendrom sıklığı ve cinsiyete göre dağılımı	54
<b>Tablo 8.</b> Metabolik sendrom (+) ve (-) hastaların demografik özellikleri.	55
<b>Tablo 9.</b> Metabolik sendrom (+) ve (-) hastaların biyokimyasal özellikleri.	56
<b>Tablo 10.</b> Metabolik sendrom negatif ve pozitif hastaların histopatolojik özellikleri	58
<b>Tablo 11.</b> Kronik hepatit B'li hastaların metabolik sendrom açısından fibrozis evrelerine göre dağılımı	59

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b> HBV'nin temel yapısı	3
<b>Şekil 2.</b> HBV genomu organizasyonu ve sentezlenen RNA'lar	4
<b>Şekil 3.</b> HBV yaşam döngüsü	9
<b>Şekil 4.</b> HBV replikasyonunun şematik gösterimi	9
<b>Şekil 5.</b> Akut ve kronik hepatit B belirteçlerinin hastalık boyunca seyri.	22
<b>Şekil 6.</b> Kronik hepatit B infeksiyonunda metabolik sendrom prevalansı.	54
<b>Şekil 7.</b> Tip 2 DM (+) hastaların karaciğer fibrozis evrelerine göre dağılımı	56
<b>Şekil 8.</b> İnsulin direnci saptanan hastaların karaciğer fibrozis evrelerine göre dağılımı	57
<b>Şekil 9.</b> İnsulin direnci saptanmayan hastaların karaciğer fibrozis evrelerine göre dağılımı	57
<b>Şekil 10.</b> Karaciğer biyopsi sonuçlarına göre yağlanma oranları	59
<b>Şekil 11.</b> Metabolik sendrom pozitif hastalardaki yağlanma oranı	59

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>AACE</b>	: American College of Endocrinology
<b>AKŞ</b>	: Açlık kan şekeri
<b>Alb</b>	: Albumin
<b>ALP</b>	: Alkaleen fosfataz
<b>ALT</b>	: Alanin aminotransferaz
<b>AST</b>	: Aspartat aminotransferaz
<b>ATP-III</b>	: Adult treatment panel
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>CTL</b>	: Sitotoksik T lenfosit
<b>DK</b>	: Dakika
<b>DM</b>	: Diyabetes mellitus
<b>EGIR</b>	: European group for study of insulin resistance
<b>ELISA</b>	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
<b>GFH</b>	: Glomerüler filtrasyon hızı
<b>GGT</b>	: Gama glutamil transpeptidaz
<b>GİS</b>	: Gastrointestinal Sistem
<b>HAI</b>	: Histolojik aktivite indeksi
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>HBV</b>	: Hepatit B virusu
<b>Hct</b>	: Hematokrit
<b>HCV</b>	: Hepatit C virusu
<b>HDL</b>	: High Dansity Lipoprotein
<b>HDV</b>	: Hepatit D virusu
<b>HIV</b>	: İnsan immün yetmezlik virusu
<b>HOMA-IR</b>	: Homeostasis Model Assesment-insülin direnci
<b>HRS</b>	: Hepatorenal sendrom
<b>HSK</b>	: Hepatosellüler karsinom
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>IDF</b>	: International diabetes federation
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>INF</b>	: İnterferon

<b>KHB</b>	: Kronik hepatit B
<b>KHD</b>	: Kronik hepatit D
<b>KVH</b>	: Kardiovaskuler hastalık
<b>LDH</b>	: Laktat dehidrogenaz
<b>LDL</b>	: Low Dansity Lipoprotein
<b>METSAR</b>	: Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
<b>MHC</b>	: Majör histolojik uyumluluk kompleksi
<b>NASH</b>	: Non-alkolik steatohepatit
<b>NCEP-ATP III</b>	: National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>OGTT</b>	: Oral Glukoz Tolerans Testi
<b>PAI-1</b>	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü 1
<b>PCR</b>	: Polimer zincir reaksiyonu
<b>PEG-IF</b>	: Pegile interferon
<b>PG E2</b>	: Prostaglandin E2
<b>Pg RNA</b>	: Pregonomik RNA
<b>PHT</b>	: Portal hipertansiyon
<b>Plt</b>	: Platelet
<b>PMNL</b>	: Polimorfonükleer lökosit
<b>PPAR-<math>\alpha</math></b>	: Peroxisome proliferators-activated receptors- $\alpha$
<b>PPAR<math>\gamma</math></b>	: Peroxisomal proliferator-activated receptor gamma
<b>PTZ</b>	: Protrombin zamanı
<b>RAS</b>	: Renin-anjiotensin sistemi
<b>RIA</b>	: Radyoimmunoassay
<b>RT</b>	: Revers transkriptaz
<b>SAAG</b>	: Serum-asit-albumin gradiyenti
<b>SBP</b>	: Spontan bakteriyel peritonit
<b>SREBP</b>	: Sterol Regulatory Element-Binding Protein
<b>SYA</b>	: Serbest yağ asidi
<b>T.bil</b>	: Total bilirubin
<b>TGF-<math>\beta</math>1</b>	: Transforming growth factor beta 1

<b>TNF</b>	: Tümör nekroz faktörü
<b>Tprot</b>	: Total protein
<b>TG</b>	: Trigliserid
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>VLDL</b>	: Very Low Dansity Lipoprotein
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık rgt

## 1. GİRİŞ

Hepatit B virüsü (HBV) hepadnavirüs ailesinden hepatotropik, çift sarmallı bir DNA virüsüdür ve birden fazla antijen ihtiva eder (HBsAg, HBcAg, HBeAg). HBV' ye bağlı hepatitte karaciğer hücrelerindeki hasarın immün mekanizmayla oluştuğu gösterilmiştir. Temel bulaşma kaynağı taşıyıcı veya akut hastalığı olan kişilerin kan içeren vücut sıvıları olup, diğer vücut sıvıları ve sekresyonlarda potansiyel bulaşma kaynağı olarak kabul edilir (1). Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu günümüzde kullanılan yeni tanı ve korunma yöntemlerine rağmen kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinomun gibi potansiyel advers etkileri olup yüksek morbidite ve mortalite oranı ile tüm dünyada hala yaygın ve önemli bir sağlık problemidir. Dünya genelinde yaklaşık iki milyar kişinin HBV enfeksiyonu ile karşılaştığı, bunların 400 milyonunda kronik enfeksiyona yol açtığı bilinmektedir (1, 2). Kronik hepatit B doğal seyri değişken ve karmaşıktır ve halen çok iyi anlaşılammıştır. Klinik veriler hastalığın ilerleyişini etkileyen faktörlerin anlaşılması tedavi planlanması için önemlidir (3).

Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar ve Tip 2 diyabet gelişmesi ile ilişkili olarak, bozulmuş glukoz ve insülin metabolizması, obesite, dislipidemi, ateroskleroz, hipertansiyon gibi ortak etyopatogenezi paylaştıkları düşünülen risk faktörlerinin bir araya gelmesi ile oluşan proinflamatuvar, protrombotik bir durumdur. Metabolik sendrom son yüzyılda gittikçe önem kazanmış olup, gelişmiş ülkelerde kardiyovasküler mortalitede ve morbiditede önemli rol oynayan nedenlerden biri olmuştur (4).

Metabolik sendrom, prokoagulan duruma yol açan koagülasyon/ fibrinolitik sistem anomalileri ile birlikte seyreder. Bu durumda plazmada prokoagulan ve antikoagulanların düzeylerinde değişme meydana gelmektedir. Metabolik sendromun kronik hepatit B hastalarında hepatik fibrozise etkisi henüz net aydınlatılmamıştır (5, 6).

Sedanter yaşam tarzı ve yanlış beslenme alışkanlığının giderek yaygınlaşması nedeniyle metabolik sendrom prevalansında artış saptanmıştır. Bu çalışmada kronik hepatit B'li hastalarda metabolik sendrom prevalansı ve karaciğer fibrozisi üzerine etkisini araştırdık.

## **1.1. Hepatit B Virus İnfeksiyonu**

### **1.1.1. Tanımı ve Tarihçe**

Hepatit B virusu (HBV) Hepadnaviridae ailesi, Orthohepadnavirus genusunda yer alan, kısmen çift sarmallı, replikasyon siklusunu primer olarak karaciğerde gösteren (hepatotrop) bir virus olup akut/ kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomun en önemli nedenlerinden birisidir. Tüm dünyada her sene global olarak izlenen 530.000 hepatosellüler karsinom olgusunun 316.000'inin HBV ile ilişkili olduğunu bilinmektedir. Dünyada yaklaşık 2 milyar insan hepatit B virusu ile karşılaşmış olup, seropozitifdir (bağışıklık gelişmiş veya enfekte) (1, 2).

Viral hepatit ilk olarak milattan önce 5. yüzyılda tanımlanmış; Hipokrat epidemik (infeksiyöz) sarılığı tarif etmiş ve tarih boyunca özellikle savaşlar olmak üzere afet dönemlerinde birçok sarılık salgını görülmüştür. Bu salgınların çoğu muhtemelen hepatit A virusuna bağlı olduğu halde HBV'nin epidemik bulaşı kan ve kan ürünlerinin kullanımının yaygın olduğu yerlerde gözlenmeye başlamıştır. 1947'de Mac Callum infeksiyöz hepatit için "Hepatit A" ve serum hepatiti için "Hepatit B" tanımlamasını kullanmıştır (3, 7).

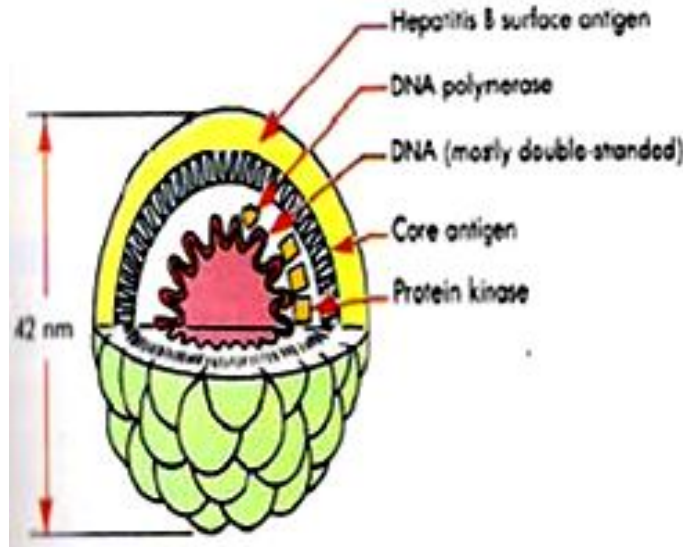
Hepatit B virusu, 1965 yılında Blumberg ve ark. (2) tarafından "Avustralya (Au) Antijeni" olarak tanımlanan bir serum proteini olarak rapor edilmiştir. Bunu takiben 1970 yılında tüm virionun elektron mikroskopik görüntüleri saptanarak HBV'nin esas infeksiyöz partikülü olan 42 nm büyüklüğündeki Dane partikülleri ile 22 nm'lik sferik ve 22x 100-200 nm büyüklüğündeki filamentöz partikülleri de elektron mikroskopunda tesbit edilmiştir. Sonraki yıllarda değişik çalışmalarda virusun genomik yapısı ve proteinleri karakterize edilmiştir. HBV genom organizasyonu, doku tropizmi ve replikasyon stratejisi açısından prototip üyesi olduğu Hepadnaviridae ailesi içinde sınıflandırılmıştır. Hepatit B virusu Hepadnaviridae ailesi içinde insanlarda infeksiyon oluşturan tek tür olup 3200 nükleotidden oluşan genomik yapısı nedeni ile tüm hayvan DNA virüsleri içinde en küçük olanıdır (2, 3, 8).

### **1.1.2. Viroloji**

Hepatit B virusu, revers transkriptaz enzimini kodlayarak RNA aracısı üzerinden replike olup bu özelliğinden dolayı diğer DNA viruslerinden farklılık göstermektedir. Viral genom; yaklaşık 3200 nükleotidden meydana gelen oldukça

küçük, kısmen çift (~ % 70), kısmen de tek iplikli (~ % 30) çembersel DNA'dan oluşur. Virus ikozahedral bir kapsid içerisinde bulunmakta olup bunun dış kısmında da üç farklı formda yüzey antijenini taşıyan lipid yapılı zarfa sahiptir. Bu lipid zarfa sahip olmasına rağmen HBV eter, düşük pH, ısı, dondurma ve çözmeye oldukça dirençlidir. Bu özellikler virusun kişiden kişiye bulaştaki etkinliğine katkıda bulunur ve dezenfektanlara karşı direncini sağlar. Hepatit B virusunun yapısını araştırmak amacıyla; akut ve kronik hepatit hastalarının serumları ultrasantrifugasyon işlemi takiben yapılan elektron mikroskobik incelemelerde büyüklük, yapı ve miktar gibi özellikler açısından birbirine benzemeyen üç farklı viral partikül varlığı saptanmıştır:

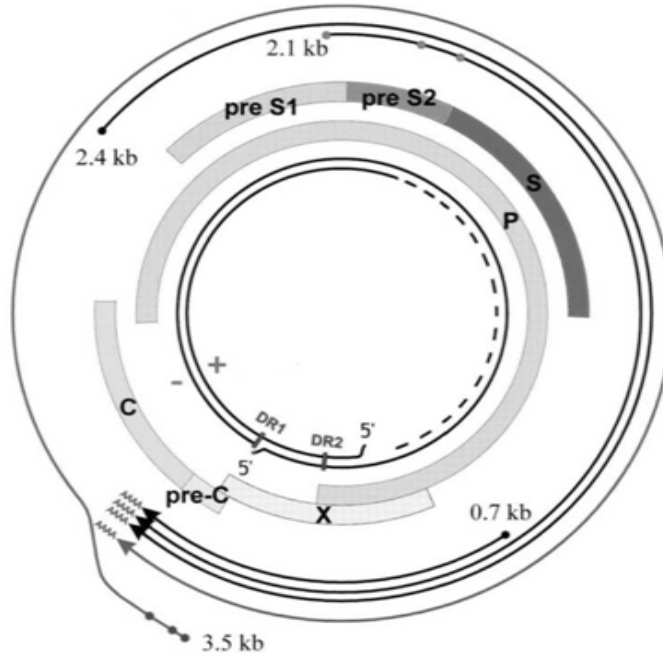
1. Dane partikülleri: Yaklaşık 42 nm çapında, tam bir viryon yapısında, küresel şekilli, infeksiyöz özelliktedir.
2. Yaklaşık 22 nm çapında, nükleik asit içermeyen, küresel şekilde, non infeksiyöz partiküller.
3. 22 nm çapında, nükleik asit içermeyen, tübüler şekilde, non infeksiyöz partiküller (9-11).



Şekil 1. HBV'nin temel yapısı

Hepatit B virusu, infekte hücre çekirdeğinde bir mini kromozom şeklinde bulunur ve replikasyon ve transkripsiyon esnasında aracı molekül özelliği gösteren kovalent bağlı çembersel DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA) adı verilen DNA zinciri üzerinden meydana gelen, karmaşık bir replikasyon stratejisine sahiptir (9, 12).

Hepatit B virusunde genetik bilginin tümü uzun sarmal üzerinde kodlanmıştır ve S, C, X, P kısaltmaları ile gösterilen dört değişik protein kodlayan nükleik asit dizisine (open reading frame: ORF) sahiptir. Bunlardan en büyüğü olan P viral polimerazı kodlar. Zarf yapılarına ait kısım da P içerisinde bulunur. Özyapı (C; core) ve X açık okuma çerçeveleri de zarfı oluşturan kısım ile bazı bölgelerde üst üste binmiş şekilde bulunur. cccDNA yapısı tüm viral transkriptler için kaynak oluşturur ve virusa ait 3.5, 2.4, 2.1 ve 0.7 kb'lik mRNA'lar cccDNA kalıp alınarak sentezlenir. Viral RNA'ların ekspresyonu sırasıyla enhancer II /bazal kor, büyük yüzey antijeni (L) ve majör yüzey antijeni (S) ve enhancer I / X geni promotorları tarafından kontrol edilir (13, 14) .



**Şekil 2.** HBV genomu organizasyonu ve sentezlenen RNA'lar

Hepatit B virusu zarf proteinleri, her biri birer tane protein ve glikoprotein yapısında yapı taşı içeren küçük, orta ve büyük yüzey antijenleri olarak adlandırılan proteinlerdir. Bunlardan küçük olanı SHBs Ag olarak gösterilir, p24 ve gp27 alt birimlerinden oluşur. Orta büyüklükte olanı MHBs Ag olarak gösterilir, p33 ve gp36 alt birimleri vardır. En büyük olanı LHBs Ag olarak gösterilir, p39 ve gp42 alt birimlerinden oluşmuştur. Her 3 zarf proteininin de karboksi terminalindeki 225 aminoasiti ortaktır ve üçü de S domaininde yer alan sistein grupları arasında oluşan disülfid bağlarıyla stabilize edilen glikozile tip transmembran proteini özelliği gösterirler. Daha önce bahsedilen 42 nm'lik Dane partikülünde her 3 bileşen de yer

alır. S bileşeni virion zarfındaki ana protein olup, L ve M bileşenleri virion zarfındaki proteinlerin % 30 kadarını oluşturmakta ve ikisi eşit miktarlarda bulunmaktadır. Bu yüzey antijenleri infekte olan hücrelerden infektif virionlarla birlikte ancak onlardan yaklaşık olarak 100 kat daha fazla salınan non-infektif filamentöz ve sferik yüzey antijeni partiküllerinin de yapısını oluştururlar. İnfekte kişi plazmalarında mililitrede birkaç yüz mikrogram düzeyinde bulunan bu filamentöz ve sferik partiküller, infekte kişinin serumunda bulunan kendilerine karşı gelişmiş antikolar ile birleşerek immün kompleks reaksiyonları oluşturabilmektedirler (13).

Genomda P ve C olarak adlandırılan polimeraz ve viral özyapı gen ürünleri, sırasıyla viral DNA replikasyonunda ve viral kapsid proteinlerinden nükleokapsid oluşumunda görev alırlar. Polimerazın amino terminali, pre-genomik RNA'ların paketlenmesi ve DNA sentezi için hazırlayıcı görevini üstlenmiş olup terminal protein adı da verilir. Karboksi terminali ise “revers transkriptaz” ve RNaz H aktivitesinden sorumludur. Diğer hepadnavirus polimerazları gibi HBV polimerazı da enzimatik aktiviteleri için bulunduğu hücrenin bazı hücresel faktörlerine ihtiyaç duyar.

Pre-kor/kor bölgesinden sentezlenen ürünün proteolizi ile oluşan HBeAg'nin ilk bölümü, tüm molekülün endoplazmik retikulum salgılanmasında görev alır. Golgi aygıtında bu molekülün karboksi terminalinden 29 aminoasit ayrılması ile HBeAg olgunlaşır ve kana salınır.

Virusdeki HBx proteini ise bazı özel indirek etkiler ile viral ve bazı hücresel genlerin transkripsiyonunu artırabilme özelliği taşır (13).

**Tablo 1.** HBV Genleri ve sentezledikleri proteinlerin özellikleri

<b>Gen bölgesi</b>	<b>Protein</b>	<b>Aminoasit sayısı</b>	<b>Molekül ağırlığı (KDa)</b>
<b>Pre-S1</b>	<b>LHBs</b>	<b>389</b>	<b>39</b>
Pre-S2	MHBs	281	33
S	SHBs	226	24
Pre-C\C	HBeAG	212	15
C	HBcAg	183	19
P	DNA polimeraz	832	92
X	HBxAg	154	16

Hepatit B virusu genotipleri; tüm genom dizisinde % 8'i; S geninde ise % 4'ü aşan farklılık taşıyan varyantlar olarak tanımlanır. Buna göre HBV genomu sırası ile A'dan H'ye sıralanan 8 majör farklı genotip oluşturmaktadır. Genotiplerin tahmin edilen prevalansı genotip A, B, C, D için takip eden sırayla % 35, % 22, % 31, % 10 ve geriye kalanlar için % 2 civarındadır (15). Farklı genotiplerde ko-infeksiyon ve rekombinasyon olasılığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (10).

Virusun coğrafi dağılımı ile genotip arasında serotipe göre daha uyumlu olduğu ve moleküler epidemiyolojik çalışmalar için genotiplerin kullanımının daha yararlı olduğu belirlenmiştir (10, 15).

#### **1.1.2.1. Viral replikasyon**

Tüm yüzey antijenlerine sahip parçacıkların en yüksek aktiviteyi gösterdiği saptanmıştır. Dolayısıyla HBV'ye ait S, M ve L proteinlerinin bu reseptörlere tutunmada önemli rolleri olduğu kabul edilmektedir (16). Hepatit B virusunun insan KC hücrelerine tutunma ve giriş için fibronektin, transferin reseptörü, polipoprotein H, polimerize insan albümini gibi tanımlanmış maddelerin yanı sıra S proteinine özgü endoneksin II ve siyaloglikoprotein gibi maddelerinde olmasına rağmen HBV'nin hepatosit yüzeyine tutunmasında L ve M proteinlerinin çok önemli etkisi olduğu bilinmesine rağmen kullanılan diğer yüzey proteinleri henüz net bilinmemektedir.

Muhtemelen HBV, reseptör bağımlı endositoz yoluyla hücre içine girmekte, virus zarfı ve hücre membranı arasında füzyon oluşmakta ve nükleokapsit sitoplazmaya sığınmaktadır. Kapsitin parçalanmasıyla da viral genomik DNA ve polimeraz çekirdeğe taşınmakta, daha sonra ise bu yapılar işlenmeden konak hücre çekirdeğine ulaşmaktadır (17). Viral replikasyonun başında polimeraz enzimi, nükleusa taşınan kısmen çift sarmallı ve her iki ucu serbest halde bulunan DNA (rcDNA; relaxed-circular, partially double-stranded DNA)'nın kısa sarmalının eksik olan bölümünün tamamlanmasında rol oynar. Bunun için negatif iplikçiğin 5' ucuna tutunmuş olan viral polimeraz, pozitif iplikçiğin 5' ucuna tutunmuş olan kısa RNA dizisinden başlayarak pozitif iplikçiği tamamlar. Uçlar arasındaki açıklık onarılır. Her iki DNA molekülü birbirine ligasyon reaksiyonu ile bağlanır. Sonuçta viral genom replikasyonunun ilk ve en önemli aşaması olan tamamıyla çift sarmallı, süper kıvrımlı, uçları kovalen bağla kapalı, sirküler yapıda HBV-DNA (covalently

closed circular DNA= cccDNA) oluşur (18). Viral pregenomik RNA (pgRNA) için kalıp görevi gören cccDNA, infeksiyonun başladığını gösterir. Hepatit B virusu replikasyonu; pgRNA aracısını kullanarak revers transkripsiyonla rcDNA sentezlenmesi basamaklarını içeren bir süreçtir. cccDNA oluşumunun enfekte hepatositlerde virus inokulasyonundan sonraki ilk 24 saatte meydana geldiği saptanmıştır. cccDNA, HBV'nin hepatositlerde persistansında etkili olan molekül olup virusun antiviral tedavi sonrasında izlenen reaktivasyonlarından sorumludur (16). Çünkü RNA içeren viral kapsitlerin bazıları zarf antijenleri ile kaplanmayıp geri hücre içine döner ve cccDNA'yı amplifiye ederek replikasyonunu devam ettirir (19). Konak hücre nükleusunda cccDNA kalıp olarak kullanılarak konak hücre RNA polimeraz yardımı ve viral düzenleyicilerin etkisi ile viral RNA'lar sentezlenir. Genomik DNA'dan transkripsiyon sonucu her biri farklı uzunlukta 4 adet mRNA sentezlenir ve transkriptler sitoplazmaya geçer (16). Bunlar 1. 3.5 kb'lık en büyük mRNA (pgRNA) genomik DNA'nın sentezinde kalıp görevi görür. Pre-C/C ile polimeraz proteinlerinin ekspresyonundan sorumludur. 2. 4 kb'lık mRNA pre-S1, pre-S2 ve HBsAg'yi; 3. 2.1 kb'lık RNA sadece preS2 ve S proteinlerini; 4. 0.7'lık m-RNA X proteinini kodlar. Oluşan bu transkriptler, sitoplazmada tranlasyon işlemi ile viral pregenom ürünlerini (HBsAg, HBcAg, HBeAg, polimeraz ve HBxAg) sentezlettirirler. Bu sırada 3.5 kb mRNA'ların bir kısmı selektif olarak P gen ürünleri ile birlikte, yeni sentezlenen kor partikülleri içine yerleşir. Kor partikülleri içinde viral polimeraz enziminin revers transkriptaz aktivitesi ile pgRNA'dan viral DNA (-) iplikçığı sentezlenir. Bu sentezlenme sırasında eş zamanlı olarak enzimin ribonükleaz H aktivitesi ile pgRNA yıkılır. Polimeraz aktivitesi ile (-) iplikçikten (+) iplikçik sentezlenerek viral genom oluşturulur. Kor kısmı kılıf proteinleri tarafından çevrilir. Polimeraz tükenir, bu nedenle kısa zincirin sentezi tamamlanamaz. Bu sarmal eksik kalır. Her 3 zarf proteinlerini içeren virionlar, endoplazmik retikulumdan golgi kompleksine taşınır. Burada zarf proteinlerinin glikolizasyonu tamamlanır ve olgun virion kan dolaşımına salınır (16, 20, 21).

### **1.1.3. Epidemiyoloji**

Tek önemli rezervuarı insan olan hepatit B virüsü ile dünyada yaklaşık iki milyar kişi karşılaşmış olup bunların 400 milyonunda kronik infeksiyona ve yılda

ortalama 500.000-1.200.000 kişide ölüme neden olduğu belirtilmiştir (22, 23). Bu infeksiyon açısından kırsal kesimde oturanların daha fazla risk altında olduğu belirtilmektedir (24). HBsAg pozitifliği Dünya genelinde % 0.1-20 arasında değişmektedir (25, 26). İnfeksiyonunun dünyadaki dağılımı, kronik HBV prevalansına, HbsAg ve Anti-Hbs pozitifliği ve genel infeksiyon oranına, coğrafi bölgelere, infeksiyonun alınma yaşına ve bulaşmanın en çok görülen yolları açısından üç farklı profil göstermektedir. Buna göre dünya; düşük, orta ve yüksek endemik bölgelere ayrılmıştır (25, 26).

Hepatit B virusu endemisitesinin düşük olduğu bölgelerde infeksiyonun epidemiyolojisine etki eden faktörlerden biri de HBV'nin genotipleridir. İnfeksiyon açısından düşük endemite bölgeleri olan Kuzeybatı Avrupa ülkelerinde (ABD, Kanada, Batı Avrupa, Avusturalya, Yeni Zellanda) HBsAg pozitif olanların prevalansı % 0.1-2'dir. Erişkinler için infeksiyonla karşılaşma oranı % 20'yi geçmez. Cinsel temas ve perkütan temas en önemli bulaş yoludur. Ancak perinatal ya da erken çocukluk döneminde alınan infeksiyon, HBV infeksiyonuna önemli ölçüde kaynaklık eder (22, 27). Bu bölgelerde virusun baskın genotipi genotip A'dır (27).

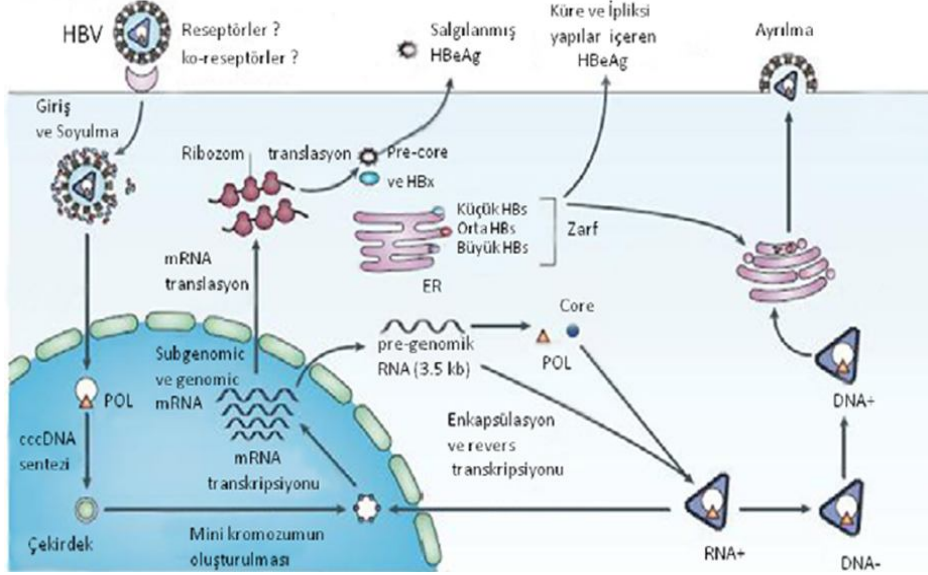
Orta endemite bölgelerinde (Japonya, Orta Asya, Orta Doğu, Orta Amerika) HBsAg pozitifliği % 2-7 oranındadır. Yetişkinlerin % 20-60'ında anti-HBs pozitifdir. İnfeksiyon çoğunlukla çocukluk, ergenlik ve genç erişkinlik döneminde alınır. Başlıca bulaş yolu perkütan ya da horizontaldir. Özellikle Akdeniz ülkelerindeki annelerde HBeAg pozitifliği az olduğu için perinatal bulaş nadirdir ve infeksiyonun en önemli geçiş yolu cinsel temastır (22, 25). Baskın HBV genotipinin genotip F ve H olduğu belirtilmektedir (28, 29).

Yüksek endemite bölgelerinde (Sahra altı Afrika, Güneydoğu Asya, Çin, Alaska) HBsAg pozitifliği % 5-20 oranındadır ve yetişkinlerin % 60'dan fazlası infeksiyona karşı bağışıktır. Maternal, perinatal ve horizontal bulaş ana bulaş yoludur. Kronik KC hastalığı ve KC kanseri gelişme oranı yüksektir (22, 25).

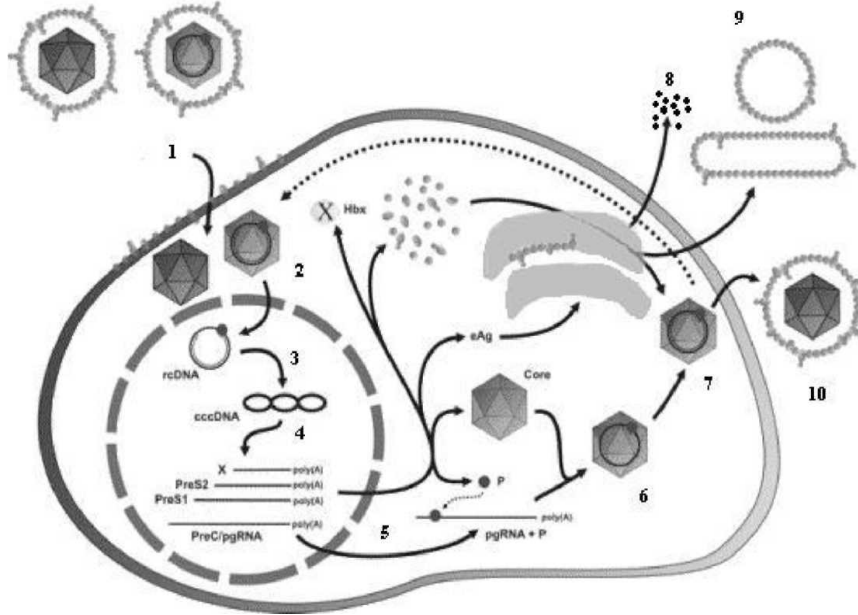
Ülkemizde 1972 yılından şimdiye kadar çeşitli gruplarda HBsAg araştırılmaktadır. Elde edilen verilere göre, Türkiye'deki HbsAg seroprevalansı bölgeden bölgeye değişmek üzere % 3.9-12.5 olarak belirlenmiştir. Toplumun genelinde yapılan taramalarda HBsAg pozitifliği ülkemizde % 1.7-21 arasındadır.

HBsAg pozitifliği en yüksek oranda sırasıyla Eskişehir, Antalya, Diyarbakır, Adana, Elazığ, Erzurum ve Sivas'ta bulunmuştur.

#### HBV Yaşam Döngüsü



Şekil 3. HBV yaşam döngüsü



Şekil 4. HBV replikasyonunun şematik gösterimi

1. Tutunma, adsorpsiyon ve penetrasyon; 2. Özyapının (core) çekirdeğe taşınması
3. cccDNA'nın oluşması; 4. Transkripsiyon / viral RNA'lann sentezi
5. Translyasyon / viral proteinlerin sentezi; 6. Pre-genomik RNA ve viral polimerazın enkapsidasyonu; 7. Revers transkripsiyon ile DNA sentezi; 8. HBe antijeni salınımı
9. Sferik ve filamentöz partiküllerin salınımı; 10. Olgun, infeksiyöz virionun (Dane partikulü) salınımı

Türkiye’de çocuk yaş gruplarında HBsAg seroprevalansının incelendiği çalışmalar çok fazla yeterli olmamakla birlikte çocuklarda % 2-12 oranında HBsAg pozitifliği saptanmıştır (25). Ülkemizde Anti-HBs pozitifliği 19 yaş altı, 20-39 yaş arası, 40-59 yaş arası, 60 yaş üstünde sırasıyla % 24.4, 28.3, 36.1, 23.1 bulunmuştur. Bu pozitiflik sırasıyla %73, 54, 34, 45’i aşılamaaya bağlıdır (25, 27).

Ülkemizde risk grupları içinde HBV seroprevalansının en çok araştırıldığı grup sağlık çalışanlarıdır. HBsAg pozitifliği sağlık çalışanlarında %1.9-15.6, Anti-HBs pozitifliği %11.4-56’dır. Sağlık çalışanları yaptıkları girişimler özellikle de girişimsel işlemler nedeniyle risk altındadır. WHO 1992’de HBV’yi meslek hastalığı etkeni kabul etmiştir (9, 25, 27, 30).

#### **1.1.4. Bulaşma Yolları**

Hepatit B’de bulaş yolları bölgesel değişiklik göstermektedir. HBV fekal-oral bulaşmadığından, infeksiyonun yayılmasında su ve gıdaların da önemi yoktur; mevsim ve yaş faktörleri rol oynamaz. Oral yol ile ancak hasarlanmış oral mukozaya kan veya kan ürünlerinin temas etmesi ile bulaşma olabilir. Kronik hepatit B taşıyıcıları infeksiyonun primer rezervuarıdır olduğu düşünülmektedir (31).

Hepatit B’nin 4 ana bulaşma paterni vardır:

1-Perinatal (vertikal) bulaşma (enfekte anneden yeni doğana bulaş): Bulaş; gebelik sırasında ya da doğum sırasında veya doğum sonrasında olabilir. İntrauterin bulaşma nadir olup anneden bebeğe HBV’nin bulaşmasının, travayda veya doğum sırasında amnion sıvısının veya plasenta yırtıklarından sızan anne kanının yutulması ile olduğu kabul edilmektedir. Sezaryen ile doğumun infeksiyon riskini azaltıp azaltmadığı tartışmalıdır.

Yüksek endemik bölgelerde (kronik HBsAg pozitifliği > %8) yenidoğanlara ana bulaş yoludur. Hepatit B early antijen (HBeAg) pozitif anneden doğan çocukların % 70-90’ı enfekte olur. Bunlardan infeksiyon % 90 kronikleşir. HBeAg negatif anneden doğanların ise % 10-40’ı enfekte olur. Bunlarında % 40-70’inde kronikleşme görülür. Anne sütünde hepatit B virus yüzey antijeni (HBsAg) gösterilmiştir ve süt teorik olarak bulaştırıcıdır ama bu durum çocuğu süttten kesmeyi gerektirmez (25). HBV taşıyıcısı annelerin çocukları perinatal dönemde enfekte

olmasalar bile yaşamlarının ilk 5 yılı içerisinde horizontal yolla bulaşabilecek HBV enfeksiyonu açısından yüksek risk altındadırlar (27, 29).

2-Horizontal bulaşma (enfekte kişilerdele cinsellik içermeyen yakın temas)'da aile içi taşıyıcılık önemli bir rol alır. Hepatit B taşıyıcılarının buldukları ortamlarda ailenin diğer fertlerine, oyun arkadaşlarına, cinsellik içermeyen yakın temas ile HBV'yi bulaştırdıkları görülmüştür. Kan ve kan ürünleri dışında semen, tükürük, idrar, feçes, ter, gözyaşı, vajinal salgılar, sinoviyal sıvılar, beyin omurilik sıvısı ve kordon kanında da virus varlığı gösterilmiştir. Semen ve tükürük gibi salgılar dışında virus yoğunluğu çok daha düşük olarak bulunduğundan bulaşmada önemli rol oynamaz (25, 27). Kronik HBsAg pozitifliği % 2-8 olan orta endemik bölgelerde enfeksiyonun ana bulaş yoludur. Virusun cilt çatlakları ve mukoz membranlardan geçişi çocuklarda enfeksiyona yol açar. Geç çocukluk döneminde (>10 yaş) , adolesanlar ve genç erişkinlerde görülür.

3-Cinsel yol ve İV ilaç kullanımı ile bulaşma; kronik HBsAg pozitifliği <% 2 olan düşük endemik bölgelerdeki ana bulaş yollarıdır. Riskli erişkinler arasında bulaşma olmaktadır (17, 32). En çok risk taşıyanlar homoseksüellerdir. Eşleri HBV ile enfekte olanlar, başka bir cinsel yolla bulaşan hastalığı olanlar, çok eşliler de risk altındadır.

4-Perkutan bulaş: Hemodializ hastaları, damar içi uyuşturucu bağımlıları, dövme yaptıranlar, çoğul transfuzyon yapılan hastalar, cerrahlar, patoloğlar, hemodializ çalışanları olmak üzere sağlık çalışanları risk altındadır. Vücut dışında virus yedi günden uzun süre canlı kalabildiği için diş fırçası ve jiletler de bulaş kaynağı olabilir. Hepatit B'nin "e" antijeni (HBeAg) negatif kanla bulaşık iğne batması sonrası HBV bulaşma riski % 5 iken HBeAg pozitif olduğunda risk 4 kat daha artıp % 20'yi bulmaktadır.

### **1.1.5. Patogenez**

Kronik HBV enfeksiyonlarında meydana gelen karaciğer hasarı immun sistemi ve HBV ile enfekte hepatositlerin arasındaki etkileşimine bağlıdır. İnterferon-alfa, -beta, -gama; tümör nekrozis faktör (TNF) -alfa gibi antiviral sitokinler virusun temizlenmesinde önemli rol oynarken, enfekte hepatositlerin sitotoksik T lenfositlerince ortadan kaldırılması hem virusun temizlenmesine hem de süregelen karaciğer hasarına katkıda bulunmaktadır (33).

Akut, kendi kendini sınırlayan HBV infeksiyonu izlenen kişilerde; virusun polimeraz, core ve yüzey antijenleride dahil olmak üzere birçok viral epitopa karşı poliklonal ve multispesifik mononükleer hücre aktivasyonu görülmektedir. HBV'nin insan hepatositlerine tutunmada en etkin görevi zarf üzerinde yer alan pre-S1 bölgesi ve 21-47 arasındaki aminoasitler olarak tanımlanmıştır. Tutunma sonrasında virüs zarfı ve hücre membranı arasında füzyon meydana gelir ve nükleokapsid sitoplazmaya salınır. Kapsidin parçalanması ile viral genomik DNA ve polimeraz çekirdeğe taşınır (1). İnfekte hepatositlerde virüs inokülasyonundan sonraki ilk 24 saatte kovalent bağlı çembersel DNA= covalently closed circular DNA (cccDNA) oluşumu meydana gelir. cccDNA yapısının oluşması için negatif DNA ipliğine kovalent olarak bağlanmış olan Revers Transkriptaz (RT) enzimi yerinden ayrılmakta, pozitif iplikçik tamamlanmakta ve her iki DNA molekülü birbirine ligasyon reaksiyonu ile bağlanmaktadır. cccDNA HBV'nin hepatositlerde kronikleşmesinde etkili olan moleküldür ve virüsün antiviral tedavi sonrasında izlenen reaktivasyonlarından sorumludur. Viral RT'nin kendisi primer görevi yaparak DNA sentezini başlatır. Bu aşamalar sırasında zarf proteinlerinin glikozilasyonu tamamlanır ve olgun virion kan dolaşımına salınır (9).

Akut HBV infeksiyonunda CD4<sup>+</sup> yardımcı T lenfositleri (Th) ve CD8<sup>+</sup> sitotoksik T lenfositleri (CTL) rol oynamaktadır. Akut infeksiyonda tip 1 yardımcı T (Th1) yanıtı baskın olmakta ve interlökin-2 (IL-2), interferon gama (IFN- $\gamma$ ) gibi sitokinlerin de yardımıyla hem virüsün organizmadan temizlenmesi hem de enfekte hepatositlerin ortadan kaldırılması; bunun sonucu olarak da iyileşme mümkün olmaktadır. Akut Hepatit B infeksiyonunun kronikleşme eğilimi yaş ile ters orantılı olarak seyreder. Yenidoğanda %90, erişkinde ise % 10 oranında kronikleştiği gözlenmiştir.

Kronik HBV infeksiyonunda, periferik CTL yanıtı çoğunlukla düşük düzeyde ya da etkisizdir. Kronik infeksiyonda interlökin-4 (IL-4), interlökin-5 (IL-5) ve interlökin-10 (IL-10) salgılanması ile karakterize tip 2 yardımcı T lenfosit (Th2) yanıtı önde olmakta, buna bağlı olarak virüsün CTL'i etkisiyle temizlenmesi yerine humoral yanıtı yönlendirilmiş bir bağışıklık söz konusu olmaktadır. İntrahepatik yerleşim gösteren HBV spesifik CTL kronik infeksiyonlarında da saptanmakta ve infeksiyonun alevlenmelerinden sorumlu

olduğu düşünülmektedir (33, 34). Kronik hepatit B gelişen hastalarda T hücre fonksiyon bozuklukları net olarak tanımlanmıştır. CD 4<sup>+</sup>T hücre yanıtı saptanamayacak düzeydedir. Özellikle HBV DNA'nın zirveye çıktığı fazda, perifer kanda T hücre yanıtı çok baskılanmıştır. Edinsel immünitede gerileme gözlenir. Virüse özgü CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> T hücreleri azalır; virüse özgü antikorlar ise kısıtlı olarak üretilir. Oysa iyileşen HBV olgularında CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> bellek T hücreleri aracılığıyla yıllar sonra bile saptanabilecek bir immun yanıt sağlanmış olur (34). Kan ve lenf içinde sirküle eden naif T hücreleri, önceden aktive olmadıkça non lenfoid dokulara giremedikleri halde karaciğer burada bir ayrıcalık gösterir ve karaciğerin sinüzoidal endotel hücreleri (LSEC) karaciğerde naif T hücrelerini antijen spesifik olarak aktive ederler. Bu aktivasyon T regülör hücrelerinin doğuşuna yol açarak immünite değil tolerans oluşturur. Bu durumun viral hepatitte kronisiteyi kolaylaştıran major mekanizma olduğu düşünülmektedir (33). Kronik HBV enfeksiyonu durumunda ise periferik sitotoksik T lenfosit yanıtı çoğunlukla düşük düzeyde ya da etkisizdir. Kronik B hepatiti izlenen kişilerde interlökin-4, interlökin-5, interlökin-10 salgılanması ile karakterize tip 2 yardımcı T lenfosit yanıtı önde olmakta, buna bağlı olarak da virusun sitotoksik T lenfositleri etkisiyle temizlenmesi yerine humoral yanıtı yönlenmiş bir bağışıklık söz konusu olmaktadır. İntrahepatik yerleşim gösteren HBV spesifik sitotoksik T lenfositleri, kronik enfeksiyonlarda da saptanmakta ve enfeksiyonun alevlenmelerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Buna karşın kronik B hepatitinde hücrel sitotoksik yanıtı virusu temizlemekte yetersiz kalmaktadır (33, 34). HBV enfeksiyonlarının konaktan temizlenmesinde adaptif bağışık yanıt kadar doğal bağışıklık mekanizmaları da önem taşımaktadır. Doğal bağışıklık mekanizmalarının aktivasyonu HBV enfeksiyonunun ilk dönemlerinde gerçekleşir.

Deney hayvanları ile yapılan çalışmalar, İnterferon-gama ve TNF-alfa'nın, perforin ya da Fas-bağımlı apoptotik yolların aktivasyonuna gerek olmadan viral replikasyonun kontrolündeki etkilerini ortaya koymaktadır (18).

#### **1.1.5.1. HBV mutantları**

Hepatit B enfeksiyonu, insan immünyetmezlik virusu (HIV) ve hepatit C virusu (HCV) gibi yüksek düzeyde virion üretimi ve yıkımı ile karakterize olup replikasyonun ilaçlar ya da immün sistem tarafından baskılanmadığı takdirde günde

yaklaşık  $10^{11}$  virion meydana geldiği tahmin edilmektedir. HBV virionunun plazma yarı ömrü 1-3 gün olmasına karşın virusla infekte hepatositlerin yarı ömrü 10-100 gün olarak karşımıza çıkmaktadır (2, 3). HBV RT enzimin düzeltici aktivitesinin (proofreading) olmaması, yüksek virion üretimi ve eşzamanlı yüksek düzeyde hata oluşmasına neden olmaktadır. HBV polimerazın yıllık hata oranının nükleotid başına 1-5 /10.000 olduğu hesaplanmıştır. Oluşan viral mutasyonlar; fonksiyonel kısıtlamalar, immün sistemin etkileri gibi endojen ve aşılama, ilaç tedavisi gibi eksojen faktörlerle sınırlandırılmaya çalışılmakta ancak tüm bu faktörler yeni mutantların oluşumu için seçici baskı olarak yeniden karşımıza çıkmaktadır (35, 36). Bu baskınlık konaktaki virustan daha avantajlı bir özellik oluşur ise mutant virusun baskın hale gelmesiyle ortaya çıkmaktadır. HBV ile enfekte kişilerde infeksiyon yaşı büyüdükçe viral popülasyonda mutant virusların ortaya çıktığı saptanmıştır.

#### **1.1.5.2. Basal core promoter/ precore ve core bölgesinde izlenen mutasyonlar**

Prekor bölgesinde görülen en önemli mutasyon HBeAg'nin üretilmemesi ile karakterize olan stop kodon oluşumudur. Düşük düzey ya da ortadan kalkmış HBeAg ekspresyonu ile ilişkisi ortaya konulan iki önemli mutasyon tanımlanmıştır. Bunlardan ilkinde, Pre-core bölgesinde 1896. nükleotidde (kodon 28: TGG, Triptofan) izlenen G-A dönüşümü TGA stop kodonu oluşturmakta ve bu stop kodonu da HBeAg ekspresyonu durmaktadır. Ancak HBeAg ekspresyonu durdurulmasına rağmen HBV replikasyonu devam etmektedir. HBV genotipleri B, D, E ve G'de ve bazı C genotiplerinde 1858. nükleotid timidin şeklindedir ve mutasyon sonucu oluşan stop kodonu A-T baz çifti oluşturarak fonksiyonel sekonder yapıyı stabilize etmektedir. HBV genotipleri A, F ve bazı C genotiplerinde pre-core stop kodonu mutasyonu nadiren izlenmektedir (37, 38). Prekor mutant HBV en çok Akdeniz Avrupa'sı ve Asya'da bulunur. Prevalansı % 40-80 arasında tahmin edilmektedir.

Diğer bir mutasyon grubu da basal core promoter bölgesini etkilemekte ve pre-core ve core RNA'larının transkripsiyonunda azalma şeklinde kendini göstermektedir. Bu mutasyonlar sıklıkla 1762. ve 1764. pozisyonlarda izlenir. Basal core promoterda A1762T ve G1764A mutasyonları viral genotiplere bağlı olarak

yalnız ya da pre-core mutasyonları ile birlikte görülebilirler. A1762T ve G1764A çift mutasyonunun varlığı HBe antijeni sentezinde azalmaya ve viral yükte artışa neden olmaktadır. Genel olarak bu mutasyon tipi sıklıkla A genotipi ile infekte kişilerde ortaya çıkmaktadır (13). Core geninde izlenen mutasyon oranları pre-core stop kodonu mutasyonlarının varlığı, HBe antijeni sentezi ve karaciğer hastalığının aktivitesi ile ilişkilidir (34, 39-41). Bu bölge mutasyonları, kronikleşmede ve fulminan hepatit ile ilgilidir. Prekor mutasyonlar viral replikasyonu etkilemez aksine replikasyon yeteneğine sahip HBeAg negatif mutantların oluşumuna neden olur. HBeAg konağın HBV'ye karşı verilen cevabın kontrolünde etkilidir. Sonuç olarak serumda HBeAg yokluğu, hepatosit yüzeyinde bulunan HBcAg'ye karşı vahşi tip HBV enfeksiyonlarından daha şiddetli bir immünolojik saldırı ortaya çıkar ve hepatoselüler hasar daha fazla olur.

#### **1.1.5.3. X bölgesinde izlenen mutasyonlar**

X proteininin sentezi ve özellikleri, basal core promoter ya da Enhancer II gibi replikasyonun kontrolünde görev alan regülör bölgelerde meydana gelecek mutasyonlardan etkilenebilmektedir (40). HCC' lilerde, talasemilerde, diyaliz hastalarında, serolojik yanıtların ortaya çıkmadığı hepatitlerde x bölgesine ait mutasyonlar tespit edilmiştir (13).

#### **1.1.5.4. Zarf bölgesinde izlenen mutasyonlar**

Hepatit B'ye karşı nötralizan antikör yanıtına neden olan "a" determinantında özellikle 145. pozisyonda glisinin arjinine değişmesi sonucu oluşan mutasyon HBsAg'nin üç boyutlu yapısında değişikliklere yol açmakta; anti-HBs'nin nötralizan etkisinden kurtulmasına ve replikasyona devam etmesine neden olmaktadır. Bu tür mutantlar hepatit B aşısı virüsü ile veya uzun süreli uygulanan Hepatit B hiperimmünglobulini (HBIG) ile karşılaşma sonrası gelişebilir (13). Yüzey antijeninin 144. ve 145. pozisyonlarında meydana gelen mutasyonlar aşısı başarısızlığı ile ilişkilendirilmektedir.

#### **1.1.5.5. Polimeraz bölgesinde izlenen mutasyonlar**

Hepatit B polimerazının primer katalitik bölgesi "revers transkriptaz" enzimidir. HBV tedavisinde nükleozit/nükleotid analoglarının kullanımı ile Pol geninde mutasyon taşıyan, ilaçlara dirençli viruslar seçilerek ilaçların klinik etkinliğinde azalmaya neden olurlar. Tedavide interferon ile birlikte en sık

kullanılan ilaç olan lamivudine karşı direnç tedavi alan hastaların %14-32'sinde ilk yılda izlenmekte; 4 yılın sonunda ise %70'e kadar çıkmaktadır. HBV'de izlenen ve nükleozit analoglarına direnç oluşturan mutasyonların büyük kısmı polimeraz proteininin dNTP bağlayan bölgesinde (domain C, YMDD motifi) izlenmektedir. Bunların arasında Lamivudin direncinden sorumlu olan rtM204V(YVDD), rtM204I(YIDD) ve yakın zamanda tanımlanan rtM204S(YSDD) mutasyonları sayılabilir (42, 43).

Lamivudin direncine neden olan mutasyonlara nazaran daha az görülen adefovir dipiviksil direncine neden olan mutasyonlar revers transkriptazın D domaininin 236. kodonundaki N236T ve 181. kodonundaki A181T mutasyonuna bağlanmıştır. Entekavir, lamivudine dirençli suşları hızla baskılayabilir. Ancak polimerazın revers transkriptaz bölgesinde meydana gelen bazı mutasyonlar, bu ilaca da dirence neden olabilmektedir. Entekavir direnci ile ilişkilendirilen mutasyonlar B domainindeki T184G, C domainindeki S202I ve D domainindeki M250V mutasyonudur (13).

#### **1.1.6. Klinik Seyir**

##### **1.1.6.1. Akut HBV enfeksiyonu klinik bulguları**

Akut viral hepatitte enfeksiyonun seyri inkübasyon dönemi, preikterik dönem, ikterik dönem ve konvelesan dönemde incelenebilir (25). Akut HBV enfeksiyonunun inkübasyon dönemi 60-180 gün olarak belirlenmiştir. Sarılıklı gelen bir hastada sarılıklı hasta ile kronik karaciğer hastalığına ait aile öyküsü ve viral hepatit etkeni ile olası temas, kan transfüzyonu öyküsü, geçirilmiş cerrahi veya hastanede yatış, intravenöz ilaç bağımlılığı anamnezde araştırıldığında pozitif veri elde edilirse akut viral hepatit araştırılmalıdır. Akut HBV enfeksiyonunun klinik bulguları ve enfeksiyonun seyri enfeksiyonun alındığı yaşa, virusun genetik yapısına, eşlik eden bir başka hepatotrop virus enfeksiyonunun varlığına, konakçının immun durumuna göre farklılıklar göstermektedir. Akut HBV enfeksiyonuna spesifik diğer akut viral hepatit sebeplerinden ayrımı sağlayan klinik bulgu yoktur (44). HBV ile infekte olan erişkinlerin sadece % 5-20 kadarında akut hepatit klinik belirtileri ortaya çıkmaktadır. Sarılığın görülme olasılığı ise beş yaşın altındaki çocuklarda % 10 civarında iken daha büyük çocuk ve erişkinlerde olguların % 50'sinde sarılık görülür. Yorgunluk ve halsizlik, grip benzeri şikayetler,

bulantı, kusma, sağ üst kadranda hafif künt bir ağrı en belirgin semptomlar arasındadır. Bu dönemde ayrıca iştahsızlığa eşlik eden yemek ve sigara tiksintisi hepatiti akla getirecek semptomlar arasındadır. Serum hastalığı benzeri klinik tablo akut HBV enfeksiyonu olan hastaların % 10 kadarında gelişmektedir. İmmun kompleks oluşumuna bağlı olarak gelişen ve ürtikeryal veya makülopapüler raş, artralji, sıklıkla romatoid faktör pozitifliği de mevcuttur.

Akut hepatit B seyrinde nadiren de olsa hastalığın akut fazında pankreatit kliniğine rastlanılabilir. Hastaların % 30 kadarında amilaz yüksekliği de saptanabilir. Az görülmekle beraber aplastik anemi, ensefalit, polinörit, miyokardit, perikardit, plevral effüzyon bildirilen diğer klinik bulgulardandır. Preikterik dönemdeki bu semptomlar genellikle 3- 10 gün kadar sürer. İkterik dönemde sarılık, hafif kaşıntı, idrar renginde koyulaşma, dışkı renginde açılma gözlenirken preikterik dönemdeki hastaya rahatsızlık verici bu bulgularda genellikle düzelme eğilimdedir. Serum bilirübini % 2.5- 3 mg'nin üzerinde olduğu durumda skleralardaki ikter klinik olarak aşikar hale gelir. Sarılığın süresi genellikle 1-3 hafta kadar sürerken, nadiren 4 haftayı geçer. Fizik muayenede minimal nonspesifik bulgulara rastlanılabileceği gibi sarılık ve genellikle hassasiyetin de eşlik ettiği hepatomegali (% 10), splenomegali (% 5) ve lenfadenopati (% 5) saptanabilir (45-50). Vaskülit, immün kompleks nefriti, artrit, poliarteritis nodosa, Gianotti hastalığı, glomerulonefrit, eritema nodosum, Guillain Barre Sendromu gibi genellikle immün kompleks fenomenini yansıtan ekstrahepatik bulgulara da rastlanabilir (51-54).

Akut enfeksiyon döneminde hem vertikal, hem de horizontal bulaş olasılığı çok yüksek oranlardadır. Primer enfeksiyonda T-hücre bağımlı immün cevap ortaya çıkana kadar ALT düzeylerinde yükselme görülmez. Bu cevap geliştikten sonra virus titresi hem kanda, hem de karaciğerde düşmeye başlar. enfeksiyonun klirensi ile birlikte dolaşımdan HBsAg ve HBeAg kaybolur. Anti HBs antikorları serumda saptanmaya başlar. Kendi kendine sınırlanmış bir enfeksiyon kliniğinde, viral antijenlerin kaybindan sonra ve antiHBs antikorlarının görülmesinden sonra dahi, kanda düşük düzeyde HBV DNA, tüm yaşam boyu olmasa da yıllar boyu saptanabilir (2, 55, 56). Bu DNA'nın bütün virionları veya bütün HBV genomunu içerip içermediği tam olarak bilinmemekle beraber, hayvan çalışmalarında bu

serumun inokulasyonu infeksiyon ile sonlanmamıştır (57). Akut HBV infeksiyonu geçiren erişkin hastaların büyük çoğunluğu tam olarak iyileşme gösterir. HBV ile infekte hepatositlerin nekrozu, viral replikasyonun gerçekleştiği HBV ile infekte hepatositlere karşı konağın immun saldırısı sonucudur. Akut HBV infeksiyonunun gidişatı konağın HBV'ye karşı sergilediği immun cevap ile orantılıdır. İmmunolojik aktiviteden, hepatosit yüzey membranında yer alan HBcAg'ye karşı yönelen konağın sitotoksik T hücreleri sorumludur. Direk sitopatik etkiye sahip olmadığından, HBV'ye karşı cevapta, hücre hasarı ve viral klirenste sağlam immun sistemin rolü çok önemlidir (33, 55).

Akut hepatit B'nin seyrinde bir diğer olası durum fulminan hepatittir. Fulminan hepatit, karaciğer yetmezliğinin ve ensefalopatinin eşlik ettiği ciddi bir formudur. Bu vakalarda mortalite çok yüksektir. İkter başladıktan genellikle 2 hafta içerisinde veya semptomları takiben ilk 8 hafta içerisinde gelişen hepatik ensefalopati, fulminan gidişin ilk bulgusu olabilir. Uykuya meyil, dalgınlık hali ve komaya kadar gidebilen bilinç değişiklikleri, fizik muayenede karaciğerde küçülme, flapping tremor, serum transaminazlarında ani azalma, oligüri, azotemi ve asit önemli bulgulardır. Ayrıca ateş, lökositoz ve hemorajiler ortaya çıkabilir.

Akut HBV infeksiyonuna eşlik eden HCV veya HDV infeksiyonu durumunda da fulminan seyir olasılığının yüksek olabileceği göz ardı edilmemelidir. İkter başladıktan sonra genellikle 2 hafta içerisinde veya semptomları takiben ilk 8 hafta içerisinde gelişen hepatik ensefalopati, fulminan gidişin ilk bulgusu olabilir. % 0.1 civarında görülebilen bu klinik tabloda karaciğer yetmezliği ve ensefalopati ile birlikte yüksek mortalite oranı dikkati çekmektedir (58).

#### **1.1.6.2. Kronik HBV Infeksiyonu Klinik Bulguları**

Kronik viral hepatitli hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir ve genellikle hastalar infekte olduklarının farkında değildirler. HBV ile infeksiyon sonrası altı aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği kronik hepatit B'nin göstergesidir (1). Karaciğerde hepatosit ölümüne eşlik eden inflamatuvar infiltratların varlığı kronik viral hepatit için karakteristiktir. HBV infeksiyonunun kronikleşme olasılığı, etkenin bulaş yoluna, yaşına göre değişiklik gösterir. Yenidoğan ve infant döneminde infeksiyon kazanıldığında, % 95 civarında kronikleşme görülürken,

neonatal periyod sonrası ilk 6 yaş içerisinde bu oran % 30 civarındadır. Erişkin dönemde infekte olunması durumunda kronikleşme riski % 5-10 civarında görülmektedir (1, 55, 56, 59).

Kronik HBV enfeksiyon oluştuğunda 4 faz bulunmaktadır. İmmun tolerans dönemi olarak adlandırılan dönemde virusla infekte hepatositlere karşı yeterli immün cevap oluşmadığından virus yüksek miktarda çoğalmakta ancak hepatositlerde hasar oluşmadığından transaminaz yüksekliği saptanmamaktadır. Bu hastalarda HBeAg pozitif olarak saptanır ve serokonversiyon olasılığı da çok düşüktür (1, 2, 45, 46). Özellikle HBV enfeksiyonunu perinatal yolla alanlarda ve ayrıca erken çocukluk döneminde (<10 yaş) horizontal yolla alanlarda belirgin olarak görülmektedir. Çocukluk ve erişkin dönemde alınan HBV enfeksiyonlarında immüntolerans fazı kısa sürelidir veya yoktur. HBsAg, HBeAg pozitifliği, yüksek HBV DNA düzeyi ve düşük karaciğer hasarı ile karakterizedir. Bu faz genellikle 10-30 yıl kadar sürer, bu süre boyunca spontan HBeAg kaybı oranı çok düşük olur; ilk 3 yılda % 2, 20 yıldan sonra ise sadece % 15'dir (2, 45, 46).

İmmun klirens döneminde ise aktif hepatit bulunur. Serum transaminazları artmıştır hatta bir komplikasyon olarak hepatik dekompanseasyon meydana gelebilir. Buradaki hepatit gelişimi konağın HBV'ne karşı immün cevabının sonucudur. Sürekli antijen ekspresyonu nedeniyle transaminaz düzeyi immün cevabın şiddeti ve hepatosit hasarla orantılıdır. Karaciğerde belirgin inflamasyon vardır. Bu dönem ne kadar uzun sürerse kronik aktif hepatite ve siroza gidiş riski ve hızı artar (24). Bu faz HBeAg pozitifliği, yüksek veya dalgalanan serum HBV DNA düzeyleri, persistan veya intermittant alanin aminotransferaz (ALT) yükselmeleri ve karaciğer biyopsisinde aktif inflamasyonla karakterizedir. İmmün klirens döneminin devamında anti-HBe oluşumuyla HBeAg negatifleşmesi ve HBV-DNA negatifleşmesi görülebilir. Buna "HBeAg serokonversiyonu" denir. HBeAg serokonversiyonu olması % 85 klinik remisyon anlamına gelir. Burada inaktif faz oluşur (1, 56). Kronik enfeksiyon gelişme oranındaki farklılıklar büyük olasılıkla, etkenle karşılaşıldığında konağın immün cevabının gelişimi ile ilgilidir. Bu olguların bir kısmında virusun prekor bölgesindeki mutasyon nedeni ile HBeAg yapılamaz. Bu durumda HBV DNA düzeyleri düşüktür veya saptanamaz, aminotransferazlar normal seviyededir. Bu klinik tablo "inaktif HBsAg taşıyıcılığı"

olarak anılır. Karaciğerde nekroinflamatuvar aktivite azalmıştır. Bu hastaların bazılarında HBsAg de negatifleşir. Kronik HBV enfeksiyonunda HBsAg negatifleşme oranı yılda % 0.5-2'dir (2, 45, 46). Eğer HBV DNA ve aminotransferaz düzeyleri yüksek ise HBeAg negatif kronik hepatit kliniği söz konusudur (7, 47). Bu faz anti-HBe pozitifliği, saptanabilir HBV DNA düzeyleri ve devam eden nekroinflamasyonla karakterizedir. İnaktif HBsAg taşıyıcılarının reaktivasyonu sonucu veya HBeAg pozitif kronik hepatit B'den HBeAg negatif kronik hepatit B oluşumuyla gerçekleşmektedir. Aynı zamanda anti-HBe pozitif veya mutant HBV olarak da isimlendirilmektedir. Bu durum sıklıkla HBeAg eksprese edemeyen HBV varyantlarının seçilmesiyle oluşur. HBeAg negatif kronik hepatitlerde spontan remisyon olasılığı düşüktür (2, 45, 46). Serum HBV DNA düzeyleri HBeAg pozitif hastalardan daha düşüktür ve ALT seviyelerinde dalgalanmalar gözlenir. Bu hastaların yaklaşık % 30'unda başvuru sırasında normal ALT seviyeleri olabilir, bu nedenle inaktif HBsAg taşıyıcılarından ayrımının yapılması gerekir (46, 48). Kronik hepatit B hastalarının % 1-10 kadarında her yıl spontan HBeAg/AntiHBe serokonversiyonu görülür ve genellikle karaciğer hastalığında alevlenme ile birlikte. HBsAg kaybının görülme olasılığı ise yılda % 1-2 civarındadır (2, 55).

Kronik HBV'de görülebilen diğer bulgular ise; sarılık, spider nevüs, splenomegali, assit gibi son evre karaciğer hastalığına ait bulgulardır, ya da karaciğer dışında etkilenen organların eşlik eden hastalıklarına aittir. Kronik hepatit B enfeksiyonunda poliarteritis nodosa, vaskülitik rash, glomerülonefrit, ateş ve poliartralji gibi ekstrahepatik hastalıklar görülebilir. Dolaşımda HBsAg ve anti HBs kompleksleri, damar duvarında kriyoproteinler ve HBsAg demonstre edilebilir (2, 49, 58). 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, assit, özofagus varis kanaması, hepatorenal sendrom ve hepatosellüler karsinom olarak sıralanabilir. Bu olguların % 15-20'sinde 5 yıl içerisinde siroza ilerleme görülürken, sirozlu hastaların % 20'sinde ise hepatosellüler karsinoma saptanır (1).

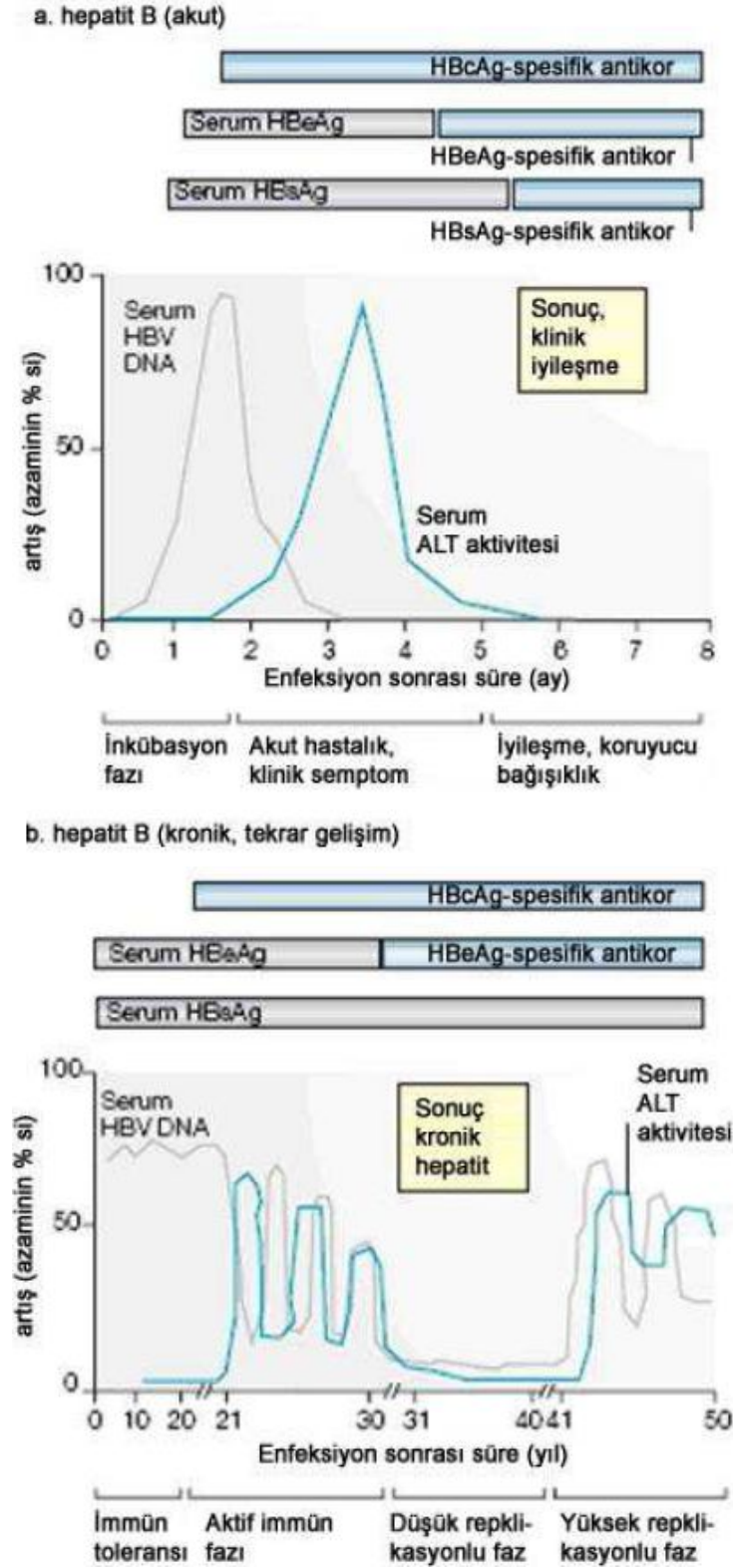
### **1.1.7. Tanı**

#### **1.1.7.1. Serolojik tanı yöntemleri**

Hepatit B virusunun serolojik tanısı, virus tarafından kodlanan antijen ve bu antijenlere karşı konak savunma mekanizması tarafından oluşturulmuş antikorların hasta serumunda saptanması esasına dayanır. Bunların saptanması için günümüzde duyarlılığı, özgüllüğü ve verimliliği yüksek serolojik yöntemlerden (ELİSA) faydalanılmaktadır. Bu testlerden; akut ve kronik infeksiyonun ayrımında, infektivitenin değerlendirilmesinde, bağışıklık durumunun tayininde, kan ve organ vericilerinin taranmasında yararlanılmaktadır (50). Akut HBV infeksiyonu sırasında HBsAg virusa ait ilk saptanan antijendir. HBsAg, HBV ile temastan 1-12 hafta sonra veya hastalık semptomları ortaya çıkmadan 2-8 hafta önce serumda saptanabilir düzeye ulaşmakta, seviyesi giderek yükselerek akut infeksiyon sırasında pik seviyeye ulaşmakta ve iyileşme ile sonlanan olgularda 2-6 ay içinde azalarak ortadan kaybolmaktadır. HBsAg ortadan kaybolduktan bir müddet sonra, ortalama hastalığın başlangıcında serumda buna karşı oluşan koruyucu anti-HBs antikorları ortaya çıkmakta ve genellikle hayat boyu saptanabilir bir düzeyde kalmaktadırlar. Aslında akut dönemde anti-HBs antikorlarının oluşumu daha erken meydana gelmektedir ancak HBsAg fazlalığında oluşan immün komplekslerin bunu maskeleyiği düşünülmektedir. HBsAg'nin ortadan kaybolduğu ve henüz anti-HBs antikorlarının ortaya çıkmadığı döneme pencere dönemi ismi verilmektedir. Bu dönemde hem HBsAg hem de anti-HBs antikorları negatif olarak bulunmaktadır. Akut HBV infeksiyonundan sonra anti-HBs antikorlarının oluşması hastalığın iyileşme ile sonlandığını ve bağışıklığı göstermektedir (3, 51, 58).

Kronik HBV infeksiyonlarında ise genellikle anti-HBs antikorları saptanmamaktadır. Anti-HBs akut HBV infeksiyonu dışında, hepatit B aşılması sonrasında immün bir cevap olarak ta oluşmakta veya hepatit B immünglobülin (HBIG) verilmesiyle, kan transfüzyonuyla ve anneden bebeğe pasif olarak da transfer edilebilmektedir (pasif olarak alınan antikorlar birkaç ay içinde ortadan kaybolmaktadırlar). Serumda anti-HBs seviyesinin 10 mIU/ml'nin üzerinde olması koruyucu bir bağışıklık seviyesini göstermektedir (3, 52, 55). Akut HBV infeksiyonundan sonra HBsAg serumda 6 aydan daha uzun süre pozitif olarak kalıyorsa, bu durum hastalığın kronikleştiğini düşündürür (50, 52). Akut infeksiyon

sırasında genellikle HBsAg'nin ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra HBeAg ortaya çıkmakta ve HBsAg'den önce de ortadan kaybolmaktadır.



Şekil 5. Akut ve kronik hepatit B belirteçlerinin hastalık boyunca seyri.

Serumda HBeAg'nin varlığı bulaşıcılık, infektivite ve aktif viral replikasyon ile ilişkilidir. HBeAg'nin ortadan kalkmasından kısa bir süre sonra anti-HBe antikorları ortaya çıkmaktadır. Anti-HBe antikorlarının ortaya çıkması viral replikasyonun azaldığını ve hastalığın iyileşmeye doğru gittiğini, HbeAg'nin 10 haftadan uzun süre pozitifliğinin devamı enfeksiyonun kronikleşebileceğini göstermektedir (53). Ancak bazen beklenen bu durumların dışında tablolara rastlanabilmektedir. Bunlardan birisi, HBV DNA'nın 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. Bir diğer sürpriz tablo da, hastada HBeAg'nin sentezlenmesine rağmen serumda aktif viral replikasyonun göstergesi olan HBV DNA'nın saptanmamasıdır. Yani, hastalarda bazen serumda anti-HBe'nin varlığı aktif viral replikasyonun bittiğini göstermemekte veya bunun aksine HBeAg varlığına rağmen aktif viral replikasyon olmayabilmektedir. Dolayısıyla; sonuçların yorumlanmasında tek bir göstergeye bağlı kalmanın bazen yanıltıcı neticelere yol açabileceğini unutmamak gerekir (53-55).

Erken dönemde HBcAg süratle spesifik antikorlu ile birleştiğinden serumda saptanması güçtür. Ancak son zamanlarda yapılan bir çalışmada, bu antijeni saptayan bir EIA yöntemi geliştirildiğinden ve burada HBcAg miktarının HBV DNA seviyesi ile uyumlu olduğundan bahsedilmektedir (56).

Bugün serolojik tanıda kor bölgesi ile ilgili kullanabileceğimiz gösterge anti-HBc antikorlarıdır. Anti-HBc, HBsAg saptandıktan kısa süre sonra ve anti-HBs ortaya çıkmadan önce semptomların başlamasıyla görülmektedir. İlk başta anti-HBc'nin hakim immünooglobülin sınıfı IgM'dir. Anti-HBc IgM enfeksiyon başladıktan birkaç hafta sonra pik seviyelere ulaşır, bundan sonra titresi azalmaya başlar ve ortaya çıktıktan 4-8 ay sonra ortadan kaybolur. Anti - HBcIgM ile ilgili en önemli özelliklerden biri, akut enfeksiyon sırasında pencere döneminde (Anti-HBs ve HBsAg'nin saptanamadığı dönemde) enfeksiyonun tek göstergesi olabilmesidir. Diğer bir önemli özelliği kronik enfeksiyonun akut alevlenmeleri sırasında da pozitifleşmesidir. Ancak bu pozitiflik kronik dönemde düşük titrede seyredir. Anti-HBcIgG HBV'ye maruz kalanlarda yıllarca veya hayat boyu pozitif kalabilir (2, 54,

57). Bütün serolojik göstergeler negatif olmasına karşılık, tek başına anti-HBc IgG pozitifliği şu durumlarda saptanabilir:

a) Hepatit B infeksiyonu iyileşmiş ancak serum anti-HBs düzeyi saptanamayacak kadar azalmış olan kişiler.

b) HBsAg düzeyi saptanamayacak kadar düşük olan kronik infeksiyonlu kişiler.

c) Uzamış pencere dönemi.

d) Yalancı pozitiflik.

e) Pasif olarak anti-HBc IgG kazanılması (50)

### **1.1.7.2. Moleküler tanı yöntemleri**

1980'li yıllardan itibaren serolojik tanı yöntemlerinin yanı sıra moleküler tanı yöntemlerinin de kullanımı gündeme gelmiş ve HBV konusunda çeşitli yöntemler geliştirilmeye başlanmıştır. Önceleri insan serum ve dokularında dot blot hibridizasyon veya sıvı ortamda gerçekleştirilen klasik hibridizasyon teknikleri kullanılarak HBV DNA saptanmıştır. Ancak bu yöntemler ile  $10^5$  virus partikül/ml ve üzeri belirlenebilmekte, örnekte daha az sayıda DNA varlığında yöntem yetersiz kalmaktadır. Günümüzde artık hem kalitatif hem de kantitatif yönden viral genomu araştırmaya yönelik çok duyarlı PCR yöntemleri bulunmaktadır. Moleküler tanı konusundaki en önemli gelişme HBV DNA testlerinin sensitivitesini arttıran real time PCR tekniğinin ortaya çıkması ve gelişmesidir. Bu yöntem ile sonuçlar kantitatif olarak daha kısa zamanda verilmekte ve farklı HBV genotiplerini saptamak mümkün olmaktadır (53-55).

Moleküler yöntemlerin en çok kullanım alanları şunlardır:

a) Serolojik tanının yetersiz kaldığı ve moleküler yöntemlerle HBV-DNA'sının araştırıldığı durumlar;

- HBsAg negatif HBV infeksiyonu tanısı

- HBeAg negatif /anti-HBe pozitif HBV infeksiyonu tanısı

- Anti-HBs pozitif HBV infeksiyonu tanısı (50)

b) Tedavi etkinliğinin izlenmesi; kullanılan tedavi şemasının etkili olup olmadığını anlamaya, tedavi süresinin ve dozunun belirlenmesine ve gerektiğinde tedavi protokolünü değiştirmeye yardımcı olur.

c) Mutant virusun tanısı; HBV-DNA'nın sekans analizi ile ilgili gen bölgelerindeki mutasyonlar saptanabilir.

d) Antiviral ilaç direncinin saptanması; HBV ilaç dirençlilik testleri, tek veya çoklu mutasyonları saptayan genotipik testler veya viral genomun ilgili vektörlerle hücre içerisine konulması ve ilaç varlığında HBV'nun replikasyonunu direkt olarak ölçen fenotipik testlerdir.

Duyarlı testler kullanılarak yapılan HBV direnç tayininin, HBV-DNA miktarının ve transaminaz düzeylerinin yükselmesinden daha önce belirlenebileceği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. İlaç direnci geliştiğinde hastalığın aktivitesinde artış kaydedildiğinden ilaç direncinin bu aktivite görülmeden saptanması önem arz etmektedir (50).

### **1.1.8. Tedavi**

Kronik HBV enfeksiyonlu hastanın ilk değerlendirilmesinde kapsamlı bir fizik muayene yapılmalı ve hastalık öyküsü irdelenmelidir. Özellikle koenfeksiyon açısından risk faktörleri sorgulanmalı ve karaciğer hastalığının değerlendirilmesi için karaciğer fonksiyon testleri, HBV replikasyon belirteçleri ve gerekli diğer laboratuvar testleri istenmelidir. Eğer geçirilmemiş ise hepatit A için aşı yapılmalıdır (58). Kronik HBV enfeksiyonunda tedavinin amacı; HBV replikasyonunu durdurmak veya belirgin oranda azaltmak, siroz ve/veya hepatoselüler karsinom gibi geriye dönüşümsüz hasarların oluşmasını engellemektir. HBV-DNA'nın azalması veya negatifleşmesi birincil hedef olarak görülmektedir. Bunun yanı sıra ALT seviyesinin normale dönmesi ve histolojik iyileşmenin sağlanması diğer hedefler olarak sıralanabilir. Eğer HBeAg pozitif ise HBeAg'nin negatifleşmesi ve anti-HBe serokonversiyonu diğer hedefler arasında sayılabilir (31, 57, 58).

Günümüzde bu amaca yönelik olarak iki grup ilaç kullanılmaktadır:

1) İmmun modülatörler (alfa interferon ve pegillenmiş formları) :

İmmünomodülatör, antiviral ve antiproliferatif etkilere sahip olan sitokinlerdir. Çeşitli uyaranlara cevap olarak ökaryotik hücrelerden salınan, geniş bir biyolojik aktiviteye sahip potent sitokinlerdir. Başlıca üç interferon tanımlanmıştır: interferon  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . İnterferon alfa makrofaj ve özellikle de lenfositler tarafından yapılmaktadır. İnsanda 9. kromozom tarafından kodlanmaktadır (59). İnterferon alfa hepatit B tedavisinde ilk onaylanan ilaçtır.

İmmünmodülatör aktivitesini natürel killer hücre, sitotoksik T hücre, makrofaj indüksiyonu veya aktivasyonu ile antikor üretiminin modülasyonu ile sağlar. Antiviral aktivitesini oligoadenil sentetaz enziminin indüksiyonu ve protein kinaz indüksiyonunu kapsar (46, 59, 60).

İnterferon molekülüne bir polietilen glikol polimerinin bağlanması esasına dayanan pegilasyon teknolojisi, uzamış plazma ömrüne sahip interferonların oluşturulmasını sağlamıştır. Pegile interferonlarla yapılan çalışmaların sonuçları incelendiğinde, tedavi sonunda pegile interferonların; Heronlara göre daha HBeAg serokonversiyonu, transaminaz normalizasyonu, kalıcı viral yanıt ve HBV-DNA negatifleşmesi açısından standart interferonlara göre daha avantajlı oldukları görülmüştür (61, 62). PEG-IFNa-2b ile serum HBeAg kaybı olarak tanımlanan kalıcı cevaba hastaların % 24-54'ünde ulaşılmıştır. Yapılan çalışmalarda PEG-IFNa-2b kronik hepatit tedavisinde monoterapi ya da lamivudin ile kombine olarak % 24-% 54 oranında kalıcı yanıt sağlamıştır. PEG-IFNa-2b ile birlikte verilen lamivudin, daha iyi viral kinetik ve tedavi sonu cevap oranlarına rağmen peginterferon alfa-2b'nin tek başına verilmesine göre üstünlük sağlamamıştır. Sonuç olarak; PEG-IFNa-2b'nin kronik hepatit B tedavisinde etkin, kabul edilebilir yan etkilere sahip ve iyi tolere edilen bir terapötik ajan olduğu görülmektedir. Bu sonuçlar ışığında, PEG-IFNa-2b'nin kronik hepatit B tedavisinde haftada bir kez 1,5 mcg/kg dozunda 48 hafta süre ile kullanımı önerilmektedir.

Pegile-interferona-2a, konvansiyonel INF'ye göre daha iyi kalıcı yanıt oranı sağlamaktadır (% 27'ye % 11 HBeAg kaybı ve ALT normalleşmesi). En yüksek kalıcı yanıt oranları başlangıç ALT düzeyi yüksek ve başlangıç HBV DNA düzeyi düşük hastalarda elde edilmiştir (63). PEG-IFNa-2a'nın kronik hepatit B için önerilen kullanım şekli, 48 hafta süreyle haftada bir kez 180 mikrogram şeklindedir. Haftada 3 kez uygulanan standart interferon ile karşılaştırıldığında, pegile-interferonlar benzer güvenilirlik profiline sahip olurken daha kolay ve uygun dozlama (haftalık) ile etkinlikte artış sağlamaktadır. Doz uygunluğu basitleştirilmiş doz rejimi ile birlikte tedaviye uyumu artırarak tedavi etkinliğini yükseltmektedir. En sık görülen laboratuvar bulgusu transaminaz yükselmesidir.

### İnterferonların Yan Etkileri:

1-Sistemik Yan Etkiler: İlaç alımından birkaç saat sonra ateş, üşüme, bulantı, kusma, ishal görülebilir. Ateş tedavi öncesi verilen antipiretiklerle kontrol edilebilir. Saç dökülmesi, hipersensitivite, lokal erimatöz reaksiyonlar gözlenebilir. % 10 kadar hastada kilo kaybı görülebilir

2-Hematolojik Yan Etkiler: Trombosit, beyaz küre ve hematokritte düşme

3-Nörolojik Yan Etkiler: Kulak çınlaması, baş dönmesi, işitme azlığı, konsantrasyon güçlüğü ve nadiren de deliryum, koma görülebilir.

4-Psikolojik Yan Etkiler: Depresyon, irritabilite

5-Otoimmün Yan Etkiler: Otoantikör ve anti-interferon antikörlerinin gelişmesi, hipertiroidizm, hipotiroidizm, diyabet, hemolitik anemi görülebilir (56, 61).

İnterferonlar güçlü ilaçlardır. Otoimmün hastalıklar gibi altta yatan hastalığı olanlarda tabloyu kötüleştirirler ve kullanılmamalıdır. Siroz, gebelik ve depresyon gibi psikiyatrik sorunu olan hastalarda da kontrendikedir (59, 60).

**Tablo 2.** İnterferon tedavisinin kontrendikasyonları

<b>Kesin kontrendikasyonlar</b>	<b>Göreceli kontrendikasyonlar</b>
Psikoz yada ciddi depresyon,	Kontrol edilemeyen hipertansiyon,
Nötropeni ve/veya trombositopeni,	Kontrol edilemeyen diabetes mellitus,
Gebelik,	Retinopati,
Kontrol edilemeyen nöbetler,	Psöriazis,
Dekompanse KC sirozu,	Otoimmün hastalıklar ve otoimmün
Sempatik kalp hastalığı,	tiroidit.
Organ nakli (KC dışı).	

### 2) Viral polimeraz inhibitörleri (nükleosid ve nükleotid analogları):

Nükleozid analogları selüler DNA polimerazlara bağlanmak için doğal substratlar ile yarışan, bu yolla yeni yapılmakta olan DNA'ya bağlanma sonucunda DNA zincir sentezini durdurup viral replikasyonu önleyen bileşiklerdir.

Kronik hepatit B tedavisinde ilk denenen DNA polimeraz inhibitörleri adenin arabinosid ve aköz monofosfat türevidir. Her ikisi de sınırlı etkileri ve nöromusküler toksisiteleri nedeniyle tedavide fazla kullanılmamışlardır. FDA tarafından kronik hepatit B tedavisinde onay verilen nükleozid analogları

güvenilirlik ve oral kullanılabilirlik avantajına sahiptirler. Ancak tedavi kesildikten sonra hastaların az bir kısmında kalıcı cevap oluşur. Bu nedenle hastaların büyük bir bölümünde uzun süre kullanılmaktadırlar. Uzun süreli kullanım ise ilaca dirençli HBV mutantlarının sıklığında artışa ve ilacın etkinliğinin sınırlanmasına sebep olmaktadır (64, 65). Çoğu nükleozid analogları sitoplazmada bulunan enzimler tarafından nükleozid 5'-trifosfatlara fosforillenirler; ardından virus-spesifik polimerazlar ile etkileşirler. Her bir nükleozid analogu kendine özgü metabolik ve farmakolojik özellikleri ile etki, etkinlik ve toksisite açısından farklılık gösterir.

Lamivudin (3TC) sitozin analogudur. 2'-3' dideoksi 3'-tiyasitidin'in negatif enantiomeri olan bir nükleozid analogudur. Enzimatik yolla hücre içerisinde kendisine eklenen aktif trifosfat sayesinde DNA zinciri içerisine girmesi sonucunda, olgunlaşmamış zincir sonlanmasına sebep olması suretiyle HBV-DNA sentezini inhibe eder, HBV DNA titresini 4.4 log azaltır (1, 65). İnterferondan farklı olarak, lamivudin tedavisi sırasında HBV DNA ve ALT azalmaları nispeten eş zamanlıdır; sirotik hastalarda rahatlıkla kullanılabilir. HBV tedavisinde önerilen doz oral 100 mg/gün'dür. Ancak tedavi kesildiğinde hastaların büyük bir çoğunluğunda nüks söz konusudur. Tedaviye devam edilmesi ise lamivudine direnç gelişmesi riski taşır. Lamivudin direncine yol açan mutasyonlar, genellikle revers transkriptaz'ın C bölgesinde yer alan YMDD motifindedir. YMDD variantların oranı 1. yılda % 15-25, 2.yılda % 35-40 iken, 4.yılda % 70'lere kavuşur. YMDD variantlar HBV DNA ve ALT artışı, histolojik düzelmenin bozulması ile biraradadır. Dolayısı ile tedavinin 1. yılında ALT normalliği % 96 iken, direnç gelişimine paralel olarak 2.yılda % 60'a kadar geriler. Lamivudin şu ana kadar, en güvenilir nükleozid analogu olmasına karşılık, yanıt kaybı ve histolojik progresyon ile sonuçlanan direnç gelişimi en önemli sorundur. Renal disfonksiyonda doz azaltımı yapılmalıdır. Eğer kreatinin klirensi 30-49 ml/dk arasında ise ilk doz 100 mg/gün olmak üzere 50 mg/gün, 15-29 ml/dk arasında ise ilk doz 35 mg/gün olmak üzere 25 mg/gün, 5-14 ml/dk arasında ise ilk doz 35 mg/gün olmak üzere 15 mg/gün, 5 ml/dk'nın altında ise yine ilk doz 35 mg/gün olmak üzere 10 mg/gün olarak verilebilir (31). Alternatifsizlik olmadıkça gebe ve emzirenlerde kullanılmamalıdır. İlaça direnç gelişiminin en korkulan sonucu hastalığın aktivasyonu ile biyokimyasal, viral ve histolojik olarak bir kötüye gidiş

(breakthrough) meydana gelmesidir. Bu kötüye gidiş, hastalığı tedavi öncesi döneme geri döndürebileceği gibi daha kötü bir seviyeyede neden olabilir. Lamivudin dirençli mutantlar adefovir ve tenofovir'e duyarlıdır. Entekavir'e ise duyarlılık azalmakla birlikte devam eder. Lamivudin direnci entekavir'e direnç gelişimini de kolaylaştırır. Direnç gelişimini önceden belirleyen faktörler ve direnç gelişimini erken saptama yöntemleri üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Bir çalışmada, serumda HBV-DNA düzeylerinin ölçülebilir seviyeye geldiğinin görülmesinin, YMDD motifi mutasyonunun geliştiğinin bir ön belirleyicisi olduğu gösterilmiştir.

Adefovir dipivoksil antiretroviral, revers transkriptaz inhibitörüdür. Adenozin monofosfatın fosfonat nükleotid analogu olan adefovir'in oral etkili prodrogudur. Barsaklarda hızla aktif metabolit olan adefovir'e çevrilir. Yarılanma süresi 7.5 saat olup, böbrek yetersizliğinde uzar. Atılımı idrar yolu ile olur. HBV DNA titresini 3-4 log azaltır. HIV tedavisi için gerekli dozlarda nefrotoksiktir. HBV tedavisinde ise daha düşük dozlarda kullanıldığı için, böyle bir etki minimal düzeydedir (31). Lamivudin ve entekavire dirençli suşlara da etkilidir. Etkinliğinin daha az olmasına karşılık, direnç gelişme hızı lamivudinden daha yavaştır (% 2/2 yıl). Adefovir dipivoksilin erişkin dozu 10 mg/gün'dür. Pediyatrik emniyetli dozu bilinmemektedir. Karaciğer yetersizliğinde doz ayarlanması gerekmez. Böbrek hastalığında ise kreatin klirensi 50 ml/dk altına indiğinde doz ayarlanması gerekir. Kreatinin klirensi; 20-49 ml/dk arasında iken gün aşırı 10 mg/gün, 10-19 ml/dk arasında iken 3 günde bir 10 mg/gün, hemodializ hastalarında ise hemodializden sonra haftada bir 10 mg/gün önerilmektedir (31, 64). En sık görülen yan etkileri baş ağrısı, abdominal ağrı, asteni, bulantı, gaz, diare, dispepsidir. En sık görülen laboratuvar anormallikleri ise hematüri, kreatinin kinaz ve amilaz artışı, glikozüri, ALT ve AST de görülen artışlardır (59).

Entekavir antiretroviral, revers transkriptaz inhibitörü (nükleosid), siklopentil guanozin karboksilik analogudur. HBV polimeraza etkilidir. Hücre içinde hızla aktif trifosfat forma dönüşür. İn vitro olarak bu trifosfat form, doza bağımlı olarak dGTP ile kompetisyona girerek HBV replikasyonunu inhibe eder (66). Lamivudin ve adefovirden farklı olarak selektif HBV inhibitörüdür. HIV ve diğer DNA virüslerine etkili değildir. HBV DNA titresini 4.6 log azaltır.

Lamivudinden 30 kat daha etkilidir. Oral biyoyararlanımı % 70'dir. Lamivudine dirençli suşlara da etkilidir. Ancak bu grupta doz daha yüksek tutulmalıdır ve direnç gelişme olasılığı daha yüksektir (63). Erişkin dozu, daha önceden nükleozid analogu tedavisi almamış olgularda 0.5 mg/gün; lamivudin-dirençli viremide 1 mg/gün dür. Adolesan (>16 yaş) olgularda doz, erişkin dozu ile aynıdır (64).

Tenofovir isoproksil fumarat, bir nükleotid (adenosin 5'monofosfat) analogudur. Hücre içerisinde tenofovire hidrolize olduktan sonra aktif tenofovir difosfata fosforillenir. HBV DNA titresini 6.6 log azaltır. 245 mg tenofovir disoproksil'e eşdeğer, 300 mg disoproksil fumarat tabletleri halinde bulunur.

Emtrisitabin (FTC), sitozin analogudur. Yapısı lamivudine (3TC) benzer. HIV ve HBV üzerine etkilidir. HBV DNA titresini 3 log azaltır. Optimum doz 200 mg'dır. Kronik HBV hepatiti tedavisinde monoterapi olarak rolü sınırlıdır. Yapısal olarak lamivudine benzerliği nedeniyle aynı direnç mutantları seçmektedir.

Klevudin (L-FMAU, 2'-fluoro-5-metil-beta-L-arabinofuranosil urasil), selektif HBV inhibitörü, pirimidin analogudur. Tedavi sonlandırılmasına rağmen HBV supresif etki 6 aya kadar devam edebilir. 30 mg dozda çalışmalar devam etmektedir.

Val-d-sitozin (LdC), L-deoksi-timidin (telbivudin-LdT) ve valtorsitabin, Selektif HBV inhibitörü L-nükleozid analoglarıdır. "Woodchuck" modelinde bu grupta yer alan ilaçların (LdC, LdT.) kombinasyonları additif, hatta sinerjistik etkilidir. Lamivudine dirençli suşlara etkileri yoktur. Ancak telbivudin 600 mg/gün dozda lamivudinden daha etkili olabilir. Valtorsitabin, LdC'in PO iyi emilen prodrugudur. Optimum dozu 900 mg/gündür.

### **1.1.9. Korunma**

Hepatit B infeksiyonundan korunmak için üç ana strateji geliştirilmiştir.

#### **1. Davranış değişiklikleri**

Kan ürünleri tarama yöntemlerinin geliştirilmesi ve seksüel hayatta tarzında yapılan değişiklikler transfüzyonla ilişkili hepatit riskini azaltmıştır. Özellikle sağlık personelinin bulaş yolu açacak riskli temaslardan kaçınmaları ve bu konuda gerekli eğitimi almaları gerekmektedir. Gelişmekte olan ülkelerden ziyade gelişmiş toplumlarda davranış değişikliklerinin daha faydalı olacağı düşünülmektedir.

## **2. Pasif immunoprofilaksi**

Gelişmekte olan ülkelerde yenidoğan ve çocuklar erken yaşlarda infeksiyonun bulaş riskine daha çok sahiptir. Bu toplumlarda hem aktif hem de pasif bağışıklama daha etkindir. Pasif immunoprofilaksiste kullanılan hepatit B immunglobulini (HBIG), 3-6 ay gibi kısa süre için geçici koruma sağlamaktadır. Pasif immunoprofilaksinin kullanıldığı durumlar:

- a) Hepatit B ile infekte anneden doğan yenidoğanlar,
- b) Batıcı/delici yaralanma sonrası,
- c) Cinsel temas sonrası,
- d) Karaciğer nakli sonrası

Hepatit B immunglobulin (HBIG)'i temas sonrası HBV infeksiyonundan korunmada aşı ile birlikte endikedir. Aşıya yanıt vermeyen kişilerin temas sonrası HBV infeksiyonundan korunmasında ise HBIG tek başına verilir. Hepatit B immunglobulini HBsAg'ye karşı yüksek düzeyde antikora sahip, seçilmiş vericilerin plazmalarından hazırlanmış steril bir solüsyondur. Plazmalar HBsAg antiHIV, antiHCV açısından taranmaktadır. Bu taramalara ek olarak, HBIG hazırlanmasında kullanılan teknik HBV, HCV ve HIV viruslarını inaktive ederek, son ürünü meydana getirmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde HBIG'i >100.000 antiHBs titresine sahip olup, timerosal içermemektedir ve bugüne kadar immunglobulin kullanımına bağlı HBV, HCV ve HIV bulaşı bildirilmemiştir (67, 68). Standart doz; HBsAg (+) anneden doğan infantlarda 0.5ml, diğer endikasyonlarda ise 0.06ml/kg'dır. Kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği gibi canlı virüs aşıları HBIG uygulandıktan en erken 3 ay sonra yapılabilir. Çünkü HBIG bu aşılarla olan yanıtı önler. Yüksek dozda verilen HBIG monoterapisi karaciğer nakil hastalarının % 65-80'inde rekürrensi önler.

## **3. Aktif immunoprofilaksi**

Krugman ve ark. (68) 1970'li yılların başında hepatit B açısından infeksiyöz serumları 1\10 dilue edip, 98°C'de bir dakika süre ile kaynatıp, duyarlı kişilere uyguladıklarında antiHBs oluşumunu indüklediğini ve bu şekilde bağışıklanan kişilerin, canlı HBV ile karşılaştıklarında % 70 oranında korunabildiği saptanmışlardır. Aşıda kullanılan antijen HBsAg'dir. İlk jenerasyon hepatit B aşısı inaktif plazma kökenli aşı olup, 1982 yılında kullanıma girmiştir. Rekombinant

DNA teknolojisiyle üretilen daha etkin ve güvenilir olan ikinci jenerasyon aşuların 1986 yılında kullanıma girmesi ile birinci jenerasyon aşular kullanımdan kalkmıştır. Hepatit B aşısı, rekombinant DNA tekniği ile mayalara veya memeli hücrelerine HBsAg'yi kodlayan S geni klonlanarak üretilen HBsAg polipeptidlerini içermektedir. Aşılarında 10-40 µg HBsAg protein/ml, 0.5 mg/ml alüminyum hidroksit ve koruyucu olarak timerosal (1:20000) bulunur (68). Aşı güvenli olup, bildirilen en sık yan etkiler enjeksiyon yerinde ağrı (% 3-29) ve >37.7°C ateş (% 1-6)'dır. Anafilaksi nadirdir. Hepatit B aşısı ile Guillain-Barre sendromu ve multipl skleroz arasında nedensel bir ilişki varlığının kanıtı henüz bulunamamıştır. Aşı sonrası kronik yorgunluk sendromu, nörolojik bozukluklar (lökoensefalit, optik nörit, tranvers miyelit), romatoid artrit, tip I diyabet ve otoimmün hastalıkların görüldüğü nadir vakalar bildirilmiş olmasına karşın aşı ile ilişkileri kanıtlanamamıştır. Bir doz hepatit B aşısı sonrasında anafilaksi gibi ciddi yan etkiler görülen kişilerde ek dozların yapılmaması gerekir. Gebelik aşı için kontrendikasyon olmayıp, fetus için bir risk içermemektedir. Tavsiye edilen üç doz (0. , 1. ve 6. ay ) intramusküler hepatit B şeması ile infant, çocuk ve genç erişkinlerde % 90-95'inde, HBV enfeksiyonu ve sekellerinden koruyacak uygun antikor cevabı alınır. Hepatit B aşısı sonrası ilk yıl daha hızlı olmak üzere, yıllar geçtikçe antiHBs konsantrasyonu azalır. Günümüze kadar toplanan veriler ışığında; HBV'den korunma düşüş gösteren antiHBs antikor seviyesinden ziyade immün hafızaya bağımlıdır.

## **1.2. Metabolik Sendrom**

### **1.2.1 Tanım**

Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar ve Tip 2 diyabet gelişmesi ile ilişkili olarak, bozulmuş glukoz ve insülin metabolizması, obesite, dislipidemi, ateroskleroz, hipertansiyon gibi ortak etyopatogenezi paylaştıkları düşünülen risk faktörlerinin bir araya gelmesi ile oluşan proinflamatuvar, protrombotik bir durumdur. Metabolik sendrom son yüzyılda gittikçe önem kazanmış olup, gelişmiş ülkelerde kardiyovasküler mortalitede ve morbiditede önemli rol oynayan nedenlerden biri olmuştur. 1947 yılında Vague erkek tipi obezitenin tip II diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olan metabolik anormalliklerle birlikte görüldüğüne dikkat çekti (4). 1988 yılında Reaven insülin direnci, hiperglisemi,

hipertansiyon, düşük HDL kolesterol, yüksek VLDL ve trigliseridden oluşan yumağı metabolik sendrom X olarak tarif etti (69). Kardiyovasküler risk faktörlerinden oluşan bu topluluğa o zamanlar obeziteyi dahil etmedi. Sonradan abdominal obezitede bu sendroma dahil edildi. İlk tanımlama 1998’de WHO tarafından yapılmış olup insülin direncinin major risk faktörü olduğu ve tanı için insülin direncinin zorunlu olduğu açıklanmıştır. 1999’da EGIR tarafından WHO tanımlaması modifiye edildi. Burada da insülin direnci tanı için esastı ve populasyondaki plazma insülin seviyesinin üst çeyrek dilimi insülin direnci olarak tanımlandı. WHO’dan farklı olarak EGIR abdominal obesiteye daha çok ağırlık verdi ve diabetlileri tanımlamaya dahiletmedi (70). 2001’de alternatif klinik tanımlamayı NCEP ATP III tarafından yapılan tanımlamada tek bir kriter gerekliliği yerine 3 kriterin olması kabul edildi (71).

2003’de AACE, ATP III tanımlamasını modifiye ederek insülin direncini yeniden temel kriter olarak kabul etti (71). 2005’de IDF, abdominal obesitenin insülin direnci ile korele olduğunu belirterek ATP III kriterlerini modifiye etti. IDF, metabolik sendrom risk faktörleri ve abdominal obesite arasındaki korelasyonda etnik farklılıklara dikkat çekmiş olup abdominal obesiteyi farklı tanımlamıştır (72). Öne sürülen farklı tanımlamalar nedeniyle metabolik sendrom tanısında problemler mevcuttur ancak yönetimi ve prognozu benzerdir.

Sendrom X tablosu içine sonraları üst vücut şişmanlığı eklenerek Sendrom X Plus adı verilmiştir. Vücut üst yarısı şişmanlığı, hipertrigliseridemi, glukoz intoleransı ve hipertansiyon birlikteliği, kardiyovasküler riski arttırması nedeniyle “deadly quartet” (ölümcül dördlü) olarak adlandırılırken, şişmanlık, diyabet, hipertrigliseridemi, HDL kolesterol düşüklüğü, hipertansiyon ve ateroskleroz birlikteliği “deadly pentat” (ölümcül beşli); bunlara ilave olarak yine kardiyovasküler risk faktörü olması sebebiyle eritrositoz ve ürik asit yüksekliğinin eklenmesi deadly sextet hatta deadly orchestra (ölümcül orkestra) olarak isimlendirilmiştir. Reaven’in tanımlamış olduğu Sendrom X’in yanı sıra 1973’de Kemp tarafından normal koroner arteriogramlı kişilerde anjinal sendrom olarak tanımlanan Sendrom X de vardır. Kardiyolojik Sendrom X ile endokrinolojik Sendrom X birbirine karıştırılmaması için endokrinolojik Sendrom X için metabolik sıfatı kullanılarak kardiyak Sendrom X ’den ayrılmıştır (73). Metabolik

sendroma son zamanlarda insülin direnci sendromu, pluri-metabolik sendrom, atero-trombojenik sendrom, metabolik kardiyovasküler sendrom, dismetabolik sendrom, kardiyometabolik risk sendromu gibi çeşitli isimlerde verilmiştir.

Tanımlanan bu tablolar içinde insülin direnci ortak sorumlu olarak yer almaktadır. Çeşitli risk faktörleri içinde insülin direnci, bozulmuş glukoz intoleransı, hipertansiyon, VLDL artışı, HDL azalması ile birlikte abdominal şişmanlığın yanı sıra postprandial lipemi ve küçük-yoğun LDL partikülleri hakimiyetide sayılabilir.

### **1.2.2. Epidemiyoloji**

Metabolik sendrom beslenme alışkanlıklarının değişmesi, kalori bakımından zengin besin maddelerinin çokça tüketilmesi, egzersiz yapılmaması nedeniyle tüm dünyada giderek sıklığını artırmaktadır. Ayrıca bazı etnik gruplarda bu prevalansın daha da yüksek saptanması; örnek olarak güneydoğu Asya halkları, Afrika asıllı Amerikalılar, Meksikalılar ve yerli Amerikalılar gibi, bu prevalans yüksekliğinde etnik faktörlerinde rol aldığını düşündürmektedir. Prevalans yaş ile artmakta, 20-29 yaş grubunda % 6.7 iken 60-69 yaş grubunda % 43.9'a kadar çıkmaktadır. Metabolik sendrom ABD'de ortalama popülasyonun % 24'nü etkilemektedir (74). Metabolik sendroma normal glukoz toleransı olan erkeklerin % 15'inde, kadınların % 10'unda, bozulmuş açlık toleransı olan erkeklerin % 64'ü ve kadınların % 42'sinde, tip II diabeti olan erkeklerin % 84'ünde, kadınlarında % 78'inde rastlanılmaktadır (75). Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasında NCEP kriterlerine göre metabolik sendrom sıklığı 1990 yılında % 24.4, 2000 yılında ise % 36.2 bulundu. Ülkemizde 2004 yılında yapılan METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerden metabolik sendrom sıklığı % 35 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada kadın % 41.1, erkek % 28.8 olarak sonuçlanmış kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bir oran bulunmuştur. TEKHARF (Türkiye'de erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri sıklığı) çalışmasında metabolik sendrom sıklığı 30 yaş ve üstü erkeklerde % 28, kadınlarda % 45 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada HDL – K düzeylerinin Türk halkında düşük olduğuna dair veriler elde edilmiştir. Ortalama HDL – K düzeyi 49 mg/dl olarak bulunmuştur. Obezite sıklığı erkeklerde % 21.1, kadınlarda % 43 oranında bulunmuş; insülin direnci göstergesi olarak açlık insülin

konsantrasyonlarının  $\geq 10$  mlU/I olma sıklığı her 5 kişiden 2'sinde saptanmıştır (76). Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği tarafından yapılan HT prevalansı çalışmasında ülkemizde 18 yaş ve üzerinde HT görülme sıklığı %31.8 olduğu saptanmıştır (77). Onat ve arkadaşlarının yapmış olduğu TEKHARF çalışmasında yeni NCEP kılavuzunun önerdiği kriterlerin uygulanması yoluyla Türkiye'de metabolik sendromun 30 yaş ve üstü nüfusun % 37'sinde yani 9.1 milyon yetişkinde bulunduğu tahmin edilmektedir. Aynı çalışmada metabolik sendromun Türkiye'deki koroner kalp hastası olgularının yarısından sorumlu olduğu, bu oranın erkeklerde % 42, kadınlarda % 64 olduğunu da belirtilmiştir. METSAR araştırmacıları tarafından 2004 yılında tamamlanan ve 2005 yılında İstanbul'da yapılan 2. Metabolik Sendrom Sempozyumunda sonuçları açıklanan 4264 kişinin tarandığı METSAR çalışmasının sonuçlarına göre ülkemizde erişkinlerde metabolik sendrom görülme sıklığı % 33,9 olarak tespit edilmiş ve yaşın artmasıyla her iki cinsiyette metabolik sendrom görülme oranının arttığı görülmüştür.

### **1.2.3. Risk faktörleri**

Vücut ağırlığının artması en büyük risk faktörüdür. İleri yaş, ırk, postmenopozal dönem, sigara, karbonhidratdan zengin beslenme, fiziksel inaktivite, düşük sosyoekonomik düzey, genetik faktörler diğer risk faktörleridir (78).

### **1.2.4. Patogenezi**

Metabolik sendromun şu ana kadar belirlenen ana patofizyolojik özellikleri şunlardır:

1-İnsülin direnci; kardiyak komplikasyonlarla ilişkili olabilir (79, 80).

2-Düşük HDL, trigliserid ve LDL'de artış ile kendini gösteren aterosklerotik dislipidemi; açlık ve tokluk şilomikronları ile glikozillenmiş LDL parçacıkları da genellikle artış gösterirler (81).

3-İnsülin direnci olan bireylerde sık gözlenen hipertansiyon.

4-Akut faz reaktanlarının (c-reaktif protein (CRP) gibi) yüksekliği ile seyreden proinflamatuvar durum.

5-Plazminojen Aktivatör İnhibitörünün (PAI-1) ve fibrinojenin yüksekliğinin görüldüğü protrombotik durum.

#### 1.2.4.1. İnsülin direnci

Dolaşımda normal veya artmış düzeylerde bulunan insülin hormonuna verilen biyolojik yanıtın yeterli olmaması ile karakterize klinik bir durumdur. İnsulin direncinin derecesi kişiden kişiye değişmekte olup insulin direnci olan kişilerde belirli bir biyolojik fonksiyonun yerine getirilmesi için ihtiyaç duyulan insülin miktarı artmıştır. Vücuttaki hücrelerde (özellikle kas dokusu, yağ dokusu ve karaciğer) insulinle induklenen glukoz transportundaki bozulma olduğu, belirli konsantrasyondaki insülinin glukoz uptake'ini uyarma etkisinin azaldığı zaman insülin direnci ortaya çıkar. İnsulin direnci için normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması durumu da denilebilir. Hem glukoz, hem lipid metabolizmasında bozukluklarla ilişkili ciddi bozukluklara neden olan insülin direnci metabolik sendromun ve tip II diyabetin önemli bir nedenidir (69). Normalde insülin karaciğerde glukoneogenezi ve glukojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glukojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsulin direncide insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç oluşturarak hepatik glukoz sekresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda insülin aracılığı ile olan glukoz uptake'i azalır. Bu durumda oluşan insulin direncini karşılayacak ve dolayısı ile normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum dengelenir. Böylelikle hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını artırmaya yönelik bir çaba içerisine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde 1.5-2 kat hatta bazen daha yüksek bir seviye oluşur. İnsulin direnci obez bireylerde sık görülmekle beraber obez olmayan ve normal OGTT'si olan bireylerin % 25'inde, esansiyel HT'lu hastaların da yaklaşık % 25'inde görülmektedir. İnsulin direnci yine polikistik over sendromlu kadınların yaklaşık üçte birinde görülen bir durumdur. Bu yüzden insulin direnci toplumda sık rastlanan bir fenomendir. İnsulin direnciden sorumlu bir diğer mekanizma da insülin genindeki yapısal mutasyonlar sonucu anormal efektif insülin moleküllerinin oluşumudur. Bunun sonucunda proinsülin molekülünde proteolitik parçalanma bölgesindeki yapısal anomaliye bağlı olarak proinsülin-insülin dönüşümü tam olamaz. Tüm bu nedenlerle endojen insüline karşı doku yanıtı

azalarak direnç oluşur (Prereseptör düzeyde insülin direnci). İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için mutlaka kendi insülin reseptörüne bağlanması gerekmektedir. Reseptör düzeyindeki insülin direnci, insülinin bağlanma defekti olup bu durumdan iki bozukluk sorumludur:

1-Reseptör sayısının azalması

2-Reseptör mutasyonları

Son yıllarda insülin direnci oluşmasında en büyük katkıyı postreseptör düzeyindeki defektlerin sağladığı ileri sürülmektedir. Bu defektler;

1-İnsülinin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması

2-İnsülin reseptör sinyal ileti sisteminde anormallikler

3-Glukoz transportunda azalma

4-Glukoz fosforilasyonunda azalma

5-Glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma

6-Glikoliz/glukoz oksidasyonundaki defektler şeklindedir.

İnsülin reseptörüne bağlandığında ortaya çıkan sinyallerin iletiminde reseptördeki tirozin kinazın önemli rolü vardır. Tip 2 DM'da reseptör tirozin kinaz aktivitesinin reseptör sayı ve bağlanmasının azalmasından bağımsız olarak azaldığı bildirilmiştir. İlginç olarak hipergliseminin normoglisemik sınırlara çekilmesi ile tirozin kinaz aktivitesinin normale yaklaştığı gösterilmiştir. Kilo verme ve diğer tedavi yöntemleri ile insülin direncide sağlanan düzelmenin tirozin kinaz aktivitesini normalleştirmediği, tirozin kinaz aktivitesinin edinsel bir patolojiden kaynaklandığını, bu durumun da insülin direncinin bir nedeni değil de bir sonucu olabileceğini düşündürmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda insülin sinyal ileti yolundaki önemli substratlardan IRS-1 geninde mutasyonlar saptanmakla beraber, bu durum da insülin direncini tam olarak açıklayamamaktadır. Hem IRS-1 fosforilasyonunun hem de insülin ile uyarılmış IP3-kinaz aktivasyonlarının azalması insülin sinyal ileti yolundaki major anomalilerden sayılmakta ve buradaki iletinin azalmasının insülin direncine katkıda bulunduğunu ileri sürülmektedir.

Hem Tip 2 DM'da, hem de obezitede insülinin glukoz depolanmasını uyarma yeteneği bozulmuştur. Yapılan birçok çalışmada ileride DM gelişebilecek normal glukoz toleranslı bireylerde, insülin direncinden sorumlu en erken saptanabilen metabolik defektin bozulmuş glukojen sentezi olduğu gösterilmiştir.

İnsülin direncinin moleküler patogenezi multifaktöriyeldir. İnsülin etkisinin inhibisyonunda rol oynayan bazı moleküler hedefler tanımlanmıştır. Bu moleküller ve işlevleri şu şekilde sayılabilir: Rad (ras associated with diabetes) temel hücre işlevlerini (büyüme, farklılaşma, veziküler transport ve sinyal transdüksiyonu) engeller. PC-1 (insülin direncinde rolü olan bir membran glikoproteini) insülin tarafında uyarılan tirozin kinaz aktivitesini azaltır. Leptin, insülin reseptörü substrat-1'in defosforilasyonunu indükler. Yağ asitleri insülin tarafından uyarılan periferik glukoz alımını engeller. Tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) insülin reseptörü substrat-1'in insülin tarafından indüklenen fosforilasyonunu azaltır (down-regülasyon) ve insüline bağımlı glukoz transport molekülü GLUT-4'ün ekspresyonunu düşürür. İnsülin direnci her ne kadar insüline duyarlı dokularda (kas ve yağ dokusu) insülinle indüklenen glukoz transportundaki bozulma olarak tanımlanabilirse de yol açtığı klinik sonuçları dolayısı ile ateroskleroz ve endotel disfonksiyonuna da neden olmaktadır. İnsülin direnci varlığında hepatik lipazın aktivitesinin bu şekilde artması hem HDL, hem de LDL'den lipidlerin ayrılmasına daha küçük ve daha yoğun partiküllerin oluşmasına neden olur. Bu nedenle hepatik lipaz aktivitesi aterojenik lipid yapısının oluşmasında esas belirleyicilerden birisidir.

Metabolik sendromlu hastalarda visceral obezite ve insülin direnci etkisi ile gelişen dislipidemi, HDL kolesterol düşüklüğü ve trigliserid yüksekliği ile karakterizedir. LDL kolesterol genellikle normal düzeylerde olmasına rağmen, apolipoprotein-B partikülleri artmıştır. Bunun sebebi daha kolay okside olan ve dolayısıyla daha fazla aterojenik özelliği olan küçük ve yoğun LDL alt grubundaki artıştır. İnsülin direnci plazma glikoz düzeyleri normal iken de bulunabilir ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, ateroskleroz ve kardiyovasküler olayların gelişimini etkilemektedir (82). İnsülin direncine obezite ve inaktivite, tip 2 DM, dislipidemi, ateroskleroz, hipertansiyon, polikistik over sendromu, genetik, ilaçlar, yaşlanma ile ilişkilidir.

Periferik insülin direncini değerlendirmede kullanılan metodlar şunlardır:

- 1.İnsülin duyarlılık indeksleri
- 2.İnsülin-glukoz-C-peptid oranları
- 3.OGTT

4. Glukozun sürekli infüzyon modeli (CIGMA)
5. Minimal Model ile sık örnekli iv glikoz tolerans testi
6. İnsulin tolerans testi
7. Hiperinsulinemik Öglisemik Klemp Testi (HECT)
8. Homeostasis Model Assesment (HOMA)

Homeostasis Model Assesment (HOMA): Glikoz ve insulin değerlerinin kullanımıyla beta hücre fonksiyonunu ve insulin direncini değerlendirebilen bir testtir. 10 saatlik mutlak açlık sonrası tek kan örneği alınır ve aşağıdaki formül kullanılır. İnsulin direnci olanlarda HOMA-IR > 2.7'dir (83).

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Açlık glikozu (mmol/L)} \times \text{Açlık insulini (mU/ml)}] / 22,5$$

#### **1.2.4.2. Obezite ve artmış bel çevresi**

Dünya Sağlık Örgütü obesiteyi “Sağlığı bozacak ölçüde yağ dokularında normal veya aşırı miktarda yağ birikmesi” olarak tanımlamıştır. Obesiteyi değerlendirirken vücuttaki yağ dokusu ile yağsız dokunun oranlarının bilinmesi önemlidir. Obesitenin tanımında yaygın olarak kullanılan antropometrik parametre vücut kitle indeksidir (VKI) ve şu formüle göre hesaplanır:

$$\text{Vücut kitle indeksi (VKI)} = \text{Vücut ağırlığı} / \text{Boy (m)}^2$$

Vücut kitle indeksi, metabolik sendrom için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir ve  $\text{VKI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$  olanlar obez olarak kabul edilmektedir.

Gluteofemoral bölgeden lokalize yağ toplanması kadın tipi şişmanlık ( jinekoid, armut tipi) intraabdominal bölgede lokalize ise erkek tipi şişmanlık (android, santral tip) ifadesi kullanılır.

İntraabdominal yağ metabolik olarak oldukça aktif olup, serbest yağ asidi üretimi ile portal sistem aracılığı ile karaciğerde insülin direnci ve feed back mekanizmayla da hiperinsülinemiye neden olur. Bu bulgu vücuttaki yağ dağılımının özellikle abdominal bölgede olmasıyla, metabolik sendrom tyolojisinde önemli rol oynadığı fikrini desteklemektedir. Metabolik sendromda daha önemli bir yere sahip olan, kardiyovasküler hastalıklar ve insülin direnci için risk teşkil eden santral obezitedir. Santral adipoziteyi asıl, omentum ve mezenter yağ dokularını kapsayan visseral adipozite temsil eder. Karın-ıçi yağ kitlesi bilgisayarlı tomografi ile veya magnetik rezonans ile saptanır. Erkek ve kadınlarda  $130 \text{ cm}^2$ 'yi aşan visseral yağ dokusunun lipoprotein metabolizmasında ve insülin-glukoz

homeostazında bozukluk yarattığı ileri sürülmüştür. Visceral yağlanmada daha fazla lipoliz ve bunun neticesinde karaciğere daha fazla serbest yağ asidi salınımı olur. Bu sayede insülin direnci ve anormal yapıda (trigliseridde zengin) lipid partikülleri meydana gelir. Ayrıca visceral yağlar subkutan yağlara göre insülinin lipoliz üzerindeki supresör etkisine daha dirençlidir. Artmış bel çevresi metabolik sendrom tanısında kullanılmaktadır (63, 72).

Abdominal adipozite, umbilikusta bel çevresinin, en geniş yerinde ölçülen kalça çevresine oranı; bel\kalça oranı olarak tanımlanır. Abdominal obezlerde genellikle insülin direnci olmaktadır. Abdominal obezlerle insülin direnci ve metabolik sendrom arasında alt obeziteye kıyasla, daha kuvvetli bir korelasyon vardır (84).

Ayrıca insülin direnci olmayan kişilerde belirgin abdominal obezite oluşursa metabolik sendrom gelişebilir. Bu bulgu vücuttaki yağ dağılımının özellikle abdominal bölgede olmasıyla, metabolik sendrom etyolojisinde önemli rol oynadığı fikrini desteklemektedir (78). Abdominal obeziteyi gösteren bel-kalça oranı sınırları ise tartışmalıdır. Sıklıkla kullanılan sınırlar erkeklerde  $>0,95$ , kadınlarda  $0,85$ 'dir. Bu ölçütlerle, Türk erkeklerinin % 47'si, kadınlarının da % 60,7 abdominal obeziteli görünmektedir. Bu, abdominal obeziteyi, Türk yetişkinlerinde kardiyovasküler hastalıkta en yaygın risk faktörleri arasında, sigara içimi, HDL-kolesterol düşüklüğü ve hipertansiyondan sonra, 4'üncü sıraya yerleştirir (76).

#### **1.2.4.3. Aterojenik dislipidemi**

Yüksek trigliserid düzeyi ( $>150$  mg/dl), düşük HDL kolesterol düzeyi (kadında  $< 50$  mg/dl, erkekte  $<40$  mg/dl ) ve artmış küçük yoğun LDL partikülleri ile karakterizedir. Bu sendromda total non-HDL kolesterol düzeyi yükselmiş olabilir, sıklıkla gerçekte LDL kolesterol düzeyi anlamlı olarak artmamıştır (85).

Yağ dokusunda ortaya çıkan serbest yağ asitleri karaciğere gelişi artarsa, karaciğerde trigliseridde zengin çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) yapımı da artar. Fizyolojik şartlarda insülin VLDL'nin sistemik dolaşıma geçmesini önler (85). Bu cevap kısmen insülinin apo B'nin parçalanması üzerine olan etkisindedir (86). İnsülin aynı zamanda lipojeniktir, trigliserid yapımı ile ilgili birçok genlerin enzim aktivitesini artırır (87). Ayrıca insülin lipoprotein lipaz enzimini de inhibe eder. İnsülin direnci durumunda abdominal yağ gluteal ve femoral yağdan daha

aktiftir ve lipolizi stimüle eden adrenerjik agonistlere daha hassastır. Ayrıca omental yağ insülinin antilipolitik etkisine derialtı yağ dokusundan daha az hassastır. Bu nedenle yağ dokusundan salınan serbest yağ asidi miktarı artar (88). İnsülin direnci durumunda, insülin lipolizi arttıran lipoprotein lipaz enzimini yeteri kadar suprese edemediğinden abdominal yağ hücrelerinden serbest yağ asidi salınımını da engelleyemez (89). Atorejenik dislipidemi gelişmesindeki anahtar faktör, obezitede hepatik lipaz aktivitesinin artmasıdır. Hepatik lipaz HDL kolesterol partikülünü parçalar ve kanda düzeyini düşürür. Bu azalma HDL yapı ve metabolizmasındaki değişikliktendir.

Karaciğerde artmış serbest yağ asidi stimülasyonu ile trigliseridden zengin VLDL yapımı artar. Lipoprotein çekirdeğinde trigliserid artarken kolesteril ester azalmasından dolayı HDL içindeki kolesterol azalır. Trigliseridden zengin HDL ve LDL oluşur. HDL ve LDL partiküllerinin trigliseridden zengin muhtevaları metabolizmalarını değiştirir. Bu HDL'ler çabuk hidrolize olur ve düzeyleri düşer. Ayrıca lipoprotein yapısındaki bu değişiklik HDL'nin dolaşımdan klirensinide arttırır (90). Trigliseridden zengin LDL partikülleri lipolize maruz kalarak küçük yoğun LDL partiküllerini oluşturur (89). Meydana gelen dislipidemi atorejeniktir ve insülin direnci olan bireylerde kardiyovasküler riski arttırır (87-90). Küçük yoğun LDL, LDL'den daha atorejeniktir. Çünkü;

- 1-Endotel için toksiktir,
- 2-Küçük olduğu için endotelden rahat geçer,
- 3-Glukozaminoglikanlara iyi yapışır,
- 4-Oksidasyona hassastır,
- 5-Monositten oluşan makrofajlar üzerindeki çöpçü reseptörlere seçici olarak bağlanır (91, 92).

Metabolik sendromlu hastalarda hızlanmış aterosklerozun muhtemel mekanizmalarından biride koagülasyon artışıdır. Fizyolojik koşullarda fibrinolitik sistem vasküler trombozu sınırlandırır ve damar hasarı tamir edildikten sonra trombüsün çözülmesini sağlar. İnsülin direnci, dislipidemi, HT gibi durumlarda endotel fonksiyonlarının bozulması ile normalde plazminojen aktivatörleri ve inhibitörleri arasında bulunan denge inhibitörler lehine bozulur ve buna bağlı olarak fibrinolizde göreceli olarak azalma gözlenir.

#### **1.2.4.4. Hipertansiyon**

Amerikan Ulusal Yüksek Kan Basıncı Önleme, Tanıma, Değerlendirme ve Tedavi Komitesi VII. (JNV VII) raporuna göre normal kan basıncı olarak <120/80 mmHg olarak kabul edilmiş, önceki kılavuzdaki normal tansiyon sınırları içinde bulunan 120-139/80–89 mmHg kan basınçları HT öncesi dönem olarak sınıflandırılmıştır. Metabolik sendrom kriteri olarak kan basıncı sınırlarında, kılavuzlar arasında da farklılık vardır. ATP III, IDF ve AACE kılavuzlarında kan basıncı kriteri 130/85 mmHg ve üzeri iken, WHO ve EGIR sınıflamalarında 140/90 mmHg alt sınırdır (93). Esansiyel hipertansiyonu olanlarda sıklıkla insülin direnci vardır ve tersi de doğrudur (94). Metabolik sendromlu kişilerin üçte birinde görülen hipertansiyonda etkin faktörün yine insülin direnci olduğu bilinmektedir. Bu ilişki birçok mekanizmaya dayandırılmaktadır. Pollare ve arkadaşları; insülin klemp tekniği kullanarak yapmış oldukları bir çalışmada, normal bireylerin ve esansiyel hipertansiyonu olan normal kilolu kişilerin insülin etkileri araştırmışlardır. Ortaya çıkan sonuçlar sistolik kan basıncı ile insülin direncinin şiddeti arasında pozitif ilişkiyi ortaya koymuşlardır. Aynı çalışma esansiyel hipertansiyonu olan kişilerin yarısında metabolik sendrom varlığını göstermiştir (95). İnsülin direnci; hipertansiyon ve vasküler hastalıkların gelişimi ile ilişkili olup, endotel fonksiyonu ve vasküler sinyalizasyon üzerine nitrik oksit (NO) gibi medyatörler aracılığıyla direkt etki gösterebilir. Ayrıca artmış insülin seviyeleri, sempatik sistem aktivitesini ve böbrekten sodyum tutulumunu arttırabilir. Hem hiperglisemi hemde insülin RAS aktive edebilir ve böylece insülin direnci olan hastalarda HT gelişimine yol açabilir. İnsülin normal kilodaki bir kişiye damardan verildiğinde nitrik oksit aracılığıyla vazodilatasyon yapmaktadır (96). İnsülin direncinde, azalmış nitrik oksit, endotelin-1'in vazokonstriktif etkisini karşılayamadığından arteriyal vazokonstriksiyon olur. Ayrıca insülin böbrekten sodyum tutulumuna da etkisi vardır. İnsülin direncinde de bu etkisi sürmektedir. Kısaca insülin direnci tedavi edilirse kan basıncında da düşme gözlenmektedir (97).

#### **1.2.4.5. Proinflamatuvar sitokinler**

Metabolik sendromun düşük dereceli inflamasyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir. İnflamasyon, doku hasarına karşı bölgesel koruyucu bir cevaptır. İnflamasyonun bölgesel etkilerine ek olarak gelişen, dolaşımda belirli proteinlerin

artışı ile seyreden sistemik reaksiyon “akut faz cevabı” olarak bilinmektedir. İnsülin direnci ve hiperinsülininemi endotel fonksiyonları bozarak vasküler hasar gelişmesine yol açar. İnsülin direnci NO aracılı vazodilatasyonu bozar. Metabolik sendromda ve DM’de süperoksit dismutaz gibi reaktif oksijen radikallerinin aşırı üretimine bağlı olarak NO miktarları azalır. İnsülin direnci adipoz dokudan SYA salınımını uyararak reaktif oksijen radikallerinin artışına yol açar. Oksitadif stres, NO azalması ve dislipidemi transkripsiyon faktörlerinin regülasyonunu artırarak TNF- $\alpha$  ve IL-1 gibi inflamatuvar mediatörlerin sentezini artırır.

Yağ dokusuna yerleşen makrofajların, lokal ve sistemik dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinlerin (CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6) kaynağı olabileceği ileri sürülmektedir. Yağ dokusunda, kasta ve karaciğerdeki insülin direncinin; proinflamatuvar sitokinler ile anti-inflamatuvar, anti-aterojenik sitokin olan adiponektinin relatif eksikliği ile ilişkili olmasının yanında bunların yaptığı zararların direkt sonucu olabileceğine dair bulgular vardır (98).

### **1.2.5. Klinik Tanı**

Metabolik sendrom tanımı farklı ancak iç içe geçmiş risk faktörlerinden oluşmaktadır. Metabolik sendromu klinik pratiğe sokmak için ilk öneri 1998 yılında World Health Organization (WHO)’dan geldi (72). Bu organizasyon insülin direncini major risk olarak aldı ve ilave 2 risk faktöründe olmasının metabolik sendrom tanısı için yeterli olduğu görüşünü benimsedi. Burada insülin direncinin klinikte tespit edilmesi güç olduğundan, bozulmuş açlık glikozu, bozulmuş glikoz toleransı, tip II diabet varlığı insülin direnci olarak kabul edildi.

Tanı için obezite, hipertansiyon, yüksek trigliserid, düşük HDL kolesterol ve mikroalbuminüriyi diğer risk faktörleri olarak önerdi. WHO’ya göre metabolik sendrom tanı kriterleri;

- a- Bozulmuş glukoz toleransı veya diabet
- b- İnsülin direnci
- c- Yüksek kan basıncı ( $\geq 140/90$  mmhg veya antihipertansif tedavi)
- d- Yüksek plazma trigliserid düzeyi ( $>150$  mg/dl)
- e- Düşük HDL kolesterol düzeyi (erkeklerde  $< 35$  mg/dl, kadında  $< 39$  mg/dl )
- f- Santral obezite (erkeklerde: bel/ kalça oranı  $> 0,90$ ; kadınlarda bel/kalça oranı  $> 0,85$ ) ve/veya BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>)

g- Mikroalbuminüri (üriner albümin eksresyon hızı 20 mcg/ dk; albümin/  
kreatinin oranı > 30 mg/ g

**Tablo 3.** Metabolik sendrom WHO tanı kriterleri

1)Aşağıdakilerden biri ile insulin direnci tanısı	2) Aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin insulin direncine eşlik etmesi:
- Tip 2 diabet	- Antihipertansif tedavi veya kan basıncı sistolik $\geq$ 140 mmHg, diastolik $>$ 90 mmHg
- Bozulmuş açlık glukoz toleransı	- Triglisericid $\geq$ 150 mg/dl
- Glukoz uptake'in incelenen popülasyonun en düşük yüzdenin altında olması	- HDL erkekte $<$ 35, kadında $<$ 39 mg/dl
	- Vücut kitle indeksi (BKİ) $>$ 30 kg/m <sup>2</sup> veya bel-kalça oranı erkekte $>$ 0.9, kadında $>$ 0.85
	- Üriner albumin atılımı $\geq$ 20mcg/dk veya albumin/kreatinin oranı $\geq$ 30 mg/g

Dünya Sağlık Örgütü, ATP III'den farklı HDL ve kan basıncı sınırları kullanmakta ve yüksek kilo (BMI $>$  30 kg/m<sup>2</sup>) ve santral adipozite kriter kabul edip, proteinüriyi risk faktörü olarak görmektedir. Group For Study of Insulin Resistance (EGIR) 1999'da WHO önerisinde değişiklik önererek insülin direnci sendromu terimini kullandı (63). İnsülin direncinin tanı için gerekli olduğunu ve sendromun major nedeninin bu olduğunu benimsediler. Bu grup insülin düzeyi ile birlikte diğer 2 faktöründe olmasının (abdominal obezite, hipertansiyon, yüksek triglisericid, düşük HDL kolesterol ve yüksek glukoz) insülin direnci sendromu için yeterli olduğu görüşüne vardı. Bu grup WHO'nun aksine abdominal obezite üzerinde durmakta ve insülin direncinin diabet için primer risk faktörü olduğunu ileri sürerek kapsamdan tip II diabeti çıkarmaktadır. National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) metabolik sendromu tanımlamak için alternatif bir klinik kriter öne sürdü (99). ATP III kriterlerine göre tanı için tek bir faktör değilde abdominal obezite, yüksek triglisericid, azalmış HDL kolesterol, yüksek kan basıncı ve yükselmiş açlık glukozundan ibaret 5 faktörden tanı için 3'nün varlığını yeterli kabul etti. Abdominal onezitenin bu tabloya alınması sendromun patogenezindeki önemini ortaya birkez daha koymaktadır. ATP III'e göre metabolik sendromun tanı kriterleri;

- a- Santral obezite (erkek > 102 cm, kadın > 88 cm)
- b- Trigliserid düzeyi ( $\geq 150$  mg/dl ) ( $\geq 1.69$  mmol/l)
- c- HDL kolesterol düzeyi (erkek < 40 mg/dl, kadın < 50 mg/dl) (E< 1.04 mmol/l, K<1.29 mmol/l )
- d- Kan basıncı (>130/85 mm/hg)
- e- Açlık glukozu (>110 mg/dl) (>6.1 mmol/l)

**Tablo 4.** Metabolik sendrom ATP III kriterleri

Risk Faktörü	Değerler
Abdominal Obezite	
Erkek	>102 cm
Kadın	>88 cm
Trigliserid düzeyi	$\geq 150$ mg/dl ( $\geq 1.69$ mmol/l)
Düşük HDL düzeyi	
Erkek	<40 mg/dl (<1.04 mmol/l)
Kadın	<50 mg/dl (<1.29 mmol/l)
Artmış kan basıncı	Sistolik >130 mmHg veya diastolik >85 mmHg
Artmış açlık kan şekeri	>110 mg/dl (6.1 mmol /l)

Amerikan Association of Clinical Endocrinologists (AACE) 2003'te ATP III kriterlerini modifiye etti (100). Daha çok ATP III ve WHO kriterlerinin kombinasyonu şeklinde olan bu değerlendirme, metabolik sendrom tanısı için gerekli kriterlerin sayısını vermeyip klinisyenin yorumuna bırakmaktadır. Metabolik risk faktörlerinden insülin direncini temel aldı. Major risk faktörleri olarak bozulmuş glikoz toleransı, yüksek trigliserid düzeyi, azalmış HDL kolesterol düzeyi, obezite ve yüksek kan basıncı düzeyini aldı. Tanıyı belirleyen belirli bir sayı belirtmedi. Diğer faktörleride aterosklerotik kardiyovasküler hastalık veya tip II diabetesin aile hikayesi, polikistik over sendromu, sedanter hayat tarzı, ileri yaş, yüksek riskli etnik gruba dahil olmak ve hiperürisemi olarak belirledi.

International Diabetes Federation (IDF) 2005'te daha önceki NCEP-ATPIII kriterlerini değerlendirmiş ve değişiklikler önermiştir. Abdominal obezitenin insülin direnciyle kuvvetle korele olduğu vurgulanarak tanı için zorunlu kılınmıştır. Abdominal obezite ve insülin direncinin metabolik sendroma neden olan önemli

faktörler olduğu görüşü kabul edilmiştir. Açlık kan şekeri sınırını değiştirerek  $\geq 100$  mg/dL olması önerilmiş ve diyabet tanımlayıcı özellikler arasına alınmıştır. Abdominal obeziteye ek olarak NCEP-ATP III risk faktörlerinden ikisinin eşlik etmesi tanı için yeterli görülmüştür (Tablo 6) .

**Tablo 5.** Metabolik Sendrom AACE Tanı Kriterleri

<b>Risk faktörü</b>	<b>Değerler</b>
Fazla kilo/ obezite	VKİ $\geq 25$ /kgm <sup>2</sup>
Trigliserid	$\geq 150$ mg/dl
Düşük HDL	
Erkek	<40 mg/dl
Kadın	<50 mg/dl
Kan basıncı	$\geq 130/85$ mmHg
2 saatlik OGTT	
Diğer risk faktörleri	- Ailede Tip 2 diyabet, HT, KVH öyküsü - Polikistik over sendromu - Sedanter hayat tarzı - İleri yaş - Tip 2 diyabet veya KVH için yüksek riskli etnik gruba dahil olmak

**Tablo 6.** ATP III'deki antihiperlipidemik tedavi için hedef LDL değerleri ve yaşam tarzı değişikliği (YTD) ve antihiperlipidemik tedavi için referans değerleri

Kategorisi	LDL-K hedefi	YTD başlama değeri	İlaç tedavisi başlama değeri
Yüksek risk: KVH veya KVH eşdeğeri	<100 mg/dl (opsiyonel hedef)	≥100 mg/dl	≥100mg/dl
10 yıllık risk >%20	<70 mg/dl		
Orta yüksek risk: 2+risk faktörü	<130mg/dl	≥130mg/dl	≥130mg/dl
10 yıllık risk %10-%20			
Orta risk: 2+risk faktörü	<130mg/dl	≥130mg/dl	≥160mg/dl
10 yıllık risk <%10			
Düşük risk: 0-1 risk faktörü	<160mg/dl	≥160mg/dl	≥190mg/dl (160-189 mg/dl arası verilebilir.)

Ayrıca NCEP-ATP III kriterlerinden farklı olarak IDF abdominal obezitede etnik grupların farklılığına önem vermiş ve bel çevresinde her milletin kendi ortalama değerlerinin göz önüne alınarak değerlendirilmesi gerektiğini ileri sürmüştür (101). Bel çevresinde her milletin kendi ortalama değerlerinin göz önüne alınarak değerlendirilmesi konusuna dikkat çekti. IDF'ye göre etnik grupların bel çevresi değerleri;

- Europoid'ler (erkek > 94 cm, kadın > 80 cm)
- Güney asyalı ( erkek > 90 cm, kadın > 80 cm)
- Çinli (erkek > 90 cm, kadın >80 cm)
- Japon (erkek > 85 cm, kadın >90 cm)
- Etnik Güney ve Santral Amerikalı, Sub-Saharan Afrikalılar, Doğu Akdeniz ve Orta Doğu (Arap) toplumları için daha spesifik bilgi edilene kadar Avrupa kriterleri kullanılmalıdır.

Metabolik senromu ATP III kriterlerine göre değerlendiren birçok çalışma yapıldı. NCEP-ATP III kriterlerinin metabolik sendrom tanımlanmasında daha yararlı olduğuna inanılmaktadır. Öyleki IDF kriterlerinin genel popülasyondaki

metabolik sendrom sıklığını kabul edilemez şekilde artırdığı görülmektedir. NCEP-ATP III tanımı, çalışmalarda en yaygın kullanılan tanımlamadır (102).

### **1.2.6. Tedavi**

Metabolik Sendromun korunma ve tedavisinden bahsetmek için insülin rezistansı ve metabolik sendromun ölçülmesinin önemi, global risk faktörünün tayini, kardiyovasküler hastalık riskinin devamlılığı, beslenme ve gen ilişkisi kavramı, beslenme tavsiyeleri ve klinik beslenme tedavileri, kilo kontrolünün rolü, egzersiz, vitamin, antioksidan, mineral, mikrobeyin ve farmosotikal ilaç tedavisi gibi beslenme takviyelerini göz önünde bulundurmak gerekir. Metabolik sendromun tedavisine yönelik geniş, randomize çalışmalar yayınlanmamıştır. Ayrıca, bu hastalarda kan basıncı ve lipid tedavisi hedeflerinde de henüz görüş birliğine ulaşılmamıştır. Öncelikle, temel bozukluk olarak görülen insülin direncinin düzeltilmesi amaçlanmalıdır. Ayrıca, metabolik sendromun her bir bileşeninin ayrı ayrı kontrolü ile diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi veya geciktirilmesi sağlanmalıdır. Metabolik sendrom için daha önceden tanımlanmış standart tedavi olmayıp tedavi multifaktöriyeldir. ATP III de dahil tüm kılavuzlar hayat tarzı değişikliğinin metabolik sendrom tedavisinin birinci basamağı olarak görmektedirler. Tedavinin hedefleri fiziksel aktivitenin artırılması, kilo kontrolünün sağlanması olup tedavi planında yapılması gereken bir diğer konuda dislipidemidir. Metabolik sendromun en önemli klinik sonuçları kardiyovasküler hastalıklar ve tip II diabetir. Kural olarak metabolik sendromda major kardiyovasküler risk, metabolik sendromu olmayanlara göre 2 kat daha fazla, diabet içinse risk 5 kat daha fazladır (99). Diabetin kendisinde kardiyovasküler hastalık için risk faktörüdür ve metabolik sendromla da beraberse bu risk daha da artmaktadır. Metabolik sendromun tedavisi genel anlamda yaşam tarzının değiştirilmesi, diyet, egzersiz, oral hipoglisemik ajanlar, lipid düşürücüler ve antihipertansif ajanlar olarak sıralanabilir (103).

a- Yaşam tarzı değişiklikleri: Bu kişilerin zayıflaması en iyi enerji alımını azaltmak ve enerji harcamasını arttırmakla olur. Haftada 0,5-1 kg verebilmek için kalori alımı 500-1000 kaloriye düşülmelidir. Hedef ilk bir yıl için kilo kaybının % 7-% 10 civarında olmasıdır. Zayıflamaya hedef kiloya ulaşına dek devam edilmelidir.

- b- Diyet: Diyetle en önemli noktalar doymuş yağların ve kolesterolün azaltılmasıdır. Doymuş yağ total kalorisinin % 7'sinden az olmalı, kolesterol alımı 200 mg/dl'yi geçmemelidir.
- c- Fiziksel aktivite: İnsülin direnci varlığında iskelet kasının non-oksitadif glukoz metabolizması azalır. Fiziksel aktivite iskelet kasının lipid içeriğini ve insülin direncini VKI' den bağımsız olarak azaltır. Düzenli egzersiz, vücut ağırlığını ve yağ oranını azaltır, HbA1c, LDL-K ve TG'leri düşürür, HDL - K artırır. Düzenli, orta şiddette, en az 30 dk. tercihen 60 dk. aralıklı yada devamlı egzersiz, haftanın 5-6 günü yapılmalıdır. Hastanın kardiyovasküler hastalığı mevcutsa hastanın egzersiz durumu mevcut hastalığına bağlı olarak düzenlenmelidir (104).
- d- Aterojenik dislipidemi: Metabolik sendromda dislipidemisi olan yüksek riskli hastalarda statin ve fibrat grubu ilaçlar kullanılabilir. Statinler Hidroksi Metil Gluteril Koenzim-A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri olup en güçlü LDL kolesterol düşürücü ilaçlardır. Karaciğerde kolesterol sentezini inhibe ederler. Fibratlar ise trigliseritten zengin partiküllerin katabolizmasını hızlandırır ve VLDL oluşmasını azaltırlar. Yine fibratlar PPAR-a'yı aktive ederek, apoA genlerinin up-regülasyonu ile apoC III, PAI- 1 ve fibrinojen gen serilerinin ekspresyonunu azaltarak, HDL'yi yükseltir, trigliseridleri düşürürler. Ayrıca fibratlar lipoprotein lipaz gen ekspresyonunuda artırılır, bu enzimde LDL partiküllerini daha az aterojen yapıya sokar. Metabolik sendrom tedavisinde kullanılan ilaçlardan biri olan niasinde etkisini adipositlerden serbest yağ asidi mobilizasyonunu azaltarak ve karaciğerden VLDL çıkışını azaltarak gösterir. Statinler major kardiyovasküler hastalıkla ilgili olayları azaltır, fibratlarda aterojenik dislipidemiye azaltır. Bazı durumlarda statinlerin fibratlarla beraber kullanılması yüksek düzeydeki aterojenik dislipideminin düşürülmesinde başarılı olur. Fakat bu iki ilacın beraber kullanımı miyopati riskini arttırmaktadır (105). Statin ile monoterapi yada kombinasyon terapilerinde ilk birkaç ay boyunca kas ve karaciğer enzimlerinin takibi gerekmektedir. ATP III kılavuzları, risk kategorilerine göre LDL kolesterol için amaçlanan hedef değerleri ve hayat tarzı değişikliği ve/veya antihiperlipidemik ilaç başlanması için gerekli koşulları içeren önerilerde de bulunmaktadır (105).

- Kardiyovasküler hastalık (KVH): Miyokard enfarktüsü öyküsü, stabil olmayan angina, anjioplasti veya by-pass cerrahisi girişimi, klinik olarak anlamlı miyokard iskemisi kanıtı.

- Kardiyovasküler hastalık eşdeğeri: Aterosklerozun koroner dışı formlarının (periferik arter hastalığı, abdominal aortik anevrizma ve karotis arter hastalığı: > % 50 darlık, transient iskemik ataklar veya karotis arter kökenli inme) varlığı, diyabet ve 10 yıllık KVH riskini > % 20 yapan 2+ risk faktörü.

- Risk faktörleri: Sigara kullanımı, hipertansiyon (kan basıncı  $\geq$  140/90 mmHg veya antihipertansif tedavi), düşük HDL kolesterol (<40 mg/dl), ailede prematür kalp hastalığı hikâyesi (1. derece erkek yakınında < 55 yaşta KVH hikayesi, 1. derece kadın yakınında <65 yaşta KVH hikayesi) ve yaş (erkeklerde  $\geq$  45 yaş, kadında  $\geq$  55 yaş).

e- Antihipertansif ilaçlar: Kan basıncının biraz yükselmesi yaşam tarzı değişiklikleriyle kontrol altına alınabilsede, düşmemesi durumunda antihipertansif bir ajan başlanmalıdır. Metabolik sendromu olan kişilerde özellikle tip II diabeti olanlarda anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE inhibitörü), anjiotensin reseptör blokerleri (ARB) etkili olmaktadır. Bu ilaçlar hem kardioprotektif hem de renoprotektif özellik taşımaktadırlar (106).

f- İnsülin direnci ve hiperglisemi: Sadece yaşam tarzı değişikliği bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransının tip II diabete dönüşümünü engelleyebilir. Metformin ve thiazolidinedionlar da bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olanlarda tip II diabet riskini azaltmaktadır. Hemoglobin A1c % 6 civarında tutulursa mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar azalır (106).

g- Protrombotik durum: Protrombotik olaylarda tromboza olan eğilimi azaltabilmek için düşük doz aspirin ve diğer antitrombotik ilaçları kullanmaktır. Ayrıca yüksek riskli metabolik sendromlu hastalara da aspirin vermek uygun bulunmaktadır (106).

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Gereç

Bu çalışmada; Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Kliniği ve Polikliniğinde takip edilmekte olan kronik hepatit B'li hastalarda metabolik sendrom prevalansını saptamak ve metabolik sendrom ile karaciğer fibrozisi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlanmıştır. Hastalar çalışmaya dahil edilmeden önce çalışmayla ilgili bilgilendirilerek, sözel onayları ve Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı. Çalışmaya, Fırat Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Bilimdalı yataklı kliniğinde takip edilen ve gastroenteroloji polikliniğine Şubat-Haziran 2011 tarihleri arasında başvuran ve kronik hepatit B tanısı ile takip edilen 18 yaşından büyük kadın ve erkek hastalar alındı.

Demografik olarak; yaş, cinsiyet, bel çevresi, tansiyon arteryal faktörleri irdelenmiştir. Hastaların kan basıncı; dik şekilde, oturur durumda, sağ koldan ve en az 10 dk'lık dinlenmeden sonra civalı manometre ile Korotkoff faz I ve faz V sesleri baz alınarak ölçüldü. Sistolik 130 mmHg ve üzeri, diyastolik 85 mmHg ve üzeri hipertansiyon olarak kabul edildi. Hipertansiyon tanısı için JNC VII kriterleri kullanıldı. Bel çevresi ölçümü; hasta ayakta iken ekspirasyon sonunda alt kaburga kenarı ile spina iliaca anterior superior arasından geçen düzlemden belin en dar yerinden mezura ile ölçüldü.

Hastaların laboratuvar bulguları ve karaciğer biyopsi sonuçları hasta dosyalarından veya hastane arşivinden retrospektif olarak incelendi. HIV ile ko-enfekte, anti-HDV pozitif, hepatit C infeksiyonu, metabolik veya genetik karaciğer hastalıkları gibi eşlik eden diğer karaciğer patolojisi olan hastalar, gebeler, alkol alımı 20gr/gün'den fazla olan hastalar ile hepatotoksik ilaçlara maruz kalma öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan hastalarda; HBsAg titresini, Anti-HBc IgG/ M titresini, HBV-DNA titresini, HBeAg, Anti- HbeAg, anti-Delta IgG (Total) antikoru, Anti- HCV, tam kan sayımı, protrombin zamanı (PTZ-INR) , serum glukoz, kolesterol, HDL ve LDL-kolesterol, trigliserid ve karaciğer enzimleri (AST, ALT), alkalen fosfataz, gamaglutamil transferaz, insülin düzeyi bakılmış olma şartı arandı.

Vücut kütle indeksi (VKİ), Quetlet indeksi kullanılarak hastaların kilosunun boylarının karesine bölünmesi ile (ağırlık/boy<sup>2</sup>- kg/m<sup>2</sup>) hesaplandı. Hastalarda ayrıca HOMA-IR yöntemi kullanılarak insülin direncinin değerlendirilmesi yapıldı. HOMA-IR = açlık plazma insülini (µU/ml) x açlık plazma glukozu (mmol/L) / 22.5 formülü ile hesaplandı. Hastalar NCEP ATP- III klavuzunda belirtilen metabolik sendrom tanı kriterlerine göre değerlendirildi. NCEP ATP- III tanı kriterleri:

1- Bel çevresi ölçümü E > 102 cm, K>88 cm

2- Trigliserid ≥ 150 mg/dl

3- HDL – K E < 40 mg/dl, K < 50 mg/dl

4- Kan Basıncı ≥ 130/85 mmHg

5- AKŞ ≥ 110 mg/dl

Yukarıdaki belirtilen 5 kriterden 3 ve daha fazlasını sağlayan hastalar metabolik sendrom olarak kabul edildi.

Hastalar; metabolik sendromlu (grup 1) ve metabolik sendromlu olmayan (grup 2) olmak üzere 2 ana gruba ayrıldı.

## **2.2.Yöntemler**

### **2.2.1. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü**

Tüm hastalarda biyokimyasal parametreler; açlık kan şekeri, total protein, albumin, total bilirubin, LDH, ALT, AST, ALP, GGT, LDL- kolesterol, HDL- kolesterol, trigliserid, insulin olarak; Olympus AU 600 (Olympus Optical Co. Ltd, Tokyo-Japan) otoanalizöründe Olympus marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Hematolojik (hemoglobin, platelet) parametreler için CELL-DYN 3700,USA cihazı kullanılmıştır. Protrombin zamanı (PTZ), Clotting yöntemi ile STA Compact, France cihazında çalışılmıştır.

### **2.2.2. Serolojik Parametrelerin Ölçümü**

Serolojik olarak; HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBcAg markerlarına Makro Eliza (Abbott AXSYM SYSTEM Germany) yöntemi ile anti-delta markerine mikroeliza ( Murex anti-delta; Abbott, Portugal) yöntemi ile bakılmıştır. Virolojik olarak ise; HBV DNA testi real time revers transcriptase PCR (ICycler IQ Real-Time PCR; BioRad, USA) metodu ile çalışılmıştır.

### **2.2.3. Biyopsilerin Değerlendirilmesi**

Hastaların karaciğer biyopsileri kronik hepatit B açısından modifiye Ishak sınıflaması kullanılarak değerlendirilmiştir. Metabolik sendromlu olan ve olmayan kronik hepatit B hastaları histolojik aktivite indeksleri ve fibrozis skorları açısından karşılaştırılmıştır.

### **2.2.4. İstatistiksel Analizler**

İstatistiksel değerlendirmeler, SPSS 12.0 bilgisayar paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik verilerin olasılı farklılığı Chi Square testi, ikili grupların karşılaştırılması Student-t testi veya Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Parametreler arasındaki korelasyonun saptanmasında Pearson's korelasyon analizinden yararlanıldı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi ve  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

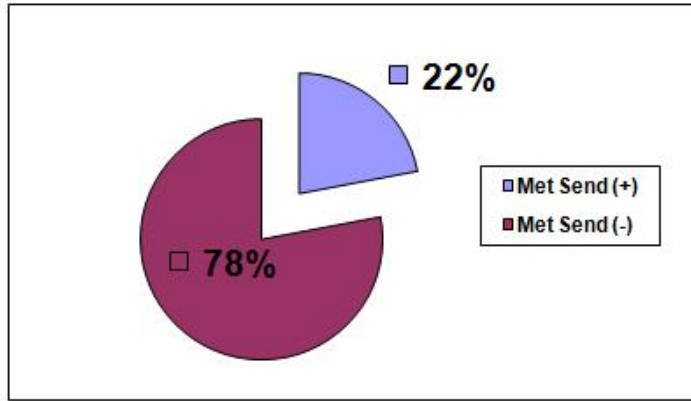
### 3. BULGULAR

#### 3.1. Çalışma grubunun demografik özellikleri

Çalışma grubu 109 kronik hepatit B hastalarından oluşmuştur. Hastaların kronik hepatit tanılarını 6 aydan uzun süren HBsAg pozitifliği, HBV DNA pozitifliği ve karaciğer biyopsisi ile retrospektif olarak hastane dosyalarından doğrulandı. Bu hastaların % 41.3'ü (n=45) kadın % 58.7'si (n=64) erkekti. Hastaların yaş aralığı 18-78 yıl arasında değişmekte olup yaş ortalaması 40.9±12.2 idi.

#### 3.2. Kronik hepatit B enfeksiyonu tanısı olan hastalarda metabolik sendrom prevalansı

İncelenen hasta grubunda kronik hepatit B hastalığına eşlik eden metabolik sendrom prevalansı % 22 (n=24) olarak bulundu (Şekil 6). Metabolik sendromu olmayan hasta oranı ise % 78 (n=85) olarak izlendi. Metabolik sendromu bulunan 17 hasta (% 70) erkek; 7 hasta (% 30) kadın idi. Hastaların cinsiyete göre dağılımları Tablo 7'de özetlenmiştir.



Şekil 6. Kronik hepatit B enfeksiyonunda metabolik sendrom prevalansı.

Tablo 7. Kronik HBV hastalarında metabolik sendrom sıklığı ve cinsiyete göre dağılımı

	Metabolik sendrom (+)	Metabolik sendrom (-)	Toplam hasta
Kadın	7	38	45
Erkek	17	47	64
Toplam	24	85	109

Kronik hepatit B'li metabolik sendrom (+) olan hastaların yaş ortalaması  $45\pm9,1$  olup, metabolik sendromlu (-) hastaların yaş ortalaması  $39,7\pm12,7$  idi ( $p=0,061$ ).

Metabolik sendrom grubundaki hastaların VKİ ortalaması  $28,78\pm4,42$  iken metabolik sendromu olmayan hastaların VKİ ortalaması  $25,58\pm4,11$  idi ( $p=0.001$ ).

Metabolik sendrom (+) hasta grubundaki hastaların bel çevresi ortalaması  $101.25\pm9,94$  cm; Metabolik sendrom (-) grubdaki hastaların bel çevresi ortalaması  $87,47\pm11,51$  cm' idi ( $p=0.001$ ).

Metabolik sendrom (+) hastaların sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalaması sırasıyla  $125,00\pm15,6$  ve  $85,21\pm7.5$  iken, metabolik sendrom (-) hastaların sistolik kan basıncı ortalaması  $115,18\pm9,20$  ve  $77,65\pm6.1$  idi (sırasıyla  $p=0.001$  ve  $p=0.002$ ). Gruplar arasında demografik ölçümler (VKİ, bel çevresi, sistolik ve diyastolik tansiyon arteriyel) dikkate alındığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar izlendi (Tablo 8).

**Tablo 8.** Metabolik sendrom (+) ve (-) hastaların demografik özellikleri.

	Metabolik sendrom (+)	Metabolik sendrom (-)	P değeri
Yaş (Yıl)	45,08	39,79	0,061
Bel çevresi (cm)	101,25	87,47	0,001 *
VKİ ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	28,78	25,58	0,001 *
Tansiyon (sistolik) mmHg	125,0	115,18	0,001 *
Tansiyon (diyastolik) mmHg	85,21	77,65	0,002 *

### 3.3. Metabolik sendrom olan ve olmayan kronik hepatit B'li hastaların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

Metabolik sendrom (+) hastaların açlık kan şekeri ortalaması  $129,88\pm46,18$  iken metabolik sendrom (-) hastaların açlık kan şekeri ortalaması  $93,48\pm23,94$  olarak tesbit edildi ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.001$ ). Metabolik sendrom (+) ve (-) hastalar arasında Hgb, total protein, albumin, PTZ-INR, AST, ALT, GGT, LDL-K, total bilirubin, direk bilirubin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). Ancak ALP, trigliserid,

HDL-K düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (ALP için  $p=0.047$ , HDL-K için  $p=0.001$ , trigliserid için  $p=0.008$ ).

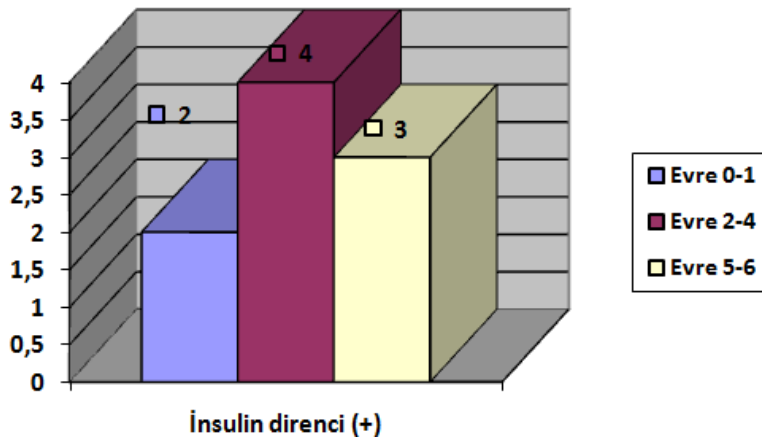
Metabolik sendrom olan ve olmayan kronik hepatit B hastalarının biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 9’da gösterilmiştir.

**Tablo 9.** Metabolik sendrom (+) ve (-) hastaların biyokimyasal özellikleri.

	Metabolik sendrom (+)	Metabolik sendrom (-)	P değeri
AKŞ (gr/dL)	129,88	93,48	0,001 *
AST (IU/L)	56,63	75,59	0,637
ALT (IU/L)	71,13	81,14	0,651
GGT	65,58	49,68	0,288
ALP (IU/L)	92,0	76,96	0,047 *
Trigliserid (mg/ dl)	151,17	110,07	0,008 *
HDL (mg/ dl)	40,3	51,15	0,001 *
LDL (mg/ dl)	113,54	112,51	0,874
T.protein (gr/ dl)	7,81	7,68	0,421
Albumin (gr/dl)	4,15	4,26	0,222
PTZ-INR	1,57	1,67	0,871
Hb(g/dL)	14,9	14,7	0,502
Plt(K/UL)	266.954	236.917	0,353

\*  $P<0.05$

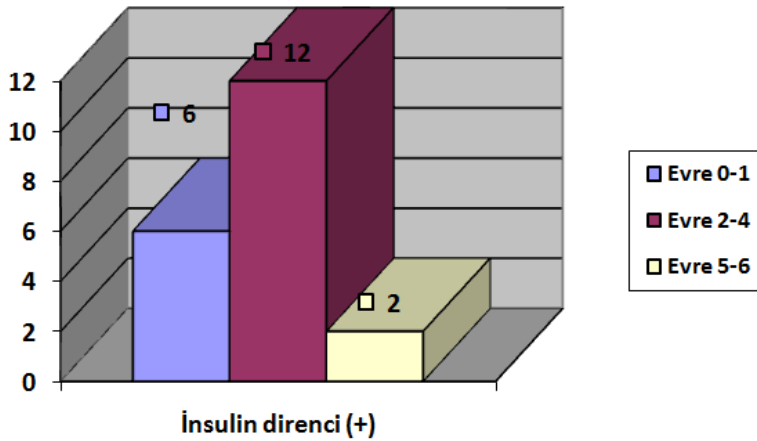
Çalışma grubunda 9 hastanın tip 2 DM tanısı olup, bu hastaların hepsi diabete yönelik subkutan insülin tedavisi almaktalardı. Bu 9 hastanın % 22.2’si ( $n=2$ ) evre 0-1, % 44.4’ü ( $n=4$ ) evre 2-4, % 33.3’ü ( $n=3$ ) evre 5-6 olarak tesbit edildi (Şekil 7).



**Şekil 7.** Tip 2 DM (+) hastaların karaciğer fibrozis evrelerine göre dağılımı

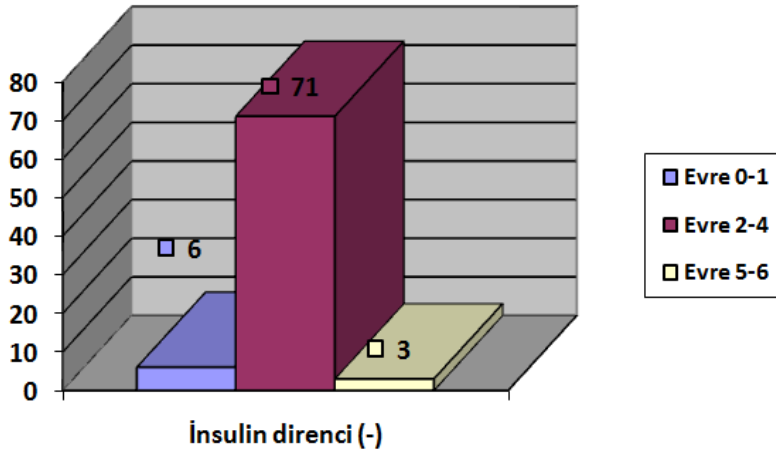
Çalışma grubundan tip 2 diabetli hastalar çıkarıldıktan sonra geriye kalan 100 hastanın insülin dirençleri değerlendirildi. Bu amaçla HOMA-IR formülü kullandı.  $HOMA-IR = \text{Açlık insülini } (\mu U/ml) \times \text{Açlık plazma glukozu } (mmol/L) / 22.5$  formülü ile hesaplandı.

Toplam 100 hastanın % 20 (n=20)'sinde HOMA-IR  $>2,7$  iken % 80 (n=80)'inde HOMA-IR $<2,7$  tesbit edildi. Karaciğer biyopsileri değerlendirildiğinde insülin direnci saptanan 20 hastanın % 30'unda (n=6) evre 0-1; % 60'ında (n=12) evre 2-4; % 10'unda (n=2) evre 5-6 olarak tesbit edilmişti (Şekil 8).



**Şekil 8.** İnsülin direnci saptanan hastaların karaciğer fibrozis evrelerine göre dağılımı

İnsülin direnci formülü (HOMA-IR)' e göre insülin direnci saptanmayan 80 hastanın karaciğer biyopsi sonuçlarına göre % 7.5'inde (n=6) evre 0-1, % 88.8'i (n=71) evre 2-4, % 3.8'i (n=3) evre 5-6 olarak tesbit edilmişti (Şekil 9).



**Şekil 9.** İnsülin direnci saptanmayan hastaların karaciğer fibrozis evrelerine göre dağılımı

### 3.4. Metabolik sendrom pozitif ve negatif kronik hepatit B'li hastaların karaciğer histolojisi açısından karşılaştırılması

#### 3.4.1. HAI'si ve fibrozis evrelerinin karşılaştırılması

Çalışma grubundaki 109 hastanın karaciğer biyopsi sonuçları incelendiğinde histolojik aktivite indeksi metabolik sendrom (+) hasta grubunda 9,67 iken metabolik sendrom (-) hasta grupta 8.39 idi ( $p=0.047$ ). Ayrıca fibrozis evre skoru metabolik sendrom pozitif grupta 3.08 iken metabolik sendrom negatif grupta 2.32 idi ( $p=0.002$ ).

Metabolik sendrom pozitif ve negatif hastaların karaciğer biyopsi örneklerinin histopatolojik özellikleri Tablo 10'da özetlenmektedir.

**Tablo 10.** Metabolik sendrom negatif ve pozitif hastaların histopatolojik özellikleri

	Met. sendrom (-) n=85	Met. sendrom (+) n=24	<i>p</i>
HAI	8,39±2.69	9,67±2.94	0.047*
Fibrozis Evresi	2,32±0.86	3,08±1.47	0.002*

HAI: Histopatolojik Aktivite İndeksi (modifiye Ishak skorlama sistemine göre)

\* $P<0.05$

Çalışma grubu bir bütün olarak değerlendirildiğinde karaciğer biyopsi sonuçları HAI açısından değerlendirildiğinde % 63,3 (n=69)'u  $HAI \geq 7$ , % 36,7'sinin (n= 40)  $HAI < 7$  olarak değerlendirildi.

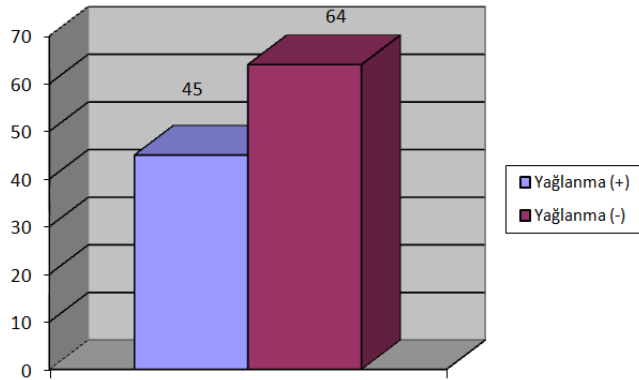
Evre açısından değerlendirildiğinde evre 0-1 olan % 8,3 (n=9) , evre 2-4 olan % 92 (n=92) , evre 5-6 olan % 7,3 (n=8) olarak tesbit edildi. Evre 0-1 olan 9 hastanın 1'inde (% 11) metabolik sendrom pozitif. Evre 2-4 olan 92 hastanın 18'inde (% 19.5) metabolik sendrom pozitif. Evre 5-6 olan 8 hastanın 5'inde (% 62.5) metabolik sendrom pozitif (Tablo 11). Evre ilerlemesiyle birlikte metabolik sendrom sıklığının istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ( $p=0.014$ ).

**Tablo 11.** Kronik hepatit B’li hastaların metabolik sendrom açısından fibrozis evrelerine göre dağılımı

	Metabolik sendrom (+)	Metabolik sendrom (-)	Toplam
Evre 0-1	1	8	9
Evre 2-4	18	74	92
Evre 5-6	5	3	8
Toplam	24	85	109

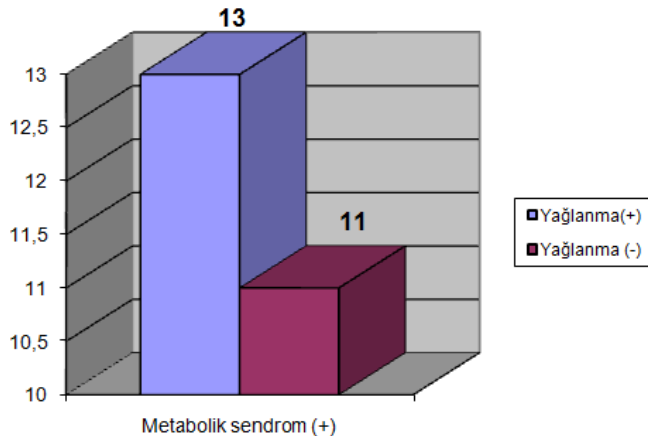
### 3.4.2. Yağlanma açısından karşılaştırılması

Karaciğer biyopsi sonuçları incelendiğinde hastaların % 41,3 (n=45)’inde yağlanma tesbit edilmiş iken; % 58,7 (n= 64)’sinde yağlanma tesbit edilmemiştir.



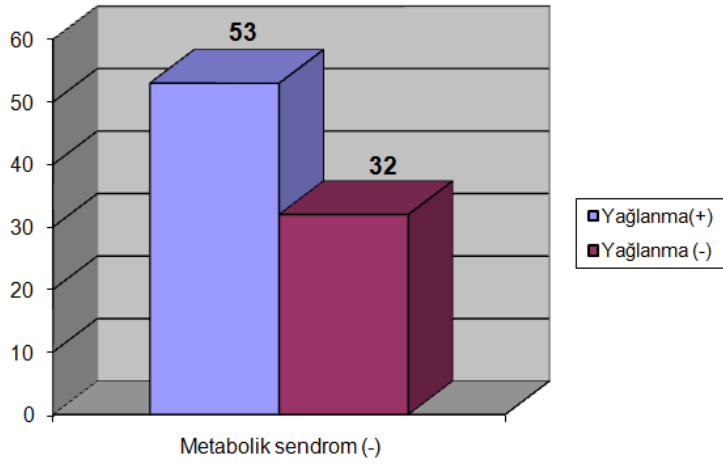
**Şekil 10.** Karaciğer biyopsi sonuçlarına göre yağlanma oranları

Metabolik sendrom olan 24 kronik hepatit B hastasının 13’ünde (% 54) karaciğer biyopsilerinde yağlanma tesbit edilmişken; 11’inde (% 46) yağlanma tesbit edilememiştir.



**Şekil 11.** Metabolik sendrom pozitif hastalardaki yağlanma oranı

Metabolik sendrom olmayan 85 hastanın 32’sinde (% 37.6) yağlanma tesbit edilirken, 53’ünde (% 62.4) yağlanma tesbit edilmemiştir.



**Şekil 12.** Metabolik sendrom negatif hastalardaki yağlanma oranı

Karaciğer biyopsisindeki yağlanma oranları karşılaştırıldığında metabolik sendromu olan kronik hepatit B hastalarında yağlanma daha fazla görülmekle birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamaktaydı ( $p=0.14$ ).

#### 4. TARTIŞMA

Hepatit B virüsü (HBV) infeksiyonu günümüzde kullanılan yeni tanı ve korunma yöntemlerine rağmen kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinomun gibi potansiyel advers etkileri olup yüksek morbidite ve mortalite oranı ile tüm dünyada hala yaygın ve önemli bir sağlık problemidir. Dünya genelinde yaklaşık iki milyar kişinin HBV infeksiyonu ile karşılaştığı, bunların 400 milyonunda kronik infeksiyona yol açtığı bilinmektedir. Kronik hepatit B infeksiyonun yılda ortalama 500.000-1.200.000 kişide ise ölüme neden olduğu belirtilmiştir (22-25). Hepatit B virusunun geç dönem komplikasyonları açısından ülkemiz ve özellikle bu enfeksiyonun daha sık görüldüğü Elazığ ili önemli riskler taşımaktadır. Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar ve Tip 2 diabet gelişmesi ile ilişkili olarak, bozulmuş glukoz ve insülin metabolizması, obezite, dislipidemi, hipertansiyon gibi risk faktörlerinin bir araya gelmesi ile oluşan proinflamatuvar, protrombotik bir durumdur. Bu çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlar Türkiye'nin doğusunda yer alan Elazığ ilindeki kronik HBV hastaları arasındaki metabolik sendromun prevalansını ve karaciğer fibrozisi üzerindeki etkisini göstermiştir.

Metabolik sendrom prevalansı ırk, yaş, cinsiyet, VKİ, sigara-alkol kullanımı, sosyo-ekonomik düzey ve fiziksel aktivite ile değişir. Sedanter yaşam tarzı ve yanlış beslenme alışkanlıkları metabolik sendrom prevalansında en önemli rolü oynamaktadır. Türkiye'de yapılan ve bir prevalans çalışması olan Türkiye Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması'nın (METSAR) sonuçlarına göre metabolik sendrom oranı ülkemizde % 35 olarak tespit edilmişken, bu oran Amerika'da erişkin popülasyonda % 25 bulunmuştur (107).

Ülkemizde Şanisoğlu ve ark. (95) tarafından gerçekleştirilen çalışmada metabolik sendromun bayanlarda erkeklerden daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır. Ülkemizdeki TEKHARF çalışmasına göre Türk erkeklerinde 40-49 yaş grubunda NCEP ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom prevalansı % 44 ile zirve yapar ve daha sonra plato oluşturur. Türk kadınlarındaki prevalans ise 40-49 yaş grubunda % 39 iken, 60-69 yaş grubunda % 56'ya ulaşır (76).

Çalışmamızda hastaların % 41.3'ü (n=45) kadın % 58.7'si (n=64) erkekti. Metabolik sendrom (+) hastaların 7'si kadın; 17'si erkekti. Kronik hepatit B'li metabolik sendromlu hastaların ortalama yaşı 45±9,1 olup, metabolik sendromlu

olmayan hastaların ortalama yaşı  $39,7 \pm 12,7$  idi. Metabolik sendromlu kadın hastaların yaş ortalaması  $43,8 \pm 9,35$ ; erkek hastaların yaş ortalaması  $45,86 \pm 9,26$  idi. Ülkemizde yapılmış daha önceki çalışmalara göre bu çalışma grubunda metabolik sendromun daha az görülmesinin nedenleri Doğu Anadolu bölgesinde sedanter yaşam tarzı ve yanlış beslenme alışkanlığının batı bölgelerine oranla daha az görülmesi, çalışma grubundaki hastaların erkek ağırlıklı olması ve yaş ortalamasının daha küçük olması olabilir. Bütün bu faktörler metabolik sendromun sıklığının bölgede daha düşük olmasının da nedeni olabilir. Ayrıca kronik karaciğer hastalığının her döneminde beslenme bozukluğu görülebilmektedir ancak çalışma grubunda sirotik hastaların az olması nedeniyle bu son faktör göz ardı edilebilir.

Metabolik sendrom tanı kriterleri içerisinde bozulmuş glukoz toleransı ve diabetes mellitus bulunmaktadır. DM, günümüz toplumunda yaşam tarzı değişikliği, beslenme alışkanlığı değişikliği nedeniyle artan obezite sonucunda sık görülen bir hastalıktır (108). Diabet, NASH hastalarında karaciğer fibrozisi için güçlü bir bağımsız göstergedir. Şiddetli fibrozisi olan hastaların çoğu diyabetiktir (109). Karaciğer sirozu, birçok hastalığın sebep olduğu karaciğer parankiminde dejenerasyon, rejenerasyon ve fibrozis ile karakterize kronik bir süreçtir (2). Karaciğerde fibrozis gelişimi kronik viral hepatitlerde istenmeyen ancak oldukça sık karşılaşılan bir durumdur. Ayrıca kronik hepatit hastalarında görülen mortalite hemen hemen her zaman ilerlemiş fibrozis veya siroza veya sirozun komplikasyonlarına bağlıdır. Oureshi ve ark. (110) DM tanısı olan kronik hepatitli hastalarda karaciğer sirozunun daha sık oluştuğunu göstermişlerdir. KC sirozlu hastaların çoğunda bozulmuş glukoz tolerans bildirilmektedir. Birkaç çalışmada KC sirozlu hastalarda postprandial hiperglisemi ve hiperinsülinemi rapor edilmiştir (111, 112). Bununla birlikte yapılan diğer çalışmalarda, glukoz intoleransının KC sirozlu hastalarda dolaşımda yüksek düzeyde insülin olmasına rağmen, kaslarda insülin aracılı glukoz yararlanımında oluşan hasardan kaynaklandığı bildirilmiştir. KC sirozlu hastalardaki hiperinsülineminin ve insülin direncinin reseptör ve postreseptör hasarından kaynaklandığı ancak hücresel düzeydeki defekt mekanizmasının aydınlatılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu öne sürülmektedir (112-114). Sicilyadan, Caronia ve ark. (115) HCV ilişkili 1151 siroz hastasında % 23.6 diabet tesbit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda siroz tanısı

konulmuş hasta grubunda da normal populasyona göre daha yüksek prevalanslarda DM bildirilmektedir. Ayrıca alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanmasında ve kronik hepatit C hastalarında artmış DM sıklığı gözlemlenmiştir (115, 116). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, kronik hepatit B enfeksiyonunun diabet gelişimiyle ilişkili olduğu ve bu pozitif ilişkinin HBV'e bağlı hepatik fibrozis veya siroz gelişimini etkilediği gösterilmiştir (109, 115- 118). Diabet ve obezite HCC için risk faktörü olabilir (119).

Çalışmamızda hastaların 9'unda Tip 2 DM tanısı olup hepsi insülin tedavisi altında olup bu hastaların % 88,9 'nin HAI'si 7'den büyük, ayrıca evrelerine bakılacak olursa % 22,2'sinin evre 0-1, % 44,4'ün evre 2-4, % 33,3'ün evre 5-6 olduğu tesbit edilmişti. Çalışmamızdan elde edilen veriler de DM'lu hastalarda fibrozisin DM olmayanlara göre daha şiddetli olduğunu düşündürmektedir.

Obezite, vücutta normalden fazla miktarda yağ dokusu birikmesi sonucu ortaya çıkan, giderek artan bir prevalans gösteren multifaktöriyel bir hastalıktır. Yağ miktarının total vücut ağırlığının erkeklerde % 25, kadınlarda ise % 30'dan fazla olması obezite olarak kabul edilmektedir. Obezite tanısı için çeşitli ölçümler geliştirilmiştir. Günümüzde obezitenin tayininde boy ve vücut ağırlığını kullanarak kişinin obez olup olmadığını tayin etmek en pratik ve oldukça doğru sonuç veren objektif bir ölçümdür (84). Çalışmamızda karaciğer biyopsi sonuçlarına göre evre 5-6 olan hastaların VKİ  $27,37 \pm 1,87$  iken, evre 0-4 olan hastalarda VKİ  $26,2 \pm 4,5$  olarak saptandı. Bu bulgular ileri evrelerde VKİ arttığı göstermektedir.

Diabetes mellitus ve obezitenin etyopatogenezinde insülin direncinin ana rol aldığı bilinmektedir. Pankreas tarafından sekrete edilen insulinin yaklaşık % 50'si karaciğerden ilk geçişte yıkıma uğradığı bilinmektedir. İnsulin karaciğerde glukojen sentezini artırır ve glikojenolizi inhibe edip protein, kolesterol ve trigliserid sentezini artırır. İnsulin direnci endojen ve ekzojen insuline karşı biyolojik yanıtıdır. Genetik faktörler, fetal malnütrisyon, fiziksel inaktivite, obezite ve yaşın ilerlemesi insulin direncine neden olur. İnsulin direnci genelde hiperinsülinemiyle birlikte, fakat her zaman hiperglisemiyle birlikte seyretmez. Hiperinsülinemi, intra abdominal yağ birikimi ve metabolik sendromun kriterleri arasında en önemli komponent olup etyolojisi henüz net açıklanamamıştır. İnsulin direnci inflamatuvar süreci artırıp metabolik sendromun patogenezinde anahtar rol

oyun. DM tanısı olan kronik viral hepatit B hastalarında saptanan yüksek fibrozis skoru, düşük albumin ve platelet değerleri, HBV enfeksiyonunun diabetten etkilenen kişilerde daha ağır seyrettiği yönünde önemli bulgulardır. Bu nedenle DM tanısı olan kronik HBV hastalarının daha yakından takip edilmesinin ve kan şekeri regülasyonunun, tedavisi g ve uzun süren bu hasta grubunda, faydalı olacağı düşünülebilir. Kronik hepatit B enfeksiyonunda diabet sıklığı, karaciğer fibrozu üzerine etkileri, karaciğer yağlanması hakkında hepatit C enfeksiyonu kadar geniş bilgi bulunmamaktadır (120-122). Bu konuda yapılacak geniş çaplı ve uzun süreli takip çalışmalarına ihtiyaç görünmektedir.

İnsülin direncinin altın standard tanı yöntemi, glisemik insülin klemp testidir. Pahalı ve zahmetli bir test olup klinik pratikte kullanılmaz. Klinik pratikte en sık kullanılan yöntem ise HOMA formülüdür. HOMA-IR, açlık glukozu ve insülin düzeyinden insülin direncini ölçmeye yarayan fizyolojik temelli bir modeldir. Kompleks glisemik klemp yerine kullanılan etkili ve kolay yapılabilen bir testtir. HOMA yönteminde, insülin sekresyonu pulsatil olduğu için 5'er dakika arayla alınan kan örneklerindeki glukoz ve insülin düzeyinin ortalamasının kullanılması tek örneğin kullanılmasından teorik olarak daha mantıklıdır. Ancak klinik pratikte sıklıkla tek örnek değeri kullanılmaktadır. Bonora ve arkadaşları 115 kişi üzerinde glisemik hiperinsülinemik klemp tekniği ve HOMAIR tekniğiyle bakılan insülin direncini karşılaştırmışlardır. Hastaların 53' tip 2 DM'li ve 62'si diabetik değilmiş. Tip 2 diabetlilerin 22'si sulfonilure, 21'i sulfonilure ve metformin, 10'u ise yalnızca diyet tedavisi almaktaymış. İnsülin kullanan hastalar çalışmaya alınmamış. Çalışma sonunda iki test arasında güçlü korelasyon saptanmıştır ( $p < 0.0001$ ). Alt grup analizlerinde kadın-erkek, yaşlı-genç, obez-nonobez, diabetik-nondiabetik, normotansif-hipertansif gruplar arasında da aynı bulgu saptanmıştır. Sonuç olarak HOMA'nın büyük ölçekli veya epidemiyolojik çalışmalarda güvenle kullanılabilceği belirtilmiştir (123).

Çalışmamızda HOMA-IR hesaplanması için açlık kan glukozu ve insülinin tek ölçümü kullanılmıştır. Çalışmamızda 9 hasta tip 2 DM olup insülin kullanmaktaydı, kalan 100 hastanın %20 ( $n=20$ )'sinde HOMA-IR $>2,7$  iken % 80 ( $n=80$ )'inde HOMA-IR $<2,7$  tesbit edildi. Karaciğer biyopsileri değerlendirildiğinde insülin direnci saptanan hastaların % 30'unda ( $n=6$ ) evre 0-1; % 60'ında ( $n=12$ )

evre 2-3-4; % 10'unda (n=2) evre 5-6 olarak tesbit edilmişti. HOMA-IR' e göre insülin direnci saptanmayan 80 hastanın karaciğer biyopsi sonuçlarına göre % 7.5'inde (n=6) evre 0-1, % 88.8'i (n=71) evre 2-4, % 3.8'i evre 5-6 olarak tesbit edilmişti. Bu sonuçlara göre artmış HOMA-IR indeksinin ileri evre fibrozis ile ilişkili olduğu düşünülebilir.

Lipidler hücre fonksiyonlarının kontrolü ve homeostasis için gerekli komponentlerden biridir. Karaciğer lipid sentezi ve transportunda önemli rol almaktadır. Metabolik sendrom NCEP-ATP III kriterleri arasında yüksek trigliserid düzeyi (>150 mg/dl) ve HDL-K erkek< 40 mg/dl, kadın<50 mg/dl bulunmaktadır. Kronik karaciğer hastalıklarında biyosentez kapasitesi azalmış trigliserid ve kolesterol düzeyinde düşüğe neden olmaktadır. Mohammad ve ark. yaptıkları çalışmada total kolesterol, HDL, LDL düzeyinin Child-B'de Child-A'ya göre daha düşük olduğunu ve kolestaz olmadan kronik karaciğer hastalıklarında LDL, HDL, VLDL'nin azaldığını göstermişlerdir (111). İnsülin direnci durumunda abdominal yağ gluteal ve femoral yağdan daha aktiftir ve lipolizi stimüle eden adrenerjik agonistlere daha hassastır. Ayrıca omental yağ insülinin antilipolitik etkisine derialtı yağ dokusundan daha az hassastır. Bu nedenle yağ dokusundan salınan serbest yağ asidi miktarı artar (88). Karaciğer yağlanması kronik viral hastalıkları içeren diğer karaciğer hastalıklarıyla da sıklıkla beraberlik göstermektedir. Kronik hepatit C hastalarında yakın tarihli yapılan çalışmalarda hepatik yağlanma oranı % 30'dan % 70'e kadar oranla görülmektedir (74, 123, 124).

Ülkemizde Altıparmak ve ark. (125) tedavi almamış 164 kronik hepatit B hastasını yağlanma olan 100 hasta ve yağlanma olmayan 64 hasta olarak 2 grupta değerlendirmişlerdir. Yağlanma olan grubu da kendi arasında hafif yağlanma ve şiddetli yağlanma olarak 2 gruba ayırmışlardır. Grupları cinsiyet, VKİ, karaciğer enzimleri, kolesterol, trigliserid, HbeAg, viral yük ve histolojik bulgulara göre karşılaştırdıklarında; yağlanma olan grupta yaş, VKİ, kolesterol ve trigliserid düzeylerinin yağlanma olmayan gruba göre anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir. Her iki grup arasında AST, ALT, ALP, GGT, HBeAg, viral yük, HAI ve evre açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Şiddetli yağlanma olan grupta sadece VKİ'nin hafif yağlanma olan gruba göre anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir.

Böylece yağlanmanın viral etkene değil metabolik faktörlere bağlı olduğu sonucuna varmışlardır.

Kronik HCV hastalarında Czaja ve ark. (126) yaptıkları bir çalışmada yağlanmayı % 52 oranında, kronik HBV hastalarında ise bu oranı % 27 olarak bulmuşlardır. Metabolik sendrom kriterleri hepatik steatosis için ayrıca risk faktörü olup non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının metabolik sendromun karaciğer manifestasyonu olduğu hipotezi öne sürülmüştür (127).

Çalışmamızda karaciğer biyopsi sonuçları incelendiğinde hastaların % 41,3'inde (n=45) yağlanma tesbit edilmiş iken; % 58,7'sinde yağlanma tesbit edilmemiştir. Metabolik sendrom olan 24 hastanın 13'ünde (% 54) karaciğer biyopsilerinde yağlanma tesbit edilmişken; 11'inde (% 46) yağlanma saptanmamıştır. Karaciğer biyopsi sonuçlarına göre evre 5-6 olan toplam 8 hastanın 7'sinde (% 87.5) yağlanma izlenmiştir. Birçok çalışmada hepatik fibrozis insülin direnci, obezite ve hepatik steatozisle ilişkili olduğu gösterilmiştir (85, 86). Çalışmamızda da ileri evre karaciğer fibrozisli hastalarda yağlanmanın sık görüldüğünü desteklemektedir.

Amerikan Ulusal Yüksek Kan Basıncı Önleme, Tanıma, Değerlendirme ve Tedavi Komitesi VII. (JNV VII) raporuna göre normal kan basıncı olarak <120/80 mmHg olarak kabul edilmiştir. Metabolik sendrom kriteri olarak kan basıncı sınırlarında, kılavuzlar arasında da farklılık vardır. ATP III, IDF ve AACE kılavuzlarında kan basıncı kriteri 130/85 mmHg ve üzeri iken, WHO ve EGIR görülen bir hastalıktır. Sirotik hastalar kendilerinde mevcut olan vazodilatasyon durumunun neden olduğu azalmış efektif dolaşım hacmi ile hiperdinamik bir kan dolaşımına sahiplerdir. Sirozda düşük sistemik vasküler direnç ve artmış kardiyak output ile hiperdinamik dolaşım durumu söz konusudur.

Siroz hastaları arasında Prabhu ve ark. (128) yaptıkları bir çalışmada hipertansiyon prevalansı %7 olup genel popülasyona göre daha azdır. Hipertansiyon sıklığı Child-A hastalarında daha fazlayken, hastalık ilerledikçe düşüş eğilimdedir (128).

Çalışmamızda 109 hastanın 14'ünde hipertansiyon tanısı mevcut olup antihipertansif ilaç tedavisi almaktadı. Mevcut bu 14 hastanın karaciğer biyopsileri incelendiğinde 13'nün histolojik aktivite indeksinin 7'den büyük olduğu

ve evrelerine göre incelendiğinde 2'sinin evre 5-6, 12'sinin evre 2-3-4 olarak tesbit edilmişti. Sistemik hipertansiyonun hepatik fibrozis üzerine etkisine yönelik henüz yeterli düzeyde çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmadaki hipertansiyon hastalarının azlığı nedeniyle sistemik hipertansiyonun karaciğer fibrozisi üzerindeki etkisi net söylenememektedir.

İnsuline karşı hücrel cevap en az iki yolak aracılığıyla gerçekleşir.

- 1- Fosfatidilinozitol 3 kinaz (PI3K)-Akt kinaz yolağı: İnsulinin glikoz ve lipid metabolizmasına etkilerinde ve insülin etkisiyle endotelden nitrik asid salgılanmasında düzenleyici rol oynar.
- 2- Mitogen-etkileşen protein kinaz yolağı (MAPK): İnsulin etkisiyle başlayan hücre çoğalmaları bu yolakla gerçekleşir.

İnsulin direncinde birinci yolak (PI3K) etkinliği azaldığı halde ikinci yolak (MAPK) etkinliği korunmuştur. İnsulin direncinde birinci yolakda, insülin direnci varlığı nitrik oksid salınımını azaltmış, ikinci yolağın normal kalması sebebiyle, hiperinsulineminin uyardığı mitogenik aktivite ve endotel proliferasyonu devam etmektedir. Yani başka bir deyimle "selektif insülin direnci" durumu ortaya çıkmıştır. İnsulinemi artışının, damar sistemi üzerine olumlu etkisi sayılan nitrik oksid salınımı, insülin direnci sebebiyle ortaya çıkamazken, hiperinsulinemi kaynaklı endotel proliferasyonu artmıştır (129, 130).

Daha önceki yıllarda fibrinolizisin patofizyolojisi incelenirken MI, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, hiperlipidemi, kararsız angina hastalarında, insülin direnci, sepsis, obezite, venöz tromboemboli gibi trombotik hastalık durumlarında artan PAI- 1 etkinliğinin fibrinolitik kapasiteyi azalttığı bildirilmiştir. Metabolik sendromun ana etyopatogenezi olan insülin direnci durumunda, insülin lipolizi arttıran lipoprotein lipaz enzimini yeteri kadar suprese edemediğinden abdominal yağ hücrelerinden serbest yağ asidi salınımını da engelleyemez (89). Yağ dokusunda ortaya çıkan serbest yağ asitleri karaciğere gelişi artarsa, karaciğerde trigliseridden zengin çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) yapımı da artar. İnsülin, serbest yağ asitleri ve glukoz karaciğerin trigliserid sentezlemesinde anahtar enzim rolünü oynayan SREBP enzimini uyarır. Sterol düzenleyici element bağlayıcı protein (Sterol Regulatory Element-Binding Protein) (SREBP) enziminin uyarılması, lipogenik enzimlerin yanında, lipogenez için ko-faktör olan NADPH

üretimini de arttırır ve insülin direncinde patogeneze dahil olur. Karaciğerde yağ bulunması, karaciğeri endotoksinlere karşı hassas duruma getirir ve karaciğer yenilenmesini bozar. Yenilenmede ortaya çıkan bu bozulma, steatozda üretimi artan ve tümör baskılayıcı görevi bulunan p53 aktivasyonu ile ilgili olabilir. Reaktif oksijen ürünleri ve inflamasyon ikinci darbeyi oluşturur. Kemokinler monosit ve nötrofil taksisiyle inflamasyonu, oksidatif stresi, hepatosellüler hasarı ve apoptozu arttırır. Oksidatif stres, NO azalması ve dislipidemi transkripsiyon faktörlerinin regülasyonunu artırarak TNF- $\alpha$  ve IL-1 gibi inflamatuvar mediatörlerin sentezini artırır. Hepatik regenerasyonu p53 aktivasyonu ile bozulur. Ayrıca insülin direnci halinde renin anjiyotensin aldosteron sisteminin aktif oluşu IL-6 salgılanmasını ve oksidatif stresi artırırken endotelial NO(nitrik oksid) sentezini uyaran ve endotelial vazodilatasyona neden olan adiponektinin salınımı azaltarak ateroskleroz oluşumuna zemin hazırlar. Lokal olarak doku anjiyotensin II ve aldosteron sentezi artışı kollajen sentezini artırır, kollajen parçalanmasını inhibe eder. Tüm bu etkilerin sonucunda karaciğer hasarı ve fibrozis ortaya çıkar (6, 108).

Metabolik sendrom, prokoagulan duruma yol açan koagülasyon/ fibrinolitik sistem anomalileri ile birlikte seyreder. Bu durumda plazmada prokoagulan ve antikoagulanların düzeylerinde değişme meydana gelmektedir.

Bütün bu çalışmalara rağmen metabolik sendromun kronik hepatit B hastalarında hepatik fibroze etkisi henüz net aydınlatılmamıştır. Ancak yakın tarihli birçok çalışmada metabolik sendromun kronik hepatit B hastalarında hepatik siroza neden olduğu, benzer çalışmalarda hepatosellüler karsinom riskini artırabileceği bildirilmiştir (5, 6, 112, 114, 116).

Sonuç olarak, kronik hepatit B infeksiyonunda metabolik sendrom varlığı nadir değildir ve karaciğer fibrozisini arttıran bir faktör olarak görünmektedir. Metabolik sendrom kronik hepatit B'den bağımsız olarak karaciğerdeki fibrozis ile ilişkili olabilir. Metabolik sendromun kronik hepatit B hastalarında erken tanınması ve metabolik sendroma yönelik terapötik müdahaleler hastalar için faydalı olacaktır. Bu nedenle metabolik sendromu olan kronik hepatit B'li hastalara başvuru esnasında kilo vermeleri, glisemik kontrole sahip olmaları, gerektiğinde antihipertansif ve lipid düşürücü tedavi almaları tavsiye edilmelidir.

## 5. KAYNAKLAR

1. Lee WM. Hepatitis B virus infection, *N Engl J Med* 1997; 337: 1733-1745.
2. H. Hepatit B virüsü mikrobiyolojisi, patogenez, epidemiyoloji, klinik, tedavi ve korunma. Usluer G (ed). A'dan Z'ye Akut Viral Hepatitler, Ankara: Güneş Kitabevi Leblebicioğlu Yayınları, 2002: 16-23.
3. Bilgiç A, Özaçar T. Hepatit B virus. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editör). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002; 2: 1350-1370.
4. Grundy SM, Brewer BH, Cleeman JI, Smith SC, Claude JL. Definition of metabolic syndrome. *Circulation* 2004; 109: 433-434.
5. Wong GL, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, Chan HY, et al. Metabolic syndrome increases the risk of liver cirrhosis in chronic hepatitis B. *Gut* 2009; 58: 111-117.
6. Chen H, Montagni M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vaskuler endothelial cells. *J Biol Chem* 2003; 278: 21-26.
7. de Franchis R, Hadengue A, Lau G, Lavanchy D, Lok A, McIntyre N, et al. EASL Jury EASL international consensus conference on hepatitis B. *J Hepatology* 2003; 39: 3-25.
8. Koziel JM, Siddiqui A. Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus. Mandell LG, Bennett ER, Dolin R (Eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases* 6.the edition. United States of America: Churchill Livingstone, 2005: 1864-1885.
9. Cooper A, Paran N, Shaul Y. The earliest steps in hepatitis B virus infection. *Biochem Biophys Acta* 2003; 1614: 89-96.
10. Kramvis A, Kew M, Francois G. Hepatitis B Virus Genotypes. *Vaccine* 2005; 23: 2409- 2423.

11. Battegay M, Simpson LH, Hoofnagle JH. Elimination of hepatitis delta virus infection after loss of HBsAg in patients with chronic delta hepatitis. *J Med Virol* 1994; 44: 389-392.
12. Leblebicioğlu H, Eroğlu C. Acute hepatitis B virus infection in Turkey: epidemiology and genotype distribution. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 537-541.
13. Ustaçelebi Ő, Ergünay K. Hepatit B virusunun moleküler virolojisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed). *Viral Hepatit 2007*. 1. Baskı, İstanbul: Ohan Matbaası, 2007: 96-107.
14. Gish RG, Locarnini S. Genotyping and genomic sequencing in clinical practice. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 761-795.
15. Birengel S. Akut Viral Hepatit B'li Olguların Klinik ve Muhtemel Bulaş Yolları Açısından Değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 2003; 8: 148-151.
16. Hartmann-Stuhler C, Prange R. Hepatitis B virus large envelope protein interacts with gamma2-adaptin, a clathrin adaptor-related protein. *J Virol* 2001; 75: 5343-5351.
17. Altunay H, Kenar S, Koçak N, Çavuşlu Ő. İzole Anti-HBc Pozitifliğinde Hepatit B Virus İnfeksiyözitesinin Araştırılması. *Viral Hepatit Dergisi* 2003; 8: 10-15.
18. Guidotti LG, Rochford R, Chung J. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. *Science* 1999; 284: 825-829.
19. Hu J, Toft DO, Seeger C. Hepadnavirus assembly and reverse transcription require a multi-component chaperone complex which is incorporated into nucleocapsids. *EMBO J* 1997; 16: 59-68.
20. Penna A, Del Prete G, Cavalli A. Predominant T-helper1 cytokine profile of hepatitis B virus nucleocapsid-specific Tcells in acute self-limited hepatitis B. *Hepatology* 1997; 25: 1022-1027.
21. Webster GJ, Reignat S, MainiMK. Incubation phase of acute hepatitis B in man: dynamic of cellular immune mechanisms. *Hepatology* 2000; 32: 1117-1124.

22. Curry MP, Chopra S. Acute Viral Hepatitis. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (ed). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 1426-1441.
23. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. J Clin Virol 2005; 34: 1-3.
24. Awaidy S, Abu-Elyazeed R, Al Hosani H. Sero-epidemiology of hepatitis B infection in pregnant women in Oman, Qatar and the United Arab Emirates. J Infect 2006; 52: 202-206.
25. Taşyaran MA. HBV infeksiyonu epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ (editörler). Viral Hepatit 2003: 121-128.
26. Kaygusuz S, Kılıç D, Ayaşlıoğlu E, Özlük Ö, Cerit L, Yıldırım A. Kırıkkale'de Yaşa ve Cinsiyete Göre HAV, HBV ve HCV Seropozitiflik Sonuçları. Viral Hepatit Dergisi 2003; 8: 160-165.
27. Özdemir D, Balık İ. Ülkemizde Hepatit B Virus (HBV) genotip dağılımı. Viral Hepatit Dergisi 2002; 1: 451-454.
28. Parana R, Almeida D. HBV epidemiology in Latin America. J Clin Virol 2005; 34: 130-133.
29. Campos RH, Mbayed VA, Pineiro Y, Leone FG. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Latin America. J Clin Virol 2005; 34: 8-13.
30. Crowther Ra, Kiselev NA, Bottcher B, Berriman JA, Borisova GP, Ose V, et al. Three dimensional structure of hepatitis B virus core particles determined by electro cryomicroscopy. Cell 1994; 77: 943-950.
31. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. Hepatology 2004; 39: 1-5.
32. Minuk GY, Sun DF, Uhanova J. Occult hepatitis B virus infection in a North American community-based population. J Hepatol 2005; 42: 480-485.
33. Ferrari C, Penna A, Giuberti T. Intrahepatic, nucleocapsid antigen-specific T cells in chronic active hepatitis B. J Immunol 1987; 139: 2050-2058.

34. Jung M, Pape G. Immunology of hepatitis B infection. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 43-50.
35. Yang Z, Lauder IJ, Lin HJ. Molecular evolution of the hepatitis B virus genome. *J Mol Evol* 1995; 41: 587-596.
36. Sheldon J, Rodes B, Zoulim F, Bartholomeusz A, Soriano V. Mutations affecting the replication capacity of hepatitis B virus. *J Viral Hepat* 2006; 13: 427-434.
37. Locarnini S. Molecular virology of Hepatitis B Virus. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 3-10.
38. Paetzel M, Karla A, Strynadka N, Dalbey R. Signal peptidases, *Chem Rev* 2002; 102: 4549-4579.
39. Lohr HF, Gerken G, Schlicht HJ, Meryer zum Buschenfelde KH, Fleischer B. 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: 1133-1139.
40. Gunther S, Fischer L, Pult I. Naturally occurring variants of hepatitis B virus. *Adv Virus Res* 1999; 52: 25-137.
41. Akarca US, Lok AS. Naturally occurring hepatitis B virus core gene mutations. *Hepatology* 1995; 22: 50-60.
42. Das K, Xiong X, Yang H, Westland CE, Gibbs CS, Sarafianos SG. Molecular modeling and biochemical characterization reveal the mechanism of hepatitis B virus polymerase resistance to lamivudine (3TC) and emtricitabine (FTC). *J Virol* 2001; 75: 4771-4779.
43. Niesters HG, De Man RA, Pas SD, Fries E, Osterhaus AD. Identification of a new variant in the YMDD motif of the hepatitis B virus polymerase gene selected during lamivudine therapy. *J Med Microbiol* 2002; 51: 695-699.
44. Şencan İ, Şahin İ, Sertbaş Y, Balbay Ö, Bulut İ. Kronik hastalığa sahip olanlarda HBV ve HCV seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 2003; 8: 111-115.
45. Aydın K. Kronik hepatit B’de güncel tedavi. *ANKEM Dergisi* 2006; 20: 203-207.

46. Mert A. İnaktif HBsAg taşıyıcılığı. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler). Viral Hepatit 2007. 1. Baskı, İstanbul: Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını ,2007: 148-159.
47. Balık İ. Kronik hepatit B'nin seyri ve interferon tedavisi. Balık İ, Tekeli E (ed'ler).Viral Hepatit 2003. 1. Baskı, Ankara: Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını, 2003; 35-155.
48. Chwla Y. Hepatitis B virus: inactive carriers. Virol J 2005; 28: 82-89.
49. Turgut H, Kaleli İ, Saşar S, Toprak S, Yalçın N. HBeAg negatif kronik hepatit B olgularında seroloji ve klinik önemi. Viral Hepatit Dergisi 2004; 9: 24-27.
50. Ryder S. Viral Hepatitis. Cohen J, Powderly WG (editor). Infectious Diseases. 2nd Edition, Mosby, 2004: 529-545.
51. Servoss JC, Friedman LS. Serologic and molecular diagnosis of hepatitis B virus. Infect Dis Clin N Am 2006; 20: 47-61.
52. Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (editor). Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th Ed, New York: Churchill Livingstone, 2000: 1652-1685.
53. Hadzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV virological assesment. J Hepatol 2006; 44: 71-76.
54. Badur S. Viral hepatitler (HAV, HBV, HDV), Ustaçelebi Ş, Abacıoğlu H, Badur S (editör). Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 175-202.
55. Horvat RT, Tegtmeier GE. Hepatitis B and D viruses, Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Jorgensen JH, Tenover FC, Tenover FC (editor). Manual of Clinical Microbiology. 8th Ed, Washington, DC: ASM Pres, 2003: 1464-1479.
56. Gitlin N. Hepatitis B diagnosis, prevention, and treatment. Clin Chem 1997; 43: 1500-1506.
57. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences. N Engl J Med 2004; 350: 1118-1129.

57. Seeger C, Mason WS. Hepatitis virus biology. *Microbiol Mol Bio Rev* 2000; 64: 51-58.
58. Prince AM, Lee D-H, Brotman B. Infectivity of blood from PCR-positive, HBsAg negative, anti-HBs-positive cases of resolved hepatitis B infection. *Transfusion* 2001; 41: 329-332.
59. Kurt H. Hepatit B virüs infeksiyonu. Tekeli E, Balık İ (editör) *Viral Hepatit* 2003. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, 2003; 129-134.
60. Saltoğlu N. B tipi kronik hepatitin güncel tedavisi, Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler). *Viral Hepatit* 2005. 1. Baskı, Ankara: Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını, 2005; 214-232.
62. Okamoto H, Tsuda F, Sakugawa H. Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. *J Gen Virol* 1988; 69: 2575-2583.
63. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European group for the study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16: 442-443.
64. Xu XW, Chen YG. Current therapy with nucleoside/nucleotide analogs for patients with chronic hepatitis B. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006; 5: 350-359.
65. Yenice N, Mehtap Ö, Arıcan N, Gökden Y. Kronik hepatit B infeksiyonunda lamivudin monoterapisi, interferon alfa monoterapisi ve kombinasyon tedavisi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2006; 5: 31-35.
66. Usluer G. Entekavir. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi, Flora* 2007; 12: 3-8.
67. Hou Jinlin, Liu Zhihua, Gu Fan. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. *Int J Med Sci* 2005; 2: 50-57.
68. CDC (Centers for Disease Control). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part 1: Immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR* 2005; 54: 1-32.

69. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1415-1607.
70. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third national health and nutrition examination survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
71. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL. Intra-abdominal fat: a major determinant of the national cholesterol education program adult treatment panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004; 53: 2087-2094.
72. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-553.
73. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Consensus Conference on the Insulin Resistance Syndrome 25-26 August 2002. *Diabetes Care* 2003; 26: 933-939.
74. Powell EE, Jonsson JR, Clouston AD. Steatosis: co-factor in other liver diseases. *Hepatology* 2005; 42: 5-13.
75. Ginsberg HN, Stahlhoeft AF. The metabolic syndrome: targeting dyslipidemia to reduce coronary risk. *Cardiovasc Risk* 2003; 10: 103-110.
76. Onat A. Türkiye'de obezitenin kardiyovasküler hastalıklara etkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2003; 31: 279-289.
77. Altan O. Metabolik sendrom. *Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Halkımıza ilişkin temel veri üretiminden evrensel tıbbi katkı.* Altan O (ed). İstanbul: Yelken Basım, 2005: 104-110.
78. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome prevalence and associated risk factor findings in the US population from the third national health and nutrition examination survey 1988-1999. *Arch Intern Med* 2003; 145: 427-436.
79. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting

glucose levels: Subgroup analysis in the Scandinavian simvastatin survival study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2661-2667.

80. Jastrzebska M, Przybycien K, Chelstowski K, Torbus-Lisiecka B, Kornacewicz-Jach Z, Naruszewicz M. Increased levels of factor VII, fibrinogen and activity of plasminogen activator inhibitor during postprandial tryglyceridemia in patients with ischemic heart disease confirmed by angiography. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1999; 9: 33-40.
81. Steinmetz A, Fenselau S, Schrezenmeir J. Treatment of dyslipoproteinemia in the metabolic syndrom. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109: 548-559.
82. Haffner SM. Prediabetes, insulin resistance, inflammation and CVD risk. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 61: 9-18.
83. Bonora E, Kiehl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G et al. Prevalance of insulin resistance in metabolic disorders. *Diabetes* 1998; 47: 1643-1649.
84. Jensen MD, Haymond MW, Rizza RA, Cryer PE, Miles JIM. Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. *J Clin Invest* 1989; 83: 973-988.
85. Lewis GF, Steiner G. Acut effects of insulin in the control of VLDL production in human. Implication for the insülin resistant state. *Diabetes Care* 1996; 19: 390-393.
86. Taghibiglou C, Rashid-Kolvear F, Vanlderstine SC. Hepatic very low density lipoprotein-Apo B overproduction is associated with attenuated hepatic insulin signalin and overexpression of proteintyrosine phosphatase-1B in a fruetose-fed hamster model of insulin resistance. *L Biol Chem* 2002; 277: 793-803.
87. Foufelle F, Fere P. New perspectives in the regulation of hepatic glycolytic and lipogenic genes by insulin and glucose a role for the transcription factor sterol regulatory element binding protein1c. *Biochem J* 2002; 366: 377-391.
88. Kaplan NM. The deadly quartet: upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Are Intern Med* 1989; 31: 1320-1334.

89. Eckel RH, Yost TJ, Jensen DR. Alterations in lipoprotein lipase in insulin resistance. *Int Obes Relat Metab Disord* 1995; 19: 16-21.
90. Brinton EA, Eisenberg S, Breslow JL. Increased Apo A-I and Apo-All fractional catabolic rate in patients with low high density lipoprotein cholesterol levels with or without hypertriglyceridemia. *J Clin Invest* 1991; 87: 536-544.
91. Lada AT, Rudel LL. Associations of low density lipoprotein particle composition with atherogenicity. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15: 19-24.
92. Sacks FM, Campos H. Low-density lipoprotein size and cardiovascular disease: a reappraisal. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 32-45.
93. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension and cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2000; 13: 112-124.
94. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lethovirta M, Jacob S, Yki-Jarvinen H. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. *Hypertension* 1997; 30: 1144-1149.
95. Sanisoglu SY, Oktenli C, Hasimi A. Prevalence of metabolic syndrome-related disorders in a large adult population in Turkey. *BMC Public Health* 2006 6; 92: 1-6.
96. Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberb N, Baron AD. Insulin mediated skeletal muscle vasodilatation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest* 1994; 94: 992-979.
97. Tooke JE, Hannemann MM. Advers endothelial function and the insulin resistance syndrome. *J Intern Med* 2000; 247: 425-431.
98. Weisber SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796-1808.
99. 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: 3125-3142.

100. John O, John G. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults the evidence report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998; 6: 51-209.
101. Alberti KG, Zimmet PJ, Shaw International Diabetes Federation worldwide definition of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2000; 3: 34-45.
102. Meigs JB. Metabolik Sendrom Tanımlamaları ve Mekanizmaları. Hatemi H. Çeviri editörü) *Endokrinoloji ve Diabet*. 1:69-78;2006. <http://www.belgeler.com/blg/>  
Erişim Tarihi: 03.06.2011
103. Rosenson RS. New Approaches in the intensive management of cardiovascular risk in the metabolic syndrome. *Curr Probl Cardiol* 2005; 30: 241-280.
104. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH. American college of endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003; 9: 237-252.
105. Grundy SM, Cleeman JI, Bairey Merz C. For the coordinating committee of the national cholesterol education program. implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. American College of Cardiology Foundation and American Heart Association. *Circulation* 2004; 110: 227-239.
106. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
107. Mollaoğlu M, Fertelli TK. Metabolik Sendrom Araştırma Grubu. METSAR Sonuçları. XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi Özet Kitabı. 2004.
108. DeFronzo RA. Insulin resistance a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidaemia and atherosclerosis. *Neth J Med* 1997; 50: 191-197.
109. Han SH, Martin P. Diabetes mellitus: a predictor of cirrhosis in chronic viral hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 227-228.
110. Oureshi H, Ahsan T, Mujeeb SA. Diabetes mellitus is equally frequent in chronic HCV and HBV infection. *J Pak Med Assoc* 2002; 52: 280-283.

111. Mohammed RG, Ali AR, Abbas H. The relationship between lipid profile and severity liver damage in cirrotic patients. *Hepatology* 2003; 2: 120-128.
112. Proietto J, Dudley FJ, Aitken F. Hyperinsulinemia and insulin resistance of cirrhosis. The importance of insulin hypersecretion. *Clin Endocrinol* 1984; 21: 657-665.
113. Perseghin G, Mazzaferro V, Sereni LP. Contribution of reduced insulin sensitivity and secretion to the pathogenesis of hepatogenous diabetes: Effects of liver transplantation. *Hepatology* 2000; 31: 694-703.
114. Merli M, Leonetti F, Riggi O. Glucose intolerance and insulin resistance in cirrhosis are normalized after liver transplantation. *Hepatology* 1999; 30: 649-654.
115. Caronia S, Taylor K, Pagliaro L, Carr C, Palazzo U, Petrik J, et al. Further evidence for an association between non-insulin dependent diabetes and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999; 30: 1059-1063.
116. Petrides AS, Vogt C, Schulze-Berge D, Matthews D, Strohmeyer G. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology* 1994; 19: 616-627.
117. Giustina G, Fattovich G, De Paoli M. Serum procollagen type III peptide in chronic hepatitis B. Relationship to disease activity and response to interferon-alpha therapy. *Int J Clin Lab Res* 1996; 26: 33-36.
118. Papatheodoridis GV, Chryssanthos N, Savvas S. Diabetes mellitus in chronic hepatitis B and C: prevalence and potential association with extent of liver fibrosis. *Viral Hepat* 2006; 13: 303-310.
119. Buagianesi E, Leone N, Vanni E. Expanding the nature history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis, fibrosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002; 123: 134-140.
120. Knobler H, Schihmanter R, Zifroni A, Fenakel G, Schattner A. Increased risk of type-2 diabetes in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 355-359.

121. Mason AL, Lau JY, Hoang N, Qian K, Alexander GJ, Xu L. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999; 29: 328–333.
122. Murawaki Y, Ikuta Y, Idobe Y, Kawasaki H. Serum matrix metalloproteinase-1 in patients with chronic viral hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 138-145.
123. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23: 57-63.
124. Tsochatzis E, Papatheodoridis GV, Manesis EK. Hepatic steatosis in genotype 4 chronic hepatitis C is mainly because of metabolic factors. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 634–641.
125. Altıparmak E, Köklü S, Yalınkılıç M. Viral and host causes of fatty liver in chronic hepatitis b. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3056-3059.
126. Czaja AJ, Carpenter HA. Sensitivity, specificity and pre-dictability of biyopsy interpretations in chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1993; 105: 1824-1832.
127. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001; 50: 1844–1850.
128. Prabhu PR, Srinivasan R, Jayanthi V. Prevalence of arterial hypertension in cirrhosis of liver. *Saudi J Gastroenterol* 2009; 15: 65-66.
129. Levine TB, Levine AB. Comorbidities of metabolic syndrome: metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Saunders-Elsevier*, 2006: 263-277.
130. Cusi K, Maeozono K. Insulin resistance differently affects the PI3 kinase and MAP kinase mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest* 2000; 105: 311-320.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Elazığ'da dünyaya geldim. İlkokul, ortaokul ve lise eğitimimi Elazığ'da tamamladım. 2001 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başladığım yüksek öğrenimimi 2007 yılında tamamladım. Yine aynı yılda Fırat Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında, uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.