

İNAKTİF HEPATİT B VİRÜSÜ TAŞIYICILARI VE KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA NESFATİN-1, İRİSİN VE GHRELİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Deniz Altındağ¹, Ali İrfan Baran², Yusuf Arslan³

¹Cizre Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
Şırnak

²Yüzüncü Yıl Üniversitesi, İnfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Ana
Bilim Dalı, Van

³Batman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik
Mikrobiyoloji Kliniği, Batman

GİRİŞ-AMAÇ

- Kronik hepatit B enfeksiyonu, özellikle karaciğer tutulumuyla seyreden; yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı ve hepatosteatoza neden olabilen bir hastalıktır ve hastalığın ilerleyen evrelerinde bu şikayetler artmaktadır.
- Hepatosteatoz konakçı metabolik faktörlerle ilişkilendirilmiş olmakla beraber bu semptomların patofizyolojisi aydınlatılamamıştır¹.
- Nesfatin-1 ve ghrelin peptitlerinin obezite, iştah, enerji metabolizması gibi metabolik olaylarda yönetici bir rolü olduğu bilinmektedir.
- Ghrelin sistemik olarak güçlü bir oreksijenik (iştah açıcı) hormondur ve yemeği başlatır. Nesfatin-1 ise bunun aksine anoreksijenik bir hormondur ve iştahı azaltır^{2 3}.
- İrisin ise kas dokusundan, beyaz-kahverengi yağ dokusundan salgılanan ayrıca egzersiz ve beslenme durumuyla düzeyi değişebilen peptittir ve hepatik steatoz gelişimine ve NAYKH(Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı)'nın ilerlemesine karşı koruyucu olabileceği ileri sürülmektedir⁴.

GİRİŞ-AMAÇ

- HBV ile enfekte hastaların evrelendirilmesi ve hepatik aktivasyon takibinin yapılması; tedavi gereksiniminin belirlenmesi ve prognoz açısından çok önemlidir.
- Amacımız kronik hepatit B enfeksiyonu olan hastalarda, bu belirteçlerin hastalığın aktivasyon derecesi ve hepatosteatoz ile ilişkisini, sağlıklı gönüllüler ile hastalığın kendi alt grupları arasında belirteçlerin düzeylerinde farklılık bulunup bulunmadığını araştırmak ve klinik pratikte hastalık aktivasyonunu göstermede kullanılabilirliğinin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

- Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD polikliniğine Ağustos 2020- Mart 2021 tarihleri arasında başvuran sağlıklı gönüllüler (n=30), inaktif HBV taşıyıcıları (n=45), kronik hepatit B hastaları (n=30) ve tedavi almakta olan HBV hastaları (n=45) olmak üzere toplamda 150 katılımcının dahil edildiği prospektif bir çalışmadır.
- Katılımcıların serumlarında nesfatin-1, ghrelin, irisin, karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı, trigliserit ve kolesterol değerleri, detaylı hepatit B serolojisi, HBV DNA, AFP (alfa fetoprotein) düzeylerine bakıldı. Görüntüleme ve biyopsi sonuçları değerlendirildi.
- Bu çalışma, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar *Etik Kurulu*'nun 16.07.2020/16 nolu kararı ile onay alınarak yapıldı. Çalışma, Yüzüncü Yıl Üniversitesi *Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu* tarafından TTU-2021-9272 nolu proje ile desteklendi.

BULGULAR

- Çalışmaya dahil edilen katılımcıların (kontrol grubu dahil) yaş ortalaması $34,65 \pm 8,79$ ve bunların 80'i (%53,3) kadın olup yaşları, cinsiyet dağılımı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.
- Bu dört grup arasında WBC (beyaz kan hücresi), Hb değeri, platelet, total bilirubin, direkt bilirubin, GGT, AFP anlamlı farklılık göstermemiştir. Ayrıca trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL değeri anlamlı farklılık göstermemiştir.
- **ALT, AST** değeri kronik hepatit B grubunda inaktif taşıyıcı ve tedavi alan gruplardan anlamlı olarak daha yüksekti. İnaktif taşıyıcı grup hariç diğer gruplarda kontrol grubundan yüksek saptandı. Kontrol grubu ve inaktif taşıyıcı grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.

Tablo 1: Kontrol Grubu, İnaktif HBV Taşıyıcısı, Tedavi Alan Grup ve Kronik Hepatit B Hastalarının Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması

		¹ Kontrol Grubu		² İnaktif HBV Taşıyıcısı		³ Tedavi Alan		⁴ Kronik Hepatit B		p	
		Ort.±s.s /n-%	Medyan	Ort.±s.s /n-%	Medyan	Ort.±s.s /n-%	Medyan	Ort.±s.s /n-%	Medyan		
Yaş		34,8 ± 9,0	31,5	38,1 ± 8,9	40,0	35,6 ± 9,2	35,0	33,1 ± 8,9	32,0	0,097	K
Cinsiyet	Kadın	11	36,7%	25	55,6%	21	46,7%	13	43,3%	0,429	X ²
	Erkek	19	63,3%	20	44,4%	24	53,3%	17	56,7%		
WBC(mm3)		6669 ± 994	6955	7288 ± 2012	7250	6789 ± 1694	6600	7019 ± 1863	6615	0,562	K
HB (g/dL)		15,5 ± 1,6	15,5	14,8 ± 1,8	14,5	14,8 ± 1,9	15,5	15,4 ± 1,4	15,5	0,307	K
PLT (x10 ⁵)(mm3)		2,58 ± 0,56	2,59	2,52 ± 0,59	2,52	2,47 ± 0,63	2,35	2,34 ± 0,52	2,2	0,433	A
Total Bilirubin(mg/dL)		0,60 ± 0,28	0,50	0,57 ± 0,29	0,50	0,58 ± 0,24	0,60	0,58 ± 0,22	0,6	0,881	K
Direk Bilirubin(mg/dL)		0,29 ± 0,15	0,25	0,21 ± 0,09	0,20	0,23 ± 0,11	0,20	0,24 ± 0,12	0,2	0,099	K
ALP(U/L)		61,1 ± 15,9 ²³⁴	58,0	72,0 ± 23,7	69,0	70,0 ± 12,2	70,0	69,2 ± 14,4	70,0	0,040	K
GGT(U/L)		21,6 ± 9,5	19,5	21,3 ± 9,9	19,0	25,4 ± 10,8	22,0	25,2 ± 20,4	19,5	0,188	K
INR		0,90 ± 0,17 ³⁴	0,91	0,95 ± 0,07 ³⁴	0,90	0,99 ± 0,07	0,98	0,99 ± 0,09	1,0	0,000	K
ALT(U/L)		20,1 ± 11,9 ²³⁴	17,0	24,5 ± 10,3 ⁴	22,0	26,6 ± 12,4 ⁴	23,0	84,7 ± 101,3	50,0	0,000	K
AST(U/L)		18,6 ± 6,3 ²³⁴	18,0	21,2 ± 6,1 ⁴	19,0	24,1 ± 8,4 ⁴	22,0	52,9 ± 58,8	35,0	0,000	K
AFP(IU/ml)				3,35 ± 2,81	2,50	2,84 ± 1,21	2,62	4,11 ± 4,06	3,1	0,470	K
Trigliserid(mg/dl)		108,6 ± 63,7	88,0	119,6 ± 66,7	92,0	123,2 ± 78,7	88,0	111,5 ± 46,3	94,0	0,835	K
Total Kolesterol(mg/dl)		183,5 ± 26,9	183,5	177,0 ± 39,6	175,0	170,0 ± 32,8	165,0	175,6 ± 39,3	172,0	0,444	A
HDL(mg/dl)		52,5 ± 14,9	51,0	51,0 ± 15,7	49,0	44,6 ± 12,3	41,0	51,6 ± 13,2	51,0	0,064	K
LDL(mg/dl)		104,5 ± 32,8	111,0	101,5 ± 31,5	100,0	102,0 ± 27,9	98,0	100,8 ± 33,7	93,0	0,971	A

K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / X² Ki-kare test

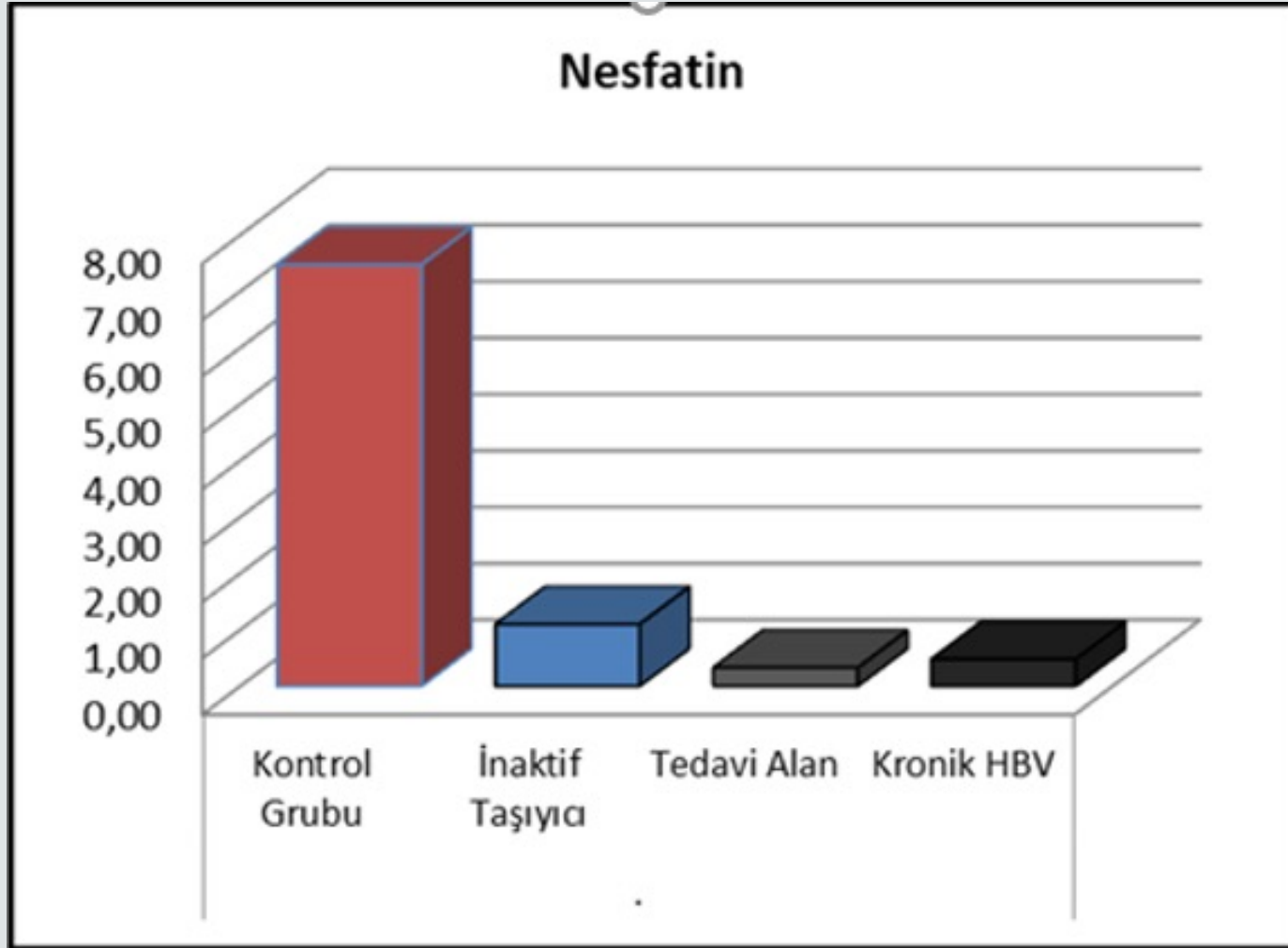
² İnaktif Taşıyıcı grup ile fark p <0.05 / ³ Tedavi Alan grup ile fark p <0.05 / ⁴ Kronik Hepatit B grubu ile fark p <0.05

BULGULAR

- 120 hepatit B hastasının 23'ünde (%19.2) hepatosteatoz mevcuttu. Bunlardan 12'sinde (%52.2) grade 1 hepatosteatoz, 6'sında (%26.1) grade 2 hepatosteatoz, 5'inde (%21.7) ise grade 3 hepatosteatoz vardı. Hepatit B alt grupları arasında hepatosteatoz oranı anlamlı farklılık göstermemiştir.
- Tedavi alan hepatit B hastalarının olduğu grupta HAI skoru, kronik hepatit B hastalarından anlamlı olarak daha yüksekti.
- Kronik hepatit B hastalarında HBV-DNA değeri inaktif taşıyıcı ve tedavi alan gruplardan anlamlı olarak daha yüksekti. İnaktif taşıyıcı grupta HBV-DNA değeri tedavi alan gruptan anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi.
- Tedavi alan hepatit B hastaları ve kronik hepatit B hastaları arasında fibroz oranı anlamlı farklılık göstermemiştir.

BULGULAR

- Tüm hepatit B alt gruplarında nesfatin-1 değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü.
- Tedavi alan ve kronik hepatit B grubunda inaktif taşıyıcı gruptan anlamlı olarak daha düşüktü.
- Tedavi alan ve kronik hepatit B grupları arasında ise anlamlı farklılık göstermemiştir.



Şekil 1: Nesfatin-1'in Gruplar Arasında Karşılaştırılması

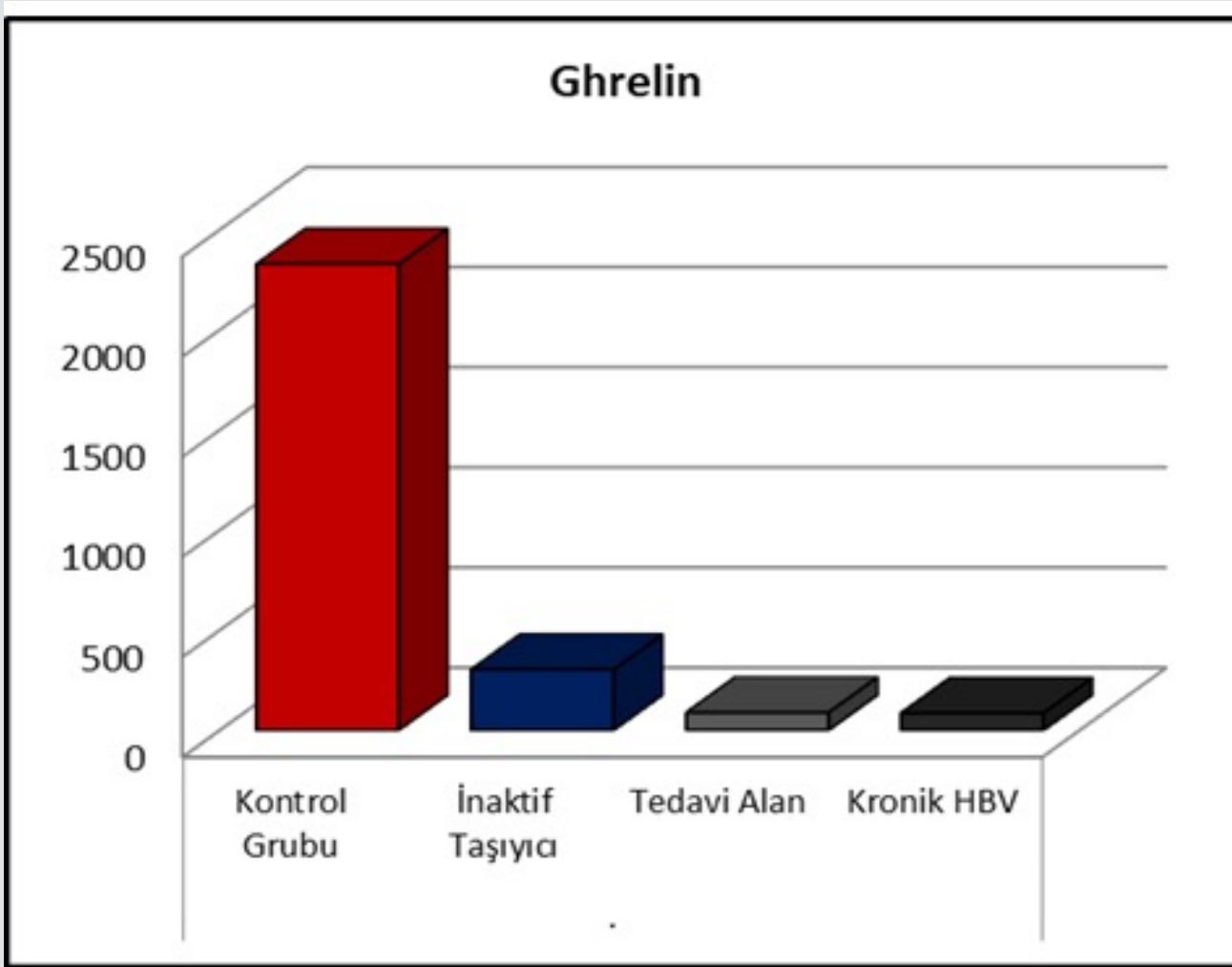


KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

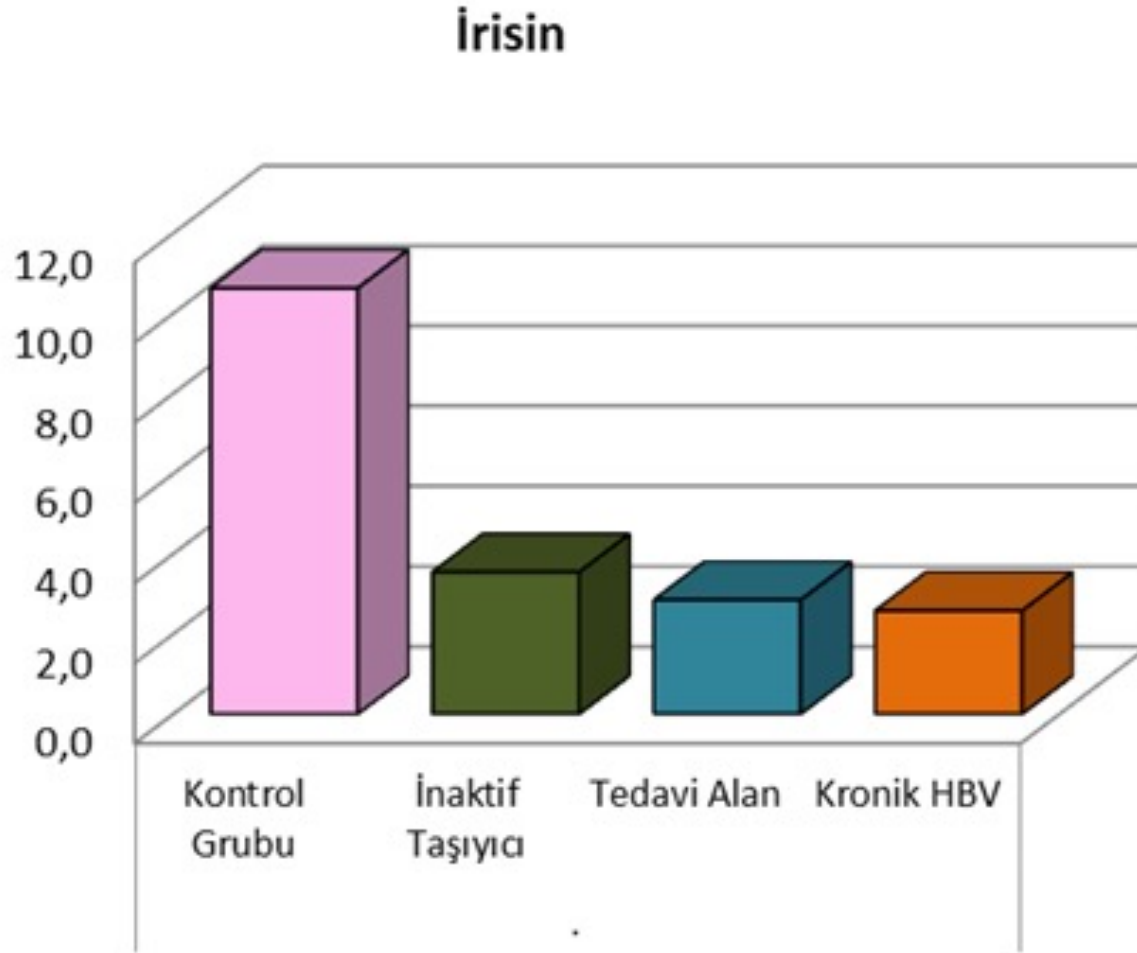
BULGULAR

- Tüm hepatit B alt gruplarında ghrelin değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü.
- Tedavi alan ve kronik hepatit B grubunda inaktif taşıyıcı grubundan anlamlı olarak daha düşüktü.
- Tedavi alan ve kronik hepatit B grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.



Şekil 2: Ghrelin'in Gruplar Arasında Karşılaştırılması

BULGULAR



Şekil 3: İrisin'in Gruplar Arasında Karşılaştırılması

- Tüm hepatit B alt gruplarında irisin değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü.
- Kronik hepatit B grubunda inaktif taşıyıcı ve tedavi alan gruplardan anlamlı olarak daha düşüktü.
- İrisin düzeyi hepatit B alt gruplarından bağımsız olarak hepatosteatozu olan hastalarda hepatosteatoz saptanmayan hastalara göre düşük saptanmış olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.
- İstatistiksel olarak anlamlı sayıya ulaşmasa da hepatit alt grubundan bağımsız grade 3 hepatosteatozu olan 5 hastada irisin düzeyleri belirgin düşüktü.

BULGULAR

- Nesfatin-1, ghrelin, irisin düzeylerinin, histopatolojik özelliklerin, USG bulgularının, HBV-DNA düzeylerinin gruplar arasındaki değerlendirilmesi Tablo 2' de belirtilmiştir.

		¹ Kontrol Grubu		² İnaktif Taşıyıcı		³ Tedavi Alan		⁴ Hepatit B Hastaları		p
		Ort.±s.s /n-%	Medyan	Ort.±s.s /n-%	Medyan	Ort.±s.s /n-%	Medyan	Ort.±s.s /n-%	Medyan	
Nesfatin(ng/ml)		7,47 ± 3.45 ²³⁴	7,27	1,10 ± 1.12 ³⁴	0,50	0,32 ± 0,29	0,24	0,47 ± 0,56	0,3	0,000
Ghrelin(ng/ml)		2327 ± 1616 ²³⁴	1807	302,5 ± 401.2 ³⁴	112,2	87,4 ± 87,6	58,6	85,3 ± 94,5	51,5	0,000
İrisin(ng/ml)		10,6 ± 4.8 ²³⁴	9,8	3,5 ± 1.7 ⁴	3,1	2,8 ± 0.6 ⁴	2,7	2,6 ± 1,2	2,3	0,000
HBsAg,semikantitatif				3423,2 ± 2427,6	4102,0	4532,0 ± 1883,0	4500,0	3629,1 ± 2255,0	3757,0	0,052
HBVDNA(IU/ml)				971,5 ± 1150 ⁴	701,0	35,4 ± 37.1 ⁴²	27,0	723150121 ± 2002559849	40515,0	0,000
HBeAg	(-)			44	97,8%	40	88,9%	15	50,0%	0,000
	(+)			1	2.2% ⁴	5	11.1% ⁴	15	50,0%	
Anti-Hbe	(-)			0	0,0%	5	11,1%	15	50,0%	0,000
	(+)			45	100,0%	40	88.9% ²	15	50.0% ²³	
Hepatosteatoz	0			37	82,2%	34	75,6%	26	86,7%	0,467
	I			3	6,7%	7	15,6%	2	6,7%	
	II			2	4,4%	3	6,7%	1	3,3%	
	III			3	6,7%	1	2,2%	1	3,3%	
Biyopsi	Yapılmadı	30	100,0%	45	100,0%	4	8,9%	4	13,3%	0,000
	Yapıldı	0	0.0% ³⁴	0	0.0% ³⁴	41	91,1%	26	86,7%	
HAİ						7,2 ± 2,0	7,0	5,9 ± 2,5	6,0	0,007
Fibroz	(-)					5	11,1%	4	13,3%	0,203
	I					21	46,7%	8	26,7%	
	II					17	37,8%	18	60,0%	
	III					2	4,4%	0	0,0%	

¹Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / ²Ki-kare test

² İnaktif Taşıyıcı grup ile fark p <0.05 / ³ Tedavi Alan grup ile fark p <0.05 / ⁴ Hepatit B Hastaları ile fark p <0.05

Tablo 2: Nesfatin-1, Ghrelin, İrisin Düzeylerinin, Histopatolojik Özelliklerin, USG Bulgularının, HBV-DNA Düzeylerinin Gruplar Arasındaki Değerlendirilmesi

TARTIŞMA VE SONUÇ

NESFATİN-1, GHRELİN

- **Sepsis** hastalarında **nesfatin-1** düzeylerini değerlendiren bir çalışmada da çalışmamızla benzer şekilde septik hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla nesfatin-1'in daha düşük seviyede olduğu ve sepsis tanısında ve sepsiste mortalite göstergesi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir⁵.
- **Sepsiste, akut akciğer hastalığı** gibi katabolik süreçlerin ön planda olduğu hastalıklarda, **yoğun bakım hastalarında ghrelin** anlamlı düşük saptanmıştır. Akut akciğer hastalığında ghrelin verildiğinde akciğer hasarının azaldığı, proinflatuvar sitokinlerin ve sepsiste mortalitenin azaldığı tespit edilmiştir ^{6 7}.

TARTIŞMA VE SONUÇ

NESFATİN-1, GHRELİN

- Ghrelinin kronik karaciğer hastalığı olan bireylerde değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.
- *Hepatit B* hastalarıyla yapılan bir çalışmada *sirotik* karaciğer hastalığı olan bireylerde ve yapılan başka bir çalışmada ise *ileri fibrozisin* eşlik ettiği karaciğer hastalarında serum **ghrelin** düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmış^{8 9}.

TARTIşMA VE SONUÇ

NESFATİN-1, GHRELİN, İRİSİN

- Bizim alışmamızda da bu katabolik süreçlerde olduğu gibi hepatit B hastalarının tüm alt gruplarında *nesfatin-1*, *ghrelin*, *irisin* düzeyinin kontrol grubundan düşük bulunması, hastalığın alt grupları arasında değerlendirildiğinde ise farklılıklar izlenmesi prognoz tayininde, özellikle hastalığın evrelendirilmesinde, karaciğer etkilenmesinin gsterilmesinde kullanılabileceğini; bunun değerlendirilebilmesi için prospektif, geniş vaka sayılarını ieren alışmalara ihtiya olduğunu dşnmekteyiz

The word "Teşekkürler" is centered within a dark blue square. This square is part of a larger graphic consisting of four dark blue L-shaped brackets arranged in a square pattern around the central text. The word itself is framed by a light red, stylized bracket shape.

Teşekkürler