

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

**KRONİK HEPATİT B'LI HASTALARDA İNTERLÖKİN-6,
İNTERLÖKİN-10 VE İNTERLÖKİN-18 DÜZEYLERİNİN
TAYİNİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Nurettin İNANÇ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet YALNIZ**

**ELAZIĞ
2014**

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.

Prof. Dr. Mehmet YALNIZ

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaştan ve tezimin hazırlanmasına katkıda bulunan değerli danışman hocam Prof. Dr. Mehmet YALNIZ'a,

Tezimin proje aşamasında desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Cem AYGÜN'e,

Eğitimimin her aşamasında katkıda bulunan, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen değerli bölüm hocalarım Prof. Dr. Emir DÖNDER, Prof. Dr. Hüseyin ÇELİKER, Prof. Dr. Ayhan A. DOĞUKAN, Prof. Dr. İ. Halil BAHÇECİOĞLU, Prof. Dr. Yusuf ÖZKAN, Doç. Dr. Bilge AYGEN, Doç. Dr. Süleyman Serdar KOCA, Doç. Dr. Handan ÇİPİL, Yrd. Doç. Dr. Ulvi DEMİREL, Yrd. Doç. Dr. Ramazan ULU, Yrd. Doç. Dr. Mustafa CANHOROZ ve Uzm. Dr. Burak UZ'a,

Tezimin hazırlanması sırasında laboratuvar sürecinde emeği geçen İmmünoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Hatice Handan AKBULUT'a ve istatistik çalışmalarında yardımda bulunan Biyofizik Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Mete ÖZCAN'a,

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, kliniklerde görev yapan hemşire ve personellere,

Bu zorlu süreçte her an desteklerini yanımda hissettiğim annem, babam, kardeşlerim, canım eşim ve kızıma sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Viral hepatit B (HBV) enfeksiyonunun kronikleşmesine yol açan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Sitokin profilindeki değişimin, enfeksiyonun iyileşmesi veya kronikleşmesi şeklinde sonuçlanabileceği bilinmektedir. Bu çalışma, sitokinler ile HBV enfeksiyonunun farklı klinik formları arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacıyla yapılmıştır.

Çalışmada, HBV enfeksiyonuna ikincil kronik hepatit (KHB), karaciğer sirozu (KCS) ile hepatoselüler karsinoma (HSK) gelişmiş hastalarda IL-6, IL-10, IL-18 düzeyleri ve hastalık progresyonu arasındaki ilişki araştırıldı. Kronik hepatitli 29, KCS'lu 19, HSK'lı 19 toplam 67 HBV hastası ile 15 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı.

Gruplar arasında HBV DNA düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu. IL-6, IL-10 ve IL-18 düzeyleri HBV enfeksiyonu olanlarda, hastalık progresyonu ile daha belirgin şekilde olmak üzere kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulundu.

İnterlökin-6 düzeyi HSK grubunda kontrol grubu, KHB ve KC-S gruplarına göre anlamlı yüksek olup diğer gruplar arasında ise benzerdi. IL-10 düzeyinde ise sadece HSK ile kontrol grubu arasında anlamlı fark mevcuttu. IL-18 düzeyleri ise HBV gruplarında (KHB, KC-S ve HSK) benzer olmakla beraber her üç grupta da kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti. IL-6, IL-10, IL-18 ve AFP düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptandı. Ek olarak HSK grubunda yer alan ve AFP düzeyleri normal sınırlarda olan 3 hastadan ikisinde IL-18 düzeylerinin ortalama değerinin üzerinde olduğu ve bunlardan birinde IL-10 düzeyinin de ortalama değerinin üzerinde olduğu saptandı.

Sonuç olarak, IL-6, 10 ve 18 düzeylerinin HBV enfeksiyonunun farklı evrelerinde artmış olduğu saptandı. IL-6 ve 10 HSK da artarken, IL-18, tüm HBV formlarında artmış olarak bulundu.

Anahtar kelimeler: Hepatit, karaciğer sirozu, hepatoselüler karsinoma, sitokin

ABSTRACT

DETERMINATION OF INTERLEUKIN-6, INTERLEUKIN-10 AND INTERLEUKIN-18 LEVELS IN PATIENT WITH CHRONIC HEPATITIS B

The mechanisms of chronicity in viral hepatitis B have not been fully understood yet. It has been stated that the changes in balance of cytokine profile may result in either healing or chronicity. This study was conducted to reveal the relationship between different clinical forms of HBV infection with cytokines.

This study aims to reveal the relationship between IL-6, IL-10, IL-18 levels and disease progression in patients with chronic hepatitis B (CHB), liver cirrhosis (LC) and hepatocellular carcinoma (HCC) secondary to HBV infection. Totally, sixty seven HBV patients with CHB (n:29), LC (n:19), HCC (n:19) and fifteen healthy controls included in the study.

Hepatitis B virus DNA levels were not significantly different between the groups. IL-6, IL-10 and IL-18 levels in patients with HBV infection significantly higher than the control group in association disease progression.

Level of IL-6 in HCC group was significantly higher than the control, CHB and LC groups. IL-6 levels were similar among the other groups. At the level of IL-10 there was significant difference only between control and HCC groups. IL-18 levels were similar among the groups of HBV (CHB, LC, HCC) and in all three groups were significantly higher than in the control group. There was statistically significant correlation between IL and AFP levels. In addition, IL-18 levels in two of three patients with AFP levels within normal range in the HCC group were found to be on mean values. In one of them the level of IL-10 was found to be on mean values.

In conclusion, levels of IL-6, 10 and 18 was found to be increased at different stages of HBV infection. IL-6 and 10 levels increased in the HCC group. IL-18 were increased in all forms of HBV.

Keywords: hepatitis, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, cytokine

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
KISALTMALAR LİSTESİ	ix
1. GİRİŞ	1
1.2. Genel Bilgiler	3
1.2.1. Hepatitler	3
1.2.2. Kronik Hepatit B	3
1.2.2.1. Tarihçe	3
1.2.2.2. HBV Özellikleri	4
1.2.2.3. HBV Antijen ve Antikorları	6
1.2.2.4. HBV Epidemiyolojisi	7
1.2.2.5. HBV Enfeksiyonunda İmmünopatogenez	9
1.2.2.6. HBV Enfeksiyonunda Patoloji	10
1.2.2.7. HBV Enfeksiyonunda Klinik Özellikler	12
1.2.2.8. HBV Enfeksiyonunda Tanı	14
1.2.2.9. HBV Enfeksiyonunda Tedavi	15
1.2.2.10. HBV Enfeksiyonu ve Karaciğer Sirozu	16
1.2.2.11. HBV Enfeksiyonu ve Hepatoselüler Karsinoma	17
1.2.3. İmmünite	18
2. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3. BULGULAR	28
4. TARTIŞMA	32
5. KAYNAKLAR	38
6. ÖZGEÇMİŞ	49

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Gruplara ait laboratuvar sonuçlarının ortalama ve standart sapma değerleri.	28
Tablo 2. Gruplara ait sitokin düzeyi ortalamaları ve istatistiksel analiz sonuçları.	29
Tablo 3. Sitokin düzeylerinin post-hoc testlerle karşılaştırmalı değerlendirilmesi.	31

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. HBV'nin genel yapısı	5
Şekil 2. Kronik HBV enfeksiyonunda serolojik belirteçler.	14
Şekil 3. Gruplarda ölçülen IL-6 düzeylerinin grafik olarak gösterilmesi.	29
Şekil 4. Gruplarda ölçülen IL-10 düzeylerinin grafik olarak gösterilmesi.	30
Şekil 5. Gruplarda ölçülen IL-18 düzeylerinin grafik olarak gösterilmesi.	30

KISALTMALAR LİSTESİ

AFP	: Alfa fetoprotein
ALP	: Alkalin fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
AntiHBs	: Hepatit B yüzey antikoru
AntiHBc	: Hepatit B kor antikoru
AntiHBe	: Hepatit B zarf antikoru
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CTL	: Sitotoksik T lenfosit
DNA	: Deoksiribonükleik asit
ELISA	: Enzyme linked immüno sorbent assay
GGT	: Gama glutamil transferaz
GM-CSF	: Granülosit monosit- koloni stimüle edici faktör
HAİ	: Histolojik aktivite indeksi
HAV	: Hepatit A virüsü
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HDV	: Hepatit D virüsü
HEV	: Hepatit E virüsü
HFV	: Hepatit F virüsü
HGV	: Hepatit G virüsü
HBsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HBcAg	: Hepatit B kor antijeni
HbeAg	: Hepatit B zarf antijeni
HSK	: Hepatoselüler karsinoma
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
KC	: Karaciğer
KCS	: Karaciğer sirozu
KHB	: Kronik hepatit B

LDH	: Laktat dehidrogenaz
MCP	: Monosit kemotaktik protein
MHC	: Major histokompatibilite kompleks
ml	: mililitre
MR	: Manyetik rezonans
ng	: Nanogram
NK	: Doğal öldürücü hücreler
nm	: Nanometre
PCR	: Polimeraz chain reaction
PDGF	: Platelet derived growth factor
pg	: pikogram
PMNL	: Polimorf nüveli lökositler
RNA	: Ribonükleik asit
TGF	: Transformic growth factor
Th	: Yardımcı T hücreler
TNF	: Tümör nekrozis faktör
Ts	: Sitotoksik T hücreler
US	: Ultrasonografi
vb.	: ve benzeri
VEGF	: Vasculer endothelial growth factor

1. GİRİŞ

Karaciğer hastalıklarına sebep olan faktörler içinde viral hepatitler oluşturdukları hastalık ve sonuçları bakımından gerek ülkemiz gerekse dünya ülkeleri açısından büyük öneme sahiptir (1).

Önceleri Hepatit A Virüsü (HAV), Hepatit B Virüsü (HBV), Hepatit D Virüsü (HDV) ve non-A non-B hepatiti diye tanımlama yapılırken; daha sonradan non-A non-B olarak tanımlanan grupta Hepatit C Virüsü (HCV) ve Hepatit E Virüsü (HEV) tanımlanmıştır (2-4).

Hepatit oluşturan virüsler içinde oluşturdukları hastalıkların ciddiyeti açısından HBV ve HCV ayrı bir öneme sahiptir. Bu virüslerin oluşturduğu enfeksiyon asemptomatik enfeksiyondan hepatosellüler karsinoma (HSK) kadar ilerleyebilmektedir (5, 6). Hepatit virüslerinin oluşturduğu enfeksiyonlar benzer klinik tablolara sebep olduğu için etiyolojik ajanın belirlenmesinde klinik bulgularla birlikte laboratuvar yöntemlerinden yararlanılarak etiyolojik ajanın hangi hepatit virüsü olduğu belirlenmektedir (7-9).

Hepatit virüslerinin neden olduğu enfeksiyonlar toplum için önemli sağlık sorunu teşkil etmektedir. Özellikle hastalık kronikleştiğinde ciddi sağlık sorunlarına neden olmaktadır. Her ne kadar HBV, HCV ve HDV kronik enfeksiyona sebep olsa da HBV'nün oluşturduğu kronik hepatit B enfeksiyonu (KHB) tüm dünyada daha sık görüldüğü için önemli bir sağlık sorunudur. Dünya genelinde yaklaşık 2 milyar kişinin HBV ile temas ettiği ve yaklaşık 600 milyon kişinin HBV taşıyıcısı olduğu ve bunların da yaklaşık %10'unda kronik HBV enfeksiyonu geliştiği tahmin edilmektedir (10, 11).

Hepatit B enfeksiyonunda kronikleşmeye giden süreçte ne gibi faktörlerin etkili olduğu ve enfeksiyonun hangi bireyde serokonversiyonla sonuçlanacağı hangi bireyde kronikleşeceği şu an için tam olarak açıklanamamaktadır. Fakat son yapılan çalışmalarda hepatit virüs enfeksiyonlarında karaciğerdeki enflamasyon ve hasardan virüsün kendisinden ziyade virüsle enfekte hücrelerin oluşturduğu hücresel tip immün yanıtın önemli olduğuna yönelik bulgular mevcuttur (12-15).

Hepatit virüsü enfeksiyonlarındaki enflamasyonda sitokinlerin önemi büyüktür. Sitokinler glikoprotein yapısında olup küçük molekül ağırlığına sahiptirler. Sitokinler çeşitli hücreler tarafından sentezlenebilmektedir ve karaciğerin viral

enfeksiyonlarında virüse karşı immün yanıt oluşturarak virüsü temizlemeye çalışır fakat bu sırada karaciğerde hasara da sebep olabilmektedirler (9, 14).

Karaciğerin viral hastalıklarında sitokinlerin hastalık sırasındaki düzeyleri hepatit patogenezi hakkında bilgi verebilir. Sitotoksik veya supresör (Ts) ile yardımcı T (Th) hücreleri viral karaciğer hastalıklarında önemli rol almaktadır. Özellikle Th hücreleri bu konuda önemlidir ve iki alt gruba ayrılır (Th1 ve Th2). Bu iki alt grup salgıladıkları çeşitli sitokinlerle kendilerini çoğaltma yanında diğer alt grubu baskılayabilme veya aktive edebilme özelliğine de sahiptir (14, 16, 17). Ortak öncü hücreden gelişen Th hücrelerinin hangi hücreye dönüşeceği ortamın ve antijenin özelliği ile ortamda bulunan diğer sitokinler etkilidir. Hücre sel yanıtta Th1 hücreler etkili iken humoral yanıtta Th2 hücreler etkilidir.

Tip 1 yardımcı lenfositler interferon- α (IFN- α), interlekin-2 (IL-2), Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α) ve proinflamatuvar nitelikte sitokinlerin salınmasına neden olurken; Tip 2 yardımcı lenfositler ise IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 salınımına neden olur.

Viral hepatite karşı immün yanıtta Th1 hücrelerden salınan IL-2, TNF- α ve IFN- α baskın ise viral çoğalma etkin bir şekilde önlenirken; Th2 hücrelerden salınan sitokinler (IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13) baskın olduğunda ise viral çoğalmaya ve hastalığın kronikleşmesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Dolayısı ile hepatit enfeksiyonlarında hastalığın gidişatını, yani akut mu yoksa kronik mi olacağını Th1 ve Th2 dengesi etkileyebilmektedir (14, 16, 17). Dengenin Th1 lehine bozulması iyileşme ile sonuçlanırken, Th2 lehine değişim ise hastalığın kronikleşmesiyle sonuçlanır.

Bu çalışmada KHB'li hastalarda doku hasarı, malignite gelişimi ve progresyonda rolleri olduğu düşünülen IL-6, 10 ve 18 düzeyleri ile bu enfeksiyonun doğal seyri içinde ortaya çıkan farklı klinik tablolar arasındaki ilişki ortaya konulmaya çalışıldı.

1.2. Genel Bilgiler

1.2.1. Hepatitler

Hepatit, tüm hepatositleri etkileyen, hepatoselüler nekroza neden olan karaciğerin iltihabi hastalığıdır (18). Kronik hepatit morfolojisi başta hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV), hepatit D virüsü (HDV), otoimmünite, kronik kolestatik hastalıklar ve ilaçlar olmak üzere çok çeşitli nedenlerle oluşabilmektedir.

Viral sebepler içinde birincil olarak karaciğeri tutan hepatit virüsleri oluşturdukları hepatit tablosunun önemi nedeni ile ön planda yer alırlar. İnsanda hepatit yapan tüm bu virüsler RNA virüsü iken içlerinde sadece hepatit B virüsü DNA virüsüdür. Her ne kadar bu ajanlar moleküler ve antijenik yapılarına göre ayrı özelliklerde olsalar bile hepsi klinikte benzer hastalık tablolarına yol açar. Tüm tiplerde klinik tablolar asemptomatik veya belirsiz bir klinikten fulminan veya akut, öldürücü bir enfeksiyona kadar geniş formlarda görülebilir. Daha çok kan transfüzyonu ile geçen tipler (HBV, HCV ve HDV) subklinik persistan enfeksiyondan, karaciğer sirozu (KCS) ile giden hızlı gidişli progresif kronik karaciğer hastalıklarına hatta hepatoselüler karsinomaya neden olabilir (19, 20).

1.2.2. Kronik Hepatit B

1.2.2.1. Tarihçe

Viral hepatitlerin öyküsü, insanlık tarihi kadar eskidir. İlk kez Hipokrat tarafından kaydedilen bu hastalık, büyük salgınlara ve kayıplara yol açmıştır. Doğrudan kan ve kan ürünleri ile bulaşan hepatit formu ilk kez 1883 yılında Lurman tarafından tanımlanmıştır. Yirminci yüzyılın ilk yarısında kızamık ve kabakulak immün profleksisi amacıyla plazma verilen kişiler ile insan serumu içeren sarı humma aşısı yapılan askeri personelde ve kontamine iğnelerin kullanıldığı cinsel yolla bulaşan hastalıklar kliniklerinde tedavi gören hastalarda sarılık salgınları görülmeye başlamış; II. Dünya Savaşı sırasında kan transfüzyonu yapılan askerlerde ciddi sorunlar ortaya çıkmıştır (21). Blumberg ve arkadaşlarının 1963 yılında Avustralyalı bir yerlinin serumunda günümüzde "HBsAg" olarak bilinen "Avustralya antijeni-Au antijeni"ni saptamasıyla viral hepatit tarihinde yeni bir dönem başlamıştır. 1973 yılında Feinstone HAV'ı, 1977 yılında Rizzetto Hepatit D Virüsünü

(HDV) , 1989 yılında Choo ve arkadaşları HCV'yi, 1991 yılında Tam ve arkadaşları ile 1992 yılında Bradley Hepatit E Virüsü'nü (HEV) bulmuşlardır (22). Simons ve arkadaşları 1995 yılında akut hepatit geçiren bir cerrahta Hepatit G Virüsü'nün (HGV) varlığını saptamışlardır (23).

1.2.2.2. HBV Özellikleri

Hepadnaviridae ailesinin üyeleri içinde insanlarda infeksiyon oluşturan tek tür HBV'dür. İnfekte hücrelerde birden fazla sayıda partikül tipi oluşumuna yol açması nedeniyle diğer hayvan virüslerinden farklı bir yere sahip olan HBV'nin, kısmen saflaştırılmış preparasyonları elektron mikroskopunda incelenecek olur ise; büyüklük, yapı ve miktar gibi değişik özellikleri bakımından birbirine benzemeyen üç tip partiküle rastlanır (24, 25).

a- Yaklaşık 42 nm (42-47 nm) çapında, infeksiöz özellikte, tam bir viryon yapısında, küresel şekilli, Dane partikülleri;

b- Yaklaşık 22 nm (16-25 nm) çapında, içinde nükleik asit bulunmayan, noninfeksiöz, küresel partiküller;

c- Özellikle replikasyonun söz konusu olduğu kişilerin serumunda bulunan, 22 nm çapında, 50-500 nm uzunluğunda nükleik asit ihtiva etmeyen, non-infeksiöz, tübüler partiküller.

Her üç form da infekte konak serumunda yüksek miktarda (200-500 mg/ml) saptanabilen ve HbsAg adı verilen ortak yüzey antijenine sahip olup, immünojeniktir. Anti-HBs antikorları ile reaksiyon verirler (25, 26).

Zarflı bir virüs olmasına rağmen eter, düşük pH, ısı, donma ve çözmeye oldukça dirençlidir, bu özellikleri ile kişiden kişiye geçişteki etkinlik ve dezenfektan direnci sağlanır (27).

Hücre içine giren HBV, stoplazmada zarf ve kapsidini kaybederek genomik yapısı çekirdek içine girer ve burada replike olur. HBV-DNA'dan pregenomik RNA meydana gelir ve reverse transkriptaz enzimi C ucundan bu RNA molekülüne bağlanarak molekülün prekor bölgesine uyan kısmındaki sinyal dizisi aracılığı ile kapsid proteinleri ile bağlanır. Kapsidle çevrelenen RNA molekülü ve reverse transkriptaz enzimi aracılığı ile HBV-DNA'sı sentez edilmiş ve replikasyon tamamlanmış olur (28).

Hepatit B virüsünün dört major geni mevcuttur.

1. S geni: Pre-S1, Pre-S2 ve S bölgelerinden oluşup, virüs yüzey veya zarf antijenini (HBsAg) kodlayan genidir.

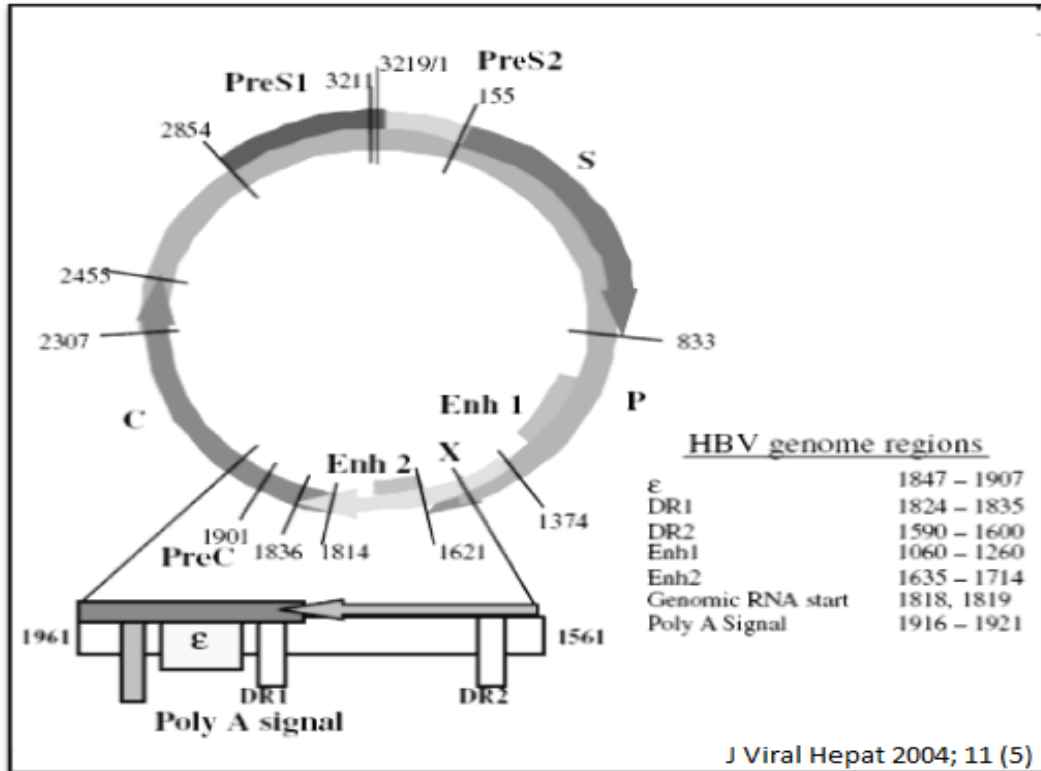
2. C geni: Kor veya nükleokapsid genidir. Kor partikülü içinde toplanan “hepatitis B core antigen (HBcAg)”ini kodlar. HBcAg sadece karaciğer hücresinde tespit edilebilir. Bu antijenin karboksi terminalinin bir bölümünden “hepatitis B e antijen (HBeAg)”i kodlanarak ekstraselüler bölgeye salınır. Ekstraselüler alanda HBeAg solübl formdadır. HBeAg, replikasyonun ve infektivitenin göstergesidir.

3. P geni: P proteini = Pol (polimeraz) geni, viral genomun büyük bir kısmını (3/4) kaplar. DNA bağımlı DNA polimeraz ve RNA bağımlı revers transkriptaz aktivitesindeki temel bir polipeptidi kodlar.

4. X geni: Viral replikasyon için önemli olan iki transkripsiyon aktivatorünü kodladığı düşünülen küçük bir genidir.

Hepatit B virüsünün sekiz genotipi (A-H) mevcuttur. Coğrafik olarak genotip dağılımı farklılık göstermektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda dominant tip, genotip D’dir (29).

Hepatit B virüsünün genel yapısı Şekil 1’de verilmiştir.



Şekil 1. HBV'nin genel yapısı.

1.2.2.3. HBV Antijen ve Antikorları

Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg): HBsAg, HBV'nin yüzeyinde kompleks yapıda bir antijendir. Genellikle kanda saptanan ilk viral göstergedir ve varlığı aktif enfeksiyonun kanıtı olarak kabul edilir. HBsAg saptanmasından ortalama 4 hafta sonra hepatitin klinik belirtileri ortaya çıkar. Kendini sınırlayan enfeksiyonlarda HBsAg pozitifliği ortalama 1-6 hafta en geç 20 hafta devam eder (30).

Hepatit B yüzey antikoru (AntiHBs): HBsAg'ye karşı oluşan antikorlardır. B tipi akut viral hepatit geçirenlerin %5-15'inde antiHBs oluşmamaktadır (22). AntiHBs enfeksiyondan korunmanın iyi bir işaretidir, ancak bazen kronik hepatit B'li hastaların %10-20'sinde düşük titrede saptanabilirler (31).

Hepatit B kor antijeni (HbcAg): Dışarıdan HBsAg ve lipid içeren bir zarf ile örtülmüştür. 42 nm çapında intakt virionun kimyasal maddeyle parçalanması sonucunda 27 nm çapındaki nükleokapsid kor partikülü izole edilebilir (31). İnfekte karaciğer dokusunda saptanabilir ancak dolaşımda saptanamaz (22).

Hepatit B kor antikoru (AntiHbc): HBcAg'ye karşı oluşmuş antikordur. Hastalığın akut devresinde tüm hastalarda saptanmaktadır ve pozitifliği 6-24 ay devam edebilir.

Hepatit B zarf antijeni (HbeAg): Hem akut hem de kronik hepatitlerde infektivite işareti olarak kabul edilmektedir. HBsAg ile beraber veya çok kısa bir süre sonra serumda belirir ve iyileşen olgularda ortalama 9-10 hafta sonra bir başka deyişle HBsAg'nin kaybolmasından birkaç gün önce negatifleşir (30). HBeAg pozitifliği, viral DNA ve aktif replikasyon varlığının işaretidir (32).

Hepatit B zarf antikoru (AntiHBe): HBeAg'ye karşı oluşmuş antikordur. Akut enfeksiyon sonrasında HbeAg saptanamaz hale gelince ortaya çıkmaktadır. Pozitifliği birkaç ay-yıl devam edebilir (22).

Hepatit B enfeksiyonlarında saptanan bir başka viral gösterge DNA ve DNA polimeraz içeren virionlardır. İnkübasyon döneminin son günlerinde yüksek konsantrasyonlara ulaştıktan sonra, hepatit tablosunun gelişmesi ile düşmeye başlarlar ve genellikle hastanın iyileşmesine yakın günlerde serumda saptanamazlar (30).

1.2.2.4. HBV Epidemiyolojisi

Hepatit B kaynaklı enfeksiyonlar, yüksek morbidite ve mortaliteye neden olması açısından halen ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (33, 34). Dünyanın farklı bölgelerinde HBV enfeksiyonunun görülme sıklığı ve bulaşma şekli farklıdır. Buna göre dünya HBsAg ve anti-HBs pozitiflik oranları, enfeksiyon alınma yaşı, virüsün bulaşma yolu gibi kriterlere dayanarak üç bölgeye ayrılmıştır.

1. Düşük endemisite bölgeleri; Toplumdaki HBsAg pozitifliği %2'nin altında olan Kuzeybatı Avrupa ülkeleri, Amerika Birleşik Devletleri ve Avustralya'da hayat boyu HBV ile karşılaşma riski %20'den azdır. Bu bölgelerde genellikle cinsel yolla bulaşan enfeksiyon ileri yaşlarda kazanılmaktadır.

2. Orta endemisite bölgeleri; Türkiye'nin dahil olduğu Ortadoğu, Güneydoğu Avrupa, Orta ve Güney Amerika ile Orta Asya ülkelerinin dahil olduğu bu grupta HBsAg pozitifliği %2-7 arasındadır. Hayat boyu HBV ile karşılaşma riski %20-60 arasında değişmektedir. Horizontal yolla bulaşma özellikle çocukluk, ergenlik veya genç erişkinlik döneminde olmaktadır.

3. Yüksek endemisite bölgeleri; HBsAg pozitifliği %8'in üzerindedir ve hayat boyu HBV ile karşılaşma riski %60'tan fazladır. Özellikle Afrika ve Güneydoğu Asya ülkeleri bu gruba girmektedir. Bu ülkelerde 10-20 yaş arasındakiler %50'nin üzerinde anti-HBs pozitifliğine sahiptirler. HBV'nun bulaşması perinatal ve horizontal yolla olmaktadır.

Türkiye'de 1972 yılından günümüze kadar donörler, donör dışı normal populasyon, çocuklar ve risk grupları gibi çeşitli gruplarda HBsAg seroprevalansının araştırıldığı çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Bu araştırmalardan elde edilen verilere göre, Türkiye'deki HbsAg seroprevalansı ELISA yöntemi ile bölgeden bölgeye değişmekle birlikte, %3.9-12.5 olarak belirlenmiştir. Buna göre orta endemik bir bölgede olduğumuz ve yurdumuzda 4 milyon civarında taşıyıcı bulunduğu ortaya çıkmaktadır (25, 35, 36). Türkiye'de yapılan epidemiyolojik çalışmalar hepatit B'nin çocukluk ve gençlik çağında aile ve toplum içinde horizontal yolla alındığını ve 18-20 yaşlarında toplumun taşıyıcılık oranına ulaşıldığını göstermektedir (37).

Bu virüsün dört ana bulaşma yolu vardır: İnfekte kan veya vücut salgıları ile parenteral temas (perkütan), cinsel temas, infekte anneden yeni doğana bulaşma (perinatal-vertikal), infekte kişilerle yakın temas (horizontal) (38).

1. Parenteral (perkütan) bulaşma: Enfekte kan ve kan ürünleri transfüzyonu, madde bağımlılarında ortak enjektör kullanımı, hemodiyaliz, endoskopi, dövme (tatuaj) yaptırma, akupunktur, kan bulaşmış günlük malzemeler (havlu, jilet, banyo malzemeleri v.b.) perkütan yolla virüsün bulaşmasına neden olmaktadır (8).

Kan ve kan ürünleri dışında semen, tükürük, idrar, feçes, ter, gözyaşı, vaginal salgılar, sinoviyal sıvılar, beyin omurilik sıvısı ve kordon kanında da virüs varlığı (HBsAg ve HBV-DNA pozitifliği) gösterilmiştir. Diğer salgılarda ise yoğunluk çok daha düşük olduğundan bulaşmada önemli rol oynamazlar (38).

2. Cinsel temasla bulaşma: Genital sekresyonlar kandan daha az virüs içermektedir. Fakat cinsel temas sırasında mukoza bütünlüğü bozursa kolaylıkla bulaşma olmaktadır. Homoseksüeller arası cinsel temas en riskli yoldur.

3. Perinatal bulaşma: HBV'nin uterus içinde geçişi nadirdir (%5-10). HbsAg ve HBeAg pozitif anneden geçiş %70-90 (kronikleşme %90) iken, HBsAg pozitif fakat HBeAg negatif anneden doğan bebeklerde risk düşük olup bu oran %5-20'dir (11). Taşıyıcı annenin perinatal dönemde enfeksiyonu bebeğine geçirme olasılığı %10-40, kronikleşme %40-70'dir (22). Anneden çocuğa bulaşma maternal dolaşımın fetal dolaşıma karışması sonucu meydana gelir. Anne sütünde HBsAg gösterilmiş olduğundan, anne sütü teorik olarak bulaştırıcı olabilir fakat bu bulaştırıcılık anne sütünün kesilmesini zorunlu kılmaz (39).

4. Horizontal bulaşma: Parenteral, cinsel ya da perinatal temasla bulaşmanın söz konusu olmadığı durumlarda ortaya çıkan bulaşma, horizontal bulaşma olarak tanımlanır. Bu tip bulaşmanın mekanizması tam anlaşılamamıştır (38, 39). Özellikle aynı ev içinde yaşayanlar arası bulaşmada önemlidir (40). Kötü hijyen şartları, düşük sosyoekonomik düzey ve toplu yaşam bulaşmayı arttırmaktadır (21). Ülkemizde en yaygın bulaşma şekli horizontal bulaşmadır (41). Bunun sebebinin de havlu, jilet, makas, manikür-pedikür malzemelerinin iyi dezenfekte edilmeden aile içinde, berberde kullanılması, yaygın öpüşme alışkanlığı ve çocuklar arasında oyun sırasındaki temas olduğu tahmin edilmektedir (21).

1.2.2.5. HBV Enfeksiyonunda İmmünopatogenez

Viral hepatitlerde virüsün karaciğerde direkt sitopatik etkisinin olmadığı, hastalık tablosunun immün sistem ilişkili olduğu görüşü hakimdir (9, 42). HBV'ne bağlı olarak karaciğerdeki hasar ve HBV'nün temizlenmesi immün sistemle ilgilidir (8, 43). Konağın HBV'na karşı immün yanıtı klinik patolojinin ve virüsten kurtulmanın temel nedenidir.

Hastalık tablosunun oluşması, virüsün temizlenmesi hücrel immün yanıtla bağlıdır. Akut enfeksiyonlarda viral protein epitoplara karşı CD4+ T hücre proliferasyonu, IL-2, IFN- γ ve TNF- α yapımı ile karakterize Th1 tipinde güçlü bir T hücre yanıtı vardır. Kronik enfeksiyonda ise CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtları belirgin olarak azalmıştır (8, 14).

Hepatit B kor antijeni, T hücrelerine hem bağımlı, hem de bağımsız olarak virüs-spesifik B hücrelerini indükleyerek anti-HBc antikoru oluşturabilir. HBcAg özellikle Th1 tipi immün yanıtı indüklerken, HBeAg'ne karşı anti-viral temizleme mekanizmalarını zayıflatan Th0 veya Th2 tipi immün yanıt gelişir. Th1 fonksiyonel fenotipi ile CD4+ T hücrelerinin HBV enfeksiyonunda antiviral etkinlik gösterdiği düşünülür (14, 44).

Hepatit B virüsünün temizlenmesi ve virüsle enfekte hepatositlerin harabiyetinden sitotoksik hücrelerin sorumlu olduğu kabul edilmektedir, ancak enfekte hücre sayısına göre sayıları oldukça azdır. Virüsün temizlenmesinde sitokinlerin aracılık ettiği ikincil mekanizmaların da rol aldığı düşünülmektedir. TNF- α ve IFN- γ , HBV'nün temizlenmesinde özellikle etkilidir. Sitokin yanıtları karaciğerde Kupffer hücrelerince güçlendirilmekte ve karaciğer hücrelerine zarar vermeden virüsün temizlenmesi sağlanmaktadır. Sitokinler konak savunmasında viral replikasyonu baskılar, baskın immün yanıt tipini belirler. İmmün yanıtın etkili olması için tip 1 sitokin salınımı gereklidir. Yanıt yetersizse enfeksiyon kronikleşir, optimal düzeyden az olan enflamatuar yanıt sebebiyle hepatik fibrozis aktive olur (8, 45, 46).

Akut enfeksiyon sınırlı ise HBcAg, HBeAg ve HBsAg proteinlerine karşı güçlü CD4+ T hücre yanıtları gelişir. HBcAg'ne karşı MHC-II sınırlı CD4+ T hücre yanıtları ile HBV'nün serumdan temizlenmesi aynı anda oluşur ve vireminin

kontrolünde en etkin mekanizmadır. Anti-HBs sentezi T hücre bağımlıdır ve T hücre yanıtı zayıf ise antikor titresi düşük titrede olur (8, 35).

Asemptomatik HBV taşıyıcılarında Th2 sitokin yanıtı gözlenir (47). HBV enfeksiyonunda HBsAg spesifik Th2 hücrelerin dominant olması ile kronisite arasında ilişki olduğu düşünüldüğü için, HBcAg/HbeAg spesifik Th1/Th2 dengesi karaciğer hasarı ve viral klirensi regüle etmede önemlidir (48, 49).

Hepatit B enfeksiyonunun virüsün persistansı ile mi yoksa klirensi ile mi sonlanacağını büyük ölçüde CTL yanıtı belirler (48). Kronik enfeksiyonda viral klirens için nükleokapsid antijenlere spesifik T hücre yanıtları daha uygundur (14, 48). Virüse spesifik CTL'ler karaciğerde HBV gen ekspresyonunu ve replikasyonunu, hücreyi öldürmeden sona erdirebilir, bu da antijenin tanınmasından sonra CTL'den salınan IFN- γ ve TNF- α gibi sitokinler aracılığı ile olur (50). Sitolitik olmayan viral mekanizmalar akut HBV enfeksiyonu süresince sitolitik mekanizmalardan daha önce etkin şekilde rol alır (51).

Hepatit B-spesifik CTL'ler enfeksiyon kontrolü dışında karaciğerdeki doku hasarından da sorumludur. Kronik enfeksiyonda periferde CTL yanıtı zayıftır fakat karaciğerde devam eder (8). Portal aralıkta ve hepatik lobüllerde CD8+ T hücre egemen mononükleer hücre infiltrasyonu beraberinde hepatosit nekrozu görülür. Bu etkin olmayan fakat sürekli CTL yanıtı karaciğer hasarına neden olmaktadır. CTL'ler sitokinler aracılığı ile bölgeye makrofaj ve NK hücrelerinin gelmesini sağlar. HBsAg'yi çok fazla eksprese eden olgularda buna bağlı fulminan hepatit gelişir (52).

Hepatit B enfeksiyonunda CTL'lerin hastalığın kontrolünde önemli rolü olmasına rağmen kronik enfeksiyonda CD8+ T hücre yanıtının hiç olmadığı veya zayıf olduğu gösterilmiştir (14, 53).

1.2.2.6. HBV Enfeksiyonunda Patoloji

Karaciğer; enerji depolanması, kan hemostazı, kimyasal detoksifikasyon ve mikrobiyal enfeksiyonlara karşı bağışıklıkta önemli rol oynayan bir organdır. Çok çeşitli hücrelere sahip olmakla beraber fonksiyonel aktivite esas olarak Kupffer hücreleri (makrofajlar), safra kanal epiteli ve hepatositler tarafından yürütülür (18, 19).

Karaciğerin %70'ini oluşturan hepatositler major hücre türü olduğundan, HBV gibi karaciğere tropizmi olan bir virüsün esas hedefinin de bu hücreler olması beklenmektedir. Gerçekten hepadnavirüs ailesinde yer alan üyelerin tümü için doğrulanmış tek replikasyon yeri hepatositlerdir. Safra kanal epitel hücreleri, pankreas, böbrek ve lenfoid sistemdeki bazı hücre grupları da enfeksiyonun hedefi olabilir. Ancak bu hücrelerde viral replikasyon ile ilgili veriler yeterli ve güvenilir değildir (19).

Konağın enfeksiyona karşı verdiği immün yanıt çok sayıda hepatositi yıkarak skarlaşma, kan akımında azalma ve safra akımında obstrüksiyona sebep olur ama enfeksiyonu elimine edemez.

Kronik HBV enfeksiyonu birbirini izleyen dört farklı dönem içerisinde gelişir;

1. İmmüntolerans dönemi: Konak, bu evrede HBV'nin replikasyonuna immüntolerandır, replikasyon sürer. Sağlıklı erişkinlerdeki bu inkübasyon evresi iki-dört hafta sürerken, çocuklarda, özellikle enfeksiyonu vertikal yolla almış yenidoğanlarda, bu immüntoleran durum yıllarca sürebilmektedir. Bariz bir belirti ve bulgu olmayan hastanın alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri normaldir (29).

2. İmmünlirens dönemi: Viral replikasyonu kontrol etme (viral temizlenme) dönemidir. İnkomples immün yanıtın gelişmesiyle karakterizedir (29). Bu evrede viral replikasyon hızı ve hastadaki viral yük önceki döneme göre azalmaya başlar. Oluşan immün yanıtın neticesinde karaciğer hücre hasarı, bununla ilişkili biyokimyasal bulgular (ALT, AST yüksekliği) ve karaciğer biyopsisinde aktif inflamasyon bulguları ortaya çıkar. Bu dönemin klinikteki ifadesi HBeAg (+) kronik B hepatitidir. Bu evrenin devamı durumunda karaciğerdeki inflamasyon ve fibrotik süreç devam ederek hastalık karaciğer sirozuna kadar ilerleyebilir (54, 55).

3. İnaktif dönem: İmmün yanıt döneminin sona ermesi ile hastalar inaktif döneme geçerler. Bazı olgularda bu dönemden sonra bir daha aktif enfeksiyon formları gelişmez ve eğer immün yanıt döneminde çok ağır bir karaciğer hasarı meydana gelmemişse virolojik aktivitenin sonlanmasını takiben histopatolojik düzelme ve ALT seviyesinin de normale dönmesi ile tipik bir inaktif taşıyıcı örneği oluşur. İnaktif taşıyıcılarda zamanla HBsAg nin negatifleşmesi ve anti-HBs

pozitifliği gözlenebileceği gibi hastalığın yeniden aktif formlara geçmesi de mümkündür (54, 55).

4. Reaktivasyon dönemi: İnaktif döneme geçen hastaların büyük bir kısmı ömür boyu inaktif taşıyıcı olarak kalırken, diğerlerinde viral replikasyonun yeniden başlamasıyla HBeAg negatif kronik B hepatiti gelişir. Bu evrede HBV DNA düzeyleri genelde önceki iki dönemden (immün tolerans fazı ve immün klirens fazı) daha düşüktür. Bazı olgulara ise belirgin bir inaktif dönem ayırt edilmeksizin doğrudan HBeAg (+) kronik hepatitinden HBeAg (-) kronik hepatite geçiş söz konusu olabilir. Bu durumun devam etmesi ile HBeAg (-) karaciğer sirozu gelişir. Olguların çoğunda HBeAg (-) kronik B hepatiti gelişmesinde viral genomun prekor veya kor-promoter bölgesinde oluşan mutasyonlar sorumludur (54, 55).

1.2.2.7. HBV Enfeksiyonunda Klinik Özellikler

Hepatit B virüs enfeksiyonu akut veya kronik hepatit olarak iki ana formda klinik bulgulara sebep olur.

Akut HBV Enfeksiyonu: HBV ile enfekte 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. Bulantı, kusma, grip benzeri şikayetler, yorgunluk ve halsizlik, sağ üst kadranda hafif künt bir ağrı en belirgin semptomlar arasındadır (18, 19).

Fizik muayenede, minimal nonspesifik bulgulara rastlanılabileceği gibi, sarılık ve genellikle hassasiyetin de eşlik ettiği hepatomegali (%10), lenfadenopati (%5) ve splenomegali (%5) saptanabilir (56-60). Vaskülit, immün kompleks nefriti, artrit, poliarteritis nodosa, glomerülonefrit, eritema nodosum, Guillain-Barre sendromu gibi genellikle immün kompleks fenomenini yansıtan ekstrahepatik bulgulara da rastlanabilir (61-65).

Akut HBV enfeksiyonu geçiren erişkin hastaların büyük çoğunluğu, tam olarak iyileşme gösterir. Akut hepatit B öyküsü tanımlanmamakla birlikte, tarama amacı ile alınan serumlarda saptanan yüksek oranda taşıyıcılık, hastalığın daha büyük oranda asemptomatik geçirildiğinin bir göstergesidir. HBV ile infekte hepatositlerin nekrozu, viral replikasyonun gerçekleştiği HBV ile infekte

hepatositlere karşı konağın immün saldırısı sonucudur. İmmünolojik 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 klerenste sağlam immün sistemin rolü çok önemlidir (36, 66, 67).

Primer infeksiyonda T hücre bağımlı immün cevap ortaya çıkana kadar ALT düzeylerinde yükselme görülmez. Bu cevap geliştikten sonra virüs titresi hem kanda, hem de karaciğerde düşmeye başlar. Viral antijenlerin kaybından sonra ve anti HBs antikörlerinin görülmesinden sonra kanda düşük düzeyde HBV DNA, tüm yaşam boyu olmasada yıllar boyu saptanabilir (56-58). Bu DNA'nın bütün viriyonları ya da bütün HBV genomunu içerip içermediği tam olarak bilinmemekle birlikte, hayvan çalışmalarında bu serumun inokülasyonu infeksiyon ile sonlanmamıştır (68).

Akut hepatit B infeksiyonunu seyrinde bir diğer olası durum fulminan hepatittir. Prekor ve kor-promoter mutasyonlarına sahip virüslerle fulminan seyir ve kronisite arasında bağlantı olabileceği bildirilmiştir (69, 70). Ancak fulminan hepatit patogenezinde tek faktörün bu olamayacağı, konağa ve virüse bağlı pek çok faktörün düşünülmesi gerekliliği kanısına varılmıştır (71). Ortalama %0.1 oranında görülebilen bu klinik tabloda karaciğer yetmezliği ve ensefalopati ile birlikte yüksek mortalite oranı dikkati çekmektedir (19).

Kronik HBV Enfeksiyonu: Akut infeksiyon sonrası, 6 aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği kronik hepatit B'nin göstergesidir.

Hepatit B infeksiyonu replikatif ve non replikatif (veya düşük replikatif) faz olmak üzere, virüs-konak ilişkisine dayalı dinamik bir seyre sahiptir. Kronik infeksiyon gelişme oranındaki farklar büyük olasılıkla, etkenle karşılaşıldığında konağın immün cevabının gelişimi ile ilgilidir. Bu olguların bir kısmında virüsün 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. Eğer HBV DNA ve aminotransferaz düzeyleri yüksek ise HBeAg negatif kronik hepatit kliniği söz konusudur (72).

Kronik viral hepatitli bir kısım hastada halsizlik, yorgunluk, bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları gibi nonspesifik şikayetlere rastlanılabilir (73).

Bu bulguların hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilediği, mental ve genel sağlık skorlarında sağlıklı bireylere göre düşüklüğe sebep olduğu bildirilmiştir (74, 75).

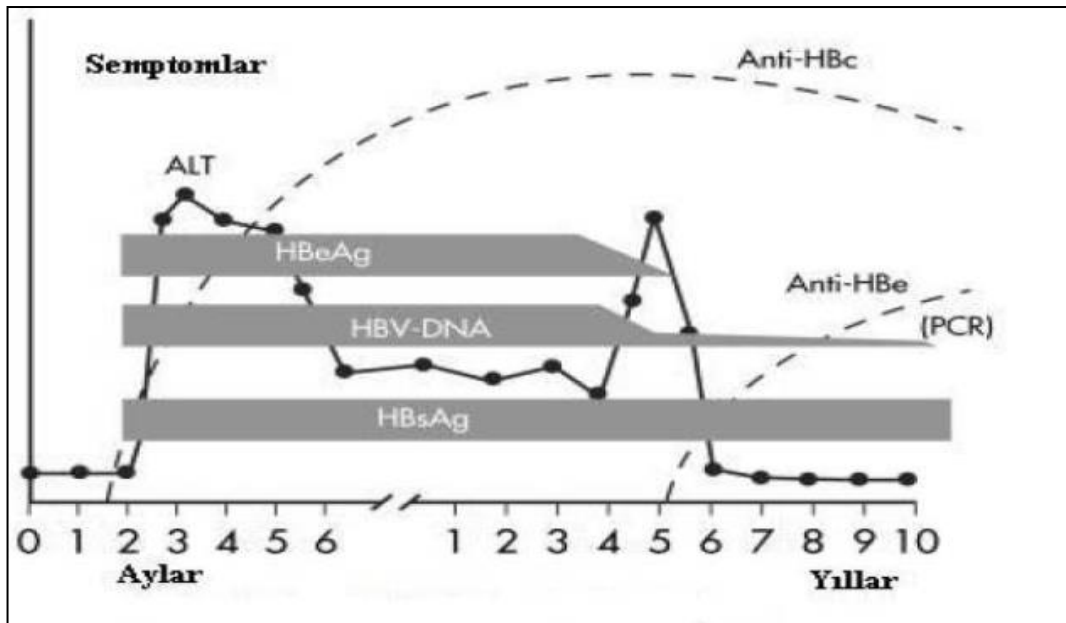
Kronik hepatit B enfeksiyonunun en önemli komplikasyonları siroz, portal hipertansiyon, hepatorenal sendrom ve hepatoselüler karsinom olarak sıralanabilir. Bu olguların %15-20'sinde 5 yıl içerisinde siroza ilerleme, sirozlu hastaların %20'sinde ise hepatoselüler karsinoma saptanır. Kronik HBV enfeksiyonu olan olguların her yıl %1-10 kadarında spontan HBeAg/anti HBe serokonversiyonu görülür ve genellikle karaciğer hastalığında alevlenme ile birlikte gelir. HBsAg kaybının görülme olasılığı ise yılda %1-2 civarındadır (56, 76, 77).

1.2.2.8. HBV Enfeksiyonunda Tanı

Serolojik tanı: Hepatit B enfeksiyonunun spesifik tanısı virüse ait antijen ve antikörlerin serolojik yöntemlerle saptanmasına dayanır. Bu amaçla HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc IgM, anti-HBc IgG serolojik olarak saptanabilirken, HBcAg ise sadece hepatositlerde bulunduğu için kanda saptanamaz (78).

Viral replikasyonun en hassas göstergesi HBV-DNA'dır. HBV-DNA bakılması düşük düzey HBV enfeksiyonu tanısında ve erken tanıda, antiviral tedaviye yanıtı izlemede, olağan dışı serolojik profilleri değerlendirmede (mutant HBV enfeksiyonları) yararlıdır (35).

Kronik HBV enfeksiyonunda serolojik belirteçler Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Kronik HBV enfeksiyonunda serolojik belirteçler (79).

Patolojik tanı: Kronik viral hepatit tanısı serolojik yöntemler yanında karaciğer biyopsisi ile konur. Karaciğer incelemesi kronik hepatit varlığı, aktivitesi, karaciğer hasarının yaygınlığı, virüs özelliklerinin, tedavi kriterlerinin tesbiti ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi ile komplikasyonların saptanması için gereklidir (80).

Laboratuvar: Akut hepatit B'de laboratuvar testleri normal gözlenir veya orta derecede azalmış hematokrit veya hemoglobine rastlanır. Lökosit sayısı normal, granülositopeni ve relatif lenfositoz olabilir. Total serum bilirubini genellikle 10-14 gün yüksektir ve çoğu hastada 10 mg'ı geçmez. Akut viral hepatitin esas göstergesi serum transaminaz aktivitesindeki hızlı yükseliştir. Transaminazların yükselmesi semptomlar başlamadan önce başlar ve genellikle semptomların birinci haftasında pik yapar. Serum pik düzeyi genellikle 1000 U/ml'nin üzerindedir ve ALT, AST'dan daha yüksektir. Serum alkalen fosfataz (ALP) seviyesi normal veya hafif yükselmiştir. Serum albumin ve globulin konsantrasyonu genelde normaldir. Akut viral hepatitlerde protrombin zamanı normaldir. Ancak fulminan hepatitlerde uzayabilir. Protrombin zamanınının 17 saniye üzerine uzaması prognozun ciddiyetini gösterir ve fulminan karaciğer yetmezliği açısından yakın takip gerektirir (81).

Kronik hepatit B'de ALT, AST ve gamaglobulin orta derecede yükselmektedir. Serum bilirubin ve albumini ciddi hastalık dışında normaldir. Serum transaminazları karaciğerdeki hastalığın ciddiyetini tam olarak yansıtmaz ancak yaklaşık bir fikir vermesi açısından hafif şiddetde < 100 IU, orta şiddetde 100-400 IU, ağır şiddetde > 400 IU olarak kabul edilebilir (82).

1.2.2.9. HBV Enfeksiyonunda Tedavi

Kronik HBV enfeksiyonunda tedavinin amacı siroz ve/veya hepatoselüler karsinom gibi geriye dönüşümsüz hasarların oluşmasını engellemektir. Günümüzde bu amaca yönelik olarak iki grup ilaç kullanılmaktadır:

1. İmmün modülatörler (Alfa interferon ve pegillenmiş formları)
2. Viral polimeraz inhibitörleri (Nükleosid ve nükleotid analogları)

HBeAg pozitif hastalıkta, anti-HBe serokonversiyonu için, öncesinde viral yükün azalmış olması şarttır. Bağışıklık sisteminin kontrolünü gerektiren bu hadise,

viral yanıtın kalıcılığı olasılığını arttırır; karaciğer hastalığının progresyon riskini azaltır (19).

Lamivudin, adefovir dipivoksil, entekavir, tenofovir disoproksil fumarat, telbivudin tedavide kullanılan ilaçlardır.

Emtrisitabin (FTC), klevudin, val-d-sitozin, L-deoksitimidin, valtorsitabin, pradefovir çalışılmakta olan diğer tedavi ajanlarıdır.

1.2.2.10. HBV Enfeksiyonu ve Karaciğer Sirozu

Karaciğer sirozu (KCS), normal parankim dokusunun kaybı, bağ dokusunun artışı, rejenerasyon nodülerinin oluşması ve vasküler yapının bozulması ile karakterize, kronik, diffüz ve ilerleyici bir karaciğer iltihabıdır. Sirozun temel unsurları, fibröz doku artışı ve rejenerasyon nodüleridir. Klinikte, hepatoselüler yetmezlik ve portal hipertansiyon ile seyreden, mortalitesi yüksek bir durumdur (83).

Karaciğer sirozunda en sık karşılaşılan etken olan viral hepatitler içinde HBV, %50'ye varan oranlarda en sık saptanan ajandır.

Patoloji ve Patogenez: Değişik ve farklı etiyolojik nedenlerin başlattığı olaylar zinciri, belirli bir dönemde aynı morfolojik yapı, yani karaciğer sirozu ile sonuçlanır. Bu karaciğerin küçülmesi, sertleşmesi ve nodüler bir yapıya dönüşmesi demektir. Morfolojik olarak mikronodüler, makronodüler ve mikstnodüler siroz olmak üzere üç tip siroz bilinmektedir.

Klinik Belirti ve Bulgular: KCS, her yaşta görülebilen ciddi bir hastalık tablosudur. Başlıca neden viral hepatitler olduğu için, vakaların %70-75'i 50 yaş altındadır. Kompanse dönemde siroz semptomatik veya asemptomatik olabilir. Semptomatik vakaların bir grubu genel belirtilerle hekime başvurur. Başlıca genel belirtiler halsizlik, çabuk yorulma, dispepsi, sağ veya sol hipokondriak ağrıdır. Fizik muayenede ikter, hepatomegali ve splenomegali saptanabilir. Biyokimyasal analizler sırasında serum aminotransferazlarında yükselmeler saptanabilir. Kompanse dönem aylar veya yıllarca devam edebilir.

Karaciğer sirozunun hepatoselüler yetersizlik ve portal hipertansiyon olmak üzere iki ana bulgusu söz konusudur. Hepatoselüler yetersizlik durumunda arteryel telanjiektazi, Dupuytren kontraktürleri, çomak parmak, tırnak değişiklikleri, palmar eritem, jinekomasti, karaciğer dili, ikter-subikter, purpuralar, spontan kanamalar,

gonadal atrofi, impotans, tüylenmede azalma ve amenore saptanabilir. Portal hipertansiyon durumunda splenomegali, portal tipte kollateral dolaşım, hepatomegali ve splenomegali saptanabilir. Sirozun dekompanse hale geldiğinin en önemli bulgusu tens asitin varlığıdır. Progresif seyreden ikter de dekompanse bulgusu olarak kabul edilebilir. Çünkü karaciğer hücre fonksiyonunun iyi bir göstergesidir. Asiti, genellikle diğer bölgelerde ortaya çıkan ödem izler. Hepatik ensefalopati tablosu da diğer bir bulgu olarak değerlendirilebilir (83).

1.2.2.11. HBV Enfeksiyonu ve Hepatoselüler Karsinoma

Hepatoselüler karsinoma, en sık rastlanılan kötü huylu karaciğer tümörüdür. Ülkemizde sık rastlanan tümörler arasında yer alır. HSK'lu hastaların yaklaşık %80'inde siroz mevcuttur. Kronik HBV enfeksiyonu, hepatoselüler karsinomada başlıca etiyolojik faktörlerdendir (83).

Hepatoselüler karsinomanın sık görüldüğü ülkelerde rastlanma yaşı 40, nadir görüldüğü ülkelerde ise 50-60 civarındadır. Genellikle orta ve ileri yaş hastalığıdır. Erkeklerde 4-8 kat daha sık görülür. Sağ hipokondriak bölgede ağrı, iştahsızlık, halsizlik ve kilo kaybı sık görülen belirtilerdir.

Bazı olgularda HSK, metastazlarının varlığı ile saptanabilir. Metastazlar başlıca akciğer, kemikler, sürrenaller ve beyne doğru olur. HSK'un doğal seyri; altta yatan sirozun ağırlık derecesi, tümörün özellikleri (çapı, kapsül varlığı, multifokal oluşu, vasküler invazyon varlığı veya yokluğu, histopatolojik değerlendirme ve ekstrahepatik metastazlar) hastanın genel durumu, eşlik eden hastalıklar ve tedavi girişimlerinin etkinliğine bağlıdır. Tanıda yararlı biyokimyasal bulgular ALP, GGT, LDH ve AST yükselmeleri olabilir. Serum alfa1-fetoproteini (AFP) tanı ve taramada kullanılan önemli serolojik testlerden biridir. Normal değeri 10 ng/mL'nin altındadır, 300 ng/mL üzerindeki değerler anlamlı ve tanı koydurucu olabilir (83).

Hepatoselüler karsinomadan korunma, tedaviden çok daha önemlidir. Primer korunma yolu HBV, HCV ve karsinojenlerden kaçınmaktır. Bu kronik HBV enfeksiyonu için aşı ile sağlanmaktadır. Kan ve kan ürünlerinin virüsler açısından serolojik taramalarının yapılması ve gereksiz kullanımların önüne geçilmesi başlıca tedbirler arasındadır. Korunmada ikinci önemli tedbir, viral hepatitlerin siroza ilerlemesinin önlenmesidir. Bu amaçla antiviral ajanlardan yararlanmak mümkündür.

1.2.3. İmmünite

İmmünite, antijene özgü bir yanıttır ve genellikle oluşumu belli bir süre gerektirir. İmmün sistem, doğal ve kazanılmış olarak ayrılan iki kısımda incelenebilen bir savunma sistemidir. Bu iki sistem birbiriyle çok hassas bir denge içerisinde çalışarak konağı patojenlere karşı korumaktadır (84).

Doğal immünite, bir patojenle karşılaşınca ilk cevabı doğumdan itibaren oluşturabilen, genetik olarak belirlenmiş immün özellikleri içeren ve konağın kendisine ait olan ve olmayan antijenik yapıyı tanıma kapasitesine sahip olan savunma sistemidir. Belirli bir patojen için selektivite göstermez ve birey bazı mikroorganizmaları tanıma ve yok etme özelliklerine doğuştan itibaren sahiptir (85).

Doğal immün sistem, hücreleri ve çeşitli molekülleri içerir. Hücresel elemanlar polimorfonükleer lökositler, monosit, makrofaj, eozinofil, mast hücre ve bazofiller, çözünür faktörler ise sitokinler, akut faz reaktanları ve özellikle en önemli faktörlerden biri olan kompleman sisteminden oluşur. Organizmanın enfeksiyonlarla mücadelesinde hem evrimsel olarak eski hem de oldukça evrensel olan doğal immün sistem, spesifik immüniteyle kıyaslandığında patojenleri tanıyan reseptörler açısından daha kısıtlı bir alana sahiptir. Doğal direnç mekanizmaları; anatomik ve fizyolojik bariyerler, kimyasal ve biyolojik faktörler, yaş, beslenme, ateş ve akut faz reaktanları, ırk ve genetik etki, interferonlar, enfeksiyonlara doğal duyarsızlık, oral tolerans, fagositler, NK hücreler, fagositoz ve inflamasyondur (85).

Kazanılmış immünite ise, belirli bir antijene özgün olup, antijenle tekrarlayan karşılaşmalarda daha hızlı ve güçlü cevap oluşturma gibi üstünlüklere sahiptir. Bu olaya antikor ve T lenfositleri aracılık eder ve sorumlu hücreler özgül bir antijen için uzun süreli belleğe sahiptir. Bu savunma, organizmanın patojene primer veya sekonder yanıtına göre humoral veya selüler düzeyde olabilir. Hücre aracılı (selüler) yanıt esas olarak T lenfositlerden kurulu iken antikor aracılı (humoral) bağışıklık B lenfositlerden ve plazma hücrelerinden kuruludur (86).

Kazanılmış immünite, iki şekilde sağlanır. Aktif immünizasyon, hastalık etkeninin doğrudan alınması (doğal enfeksiyon) veya bu etkenin zararsız hale getirilmesinden sonra konağa verilmesiyle (aşılama) kazanılır. Pasif immünizasyon ise anneden bebeğe geçen bağışıklık dışında, belirli bir antijene karşı hiperimmün kılınmış başka konaktan alınan immün serumun veya Ig'in korunmak istenilen kişiye

verilmesiyle kazandırılır (87). Daha önce karşılaşmamış bir patojenle ilk kez karşılaşıldığında, kazanılmış bağışıklığın gelişimine kadar geçen ortalama 5 gün içerisinde, vücudun patojen ile mücadelesinde doğal bağışıklık önemlidir. Kazanılmış immün sistemin, antijen tanıma kapasitesi çok geniş bir reseptör kapasitesi ile spesifisiteyi sağlarken, doğal immün sistem patojenlerde ortak olan bir dizi moleküler yapıyı tanıyabilmekte ve böylece konağa ait olan ve olmayanı belirleyerek ilk savunmayı başlatabilmektedir (85).

İmmün Yanıt ve İnflamasyonda Sitokinlerin Rolü: Sitokinler; doğal ve spesifik immün yanıt oluşumunda, immün sistem hücrelerinin karşılıklı ilişkileri düzenleyen çözünür peptid ve glikoprotein yapısında maddelerdir. Hücreler arası sinyal proteini olan sitokinler, immün ve inflamatuvar yanıt oluşumu, hematopoez ve yara iyileşmesi gibi farklı birçok biyolojik olayın düzenlenmesinde rol alırlar. Değişik uyarılara cevap olarak salınan sitokinlerin, hedef hücrelerin büyüme, farklılaşma, aktivasyon ve doku onarımında önemli biyolojik rolleri vardır (85, 88). İmmün ve inflamatuvar olaylara katılan hücrelerin etkinliklerinin artırılması, uyarılmış lenfositler, monositler ve makrofajlar ile, diğer bazı hücrelerde sentezlenen ve salgılandıkları zaman organizmada sistemik (endokrin) ve/veya salgılandıkları hücre çevresindeki hücrelere (parakrin) veya doğrudan salgılandıkları hücreler üzerine (otokrin) etkili sitokinler aracılığı ile olur (87).

Bazı dokularda birbirleriyle sinerjistik etkili olabilen sitokinler, başka dokularda karşıt etki de gösterebilmekte ve birbirlerini inhibe edebilmektedirler. Sitokinler, hücrelerin çevresel koşullarına göre farklı etkiler gösterebilmektedir. Bir sitokin değişik tip hücreler tarafından yapılabilir ve değişik tip hücreler üzerine etki gösterebilir, başka sitokinlerin sentezlenmesini uyarabilir yada engelleyebilir. Bir sitokinin aynı hedef hücre üzerinde farklı etkileri olabilir. Birden fazla sitokin aynı etkiyi gösterebilir (89).

Sitokinler, immünolojik, lokal veya sistemik inflamatuvar ve onarıcı konak cevabını düzenleyen ve hücreler arasında sinyal görevi gören biyolojik mediatörlerdir. Bunlar, lenfositler tarafından salgılandıkları zaman lenfokinler, monosit ve makrofajlar tarafından salgılandığında ise monokinler, lökositler tarafından salgılandıkları zaman ise interlökin (IL) olarak adlandırılmaktadır. Kemokin ifadesi ise kemotaktik ve sitokin parçalarının birleştirilmesiyle üretilmiş

olup bunlar, makrofaj ve monositleri enfeksiyon noktasına çekebilen bir grup sitokindir (87, 88).

Sitokinlerin Genel Özellikleri

1. İnterlökin-1 (IL-1): Esas olarak makrofajlar tarafından üretilen ve pek çok hedef hücrenin farklılaşmasını ve özgül ürünler sentezlemesini sağlaması yanında özellikle T hücrelerini farklılaşma ve IL-2 üretme yönünden aktive eden bir proteindir. Endojen pirojen olup santral sinir sistemi üzerine IL-1'in etkisiyle ateş ortaya çıkar. Prostaglandin sentezi gibi inflamatuvar cevapları indükler, lökositlerin endotel hücrelerinde adezyonunu sağlar ve vasküler geçirgenlikte artış sağlayarak PMNL ve makrofajların bölgeye göçüne neden olur (85, 87).

2. İnterlökin-2 (IL-2): Esas olarak Th hücreler tarafından salınan IL-2, otokrin olarak kendini ve parakrin olarak B hücre, monosit ve NK hücreleri etkiler. T hücrelerinde motilite ve sitotoksik aktiviteyi artırır (90).

3. İnterlökin-3 (IL-3): Hematopoetik büyüme faktörü olarak fonksiyon gören IL-3, CD4+ T lenfositlerce salınır. Kemik iliğinde, erken progenitor hücrelerde büyümeyi artırır. Eozinofil fonksiyonlarını uyarır ve monosit sitotoksitesini artırır (88, 91).

4. İnterlökin-4 (IL-4): Aktive Th hücreler, mast hücreleri ve NK hücrelerden salınan glikoprotein yapısında bir sitokindir. Mast hücreleri ve eosinofillerin büyüme ve fonksiyonlarını arttırarak, Ig E salınımına neden olduğu ve allerjik reaksiyonlarda rol aldığı bildirilmiştir. Th2 hücrelerin gelişimini sağlarken, Th1 lenfositlerin gelişimi ve fonksiyonu üzerine inhibitör etkisi vardır. Makrofajlara yaptığı çoklu etkiyle IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını inhibe eder ve hücrel immün cevabı baskılar (91, 92).

5. İnterlökin-5 (IL-5): B hücre büyüme faktörü olarak tanımlanan IL-5, majör olarak Th2 hücrelerinden salınan bir sitokindir. Başlıca rolü eozinofil büyüme ve farklılaşması ile matür eozinofillerin aktivasyonudur (91, 92).

6. İnterlökin-6 (IL-6): Makrofajlar ve T helper lenfositler tarafından üretilen ve 184 aminoasitten oluşan bir sitokindir.

İmmün yanıtı, akut faz reaksiyonlarını ve hematopoezi regüle ederek konağın savunma mekanizmalarına önemli katkılarda bulunur. Bazı tümör tiplerinin büyümesinde ve malign dönüşümde rolü olabileceği çeşitli yayınlarda bildirilmiştir.

Sitokinler (IL-1, TNF, IFN vb.), antijenler, bakteriyel endotoksinler ve virüsler farklı hücrelerde IL-6 oluşumunu uyarır. IL-6, B hücrelerinin farklılaşmasını uyarır, hipotalamusu etkileyerek ateş yapar ve karaciğer tarafından akut faz proteinlerin üretilmesini uyarır (85, 87).

Kronik enflamatuar olaylarda ortaya çıkan (romatoid artrit, bağ doku hastalıkları vb.) doku hasarında rol aldığı gösterilmiş olup, bu hastalıklarda IL-6 reseptör antagonistleri tedavide kullanılmaya başlanmıştır.

7. İnterlökin-7 (IL-7): Timus, dalak ve kemik iliği stromal hücrelerinden salınan, B ve T hücre prekürsörlerinin gelişmesi için önemli uyarılar yapan, glikoprotein yapısında bir sitokindir. Monositlerden sitokin salınımını indükleyerek makrofajların sitotoksik aktivitesini artırır (88, 91).

8. İnterlökin-8 (IL-8): Temel etkisi nötrofil aktivasyonu ve kemotaksis üzerinedir. Sinovyal doku makrofajları ve fibroblastlar tarafından üretilir (92).

9. İnterlökin-9 (IL-9): Aktif T hücrelerden salınan mast hücreleri ve bazı T hücrelerinde büyümeyi destekleyici etkisi olan polipeptid yapıda bir sitokindir (88, 91).

10. İnterlökin-10 (IL-10): Sitokin sentez inhibitör faktörü olarak da bilinir. Protein yapıda olup, aktif Th2 ve B hücreler, nötrofil, makrofaj, monosit ve keratinositlerden salınır. Sıklıkla TGF- β ile uyumlu çalışarak aktif T hücrelerinden salınan sitokinleri inhibe eder. Supresif bir sitokin olan IL-10, inflamasyon mediatörlerini inhibe ederek konakçıyı sepsis vb. durumlarda organ yetmezliğine karşı korur. İnsanlarda T ve B lenfositler için büyüme faktörü olarak etki gösterir.

Bazı tümörlerin büyümesinde ve enfeksiyöz hadiselerin progresyonunda rolü olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, kronik enfeksiyonlarda patojenlerin immün sisteme karşı gösterdiği dirence katkıda bulunduğu bilinmektedir. Anti-inflamatuar sitokin olarak da bilinir (91).

11. İnterlökin-11 (IL-11): Kan hücreleri ve lenfoid hücrelerin büyüme ve değişimlerini etkileyen bir sitokindir. Kemik iliğinin stromal hücrelerinden salınır. Direk olarak megakaryositleri uyarır ve megakaryopoezde önemli rol oynar (90, 91).

12. İnterlökin-12 (IL-12): B hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler ve astrositlerde üretilen bir sitokindir. NK hücrelerinin en kuvvetli uyarıcısıdır. Fonksiyonel T hücre farklılaşmasının güçlü bir uyarıcıdır. Hücrel immün cevabı

ve Th1 reaksiyonları arttırır. IL-12, intraselüler patojenlerin eliminasyonunda ve hücrel immün cevapta merkezi rol oynamaktadır (88).

13. İnterlökin-13 (IL-13): Th2 hücrelerden ve bazı epitelyal hücrelerden salınan ve çok sayıda sitokinin üretimi üzerine inhibitör etkisi olan sitokindir. Proanjio etkileri olduğu, endotelial kemotaksisi uyardığı, IL-4'e benzer yapı ve fonksiyonlara sahip olduğu saptanmıştır (88, 91).

14. İnterlökin-14 (IL-14): T lenfositlerden ve malign nitelikteki B lenfositlerden salınır. Etkin B lenfositlerin büyüme ve farklılaşmasını kontrol eder. Ig salgısını baskılar.

15. İnterlökin-15 (IL-15): IL-2'ye benzer etkileri vardır. Makrofajlar ve diğer hücreler tarafından salınarak, transkripsiyon, aktivasyon ve uyarımda rol alan intrasellüler moleküllerin aktivasyonu ve salınımı ile monosit, makrofaj, NK hücreler, T ve B lenfositlerin ayrılaşması ve büyümesinde önemli rol oynamaktadır. Koruyucu immün cevapta ve değişik immünoinflamatuvar bozukluklarda merkezi role sahiptir (88, 91, 93).

16. İnterlökin-16 (IL-16): CD8+ T hücrelerinden salınır. Eozinofiller için kemotraktan role sahiptir. Mikst lenfosit reaksiyonu ve CD4+ hücrelerden IL-2 salınımını azaltarak T hücre anerjisinde rol alabileceği düşünülmektedir (88, 91).

17. İnterlökin-17 (IL-17): Hafıza T hücrelerinden salınan homodimerik yapıda bir sitokindir. Nötrofil prekürsörlerinin büyüme ve farklılaşması ile T hücre proliferasyonunu sağladığı bildirilmiştir (88, 91).

18. İnterlökin-18 (IL-18): Makrofaj ve keratinositlerden salınan, yapısal olarak IL-1'e benzeyen, makrofajlardan IFN- γ ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin salınımını arttıran bir sitokindir.

Lipopolisakkarit ve diğer mikrobiyal ürünlere yanıt olarak sentezlenir. Aktif B hücrelerinden IgE sentezini inhibe eder. NK ve T hücrelerinin maturasyonuna ve sitotoksitesine katkıda bulunur. Nötrofil aktivasyonunu, reaktif oksijen ürünlerinin sentezini artırır. Mikobakterilere karşı koruyucu immünite gelişiminde rol alır. Diyabet, inme ve myokard infarktüsü gelişiminde kritik rolü olduğu bildirilmektedir. Th1 farklılaşmasını sağlayarak IL-12 ile birlikte NK, T ve B hücrelerinden salgılanan IFN- γ ve GM-CSF salınımını arttırdığı bilinmektedir (91).

19. Tümör Nekroz Faktör (TNF): TNF, inflamasyonda rol alan temel sitokinlerden birisidir. TNF'ün aynı resptöre bağlanan iki farklı formu vardır: TNF- α (kaşektin) ve TNF- β (lenfotoksin). İki arasında en önemli fark sentezlendikleri hücrelerin farklı olmasıdır. TNF- α makrofaj/monosit ve Kupffer hücrelerinden, TNF β ise aktive T hücrelerde yapılır. TNF- α direk antiviral etki, immünomodülatör aktivite, virüsle enfekte hücrelere sitotoksik etki ile apoptoz ve multipl biyolojik fonksiyonlarla birlikte inflamasyon ve hücresele immün cevapta önemli rolü olduğu bilinmektedir (91, 94, 95).

20. Transformik Growth Faktör- β (TGF- β): Başlangıçta fibroblastlar için büyüme faktörü olarak bulunan TGF- β ; antiproliferatif aktivite, hematopoez ve immünitede negatif düzenleyici etkilere sahip bir sitokindir. Aktive makrofajlar ve T lenfositleri de içeren pek çok hücre tarafından sentez edilmektedir. Son zamanlarda Th3 olarak tanımlanan Th hücrelerinin alt tipi tarafından salındığı bildirilen ve major olarak immünsüpresif etkileri olan TGF- β 1, 2 ve 3 olmak üzere en az üç tane alt tipi ve beş tane hücre yüzey reseptörünün bulunduğu saptanmıştır. İmmün sistemde en fazla salınan formu TGF- β 1' dir (88, 91, 96).

Büyüme ve karsinogenez sürecinde epitelyal hücrelerin büyüme ve farklılaşmasında rolü olduğu düşünülmektedir (88, 91, 96).

21. Platelet Derivated Growth Factor (PDGF): Fibroblastlar ve düz kas hücreleri üzerine kemotaktik etkili olan PDGF, makrofajlar, endotelyal hücreler ve trombositler tarafından üretilmektedir. Yapısal olarak TGF- β ile benzerlik gösterir. Sistemik sklerozda fibrotik dönemde TGF- β ile birlikte rol alır (92).

22. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF): Spesifik bir endotelyal mitojendir. Vasküler permeabilityyi artırarak inflamatuvar alana lökositlerin migrasyonunu sağlar.

23. İnterferon (IFN): Önemli immünoregülatör ve antiproliferatif bir sitokindir. Aktif Th hücreleri, CD8+ sitotoksik T hücreleri ve NK hücrelerinden salgılanır. Antijenle uyarılmış hücrelerce, IL-2 ile koordineli bir şekilde üretilmektedir. Temel etkisi endotelyal hücreler, makrofajlar ve kondrositler gibi farklı hücrelerde, Sınıf I ve Sınıf II MHC moleküllerin ekspresyonunu düzenlemektedir. Hedef hücrelerde metabolik aktiviteyi ve spesifik gen

ekspresyonunu arttırarak etki ettiği bilinmektedir. IFN'lar IL-2'nin salınımını değişik uyarılarla inhibe ederken, NK hücre aktivitesini arttırlar (88, 91).

Sitokinlerin total düzeyleri yalnızca baskın olan cevabı yansıtır. Ayrıca farklı hücrelerden salınan aynı sitokinlerin, yalnızca bir hücre tipi ile ilişkilendirilmesi oldukça zor görünmektedir. Farklı zamanlarda oluşan cevaplar da farklı olabilmektedir. Özellikle HBV, HCV gibi kronik enfeksiyonlarda akut ve kronik fazlarda da sitokin düzeyleri farklılık göstermektedir (84).

Sitokinler başlıca etkili olduğu hücreler arasında birikirler ve oldukça kısa ömürlüdürler. Hepatotropik virüslere bağlı olan sitokinlerin araştırılması çoğunlukla periferik kan mononükleer hücrelerinde veya serumda yapılmaktadır. Bu da sitokinlerin gerçek düzeylerini yansıtmayabilir (84). Ayrıca, sitokin ölçümlerinde kullanılan bazı kitlerin henüz standardize edilmemiş olması da sonuçların yorum ve karşılaştırılmasında sorunlara yol açabilmektedir.

Tüm bu bilgiler immün sistemin ana elemanlarından olan sitokinler ile enfeksiyöz, inflamatuvar tablolar arasındaki sıkı ilişkiyi ortaya koymaktır. Son derece kompleks olan bu ilişkiler ağı bireysel farklılıklar gösterebilmektedir. Benzer klinik tablolar hastalarda farklı şekilde sonuçlanabilmekte, bazı bireylerde beklenmedik komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir.

Daha önce yapılan çalışmalar incelendiğinde özellikle proinflamatuvar sitokinlerin (IFN, TNF, IL-6, IL-18 vb.) akut HBV enfeksiyonun kronikleşmesinde, kronisite gelişen bireylerde ise doku hasarı ve buna bağlı komplikasyonların ortaya çıkmasında etkileri olduğu bildirilmiştir. IL-6, IL-10 ve IL-18 düzeylerinin KHB ve bunun farklı klinik formlarında ayrı ayrı çalışıldığı görülmekte olup, bu formlarla olası ilişkileri kısmen açığa kavuşturulmaya çalışılmıştır.

Mevcut bilgilerin tüm yapıyı anlaşılır hale getirme şansının düşük olduğu, bütünü yansıtmadığı göz önünde bulundurulup, bu kompleks ilişkiler ağını açığa kavuşturmak amacıyla KHB'li hastalarda doku hasarı, malignite gelişimi ve progresyonda rolleri olduğu düşünölen IL-6, 10 ve 18 düzeyleri ile bu enfeksiyonun doğal seyri içinde en sık ortaya çıkan klinik tablolar arasındaki ilişki ortaya konulmaya çalışıldı.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Çalışmalar Etik Kurulu'ndan 29.08.2012 tarih ve 01 sayılı kararla onay alındı.

Bu çalışma kapsamında kullanılan kitler, Doç. Dr. Cem AYGÜN tarafından temin edilmiş olup; bu amaçla herhangi bir kurum veya kuruluşan destek alınmamıştır.

Çalışmaya Eylül 2012-Aralık 2012 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji bölümüne başvuran yaşları 18 ile 80 arasında değişen HBV'na bağlı KHB gelişmiş 29, KCS gelişmiş 19, HSK gelişmiş 19 hasta olmak üzere toplam 67 HBV hastası ve kronik bir hastalığı olmayan 15 sağlıklı birey kontrol grubunu oluşturmak üzere alındı. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara onam belgesi düzenlendi. Ek ağır kronik ve akut enfeksiyöz hastalığı olan bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan hastaların adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, tanı tarihi, kullanmakta olduğu ilaçlar, tetkik sonuçları analiz edilmek üzere çalışma formlarına kaydedildi. Hasta gruplarına ait diğer klinik özellikler ve biyokimyasal parametreler (tam kan sayımı, AST, ALT, total protein, albumin, üre, kreatinin, total bilirubin, direk bilirubin, hepatit belirteçleri, HBV DNA, HDV RNA, AFP), varsa aldıkları ilaç tedavileri de eş zamanlı hasta dosyalarından kayıt altına alınarak değerlendirildi. Kontrol grubunda hepatit öyküsü (HbsAg pozitifliği) olmadığı için HBV DNA, HDV RNA, AFP ölçüm şartı aranmadı.

Hasta grupları:

- 1- KHB grubu:** Yapılan tetkikler neticesinde KHB tanısı almış, biyokimyasal analizler, biyopsi ve görüntüleme yöntemleri ile KCS ve HSK bulgusu izlenmeyen hastalar dahil edildi.
- 2- KCS grubu:** Yapılan tetkikler neticesinde KHB tanısı almış, eş zamanlı biyokimyasal analizler, ultrasonografi veya biyopsi ile KCS saptanan hastalar dahil edildi.
- 3- HSK grubu:** Yapılan tetkikler neticesinde KHB tanısı almış; eş zamanlı biyokimyasal analizler, görüntüleme yöntemleri (ultrasonografi, tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme) ve karaciğer biyopsisi ile HSK tanısı alan hastalar dahil edildi.

4- Kontrol grubu: Bilinen kronik sistemik bir hastalığı olmayan (HbsAg negatif) bireyler dahil edildi.

Hastalardan rutin başvuruları sırasında bir defaya mahsus olmak üzere 8-10 saat açlığı takiben IL-6, IL-10 ve IL-18 düzeylerini çalışmak üzere antekübital venden 5 ml kan örneği alındı. Kan örnekleri için düz biyokimya tüpü kullanıldı. Biyokimya tüpüne alınan kanlar yarım saat bekletildikten sonra 5000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar 2 mm'lik eppendorf tüplerinde IL-6, IL-10, IL-18 düzeyleri çalışılmak üzere Fırat Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Endoskopi Ünitesinde -20°C derecede derin dondurucuda saklandı.

Serumlar çalışma günü oda sıcaklığına getirilip eritildikten sonra ELISA yöntemi ile IL-6, IL-10, IL-18 düzeyleri belirlendi. Ölçümler, Prof. Dr. Hatice Handan AKBULUT tarafından Fırat Üniversitesi Hastanesi İmmünoloji Laboratuvarında ELISA yöntemi ile hazır ticari kitler kullanılarak yapıldı.

Çalışmada aşağıda bulunan malzemeler kullanıldı:

1. Hasta serumları
2. Kontrol serumları
3. 10 ml'lik (mililitre) steril enjektörler
4. 8 ml'lik biyokimya tüpleri
5. 2 ml'lik eppendorf tüpleri
6. Santrifüj cihazı
7. 300 µl'lik (mikrolitre) pipetör
8. 100 µl'lik pipetör
9. Distile su
10. Okuyucu
11. Otomatik yıkayıcı
12. Yazıcı
13. Sitokin kitleri
 - a) Boster's Human IL-6 ELISA Kiti (No: EK0410, Size: 96T, Boster Biological Technology Co., LTD., California, USA)
 - b) Boster's Human IL-10 ELISA Kiti (No: EK0416, Size: 96T, Boster Biological Technology Co., LTD., California, USA)

c) Boster's Human IL-18 ELISA Kiti (No: EK0864, Size: 96T, Boster Biological Technology Co., LTD., California, USA)

İstatistiksel Analiz: Çalışmada elde edilen veriler ortalama±standart sapma olarak gösterildi. İstatistiklerin hazırlanmasında *SPSS 18.00* bilgisayar paket istatistik programı (SPSS Inc. Software, Chicago, USA) kullanıldı. Elde edilen verilerin istatistiksel anlamlılık düzeyleri One-Way ANOVA, post hoc Tukey-Tukey's-b ve Pearson-Spearman bağlantı testleri ile belirlenerek, $p<0.05$ saptanan değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Hepatit B enfeksiyonuna ikincil kronik hepatit grubunda 22 erkek (%76), 7 kadın (%24), karaciğer sirozu grubunda 12 erkek (%63), 7 kadın (%37) ve hepatoselüler karsinoma grubunda ise 18 erkek (%95), 1 kadından (%5) oluşmaktaydı. Kontrol grubunun 8'i erkek (%53), 7'si kadındı (%47). Yaş ortalaması, kronik hepatit B grubunda 37,6±14,1 yıl, karaciğer sirozu grubunda 53,7±12,1 yıl, hepatoselüler karsinoma grubunda 64±10,9 yıl ve kontrol grubunda 35,8±10,5 yıl olarak tespit edildi. Yaş açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Gruplara ait laboratuvar bulguları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Gruplara ait laboratuvar sonuçlarının ortalama ve standart sapma değerleri.

	KHB (n:29)	KCS (n:19)	HSK (n:19)	Kontrol (n:15)	P
Hemoglobin (g/dL)	14,3±1,9	11,9±2,4	11,5±1,8	13,5±1,6	<0,001
Hematokrit (%)	43,2±5,3	35,3±7,6	34,1±5,4	40,5±5,1	<0,001
Beyaz küre (mm ³)	6958±1755	4709±2252	6666±3735	6641±2158	<0,05
Platelet (mm ³)	282965±78247	122263±102015	159866±82609	272533±97939	<0,001
Glukoz (mg/dL)	90±15	89±24	91±42	83±14	>0,05
ALT (U/L)	40±24	38±24	110±189	14±7	<0,05
AST (U/L)	30±10	56±32	175±231	18±5	<0,001
GGT (U/L)	42±66	82±85	244±314	20±11	<0,001
ALP (U/L)	76±27	105±47	217±125	65±29	<0,001
LDH (U/L)	204±95	246±53	368±262	176±52	<0,001
INR	1,0±0,1	1,6±0,5	1,3±0,2	1,0±0,07	<0,001
Total Protein(g/dL)	7,3±0,5	6,7±0,9	6,6±0,9	6,8±0,6	<0,05
Albumin (g/dL)	4,3±0,4	3,2±0,8	2,8±0,5	4,1±0,3	<0,001
T.bilirubin (mg/dL)	0,6±0,3	2,2±2,5	4,2±6,7	0,5±0,3	<0,01
AFP (ng/mL)	2,4±1,8	18±38,3	4962±8437	2±0,8	<0,001
HBV DNA (kopya/mL)	7,4x10 ⁷ ±2,3x10 ⁸	9x10 ⁶ ±3,9x10 ⁷	7,1x10 ⁶ ±2,4x10 ⁸		>0,05

Gruplar arasında hemoglobin, hematokrit, beyaz küre, platelet, ALT, AST, GGT, ALP, LDH, INR, total protein, albumin, total bilirubin ve AFP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Glukoz ve HBV DNA düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

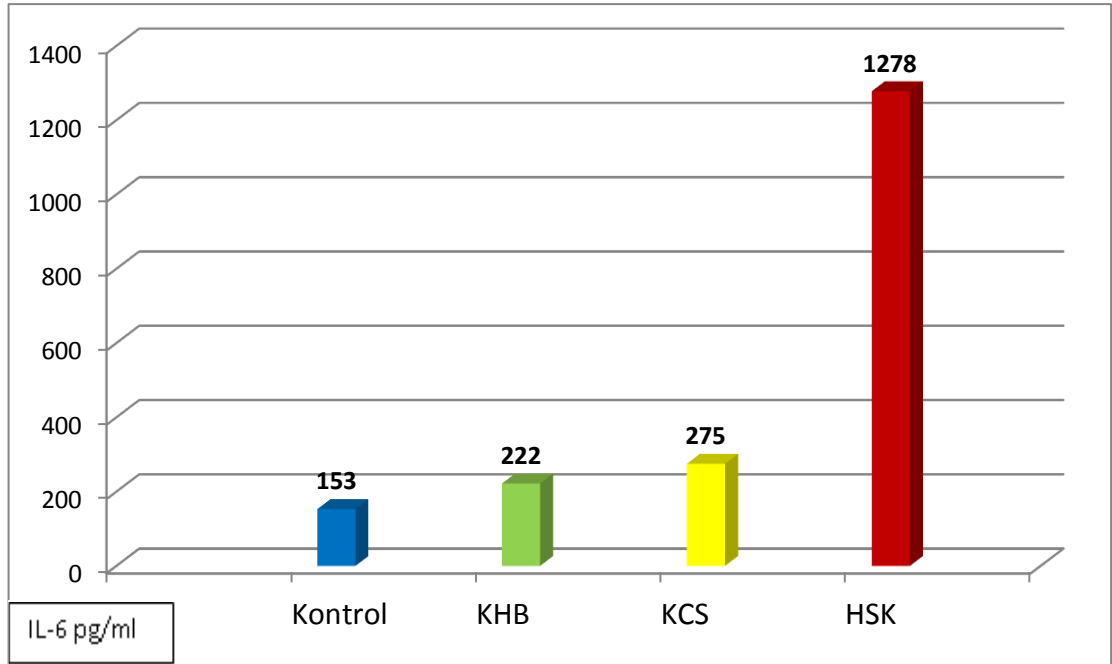
Çalışma ile düzeylerini saptamayı amaçladığımız IL-6, IL-10 ve IL-18' e ait sonuçlar, istatistiksel analiz sonuçları ile birlikte Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Gruplara ait sitokin düzeyi ortalamaları ve istatistiksel analiz sonuçları.

	Kontrol	KHB	KCS	HSK	P
IL-6 (pg/ml)	153 (±88)	222 (±141)	275 (±203)	1278 (±2013)	<0,01
IL-10 (pg/ml)	253 (±165)	478 (±440)	651 (±514)	1112 (±1574)	<0,05
IL-18 (pg/ml)	774 (±206)	1520 (±1000)	1687 (±568)	1872 (±857)	<0,01

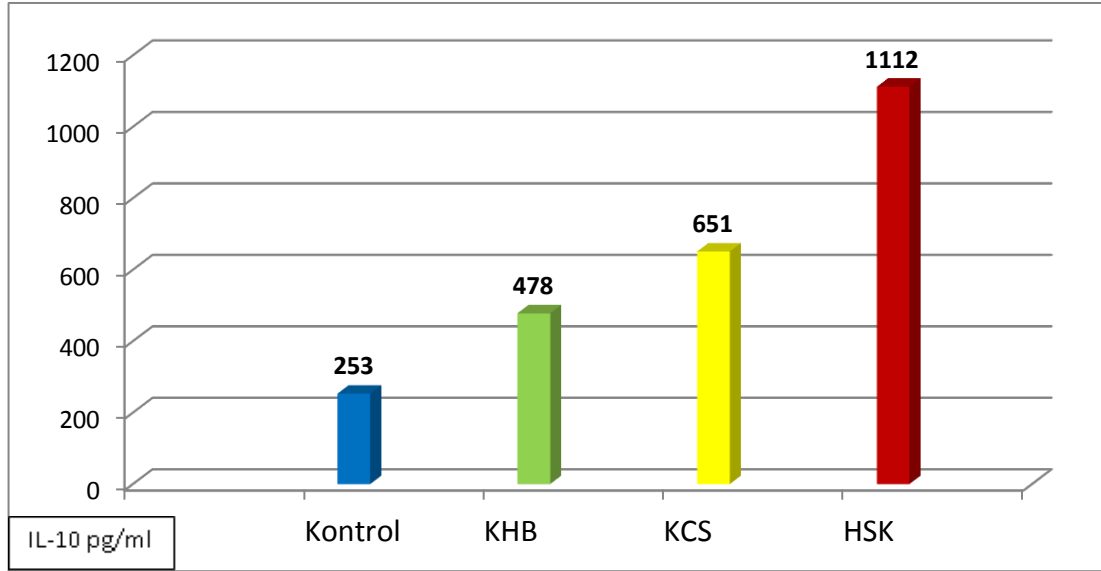
Bu dört grupta ölçülen sitokin düzeylerinin One-Way ANOVA testi ile yapılan istatistiksel analizinde IL-6 düzeyleri arasında güçlü düzeyde (p:0,004), IL-10 düzeyleri arasında orta düzeyde (p:0,031) ve IL-18 düzeyleri arasında çok güçlü düzeyde istatistiksel anlamlı fark bulundu (p:0,001) (Tablo 2). IL-6 ve IL-10 düzeylerinin özellikle HSK grubunda, diğer gruplarda elde edilen sonuçlarla birlikte değerlendirildiğinde, belirgin artış gösterdiği saptandı. IL-18 düzeylerinin ise gruplar arasında birbirine daha yakın değerlerde seyrettiği görüldü.

İstatistiksel farklılığın nereden kaynaklandığını belirlemek için yapılan post-hoc (Tukey, Tukey's-b) ikili analizlerde IL-6 düzeyleri açısından KCS ile HSK grubu ve kontrol ile HSK grubu arasında orta düzeyde (p:0,021, p:0,017), KHB ve HSK grubu arasında güçlü düzeyde istatistiksel anlamlı fark bulundu (p:0,008).



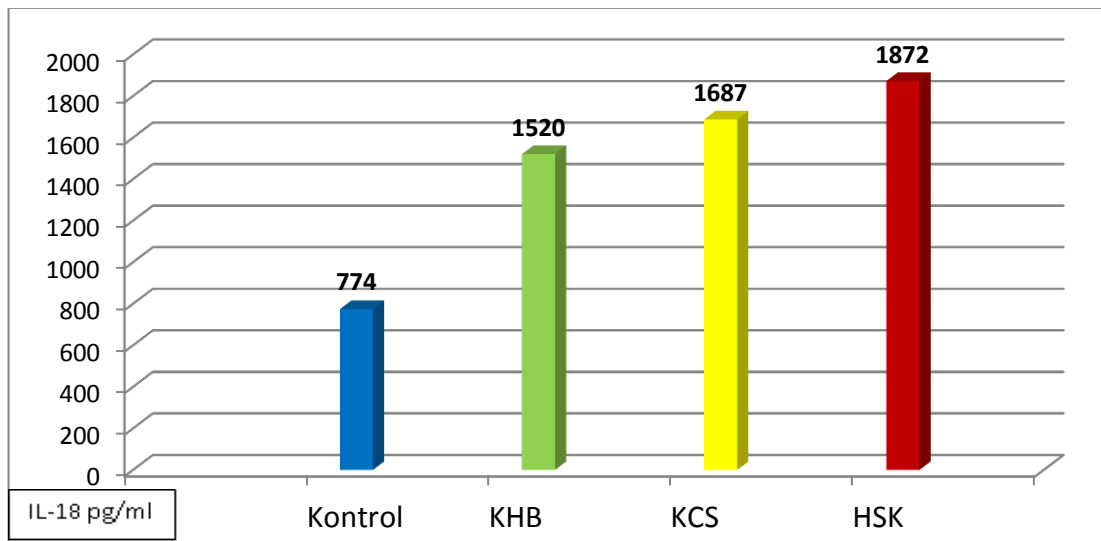
Şekil 3. Gruplarda ölçülen IL-6 düzeylerinin grafik olarak gösterilmesi (p: <0,01).

İnterlökin-10 düzeyi kontrol, KHB ve KCS grubunda benzerdi. HSK grubunda ise belirgin yüksek olup, HSK ile kontrol grubu arasında orta düzeyde istatistiksel anlamlı fark bulundu (p:0,027). IL-10 düzeyi HSK grubunda KHB ve KCS grubundan yüksek olmasına rağmen, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı.



Şekil 4. Gruplarda ölçülen IL-10 düzeylerinin grafik olarak gösterilmesi (p: <0,05).

İnterlökin-18 düzeyleri açısından KHB ile kontrol grubu arasında orta düzeyde (p:0,018), KCS ile kontrol grubu arasında güçlü düzeyde (p:0,006), HSK ile kontrol grubu arasında çok güçlü düzeyde istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu (p:0,001) (Tablo 3).



Şekil 5. Gruplarda ölçülen IL-18 düzeylerinin grafik olarak gösterilmesi (p: <0,001).

Tablo 3. Sitokin düzeylerinin post-hoc testlerle karşılaştırmalı değerlendirilmesi.

Sitokin	Gruplar	P
IL-6	Kontrol – KHB	>0,05
	Kontrol – KCS	>0,05
	Kontrol – HSK	<0,05
	KHB – KCS	>0,05
	KHB – HSK	<0,01
	KCS – HSK	<0,05
IL-10	Kontrol – KHB	>0,05
	Kontrol – KCS	>0,05
	Kontrol – HSK	<0,05
	KHB – KCS	>0,05
	KHB – HSK	>0,05
	KCS – HSK	>0,05
IL-18	Kontrol – KHB	<0,05
	Kontrol – KCS	<0,01
	Kontrol – HSK	<0,001
	KHB – KCS	>0,05
	KHB – HSK	>0,05
	KCS – HSK	>0,05

Hepatoselüler karsinoma grubunda saptanan tümör çapları ile IL-6, IL-10, IL-18, HBV DNA, AFP, AST, ALT düzeyleri ve hasta gruplarında ölçülen HBV DNA ile IL düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmadı. HSK grubunda ölçülen AFP ile IL-6 düzeyleri arasında çok güçlü düzeyde (p:0,001), IL-10 düzeyleri arasında orta düzeyde (p:0,037), IL-18 düzeyleri arasında güçlü düzeyde (p:0,006) korelasyon saptandı. IL düzeyleri arasında da istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptandı (p:0,001).

Ek olarak HSK grubunda yer alan ve AFP düzeyleri normal olan üç hastadan ikisinde IL-18 düzeylerinin (2030 pg/ml, 2435 pg/ml) ortalama değerin (1872 pg/ml) üzerinde olduğu ve bunlardan birinde IL-10 düzeyinin de (1513 pg/ml) ortalama değerin (1112 pg/ml) üzerinde olduğu saptandı.

4. TARTIŞMA

Zorunlu hücre içi mikroorganizmalar olan virüsler, replike olacakları konak hücreye, bu hücrelerin yüzeylerinde bulunan ve sinyal iletiminde görev alan reseptörler aracılığı ile girerler. Bu yolla hücre içine giren virüsler, çeşitli yollarla hücre hasarı ve hastalık tablosu oluştururlar. Bu dönemde virüs enfeksiyonlarına karşı gelişen immün yanıt ise enfeksiyonu durdurmaya ve virüsle infekte hücreleri yıkıma uğratmayı hedefler (97).

Hepatit B virüsü, bir DNA virüsü olup; sıklıkla akut ve kronik enfeksiyonlara sebep olmaktadır. Viral yapısı itibariyle kendi sitopatik olamayan HBV, karaciğer dokusunda meydana getirdiği kronik enfeksiyon ve inflamasyon neticesinde kronik hepatit, KCS ve HSK tablolarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Hepatit B virüsü ile enfekte olan kişilerde virüse karşı yetersiz primer immün yanıt geliştiren bireyler KHB gelişimi açısından artmış risk altından olup; akut enfeksiyon durumunda ortaya çıkan tam immün yanıt bireyin iyileşmesini sağlamakta, yetersiz veya dengesiz immün yanıt ise enfeksiyonun kronikleşmesine neden olmaktadır. Bu bilgiler ışığında HBV ile enfekte olan erişkinlerin yaklaşık %5'i enfeksiyon sırasında yeterli immün yanıtı geliştirememekte ve kronik taşıyıcı olarak yaşamlarına devam etmektedir (98).

Sitokinler, düşük molekül ağırlıklı proteinler olup; spesifik hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak inflamasyonun regülasyonu, doku onarımı, hematopoezis ve immün yanıt regülasyonu gibi bir çok olayda görev alırlar (99). İmmün yanıtın ortaya çıkmasında görev alan sitokinler, hücreler arası iletişimi sağlamakta ve immün yanıtın şiddet ile sürekliliğini belirlemede etkili rol oynamaktadırlar (100-102).

Sitokinler kendileri için en önemli sentez ve temizlenme organlarından biri olan karaciğerde, inflamatuvar yanıt geliştirerek koruyucu ve iyileştirici etki ortaya çıkarabildikleri gibi hasara da sebep olabilmektedirler. Akut enfeksiyon durumunda kuvvetli poliklonal T hücre immün yanıtı kritik öneme sahiptir. Bu konu ile ilgili yapılmış çeşitli çalışmalarda akut enfeksiyon gelişimi sonrası iyileşen hastaların tip 1 sitokin salınım profiline sahip olduğu, kronik enfeksiyon tablosu gelişenlerde ise T hücrelerin predominant olarak yoğun tip 2 sitokin ürettiği bildirilmiştir (103-105). Th hücrelerinin sitokin üretim profili hücrel immüniteyi güçlendiren Th1 (IFN- γ ,

TNF- α , IL-2, IL-6, IL-18) ve humoral immüneyi güçlendiren Th2 (IL-4, IL-5, IL-10) olmak üzere 2 alt grupta sınıflandırılır (106).

Antijen spesifik hücre aracılı yanıtlar T lenfositler tarafından gerçekleştirilir. T hücreleri spesifik antijeni eksprese eden hücreleri tahrip edebilir (sitotoksite) veya inflamasyonu tetikleyen sitokinler salgılayabilir (gecikmiş hipersensitivite). Tüm endojen antijenler (viral antijenler dahil) MHC Sınıf I antijenleri ile sunulur. Bu kombinasyon doğrudan CD8+ T hücrelerini aktive eder ve hedef hücreleri virüsle indüklenmiş T hücre sitotoksitesi için uyarır. Bu yol otoimmün hasarda muhtemel mekanizma olarak suçlanmaktadır (97). Kronik HBV enfeksiyonunda immün sisteme ait bu fonksiyonlar değişime uğrar. Bu hastalarda HBV spesifik T hücreler yüksek viral yüke uzamış maruziyet sonucu silinir veya fonksiyonel olarak inaktive hale gelir (105).

Kısaca kronik hepatitte altta yatan anormallik virüsü temizlemede yetersiz fakat hepatoselüler inflamasyon ve nekroz oluşturmada güçlü etkisi olan hücreyel immün cevaptaki değişim olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu bilgiler ışığında sitokinlerin hem kendi aralarında, hem de immün sistemde görev alan diğer hücreler üzerine olan kapsamlı etkilerinin önemi daha iyi anlaşılmalı; bu basamakların herhangi birinde ortaya çıkabilecek uyumsuz bir yanıtın doğurabileceği olumsuz sonuçlar daha iyi kavranabilmektedir.

Bu çalışma ile İç hastalıkları pratiğinde sık karşılaşılan hasta gruplarından birini oluşturan KHB'li hastalar ile KHB'ye bağlı KCS ve HSK gelişmiş hastalardaki IL-6, IL-10, IL-18 düzeylerini saptadık. Bu sitokinlerin saydığımız klinik formlardaki değişimlerini sağlıklı bireylerle karşılaştırmalı değerlendirmeyi, böylece bu sitokinlerin klinik progresyon ve takipte alabilecekleri rolleri tespit etmeyi amaçladık. Bu amaçla KHB, KCS ve HSK tanılı toplam 67 hasta ile kontrol grubunu oluşturmak üzere 15 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi.

Grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bu durum yaş ortalamalarının hastalığın klasik yaş dağılımı ile uyumlu değişimine bağlandı. Hastalar gruplara rastgele seçim prensibine göre dahil edildiği için hasta gruplarında erkek cinsiyetin, hastalığın cinsiyete göre dağılım sıklığı ile uyumlu şekilde, ağırlıkta olduğu görüldü. Sitokin düzeyi ortalamaları cinsiyete göre hesaplandığında cinsiyetler arasında anlamlı bir fark olmadığı, hem erkek hem de

kadın hastalarda yüksek sitokin düzeylerinin saptandığı görüldü. Benzer şekilde kronik bir hastalığı olmayan kontrol grubunda da sitokin düzeylerinin cinsiyete göre dağılımında anlamlı bir fark olmadığı saptandı. Diğer laboratuvar tetkiklerinin (hemoglobin, hemotokrit, beyaz küre, platelet, AST, ALT, GGT, ALP, LDH, total protein, albumin, total bilirubin, AFP) hastalık progresyonu ile uyumlu biçimde değiştiği görüldü. İnflamasyon ve doku hasarı ile ilişkili belirteçlerin (AST, ALT, ALP, GGT, LDH vb.) ölçülen sitokin düzeyleri ile uyumlu biçimde arttığı ve en yüksek değerlerin hasarın en şiddetli düzeyde seyrettiği HSK grubunda ölçüldüğü göze çarpmaktadır. Bu uyum, düzeylerini ölçtüğümüz sitokinlerin bu belirteçlerle birlikte klinik progresyon takibinde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

İnterlökin-6, Th1 hücreler tarafından sentezlenen proinflamatuvar nitelikte bir sitokindir. Hastalığın akut döneminde proinflamatuvar sitokinlerin iyileşmede rol aldığı, kronik enfeksiyon durumunda ise sekresyonu devam eden bu sitokinlerin karaciğer hasarına neden olduğu bilinmektedir.

Kakumu ve ark.'ın çalışmasında IL-6 düzeyinin KHB' li hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek seyrettiği ve aminotransferaz düzeyi ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (107). Tangkijvanich ve ark.'ın (108) çalışmasında asemptomatik taşıyıcı, kronik persistan hepatit, kronik aktif hepatit, siroz ve HSK tanılı hastalardaki IL-6 düzeyleri ölçülmüş ve IL-6 düzeyinin hastalık progresyonu ile birlikte arttığı, en yüksek düzeyin HSK grubunda saptandığı bildirilmiştir. Lee ve ark. (109) tarafından yapılan çalışmada KHB ile KHB' ye bağlı KCS ve HSK gelişen hastalarda kontrol grubuna göre IL-6 düzeylerinin daha yüksek seyrettiği, en yüksek düzeyin HSK grubunda saptandığı, ayrıca bu durumun HBV-X proteininin IL-6 sentezinden sorumlu gen bölgesini uyarması sonucu gerçekleştiği bildirilmiştir. Gen bölgesinin uyarılması sonucu düzeyi artan IL-6'nın kronik süreçte inflamasyon ve doku hasarı gelişmesinde önemli rolü olduğu belirtilmiştir. Kim ve ark. (110) tarafından HBV-X geni taşıyan transgenik farelerle yapılan çalışmada, bu geni taşıyan farelerin karaciğerinde ilerleyici histopatolojik değişimlerin gerçekleştiği, adenomların ortaya çıktığı ve takip eden süreçte karsinom geliştiği bildirilmiştir. Song le ve ark. (111) benzer şekilde KHB, KCS, HSK tanılı hastalar ile sağlıklı bireylerde IL-6 düzeylerini ölçtüklerini ve en yüksek düzeyin HSK tanılı hastalarda saptandığını bildirmişlerdir. Wong ve ark. (112)'ın yaptıkları çalışmada KHB'li

hastalar takibe alınmış ve aralıklı IL-6 ölçümleri yapılmış, bu hastalarda HSK gelişmeden yıllar önce IL-6 düzeylerinin artmaya başladığı rapor edilmiştir.

Bu çalışmada hastalık progresyonu ile birlikte IL-6 düzeylerinde artış olduğu ve en düşük değerin kontrol grubunda, en yüksek değerin HSK grubunda ölçüldüğü görüldü. Kontrol ile KHB ve KCS gruplarında birbirine yakın IL-6 düzeyleri saptandığı ve bu gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı, HSK grubunda ise diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı artış olduğu ve kontrol ile HSK grubu arasında da istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu görüldü. Bu sonuç IL-6'nın doku hasarı ve HSK gelişimindeki olası rolü ile ilişkilendirildi. Ek olarak, IL-6 ve AFP arasında güçlü düzeyde korelasyon saptanmış olması IL-6'nın HSK tanısında bir gösterge olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

İnterlökin-10, Th2 hücreler tarafından sentezlenen antiinflamatuvar nitelikte bir sitokindir. Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki uyumsuzluğun karaciğer hasarındaki rolü bilinmektedir. KHB ve diğer klinik formlarında düzeyi artan proinflamatuvar sitokinlere karşıt antiinflamatuvar sitokin düzeylerinin de arttığı bilinmektedir.

Hsia ve ark. (113) yaptıkları çalışmada KHB, HSK, HSK dışı karaciğer tümörü tanılı hastalar ile sağlıklı bireylerde IL-10 düzeylerini ölçtüklerini, en yüksek düzeyin HSK grubunda ölçüldüğünü, IL-10 düzeyinin AFP düzeyi düşük hastalarda da yüksek seyrettiğini bildirmişlerdir. Ayrıca IL-10 düzeyinin tümör boyutu ile korele biçimde arttığı ve tümör belirteci olarak kullanılabilceği rapor edilmiştir. Geng ve ark. (114) yaptıkları çalışmada KHB'li hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek IL-10 düzeyi saptadıklarını, Hyodo ve ark. (115) ALT düzeyi ve HBV DNA düzeyi yüksek hastalarda daha yüksek IL-10 düzeyi saptadıklarını ve bunun enfeksiyonun kronikleşmesinde rolü olabileceğini bildirmişlerdir.

Çalışmada IL-10 düzeyinde hastalık progresyonu ile uyumlu biçimde artış saptandı. Bu durum hastalık progresyonu ile düzeyi artan proinflamatuvar sitokinlere karşıt IL-10 düzeyinin artması ve inflamasyonun süreğen hale gelmesi ile ilişkilendirildi. Kontrol ve HSK grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olması ve IL-10 düzeyinin HSK grubunda diğer gruplara göre daha fazla artış göstermesi, HSK patogeneğinde rolü olabileceğini düşündürmektedir. IL-10 ile

AFP arasında korelasyon saptanmış olması da bu görüşü desteklemekte ve IL-10'un HSK tanı ve takibinde bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

İnterlökin-18, makrofaj ve keratinositlerden salınan, yapısal olarak IL-1'e benzeyen, makrofajlardan proinflamatuvar sitokinlerin salınımını arttıran bir sitokindir. Th1 farklılaşmasını sağlayarak NK, T ve B hücrelerinden salgılanan IFN- γ ve GM-CSF salınımını arttırdığı bilinmektedir (91). Bu özelliği ile hastalığın akut döneminde artan düzeyleri iyilişmeyi sağladığı gibi, kronik enfeksiyon durumunda süregelen inflamasyona yol açarak fibrozis gelişmesine neden olmaktadır.

Tangkijvanich ve ark. (116) tarafından yapılan çalışmada IL-18 düzeyleri HSK grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptanmış, düzeyin venöz invazyon şiddeti ve hastalığın prognozu ile korele olduğu rapor edilmiştir. Lee ve ark. (117)'ın çalışmasında HBV-X proteinin IL-18 sekresyonunu arttırdığı ve bunun karaciğer hasarında rolü olduğu bildirilmiştir. İkiz ve ark. (118)'ın yaptığı bir çalışmada KHB'li hastaların serum IL-18 seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Sylvan ve Hellstrom (119)'un yaptıkları bir çalışmada KHB'li hastaların IL-18 düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve IL-18 düzeyinin HBV DNA replikasyon şiddeti ile korele olduğu rapor edilmiştir.

Çalışmada IL-18 düzeyinin hastalık progresyonu ile artış göstermesine rağmen HBV grupları arasında birbirine yakın düzeylerde seyretmesi, herhangi bir grupta ciddi artış göstermemiş olması inflamasyon ve doku hasarı ile ilişkisi olduğunu, malign dönüşümde rolü olmadığını düşündürmektedir. Ancak, IL-18 ile AFP arasında korelasyon olması ve HSK grubunda AFP düzeyi normal saptanan hastalarda IL-18 düzeyinin ortalama düzeyin üstünde saptanmış olması malign dönüşümdeki olası rolünü düşündürdüğü için bu alanda ek çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Elde edilen sonuçların büyük ölçüde çalışma kapsamında incelenen yayınlarla uyumlu olduğu göze çarpmakta ve düzeyleri saptanan üç sitokinin de hastalığın farklı formlarında tek başına veya başka sitokinlerle birlikte çalışıldığı görülmektedir. Bu çalışma ile üç sitokinin hastalığın en sık karşılaşılan formlarında birlikte çalışılmasının ve sitokinler arasında güçlü düzeyde korelasyon saptanmış olmasının sitokinler arasındaki sıkı ilişkinin ve hastalık patogenezindeki kompleks rollerinin anlaşılmasına katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

Kronik hepatit B ve farklı klinik formları ile sitokinler üzerine yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde birbiriyle çelişen hatta birbirinin tam aksi yönde sonuçlar veren yayınların olduğu anlaşılmaktadır. Elde edilen bu farklı sonuçlar viral hepatit patogenezindeki kompleks yapıyı ve belirsizliği ortaya çıkarmış olup, immün yanıtın akut dönemdeki eksikliğinin kronikleşmeye giden süreçte aktif rolü olabileceğini, kronik süreçte ise normal sınırlara dönmeyen immün yanıtın doku hasarı ve inflamasyona neden olabileceğini düşündürmüştür. Bu durum akut ve kronik viral hepatitler ile kronik viral hepatit gelişimi sonrası ortaya çıkan farklı klinik formlar üzerine (karaciğer sirozu, hepatoselüler karsinoma), aradaki ilişkiyi ve sitokin profilindeki değişimleri ortaya koyabilecek daha kapsamlı çalışmaların yapılmasını gerektirmektedir.

Sonuç olarak düzeyleri saptanan IL-6, IL-10 ve IL-18'in hepatit B'nin en sık karşılaşılan üç klinik formunda hastalık progresyonu ile uyumlu biçimde arttığı saptandı. IL-6 ve IL-10 özellikle HSK grubunda belirgin düzeyde artmış olarak, IL-18 ise kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte diğer gruplarda birbirine yakın düzeylerde saptandı. Bu sonuç IL-6 ve IL-10'nun malign dönüşümde rolü olabileceğini, IL-18'in ise kronik inflamasyon ve doku hasarında rol aldığını düşündürdü. Malign dönüşüm ile ilişkili olduğu düşünülen sitokinlere karşı geliştirilecek tedaviler yolu ile sıklığı ve mortalitesi yüksek olan HSK vb. klinik tabloların gelişiminin engellenebileceği düşünülmektedir. Bu amaçla sitokin ölçüm yöntemlerinin standardizasyonun sağlanmasına ve geniş vaka serilerini içeren, tüm sitokinler arasındaki ilişkiyi ortaya koyabilecek çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Bu yolla elde edilecek bilgiler ışığında akut dönemdeki olgular için tedavi edici ajanlar geliştirilebilecek, kronisite gelişen bireylerdeki hastalık progresyonu daha yakından takip edilebilecek, progresyon riski yüksek olan olgular önceden saptanarak erken evrede tanı konulması sağlanabilecektir.

5. KAYNAKLAR

1. Değertekin H. Viral hepatitlerin dünyada ve ülkemizdeki epidemiyolojisi. Aktüel Tıp Dergisi 1997; 2: 119-122.
2. Ulutan F. Viral hepatit alfabesi. Galenos Aylık Tıp Dergisi 1998; 1: 4.
3. Mıstık R, Balık İ. Türkiye’de Viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Tekeli E, Balık İ (editörler). Viral Hepatit 2003, 1. Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003: 10-55.
4. Sherlock SA, Dooley J. Virus Hepatitis. Diseases of the Liver and Biliary System. 10th. edition, London: Blackwell Scientific Publications, 1999: 265-302.
5. Krawitt EL. Chronic hepatitis. Mandell GL, Bennelt JE, Dolin R (editors). Principles and Practice of Infection Diseases. 4th edition, New York: Churchill Livingston, 1995: 1153-1159.
6. Akarca US. Kronik viral hepatitler. Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ (editörler). Gastroenteroloji. Ankara: Türk Gastroenteroloji Vakfı, 2002: 479-483.
7. Şenol E. Hepatit B. Galenos Aylık Tıp Dergisi 1998; 1: 12-17.
8. Bilgiç A, Özacar T. Hepatit B virüsü. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1350-1370.
9. Bilgiç A. Hepatit B virüsü ve serolojik tanı. Aktüel Tıp Dergisi (Viral Hepatitler Sayısı) 1997; 2: 130-133.
10. Akbaylar H. Akut viral hepatitler. İliçin G (editör). Temel İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 1996: 1109-1115.
11. Kanra G, Cengiz AB. Hepatit B enfeksiyonu. Katkı Pediatri Dergisi 1998; 19: 610-619.
12. Fernan A, Cayzer CJR, Cooksley GE. HBsAg-induced antigen specific T and B lymphocyte responses in chronic hepatitis B virus carriers and immune individuals. Clin Exp Immunol 1989; 76: 222-226.

13. Ulutan F, Usta D. Akut viral hepatitlerde doğal öldürücü (Natural Killer-NK) hücre aktivitesinin saptanması. *Türk Mikrobiyol Cem Der* 1993; 23: 198-202.
14. Kılıçturgay K. Viral hepatitte immünopatogenez. Tekeli E, Balık İ (editörler). *Viral Hepatitle Savaşım Derneği*, 2003: 316-328.
15. Kılıçturgay K. Viral hepatitte immünopatogenez. *Aktüel Tıp Dergisi (Viral Hepatitler Sayısı)* 1997; 2: 151-152.
16. Vingerhoets J, Michielsen P, Vanham G. HBV-specific lymphoproliferative and cytokine responses in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatology* 1998; 28: 8-16.
17. Rossol S, Marinos G, Carucci P. Interleukin-12 induction of Th1 cytokines is important for viral clearance in chronic hepatitis B. *J Clin Invest* 1997; 99: 3025-3033.
18. Beers MH, Berkow R. *The Merck Manuel Tanı/Tedavi El Kitabı*. İstanbul: Yüce Dağıtım ve Nobel Tıp Kitabevleri, 1999; 4: 377.
19. Ulutaş Ö. Kronik Hepatit B'li Hastalarda Nükleotid ve Nükleozid Analoglarıyla Tedaviye Yanıt. Uzmanlık Tezi, Malatya: İnönü Üniversitesi, İç Hastalıkları Bölümü, 2009.
20. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri*. Sağlık Y (çeviri editörü). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004; 11; 1721.
21. Kıyan M. Hepatit B virüsü. Tekeli E, Balık İ (editörler). *Viral Hepatit 2003*. 1. Baskı, İstanbul: Karakter Color A.Ş. 2003: 86-120.
22. Tabak F. Virüs hepatitlerinin epidemiyolojisi. Yücel A, Tabak E (editörler). *Günümüzde Virüs Hepatitleri*. 2. Baskı, İstanbul: İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği, 1998: 21-30.
23. Pahsa A. Yeni Hepatit Virüsleri. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (editörler). *Viral Hepatit 2005*. 1. Baskı, İstanbul: Orhan Matbaası, 2005: 22-42.
24. Robinson WS. Hepadnaviridae and their replication. Fields BN, Knipe DM (editors). *Fundamental Virology*. 2nd edition, New York: Raven Press L, 1991: 989-1021.

25. Yenen OŞ. Viral hepatitler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler) İnfeksiyon Hastalıkları. İstanbul: Nobel Kitabevleri Ltd Şti, 1996: 641-700.
26. Gül HC. Kronik Hepatit B’li Olgularda İnterferon-alfa ve Lamuvidin Kombine Tedavisinin Etkinliğinin ve Güvenilirliğinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Ankara: GATA Askeri Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, 1999.
27. Chieochansin T, Chutinimitkul S, Payungporn S, Theamboonlers A. Rapid detection of lamivudine-resistant hepatitis B virus mutations by PCR-based methods. *Tohoku J Exp Med* 2006; 210: 67-78.
28. Akarca US. Hepatit B Virüsü Mutasyonları. *Viral Hepatit Slayt Seti*. Erişim: 22 Aralık 2008, http://www.vhsd.org/slayt_seti/hepatit_b.htm.
29. Birengel S, Tekeli E. Kronik hepatit B’ de epidemiyolojik, virolojik, fizyopatolojik ve klinik özellikler, tanımlamalar. Koksall İ, Leblebicioğlu H (editörler) *Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2007: 11-22.
30. Serter D. Hepatit virüsü ve viral hepatitler. Serter D (editör). *Virüs, Riketsiya ve Klamidya Hastalıkları*. 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 1997: 175-206.
31. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute hepatitis. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (editors). *Harrisons Principle of Internal Medicine*. 13th edition, New York: McGraw-Hill, 1994: 1458-1478.
32. Özdener H. Hepatit virüslerinin moleküler biyolojisi. *Viral Hepatit Dergisi* 1997; 1: 1-18.
33. Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (editors). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th edition, New York: Churchill Livingstone, 2000; 1672-1685.
34. Taşyaran MA. HBV infeksiyonu epidemiyolojisi. Kılıçturgay K, Badur S (editörler). *Viral Hepatit 2001*. İstanbul: Deniz Ofset, 2001: 121-128.

35. Korkutan İ. Kronik Hepatit B'li Çocuklarda İnterlökin-1 Beta, Tümör Nekrozis Faktör-Alfa, İnterferon-Gama ve Lenfosit Subgruplarının Tayini. Uzmanlık Tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Bölümü, 2006.
36. Moradpour D, Wands JR. Understanding hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1995; 332: 1092-1093.
37. Mıstık R, Balık İ. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojisi (Bir meta analiz) Kılıçturgay K (editör). *Viral Hepatit 98*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 1998: 1-40.
38. Taşyaran MA. HBV enfeksiyonu epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ (editörler). *Viral Hepatit 2003*. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003: 121-134.
39. Saveci E. Gebelerde Hepatit B Seroprevalansı. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Bölümü, 2006.
40. Van Damme P, Cramm M, Van Der Auwera JC. Horizontal transmission of hepatitis B virus. *Lancet* 1995; 345: 27-29.
41. Değertekin H, Tuzcu A, Yalçın K. Horizontal transmission of HBV infection among students in Turkey. *Public Health* 2000; 114: 411-412.
42. Dündar İH, Saltoğlu N. Hepatit virüslerinde mutasyon ve getirdiği sorunlar. Tekeli E, Balık İ (editörler). *Viral Hepatit 2003*. 1. Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003: 430-458.
43. Yalçın K, Değertekin H. Akut viral hepatitler. Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ (editörler). *Gastroenteroloji*. Ankara: Türk Gastroenteroloji Vakfı, 2002: 467- 477.
44. Franco A, Guidotti LG, Hobbs MV, Chisari FV. Pathogenetic effector function of CD4 positive T helper cells in hepatitis B virus transgenic mice. *J Immunol* 1997; 159: 2001-2008.
45. Koziel MJ. Immunology of viral hepatitis. *Am J Med* 1996; 100: 98-109.
46. Van Hecke E, Paradijs J, Molitor C. Hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocyte responses in patients with acute and chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 1994; 20: 514-523.

47. Rossol S, Marinos G, Carucci P. Interleukin-12 induction of Th1 cytokines is important for viral clearance in chronic hepatitis B. *J Clin Invest* 1997; 99: 3025-3033.
48. Milich DR. Pathobiology of acute and chronic hepatitis B virus infection: an introduction. *J Viral Hepat* 1994; 4: 25-30.
49. Maruyama T, McLachlan A, Lino S, Koike K, Kurukowa K, Milich DR. The serology of hepatitis B infection revisited. *J Clin Invest* 1993; 91: 2586-2595.
50. Guidotti LG, Chisari FV. To kill or to cure: options in host defense against viral infection. *Current Opin Immunol* 1996; 8: 478-483.
51. Guidotti LG, Rochford R, Chung J. Viral clearance without destruction of infected cell during acute HBV infection. *Science* 1999; 284: 825-829.
52. Hatashi N, Mita E. Involvement of Fas sytem-mediated apoptosis in pathogenesis of viral hepatitis. *J Viral Hepat* 1999; 6: 357-365.
53. Şentürk H. Kronik hepatit B tedavisi. *Aktüel Tıp Dergisi (Viral Hepatitler Sayısı)* 1997; 2: 139-142.
54. Sonsuz A. Kronik hepatit B ve C. *İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri* 2007; 58: 79-90.
55. Thompson A, Locarnini S, Visvanathan K. The natural history and the staging of chronic hepatitis B: time for reevaluation of the virus-host relationship based on molecular virology and immunopathogenesis considerations. *Gastroenterology* 2007; 133: 1031-1035.
56. Gitlin N. Hepatitis B: diagnosis, prevention and treatment. *Clin Chem* 1997; 43: 1500-1506.
57. Leblebicioğlu H. Hepatit B'de mikrobiyoloji, patogenez, epidemiyoloji, klinik, tedavi ve korunma. Usluer G (editör). *A'dan Z'ye Akut Viral Hepatitler*. Ankara: Güneş Kitabevi Yayınları, 2002: 16-23.
58. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection. Natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118-29.

59. Ribeiro RM, Lo A, Perelson AS. Dynamics of hepatitis B virus infection. *Microbes Infect* 2002; 4: 829-835.
60. Ryder S. Viral Hepatitis. Cohen J, Powderly WG (editors). *Infectious Diseases*, 2nd edition, London: Mosby, 2004: 529-545.
61. Yoffe B, Burns DK, Bhatt HS, Combes B. Extrahepatic B virus DNA sequences in patients with acute hepatitis B infection. *Hepatology* 1990; 12: 187-92.
62. Amarapurkar DN, Amarapurkar AD. Extrahepatic manifestations of viral hepatitis. *Ann Hepatol* 2002; 1: 192-195.
63. Lisker-Melman M, Webb D, Di Bisceglie AM. Glomerulonephritis caused by chronic hepatitis B virus infection: Treatment with recombinant human alpha-interferon. *Ann Intern Med* 1989; 111: 479-483.
64. Johnson RJ, Couser WG. Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations. *Kidney Int* 1990; 37: 663-676.
65. Venkateshan VS, Lieberman K, Kim DU. Hepatitis B associated glomerulonephritis: pathology, pathogenesis and clinical course. *Medicine* 1990; 69: 200-216.
66. Lee W. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733-1745.
67. Jung MC, Diepolder HM, Pape GR. T cell recognition of hepatitis B and C viral antigens. *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 641-50.
68. Prince AM, Lee DH, Brotman B. Infectivity of blood from BCR-positive, HBsAg negative anti-HBs-positive cases of resolved hepatitis B infection. *Transfusion* 2001; 41: 329-332.
69. Liang TJ, Hasegawa K, Remon N, Wands JR, Ben-Porath E. A hepatitis B virus mutant associated with an epidemic of fulminant hepatitis. *N Engl J Med* 1991; 324: 1705-1709.
70. Aye TT, Uchida T, Becker SO. Variations of hepatitis B virus precore/core genes sequence in acute and fulminant hepatitis B. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1281-1287.
71. Sterneck M, Kalinina T, Gunther S. Functional analysis of HBV genomes from patients with fulminant hepatitis. *Hepatology* 1998; 28: 1390-1397.

72. Chwla Y. Hepatitis B virus: inactive carriers. *Virology* 2005; 28: 82.
73. Balcıoğlu İ, Özdemir S. Kronik hepatitli hastalarda nöropsikiyatrik bulgular. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (editörler). *Viral Hepatit 2005*, Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2005: 76-82.
74. Foster GR, Goldin RD, Tomas HC. Chronic hepatitis C virus infection causes asignificant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 209-212.
75. Pojoga C, Dumitrascu DL, Pascu O, Grigorescu M, Radu C, Damian D. İmpaired health-related quality of life in Romanian patients with chronic viral hepatitis before antiviral therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 27-31.
76. Akagi G, Furuya K, Otsuka H. Hepatitis B antigen in the liver in hepatocellular carcinoma in Shikoku. *Cancer* 1982; 49: 678-682.
77. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Eng J Med* 1993; 328: 1797-1801.
78. Hodinka RL. Laboratory diagnosis of viral hepatitis. Specter S (editor). *Viral Hepatitis: Diagnosis, Therapy and Prevention*. New Jersey: Humana Press, 1999: 193.
79. Taşyaran MA. HBV infeksiyonu epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ (editörler). *Viral Hepatit 2003*. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003: 121-134.
80. Tulunay O. Kronik viral hepatit patolojisi. Tekeli E, Balık İ (editörler). *Viral Hepatit 2003*. 1.Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003: 330-345.
81. Terrault NA, Wright TL. Viral hepatitis a through. G. Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (editors). *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/ Diagnosis/ Management*. 6th edition, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998: 123-1170.
82. Sherlock S, Dooley J. Chronic hepatitis. *Diseases of the Liver and Biliary System*. 10th edition, London: The Blackwellscience, 1997; 303-335.
83. Çakalođlu Y. Kronik hepatitler. Büyüköztürk K (editör). *İç Hastalıkları*. Cilt 2. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007: 1037-1060.

84. Tıgılı A. Kronik Hepatit B Ve Kronik Hepatit C Enfeksiyonlarında Sitokin Düzeyleri İle Histopatolojik Aktivite Ve Fibrozis Arasındaki İlişki. Uzmanlık Tezi, Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, 2010.
85. Roitt I, Brostoff J, Male D. Immunology. International edition, London: Mosby and WB Saunders, 2001; 119-129.
86. Lewinson W, Jawetz E. İmmünoloji. Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji. Dündar İH (çeviri editörü). İstanbul: Barış Kitabevi/Appleton ve Lange, 1998: 327-400.
87. Kılıçturgay K. İmmünolojiye Giriş. 2. Baskı, Bursa: Güneş Kitabevi, 1991: 1-150.
88. Abbas KA, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology. USA: Saunders Company, 2000: 235-269.
89. Onat T, Emerk K, Sözmen E. İnsan Biyokimyası. Ankara: Palme Yayıncılık, 2002; 12: 557-569.
90. Minbay A. Sitokinler ve interferonlar. Minbay A, Aydın N, Akay Ö, İzgür M, Diker S (editörler). İmmünoloji. 1. Baskı, Ankara: Medisan Yayınevi, 1994; 179-192.
91. Oppenheim JJ, Ruscetti FW. Cytokines. Parslow TG, Stites DP, Terr AI (editors). Medical Immunology. 10th edition, Mc Graw-Hill Companies, 2001; 148-166.
92. Kokuludağ A. Sitokinler. Gümüşiş G, Doğanavşargil E (editörler). Klinik Romatoloji. İstanbul: Güneş Yayınları, 1999; 39-46.
93. Kirman I, Vainer B, Nielsen OH. Interleukin-15 and its role in chronic inflammatory diseases. Inflamm Res 1998; 47: 285-289.
94. Akçam FZ. Hepatit B virüsü enfeksiyonu. Sted 2003; 12: 211.
95. Makhatadze NJ. Tumor necrosis factor locus: genetic organization and biological implications. Human Immunology 1998; 59: 571-579.
96. Letterio JJ, Roberts AB. Regulation of immun responses by TGF-β. Anna Rev Immunol 1998; 16: 137-161.
97. Deniz G. İmmünolojide temel kavramlar. Büyüköztürk K (editör). İç Hastalıkları Cilt 1. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007: 45-120.

98. Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 992-1000.
99. Cohen MC, Cohen S. Cytokine function: a study in biologic diversity. *Am J Clin Pathol* 1996; 105: 589-598.
100. Kocabaş E, Aksaray N, Yıldızdaş D, Özbek S, Seydaoğlu G. Akut viral hepatitte serum tümör nekroze edici faktör-alfa (TNF- α), interlökin-1 beta (IL-1 β) ve interferon-gama (IFN- γ) düzeyleri. *Viral Hepatit Dergisi* 1998; 1: 59-62.
101. Inoue M, Kakumu S, Yoshioka K. Hepatitis B core antigen-specific IFN- γ production of peripheral blood mononuclear cells in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Immunol* 1989; 142: 4006-4011.
102. Mondelli M, Manns M, Ferrari C. Does the immune response play a role in the pathogenesis of chronic liver disease? *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 489-497.
103. Nayersina R, Fowler P, Giulhots S. HLA A2 restricted cytotoxic T lymphocyte response to multiple hepatitis B surface antigen epitopes during hepatitis B virus infection. *J Immunol* 1993; 150: 4659-4671.
104. Penna A, Del Prete G, Cavalli A. Predominant T-helper 1 cytokine profile of hepatitis B virus nucleokapsid-spesific T cells in acute self-limited hepatitis B. *Hepatology* 1997; 25: 1022-1027.
105. Bertoletti A, D'Elis MM, Boni C. Different cytokine profiles of intrahepatic T cells in chronic hepatitis B and hepatitis C virus infections. *Gastroenterology* 1997; 112: 193-199.
106. Wai CT, Fontana RJ. Cytokine gene polymorphisms in chronic hepatitis B. A step up the immunology ladder. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 6-8.
107. Kakumu S, Shinagawa T, Ishikawa T. Serum interleukin 6 levels in patients with chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1804-1808.
108. Tangkijvanich P, Vimolket T, Theamboonlers A. Serum interleukin-6 and interferon-gamma levels in patients with hepatitis B-associated chronic liver disease. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2000; 18: 109-114.

109. Lee Y, Park US, Choi I. Human interleukin 6 gene is activated by hepatitis B virus-X protein in human hepatoma cells. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 1711-1717.
110. Kim CM, Koike K, Saito I. HBx gene of hepatitis B virus induces liver cancer in transgenic mice. *Nature* 1991; 351: 317-320.
111. Song le H, Binh VQ, Duy DN, Kun JF, Bock TC, Kremsner PG, Luty AJ. Serum cytokine profiles associated with clinical presentation in Vietnamese infected with hepatitis B virus. *J Clin Virol* 2003; 28: 93-103.
112. Wong VW, Yu J, Cheng AS. High serum interleukin-6 level predicts future hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B. *Int J Cancer* 2009; 124: 2766-2770.
113. Hsia CY, Huo TI, Chiang SY. Evaluation of interleukin-6, interleukin-10 and human hepatocyte growth factor as tumor markers for hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 208-212.
114. Geng L, Jiang G, Fang Y. B7-H1 expression is upregulated in peripheral blood CD14+ monocytes of patients with chronic hepatitis B virus infection, which correlates with higher serum IL-10 levels. *J Viral Hepat* 2006; 13: 725-733.
115. Hyodo N, Nakamura I, Imawari M. Hepatitis B core antigen stimulates interleukin-10 secretion by both T cells and monocytes from peripheral blood of patients with chronic hepatitis B virus infection. *Clin Exp Immunol* 2004; 135: 462-466.
116. Tangkijvanich P, Thong-Ngam D, Mahachai V. Role of serum interleukin-18 as a prognostic factor in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4345-4349.
117. Lee MO, Choi YH, Shin EC. Hepatitis B virus X protein induced expression of interleukin 18 (IL-18): a potential mechanism for liver injury caused by hepatitis B virus (HBV) infection. *J Hepatol* 2002; 37: 380-386.
118. İkiz S, Eyigün CP, Coşkun Ö, Gül CH. Hepatit B virüs enfeksiyonunun çeşitli klinik formlarında IL-18, TGF- β , TNF- α , MMP-2 ve MMP-9 serum düzeylerinin karşılaştırılması. *Viral Hepatit Dergisi* 2007; 12: 82-90.

119. Sylvan SP, Hellstrom UB. Modulation of serum interleukin-18 concentrations and hepatitis B virus DNA levels during interferon therapy in patients with hepatitis B e-antigen-positive chronic hepatitis B. *J Interferon Cytokine Res* 2010; 30: 901-908.

6. ÖZGEÇMİŞ

Ben Nurettin İNANÇ 1985 yılında Batman'da doğdum. Çocukluk yıllarını takiben Batman İlkokulu'nda 1991 yılında başladığım ilköğrenimimi 1996 yılında başarı ile bitirdim. İlköğrenimi takiben 1996 yılında Batman 60. Yıl Ortaokulu'nda başladığım ortaöğrenimimi 1999 yılında tamamladım. Aynı yıl girdiğim sınavda Batman Anadolu Lisesi'nde okumaya hak kazandım. Lise yıllarım 2003 yılında mezun olmamla son buldu. Liseden mezun olduktan sonra aynı yıl girdiğim üniversite sınavında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım. Altı yıllık tıp fakültesi eğitimimi 2009 yılında tamamlayarak mezun oldum. Mezun olduğum yılın Eylül ayında Şanlıurfa Balıklıgöl Sağlık Ocağı'na tabip olarak atandım. Aynı dönemde girdiğim Tıpta Uzmanlık Sınavında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi almaya hak kazandım. Beş ay süren sağlık ocağı görevimden sonra 2009 yılı sonunda Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda eğitimime başladım. Dört yıla yakın süredir aynı birimde eğitimimi tamamlamak üzere çalışmaya devam etmekteyim.