

T.C  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Mehmet BİTİRGEN

Anabilim Dalı Başkanı

KRONİK HEPATİT B VE KRONİK HEPATİT C'Lİ  
HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ SONRASI  
SERUM NEOPTERİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr.Serap Özçimen

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Mehmet BİTİRGEN

KONYA-2010

## 1.İÇİNDEKİLER

### Sayfa No

1. İÇİNDEKİLER.....	i
2. KISALTMALAR.....	iii
3. GİRİŞ.....	1
4. GENEL BİLGİLER.....	2
4.1. NEOPTERİN.....	2
4.1.1. Tarihçe .....	2
4.1.2. Kimyasal Yapısı.....	2
4.1.3. Neopterin Biyosentezi .....	3
4.1.4. Neopterinin Fizyolojik Rolü.....	4
4.1.5. Neopterinin Klinik Önemi.....	4
4.1.6. Neopterin Ölçme Yöntemleri ve Vücut Sıvılarında Neopterin Düzeyleri.....	5
4.1.7. Serumda Neopterin.....	5
4.1.8. Neopterin ve Otoimmün Hastalıklar.....	6
4.1.9. Neopterin ve Kalp Hastalıkları.....	6
4.1.10. Neopterin ve Malign Hastalıklar.....	6
4.1.11. Neopterin ve Böbrek Hastalıkları.....	6
4.1.12. Neopterin ve Diğer Hastalıklar.....	6
4.1.13. Neopterin ve İnfeksiyon Hastalıkları.....	7
A. Bakteriyel İnfeksiyonlar.....	7
B. Viral İnfeksiyonlar.....	7
C. Neopterin ve Hepatit.....	8

D. Paraziter İnfeksiyonlar.....	9
E. Bakteriyel ve Viral İnfeksiyonların Ayırımı.....	9
4.2. KRONİK HEPATİT B.....	9
4.2.1. Giriş ve Tarihçe.....	9
4.2.2. Virolojik Özellikler.....	10
4.2.3. Epidemiyoloji ve Bulaş Yolları.....	11
4.2.4. Dünya’da HBV İnfeksiyonu.....	11
4.2.5. Patogenez.....	12
4.2.6. Klinik Özellikler.....	14
4.2.7. HBV İnfeksiyonunda Mikrobiyolojik Tanı.....	15
4.2.7.i. Serolojik Tanı Yöntemleri.....	15
4.2.7.ii. Moleküler Tanı Yöntemleri.....	16
4.2.8. Karaciğer Biyopsisi.....	17
4.2.9. Kronik Hepatit B Tedavisi.....	17
4.3. KRONİK HEPATİT C.....	18
4.3.1. Epidemiyoloji.....	18
4.3.2. Viroloji.....	19
4.3.3. Bulaş Yolları.....	19
4.3.4. Patogenez.....	20
4.3.5. Klinik Şekiller.....	22
4.3.6. Tanı.....	23
4.3.7. Karaciğer Biyopsisi.....	25
4.3.8. Tedavi.....	25

5. MATERYAL VE METOT.....	27
6. BULGULAR.....	29
7. TARTIŞMA.....	35
8. ÖZET.....	41
9. ABSTRACT.....	42
10. KAYNAKLAR.....	43

## **2. KISALTMALAR**

NP: Neopterin

IFN: İnterferon

HBV: Hepatit B virüs

DNA: Deoksiribonükleik asit

HSK: Hepatosellüler kanser

HCV: Hepatit C virüs

RNA: Ribo nükleik asit

KHB: Kronik hepatit B

KHC: Kronik hepatit C

GTP: Guanozin Trifosfat

NK: Natural killer

TNF: Tümör Nekrotizan Faktör

TH: T-Helper

HIV: Human Immunodeficiency Virüs

HPLC: Yüksek Performanslı Likid Kromatografisi

RIA: Radio İmmun Assay

ELISA: Enzim Linked İmmünosorbant Assay

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

CMV: Sitomegalovirüs

EBV: Ebstein-Barr virüs

AIDS: Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromu

IL: İnterlökin

HBsAg: Hepatit B Virüs Yüzey Antijeni

HBcAg: Hepatit B Core Antijen

HBeAg: Hepatit B Virüs e Antijeni

CTL: Sitotoksik T Hücreleri

ALT: Alanin Amino Transferaz

PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

HAI: Histolojik Aktivite İndeksi

MHC: Majör Histocompatibility Kompleks

RIBA : Rekombinan İmmunoblot

TMA: Transkripsiyon Aracılı Amplifikasyon

### 3. GİRİŞ

Neopterin (NP), gama interferon (IFN) stimülasyonuna cevap olarak insan makrofaj ve monositlerinden sekrete edilir. Farklı vücut sıvılarındaki NP konsantrasyonu tayini ile T lenfosit ve makrofajların olaya katıldığı birçok hastalığın tanısının konabileceği gösterilmiştir. Günümüze kadar yapılan birçok çalışmada NP üretiminin hücrel immün aktivasyonla ilişkisi kanıtlanmış, NP düzeyleri ile infeksiyöz ve inflamatuvar hastalıkların şiddeti ve progresyonu arasında güçlü bir bağlantı olduğu gösterilmiştir.

Hepatit B virüs (HBV), hepadnaviridae ailesinden orthohepadnavirüs genusundandır. 42 nm çapında zarflı bir deoksiribonükleik asit (DNA) virüsüdür. Karaciğerde replike olup hepatik disfonksiyona sebep olur. Hepatit B virüs infeksiyonu ülkemizde ve dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Hepatit B virüs akut/kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler kanserin (HSK) en önemli etkenlerinden birisidir. Hepatit B virüsünün neden olduğu karaciğer hastalığının patogenezi önemli ölçüde immün aracılıklı mekanizmalara dayanır. Ancak seyrek olarak direk hepatotoksik hasar da görülebilir. Temel mekanizma, enfekte hepatositlerin, sitotoksik T hücre aracılığı ile lizise uğramasıdır. Kronik hepatit gelişen hastalarda T hücre fonksiyon bozuklukları mevcuttur.

Hepatit C virusu (HCV) zarflı, tek iplikli bir ribo nükleik asit (RNA) virusudur. Çoğunluğu kronik seyreden hepatitlere ve bu zeminde gelişen siroz ve HSK'ya neden olur. Tüm dünyada ortalama prevalansın %3 olduğu ve yaklaşık 210 milyon kişinin bu virüsle enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Hepatit C infeksiyonlu hastalarda hepatosellüler hasarın mekanizması net olarak anlaşılamamıştır. Yapılan birçok deneysel ve klinik çalışmada immün-ilişkili yıkıcı mekanizmaların virüs-ilişkili direk sitopatik etkinin yerine geçtiği gösterilmiştir.

Bu çalışmanın amacı kronik hepatit B (KHB) ve kronik hepatit C (KHC) infeksiyonlu hastalarda IFN ve/veya antiviral tedavi öncesi ve sonrası hücrel immün sistem aktivasyon markeri olarak kullanılan neopterin seviyelerinin değerlendirilmesidir.



## **4.GENEL BİLGİLER**

### **4.1. NEOPTERİN**

#### **4.1.1. Tarihçe**

Neopterin, hücrel immün sistemin aktivasyonu sonucu primer olarak IFN-gama stimülasyonu ile monosit ve makrofajlar tarafından üretilen bir pteridin derivativesidir (1,2,3,4).

Pteridinler ilk kez 1889 yılında izole edilmiştir (1). Başlangıçta böceklerin ve küçük vertebralıların bir pigmenti olarak tanımlanmıştır. 1963 yılında işçi arılarının larvalarında bulunmuştur (5,6,7). İnsanda ilk defa 1967 yılında Sakurai ve Goto tarafından 500 litre idrarda 25 mg NP saptanmıştır. Neopterin ile ilgili ilk makale ise 1979 yılında yayınlanmış olup malign hastalıklarda ve viral infeksiyonlarda NP üretiminin arttığı bildirilmiştir (2,5). 1982 ve 1983 yıllarında antijenik uyarı altında kültüre edilmiş insan periferik kan mononükleer hücrelerinde NP biriktiği gözlenmiştir. Bu çalışmaların sonucunda IFN- gama'nın insan monosit ve makrofajlarında invitro olarak büyük miktarda NP üretimi ve salınımına yol açtığı gözlenmiştir (5,7). Böylece farklı vücut sıvılarındaki NP konsantrasyon tayini ile T lenfosit ve makrofajların olaya katıldığı birçok hastalığın tanısının konabileceği ve klinikte daha yaygın kullanılabileceği düşünceleri ortaya çıkmıştır (8). Günümüze kadar yapılan çok sayıda klinik ve deneysel çalışmada NP üretiminin hücrel immün aktivasyonla ilişkisi kanıtlanmış, NP düzeyleri ile enfeksiyöz ve enflamatuar hastalıkların şiddeti ve progresyonu arasında güçlü bir bağlantının olduğu gösterilmiştir (2,3,7).

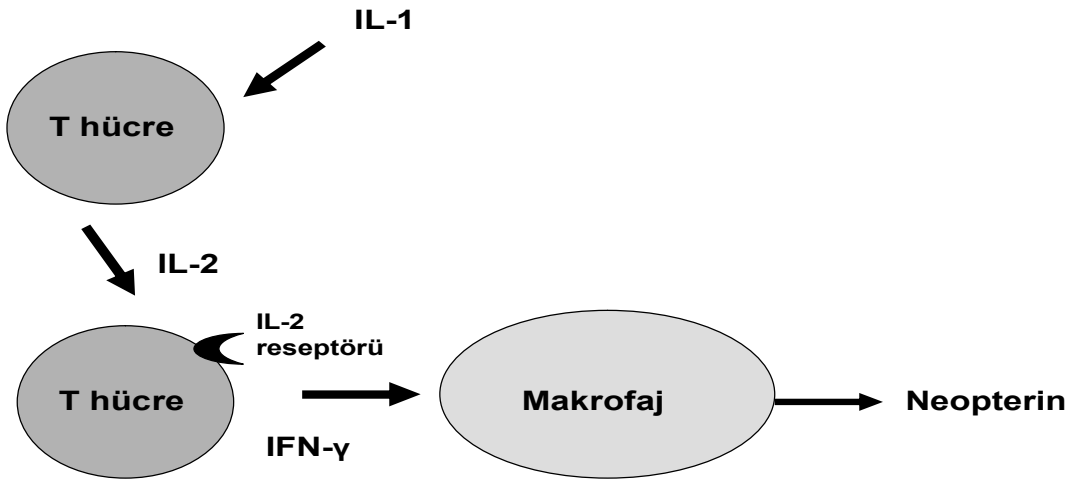
#### **4.1.2. Kimyasal yapısı**

Aromatik pteridinler; 7, 8-dihidropteridinler, 5, 6, 7, 8-tetrahidropteridinler, lumazinler ve diğer pteridinler olarak yapılarına göre sınıflandırılmaktadırlar (1). Bu sınıflamaya göre aromatik pteridin grubuna dahil edilen NP düşük molekül ağırlıklı (253 da), 2-amino-4 hidroksi (1'2'3'trihidroksipropil) pteridindir (1,4,6,7). Neopterinin vücutta dihidroneopterin ve tetrahidroneopterin şekli

bulunmaktadır. Neopterinin d-izomeri türevleri insan metabolizmasında önemlidir. Neopterin sadece insan ve primatlarda bulunmuştur. Sıçan, kobay ve hamsterlerde ise NP'e rastlanmamıştır (5,8).

#### 4.1.3. Neopterin biyosentezi

Neopterin, aktif monosit ve makrofajlarda Guanozin Trifosfat'tan (GTP) GTP siklohidrolaz-1 enzimi aracılığı ile sentezlenir (1,3,4).



Şekil 1. Neopterin Biyosentezi (4).

Guanozin trifosfat siklohidrolaz-1 pteridin biyosentezinde anahtar rol oynayan enzimdir. Bu enzimin aktivitesi IFN-gama stimülasyonu ile büyük oranda artar. Bunun yanında IFN-alfa, diğer sitokinler ve endotoksinler de çok düşük oranlarda da olsa GTP siklohidrolaz-1 aktivitesini arttırabilirler (1,3,6). Neopterin üretiminin en güçlü indükleyicisi T lenfosit tip 1 ve doğal killer (NK) hücrelerinden salınan interferon-γ'dır. Bu nedenle vücut sıvılarındaki NP konsantrasyonları interferon-γ varlığını da gösterir. Bundan dolayı NP hücre aracılı immünitenin sensitif bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (1,3,6).

İnterferon- $\gamma$  nın yanısıra, interferon- $\alpha$  ve interferon- $\beta$  nın da NP üretimini indükleyebileceği, ancak daha yüksek konsantrasyonlarda bu etkilerinin başladığı bildirilmiştir (9). Tümör nekrotizan faktör (TNF) - $\alpha$  ise tek başına indükleyici değildir. Ancak, interferon- $\gamma$  ile birlikte NP üretimini stimüle edebilir (2). Bütün bunlara ek olarak bakteriyel pirojenler ve toksinler de NP üretimini uyarıcı mekanizmaları harekete geçirebilir (2).

Demirin immün sistem hücrelerinin proliferasyonu ve farklılaşması üzerindeki önemli rolü, NP metabolizmasını da etkilemektedir (1). Hücre içi demir miktarının azalması NP üretiminin artışına sebep olur (7). Neopterinin, eritropoezis üzerinde indirek inhibitör etkisi de mevcuttur. Kronik hastalığı olanlarda, serum NP düzeyi ile demir, transferrin ve hemoglobin arasında negatif, NP düzeyleri ile ferritin arasında pozitif bir ilişkinin olduğu bildirilmiştir (1, 10). Birçok kronik infeksiyonda ve otoimmün olaylarda görülen anemi, NP'nin eritropoietin üretimini inhibe etmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır (10).

İnsanda NP'nin temel kaynağı monosit ve makrofajlardır. Gelişimsel olarak monosit köken alan dendritik hücrelerin ve merkezi sinir sisteminde mikroglia hücrelerinin de NP salgıladığı saptanmıştır (9).

#### **4.1.4. Neopterinin Fizyolojik Rolü**

Neopterinin fizyolojik rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Sadece T-Helper (TH)–1 aracılı hücreli immün sistemin bir göstergesi değil, konak savunma reaksiyonlarında da fizyolojik ve biyokimyasal fonksiyonları olan bir sitokindir (2). Yapılan pek çok çalışmada reaktif oksijen metabolitleriyle etkileşimin ve oksidatif stresin NP ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Neopterin, invaziv patojenlere karşı vücutta oluşan reaktif oksijen metabolitlerinin sitotoksik etkilerini arttırarak savunmada rol oynar. Serum NP düzeylerinin artışı ile inflamasyon, infeksiyon ve malignitenin şiddetinin artması NP'in savunma sisteminin bir parçası olduğunu göstermektedir (11).

Neopterinin oluştuğu maddelerin antioksidan özellikleri de vardır. 7,8 dihidroneopterin yüksek konsantrasyonlarıyla oksidan ve antioksidan dengeyi bozar ve insan hücrelerinin apoptozisine yol açabilir. Neopterin ve 7,8 dihidroneopterin, nitrik okside bağlı olmayan apoptozisin oluşmasını sağlar. Aynı zamanda 7,8 dihidroneopterin, linolat oksidasyonunu inhibe ederek lipid peroksid radikallerinin temizlenmesi şeklinde fonksiyon gösteren potent bir antioksidandır (12).

#### 4.1.5. Neopterinin Klinik Önemi

Yüksek NP konsantrasyonları, monosit ve makrofaj aktivitesinin yoğun olduğu hastalıklarda gözlenmektedir. Vücut sıvılarında NP ölçümü, hücrel immün yanıt düzeyi hakkında bilgi verir ve hastalık progresyonunu önceden tahmin etmeye yardımcı olur (1). Neopterin salınımı T lenfosit proliferasyonu maksimuma ulaşmadan 3 gün önce başlar ve spesifik antikorlar pozitifleşmeden yaklaşık 1 hafta önce NP üretiminde yükselme gözlenir. Bu nedenle NP erken inflamasyon göstergesi olarak kullanılabilir (1,13).

Vücut sıvılarındaki NP düzeyleri çeşitli infeksiyonlar, sepsis, otoimmün hastalıklar (14), maligniteler, allograft reddi, sarkoidoz, tüberküloz, multipl sklerozun aktivasyonu, koroner arter hastalığı, miyokard enfaktüsü, viral enfeksiyo (15), Human Immunodeficiency Virüs (HIV) enfeksiyonu (1, 16), HCV enfeksiyonu (16, 17,18,19), HBV enfeksiyonu ( 16,20), kardiyak ve renal yetmezlikte yüksek bulunmuştur (1,4,21).

Hücrel immün sistem göstergesi olan NP pek çok kanser, infeksiyon hastalığı ve otoimmün hastalıkta klinik gidiş, prognoz ve tedaviye yanıt açısından vücut sıvılarında çalışılmış ve hücrel immün sistemin aktif durumda olduğu bu hastalıkların neredeyse tümünde kan ve idrarda yükselmiş NP seviyeleri tespit edilmiştir (1).

#### 4.1.6. Neopterin Ölçme Yöntemleri ve Vücut Sıvılarında Neopterin Düzeyleri

Neopterin, vücut sıvılarında stabil olduğu için rutin laboratuvar testleriyle ölçümü kolaydır. Damar dışına çıkmadığından ve böbreklerden değişime uğramadan atıldığından dolayı idrar NP seviyesi ile dolaylı olarak IFN-gama seviyesi değerlendirilebilmektedir. Neopterin'in serum konsantrasyonu, idrar konsantrasyonundan düşüktür (6).

Vücut sıvılarında NP yüksek performanslı likid kromatografisi (HPLC), radio immün assay (RIA) ve enzim linked immünosorbant assay (ELISA) yöntemleriyle ölçülebilir (1,3).

ELISA yöntemi, NP özel bağlanma bölgeleri için, serumdaki işaretlenmemiş NP ile peroksitle işaretlenmiş NP'in bağlanması esasına dayanır. Örnekler 24 saate kadar 2–8 °C de, 6 aya kadar -20 °C

de ışıktan korunarak saklanabilirler (3). Daha uzun süreli saklamalarda ise – 80 °C kullanılmalıdır. Serum dışında beyin omurilik sıvısı (BOS), sinovyal sıvı, pankreatik sıvı, idrar, tükürük gibi çeşitli biyolojik materyallerden NP izole edilebilir (1,2).

#### **4.1.7. Serumda Neopterin**

Sağlıklı erişkin bireylerde RIA ve ELISA yöntemleri ile saptanan serum NP düzeyleri  $5.3 \pm 2.7$  nmol/L dir (4). 10 nmol/L üst limit olarak kabul edilmektedir (1,3). Serum NP konsantrasyonları yaşa bağımlıdır (1). 18 yaşın altındaki çocuklarda ortalama 6.8 nmol/L ve 75 yaşın üzerindeki yaşlılarda ortalama 9.7 nmol/L dir (1,8). Yaşlı ve çocuklarda daha yüksek olmakla birlikte, cinsiyet ile ilişkisi yoktur (1).

#### **4.1.8. Neopterin ve Otoimmün Hastalıklar**

Artmış serum ve/veya idrar NP düzeyleri romatoid artrit, glomerulonefrit, sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus, diyabetes mellitus, akut romatizmal ateş, crohn ve ülseratif kolit ve graves hastalığında da izlenmiştir. Otoimmün hastalıklarda NP makrofaj infiltrasyonu olan bölgelerde üretilir (1,2,3).

#### **4.1.9. Neopterin ve Kalp Hastalıkları**

Ateroskleroz gibi bazı kalp hastalıklarında da NP düzeyi artar (1).

#### **4.1.10. Neopterin ve Malign Hastalıklar**

Birçok malignite tipinde NP konsantrasyonları artmıştır ve bu artış tümör evresi ve kötü prognozla korele bulunmuştur. Yüksek serum ve/veya idrar NP düzeyleri akciğer kanseri, over kanseri, serviks kanseri, meme kanseri, tiroid kanseri, pankreas adenokanser, kolon adenokarsinomu ve multipl myelomda görülür (1,6,14).

#### **4.1.11. Neopterin ve Böbrek Hastalıkları**

Serum ve/veya idrarda artmış NP seviyeleri böbrek yetmezliği, diyabetik nefropati, glomerulonefrit, hepatit B virüsüne bağlı nefropati ve renal transplant reddinde saptanmıştır (1,4).

#### **4.1.12. Neopterin ve Diğer Hastalıklar**

Akut pankreatit, tip 2 diyabet ve sarkoidoz gibi çeşitli hastalıklarda da serum NP düzeyleri yüksek bulunmuştur (1).

#### **4.1.13. Neopterin ve İnfeksiyon Hastalıkları**

Hücrel immun cevabı tetikleyen başta virus infeksiyonları olmak üzere bakteriyel ve paraziter infeksiyonlarda vücut sıvılarında saptanan NP düzeylerinde önemli oranda artış görülmektedir (1,8).

### **A. BAKTERİYEL İNFEKSİYONLAR**

Bakteriyel infeksiyonlarda serum NP düzeyleri yüksek bulunur (1). Uzayan bakteriyel infeksiyonlarda NP üretimi artar. En yüksek NP konsantrasyonları septik komplikasyonların varlığında görülür (1,4). Sepsisli hastalarda NP düzeyleri ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki vardır. Yoğun bakım hastalarında prokalsitonin ve NP düzeylerini araştıran bir çalışmada, infekte hastalarda NP

düzelelerinin belirgin miktarda arttığı saptanmış, ancak infeksiyon ile inflamasyonun ayırımında yetersiz kaldığı gösterilmiştir (28).

Özellikle intrasellüler bakterilerle oluşan infeksiyonlarda, savunmadan sorumlu primer lenfokin interferon- $\gamma$  olduğundan dolayı bu tür infeksiyonlarda daha yüksek NP düzeyleri görülmektedir (29). Fakültatif intrasellüler bir bakteri olan *Mycobacterium tuberculosis*'in neden olduğu infeksiyonlarda immün defansda hücresele immünite ana rol oynar. Bununla uyumlu olarak, akciğer tüberkülozunda hastalık aktivitesi ve tedaviye dirençle korele bir şekilde NP üretilir ve tedavi kontrolünde fayda sağlayabilir (4). Ayrıca, NP konsantrasyonu ile eritrosit sedimentasyon hızı ve lökosit sayısı arasında belirgin korelasyon saptanmıştır. İzlem esnasında NP düzeylerinin, klinik değişiklikleri radyolojik incelemelerden daha hızlı yansıttığı bildirilmektedir (30).

*Mycobacterium leprae*'nin neden olduğu leprada da hücresele immün yanıtın aktive olması ile NP üretimi artar ve tüberküloid ve lepramatöz lepralı hastaların %75'de artmış üriner NP ekskresyonu görülür (4).

Brusellozis'li hastalarda NP düzeyi yüksek olarak belirlenmiş ve 30 gün sonra NP yüksekliğinin devam etmesinin hastalığın kronikleştiğinin erken bir göstergesi olabileceği görüşüne varılmıştır (31).

## **B. VİRAL İNFEKSİYONLAR**

Neopterin düzeyleri bakteriyel infeksiyonlarda olduğu kadar, viral infeksiyonlarda da (ör: HIV, Sitomegalovirüs (CMV), HBV ve HCV infeksiyonlarında) artar (1,32). Akut viral infeksiyon süresince NP düzeylerinde güçlü artış gözlenir ve bu artış hastalık aktivitesi ile koreledir. Artış akut viral hepatit, Epstein-Barr virüs (EBV) infeksiyonu, kızamık, kabakulak, rubella ve influenza infeksiyonlarında da görülebilir (4, 20).

Vücut sıvılarında yükselmiş NP düzeyleri inkübasyon periyodunun bitiminde klinik semptomlar başlamadan önce saptanır ve klinik semptomların başlamasıyla birlikte belirgin bir artış yapar. En yüksek NP düzeyleri virüse karşı spesifik antikor tespitinden hemen önce bulunur, bu da NP üretiminde artışın başlamasından iki-dört hafta sonradır. Konvelesan dönemde nötralizan antikorların ortaya çıkışından sonra azalarak normale döndüğü görülmektedir (33). Serokonversiyon döneminde NP seviyeleri azalır ve eğer immün sistem infeksiyon ajanı ile başarılı bir şekilde mücadele ederse normale döner (4).

Kazanılmış immün yetmezlik sendromlu (AIDS) hastalarda ve AIDS'in prodromal safhası olan lenfadenopati sendromlu hastalarda NP konsantrasyonu dramatik olarak yükselmekte ve hatta

asemptomatik seropozitif hastalarda bile yüksek NP düzeyleri saptanmaktadır (8). İlginç olarak hastalığın çok erken döneminde, henüz HIV antikoları saptanmadan birkaç hafta önce de serum NP düzeyi çok yüksek değerlere ulaşmaktadır. Bu bulgu da anti-HIV negatif olan ancak risk grubundaki kişilerin NP düzeyi ile izlenebileceğini ortaya koymaktadır (34).

Pulmoner tüberkülozda serum ve idrarda NP konsantrasyonları artmıştır, hastalık aktivitesi ve tedaviye cevabı değerlendirilmede kullanılabilir. Benzer olarak, aktif lepralı hastalarda serum NP düzeylerinde yükselme gözlenebilir ve immünsupresif tedavi süresince azalır (1).

Ebstein-Barr virüs ve CMV tarafından oluşturulan enfeksiyöz mononükleozisli hastalarda yüksek serum NP konsantrasyonları bildirilmiştir (8,35). Küçük çocuklarda primer su çiçeği infeksiyonun dramatik şekilde yükselen NP konsantrasyonuyla ilişkili olduğu ve artış düzeylerin tipik olarak yeni lezyonların sonlanmasıyla saptandığı bildirilmektedir. Daha sonraki dönemde NP düzeyinde karakteristik olarak hızlı bir azalma gözlenmektedir (35).

### **C. NEOPTERİN VE HEPATİT**

Neopterin düzeyleri akut ve kronik viral hepatitli (hepatit A, B ve C) hastaların % 90'ından fazlasında yükselmiş olarak saptanır ancak bu artış mononükleozisli hastalardaki kadar fazla değildir (20). Neopterin düzeyleri HCV infeksiyonunda da artar fakat IFN-alfa tedavisi süresince azalır. Hepatit C virüs infeksiyonunda NP düzeyinin viral yük ile korelasyon gösterdiği ve HCV-RNA saptanan hastalardaki NP konsantrasyonlarının, IFN- $\alpha$  tedavisiyle virus eradikasyonu sağlanan hastalara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (18). Kronik hepatit C'li hastalara rekombinan insan interlekin (IL)-12 verildikten sonra serum NP düzeyleri artmıştır (1,36), bu artış IL -12'nin T helper-1 hücre diferensiasyonunu arttırması ve sonucunda da IFN-gama üretiminin artışı ile ilişkilidir (1). Kronik hepatit B'li hastalarda ise, interferon tedavisi sırasında serum veya idrar NP ölçümlerinin hücrel immüniteyi değerlendirmede belirleyici olarak kullanılabileceği ileri sürülmüş ve serum NP düzeylerinin serum DNA polimeraz aktivitesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (37). Hepatosellüler kanser ve sirozlu hastalar ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı çalışmalarda, serum ve idrar NP düzeylerinin HSK ve sirozlu hastalarda kontrol grubundan yüksek olduğu belirlenmiştir (38). Klinik olarak sağlıklı hepatit B virüs yüzey antijeni (HBsAg) taşıyıcılarında ise genellikle normal NP düzeyleri saptanmaktadır (20).



## **D. PARAZİTER ENFEKSİYONLAR**

Akut malarya ve şistozomiazis gibi paraziter infeksiyonlarda NP düzeylerinin arttığı saptanmıştır. (1,4)

## **E. BAKTERİYEL VE VİRAL ENFEKSİYONLARIN AYIRIMI**

Akut bakteriyel infeksiyonlarda humoral immün cevabın daha baskın olması nedeniyle genellikle NP üretimi yavaştır. Neopterin, genellikle viral infeksiyonlar sırasında bakteriyel infeksiyonlara göre serumda önemli ölçüde yüksek konsantrasyonlarda saptanmaktadır. Ancak bakteriyel üriner sistem infeksiyonlarında ve kronik bakteriyel infeksiyonlarda da, viral infeksiyonlardaki kadar yüksek düzeylere ulaşabilir (4). Bakteriyel pnömonili hastalarda NP düzeyi ile eritrosit sedimentasyon hızı arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Yapılan multivaryant analizlerde, bakteriyel ve viral infeksiyonların akut dönemlerinin ayırt edilmesinde NP konsantrasyonunun, en az lökosit sayısı ve eritrosit sedimentasyon hızı kadar önemli bir belirleyici değeri olduğu saptanmıştır (4).

## **4.2. KRONİK HEPATİT B**

### **4.2.1. Giriş ve Tarihçe**

Kronik hepatit B ve kronik hepatit C, kronik karaciğer hastalıklarının dünyadaki en yaygın nedenleridir (39). Dünya genelinde 2 milyardan fazla kişi HBV ile enfektedir ve bunlardan 350-400 milyondan fazla sayıda kişide KHB gelişmektedir (40,41). Hepatit B virüs infeksiyonu halen ülkemizde ve dünyada yaygın olarak görülmekte olup kronikleşen viral hastalıkların başında gelmektedir. Etkili bir aşısı olan HBV infeksiyonu yüksek morbidite ve mortaliteye neden olması nedeniyle önemli bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir (40,42).

### **4.2.2. Virolojik Özellikler**

Hepatit B virüsü, hepadnaviridae ailesinden orthohepadnavirüs genusundandır. 42 nm çapında, sferik biçimde, çift kılıflı, küçük sirküler DNA genomuna sahip zarflı bir virüstür. Karaciğerde replike olup hepatik disfonksiyona sebep olur. Konak hücreden kazanılmış olan lipid zarf üzerinde HBsAg bulunur (42). Hepatit B virüsü ile infekte hastaların kanında elektron mikroskopu ile üç ayrı viral partikül gösterilmiştir. Dane partikülü tam HBV vironu olup infeksiyözdür. Sferik partiküller ile filamentöz partiküller ise HBV yüzey antijeninin farklı formlarını içerirler ve infeksiyöz değildirler. Virüs replikasyonu sırasında fazla miktarda üretilen ve oldukça immünojenik olan bu partiküllere karşı nötralizan antikorlar sentezlenmektedir (43).

Hepatit B core antijen (HBcAg) nükleokapsitteki viral DNA'dan üretilen peptittir. HBcAg'den türeyen peptidler hepatosit yüzeyinde bulunur ve hücrel immun yanıtı indükleyerek infekte hücrelerin öldürülmesinde rol oynar (44).

Hepatit B virüs e antijeni (HBeAg) core geninden üretilen peptittir, aktif viral replikasyon ve infeksiyözitenin göstergesidir. HBcAg'nin sadece karaciğer dokusu içinde saptanmasına karşın HBeAg hücreden dışarı salınır (45). HBcAg ile çapraz immünoreaktivitesi nedeniyle, konak immün yanıtını virüsle infekte hücrelerden uzak tutma görevini üstlendiği düşünülmektedir. HBeAg sentezlenemeyen mutant virüslerle oluşan infeksiyonlarda daha ağır hepatik hasar görülmesi de bu şekilde açıklanabilir (44).

DNA polimeraz, aminoasit dizilimi ve fonksiyon açısından retroviral revers transkriptaz enzimine benzer. Her iki enzim de viral kor içinde aktivite gösterir (43).

X geni, viral replikasyon için önemli olan iki transkripsiyon aktivatörünü kodladığı düşünülen küçük bir gendir (46).

HBV DNA, aktif viral replikasyonun en iyi belirtecidir (47).

#### **4.2.3. Epidemiyoloji ve Bulaş Yolları**

Hepatit B virüs infeksiyonunun insidansı ve bulaş yolları dünya çapında popülasyona göre değişmektedir. Primer olarak infeksiyonun alındığı yaş ile ilişkilidir (43).

Hepatit B virüsü; temel olarak parenteral yolla, enfekte kan ve sıvılarla perkütan ve mukozal temas, taşıyıcı anneden bebeğe bulaş ve enfekte kişiyle cinsel ilişki ile bulaşmaktadır (43). Bu bulaş yollarının dışında aynı ev içinde, yakın yaşama koşullarında HBV bulaşması olmaktadır. Özellikle HBV taşıyıcılarının aile bireylerinde saptanan ve diğer bulaşma yollarının söz konusu olmadığı ortak yaşam koşullarının bulaşmaya neden olduğu düşünülmektedir (50).

Virüs insan vücudu dışında yedi günden uzun süre canlı kalabildiği için enfekte diş fırçası ve jiletler de bulaş kaynağı olabilir (49).

Çeşitli vücut sıvılarında HBsAg bulunmuştur. Plevra ve periton sıvılarında serumdaki kadar viryon bulunur. Tükrük ve semedeki virüs yükü serumdakine göre  $10^3$  kez daha azdır ancak tükrük ve semede sürekli infeksiyöz viryonlar bulunur. Endemik bölgelerde virüsün cilt çatlakları ve müköz membranlardan geçişi çocuklarda infeksiyona neden olabilir (48,49).

#### **4.2.4. Dünya’da HBV İnfeksiyonu**

Hepatit B virüs infeksiyonunun dünyadaki dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar nedeniyle dünya yüksek, orta ve düşük endemisite bölgelerine ayrılmıştır (43,48).

##### **1.Yüksek endemisite:**

HbsAg pozitifliği %8’in üzerindedir. Japonya ve Hindistan dışında kalan birçok Asya ülkesi, Amazon bölgesi, Alaska, Pasifik adaları ve Afrika’nın bazı bölgeleridir. Bu bölgelerde infeksiyonların hemen hemen hepsi perinatal dönemde veya erken çocukluk döneminde alınmıştır (43,51).

##### **2.Orta endemisite**

HbsAg prevalansı %1-8 arasındadır. Orta endemisite profili Orta ve Güney Avrupa, Hindistan, Kuzey Afrika, Japonya, Güney ve Orta Amerika, Orta Asya ve Türkiye’nin de içinde bulunduğu orta doğuda izlenmektedir (48,51). İnfeksiyon çoğunlukla çocukluk, ergenlik veya genç erişkinlik dönemlerinde alınmaktadır ve bu nedenle akut infeksiyon görülür (46, 51).

##### **3. Düşük endemisite**

HbsAg prevalansı %1'den azdır. Etken ile çoğunlukla erişkin dönemde karşılaşılır. Ancak perinatal ya da erken çocukluk dönemlerindeki bulaşma HBV taşıyıcılarına önemli ölçüde kaynaklık eder. Düşük endemisite profili Kuzey Amerika, Kuzey ve Batı Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda gibi gelişmiş ülkelerde görülmektedir (43, 48, 51).

#### 4.2.5. Patogenez

Hepatit B virüs infeksiyonunda karaciğer hasarının oluşmasında viral faktörlerden çok konak immün yanıtının rolü vardır (43). Araştırmalar, virüsün temizlenmesi ve karaciğer hasarının özgül immün yanıtlara bağlı olduğunu göstermektedir. Akut HBV infeksiyonunda CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtları görülmektedir. CD4+ T hücre yanıtları viral proteinlere karşı gelişmektedir (54). Hepatit B virüs spesifik CD4+ T hücreler aynı zamanda HBV- spesifik sitotoksik T hücreleri (CTL) aktive eder. Hepatit B virüsüne spesifik CTL'ler hem infeksiyon kontrolünden, hem de karaciğerde oluşan doku hasarından sorumludur. Virüsün temizlenemediği kronik infeksiyonlarda ise hastaların periferik kanlarında zayıf CD4+ T hücre yanıtı ve beraberinde zayıf CTL yanıtı vardır (43,52,55).

Hepatit B virüs infeksiyonu patogenezini incelemek amacıyla yapılan çalışmalarda virüsün temizlenmesinde sitotoksik hücrelerin yanında inflamatuvar sitokinlerin de rol aldığı gösterilmiştir. Özellikle TNF-alfa ve IFN-gama HBV'nin temizlenmesinde etkili olmaktadır (56). Sitokinler konak savunmasında viral replikasyonu baskılayarak direkt ve hangi tip immün yanıtın baskın olacağını belirleyerek indirekt rol oynarlar (52). Akut HBV infeksiyonunda güçlü poliklonal hücresel yanıt hastalık seyrini etkilemede önemlidir. Etkin immün yanıtın başlatılması için Tip 1 IFN salınımı gereklidir. Bunların etkisi ile HBV DNA düzeyleri düşürüldükten sonra doğal ve özgül immün yanıt hücreleri karaciğere göç eder ve bunu izleyerek hepatit gelişir. CD8+T lenfositlerin enfekte hepatositleri temizlemesi alanin amino transferaz (ALT) yükselmesi ile beraber görülür. Bunu izleyen dönemde antikor yanıtı gelişir, bellek hücreleri oluşarak reinfeksiyon ve reaktivasyon önlenir. Akut yanıtta yetersizlik olunca infeksiyon kronikleşir (57).

Akut HBV infeksiyonunu takiben kronikleşme erişkinlerin %5-10'unda görülür. HbsAg pozitif anneden doğan bebeklerde HBV temizlenmesi güçtür ve kronikleşme %95'i bulur. Yenidoğan dönemi sonrası, altı yaş altı çocuklarda taşıyıcılık oranı %30'lar civarında olup, sıklıkla sublinik veya hafif seyirli olmakla birlikte uzun dönemde siroz, karaciğer yetmezliği ve HSK gibi ciddi sonuçlar izlenebilmektedir (46).

İnsanlarda HBV infeksiyonunun seyri 4 ayrı dönemde incelenmektedir:

### **1-İmmüntoleran dönem:**

Esas olarak doğumda ya da erken çocuklukta alınan infeksiyonda ortaya çıkmaktadır. Muhtemelen konakçının immün sisteminin olgunlaşmaması sebebiyle yetersiz immün yanıt ya da intrauterin hayatta anneden geçen HBV antijenlerine karşı gelişen immün tolerans nedeniyle HBV ile infekte hepatositlere karşı yeterli immün yanıt gelişmemektedir. Bunun sonucunda HBV sürekli replike olur fakat yanıt olmadığı için karaciğerde nekroinflamasyon ve fibrozis gelişmez. Transaminaz değerleri normaldir. Bu dönem çok düşük spontan HBeAg serokonversiyonu ile birlikte 10-30 yıl sürmektedir (43, 58).

### **2-İmmünlirens Dönemi (HBeAg pozitif KHB):**

İmmün sistem matür hale geldikçe genellikle adölesan dönem veya erişkin yaşlarda HBV antijenlerine karşı yetersiz de olsa bir immün yanıt gelişir. İmmün aracılı hepatosellüler hasar oluşmaya başlar. İmmüntolerans fazından bu döneme geçiş genellikle yaşamın 2. ya da 3. dekadında olur. HBeAg varlığı, yüksek HBV DNA düzeyleri, transaminaz yüksekliği ve karaciğerde aktif inflamasyon ve bazen fibrozis bulguları vardır. Bu dönemde bazı hastalar tamamen asemptomatik olabilirken bazı hastalar semptomatik olarak akut hepatiti taklit eden ve hatta fulminan hepatik yetmezliğe kadar gidebilen hepatik ataklar geçirebilirler (58).

### **3-İnaktif HBsAg taşıyıcılığı:**

İmmün temizlenme döneminin sonunda infekte hücre kitlesinin ve virüs replikasyonunun azalması dolayısıyla immün cevabın azalması sonucunda transaminaz düzeyleri normal, viral replikasyonun az ve nekroinflamatuvar aktivitenin hafif olduğu döneme girilir. Serumda HBeAg kaybolur, anti-HBe ortaya çıkar. Bu evrede HBsAg muhtemelen, hepatosit genomunda entegre olan S geni nedeniyle bir süre daha pozitif bulunabilir. Hastaların çoğu yıllarca bu fazda devam eder (43, 58).

### **4.HBeAg Negatif KHB (Reaktivasyon dönemi):**

İnaktif döneme giren hastaların bir kısmında virüs replikasyonu ve karaciğerdeki hücre harabiyeti geri döner. Çocukluk çağında enfekte olanlarda ve Asya ve doğu Avrupa'da daha sıktır. Bu dönemde HBeAg(-), Anti HBe (+), tespit edilebilir HBV DNA düzeyleri, yükselmiş ALT seviyeleri ve karaciğerin devam eden nekroinflamasyonunun histolojik bulguları ile karakterizedir (58).

#### 4.2.6. Klinik Özellikler

Hepatit B virüsünün inkübasyon periyodu alınan virüs miktarına ve kişinin immünite durumuna bağlı olarak virüs ile karşılaşmayı izleyen 45-180 gün arasındadır (43). Hastalığın klinik özelliği oldukça değişkendir. Akut viral hepatitli genç ve erişkinlerin %50'sinde sarılık görülür. Diğer akut viral hepatitlerle ayırımı yapılamaz. Yorgunluk, halsizlik, grip-benzeri şikâyetler, bulantı-kusma ve anoreksi gibi semptomlar görülebilir. Fizik muayenede sarılık, hepatomegali saptanabilir veya normal olabilir. Vaskülit, immün kompleks nefriti, artrit, serum hastalığı benzeri hastalık ve poliarteritis nodoza gibi ekstrahepatik bulgular saptanabilir (46,59).

Kronik HBV enfeksiyonu genellikle asemptomatiktir. En önemli semptom yorgunluk ve halsizliktir. Beraberinde özellikle akut alevlenmelerde belirgin olmak üzere iştahsızlık, bulantı, üst karın bölgesinde rahatsızlık hissi, kas-eklem ağrıları görülebilir. Birçok hastada biyokimyasal testler normaldir (43).

Kronik HBV enfeksiyonlu kişilerde siroz ve primer HSK gelişme riski önemli ölçüde artmıştır. Bu hastalıkların gelişme riski, kronik enfeksiyonlu hastaların yaşına bağlı olarak değişiklik gösterir (43,60). Erişkin ve genç KHB enfeksiyonlu hastalarda siroz veya HSK gelişme oranı %15 iken, çocuk ve bebeklerde bu oran %25'dir. Hastada eşlik eden HIV enfeksiyonu, diyabet ve böbrek yetmezliği gibi başka kronik hastalığının olması hepatitin kronikleşme riskini artırmaktadır (61).

Kronik HBV enfeksiyonunda prognoz; aktif viral replikasyon ve karaciğer hasarının derecesi ile ilişkilidir. Kronik infekte olguların yarısında aktif viral replikasyon vardır ve serum aminotransferaz değerleri yüksektir. Bu olguların %15-20'sinde beş yıl içinde siroz gelişir. Kronik infekte olguların her yıl %7-20'sinde spontan HBeAg negatifleşmesi görülür. HBsAg'nin spontan kaybı ise daha nadirdir ve her yıl olguların %1-2'sinde görülür (43,62). Kronik Hepatit B enfeksiyonu olan hastalardan aminotransferazları ve karaciğer histolojisi normal olan grubunun prognozu daha iyidir. 'Sağlıklı taşıyıcı' olarak adlandırılan bu hastalarda immünolojik tolerans olduğu düşünülmektedir. HBeAg negatif olan ve aktif viral replikasyonu olmayan bu grup olgularda karaciğer hastalığının alevlenmesi

daha az sıklıkta olmakta, buna karşın HBsAg'nin spontan kaybı %15 gibi oranlara ulaşabilmektedir (43,63)

#### **4.2.7. Hepatit B Virüs İnfeksiyonu'nda Mikrobiyolojik Tanı**

Kronik HBV infeksiyonunun tanısı, serumda HBV infeksiyonunun serolojik ve virolojik göstergeleri ile karaciğer hastalığının biyokimyasal ve histolojik göstergelerinin birlikte değerlendirilmesi ile konulmaktadır (64).

##### **4.2.7.i. Serolojik Tanı Yöntemleri**

HBsAg, hastalık semptomları ortaya çıkmadan 3-5 hafta önce serumda saptanabilir düzeye ulaşır. İyileşen olgularda 2-6 ay içinde azalarak ortadan kaybolur. HBsAg ortadan kaybolduktan bir müddet sonra serumda anti-HBs ortaya çıkar ve hayat boyu saptanabilir. Akut HBV infeksiyonundan sonra HBsAg serumda 6 aydan uzun süre pozitif kalıyorsa hastalığın kronikleştiği düşünülür (65).

HBeAg, HBsAg'nin ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra ortaya çıkar, HBs Ag' den önce de kaybolur. HBeAg varlığı viral replikasyon ile ilişkilidir. HBeAg'nin ortadan kalkmasından kısa bir süre sonra anti-HBe ortaya çıkmaktadır. Bazı olgularda kısa bir süre HBeAg ve anti-HBe serumda birlikte pozitif bulunabilmektedir. Anti-HBe antikorlarının ortaya çıkışı viral replikasyonun azaldığını ve hastalığın iyileşmekte olduğunu gösterir. Ancak HBV DNA'nın prekor mutant suşlarının meydana getirdiği infeksiyon sırasında anti-HBe pozitifliğine rağmen aktif viral replikasyon devam eder (65).

Anti-HBc IgM infeksiyon başladıktan birkaç hafta sonra pik seviyelere ulaşır. Hastalığın başlangıcından 4-8 ay (bazen 12 ay) sonra serumda tespit edilemez. Anti-HBc IgM akut infeksiyon sırasında pencere döneminde (Anti-HBs ve HBsAg'nin saptanamadığı dönemde) infeksiyonun tek göstergesi olabilir. Diğer bir önemli özelliği de kronik infeksiyonun akut alevlenmeleri sırasında pozitifleşmesidir. Ancak bu pozitiflik kronik dönemde düşük titrede seyrederek. Anti-HBc IgG, Anti-HBc Ig M antikorlarının görülmesinden bir süre sonra ortaya çıkar ve yaşam boyu pozitif kalır (65).

#### 4.2.7.ii. Moleküler Tanı Yöntemleri

1980'li yıllardan itibaren serolojik yöntemlerin yanı sıra kronik hepatitlerde HBV DNA

bakılması zorunlu hale gelmiştir. HBV DNA; kalitatif ve kantitatif olarak polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile tayin edilebilir. HBV DNA kantitasyonu HBV replikasyonunun izlenmesi açısından önemlidir, bunun için sinyal ve hedef amplifikasyon temelli testler ve PZR temelli testler kullanılmaktadır. Sinyal amplifikasyon testlerinin dezavantajı düşük miktarlardaki HBV DNA'yı (<5000 kopya/ml) saptayamamasıdır. Hedef amplifikasyon testlerinin duyarlılığı çok yüksektir (<10 kopya/ml). Moleküler tanı konusunda en önemli gelişme HBV DNA testlerinin sensitivitesini arttıran real time PZR tekniğinin ortaya çıkması ile görülmüştür. Böylece kantitatif sonuçlar daha kısa sürede verilmekte ve farklı HBV genotipleri saptanabilmektedir (65).

Tablo 1. Hepatit B Virüs İnfeksiyonu İçin Kullanılan Tanımlar (58,66).

#### TANIMLAR

##### **Kronik hepatit B**

Hepatit B virüsünün varlığının ve karaciğerde nekroinflamatuvar aktivitenin 6 aydan fazla devam etmesi. HBV DNA'nın anlamlı düzeyde ölçülebilir olması gerekir ( $>10^4$  kopya/ml).

##### **İnaktif HBsAg taşıyıcılığı**

Hepatit B virüs infeksiyonu devam etmesine rağmen HBeAg negatif, transaminazların sürekli normal ve virus replikasyonunun önemsiz düzeyde olduğu durum. Karaciğerde önemli histopatolojik bozukluk yoktur.

##### **Hepatit B'nin akut alevlenmesi**

Kronik B hepatiti seyri sırasında transaminaz düzeyinin önceki düzeyin 2 katından fazla veya normalin 10 katından fazla artması

##### **Hepatit B'nin reaktivasyonu**

Önceden inaktif HBsAg taşıyıcısı olduğu ya da gerilemiş hepatit B'si olduğu bilinen kişide aktif nekrozun ve enflamatuvar karaciğer hastalığının yeniden ortaya çıkışı

##### **HBeAg'nin serokonversiyonu**



Önceden HBeAg pozitif ve anti-HBe negatif olan kişide, HBeAg'nin kaybolması ve anti-HBe'nin pozitifleşmesi. HBV DNA'nın önemsiz düzeylere düşmesi eşlik etmelidir.

#### **HBsAg serokonversiyonu**

HBsAg pozitif olan bir kişide HBsAg negatif, anti-HBs pozitif hale gelmesi

#### **4.2.8. Karaciğer Biyopsisi**

Karaciğer biyopsisinin amacı karaciğerde meydana gelen hasarın seviyesini belirlemek ve diğer karaciğer hastalığı etkenlerini dışlamaktır (66). Hepatik aktivite indeksi ilk kez Knodell tarafından 1981'de yayınlanmıştır. Karaciğer biyopsisinde daha objektif sonuçlar verilebilmesi amacıyla düzenlenmiş sayısal bir sistemdir. Bu sisteme göre periportal köprüleşme nekrozu, intralobüler dejenerasyon ve fokal nekroz, portal inflamasyon ve fibrozis değerlendirilir. İlk üçünün değerlendirilmesinden elde edilen sayısal değerlerin toplamı histolojik aktivite indeksi (HAI) olarak belirlenmiştir ve karaciğerdeki inflamasyonun şiddetini gösterir. Maksimum puan 18'dir. Fibrozis ise 0,1,2,3 ve 4 olarak değerlendirilir. Fibrozisin 4 olması sirozu gösterir (67).

#### **4.2.9. Kronik Hepatit B Tedavisi**

Kronik hepatit B infeksiyonu tedavisinin amaçları HBV replikasyonunun kalıcı olarak baskılanması ve karaciğer hastalığının hafifletilmesidir. Tedavide esas hedef ise sirozun, karaciğer yetmezliğinin ve HSK'nın önlenmesidir. Tedaviye alınan cevabın değerlendirilmesinde; serum ALT düzeylerinin normale dönmesi, serum HBV DNA düzeylerinde azalma, anti-HBe var ya da yokken HBeAg'nin kaybolması ve karaciğer histolojisinde düzelme dikkate alınmaktadır (66). Komplikasyonların gelişmesi yıllar sürdüğü için kronik hepatit B infeksiyonu tedavisinde viral replikasyonun inhibisyonu ve etkinliğini ortaya koymada karaciğer histolojisinde iyileşme gibi ara değerlendirmeler kullanılır. Kronik hepatit B infeksiyonu tedavisinde amaç ALT normalizasyonu, HBV DNA kaybı, HBeAg kaybı veya serokonversiyonu ve karaciğer histolojisinde iyileşmedir (68,69).

Günümüzde KHB tedavisinde kullanılan birçok ilaç vardır. Bunlar standart interferon, pegile-interferon, lamivudin, adefovir, entekavir ve tenofovirdir.

## 1) İnterferonlar (standart interferon, peg-interferon)

İnterferonlar KHB tedavisinde yıllardır kullanılmaktadır. Günümüzde pegile-interferonlar hem kullanım kolaylığı hem de etkinliğinin yüksek olması nedeniyle standart interferonlara tercih edilmektedir (70,71).

Başlıca anti-viral, immünmodülatör ve antiproliferatif etkileri vardır (68,72).

**Antiviral etki:** İnterferon'lar virüsün hücre içine girişini ve viral RNA ile protein sentezini inhibe ederler. İnterferon'lar hücre içinde antiviral etkisini, oligoadenil sentetaz, endonükleaz aktivasyonuna ve bazı hücre içi enzim konsantrasyonlarını arttırarak indüklerler. Özetle IFN viral infeksiyonu sınırlar, yayılmasını önler (74).

**İmmünmodülatör etki:** Hücrel immünite ve antikor sentezini düzenleme, antijenlerin ekspresyonu ve tanınmasını arttırma, NK hücre aktivitesini arttırma gibi çeşitli etkileri vardır (72,73). İnterferon, hepatosit hücre yüzeyinde Majör Histocompatibility Kompleks (MHC) klass I moleküllerini arttırarak infekte hepatositin yüzeyindeki virüs antijenlerinin sitotoksik T hücreleri tarafından tanınmasını ve infekte hepatositin yok edilmesini sağlar (73,74).

**Antiproliferatif etki:** İnterferon'lar normal hücrede reversibl, neoplazik hücrede irreversibl sitostaz yaparlar (73).

**2) Lamivudin:** Siklik bir nükleozid analogudur (75). 'Reverse transcriptase' enzimini bloke ederek DNA sentezini durdurur ve sonuçta viral replikasyon inhibe olur. Lamivudin ccc DNA'ya etkisiz olduğundan, serumda viral DNA'yı belirgin düzeyde eradike etmesine karşın karaciğerdeki viral genomu yok edememektedir (73).

**3) Adefovir dipivoksil:** Adenozin monofosfatın nükleotid analogu olan adefovirin ön ilacıdır. Hem ters transkriptaz hem de DNA polimeraz aktivitesini inhibe edebilir (75).

**4) Entekavir:** Reverse transkriptaz inhibitörü, siklopentil guanozin analogudur. Lamivudin ve adefovirden farklı olarak selektif HBV inhibitörüdür; HIV ve diğer DNA virüslerine etkili değildir (76).

**5) Tenofovir isoproksil fumarat:** Nükleotid analogudur. Hücre içerisinde tenofovire hidrolize olduktan sonra aktif tenofovir difosfata fosforillenir (66,76).

**6) Telbivudin (LdT):** Timidinin L deoksi modifikasyonu olan nükleozid analogu bir antiviraldir. Fosforilasyon sonrası, aktif formu HBV-DNA polimeraz tarafından sentezlenen DNA zincirine katılabilmek için timidin ile yarışır (75).

## **4.3. HEPATİT C**

### **4.3.1. Epidemiyoloji**

Hepatit C virüs infeksiyonu tüm dünyada yaygın ve önemli bir sağlık sorunudur. Dünya sağlık örgütü verilerine göre HCV infeksiyonunun prevalansı %3'dür ve tüm dünyada 210 milyon insanı etkilemektedir (77).

Hepatit C virüs infeksiyonunun dünyadaki dağılımı farklıdır. Afrika ve Asya ülkelerinde prevalans yüksek, Kuzey Amerika'nın endüstrileşmiş ülkeleri, Kuzey ve Batı Avrupa ile Avustralya'da ise prevalans daha düşüktür. Ülkemizde sağlıklı kişiler ya da kan donörlerinden yapılan seroprevalans çalışmaları anti-HCV pozitifliğinin %0.3-1.7 arasında değiştiğini göstermektedir (77,78)

### **4.3.2. Viroloji**

Hepatit C virüsü Filaviridae ailesi, Hepacivirüs cinsi içerisinde yer alan zarflı bir RNA virüsüdür. Viral genom pozitif sarmallı olup genom boyu yaklaşık 9400 nükleotid'tir. Hepatit C virüsü hepatosit dışında, periferik kanda mononükleer hücrelerde de bulunabilir ve bu hücrelerde replike olabilir (79,80).

### **4.3.3. Bulaş Yolları**

#### **A. Parenteral Bulaş**

1.Kan ve kan ürünleri transfüzyonu: Hepatit C virüsünün tarama yapılan kan örnekleriyle geçiş riski günümüzde 1/100.000'dir. Bu düşük orandaki bulaşın da nedeni muhtemelen donörde anti-HCV antikorları oluşmadan kan alınmasıdır (77).

2.Hemodiyaliz: Son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle periyodik hemodiyaliz programında olan hastalarda HCV infeksiyonu, kan donörleri ve aynı coğrafik bölgede yaşayan genel popülasyona göre oldukça yüksektir (80).

3.Organ transplantasyonu: Yapılan bazı çalışmalarda HCV infekte donörden böbrek, karaciğer ve kalp nakli yapılan hastaların transplantasyondan sonra %90-100'ünde hastalık geliştiği bildirilmektedir (77).

4.Nozokomiyal bulaş: Hospitalize hastalardaki HCV infeksiyon sıklığı daha yüksektir. Bu oran hastanın kaldığı servise göre değişmekle birlikte %2-20 arasındadır. Nozokomiyal bulaş yetersiz dezinfeksiyon ve kontamine aletlerin kullanımı sonucu olmaktadır (77).

5.İntravenöz ilaç bağımlılığı: Damar içi uyuşturucu bağımlılığına bağlı HCV infeksiyonu %80'lere varan oranlarla bütün dünyada yüksektir (78).

## **B. Nonparenteral Bulaş**

1.Anneden bebeğe geçiş: HCV ile infekte annelerden doğan bebeklerde perinatal bulaş oranı %2.7-8.4 arasındadır. Perinatal yolla en yüksek bulaş HIV ve HCV ile koinfeksiyonu olan annelerden doğan bebeklerde gözlenmektedir (79).

2.Cinsel yolla bulaş: HCV infeksiyonunun cinsel yolla geçişi oldukça düşük orandadır. Birden çok eşle cinsel ilişki bulaş riskini arttırmaktadır (77,79).

3.İntrafamilial bulaş: Aile içi bulaş özellikle virüsün orta derecede endemik olduğu bölgelerde bildirilmiştir. Prevalans, temas süresi ve indeks hastada infeksiyonun süresi ile yakından ilişkili bulunmuştur (80).

## **C. Diğer bulaş yolları**

1.Kan ve kanlı vücut sıvıları ile pek çok riskli perkütan bulaş yolu vardır. Bunlar kozmetik işlemler, dövme, "piercing", kuaför ve berberlerdeki işlemler, sünnet, akupunktur sayılabilir (79).

2.Sağlık personeli: Kontamine kesici delici aletler ile yaralanma sonrası HCV infeksiyon oranı sadece %5-10 oranındadır (77). Aynı zamanda enjektörden konjonktivaya kan sıçraması ile de HCV infeksiyonunun bulaştığı bildirilmiştir (80).

### **4.3.4. Patogenez**

Akut ve kronik HCV infeksiyonunda ortaya çıkan doku hasarından sorumlu mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır (78). Hepatit C virüsü, konak hücreleri için sitopatik etkili değildir. İmmün sistem, ortaya çıkan karaciğer hasarında önemli role sahiptir. Hepatit C virüsü ile infekte konakta doğal ve edinilmiş immünite ortaya çıksa da virüsü ortadan kaldırmaya yetmez. Hepatit C virüsü konağa girdikten sonra replikasyona devam eder ve kronik hastalıkta gözlenen düzeylere kısa sürede ulaşır. Doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemindeki problemler nedeni ile virüs kontrol altına alınamaz ve kronik hepatit gelişir (81).

### **Doğal İmmün Yanıt**

Hepatit C virüsü, doğal immün yanıtta çeşitli yollarla kurtulmaya çalışır. İlk olarak, HCV serin proteazı NS3/4A IFN üretimini baskılar. İkinci olarak E2 ve NS5A'nın spesifik sekansları protein kinazı inhibe eder. Böylece protein kinazın antiviral ve antiproliferatif özellikleri engellenmiş olur. Son olarak spesifik HCV proteinleri, NK hücrelerini inhibe eder (82).

### **Humoral İmmünite**

Patogeneizde humoral veya hücreli yanıtta hangisinin daha önemli olduğu net değildir. Hem insanlarda, hem de şempanzelerde daha önce HCV infeksiyonu geçiren olguların, başka HCV suşlarıyla infekte olabileceği gösterilmiştir (78).

Hepatit C virüsünün başlıca replikasyon alanı olan karaciğerde, doğal bağışıklık hücreleri bol miktarda bulunmaktadır (83). Virüsle infekte hücreler ve tümör hücreleri üzerinde sitotoksikite oluşturma özelliğine sahip NK hücreler intrahepatik lenfositlerin yaklaşık olarak 1/3'ünü oluşturmaktadır. Naturel killer hücreler, IFN  $\alpha/\beta$  tarafından aktive edilirler ve hedef hücreleri perforin aracılığı ile lizise uğratırlar. Bu hücreler ayrıca yüzeylerindeki immünglobülin reseptörleri aracılığı ile de stimüle edilebilir. Böylece bir yandan antikor bağımlı hücreli sitotoksikite oluştururken diğer yandan da aralarında IFN, TNF ve makrofaj enflamatuar protein-1- $\alpha$ 'nın da bulunduğu çok sayıda sitokin üretilmektedir (84).

Virüs antijenlerine karşı gelişen ilk antikor yanıtları, genellikle, NS3 ve kapsid (C) proteinlerini hedef alır. Daha sonra NS4 ve kılıf proteinlerine (E1 ve E2) karşı yanıtlar gelişir. Virüsün devam eden baskısıyla antikor yanıtları genişler ve kronik infeksiyonlu konakta tüm viral proteinler içerisindeki

epitoplara karşı antikorlar saptanabilir. Hem antikor özgüllüğü, hem de anti-HCV serokonversiyonunun zamanı bireylere göre değişebilir (85). Hem koruyucu bağışıklık hem de immünopatogenez açısından antikorların rolü iyi bilinmemektedir. Şempanzelerde yapılan çalışmalarda dolaşımda antikor varken homolog ya da heterolog HCV suşlarıyla yeni infeksiyonlar oluşabildiği gösterilmiştir (78). Hepatit C virüsünün konakta koruyucu bağışıklığın ortaya çıkmasına neden olmamasına rağmen, kronik HCV infeksiyonunda hasta serumlarında nötralizan antikorlar tespit edilebilir. Deneyler, bu nötralizan antikorların hedefinin tüm HCV genomu içinde en değişken bölge olan HVR-1 bölgesi olduğunu göstermiştir. Bu antikorların HCV infeksiyonunu önleyebildiği ya da en azından modülize edebildiği gösterilmiştir (78,86). Daha sonra yapılan çalışmalarda HVR-1 bölgesinin N terminal 16 aminoasidine karşı gelişen antikorların hastalığın iyileşmesinde rolü olduğu ve bu yanıtın, iyileşen akut hepatit C olgularında erken dönemde ortaya çıktığını gösteren kanıtlar elde edilmiştir (87). Diğer yandan, kronikleşen hastalarda antikorların, başlıca, HVR-1'in C terminusuna yönelik olduğu ve çapraz reaktivite gösterdikleri belirlenmiştir. Hepatit C virüsü ile infekte kişilerin serumlarında HVR-1'e karşı gelişen antikorlarla virüsün immün kompleksler oluşturduğuna yönelik kanıtlar elde edilmiştir. Kronik infeksiyon esnasında, HVR varyasyon kalıbının infeksiyonda önemli rolü olduğu düşünülmektedir (88).

Genellikle insanlarda kronik virüs infeksiyonlarında, virüs proteinlerine karşı gelişen antikorlar, başlıca, IgG1 ve IgG3 izotiplerini ve daha az miktarlarda da IgG2 ve IgG4 izotiplerini kapsarken; sadece HCV core proteini, IgG izotipinin genel paterni ile uyumludur. Diğer HCV proteinlerine karşı gelişen özgül antikorlar IgG1 izotipiyle sınırlıdır. Çok sayıda HVR-1 varyantıyla reaksiyon veren antikorun varlığı, insanlardaki infeksiyonlarda-HVR 1'e karşı gelişen antikorlarla infeksiyondan korunma arasında ilişki olmadığını düşündürmektedir (78).

## **Hücresel İmmünite**

İnfeksiyonun birinci haftasında yüksek titrelere çıkan HCV karşısında, HCV'ye özgün T hücreleri ve bu hücrelerin karaciğere gelmesi gecikir. Enfekte olan hastaların 5-9 hafta içinde kanında, 6-12 hafta içinde moleküler yöntemlerle karaciğerlerinde T hücre yanıtı tespit edilir (81,89). Hepatit C virüsünün kronikleşmesinden sorumlu en önemli faktör olarak kazanılmış yanıtındaki defekt olduğu düşünülmektedir. Bu defekt değişik mekanizmalarla oluşmaktadır. Bu mekanizmalar:

1.HCV proteinleri dendritik hücrelerin farklılaşmasını böylece fonksiyonunu bozar.

2.Yüksek replikasyon hızı nedeniyle virüs immün yanıtta kaçabilir. Birbirinden çok az farklılık gösteren virüs popülasyonu (quasispecies) virüse bu açıdan avantaj sağlar.

3.Hepatit C virüsüne özgü T hücrelerinin farklılaşması tam değildir ve fonksiyonlarında defektler vardır. CD8-T hücrelerindeki bu yetersizlik ön planda enfeksiyonun ilk evresindeki IL-2 eksikliğine bağlanmıştır. IL-2 lenf bezinde CD4-T hücreleri ve dendritik hücreler tarafından üretilir. Hepatit C virüs kor proteininin IFN- $\gamma$  ve IL-2 üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir (81).

#### 4.3.5. Klinik Şekiller

Hepatit C virüs enfeksiyonunun doğal seyri son derece farklıdır. Virus ile teması takiben olguların %15-45'inde spontan iyileşme gözlenirken, %55-85'inde kronik hepatit gelişmektedir (90). Beyaz ırk, genç yaşta enfeksiyona maruz kalma, bayan cinsiyet, akut enfeksiyon süresince sarılık gelişmemesi kronikleşme oranının düşük olması ile ilgili faktörlerdir. İmmünojenik yetmezliği olanlarda hepatit C'nin kronikleşme oranı fazladır. Çocuklarda ve adölesan dönemde enfeksiyonun spontan iyileşme oranı yaklaşık %40-45'tir. Bu olguların %2-4'ünde 20 yıl sonra siroz gelişir. Erişkinlerde ise virusun kaybolma oranı son derece düşüktür ve 20 yıl veya daha uzun sürede hastalığın siroza ilerleme oranı %20-30'dur. Siroz gelişen olgularda karaciğer dekompanasyon oranı yılda %2-5 ve HSK insidansı yılda %1-5'tir (91,92).

Akut hepatit C enfeksiyonunun inkübasyon süresi 1-30 hafta arasında olup, ortalama 6-8 haftadır (78). Olguların %70- 80'inde enfeksiyon asemptomatiktir ve bu nedenle tanı koymak zordur. Hafif semptomlar ve anikterik seyreden bu akut hastalık formu genellikle karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk veya serolojik testlerle tanımlanabilmektedir. Semptomatik olgularda (tüm olguların 1/3'ü) iştahsızlık, halsizlik, bulantı-kusma, kas ve eklem ağrıları, sağ üst kadranda hassasiyet gibi özgül olmayan bulgular ve sonrasında sarılık görülür. Bu klinik tablo ile diğer viral hepatitlerden ayrımı zordur. Serumda temas sonrası birkaç gün içinde HCV-RNA, 20-150. günler arasında özgül antikorlar saptanabilir. Karaciğer enzimleri virus alındıktan 2-8 hafta sonra artmaya başlar. Sekiz-onikinci haftalarda pik yapar ve genellikle dalgalanmalar ile seyreder. Akut hepatit C'de karaciğer enzim düzeyleri akut hepatit A ve B'ye göre daha düşüktür. Olguların %15-45'inde spontan iyileşme olurken, semptomatik ve ikterik olgularda viral klirens asemptomatik olgulardan daha yüksektir (78, 90, 93).

Hepatit C virüs ile infekte kişilerin %55-85'inde hepatit C enfeksiyonu kronikleşmektedir. Hepatit C virüs enfeksiyonu genellikle asemptomatik seyrettiği için ancak siroz ya da son dönem karaciğer

hastalığı geliştiğinde semptomlar ortaya çıkar. Kronik hepatit C'de en sık bildirilen semptom yorgunluktur. İştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı, kaşıntı, eklem ağrısı, bulantı gibi semptomlar da görülebilir. Serum ALT düzeyi genellikle normalin 3 katını aşmaz ve karakteristik olarak dalgalı seyir gösterir (78,90). Kronik HCV enfeksiyonunun en önemli sonucu hepatik fibrozis ve bunun sonucunda siroz ve HSK gelişmesidir. Kronik hepatit C'nin en iyi prognostik göstergesi karaciğer histolojisidir. Hafif nekroz ve inflamasyon, sınırlı fibrozisi olan hastaların prognozu oldukça iyidir; siroza ilerleme oranı düşüktür. Bunun yanında orta ya da şiddetli nekroinflamasyonu veya fibrozisi olan hastalarda 10-20 yıl sonra siroza ilerleme ihtimali yüksektir (90).

#### 4.3.6. Tanı

Hepatit C virüs enfeksiyonunun tanısında bugün için kullanılan en pratik yöntem kanda ELISA yöntemi ile Anti-HCV antikorlarının belirlenmesidir. Oluşan antikorlar HCV enfeksiyonunu gösterir. Bu testler 1990'lı yılların başından itibaren kullanılmaktadır ve 3 kuşak ELISA testi geliştirilmiştir. Günümüzde anti-HCV taramalarında 2. ve 3. kuşak ELISA ve rekombinan immunoblot (RIBA) testleri kullanılmaktadır. Üçüncü kuşak ELISA testlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü ikinci kuşak testlerden daha yüksek olup %97-99'dur. Ayrıca serokonversiyonu daha kısa sürede saptarlar. İmmünesüpresif kişilerde, HIV enfeksiyonu olanlarda, hemodiyaliz hastalarında kanda antikor saptanmayabilir. Hepatit C prevalansının düşük olduğu toplumlarda ise yalancı anti-HCV pozitiflik oranı yüksektir (78,90). Ayrıca otoimmün hastalığı olanlarda, kronik HCV enfeksiyonu olan anneden doğan bebeklerde de yalancı anti-HCV pozitifliği olabilir. Böyle durumlarda RIBA testleri ile doğrulama yapılması önerilmektedir. Tedavi olan ya da olmayan hastalarda tedaviye cevap ne olursa olsun Anti-HCV antikorları kaybolmaz. Bu nedenle tekrar test yapılmasına gerek yoktur (94).

Diğer bir tanı yöntemi moleküler tekniklerle HCV-RNA'nın tespit edilmesidir. Hepatit C virüs enfeksiyonu tanısında HCV-RNA tayini altın standart yöntemdir. Akut hepatit C'de, aminotransferazların yükselmesinden ve anti-HCV pozitifleşmesinden önce serumda HCV-RNA tespit edilebilir (78).

Klinikte HCV-RNA, akut enfeksiyonda serokonversiyon öncesinde tanı koymada, antikor oluşturamayan kronik hepatitli hastaların tanısında, yenidoğan enfeksiyonlarının tanısında, antikor pozitif hastalarda vireminin araştırılmasında, anti-HCV antikor testlerinde yalancı pozitifliklere neden olan otoimmün özellikli kronik hepatitli hastaların değerlendirilmesinde ve antiviral tedavinin izleminde kullanılmaktadır (78,90).



HCV-RNA tespitinde kalitatif ve kantitatif yöntemler kullanılır. Kalitatif yöntemlerde HCV-RNA, PZR gibi amplifikasyon yöntemleri ya da transkripsiyon aracılı amplifikasyon (TMA) yöntemleri ile araştırılabilir. FDA tarafından onaylanmış iki PZR testi mevcuttur; Amplicor 2. Versiyon ve Cobas Amplicor 2.versiyon (95). FDA'nın kabul ettiği diğer bir test de TMA teknolojisi kullanılan Versant HCV RNA Qualitative Assay'dir (90). Kalitatif testler ile 50 IU/ml ve altındaki viral yük tespit edilebilir. Duyarlılığı kantitatif testlerden daha fazladır. Kalitatif PCR, özellikle transaminazların normal olduğu durumlarda, karaciğer hastalığına yol açabilecek diğer nedenlerin ve HIV enfeksiyonu gibi immünsüpresyonun varlığında veya antikorun henüz oluşmadığı akut hepatit C olgularında yararlıdır (94). Kantitatif yöntemlerde, HCV-RNA düzeylerini belirlemek için kullanılacak testler hedef amplifikasyonuna (PZR, TMA) veya sinyal amplifikasyonuna 'branched DNA' dayalı testlerdir. Kantitatif HCV-RNA tayini yapan lisans almış testlerden başlıcaları Versant HCV RNA version 3, Amplicor HCV Monitor Test version 2 ve Quantiplex HCV RNA version 2'dir. Standardizasyonu sağlamak amacıyla viral yükün uluslararası ünite (IU) olarak verilmesi önerilmektedir (90).

Viral yük hastalığın şiddetini ve prognozunu göstermede güvenli bir belirleyici değildir. Ancak viral yükün bilinmesi antiviral tedaviye cevabın izlenmesinde yararlıdır. Yüksek viral yükü olanlarda relaps daha yüksek oranda bildirilmektedir (90,94).

Hepatit C virüsünün 6 genotipi mevcuttur. Genotipin belirlenmesi enfeksiyonun gidişi hakkında kesin bir karar oluşturmasa da tedaviye cevabın tahmininde yararlı olmaktadır ve tedavi süresinin belirlenmesinde de önem taşır. HCV genotiplerinin belirlenmesinde referans metot, moleküler yöntemlerle genomun sekans analizidir. Bu teknik subtiplere ayırmanın gerekli olduğu moleküler epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmaktadır. Günümüzde direkt sekans analizi ile genotip tayini yapan çeşitli ticari kitler kullanılmaktadır (90,95).

#### **4.3.7. Karaciğer Biyopsisi**

Kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastaların ilk değerlendirmesinde genellikle karaciğer biyopsisi önerilir. Fibrozis ve nekroinflamasyonun şiddetinin belirlenmesinde altın standart yöntemdir (94). Diğer hepatit etkenlerinin ekarte edilmesinde de önemlidir. Karaciğerdeki fibrozis ve nekroinflamasyon düzeyi çeşitli skora sistemleriyle derecelendirilmiştir. Bunlardan Metavir skora sistemi ve Ishak derecelendirme sistemleri en fazla kullanılır. Fibrozis derecesinin belirlenmesi tedavi açısından önemlidir (90, 95).

#### 4.3.8. Tedavi

Kronik hepatit C tedavisinde ana hedef hepatit C nedenli ölümleri, dekompanze siroz ve HSK gelişimini önlemektir. İlk kez 1990 yılında 'IFN monoterapisi' ile başlanan tedavilerden sonra, 1998 yılında 'IFN ve ribavirin kombine tedavisi' yanıtı daha etkili bulunarak kombinasyon tedavisine geçilmiştir (96).

Günümüzde kronik hepatit C tedavisinde IFN ve ribavirin kombinasyonu standart tedavi olarak uygulanmaktadır. Bunun istisnası kronik böbrek hastalığı gibi nedenlerle ribavirine karşı kontrendikasyon bulunmasıdır. Tedavi süresi ve tedavi yanıtı genotipe bağlı olarak değişmektedir (96). Tedavi süresi için "12. hafta yanıt kuralı" kullanılmaktadır. Tedavinin 12. haftasında HCV RNA negatifleşmesi veya en az iki log düşmesi "erken viral yanıt" olarak değerlendirilir. Tedavinin 12. haftasında yanıt alınan hastalarda tedavi süresi genotip 1 hastalarında 48 haftaya, genotip 2 ve 3 hastalarında 24 haftaya tamamlanmalıdır (97). Onikinci haftada PCR ile HCV RNA negatifleşmemiş fakat 2 log düşmüş hastalarda da tedaviye devam edilerek 24. haftada tekrar HCV RNA bakılır. Yirmidördüncü haftada HCV RNA hala pozitif ise hastada kalıcı yanıt beklenmemektedir. Tedavinin onikinci haftasında HCV RNA iki log düşen hastaların tedavinin 24. haftasında HCV RNA negatifleştiyse genotip 1 hastalarında tedavi 48 haftaya tamamlanır. Genotipe bağlı olarak 24 veya 48. hafta sonunda HCV RNA düzeyi halen negatif olan hastalar "tedavi sonu yanıt" elde edilen hasta grubunu oluşturur. Tedavi sonu yanıt elde edilen bu hasta grubunda tedavi kesildikten 24 hafta sonra yine HCV RNA düzeyine bakılır ve HCV RNA hala negatif ise hastalarda "kalıcı viral yanıt" varlığı düşünülür (96,98).

Günümüzde kullanılan peginterferon molekülleri ( $\alpha$ -2a ve  $\alpha$ -2b) iki ticari firma tarafından üretilmektedir. Peg interferon  $\alpha$ -2a dozu 180 $\mu$ g/hafta olup, hastaya göre ayarlanmaktadır. Kombinasyon tedavisinde ribavirin dozu genotip 1 için 1000mg/gün(<75 kg) veya 1200 mg/gün (>75 kg) önerilmektedir. Genotip 2 ve 3 hastalar için ribavirin dozu sabit 800 mg/gün'dür. Peg interferon  $\alpha$ -2b dozu 1.5 $\mu$ g/kg/hafta ve 800-1000 mg/gün ribavirin dozu ile kombinasyon tedavisi önerilmektedir (96).

## **5. MATERYAL-METOT**

Bu alışmaya, Ekim 2008-Aralık 2009 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kliniđi'ne başvuran ve klinik, laboratuvar ve histopatolojik olarak kronik hepatit B tanısı konulan 49 olgu (28 erkek, 21 kadın), kronik hepatit C tanısı konulan 30 olgu (13 erkek, 17 kadın) ve kontrol grubu olarak 72 sağlıklı birey (34 erkek, 38 kadın) dahil edildi.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, vücut kitle indeksi, sağlık güvencesi, adres ve telefonları, bulaş yolları, komorbid hastalığı olup olmadığı, karaciğer biyopsi sonuçları, biyokimyasal ve virolojik test sonuçları ve tedavi protokolleri hasta izlem formuna kaydedildi.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

Hastaların: 1.Alkolik karaciğer hastalığı olması

2.Otoimmün hepatit olması

3.Hepatit C, hepatit B, HIV, hepatit D koinfeksiyonu olması

4.Hepatosellüler karsinomu olması

5.Malignitesi olması

6.İmmünsüpresif durumu olması

7.Siroz ile uyumlu fizik muayene ve laboratuvar bulguları olması

Kontrol grubuna viral hepatit markerları negatif, karaciğer enzimleri normal, alkol ve hepatotoksik ilaç kullanımı olmayan 72 sağlıklı birey alındı.

Kronik hepatit B'li hastalarda HBV DNA düzeyi yüksek ve/veya ALT düzeyi normal olan hastalarda IFN tedavisine yanıt düşük olduğu için bu hastalara oral nükleoz(t)id analogları verilirken, diğer hastalara IFN tedavisi verildi. Kronik hepatit C'li hastalara IFN+ribavirin tedavisi verildi. Tedaviye yanıtızsızlık virolojik ve/veya biyokimyasal cevap alınıp alınmamasına göre değerlendirildi.

Çalışma için etik kurul onayı alındı. Serum örnekleri çalışmaya dahil olan hastalardan interferon ve/veya antiviral tedavi başlangıcı ve bitiminde, tedavi almayan hastalar ve kontrol grubundaki sağlıklı bireylerden ise başvuru sırasında alındı. Alınan 10 ml kan örnekleri 5000 devirde 3 dakika çevrilerek serumları ayrıldı. Serum örnekleri -80°C'de dondurularak saklandı. Numunelerin toplanması ve saklanması aşamalarında ışıktan korundu. Çalışmada hemolizli serum örnekleri çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca bu hastalardan alınan kan örneklerinden SGOT, SGPT, albümin ve tam kan sayımı Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında, HBsAg, HBeAg, AntiHBe, anti HCV, testleri Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD laboratuvarında Architect i2000SR cihazında makroELISA yöntemi ile çalışıldı. çalışıldı. HBV DNA ve HCV RNA testleri Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Moleküler Laboratuvarında B10-RAD İQ5 Multicolor Real Time PCR Detection System cihazı ile çalışıldı.

Hastaların serum örneklerinde NP düzeyi ölçümü Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında Biotek marka ELISA cihazında Brahms marka ELISA kiti kullanılarak yapıldı. Kitin normal değeri aralığı  $5.4 \pm 2.3$  nmol/L idi.

Veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)13.0 paket programına girildi. İkili grupların analizinde ki- kare ve bağımsız gruplarda T Testi, evre ile karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis varyans analizi, sonrasında Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi yapıldı. Korelasyonların değerlendirilmesinde Pearson ve Spearman korelasyon analizleri kullanıldı.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 6. BULGULAR

Bu çalışmada 79 hasta, 72 kontrol grubu olmak üzere toplam 151 olgu değerlendirilmiştir. Kırk dokuz kronik hepatit B'li olgunun 21'i kadın, 28'i erkek olup yaş aralığı 18-64 olarak saptanmıştır. Otuz kronik hepatit C'li olgunun 17'si kadın, 13'ü erkek olup yaş aralığı 37-75 olarak belirlenmiştir. Kontrol grubu 38'i kadın, 34'ü erkek olan toplam 72 sağlıklı bireyden oluşmuştur ve yaş aralığı 28-54 olarak tespit edilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Gruplara Göre Yaş Dağılımı

	KHB	KHC	Kontrol
Hasta Sayısı	49	30	72
Cinsiyet(K/E)	21/28	17/13	38/34
Yaş ortalaması	36.7±13.1	58.5±9.4	41.1±13.6

Yapılan istatistiki değerlendirmede kronik hepatit B'li hastalarda hasta yaşı arttıkça serum neopterin düzeylerinin arttığı görüldü; pozitif korelasyon saptandı ( $p=0.014$ , Pearson korelasyon katsayısı= 0.34). Hastalar yaşlarına göre gruplandırıldı. 18-27 yaş arası ortalama NP düzeyleri ile 48-57 yaş arası ortalama NP düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p=0.005$ ). Diğer gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında ortalama NP düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4).

Tablo 4. Kronik Hepatit B'li Hastaların Yaş Gruplarına Göre Ortalama Neopterin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Yaş grupları	Hasta sayısı	Ortalama NP düzeyleri (nmol/L)	p değeri
Grup 1→18-27	18	8.15±1.61	*p=0,005
Grup 2→28-37	8	11.35±3.67	
Grup 3→38-47	8	9.92±3.79	
Grup 4→48-57	13	11.49±3.87	
Grup 5→58-67	2	12.10±5.20	

\*18-27 yaş arası ortalama NP düzeyleri ile 48-57 yaş arası ortalama NP düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptandı.

Kronik hepatit C'li hasta grubunda da benzer şekilde hasta yaşı arttıkça serum neopterin düzeylerinin arttığı görüldü, pozitif korelasyon saptandı (p=0.049, Pearson korelasyon katsayısı= 0.36). Hastalar yaşlarına göre gruplandırıldı. Tüm yaş gruplarının ortalama NP düzeylerinin farklı olduğu görüldü (p=0.000)( Tablo 5).

Tablo 5. Kronik Hepatit C'li Hastaların Yaş Gruplarına Göre Ortalama Neopterin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Yaş grupları	Hasta sayısı	Ortalama NP düzeyleri (nmol/L)	p değeri
Grup1→35-44	3	39.66±3.78	0.000
Grup2→45-54	7	51.85±2.26	
Grup 3→55-64	10	59.4±3.43	
Grup 4→65yaş ve üzeri	10	68.0±4.02	

Kronik hepatit B ve kronik hepatit C'li hastalarda cinsiyet ile serum neopterin düzeyleri arasında istatistiki olarak ilişki saptanmadı (p>0.05).

Kronik hepatit B'li hastalarda neopterin düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptandı (  $p=0.001$ ) (Tablo 6).

Tablo 6. Kronik Hepatit B'li Hastalar ile Kontrol Grubunun Başlangıç Neopterin Düzeylerinin Karşılaştırılması

	KHB (n=49)	Kontrol (n=72)	p değeri
Neopterin (nmol/L)	10.02±3.418	8.10±2.805	0.001

Kronik hepatit C'li hastalarda da kronik hepatit B'li hastalara benzer şekilde neopterin düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptandı (  $p=0.001$ ) (Tablo 7).

Tablo 7. Kronik Hepatit C'li Hastalar ile Kontrol Grubunun Başlangıç Neopterin Düzeylerinin Karşılaştırılması

	KHC (n=30)	Kontrol (n=72)	p değeri
Neopterin (nmol/L)	11.77±5.060	8.10±2.805	0.001

Kronik hepatit B'li hastalarda evre ile serum neopterin düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptanmadı (  $p>0.05$ ) (Tablo 8).

Tablo 8. Kronik Hepatit B'li Hastalarda Evrelere Göre Serum Neopterin Değerleri

Evre (n=49)	1 (n=13)	2 (n=29)	3 (n=5)	4(n=1)	5 (n=1)
Neopterin	8.74±2.85	10.23±3.74	10.55±1.59	15.78	11.68



(nmol/L)					
----------	--	--	--	--	--

Kronik hepatit C'li hastalarda da evre ile serum neopterin düzeyleri arasında ilişki saptanmadı ( $p=0.69$ ) (Tablo 9).

Tablo 9. Kronik Hepatit C'li Hastalarda Evre ile Serum Neopterin Değerlerinin Karşılaştırılması

Evre (n=30)	1 (n=3)	2 (n=10)	3 (n=9)	4(n=5)	5 (n=3)	p değeri
Neopterin (nmol/L)	8.98±0.78	13.02±6.42	10.32±2.34	12.23±4.50	13.94±9.26	>0.05

Kronik hepatit B'li hastalarda HAİ ile serum neopterin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı ( $p=0.036$ , Spierman korelasyon katsayısı=0.3). Kronik hepatit C'li hastalarda HAİ ile serum neopterin düzeyleri arasında da ilişki saptanmadı ( $p=0.47$ ) (Tablo 10).

Tablo 10. Kronik Hepatit B ve Kronik Hepatit C'li Hastaların HAİ Değeri ve Serum Neopterin Değerleri Ortalamaları

	KHB (n=49)	KHC (n=30)
HAİ ortanca	8 (min:3, max:16)	8 (min:4, max:16)
Neopterin (nmol/L)	10.02±3.418	11.77±5.060
p değeri	0.036	>0.05

Yapılan istatistiksel analizde her iki hasta grubunda da AST, ALT, trombosit sayısı, HBV DNA ve HCV RNA düzeyleri ile serum neopterin düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Kronik hepatit B'li hastalarda serum albümin değerleri ile serum neopterin seviyeleri arasında korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ). Kronik hepatit C'li hastalarda serum neopterin düzeyleri arttıkça serum albümin düzeylerinin azaldığı görüldü; negatif korelasyon saptandı (Pearson korelasyon katsayısı= -0.462,  $p=0.010$ ). Her iki gruptaki hastaların ortalama AST, ALT, platelet, albümin, HBV DNA ve HCV RNA değerleri tablo 11'da verilmiştir.

Tablo 11. Hastaların Ortalama AST, ALT, Trombosit Sayısı, Albümin, HBV DNA, HCV RNA Değerleri

	KHB	KHC
AST (u/L)	57.63±37.07	58.80±30.41
ALT (u/L)	89.80±76.76	67.23±43.53
Albümin (mg/dl)	4.13±0.33	4.01±0.33
Platelet (10 e3/UL)	232.45±62.66	183.17±57.15
HBVDNA/HCVRNA(copy/ml)	1866677.67±3487797.57	1611895.83±1618981.56

Kronik hepatit B ve kronik hepatit C'li hastaların serum NP düzeyleri karşılaştırıldığında kronik hepatit C'li hastalarda serum NP düzeyleri daha yüksekti fakat bu yükseklik istatistiki olarak anlamlı değildi ( $p=0.070$ ) (Tablo 12).

Tablo 12. Kronik hepatit B ve Kronik Hepatit C'li Hastaların Başlangıç Neopterin Düzeylerinin Karşılaştırılması

	KHB (n=49)	KHC (n=30)	p değeri
Neopterin (nmol/L)	10.02±3.418	11.77±5.060	0.070

Kronik hepatit B'li 49 hastadan 17 hastaya tedavi verilmedi. Yirmiiki hastaya IFN tedavisi verildi. İnterferon tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama serum NP düzeyleri karşılaştırıldığında tedavi sonrası NP düzeyleri daha yüksek saptandı. Bu yükseklik istatistiki olarak anlamlı idi ( $p=0.001$ ) (Tablo 13). Hastalar tedaviye yanıt durumlarına göre iki gruba ayrıldı. İnterferon tedavisi alan 6 hastada virolojik ve /veya biyokimyasal yanıtızsızlık nedeniyle tedaviye yanıtızsız kabul edildi, 16 hastada tedavi sonu yanıt elde edildi. Bu hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum NP düzeyleri karşılaştırıldı. Tedavi sonu yanıt elde edilen grupta tedavi sonrası serum NP düzeyleri tedavi öncesi serum NP düzeylerine göre yüksek saptandı ve bu yükseklik istatistiki olarak anlamlı idi ( $p=0.001$ ). Tedaviye yanıt vermeyen grupta ise tedavi öncesi ve sonrası serum NP düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ )(Tablo 14).

Tablo 13. İnterferon Tedavisi Alan KHB'li Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortalama Neopterin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Verilen Tedavi	Tedavi öncesi ortalama NP düzeyleri (nmol/L)	Tedavi sonrası ortalama NP düzeyleri (nmol/L)	P değeri
İnterferon (KHB)	10.47±3.46	15.86±5.83	0.001

Tablo 14. Tedaviye Yanıt Veren ve Vermeyen Hasta Gruplarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Serum NP Düzeylerinin Karşılaştırılması

Verilen Tedavi(IFN) (n=22)	Tedavi öncesi ortalama NP düzeyleri (nmol/L)	Tedavi sonrası ortalama NP düzeyleri (nmol/L)	P değeri
Tedavi sonu yanıt elde edilen (n=16)	10.67±3.87	16.87±5.33	0.001
Tedaviye yanıt	9.92±2.21	13.15±6.73	>0.05

vermeyenler (n=6)			
-------------------	--	--	--

Kronik Hepatit C'li 30 hastadan 7 hastaya 65 yaş üzerinde olmaları veya AST, ALT değerleri normal, evrelerinin düşük olmasından dolayı tedavi verilmedi. Kalan 23 hastaya IFN+ribavirin tedavisi verildi. İnterferon+ribavirin tedavisi verilen hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama serum NP düzeyleri karşılaştırıldı. Tedavi sonrası NP düzeyleri daha yüksek saptandı. Bu yükseklik istatistiki olarak anlamlı idi ( $p=0.001$ ) (Tablo 15). Hastalar tedaviye verdikleri yanıtı göre iki gruba ayrıldı. Tedavi verilen 14 hastada tedavi sonu yanıtı elde edilirken, 9 hasta virolojik ve/veya biyokimyasal yanıtızsızlık nedeniyle tedaviye yanıtızsız olarak kabul edildi. Tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum NP düzeyleri karşılaştırıldı. Tedaviye yanıt veren hasta grubunda tedavi sonrası serum NP düzeyleri tedavi öncesi serum NP düzeylerinden anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p=0.003$ ). Tedaviye yanıt vermeyen hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası NP düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 16).

Tablo 15. İnterferon+Ribavirin Tedavisi Alan KHC 'li Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortalama Neopterin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Verilen Tedavi	Tedavi öncesi ortalama NP düzeyleri (nmol/L)	Tedavi sonrası ortalama NP düzeyleri (nmol/L)	P değeri
İnterferon+Ribavirin	12.10±5.34	17.61±7.00	0.001

Tablo 16. Tedaviye Yanıt Veren ve Vermeyen Hasta Gruplarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Serum NP Düzeylerinin Karşılaştırılması

Verilen Tedavi	Tedavi öncesi ortalama NP düzeyleri (nmol/L)	Tedavi sonrası ortalama NP düzeyleri (nmol/L)	P değeri
(IFN+Ribavirin)(n=23)			
Tedavi sonu yanıt elde edilen (n=14)	12.77±6.45	20.25±6.91	0.003

Tedaviye yanıt vermeyenler (n=9)	8.31±4.62	12.70±6.45	>0.05
----------------------------------	-----------	------------	-------

Kronik hepatit B'li 10 hastaya entekavir tedavisi verildi. Entekavir tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama serum NP düzeyleri karşılaştırıldı. İstatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.38) (Tablo 17). Entekavir tedavisi verilen hastaların hepsinde 48 haftalık tedavi sonunda virolojik ve biyokimyasal yanıt saptandı.

Tablo 17. Entekavir Tedavisi Alan KHB'li Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortalama Neopterin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Verilen Tedavi	Tedavi öncesi ortalama NP düzeyleri (nmol/L)	Tedavi sonrası ortalama NP düzeyleri (nmol/L)	P değeri
Entekavir (n=10)	11.86±4.14	12.78±3.20	0.38

## 7. TARTIŞMA

Neopterin, aktive olmuş T hücrelerinin IFN-gama ile stimülasyonu sonucunda insan monosit ve makrofajları tarafından üretilir (3). Yapılan çok sayıda çalışmada NP üretiminin hücrel immün aktivasyonla ilişkisi kanıtlanmış ve NP düzeyleri ile infeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklar arasında güçlü bir bağlantı olduğu gösterilmiştir (2,3,7). Neopterin üretiminin en güçlü indükleyicisi tip 1 T lenfosit ve

NK hücrelerinden salınan interferon- $\gamma$ 'dır (1,3,6). Hücresel immün sistem göstergesi olarak, pek çok malignite, infeksiyon hastalığı ve otoimmün hastalıkta kan ve idrarda seviyeleri artar (1,3). Human immunodeficiency virüs, CMV, HBV ve HCV gibi birçok virüs infeksiyonunda seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (1,18).

Kronik hepatitte parankim ve perilobüler alana yayılmış lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşan nekroz görülür. T lenfositlerden salgılanan IFN-gama makrofajları aktive eder. Farklı etiyolojilere bağlı sirozlu hastaların karaciğerinde fibroz bantlar arasındaki makrofajlara ilave olarak lenfositik hücre infiltrasyonu da görülmüştür. İnflamasyon ile aktive olmuş makrofajlardan salgılanan NP kronik karaciğer hastalığında inflamasyonun göstergesi olabilir (99, 100).

Bu nedenle, bu çalışmada, KHB ve KHC'li hastalarda NP düzeyleri ile hastalık arasındaki ilişki gözden geçirildi.

Yapılan çalışmalarda herhangi bir hastalıkla ilişkisi olmaksızın serum NP düzeylerinin yaş ile değiştiği gösterilmiştir. 18 yaş altında ve 75 yaş üzerinde yüksek iken, 18-75 yaş arası yaş ile ilişkili değişim görülmemektedir (1,3).

Çalışmamızda her iki hasta grubunda da serum NP düzeyleri ile hasta yaşları arasında pozitif korelasyon saptandı. Bizim hastalarımız 18-75 yaş arasında idi fakat biz çalışmamızda yaş ile serum NP düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptadık.

Lucas ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada infeksiyon hastalığı olmayan, stres altındaki 302 sağlıklı erişkinde hastaların yaşı arttıkça serum NP düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir (101). Çalışmamız sonuçları Lucas ve arkadaşlarının yaş ile ilgili çalışması ile uyumluluk göstermiştir. Fakat Lucas ve arkadaşlarının çalışmasında çalışılan kişiler arasında infeksiyonlu hasta bulunmuyordu.

Daito ve arkadaşları (37) 14 KHB'li hasta üzerinde çalışma yapmışlar. Hastaların 8'i 30 yaş üzerinde, 6'sı 30 yaş altındaymış. Serum NP düzeyleri ile yaş arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışmamız Daito ve ark.(37) çalışması ile uyumluluk göstermemiştir. Fakat Daito ve ark.nın (37) çalışma grubundaki vakaların az olması da dikkat çekicidir.

Literatür tarandığında NP düzeylerinin cinsiyet ile değişmediği gösterilmiştir (1,3).

Kaleli ve arkadaşlarının (102) 30 KHB'li ve 25 hepatit B taşıyıcısı ve 30 sağlıklı erişkini içeren çalışmasında ortalama serum NP düzeyleri açısından kadın ve erkek arasında fark saptanmamıştır.

Bledowski ve arkadaşlarının (103) 24'ü KHB ve 37'si KHC olan 74 hastalık çalışmalarında serum NP düzeyleri ile cinsiyet arasında ilişki saptanmamıştır.

Daito ve arkadaşlarının (37) KHB'li 14 hasta (11 erkek ve 3 kadın) üzerinde yaptıkları çalışmada cinsiyetle serum NP düzeylerinde değişiklik olmadığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda KHB ve KHC'li hastalarda serum NP düzeyleri ile cinsiyet arasında ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ). Çalışmamız sonuçları Kaleli ve ark.(102), Bledowski ve ark.(103) ve Daito ve ark.nın(37) cinsiyet ile ilgili çalışmaları ile uyumluluk göstermiştir.

Kronik hepatitlerde T lenfositlerden salgılanan IFN-gama makrofajları aktive eder ve NP salgılanır (99,100).

Kalkan ve arkadaşlarının (104) KHB'li 89 hasta ile 40 sağlıklı erişkinde yaptıkları çalışmada ortalama serum NP düzeyleri KHB'li hastalarda sağlıklı erişkinlere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0.001$ ).

Grüngreiff ve arkadaşları (18) 16 KHC'li hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların serum NP düzeyleri sağlıklı kontrol grubu serum NP düzeylerinden yüksek saptanmıştır.

Demirtürk ve arkadaşları (105) 90 hasta ve 30 sağlıklı erişkin üzerinde çalışma yapmışlar. Hastaları üç gruba ayırmışlar. Birinci gruba non-replikatif HBV taşıyıcısı, ikinci gruba HBsAg (-), Anti-HBcIgG (+) ve üçüncü gruba da KHB 'li hastalar dahil edilmiş. Her üç grupta da serum NP düzeyleri sağlıklı kontrol grubundan anlamlı oranda yüksek saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda KHB'li hastalarda serum NP düzeyleri, kontrol grubundaki hastaların serum NP düzeylerinden yüksekti. Bu yükseklik istatistiki olarak anlamlı idi ( $p=0.001$ ). Kronik hepatit C 'li hastalarda da serum NP düzeyleri, kontrol grubu serum NP düzeylerinden anlamlı olarak yüksekti ( $p=0.001$ ). Kronik hepatit B ve kronik hepatit C'li hastalarda hücrel immün sistemin uyarılması ile ilişkili olarak NP düzeyleri sağlıklı erişkinlerden yüksek bulundu. Bizim çalışmamız Grüngreiff ve ark.(18), Kalkan ve ark.(104) ve Demirtürk ve ark.(105) çalışması ile uyumlu idi. Serum NP düzeyleri hasta gruplarında yüksek, kontrol grubunda düşük saptandı.

Yapılan çalışmalarda akut viral hepatitli hastalarda serum NP düzeyleri ile hepatosellüler hasarın en iyi göstergesi olan ALT düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanırken, kronik viral hepatitlerde ALT düzeyleri ile korelasyon saptanmamıştır. Bu nedenle, serum NP seviyeleri kronik hepatit B'li hastalardaki hepatosellüler hasarın belirlenmesinde sensitif marker olarak kullanılamaz (104, 106)

Daito ve arkadaşları'nın (106) 120 sağlıklı erişkin ve 48'i KHB olan 146 hastayı içeren çalışmasında, serum NP ve ALT düzeyleri arasında akut viral hepatitli hastalarda pozitif korelasyon saptanırken, kronik karaciğer hastalıklarında (16 asemptomatik HBsAg taşıyıcısı, 13 kronik inaktif hepatit, 35 kronik hepatit, 46 KC sirozu, 18 HSK ve 6 alkolik KC hastası) bu korelasyonun olmadığı gösterilmiştir.

Daito ve arkadaşlarının (37) başka bir çalışmada: 14 HBeAg (+) KHB'li hastanın serum NP düzeyleri ile serum ALT seviyeleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

Kalkan ve arkadaşlarının (104) 30 HBeAg (+) KHB ve 59 Anti HBe (+) KHB olmak üzere 89 hasta ve 40 sağlıklı erişkin üzerinde yaptıkları çalışmada HBeAg (+) hasta grubunda serum NP düzeyleri ile serum ALT, HBV DNA seviyeleri ve knodell skoru arasında korelasyon saptanmamıştır.

Gülcan ve arkadaşları (100) KHB'li 48, HBV ilişkili KC sirozlu 32 ve sağlıklı 40 çocuk üzerinde yaptığı çalışmada, KHB'li hastalarda serum NP ve ALT düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanırken ( $p=0.004$ ); AST, albümin, GGT, ALP ile NP düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Yine bu çalışmada NP düzeyleri ile HAİ arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır ( $p=0.001$ ).

Wilmer ve arkadaşlarının (21) sirotik ve non-sirotik kronik karaciğer hastalığı olan 264 hasta ile 150 sağlıklı erişkin üzerinde yaptıkları çalışmada non-sirotik gruptaki KHB ve KHC'li 89 hastada NP düzeyleri ile serum transaminazları arasında korelasyon saptanmazken, serum albümin düzeyleri ile NP düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Çalışmamızda KHB'li hastalarda histolojik evre ile serum NP düzeyleri arasında ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ), HAİ ile serum NP düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı ( $p=0.036$ , Spierman korelasyon katsayısı=0.3). Kronik hepatit C'li hastalarda evre ve HAİ ile serum NP düzeyleri arasında ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ). Kronik hepatit B ve kronik hepatit C'li hasta grubunda AST, ALT, HBV DNA, HCV RNA seviyeleri ile serum NP düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.

Daito ve ark (106), Kalkan ve ark.(104), Daito ve ark. (37) ve Wilmer ve ark. (21) çalışmalarında, karaciğer hasarının önemli göstergesi olan ALT ile serum NP düzeyleri arasında ilişki bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda da herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Sonuçlarımız adı geçen kaynaklarla uyumluluk göstermiştir. Gülcan ve ark.nın (100) yaptıkları çalışmada ise ALT ve HAİ ile serum NP düzeyleri pozitif korelasyon saptanmış, Gülcan ve ark.nın (100) çalışmasındaki HAİ ile NP düzeyi arasındaki uyumluluk çalışmamızda da aynen görülmüştür. Gülcan ve ark.nın (100) çalışmasındaki ALT ve NP korelasyonu çalışmaların çoğunda ve bizim çalışmamızda görülmemektedir.

Çalışmamızda KHB ve KHC'li hastalarda serum albümin düzeyi ve NP düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı. Kronik hepatit B'li hastalarda serum albümin düzeyi ile NP düzeyi arasında ilişki bulunmazken, KHC'li hastalarda serum albümin düzeyi düşük hastalarda NP düzeyinin yüksek olduğu ve bu durumun istatistiki olarak anlamlı olduğu anlaşıldı ( $p=0.010$ , Pearson korelasyon katsayısı=-0.462). Wilmer ve ark.nın (21) yaptıkları çalışmada KHB ve KHC'li hastalarda NP yüksekliği ve albümin düşüklüğü arasında negatif korelasyon saptanırken, bizim çalışmamızda KHC'li hastalarda NP ile



albümin arasında negatif korelasyon saptanmış, KHB'li hastalarda NP ile albümin arasında korelasyon saptanmamıştır.

Hepatitin patofizyolojisi ve hücrel immün cevap düşünüldüğünde etkilenen bireylerde serumda NP seviyesi yükselmiştir. Kronik hepatit etiyojisi serum NP seviyelerini çok fazla etkileyen bir faktör değildir. 24'ü KHB ve 37'si KHC olan 74 hastalık bir çalışmada gruplar arasında serum NP düzeyleri açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (103).

Çalışmamızda 49 KHB ve 30 KHC'li hastanın serum NP düzeyleri karşılaştırıldığında KHC'li hastalarda KHB'li hastalardan daha yüksek saptandı fakat bu fark istatistiki olarak anlamlı değildi ( $p=0.070$ ). Bu konuda literatürde fazla araştırma bulunamadı.

İmmünstimülatör tedavi altındaki hastalarda NP seviyelerinde artış görülmektedir. IFN-  $\gamma$  salınımını stimüle eden immünregülatuar kaskadın indüklemesi bu duruma sebep olabilir (3).

Interferon alfa tedavisi ile monosit-makrofaj aktivasyonu ve NP seviyeleri artar. Interferon alfa pleiotropik sitokindir. Direkt antiviral, immünmodulatör ve pro-anti inflamatuvar etki gösterir. Neopterin'in IFN-alfa temelli tedavi süresince artması IFN-alfa'nın proinflamatuvar etkisinden kaynaklanmaktadır (16).

Gelderblom ve ark.nın (16) 54 KHC'li hastanın dahil edildiği çalışmalarında hastalara peg-IFN ile beraber veya tek ilaç olarak plasebo veya telaprevir verilmiş. Telaprevir+IFN veya IFN+plasebo alan grupta NP düzeyleri artarken, ALT seviyeleri azalmış (her ikisi de istatistiki olarak anlamlı). Bu da IFN'un hepatosit hasarını azalttığını fakat monosit/makrofaj aktivitesini arttırdığını göstermektedir. Sadece telaprevir alan grupta NP ve ALT seviyelerinde azalma olması, telaprevir ile monosit/makrofaj aktivitesi ve hepatosit hasarının azaldığını göstermektedir.

Grüngreiff ve arkadaşları (18) tarafından 16 KHC'li hasta üzerinde yapılan çalışmada hastalara ortalama 7 ay IFN –alfa tedavisi verilmiş. Hastalar tedaviye cevap durumlarına göre tedaviye cevap verenler, kısmi cevap verenler ve cevap vermeyenler olmak üzere 3 gruba ayrılmış. Hastaların IFN alfa tedavisi öncesi, esnasında ve sonrasında 6 aylık takip süresince NP değerleri ölçülmüş. Tedavi öncesi tüm hasta gruplarında NP düzeyleri sağlıklı kontrollerden yüksek saptanmış. IFN alfa tedavisi süresince NP düzeylerinin tüm hasta gruplarında arttığı gösterilmiş, tedaviye cevap veren ve vermeyen hasta gruplarında ortalama NP düzeylerinde çok az farklılık bulunmuş. Fakat tedavi bitiminde tedaviye kısmi cevap veren hastalarda NP düzeyleri en düşük, tedaviye cevap vermeyen hastalarda NP düzeyleri en yüksek olarak saptanmıştır.

Daito ve arkadaşlarının (37) 14 kronik HBV enfeksiyonlu hastayı içeren çalışmasında hastalara IFN tedavisi verilmiş. Hastaların serum NP düzeyleri tedavi başlangıcında, tedavi süresince ve tedavi tamamlandıktan sonra ölçülmüş. Tedavi başladıktan 1 hafta sonra serum NP düzeyleri her iki grupta da tedavi başlangıcına göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Fakat bundan sonra IFN tedavisi süresince serum NP düzeyleri gittikçe azalmış ve tedavi bitiminde hızla bazal seviyelerine dönmüştür.

Çalışmamızda KHB'li 1 yıl interferon monoterapisi alan hastaların tedavi sonrası bakılan serum NP düzeyleri, tedavi öncesi bakılan serum NP düzeylerinden anlamlı olarak yüksekti ( $p=0.001$ ). Hastalar tedaviye yanıt durumlarına göre iki gruba ayrıldı. Tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum NP düzeyleri karşılaştırıldı. Tedavi sonu yanıt elde edilen grupta, tedavi sonrası serum NP düzeyleri tedavi öncesi serum NP düzeylerine göre anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p=0.001$ ). Buna karşılık tedaviye yanıt vermeyen grupta ise tedavi öncesi ve sonrası serum NP düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Benzer şekilde pegile interferon alfa+ ribavirin tedavisi alan KHC'li hastaların, bir yıllık tedavi sonrası bakılan serum NP düzeyleri, tedavi başlangıcında bakılan serum NP düzeylerinden yüksekti. Bu fark istatistiki olarak anlamlı idi ( $p=0.001$ ). Hastalar tedaviye verdikleri yanıtta göre iki gruba ayrıldı. Tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum NP düzeyleri karşılaştırıldı. Tedaviye yanıt veren hasta grubunda, tedavi sonrası serum NP düzeyleri tedavi öncesi serum NP düzeylerinden anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p=0.003$ ). Tedaviye yanıt vermeyen hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası NP düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızda tedaviye cevap veren vermeyen ayrımı yapılmaksızın 1 yıllık pegile interferon alfa ve/veya ribavirin tedavisi sonunda NP değerleri; başlangıç NP değerlerine göre yüksek saptandı (Tedaviye cevap veren hasta sayısı daha yüksekti). İmmün sistemi uyarıcı ve immünmodülatör bir madde olan IFN tedavisi sonucunda IFN'a bağlı olarak enfeksiyon düzelse bile NP düzeyleri yüksek kalmaktadır. Bulgularımız Gelderblom ve ark. (16) çalışması ile uyumluluk gösterirken, Daito ve ark.(37) ve Grüngreiff ve ark.nın bulguları ile uyum göstermedi. Uyumsuzluk son iki çalışmadaki vaka sayısının azlığı ile ilgili olabilir (Daito ve ark (37) 14 vaka, Grüngreiff ve ark. 16 vaka).

Çalışmamızda, KHB'li entekavir tedavisi alan hastaların tedavi öncesi serum NP düzeyleri ile tedavinin 48.hafta serum NP düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.38$ ). Literatür tarandığında KHB tedavisinde kullanılan nükleoz(t)id analoglarının serum NP düzeylerini nasıl etkilediği konusunda herhangi bir çalışmaya rastlanmadı.

İnfeksiyonların çoğunda enfeksiyon tedavisi öncesi ve sonrasında bir kıyaslama yapıldığında tedavi sonunda immün sistemin aktivasyonu azaldığı için NP düzeylerinde azalma görülmektedir. Fakat immün sistemi uyarıcı bir tedavi olan IFN tedavisi ile hastalık tedavi edildiğinde, tedavi sonunda IFN

tedavisine bağlı olarak NP düzeyi yüksek kalmaktadır. İmmün sistemi uyarıcı ilaç verdikten sonra NP düzeyine bakılarak hastalığın tedavi edilip edilmediği hakkında fikir yrtmek mümkün değildir. Mevcut sonuçlarımızla NP'nin tedavide erken yanıt markeri olarak kullanılamayacağı anlaşılmıştır. Fakat daha fazla çalışmalarla farklı sonuçlar bulunabilir. Literatürde NP düzeyi ile KHB ve KHC'nin bazı parametreleri arasındaki çelişkili sonuçlar olması; daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

## **8.ÖZET**

**8.1. Amaç:** Kronik hepatit B ve kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalarda IFN, nükleoz(t)id analogları ve IFN+ribavirin ile tedavi öncesinde ve sonrasında hücrel immün sistem aktivasyon markeri olarak kullanılan neopterin seviyelerinin değerlendirilmesidir.

**8.2. Gereç ve Yöntem:** Çalışma, 49 KHB 'li olgu, 30 KHC'li olgu ve 72 sağlıklı birey üzerinde yapıldı. Serum örnekleri tedavi alan hastalardan tedavi başlangıcı ve bitiminde, tedavi almayan hastalar ve kontrol grubundaki sağlıklı bireylerden ise başvuru sırasında alındı.

**8.3. Bulgular:** İnterferon tedavisi alan KHB'li hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum NP düzeyleri karşılaştırıldığında tedavi sonrası NP düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı. Tedaviye yanıt veren 16 hastada tedavi sonrası NP düzeylerinde anlamlı yükseklik saptanırken, tedaviye yanıtız 6 hastada anlamlı değişiklik saptanmadı. IFN+ribavirin tedavisi verilen KHC'li hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum NP düzeyleri karşılaştırıldı. Tedavi sonrası anlamlı yükseklik saptandı. Tedaviye yanıt veren 14 hastada tedavi sonrası NP düzeylerinde anlamlı yükseklik saptanırken, tedaviye yanıtız 9 hastada anlamlı değişiklik saptanmadı.

Kronik hepatit B'li entekavir tedavisi verilen 10 hastanın tedavi öncesi ve sonrası serum NP düzeyleri karşılaştırıldı. İstatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

**8.4. Sonuç:** İnfeksiyonların çoğunda enfeksiyon tedavisi öncesi ve sonrasında bir kıyaslama yapıldığında tedavi sonunda immün sistemin aktivasyonu azaldığı için NP düzeylerinde azalma görölmektedir. Fakat immün sistemi uyarıcı bir tedavi olan IFN tedavisi ile hastalık tedavi edildiğinde, tedavi sonunda IFN tedavisine bağlı olarak NP düzeyi yüksek kalmaktadır. İmmün sistemi uyarıcı ilaç verdikten sonra NP düzeyine bakılarak hastalığın tedavi edilip edilmediği hakkında fikir yürötmek mümkün değildir.

**8.5. Anahtar Kelimeler:** Neopterin, KHB, KHC

## 9. ABSTRACT

**9.1. Purpose:** The aim of this study is to assess the levels of neopterin which is used as an indicator of cellular immune response in the patients with chronic B and C hepatitis before and after IFN and/or nükleoz(t)id analogue therapy.

**9.2. Material and Methods:** This study is accomplished at 49 patients with chronic B hepatitis, 30 patients with chronic C hepatitis and 72 healthy individuals. The serum samples were taken from the patients at the beginning and at the end of the therapy, the serum samples of the patients who had not taken therapy and of the healthy individuals were taken at the time of admission.

**9.3. Results:** When the serum neopterin levels were compared at the beginning and end of the therapy of chronic B hepatitis patients who had taken IFN therapy the serum neopterin levels at the end of therapy were found significantly higher. Sixteen patients who responded the therapy showed significantly higher levels of neopterin after therapy, 6 patients who did not respond the therapy showed no change. The serum neopterin levels of chronic C hepatitis patients who had taken IFN and ribavirin therapy were compared serum neopterin levels were detected significantly higher at the end of the therapy. In 14 patients who response the therapy significantly higher neopterin levels were detected after therapy and there was not significant change in 9 patients who did not respond the therapy. The serum neopterin levels of 10 chronic B hepatitis patients who had taken ETC therapy was compared before and after therapy. There was not statistically significant difference detected.

**9.4. Conclusion:** When a comparison of neopterin levels was made before and after therapy most of the infections showed reduction at NP levels as the activation of immune system is decreased. When the disease is treated with IFN which stimulate immune system, the serum NP levels remain high dependent to IFN therapy. It is not possible to decide whether the disease is treated or not by looking NP levels after immünostimülant drug.

**9.5. Key words:** Neopterin, CHB, CHC

## 10. KAYNAKLAR

1. Berdowska A, Zwiriska-Korcza K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *J Clin Phar Ther* 26: 319-329, 2001.
2. Hoffmann G, Wirleitner B, Fuchs D. Potential role of immun system activation associated production of NP derivatives in humans. *Inflamm Res* 52: 313-321, 2003.
3. Hamerlinck FFV. Neopterin: a review. *Exp Dermatol* 1999; 8: 167–176.
4. Murr C, Widner B, Wirleitner B and Fuchs D. Neopterin as a Marker for Immune System Activation *Current Drug Metabolism*, 2002; 3:175-187.
5. Wachter H, Fuchs D, Hausen A et al. Neopterin as a marker for activation of celluler immunity: immunological basis and clinical application. *Adv Clin Chem* 1989; 27: 81-20.
6. Müller MM, Curtius HC, Herold M, Huber CH. Neopterin in Clinical Practice. *Clinica Chmica Acta* 1991;201:1-16.
7. Fuchs D, Weiss G, Wachter H. Neopterin, biochemistry and clinical use as a marker for celluler immune reactions. *International Archives of Allergy and Immunology*1993;101:16.
8. Fuchs D, Weiss G, Reibnegger G, Wachter H. The role of neopterin as a monitor of cellular immune activation in transplantation, inflammatory, infectious and malignant disease. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1992; 29:307-41.
9. Wirleitner B, Reider D, Ebner S, Bock G, Widner B, Jaeger M. Monocyte-derived dendritic cells release NP. *J Leukoc Biol* 2002; 72: 1148–1153.
10. Weiss G, Widner B, Zoller H, Schobersberger W, Fuchs D. Immune response and iron metabolism. *Bri J Anaesthesia* 1998; 81: 6-9.
11. Gülbay BE, Acıcan T. Patogenez ve İnflamasyon. In: Sayral S.B, Acıcan T, eds. Güncel Bilgiler Işığında KOAH. Bilimsel Tıp Yayınevi. 2003: 21–33.
12. Baier-Bitterlich G, Fuchs D, Wachter H. Chronic immune stimulation, oxidative stres and apoptozis in HIV infection. *Biochem Pharmacol* 1997;53: 755–763.
13. Neopterins in clinical medicine. *Lancet* 1988; 1:509-511.
14. Murr C, Bergant A, Widschwendter M, Heim K, Schröcksnadel H, Fuchs D. Neopterin is an independent prognostic variable in females with breast cancer. *Clin Chem* 1999; 45:1998-2004.
15. Schennach H, Hessenberger G, Mayersbach P, Schonitzer D, Fuchs D. Acute cytomegalovirus infections in blood donors are indicated by increased serum neopterin concentrations. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 2002;191:115-8.

16. Gelderblom HC, Zeuzem S, Weegink CJ, Forestier N, Mcnair L, Purdy S et al. Inflammatory markers neopterin and alanine aminotransferase in HCV patients treated with HCV NS3+4A protease inhibitor telaprevir (VX-950) and/or peginterferon alfa-2a. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2008; 43: 1122-1127.
17. Schennach H, Schoenitzer D, Fuchs D. Association between chronic hepatitis C virus infection and increased neopterin concentrations in blood donations. *Clin Chem* 1998;44: 2225-6.
18. Grungreiff K, Reinhold D, Ansorge S. Serum concentrations of sIL-2R, IL-6, TGF-beta1, neopterin, and zinc in chronic hepatitis C patients treated with interferon-alpha. *Cytokine* 1999;11:1076-80.
19. Quiroga JA, Martin J, Pardo M, Carreno V. Serum levels of soluble immune factors and pathogenesis of chronic hepatitis C, and their relation to therapeutic response to interferonalpha. *Dig Dis Sci* 1994;39:2485-96.
20. Reibnegger G, Auhuber I, Fuchs D, Hausen A, Judmaier G, Prior C et al. Urinary neopterin levels in acute viral hepatitis. *Hepatology* 1988;8:771-4.
21. Wilmer A, Nolchen B, Tilg H, Herold M, Pechlaner C, Judmaier G et al. Serum neopterin concentrations in chronic liver disease. *Gut* 1995; 37:108-112.
22. Denz H, Fuchs D, Hausen A, Huber H, Nachbaur D, Reibnegger G. Value of urinary neopterin in the differential diagnosis of bacterial and viral infections. *Klin Wochenschr* 68: 218-222, 1990.
23. [www.neopterin.net](http://www.neopterin.net).
24. Nathan CF, Gresser J (1986) Peroxide and pteridine, a hypothesis of the regulation of macrophage antimicrobial activity by interferon gamma, In, Gresser I, Vilcek J, ed. *Interferon*, Academic Press, London, 125-143.
25. Weiss G, Fuchs D, Hausen A et al. Neopterin modulates toxicity mediated by reactive oxygen and chloride species. *FEBS Letters*, 1993; 321:89-92.
26. Wachter H, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger R, Weiss G, Werner ER, Werner-Felmayer G (1992) *Neopterin: Biochemistry Methods Clinical Application*, Walter De Gruyter, Berlin.
27. Reibnegger G, Aichberger C, Fuchs D. Posttransplant neopterin excretion in renal allograft recipients a reliable diagnostic aid for acute rejection and a predictive marker of long-term graft survival, *Transplantation*, 1991; 52:58-63.
28. Ruokonen E, Ilkka L, Niskanen M, Takala J. Procalcitonin and NP as indicators of infection in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 398-404.
29. Hausen A, Fuchs D, Reibnegger G. Neopterin in clinical use. *Pteridine* 1989;1:3-10.
30. Yuksekol I, Ozkan M, Akgul O et al. Urinary neopterin measurement as a non-invasive diagnostic method in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 771-776.

31. Akbulut H, Çelik A, Akbulut P, et al. Neopterin level in patients with brucellosis. 13 th European congress of Clinical Microbiology and Infectious Disease. May 10-13, 2003. Glasgow, UK. Proceedings and Abstract Book, p: 149 (P686).
32. Horak E, Gassner I, Sölder B, Wachter H, Fuchs D. Neopterin levels and pulmonary tuberculosis in infants. *Lung*.1998;176(5):337-44.
33. Schennach H, Mayersbach P, Schönitzer D. Increased prevalence of IgM antibodies to Epstein-Barr virus and Parvovirus B19 in blood donations with above-normal neopterin concentration. *Clin Chem* 1994; 40: 2104-2105.
34. Fuchs D, Jager H, Popescu M, et al. Immune activation markers to predict AIDS and survival in HIV-1 seropositives. *Immunol Lett* 1990;26:75-80.
35. Reibnegger G, Fuchs D, Grubauer G, et al. Neopterin excretion during incubation period, clinical manifestation and reconvalescence of viral infection, In: Pfeleiderer W, Wachter H, Curtius HC (eds). *Biochemical and Clinical Aspects of Pteridines*, Berlin-New York: Walter de Gruyter, 1984; 433-447.
36. Zeuzem S, Hopf U, Carreno V, et al. (1999) A phase I/II study of recombinant human interleukin-12 in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 29, 1280-1287.
37. Daito K, Suou T, Kawasaki H: Serum and urinary neopterin levels in patients with chronic hepatitis B treated with interferon. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1994; 83:303-316.
38. Antoniello S, Auletta M, Magri P, Russo N. Serum neopterin levels in patients with hepatocellular carcinoma. *Biol Chem Hoppe Seyler* 1992;373:1165-1168.
39. Lok AS, McMahon BJ; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2001 Dec;34(6):1225-41.
40. Ustaçelebi Ş, Ergünay K. Hepatit B virüsünün Moleküler Virolojisi in *Viral Hepatit 2007*. Tabak F, Balık İ, Tekeli E edt. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2007 1. Baskı*, S:96-107.
41. Dienstag J. Hepatitis B virüs infection. *New England Journal of Medicine* 2008; 359: 1486-500.
42. Vyas GN, Yen TSB. Hepatitis B virus-Biology, pathogenesis, epidemiology, clinical description, and diagnosis. In: Specter S. *Viral Hepatitis- Diagnosis, Therapy and Prevention*. New Jersey: Humana Press; 1999:35.
43. Bilgiç A, Özacar T. Hepatit B Virüsü. In *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M edt. *Nobel Tıp Kitapevleri 2002*. S:1350-70.
44. Renard C-A, Buendia M-A, *New England Journal of Medicine* December 11, Volume 337, Number 24, 1733–45.
45. Andrisani OM, Barnabas S. The transcriptional function of the hepatitis B virus X protein and its role in hepatocarcinogenesis. *Int J Oncol* 1999; 15 (2):373-9.



46. Birengel S, Tekeli E. Kronik Hepatit B de Epidemiyolojik, Virolojik, Fizyopatolojik ve Klinik Özellikler, Tanımlamalar. In Kronik hepatitlerin tedavisinde güncel yaklaşımlar. Köksal İ, Lelebicioğlu H edt. Bilimsel Tıp Yayınevi 2007. S:11-21.
47. Milich DR, Sallberg M, Maruyama T. The humoral immune response in acute and chronic hepatitis B virus infection. Springer Senim İmmuno-pathol- 1995;17:149–66.
48. Taşyaran MA. HBV İnfeksiyonu Epidemiyolojisi. In Viral Hepatit 2003. Tekeli E, Balık İ edt. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2003 1. Baskı, S:121-28.
49. Özdemir D, Kurt H. Hepatit B Virüs İnfeksiyonlarının Epidemiyolojisi. In Viral Hepatit 2007. Tabak F, Balık İ, Tekeli E edt. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2007 1. Baskı, S:108-117.
50. Chen WN, Oon CJ, Koh S. Horizontal transmission of a hepatitis B virus surface antigen mutant. J Clin Microbiol 2000; 38 (2):938-9.
51. Lavanchy D. Epidemiology in Viral Hepatitis. Thomas CH, Lemon S, Zuckerman JA edt. Blackwell Publishing. Third edition. S:181-192.
52. Koziel MJ. Immunology of viral hepatitis. Am J Med 1996; 100:98-109.
53. Huang C-F, Lin S-S, Ho Y-C, Chen F-L, Yang C-C. The immune response induced by hepatitis B virus principal antigens. Cellular & Molecular Immunology 2006;3:97-106.
54. Van Hecke E, Paradijs J, Molitor C et al. Hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocyte responses in patients with acute and chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 1994; 20:514-23.
55. Chang JJ, Lewin SR. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. Immunology and Cell Biology 2007;85:16-23.
56. Ayhan FY, Öztürk İ. Kan vericilerinde hepatit B taşıyıcı prevalansının araştırılması. V. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı. İstanbul ;1995:84.
57. Guidotti LG, Chisari FV. Cytokine-mediated control of viral infections. Virology 2000;273:221-27.
58. Kantarçeken B. Kronik Hepatit B-Doğal Seyir. In Viral Hepatit 2009. Tabak F, Balık İ edt. Viral hepatitle savaşım derneği 2009. Birinci Baskı. S:3-22
59. Gitlin N. Clinical Chemistry 43:8(B) 1997;1500–1506.
60. Terrault NA, Wright TL. Viral hepatitis A through G. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (eds). Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. New York: W.B.Saunders Company; 1998:1123-55.
61. Hyams K.C. 1995. Risk of cronicity following acute hepatitis B virus infection. Clin Infect Dis. 20:200–206.
62. Huo TI, Wu JC, Lee PC et al. Ser-clearance of hepatitis B virus surface antigen in chronic carriers does not necessarily imply a good prognosis. Hepatology 1998;28 (1):2316.
63. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virüs biology. Microbiol Mol Biol Rev 2000; 64 (1):51-68.

64. Akhan S. Kronik Hepatit B'de Tanı. In Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Köksal İ, Leblebicioğlu H edt. Bilimsel Tıp Yayınevi. 2007. S:23-34.
65. Özsan M. HBV enfeksiyonunda Mikrobiyolojik Tanı. In Viral Hepatit 2007. Tabak F, Balık İ, Tekeli E edt. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2007 1. Baskı, S:124-34.
66. Lok AS, McMahon BJ. AASLD Uygulama kılavuzu Kronik Hepatit B. Hepatology 2007; 45: 507-539.
67. Elizabeth MB. Grading and Staging the Histopathological Lesions of Chronic Hepatitis: The Knodell Histology Activity Index and Beyond. Hepatology 2000; 31:1.
68. Saltoğlu N. B Tipi Kronik Hepatitin Güncel Tedavisi. In Viral Hepatit 2005. Tabak F, Balık İ, Tekeli E edt. Viral hepatitle savaşım derneği 2005. Birinci Baskı. S:214-32
69. Nguyen MH, Keeffe EB. Chronic hepatitis B and hepatitis C in Asian Americans. Rew Gastroenterol Dis 2003; 3 (3):125-34.
70. Sünbül M. Kronik Hepatit B'de Güncel Tedavi. In Ankem Dergisi 2008. Cilt 2: 53-6
71. Marcellin P, Lau GK, Bonino F et al: Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B, N Eng J Med 2004;351(12):1206-17.
72. Eddleston ALWF and Dixon B: Interferons in the treatment of chronic viral infection of the liver,1. Edit, UK, Pennine Press 1990.
73. Balık İ. Kronik Hepatit B'nin Seyri ve İnterferon Tedavisi. In Viral Hepatit 2003. Tekeli E, Balık İ edt. Viral hepatitle savaşım derneği 2003. Birinci Baskı. S:135-55.
74. Dianzani F, Antonelli G, Capobianchi MR. The biological basis fort he clinical use of interferon . J Hepatol 1990;(suppl 1):5-10.
75. Yamazhan T. Kronik Hepatit B Tedavisinde Antiviral ile Uzun Vadeli Sonuçlar. In Viral Hepatit 2009. Tabak F, Balık İ edt. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2009. Birinci Baskı. S:31-44
76. Beşişik F. Kronik Hepatit Tedavisinde Nukleozid Analogları. In Viral Hepatit 2007. Tabak F, Balık İ, Tekeli E edt. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2007 1. Baskı, S:196-205.
77. Sünbül M. HCV İnfeksiyonunun Epidemiyolojisi ve Korunma. In Viral Hepatit 2007. Tabak F, Balık İ, Tekeli E edt. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2007 1. Baskı, S:208-19.
78. Yenen ŞO. Hepatit C Virusü. In İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M edt. Nobel Tıp Kitapevleri 2002. S:1377-1400.
79. Çelik İ, Akbulut A. Kronik Hepatit C İnfeksiyonu. In Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Köksal İ, Leblebicioğlu H edt. Bilimsel Tıp Yayınevi. 2007. S:121-136.
80. Akkız H. Epidemiyoloji ve Korunma. In Viral Hepatit 2003. Tekeli E, Balık İ edt. Viral hepatitle savaşım derneği 2003. Birinci Baskı. S:199-221.
81. Özaras R. Kronik Hepatit B ve C'de İmmünopatogenez. In Viral Hepatit 2007. Tabak F, Balık İ, Tekeli E edt. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2007 1. Baskı, S:310-17

82. Jinushi M, Takehara T, Tatsumi T, Kanto T, Miyagi T, Suzuki T et al. Negative regulation of NK cell activities by inhibitory receptor CD94/NKG2A leads to altered NK-cell-induced modulation of dendritic cell functions in chronic hepatitis C virus infection. *J Immunomol* 2004; 173: 6072-81.
83. Mehal WZ, Azzaroli F, Crispe IN. Immunology of the healthy liver: old questions and new insights. *Gastroenterology* 2001;120:250-60.
84. Düesberg U, Schneiders AM, Flieger D et al. Natural cytotoxicity and antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) is not impaired in patients suffering from chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001; 35: 650-7.
85. Arichi T ve ark. A vigorous HCV-helicase specific T helper response dominates in the liver of a chimpanzee during acute, self limited hepatitis C. *Hepatology* 1999; 30:453A.
86. Farci P, Shimoda A, Wong D et al. Prevention of hepatitis C virus infection in chimpanzees by hyperimmune serum against the hypervariable region 1 of envelope 2 protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:15394-9.
87. Zibert A, Kraas W, Meisel H et al. Epitope mapping of antibodies directed against hypervariable region 1 in acute self-limiting and chronic infections due to hepatitis C virus. *J Virol* 1997; 71:4123-7.
88. Prince AM, Huima-Byron T, Parker TS et al. Visualization of hepatitis C virions and putative defective interfering particles isolated from low-density lipoproteins. *J Viral Hepatit* 1996; 3:11-7.
89. Thimme R, Wieland S, Steiger C, Ghayeb J, Reimann KA, Purcell RH, Chisari FV. CD8 (+) T cells mediate viral clearance and disease pathogenesis during acute hepatitis B virus infection. *J Virol* 2003; 77: 68-76.
90. Akıncı E, Bodur H. HCV İnfeksiyonunda Klinik ve Tanı. In *Viral Hepatit 2007*. Tabak F, Balık İ, Tekeli E edt. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği* 2007 1. Baskı, S:220-26.
91. Aygen B. Hepatit C. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2(16): 21-33.
92. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 :21–29.
93. Thomas DL, Ray SC, Lemon SM. Hepatitis C. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds). *Principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005: 1950-81.
94. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral Hepatitis C. *Lancet* 2003; 362: 2095-100.
95. Arman D. Kronik Hepatit C İnfeksiyonu. In *Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar*. Köksal İ, Leblebicioğlu H edt. *Bilimsel Tıp Yayınevi*. 2007;137-45.
96. Tahan V, Kalaycı C. Kronik Hepatit C Güncel Tedavisi. In *Viral Hepatit 2007*. Tabak F, Balık İ, Tekeli E edt. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği* 2007 1. Baskı, S:246-54.
97. Hepatitis C Disease Management Guide. PDR 2005. Diagnosis, Management and Treatment of Hepatitis C. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. AASLD Practice Guideline . 2005 Third edition. Thomson PDR, Montvale, NJ USA. April 2005;201-41.

98. Hepatitis Annual Update 2005. Director: Patrick J. Lynch, MD. Hepatitis C Treatment: 2005. Bruce R. Bacon, MD. Clinical Care Options, Hepatitis. Santa Barbara, California, USA. June 2005;113-124.
99. Huber C, Batchelor JR, Fuchs D, Hausen A, Lang A, Niederwieser D et al. Immune Response-Associated Production Of Neopterin. *J. Exp. Med.* Volume 160, July 1984, 310-16.
100. Gulcan EM, Tirit, Anil A, Adal E, OzbayG. Serum neopterin levels in children with hepatitis-B-related chronic liver disease and its relationship to disease severity. *World J Gastroenterol* 2008 November 28; 14(44): 6840-6843.
101. Lucas RB, Ponsonby AL, Dear K. Mid-life stress is associated with both-up and down- regulation of markers of humoral and cellular immunity. *Stress*, November 2007; 10 (4): 351-361.
102. Kaleli I, Demir M, Cevahir N, Yilmaz M, Demir S. Serum neopterin levels in patients with replicative and nonreplicative HBV carriers. *BMC Infectious Diseases* 2006, 6: 157.
103. Bledowski D, Stolarz W, Wilczek K, Kepa L, Warakomska I, Oczko- Grzesik B et al. Significance of neopterin determination in liver disease diagnosis. *E&C Hepatology*, 2005; 3 (1) :34-36.
104. Kalkan A, Ozden M, Akbulut H. Serum Neopterin Levels in Patients with Chronic Hepatitis B. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 2005;58;107-109,
105. Demirtürk N, Demirdal T, Aktepe OC, Aykin N, Orhan S, Cevik F. Serum Neopterin Levels in Patients with HBV Infection at Various Stages. *Hepato-Gastroenterology* 2007; 54: 903-905.
106. Daito K, Suou T and Kawasaki H. Clinical Significance of Serum and Urinary Neopterin Levels in Patients with Various Liver Diseases. *The American Journal of Gastroenterology*. Vol. 87, No.4, 1992.