

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT B'Lİ ÇOCUKLARDA İNTERLÖKİN-1 BETA,
TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR-ALFA, İNTERFERON-GAMA VE
LENFOSİT SUBGRUPLARININ TAYİNİ**

Dr. İLKER KORKUTAN
DOKTORA TEZİ

Prof. Dr. AKGÜN YAMAN
TEZ DANIŞMANI

ADANA-2006

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT B'Lİ ÇOCUKLARDA İNTERLÖKİN-1 BETA,
TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR-ALFA, İNTERFERON-GAMA VE
LENFOSİT SUBGRUPLARININ TAYİNİ**

Dr. İLKER KORKUTAN
DOKTORA TEZİ

Prof. Dr. AKGÜN YAMAN
TEZ DANIŞMANI

Bu çalışma; Çukurova Üniversitesi Araştırma fonu tarafından SBE2002D21 no'lu proje ile desteklenmiştir.

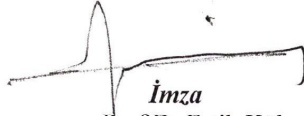
ADANA-2006

KABUL VE ONAY FORMU

Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

.Mikrobiyoloji Doktora Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan “Kronik Hepatit B’li çocuklarda İnterlökin-1 Beta, Tümör Nekrozis Faktör-Alfa, İnterferon-Gama ve Lenfosit Subgruplarının tayini” adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

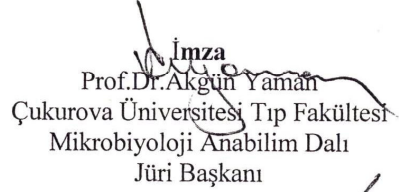
Tez Savunma Tarihi : 14/06/2006


İmza

Prof.Dr.Fatih Köksal
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Raportör

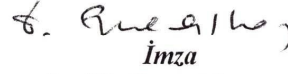

İmza

Prof.Dr.Gürol Emekdaş
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı


İmza
Prof.Dr.Akgün Yaman
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Jüri Başkanı


İmza

Prof.Dr.Fügen Yafkın
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı


İmza

Prof.Dr.Emre Alhan
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı

Yukarıdaki tez, Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü

Prof.Dr.Sait Polat

TEŞEKKÜR

Çalışma sırasında her zaman desteğini ve katkısını esirgemeyen tez danıőmanım ve kıymetli hocam Prof. Dr. Akgün YAMAN'a, değerli katkı ve yardımlarından dolayı Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı öğretim üyesi sayın hocam Prof. Dr. Emine KOCABAŞ ile Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı öğretim üyeleri Yrd. Doç Dr. Mehmet TURGUT'a ve Uz. Dr. Derya ALABAZ'a, laboratuvar çalıőmaları sırasındaki yardımlarından dolayı Bio. Dr. Salih ÇETİNER'e, istatistik konularındaki yardımlarından dolayı Uz. Dr. Gülőah SEYDAOğLU ve Dr. Nilgün ARPACI'ya, doktora eğitimim sırasındaki değerli katkılarından dolayı emeği geçen tüm öğretim üyelerine ve son olarakta benden desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Annem ve Kardeőime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
ÇİZELGELER DİZİNİ	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VII-VIII
ÖZET	IX
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİ	3
2.1. HEPATİTLER	3
2.1.1. VİRAL HEPATİTLER	3
2.1.2. HEPATİT B VİRÜSÜ	4
2.1.2.1. TARİHÇE	4
2.1.2.2. HBV ÖZELLİKLERİ	5
2.1.2.3. HBV ANTİJENLERİ	7
2.1.2.4. HBV MUTANLARI	8
2.1.2.5. HBV EPİDEMİYOLOJİSİ	9
2.1.2.5.1. BULAŞMA YOLLARI	9
2.1.2.5.2. DÜNYADA VE TÜRKİYE'DE HBV ENFEKSİYONU	10
2.1.2.6. HBV ENFEKSİYONUNDA İMMÜNOPATOGENEZ	11
2.1.2.7. HBV ENFEKSİYONUNDA KLİNİK BULGULAR	13
2.1.2.8. HBV ENFEKSİYONUNDA TANI	15
2.1.2.9. HBV ENFEKSİYONUNDA PATOLOJİ	17
2.1.2.10. HBV ENFEKSİYONUNDA TEDAVİ	20
2.1.2.11. HBV ENFEKSİYONUNDAN KORUNMA VE KONTROL	21
2.2. SİTOKİNLER	24
2.2.1. KARACİĞER VE SİTOKİNLER	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	47
7. KAYNAKLAR	49
8. ÖZGEÇMİŞ	59

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>		<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1	HBV genel yapısı	6
Şekil 2.2	HBV enfeksiyonunun doğal seyri	15
Şekil 2.3	Kronik HBV enfeksiyonunun seyri	16
Şekil 4.1	Tüm grupların IL-1 β düzeyleri	36
Şekil 4.2	Tüm grupların TNF- α düzeyleri	37
Şekil 4.3	Tüm grupların IFN- γ düzeyleri	37
Şekil 4.4	Gruplara ait CD4 ⁺ lenfosit düzeyleri	38
Şekil 4.5	Gruplara ait CD8 ⁺ lenfosit düzeyleri	38
Şekil 4.6	Gruplara ait CD4 ⁺ /CD8 ⁺ lenfosit oranları	39

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge No</u>		<u>Sayfa No</u>
Çizelge 2.1	Hepatit virüslerinin genel özellikleri	4
Çizelge 2.2	HBV enfeksiyonunda görülen serolojik profiller	17
Çizelge 2.3	Modifiye HAI Grade'lemesi	19
Çizelge 2.4	Temas öncesi profilaksi önerilen gruplar	22
Çizelge 4.1	Gruplara ait yaş ve cinsiyet dağılımı	33
Çizelge 4.2	Gruplara ait biyokimyasal ve hematolojik parametreler	34
Çizelge 4.3	Gruplara ait sitokin düzeyleri ve lenfosit oranları	36
Çizelge 4.4	Hasta ve kontrol grupları sitokin ve lenfosit subgruplarının karşılaştırılması	40

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALT	Alanin amino transferaz
ALP	Alkalen fosfataz
AST	Asetil amino transferaz
Anti-HAV IgG	Hepatit A virüs IgG antikor
Anti-HAV IgM	Hepatit A virüs IgM antikor
Anti-HBc IgG	Hepatit B virüs kor IgG antikor
Anti-HBc IgM	Hepatit B virüs kor IgM antikor
Anti-HBe	Hepatit B virüs e antikor
Anti-HBs	Hepatit B virüs yüzey antikor
Anti-HCV	Hepatit C virüs antikor
Anti-HDV	Hepatit D virüs antikor
Anti-HEV	Hepatit E virüs antikor
BUN	Kan üre azotu
CD4⁺; T₄; Th	T helper
CD8⁺; T₈; Tc, Ts	T supressör / sitotoksik
CSF	Koloni stimüle edici faktör
CRP	C reaktif protein
CTL	Sitotoksik T lenfosit
DNA	Deoksiribonükleik asit
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
GCSF	Granülosit koloni stimüle edici faktör
GM-CSF	Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör
HAI	Histolojik Aktivite İndeksi
HAV	Hepatit A virüsü
HBcAg	Hepatit B kor antijeni
HBeAg	Hepatit B e antijeni
HBIG	Hepatit B immünglobulin
HBsAg	Hepatit B yüzey antijeni
HBV	Hepatit B virüsü
HBV DNA	Hepatit B virüs DNA

HEV	Hepatit E virüsü
HFV	Hepatit F virüsü
HGV	Hepatit G virüsü
HGV RNA	Hepatit G virüs RNA
HBxAg	Hepatit B x antijeni
HCC	Hepatosellüler karsinom
HCV	Hepatit C virüsü
HCV RNA	Hepatit C virüs RNA
IFN	İnterferon
IG	İmmünglobulin
IL-1	İnterlökin-1
IL-2	İnterlökin-2
IL-3	İnterlökin-3
IL-4	İnterlökin-4
IL-5	İnterlökin-5
IL-6	İnterlökin-6
IL-7	İnterlökin-7
IL-8	İnterlökin-8
IL-10	İnterlökin-10
IL-12	İnterlökin-12
IL-13	İnterlökin-13
MCSF	Monosit-makrofaj koloni simüle edici faktör
MEIA	Mikropartikül enzim immüno assay
MHC	Majör histokompatibilite kompleksi
MIF	Migrasyon inhibe edici faktör
NK	Doğal katil hücresi
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
RNA	Ribonükleik asit
SENV	SEN virüsü
TLMV	TTV benzeri mini virüs
TTV	Transfüzyon transmitted virüs

ÖZET

KRONİK HEPATİT B'Lİ ÇOCUKLARDA İNTERLÖKİN-1 BETA, TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR-ALFA, İNTERFERON-GAMA VE LENFOSİT SUBGRUPLARININ TAYİNİ

Hepatit B virüsünün neden olduğu viral hepatitler tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur çünkü siroz ve HCC'nın en önemli nedenlerinden biridir.

Kronik hepatit B gelişiminde enfekte kişinin immün sisteminin virüse karşı verdiği yetersiz yanıt etkilidir. Bu yanıtta lenfositler ve sitokinlerin önemli bir rolü vardır. Sitokinlerin akut hepatit B enfeksiyonunun iyileşmesinde rol aldıkları gibi, kronikleşmesinde de etkili oldukları düşünülmektedir. Th₁ lenfositlerden salınan IL-1 β , TNF- α ve IFN- γ gibi sitokinlerin akut hepatitte iyileşmede majör olarak rol aldıkları, Th₂ lenfositlerden salınan sitokinlerin (IL-5, IL-10, IL-13) ise kronikleşmeden sorumlu oldukları kabul edilir.

Bu çalışmada kronik hepatit B'li çocuklarda IL-1 β , TNF- α , IFN- γ ve lenfosit subgruplarına bakılmaktaki amacımız kronik hepatit gelişimi ile Th₁ sitokin düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirebilmektir. Bu çalışmada; kronik hepatit B'li, tedaviye yanıtız kronik hepatit B'li, hepatit B taşıyıcısı, tedavi ile serokonversiyon gelişen ve sağlıklı kontrol grubu olarak 5 gruba ayrılan 99 çocuk yer aldı. Elde edilen sonuçlar kontrol grubu ile kıyaslandı.

Grup I'de IL-1 β , TNF- α ve IFN- γ düzeyleri artmıştı, CD4⁺ ve CD8⁺ lenfositler azalmıştı. Bu da Th₁ yanıtının viral çoğalmayı inhibe etmek için aktive olduğunu ancak fonksiyon bozukluğu sonucu HBV çoğalmasını engelleyemediğini gösteriyordu.

Tedaviye yanıt vermeyen grup II'deki hastalarda ise kontrol grubuna kıyasla IL-1 β , TNF- α ve IFN- γ seviyeleriyle CD4⁺ lenfositler artmışken CD8⁺ lenfositlerde değişiklik yoktu. Buda Th₁ yolunun aktif fakat yanıt oluşturmada bir defekt olduğunu düşündürdü.

Grup III'teki hepatit B taşıyıcılarında IL-1 β ve IFN- γ seviyelerinin yüksek, TNF- α seviyesi ile CD4⁺ ve CD8⁺ lenfositlerin azalmış olması, HBV'ye karşı hücrel immünitede bozukluk olduğunu, Th₁ aktivitesinin devam ettiğini ancak virüsün temizlenmesinde yetersiz kaldığını düşündürdü.

Tedavi ile anti-HBe serokonversiyonu gelişen hastalarda (grup IV'te) IL-1 β ve TNF- α seviyeleri yüksek, IFN- γ seviyesi ile CD4⁺ ve CD8⁺ lenfositler azalmıştı. Buda Th₁ tipi sitokin yanıtının devam etmesiyle bu hastaların anti-HBe serokonversiyonu geliştirebildiğini düşündürdü.

Sonuçta akut HBV enfeksiyonunda iyileşmeden sorumlu tutulan Th₁ tipi sitokin yanıtının kronik hepatit gelişiminde ve sonucunda etkili olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik HBV, interlökin, sitokin, CD4⁺, CD8⁺

ABSTRACT

THE ANALYZING OF INTERLEUKIN-1 BETA, TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA, INTERFERON-GAMMA AND LYMPHOCYTE SUBGROUPS IN CHILDREN WITH CHRONIC HEPATITIS B INFECTION

Viral hepatitis caused by hepatitis B viruses is an important health problem all over the world, because they are the major factor cause cirrhosis and HCC.

Inadequate immun response to viruse by the immune system of infected person is effective in developing chronic hepatitis B. Lymphocytes and cytokines have crucial roles in this response. Cytokines just as take part in recovery of hepatitis B infection, and may be effective in developing chronic infection. Cytokines which IL-1 β , TNF- α and IFN- γ take crucial roles in recovery of acute hepatitis B are released from Th₁ lymphocytes, cytokines released from Th₂ lymphocytes (IL-3, IL-10, IL-13) are accepted for developing chronic infection.

The aim of the study by detecting IL-1 β , TNF- α , IFN- γ and lymphocyte subgroups of children with chronic hepatitis B is to determine the associaton between Th₁ cytokines and chronic hepatitis development. In the study 99 children divided into 5 groups as children with chronic hepatitis, nonresponder to antiviral therapy, hepatitis B carriers, seroconversion development by antiviral therapy and control groups. The results of the patients are compared with control group.

In group I, IL-1 β , TNF- α and IFN- γ levels are increased, but CD4⁺ and CD8⁺ lymphocytes decreased. It means that Th₁ response is activated to inhibit the proliferation of the viruse, but a defect in the function can be inadequate to block HBV proliferation.

Children nonresponder to therapy (group II) have increased levels of IL-1 β , TNF- α , IFN- γ and CD4⁺ lymphocytes, but there is no change in CD8⁺ lymphocytes compared with controls. It is thought that Th₁ path is activated, but there is a defect to compose a response.

Hepatitis B carrier group (III) have increased levels of IL-1 β , TNF- α and decreased TNF- α level and CD4⁺, CD8⁺ lymphocytes. Thought that cell immediate immunity to HBV has a defect, Th₁ activity is going on but insufficient in viral clearance.

In group IV patients have (anti-HBe seroconversion developed by antiviral therapy) increased levels of IL-1 β and TNF- α , but decreased level of IFN- γ and lymphocytes compared with controls. By ongoing Th₁ cytokine response thought that these patients develop anti-HBe seroconversion.

We concluded that Th₁ cytokine response accepted for the recovery of acute HBV infection, may be effective in development and outcome of chronic hepatitis.

Key words: Chronic HBV, interleukin, cytokine, CD4⁺, CD8⁺

1.GİRİŞ

Karaciğer hastalıklarına sebep olan faktörler içinde viral hepatitler oluşturdukları hastalık ve sonuçları açısından gerek ülkemiz gerekse dünya ülkeleri açısından büyük öneme sahiptir¹.

Özellikle son 40 yılda moleküler biyolojideki baş döndürücü gelişmeler sonucu hepatit virüsleri hakkında daha fazla bilgi sahibi olunmuştur. Bunların sonucunda birçok etiyolojik ajan arasından birincil olarak karaciğerde nekroz ve enflamasyona sebep olan hepatit virüsleri ön plana çıkmıştır.

Önceleri Hepatit A Virüsü (HAV), Hepatit B Virüsü (HBV), Hepatit D Virüsü (HDV) ve non-A non-B hepatiti diye tanımlama yapılırken; daha sonradan non-A non-B olarak tanımlanan grupta Hepatit C Virüsü (HCV) ve Hepatit E Virüsü (HEV) tanımlanmıştır. HCV ve HEV'i takiben yeni virüsler izole edilmiştir; Hepatit F Virüsü (HFV), Hepatit G/GB Virüsü (HGV), Transfusion Transmitted Virüs (TTV) ile TTV varyantları SANBAN, YANBAN virüsleri ve TTV benzeri mini virüs (TLMV), en son olarak da SEN virüsü (SENV) izole edilmiştir^{2,3,4,5,6}.

Hepatit oluşturan virüsler içinde oluşturdukları hastalıkların ciddiyeti açısından HBV, HCV ve HDV ayrı bir öneme sahiptir. Bu virüslerin oluşturduğu enfeksiyon asemptomatik enfeksiyondan hepatosellüler karsinoma kadar ilerleyebilmektedir^{7,8,9,10}.

Hepatit virüslerinin oluşturduğu enfeksiyonlar benzer klinik tablolara sebep olduğu için etiyolojik ajanın belirlenmesinde klinik bulgularla birlikte laboratuvar yöntemlerinden yararlanılarak etiyolojik ajanın hangi hepatit virusu olduğu belirlenir^{11,12,13,14,15,16}.

Hepatit virüslerinin neden olduğu enfeksiyonlar toplum için önemli bir sorun teşkil etmektedir. Özellikle hastalık kronikleştiğinde önemli bir sağlık sorunu oluşturur. Her ne kadar HBV, HCV ve HDV kronik enfeksiyona sebep olsa da HBV'nün oluşturduğu kronik enfeksiyon tüm dünyada daha yaygın olarak bulunduğu için önemli bir sağlık sorunudur. Öyleki tüm dünyada yaklaşık 2 milyar kişinin HBV ile temas ettiği ve yaklaşık 600 milyon kişinin HBV taşıyıcısı olduğu ve bunların da yaklaşık %10'unda kronik HBV enfeksiyonu geliştiği tahmin edilmektedir^{1,3,5,13,15,17,18}.

HBV enfeksiyonunda kronikleşmeye giden süreçte ne gibi faktörlerin etkili olduğu ve enfeksiyonun hangi bireyde serokonversiyonla sonuçlanacağı hangi bireyde kronikleşeceği şu an için tam olarak açıklanamamaktadır. Fakat son yapılan çalışmalarda hepatit virüs enfeksiyonlarında karaciğerdeki enflamasyon ve hasardan virüsün kendisinden ziyade virüsle enfekte hücrelerin oluşturduğu hücrel tip immün yanıtın önemli olduğuna yönelik bulgular mevcuttur^{19,20,21,22,23,24,25}.

Hepatit virüs enfeksiyonlarındaki enflamasyonda sitokinlerin önemi büyüktür. Sitokinler glikoprotein yapısında olup küçük molekül ağırlığına sahiptirler. Sitokinler çeşitli hücreler tarafından sentezlenebilmektedir ve karaciğerin viral enfeksiyonlarında virüse karşı immün yanıt oluşturarak virüsü temizlemeye çalışır fakat bu sırada karaciğerde hasara da sebep olabilmektedirler^{13,14,21,23,24,25}.

Karaciğerin viral hastalıklarında sitokinlerin hastalık sırasındaki düzeyleri hepatit patogenezi hakkında bilgi verebilir. Sitotoksik veya supresör (Ts) ile yardımcı T (Th) hücreleri viral karaciğer hastalıklarında önemli rol almaktadır. Özellikle Th hücreleri bu konuda önemlidir ve iki alt gruba ayrılır (Th₁ ve Th₂); Çünkü bu iki alt grup salgıladıkları çeşitli sitokinlerle kendilerini çoğaltma yanında diğer alt grubu baskılayabilme veya aktive edebilme özelliğine de sahiptir^{21,26,27}.

Ortak öncü hücreden gelişen Th hücrelerinin hangi hücreye dönüşeceğinde ortamın ve antijenin özelliği ile ortamda bulunan diğer sitokinler etkilidir. Hücrel yanıtta Th₁ hücreler etkili iken humoral yanıtta Th₂ hücreler etkilidir. Th₁ lenfositler interferon- γ (IFN- γ), interlökin-2 (IL-2), Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α) salınmasına neden olurken; Th₂ alt grubu lenfositler ise IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 salınmasına neden olur. Viral hepatite karşı immün yanıtta Th₁ hücrelerden salınan IL-2, TNF- α ve INF- γ baskın ise viral çoğalma etkin bir şekilde önlenirken; Th₂ hücrelerden salınan sitokinler (IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13) baskın olduğunda ise viral çoğalmaya ve hastalığın kronikleşmesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Dolayısı ile hepatit enfeksiyonlarında hastalığın gidişatını yani akut mu yoksa kronik mi olacağını Th₁ ve Th₂ dengesi etkileyebilmektedir^{14,21,26,27}. Dengenin Th₁ lehine bozulması iyileşme ile sonuçlanırken, Th₂ lehine değişim ise hastalığın kronikleşmesiyle sonuçlanır.

Bizim bu çalışmamızda kronik HBV enfeksiyonunda hastalığın kronikleşmesinde IL-1- β , TNF- α ve INF- γ ile lenfosit subgruplarının nasıl bir

etkisinin olduğu saptanmaya çalışıldı. Bu sebeple tespit edilen hasta gruplarında lenfosit subgrupları (CD4⁺ ve CD8⁺) ve viral temizlenmede özellikle etkili olan Th₁ hücrelerce salgılanan sitokinlerin (IL 1-β, TNF-α ve IFN-γ) düzeylerine bakılarak, kronik hepatit B'li hastalardaki sitokin profili ile hastalığın gidişatı arasındaki ilişkiyi belirlemeye çalıştık.

2. GENEL BİLGİ

2.1. HEPATİTLER

2.1.1 VİRAL HEPATİTLER

Karaciğer parankiminde enflamasyonla seyreden hastalık tablosuna hepatit denilmektedir. Hepatit nedeni bakteriyel, fungal, paraziter, viral, toksik ya da oto-immün olabilir. Viral sebepler içinde birincil olarak karaciğeri tutan hepatit virüsleri oluşturdukları hepatit tablosunun önemi nedeni ile ön planda yer alırlar^{6,28,29,30}.

Hepatit virüsleri asemptomatik enfeksiyondan hepatosellüler karsinomaya (HCC) kadar giden bir klinik tablo oluştururlar. Özellikle HBV, HCV ve HDV kronik hepatit oluşturarak siroz ve HCC'a neden olmaları ile diğer hepatit virüslerinden ayrılırlar^{8,31,32,33}.

Hepatit oluşturan virüslerin genel özellikleri Çizelge 2.1'de özetlenerek sunulmuştur^{12,34,35}.

Karaciğerde birincil olarak nekroz ve enflamasyon oluşturan hepatit (hepatotrop) virüsler akut hepatit tablosu yaparlar ve dört klinik evresi (inkübasyon, prodromal, ikterik ve iyileşme) ve her evrede de değişik bulgular vardır. Genelde hepatitlerde klinik bulgu ve belirtiler spesifik değildir ancak laboratuvar bulguları farklı olduğu için ayırt etmede yardımcıdır^{6, 13, 35, 36}.

Laboratuvar bulgularında biyokimyasal parametreler genellikle istisnai durumlar haricinde normal değerlerde olduğu için serolojik parametreler gibi tanıda çok fazla yardımcı değildir³⁷. Serolojik belirteçler etiyolojik ajanın tespit edilmesinde de önem arz etmektedir.

Çizelge 2.1: Hepatit virüslerinin genel özellikleri

	Hepatit A	Hepatit B	Hepatit C	Hepatit D	Hepatit E	Hepatit G	TTV
Sınıf	Picornavirüs	Hepadnavirüs	Flavivirüs	Viroid	Calicivirüs	Flavivirüs	Circovirüs
Genom	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA	RNA	DNA
Bulaş Yolu	Fekal/Oral Parenteral?	Parenteral Seksüel Vertikal Horizontal	Parenteral Seksüel Vertikal Horizontal	Parenteral	Fekal/Oral Parenteral?	Parenteral	Parenteral Seksüel? Vertikal? Fekal-Oral?
İnkübasyon Süresi	10-50 gün	15-160 gün	30-180 gün	15-80 gün	15-60 gün	14-35 gün	Bilinmiyor
Başlangıç	Ani	Sinsi	Sinsi	Ani	Ani	Ani	Bilinmiyor
Klinik	Hafif	Genelde subklinik, bazen ağır	Genelde subklinik	Ko-inf.da bazen, Süperinf.da sıklıkla ağır	Hafif, hamilelikte ağır	Ağır seyredebilir	Bilinmiyor
Sarılık	Çocukta%5 Yetişkin%30	%5-20	%5-10	Bilinmiyor	Sık	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Kronik Hastalık	Yok	Bebek>%90 Yetişkin<%5	%80-90	Ko-inf.da=%80 Süperinf.da≤%5	Yok	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Mortalite	%0.1-2.7	%1-3	%1-2	Ko-inf.da<%1 Süperinf.da>%5	%0.5-4 Gebede%15-21	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Antikor	Anti-HAV IgG	Anti-HBs	-	-	Anti-HEV IgG	-	-
Laboratuvar Tanısı	Anti-HAV IgG	HBsAg AntiHBc IgM AntiHBc IgG	AntiHCV	AntiHDV IgM AntiHDV IgG	Anti-HEV IgM	HGV RNA	TTV-DNA
Aşı	IG İnaktive	HBIG Rekombinan	yok	HBV aşısı	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor

Hepatit virüsleri içerisinde HBV yaygınlığı, oluşturduğu hastalık ve hastalığın komplikasyonları ile günümüzün en önemli sağlık sorunlarından birini oluşturmaktadır. Zira her yıl milyarlarca dolar HBV ile oluşan hepatitin önlenmesi, tedavisi ve komplikasyonları ile mücadeleye harcanmaktadır^{11,12,13,14,38,39}.

2.1.2. HEPATİT B VİRÜSÜ

2.1.2.1. TARİHÇE

Çok eski çağlardan beri bilinen viral hepatitler tıbbi kayıtlara ilk olarak M.Ö. V. yüzyılda girmiştir. İlk sarılık salgını Napoleon'un Mısır seferinde görülmüştür. Virchow

1865'te ilk olarak kataral ikter diye tanımlamıştır. 1883'te çiçek aşılması sırasında hepatitlerin kan yolu ile salgın oluşturdukları rapor edilmiştir. 1887'de Weil; sarılık enfeksiyöz olabilir derken, 1942'de Vogt; etkenin virüs olabileceğini düşünmüştür. MacCallum ise 1947 yılında epidemik hepatit için 'hepatit A', serum hepatiti için 'hepatit B' terimlerini kullanmıştır^{5,40,41,42,43,44}.

Blumberg'in 1965 yılında Avustralya antijenini bulmasıyla önemli bir adım atılmıştır. 1970 yılına gelindiğinde ise Dane elektron mikroskopunda Avustralya antijeni serumu ile reaksiyona giren ve kendi adıyla anılan viral partikülleri göstermiştir. Dane partiküllerinin aslında HBV olduğu, bir yüzey antijeni bulunduğu (HBsAg) ve bir de çekirdek antijeni içerdiği gösterilmiştir. 1971'de Krugman HBsAg pozitif serumların aşı olabileceğini göstermiştir. 1972'de 'e antijeni' tanımlanırken, 1979'da HBV DNA'sı çoğaltılarak nükleotid dizisi çıkarılmıştır. Sonraki yıllarda virüs DNA'sı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile çoğaltılmıştır^{44,45,46}.

Özellikle son 40 yıldaki gelişmeler virüsün tanı, tedavi ve korunmasında önemli katkılar sağlamıştır. Bu sayede HBV'den korunmak için 1981 yılında plazma kökenli aşı kullanıma sunulmuştur. 1986 yılından itibaren ise daha güvenli olan rekombinant aşılardan kullanılmaya başlanmıştır^{5,13,46,47,48}.

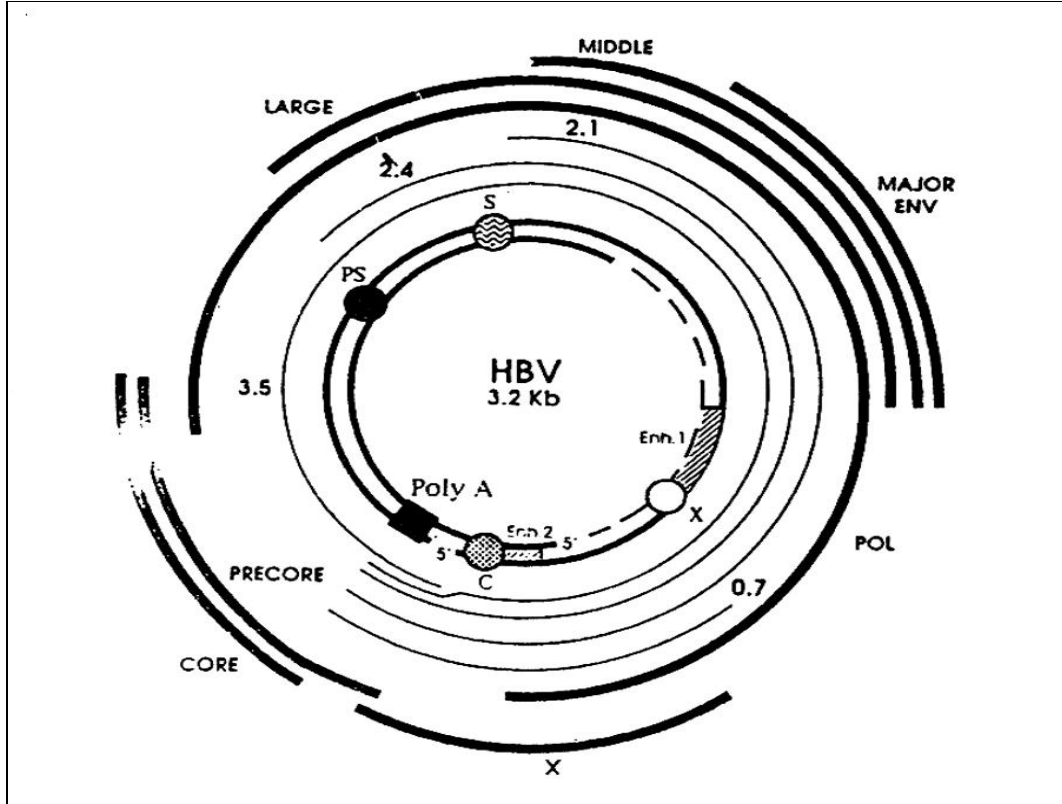
2.1.2.2. HBV ÖZELLİKLERİ

Hepatit B'ye Hepadnaviridae ailesinin orthohepadnavirüs cinsinin bir üyesi olan HBV neden olur. Hepatotrop bir DNA virüsü olan HBV, 3200 bazlık genomu ile DNA virüsleri içinde bilinen en küçük genoma sahiptir ve sadece insanlarda enfeksiyon oluşturur^{11,13,14,18,40,44,47,49,50,51}.

HBV elektron mikroskopunda incelendiğinde her biri yüzey antijenine (HBsAg) sahip üç formda görülür. Bunlardan enfektif olanı yaklaşık 42 nm çapındaki HBV viriyonu olan Dane partikülüdür. Sferik ve tübüler yapıda olanlar ise dolaşımda daha fazla bulunurlar ve enfeksiyöz değildir, ancak bunlarında immünojenik özelliği vardır^{13,43,45,52,53,54}.

HBV zarflı bir virüstür ve kısmen çift sarmallı sirküler bir DNA genomuna sahiptir. HBV DNA'sı iki sarmaldan oluşmuştur; 3200 baz çiftinden oluşan uzun (L

veya negatif) ve 1800-2700 baz çiftinden oluşan kısa (S veya pozitif) zincir^{18,40,46}. Her iki zincirdeki baz çiftleri ortak olup sirküler yapıda görünseler de aslında lineer moleküllerdir, çünkü 3' ve 5' uçları birleşik değildir. HBV DNA'sının yapısal bütünlüğü zincirlerin 5' uçlarındaki hidrojen bağları ile sağlanır^{12,13,43,46,52}. HBV'nün genel yapısı Şekil 2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1: HBV genel yapısı¹³

HBV'de genetik bilgi uzun zincir üzerinde bulunan dört gende kodlanır. Bunlardan; S geni yüzey proteinlerini (HBsAg) kodlarken, C geni kor proteini (HBcAg) ve enfektivite proteinini (HBeAg) kodlar. P geni DNA polimeraz, revers transkriptaz ve viral polimeraz enzimlerini kodlar. X geni ise, X proteinini kodlar. Başlangıç kodonu olarak S geni üzerinde pre-S1, pre-S2 ve S, C geni üzerinde ise pre-C ve C bölgesi bulunmasına rağmen HBV yedi değişik protein üretebilmektedir^{12,13,44,52}. Tüm HBsAg determinantları ortak bir antijenik yapıya sahiptir (a determinantı) ve iki grup allel determinantları da (d/y ve w/r) vardır. Allel determinantlarından w heterojen antijeniteye sahip olduğu için HBV'nin 10 serotipi bulunur. Serotipler enfeksiyondan sonra değişmediği için enfeksiyon izi sürmede yardımcı olabilirler. Ayrıca HBV'nun

altı tane de genotipi vardır ve genotiplerle serotipler arasında bir ilişki bulunamamıştır. Genotip ve serotipler özellikle epidemiyolojide önemlidir ^{12,13,44,50}.

HBV 30-32°C'de saklandığında en az altı ay, -20°C'de ise 15 yıl enfektivitesini kaybetmemektedir. Virüs yoğun değilse enfektivite eter ve asitte (pH 2.4) altı saatte, 98°C'de bir saatte, 60°C'de 10 saatte kaybolmaktadır. HBsAg %2.5 sodyum hipokloritte üç dakikada antijenitesini ve enfektivitesini kaybetmektedir. Serumdaki virüs iki dakika kaynatılınca, otoklavda 121°C'de 20 dakikada, 160°C kuru sıcak havada bir saatte infektivitesini kaybeder. Son yapılan çalışmalarda HBV'nun 500 ppm klor solüsyonunda 10 dakikada, %1-2 glutaraldehid, %70 izopropilalkol, %80 etil alkol, pozisidin (pH 2.9)'de iki dakikada inaktive olduğu gösterilmiştir. HBsAg içeren kan, plazma ve diğer kan ürünlerinin ultraviyole ışınlarla tutulmasının enfektivite ve antijenik yapı üzerine etkisi yoktur^{12,13,51,52,55}.

2.1.2.3. HBV ANTİJENLERİ

A. Kılıf (yüzey) proteinleri ve HBsAg: HBV'nun S geni tarafında kodlanan yüzey proteinleri altı farklı polipeptidten oluşur ve hem Dane partikülü hem de sferik ve tübüler partiküllerde de bulunur. S geninde okuma işlemi ilk kodondan başlarsa pre-S2+pre-S2+S bölgeleri okunur ve büyük protein oluşur (L; large protein). İkinci kodondan başladığında ise pre-S2+S bölgeleri okunur ve orta protein (M; middle protein) meydana gelir. Sadece S bölgesi okunursa küçük protein (S; small protein) oluşur. Bu proteinler partikül yüzeyinde farklı oranlarda bulunurlar. Dane partikülünde L:M:S oranı 1:1:4 şeklindedir. Dolaşımdaki S geni ürünlerinin %5-15'i M, %1-2'si L ve kalanı da S proteinleridir^{12,52,56}. HBV enfeksiyonunda S proteinine karşı antikor oluşması hastalıktan koruyucudur¹².

B. Kor (nükleokapsid) proteinleri; HBcAg ve HBeAg: C geninde okuma işlevi iki farklı kodondan başlayabildiği için C ve pre-C olmak üzere iki farklı bölgeye ayrılır, farklı iki protein sentezleyebilir; HBcAg ve HBeAg. Antijenik özellikleri farklı bu iki protein ortak determinantlara sahiptir⁴⁷. HBcAg sadece karaciğerde bulunmasına karşın dolaşımda bulunan HBeAg albumin, immünglobulin ve α -antitripsinle bağlanır, yapısındaki HBcAg ile ilgili yapılar maskelenir ve anti-HBe ile reaksiyon verir. HBeAg'nin tam görevi bilinmese de replikasyon için gerekli değildir ^{12,52}. HBcAg ile çapraz immün reaksiyonu nedeniyle konak immün yanıtını virüsle enfekte hücrelerden

uzak tuttuğu tahmin edilmektedir^{12,18,52,57}. HBcAg dolaşında sadece Dane partikülleri içinde bulunur. Her iki proteinin de immünojen özelliği vardır. HBcAg'nin immünojenitesi HBsAg'den daha fazla olduğundan, T hücre bağımsız antijen özelliği vardır. HBV kor proteini üzerinde fazlaca immüno dominant epitop vardır ve bu sebeple kronik hepatit B'de immün cevap için ana hedeftir⁵².

C. P proteini: HBV genomunun yaklaşık %75'ini oluşturan P geni tarafından kodlanır. P proteini revers transkriptaz, endonükleaz ile DNA ve RNA bağımlı polimeraz aktivitesine sahiptir. İmmünojen özeliği bulunur ve (-) DNA sarmalının sentezinde belirli aşamalarda düzenleyici rolü vardır^{52,58}.

D. X proteini (HBx): HBV genomundaki en küçük gen bölgesi olan X geni ürünü olan X proteini virüs replikasyonu için gereklidir. HBx viral genom transkripsiyonunda aktivatör role sahiptir. HBxAg'nin tümör süpresör gen ürününün (p53) işlevini bozarak kronik enfeksiyondaki HCC gelişiminde etkili olduğu düşünölmektedir^{12,52}.

2.1.2.4. HBV MUTANLARI

HBV kısmen çift sarmallı bir DNA virüsüdür ve hızlı bir replikasyon yeteneğine sahiptir. Fakat revers transkriptaz enziminin ilk okuma yeteneğindeki zayıflık nedeniyle zaman zaman nükleotid yerleşiminde yanlışlık oluşur ve bunun sonucu genom yapısında moleküler düzeyde küçük mutasyon değişiklikleri oluşmaktadır^{52,59,60}.

HBV mutantları tanı, klinik seyir, tedavi ve korunmada önemli sorunlar yaratmaktadır. HBV genom bölgesindeki mutasyon oranı göreceli olarak yüksektir ve bunun virüsün RNA aracılığı ile replike olmasının yanında reverse transkripsiyon sırasında viral polimerazın düzeltme mekanizmasının olmamasından kaynaklandığı düşünölmektedir. Bunun sonucu replikasyon sırasında oluşan hatalar düzeltilmediği gibi virüs konak immün sisteminden kurtulmayı da başarabilmektedir^{61,62}.

Değişik HBV suşlarında yapılan çalışmalar sonucu mutasyonların genom üzerinde herhangi bir yerde (S, pre C/C, X, P, promoter ve enhancer) olabileceğini göstermiştir. Mutasyonlar tek bir baz değişimi (nokta mutasyonu), bir veya daha fazla nükleotid silinmesi, aynı sekansın düz ya da ters biçimde yinelenmesi ve nükleotid sekanslarının yeniden düzenlenmesi ile oluşabilir^{52,59,60}.

HBV'nde oluşan genetik değişiklikler aktif immünizasyon yapılsa bile mutant süşun hayatta kalmasını ve aşıya rağmen enfeksiyon oluşturabilmesini sağlar⁶¹. Bunun sonucu tanıda karışıklık ve aşılama da başarısızlık oluşması nedeniyle her geçen gün önemi artan mutantların başlıcaları; yüzey (kılıf), prekor/kor, polimeraz ve X mutantlarıdır^{52,59,60}.

2.1.2.5. HBV EPİDEMİYOLOJİSİ

2.1.2.5.1. BULAŞMA YOLLARI

HBV enfeksiyonunun en önemli rezervuarı kronik HBV taşıyıcılarıdır. Tüm dünyada yaklaşık 600 milyon HBV taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir. Taşıyıcılar veya akut hastalık geçiren kişiler hastalığın bulaşmasında etkilidir^{6,12,18,34,63}.

HBV bulaşmasından enfekte kan ve vücut sıvıları (semen, vajinal sıvılar, tükürük gibi) sorumludur. Fekal oral yolla bulaşma da enfekte bireyin kan veya salgısı hasarlı mukoza ile temas ederse bulaşma söz konusu olabilir. Bulaşmada mevsim ve yaş önemli değildir^{18,43,63}.

HBV'nün dört ana bulaşma yolu vardır;

I. Parenteral (perkütan) bulaşma: En önemli bulaşma yollarından biridir. Enfekte kan ve kan ürünleri transfüzyonu, damar içi ilaç kullanımında ortak enjektör kullanımı, hemodiyaliz, endoskopi, dövme yaptırma, akupunktur, kan bulaşmış günlük malzemeler (havlu, jilet, banyo malzemeleri v.b.) perkütan yolla virüsün bulaşmasına neden olmaktadır. Sağlık personeli, sürekli transfüzyon alan veya hemodiyalize giren hastalar, uyuşturucu bağımlıları riskli gruba girmektedir^{12,18,43,63}.

II. Cinsel temasla bulaşma: Genital sekresyonlar kandan daha az virüs içerirler. Fakat cinsel temas sırasında mukoza bütünlüğü bozursa kolaylıkla bulaşma olmaktadır. Homoseksüeller arası cinsel temas en riskli yoldur. Akut veya kronik hastaların eşleri, birden fazla heteroseksüel partneri olanlar, hayat kadınları, homoseksüeller bu yolla bulaşmada riskli grubu oluştururlar^{12,18,63,64}.

III. Perinatal (Vertikal) bulaşma: HBV'nün uterus içinde geçişi nadirdir (%5-10). HBsAg ve HBeAg pozitif anneden geçiş %70-90 iken, HBsAg pozitif fakat HBeAg negatif anneden doğan bebeklerde risk düşük olup bu oran %5-20'dir^{18,46,52}. Annenin taşıyıcı olması dışında, hamileliğin üçüncü trimesteri veya doğum sonrası iki

ay içinde geçirilen akut hepatit B’de bu tip bulaşmaya neden olur^{18,52}. Anneden çocuğa geçiş doğum sırası veya sonrasında infekte maternal sıvılarla temas, vajinal kanaldan geçiş sırasında anne kanı yutulması, plasenta hasarı sonucu maternal kanın fetal dolaşıma karışması ile olur. Perinatal bulaşmada eğer anne HBeAg pozitif ise kronikleşme %90 gibi yüksek oranlardadır^{18,55,63}. HBV anne sütünde bulunur ancak bebekte infeksiyona yol açmaz. Ama meme başında çatlak varsa bulaşma olabilir, bu durumda immünizasyonla koruma mümkündür^{18,53,63}.

IV. Horizontal bulaşma: Mekanizması tam anlaşılmasa da horizontal bulaşmada perkütan, perinatal ya da cinsel temas yoktur^{43,52}. Özellikle aynı ev içinde yaşayanlar arası bulaşmada önemlidir⁶⁵. Bakımevleri, yurt, kışla, kreş, anaokulu gibi yerlerde de HBV’nün kolay yayıldığı belirlenmiştir^{12,43,52}. Kötü hijyen şartları, düşük sosyo-ekonomik düzey ve toplu yaşam bulaşmayı arttırmaktadır. Ülkemizde hijyene çok fazla önem verilmediği için horizontal bulaşmanın ilk sırada olduğu tahmin edilmektedir. Bunun sebebinin de havlu, jilet, makas, manikür-pedikür malzemelerinin iyi dezenfekte edilmeden aile içinde, berberde kullanılması; yaygın öpüşme alışkanlığı ve çocuklar arasında oyun sırasındaki temas olduğu tahmin edilmektedir^{12,52,53}.

2.1.2.5.2. DÜNYADA VE TÜRKİYEDE HBV ENFEKSİYONU

A. Dünyada HBV enfeksiyonu: Tüm dünyada akut ve kronik HBV enfeksiyonu önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünyanın farklı bölgelerinde HBV enfeksiyonunun görülme sıklığı ve bulaşma şekli farklıdır. Buna göre dünya HBsAg ve anti-HBs pozitiflik oranları, enfeksiyon alınma yaşı, virüsün bulaşma yolu gibi kriterlere dayanarak üç bölgeye ayrılmıştır^{1,11,12,34,43,63}.

Yüksek endemisite bölgeleri; HBsAg pozitifliği %8’in üzerindedir ve hayat boyu HBV ile karşılaşma riski %60’tan fazladır. Özellikle Afrika ve Güneydoğu Asya ülkeleri bu gruba girmektedir. Bu ülkelerde 10-20 yaş arasındakiler %50’nin üzerinde anti-HBs pozitifliğine sahiptirler. HBV’nün bulaşması perinatal ve horizontal yolla olmaktadır^{11,12,34,43,63,64}.

Orta endemisite bölgeleri; Türkiye’nin dahil olduğu Ortadoğu, Güneydoğu Avrupa, Orta ve Güney Amerika ile Orta Asya ülkelerinin dahil olduğu bu grupta HBsAg pozitifliği %2-7 arasındadır. Hayat boyu HBV ile karşılaşma riski %20-60

arasında değişmektedir. Horizontal yolla bulaşma özellikle çocukluk, ergenlik veya genç erişkinlik döneminde olmaktadır^{1,11,12,34,43,63}.

Düşük endemisite bölgeleri; Toplumdaki HBsAg pozitifliği %2'nin altında olan Amerika Birleşik Devletleri, Kuzeybatı Avrupa ülkeleri ve Avustralya'da hayat boyu HBV ile karşılaşma riski %20'den azdır. Genellikle cinsel yolla bulaşan enfeksiyon özellikle erişkin çağda kazanılmaktadır^{1,11,12,34,43,63}.

B. Türkiye'de HBV enfeksiyonu: Orta endemisite bölgesi içinde yer alan ülkemizde HBsAg seroprevalansı %3.9-12.5 arasında bulunmuştur. Batı illerinde HBsAg pozitifliği oranı %3-4.5 gibi daha düşük oranda iken, Güneydoğu ve Doğu Anadolu'da bu oran %8-14.3 gibi yüksek oranlarda bulunmuştur. Bu sonuçlara göre yaklaşık dört milyon civarında taşıyıcı olduğu tahmin edilmektedir. Anti-HBs pozitifliği ise yapılan çeşitli çalışmalarda %20.6-52.3 arasında bulunmuştur^{1,11,12,34,63,64}.

2.1.2.6. HBV ENFEKSİYONUNDA İMMÜNOPATOGENEZ

Viral hepatitlerde virüsün karaciğerde direkt sitopatik etkisinin olmadığı, hastalık tablosunun immünolojik olduğu görüşü hakimdir^{13,60}. HBV'ne bağlı olarak karaciğerdeki hasar ve HBV'nün temizlenmesi immün sistemle ilgilidir^{12,34}. Konağın HBV'na karşı immün yanıtı klinik patolojinin ve virüsten kurtulmanın temel nedenidir⁶⁶.

Hastalık tablosunun oluşması, virüsün temizlenmesi hücrel immün yanıtla bağlıdır. Akut enfeksiyonlarda viral protein epitoplara karşı CD4⁺ T hücre proliferasyonu, IL-2, IFN- γ ve TNF- α yapımı ile karakterize Th1 tipinde güçlü bir T hücre yanıtı vardır. Kor ve polimeraz enzimleri virüsün temizlenmesi için immün yanıtın özellikle hedefidir. HBcAg/HBeAg spesifik Th hücre yanıtı birçok antijeni tanıyabilir. Kronik enfeksiyonda CD4⁺ ve CD8⁺ T hücre yanıtları belirgin olarak azalmıştır^{12,21}.

HBcAg T hücrelerine hem bağımlı, hem de bağımsız olarak virüs-spesifik B hücrelerini indükleyerek anti-HBc antikorları oluşturabilir⁶⁷. HBcAg özellikle Th1 tipi immün yanıtı indüklerken, HBeAg'ne karşı anti-viral temizleme mekanizmalarını zayıflatan Th0 veya Th2 tipi immün yanıt gelişir⁶⁸. Th1 fonksiyonel fenotipi ile CD4⁺ T hücrelerinin HBV enfeksiyonunda antiviral etkinlik gösterdiği düşünülür^{21,69}.

HBV'nün temizlenmesi ve virüsle enfekte hepatositlerin harabiyetinden sitotoksik hücrelerin sorumlu olduğu kabul edilmektedir, ancak enfekte hücre sayısına göre sayıları oldukça azdır. Virüsün temizlenmesinde sitokinlerin aracılık ettiği ikincil mekanizmaların da rol aldığı düşünülmektedir. TNF- α ve IFN- γ HBV'nün temizlenmesinde özellikle etkilidir. Sitokin yanıtları karaciğerde Kupffer hücrelerince güçlendirilmekte ve karaciğer hücrelerine zarar vermeden virüsün temizlenmesi sağlanmaktadır. Sitokinler konak savunmasında viral replikasyonu baskılar, baskın immün yanıt tipini belirler. İmmün yanıtın etkili olması için tip 1 sitokin salınımı gereklidir. Akut yanıt yetersizse enfeksiyon kronikleşir, optimal düzeyden az olan enflamatuvar yanıt sebebiyle hepatik fibrozis aktive olur^{12,70,71}.

Akut enfeksiyon sınırlı ise HBcAg, HBeAg ve HBsAg proteinlerine karşı güçlü CD4⁺ T hücre yanıtları gelişir. HBcAg'ne karşı MHC-II sınırlı CD4⁺ T hücre yanıtları ile HBV'nün serumdan temizlenmesi aynı anda oluşur ve vireminin kontrolünde en etkin mekanizmadır. Anti-HBs sentezi T hücre bağımlıdır ve T hücre yanıtı zayıf ise antikör titresi düşük titrede olur. HBV enfeksiyonu kronik ise hastaların kanında zayıf CD4⁺ T hücre yanıtı ve zayıf sitotoksik T lenfosit (CTL) yanıtı vardır¹².

Akut HBV enfeksiyonu iyileşirse CD4⁺ T hücrelerde tip 1 sitokin yanıtı gözlenir, kronik enfeksiyonda ise tip 2 sitokin yanıtı gözlenir. Asemptomatik HBV taşıyıcılarında Th2 sitokin yanıtı gözlenir⁷². HBV enfeksiyonunda HBsAg spesifik Th2 hücrelerin dominant olması ile kronisite arasında ilişki olduğu düşünüldüğü için, HBcAg/HBeAg-spesifik Th1/Th2 dengesi karaciğer hasarı ve viral klirensi regüle etmede önemlidir^{54,73}.

Kor, zarf ve polimeraz proteinlerinin birçok epitopuna karşı oluşan CTL yanıtının virüsün temizlenmesinde önemli rolü vardır²³. HBV enfeksiyonunun virüsün persistansı ile mi yoksa klirensi ile mi sonlanacağını büyük ölçüde CTL yanıtı belirler⁵⁴. Akut HBV enfeksiyonunda CD8⁺ T hücre proliferasyonu ve aktivasyonu artarken, kronik enfeksiyonda artmaz. HBsAg akut enfeksiyonda etkin bir CTL yanıtı indüklerken, kronik enfeksiyonda CTL yanıtı sınırlı kalır. Kronik enfeksiyonda viral klirens için nükleokapsid antijenlere spesifik T hücre yanıtları daha uygundur^{21,54}.

Virüse spesifik CTL'ler karaciğerde HBV gen ekspresyonunu ve replikasyonunu, hücreyi öldürmeden sona erdirebilir, bu da antijenin tanınmasından sonra CTL'den salınan IFN- γ ve TNF- α gibi sitokinler aracılığı ile olur⁷⁴. Sitolitik olmayan viral

mekanizmalar akut HBV enfeksiyonu süresince sitolitik mekanizmalardan daha önce etkin şekilde rol alır⁷⁵.

HBV-spesifik CTL'ler enfeksiyon kontrolü dışında karaciğerdeki doku hasarından da sorumludur. Kronik enfeksiyonda periferde CTL yanıtı zayıftır fakat karaciğerde devam eder¹². Portal aralıkta ve hepatik lobüllerde CD8⁺ T hücre egemen mononükleer hücre infiltrasyonu beraberinde hepatosit nekrozu görülür. Bu etkin olmayan fakat sürekli CTL yanıtı karaciğer hasarına neden olmaktadır. CTL'ler sitokinler aracılığı ile bölgeye makrofaj ve NK hücrelerinin gelmesini sağlar. HBsAg'yi çok fazla eksprese eden olgularda bunun sonucu fulminan hepatit gelişir⁷⁶.

Akut HBV enfeksiyonunda iyileşmede hücrel ve humoral yanıtlar bütün olarak önemlidir. T hücre yanıtları enfekte hücreleri temizlerken, humoral yanıtlar dolaşımdaki viriyonları bloke ederek hepatositleri enfeksiyona karşı korur. Eğer enfeksiyon akut olarak sonlanmaz ve HBV immün sistemden kendini saklarsa virüsün persistansı söz konusudur.

HBV'nün immün sistemden kurtulması başlıca iki yolla olur; ya T hücreleri tarafından tanınmaktan kurtulur (zayıf antijen sunumu, antijenik değişim, virüsün immün sistemin güç ulaştığı yerlere saklanması) yada konak immün yanıtının baskılanarak kurtulur (Th 1 sitokin yanıtının azalması, virüs spesifik T hücrelerinin tükenmesi)^{12,21}.

HBV enfeksiyonunda CTL'lerin hastalığın kontrolünde önemli rolü olmasına rağmen kronik enfeksiyonda CD8⁺ T hücre yanıtının hiç olmadığı veya zayıf olduğu gösterilmiştir^{21,39,65}.

2.1.2.7. HBV ENFEKSİYONUNDA KLİNİK BULGULAR

A. Akut HBV enfeksiyonunda klinik bulgular: HBV'nün neden olduğu enfeksiyon, asemptomatikten fulminan hepatite kadar değişen seyir gösterir. Çocuk ve gençlerde erişkinlere göre daha hafif ve asemptomatiktir^{35,43,74,75,76,77}.

HBV ile enfekte kişiler akut enfeksiyondan haftalar önce bulaştırıcılık özelliğine sahiptir. Erişkinlerde kendini sınırlayan ve genellikle altı ay içinde tamamen düzelen bir enfeksiyona sebep olur⁷⁸. Enfeksiyon %65-80 oranında subklinik veya anikterik

seyreder ve serolojik yöntemlerle saptanabilir. Kronikleşme anikterik formda daha çok olmaktadır⁴³.

Akut hepatit B'de hastalığın başlangıç semptomları nonspesifiktir. Semptomatik hastalık ancak sarılıkla beraber olmaktadır^{35,43,77}.

Ortalama 30-180 günlük inkübasyon periyodunu takiben yaklaşık bir hafta süren başağrısı, halsizlik, iştahsızlık, bulantı-kusma, ateş tarzında bulguları olan bir prodrom dönemi vardır^{11,35}. Genelde dört haftayı geçmeyen sarılık ilk önce idrarda belirir. Sarılık başlayınca hastalar kendini daha iyi hisseder. Hastaların %25'inde ürtiker, artralji, eritemli raşla giden serum hastalığı benzeri semptomlar görülebilir^{11,12,43}. Fizik muayenede hepatomegali, splenomegali ve bazen posterior servikal lenf nodu en sık saptanan bulgulardır^{6,11,35,43}.

Laboratuvar testlerinde ilk saptanan transaminazlardaki yükselmedir. Klinik bulgulardan önce gözlenir ve ilk haftada pik yapar^{11,35,43}. Alanin aminotransferaz (ALT) genelde aspartat aminotransferaz (AST)'dan daha yüksektir. Protrombin zamanı genelde normaldir fakat 17 saniye üzerinde olması prognozun ciddiyetini gösterir ve fulminan hepatit habercisi olabilir^{35,43}.

B. Kronik HBV enfeksiyonunda klinik bulgular: Akut HBV enfeksiyonundan sonra hastaların %5-10'unda kronikleşme söz konusudur. Serumda altı aydan fazla HBsAg saptandığında kronik enfeksiyondan şüphelenilmelidir. Bu hastaların bir kısmında sadece HBsAg taşıyıcılığı devam ederken geri kalanlarda hem HBsAg pozitifdir hem de virüs replikasyonu ile beraber karaciğerde hasar da devam eder^{11,36}. Taşıyıcılık ile kronik hepatit arasındaki ayırım karaciğerdeki nekroenflamatuvar hastalığın histolojik olarak ortaya konmasıyla mümkündür. HBsAg pozitif, transaminaz yüksekliği olan kronik bir hastada immünohistokimyasal yöntemlerle HBsAg ve HBcAg gösterildiğinde kesin tanı konulur⁷⁹.

Kronik hepatit çoğunlukla sessiz seyreden bir hastalıktır ve genellikle tesadüfen HBsAg pozitif bulunduğu orta derecede transaminaz yüksekliği de varsa tanısı konabilir. Karaciğer hasarından bağımsız semptomlar vardır^{8,35}.

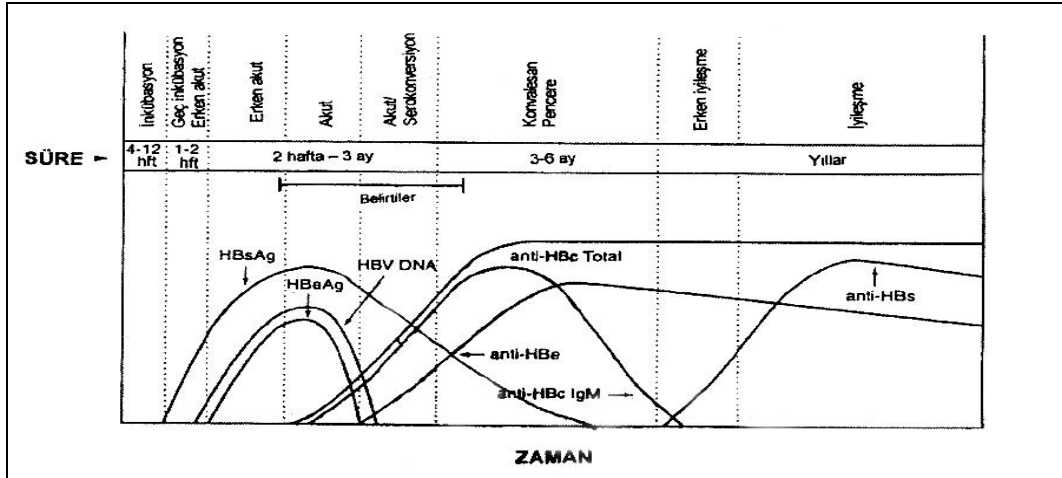
Kronik HBV enfeksiyonunda yorgunluk en önemli semptomdur. Bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları da görülebilir. Klinik bulgu olarak ta sarılık, spider nevüs, splenomegali ile küçülmüş veya büyümüş karaciğer görülebilir^{11,35}.

Laboratuvar testlerinde AST, ALT ve gamaglobulin orta derecede yüksektir. Transaminaz yüksekliği hastalığın ciddiyeti açısından bir fikir verebilir. Ciddi bir hastalık yoksa bilirubin ve albumin normaldir^{35,79}.

2.1.2.8. HBV ENFEKSİYONUNDA TANI

HBV enfeksiyonunun spesifik tanısı virüse ait antijen ve antikorların serolojik yöntemlerle saptanmasına dayanır. Bu amaçla HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc IgM, anti-HBc IgG serolojik olarak saptanabilirken, HBcAg ise sadece hepatositlerde bulunduğundan saptanamaz^{12,45,54,80}. Serolojik testler akut ve kronik HBV enfeksiyonunun ayrılmasında, enfektivite değerlendirilmesinde, immünite araştırılmasında, kan ve organ donörlerinin taranması amacı ile kullanılır^{12,35}.

Akut enfeksiyonda semptomlar başlamadan 3-5 hafta önce HBsAg serumda saptanmaya başlar ve 3 ay sonra kaybolur^{43,81}. HBsAg üç aydan fazla süre bulunursa kronik hepatit B gelişeceğine işaret eder ve eğer altı aydan fazla pozitif olursa kronik enfeksiyon söz konusudur (Şekil 2.2). HBsAg yetişkinlerde %95 olguda kaybolurken %5 olguda kronik taşıyıcılık gelişir^{14,18,35}. HBsAg'nin yüksek oranda görüldüğü gruplarda sadece HBsAg pozitifliği ile tanı koymak doğru değildir⁸².



Şekil 2.2: HBV enfeksiyonunun doğal seyri⁴⁵

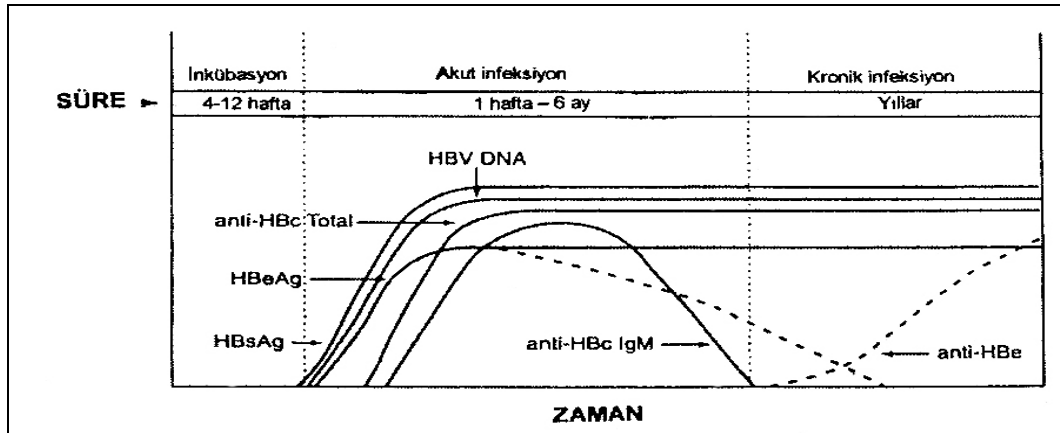
HBsAg serumda kaybolduktan sonra genellikle hastalığın başlangıcından üç ay sonra ortaya çıkan anti-HBs hastalığın iyileştiğini ve hayat boyu kalıcı olan immüniteyi gösterir^{43,76,81,83}.

Anti-HBc IgM tipi antikorların belirlenmesi akut HBV enfeksiyonunda tanı için altın standarttır. Anti-HBc IgM ve IgG semptomlarla beraber ortaya çıkar. Anti-HBc

birkaç ay pozitif kaldıktan sonra 4-8 ay içinde serumda bulunmaz^{18,35,43,81}. HBsAg'nin kaybolup anti-HBs gelişinceye kadar ki süre olan pencere döneminde anti-HBc IgM akut enfeksiyonun en önemli göstergesidir. Anti-HBc IgM varlığının sürmesi kronikleşmeye işaret eder. Anti-HBc IgM'nin 7-8S formu kronik, 19S formu ise akut HBV enfeksiyonunda dominanttır^{11,35}.

Anti-HBc IgG tipi antikorlar HBV'ne maruz kalanlarda hayat boyu pozitif kalabilir ve akut, kronik veya önceden geçirilmiş HBV enfeksiyonunun göstergesidir ve kişinin daha önce HBV ile karşılaştığını gösterir^{12,83}. Anti-HBs olmaksızın anti-HBc IgG'nin yüksek titrede bulunması viral enfeksiyonun devam ettiğini gösterir. Eğer anti-HBs ile beraber anti-HBc IgG pozitifse doğal immüneyi, sadece anti-HBs pozitifliği ise aşı ile kazanılan imüneyi gösterir^{13,43,81,83}.

Viral replikasyonun devamını ve enfektiviteyi gösteren HBeAg, HBsAg'den birkaç gün sonra pozitif olur ve ALT pikinden hemen sonra kaybolur, eğer 10 haftadan fazla serumda bulunursa kronikleşmenin işaretidir^{11,12,35,43,81}(Şekil 2.3). HBeAg kayboluşu ile anti-HBe'nin ortaya çıkışı eş zamanlıdır ve anti-HBe akut enfeksiyondan yıllar sonra kaybolur. Anti-HBe düşük enfektiviteyi ve hastalığın iyileşeceğini işaret eder^{11,13,36}. Kronik HBV enfeksiyonunda tedavi ile HBeAg'nin kaybolup, anti-HBe'nin oluşması hedeflenir^{12,13,18}.



Şekil 2.3: Kronik HBV enfeksiyonunun seyri⁴⁵

HBV-DNA viral replikasyonun en hassas göstergesidir. HBsAg mevcudiyetinde PCR ile HBV-DNA tespit edilmesi viremi düzeyini gösteren en iyi belirteçtir^{12,35}. HBV-DNA saptanması HBsAg pozitifliği gibi HBV enfeksiyonu kanıtı olarak değerlendirilir⁴⁰. HBV-DNA bakılması düşük düzey HBV enfeksiyonu tanısında ve

erken tanıda, antiviral tedaviye yanıtı izlemede, olağan dışı serolojik profilleri değerlendirmede (mutant HBV enfeksiyonları) son derece yararlıdır¹².

HBV enfeksiyonunda görülen serolojik profiller çizelge 2.2'de gösterilmiştir^{6,12,34,35}.

Çizelge 2.2: HBV enfeksiyonunda görülen serolojik profiller

	HBsAg	Anti-HBs	HBeAg	Anti-HBe	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG
İnkübasyon periyodu	+	-	+	-	-	-
Akut enfeksiyon	+	-	+	-	+	-
Akut enfeksiyon pencere dönemi	-	-	-	-	+	+/-
Akut enf. nekahat dönemi	-	-	-	+	+	+
Kronik enfeksiyon infektivite (-)	+	-	-	+	-	+
Kronik enfeksiyon infektivite(+)	+	-	+	-	-	+
Kronik enfeksiyon	-	-	-	+	-	+
Geçirilmiş enfeksiyon	-	+	-	+/-	-	+
Aşı ile immünite	-	+	-	-	-	-

2.1.2.9. HBV ENFEKSİYONUNDA PATOLOJİ

Viral hepatit karaciğerde hücreyi ölüme götüren hepatosit hasarı, hepatosit rejenerasyonu, kolestaz ve iltihabi hücre infiltrasyonu ile karakterize panlobüler bir hastalıktır. Karaciğer dokusunda bunun sonucu nekroz ve hasar ile bunlara karşı gelişen reaktif iltihap vardır³².

Akut viral hepatitte karaciğer makroskopik olarak şiş ve konjesyonlu olup, kapsülü ise ödemlidir⁸⁴. Kolestaz var ise yeşil renkli görülebilir. Nekroz varlığında ise buruşuktur. Karaciğer diffüz olarak tutulmuştur^{6,32,84}.

Biyopside erken dönemde sinüzoidal dōşeyici hücrelerde proliferasyon, fokal hepatosellüler nekroz da vardır^{6,32,84}. Lobüler değişiklikler en fazla perivenüler bölgededir. Hepatositlerde intrasellüler ödem sonucu hidropik değişiklikler olur ve ileri dönemlerde balon dejenerasyon gelişince irreversibl hale gelir, en çok da sentralobüler

bölgede lokalize olur⁸⁴. Hücre nekrozunda ise sitoplazma koyu boyanır ve yoğun bir görünüm alır, bunu gösteren hücrelere asidofil (Councilman) cisimler denilir^{32,84}.

Fokal nekrozlar akut viral hepatitlerde en sık rastlanan nekroz tipidir. Nekroz alanında hepatosit yerine lenfosit ve makrofajdan oluşan hücre birikimi vardır^{6,84}. Zamanla bu bölgede pigmentle yüklü makrofajlar birikir. Multinükleer çekirdekli hücreler de görülür^{32,84}.

Hepatosit nekrozu alanlarında enflamasyon yaygın olarak görülür. Ağır olgularda yaygın nekroz alanları da görülür⁸⁴. Vasküler yapıları birbirine bağlayan bant şeklindeki köprüleşme nekrozları portal-portal veya sentral-sentral ven arasında olabilir. Özellikle yaşlılarda görülen sentral-sentral ya da sentral-portal köprüleşme nekrozları hastalığın kronikleşeceğini gösteren bulgulardandır^{32,84,85}.

Kronik hepatitler 1990'lı yıllara kadar kronik persistan, kronik aktif ve lobüler hepatit olarak sınıflandırılırken, bu tarihten itibaren etyolojiye yönelik olarak sınıflandırılmaktadır. Tanıya histolojik parametrelere dayanan histolojik aktivite indeksi veya skorlama ilave edilir^{32,84}.

Kronik hepatit B'de en çarpıcı mikroskopik bulgulardan biri de piecemeal nekrozlardır ve lenfositlerden zengindir⁸⁴. Nekroz çevresindeki hepatositlerde hidropik dejenerans görülürken etrafında ki T lenfositler hem rozet oluşturur hem de hepatosit sitoplazmasına girip hücre ölümüne neden olur³². Portal bağ dokusu içinde hepatosit bulunması piecemeal nekrozunu gösterir^{84,85}.

Köprüleşme nekrozlarında ise lobüllerdeki vasküler yapılar birbirine bağlanır. Portal-portal köprüleşme nekrozları piecemeal nekrozunun bir tipi kabul edilir^{32,85}. Portal-sentral ve sentral-sentral köprüleşme nekrozları ise, mikrosirkülasyonu bozarak portal ve sistemik dolaşım arasında şantların oluşmasına neden olur. Portal enflamasyonda lenfosit ve makrofajlardan zengindir ancak arada sayıca az plazma hücreleri ve eozinofiller bulunur^{32,84}.

Safra kanalı epitel hücrelerinde değişiklik olması ve safra kanalı kaybı da görülen diğer bir lezyondur^{84,85}. Safra kanal proliferasyonu veya safra kanal kaybı olgunun siroza ilerleyeceğini gösteren bir bulgudur⁸⁴.

Kronik B hepatitinde buzlu cam görünümü karakteristiktir⁸⁵. Normal hepatositlerden daha büyük olan bu hücreler ince granüllü sitoplazmalı, eozinofilik ve üniform görünümündedir. Buzlu cam görünümü sitoplazmanın tümünü veya bir kısmını tutabilir. Kronik B hepatitinde buzlu cam hücreleri dışındaki diğer hücreler de pleomorfizm gösterir. Bu bulgu tek başına B hepatitini akla getirmelidir^{84,85}. Kor antijenin birikimi ile oluşan kumlu nüve görünümü de kronik B hepatiti için karakteristiktir^{32,85}. Periportal ve periseptal yerleşimli displastik hücre grupları kronik hepatit B’de sık görülür⁸⁴.

Kronik viral hepatitlerde oluşan klinik, serolojik ve morfolojik tablonun anlaşılmasında, karaciğer şekil ve yapısı ile ilişkili fonksiyonel durumun bilinmesi önemlidir. Kronik viral hepatit tanısı serolojik yöntemler yanında karaciğer biopsisi ile konur. Kronik hepatit tanısı için karaciğer biopsisi çok önemlidir. Çünkü karaciğer incelemesi kronik hepatit varlığı, aktivitesi, karaciğer hasarının yaygınlığı, virüs özelliklerinin, tedavi kriterlerinin tesbiti ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi ile komplikasyonlarının saptanması için gereklidir³².

Çizelge 2.3: Modifiye HAI Gradelemesi

Nekroenflamatuvar Skorlama				
Total Modifiye HAI = -/18				
Skor	Periportal veya Periseptal İnterfaz Hepatit (Piecemeal nekroz) (A)	Konfluent Nekroz (B)	Fokal (Spotty) Litik Nekroz, Apoptoz ve Fokal İltihap (C)	Portal İltihap (D)
0	Yok	Yok	Yok	Yok
1	Hafif (fokal, birkaç portal alan)	Fokal konfluent nekroz	Her 10x objektifte bir veya az fokus	Hafif, bazı veya tüm portal alanlarda
2	Hafif/orta (fokal, çoğu portal alan)	Bazı alanlarda zon 3 nekroz	Her 10x objektifte 2-4 fokus	Orta, bazı veya tüm portal alanlarda
3	Orta (< % 50 portal alan veya septumda devamlı)	Çoğu alanda zon 3 nekroz	Her 10x objektifte 5-10 fokus	Orta/belirgin, tüm portal alanlarda
4	Şiddetli (> % 50 portal alan veya septumda devamlı)	Zon 3 nekroz + nadir porto-portal köprüleşme	Her 10x objektifte ondan fazla fokus	Belirgin, tüm portal alanlarda
5		Zon 3 nekroz + multipl porto-sentral köprüleşme		
6		Panasiner veya multiasiner nekroz		

Karaciğer biyopsisinin histolojik incelenmesinde önceleri kronik persistan, kronik aktif ve kronik lobüler hepatit olarak sınıflandırılırken, bunun yeterli olmaması üzerine Knodell ve arkadaşları nekroenflamatuvar ve fibrotik değişiklikleri içine alan skorlama tablosu oluşturmuşlardır. Bu histolojik aktivite indeksi (HAİ) günümüzde modifiye edilerek kullanılmaya devam etmektedir (Çizelge 2.3). Son olarak etiyolojik ajanın da hesaba katıldığı ve kronik hepatit tablosunu grade ve evre şeklindeki skorlamalarında kronik viral hepatitlerde morfolojik değerlendirmeye yardımcı olmaktadır³².

Kronik viral hepatitleri değerlendirmede kullanılan her bir kritere puan verilir ve elde edilen puanlar toplanarak HAİ elde edilir. HAİ skoruna göre de kronik hepatit sınıflaması yapılır. HAİ skoru; 1-3 ise; minimal kronik hepatit, 4-8 ise; orta-hafif kronik hepatit, 9-12 ise; orta-ağır kronik hepatit ve 13-18 ise; ciddi kronik hepatit olarak sınıflandırılır^{4,7,32}.

2.1.2.10. HBV ENFEKSİYONUNDA TEDAVİ

Akut HBV enfeksiyonunda tedavi klinik seyir üzerine etki etmez ancak tüm ataklar mortalite riskini artırabileceği için genç ve sağlıklı kişiler dışında istirahat konusunda ısrar edilmelidir. Destek tedavisi uygulanır. Hepatik komaya gidiş dışında diyete dikkat gereksizdir^{11,86}.

Kronik HBV enfeksiyonunda tedavi, karaciğerdeki komplikasyonları önlemek ve bulaştırıcılığı azaltmak amacıyla uygulanır. Tedavinin amacı viral replikasyonun baskılanması ve karaciğer histolojisindeki bozulmanın engellenmesidir. HBV DNA'sının kaybolması, anti-HBe serokonversiyonu, karaciğer enzimlerinde normalleşme ve karaciğer biyopsisinde enflamasyonda azalma viral replikasyonun durması ile birlikte^{12,86,87}.

Kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde ilk kullanılan ilaç alfa-interferon'dur. Haftada üç kez 10 milyon IU subkütan uygulanan interferon-alfa hem direkt antiviral etki hem de immünomodülatör etki gösterir^{12,14,28,38}. Lamivudin de kullanımı onaylanan bir diğer ilaçtır ve viral polimeraz enzimini inhibe eder. Bir nükleozid analogu olan lamivudin oral kullanımı (100mg/gün), ciddi yan etkilerinin olmaması, ucuz olması ile alfa-interferona göre avantajlıdır. İnterferon gibi akut alevlenmelere neden olmaz. Ancak tekli lamivudin tedavisine direnç gelişimi en büyük sorunu oluşturur^{11,12,14,28,38}.

Direnç gelişimi nedeniyle kombine tedaviler kullanılmaya başlanmıştır. İnterferonla kombine kullanılan lamivudin tedavi başarısını artırmaktadır^{11,12,28,88}.

HBV enfeksiyonu üzerine yoğunlaşmış araştırmalar sayesinde yeni ilaçlar bulunmuş ve tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Bu ilaçlardan famsiklovir, lobukavir ve adefovir dipivoxil viral polimeraz enzimini inhibe ederek HBV replikasyonunu baskılamaktadır^{11,12,14}. İmmünomodülatör ilaçlarda kronik HBV tedavisinde kullanılmaktadır. Timozin α -1 endojen sitokin sekresyonu ile NK hücre aktivasyonunu sağlamakta ve interferona yanıtı artırmaktadır^{12,38}.

2.1.2.11 . HBV ENFEKSİYONUNDAN KORUNMA VE KONTROL

Tüm dünyada önemli bir sağlık problemi oluşturan HBV'nin toplumda yaygın olarak bulunmasını önlemek için öncelikle risk altındaki kişilerin özellikle de sağlık personelinin bulaşmaya yol açacak riskli temaslardan kaçınması gereklidir. HBV'nin epidemiyolojik ve biyolojik özelliklerinin de bilinmesi kontrol için önemlidir. Aktif ve pasif olarak yapılan immünprofilaksi HBV'den korunmada önem taşımaktadır^{12,89}.

A. Pasif profilaksi: HBV'nün pasif profilaksisinde tercih edilen ajan olan Hepatit B immünglobulini (HBIG) hepatit B aşısından önce HBV enfeksiyonuna karşı profilakside elde bulunan tek tedaviydi. HBIG'ni HBV'ne karşı immünite kazanmış veya konvelasan dönemdeki hastaların serumlarından elde edildiğinden antikor titresi serum globulinden daha yüksektir. Kısa dönem korunma sağlar (3-6 ay) ve kesin temas sonrası uygulamalarda önerilir^{6,12,13,34,89}.

HBsAg pozitif annelerden doğan bebeklerde temas sonrası profilaksi için HBIG standart dozu 0.5 ml iken şüpheli bir temas sonrası profilakside doz 0.07 ml/kg'dır⁸⁹.

HBIG; HBsAg pozitif annelerden doğan bebeklerde doğumdan sonra, akut hepatit B'li biriyle seksüel temastan sonraki 14 gün içinde ve HBV ile infekte kanla perkütan temastan sonraki yedi gün içinde verildiğinde etkili bulunmuştur^{11,12,13,89}.

B. Aktif profilaksi: Hepatit B'den korunmak için kullanılan aşılar 1981 yılından beri güvenle kullanılmaktadır⁴⁴. İlk geliştirilen aşılar HBV taşıyıcılarının plazma örneklerinden saflaştırılmış HBsAg içermekteyken daha sonra gen teknolojisinin yardımıyla; maya veya memeli hücrelerine HBsAg kodlayan genin transfeksiyonu ile saflaştırılmış HBsAg içeren rekombinant aşılar geliştirilmiştir^{11,12,89,90}.

Rekombinant hepatit B aşıları kullanılan en güvenilir aşılardan biridir, fakat aşı yapılan kişilerin yaklaşık % 20'sinde enjeksiyon yerinde ağrı, şişlik ve eritem gibi lokal reaksiyonlar ile hafif ateş, yorgunluk gibi sistemik reaksiyonlar oluşabilir^{6,12,89,90}. Bu aşıların tek kontraendikasyonu maya veya aşının içeriğine karşı kişinin hassasiyetinin olmasıdır^{6,12,89}.

Üç doz halinde yapılan HBV aşısı 40 yaş üstü ve immünsuprese hastalara göre bebek, çocuk ve genç erişkinlerde yaklaşık %95 koruyuculuk sağlar^{12,89,90}. Aşının koruyucu olması için anti-HBs antikor cevabı 10 mIU/ml üzerinde olmalıdır^{12,89}. HBV aşısının HBIG ve diğer aşılarla beraber uygulanması etkinliğini azaltmaz. Kişide aşı yapıldıktan sonra ki 5-10 yıl içinde antikor titresi saptanabilir düzeyin altına inse bile önceki antikor cevabı hastalığa karşı korunma sağlar^{11,12,13}.

1) Temas öncesi profilaksi: Temas öncesi profilaksi HBV enfeksiyonu açısından riskli fakat HBV ile enfekte olmamış gruplara uygulanır^{12,89}. Hepatit B aşıları tipik olarak seri üç doz şeklinde uygulanır. Genellikle bebekler, çocuklar ve adolesanlar için doz 5-10 µg arasında iken erişkinler için 10-20 µg arasındadır^{12,13,89,90}.

Aşılama şeması esnek ve değişik şemalar kullanılır. Genelde uygulama şeması 0-1-6 ay olmakla birlikte yer alan enfeksiyon riski yüksek kişilerde 0-1-2-12 ay şeması da önerilir^{6,11,12,13,89}. Optimal olarak ikinci ve üçüncü dozlar arasında en az dört ay olmalıdır, ancak iki aylık bir aralıkta yeterli sayılır. Çizelge 2.4'te temas öncesi profilaksi önerilen gruplar verilmiştir^{11,12,13,89}.

Çizelge 2.4: Temas öncesi profilaksi önerilen gruplar

1- Ailesinde HBsAg pozitif birey olanlar
2- Enjeksiyonla ilaç kullananlar
3- Kan ve kan ürünleriyle muhtemel temas riski olanlar (sağlık personeli, laboratuvar personeli gibi)
4- Hemodiyaliz hastaları ve çalışanları
5- Sık sık kan ve kan ürünleri alan kişiler
6- Çok sayıda cinsel partneri olan heteroseksüeller ve homoseksüeller
7- HBV enfeksiyonunun yüksek olduğu toplumlar ve bu ülkelere sık gidenler veya bu ülkelerde altı aydan fazla kalanlar
8- İslahevleri, bakımevleri gibi yerlerde kalanlar ve çalışanlar

İleri yaş, obezite, sigara ve immün yetmezlik aşıdan sonra antikor cevabı oluşumunu olumsuz yönde etkileyen faktörlerdir. İmmün yemezliği olanlarda aşı dozu normalin iki katı dozda (40µg) uygulanır^{6,12,13,89}.

Aşı uygulanırken eğer bir doz atlanırsa, aşı sırası tekrar başlatılmayıp atlanan doz mümkün olur olmaz verilip aşı sırası devam ettirilmelidir.

Hepatit B aşısı difteri ve boğmaca toksoidi, tetanoz, kızamık, hepatit A ve polio aşuları ile beraber uygulanabilir. Aşı iki yaşından küçük çocuklarda ön kola uygulanırken, daha büyük çocuk ve adolesanlarda deltoide uygulanır^{6,12,89,90}.

2) Temas sonrası profilaksi: Temas sonrası profilakside HBIG ve hepatit B aşısı birlikte uygulanır. HBsAg veya anti-HBs (+) kişiye uygulanmasına gerek yoktur. Temas sonrası HBIG ilk üç gün içinde yapılmalıdır. HBIG, aşı ile koruyuculuk sağlanana kadar kişide korunmayı sağlayacaktır^{6,12,89}.

Temas sonrası profilaksi; HBV ile enfekte anneden doğan bebeklere, HBV ile enfekte kan ve sekresyonlarla perkütan veya mukozal yolla temas edenlere, HBV ile enfekte kişilerle seksüel temasta bulunan kişilere uygulanır^{6,11,12,89}.

HBV ile enfekte anneden doğan bebeklere perinatal bulaşma açısından doğumdan sonraki 12-24 saat içinde hepatit B aşısına ilaveten HBIG verilmelidir. Tek başına hepatit B aşısında bu konuda koruyucu olsa da, perinatal enfeksiyonun yüksek oranda kronikleşmesi ve maksimum koruma sağlamak için HBIG'de 0.5 ml verilmelidir^{12,89}.

HBV ile enfekte iğne batması veya mukozal temas profilaksi gerektiren bir durumdur. Böyle perkütan bir temas olduğunda temastan sonraki iki gün içinde bir kola HBIG (0.07 ml/kg) yapılırken diğer kola da hepatit B aşısı yapılmalıdır. Üç günden sonra yapılan HBIG'de koruyucu etkinlik azalır⁸⁹.

Kontrol: Önemli bir sağlık problemi oluşturan HBV enfeksiyonunun kontrol edilerek HCC, kronik karaciğer hastalığı ve akut HBV enfeksiyonunu azaltmak için kontrol programları oluşturulmuştur. Çünkü hepatit B aşısının riskli gruplara uygulanması ile insidansta bir azalma olmamıştır. Riskli grupların aşılınması yanında aşı, rutin çocuk aşuları içine alınarak hastalığın yayılmasının önüne geçilmek istenmektedir¹³. Çocukluk çağında aşılınmayan adolesan ve yetişkinler riskli gruplar yanında aşılmalıdır. Hepatit B aşılmasının yaygınlaştırılması ile hastalığın kontrolü ve yayılmasında ilerleme sağlanabilir. Tüm dünyada uygulanacak bir aşı programında bile hastalığın azalması ancak 10-20 sene sonra gerçekleşebilir^{11,12,89}.

2.2. SİTOKİNLER

Aktive olmuş lenfositler ve makrofajlar başta olmak üzere birçok hücreden sentezlenen ve diğer hücrelerin fonksiyonlarının düzenlenmesinde mesaj alıp verici rol oynayan peptid yapısındaki maddelere sitokin denilmektedir. Enfeksiyon hastalıklarında, hücreler arası etkileşimde, hücre farklılaşması, aktivasyonu ve doku onarımında önemli biyolojik rolleri vardır^{91,92,93,94,95}.

Sitokinler üretildikleri hücreler üzerine (otokrin etki) ve yakınındaki diğer hücreler üzerine (parakrin etki) etkili oldukları gibi, sistemik etki de gösterebilirler^{92,93,94,95}. Hücresel immün cevap üzerine etkileri vardır. Sitokinler; interlökin-1 (IL-1), tümör nekrozis faktör- α ve - β (TNF- α ve - β), interferon- γ (IFN- γ) ve kemokinler başta olmak üzere enflamatuar yanıt oluşumunda etkilidir^{92,93,95}.

Sitokinler hedef hücrede kendi reseptörlerine bağlanarak etkili olurlar. Yarı ömürleri kısa olduğundan etkileri sınırlı bir zaman diliminde olur⁸⁸. Bir sitokin başka bir sitokinin salgılanmasını ve etkisini artırabildiği gibi inhibe de edebilir^{92,95}.

Sitokinler lökositler ve diğer hücrelerin hareketlerine, gelişmelerine ve farklılaşmalarına etki yaparak, konağın yabancı antijenlere ve zarar verici etkenlere karşı reaksiyonlarını düzenlerler^{94,95}. İmmün yanıtta rol alan lenfoid, hematopoetik ve enflamatuar hücreler arasındaki ilişki sitokinlerce sağlanır. Hematopoezisin kontrolünde de sitokinlerin rolü vardır^{93,95}.

Sitokinler lenfositler yanında granülosit ve mast hücresi gibi enflamatuar hücrelerce de sentezlenebilir. İnterlökin adı verilen lökositlerce üretilen sitokinlerin ana hedefi T ve B lenfositler olabileceği gibi fibroblast ve endotel hücreleri de olabilir⁹⁵.

Sitokinler fonksiyonlarına göre dört gruba ayrılır^{92,93} :

1-Mononükleer fagositler tarafından salınp bağışıklıkta etkili olanlar; tip 1 interferon, tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin-1 (IL-1), IL-6 ve IL-8.

2- Lenfosit aktivasyonu, gelişimi ve farklılaşmasında etkili olanlar; IL-2, IL-4, transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β).

3- İltihabi hücreleri aktive edenler; interferon- γ (IFN- γ), lenfotoksin (LT), IL-5, migrasyon inhibe edici faktör (MIF).

4- Hematopoezisi uyarıncılar; IL-3, granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), monosit-makrofaj stimüle edici faktör (M-CSF), granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) ve IL-7.

İnterlökinler esas olarak lökositlerde üretilip fonksiyonlarını düzenleyip lökositler arası iletişimde aracılık etse de, fibroblast, epitel ve endotel hücrelerinde de üretilip diğer hücreleri de etkileyebilirler. Kemik iliğindeki öncü hücrelerden salgılanan CSF'ler ise hematopoetik veya öncü hücrelerin gelişimi, farklılaşması ve aktive olmasında etkilidir. İmmün yanıtın düzenlenmesi ve hücrelerin aktive olmasında interferonlar önemli role sahiptirler ve antiviral etkinlikleri vardır. Endotel hücrelerden salınan TNF hücre aktivasyonunda rol alır ve enfeksiyona karşı enflamatuar immün cevap oluşmasında kritik bir rol oynar. Kemokinler lökositlerin enfeksiyon alanlarına gidebilmeleri için kemotaktik rol oynarlar^{91,96}.

I. İnterlökin-1(IL-1): Önceleri endojen pirojen, lenfosit aktive edici faktör ve katabolin olarak bilinen IL-1 fibroblast, endotel hücreleri, B hücreleri gibi bir çok hücre tarafından yapılırsa da özellikle makrofajlarca yapılır^{93,94,95,96}. İmmünolojik reaksiyonların ve enflamasyonun başlaması için önemli bir mediatördür^{95,97}.

IL-1 iki farklı proteinden meydana gelir; α ve β . IL-1 α ve IL-1 β antijenik olarak farklı iken biyolojik aktivitesi ile etkinliği aynıdır. IL-1'in etki edebilmesi için hücre yüzeyinde bulunan reseptörlere yapışması gerekmektedir^{94,95,96,97}.

IL-1 T hücresinin antijeni tanınması ve uyarımı ile salgılanabildiği gibi; TNF, CSF, IFN- γ ve lipopolisakkarit etkisiyle de salgılanabilir. A vitamini IL-1 sentezini artırabilirken, proteinin az alınması azalmasına neden olur. Doku yaralanmasında sentezinin arttığı tespit edilmiş. Lipooksijenaz yolu ürünleri IL-1 salınımını artırırken, siklooksijenaz yolu ürünleri ve steroidler IL-1 salınımını engeller^{92,93,95,96}.

IL-1 antijenle birlikte dinlenme safhasında bulunan T lenfositlerdeki reseptörlere bağlanarak IL-2 reseptörü taşıyan T lenfositlere dönüşmesini sağlarlar ve IL-2 gen transkripsiyonunu başlatırlar. T lenfositler dışında IL-1 mononükleer fagositleri ve damar endotelini etkileyerek IL-6 ve IL-8 salınımına neden olur^{91,94,95,96}.

CD4⁺ T hücrelerinde IL-1 düşük yoğunlukta çoğalmaya neden olurken, B hücresinde gelişme ve farklılaşmaya neden olur. Akut enfeksiyon döneminde akut faz

protein sentezi üzerinde etkili olan IL-1 damar endotelinde pıhtılaşmayı hızlandırarak lökositlerin endotele yapışmasına ve iltihabi bölgede kalmasına neden olur^{92,94}.

Yüksek dozda salgılanan IL-1 kan dolaşımında bulunur ve endokrin etki göstererek ateş, akut faz protein sentezi ve kaşeksi yapar. Endojen pirojen olarak da bilinir^{92,93,94,97}.

Tümör hücrelerinin yok edilmesinde önemli etkisi olan CTL ve NK hücrelerinin aktivitelerinin artmasında IL-2 ve INF- γ ile beraber IL-1 de etkilidir. Nötrofillerin infiltrasyonunda ve geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında da IL-1 moleküllerinin rolü vardır^{92,94,96}.

II. Tümör nekrozis faktör (TNF): Mononükleer fagositer hücrelerce salgılanan TNF sistemik ve lokal enflamasyonda etkili olan, lenfoid olsun ya da olmasın organlar üzerinde çeşitli etkileri olan iki peptitten ibarettir; TNF- α ve TNF- β ^{93,94}. Enfeksiyon ve bazen kansere karşı enflamatuvar immün cevap başlamasında kritik bir role sahiptir⁹⁷.

TNF- α kaşektin olarak bilinirken, TNF- β lenfotoksin olarak adlandırılır. Her iki TNF ortak reseptöre bağlanırken bir çok etkileri de benzerdir^{93,94,95,96,97}.

TNF- α aktive makrofaj ve monositler, nötrofiller, T ve B lenfositler, mast hücreleri, bazofil, eozinofil, NK hücreleri ve bazı tümör hücreleri tarafından yapılırken; TNF- β sadece bazı aktive T ve B lenfosit alt grupları tarafından yapılır^{93,94,95,96}. İmmünolojik olarak farklı olsalarda biyolojik aktivite yönünden fark yoktur^{95,96,97}.

Lipopolisakkarit, tümör hücresi, mikoplazma, BCG, bazı virüsler makrofajları uyararak TNF- α sentezletebilirken; lenfositler antijen, mitojen, IL-1, IL-3, lökotrienler veya INF- γ ile uyarıldığında TNF- β salgırlar^{94,96}.

TNF lökositlerin iltihabi bölgede toplanmasını sağlar ve diğer hücrelerden IL salgılanmasına neden olur, özellikle IL-1 ve IL-6 salgılanmasında etkilidir. T ve B hücrelerinin aktive olmasında rol oynar^{92,94,98}. IL-1 ile beraber endojen pirojen olarak etkir ve ateş yükselmesine neden olur^{92,94}. TNF iştah kaybına neden olarak adipositlerde lipoprotein lipaz aktivitesini artırarak kaşeksiye neden olduğu için kaşektin olarak da adlandırılmaktadır^{92,94,95,96,99}.

TNF hepatositlerde serum protein sentezinde artışa neden olmaktadır. Enflamatuvar olaylarda IL-1 ve IL-6 ile beraber karaciğerden akut faz proteinlerinin

sentezine neden olmaktadır. Damar endotelinde koagülasyon faktörlerini etkileyerek koagülasyon bozukluklarına neden olarak tromboz oluşumuna yol açar^{92,94,95,98}.

Kemik iliği üzerinde nötrofili yaparak etki eden TNF, kemik iliği stromal hücrelerde artışa neden olur. TNF fibroblast ve sinovyal hücrelerde artışa neden olur, bu sebeple de eklemlerde fibrozis ve kalınlaşmanın olduğu kronik enflamasyonlarda yüksek oranda bulunur^{87,89,90}. TNF radyoprotektif etkisinin yanında IFN- β yapımını artırarak antiviral etki de gösterir^{94,98}.

III. İnterferon (IFN): İnaktif viruslara maruz kalındığında, solubl maddelerin tespit edilmesi ile bunların replikasyonu durdurduğu ilk kez 1957 yılında gözlenmiş ve bunlara interferon adı verilmiştir^{93,94,95}. İmmünomodülatör, antiproliferatif etkileri yanında interferonların hedef hücrede metabolik aktivite ve spesifik gen ekspresyonunu düzenleme özelliğide vardır^{94,95}.

Moleküler ve biyolojik yapıları birbirinden farklı olduğu bir çok interferon tipi tanımlanmıştır. Bunlar aminoasit sırasına göre sınıflandırılmıştır. Tip I'de IFN- α , β ve ω (omega) yer alır. Bu gruptakilerin antiviral etkinlikleri fazladır bu sebepten tedavide kullanılırlar^{93,94,95,97,99}. Tip II'de ise antiviral etkisinin yanı sıra immünregülatuar etkileri daha fazla olan ve reseptörlerinin hemen tamamı farklı olan IFN- γ yer alır ki immün interferon olarak da isimlendirilir^{92,93,94,95,97,99}.

IFN- γ nadiren Th ve NK hücrelerce sekrete edilse de tamamına yakını T₈ (CD8⁺) hücrelerce sekrete edilir^{95,96,97,98}. Hemen hemen tüm hücre tipleri IFN- γ reseptörlerini eksprese ederler. Makrofajların IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi sitokinlerle nitrik oksit sentez etmesini indükleyerek mikrobisidal aktivitelerini artıran potent bir aktivatördür^{95,97}. Nötrofiller, NK hücreleri ve damar endotelyal hücrelerini aktive eder^{95,96,97,100}.

Th1 hücrelerinin aktivitesini hızlandıran IFN- γ , hücre aracılı immüneyi arttırdığından son yapılan çalışmalarda IFN- γ üretimi Th1 immün cevapta birincil belirteç olarak kabul edilmektedir^{95,98,100}. Humoral aktiviteyi baskılamayı Th2 hücrelerinin gelişimini inhibe ederek sağlar^{95,98,99}. Lenfositlerin proliferasyonunu hızlandırmasa da, IFN- γ 'nın immünolojik olarak aktif olan B ve T₈ hücrelerinin farklılaşmasını hızlandırma etkisi vardır⁹⁵.

İnterlökinlerin diğer hücre fonksiyonlarını artırıcı ve azaltıcı etkileri vardır. En önemli inhibitör etkisi sağlam ve neoplastik hücrelerin gelişmesini yavaşlatmaktadır⁹⁸.

Sinerjistik olarak TNF- α 'nın sitotoksik etkisini artırır. IFN- γ üretimi IL-2 ve IL-12 etkisinde artarken, IL-4 ve IL-10 etkisi ile inhibe edilir⁹⁵.

2.2.1. KARACİĞER VE SİTOKİNLER

Sitokinler insan vücudunda doku ve farklı hücreleri koordine eden kompleks bir ağ oluşturur ve fizyolojik homeostazın onarımı ve devamında önemlidirler¹⁰¹. Sitokinlerin çoğu enflamasyondaki değişikliklerden (ateş, hepatik akut faz cevabı, trombositoz, immün cevap) sorumlu olarak kabul edilmiştir. Yapılan birçok yeni çalışmada HBV enfeksiyonlarında karaciğer hasarından, virüsün direkt sitopatik etkisinden ziyade enfekte konak hücrelerinin oluşturduğu hücresel tip immün yanıtın sorumlu olduğuna dair bilgiler elde edilmiştir^{19,20}.

Kronik viral hepatitlerde meydana gelen bozukluklar hücresel immün cevabı hepatosellüler nekroza sebep olacak kadar değiştirmektedir¹⁰². Karaciğerdeki bu enflamatuvar süreçte sitokinlerin önemli rolleri vardır ve virüsün temizlenmesini viral replikasyonu inhibe ederek veya enfekte hücrede baskın yanıtı belirleyerek sağlamaya çalışırlar. HBV enfeksiyonlarında karaciğerdeki bu enflamasyona bağlı hasar belirgin olarak saptanmıştır²³. Sitokinler için önemli bir sentez yeri olan karaciğerde, viral hepatitler sırasında immün sistemin çeşitli hücrelerinin üretilmesiyle hepatik hücrelerde immün yanıt başlatılır. Bu süreçte sitokinler önemli bir role sahiptir ve sitokinlerin durumu hepatit patogeneziyle gelişimi hakkında bilgi sağlayabilir^{24,25}.

Ts ve özellikle Th hücrelerinin karaciğerde viral hastalıklarda önemli roller üstlendikleri saptanmıştır. Özellikle iki alt gruba ayrılan Th (Th₁ ve Th₂) hücreleri bu konuda önemli görevlere sahiptir. Bu Th hücrelerinin bir kısmı humoral bağışıklığı yönlendiren, bir kısmı da hücresel bağışıklığı yönlendiren sitokin sentezine sebep olur. Her Th alt grubu kendini otokrin olarak çoğaltma yeteneğine sahip olduğu kadar diğer Th alt grubunun gelişmesini ve aktivite göstermesini baskılama yeteneğine sahip sitokinler salgılayabilir^{26,27}.

Karışık sitokin paternine sahip ortak öncül Th hücrelerden gelişen Th₁ ve Th₂ hücrelerinden, Th₁ hücreleri hücresel immün yanıtı düzenleyen IFN- γ , IL-2 ve TNF- α gibi proenflamatuvar sitokin sekresyonuna neden olurken; Th₂ hücreler ise anti-enflamatuvar etkiye sahip IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 sentezine neden olur. Th hücrelerini hangi yöne farklılaşacağı ortamdaki antijenin özelliğine, uyarıyı aldıkları ortama ve

uyarı şekline ve ortamdaki sitokinlere bağlıdır. IL-12 varlığında Th₁ yönünde farklılaşma olurken, Th₂ yönündeki farklılaşma inhibe edilir. Tam tersine IL-4 ve IL-10 varlığında ise Th₁ farklılaşması inhibe olurken, Th₂ yönünde farklılaşma devam eder^{26,27,103}.

Viral hepatit sırasındaki karaciğer hasarı virüsle enfekte hücrelerin neden olduğu immün yanıtla ilgilidir. Hepatit virüsleri hepatositleri enfekte ettikten sonra viral proteinlere yönelik özgün immün yanıt gelişmesine sebep olur. B lenfositlerce geliştirilen antikor cevabı viral enfeksiyonun önlenmesi ve virüsün opsonizasyonunda rol oynar⁷¹. Hepatit virüsünün yayılması esas olarak Ts (CD8⁺) ve Th (CD4⁺) hücrelerce sağlanır. Muhtemelen B lenfositler MHC sınıf II molekülleri ile viral peptidleri CD4⁺ T lenfositlere sunarak sitokin salınmasını ve bu sitokinlerin B ve CD8⁺ T hücre aktivitesini düzenlemesini sağlarlar^{67,104}.

CD4⁺ T hücreler ise antiviral immün cevabı başlatırlar. Salgılanan sitokinler ise virüsün oluşturacağı hastalık tipini ve oluşan enfeksiyonun sonucunu belirlemede oldukça önemlidir^{105,106}. Virüsle karşılaşınca CD4⁺ T hücreler ve immün efektör hücrelerden Th₁ sitokinler (IL-2, TNF- α , INF- γ) üretildiğinde virüsün çoğalmasının önleneceği, Th₂ sitokinler (IL-4, IL-5, IL-10) üretildiğinde ise virüsün çoğalmasının kolaylaşarak hastalığın kronikleşebileceği bildirilmiştir. Yani HBV enfeksiyonlarında kişinin hastalığının gidişatını etkileyen en önemli faktör yaş ile baskın olan Th grubudur. Enfeksiyon sırasında hakim olan Th grubu hastalığın kronikleşeceğini mi yoksa iyileşeceğini mi tayin eder²³.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon polikliniğine başvuran ve yaşları 2 ile 17 arasında değişen (ort:10,3 \pm 3.7) 22'si kız, 57'si erkek olmak üzere 79 kronik hepatit B tanısı almış hasta ve Genel Çocuk polikliniğine başvuran 2-15 (ort:8.3 \pm 3.8) yaş arası 20 (7 kız, 13 erkek) kontrol olmak üzere toplam 99 çocuk alındı. Bu 99 kişinin 70 (%71)'i erkek, 29 (%29)'u kız çocuklarından oluşmaktaydı.

Hasta grubundaki 79 hasta 4 gruba ayrıldı. Böylece kontrol grubu ile toplam 5 grup oluşturuldu. Çalışmaya alınan toplam 99 çocuk; kronik B hepatitli (grup I), tedaviye dirençli (grup II), hepatit B taşıyıcısı (grup III), tedavi sonucu serokonversiyon gelişen

(grup IV) ve kontrol grubu (grup V) olarak 5 gruba ayrıldı. Hasta grupları 25 kişilik düşünülmesine karşılık takipsizlik nedeniyle elde kalan hastalarla çalışmaya devam edildi.

Grup I'de yaşları 2 ile 14 (ort:8.8 ± 3.1) arasında değişen 6 (%25)'sı kız 18 (%75)'i erkek toplam 24 hasta çalışmaya alındı. Bu grupta bulunan çocuklar karaciğer iğne biyopsisi ile tanısı konulmuş kronik hepatit B hastasıydı ve çeşitli sebeplerden dolayı hiçbir antiviral tedavi almamışlardı. Hastaların serolojik profili; HBsAg (+), anti-HBs (-), HBeAg (+), anti-HBe (-) [bir hastada HBeAg (-) iken anti-HBe (+)], anti-HBc IgM (-), anti-HBc IgG (+), HBV DNA (+), anti-HCV(-), HCV RNA (-), anti-HDV(-), anti-HEV(-), HAV IgM(-), HAV IgG [8 (%33.3) hastada (-) ve 16 (%66.7) hastada (+)] idi.

Grup II'ye alınan yaşları 6 ile 16 (ort:9.8 ± 2.0) arasında değişen 20 hastanın 7 (%35)'si kız, 14 (%65)'ü erkekti. Grup II'deki hastalar da tedaviden önce karaciğer biyopsisi yapılmıştı ve bir veya birkaç dönem (12 ay süre ile) antiviral tedavi almış fakat bunu izleyen takiplerde tedaviye yanıt vermediği kabul edilen çocuklardı. Hastalarda HBsAg (+), anti-HBs (-), HBeAg (+), anti-HBe (-), anti-HBc IgM (-), anti-HBc IgG (+), anti-HCV (-), HCV RNA (-), anti-HDV (-), anti-HEV (-), HAV IgM (-), HAV IgG [18 (%90) hastada (+) ve 2 (%10) hastada (-)] idi.

Grup III'e 9 (%33.3)'u kız, 18 (%66.7)'i erkek toplam 27 çocuk dahil edildi. Yaşları 5 ile 16 (ort:9.5 ± 2.4) arasında değişen çocukların hepsi hepatit taşıyıcısıydı ve herhangi bir antiviral tedavi almamışlardı. Karaciğer biyopsisi çocukların karaciğer fonksiyon testleri normal olduğu için yapılmamıştı. Antiviral tedavi almamışlardı. Çocuklarda altı aydan uzun sürede HBsAg (+), anti-HBs (-), HBeAg (-), anti-HBe (+), anti-HBc IgM (-), anti-HBc IgG (+)'ti ve bunlara ek olarak HBV DNA (-), anti-HCV (-), HCV RNA (-), anti-HDV (-), anti-HEV (-), HAV IgM (-), HAV IgG [23 (%85) hastada (+) ve 4 (%15) hastada (-)] idi.

Grup IV'te yaşları 8 ile 17 (ort:9.8 ± 1.6) arasında değişen 2 (%26)'si kız, 6 (%75)'sı erkek toplam 8 çocuk çalışmaya alındı. Bu çocuklar önceki dönemlerde karaciğer iğne biyopsisi ve diğer tetkikler ile kronik hepatit B tanısı alarak antiviral tedavi almış (12 ay süre ile) ve bunun sonucunda anti-HBe serokonversiyonu gelişen (tedaviye cevap veren) kronik hepatit B'li hastalardı. Bu hastalarda tedavi sonrası 12 ay süren takipte HBsAg (+), anti-HBs (-), anti-HBc IgM (-), anti-HBc IgG (+) iken takibin altıncı ayından sonra HBeAg (-)'liği ve anti-HBe (+)'liğine ilaveten normal karaciğer

fonksiyon testleri ile HBV DNA (-)'liği vardı. Ayrıca bu hastalarda anti-HCV (-), HCV RNA (-), anti-HDV (-), anti-HEV (-) ve HAV IgG (+) idi.

Grup V'de yaşları 2 ile 15 (ort:8.2 ±3.6) arasında değişen 7 (%35)'si kız, 13 (%65)'ü erkek toplam 20 sağlam çocuk çalışmaya alındı. Bu çocuklar, genel çocuk polikliniğine başvuran, bilinen ek bir hastalığı bulunmayan ve hepatit B aşısı yapılmış sağlıklı çocuklar arasından sečilerek çalışmaya alındı. Bu gruptaki çocuklarda HBsAg (-), anti-HBs (+)'ti. HAV IgG ise [17 (%85) çocukta (-), 3 çocukta (+)] ve diğer hepatit markerleri negatifti.

Hasta ve kontrol gruplarına ait demografik veriler, klinik öykü, özgeçmiş ve soygeçmiş ile fizik muayene bulguları, eğer tedavi almışsa aldığı tedaviler kaydedildi. Kronik B hepatitiyle beraber HCV antikoru [anti-HCV (+), HCV RNA (+)], Delta Ag varlığında, HCC veya malign bir hastalığı, sirozu, psikiyatrik hastalık veya konvülsiyonu, alfa-1 antitripsin eksikliği, Wilson hastalığı, otoimmün hepatit, ilaca bağlı toksik hepatit, immün veya renal yetmezliği olan, hemoglobinopatisi olan veya antikoagülan tedavi alan hastalar çalışmaya dahil edilmeyip çalışma dışına çıkarıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda tüm gruplarda takipler sırasında tam kan sayımı, sedimentasyon, gibi hematolojik parametrelerle; AST, ALT, ALP, AFP, CEA, CRP, albumin, total protein, demir, demir bağlama, ferritin gibi biyokimyasal parametrelere bakıldı.

Çalışmadaki gruplardan I, II ve IV'deki hastaların HBV DNA düzeylerine 3, 6, 9 ve 12. aylarda bakıldı. Hasta ve kontrol gruplarının hepsinde HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc IgM, anti-HBc IgG, anti-HAV IgM, anti-HAV IgG, anti-HCV, anti-HEV, anti-HDV gibi hepatit markerlerine bakıldı.

Serolojik, biyokimyasal ve hematolojik parametreler için alınan kanlar Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda çalışıldı. Tam kan sayımı otomatik sayıcı (Medonic CA 530 Thor Coulter-Counter) ile CRP düzeyi latex immünofelometrik metod (BNA analyser, Behring-Werke AG, Marburg, Germany) yöntemiyle çalışıldı ve CRP düzeyinin ≤ 6 mg/dl olması normal kabul edildi.

Hasta ve kontrol gruplarında hepatit markerleri Mikropartikül Enzim İmmün Assay (MEIA) yöntemi kullanılarak çalışıldı.

Hasta ve kontrol gruplarında venöz yoldan alınan kanlar Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'na götürülerek serum sitokinleri (IL-1 β , TNF- α , IFN- γ) ile lenfosit subgruplarının (CD4⁺, CD8⁺) lenfositler içindeki oranları (% olarak) ayrıntılı olarak anlatılan metotlar kullanılarak bakıldı.

Hasta ve kontrol gruplarına dahil edilecek çocuklar, ailelerinden izin alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

I- Sitokin tayini:

Hasta ve kontrol gruplarındaki hastaların her birinden 2 ml. kan alındı ve serumları ayrıldı. Sonra deney tüpüne (75x12 mm'lik polistren tüp) aktarılan örnekler çalışma gününe kadar - 80°C'de saklandı. Çalışma gününde tüm gruplardan alınan örnekler oda sıcaklığına getirildi ve IL-1 β , TNF- α ve IFN- γ düzeyleri ELISA yöntemiyle (Immunotech, EIA kiti kullanılarak) pg/ml olarak çalışıldı.

II- Lenfosit subgruplarının (CD4⁺ ve CD8⁺) tayini:

Beş grubun hepsinden EDTA içeren tüplere 2'şer ml. kan alındı. Örneklerdeki lökosit sayıları 6000 hücre/ml olacak şekilde ayarlandı. Alınan her örnek için üç tüp hazırlanarak, her tüpe 100 μ l kan kondu. Birinci tüplere izotipik kontrol olarak 10 μ l MsIgG1-RD1/MsIgG1-FITC (Coulter lot no:722015) monoklonal antikorunu, ikinci tüplere CD4⁺ ve CD8⁺ tayini için T4-RD1/ T8-FITC (Coulter lot no:722212) monoklonal antikorundan 10 μ l eklendi. Bütün örnekler oda sıcaklığında ve karanlık ortamda 20 dakika inkübe edildi. Eritrositlerin lizise uğratarak ortamdaki uzaklaştırılmasını, lökositlerinde hücresel yapıları bozulmadan korunmasını sağlamak ve flow sitometre cihazında çalışılmaya uygun hale getirmek için, TQ-prep (coulter otomatik sistem) cihazından geçirilerek solüsyon A'dan (eritrosit litik solüsyonu) 600 μ l, solüsyon B'den (lökosit stabilize edici solüsyon) 260 μ l ve solüsyon C'den de (hücre membranı fiksatif solüsyonu) 100 μ l eklendi. Örnekler flow sitometre (Coulter Epics-XL-MCL-Coulter) cihazında hasta ve kontrollerin CD4⁺ ve CD8⁺ lenfositlerin lenfosit popülasyonu içerisindeki % oranları elde edildi.

III- İstatistiksel Analiz:

Tüm gruplardan elde edilen veriler istatistiksel değerlendirme için önceden hazırlanmış olan bilgi formlarına aktarıldı. Bu bilgiler SPSS (11.5) paket program kullanılarak analiz edildi.

Ordinal (var-yok gibi) ve sürekli (matematiksel değer) verilen gruplar arası karşılaştırma için öncelikle non-parametrik test (Kruskal-Vallis varyans analizi) yapıldı. Bu değerlendirmede $p < 0.05$ bulunan değerler için yeniden gruplar arası ikili karşılaştırma yapıldı. Bu amaçla da non-parametrik Mann Whitney-U testi kullanıldı ve önemlilik enflasyonunu önlemek için ise Bon Ferroni düzeltmesi yapıldı; $p < 0.01$ olarak saptanan değerler anlamlı kabul edildi.

Ordinal ve sürekli tekrarlayan verilerin ölçümleri için önce Fridman varyans analizi yapıldı; $p < 0.05$ olarak saptanan değerler için Wilcoxon Rank testi ile ikili karşılaştırmalar yapıldı ve Bon Ferroni düzeltmesi yapılarak $p < 0.01$ olarak bulunan değerler anlamlı kabul edildi.

Nominal (var-yok, kız-erkek gibi) değerler için Log linear analizi yapıldı ve $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Korelasyon için Spearman bağıntı analizi kullanıldı ve sonuçlar r_s , p , n olarak verildi. Tanımlayıcı analiz sonuçları ortalama \pm SD (alt-üst sınır) olarak verildi.

Çizelge ve şekiller SPSS-X (11.5) paket programı ve Microsoft Excel programı kullanılarak hazırlandı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza alınan tüm gruplara ait demografik (yaş ve cinsiyet) parametreler çizelge 4.1’de toplu olarak verilmiştir.

Çizelge 4.1: Gruplara ait yaş ve cinsiyet dağılımı

	Grup I (n=24)	Grup II (n=20)	Grup III (n=27)	Grup IV (n=8)	Grup V (n=20)
Yaş	8,8 \pm 3,1	9,8 \pm 2,0	9,5 \pm 2,4	9,8 \pm 1,6	8,2 \pm 3,6
Cinsiyet	E:18, K:6	E:13, K:7	E:18, K:9	E:6, K:2	E:13, K:7

Grup I’de 24, grup II’de 20, grup III’de 27, grup IV’de 8 olmak üzere 79 hasta çocuk ve grup 5’te tamamı sağlıklı ve hepatit B aşılı 20 çocuk olmak üzere toplam 99 çocuk çalışmaya alındı.

Grup I, II, III, IV ve V’e ait biyokimyasal ve hematolojik parametreleri ile IL-1 β , TNF- α , IFN- γ seviyeleri, CD4⁺ve CD8⁺ lenfosit düzeyleri ile CD4⁺/CD8⁺ oranları çizelge 4.2 ve 4.3’te verilmiştir.

Hastaların hiçbirinde otoimmün veya başka bir hastalık yoktu ve hematolojik parametreler ile biyokimyasal parametreler normal sınırlarda idi.

Çizelge 4.2: Gruplara ait biyokimyasal ve hematolojik parametreler

	GrupI (n: 24) Ort±SD (Alt-Üst sınır)	GrupII (n: 20) Ort±SD (Alt-Üst sınır)	GrupIII (n: 27) Ort±SD (Alt-Üst sınır)	GrupIV (n: 8) Ort±SD (Alt-Üst sınır)	GrupV (n: 20) Ort±SD (Alt-Üst sınır)	p
WBC	7,0±2,0 (4,2-12,6)	7,400±1,9 (5,1-11,6)	7,2±1,9 (3,9-12,8)	6,0±1,5 (4,2-8,7)	7,0±1,5 (3,2-9,8)	0,473
HGB	12,3±1,1 (10,0-15,2)	12,7±1,2 (10,9-15,1)	13,2±1,5 (8,6-16,3)	13,1±1,6 (10,8-15,9)	12,2±0,8 (10,4-13,5)	0,024
HCT	36,8±2,6 (30,5-41,4)	37,8±4,3 (28,4-45,0)	38,6±3,9 (27,3-46,7)	38,2±3,81 (32,5-44,7)	36,1±1,8 (33,3-39,9)	0,059
PLT	288,3±80,2 (149-567)	289,4±103,5 (151-645)	264,7±90,1 (147-621)	230,7±40,8 (160-283)	259,7±36,5 (208-335)	0,132
Sedim. yarım saat	5,4±2,8 (1-10)	5,4±3,7 (1-12)	4,8±2,7 (1-10)	4,1±2,3 (1-8)	3,6±1,7 (1-7)	0,392
Sedim. 1 saat	15,1±6,8 (3-30)	15,4±7,3 (4-32)	12,8±5,3 (3-24)	13,7±5,4 (3-18)	9,7±3,6 (3-16)	0,015
Total Protein tedavi öncesi	7,2±0,4 (6,6-8,1)	7,3±0,5 (6,4-8,3)	7,2±0,5 (6,5-9,3)	7,2±0,3 (6,7-7,5)	7,2±0,2 (6,8-7,7)	0,932
Albumin tedavi öncesi	4,4±0,2 (4,0-4,9)	4,4±0,3 (3,9-4,9)	4,4±0,3 (3,9-5,0)	4,2±0,2 (3,9-4,5)	4,2±0,2 (3,8-4,6)	0,036
BUN	12,3±2,632 (8-20)	12,30±3,658 (7-21)	12,70±2,972 (7-20)	12,14±2,268 (8-15)	12,74±2,051 (10-16)	0,832
Kreatinin	0,596±0,2 (0,4-1,2)	0,7±0,1 (0,5-0,9)	0,6±0,1 (0,4-0,9)	0,8±0,1 (0,6-0,9)	0,6±0,1 (0,5-0,7)	0,016
Total Bilirubin	0,5±0,2 (0,20-0,80)	0,6±0,2 (0,30-1,32)	0,6±0,2 (0,30-1,47)	0,6±0,2 (0,37-0,92)	0,62±0,2 (0,23-0,80)	0,181
Direkt Bilirubin	0,2±0,1 (0,10-0,70)	0,3±0,2 (0,10-0,68)	0,2±0,1 (0,07-0,68)	0,3±0,2 (0,10-0,50)	0,3±0,1 (0,10-0,50)	0,236
İndirekt Bilirubin	0,3±0,1 (0,10-0,60)	0,4±0,1 (0,15±0,65)	1,3±4,9 (0,18-26,00)	0,4±0,1 (0,12-0,50)	0,3±0,1 (0,11-0,51)	0,106
Demir	61,1±22,3 (17-109)	58,6±27,9 (25-126)	70,6±30,6 (21-152)	87,1±21,5 (54-117)	55,5±13,9 (38-92)	0,028
TIBC	323,3±76,9 (214-538)	322,8±62,5 (226-433)	303,8±62,3 (202-467)	312,0±72,8 (212-434)	266,8±49,4 (216-3879)	0,016
Ferritin	36,8±23,2 (10,40-115,00)	27,9±22,4 (4,70-98,90)	29,37±19,5 (8,70-102,00)	28,3±16,5 (15,00-61,10)	25,6±6,6 (14,00-40,00)	0,267
Fibrinojen	296,9±45,8 (239-400)	305,4±43,7 (238-403)	259,6±22,9 (229-323)	286,6±48,8 (226-374)	248,5±17,6 (224-293)	0,012
GGT	13,2±7,8 (7-45)	10,4±2,8 (3-14)	11,6±1,7 (8-15)	14,6±6,4 (8-28)	14,3±9,1 (7-51)	0,082
Alkalen fosfataz	541,0±233,9 (290-1376)	467,7±128,2 (245-752)	427,3±118,1 (233-732)	470,7±190,1 (235-752)	256,0±67,6 (196-408)	0,021
LDH	444,5±112,4 (295-700)	433,0±117,51 (268-691)	398,2±45,2 (294-490)	390,6±47,3 (296-444)	349,5±78,2 (268-563)	0,015
Alfa-feto protein (AFP)	1,8±1,2 (0,55-5,74)	1,3±0,5 (0,60-2,33)	1,4±0,7 (0,74-4,14)	1,5±0,5 (0,84-2,34)	1,2±0,3 (0,85-2,08)	0,064
Karsino embriyonik antijen (CEA)	2,2±2,6 (0,55-10,40)	1,6±0,8 (0,52-3,30)	1,7±1,4 (0,40-6,90)	2,4±1,7 (1,00±5,80)	1,2±0,6 (0,70-3,10)	0,054
Seruloplazmin	375,5±104,4 (211-569)	342,1±155,7 (27-763)	354,5±117,6 (229-806)	396,0±192,3 (185-716)	229,8±104,8 (178-651)	0,017

Grup I'deki hastalarda IL-1 β düzeyi $4567,8 \pm 3222,8$ pg/ml (alt-üst sınır: 34-9800), TNF- α düzeyi $216,8 \pm 182,8$ pg/ml (alt-üst sınır: 1-836), IFN- γ düzeyi $71,9 \pm 65,9$ (alt-üst sınır: 14,6-227,3) olarak saptandı. Kandaki CD4⁺ %'si $43,9 \pm 7,8$ (alt-üst sınır:

28,5-54,6), CD8⁺ %'si 29,0±6,6 (alt-üst sınır: 15,5-39,7) ve CD4⁺/CD8⁺ oranı ortalama 1,6±0,6 (alt-üst sınır: 1,1-3,3) olarak saptandı.

Grup II'deki tedaviye yanıt vermeyen (dirençli) hastalardaki IL-1 β düzeyi 2855,0 ± 3181,8 pg/ml (alt-üst sınır: 5,4-9800,0), TNF-α düzeyi 274,1± 328,4 pg/ml (alt-üst sınır: 52,0-1250,0), IFN-γ düzeyi 89,5±204,5 pg/ml (alt-üst sınır: 13,7-853,0) idi. CD4⁺ %'si 48,2 ± 7,4 (alt-üst sınır: 32,8-62,5), CD8⁺ %'si 30,1 ± 5,8 (alt-üst sınır: 20,2-43,0), CD4⁺/CD8⁺ oranı ise 1,6±0,3 (alt-üst sınır:1,2-2,6) idi.

Hepatit B taşıyıcısı hastaların oluşturduğu grup III'te ki IL-1 β düzeyi 3040,3 ± 3716,8 pg/ml (3,2-9400,0), TNF-α düzeyi 100,9 ± 80,9 pg/ml (alt-üst sınır: 9,8-332,2), IFN-γ düzeyi 41,6 ± 38,7 pg/ml (14,5-173,6) olarak saptandı. CD4⁺ %'si 46,7±9,6 (alt-üst sınır: 29,0-62,1), CD8⁺ %'si 28,2±5,5 (alt-üst sınır: 14,8-37,9) ve CD4⁺/CD8⁺ oranı 1,7±0,4 (alt-üst sınır: 1,1-3,0) olarak saptandı.

Grup IV'teki tedaviye yanıt vererek anti-HBe serokonversiyonu gelişen hastaların IL-1 β düzeyi 2196,5 ± 3532,7 pg/ml (alt-üst sınır: 4,6- 9600,0), TNF-α düzeyi 126,5 ± 137,3 pg/ml (alt-üst sınır: 19,9-400,0), IFN-γ düzeyi 34,1 ± 13,8 pg/ml (alt-üst sınır: 19,9-52,7), CD4⁺ %'si 42,4±13,6 (alt-üst sınır: 20,4-60,6), CD8⁺ %'si 27,6±8,4 (alt-üst sınır: 11,2-39,2) ve CD4⁺/CD8⁺ oranı ortalama 1,6±0,5 (alt-üst sınır: 1,1-2,2) olarak saptandı.

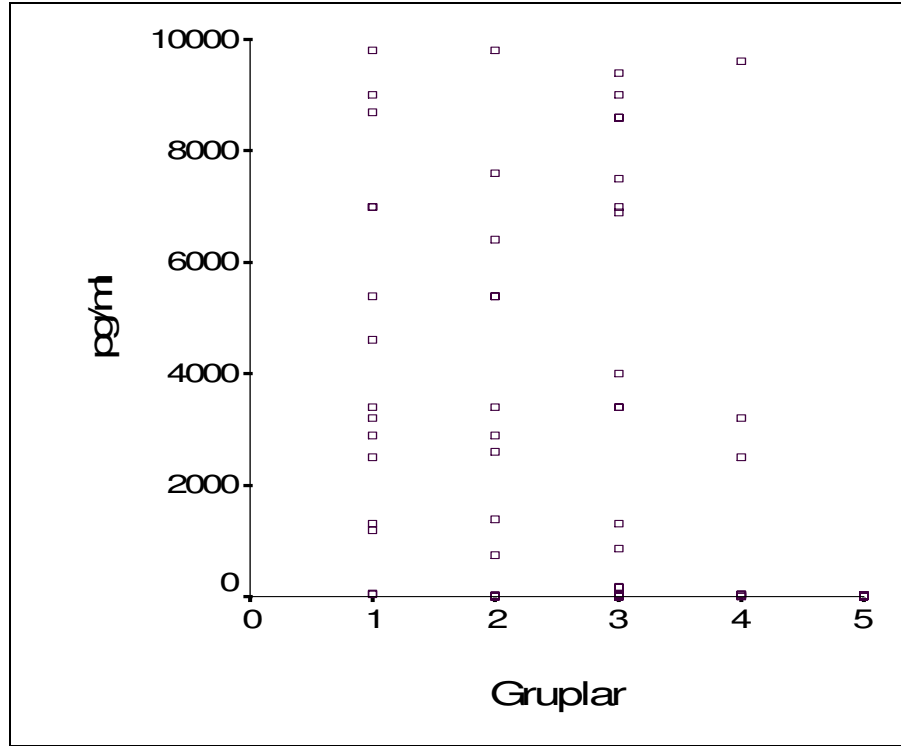
Kontrol grubunu oluşturan çocukların oluşturduğu grup V'teki IL-1 β düzeyi 14,4 ± 6,7 pg/ml (alt-üst sınır: 1,6-24,9), TNF-α düzeyi 111,7 ± 205,8 pg/ml (alt-üst sınır: 12,3-768), IFN-γ düzeyi 40,9 ± 23,4 pg/ml (alt-üst sınır: 1,6-108,9), CD4⁺ %'si 47,5±7,7 (alt-üst sınır: 34,0-62,0), CD8⁺ %'si 29,2±4,2 (alt-üst sınır: 17,5-35,3) ve CD4⁺/CD8⁺ ortalama oranı ise 1,7±0,4 (alt-üst sınır: 1,2-2,8) olarak saptandı.

Tüm gruplardaki çocuklara ait IL-1β, TNF-α, IFN-γ düzeyleri ile lenfosit subgruplarına ait CD4⁺, CD8⁺ ve CD4⁺/CD8⁺ oranlarının hepsi birlikte çizelge 4.3'te sunulmuştur.

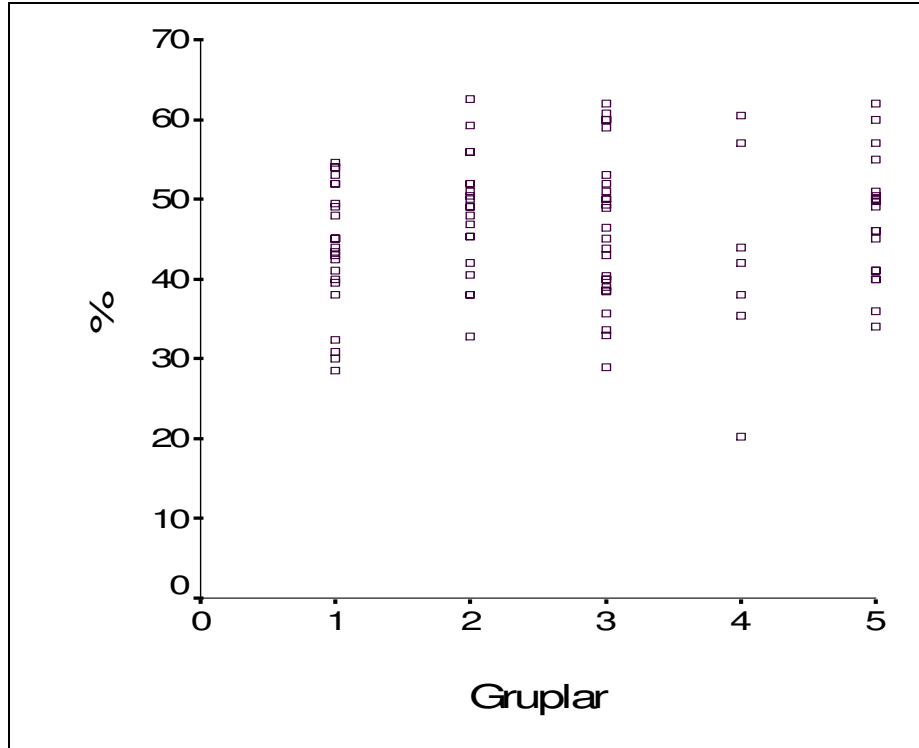
Ortalama serum IL-1 β düzeyi gruplar arasında en yüksek grup I'de, grup III'te ikinci sırada iken, en düşük grup V'te bulundu. Kontrol grubu (grup V) ile hasta grupları (grup I-IV) IL-1 β düzeyleri karşılaştırıldığında grup I (p=0,0)ve III (p=0,004)'teki yüksek düzey diğer gruplara göre anlamlı idi (Çizelge 4.3, Şekil 4.1).

Çizelge 4.3: Gruplara ait sitokin düzeyleri ve lenfosit oranları

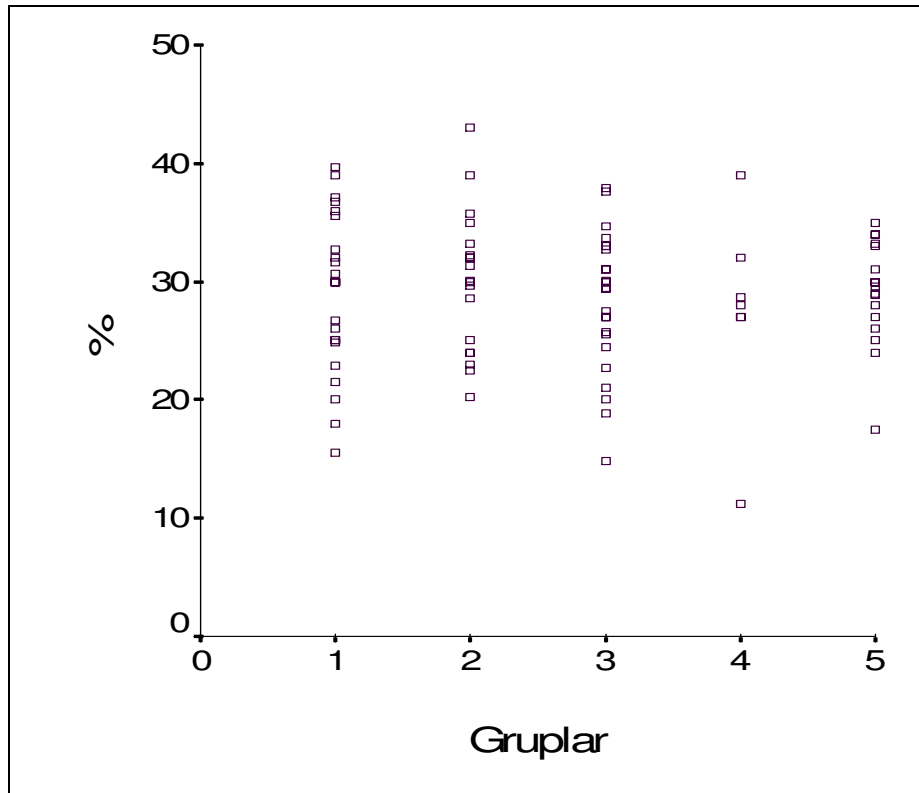
	GrupI (tedavisiz kronik) (n: 24) Ort±SD (Alt-Üst sınır)	GrupII (n: 20) Ort±SD (Alt-Üst sınır)	GrupIII (n: 27) Ort±SD (Alt-Üst sınır)	GrupIV Ve (n: 8) Ort±SD (Alt-Üst sınır)	GrupV (n: 20) Ort±SD (Alt-Üst sınır)	<i>p</i>
IL-1 β (pg/ml)	4567,8±3222,8 (34-9800)	2855,0±3181,8 (5,4-9800,0)	3040,3±3716,8 (3,2-9400,0)	2196,5±3532,7 (4,6-9600,0)	14,4±6,7 (1,6-24,9)	0,00
TNF-α (pg/ml)	216,8±182,8 (1,0-836,0)	274,1±328,4 (52,0-1256,0)	100,9±80,9 (9,8-332,2)	126,5±137,3 (19,9-400,0)	111,7±205,8 (12,3-768,0)	0,001
IFN-γ (pg/ml)	71,9±65,9 (14,6-227,3)	89,5±204,5 (13,7-853,0)	41,6±38,7 (14,5-173,6)	34,1±13,8 (19,9-52,7)	40,9±23,4 (1,6-108,9)	0,208
CD4 (%)	43,9±7,8 (28,5-54,6)	48,2±7,4 (32,8-62,5)	46,7±9,6 (29,0-62,1)	42,4±13,6 (20,4-60,6)	47,5±7,7 (34,0-62,0)	0,471
CD8 (%)	29,0±6,6 (15,5-39,7)	30,1±5,8 (20,2-43,0)	28,2±5,5 (14,8-37,9)	27,6±8,4 (11,2-39,2)	29,2±4,2 (17,5-35,3)	0,872
CD4 ⁺ / CD8 ⁺	1,6±0,6 (1,1-3,3)	1,6±0,3 (1,2-2,6)	1,7±0,4 (1,1-3,0)	1,6±0,5 (1,1-2,2)	1,7±0,4 (1,2-2,8)	0,580



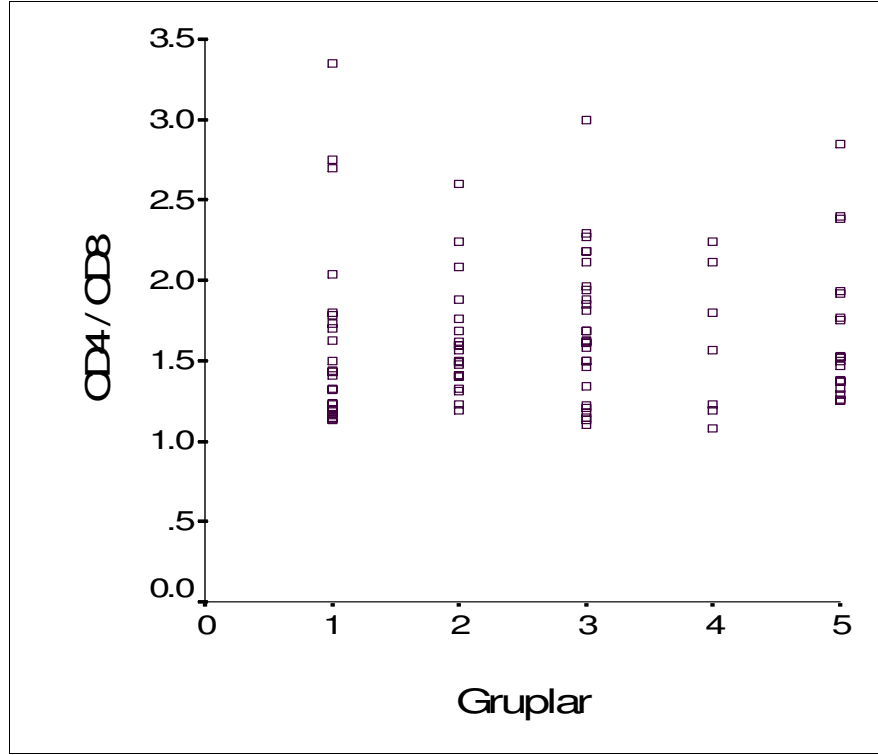
Şekil 4.1: Tüm grupların IL-1β düzeyleri



Şekil 4.4: Gruplara CD4⁺ ait lenfosit düzeyler



Şekil 4.5: Gruplara ait CD8⁺ lenfosit düzeyleri



Şekil 4.6: Gruplara ait CD4⁺/CD8⁺ lenfosit oranları

TNF- α düzeyi ortalama olarak en fazla grup II'de bulunurken, grup I seviyesi ikinci sıradaydı ve en az grup III'de saptandı (Çizelge 4.3, Şekil 4.2). Grup I-IV ile grup V ayrı ayrı karşılaştırıldı. Grup II'deki TNF- α yüksekliği kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bulundu ($p=0.001$).

IFN- γ düzeylerine bakıldığında serum ortalama IFN- γ düzeyi en yüksek grup II'de, ikinci olarak grup IV'te yüksek iken, en düşük olarak ise grup IV'te bulundu (Çizelge 4.3, Şekil 4.3). Kontrol grubu olan grup V ile hasta grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

CD4⁺ ve CD8⁺ (%) oranlarının her ikisi de en yüksek grup II'de en düşük grup IV'te bulundu fakat hasta grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Çizelge 4.4, Şekil 4.4 ve 4.5). Kontrol grubu V ile hasta gruplarının CD4⁺/CD8⁺ oranı karşılaştırıldığında anlamlı bir istatistiksel fark bulunamadı (Çizelge 4.3 ve Şekil 4.6).

Hasta gruplarının IL-1 β , TNF- α , IFN- γ düzeyleri ile CD4⁺, CD8⁺ % düzeyleri ve CD4⁺/CD8⁺ oranları, kontrol grubu ile karşılaştırıldıktan sonra istatistiksel olarak elde edilen p değerleri çizelge 4.4'te verilmiştir.

Çizelge 4.4: Hasta ve kontrol grupları sitokin ve lenfosit subgruplarının karşılaştırılması

	IL-1 β	TNF- α	IFN- γ	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ / CD8 ⁺
Tedavisiz kronik * Kontrol	0,000	0,003	0,182	0,190	0,932	0,163
Dirençli * Kontrol	0,049	0,001	0,909	0,728	0,607	0,989
Tasıyıcı * Kontrol	0,004	0,032	0,181	0,679	0,524	0,713
Tedavi ile taşıyıcı * Kontrol	0,010	0,097	0,461	0,334	0,461	0,651

5. TARTIŞMA

Bir DNA virüsü olan HBV insanlarda akut ve kronik enfeksiyona sebep olur¹⁰⁷. Kendisi sitopatik olmayan HBV, kronik enfeksiyon sonucu karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinomaya sebep olur¹⁰⁸. Kronik HBV enfeksiyonu global bir sağlık problemidir ve yaklaşık 600 milyon insan dünya genelinde kronik olarak enfektedir. Özellikle endemik bölgelerde karaciğer yetmezliği ve kanseri gelişiminden dolayı başta gelen ölüm sebeplerindedir^{109,110}.

Hepatit B'ye karşı yetersiz primer immün cevabı olan kişiler kronik HBV gelişimi açısından artmış risk altındadır, çünkü konağın immün cevabı akut viral hastalıktan iyileşmeden ya da hastalığın kronikleşmesinden sorumludur^{111,112,113}. HBV ile infekte bireylerin %5-10'u karaciğer hastalığı olsun ya da olmasın kronik taşıyıcılığa sebep olacak şekilde virüsü temizleyemez¹¹⁴. Kronik HBV ile ilişkili en önemli faktör yaştır. HBV'ne maruziyet sonrası infantların %90, çocukların %20-50 ve yetişkinlerin %5-10'unda kronik HBV enfeksiyonu gelişir¹¹⁰.

HBV'nün temizlenmesi koordineli doğal ve yeterli humoral ve hücrel immün cevap gerektirir¹¹⁰. Sitokinler ise immün sistem hücrelerinde yapılan hücreler arası iletişimi ve immün cevabın şiddet ve sürekliliğini sağlayan glikoprotein yapısındaki

salgısal proteinlerdir^{110,115}. Karaciğer histolojisinin HBV taşıyıcılarında normal bulunması, akut veya kronik enfeksiyondaki karaciğer hasarından virüsün sitopatik etkisinin değil immün sistemin sorumlu olduğunu düşündürmektedir^{116,117}. Viral hepatitte immün cevabın başlaması ve kronikleşmesinde sitokinlerin önemli rolleri vardır¹¹⁵.

Sitokinler kendileri için en önemli sentez ve temizlenme organı olan karaciğerde, inflamatuvar yanıt oluşturarak koruyucu ve iyileştirici etkiye sebep olabildikleri gibi hasara da sebep olabilirler²³. Akut enfeksiyonda kuvvetli poliklonal hücresel T lenfosit immün cevabı kritiktir¹¹⁸. Yapılmış çeşitli çalışmalarda iyileşen hastaların tip 1 sitokin salınımı ile karakterize olduğu, oysa ki kronik HBV taşıyan hastaların T hücre klonlarının predominant olarak tip 2 cevabı ürettiği bildirilmiştir^{119,120}. Th hücrelerinin sitokin yanıt profili hücresel immüniteyi artıran Th₁ (IFN- γ , IL-2, TNF- α) veya humoral immüniteyi artıran Th₂ (IL-4, IL-5, IL-10) olarak sınıflandırılır¹¹⁰.

Akut HBV enfeksiyonunda hepatit B antijenlerine karşı olan güçlü immün yanıt sebebiyle HBV DNA moleküllerinin çoğu çabucak temizlenir. Akut enfeksiyonda yüksek serum ve intrahepatik IFN- γ ile TNF- α seviyelerine sahip proinflamatuvar Th₁ cevabı, HBV gen ekspresyonunu inhibe eder ve sitolitik veya sitolitik olmayan mekanizmalarla enfekte hepatositlerin hızlı olarak yok edilip temizlenmesine yol açar^{65,121}. Akut HBV enfeksiyonunun iyileşmesinden sonra HBcAg ve HBsAg'ni nötralize eden HBV-spesifik T hücreler yıllar boyunca kalır ve uzun dönem immünite sağlar¹²².

Kronik HBV enfeksiyonu serumda HBsAg'nin 6 aydan fazla bulunması olarak tanımlanmıştır ve HBV antijenlerine karşı zayıf ve dar bir immün yanıt vardır^{120,123}. Bu hastalarda akut enfeksiyonlu hastalarla kıyaslandığında HBV antijenlerine cevap olarak üretilen IFN- γ ve TNF- α seviyeleri düşüktür¹²⁴. Perinatal olarak HBV almış fakat düşük serum transaminazlara sahip hastalarda HBV antijenlerine karşı immün tolerans gelişmiştir. Bu immünolojik cevap azlığına yardımcı T hücrelerinin viral inhibisyonu ya da efektör T hücrelerinin yok edilmesi neden olabilir^{65,124}. HBV antijenlerine karşı immün cevabın olmayışı ya da az olması HBV taşıyıcılarında enfeksiyonun sürmesine sebep olur¹²⁵.

HBV spesifik T hücre cevabı HBV reaktivasyonunun baskılanmasında rol oynayabilir. CD8⁺ CTL cevabı HBV replikasyonunun baskılanması ve elimine edilmesi için önemlidir¹²⁶. Viral antijenler için spesifik olan CTL'ler, IFN- γ ve TNF- α gibi HBV'nün temizlenmesindeki önemi son yıllarda vurgulanan sitokinleri salgırlar¹¹⁴. HBV replikasyonunun hızlıca inhibisyonuyla virüs spesifik ve spesifik olmayan hücrelerin toplanmasını sağlayan IFN- γ 'nın ana kaynağı NK hücrelerdir¹²⁷.

Akut HBV enfeksiyonu sırasında hastalığı yenmiş kişilerde bulunan ve tam bir virüs temizlenmesi sağlayan virüs-spesifik IFN- γ pozitif CD8 ve CD4 T hücrelerinde artma gösterilmiştir¹²⁸. CD4 yardımı eksikliğinde CD8 ve antikor üretimi bozulurken, bir miktar virüs de yetersiz virüs-spesifik CD8 T cevabı sonucu temizlenemeyerek dolaşımda bulunur^{129,130}.

Viral enfeksiyonların persistansında TNF- α ve IFN- γ 'nın erken üretimindeki defekt etkilidir, sonuç olarak HBV yükünü azaltamaz ve yeterli bir cevap oluşturamaz¹³¹. Yeterli bir yanıt oluşturmak için HBV kor-spesifik CD4 T hücre cevabı ve anti-zarf antikorların oluşması gereklidir¹³². Sağlam ve HBV'ne odaklı bir immün sistem kronik HBV enfeksiyonunun üstesinden gelebilir, direkt olarak HBV-spesifik immünitinin terapötik onarım etkisini gösterebilir¹³¹. HBcAg-spesifik CD4 ve CD8 T hücreler HBV replikasyonunun kontrolünde önemlidir¹³³.

Kronik hepatit B'li hastalarda kendi kendine iyileşen hastalarla kıyaslandığında HBe/HBc Ag için spesifik CD4⁺ T hücreler anlamlı olarak azalmıştır^{134,135,136}. Kronik hepatit B'li hastalarda ilaveten immün cevabın genel olarak değişmesine sebep olan HBV-spesifik antikorların üretiminde azalma bulunmuştur¹³⁷. Bunun için HBV ile kronik enfeksiyon immün sistemin fonksiyonunu değiştirir. Bu hastalardaki HBV-spesifik T hücreler yüksek viral yüke uzamış maruziyet sonucu silinmiş veya fonksiyonel olarak inaktive edilmiştir^{120,124}. Kısaca kronik hepatitte alta yatan anormallik virüsü temizlemede yetersiz fakat hepatosellüler nekroz oluşturmada kuvvetli olan hücrel immün cevaptaki değişimdir²⁴.

HBV'ne karşı kişinin verdiği yanıtla ilgili olarak hastalığın akıbeti değişir, yani T hücre cevabındaki denge (Th₁/Th₂) bu konuda önem kazanır. Bu hastalarda saptanan sitokinler hastalığın gidişatı hakkında fikir yürütmemize yardımcı olabilir. Başka bir deyişle sitokinlere bakılarak hangi tip T hücre cevabının baskın olmasına göre hastalığın

sonucunda kronik bir enfeksiyon mu yoksa tam şifa ile mi sonlanacağı hakkında fikir yürütülebilir.

Bizim çalışmamızda akut hepatit B'de iyileşmeye yol açan Th₁ tipi sitokin yanıtının kronik hepatitli çocuklardaki seviyeleri ile beraber CD4⁺ ve CD8⁺ % oranları saptanmaya çalışıldı. Biz bu çalışmada kronik hepatitli hastalardaki tip 1 sitokin (IL-1 β, TNF-α, IFN-γ) yanıtı ve lenfosit subgruplarını (CD4⁺ ve CD8⁺) saptamaya çalıştık. Bu sebeple çalışmaya aldığımız 79 hasta çocuğu 4 gruba ayırdık (grup I; tedavi almamış kronik hepatit B'li, grup II; tedavi almış fakat yanıt vermemiş kronik hepatit B'li, grup III; HBV taşıyıcısı, grup IV; tedavi olarak serokonversiyon gelişen ve taşıyıcı haline gelen hastalar) ve bunlarda baktığımız IL-1 β, TNF-α, IFN-γ ve lenfosit subgruplarını (CD4⁺ ve CD8⁺) kontrol grubu olan 20 sağlam çocuğun sonuçları ile karşılaştırdık. Böylece kronik hepatit B gelişimi ile gruplardaki tip 1 sitokin yanıtı ve lenfosit subgrupları seviyesi arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemeye çalıştık.

IL-1 β seviyesi Torre ve arkadaşları tarafından akut viral hepatitli hastalarda IL-1 α, IL-6 ve TNF-α ile beraber kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur¹³⁸. Yine Kocabaş ve arkadaşları tarafından kendiliğinden iyileşen akut viral hepatitli hastalarda kontrol grubuna oranla TNF-α, IL-1 β ve IFN-γ seviyelerinin yüksek olduğu bulunmuş ve bu Th₁ sitokin kalıbının viral temizlenme ve iyileşme ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür¹¹⁵.

Daniels ve arkadaşları ise IL-1 β ve TNF-α seviyelerinin IFN-α tedavisi alan ve tedaviye yanıt olarak HBeAg temizlenmesi sağlayan hastalarda yükselerek HBV replikasyonunu inhibe ettiğini fakat HBeAg kaybolmayan hastalarda hiçbir değişiklik olmadığını saptamışlardır. Bu bulgulardan TNF-α ve IL-1 β'nin HBV interferon tedavisi sırasında viral enfeksiyonu destekleyen hepatositlerin eliminasyonuna katkıda bulunduğunu işaret etmişlerdir¹³⁹.

Tilg ve arkadaşları ise yaptıkları bir çalışmada kronik hepatitli hastalarda serum IL-1, IL-6 ve TNF-α seviyesini yüksek bulmuşlardır¹⁴⁰. Başka bir çalışmada ise kronik HBV taşıyıcılarında mononükleer hücre kültürlerinde IL-1 ve IL-2 seviyeleri incelenmiş ve IL-1 aktivitesi kontrol bireylere göre yüksek bulunurken IL-2 seviyesi düşük bulunmuştur¹⁴¹.

Bizim yaptığımız bu çalışmada IL-1 β seviyesi kontrol grubuna oranla diğer tüm gruplarda yüksek bulundu. Grup I'de tedavisiz kronik hepatit B'li hastalarda ki IL-1 β seviyesi en yüksek olarak bulunurken kontrol grubu olan grup V'te ise en düşük seviyede bulundu. Kontrol grubu ile kıyaslandığında grup I ($p=0,000$)ve grup III'teki ($p=0,004$) yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(Çizelge 4.4).

Literatürde TNF- α ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Sheron ve arkadaşları HBsAg ve HBeAg pozitif hastalarda TNF seviyesinin yükselmiş, HBsAg ve anti-HBe pozitif hastalarda ise yükselmediğini rapor etmişlerdir¹⁴². TNF- α üretimi kronik HBV taşıyıcılarında HBV'ye karşı doğal immünite gösteren kişilere göre düşük bulunmuştur¹⁴³. Bozkaya ve arkadaşları ise HBeAg pozitif hastalarda negatif olanlara göre TNF- α seviyelerinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir¹⁴⁴.

Kronik HBV enfeksiyonunda karaciğerde TNF- α sisteminin aktif olduğu ve viral enfeksiyonun TNF- α üretimini indüklediği bildirilmiştir^{145,146}. TNF yükselmesi aktif HBV enfeksiyonundaki hepatosit kaybının merkezinde bulunur¹⁴⁷. HBV ilişkili TNF yükselmesi karaciğer enflamasyon skoru ile korele bulunmuştur¹⁴⁸. Karaciğerdeki lokal enflamatuvar alanlardaki mononükleer hücrelerde üretilen ve sekrete edilen TNF- α kronik karaciğer hastalığındaki inflamatuvar aktivitede rol alır. Hepatik aktivite ile TNF- α artışı arasındaki ilişki kronik hepatit B aktivasyonunun göstergesidir¹⁴⁹.

Viral enfeksiyonlar sırasında konağın savunmasında interferonlar önemli rol oynarlar. IFN- γ spesifik T lenfositler tarafından immün cevap sırasında yapılır. Kronik HBV enfeksiyonunda, IL-2 veya mitojenle stimüle edildiğinde periferik lenfositlerde IFN- γ yapımının azaldığı, bu sebeple de kronik hepatilerde bozulmuş IFN sisteminin etkili olabileceği düşünülmüştür. Kronik HBV enfeksiyonunda HBcAg'nin IFN- γ yapımını stimüle eden güçlü bir immünojen olduğu ve CD4⁺ T hücrelerinin esas IFN- γ üreten hücreler olduğu bildirilmiştir^{116,150}. Kronik karaciğer hastalarında periferik IFN- γ üretimindeki azalmanın kronik hepatit B enfeksiyonunun şiddeti ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir¹⁵¹.

Akut hepatit B'de serum IFN- α ve IFN- γ seviyelerinde taşıyıcı haline gelenlerle virüsü temizleyenler arasında anlamlı bir fark olmadığı rapor edilmiştir¹⁵². yapılan bir başka çalışmada ise IFN- γ seviyesi ile HBV ile enfekte kişilerdeki klinik prezentasyonu arasında ilişki olmadığı rapor edilmiştir¹⁵³. IFN- γ ve TNF- α 'nın transgenik HBV taşıyan

farelerde yapılan bir çalışmada replike olan HBV genomunu enfekte hepatositleri öldürmeden azalttığı, invitro deneylerle de kronik hepatit B'li hastalarda IFN- γ salgılayan T lenfositlerin hepatositlerdeki HBV tanskripsiyonu ve replikasyonunu hücre lizisi olmadan inhibe ettiği gösterilmiştir^{154,155}. Yapılan başka bir çalışmada ise kronik HBV enfeksiyonunun klinik şiddeti ile meydana çıkan IFN- γ seviyeleri arasında korelasyon bulunmadığı rapor edilmiştir¹⁵⁶.

TNF- α seviyeleri ise çalışmamızda tedavisiz kronik hepatitli hastalarda yani grup I (p=0,003) ve tedaviye dirençli olan grup II'de (p=0,001) kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Grup III ve IV ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamadı (Çizelge 4.4).

Çalışmamızda kontrol grubuna oranla IFN- γ seviyesi tedavisiz ve tedaviye dirençli hastalarda yani grup I ve II'de kontrol grubuna oranla yüksek, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,182, p=0,909). Grup III ve IV ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark yoktu (Çizelge 4.4).

Lenfosit subgrupları ile yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Vento ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hepatitli kişilerde supresör/sitotoksik lenfosit sayısı düşük bulunmuştur¹⁵⁷. Saltoğlu ve arkadaşları da kronik hepatit B'li hastalarda akut hepatit ve kontrol grubuna oranla supresör/sitotoksik sayısının düşük, CD4⁺/CD8⁺ oranının normal olduğunu rapor etmişlerdir¹¹³. Gencer ve arkadaşları ise akut ve kronik hepatitli gruplarda kontrol grubuna göre CD4⁺/CD8⁺ oranını düşük bulmuşlardır¹⁰³. Başka bir çalışmada ise Yenicesu ve arkadaşları hepatit B taşıyıcıları ve kronik hepatit B'li hastalarda CD4⁺ ve CD8⁺'de azalma bulmuşlar, CD4⁺/CD8⁺ oranındaki azalmanın da özellikle CD4⁺ hücrelerde daha belirgin azalma sonucu olabileceğini bildirmişlerdir¹⁵⁸. Yapılan başka bir çalışmada ise kronik hepatit B taşıyıcılarında anti-HBe pozitif olgularda HBeAg pozitif olgulara göre CD8⁺ lenfosit oranı yüksek bulunmuş ve bu artışın daha ziyade sitotoksik hücrelerden kaynaklandığı bildirilmiştir^{131,159,160}.

Bizim bu çalışmada CD4⁺ % oranı, en yüksek grup II'de bulunurken en düşük grup IV'te bulundu, fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. CD8⁺ oranı ise en yüksek grup II'de, en düşük grup IV'te bulunmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. CD4⁺/CD8⁺ oranı ise tüm gruplarda benzer

oranlarda bulundu (Çizelge 4.3 ve 4.4). Çalışmamızda anti-HBe/HBsAg pozitifliği ile CD8⁺ oranı arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Sonuç olarak özetleyecek olursak çalışmaya alınan hastalarda ve kontrol grubunda IL-1 β , TNF- α , IFN- γ ve lenfosit subgruplarını (CD4⁺, CD8⁺) araştırdık. Baktığımız sitokinler Th₁ yoluna aitti ve bunların kronik B hepatiti ile ilişkisini belirlemeye çalıştık.

Grup I'deki hastalarımızda IL-1 β , TNF- α ve IFN- γ düzeylerinin kontrol grubuna göre arttığını, CD4⁺ ve CD8⁺ lenfositlerin azaldığını saptadık. Bu da tedavi almayan kronik hepatit B'li hastalarımızda Th₁ yolunun aktif olduğunu gösteriyordu. Literatürde Th₁ sitokinlerin yüksek bulunduğu akut hepatit B'de iyileşmeden sorumlu olduğu bildirilmesine karşın, çalışmamızda yüksek çıkması viral çoğalmayı inhibe etmek için aktivitenin devam ettiğini fakat bir şekilde oluşan immün sistemin düzenleme fonksiyonundaki bozukluk ve CD4⁺ ve CD8⁺ lenfositlerdeki azalma sonucu zayıf CD4⁺ ve CTL yanıtı oluşması nedeniyle hepatit B virüsün çoğalmasının inhibe olmasını engellediğini düşündürdü. Yani hastalığın kronik seyri devam ederken virüsün replikasyonu da devam eder düşüncesini doğrular nitelikteydi.

Grup II'deki tedaviye dirençli hastalarda ise IL-1 β , TNF- α , IFN- γ seviyeleriyle CD4⁺ lenfositlerin arttığını, CD8⁺ lenfositlerde anlamlı bir değişiklik olmadığını, yine aynı şekilde CD4⁺/CD8⁺ oranında ise kontrol grubuna oranla anlamlı olmayan bir azalma saptadık. Bu grupta elde edilen sonuçlar Th₁ yolunun aktif olduğunu fakat CD8⁺ T lenfositlerdeki azalma sonucu ve yanıt oluşturmada bir defekt (antijenik değişim, immüntolerans, immün sistemin baskılanması) olduğu için viral çoğalmanın devam ettiğini, bu sebeple de tedavinin yanıtsız kaldığını ve kronik enfeksiyonun devam ettiğini düşündürdü. Tedavi almayan ve tedaviye yanıt vermeyen (dirençli) grup I ve II'deki Th₁ sitokin seviyelerinin yüksek bulunmasını kronik enfeksiyon sırasında immün sistemin aktivasyonunun devam ederek yine de virüsü temizleyerek klirens oluşturmak istemesine bağlı olabileceğini düşündürdü.

Taşıyıcı hastaların bulunduğu grup III'te ise IL-1 β ve IFN- γ seviyelerini yüksek, TNF- α seviyesini ise düşük bulduk. Yine bu grupta CD4⁺ ve CD8⁺ lenfositlerde kontrol grubuna göre azalma saptanırken, CD4⁺/CD8⁺ oranında bir değişiklik saptanmadı. Kontrol grubuna göre karaciğerdeki harabiyetten sorumlu tutulan TNF- α 'nın ve CD8⁺ lenfositlerin azalmış bulunması HBV'ne karşı sitotoksitede ve hücrel immünitede

bozukluk olduğunu, bunun da virüsün temizlenmesinde yetersizliğe dolayısıyla virüsün persistansına ve hastanın taşıyıcı haline gelmesine yol açtığını gösteriyordu. Bu sonuçlar Th₁ aktivitesinin azalmakla birlikte devam ettiğini ancak CD4⁺ ve CD8⁺ T lenfositlerin azalması sonucu virüse karşı güçlü bir CTL yanıtı oluşturulamaması nedeniyle virüsün temizlenmesinde yetersiz kaldığını düşündürdü.

Grup IV'teki bir yıl boyunca HBV enfeksiyonuna karşı tedavi alan ve bunun sonucu anti-HBe serokonversiyonu gelişen hastalarda ise kontrol grubuna kıyasla IL-1 β ve TNF-α seviyeleri yüksek bulunurken, IFN-γ seviyesi ile CD4⁺ ve CD8⁺ lenfositler azalmış bulundu. Bu sonuçlar Th₁ tipi sitokin yanıtının azalsa da devam ettiğini CD4⁺ ve CD8⁺ T lenfositlerin azalması nedeniyle zayıf bir CTL yanıtı oluşturulmaması sonucunda hastaların kronik enfeksiyonda anti-HBe serokonversiyonu geliştiremediğini fakat zayıf yanıt sebebiyle tam bir serokonversiyon geliştiremediğini düşündürdü.

Tüm bu sonuçlar ışığında oldukça kompleks bir mekanizmaya sahip olan HBV enfeksiyonunda kronik enfeksiyon gelişmesinde, akut enfeksiyondaki iyileşmeden sorumlu tutulan Th₁ tipi sitokin yanıtının da rolü olduğunu göstermekteydi. Bu bilgiler ışığında bütün dünyada önemli bir sağlık problemi oluşturan HBV enfeksiyonunda hastalığın tüm evrelerinde hangi mekanizmaların hastalığın seyrini etkilediğini belirlemek hastalığın tedavisi ve kontrolüne daha çok imkan sağlayacaktır. Bu sebeple de bu konuda çok daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz, çünkü immün sistemin bu enfeksiyonla karşılaştığında vereceği cevabı önceden kestirebilmek virüsü elimine edemeyen bireylerin tedavisinde yeni ufuklar sağlayacaktır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

1- Grup I'deki kronik hepatitli hastalarda tamamen sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubuna göre IL-1β, TNF-α, IFN-γ seviyelerinin arttığını, fakat CD4⁺ ve CD8⁺ lenfositlerin azalmış olduğunu saptadık. Bu da hiçbir tedavi almayan bu hastalarda Th₁ yolunun aktif olduğunu gösteriyordu. Bu sitokinlerin virüsün çoğalmasını inhibe etmek amacıyla yüksek olmasına rağmen, virüsün çoğalmasının ve kronikliğin devam etmesinin immün sistemin düzenleme fonksiyonundaki bir bozukluk ve zayıf CD4⁺ ve CTL yanıtı oluşması sonucu olabileceği kanısına vardık.

2- Grup II'de kontrol grubuna göre IL-1 β , TNF- α , IFN- γ seviyeleri ile CD4⁺ lenfositlerin artmış olduğunu, CD8⁺ lenfositlerin azalmış olduğunu saptadık. Bu sonuçlarda tedaviye direnç gösteren bu hastalarda da Th₁ yolunun aktif olduğunu fakat CD8⁺ T lenfositlerdeki azalma ve immün yanıt oluşturmada bir bozukluk (anijenik değişim, immüntolerans) olduğu için virüsün çoğalmasının ve kronik hastalığın devam ettiğini düşündürmekteydi. Grup I ve II'deki yüksek sitokin düzeylerini immün sistemdeki defekte rağmen yinede immün sistemin yetersiz yanıt oluşturarak kronik viral enfeksiyona bağlı olarak virüsü temizleme çabaları ile ilişkilendirdik.

3- Grup III'teki taşıyıcılarda ise IL-1 β ve TNF- α seviyeleri kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunurken, IFN- γ seviyesi düşük bulundu. CD4⁺ ve CD8⁺ lenfositlerde azalma saptanırken, CD4⁺/CD8⁺ oranında bir değişiklik saptanmadı. Sonuçlar HBV'ye karşı hücrel immünitede ve sitotoksitede bozukluk olduğunu, bunun da virüsün elimine edilerek temizlenmesinde yetersizlik yarattığını düşündürmekteydi. Yani Th₁ aktivitesi azalmakla birlikte devam ediyor fakat CD4⁺ ve CD8⁺ lenfositlerdeki azalma sonucu virüse karşı güçlü bir CTL yanıtı oluşturamadığı için virüsü temizlemede yetersiz kalıyordu.

4- Grup IV'teki tedavi sonucu anti-HBe serokonversiyonu gelişen hastalarda ise IL-1 β ve TNF- α seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek bulunurken, IFN- γ seviyesi ile CD4⁺ ve CD8⁺ lenfositler ise azalmış olarak bulundu. Bu sonuçlar Th₁ yanıtının az da olsa sürdüğünü fakat CD4⁺ ve CD8⁺ T lenfositlerin azalması nedeniyle zayıf bir CTL yanıtı geliştirebildiğini, böylece hastaların serokonversiyon oluşturabildiğini düşündürmekteydi.

5- Tüm bu sonuçlar ışığında akut viral hepatitlerde iyileşmeden sorumlu tutulan Th₁ sitokin yanıtının kronik enfeksiyon gelişiminde ve virüse karşı oluşturulacak immün cevapta etkili olabileceği sonucuna vardık.

6- HBV enfeksiyonlarında hastalığın seyrinde hangi mekanizmaların etkili olduğu tam olarak bilinebilirse hastalığın kronikleşmesini ve komplikasyonlarını önlemek nispeten kolay olacaktır. Çünkü böylece immün sistemin enfeksiyona vereceği yanıtın önceden bilinmesi ile virüsün eliminasyonunda yetersiz kalan kişilerin tedavisini yönlendirmek te kolaylaşacaktır.

7.KAYNAKLAR

1. **Değertekin H.** Viral Hepatitlerin Dünyada Ve Ülkemizdeki Epidemiyolojisi. *Aktüel Tıp Dergisi (Viral Hepatitler Sayısı)*, **1997**; 2(3): 119-122.
2. **Ulutan F.** Viral Hepatit Alfabetisi. *Galenos Aylık Tıp Dergisi*, **1998**; 1(12): 4.
3. **Mıstık R, Balık İ.** Türkiye’de Viral Hepatitlerin Epidemiyolojik Analizi. In : Tekeli E, Balık İ (Eds.). *Viral Hepatit 2003*. 1.Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003: 10-55.
4. **Sherlock SA, Dooley J.** VirusHepatitis. *Diseases of the Liver and Biliary System*. 10th. Ed., London Blackwell Scientific Publications, **1999**; 265-302.
5. **Dündar İH, İnal S.** Geçmişten Günümüze Viral Hepatitler. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Eds.). *Viral Hepatit 2005*. 1.Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, **2005**; 10-20.
6. **Felek S.** Karaciğer Ve Safra Yolları İnfeksiyonları. In: Felek S (Ed.). *Sistemik İnfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, **2000**:195-212.
7. **Krawitt EL.** Chronic Hepatitis. In: Mandell GL, Bennelt JE, Dolin R (Eds.). *Principles and Practice of Infection Diseases*. 4th Ed., New York: Churchill Livingstone; **1995**:1153-1159.
8. **AkarcaUS.** Kronik Viral Hepatitler. In: ÖzdenA, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ (Eds.). *Gastroenteroloji*. Ankara: Türk Gastroenteroloji Vakfı;2002:479-483.
9. **Aktaş F.** Hepatit C. *Galenos Aylık Tıp Dergisi*, **1998**; 1(12): 18-23.
10. **Şenol E.** Hepatit D. *Galenos Aylık Tıp Dergisi*, **1998**;1(12): 24-26.
11. **Şenol E.** Hepatit B. *Galenos Aylık Tıp Dergisi*, **1998**; 1(12): 12-17.
12. **Bilgiç A, Özacar T.** Hepatit B Virusü. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Eds.). *İnfeksiyon Hastalıkları Ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; **2002**: 1350-1370.
13. **Bilgiç A.** Hepatit B Virus ve Serolojik Tanı. *Aktüel Tıp Dergisi (Viral Hepatitler Sayısı)*, **1997**; 2(3): 130-133.
14. **Gürkan F, Koçak N.** Kronik Hepatit B:Klinik, Laboratuar Bulguları ve Tedavi. *Katkı Pediatri Dergisi*, **1998**; 19(6): 610-619.
15. **Etiz N, Türkoğlu S.** Viral Hepatitlerin Tanısında Kullanılan Testler Ve Standardizasyon. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Eds.). *Viral Hepatit 2005*. 1. Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, **2005**: 128-150.
16. **Badur S.** Viral Hepatitlerin Tanısında Moleküler Biyoloji Teknikleri. In: Tekeli E, Balık İ (Eds.). *Viral Hepatit 2003*. 1. Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği;**2003**: 460-475.
17. **Akbaylar H.** Akut Viral Hepatitler. In: İliçin G ve ark. (Eds.). *Temel İÇ Hastalıkları*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; **1996**: 1109-1115.

18. **Kanra G, Cengiz AB.** Hepatit B Virüs Enfeksiyonu. *Katkı Pediatri Dergisi*, **1998**; 19(6): 610-619.
19. **Fernan A, Cayzer CJR, Cooksley GE.** HBsAg-induced antigen specific T and B lymphocyte responses in chronic hepatitis B virus carriers and immune individuals. *Clin Exp Immunol*, **1989**; 76: 222-226.
20. **Ulutun F, Usta D.** Akut viral hepatitlerde doğal öldürücü (Natural Killer-NK) hücre aktivitesinin saptanması. *Türk Mikrobiyol Cem Der*, **1993**; 23: 198-202.
21. **Kılıçturgay K.** Viral Hepatitte İmmünopatogenez. In: Tekeli E, Balık İ (Eds.). *Viral Hepatit 2003*. 1. Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; **2003**: 316-328.
22. **Kılıçturgay K.** Viral Hepatitte İmmünopatogenez. *Aktüel Tıp Dergisi (Viral Hepatitler Sayısı)*, **1997**; 2(3): 151-152.
23. **Koziel MJ.** Cytokines in viral hepatitis. *Sem Liver Disease*, **1999**; 19(2): 157-169.
24. **Andus T, Bauer J, Gerok W.** Effects of cytokines on the liver. *Hepatology*, **1991**;13(2): 364-375.
25. **Borish L, Rosenwasses LJ.** Update on cytokines. *J.Allergy Clin Immunol*, **1996**;97: 719-734.
26. **Vingerhoets J,Michielsen P, Vanham G, et.al.** HBV-specific lymphoproliferative and cytokine responses in patients with chronic hepatitis. *B. Journal of Hepatology*, **1998**;28: 8-16.
27. **Rossol S, Marinos G, Carucci P, et al.** Interleukin-12 induction of Th₁ cytokines is important for viral clearance in chronic hepatitis B. *J Clin Invest*, **1997**; 99(12): 3025-3033.
28. **Hsu HH, Feinstone SM, Hoofnogle JH.** Acute viral hepatitis. In: Mandell GL, Bennelt JE, Dalin R (Eds.). *Principles and Practice of Infection Diseases*. 4th Ed., New York: Churchill Livingstone; **1995**: 1136-1153.
29. **Rizetto M.** Viral Hepatitis. In: Brichter J, Benhaman JP, McIntyre N, et al. (Eds.). *Clinical Hepatology*. 2nd Ed., Oxford: Oxford University Pres; **1999**: 827-870.
30. **Kanra G, Kara A.** Hepatit A Virüsü ve Hepatit A. *Katkı Pediatri Dergisi*, **1998**;19(6): 577-593.
31. **Akarca US.** Kronik Hepatitler. In: İliçin G, ve ark. (Eds.). *Temel İç Hastalıkları*, Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; **1996**: 1125-1132.
32. **Tulunay Ö.** Kronik Viral Hepatit Patolojisi. In: Tekeli E, Balık İ (Eds.). *Viral Hepatit 2003*. 1.Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; **2003**: 330-345.
33. **Yurdaydın C.** Kronik Viral Hepatit Tedavisi. In: Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ (Eds.). *Gastroenteroloji*. Ankara: Türk Gastroenteroloji Vakfı; **2002**: 485-487.
34. **Yalçın K, Değertekin H.** Akut Viral Hepatitler. In: Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ (Eds.). *Gastroenteroloji*. Ankara: Türk Gastroenteroloji Vakfı; **2002**: 467- 477.
35. **Kurt H.** Hepatit B Virus İnfeksiyonu. In: Tekeli E, Balık İ (Eds.). *Viral Hepatit 2003*. 1.Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; **2003**: 129-134.

36. **Kılıçturgay K.** Akut Viral Hepatitler. *Aktüel Tıp Dergisi (Gastroenteroloji ve Hepatoloji Özel Sayısı)*, **2003**; 8(5): 25- 31.
37. **Sonsuz A.** Karaciğer Fonksiyon Testleri. In: Tekeli E, Balık İ (Eds.). *Viral Hepatit 2003*. 1.Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; **2003**: 478-486.
38. **Kane M.** Global programme for control of hepatitis B infection. *Vaccine*, **1995**; 13(Suppl 1) : S47-S49.
39. **Şentürk H.** Kronik Hepatit B Tedavisi. *Aktüel Tıp Dergisi (Viral Hepatitler Sayısı)*, **1997**; 2(3): 139-142.
40. **Mahoney FJ.** Update on diagnosis, management and prevention of Hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev* , **1999**; 12(2): 351-366.
41. **Kılıçturgay K, Mıstık R.** Türkiye’de Viral Hepatitler (Genel Durum). In: Kılıçturgay K (Ed.). *Viral Hepatit ‘94’*. 1.Baskı,İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, **1994**; 15-37.
42. **KrugmanS, Katz SL, Gershon AA, Wilfert CM.** *Infectious Diseases of Children*. 9th. Ed., St.Louis: Mosby Co.; **1993**: 143-174 .
43. **Hollinger FB, Dienstag JL.** Hepatitis B and D virus. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (Eds.). *Manual of Clinical Microbiology*. 6th Ed., Washington DC: ASM Pres; **1995**: 1035-1044.
44. **Purcell RH.** The discovery of the hepatitis viruses. *Gastroenterology*, **1993**; 104: 955-963.
45. **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 Pres; **1999**: 35.
46. **Robinson WS.** Hepatitis B virus and hepatitis D virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds.). *Principles and Practice of Infectious Disease*. 4th Ed., New York: Churchill-Livingstone; **1995**: 1406-1439.
47. **Bilgiç A.** Hepatit B’den özgül korunma. *İkinci Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu Kitabı*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; **1994**: 121-132.
48. **Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH.** Management of Hepatitis B: 2000- Summary of a workshop. *Gastroenterology*, **2001**; 120: 1828-1853.
49. **Lau JYN, Wright TL.** Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B. *Lancet*, **1993**; 342: 1335-1339.
50. **Magnius LO, Norder H.** Subtypes, genotypes and molecular epidemiology of hepatitis B virus as reflected by sequence variability of the S-gene. *Intervirology*, **1995**; 38: 24-34.
51. **Akan E.** Viral Hepatitler. *Genel ve Özel Viroloji*. 3.Baskı, İzmir: Saray Kitabevleri; **1994**: 502-549.

52. **Kıyan M.** Hepatit B virusu. In: Tekeli E, Balık İ (Eds.). *Viral Hepatit 2003*. 1.Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; **2003**: 86-120.
53. **Hollinger FB.** Hepatitis B Virus. In: Field BN, Knipe DM, Hawley PM (Eds.). *Fields Virology*. 3rd Ed., Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; **1996**: 2738-2761.
54. **Milich DR.** Pathobiology of acute and chronic hepatitis B virus infection: An introduction. *J Viral Hepat*, **1994**; 4 (Suppl 2): 25-30.
55. **Serter D.** Hepatit virüsleri ve viral hepatitler. *Virüs, Riketsiya ve Klamidya Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; **1994**: 175-206.
56. **Ganem D.** Hepadnaviridae and their replication. In: Fields BN, Knipe DM, Hawley PM (Eds.). *Fields Virology*. 3rd Ed., Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; **1996**: 2703-2737.
57. **Bonino F, Brunetto MR.** Hepatitis B virus heterogeneity, one of many factors influencing the severity of hepatitis B. *J Hepatol*, **1993**; 18: 5-8.
58. **Badur S.** Hepatit B virusu (HBV): moleküler viroloji ve serolojik tanı. In: Kılıçturgay K (Ed.). *Viral Hepatit '94'*. 1.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; **1994**: 65-90.
59. **Tekeli A.** Hepatit B Virüsünde Mutasyon ve Önemi. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Eds.). *Viral Hepatit 2005*. 1.Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle savaşım Derneği; **2005**: 160-168.
60. **Dündar İH, Saltoğlu N.** Hepatit Viruslarında Mutasyon ve Getirdiği Sorunlar. In: Tekeli E, Balık İ (Eds.). *Viral Hepatit 2003*. 1.Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; **2003**: 430-458.
61. **Chen WN, Oon CJ.** Hepatitis B virus mutants: An overview. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **2002**; 17 Suppl: S497-S499.
62. **Chen WN, Oon CJ.** Human hepatitis B virus mutants: significance of molecular changes. *FEBS Letters*, **1999**; 453: 237-242.
63. **Taşyaran MA.** HBV İnfeksiyonu Epidemiyolojisi. In: Tekeli E, Balık İ (Eds.). *Viral Hepatit 2003*. 1.Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; **2003**: 121-128.
64. **Balık İ.** Hepatit B epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K (Ed.). *Viral Hepatit '94'*. 1.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; **1994**: 91-101.
65. **Van Damme P, Cramm M, Van Der Auwera JC, et al.** Horizontal transmission of hepatitis B virus. *Lancet*, **1995**; 345: 27-29.
66. **Chisari FV, Ferari C.** Hepatitis B virus immunopathogenesis. *Annu Rev Immunol*. **1995**; 13: 29-60.
67. **Milich DR, McLachlan A.** The nucleokapsid of hepatitis B virus both a T cell-independent and T cell-dependent antigen. *Science*, **1986**; 234: 1398-1401.
68. **Guidotti LG, Matzke B, Shaller H, et. al.** High level hepatitis B virus replication in transgenic mice. *J Virol*, **1995**; 69: 6158-6169.

69. **Franco A, Guidotti LG, Hobbs MV, Chisari FV.** Pathogenetic effector function of CD4 –positive T helper cells in hepatitis B virus transgenic mice. *J Immunol*, **1997**;159: 2001-2008.
70. **Koziel MJ.** Immunology of viral hepatitis. *Am J Med*, **1996**; 100: 98-109.
71. **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: 514-523.
72. **Rossol S, Marinos G, Carucci P, et. al.** Interleukin-12 induction of Th1 cytokines is important for viral clearance in chronic hepatitis B. *J Clin Invest*, **1997**; 99: 3025-3033.
73. **Maruyama T, McLachlan A, Lino S, Koike K, Kurukowa K, Milich DR.** The serology of hepatitis B infection revisited. *J Clin Invest*, **1993**; 91: 2586-2595.
74. **Guidotti LG, Chisari FV.** To kill or to cure: options in host defense against viral infection. *Current Opin Immunol*, **1996**; 8: 478-483.
75. **Guidotti LG, Rochford R, Chung J, et. al.** Viral clearance without destruction of infected cell during acute HBV infection. *Science*, **1999**; 284: 825-829.
76. **Hatashi N, Mita E.** Involvement of Fas system-mediated apoptosis in pathogenesis of viral hepatitis. *J Viral Hepat*, **1999**; 6: 357-365.
77. **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*. 6th Ed., Philadelphia: W.B. Saunders Company; **1998**: 123-1170.
78. **Ökten A.** B tipi viral hepatit (klinik gidiş ve tedavi). In: Kılıçturgay K (Ed.). *Viral Hepatit '94'*. 1.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; **1994**: 107-118.
79. **Krawitt EL.** Chronic Hepatitis. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (Eds.). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th Ed., New York: Churchill-Livingstone; **1995**: 1153-1159.
80. **Hodinka RL.** Laboratory diagnosis of viral hepatitis. In: Specter S. *Viral Hepatitis- Diagnosis, Therapy, and Prevention*. New Jersey: Humana Press; **1999**: 193.
81. **Koff RS.** Viral Hepatitis. In: Schiff L, Schiff ER (Eds.). *Diseases of the Liver*. 7th Ed., Philadelphia: J.B. Lippincott Company; **1993**: 492-577.
82. **Hsu HH, Feinstone SM, Hoofnagle JH.** Acute Viral Hepatitis. In: Mandell GL, BennetJE, Dolin R (Eds.). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th Ed., New York: Churchill-Livinsstone; **1995**: 1136-1153.
83. **Dusheiko GM, Zukerman AJ.** Therapy for hepatitis B. *Curr Opin Infect Dis*, 1991; 4: 785-794.
84. **Yüce G.** Viral Hepatitlerin Patolojisi. *Aktüel Tıp Dergisi (Viral Hepatitler Sayısı)*, **1997**; 2(3): 180-185.

85. **Kumar V, Cotran RS, Robbins SL (Eds.).** *Basic Pathology(Temel Patoloji)*. Çevikbaş U (Çev.Ed.). İstanbul :Nobel Tıp Kitabevleri; 2000: 525-532.
86. **Malik AH, Lee WM.** Chronic hepatitis B virus infection: treatment strategies for the next millenium. *Ann Int Med*, **2000**; 46: 723-731.
87. **O'Brien C, Moonka D.** Antiviral chemotherapy for viral hepatitis. In: Specter S. *Viral Hepatitis-Diagnosis, Therapy, and Prevention*. New Jersey: Humana Pres; **1999**: 251.
88. **Dusheiko G.** Treatment of chronic viral hepatitis: The end of the beginning. *B J Hosp Med*, **1994**; 52: 8-11.
89. **Tekeli E.** Hepatit B Aşısı ve Hepatit B'den Korunma. In: Tekeli E, Balık İ (Eds.). *Viral Hepatit 2003*. 1.Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; **2003**: 179-182.
90. **Lemon SM, Thomas DL.** Vaccines to prevent viral hepatitis. *N Engl J Med*, **1997**; 336: 196-204.
91. **Aydın F, Oğuz R,Çarin MN.** *Sitokinler. Sendrom*, **1997**: 95-101.
92. **Gülmezoğlu E, Ergüven S.** *İmmünoloji*. Ankara. Hacettepe Taş Kitapçılık; **1994**: 143-150.
93. **Bilgehan Hakkı.** *Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi*. İzmir: Barış Yayınları; **1999**: 81-92.
94. **Bolaman Z, Müftüoğlu E, Bilgiç O, Ertan S.** *İmmünoloji* (Müftüoğlu E, Ed.). İzmir: Saray Medikal Yayıncılık; **1993**: 79-100.
95. **Oppenheim JJ, Ruscetti FW.** Cytokines. In: Parslaw TG, Stites OP, Terr AI, Imoden JB(Eds.). *Lange Medical Immunology*. 10th Ed., New York: Lange Medical Books/ McGraw Hill; **2001**: 148-167.
96. **Elgert KD.** *Immunology: Understanding the Immune System*. New York: Wiley Liss/ A John Wiley& Sons Inc Publishing Company; **1996**: 199-217.
97. **Sharon J.** *Basic Immunology*. Baltimore:Williams & Wilkins/ A Waverly Company; **1998**: 107-123.
98. **Tizard IR.** *Imunology: An Introduction*. Philadelphia: Saunders College Publishing; **1995**: 155-168.
99. **Old LJ.** Tumor Necrosis Factor (TNF). *Science*, **1985**; 230: 630-635.
- 100.**Daniel PS, Abba IT, Tristram GP.** *Basic & Clinical Immunology*. 8th Ed., San Mateo, California: Lange Medical Boks/McGraw Hill; **1994**: 105-123.
- 101.**Weiner AJ, Brauer MJ, Rosenblatt J et.al.** Variable and hypervariable domains are found in the regions of HCV corresponding to the flavivirus envelope and NS1 proteins and the prestivirus envelope glycoproteins. *Virology*, **1991**; 180: 842-848.
- 102.**Dudley FJ, Tox RA, Sherlock S.** Cellular imunity and hepatitis associated antigen liver disease. *Lancet*, **1972**; 1: 723-726.
- 103.**Gencer S, Özer S, Oltan N.** Akut ve kronik viral hepatitli hastalarda ve taşıyıcılarda lenfosit alt gruplarının incelenmesi. *Viral Hepatit Derg*, **1999**; (1): 6-12.

104. **Eckels DD, Flomenberg P, Gill JC.** Hepatitis C virus: models of immunopathogenesis and prophylaxis. *Transfusion*, **1996**; 36: 836-844.
105. **Tsai SL, Huang SN.** T cell mechanisms in the immunopathogenesis of viral hepatitis B and C. *J Gastroenterol Hepatol*, **1997**; 12 (9-10): S227-S235
106. **McCaughan GW, Napoli J, McGuinness P, et.al.** T1 and T2 cytokine responses in chronic HCV: implications for mechanisms of liver injury. *Viral Hepatitis Reviews*, **1997**; 3: 129-142.
107. **Tiollais P, Pourcel C, Dejean A.** The hepatitis B virus. *Nature*, **1985**; 317: 489-495.
108. **Beasley RP, Lin C-C, Hwang L-Y, Chien C-S.** Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prosoective study of 22,707 men in Taiwan. *Lancet*, **1981**; 2(8256): 1129-1132.
109. **Mast EE, Alter MJ, Margolis HS.** Strategies to prevent and control hepatitis B and C virus infections: A global perspective. *Vaccine*, **1999**; 17: 1730-1733.
110. **Wai CT, Fontana RJ.** Cytokine gene polymorphisms in chronic hepatitis B. A step up the immunology ladder. *Am J Gastroenterol*, **2003**; 98(1): 6-8.
111. **Kakumu S, Yata K, Kashio T.** Immunoregulatory T-cell function in acute and chronic liver disease. *Gastroenterology*, **1980**; 79: 613-619.
112. **Halson RG, Hoofnagle JH, Minuk GY, et. al.** Cell-mediated immunity to hepatitis B surface antigen in man. *Clin Exp Immunology*, **1984**; 57: 257-264.
113. **Saltoğlu N, Çetiner S, Taşova Y, Güler Ö, Alpaşlan N, Dündar İH.** Hepatit B virus ile bazı immun parametrelerinin ilişkisinin değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Derg*, **1998**; 1: 16-21
114. **Ben-Ari Z, Mor E, Papo O, et.al.** Cytokine genopolymorphisms in patients infected with hepatitis B virus. *Am J Gastroenterol*, **2003**; 98(1): 144- 150.
115. **Kocabaş E, Aksaray N, Yıldızdaş D, Özbek S, Seydaoğlu G.** Akut viral hepatitte serum tümör nekroze edici faktör-alfa (TNF- α), interlökin-1 beta (IL-1 β) ve interferon-gama (IFN- γ) düzeyleri. *Viral Hepatit Derg*, **1998**; 1: 59-62.
116. **Inoue M, Kakumu S, Yoshioka K, et. al.** Hepatitis B core antigen-specific IFN- γ production of peripheral blood mononuclear cells in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Immunol*, **1989**; 142: 4006-4011.
117. **Mondelli M, Manns M, Ferrari C.** Does the immune response play a role in the pathogenesis of chronic liver disease? *Arch Pathol Lab Med*, **1988**; 112: 489-497.
118. **Nayersina R, Fowler P, Giulhots S, et. al.** HLA A₂ restricted cytotoxic T lymphocyte response to multiple hepatis B surface antigen epitopes during hepatitis B virus infection. *J Immunol*, **1993**; 150: 4659-4671.

119. **Penna A, Del Prete G, Cavalli A, et. al.** Predominant T-helper 1 cytokine profile of hepatitis B virus nucleokapsid-specific T cells in acute self-limited hepatitis B. *Hepatology*, **1997**; 25: 1022-1027.
120. **Bertoletti A, D'Elis MM, Boni C, et. al.** Different cytokine profiles of intrahepatic T cells in chronic hepatitis B and hepatitis C virus infections. *Gastroenterology*, **1997**; 112: 193-199.
121. **Webster GJ, Reignat S, Maini MK, et. al.** Incubation phase of acute hepatitis B in man: Dynamic of cellular immune mechanisms. *Hepatology*, **2000**; 32: 1117-1124.
122. **Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari FV.** The hepatitis B virus persists for decades after patients, recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med*, **1996**; 2: 1104-1108.
123. **Lohr H, Gerken G, Schlicht H, et. al.** Low frequency of cytotoxic liver-infiltrating T lymphocytes specific for endogenous processed surface and core proteins in chronic hepatitis B. *J Infect Dis*, **1993**; 168: 1133-1139.
124. **Livingston B, Alexandre J, Crimi C, et. al.** Altered helper T lymphocyte function associated with chronic hepatitis B virus infection and its role in response to therapeutic vaccination in humans. *J Immunol*, **1999**; 162: 3088-3095.
125. **Marinos G, Torre F, Chokshi S, et. al.** Induction of T-helper cell response to hepatitis B core antigen in chronic hepatitis B; a major factor in activation of the immune response to the hepatitis B virus. *Hepatology*, **1995**; 22: 1040-1049.
126. **Guidotti LG, Ando K, Hobbs MV, et. al.** Cytotoxic T lymphocytes inhibit hepatitis B virus gene expression by a noncytolytic mechanism in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1994**; 91: 3764-3768.
127. **Kakimi K, Lane TE, Wieland S, et. al.** blocking chemokine responsive to gamma-2/interferon (IFN)-gamma inducible protein and monokine induced by IFN-gamma activity in vivo reduces the pathogenic but not the antiviral potential of hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocytes. *J Exp Med*, **2001**; 194: 1755-1766.
128. **Webster G, Reignat S, Maini M, et. al.** Incubation phase of acute Hepatitis B in man: dynamic of cellular immune mechanism. *Hepatology*, **2000**; 32: 1117-1124.
129. **Kalams SA, Walker BD.** The critical need for CD4 help in maintaining effective cytotoxic T lymphocyte responses. *J Exp Med*, **1998**; 188: 2199-2204.
130. **Ciurea A, Hunziker L, Klenerman P, Hengartner H, Zinkernagel RM.** Impairment of CD4(+) T cell response during chronic virus infection prevents neutralizing antibody responses against virus escape mutants. *J Exp Med*, **2001**; 193: 297-305.
131. **Bertoletti A, Naumov NV.** Translation of immunological knowledge into better treatments of chronic hepatitis B. *J Hepatol*, **2003**; 39: 115-124.

132. **Lau GK, Suri D, Liang Rh, et. al.** Resolution of chronic hepatitis B and anti-HBs seroconversion in humans by adoptive transfer of immunity to hepatitis B core antigen. *Gastroenterology*, **2002**; 122: 614-624.
133. **Matsumura S, Yamamoto K, Shimada N, et. al.** High frequency of circulating HBcAg-specific CD8 T cells in hepatitis B infection: a flow cytometric analysis. *Clin Ep Immunol*, **2001**; 124(3): 435-444.
134. **Ferrari C, Penna A, Bertoletti A, et. al.** Cellular immune response to hepatitis B virus encoded antigens in acute and chronic hepatitis B virus infection. *J Immunol*, **1990**; 145: 3442-3449.
135. **Jung M, Spengler U, Schraut W, et. al.** Hepatitis B virus antigen-specific T-cell activation in patients with acute and chronic hepatitis B. *J Hepatol*, **1991**; 13: 310-317.
136. **Penna A, Artini M, Cavalli A, et. al.** Long lasting memory T cell responses following self-limited acute hepatitis B. *J Clin Invest*, **1996**; 98: 1185-1194.
137. **Maruyama T, McLachlan A, Lino S, Koike K, Milich D.** The serology of chronic hepatitis B infection revisited. *J Clin Invest*, **1993**; 91: 2586-2595.
138. **Torre D, Zeroli C, Giola M, et. al.** Serum interleukin-1 α , interleukin-1 β , interleukin-6 and tumor necrosis factor in patients with acute viral hepatitis. *Clin Infect Dis*, **1994**; 18: 194-198.
139. **Daniels DM, Meager A, Eddleston AL, et. al.** Spontaneous production of tumour necrosis factor alpha and interleukin-1 beta during interferon-alpha treatment of chronic HBV infection. *Lancet*, **1990**; 335(8694): 875-877.
140. **Tilg H, Wilmer A, Vogel W, et. al.** Serum levels of cytokines in chronic liver disease. *Gastroenterol*, **1992**; 103: 264-274.
141. **Anastassakos C, Alexander GJM, Wolstengroft RA, et. al.** Interleukin-1 and interleukin-2 activity in chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterol*, **1988**; 94: 999-1005.
142. **Sheron N, Lau J, Daniels H, et. al.** Increased production of tumour necrosis factor alpha in chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*, **1991**; 12(2): 241-245.
143. **Buke Ac, Buke M, Altuglu IAE, et.al.** tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 productions in response to platelet-activating factor in chronic hepatitis B virus infection. *Med Princ Pract*, **2004**; 13(5): 273-276.
144. **Bozkaya H, Bozdayi M, Turkyilmaz R, et. al.** Circulating IL-2, IL-10 and TNF-alpha in chronic hepatitis B: their relations to HBeAg status and the activity of liver disease. *Hepatogastroenterology*, **2000**; 47(36): 1675-1679.
145. **Fang JW, Shen WW, Meager A, Lau JY.** Activation of the tumor necrosis factor-alpha system in the liver in chronic hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol*, **1996**; 91(4): 748-753.
146. **Gonzalez-Amaro R, Garcia-Monzon C, Garcia-Buey L, et. al.** Induction of tumor necrosis factor alpha production by human hepatocytes in chronic viral hepatitis. *J Exp Med*, **1994**; 179(3): 841-848.

147. **Ohta A, Sekimoto M, sato M, Koda T, Nishimura S, Iwakura Y, et. al.** Indispensable role for TNF-alpha and IFN-gamma at the effector phase of liver injury mediated by Th1 cells specific to hepatitis B virus surface antigen. *J Immunol*, **2000**; 165: 956-961.
148. **Wang JY, Wang XL, Liu P.** Detection of serum TNF-alpha, IFN-beta, IL-6 and IL-8 in patients with hepatitis B. *World J Gastroenterol*, **1999**; 5: 38-40.
149. **Yoshioka K, Kakumu S, Arao M, et. al.** Tumor necrosis factor α production by peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic liver disease. *Hepatology*, **1989**; 10(5): 769-773.
150. **Chu CM, Sheen IS, Yeh CT, et. al.** Serum levels of interferon-alpha and γ in acute and chronic hepatitis B virus infection. *Dig Dis Sci*, **1995**; 40(10): 2107-2112.
151. **Fuji A, Kakumu S, Ohtani Y, et. al.** Interferon- γ production by peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic liver disease. *Hepatology*, **1987**; 7: 577-581.
152. **Wakita T, Kakumu S, Tsutsumi Y, et. al.** Gamma-interferon production in response to hepatitis B core protein and its synthetic peptides in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Digestion*, **1990**; 47(3): 149-155.
153. **Song le H, Binh VQ, Duy DN, et. al.** Serum cytokine profiles associated with clinical presentation in Vietnamese infected with hepatitis B virus. *J Clin Virol*, **2003**; 28(1): 93-103.
154. **Guidotti LG, Borrow P, Brown A, McClary H, Koch R, Chisari FV.** Noncytopathic clearance of lymphocytic choriomeningitis virus from the hepatocyte. *J Exp Med*, **1999**; 189: 1555-1564.
155. **Suri D, Schilling R, Lopes AR, et. al.** Non-cytolytic inhibition of hepatitis B virus replication in human hepatocytes. *J Hepatol*, **2001**; 35: 790-797.
156. **Tangkijvanich P, Vimolket T, Theamboonlers A, et. al.** Serum interleukin-6 and interferon-gamma levels in patients with hepatitis B-associated chronic liver disease. *Asian Pac J Allergy Immunol*, **2000**; 18(2): 109-114.
157. **Vento S, Rondanelli R, Ranieri S, et. al.** Prospective study of cellular immunity to hepatitis B virus antigens from early incubation phase of acute hepatitis B. *Lancet*, **1987**; 18: 119-122.
158. **Yenicesu M, ÖzdemirÇ, Arpacı F, et. al.** HBsAg pozitif kronik taşıyıcı ve HBsAg pozitif kronik hepatit olgularında T lenfosit alt grupları. *Gastroenteroloji*, **1991**; 2: 146-152.
159. **Alexander GJM, Mondelli M, Naumov NV, et. al.** Functional characterization of peripheral blood lymphocytes in chronic HBsAg carriers. *Clin Exp Immunol*, **1986**; 63: 498-507.
160. **Alexander GJM, Nouri-Aria KT, Eddleston ALWF, Williams R.** Contrasting relations between suppressor cell function and suppressor cell number in chronic liver disease. *Lancet*, **1983**; 1(8337): 1291-1293.

8. ÖZGEÇMİŞ

Ben İlker KORKUTAN 1971 yılında Adana'da doğdum. Çocukluk yıllarını takiben Celaletin Sayhan İlkokulunda 1977 yılında başladığım ilköğrenimimi 1982 yılında başarı ile bitirdim. Aynı yıl girdiğim sınavlarda başarılı olarak Adana Anadolu Lisesi'nde ortaöğretim hayatına başladım. Adana Anadolu Lisesi'nde 1982 yılında başlayan orta öğretim ve lise hayatım 1989 yılında mezun olmamla son buldu. Liseden mezun olduktan sonra aynı yıl girdiğim üniversite sınavında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım. 1995 yılında ise altı yıllık tıp eğitimini tamamlayarak mezun oldum. Mezun olduğum yılın Kasım ayında Yozgat Sarıkaya Merkez 2 Nolu Sağlık Ocağında hükümet tabibi olarak göreve başladım. 1998 Mart ayında Adana Köprülü-Kışla Sağlık Ocağına tayin olmamla Yozgat'tan ayrılarak Adana'da göreve başladım. 1998 yılının Temmuz ve Ağustos aylarında Tufanbeyli Merkez Sağlık Ocağında geçici olarak görev yaptıktan sonra görev yerime döndüm. 1999 yılında Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Anabilim Dalında doktora eğitimine başladım. Aynı yılın Mart ayında Şakirpaşa Sağlık Ocağında geçici görevle çalışmaya başladım. 2000 yılı Temmuz-Ağustos aylarında Çanakkale'de 116. Jandarma Er Eğitim Alay Komutanlığı'nda askerlik görevimi yerine getirdim. Askerlik dönüşü Adana Kışla-Köprülü Sağlık ocağında çalışmaya devam ettim. 2002 yılının Haziran-Temmuz aylarında Tufanbeyli Merkez Sağlık Ocağında geçici görevle çalıştım. 2003 yılının Haziran ayından 2005 yılı Eylül ayına kadar Adana Dr.Fethi Zengin (Güzelyalı) Sağlık Ocağında geçici olarak çalıştım. 2005 yılı Eylül ayından itibaren aynı yerde kadrolu olarak çalışmaktayım.