

**T.C**  
**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GENEL CERRAHİ  
KLİNİĞİNDE 2007 YILINDA YAPILAN ARDIŞIK KARACİĞER  
NAKLİ OLGULARINDA TOTAL HEPATEKTOMİ  
METARYALİNDE İMMUN YANIT YÖNÜNDEN STATs, IL-6, IL-  
10 ÇALIŞMASI ve BUNLARIN PROGNOZLA İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr.Faik TATLI**  
**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof.Dr. Vedat KIRIMLIOGLU**

**MALATYA -2008**

**T.C**  
**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GENEL CERRAHİ  
KLİNİĞİNDE 2007 YILINDA YAPILAN ARDIŞIK KARACİĞER  
NAKLİ OLGULARINDA TOTAL HEPATEKTOMİ  
METARYALİNDE İMMUN YANIT YÖNÜNDEN STATs, IL-6, IL-  
10 ÇALIŞMASI ve BUNLARIN PROGNOZLA İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr.Faik TATLI**  
**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof.Dr. Vedat KIRIMLIOĞLU**

**Bu tez, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından  
2008/20 proje numarası ile desteklenmiştir.**

## TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimi sırasında sonsuz özverileri ve katkıları olan ve bu zor süreçte hep yanımda hissettiğim desteklerini gördüğüm eşim Münevver'e, çocuklarım Ali Fırat ve Zilan Dicle'ye teşekkür ederim.

Aldığım uzmanlık eğitiminde büyük payları olan başta sevgili hocalarım Prof.Dr. Vedat KIRIMLIOGLU ve Prof.Dr. Sezai YILMAZ olmak üzere Doç.Dr. Cüneyt KAYAALP, Doç.Dr. Cengiz ARA, Yard. Doç.Dr. Mehmet YILMAZ, Yard.Doç.Dr.Burak IŞIK, Yard. Doç.Dr. Cemalettin AYDIN, Yard.Doç.Dr.Dinçer ÖZGÖR, Yard. Doç.Dr.Turgut Pişkin, Yard. Doç.Dr.Bülent ÜNAL, ve Op.Dr.Abuzer Dirican'a, eğitim süresi içinde bana desteklerini ve samimiyetlerini esirgemeyen başasistanım Op.Dr.İsmail ÇAKIR'a, tüm asistan arkadaşlarıma, klinik hemşireleri, sekreterleri, personeli ve diğer tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmamın gerçekleşmesine öncülük eden ve bu süreçte büyük yardımları olan değerli hocam Prof.Dr.Vedat KIRIMLIOĞLU, Doç.Dr.Hale KIRIMLIOĞLU, Yard.Doç.Dr.Bülent ÜNAL ve Dr.Veyssel ERSAN'a teşekkür ederim.

<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>Sayfa</b>
<b>Teşekkür</b>	<b>I</b>
<b>İçindekiler</b>	<b>II</b>
<b>Tablolar Dizini</b>	<b>IV</b>
<b>Şekiller Dizini</b>	<b>V</b>
<b>Resimler Dizini</b>	<b>VI</b>
<b>Kısaltmalar</b>	<b>VII</b>
<b>1. Giriş ve Amaç</b>	<b>1</b>
<b>2. Genel Bilgiler</b>	<b>3</b>
<b>2.1. Karaciğerin Anatomisi</b>	<b>3</b>
<b>2.2. Karaciğerin Histolojisi</b>	<b>5</b>
<b>2.3. Hepatit B Virüsü</b>	<b>7</b>
<b>2.4. Hepatit C Virüsü</b>	<b>8</b>
<b>2.5. Karaciğer Sirozu</b>	<b>9</b>
<b>2.6. Karaciğer Transplantasyonu</b>	<b>13</b>
<b>2.7. Viral Hepatitlerde Kullanılan İlaçlar</b>	<b>16</b>
<b>2.7.1. Lamuvidin</b>	<b>16</b>
<b>2.7.2. Adefovir Dipivoksil</b>	<b>17</b>
<b>2.7.3. Ribavirin</b>	<b>18</b>
<b>2.7.4. İnterferonlar</b>	<b>22</b>
<b>2.7.4.1. İnterferonların etki mekanizması</b>	<b>23</b>
<b>2.8. İnterlökinler</b>	<b>25</b>
<b>2.8.1. İnterlökin 6</b>	<b>25</b>
<b>2.8.1.1. İnterlökin 6 reseptörleri ve sinyal oluşumu</b>	<b>26</b>

2.8.1.2. İnterlökin 6'nın biyolojik ve klinik özellikleri	27
2.8.2. İnterlökin 10	28
2.9. STAT'lar	30
3. Materyal-Metod	36
4. Bulgular	39
5. Tartışma	44
6. Sonuçlar	49
7. Özet	51
8. Summary	53
9. Kaynaklar	55

## Tablolar Dizini

	Sayfa
<b>Tablo 1. Siroz Etiyolojisi</b>	<b>10</b>
<b>Tablo 2. Modifiye Child-Pugh Sınıflaması</b>	<b>12</b>
<b>Tablo 3. Karaciger Tx Endikasyonları</b>	<b>14</b>
<b>Tablo 4. Karaciger Tx Kontrendikasyonları</b>	<b>15</b>
<b>Tablo 5. Ribavirinin Yan Etkileri</b>	<b>21</b>
<b>Tablo 6. İnterferon Tedavisinin Yan Etkileri</b>	<b>24</b>
<b>Tablo 7. İnterlökin 6 Üreten Hücreler</b>	<b>25</b>
<b>Tablo 8. STAT'ların Karaciğerdeki Fonksiyonları</b>	<b>35</b>
<b>Tablo 9. Gruplardaki STAT 1 Ekspresyonu</b>	<b>39</b>
<b>Tablo 10. Gruplardaki STAT 2 Ekspresyonu</b>	<b>40</b>
<b>Tablo 11. Gruplardaki STAT 3 Ekspresyonu</b>	<b>42</b>
<b>Tablo 12. Gruplardaki STAT 5a Ekspresyonu</b>	<b>43</b>
<b>Tablo 13. Gruplardaki STAT 5b Ekspresyonu</b>	<b>44</b>
<b>Tablo 14. Gruplardaki STAT3 ve IL-6 ekspresyonu</b>	<b>48</b>
<b>Tablo 15. Gruplarda STAT1 ve IL-10 ekspresyonu</b>	<b>49</b>
<b>Tablo 16. STAT 5a-5b'nin STAT1 ve STAT3 başta olmak üzere diğer STAT'lar ve İnterlökinler ile ilişkisi</b>	<b>50</b>

## Şekiller Dizini

	Sayfa
Şekil 1. Couinaud'a göre Karaciğerin Segmentasyonu	5
Şekil 2. Lamivudin'in yapısı	16
Şekil 3. Adefovir Dipivoksil'in yapısı	17
Şekil 4. Ribavirin'in yapısı	18
Şekil 5. Ribavirin'in etki mekanizması	20
Şekil 6. JAK/STAT yolunun Aktivasyonu	32

## Resimler

	Sayfa
<b>Resim-1: Grade 0 ve Grade 1'de STAT 1 ekspresyonu</b>	<b>40</b>
<b>Resim-2: Tüm gruplarda STAT 2 ekspresyonu</b>	<b>41</b>
<b>Resim-3: Gruplardaki STAT 3 ekspresyonu</b>	<b>42</b>
<b>Resim-4: Gruplardaki STAT 5a ekspresyonu</b>	<b>43</b>
<b>Resim-5: STAT 5b'nin nükleer boyanma görünümü</b>	<b>44</b>
<b>Resim-6: Gruplardaki IL-6 ekspresyonu</b>	<b>45</b>
<b>Resim-7: Gruplardaki IL-10 ekspresyonu</b>	<b>45</b>



## Kısaltmalar

- HBV:** Hepatit B Virus  
**HCV:** Hepatit C Virus  
**TDKH:** Terminal Dönem Karaciğer Hastalığı  
**KC:** Karaciğer  
**Tx:** Tranplantasyon  
**JAK:** Janus kinase  
**STAT:** Signal transducers and activators of transcription  
**HCC:** Hepatosellüler karsinom  
**ADV:** Adefovir dipivoksil  
**SVY:** Sürdürülebilir virolojik yanıt  
**TSY:** Tedavi sonu yanıt  
**IMPDH:** Inosin-monofosfatdehidrogenaz  
**RTP:** Reverse transpeptidaz  
**INF:** Interferon  
**BSF-2:** Beta hücre uyarıcı faktör 2  
**HPGF:** Hibridoma/plazmasitom büyüme faktörü  
**MGI-2:** Monosit granülosit indükleyici tip 2  
**TNF:** Tümör nekroz faktör  
**PDGF:** Platelet kaynaklı büyüme faktörü  
**MHC1:** Major histocompatibility kompleks class I  
**CSIF:** Sitokin sentez inhibitör faktör  
**HTLV-1:** Human T lymphotropic viruses-1

**GM-CSF:** Granülosit makrofaj koloni stimülatör faktör

**SOCS:** Supressors of cytokine signaling

**PIAS:** Protein inhibitör of activated STATs

**VEGF:** Vasküler endotelyal büyüme faktörü

**EGF:** Endotelyal büyüme faktörü

**GF:** Büyüme faktörü

**NF- $\kappa$ B:** Nükleer faktör kapa B

**TGF $\alpha$ :** Transforming büyüme faktör alfa



## 1- GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virus(HBV) ve Hepatit C virus(HCV) infeksiyonuna bağlı terminal dönem karaciğer hastalığı(TDKH) dünyada ve ülkemizde önemli bir sağlık sorunudur. Dünyada 500 milyon kişi HBV, 200 milyon kişi de HCV ile infekte olduğu bildirilmektedir(1). Karaciğer(KC) transplantasyonu (Tx) terminal dönem karaciğer hastalarının bugün için kabul edilmiş tek tedavi olanağıdır. Kadaverik ve canlıdan canlıya olmak üzere iki şekilde uygulanmakta olup 1963 ve 1987 yıllarından bu yana başarı ile yapılmaktadır.

İnsan vücudunda JAK-STAT(Janus kinase-signal transducers and activators of transcription) 50'den fazla sitokin ya da büyüme faktörü ile aktive olan çeşitli hücrel fonksiyonlarda önemli rol oynayan sinyal yoludur. JAK'lar reseptör ilişkili tirozinaz kinaz olup bunlar STAT'ları aktive eder. STAT'lar karaciğerde antiviral defans, karaciğerde hasara karşı koruyucu etki, karaciğer rejenerasyonu, iskemi pefüzyon hasarının inhibisyonu gibi pek çok fonksiyona sahiptir. Karaciğerde, İL-6 hepatositleri çeşitli akut faz reaktanlarını yapması için uyarır. İL-6 ayrıca karaciğer rejenerasyonunda önemli rol alır ve karaciğer hasarına karşı korur. İL-6 özellikle STAT3 aktivasyonunu indüklemektedir. İL-10'da STAT'ların aktivasyonunda rol oynamaktadır(2).

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup İnönü Üniversitesi'de 2002 yılından beri sürdürülmekte olan, canlı vericili KC Tx programına 2007 yılında dahil olmuş 45 adet hastanın hepatektomi materyalleri, karaciğer hastalığı takiplerinde kullanmış oldukları tedavilere göre 3 gruba ayrılmış ve materyalinde signal transducer and activators of transcription(STATs) varlığı ve bunları aktive eden interlökinler immünohistokimyasal olarak, Patoloji Anabilim Dalı ile birlikte multidisipliner olarak değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada beklenen yarar KC Tx ncesi muhtelif ilaçlarla tedavi gören TDKH, bu ilaçlardan hangisinden en fazla yarar gördüğünün, bu ilaçların karaciğerdeki etkilerinin retrospektif olarak saptanması ve bu olası yararlı ilaçların ileride diğere ilaçlara tercih edilmesi ve bu ilaçların KC Tx sonrası %30' a varan sıklıkla görülebilen akut ve daha az sıklıkla görülen kronik rejeksiyonlar üzerine etkisinin saptanmasıdır.

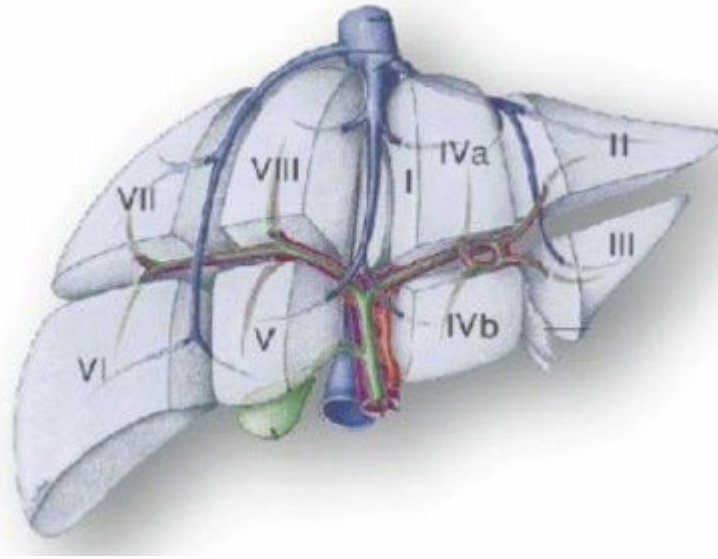
## 2-GENEL BİLGİLER

### 2.1.KARACİĞERİN ANATOMİSİ:

Karaciğer karın boşluğunun sağ üst bölümünde yer alır. Karaciğer erişkinde ortalama ağırlığı 1200-1500gr arasında bir ağırlığa sahip olup vücut ağırlığının yaklaşık %2' sini oluşturmaktadır. Kosta kavsi altında olan karaciğerin üzeri Glisson kapsülü adı verilen periton ile örtülüdür. Bu periton sadece arka-alt bölümünde vena kava inferiorun ve hepatic venlere yakın bölümünü örtmez. Buraya çıplak alan adı verilir. Karaciğerin diyafragmatik ve visseral olmak üzere iki yüzü vardır. Diyafragmatik yüzü, üstte diyafragma aracılığı ile sağdan sola sağ plevra ve sağ akciğer, perikard ve kalp, sol plevra ve sol akciğer ile komşudur. Karaciğerin arka bölümü diyafragma, alt kostalar ile komşu olup vena kava inferior sulkusu ve çıplak alan bu bölgededir. Önde diyafragma, sternumun ksifoidi ve ön karın duvarına komşuluk gösterir. Visseral yüz sağdan sola kolonun hepatic fleksurası, transvers kolonun sağ yarısı, safra kesesi, duodenum, solda mide ve özefagusla komşuluk gösterir. Sağda periton aracılığı ile sağ böbrek ve sağ sürrenal glandına komşudur. Sürrenal gland ile karaciğer, peritonsuz kısımda yani çıplak alanda doğrudan temas halindedir. Karaciğer falsiform, yuvarlak ve koroner ligamanlar ön karın duvarına ve diyafragmaya bağlı tutar. Karaciğeri örten Glisson kapsülü iki yaprağa ayrılarak diyafragmaya yapışır. Bu alan karaciğerin peritonsuz bölümüdür. Bu iki periton yaprağı anterior ve posterior koroner ligamanlar adını alır. Bu ligamanlar sağda ve solda triangüler ligamanları oluşturur, önde birleşerek falsiform ligamanı meydana getirir. Falsiform ligaman karaciğeri ön duvara asar. Falsiform ligaman içinde göbekten sol portal ven dalına giden sol umblikal ven kalıntısının oluşturduğu ligamentum ters hepatis vardır. Portal hipertansiyonda umblikal ven

kalıntısı rekanalize olabilir ve portal venle karın ön duvarı venleri arasında bir iştirak meydana gelir. Falsiform yuvarlak ligamanlar karaciğeri yüzeyel olarak –cerrahi ve fonksiyonel anatomi ile uygunluk göstermeyen- sağ ve sol iki loba ayırır. Yuvarlak ligamanın oluşturduğu oluk ile safra kesesi yatağı arasındaki kısım kuadrat lob olarak adlandırılır. Porta hepatis kuadrat lobu kaudat lobdan ayırır. Gastrohepatik ligaman ve karaciğer pedikülü ya da diğer adıyla hepatoduodenal ligaman karaciğeri yerinde tutan diğer anatomik oluşumlardır. Karaciğer ikili bir damar sistemine sahiptir. Portal ven intestinin ve dalaktan venöz kanı, hepatic arter ise çölyak turunkustan arterial kanı getirmektedir. Bu damarlar hepatoduodenal ligaman içinde seyrederek porta hepatis adını alan bir fissürden karaciğere girerler. Porta hepatis ayrıca karaciğerden sağ ve sol lobdan gelerek birleşen safra kanallarının oluşturduğu ana hepatic safra kanalı bulunmaktadır. Dıştan bakışla karaciğer falsiform ligaman tarafından sağ ve sol olmak üzere iki loba ayrılır. Bu yüzeyel ayırımla sağ lob sol lobun yaklaşık altı katı kadar büyüklüktedir ve kaudat ile kuadrat loblarında içine alır. Bu ayırım, karaciğer içindeki vasküler ve biliyer dağılımla uygunluk göstermez. Centlie 1898 de fonksiyonel açıdan sağ sol lob ayırımının safra kesesi yatağından vena kava inferiora çekilen çizgi ile olduğunu ileri sürmüştür. Bu çizgiye Centlie çizgisi adı verilir. Modern segmenter anatomik ayırım 1954'te Couinaud' nun, 1957'de de Goldsmith&Woodburne'ün çalışmaları ile ortaya koyulmuştur. Karaciğerin segmenter anatomisi bir bakıma karaciğerin fonksiyonel anatomisidir. Couinaud ve Goldsmith&Woodburne'ün sistemleri arasında adlandırma bakımından bazı farklar mevcuttur. Fonksiyonel anatomi portal damarların ve major hepatic venlerin dağılımını esas alır. Üç hepatic venin hizasında bulunduğu hayali çizgiler portal sissür adını alır. Orta hepatic venin bulunduğu varsayılan çizgi Cantlie çizgisine yani ana portal sissüre uyar. Ana portal sissür karaciğeri iki yarı karaciğere böler. İki karaciğer bölümü yani yarı-karaciğerler portal ve arteriyel damarlanma ve biliyer drenaj açısından birbirinden bağımsızdırlar. Sağ karaciğer yarımı da içinde sağ hepatic venin bulunduğu varsayılan sağ portal sissürle iki sektöre ayrılır; anterior ve posterior. Sağ portal sissür karaciğerin sağ köşesinden safra kesesi yatağının sağına çekilen çizginin ortasından vena kava inferiora çekilen çizgiye uyar. Bu sektörlerin her birine bir portal ven dalı girer; bu nedenle portal ven dallarının bulunduğu varsayılan çizgiler hepatic sissürler adını alır. Hepatic sissürler sağ karaciğerdeki sektörleri inferior ve superior segmentlere ayırır. Buna göre anterior superior segment(VIII.), anterior inferior segment(V.), posterior superior segment(VII.), posterior inferior segment(VI.) sağ karaciğerin segmentlerini oluşturur.

Sol karaciğer yarımı ise sol hepatik venin hizasında seyrettiği sol portal sissür tarafından iki sektöre bölünür: anterior ve posterior sektörler. Anterior sektör umbilikal fissür tarafından medial(IV.) ve lateral(III.) olarak iki segmente ayırır. Posterior sektör tek segmenttir ve II. Segment adını alır. Kaudat lob veya Spiegel lobu segment I adını alır ve işlev açısından bağımsız bir segmenttir. Damarlanması portal ven dallanmasından ve üç ana hepatik venden bağımsızdır. Portal venden dallar alır ve venöz drenajı doğrudan vena kava inferioradır(3).



**Şekil-1: Couinaud' a göre karaciğerin segmentasyonu**

## **2.2. KARACİĞERİN HİSTOLOJİSİ:**

Karaciğer, hilumda kalınlaşan ince bir bağ dokusu kapsülü(Glisson Kapsülü) ile örtülüdür. Hilumda, organa portal ven ve hepatik arter girer, sağ ve sol hepatik safra kanalları ve lenfatikler çıkar. Bu damarlar ve kanallar, klasik karaciğer lobülleri arasındaki portal alanlarda bağ dokusu ile çevrilmiştir. Bu alandan başlayarak ince bir retiküler lif ağı hepatositlere ve karaciğer lobüllerinin sinizoidal endotelial hücrelerine destek sağlar(4,5).

Karaciğer lobuluslardan meydana gelmiştir. Karaciğer lobülü 1x2 mm boyularında poligonal bir doku kitesidir. Lobuluslar piramit şekilli olup, ekseriya kesitlerde heksagonal görünürler. Karaciğerin tüm fonksiyonlarını üstlenmiş bir lobulus, karaciğer için bir fonksiyon birimi niteliğindedir(4,6).



Bazı bölgelerde, lobuller, safra kanalları, lenfatikler, sinirler ve kan damarlarını ihtiva eden bağ dokusuyla sınırlanmıştır. Portal alanlar ismi verilen bu bölgeler, lobullerin köşelerinde bulunur ve portal triadlarla çevrilmiştir. İnsan karaciğeri her lobulde 3-6 portal triad(glisson üçgeni, Kierman aralığı) ihtiva eder. Her birinde bir venül(portal venin dalı), bir arteriol(hepatik arterin bir dalı), bir safra kanalı ve lenfatik damarlar bulunur. Venül ekseriya bu yapıların en büyüğüdür ve superior ile inferior mezenterik ve splenik venlerden gelen kanı ihtiva eder(5,6).

Karaciğerin esas yapısını karaciğer hücreleri veya hepatositler teşkil eder. Hepatositler karaciğer lobülü içinde ışnsal olarak dizilmişlerdir. Lobcuğun periferden merkezine doğru ışnsal bir biçimde hücre kordonları(Remark kordonları) uzanır. Remark kordonları 2 sıralı karaciğer epitel hücrelerinden yapılmıştır. Kordonlar arasında kalan boşluklar sinizoidlerdir. Sinizoidler sadece kesintili pencereleri endotelial hücre tabakasından teşekkül eden düzensiz olarak genişlemiş damarlardır(4,6).

Endotelial hücreler, hepatositlerden Disse aralığı ismi verilen subendotelial bir boşlukla ayrılmıştır. Bu aralıkta retiküler lifler ve hepatositlerin mikrovillusları bulunur. Sinizoidler endotelial hücrelere ek olarak mononükleer fagositik hücreleride ihtiva ederler. Kupffer hücreleri ismi verilen bu hücreler endotelial hücreleri lümene bakan yüzeyinde bulunur. Kupffer hücreleri tipik makrofajlardır. Esas fonksiyonları yaşlı eritrositleri parçalamak, hemoglobini sindirmek ve immünolojik olaylarla proteinleri salgılamaktır(4,5). Yağ depolayan hücreler(ito hücreleri) Disse aralığında bulunan yıldız hücrelerdir. Altın chlorid ile boyanabilirler. Bu hücreler dışarıdan verilen A vitaminini lipid damlaları içinde retinil esterler halinde depolama yeteneğine sahiptirler(5,6).

Karaciğer hücreleri polihedral(6 veya daha fazla yüzeyli) ve 20-30 mikron çapında, kesitlerde poligonal olarak gözüken oldukça büyük hücrelerdir. Çekirdek hücre gövdesine nisbetle küçüktür. Yuvarlak olan bu çekirdekte kromatin ince bir dağılışı gösterir. Karaciğer hücrelerindeki organeller oldukça iyi gelişmiştir. Krista tipli mitokondrionlar, hepatosit metabolizmasıyla ilgili sayı ve içyapı değişiklikleri sergilerler. Yaklaşık 2000 mitokondrion vardır. Granüler endoplazmik retikulumlar ile agranüler endoplazmik retikulumlar bir arada aynı hücrede iyi gelişmiş olarak görünürler ve hücrenin fizyolojik durumu ile uygun değişik durumlar gösterirler. Golgi kompleksi birden fazla olabilir, lameller ve veziküllerden yapılmış yapıları ile çekirdek yakınında ve çoğunlukla safra kanaliküllerine doğru kutuplaşma halindedirler(4,5).

Karaciğer hücrelerinin her birinin yüzeyi, Disse aralığı yoluyla sinizoidlerin duvarıyla ve diğer hepatositlerin yüzeyiyle temas halindedirler. İki hepatositin bitişik olduğu yerde hücreler arasında tübüler bir aralık vardır ve safra kanalikülü olarak isimlendirilir. Kanaliküller, 1-2 mikrometre çapında tübüler boşluklardır. Bu alanlar sadece 2 hepatositi plazma membranıyla sınırlıdır ve az sayıda mikrovillusla sahiptirler. Safra kanalikülleri karaciğer lobulünün plakları boyunca anastamoz yapan kompleks bir ağ teşkil ederler ve portal aralık bölgesinde sonlanırlar(4,6).

Karaciğerde biri fonksiyonel, diğeri arteriyel olarak nitelendirilen ikili dolaşımı sözkonusudur. Fonksiyonel olan dolaşım vena porta ile başlar ve karaciğere gelen kanın % 75'i bu yolla temin edilir. Vena porta, sindirim sisteminden V.mezenterika inferior ve V.mezenterika superior ile V.lienalisten gelen kanı, besin maddelerinden zengin olarak karaciğere taşır, ancak bu kan oksijen bakımından fakirdir. Karaciğerin esas kendine ait besleyici damarı, A.hepatikadır(5).

### **2.3.HEPATİT B VİRÜSÜ:**

Hepatit B virüsü(HBV) hepadnaviridae ailesinin orthohepadnavirüs cinsinde yer alan hepatotropik, zarflı ve kısmen çift sarmallı bir DNA virüsüdür. Hepadnaviridae ailesi içinde insanlarda enfeksiyon oluşturan tek tür HBV'dir. 3200 nükleotidden oluşan genomik yapısı nedeni ile tüm hayvan DNA virüsleri içinde en küçük olanıdır. HBV enfekte ettiği hücrelerde birden fazla partikül oluşturması nedeniyle de farklıdır. Enfekte ettiği kişilerin serumlarının kısmen saflaştırılmış preparatlarının incelenmesi sonucunda, büyüklük, yapı ve miktar gibi özellikleri bakımından 3 farklı partiküle rastlanmıştır(7). Dane partikülleri; yaklaşık 42 nm çapında, enfektif özellikte, tam bir viryon formunda ve küresel şekildedir. Küresel partiküller; yaklaşık 22 nm çapında, içinde nükleik asit içermeyen ve inefektif özelliği olmayan partiküllerdir. Tübüler partiküller; yaklaşık 22 nm çapında, 50-500nm uzunluğunda, nükleik asit içermeyen, enfektif özelliği olmayan ve replikasyonun söz konusu olduğu kişilerin serumlarında bulunan partiküllerdir. Her üç partikül de enfekte konak serumunda yüksek miktarda saptanabilir. Hepatit B yüzey antijenine (HBsAg) sahiptirler ve immünojeniktirler(7). Dane partikülünün dış yüzeyi yaklaşık 7-8 nm genişlikte bir kılıf ile kaplıdır. Bu zarf, yüzey antijen protein, glikoprotein ve hücreli lipidleri içerir. Viryonun iç bölümünü 27-28 nm çapında elektron yoğun küresel nükleokapsit içerir(7). C protein nükleokapsitin temel yapı proteini. HBV'nin bu üç partikülünden enfeksiyöz olan

form az üretilir. Hücre üç tipte de yüzey antijeni ortak olduğu için akut veya kronik hastaların serumlarında HBsAg düzeyi çok yüksek düzeyde gözlenirken, Dane partikül 0,1qg/ml'yi nadiren geçer(8). HBV serum içinde 30-32C de saklandığında 6 ay süre ile ve -22C de dondurulduğunda yıllarca enfektivitesini korur.

Bugün için dünyada 500 milyondan fazla Türkiye'de ise 4 milyon insanın hepatit B'yi taşıdığı tahmin edilmektedir(9).

Hepatit B'ye bağlı akut hepatitlerin ortalama %10'nun kronikleştiği ve bunların önemli bir bölümünün siroza dönüştüğü; sirozlu olgularda da hepatoselüler karsinom(HCC) gelişme riskinin oldukça yüksek olduğu bilinen bir gerçektir. Her yıl taşıyıcılardan yaklaşık %2'sinde HBsAg'nin spontan olarak kaybolduğu gösterilmiştir. Taşıyıcılarda HCC gelişme riski sağlıklı popülasyona oranla yaklaşık 200 kat daha yüksektir(10).

Hepatit B virüsü; kronik hepatite, siroza ve HCC'ye yol açarak her yıl dünyada yaklaşık 1 milyon kişinin ölümüne neden olmaktadır(11). Hepatit B virüsü; perkütan, horizontal, cinsel temas ve perinatal yollarla bulaşmaktadır.

#### **2.4. HEPATİT C VİRUSU:**

Hepatit C virüsü insanlarda akut hepatit, kronik hepatit, siroz ve karaciğer kanserine yol açabilen bir virustur. Flaviviridae ailesinin Hepacivirus genusuna ait küçük, zarflı RNA virusudur(12,13).

Hepatit C virusunun 1989'da keşfinden beri tüm dünyada yaygın ve önemli bir sağlık sorunu olmuştur. Dünya da Hepatit C enfeksiyonun prevalansı %2'dir ve 200 milyon insanı etkilemektedir(14). Amerika Birleşik Devletleri(ABD)'nde anti-HCV testi pozitif 3,9 milyon olgunun 2,7 milyonunun kronik infekte olduğu ve yılda yaklaşık 35.000 yeni infekte olgunun saptandığı bildirilmektedir. Sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda, 40- 59 yaş arasında ve erkek cinsiyette prevalans daha yüksektir. ABD'de 2015 yılına kadar HCV enfeksiyonlu olguların dört kat ve 2020'li yıllara kadar HCV'nin neden olduğu karaciğer hastalığına bağlı ölümlerin ise üç kat artması beklenmektedir(15).

HCV enfeksiyonun dünyadaki dağılımı farklıdır. Afrika ve Asya ülkelerinde prevalans yüksek, Kuzey Amerika'nın endüstrileşmiş ülkeleri, Kuzey ve Batı Avrupa ile Avusturalya'da ise prevalans daha düşüktür. Avrupa'da genel prevalans ülkeler

arasında değişmekle birlikte % 1'dir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda anti-HCV pozitifliğl oranı %1-2,4'tür(16).

Genotip 1, 2 ve 3 dünya üzerinde en sık rastlanan genotiplerdir. Subtiplere bakıldığında tip 1a Kuzey Amerika ve Avrupa'da baskınken, Japonya ile Güney ve Doğu Avrupa'da 1b baskındır. Tip 2a ve 2b göreceli olarak Kuzey Amerika, Avrupa ve Japonya'da sıktır. Genotip 3 Güney Asya'da endemiktir ve 3a özellikle Avrupa ve ABD'de damar içi ilaç kullanıcılarında sıktır. Genotip 4 Orta Doğu, Mısır ve Orta Amerika'da, Genotip 5 Güney Afrika'da ve Genotip 6 ise Hong Kong ve Vietnam'da daha sık bulunur(17,18). Türkiye'deki HCV suşlarının çoğunluğunu subtip 1b oluşturmaktadır. Bunu subtip 1a izlemektedir(19).

## **2.5.KARACİĞER SİROZU:**

Karaciğer sirozu, karaciğer yapısının yaygın olarak hepatosellüler nekroz, rejenerasyon, nodüler oluşum ve fibroz doku ile bozularak değişmesi sonucu meydana gelen ilerleyici bir hastalıktır(20,21).

### **2.5.1.Etyoloji:**

Ülkemizde karaciğer sirozunun başlıca nedeni viral hepatitlerdir. Viral Hepatitlerden HBV'unun katkısı %42,6, HCV'unun %34,5 ve HDV'nun katkısı ise %15,7 bulunmuştur(22,23). Siroz nedenleri tablo-1'de verilmiştir.

A-NEDENİ KANITLANMIŞ OLANLAR	B-KANITLANMAMIŞ NEDENLER
1-Kronik hepatitler	1-Viral hepatit G
a. Viral hepatitler(B,C,D)	2-Şistozomiasis
b.Otoimmün hepatitler	3-Mikotoksinler
2-Alkol	4-Malnütrasyon
3-Biliyer hastalıklar	5-Obezite
a. Primer bilier siroz	6- Diyabetes Mellitus
b. Primer sklerozan kolanjit	
c. Sekonder bilier siroz	
4- Kalıtsal metabolik hastalıklar	
a. Hemokromatozis	
b. Wilson hastalığı	
c.Alfa-1 antitripsin eksikliği	
d. Kistik fibrozis	
e. Glikojen depo hastalıkları	
f. Galaktozemi	
g.Herediter tirozinemi	
h.Byler's hastalığı	
i. Hereditör fruktoz intoleransı	
5- İlaç ve toksinler	
6- Venöz çıkış obstrüksiyonu	
a. Budd-Chiary sendromu	
b.Venooklüzif hastalık	
	C-NEDENİ BİLİNMEYENLER
	1-Kriptojenik(idyopatik)
	2-İndian çocukluk sirozu

**Tablo-1:** Siroz Etiyolojisi

Karaciğer sirozu karaciğerin makroskopik görünüşüne ve oluşan nodüllerin özelliklerine göre makronodüler, mikronodüler ve miks olmak üzere 3 morfolojik tip olarak tanımlanır(22). Makronodüler sirozda; değişik çaptaki nodül ve septalarla karakterize olup, bazı nodüllerin çapı 5 cm'ye ulaşabilir. Postnekrotik siroz(kronik viral

hepatitlere bağlı) bu guruba girer. Mikronodüler sirozda ise 1 cm'den küçük, eşit çaptaki ufak nodüllerin arasında muntazam görünümlü ince septumlar ile karakterizedir. Alkolik siroz bu gruba girer. Miks sirozda ise makro ve mikronodüller tipin özellikleri birlikte gözlenir. Sirotik karaciğerlerin büyük kısmı bu gruba girer.

Karaciğer sirozunun karakteristik bulgusu, artmış olan bağ doku sonucu karaciğer makroskopik görünüşü, histolojik yapısı ve dolaşımı bozulmasıdır. Neticede normal parankimal yapı fibröz septumlarla çevrili nodüler yapıya dönüşür ve hepatosit dizileri bu nodüller içinde adacıklar şeklinde kalır(21,22). Siroz yaygın bir karaciğer hastalığı olmakla birlikte lezyonlar simetrik ve homojen değildir. Erken dönemde yağlanma, iltihabi eksüda ve ödem nedeni ile karaciğer büyüyebilir ve ağırlığı artabilir. Geç dönemde ise akut inflamatuvar reaksiyonun kaybolması ve fibröz dokunun artıp, karaciğerin büzüşmesi ile karaciğer hem ağırlık hemde boyut olarak küçülür. Ara safhalarda ise daha çok sağ lob küçülürken, sol ve kaudat lob büyük kalabilir ve yüzeyi nodüller nedeni ile düzensiz bir şekil alır.

Karaciğer sirozu olan hastalarda semptomlar, kompanse ve dekompanse hastalarda farklılık gösterebilir. Hastaların yaklaşık yarısı asit ve sarılık ortaya çıktıktan sonra(dekompanse evre) hekime müracaat eder, geri kalan hastalar ise non-spesifik yakınmalar ile veya tesadüfen yapılan rutin muayeneler esnasında tanı konur(22).

Genel olarak dekompanse sirozda(asit, sarılık, hematemez olan), tanı konulduktan sonra 3 yıllık sağ kalım % 15 ve 5 yıllık sağ kalım % 7 ile % 10 arasındadır(23). Kompanse sirozlu hastalarda dekompanzasyon oranı yılda yaklaşık % 10 civarındadır. Hastalarda prognozu belirlemede kullanılan en önemli objektif parametre karaciğer yetmezliğinin derecesini gösteren Child-Pugh sınıflamasıdır. Child-Pugh evresi hastanın prognozu ile korelasyon gösterir ve klinik olarak sık kullanılır(tablo-2). Child-Pugh sınıflamasına göre siroz hastaları grup A, B ve C olmak üzere 3 evreye ayrılır(24).

Parametreler	Değerler	Puan
Ensefalopati	Yok	1
	Grade I-II	2
	Grade III-IV	3
Asit	Yok	1
	Hafif	2
	Fazla, tedaviye dirençli	3
Bilirubin(mg/dl)	<2	1
	2-3	2
	>3	3
Albumin(gr/dl)	>3,5	1
	2,8-3,5	2
	<2,8	3
Protrombin zamanı/İNR	1-4/1,7	1
	4-6/1,8-2,3	2
	>6/2,3	3

Grup A= 5-6 puan

Grup B= 7-9 puan

Grup C=10-15

**Tablo-2:** Modifiye “Child-Pugh” sınıflaması

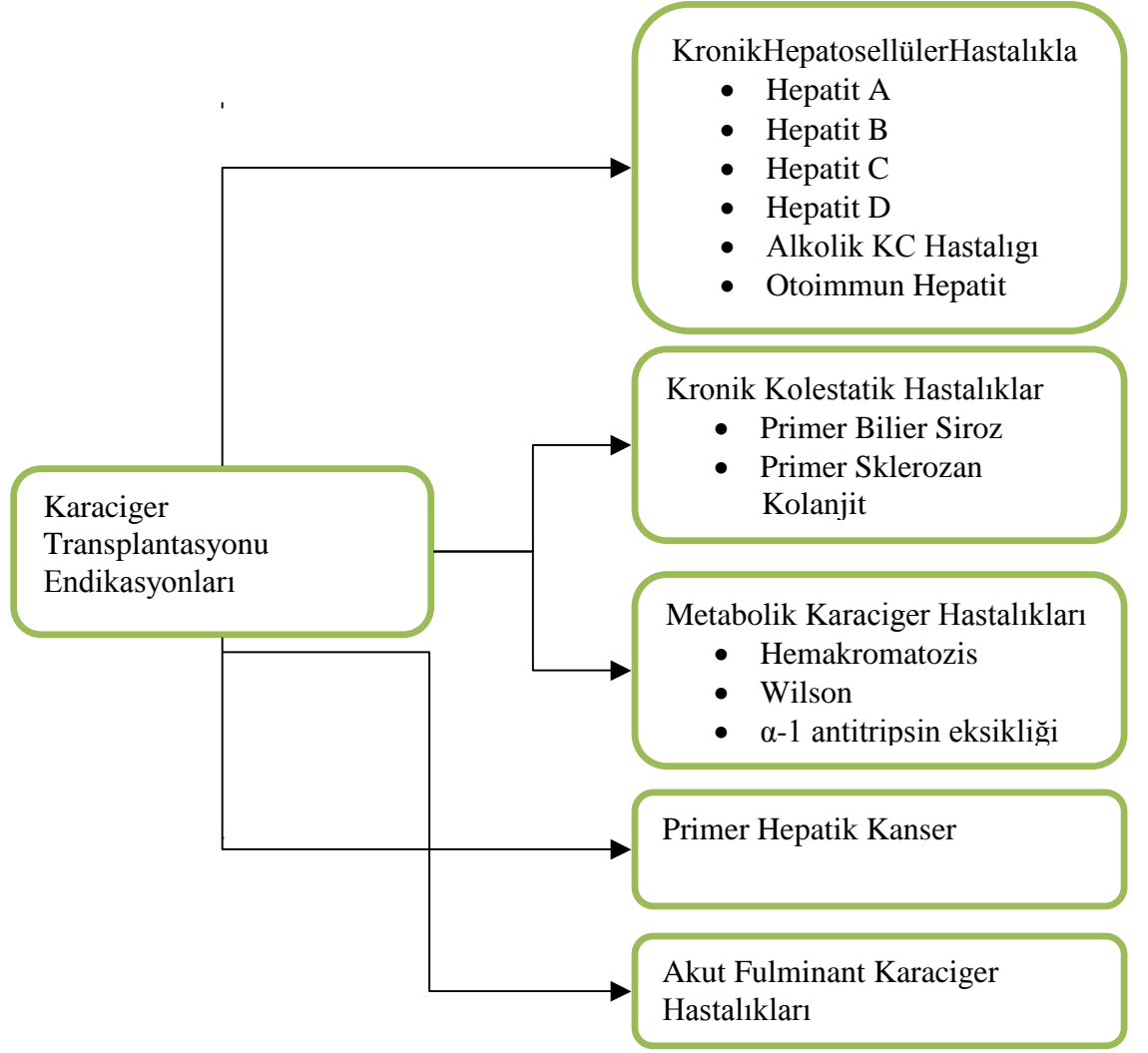
Sirozlu hastalarda hastalık sürecinde çoğu hayatı tehdit eden, hızla ve hemen müdahale edilmez ise ölümlü sonuçlanabilecek komplikasyonlar görülür. Bunlar gelişen portal hipertansiyona bağlı olarak gastrointestinal kanamalar, asit ve spontan asit enfeksiyonları, hepatik ensefalopati, hepatosellüler karsinoma, karaciğer yatmezliği, hepatorenal sendrom, hepatopulmoner sendrom, enfeksiyonlar, hipersplenizm ve hematolojik bozukluklar, endokrin bozukluklar ve gastrointestinal komplikasyonlardır (24).

Karaciğer sirozu tanısı almış hastalarda tedavide amaç; sirozun dekompanze safhaya ilerlemesine engel olmak veya bu geçiş süresini uzatmak, dekompanze ise karaciğer yetmezliği bulgularının ortadan kalkmasını sağlamak, fibrozisi azaltmak ve hepatosellüler karsinom gelişimini önlemek, karaciğer nakli öncesinde viral sebeplere bağlı dekompanze sirozlularda viral yükü azaltarak reinfeksiyonu önlemektir(24). Karaciğer sirozunda tedavi büyük ölçüde semptomatik ve komplikasyonlara yöneliktir. 1980’li yılların başlarından itibaren son dönem karaciğer hastalığının tedavisinde ana yöntem karaciğer nakli olmuştur.

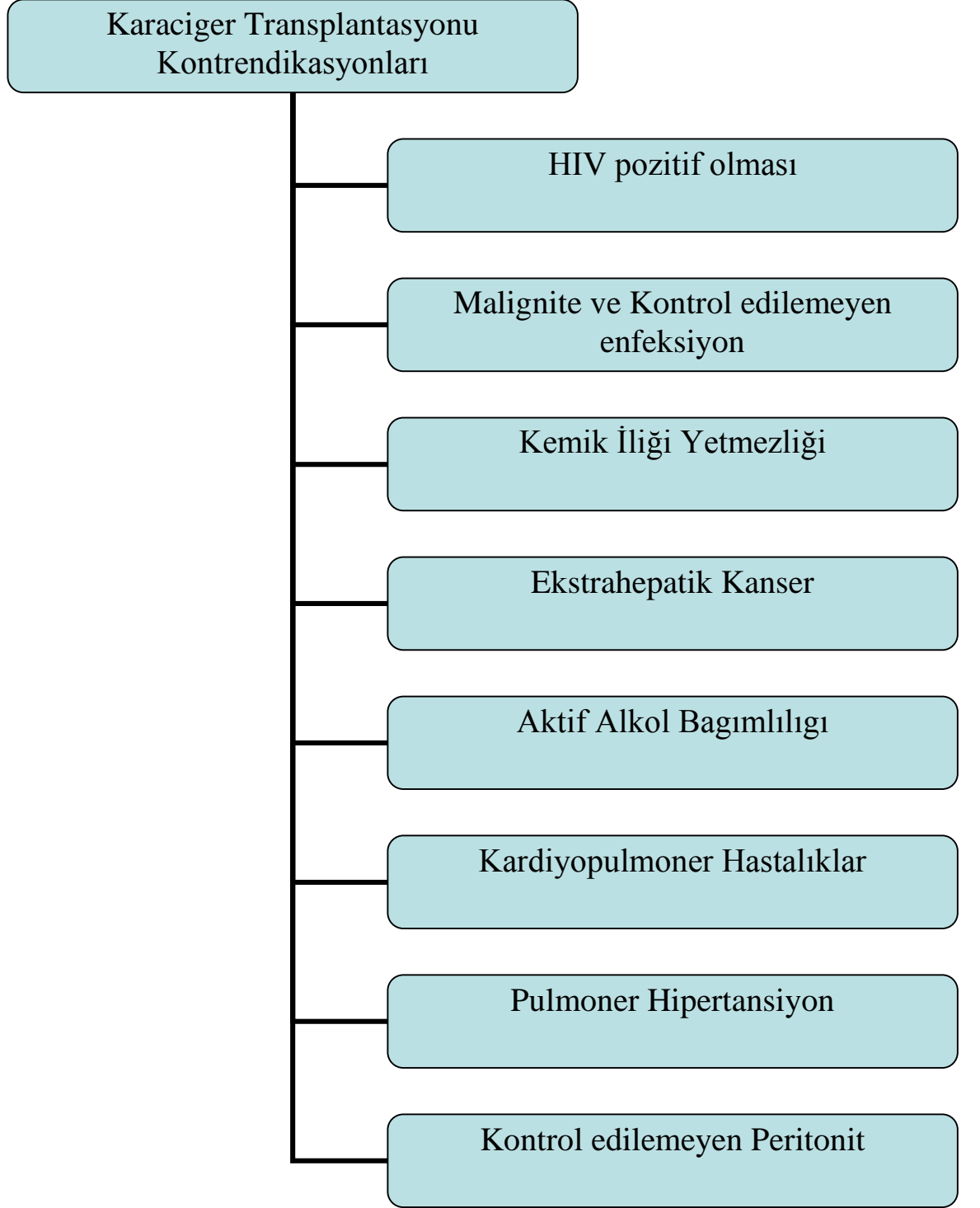
## **2.6. KARACİĞER TRANSPLANTASYONU:**

Dünyada ilk karaciğer nakli 1963 yılında Dr. Thomas Starlz tarafından yapılmıştır. Karaciğer transplantasyonu; biliyer atrezi, fulminant karaciğer yetmezliği ve siroz gibi ilerleyici son dönem karaciğer hastalıklarının tedavisinde uygulanmaktadır. Karaciğer transplantasyonu hasta ile kan grubu uyumu olan canlı ya da beyin ölümü gerçekleşmiş vericiden cerrahi müdahale ile alınan karaciğerin alıcıya transplante edilmesidir(25,26,27,28). Karaciğer yetmezliği hastalığının 1970 ve 1980 yıllarında prognozu çok kötü iken 1980’li yılların başında teknolojik, bio-medikal, immünosupresif tedavi seçeneklerinde ki gelişmelerin olması, karaciğer transplantasyonun canlı vericiden yapılabilmesi hastaların surveyini olumlu anlamda etkilemiştir(29,30). Karaciğer transplantasyonu günümüzde son dönem karaciğer yetmezliğindeki hastalara önerilen tek tedavi yöntemidir(28,30).





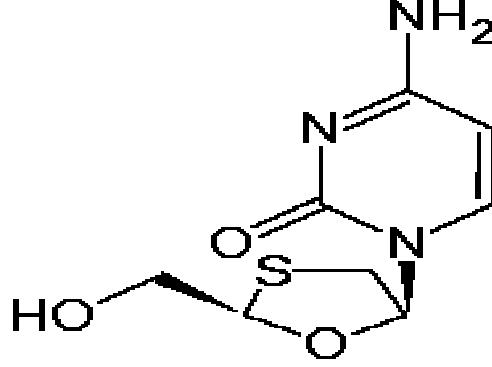
**Tablo-3:** KC Tx endikasyonları



**Tablo-4:** KC Tx Kontrendikasyonları

## 2.7.VİRAL HEPATİTLERDE KULLANILAN İLAÇLAR

### 2.7.1. Lamivudin:

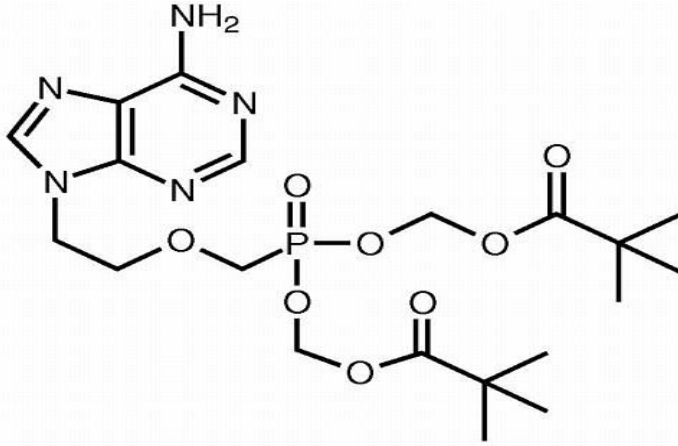


Şekil-2: Lamivudin'in Yapısı

Lamivudin ( $\beta$ -L-(-)-28,38-dideoxy-38-thiacytidine, 3TC), orijinal olarak HIV enfeksiyonuna karşı muhtemel bir tedavi olarak geliştirilen dideoxynükleosid analogu olan 3 tiasitidin'in(3TC) negatif enantomeridir. Lamivudin'in HIV reverse transkriptazı inhibe ettiği düşünülmüştür. HBV'nin replikasyonu da bir RNA pregenomunun negatif zincirli DNA'ya revers transkripsiyonunu içerdiği için lamivudin ayrıca HBV'ye karşı gösterdiği etkileri yönünden de değerlendirilmiştir. HBV DNA'sından kopye edilen hücre dizilerinin kullanıldığı in vitro çalışmalarda, lamivudinün hem hücreler tarafından ortama salınan HBV DNA miktarında önemli derecede bir azalmaya, hem de hücrelerdeki HBV DNA'nın replikatif intermedyanları düzeyinde bir azalmaya neden olduğu bulunmuş; HBV replikasyonunu inhibe ederek histolojik düzelmeye yol açtığı ortaya koyulmuştur. Klinik çalışmalarla HBeAg'nin kaybolduğu ve interferon alfa tedavisinde olduğu gibi anti-HBe'ye serokonversiyon gösterilmiştir. Ancak tedavi sırasında HBV DNA polimeraz geninde gelişen mutasyon neticesinde lamivudine dirençli HBV mutantları ortaya çıkmaktadır. Lamivudin direncinden sorumlu iki tip mutasyon tanımlanmıştır(31,32,33,34). M204 kodonundaki mutasyon, izolözinin metiyonin ile yer değiştirmesiyle sonuçlanmıştır. Bu alandaki farklı bir mutasyon da metiyoninin valinle yer değiştirmesine yol açmıştır. M204V mutasyonuna kodon 528'de ikinci bir mutasyon eşlik etmiş ve bu da lözinin metiyonin ile yer değiştirmesi ile sonuçlanmıştır. Atkins ve ark. 1 yıllık tedavi sonucunda hastaların % 16-32'sinde

lamivudin rezistansı geliştiğini ortaya koymuşlardır(35). İki ve üç yıllık tedavi sonrasında ise sırasıyla % 38 ve % 49'luk direnç oranları bildirilmiştir(36,37).

### 2.7.2.Adefovir Dipivoksil

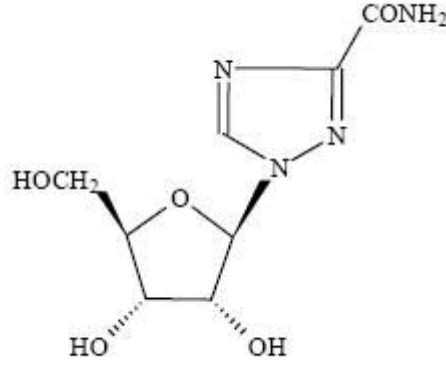


**Şekil-3:** Adefovir Dipivoksil'in Yapısı

Adefovir dipivoksil (ADV), hücrel kinazlarca aktif metaboliti olan adefovir difosfata fosforile edilen adenzin monofosfatın asiklik nükleotid analogudur. Adefovir difosfat, doğal substrat deoksiadenozin trifosfat ile kompetisyona girerek ve viral DNA'ya inkorporasyonundan sonra DNA zincirini temrine ederek HBV DNA polimerazı(reverse transkriptaz) inhibe eder.

ADV Avrupa ve ABD'de kronik hepatitin tedavisinde kullanılmak üzere son zamanlarda lisanslandırılmıştır. ADV'nin "wild" tip, prekor mutant ve ayrıca lamivudine dirençli HBV suşlarına karşı etkili olduğu gösterilmiştir(38). ADV'nin lamivudin direncinde 1 yıllık tedavi sonrasında karaciğer fonksiyonlarında düzelme ve viral replikasyonda anlamlı inhibisyon yaptığına dair kanıtlanmış klinik yararı ortaya konmuştur(39). Ayrıca ADV'nin karaciğer transplantasyonu sonrası HBV rekürrensini kontrol ettiğine dair olgu sunumları mevcuttur(40,41,42). Ancak karaciğer transplantasyonu öncesi veya sonrası Hepatit B rekürrensini önlemek için ADV tedavisinin gerekliliği halen tartışmalıdır ve özellikle lamivudine direncin fenotipik veya genotipik farklılıkları göz önünde tutulduğunda halen bu konuda veri eksikliği söz konusudur. Son dönemde yapılan çalışmalarda hastalar yeni bir karaciğer için beklerken, karaciğer transplantasyonu öncesi uygulanan ADV tedavisinin virolojik, biyokimyasal ve klinik parametreleri düzelttiği gösterilmiştir(43,44).

### 2.7.3.Ribavirin:



Şekil-4: Ribavirin'in yapısı

İlk kez 1970'lerde sentezlenen ve bir guanozin analogu olan ribavirinin (1Dribofuranosil-1,2,4-triazol-3-karbox-amid), hem in vitro hem de in vivo olarak birkaç RNA ve DNA virüsüne karşı antiviral etkisi olduğu gösterilmiştir (45-47).

Ribavirinin insanlarda kullanımı, ilk kez çocuklarda respiratuar sinsitiyal virüs enfeksiyonunu tedavi etmek için onaylanmıştır. Bugün ribavirin insanlarda Lassa ateşi, respiratuar sinsitiyal virüs ve HCV ile enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. (48) Vakaların ~%70-85'inde HCV enfeksiyonu kronikleşmektedir ve tedavi edilmezse, siroz, son evre karaciger hastalığı ve transplantasyon gerektirebilen hepatosellüler karsinomaya neden olmaktadır (49). HCV enfeksiyonunda tedavi seçenekleri sınırlıdır. 1980'lerde HCV'nin tespitinden hemen sonra, HCV enfeksiyonunun tedavisi için interferon ile monoterapi denenmiş, fakat sınırlı bir başarı elde edilmiştir (50). 1990'larda, ribavirinin HCV'ye karşı etkisi test edilmiş (51,52). HCV hastalarında ribavirin monoterapisi kayda değer antiviral etki gösterememesine rağmen, interferon ile birlikte uzun süreli yanıtta çarpıcı bir iyileşme sağlamıştır (51,53).

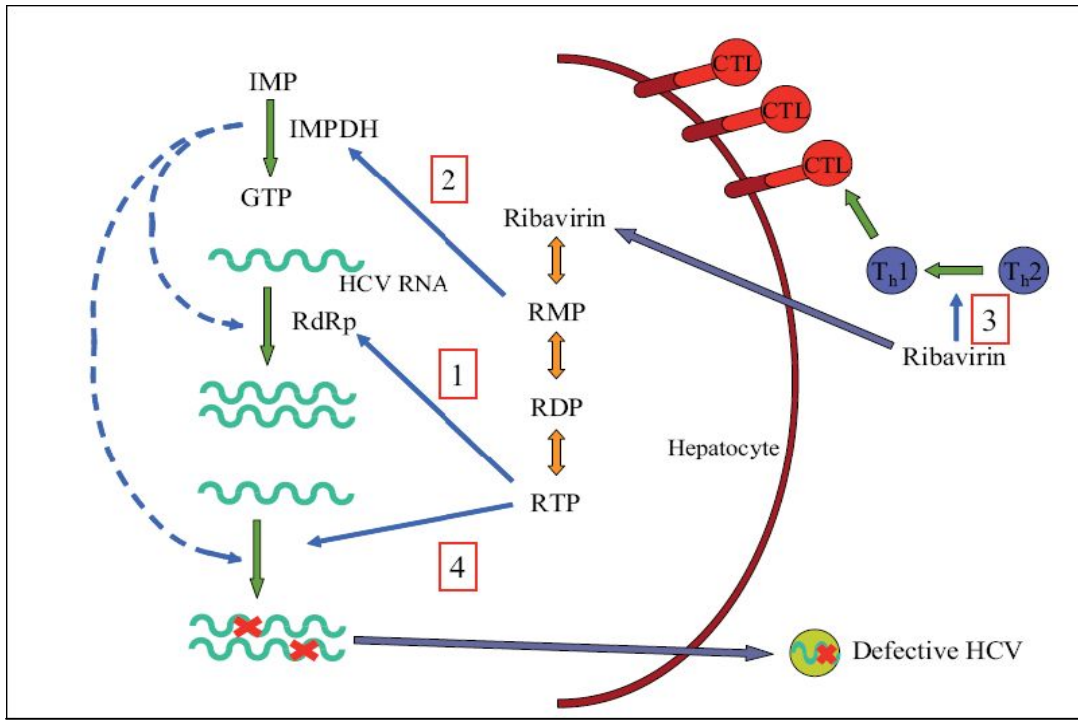
Anti-HCV tedavisine uzun vadedeki virolojik yanıtlar, sürdürülebilir virolojik yanıt (SVY), tedavi sonu yanıt (TSY) ve yanıt alamama ile karakterizedir. SVY, tedavi sırasında plazmada HCV RNA'sının tespit edilemez olması ve tedavinin kesilmesinden en az 6 ay sonra bile bu durumun devam etmesi olarak tanımlanmaktadır (54). TSY, tedavi sona erdiğinde HCV RNA'nın tespit edilemez olmasıdır. Bu durumda, takiben HCV RNA tekrar ortaya çıkmaktadır. Yanıt alamama durumunda, tedavi boyunca HCV RNA'nın plazmada bulunmasıdır. Ribavirin ilavesinin çarpıcı etkisini ortaya çıkaran bir çalışmada, 24 haftalık standart interferon tedavisini takiben ribavirin ile SVY alınan

hastaların oranı ~%6'dan ~%31'e çıkmıştır (53). 48 haftalık interferon tedavisini takiben, SVY ribavirin olmadan ~%13'e ve ribavirin ile ~%38'e çıkmıştır (53). Standart interferondan daha iyi farmakokinetik özellikleri olan "pegylated" interferon ile yanıt oranları artmıştır (55,56). Örneğin, 48 haftalık tedaviyi takiben, SVY ribavirin olmaksızın ~%29'a ve ribavirin ile ~%56'ya çıkmıştır (56).

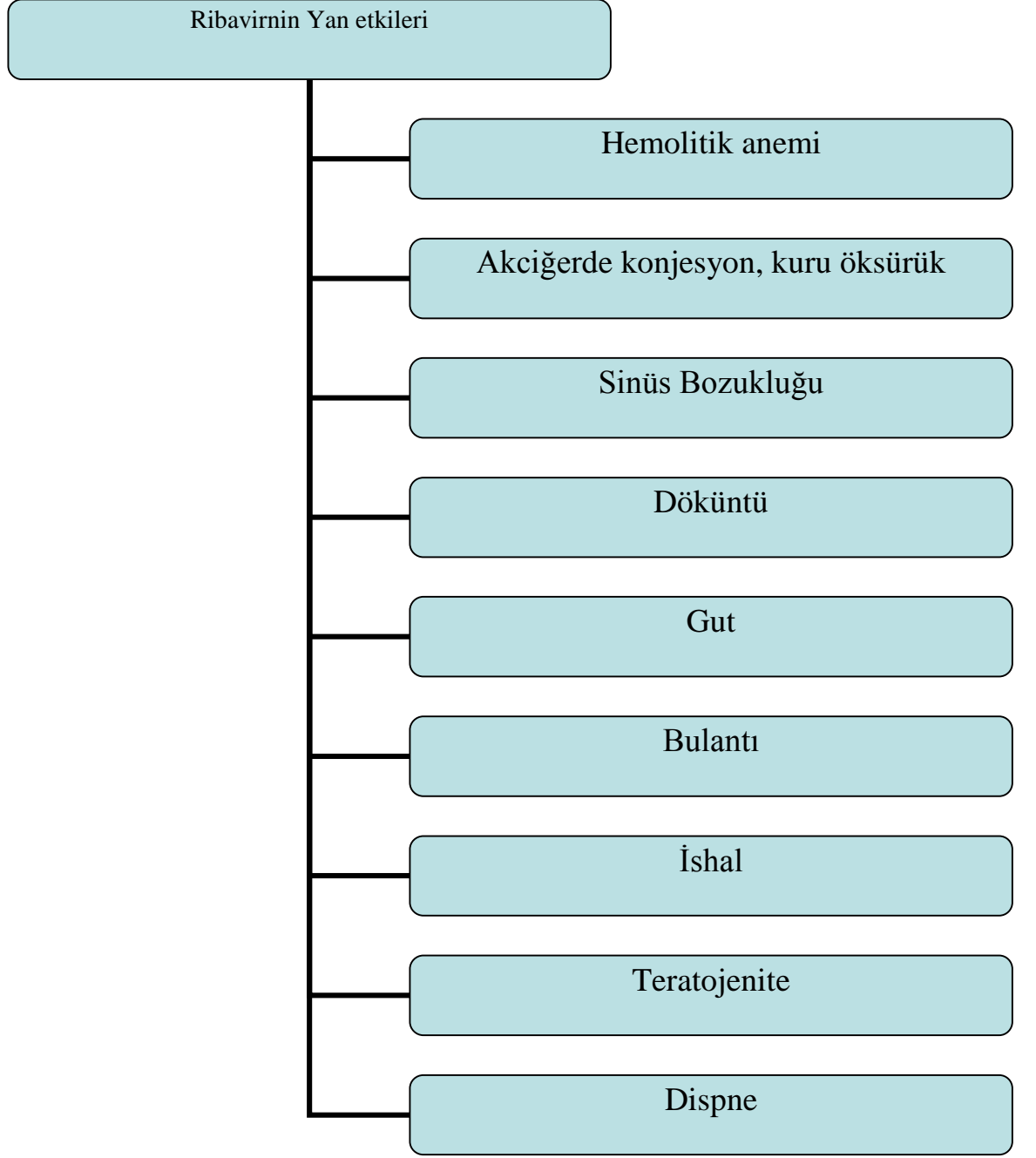
Tedaviye yanıt alınamayanlar için başka bir alternatif yoktur (57,58). Küçük hayvan modellerinin ve etkili kültür sistemlerinin olmaması HCV'ye karşı yeni ilaçların geliştirilmesine engeldir ve HCV'nin antiviral ilaçlara karşı hızla rezistans mutasyonları kazanması ile ilgili endişeler artmıştır (57,58). Sonuç olarak, ribavirin ve "pegylated" interferon ile kombine tedavi, günümüzde HCV enfeksiyonunun standart tedavisi haline gelmiştir (55). Son on yıldır ribavirin yaygın olarak kullanılmasına rağmen, ribavirinin etki mekanizması henüz anlaşılamamıştır(52,59,60). Ribavirinin farmakokinetik profilinde uzun süreli bir eliminasyon fazı vardır ve bu tam olarak açıklanamamıştır(61). Anti-HCV tedavisinde yasal önemi olan interferon ve ribavirin arasındaki sinerji de belirsizdir (62). HCV bir nonsitopatik virüstür. Bu nedenle her enfekte hepatosit yaşamı boyunca çok sayıda genç viriyonların oluşmasına neden olur. Interferonun, enfekte hepatositlerdeki viral üretimi inhibe ederek etkisini gösterdiği düşünülmektedir (54,63).

İnterferon bu etkisini dolaylı olarak, enfekte hepatositlerde viral protein sentezi ve viral RNA stabilitesini etkileyebilen non-spesifik anti-viral bir ortam oluşturan çok sayıda konak hücre genlerini uyararak gösterir (54). Ayrıca, interferon HCV'ye karşı etkisini immün sistemi etkileyerek gösterir, yani "bellek T hücre" proliferasyonu, "dogal öldürücü hücre" aktivasyonu, dendritik hücre matürasyonu ve T hücre apoptozis inhibisyonu ile etkisini gösterir (54). Sonuç olarak, interferon tedavisi baslar başlamaz plazma HCV RNA miktarında çarpıcı bir azalma olur. Bir kısım hastada bu SVY'ta devam eder (64). Ribavirinin geniş anti-viral etki spektrumu bir kaç mekanizma ile açıklanabilir: viral RNA replikasyonunun direkt inhibisyonu, inosin-monofosfatdehidrojenaz (IMPDH) enziminin inhibisyonu, immünomodülasyon ve mutasyon (54,59,60,65).

HCV'ye karşı ribavirinin antiviral aktivitesi için önerilen mekanizmalar aşağıdaki şekilde özetlenmiştir (Sekil-5).



**Şekil-5:** HCV'ye karşı ribavirin'in antiviral aktivitesi için önerilen mekanizmalar: (1) HCV replikasyonunu doğrudan inhibisyonu, (2) kısmen virus yapımını azaltabilen ve/veya RNA sarmalının replikasyonunda RTP'nin daha fazla inkorporasyonunu hızlandıran ve böylelikle mutajenezi artıran GTPazalmasına yol açan IMPDH enziminin inhibisyonu, (3) immün cevapta Th2'nin Th1'e kayması yoluyla immünomodülasyon ve (4) kusurlu progeny virionlara yolağan mutajenezis. Th, T yardımcı hücreleri; CTL, sitotoksik T hücreleri; RdRp, RNA-bağımlı RNA polimeraz (62).



**Tablo-5:** Ribavirin'in yan etkileri



#### 2.7.4.İnterferonlar:

İnterferonlar(INF) ilk kez 1957 yılında Isaac ve Lindenmann tarafından antiviral bir molekül olarak tanımlandılar. Yaptıkları deneyde Isaac ve Lindenmann tavuk yumurtasının korioallontoik membranını ısı kullanarak inaktif hale getirilmiş influenza virusu ile infekte ettiler. Daha sonra bu korioallontoik membranı canlı influenza virüsü ile infekte etmeye çalıştılar, ancak bunda başarılı olamadılar ve ilk olarak canlı influenza virusu ile infekte edilen korioallontoik membranın virus üremesini engelleyen bir madde yapmış olacağını düşünerek bu maddeyi *interferon* olarak tanımlandılar(66). Bu tarihsel buluşun ardından interferonlar tüm omurgalı hayvan dokularında gösterilmiştir. Her ne kadar interferonlar başlangıçta antiviral bir molekül olarak tanımlandıysa da interferonların hücre metabolizmasının ve büyümesinin kontrolü ve immün sistemin aktive edilmesinde de etkili oldukları saptanmıştır(67).

İnterferonlar Tip I ve Tip II olmak üzere iki temel grupta toplanırlar. Tip I interferonlar IFN- $\alpha$ (alfa) ve INF- $\beta$  (beta), Tip II interferon ise INF- $\gamma$ (gama)'dır. IFN- $\alpha$  20 dolayında bir gen ailesinden meydana gelir. Bunların 14 tanesi aynı fizyolojik özelliğe sahip ancak birkaç aminoasit değişikliği gösteren IFN- $\alpha$  proteinlerini kodlarlar, diğer IFN- $\alpha$  genleri "pseudogen" durumundadır. Bütün IFN- $\alpha$  genleri 9. kromozomun kısa kolu üzerinde lokalize olmuşlardır ve intron içermezler. INF- $\beta$  sadece bir gen tarafından kodlanır. Bu gen de 9. kromozomun kısa kolu üzerinde lokalize olmuştur ve intron içermez. IFN- $\alpha$  ve INF- $\beta$  189 aminoasit uzunluğunda bir polipeptid olarak sentezlenirler ancak bunların hücre dışına salınımı sırasında 23 aminoasitlik sinyal peptidi koparılır ve fonksiyonel olan 166 aminoasitlik dolaşım sistemine verilir. INF- $\gamma$  bir gen tarafından kodlanır ve bu gen 12. kromozomun uzun kolu üzerinde lokalize olmuştur ve üç intron içerir(68).

İnterferonlar sağlıklı bir insan vücudunda pikomolar konsantrasyonda devamlı olarak bulunurlar. Ancak vücuda giren bakteri, virus, antijen ya da vücutta gelişen tümörlere karşı bir cevap olarak miktarları artırılır. Böyle bir durumda lökositler IFN- $\alpha$ 'yı, fibroblastlar INF- $\beta$ 'yı, monosit ve T-lenfositlerde INF- $\gamma$ 'yı sentezleyerek kan dolaşımına verirler.

İnterferonlar etkinliklerini hücre yüzeyinde bulunan özgül reseptörlere bağlanarak gösterirler. Bu özellikleri bakımından bir hormon olarak kabul edilirler. IFN- $\alpha$  ve INF- $\beta$  aynı reseptöre bağlanarak aynı tip sinyalin yaratılmasına sebep olurlar. INF- $\gamma$  ise tamamen farklı bir reseptöre bağlanır ve farklı bir sinyalin yaratılmasına

sebepler olur(68,69). Interferonların özgül hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanması, hücrelerde viral replikasyonun inhibisyonu, hücre farklılaşmasının ve hücre proliferasyonunun indüksiyonu gibi çeşitli fizyolojik cevaplar oluştururlar.

#### **2.7.4.1.İnterferonların Etki Mekanizması:**

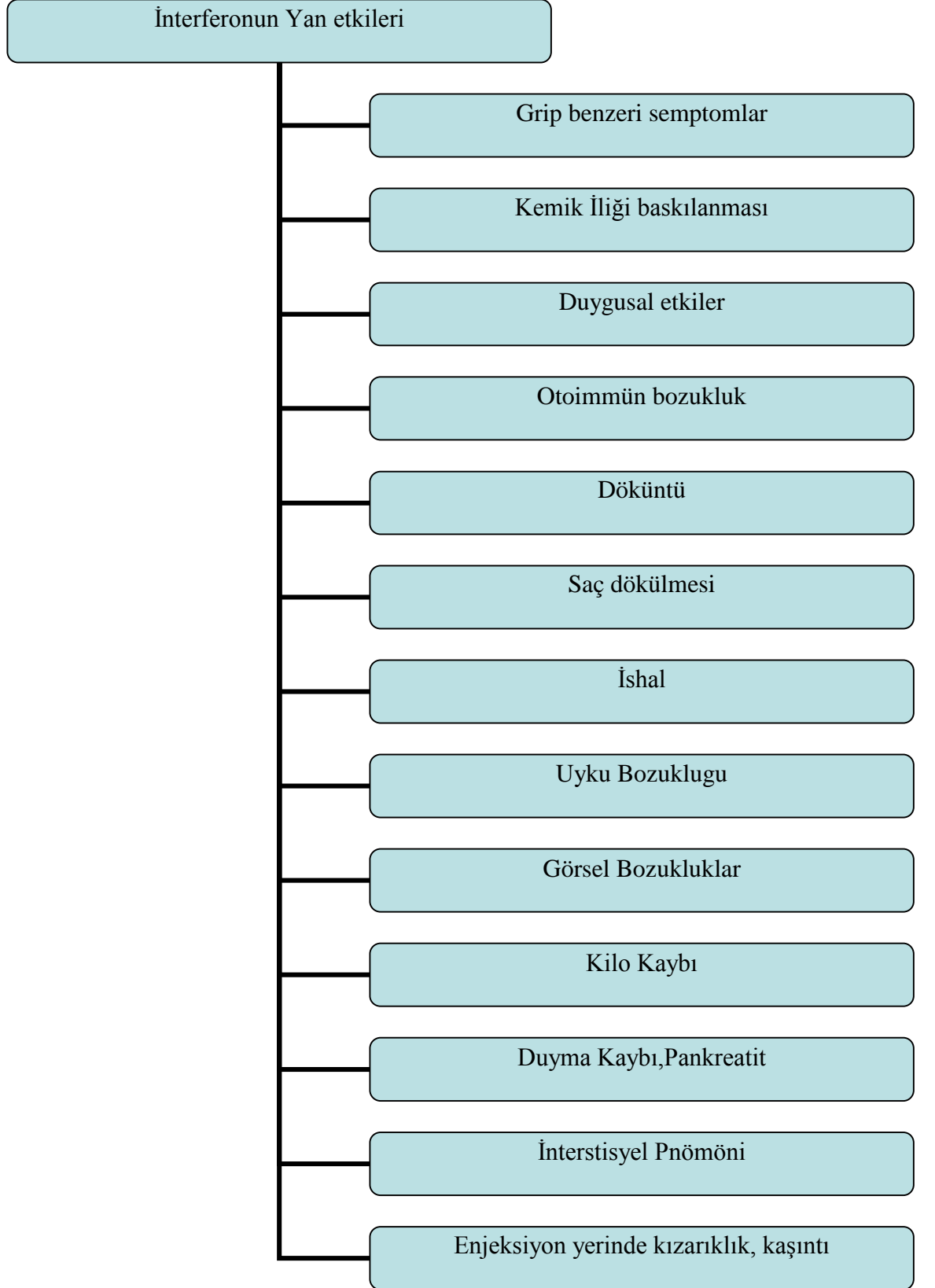
Genellikle hücre kültüründe antiviral etki terimiyle ifade edilir. IFN'ler doğrudan etkili antiviral ajanlar değildir, ancak virusla karşılaşan hücrelerden çok sayıda efektör proteinin yapımını uyarırlar. Etkinin başlangıcı hızlıdır. Antiviral etki virus ve hücre tipine bağlı olarak viral penetrasyonun veya tomurcuklanmanın, mRNA'nın sentez veya metilasyonunun, viral proteinlerin translasyonunun engellenmesiyle sağlanır. IFN'lerin etkisi ile ortaya çıkan proteinler arasında en iyi bilinenleri 2-5 oligoadenilat sentetaz, RNA bağımlı protein kinaz veya protein kinaz ve Mx proteindir (70).

**2-5 oligoadenilat sentetaz:** Üç ayrı birimden oluşur, 2'-5' oligoadenilat sentetaz, endonükleaz RNA'az, 2'-5' oligoadenilat fosfodiesteraz. Bu sistem hem hücre hem de viral tek zincirli RNA'yı bölmek için latent hücre endoribonükleazları aktive eden adenilat oligomerlerinin yapımına neden olur. RNA'az tüm çift zincirli RNA'ları inhibe ederek viral yükü azaltır.

**Protein Kinaz:** Protein sentezinde görev yapan ökaryotik başlatma faktör-2 (eIF-2)'yi fosforile ve aktive ederek viral protein sentezini inhibe eder.

**Mx proteini:** Gerçek etki şekli tam olarak bilinmemektedir.

IFN'ler aynı zamanda transmetilasyonu inhibe ederek mRNA'yı bloke ederler. IFN-alfa cilt altı ve kas içi enjeksiyon sonrası %80 oranında emilir. Standart IFN'nin 6 saatte serum seviyesi pik yapar, 16 saatte serumda tesbit edilemez (71). PEG IFN'nin ise yarılanma ömrü 2b'de 40 saat, 2a'da 72-96 saattir. IFN çeşitli vücut sıvılarında inaktivasyon, hücre "uptake" ve özellikle böbrek, karaciğer, kalp, iskelet kası ve akciğer gibi organlardan metabolize edilerek atılır. Az miktarda biyolojik aktif IFN idrarla atılır. IFN tedavisi verilen hastalarda yan etkiler sık görülür. Çoğunda ateş, kırgınlık, kas ağrıları gibi grip benzeri semptomlar ortaya çıkar. Bu semptomlar birkaç hafta sonra azalır veya kaybolur. Tedavinin kesilmesine bile sebep olabilir (70)



**Tablo-6:** İnterferon Tedavisinin Yan etkileri (70)

## 2.8.İNERLÖKİNLER

### 2.8.1.İnterlökin-6:

IL-6 moleküler çalışmalarla IFN-beta2, beta hücre uyarıcı faktör 2(BSF-2), hibridoma/plazmositom büyüme faktörü(HPGF veya IL-HP 1), hepatosit uyarıcı faktör(HSF), monosit-granülasit indükleyici tip 2(MGI-2), sitotoksik T-hücre farklılaştırıcı faktör olarak bilinen maddelerin IL-6 ile aynı olduğu gösterilmiştir(72,73). Multifonksiyonel bir sitokin olan IL-6'nın matür formunun moleküler ağırlığı 22000-30000kDa arasında değişir, 184 aminoasitten oluşur(74, 75). IL-6 geni 7. kromozom üzerindedir. Mononükleer fagositik hücreler IL-6'nın en önemli kaynağıdır. IL-6 aynı zamanda fibroblastlar, endotel hücreleri, B ve T lenfositler, hepatositler, keratinositler, glial, hücreler ve kemik iliği stroma hücreleri tarafından da sentezlenir (Tablo 7) (73).

Normal Hücreler	Hücre Klonları	Tümör Hücreleri
T hücreleri	T hücre klonları (HTLV-1 ile değişikliğe uğramış)	Kardiak miksoma
B hücreleri	U937	Myelom hücreleri
Monositler	P388D1	Hipernefroma
Fibroblastlar	MG63 osteosarkom hücre klonu	
Keratinositler	T24 mesane karsinomu	
Endotelial hücreler	A549 akciğerkarsinomu	
Astrositler	SK-MG-4 glioblastom	
Kemik iliği stromal hücreleri	U373 astrositom	
Mezengial hücreler		

**Tablo-7:** IL-6 üreten hücreler(73)

IL-6, immun yanıtı, akut faz reaksiyonlarını ve hematopoezi regüle ederek konağın savunma mekanizmasında önemli bir rol oynar(74, 76, 77). TNF, IL-1, platelet kaynaklı büyüme faktörü(PDGF), IFN-beta gibi sitokinler, antijenler, mitojenler ve bakteriyel endotoksinler (lipopolisakkarit) farklı hücre tiplerinde IL-6 oluşumunu uyarır. Ayrıca virüsler ve fibroblastlar BOS'taki IL-6 yapımını indükler. Human immunodeficiency virus(HIV), monositlerde IL-6 yapımını uyarır. Glukokortikoidler

ise IL-6 gen ekspresyonunu negatif yönde etkiler(73). IL-4 ve IL-13 IL-6 sentezini inhibe eder(78).

### **2.8.1.1.IL-6 Reseptörleri ve Sinyal Oluşumu**

IL-6'nın çeşitli doku ve hücrelerdeki sinyalleri üç değişik kategoride değerlendirilebilir:

1. Farklılaşmanın indüklenmesi veya B hücrelerinden Ig yapılmasının hızlandırılması veya hepatositlerden akut faz proteinlerinin salgılanması.
2. Myelom/plazmositom veya T hücrelerinin büyümesinin hızlandırılması.
3. Myeloid lösemi hücrelerinin veya meme kanseri hücrelerinin büyümesini engellenmesi.

Hücrelerde sitokin reseptörü sayısı genellikle 102-103 civarındadır. Bu sayı hormon ya da büyüme faktörü reseptörleri ile kıyaslandığında 100 kat daha fazladır. IL-6 reseptörleri aktive B, aktive olmamış T hücreleri, B lenfoblastoid, myelom ve hepatom hücreleri, monosit, makrofaj gibi değişik hücrelerin yapısında bulunurlar. En fazla reseptöre myelom hücreleri sahiptirler(72, 73).

IL-6'nın fonksiyonel hali homodimerdir ve tip 1 sitokin reseptörüne bağlanan sitokinlerdeki gibi her bir subünite dört alfa heliks yapısında globüler dizilim yapar(79). IL-6 reseptörünün komplementer DNA'sı klonlanmıştır. Reseptör tek bir transmembran segmentle birlikte 468 aminoasitten oluşmaktadır. Sitoplazmik kısım 82 aminoasitten meydana gelir. Diğer sitokinlerin aksine sinyal iletimi için intrasitoplazmik kısım gerekli değildir. IL-6 reseptörü 60kD'luk sitokin bağlayıcı protein ve 130kD'luk sinyal ileten subüniteden oluşur. Bağlayıcı bölge Ig zinciri ve iki sistein/WSXWS paterni içeren tip 1 sitokin reseptörü özelliği gösterir. Sinyal ileten subünitede bu paterni içerir ama IL-6'ya bağlanmaz, diğer sitokinlerden sinyal getirir(79). Aminoasit sırasının karşılaştırılması ile IL-6 reseptörünün Ig'lerin C2 dizisine ait olduğu ve ilk 100 aminoasidin Ig benzeri segment oluşturduğu gösterilmiştir. GCSF, IL-1 ve IL-6'nın hepsi C2 dizisinden oluşur. IL-6 reseptörü 5 adet N glikolizasyon kısmına sahiptir. Molekül ağırlığı 60kDa olan reseptörü ile etkileştikten sonra, reseptör ile birleşen 130kDa molekül ağırlıklı bir sinyal ileticisinin varlığı gösterilmiştir. Çoğu sitokinin belli bir hücrede benzer fonksiyonlar gösterdiği bilinmektedir. Bunun sebebi, sitokin reseptörlerinin aynı sinyal ileticisini paylaşmaları olabilir(72, 73). IL-6'nın postreseptör mekanizmaları henüz bilinmemektedir(72,73,74, 75,76, ).

### **2.8.1.2.IL-6'nın Biyolojik ve Klinik Özellikleri**

#### **İmmun Sistem Üzerindeki Etkileri**

Aktive olmuş B hücre dizisinin Ig salgılayabilmesini sağlar, ancak B hücrelerinin büyüme ve çoğalmasında etkili olmamaktadır. Aktive olmamış T hücrelerinin aktivasyonu ve çoğalmasında IL-1 ile TNF'ye yardımcı bir faktördür. IL-6, uyarılmış T hücreleri ve timositlerde hem IL-2 üretimini arttırarak hem de IL-2 reseptörlerini aktive ederek, bazen de bu yoldan bağımsız olarak T lenfositlerin büyüme, çoğalma ve farklılaşmasında rol oynar. Bu özellikleriyle IL-6 hem humoral hem de hücrel konak savunmasında önemli bir mediatördür (72,73). TNF ile IL-1 ve IL-6 antitümöral etki yapar(78).

#### **Hematopoez Üzerindeki Etkileri**

IL-6 hematopoetik sistem hücrelerini Go fazında iken aktive etmektedir(72). Aynı zamanda bir nötrofil aktivatörüdür ve diğer sitokinlerle kemik iliği kök hücre matürasyonunu destekler (78). Örneğin, multipotent progenitörlerin IL-3'e olan eğilimini arttırarak multipotent kök hücre kolonilerinin oluşumunu hızlandırır. Trombopoetik faktör olarak IL-6, megakaryositlerin olgunlaşmasını uyarır. Farelerde ise M1 akut lösemi hücrelerinin makrofajlara dönüşümünü sağladığı gösterilmiştir(73).

#### **Akut Faz Reaksiyonları Üzerindeki Etkileri**

Akut faz cevabı, inflamasyona ve doku zararına karşı sistemik bir reaksiyondur. Hepatositlerden akut faz proteinlerinin sentezi IL-6, IL-1 ve TNF gibi bazı sitokinler tarafından düzenlenir. Her üç sitokin aktive monositlerden koordine olarak salınabilir ve biri diğerini etkileyebilir. Örneğin, IL-1 veya TNF IL-6'nın, TNF IL-1'in, IL-1 kendisinin salınımını etkileyebilir. IL-6 ise IL-1 ve TNF'nin yapımını etkilemez, ancak aktive makrofajlardan salınımlarını suprese eder. Bu üç sitokin kan yoluyla uzak bölgelere giderek akut faz cevabını oluşturur(80, 81). IL-6 hepatik protein sentezinin, dolayısıyla da CRP'nin major indükleyicisidir(82). IL-6 fibrinojen, alfa1 asit glikoprotein, alfa1 antitripsin, haptogloblin, alfa1 kimotripsin, C3, serum amiloid A ve CRP'nin yapımını uyarırken, prealbumin, albumin ve transferrin gibi proteinlerin yapımını engeller(80, 81). Akut faz proteinlerine ait genlerin düzenlenmesinde sitokinler, kortikosteroidlere gereksinim duyarlar (81).

### **İnflamatuvar Olaylar Üzerindeki Etkileri**

IL-6 inflamatuvar cevabın önemli bir mediatörüdür. Enfeksiyon etkeni mikroorganizmalar ve onların ürünleri ne karşı konak savunmasında yer alan hücrelerce ve hasar gören dokular tarafından salgılanır. Sepsis ve özellikle gram(-) bakterilerin yaptığı septik şokta IL-6 ve TNFalfa seviyeleri yüksek bulunmuştur(83, 84). Bakteriyel menenjitlerde de BOS'ta ve kanda IL-6 konsantrasyonu yükselmiştir(85,86). HIV enfeksiyonunda da monositlerden IL-6 salındığı gösterilmiştir. Enfeksiyon sırasında bazı sitokinler birbirini etkiler. IL-1 ve TNF, direkt olarak IL-6 genine etki ederek IL-6 yapılmasını artırır(87). IL-6'nın antiviral aktivitesi olmakla birlikte interferonlarla MHC1 sınıfı antijenlerin yapımını uyarır(78).

### **Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri**

Glioblastom ve astrositom hücrelerinin IL-1 stimülasyonu ile IL-6 mRNA'sının oluşumu hızlanır. IL-6 neoplastik PC12 kromafin hücrelerinin sinir hücrelerine dönüşümünü sağlar. IL-6 astrositlerde yapılan sinir hücresi büyüme faktörünün salgılanmasını artırarak merkezi sinir sistemi onarım mekanizmasında rol alır(73).

### **Diğer Hastalıklar Üzerindeki Etkileri**

IL-6'nın fazla üretiminin bronşiyal inflamasyona, bronşiyal hiperreaktiviteye yol açarak sebep olduğu düşünülmektedir(78). IL-6 myelom/plazmositom hücreleri için güçlü bir büyüme faktörüdür. Bu sebeple multipl myelom patogeneğinde önemli rol oynadığı sanılmaktadır. Kardiak miksoma hücrelerinin yüksek miktarlarda IL-6 ürettiği belirlenmiştir. Romatoid artritli hastalarda yüksek IL-6 düzeyleri sinovial sıvıda ve serumda saptanabilir. Mezengial proliferatif glomerulonefritli hastaların mezengial hücreleri tarafından IL-6 üretilmektedir. İdrar IL-6 seviyeleri ile hastalığın ilerleme süreci arasında bir ilişki vardır(72, 73).

### **2.8.2.İnterlökin-10:**

IL-10, 19 kDa molekül ağırlığında, sitokin sentez inhibitör faktör (CSIF) olarak da bilinen antiinflamatuvar bir sitokindir. Doğal immün reaksiyonların ve hücrel immünitenin kontrolünde rol oynar. IL-10 immünoregülatuar sitokinler arasındaki dengede çok önemli bir göreve sahiptir. Th1 ve makrofajlar gibi hücreler tarafından üretilen IFN-alfa, IL-2, IL-3, TNF-gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentezini inhibe

eder, negatif feedback için mükemmel bir örnek sunar. Bununla birlikte, bazı T lenfositleri, mast hücreleri ve B hücrelerini sitümlü eder, IgG sekresyonunu sağlar. IL-10'un diğer proinflamatuvar etkileri, IL-2 ve IL-3 bağımlı T lenfosit proliferasyonunu arttırmak ve lokal birikimini sağlamaktır. (88)

Lenfoid ve myeloid hücrelerin regülasyonunda rolü olan antieflamatuvar ve immünoregülatuvar bir sitokindir. Sitokin sentez inhibitör faktörü olarak bilinir. Sitotoksik veya enflamatuvar yanıtların ve antikor yanıtlarının artırılması ile ilişkili çeşitli işlevleri vardır. IFN-gama üretimini, antijen sunumunu ve makrofajların uyarılmasını inhibe eder. IL-1, IL-6, IL-8, TNF ve IL-12 gibi birçok sitokinin yapımını inhibe eder. Aktive B hücrelerinin çoğalmasını artırır ve plazma hücrelerine farklılaşmayı sağlar. Aktif B hücrelerinde IgG, IgA, IgM sentezini artırır(89,90,91) Interlökin-10 bir antienflamatuvar sitokindir. TH2 hücre ürünüdür ve nötrofil ve makrofajlardan proenflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salınımını engeller. IL-10'un kronik akciğer hastalığındaki rolü net değildir. IL-10'un pulmoner enflamasyondaki rolü hayvan deneylerinde ve invitro çalışmalarda gösterilmiştir ancak yenidoğan akciğer hasarlanmasındaki rolü henüz netleşmemiştir(92,93). IL-10, majör enflamatuvar mediyatörleri (örneğin IL-6, IL-8) ve hücre yaşamasını sağlayan mediyatörleri (örneğin GM-CSF) ve hücrelerin dokuya gelmesini engeller. Aynı zamanda akciğerlerde nötrofil apoptozisini arttırarak enflamasyonu azaltır(94,95,96,97) Endotoksemi sırasında proenflamatuvar sitokinlerin artışı IL-10 aşırı salınımıyla, kontrol edilebilir ve deneysel çalışmalarda farelere IL-10 verilmesiyle şok ve ölümün engellendiği gösterilmiştir(98,99) Bütün bunlar IL-10'un güçlü bir antienflamatuvar olduğunu göstermektedir.

IL-10, Th2 lenfositlerince üretilen sitokinleri inhibe etmesinden dolayı, alerjik inflamasyonların şiddetinin azalmasına neden olabilir. T lenfositleri, monositler, makrofajlar ve B lenfositlerince üretilen IL-10, antijen sunan hücrelerin antijen sunma yetenegini baskılar (88).



## 2.9.STATLAR

Sinyal ileti sistemi, normal hücre fonksiyonlarının devamı için gerekli iletişim ve etkileşmeden sorumludur. Gerek hücre içinde organellerin ve hücreyel yapıların birbiri ile haberleşmesi ve birbirlerinin fonksiyonlarını etkilemesi, gerekse hücrenin diğer hücrelerle haberleşebilmesi için sağlam ve sağlıklı çalışan bir sinyal ileti sistemi gereklidir. Hücreler arası sinyal ileti sistemi nispeten daha makro düzeyde irdelenebilir ve anlaşılması daha kolaydır. Oysa hücre içinde, sitoplazmik zardan başlayan ve DNA'da son bulan bir haberleşme ağı, adeta bir şelale ya da merdiven sistemi vardır ve bu sistemin her basamağı, gerek yukarı yönlü (*upstream*) gerekse aşağı yönlü (*downstream*) elemanlar tarafından kontrol edilmekte ve yine her iki yönde etkileşim gerçekleşmektedir.(100)

STAT ailesinin ilk iki üyesi STAT 1 ve STAT 2 öncelikle DNA-protein kompleks yapısı içinde (ISGF-3) keşfedildi. Bu kompleks yapı IFN ile muamele edilmiş HeLa hücrelerinden izole edilmiştir. STAT 1'in a ve b olmak üzere iki ayrı izoformu vardır ve bu iki izoform aynı primer transkript üzerinden spliced mRNA tarafından kodlanır. İnsanda STAT 1a proteini 750 aminoasitten oluşmuştur ama STAT 1b proteini ise STAT 1a proteininin karboksi terminalindeki 39 aminoasitten yoksundur. STAT 2 molekülü 851 aminoasit büyüklüğündedir ve STAT 1 ile önemli derecede aminoasit dizi homolojisi gösterir. Benzer homolojileri kendi ailelerindeki STAT 3'den STAT 6'ya kadar olan diğer üyelerle de gösterirler. STAT ailesine özel bir yapı olan DNA'ya bağlanabilen kısım molekülün merkezi bölgesinde yer alır. DNA'ya bağlanma bölgesi ve karboksi terminal aktivasyon bölgeleri arasında STAT proteinlerinin SH2 ve SH3 bölgeleri bulunur. SH2 bölgesi STAT proteinlerinin sitokin reseptörleri üzerindeki fosfatlanmış tirozin bölgelerinde toplanmasını sağlar ve ayrıca SH2 domaini STAT dimerizasyonunu aktifler. Bu dimerizasyon, ilgili DNA dizi bölgesine STAT molekülünün bağlanması için gereklidir. STAT proteinlerindeki SH3 bölgesi daha az korunmuş bir bölgedir ve görevinin ne olduğu tam olarak bilinmemektedir; ama üzerlerindeki prolin zengin bölgelerle protein-protein tanıma özelliği gösterdiği düşünülmektedir. STAT proteinlerinin karboksi terminal bölgesinde özel bir tirozin bakiyesi vardır (Y701 STAT 1.de, Y690 STAT 2.de, Y705 STAT 3.de bulunur) ve bu kalıntı sitokinlere cevapta Jak'lar tarafından tanınır ve fosfatlanır. Mutant hücre dizilerinde (U3 ve U6) yapılan çalışmalar sonunda STAT1 proteininin IFN a/b ve IFN-g sinyal iletisi için önemli olduğu ortaya çıkmıştır; buna rağmen STAT 2 proteini sadece

IFN a/b sinyal iletisine özel bir yapıdır. STAT 1den yoksun farelerde hiçbir gelişme anormalliği izlenmemiş ancak IFN'lara cevap da görülmemiştir. Bu da göstermektedir ki STAT 1 IFN sinyal ileti sisteminde önemli bir moleküldür.(101)

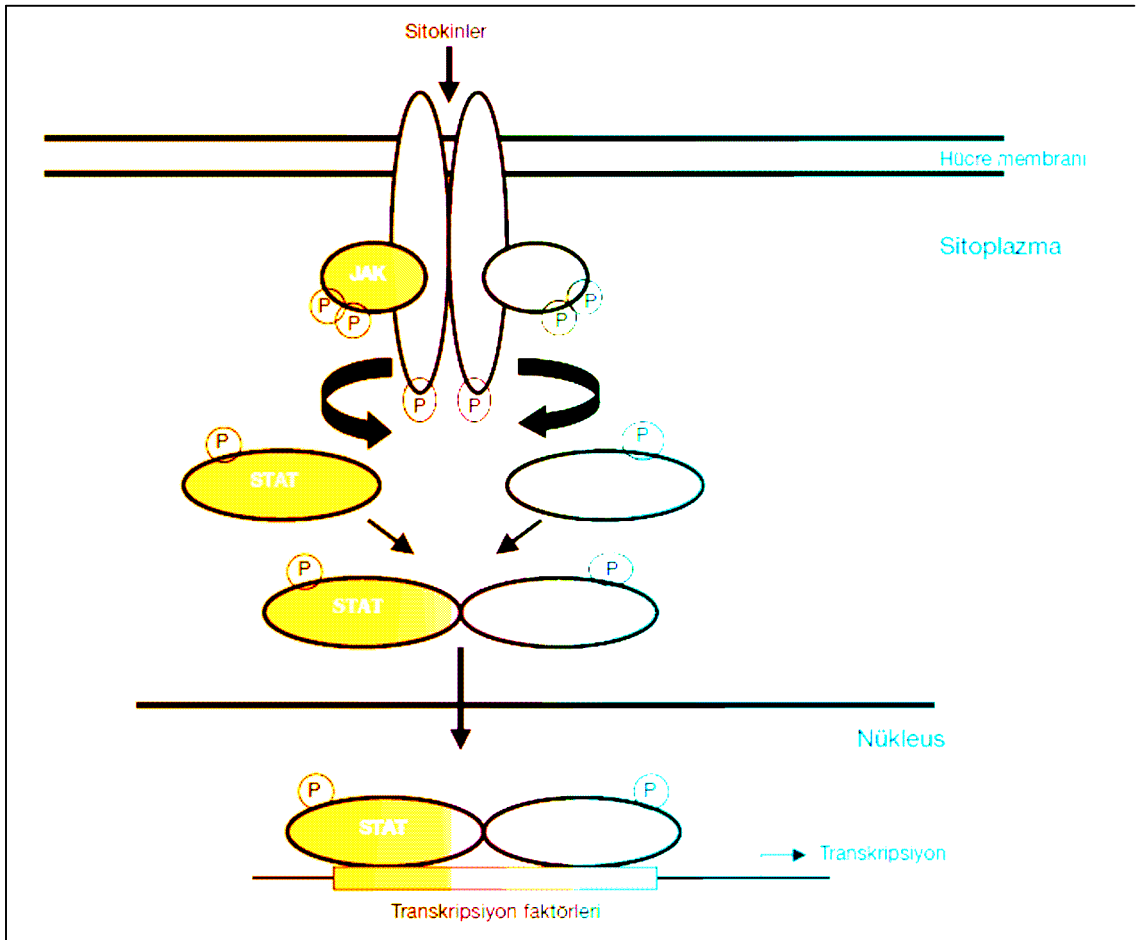
Jak sistem anomalileri değişik klinik durumlarda bildirilmiştir. Örneğin, t(9;12)(p24;p13) sonucu TEL/JAK2 açığa çıkmaktadır. Bu da IL-3'den bağımsız olarak devamlı bir STAT5 aktivasyonuna ve anormal proliferasyona, lökomojeneze neden olmaktadır. Benzer şekilde HTLV-1'de anormal JAK proteinlerinde artmış tirozin kinaz aktivitesine ve muhtemel lökomojenik potansiyele neden olmaktadır. (100)

STAT ailesi esas olarak STAT-1,3,4 ve 5 izomerlerinden oluşan toplam 10 farklı proteini içermektedir. Yapısı çok iyi aydınlatılmış olup, DNA binding domain, çok iyi korunmuş NH2 domain, transaktivasyondan sorumlu COOH terminal domain ve SH2-SH3 domainlerinden oluşmaktadır. Fosforile olunca dimerler oluşturup aktif forma geçer ve fonksiyon görmek üzere nükleusa geçerler. Jak proteinleri, bir grup hücre içi sinyal proteinlerini aktive eder. Bunlar içinde en iyi tanımlanmış olanları STAT grubudur. Jak aktivasyonunu takiben STAT fosforilasyonu gerçekleşir ve homoheterodimer formunu alan STAT'lar nükleusa göç edip, DNA'ya bağlanır ve gen aktivasyonunu başlatır. STAT aktivasyonu, serin/treonin rezidülerinin fosforilasyonu ile kontrol edilmektedir ve bu kontrol STAT kinazlardan bağımsızdır. STAT'lar, hücre içinde bazen birbirine zıt olaylara aracılık ederler. Hem hücre proliferasyonunu hem de apoptozisi uyarabilirler. Örneğin STAT1, IFN'un antiproliferatif etkisine aracılık ederken, STAT5, IL-3 ve GM-CSF'in proliferatif etkisine aracılık etmektedir. STAT3 aktivasyonu ise, IL-6 ve IL-10'a bağlı büyüme inhibisyonu, IL-3 ve GMCSF tarafından uyarılan proliferasyona aracılık etmektedir. STAT1, IFN'a yanıt olarak Fas/FasL ekspresyonunu arttırmakta ve apoptozisi indüklemektedir. Jak/STAT yolağında, kontrol mekanizması olarak, aktivasyon hızlı ve geçicidir. Proteozom aracılı yıkım ve tirozin defosforilasyonu, inaktivasyonda önemli mekanizmalardır. SOCS ve PIAS, inhibisyonun en önemli mediatörleridir.(100)

Sinyal iletimi yollarını ve sinyal proteinlerini hedef alan onkojenik mutasyonlara sık olarak rastlanmaktadır. Sinyal iletiminde meydana gelen değişimler hücrenin çoğalma ve/veya yaşama işlevlerinin kontrolünü ortadan kaldırır. Böylelikle, onkojenik sinyal iletimi tümör gelişimi ile invazyon/metastaz sürecinde etkin rol oynamaktadır. (102)

STAT proteinleri 1990'lı yılların başında interferon (IFN) aracılı olarak gen transkripsiyonunun düzenlenmesi ile birlikte tanımlandı. Günümüzde, çeşitli

sitokinlerin farklı STAT proteinlerini aktive ettikleri bilinmektedir. Memeli hücrelerinde yedi STAT proteini tanımlanmıştır. Bunlar; STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b ve STAT6 olarak adlandırılmaktadır. Sitokin aracılı STAT aktivasyonunun aşamaları şu şekilde sıralanmaktadır (Şekil 6). Sitokin, hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanır ( $\alpha$  alt birim). Daha sonra  $\alpha\alpha$  ya da  $\alpha\beta$  oligomerizasyonu gerçekleşir. Bu oligomerizasyon, reseptör ile ilişkili olan JAK proteinlerini çapraz fosforilasyon ile aktive eder. Aktive JAK proteinleri reseptörü de fosforile ederler. Bu bölgeler sitoplazmadaki inaktif STAT proteinlerinin reseptör ile etkileşmesine olanak sağlar. STAT proteinlerin daha sonra homodimer ya da heterodimer oluşturmak üzere reseptörden ayrılarak hücre çekirdeğine gelirler ve DNA üzerinde özgül cevap elemanı dizileri ile etkileşerek hedef genlerin transkripsiyonunu uyarırlar.



Şekil-6: JAK/STAT yolunun aktivasyonu (102)

STAT proteinlerinin yapısında yer alan bölgelerin işlevleri şunlardır:

1. Oligomerizasyon bölgesi: Diğer proteinler ile etkileşir, STAT tetrameri oluşumunu sağlar.

2. DNA bağlanma bölgesi: DNA'ya özgün bağlanmadan sorumludur; ligand uyarısına özgül sinyal oluşumunu sağlar.

3. SH2 bölgesi: STAT-reseptör, STAT-JAK ve STAT-STAT etkileşimlerinden sorumlu bölgedir.

4. C-terminal ucu: Transkripsiyonel aktivitenin özgünlüğü ve kontrolünden sorumludur.

5. Tirozin aminoasiti: N-ucundan yaklaşık 700 aminoasit uzaklıktadır. Tirozin fosforilasyonu, bütün STAT proteinlerinin DNA'ya bağlanma aktivitelerini düzenler. STAT3 ve STAT5 aktivitelerinin kontrolsüz işleyişi malign transformasyonda rol oynamaktadır. STAT proteinleri iki mekanizma aracılığıyla karsinogenezde etkili olur. Bunlardan biri STAT'ın sürekli aktivasyonudur. Diğer değişim ise proteinin c-ucunun mutasyona uğramasıdır. Devamlı olarak aktif olan STAT proteini antiapoptotik yolları uyararak malign süreçte etkili olabilir. IL-6 ile devamlı STAT3 aktivasyonu uyarılan multipl miyeloma hücrelerinde antiapoptotik proteinlerden Bcl-xL ve Mcl-1'in arttığı gösterilmiştir. STAT aracılı sinyal iletimi ile uyarılan hedef genlerin (örneğin; c-myc, siklin D1 ve Bcl-xL) hücre döngüsünün kontrolünü sağlayarak ve/veya apoptozisi önleyerek karsinogenez sürecinde etkili oldukları öne sürülmektedir. Ayrıca, STAT aracılı sinyal iletiminin malign sürecin gelişiminde MAP kinaz yolunun aktivasyonu ile etkileşebileceği düşünülmektedir. Devamlı aktif STAT3 proteini ile hastaliksız sağ kalım süresi arasındaki ters ilişki anlamlı bulunmuştur. Ancak STAT aktivasyonu kötü prognozun nedeni olabileceği gibi, bu sürecin kendisi de STAT aktivasyonunu tetikleyebilir. Lösemik blastlarda sitokin sentezi ve otokrin/parakrin yolla JAK/STAT yolunun uyarılması, akut miyeloid lösemide devamlı STAT aktivasyonu nedeni olabilecek mekanizmalar arasında sayılmaktadır. STAT3 aktivitesi vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeyinin artışına yol açarak, tümör anjiyogenezinde de rol oynamaktadır. Bcr-Abl kimerik proteini hematopoietik hücrelerde büyüme faktöründen bağımsız olarak çoğalma ve transformasyonu indükler. Bu onkoprotein JAK/STAT yolunun sürekli aktif olmasına yol açar. İmatinib mesilat ile tetiklenen apoptozis STAT5 aktivitesinin inhibisyonu ve Bcl-xL ekspresyonunun azalması ile korelasyon göstermiştir. Buna göre, Bcr-Abl ile ilişkili apoptozis direncinde STAT5 aktivitesinin rolü vardır(102).

İnsan vücudunda JAK-STAT(Janus kinase-signal transducers and activators of transcription) 50'den fazla sitokin ya da büyüme faktörü ile aktive olan çeşitli hücrel fonksiyonlarda önemli rol oynayan sinyal yoludur. JAK'lar reseptör ilişkili tirozinaz kinaz olup bunlar STAT'ları aktive eder. STAT'lar karaciğerde antiviral defans, karaciğerde hasara karşı koruyucu etki, karaciğer rejenerasyonu, iskemi pefüzyon hasarının inhibisyonu gibi pek çok fonksiyona sahiptir. Karaciğerde, İL-6 hepatositleri çeşitli akut faz reaktanlarını yapması için uyarır. İL-6 ayrıca karaciğer rejenerasyonunda önemli rol alır ve karaciğer hasarına karşı korur. İL-6 özellikle STAT3 aktivasyonunu indüklemektedir. İL-10'da STAT'ların aktivasyonunda rol oynamaktadır. (2)

STAT1 İNF  $\alpha,\beta,\gamma$  tarafından Karaciğer de aktif hale getirilerek antiviral defans, antitümöral etki, inflamasyon ve apoptozisde anahtar rol oynar. STAT2 Karaciğerde İNF  $\alpha,\beta,\gamma$  tarafından aktive edilerek antiviral etki gösterir. Viral hepatitlerde kullanılan İNF  $\alpha$ 'nın antiviral etkinliğinde STAT2 önemli rol oynar. Alkolik hastalarda STAT2 proteininin düştüğü rapor edilmiştir. Bu hastalarda tedavi de İNF  $\alpha$  kullanılması önerilmemektedir. STAT3 İL-6, İL-22 ve bazı sitokinler tarafından aktive edilerek akut faz reaktanı, hepatoprotektif fonksiyon ve karaciğer rejenerasyonunda rol oynar. İL-10, EGF(Endotelial Growth Faktör) ve Hepatit viral proteinler tarafında STAT3'un aktive edildiği rapor edilmiştir. STAT4 İL-12 tarafından aktive edilerek Karaciğer iskemi/reperfüzyonunda etkilidir. STAT5 GF tarafından aktive edilerek Hepatik enzimlerin regülasyonunda rol oynar. STAT6 İL4 ve İL-13 tarafından aktive edilerek iskemi/reperfüzyon hasarını inhibe eder(2).

STAT'lar	Karacigerde Aktive Eden sitokinler	Karacigerde Major Fonksiyonu
STAT1	İNF $\alpha,\beta,\gamma$	Antiviral etki Antitümöral etki İnflamasyon Apopitozis
STAT2	İNF $\alpha,\beta,\gamma$	Antiviral etki
STAT3	IL-6,IL-22 Bazı sitokinler	Akut faz reaktanı Hepatoprotektif fonksiyon Karaciger rejenerasyonu
STAT4	IL-12	Karaciger İskemi Reperfüzyonu
STAT5	GF	Hepatik enzim regülasyonu
STAT6	IL-4,IL-13	İskemi reperfüzyonu hasar inh.

**Tablo-8:** STAT'ların Karacigerdeki Fonksiyonu(2)

### 3-MATERYAL-METOD

Çalışmamıza İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2007 yılında Canlı Vericili Karaciğer Nakli uygulanan hastaların total hepatektomi ile çıkarılan 45 sirotik karaciğeri çalışmaya dahil edildi. Karaciğerler transplantasyondan önce almış oldukları medikal tedavilere göre 3 gruba ayrıldı (n=15). Hastaların 9(%20)'u kadın, 36(%80)'i erkekti. Yaş ortalaması 45,7(29-69) idi.

**Grup A:** Lamuvidine

**Grup B:** Adefovir

**Grup C:** İnterferon veya interferon + ribavidin

Tıbbi Patoloji AD'ında histopatolojik tetkikleri yapılan total hepatektomi materyallerinden alınan rutin sağ lob parankimine ait parafin bloklardan 5 µ kalınlığında olmak üzere polilizinle kaplı lamalar üzerine, 7'er kesit alındı. Primer antikor olarak STAT 1, 2, 3, 5a, 5b, IL-6, IL-10 çalışıldı. IL-6 (Rabbit polyclonal Ab, GTX26672, GeneTex), IL-10 (Rabbit polyclonal Ab, ab34843, abcam), STAT1 (Rabbit polyclonal Ab, phospho S727,ab47754, abcam), STAT2 (Rabbit polyclonal Ab, prediluted, ab31024, abcam), STAT3 (Rabbit monoclonal Ab, 1122-1, epitomics), STAT5-α (C-term) (Rabbit monoclonal Ab, 1289-1, epitomics), STAT5b (Rabbit polyclonal Ab, phospho S731,ab52211, abcam) ile boyanacak olan preparatlar, 60 °C etüvde 1 saat bekledikten sonra ksilol ve derecesi giderek azalan alkollerden geçirilerek distile suda yıkandı. Streptoavidin-biotin peroksidase method ( Labvision, Anti-polyvalant, HRP, Westinghouse, USA ) ile immunhistokimyasal inceleme yapıldı. Streptoavidin-biotin yöntemi şu şekilde uygulandı:

Preparatlar 8 dakika %3 lük hidrojen peroksit ile muamele edilerek boyamaya başlandı.

- Kesitler fosfatla tamponlanmış salin solüsyonunda (PBS) yıkandı.
- Tüm preparatlar ultra V block ile 10 dakika muamele edildi. Yıkamadan dokuların üzerinden akıtılıp etrafı kurulandı.

- Primer antikor sulandırılarak uygulandı. (IL-6 1/500, IL-10 1/400, STAT-1 1/100, STAT-3 1/100, STAT5a 1/100, STAT5b 1/100 oranında sulandırılarak hazırlanmıştır. STAT-2 kullanıma hazır formdur ).

Uygulama süresi: IL-6 70 dakika, IL-10 75 dakika, STAT-1 90 dakika, STAT-2 60 dakika, STAT-3 60 dakika, STAT-5a 30 dakika, STAT-5b için 60 dakikadır

- Kesitler PBS ile yıkandı.
- 20 dakika streptoavidin peroksidaz konjugatı uygulandı
- Kesitler PBS ile çalkalandı.
- 20 dakika biotinlenmiş sekonder antikor uygulandı.
- Kesitler PBS ile yıkandı.
- 20 dakika AEC kromojen uygulandı.
- Kesitler deiyonize su ile yıkandıktan sonra 2-3 dakika Mayer'in hematoksileni ile zıt boyama yapılarak çeşme suyu ile yıkandı.
- Preparatlar gliserin jel damlatıldıktan sonra lamel ile kapatıldı.

Kesitlerin kurumaması için işlemlerin tümü oda ısısında ve nemli bir ortamda gerçekleştirildi. Hazırlanan kesitler ışık mikroskopunda değerlendirildi.

STAT ve IL'lerin değerlendirilmesinde pozitif boyanan hücreler not edildi. Boyanma derecelendirilirken STAT'lar için nükleer boyanma esas alındı, ek olarak sitoplazmik boyanma varsa not edildi, IL'ler için sitoplazmik boyanma esas alındı. Pozitif boyanan hücrelerin yüzdeleri şu skalaya göre derecelendirildi:

Immunreaktivite ışık mikroskobu kullanarak 10 farklı alanda incelendi ve pozitif boyanma gösteren hepatositlerin ortalama yüzdesi skorlandı.

Karaciğerde çalışılan proteinlerin ekspresyonu aşağıdaki skala ile klasifiye edildi.

**Grade0** : (negatif vakalar) negatif ve %10 dan az hepatositte boyanma

**Grade 1**: %10-50 pozitif hepatosit

**Grade 2**: %51-75 pozitif hepatosit

**Grade 3**: %75 den fazla pozitif hepatositte boyanma olarak değerlendirildi.



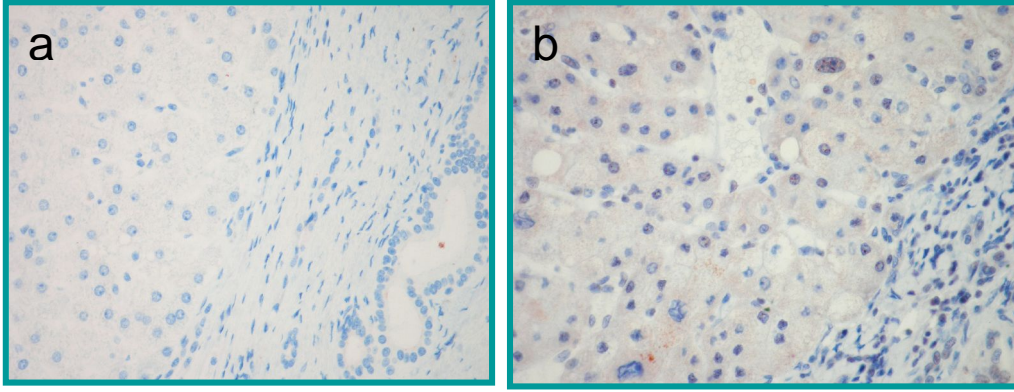
Farklı gruplar arasındaki proteinlerin karşılaştırılması için Spearman'sın rank korelasyon testi kullanıldı ve  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4-BULGULAR

STAT-1 ekspresyonu Grup A (Lamivudin) 13 hastada (%86) G0 olarak eksprese edildi. 2 hastada (%14) ise G1 eksprese edildi. G2 ve G3 seviyesinde ekspresyon saptanmadı. Grup B (Adefovir) 13 hastada (%86) G0, 1 hastada (%7) ise G1 olarak, 1 hastada ise G2 (%7) olarak eksprese edildi. G3 seviyesinde ekspresyon saptanmadı. Grup C (inf + Ribavirin) 13 hastada (%86) G0, 2 hastada (%14) G1 olarak eksprese edildi. G2 ve G3 seviyesinde ekspresyon saptanmadı(Tablo 9 – Resim-1). Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı( $p>0.05$ ).

	<b>G0</b>	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>
<b>Grup A</b> (lamuvidine)	13	2	0	0
<b>Grup B</b> (adevovir)	13	1	1	0
<b>Grup C</b> (İnf+ribavirin)	13	2	0	0

**Tablo-9:** Gruplardaki STAT 1 ekspresyonu

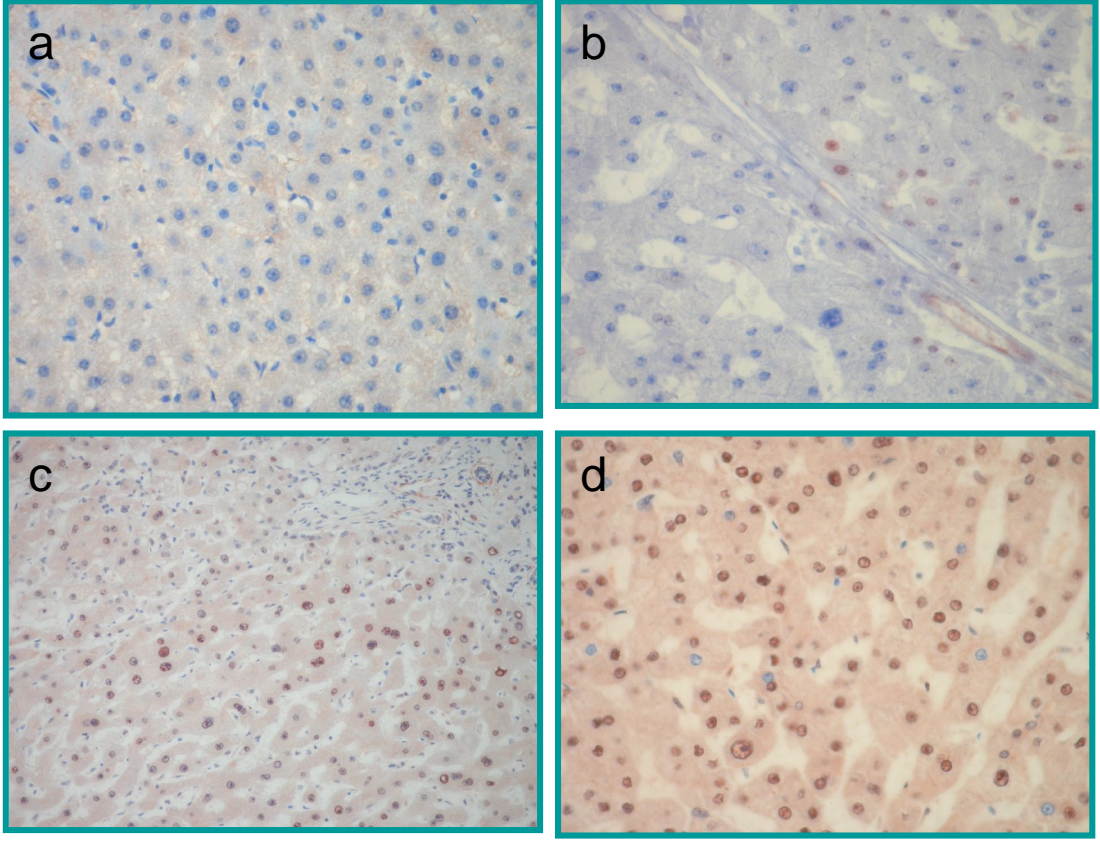


**Resim-1:** Grade 0 (a) ve Grade 1 (b) STAT 1 ekspresyonu. Tüm olgularda zayıf STAT 1 ekspresyonu mevcut olup artmış STAT1 ekspresyonu hiçbir grupta saptanmadı.

STAT-2 ekspresyonu Grup A (Lamivudin) 2 hastada (%14) G2 olarak eksprese edildi. 13 hastada (%86) ise G3 eksprese edildi. Grup B (Adefovir) 6 hastada (%40) G1, 3 hastada (%20) ise G2 olarak, 6 hastada ise G3 (%40) olarak eksprese edildi. Grup C (İnf + Ribavirin) 12 hastada (%80) G0, 3 hastada (%20) G2 olarak eksprese edildi. G1 ve G3 seviyesinde ekspresyon saptanmadı (Tablo 10 – Resim-2). Tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ( $p < 0.05$ ).

	<b>G0</b>	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>
<b>Grup A</b> (lamuvidine)	0	0	2	13
<b>Grup B</b> (Adevovir)	0	6	3	6
<b>Grup C</b> (İnf+ribavidin)	12	0	3	0

**Tablo-10:** Gruplardaki STAT2 ekspresyonu

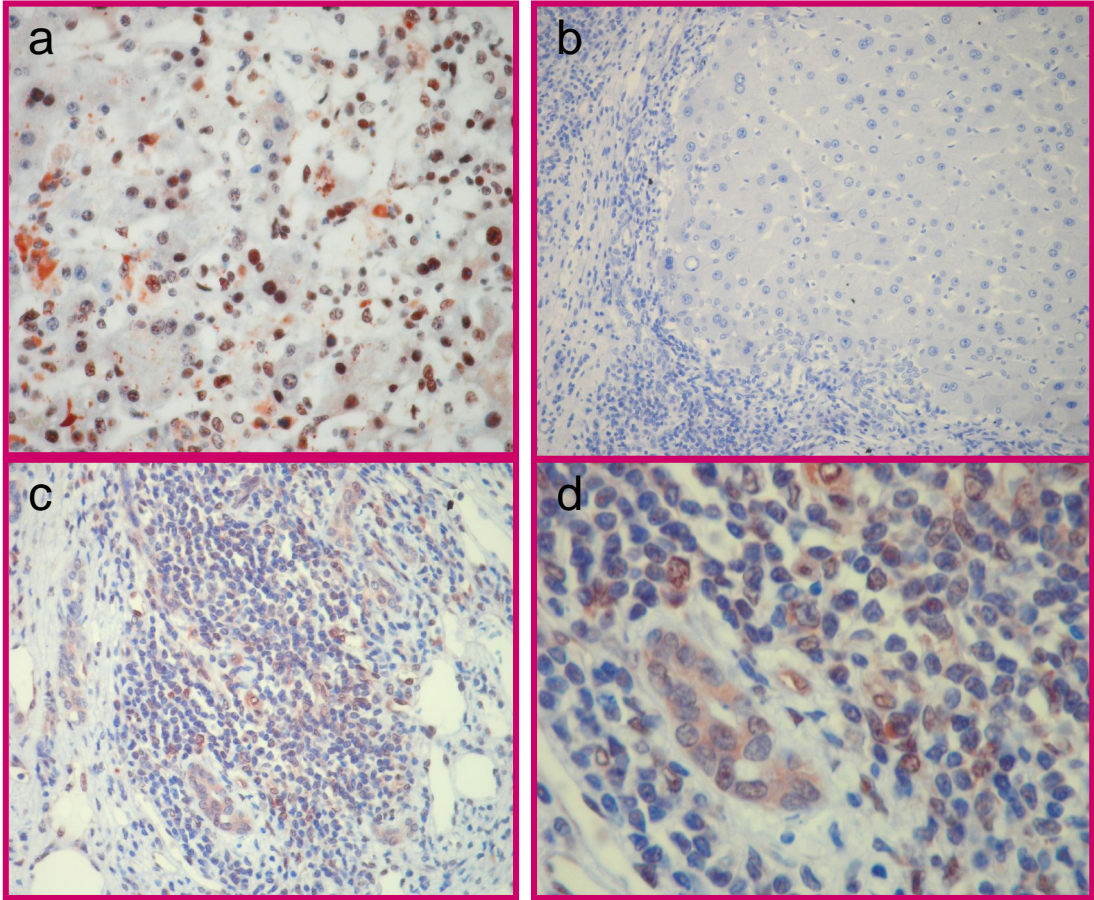


**Resim-2:** Grade 0 (a), Grade 1 (b), Grade 2(c), Grade 3 (d) STAT2 ekspresyonu

STAT-3 ekspresyonu Grup A (Lamivudin) 4 hastada (%26) G2 olarak eksprese edildi. 11 hastada (%74) ise G3 eksprese edildi. G0 ve G1 seviyesinde ekspresyon izlenmedi. Grup B (Adefovir) 14 hastada (%93) G0, 1 hastada (%7) ise G1 olarak eksprese edildi. G2 ve G3 seviyesinde ekspresyon saptanmadı. Grup C (inf + Ribavirin) 12 hastada (%80) G0, 1 hastada (%5) G1, 3 hastada G2 (%15) seviyesinde ekspresyon izlendi. G3 seviyesinde ekspresyon saptanmadı(Tablo 11 – Resim-3). Ek olarak hepatositler ve lenfositlerde de STAT3 ekspresyonu saptandı.İstatiksel olarak STAT3 ekspresyonu açısından Grup A ve diğer gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı( $p<0.05$ ).

	<b>G0</b>	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>
<b>Grup A</b> (lamuvidine)	0	0	4	11
<b>Grup B</b> (adevovir)	14	1	0	0
<b>Grup C</b> (İnf+ribavidin)	12	1	3	0

**Tablo-11:** Gruplardaki STAT3 ekspresyonu



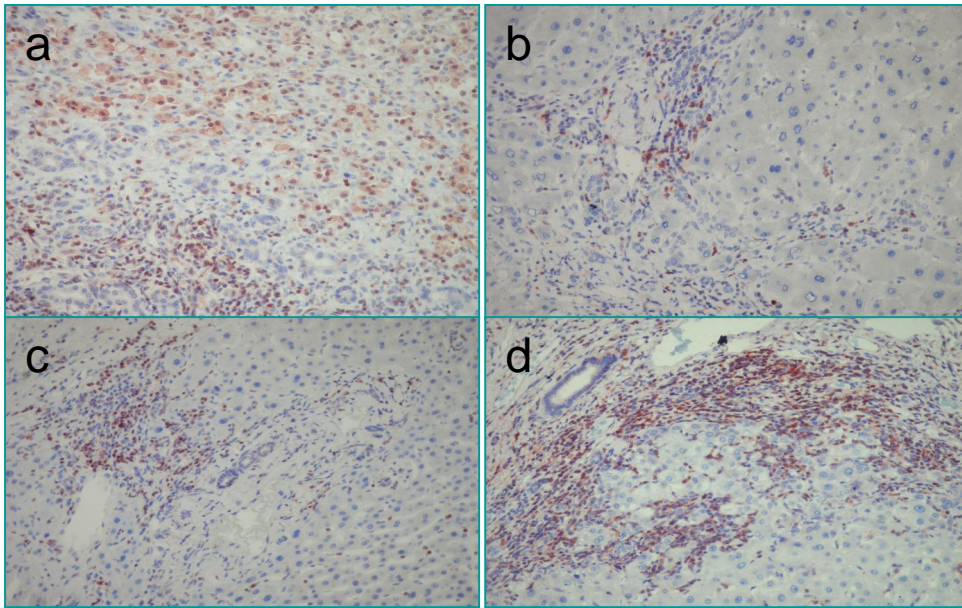
**Resim-3:** Lamuvidin grubunda Grade 3 STAT3 ekspresyonu (a), STAT3ekspresyonu hepatositler dışında lenfositlerde de saptandı. Lenfositlerde STAT3 ekspresyonu hepatositlerdeki STAT3 ekspresyonu ile korele idi.



STAT-5a ekspresyonu Grup A (Lamivudin) 13 hastada (%86) G0 olarak eksprese edildi. 2 hastada (%14) ise G1 olarak eksprese edildi. G2 ve G3 seviyesinde ekspresyon izlenmedi. Grup B (Adefovir) 5 hastada (%33) G0, 6 hastada (%40) ise G1, 4 hastada (%17) olarak eksprese edildi. G3 seviyesinde ekspresyon saptanmadı. Grup C (İnf + Ribavirin) 2 hastada (%13) G0, 1 hastada (%7) G1, 3 hastada G2 (%20), 9 hastada (%60) ise G3 seviyesinde ekspresyon izlendi(Tablo 12 – Resim-4). İstatiksel olarak Grup C’ da STAT 5a ekspresyonu diğer gruplara oranla daha anlamlı olarak artmış bulundu. Hepatosit ve lenfositler STAT 5 eksprese etti ve STAT5 ile boyanan lenfosit sayısı yine Grup C de en yüksek düzeyde idi.

	<b>G0</b>	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>
<b>GrupA</b> (lamuvidine)	13	2	0	0
<b>Grup B</b> (adevovir)	5	6	4	0
<b>Grup C</b> (İnf+ribavidin)	2	1	3	9

**Tablo-12:** Gruplardaki STAT5a ekspresyonu

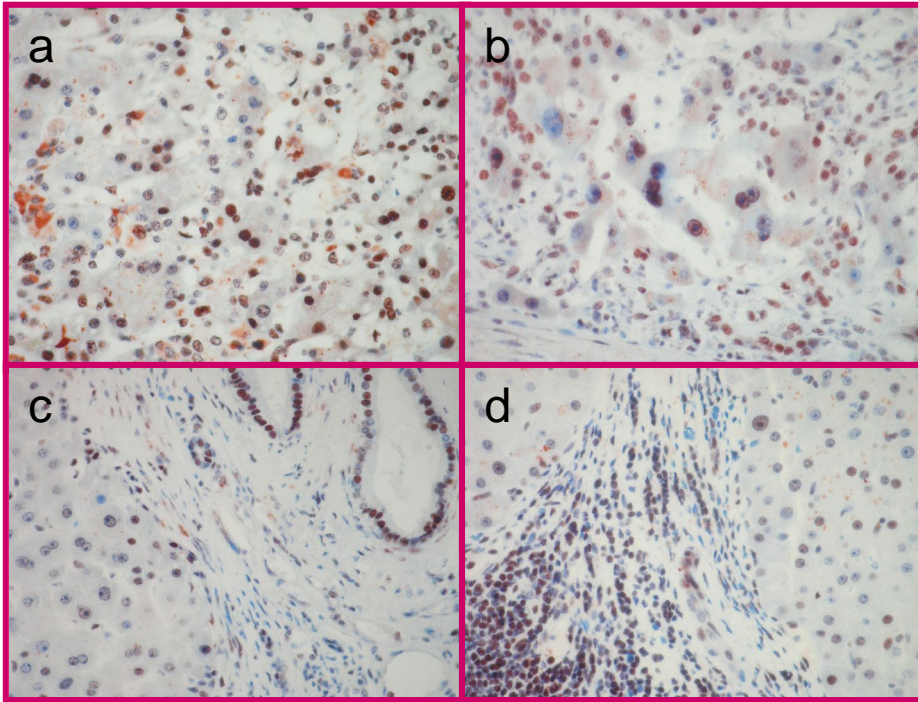


**Resim-4:** STAT5a- Grup C (İnf+ribavidin) ‘de grade 3 STAT5a ekspresyonu (a). STAT5a’ da da lenfositlerde boyanma mevcut olup (b) grup A, (c) grup B, (d) grup C’ de lenfositlerde STAT5a ekspresyonu

STAT-5b ekspresyonu Grup A (Lamivudin) 2 hastada (%14) G1, 8 hastada (%53) G2, 5 hastada (%33) ise G3 olarak eksprese edildi. G0 seviyesinde ekspresyon izlenmedi. Grup B (Adefovir) 2 hastada (%14) G1, 7 hastada (%46) ise G2, 6 hastada (%40) G3 olarak eksprese edildi. G0 seviyesinde ekspresyon saptanmadı. Grup C (inf + Ribavirin) 3 hastada (%20) G1, 8 hastada (%53) G2, 4 hastada (%27) ise G3 seviyesinde ekspresyon izlendi. G0 seviyesinde ekspresyon izlenmedi(Tablo 13 – Resim-5). İstatiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı( $p>0.05$ ). STAT 5b ile hepatositler dışında safra yolu epitelinde ve lenfositlerde de nükleer boyanma saptandı.

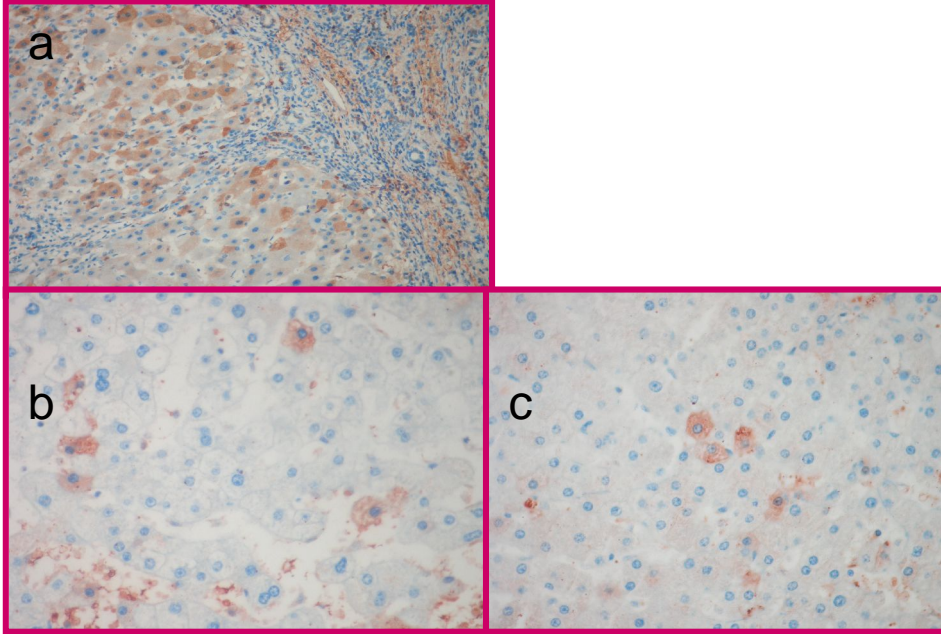
	G0	G1	G2	G3
<b>Grup A</b> (lamuvidine)	0	2	8	5
<b>Grup B</b> (adevovir)	0	2	7	6
<b>Grup C</b> (İnf+ribavidin)	0	3	8	4

**Tablo-13:** Gruplardaki STAT5b ekspresyonu

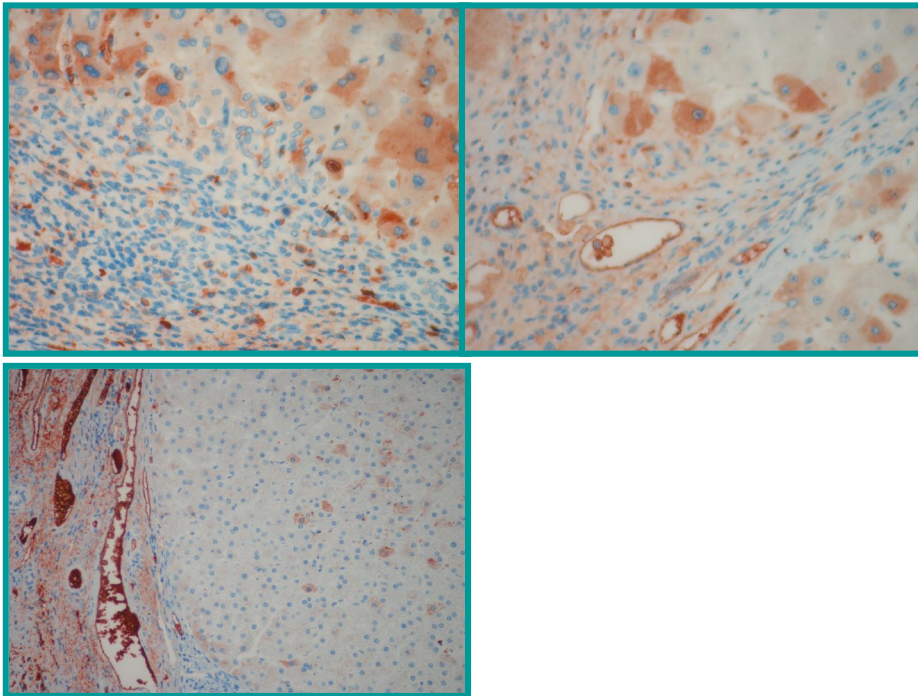


**Resim-5:** STAT5b' de hepatositlerde nükleer boyanma yanı sıra lenfositler ve safra yolu epitel hücrelerinde de nükleer boyanma saptandı.

IL-6 ve IL-10 ekspresyonu hepatositlerde sitoplazmada ve bazı lenfositlerde saptandı. IL6 ekspresyonu lamuvidin grubunda Grade 3 diğer iki grupta Grade 1 (Resim-6), IL-10 ise Lamuvidin ve adefovir gruplarında grade 2, interferon grubunda grade 1 olarak değerlendirildi (Resim-7).



**Resim-6:** IL-6 ekspresyonu hepatositlerde sitoplazmada mevcut olup grup A (Lamuvidin)'de en yoğun olarak saptandı (a), grup B (b) ve C (c) arasında benzer yoğunlukta izlendi.



**Resim-7:** IL-10 ekspresyonu hepatosit, lenfosit ve damar endotel hücrelerinde saptandı. Grup A (a) ve B (b)'de grade 2, grup C (c)'de grade 1 olarak değerlendirildi.



## 5-TARTIŞMA

Karaciğer sirozu artan bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Genel olarak KC sirozunun sebepleri; HBV, HCV, alkol kullanımı, non-alkolik steatohepatitis ve herediter metabolik defektlerdir(103). Türkiyede terminal evre KC hastalıklarının ana sebebi HBV'dir. Tüm dünyada 350 milyondan fazla kişinin kronik olarak HBV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Günümüzde HBV tedavisi için tedavi stratejileri IFN-alfa, nukleozit analogları lamivudin ve adevoifiri kapsamaktadır(104). Buna rağmen IFN-alfa ile tedavi edilen hastaların sadece küçük bir grubu uzun süre virustan eradike edilmektedir. Özellikle virus yükü fazla olan hastalar IFN tedavisine seyrek olarak cevap vermektedir. Öte yandan lamivudin ile tedavi, yüksek viral rezistans ve tedaviden sonra yüksek relaps oranına sahiptir. Hem viral rezistans gelişmesi hem de tedavi sonrası relaps sıklıkla fatal seyredabilen hepatik yetmezlikle ilişkilidir. Bu yüzden bu hastalığın tedavisinde yeni stratejilere ihtiyaç vardır.

IL-10 elevasyonu, viral hepatitte hepatositte IFN alfa tedavisinin başarısızlığına katkıda bulunan, STAT 1 ile aktive olan IFN-alfa-beta inhibisyonuna sebep olduğu bulunmuştur. Viral hepatitin IFN alfa-beta tedavisinde, hedeflenen hepatosit ile JAK-STAT sinyal yolunun aktivasyonu ve immun sistemin modüle edildiğine inanılmaktadır.

JAK aktivitesi IFN nin HBV'ye karşı antiviral etkisi için gereklidir, tersine phosphatidylinositol 3-kinase ve nücleer faktör kappa B aktivitesi ihmal edilebilir. STAT-1 protein tip 1 ve 2 interferonun siyal yolunda temel rol oynar (105).

STAT-3 ve NF-KB üyeleri, fonksiyonları tümör büyümesinden proliferasyonuna, DNA replikasyonu, tamir, hücre ölümü ve kanser gelişmesine kadar geniş yelpazededir. Broomberg ve arkadaşlarının çalışmasında STAT 3 bir onkogen

olarak gösterilmiştir(106). HBx temel olarak EGF veya IL-6 gibi sitokinlerce normal olarak aktive edilen bir transkripsiyon faktor olan STAT-3 ile aktive olur (107).

KC de STAT 3 başlıca IL-6 ile aktive olur. IL-10'nun da STAT 3'ü aktive ettiği raporlanmıştır. IL-6 ile aktive olan STAT 3, hepatosit korunması, KC regenerasyonu ve glukoz homeostazisi aracılığıyla çeşitli anti-apoptotik, mitojenik proteinler, glukoz homeostazisi ve yağ metabolizmasında önemli rol oynar. Kronik KC patolojilerinde IL-6 nin geniş protektif rolü vardır. Çalışmalar STAT3 aktivasyonunda defektin, bozulmuş KC regenerasyonu ve kronik KC hastalıkları ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Akut ve kronik hepatitte sitokin mediated (aracılı) STAT 3 aktivasyonunu rolü HBV enfeksiyonunda anlamlıdır; çünkü bu aktiviteler KC hastalıklarını başlamasını sınırlandırır(107).

Multifonksiyonel sitokin IL-6, hepatositleri serum amiloid A, CRP, complement C3, fibrinojen ve makroglobulin gibi çeşitli akut faz proteinlerinin üretimi için stimüle eder. Ayrıca karaciğer hasarlanmasına yanıt olarak karaciğer rejenerasyonu ve hasarlanmaya karşı korunmada hepatosit bölünmesini stimüle eder.

Hemapoetik, nöral, immün ve hepatik sistemdeki çeşitli sellüler fonksiyonlar vurgulanmıştır. KC de IL-6 çeşitli akut faz proteinlerini (amiloid A, CRP, Comp C3, fibrinogen ve makroglobulin) salınması için stimüle eder.

IL-6 KC travmasına karşı regenerasyonda ve korunmada önemli rol oynar. KC regenerasyonu sırasında, kupffer hücrelerinden salınan IL-6, gp80 olarak bilinen, spesifik reseptör zincirine bağlanarak hepatosit hücre membranı ile etkileşim içine girer. IL-6 aracılı STAT3 aktivasyonu direkt olarak hücre siklusu progresyonu yolu ile hepatosit regenerasyonuna katkıda bulunur(erken genlerin: AP-1, c-myc, cyclin D1 ve antiapoptotik genlerin: FLIP, Bcl-2, Bcl-xL upregulasyonu ile).

STAT3 aktivasyonunun KC regenerasyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir, tersine STAT 1 aktivasyonu Tx sonrası KC tamirini geciktirir. Özellikle immünolojik defektler, anormal olarak STAT1 ve belki STAT3 aktivasyonunun sonucudur. Fibrozis gelişmesi STAT3 DNA bağlayıcı aktivitenin sürekli olarak azalması ile karakterizedir(108).

HCV de azalmış STAT3 aktivitesi azalmış hepatosit proliferasyonu ve hücre hasarı mediatörü olarak bilinen infiltratif inflamatuvar hücrelerde pozitif antiapoptotik dengenin azalması ile korelasyon gösterir(109,110). Karaciğer biyopsilerinin analizi HCV'nin kronik karaciğer hastalığında kronikleşme süresi ile STAT 1, 2, 5'in overekspresyonunun ilişkisini göstermiştir(110). STAT5 ve STAT3'ün inflamatuvar

hücrelerdeki ekspresyonu, KC hasarı ile inflamasyonun ilişkisini göstermektedir. Bizim çalışmamızda, daha önceki yapılan çalışmalarla korele olarak lenfositlerde STAT3, STAT5a ve STAT5b ekspresyonu mevcuttu. Grup C’de STAT 5a ile boyanan lenfosit sayısı en fazla iken, STAT 3 ile boyanan lenfosit sayısı en düşüktü.

Çalışmalar göstermektedir ki, IL-6 G0/G1 fazında hücre siklusu progresyonunu inhibe eder, tersine invivo olarak IL-6 hepatosit çalışma ve proliferasyonunda rol alır. HCC de gözlenen bu proliferasyon inhibisyonu, cdk2/cdk4 aktivitesinin ve p21waf1/cip1 ekspresyonunun IL-6-STAT3 bağımlı regülasyonuna bağımlı olarak oluşur. (111)

	<b>Lamivudin</b>	<b>Adefovir</b>	<b>INF/INF+R</b>
<b>STAT1</b>	↑	↑	↑
<b>STAT2</b>	↑↑↑	↑↑	↑
<b>STAT3</b>	↑↑↑	↑	↑
<b>STAT5a</b>	↑	↑↑	↑↑↑
<b>STAT5b</b>	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
<b>IL-6</b>	↑↑↑	↑	↑
<b>IL-10</b>	↑↑	↑↑	↑

**Tablo-14:** Gruplardaki STAT 3 ve IL-6 ekspresyonu

Bizim çalışmamızda yüksek MELD skorlu sirotik KC’li hastalarda, hepatosit regenerasyonu ve metabolizması üzerinde en iyi etki yüksek STAT 3, IL-6 ekspresyonu ve düşük STAT 1 ekspresyonu ile Lamivudin kullanan hastalarda görüldü (Tablo14). Biz önceki çalışmamızda nükleozit analog Lamivudin veya Adefovir alan ratlarda parsiyel hepatektomiye bağlı KC’in hepatosit regenerasyon indeksini TGF alfa ve Ki67 ile araştırmış ve Lamivudin alan grupta kıyasla Adefovir alan grupta hepatosit proliferasyonu daha fazla olarak bulmuştuk(112). Bu sonuç STAT ve IL’nin sirotik karaciğerde karaciğer regenerasyonu üzerindeki lamivudinin olumlu etkisi ile korele değildi. Bu farklı sonuçların tedavi süresi veya KC’in çalışma yapıldığı zamanla statüsünden kaynaklanmış olabileceği düşünülebilir. Önceki çalışmamızda parsiyel hepatektomi yapılan sağlıklı ratlara ilaç verilmişti. Şimdiki çalışmada ise ilaç sirotik KC’e verilmiş ve bu sonuçların farklı çıkmasının buna bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Lamivudin belki de kronik hasarlı KC de daha efektif olmaktadır, ancak bu bulguyu desteklemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

STAT 1 antiviral defans, inflamasyon ve KC injurisinde anahtar rol oynar. Başlıca IFN-alfa/beta ve gama ile aktive edilir. IFN-alfa/B STAT1,2,3 ve 5a/b'i primer olarak hepatosit ve hepatoma hücrelerinde aktive eder. IL-10 elevasyonunun, viral hepatitte hepatositte IFN alfa tedavisinin başarısızlığına katkıda bulunan, karaciğerde STAT 1 ile aktive olan IFN-alfa-beta inhibisyonuna sebep olduğu bulunmuştur. Viral hepatitin IFN alfa-beta tedavisinde, hedeflenen hepatosit regenerasyonu ve immün sistem modülasyonun JAK STAT sinyal yolu aktivasyonu aracılığıyla olduğuna inanılmaktadır.

	<b>Lamivudin</b>	<b>Adevofir</b>	<b>INF/INF+R</b>
<b>STAT1</b>	↑	↑	↑
<b>STAT2</b>	↑↑↑	↑↑	↑
<b>STAT3</b>	↑↑↑	↑	↑
<b>STAT5a</b>	↑	↑↑	↑↑↑
<b>STAT5b</b>	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
<b>IL-6</b>	↑↑↑	↑	↑
<b>IL-10</b>	↑↑	↑↑	↑

**Tablo-15:**Gruplardaki STAT1 ve IL-10 ekspresyonu

Yüksek IL 10 ve düşük STAT 1 bozulmuş antiviral defans sistem ile ilişkilendirildi, bu noktadan bakıldığında çalışmamızda hiçbir medikasyon sistemi pozitif etki göstermedi(Tablo-15).

KC'de STAT 5 temel olarak hepatik genlerin ekspresyonunu büyük oranda regüle eden büyüme hormonu tarafından aktive edilir. Bu genler KC de metabolizma, büyüme ve diferansiyasyon için temeldir. STAT5a; meme dokusu, meme büyüme faktöründe yaygın STAT 5 proteindir. STAT 5b kas ve KC de daha siliktir(113). STAT 5 ve özellikle STAT5b T hücre regülasyonunun aktivasyonunda rol oynar(113). STAT5b defektleri sadece bozulmuş büyüme ile karakterize değildir, bunlar aynı zamanda immünolojik disfonksiyonu olanlarda da gösterilmiştir.

STAT5 temel olarak sellüler fonksiyonların modülatörüdür ve birçok hücre kaybında, devam eden apoptozun yerine adaptasyon için görünür. STAT proteinlerinin

yokluğunda, ailenin diğer üyeleri, reseptör bağlanma bölgesine bağlanabilir. Hepatositten STAT 5 delesyonu, hem STAT1 hemde STAT 3 un aberran aktivasyonu ile sonuçlanır(108,113). Hastalarda STAT5b kaybında, STAT1 ve STAT3'ün GH ve PRL tarafından aberran aktivasyon ile sonuçlandığı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda tüm gruplardaki STAT1 kaybı, STAT5b nin aberran aktivasyonu ile ters olarak bulunmuştur. STAT 3 kaybında, IFN ve Adefovir'in tersine Lamivudin ile STAT3'ün aktive olduğu ve farklılık gösterdiği bulunmuştur. Bu sonuç, Lamivudinin etkisini STAT3'ün artmış IL6 tarafından aktivasyonunu destekler niteliktedir.

	<b>Lamivudin</b>	<b>Adevofir</b>	<b>INF/INF+R</b>
<b>STAT1</b>	↑	↑	↑
<b>STAT2</b>	↑↑↑	↑↑	↑
<b>STAT3</b>	↑↑↑	↑	↑
<b>STAT5a</b>	↑	↑↑	↑↑↑
<b>STAT5b</b>	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
<b>IL-6</b>	↑↑↑	↑	↑
<b>IL-10</b>	↑↑	↑↑	↑

**Tablo-16:**STAT5a-STAT5b nin STAT1 ve STAT3 başta olmak üzere diğer STAT'lar ve Interlökinler ile ilişkisi

STAT1 inhibisyonu ve belki de STAT5'in aberran aktivasyonu tüm gruplardaki sirozla son bulan tedavi başarısızlığında önemli rol oynar görünmektedir.(Tablo-16)

## 6-SONUÇLAR

Kronik viral hepatitler özellikle HBV enfeksiyonları ülkemizde sirozla sonuçlanan karaciğer yetmezliğinin en önemli sebebidir. Halen tek tedavisi bu terminal dönemde karaciğer transplantasyonudur. Kadavra sıkıntısı nedeni ile canlı vericili karaciğer nakilleri ile transplantasyon sayısı arttırılmaya çalışılmakla beraber halen binlerce insan bu hastalıktan hayatını kaybetmektedir. Viral hepatit saptandıktan sonra çeşitli medikal tedavilerle virüs eradike edilmeye, hastalığın seyri yavaşlatılmaya çalışılmaktadır. İnterferon, adefovir ve lamivudin bu amaçla kullanılan ilaçlardır.

Biz çalışmamızda transplantasyon için total hepatektomili hastaların sirotik karaciğerlerinde STAT ve interlökin ekspresyonlarını değerlendirirken olguları almış oldukları ilaç tedavilerine göre gruplandırdık. STAT ve IL'ler karaciğerde hücre sel fonksiyonlarda önemli roller oynayan maddelerdir, ilaçların etki mekanizmasında da rol aldıkları bilinmektedir. Çalışmamızda farklı tedavi almış hastaların karaciğerlerindeki STAT ve IL ekspresyonlarındaki değişiklikleri ve bunları canlı vericili karaciğer transplantasyonu sonrası regenerasyon ve karaciğerin seyri üzerine olası etkilerini değerlendirmeyi amaçlamıştık. Tüm hastalarda STAT5'in artmış sunumu ve STAT1'deki azalma bu ilaçların sirozla sonuçlanan süreçte bu hastalarda tedavide başarılı olamamış olmaları ile ilişkili olduklarını düşündürmektedir. Yine antiviral defans sistemi üzerindeki etkileri ile IL-6 ve STAT1 sonuçları hiçbir ilacın etkili olmadığını, birbirlerine üstünlüğü olmadığını destekledi.

Daha önceki çalışmalarda hepatosit regenerasyonu ve metabolizmasında en iyi etki yüksek STAT 3, IL-6 ekspresyonu ve düşük STAT 1 ekspresyonu ile ilişkili bulunmuş olup bizim çalışmada lamivudin bu açıdan en etkili olarak bulundu. Daha önceki sağlıklı ratlarda yapılan çalışmamızda adefoviri lamivudinden regenerasyonda

daha etkili olarak bulmamız sirotik zeminde farklı etkiye sahip olabileceklerini düşündürmüştür. Bu konuda yeni çalışmaların yapılması gerekli olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızdaki rejenerasyon ile ilgili sonuçların radyolojik ölçümler ve diğer regeneratif belirleyiciler ile desteklenmesi planlanmıştır.

## 7.ÖZET

JAK-STAT (janus kinase- signal transducers and activators of transcription ) 50'den fazla sitokin ya da büyüme faktörü ile aktive olan çeşitli hücrel fonksiyonlarda önemli rol oynayan sinyal yoludur. JAK'lar reseptör ilişkili tirozinaz kinaz olup bunlar STAT'ları aktive eder. STAT'lar karaciğerde antiviral defans, karaciğerde hasara karşı koruyucu etki, karaciğer regenerasyonu, iskemi perfüzyon hasarının inhibisyonunda kritik rol oynarlar. Karaciğerde, IL-6 hepatositleri çeşitli akut faz reaktanlarını yapması için uyarır, ek olarak IL-6 karaciğer rejenerasyonunda önemli rol alır ve karaciğer hasarına karşı korur. IL-6 özellikle STAT3 aktivasyonunu indüklemektedir. IL-10'da STAT'ların aktivasyonunda rol oynamaktadır.

Biz çalışmamızda 2007 yılında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi'nde HBV ve HCV'ye bağlı siroz nedeni ile karaciğer transplantasyonu yapılan 45 olguyu çalışmamıza dahil ettik. Hastalar Tx öncesi kullandıkları ilaçlara bağlı olarak 3 gruba ayrılmıştır (n=15). Grup A Lamuvidin, Grup B Adefovifir, Grup C İnterferon veya interferon+ ribavirin tedavisi almıştır.

Hepatektomi materyaline ait dokulara immunohistokimyasal olarak STAT 1,2,3,5,5a,5b,IL-6 ve IL-10 uygulanmıştır. Hepatositler, safra yolu epiteli, lenfositler, portal alandaki makrofajlar, Kupffer hücreleri ve stromadaki fibroblast, endotel boyanmaları incelenmiştir. STAT 2, 3 ve IL-6 ekspresyonları Lamivudin alan grupta hepatositlerde anlamlı olarak fazla bulunmuştur. STAT 2 için Adefovifir kullanan hastalarla interferon kullanan hastalar karşılaştırıldığında anlamlı fark mevcut olup, STAT 3 ve IL-6 ekspresyonları arasında bu iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.



STAT 5a ekspresyon yönünden STAT 2 ekspresyonu ile ters ilişki mevcut olup, interferon alan grupta en fazla, lamivudin alan grupta en az STAT 5a ekspresyonu saptanmıştır. STAT 1 ve 5 ekspresyonu tüm gruplarda zayıf olup gruplar arası anlamlı fark yoktur. STAT 5b ekspresyonu tüm gruplarda yüksek derecelerde olup gruplar arası anlamlı fark yoktur. IL-10 ekspresyonu interferon grubunda en az olup, adefovir ve lamivudin grupları arasında anlamlı fark mevcut değildir.

KC Tx'dan sonra bazı hastalarda erken dönem rejeksiyon görülürken bazı hastalarda immün tedavi ihtiyacı minimum olmaktadır. Primer hastalık nüksü de Tx sonrası bir diğer problemdir. STAT'lar karaciğerde antiviral defans, karaciğerde hasara karşı koruyucu etki, karaciğer regenerasyonu, iskemi perfüzyon hasarının inhibisyonu gibi pek çok fonksiyona sahiptir. Farklı ilaç kullanan hastalarda; STAT ve STAT'ların İL ekspresyonu üzerindeki etkisi immünmodulasyonda Tx sonrasında önemli rol oynayabilir. Bu durumun hasta izlemlerinde göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Karaciger Transplantasyonu, STAT, IL-6, IL-10, Lamivudin, Adefovir, Ribavirin, İnterferon

## 8-SUMMARY

Janus kinase- signal transducers and activators of transcription ( JAK-STAT ) signaling pathway, has been implicated in a variety of cellular functions, which is found to be activated by more than 50 cytokines or growth factors JAKs are receptor mediated tirozinaz kinaz which activate STAT. The STAT family plays critical roles in antiviral defense, acue phase response, hepatic injury, repair, inflammation, transformation and hepatitis. In the liver, interleukin-6 stimulates hepatocytes to produce a variety of acute-phase proteins, also plays an important role in liver regeneration and protection against liver injury. IL-6 induces mainly the activity of STAT3. IL-10 also plays a role in the activaty of STAT3 in the liver.

Total hepatectomy materials of the 45 cirrhotic patients undergone to liver transplantation ( LTx) due to chronic HBV or HCV hepatitis in Inonu University Turgut Ozal Medical Center, Malatya are recruited in our study and sorted into 3 groups ( n=15) according to the medication taken prior to LTx. Group A received Lamuvidine, Group B Adeovovir and Group C received either interferon or interferon + ribavidin. STAT 1,2,3,5,5a,5b,Il6, IL10 are worked out immunohistochemically. The staining of the hepatocytes, bile duct epithelium, lymphocytes, macrophages in the portal triad kupffer cells, fibroblast in the stroma. The expression of STAT 2, 3 and IL6 in the hepatocytes are found to be significant in highest group. A compared to that of groups B and C. STAT2 is found to be statistically significant in group B compared to that of group C but there was statistically significence of STAT 3 and IL6 expression between these 2 groups.

There was a reverse relation concerning the STAT 5a and STAT 2 expression where as STAT5A expression was found to be atmost high in who take interferon group

C and least in who take Lamivudin group A. STAT1 and STAT 5 expression were weak in all of the groups. STAT 5b expression was high all of the groups and there was not any significant difference of STAT 5b expression between in these groups. IL 10 expression was lowest in group c and there was no difference between groupA and B.

While, after a LTx some patients pose early rejection, some patients need minimum immunotherapy. Recurrence of the primary disease after LTx is another problem. In the Liver STATs have many functions such as antiviral defence, liver regeneration, inhibition of the ischemi-reperfusion injury. STAT and its effect on IL expression in patients, taking different medication may play a pivotal role in the immunomodulation after LTx. These must be taken into consideration in the patient follow-up.

**Key Words:** Liver Transplantation, STATs, IL-6, IL-10, Lamivudin, Adefovir, Ribavirin, Interferon

## KAYNAKLAR

- 1-Curry MP, Chopra S.Acute viral hepatitis. İn: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases, 6th ed, Churchill Livingstone, Philadelphia; 2005:1426-41.
- 2-Gao B.,Cellüler & Moleküler İmmünology;Cytokines,STAT,s and Liver Disease,2005;Volume 2:92-100
- 3-Sheila Sherlock, Diseases of The Liver&Biliary System, Eighth Edition 1989; Blackwel Scientific Publications
- 4-Kayali H.(1989): Ozel Histoloji, İst.Üniv.Cer.Tıp Fak. Yayınları
- 5-Kelley, O.Robert. (1993): Temel Histoloji, Barış Kitabevi, İstanbul
- 6-Bloom W.Fawcet D.W.Atext Book of Histology. Eleventh Edition.(1986):W.B. Saunders Comp.Philadelphia
- 7-Kıyan M. Hepatit B Virusu. Viral Hepatit. Tekeli E, Balık İ(Editörler). İstanbul, Viral Hepatitle Savaşım Derneği yayınları, 2003:86-120.
- 8- Yenen OŞ. Viral Hepatitler. Enfeksiyon Hastalıkları. Topçu AW (Editör). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 1996:664-690.
- 9-Balık İ.Hepatit B Epidemiyolojisi. 2. Viral Hepatit Sempozyumu Kitabı. Ankara, Nobel Tıp Kitabevi, 1994:91-101.
- 10-Tabak F. Viral Hepatitlerin Epidemiyolojisi. Günümüzde Virüs Hepatitleri. İstanbul1996:21-30
- 11-Taşyaran M.HBV İnfeksiyonu Epidemiyolojisi. Viral Hepatit. Tekeli E, Balık İ(Editörler). İstanbul, Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayınları, 2003:121-128

- 12-Yenen OŞ. Hepatit C virusu. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, (ed'ler). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 2. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri Yayını, İstanbul 2002, ss 1377-400.
- 13- Penin F, Dubuisson J, Rey FA, et al. Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology* 2004;39:5-19.
- 14- Thomson BJ, Finch RG. Hepatitis C virus infection. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:86-94.
- 15- Pearlman BL. Hepatitis C infection: a clinical review. *South Med J* 2004; 97:365-73.
- 16- Sünbül M. HCV infeksiyonunun epidemiyolojisi ve korunma. Tabak F, Balık İ, Tekeli E, ed'ler. *Viral hepatit 2007. Birinci baskı, Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını. İstanbul 2006, ss 208-19.*
- 17- Simmonds P. Viral heterogeneity of the hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999; 31:(suppl 1): 54-60
- 18- Zein NN. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 223-35.
- 19- Durmaz R. HCV mutasyonları. Tabak F, Balık İ, Tekeli E, (ed'ler). *Viral hepatit 2005. Birinci baskı. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, İstanbul 2005, ss 170-4.*
- 20- Harrison's Principles of Internal Medicine 16th Edition 2005; 1858-9.
- 21- Memik F, Dolar E. Karaciğer Sirozu: Klinik Gastroenteroloji Nobel & Güneş Tıp Kitabevleri 2005; 626-33
- 22- Ökten A, Mungan Z, Çakaloğlu Y, Karaciğer sirozu: Gastroenterohepatoloji Nobel Tıp Kitapevi 2001; 449-50
- 23- Ökten A. Türkiye'de karaciğer sirozunun etyolojisi. *Hepatolojide güncel gelişmeler sempozyumu kitabı, 1998; 67*
- 24- Gür G. Karaciğer Transplantasyonu. İn: Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ, Gastroenteroloji 1. basım. *Türk Gastroenteroloji Vakfı Eylül 2002;672-3*
- 25- Forsberg, A, Backman, L., Möller, A., "Experiencing Liver Transplantation: A Phenomenological Approach" *Journal of Advanced Nursing*, 2000; August, Vol. 32, Issue 2.
- 26- Haberal, m., "Transplantasyon ve Sorunları", Türkiye Organ Nakli Derneği Birinci Bilimsel Kongresi, Haberal Eğitim Vakfı, 1993, Ankara.
- 27- Philips, J.W., Sands, K.J., Marec, J.F., "Medical Surgical Nursing Concept and Clinical Practise, Sixth Edition, mosby Company, 1999, USA.

- 28- Penko, M., E. At all. "An Overview of Liver Transplantation", American Association of Critical-Care Nurses, 1999; Volume:10, Issue:2, May page:176-184
- 29- Aksoy, G. "Trasnsplantasyon Hemşireliği", Hemşirelik Bülteni, 1993, cilt:7, Sayı:28, Shf: 18-21.
- 30- Karademir, S., Terzi, C.(Ed), Taouli, J., Russel, C., Devit, P., Ingham, C., "Organ Nakli", Problem Dayalı Öğrenim Yaklaşımı ile Temel Cerrahi Bilimler, Dokuz Eylül Yayınları, 2002, İzmir.
- 31- Lai CL, Chein RN, Leung NWY, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, ay all. A one-year trial of lamuvidine for chronic hepatitis B. N Engl J Med 1998;339:61-68.
- 32- Schiff E, Karayalçın S, Grimm I, Perrillo R, Dienstag J, Husa P, Schalm S, at all. A placebo controlled study of lamuvidine and interferon alpha 2b in patients with chronic hepatitis B who previously failed interferon therapy (Abstract). Hepatology 1998; 28(suppl):388A.
- 33- Heathcote J, Schalm SW, Ciancara J, Farrell G, Sherman M, Willems B, Dhillon A, at all. Lamuvidine and intron A combination treatment in patients with chronic hepatitis B infection(Abstract). J Hepatol 1998;28:43.
- 34- Perrillo RP, Rakela J, Dienstag J, Levy G, Martin P, Wright T, Caldwell S, at all. Multicenter study of lamuvidine therapy for hepatitis B after liver transplantation. Hepatology 1999;29:1581-1586.
- 35- Atkins M, Hunt CM, Gray F, Sanathanan L, Woessner M, Lai CL, Duesheiko G, at all Clinical significance of YMDD mutatnt hepatitis B virus in large cohort of lamuvidine-treated hepatitis B patients(Abstract). Hepatology 1998;28(suppl):319A.
- 36- Liaw YF, Lai CL, Leung NWY, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, at all. Two year lamuvidine therapy in chronşc hepatitis B infection: result of a placebo-controlled multicentre study in Asia (Abstract). Gastroenterology 1998;114(Suppl):1289.
- 37- Leung NWY, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, Wu PC, at all. Three year lamuvidine therapy in chronic HBV (Abstract). J Hepatology 1999;30:59.
- 38- Perillo R, Hann HW, Mutimer D, Willems B, Adefovir dipivoksil added to ongoing lamuvidine in chronic Hepatitis B with YMDD mutant Hepatitis B virus. Gastroenerology. 2004 Jan;126(1):81-90.
- 39- Maynard M, Parvaz P, Durantel S. Sustained HBs seroconversion during lamuvidine and adefovir dipivoksil combination therapy for lamuvidine failure. J Hepatol. 2005 Feb;42(2):279-81.

- 40- Peters MG, Singer G, Howard T, Jacobsmeyer S, Xiong X, Gibbs CS, et al. Fulminant hepatic failure resulting from lamivudine-resistant hepatitis B virus in a renal transplant recipient: durable response after orthotopic liver transplantation on adefovir dipivoxil and hepatitis B immunoglobulin, *Transplantation* 1999;68:1912-1914.
- 41- Peters MG, Singer G, Howard T, Jacobsmeyer S, Xiong X, Gibbs CS, et al. Adefovir dipivoxil for treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants. *Hepatology* 2000;32:129-134.
- 42- Marzano A, Cianco A, Salizzoni M, Rizetto M, Negro F. Hepatitis B virus subtypes and lamivudine resistance. *Lancet* 2001.
- 43- Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terault N, Colombo M, et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology* 2003;38:1419-1427.
- 44- Perillo R, Hann HW, Mutimer D, Willems B, Leung N, Lee WM, et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2004;126:81-90.
- 45- Witkoswski JT, Robins RK, Sidwell RW, Simon LN. Design, synthesis and broad spectrum antiviral activity of 1- $\beta$ -D-Ribofuranosyl-1, 2,4-triazole-3-carboxamide and related nucleosides. *J Med Chem*, 1972;15: 1150–1154.
- 46- Sidwell RW, Huffman JH, Khare GP, Allen LB, Witkowski JT, Robins RK. Broad spectrum antiviral activity of Virazole: 1- $\beta$ -D-ribofuranosyl-1, 2,4-triazole-3-carboxamide. *Science*, 1972;177: 705–706.
- 47- Allen LB. Review of in vivo efficacy of ribavirin. In: Smith R. A. and Kirkpatrick W. (eds.), *Ribavirin: A Broad Spectrum Antiviral Agent*, London, Academic Press, 1980: 43–58.
48. World Health Organization. Hepatitis C – global prevalence (update). *World Health Org Weekly Epidemio. Rec*, 2000;75: 18–19.
49. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology*, 2002;36: S21-S29.
50. Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Optimal therapy of hepatitis C. *Hepatology*, 2002; 36: 121-127.
51. Poynard T, Marcellin P, Lee S, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J. Randomised trial of interferon- $\alpha$ -2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon- $\alpha$ -2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT) Lancet*, 1998;352:1426-1432.

52. Di Bisceglie AM, Conjeevaram HS, Fried MW, Sallie R, Park Y, Yurdaydin C, Swain M, Kleiner DE, Mahaney K, Hoofnagle JH. Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*, 1995;123: 897–903.
53. McHutchison J, Gordon S, Schiff E, Shiffman M, Lee W, Rustgi VK, Goodman ZD, Ling MH, Cort S, Albrecht JK. Interferon  $\alpha$ -2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *New Engl J Med*, 1998;339:1485-1492.
54. Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature*, 2005;436: 967–972.
55. National Institutes of Health. Consensus Statement on Management of Hepatitis C. *NIH Consensus State Sci Statements*, 2002;19:1–46.
56. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon  $\alpha$ -2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*, 2002; 347: 975–982.
57. Tan SL, Pause A, Shi Y, Sonenberg N. Hepatitis C therapeutics: Current status and emerging strategies. *Nat Rev Drug Discov*, 2002; 1: 867–881.
58. De Francesco R, Migliaccio G. Challenges and successes in developing new therapies for hepatitis C. *Nature*, 2005; 436: 953–960.
59. Lau JY, Tam RC, Liang TJ, Hong Z. Mechanism of action of ribavirin in the combination treatment of chronic HCV infection. *Hepatology*, 2002; 35: 1002–1009.
60. Parker WB. Metabolism and antiviral activity of ribavirin. *Virus Res*, 2005;107: 165–171.
61. Glue P. The clinical pharmacology of ribavirin. *Semin Liver Dis*, 1999;19:17-24.
62. Dixit NM, Layden-Almer JE, Layden TJ, Perelson AS. Modelling how ribavirin improves interferon response rates in hepatitis C virus infection. *Nature*, 2004;432: 922–924.
63. Neumann AU, Lam NP, Dahari H, Gretch DR, Wiley TE, Layden TJ, Perelson AS. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon- $\alpha$  therapy. *Science*, 1998;282: 103–107.



64. Lau DT, Kleiner DE, Ghany MG, Park Y, Schmid P, Hoofnagle JH. 10-Year follow-up after interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology*, 1998;28: 1121–1127.
65. Smith RA. Mechanisms of action of ribavirin. In: Smith R. A. and Kirkpatrick W. (eds.), *Ribavirin: A Broad Spectrum Antiviral Agent*, London, Academic Press, 1980: 99–118.
- 66-ISAAC, A and LINDENMANN, J. 1957. Virus interference ;The interferon. *Proceedings of Royal Society London Biological Sciences*, 147:258-267
- 67-BARON, S., COPENHAVER, D. H., DIANZANI, F., FLEUISHMANN, W. R, HUGES, T. K., KLIMPEL, G. R., NIELSE, D. W., STANTON, G. J. And TYRING, S.K.1992. *Interferons. Principles and medical implications*, 212-213. Lippincott Edition p. 423. New York.
- 68- WEISSMAN, C and WEBER, H. 1986. The interferon genes. *Proceedings of Nucleic Acid Research and Moleküler. Biology.*, Vol: 33, 251-26.
- 69-BRANCA, A. And BAGLIONI, C. 1981. Evidence that type I and II IFNs have different receptors, *Nature*, 294: 768-770.
70. Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006; 130:231-64.
71. Thomas DL, Ray SC, Lemon SM. Hepatitis C. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds). *Principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005: 1950-81.
72. Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of IL6. *Immunol Today* 1990; 11: 443-449.
73. Kishimoto T. The biology of IL-6. *Blood* 1989; 74: 1-10.
74. Durum SK, Oppenheim JJ. Proinflammatory cytokines and immunity. In: Paul WE. *Fundamental Immunology*. 3rd ed. New York Raven Press Ltd 1993; 801-835.
75. Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C. Cytokines. In Sites DP, Terr AT. *Basic and Clinical Immunology*. 7th ed. California: Appleton and Lange 1991;78-101.
76. Dinarello CA. IL-1 and TNF. In: Lachman PJ, Peters DK, Rosen FS, Walport MJ. *Clinical Aspects of Immunology*. 5th ed. Boston: Blackwell Scientific Publication 1993; 1: 267-313.
77. Lau AS. Cytokines in the pathogenesis and treatment of infectious diseases. In: Aranoff SC, Hughes WT, Kohl S, Speck WT, Wald ER. *Advances in Pediatric Infectious Diseases*. Chicago: Mosby Year Book 1994; 211-231.

78. Alam R. Chemokines in cell movement and inflammation. Rosenwasser LJ, Borish L. Cytokines in allergic inflammation. Church MK, Shute JK, Sampson AP. Mast cell-derived mediators. Hirota K, Adolphson CR, Gleich GC. Biology of eosinophils. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bachner BS, Holgate ST, Simons FER. Middleton's Allergy. 6th ed. USA: Mosby 2003; 164-165, 138-139, 205, 314.
79. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Effector mechanisms of T cell mediated immune reactions. In Cellular and molecular Immunology. 3rd ed. USA: WB Saunders Company 1997;13:286.
80. Castell JV, Gomez MJ. IL-6 is a major regulator of the acute phase protein synthesis in human hepatocytes. FEBS LETT 1989; 237-242.
81. Richards C, Gauldie J. Cytokine control of acute phase protein expression. John Libbey Euro Text. Paris 1991; 2950.
82. Chiesa C, Signore F, Assuma M, Buffone E, Tramontozzi P, Osborn J, Pacifico L. Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period: reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders. Clinical Chemistry. 2001;47:1016-1022.
83. Girardin EP, Berner ME. Serum TNF in newborns at risk for infections. J Pediatr 1990; 149: 645-647.
84. Groll AH, Meiser A, Weise M. IL-6 is an early mediator in neonatal sepsis. The Pediatr Infect Dis J 1992; 11: 496-498.
85. Hack CE, De Groot ER, Felt-Bresma R, et al. Increased plasma levels of IL-6 in sepsis. Blood 1989; 74: 1704-1710.
86. Rusconi F, Paraizzi F, Garlachi L, et al. IL-6 activity in infants and children with bacterial meningitis. Pediatr Infect Dis J 1991; 10: 117-121.
87. Sullivan JS, Kilpatrick L, Castarino AT Jr, Lee SC, Harris MC. Correlation of plasma cytokine elevations with mortality rate in children with sepsis. J Pediatr 1992; 120: 510-515.
88. Borish L, Aarons A, Rumbly J, Cvietusa P, Negri J, Wenzel S. Interleukin-10 regulation in normal subjects and patients with asthma. J Allergy Clin Immunol 1996; 97:1288-96
89. Roitt I, Brostoff J, Male D. Immunology. 6th Ed. Mosby Ltd, UK, 2001.
90. Mosmann T. Cytokines and immune regulation Clinical Immunology Principles and Practice Volum 1. Rich RR, Flesher TA, Schwatz BD, Shearer WT, Strober W (eds). Mosby Ltd, Missouri, 1996; 217-230.

- 91-Mukado N, Horado A, Matsushimo K. A novel leukocyte chemotactic and activating cytokine, IL 8. In Cytokines: interleukines and their receptors. Kluwer Academic Publishers, New York, 1995: 261-286.
- 92-Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR. Two types of Mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. J Exp Med, 1989; 170: 2081-2095.
- 93-Jones CA, Cayabyab RG, Keong KYC, Stotts C, Wong B, Hamdan H. Undetectable interleukin (IL)-10 and persistent IL-8 expression in hyaline membrane disease: a possible developmental basis for the predisposition to chronic lung inflammation in preterm newborns. Pediatr Res; 1996; 39:966-975.
- 94-Brach MA, deVos S, Gruss H-J, Hermann F. Prolongation of survival of human polymorphonuclear neutrophils by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is caused by inhibition of programmed cell death. Blood, 1992; 80: 2920-2924.
- 95-Squier MKT, Sehnert AJ, Cohen JJ. Apoptosis in leukocytes. J Leuk Biol, 1995; 95: 2-10.
- 96-Kotecha S, Mildner RJ, Prince LR. The role of neutrophil apoptosis in the resolution of acute lung injury in newborn infants. Thorax, 2003; 58(11) : 961-967.
- 97-Savill JS, Whillie AH, Henson JE, Walport MJ, Henson PM, Haslet C. Macrophage phagocytosis of aging neutrophils in inflammation. J Clin Invest, 1989; 83:865-875.
98. Marletta, M. (1994) Nitric oxide synthase: aspects concerning structure and catalysis. Cell, 78, 927-930
99. Palmer, R.M. and Moncada, S. (1989) A novel citrulline-forming enzyme implicated in the formation of nitric oxide by vascular endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun, 158, 348-352
100. Saydam G; Temel Moleküler Hematoloji Kursu; Hematolojik Malignitelere Sinyal İletim Sistemleri:49-60
101. Aslan N, Ayyıldız A; T Klin Tıp Bilimleri; İnterferon reseptör sistemleri ve sinyal iletim mekanizmaları; 1998, 18:351-359
102. Dogan L, Güç D; Hacettepe Tıp Dergisi; Sinyal İletimi Mekanizmaları ve Kansere; 2004; 35:34-42

103. Tiberio G.A.M., Tiberio L., Benetti A., Cevri E, Montani N, Dreano M, Garotta G, Cerea K, Steimberg N, Pandolfo G, Ferrari-Bravo A, Mazzoleni G, Giulini S.M, Schiaffonati L; Cytokine; IL-6 Promotes Compensatory Liver Regeneration in cirrhotic Rat after partial hepatectomy, 2008; 42:372-378
104. Guan S.H, Lu M, Grünewald P, Roggendorf M, Gerken G, Schlaak J.F; World Journal of Gastroenterology; Interferon- $\alpha$  response in chronic hepatitis B- transfected HepG2.2.15 cells is partially restored by lamivudine treatment,2007;13(2):228-235
105. Siebler J, Protzer U, Wirtz S, Schuchmann M, Höhler T, Gale P.R, Neurath M.F; European Journal of Gastroenterology & Hepatology; Overexpression of STAT-1 by adenoviral gene transfer does not inhibit hepatitis B virus replication,2006;18:167-174
106. Waris G, Siddiqui A; J. Biosci; Regulatory mechanisms of viral hepatitis B and C,2003;28:311-321
107. Waris G, Siddiqui A; Journal of Virology; Interaction between STAT-3 and HNF-3 leads to the activation of liver-specific hepatitis B virus enhancer 1 function,202; 76(6) : 2721-2729
108. Cui Y, Hosui A, Sun R, Shen K, Gavrilova O, Chen W, Cam M.C, Gao B, Robinson G.W, Henninghausen L; Hepatology; Loss of signal transducer and activator of transcription 5 leads to Hepatosteatosis and impaired liver regeneration 2007;46(2):504-513
109. Starkel P, Saeger C.D, Leclercq I, Horsmans Y; Laboratory Investigation; Role of signal transducer and activator of transcription 3 in liver fibrosis progression in chronic hepatitis C- infected patients
110. Bautista D, Bermudez-Silva F.J, Lasarte J.J, Rodrigues- Fonseca F, Baixeras E; Journal of Pathology; Liver ekspression of proteins controlling interferon- mediated signaling as predictive factors in the response to therapy in patients with hepatitis C virus infection,2007;213:347-355
111. Moran DM, Mattocks MA, Cahill PA, Koniaris LG, McKillop IH.; J Surg Res.; Interleukin-6 mediates G(0)/G(1) growth arrest in hepatocellular carcinoma through a STAT 3-dependent pathway,2008;147(1):23-33
112. Yilmaz S, Kirimlioglu V, Kirimlioglu H, Coban S, Kayaalp C, Yilmaz M, Karakoc Y, Alan S.; Transplant Proc.; Effects of nucleoside analogues on liver regeneration 70% partially hepatectomized rats 2006 ;38(2):568-70.
113. Henninghausen L, Robinson G.W; Genes Dev.; Interpretation of cytokine signaling through the transcription factors STAT 5A and STAT 5B,2008;22(6):711-721