



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HBV DNA VE HCV RNA'SI POZİTİF OLAN KRONİK
HEPATİT B VE C HASTALARINDA OTOANTİKOR
SEROPREVALANSININ ARAŞTIRILMASI**

Nizamettin YAKAR

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

KAHRAMANMARAŞ 2015

**T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**HBV DNA VE HCV RNA'SI POZİTİF OLAN KRONİK
HEPATİT B VE C HASTALARINDA OTOANTİKOR
SEROPREVALANSININ ARAŞTIRILMASI**

Nizamettin YAKAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Murat ARAL**

**Jüri Üyesi
Prof.Dr. Mustafa GÜL**

**Jüri Üyesi
Doç. Dr. Ayşe Aslıhan TURHAN**

KAHRAMANMARAŞ-2015

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü öğrencisi Nizamettin YAKAR tarafından hazırlanan “**HBV DNA ve HCV RNA’sı pozitif olan kronik hepatit B ve C hastalarında otoantikör seroprevalansının araştırılması**”adlı bu tez, jürimiz tarafından 22 / 10 / 2015 tarihinde oy birliği / oy çokluğu ile Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Murat ARAL (DANIŞMAN)
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KSÜ

Prof.Dr. Mustafa GÜL(ÜYE)
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, K.S.Ü.

Doç. Dr. Ayşe Aslıhan TURHAN (ÜYE)
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Gaziantep Üniversitesi

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Mehmet BOŞNAK
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada orijinal olmayan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Nizamettin YAKAR

Bu çalışma: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Yönetim Birimi tarafından desteklenmiştir.

Proje no: 2012/2-3YLS

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖNSÖZ

Öncelikle, bu çalışmanın ortaya çıkmasında ve ötesinde, benden destek ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, öğrencisi olmaktan büyük onur duyduğum, benimle birlikte bütün öğrencileri için bir huzur sığınağı olan, bilimselliği ve çalışma disiplinini örnek aldığım tez çalışmalarımı yöneten değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Murat ARAL'a

Eğitimim boyunca her zaman ilgi ve desteğini esirgemeyen, yapıcı yaklaşım ve önerilerinin yanı sıra, destekleri için saygı değer hocam Sayın Prof. Dr. Mustafa GÜL'e

Ayrıca, değerli hocalarım Doç. Dr. Ekrem KİREÇCİ ve Yrd. Doç. Dr. Sümeyra ALKIŞ KOÇTÜRK'e

İstatistik konusunda, bilgi ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Ali ÖZER'e

Metaryal Metod konusunda yardım ve desteklerini esirgemeyen, değerli arkadaşım Hacer UĞURLU'ya

Tanımaktan ve birlikte çalışmaktan büyük onur duyduğum, pek çok konuda olduğu gibi tez çalışmamda da yardım ve desteklerini gördüğüm değerli arkadaşlarım; Zeynep KILINÇ, Şüle ERDEMGÜR, Onur KAYNAR, Şerif BÜBEK, Hediye ve Koray ŞİMŞEK, Mehmet DAĞ, İlyas ARDIÇ, Fatih BOZ'a

Hayatımın bu en yorucu ve en keyifli yolculuğu süresince, bana destek, anlayış ve sabırlarını esirgemeyen sevgili eşim Elmas YAKAR'a ve çocuklarım Eylül Sıla, Yağız Emir'e teşekkür ederim.

Bu araştırma, 2012/2-3YLS kodlu proje olarak Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından desteklenmiştir.

EKİM-2015

Nizamettin YAKAR

**HBV DNA VE HCV RNA'SI POZİTİF OLAN KRONİK HEPATİT B VE C
HASTALARINDA OTOANTİKOR SEROPREVALANSININ ARAŞTIRILMASI
YÜKSEK LİSANS TEZİ
Nizamettin YAKAR**

ÖZET

Kronik hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C(HCV) virüsü'nün sebep olduğu hastalıklar dünya çapında önemli viral bulaşlardan olup, akut ya da kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatosellüler kansere sebep olabilir.

Otoimmünitinin ve otoimmün hastalıkların gelişmesinde, viral bulaşların bazı mekanizmalar aracılığı ile rolü olduğu bilinmektedir. Buna bağlı olarak kronik viral hepatitlerin seyri sırasında da birçok otoimmün hastalıklar ve otoantikorlar gelişebilir. Özellikle HCV bulaşında sık görülen otoimmün hastalıklar ve otoantikorlara, HBV bulaşında da rastlanmaktadır. Çeşitli çalışmalar da kronik HBV ve HCV' nin otoimmün hastalıkların oluşum mekanizmalarını tetiklediğini ve her iki durumda da dolaşımdaki immünkomplekslerin depolanmasında artış olduğu bildirilmiştir. Bu virüslerden, hepatit B virüsü ve özellikle hepatit C virüsü otoimmüniteden sorumlu tutulmuş olup ve bu virüslerin çeşitli otoimmün hastalıklarla birlikte görülmesi dikkate değer bulunmuştur. Daha önce yapılan çalışmalarda bu virüslerin otoimmün olayları tetikleyebileceği gösterilmiştir. HBV ve HCV' ne bağlı hastalıklı karaciğer olgularında, diğer sistemlerde de otoimmün hastalıklara ve otoantikorlara sık rastlanması, hepatit virüslerinin otoimmün olayların göstergesi olan otoantikor oluşumunu tetikleyebileceği düşüncesine neden olmaktadır.

Bu çalışmada, Kronik hepatit B ve hepatit C tanısı almış; HBV DNA ve HCV RNA'sı pozitif olan kronik hepatit B ve C hastalarında, anti-nükleer antikor (ANA), anti-düz kas antikor(ASMA), karaciğer böbrek mikrozomal antikor-1(LKM-1), anti-mitokondriyal antikorM2(AMA-M2), anti-tiroglobulin antikor(a-TG), anti-çift sarmal DNA(dsDNA), anti-tek sarmal DNA(ssDNA), anti-SM antikorlarının serumdaki varlığını saptamak ve bulunan değerlerin kendi aralarında ve normal populasyon değerleriyle karşılaştırılması planlanmıştır.

Çalışma, 2012 yılında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesinin çeşitli polikliniklerine başvuran 30 HBV DNA'sı pozitif, 30

HCV RNA'sı pozitif ve kronik hepatit B ve C tanısı almış hasta grubu serumları ile 30 sağlıklı kontrol grubu serum örneklerinde gerçekleştirildi. Hasta ve kontrol grubu serum örneklerinde, K.S.Ü. Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesinin Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarının İmmünoloji bölümünde, anti-nükleer antikor(ANA), anti-düz kas antikor(ASMA), karaciğer böbrek mikrozomal antikor-1(LKM-1), anti-mitokondriyal antikorM2(AMA-M2), anti-tiroglobulin antikor(a-TG), anti-çift sarmal DNA(dsDNA), anti tek sarmal DNA(ssDNA), anti-SM antikorları ELISA yöntemi ile çalışıldı.

Kronik hepatit B hasta grubunda, 3 olguda ANA(%10), 10 olguda ASMA(% 33,3), 1 olguda LKM-1(%3,3), 16 olguda AMA-M2(% 53,3), 1 olguda anti-TG(% 3,3), 3 olguda anti-dsDNA(%10), 3 olguda anti- ssDNA(%10) antikor pozitifliği olmak üzere 20 HBV-DNA pozitif kronik hepatit B hastada, toplam 37 otoantikor varlığı gözlemlendi. Olguların hiç birinde anti-SM antikor varlığı görülmedi. Kronik hepatit C hasta grubunda, 4 olguda ANA(%13,3), 14 olguda ASMA(%46,7), 2 olguda LKM-1(%6,7), 12 olguda AMA-M2(%40), 5 olguda anti-TG(%16,7), 4 olguda anti-dsDNA(%13,3), 4 olguda anti-ssDNA(%13,3) antikor pozitifliği olmak üzere 23 HCV-RNA pozitif kronik hepatit C hastada, toplam 45 otoantikor varlığı gözlemlendi. Olguların hiç birinde anti-SM antikor varlığı görülmedi. Kontrol grubunda ise 2 olguda ANA(%6,7), 5 olguda ASMA(%16,7), 8 olguda AMA-M2(%26,7), 3 olguda anti-TG(%10), 2 olguda anti-dsDNA(%6,7), 2 olguda anti-ssDNA(%6,7) antikor pozitifliği olmak üzere 14 sağlıklı kontrol grubunda, toplam 22 otoantikor varlığı gözlemlendi. Kontrol grubu olguların hiç birinde anti-SM ve LKM-1 antikor varlığı görülmedi.

Sonuç olarak; HBV ve HCV' ne bağlı kronik viral hepatitlerde, otoimmünite ve otoimmün hastalıklar için özgün olan ANA, LKM-1, AMA-M2, a-TG, anti-dsDNA, anti-ssDNA, antikor pozitifliğinin sıklığı açısından kontrol grubuna oranla daha fazla pozitif bulunmuş olmakla beraber; hasta gruplarıyla kontrol grubu arasında antikor pozitifliğinin sıklığı açısından istatistiksel olarak fark görülmeyip ($p > 0.05$), ASMA pozitifliği açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Kronik viral hepatit B ve C'de otoantikor sıklığını araştıran bu çalışmada ve diğer çalışmalarda HBV ve HCV'nin otoantikor oluşumunu uyardığı görülmüştür. Yapılacak ileri araştırmalar ile bu antikorların hastalığın kronikleşmesinde ve aktivasyonunda oynadığı rol açıklığa kavuşturulabilir. Bu durum özellikle hepatit B ve C virüsü ile gelişen otoimmün hastalıklarda; hastalık oluşumu ve tedavi açısından önem taşımaktadır. Bu nedenle yeni tanı alan kronik hepatit B ve C hastalarında otoantikor bakılması hastalığın ilerlemesi, ortaya çıkabilecek otoimmün

olaylar ve karaciğer dışı bulgular açısından fikir verebilir. Ayrıca bu otoantikorlara sağlıklı kişilerde rastlanabilmektedir.

Anahtar kelimeler: HBV, HCV, Otoimmünite, Otoantikor

Sayfa Adedi: 99

Danışman: Prof. Dr. Murat ARAL

**A STUDY ON AUTO-ANTIBODY SEROPREVALANCE IN HEPATITIS B AND
C PATIENTS WITH POSITIVE HBV DNA AND HCV RNA**

Master's Thesis

Nizamettin YAKAR

ABSTRACT

Chronic hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) are important viral infections worldwide and may cause acute or chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular cancer.

It is known that viral infections have a role to play in autoimmunity and autoimmune diseases through some mechanism. Accordingly, many autoimmune diseases and auto-antibodies may develop during chronic viral hepatitis. Especially, autoimmune diseases and auto-antibodies that are frequently seen in HCV infection are also encountered in HBV infection. Several studies have indicated that chronic HBV and HCV trigger formative mechanisms of autoimmune diseases and reported that in both cases there is an increase in the storage of immune-complexes in circulation. Of these viruses, hepatitis B virus and especially hepatitis C virus are held responsible for autoimmunity and the fact that these viruses are seen together with various autoimmune diseases have been found to be noteworthy and it was demonstrated in previous studies that these viruses might trigger autoimmune incidents. The fact that autoimmune diseases and auto-antibodies are often encountered in other systems, too, in cases involving liver diseases associated with HBV and HCV leads to the idea that hepatitis viruses might trigger formation of antibodies, which indicate autoimmune incidents.

The purpose of this study is to determine the sero-prevalence of anti-nuclear antibody (ANA), anti-straight muscle antibody (ASMA), liver kidney micro-chromosomal antibody-1(LKM-1), anti-mitochondrial antibody M2 (AMA-M2), anti-thyro-globulin antibody (a-TG), anti-double stranded DNA (dsDNA), anti-single stranded DNA (ssDNA) and anti-SM antibodies in patients with chronic hepatitis B and C who were diagnosed with chronic hepatitis B and hepatitis C and had positive HBV DNA and HCV RNA, and compare these values between themselves and values obtained normal population.

The study was conducted on serums of a group of patients diagnosed with hepatitis B and hepatitis C involving 30 patients with positive HBV DNA, 30 patients with positive HCV RNA who applied to various polyclinics of Kahramanmaraş Sütçü Imam University

Health Practice and Research Hospital in the year 2012, and the serums of a control group involving 30 healthy people. Studies were conducted using the ELISA method on patient and control group serum samples at the K.S.Ü. Immunology department of Medical Microbiology Lab in Health Practice and Research Hospital regarding anti-nuclear antibody (ANA), anti-straight muscle antibody (ASMA), liver kidney micro-chromosomal antibody-1 (LKM-1), anti-mitochondrial antibody M2 (AMA-M2), anti-thyro-globulin antibody (a-TG), anti-double stranded DNA (dsDNA), human single stranded DNA (ssDNA) and anti-SM antibodies.

Existence of 37 auto-antibodies was detected in a group of 20 HBV-DNA-positive chronic hepatitis B patients; 3 cases involved ANA (10 %) antibody positivity, 10 cases involved ASMA antibody positivity (33,3 %), 1 case involved LKM-1 antibody positivity (3,3 %), 16 cases involved AMA-M2 antibody positivity (53,3 %), 1 case involved anti-TG antibody positivity (3,3 %), 3 cases involved anti-dsDNA antibody positivity (10 %), and 3 cases involved anti- ssDNA antibody positivity (10 %). Existence of anti-SM antibody was not observed in any of the cases. On the other hand, presence of 45 antibodies was detected in a group of 23 HCV-RNA patients with chronic hepatitis C; 4 cases involved ANA antibody positivity (13,3 %), 14 cases involved ASMA antibody positivity (46,7 %), 2 cases involved LKM-1 antibody positivity (6,7 %), 12 cases involved AMA-M2 antibody positivity (40 %), 5 cases involved anti-TG antibody positivity (16,7 %), 4 cases anti-dsDNA antibody positivity (13,3 %), and 4 cases involved anti-ssDNA antibody positivity (13,3 %). Existence of anti-SM antibody was not observed in any of the cases. In the control group, presence of 22 antibodies was observed in a group of 14 healthy patients; 2 cases involved ANA antibody positivity (6,7 %), 5 cases involved ASMA antibody positivity (16,7 %), 8 cases involved AMA-M2 antibody positivity (26,7 %), 3 cases involved anti-TG antibody positivity (10 %), 2 cases involved anti-dsDNA antibody positivity (6,7 %), and 2 cases involved anti-ssDNA antibody positivity (6,7 %). Anti-SM and LKM-1 antibodies were not observed in any of the cases in the control group.

In conclusion, although the prevalence of the antibody positivity of ANA, LKM-1, AMA-M2, a-TG, anti-dsDNA, anti-ssDNA, which are specific to autoimmunity and autoimmune diseases, was found to be higher in HBV and HCV-related chronic viral hepatitis compared to the control group, there was not a statistically significant difference between the patient groups and the control group in terms of antibody positivity ($p > 0.05$), but the difference was statistically significant in terms of ASMA positivity ($p < 0.05$). It was seen in this study and in other studies which investigated autoantibody prevalence in

chronic viral hepatitis B and C, that HBV and HCV induced formation of auto-antibodies. The role played by these antibodies in making the disease chronic and activating it can be revealed through further studies that will be conducted. This is important for pathogenesis and treatment especially in autoimmune diseases caused by hepatitis B and C viruses. Therefore, screening chronic hepatitis B and C patients for the presence of auto-antibodies may provide ideas as to the progress of the disease and autoimmune incidents and extra-hepatic findings that might arise. Moreover, these auto-antibodies are encountered in healthy individuals.

Keywords: HBV, HCV, Autoimmunity, Auto-antibodies

Page Number: 99

Supervisor: Prof. Dr. Murat ARAL

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Hepatit B Virüsü	4
2.1.1. Tarihçe	4
2.1.2. Virüsün yapısı	4
2.1.2.1. Genom yapısı	5
2.1.2.2. Alt tip ve genotipleri.....	6
2.1.3. Epidemiyoloji.....	7
2.1.3.1. Bulaşma yolları	7
2.1.3.2. Dünyada HBV bulaşı.....	8
2.1.4. Patogenez.....	9
2.1.5. Tanı.....	11
2.1.5.1. Serolojik tanı	11
2.1.5.2. Moleküler tanı	13
2.1.6. Tedavi	13
2.2. Hepatit C Virüsü	14
2.2.1. Tarihçe	14
2.2.2. Virüsün yapısı	14
2.2.2.1. Genom yapısı	15
2.2.2.2. Sınıflandırma ve genotipleri	15
2.2.3. Epidemiyoloji ve bulaşma yolları	17
2.2.3.1. Dünyada HCV bulaşı.....	18
2.2.4. Patogenez.....	19
2.2.5. Tanı.....	21
2.2.5.1. Serolojik tanı	21

2.2.5.2.Moleküler tanı.....	21
2.2.5.2.1. Nitel PCR.....	21
2.2.5.2.2. Nicel PCR.....	22
2.2.6. Tedavi.....	23
2.3. Otoimmünite.....	24
2.3.1. Virüsler ve otoimmünite.....	28
2.3.1.1. Viral hepatitler ve otoimmünite.....	30
2.4. Otoantikolar.....	33
2.4.1. Doğal ve patolojik otoantikolar.....	34
2.4.2. Anti nükleer antikor(ANA).....	35
2.4.3. Anti DNA antikorları.....	36
2.4.4. Anti-Sm antikoru.....	37
2.4.5. Anti-tiroglobulin antikoru.....	37
2.4.6. Anti-mitokondrial antikorlar.....	38
2.4.7. Anti- düz kas antikorları.....	39
2.4.8. Karaciğer/böbrek mikrozomal antikorları(LKM).....	40
3. GEREÇ VE YÖTEMLER.....	42
3.1. ÇalışmanınTasarlanması.....	42
3.2. Çalışma.....	43
3.3. İstatiksel analiz.....	45
4. BULGULAR.....	46
4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Özellikleri.....	46
4.2. Otoantikor Sonuçları.....	47
4.2.1. Kronik hepatit B hasta grubunun serum otoantikor özelliklerinin irdelenmesi.....	47
4.2.2. Kronik hepatit C hasta grubunun serum otoantikor özelliklerinin irdelenmesi.....	49
4.2.3. Sağlıklı kontrol grubunun serum otoantikor özelliklerinin irdelenmesi.....	51
4.3. Sonuçların Karşılaştırılması.....	53
4.3.1. Sonuçların, kronik hepatit B ve kronik hepatit C hasta grubu otoantikor pozitifliği açısından karşılaştırılması.....	53
4.3.2. Sonuçların, kronik hepatit B ve kontrol grubu otoantikor pozitifliği açısından karşılaştırılması.....	54
4.3.3. Sonuçların, kronik Hepatit C ve kontrol grubu otoantikor pozitifliği açısından karşılaştırılması.....	55

4.3.4. Sonuçların, kronik hepatit B, kronik hepatit C hasta grubu ile kontrol grubu otoantikor pozitifliği açısından karşılaştırılması	56
5. TARTIŞMA.....	60
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	76
7. KAYNAKLAR	78
8. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	95
9. TABLOLAR DİZİNİ	96
10. EKLER DİZİNİ.....	97
11. EKLER	98
12. ÖZGEÇMİŞ	99

KISALTMALAR

ALT	: Alanin Aminotransferaz
AMA	: Anti-Mitokondrial Antikor
ANA	: Anti Nükleer Antikor
Anti-dsDNA	: Çift sarmal DNA antikoru
Anti-HBe IgG	: Hepatit B Virüsü Zarf Antikoru
Anti-HBs IgG	: Hepatit B Virüsü Yüzey Antikoru
Anti-LP	: Karaciğer-Pankreas Antikor
Anti-SLA	: Soluble Liver Antikor
Anti-ssDNA	: Tek sarmal DNA Antikoru
Anti-TG	: Anti-Tiroglobulin
APC	: Antijen Sunan Hücre
ASGPR	: Asialoglikoprotein Reseptör Antikor
ASMA	: Anti-Düz Kas Antikoru
AST	: Aspartat Aminotransferaz
CTL	: Sitotoksik T Lenfosit
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EIA	: Enzym Immun Assay
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
HAV	: Hepatit A virüsü
HBc IgG	: Hepatit B Virüsü Core Antikoru IgG
HBc IgM	: Hepatit B Virüsü Core Antikoru IgM
HBcAg	: Hepatit B Virüsü Core Antijeni
HBe Ag	: Hepatit B Virüsü Zarf Antijeni
HBs Ag	: Hepatit B Virüsü Yüzey Antijeni
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCC	: Hepatoselüler Karsinom
HCV	: Hepatit C virüsü
HDV	: Hepatit D Virüsü
HIV	: Human Immundeficiency Virüs
HLA	: Human Leucocyte Antigen
IFN	: İnterferon
IFN- α	: İnterferon alfa
IFN- β	: İnterferon beta
IFN- γ	: İnterferon gama
Ig	: Immunoglobulin
IL-1	: Interlökin 1
IL-10	: Interlökin 10
IL-11	: Interlökin 11
IL-12	: Interlökin 12
IL-13	: Interlökin 13
IL-14	: Interlökin 14
IL-15	: Interlökin 15
IL-16	: Interlökin 16
IL-17	: Interlökin 17
IL-18	: Interlökin 18
IL-2	: Interlökin 2

IL-3	: Interlökin 3
IL-4	: Interlökin 4
IL-5	: Interlökin 5
IL-6	: Interlökin 6
IL-7	: Interlökin 7
IL-8	: Interlökin 8
IL-9	: Interlökin 9
KHB	: Kronik Hepatit B
KHC	: Kronik Hepatit C
KSÜ	: Kahramanmaraş Sütçüimam Üniversitesi
LKM	: Böbrek-Karaciğer Mikrozomal Antikor
MHC	: Major-Histokompatibilite-Kompleks
ml	: mililitre
NK	: Naturel Killer
OH	: Otoimmün Hastalık
OİH	: Otoimmün Hepatit
ORF	: Open Reading Frame
PBS	: Primer Biliyer Siroz
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RIA	: Radioimmunoassay
RIBA	: Recombinant Immunoblot Assay
RNA	: Ribonükleik Asit
TCR	: T Hücre Antijen Reseptörü
TGF	: Transforming Growth Factor
Th 1	: T helper 1
Th 2	: T helper 2
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
ve ark.	: ve arkadaşları
WB	: Western Blotting

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Organizmanın kendi doku antijenlerine karşı cevap oluşturmaya bağlı olarak gelişen otoimmün hastalıklarda vücudun kendi proteinlerine karşı antikor oluşturduğu bilinmektedir. Bu antikorlara otoantikor adı verilir (1). Bu antikorlar otoimmün hastalığı olan hastalarda inflamasyon ve toleransın kaybının temel mekanizmaları hakkında bizi bilgilendirir. Birçok otoimmün hastalıkta aylar veya yıllar öncesinden herhangi bir klinik bulgu gelişmeksizin otoantikorların varlıkları gözlenebilir. Otoantikorlar özgün klinik bulgular, hastalık şiddeti ve ilerlemenin derecesini de gösteren belirteçlerdir (2).

Otoimmünitenin ve otoimmün hastalıkların gelişmesinde, viral bulaşların bazı mekanizmalar aracılığı ile rolü olduğu gösterilmiştir (3). Virüs bulaşları sırasında, otoimmün hastalıklar ve serum otoantikorları eş zamanlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Bu durum, viral bulaşların otoimmün hastalıkları ortaya çıkardığı veya otoimmün hastalıkların gelişmesine katkıda bulunduğu görüşünün ortaya atılmasına neden olmuştur (4). Primer Sjögren belirgili hastalarda coxsackie virüs bulaşının küçük tükrük bezi epitelinde gösterilmesi virüs-otoimmünite ilişkisine bir örnek olarak düşünülebilir (5). Romatoid artrit gelişiminde parvovirüs B19 ve Epstein-Bar virüs bulaşının rolü olabileceği bazı çalışmalar ileri sürülmüştür (6). Sistemik lupus eritematozus' lu hastalarda retrovirüslere karşı yüksek oranda antikor saptanmış ve bu virüslerin moleküler benzerlik yolu ile otoantikor, immünkompleks oluşumuna ve doku hasarı gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir (7).

Kronik hepatit B virüsü ve hepatit C virüsü dünya çapında önemli viral bulaşlar olup akut ya da kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatosellüler kansere sebep olabilir. Çeşitli çalışmalar da, kronik HBV ve HCV' nin otoimmün romatolojik hastalıkların oluşum mekanizmalarını tetiklediğini ve her iki durumda da dolaşımdaki immünkomplekslerin depolanmasında artış olduğu bildirilmiştir (4, 8, 9). Bu virüslerden hepatit B virüsü ve özellikle hepatit C virüsü otoimmüniteden sorumlu tutulmuştur (4). Bu virüslerin çeşitli otoimmün hastalıklarla birlikte görülmesi dikkate değer bulunmuştur. Daha önce yapılan çalışmalarda bu virüslerin otoimmün olayları tetikleyebileceği de gösterilmiştir (8). Hepatit C virüsünün otoimmün olaylarla ilişkisinin daha güçlü olduğu bilinmekle birlikte, hepatit B virüsü de bağışık tolerans kaybına yol açarak otoimmün olayları alevlendirebileceği veya yeni otoimmün olaylara sebep olabileceği düşünülmüştür (9). Bu virüslerin karaciğer dışı doku bozukluklarının gelişimine etkisi, immunolojik

mekanizmalar aracılığıyla dolaylı veya hücre öldürücü etkisi ile doğrudan kabul edilir. Hepatit B genellikle bağışık sistem aracılığıyla dolaylı, hepatit C ise hücre öldürücü etkisiyle doğrudan olarak karaciğer hasarı ve karaciğer dışı bulgulara neden olur (10). HBV ve HCV' ne bağlı; karaciğer hastalıklarında ve diğer sistemlerde de otoimmün hastalıkların görülmesi, hepatit virüslerinin otoimmüniteyi tetikleyebileceği düşüncesine neden olmaktadır (11).

Kronik viral hepatitlere oranla daha az olarak görülen otoimmün hepatit ise; kronik hepatite yol açtığı bilinen bir hastalık etkeninin yokluğunda meydana gelen, serumda dolaşan otoantikolar ve yüksek serum gama globulin seviyeleri ile belirleyici kronik ölümcül bir karaciğer hastalığıdır. Otoimmün hepatitte hem hastalık etkeninin ne olduğu, hem de karaciğer hasarının nasıl meydana geldiği henüz bilinmemektedir. Uygun bir hayvan modeli geliştirilemeyişi, hastalık oluşumunun aydınlatılamayışındaki en önemli sebeplerden biridir. Organizmanın kendi karaciğer dokusuna karşı toleransın kaybolması, otoimmün hepatitteki temel hastalık oluşumu olarak kabul edilir. Bir hipoteze göre genetik olarak duyarlı birinde virüs, bakteri ve kimyasal maddeler gibi çevresel faktörler otoimmün hadiseyi tetiklemektedir. Herpes simplex virüs tip 1, Epstein-Barr virüsü, kızamık virüsü, hepatit A, B, C ve D virüsleri hastalık etkeninde rolü olabileceği kuvvetle düşünülen faktörlerdir. Bu virüslerin herhangi bir proteini ile karaciğerdeki değişik antijenlerden birinin aminoasid dizisi bakımından benzer bulunmaları, bu virüslerle bulaş sırasında virüse karşı gelişen bağışık cevabın, çapraz reaksiyon ile karaciğerdeki benzer antijene yönelebileceğini düşündürmüştür (12). Ayrıca tip II otoimmün hepatit ile kronik HCV bulaşı arasında ilişkinin olduğu bilinmektedir (13, 14). Anti HCV'nin 1. kuşak immünolojik çalışmalarda saptandığı dönemlerde tip I otoimmün hepatit ile HCV birlikteliğinin yüksek olarak saptanması bu konuya ilgiyi artırmıştır. Daha sonraları 2. kuşak immünolojik çalışma yöntemleri "enzime-linked immunosorbent assay"(ELISA) ve özellikle (polymerase chain reaction) (PCR) ile viral DNA ve RNA tespitinin yapılabilmesiyle bu birlikteliğin daha düşük oranlarda saptanması; ilk çalışmalardaki sonuçların yalancı pozitifliğe bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte otoimmün hepatitteki tetikleyici etkenlerin kesin olarak bilinmemesi ve klinik seyrin diğer bulaşlara olan benzerlikleri, bunlar arasında bir ilişki olabileceği görüşünü desteklemektedir (11). Karaciğer hastalıklarında bazen viral hepatit göstergelerinin pozitifliğinin yanı sıra, bazı otoantikoların serum düzeylerinde anlamlı olabilecek yükseklikler saptanmakta, bazende otoimmün hepatitlerde, hepatit B virüsü ve hepatit C virüsü bulaşı söz konusu olmaktadır. Böyle durumlarda karaciğer hastalığının etkeninden

hangisinin sorumlu olduğu sorusuna ve tanı konusunda tesadüflere neden olmaktadır. Bu sorun gerek viral, gerekse otoimmün serolojik göstergelerin klasik anlamlılık değerlerinin irdelenmesi ile aşılmaya çalışılmaktadır (15).

HBV ve HCV bulaşlarına bağlı karaciğer hastalıklarındaki virüsün tetiklediği otoreaktivite tek bir genel kavram olarak açıklanamamış olup olayın mekanizması üzerine yapılan çalışmalar ve kaçınılmaz doku hasarı günümüzde tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Otoimmün hastalıklar organizmanın kendi antijenlerine toleransın azalması, otoreaktif lenfositlerin aktivasyonu ve tek bir organ ya da birçok organda hasar oluşumu ile karşımıza çıkmaktadır (16). Ayrıca kronik viral hepatitli bir hastada otoimmün hepatitle ilgili bir otoantikor pozitif bulunduğu zaman ilk ve mutlaka cevaplanması gereken soru, hangi tip hepatitin (viral? otoimmün ?) baskın karakterde olduğudur. Bu sorunun cevabı tedavi ile ilgili kararı belirleyecektir. Baskın otoimmün kronik hepatite alfa interferon tedavisinin uygulanması hastalığın alevlenmesine yol açacak, aksine baskın viral kronik hepatite immunosupresif tedavinin verilmesi viral replikasyonun artması neticesini doğuracaktır (12, 17).

Bu çalışmada; HBV DNA ve HCV RNA'sı pozitif olan kronik hepatit B ve C hastalarında, anti-nükleer antikor (ANA), anti-düz kas antikor(ASMA), karaciğer böbrek mikrozomal antikor-1(LKM-1), anti-mitokondriyal antikorM2(AMA-M2), anti-tiroglobulin antikor(a-TG), anti-çift sarmal DNA(dsDNA), anti- tek sarmal DNA(ssDNA), anti-SM antikorlarının serumda varlığını saptamak, bulunan değerlerin kendi aralarında ve normal populasyon değerleriyle karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışma sonuçlarının ülkemizde önemli bir sağlık sorunu olan hepatit B ve C bulaşlı hastaların tanı, takip ve tedavisine olumlu katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

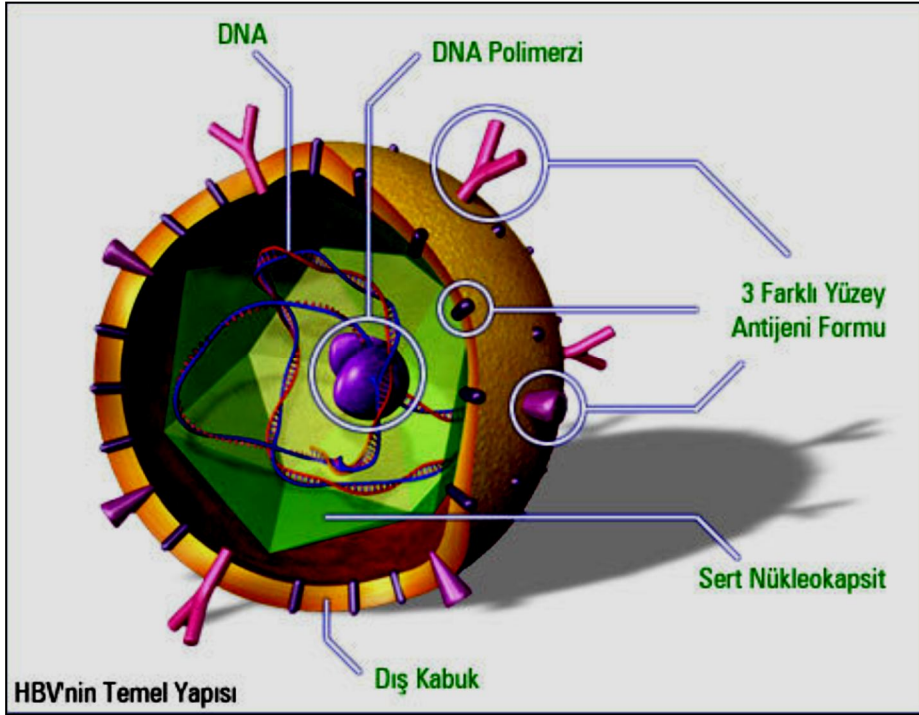
2.1. Hepatit B Virüsü

2.1.1.Tarihçe

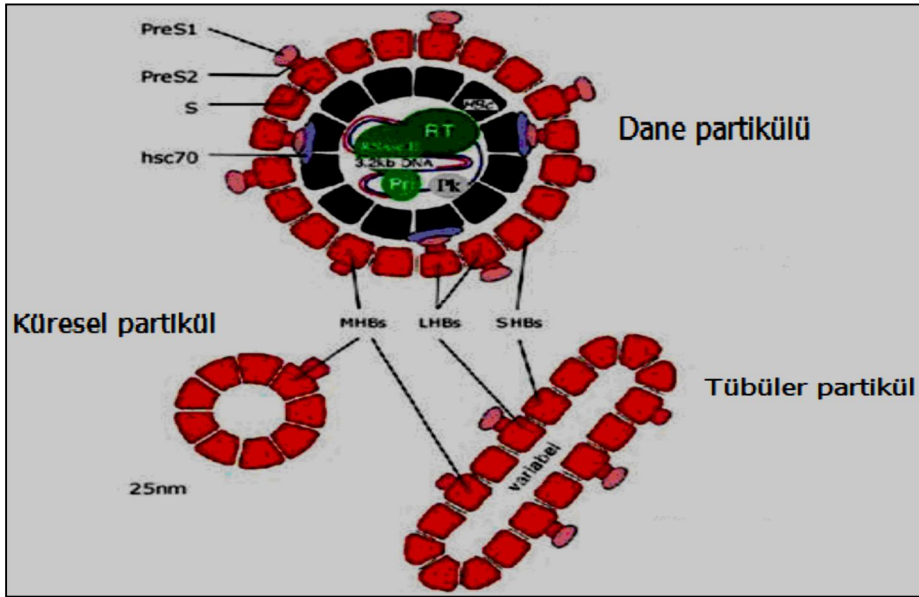
1965'te Blumberg ve arkadaşlarının insan serum proteinlerinin çeşitlilikleri üzerinde çalışırken, "Australia" antijenini keşfetmeleri HBV ile tanışmada ilk adım olmuş ve Blumberg'e 1976 yılında Nobel ödülü kazandırmıştır. Bu buluştan yıllar sonra Avustralya antijeninin akut hepatitle ilişkisi saptanmış ve "Hepatitis associated antijen-HAA" olarak isimlendirilmiştir. Daha sonraki çalışmalar hepatit B ile ilişkiyi ortaya koymuş ve hepatitis B surface antigen-hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) olarak bugünkü ismini almıştır. HBsAg'nin keşfi ile büyük bir patlama görülen hepatiti B araştırmaları serolojik tetkiklerin ve moleküler biyolojik metotların gelişmesiyle bugünkü seviyelerine ulaşmıştır. Bu antijenik yapının bulunmasından sonra yapılan araştırmalar HBV'nün tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu oluşturduğunu ortaya koymuştur (18, 19).

2.1.2. Virüsün yapısı

Hepadnaviridae ailesinin Ortohepadnavirüs genusunda yer alan HBV 42 nm çapında, dairesel biçimli ve zarflı bir virüstur. Hepatositlerde replike olur ve karaciğer işlev bozukluğuna yol açar. Kısmen çift sarmallı olan 3,2 kb uzunluğunda, dairesel DNA genomu içerir. Konak hücre yüzeyinden kazanılmış olan lipid zarf üzerinde üç biçimde viral yüzey antijeni (HBsAg) bulunur: Büyük (L), orta (M) ve küçük (S) yüzey antijenleri. Virüsün kapsidi 27 nm çapındadır; çekirdek antijeni (HBcAg), bulaşkanlık antijeni (HBeAg) ve viral genom ile polimerazenzimini içerir. HBV bulaşmış hastaların kanında elektron mikroskobu ile üç ayrıviral parçacık gösterilmiştir. 42–47 nm çapında olan parçacıklar(Dane partikülü) tam HBV virionu olup bulaşıcıdır. 17–25 nm çapındaki silindirik yapılar ile 17–25 nmeninde ve birkaç yüz nm boyundaki filamentöz parçacıklar bulaşıcı değildirler. Bu parçacıklara karşı etkisiz antikorlar sentezlenmektedir (20).



Şekil 1. HBV nin temel yapısı (21)

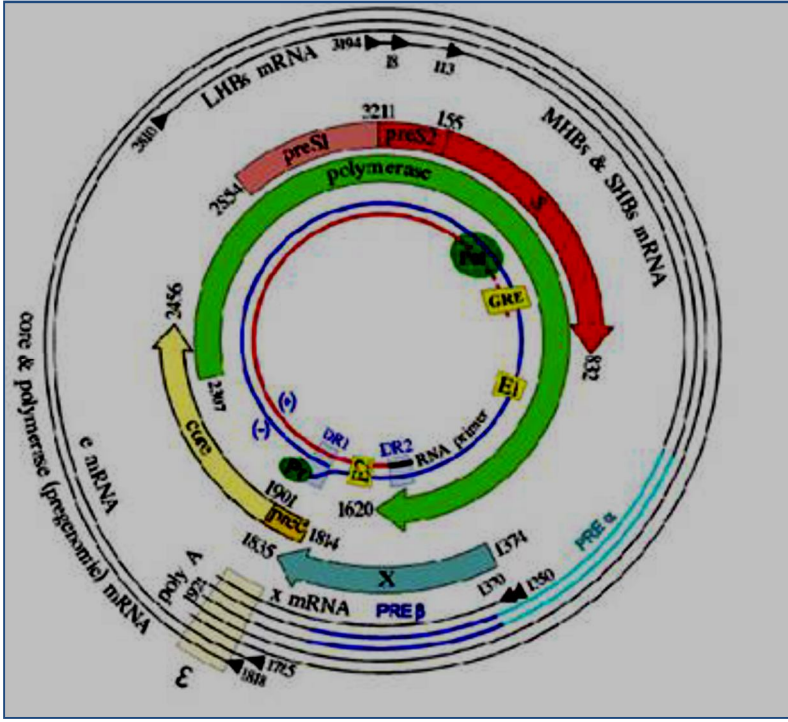


Şekil 2. HBV parçacık yapısı (20)

2.1.2.1. Genom yapısı

Hayvan virüsleri içinde en küçük genoma sahip HBV'nin genomu 3200 nükleotid içermektedir (Şekil 3). Dairesel yapıdaki bu genom kısmen çift sarmallıdır. Negatif kutuplu ipçik tam bir halka oluşturur, pozitif kutuplu ipçik ise daha kısadır ve değişken uzunlukta bulunur. Negatif ve pozitif ipçiklerin 5' ucundaki hidrojen bağları onları bir arada tutar.

Her iki ipçik üzerinde “Direct repeats 1” (DR1) ve “Direct repeats 2” (DR2) olarak tanımlanan 10–12 nükleotidlik benzer diziler bulunur. Negatif ipçigin 5' ucunda kovalen bağlanmış viral polimeraz ve pozitif ipçigin 5' ucunda kovalen bağlanmış oligonükleotid RNA bulunur. Viral genomun bu yapısı gevşek sirküler(dairesel) DNA (rc DNA) olarak adlandırılır (20, 22, 23).



Şekil 3. HBV Genom yapısı (20, 22, 23)

HBV, proteinleri sentezlerken aynı genomik dizileri, kayan çerçeveler esasına göre farklı açık okuma çerçeveleri (Open Reading Frame = ORF) olarak kullanır. Genomdaki nükleotid dizilerinin yarısı, birden fazla mRNA sentezi için kullanılır. Ayrıca aynı ORF içerisinde birden fazla başlangıç kodonu bulunur. Bu şekilde birbiri ile ilişkili, birden fazla proteinin sentezi sağlanır (20, 22, 23).

2.1.2.2. Alt tip ve genotipleri

S proteininin tüm HBV kökenlerinde ortak olan “a” determinantından başka iki determinantı daha saptanmıştır. Bunlardan biri 122. aminoasitte olup “d” ya da “y” özgülüğünde, diğeri 160. aminoasitte ve “w” ya da “r” özgülüğündedir. Bu üç determinantın birleşimi ile 4 ana serotip oluşur: adw, ayw, adr, ayr. “w” determinantının 4 antijenik çeşitliliği ile de subtipler 8’e ulaşmıştır. Daha sonra “q” determinantının

bulunmasıyla subtipler 9'a ulaşmıştır: Bunlar ayw1, ayw2, ayw3, ayw4, ayr, adw2, adw4, adrq+, adrq- subtipleridir. Bunlar monoklonal antikorlarla serolojik olarak ayırt edilebilir. Alt tiplerin saptanması bulaş kaynağının belirlenmesi açısından önem taşır. Tüm HBV serotiplerinde ortak olan baskın“a” determinanti nedeni ile farklı serotiplerle bulaş nadirdir. HBV S proteini determinantlarına göre ayrılan serotiplerinin yanı sıra, A'dan F'ye kadar gruplandırılmış 6 genotipi vardır. HBV serotipleri ve genotipleri arasında bir ilişki bulunmamaktadır. Genotip A Kuzeybatı Avrupa ve ABD'de, genotip D Afrika, Akdeniz bölgesi ve Batı Asya'da, B ve C ise Doğu Asya'da saptanmıştır. F genotipi Güney Amerika'da saptanmış nadir bir genotiptir. G genotipi 2000 yılında tanımlanmıştır. HBV genotiplerinin coğrafi dağılım dışında virulans farklılıkları da olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada, A genotipinin daha ağır bulaşlara neden olabileceği bildirilmiştir. B genotipinin 50 yaş altında HSK gelişimi ile C genotipinin daha ağır karaciğer hasarı ile ilişkisi bulunmuştur (20, 23).

2.1.3. Epidemiyoloji

2.1.3.1. Bulaşma yolları

HBV temel olarak kan ve damar yolu ile bulaşlanmış kan ve sıvılarla, deri ve ıslak dokuya temas, bulaşlı kişiyle cinsel ilişki ve doğum sürecinde anneden bebeğe bulaşmaktadır.

Kan ve Damar yolu ile bulaşma: En önemli bulaşma yollarından biridir. Bulaşlı kan ve kan ürünleri nakli, damar içi ilaç kullanımında ortak enjektör kullanımı, hemodiyaliz, endoskopi, dövme yaptırma, akupunktur, kan bulaşmış günlük malzemeler (havlu, jilet, banyo malzemeleri v.b.) deri yolu virüsün bulaşmasına neden olmaktadır. Sağlık personeli, sürekli kan nakli alan veya hemodiyalize giren hastalar, uyuşturucu bağımlıları riskli gruba girmektedir (24).

Cinsel yolla bulaşma: Taşıyıcıların cinsel salgılarında HBV bulunmakta ve cinsel eslerinin mukozal giriş kapılarından girerek bulaşma neden olmaktadır. Travmatik ilişkilerde ve başka bir cinsel hastalığın bulunması durumunda bulaşma riski daha da artmaktadır (24).

Taşıyıcı anneden bebeğe bulaşma: plesanta aracılığı ile (in utero), doğum süreci veya doğum sonrası anne sütü ile bulaşma olabilir. İn utero bulaşma %10–15 oranındadır.

En sık doğum sırasında bulaşmış kan ve salgılar aracılığıyla bulaşma olmaktadır. HBeAg pozitif olan annelerden bulaşma daha yüksek orandadır (25).

Yatay bulaşma: Aynı ev içinde yakın yaşama koşullarında HBV bulaşı olmaktadır. Virüsün tükürük ve idrarda bulunması, özellikle bu yollarla bulaşma olduğunu düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada HBeAg pozitif olgularda, idrarda HBV DNA pozitifliği %91 oranında bulunmuştur (26).

2.1.3.2. Dünyada HBV bulaşı

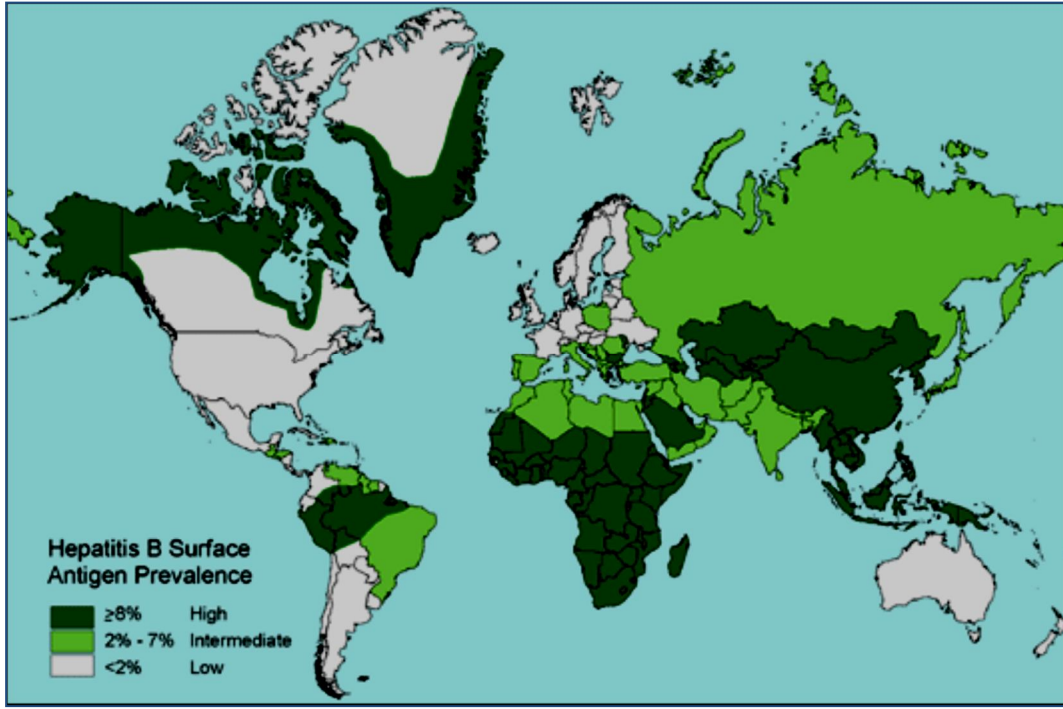
Dünya nüfusunun yaklaşık %5'inde kronik HBV bulaşı vardır (300 milyon kişi). Her yıl yaklaşık 500 bin ile 1 milyon kişi HBV ile ilgili nedenlerden ölmektedir. HBV bulaşının görülme sıklığı ve yaygın bulaşma şekli dünyanın farklı bölgelerinde değişiklikler göstermektedir. Buna göre dünya ülkeleri 3 gruba ayrılır (27):

1. Düşük yoğunluğa sahip bölgeler: Taşıyıcılık oranının % 2'nin altında olduğu bölgelerdir. ABD, Batı-Kuzey Avrupa, Avustralya, Kanada, Yeni Zelanda gibi ülkeler olup HBsAg taşıyıcılığı % 0,25–2 arasında değişmektedir.

2. Orta yoğunluğa sahip bölgeler: Ortadoğu ülkeleri, Rusya, Japonya, Doğu Avrupa ülkeleri, Türkiye, Akdeniz ve Karadeniz'e kıyısı olan ülkelerdir. HbsAg taşıyıcılık oranı % 2–7 arasında olan yerlerdir.

3. Yüksek yoğunluğa sahip bölgeler: Taşıyıcılığın % 8 ve üzerinde olduğu bölgelerdir. Tayland, Hong Kong, bazı Afrika ülkeleri, Alaska ve Güneydoğu Asya'da diğer bazı ülkeler yüksek yoğunluğa sahip bölgelerdir. HBsAg taşıyıcılık oranı % 7'nin üzerinde olan ülkelerdir.

Türkiye'de bölgeden bölgeye değişiklik gösteren HbsAg sıklığı % 4–10, anti-HBs sıklığı % 20,6–52,3 arasında değişen oranlarda bulunmuş olup ELISA yönteminin kullanıldığı çeşitli araştırmalar sonucu Türkiye'deki serum antikorları sıklığı % 3,9–12,5 olarak bulunmuştur; bu oranlara göre Türkiye orta yoğunluğa sahip bölge olarak değerlendirilmiştir (28).



Şekil 4: HBV sıklığının şematik olarak dağılımı (29)

2.1.4. Patogenez

HBV sırasında oluşan karaciğer hücre hasarının mekanizması tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. HBV'nin doğrudan hücre öldürücü rolüne ilişkin deneysel kanıtlar elde edilse de HBV bulaşı ve hastalık oluşumunda bağışık kökenli süreçlerin rol oynadığı ve bulaşın iyileşmesinde; konağın bağışıklık sisteminin önem kazandığı bilinmektedir (30).

HBV'nun karaciğer hücrelerine nasıl girdiği tam anlaşılmamıştır. Değişik çalışma sonuçlarına göre, virüsün pre-S2 domeni ile polimerize insan serum albümini'ne ve pre-S1 domeni ile bir transmembran enzime (gliseraldehid-3- fosfat dehidrojenaz) veya IgA reseptörüne veya IL-6 reseptörüne veya asialoglikoprotein reseptörüne bağlanarak hücreye girdiği ileri sürülmüştür. Daha yeni olarak, virüsün pre- S1 aracılığı ile karaciğer hücresi membranında fosfolipid bağlayan türe özgü bir protein olarak yer alan anneksin V aracılığı ile membrana bağlandığı ve anti-anneksin V antikorlarının HBsAg'nin sağlam karaciğer hücrelerine bağlanmasını engellediği gösterilmiştir (30).

HBV'de karaciğer hasarının oluşmasında viral faktörlerden çok konak bağışık yanıtının rolü vardır. Yüksek düzeyde viral replikasyon gösteren fakat normal karaciğer enzim düzeyi ve histopatolojisine sahip olan kronik taşıyıcılar, virüsün doğrudan hücre öldürücü etkisi olmadığını göstermektedir. Ayrıca hücre kültürlerinde üretilen virüsün, hücre canlılığı üzerine etkisi görülmemiştir. Yapılan araştırmalar virüsün temizlenmesi ve

karaciğer hasarının özgül bağışık yanıtla bağlı olduğunu göstermiştir. Bu nedenle virüsün temizlenmesinde inflamatuvar sitokinlerin aracılık ettiği ikincil mekanizmaların da rol oynadığı düşünülmektedir. Özellikle TNF- α ve IFN- γ HBV'nin temizlenmesinde etkili olmaktadır. Bu sitokin yanıtları karaciğerde kuppffer hücreleri tarafından güçlendirilmekte ve karaciğer hücrelerine zarar vermeden virüsün temizlenmesi sağlanmaktadır. Sitokinler; konak savunmasında hem viral replikasyonu baskılayarak doğrudan, hem de baskın bağışık yanıtın tipini belirleyerek dolaylı rol almaktadır. Etkin bağışık yanıtın başlatılması için tip 1 sitokin salınımı gereklidir. Akut yanıtta yetersizlik olduğunda bulaş kronikleşmekte, bu durumda uygun düzeyden az olan inflamatuvar yanıt nedeniyle hepatik fibrozis oluşmaktadır (31).

Akut bulaşta, bağışık sistemin birçok kolu virüsü temizlemek için etkin olmaktadır. Transaminazların yükseldiği dönemde HBV proteinlerine karşı antikorlar sentezlenmeye başlar ve bunlar içinde en kritik olanı anti-HBs'dir. Sınırlı akut bulaş sırasında HBcAg, HBeAg ve HBsAg proteinlerine karşı güçlü CD4+T hücre yanıtları gelişmektedir. HBcAg'ye karşı MHC-II ve sınırlı CD4+T hücre yanıtları, HBV'nin serumdan temizlenmesi ile aynı dönemdedir ve vireminin kontrolünde en etkin mekanizmadır. Anti-HBs sentezi T hücre bağımlıdır ve zayıf T hücre yanıtlarında düşük oranda antikor sentezlenir. HBV özgül CD4+T hücreler aynı zamanda HBV özgül hücre öldürücü T hücrelerini (CTL) etkinleştirir. HBV özgül CTL yanıtları da CD4+ hücre yanıtlarına paraleldir. Kronik HBV bulaşında ise hastaların vucut kanlarında gösterildiği gibi zayıf CD4+T hücre yanıtı ve beraberinde zayıf CTL yanıtı vardır (32, 33).

İyileşen akut HBV bulaşında hücresel yanıtın gücü dışında, işlev karakterizasyonu da farklılık göstermektedir. İyileşen akut HBV bulaşında CD4+T hücrelerde tip 1 sitokin yanıtı gözlenmekte, buna karşın kronik bulaşta tip 2 sitokin yanıtı görülmektedir. İnterferon tedavisine yanıt veren kronik taşıyıcılarda, yanıt vermeyenlere oranla IL-12 ve tip 1 sitokinlerde artış olduğu gösterilmiştir. Fakat bunun neden bazı kişilerde olduğu henüz açıklanamamıştır (31). Sınırlı akut HBV bulaşında; tip 1 T hücre yanıtlarının yanında güçlü, poliklonal ve çok özgül CTL yanıtları da gözlenmiştir. Kor, zarf ve polimerazproteinlerinin birçok antijenik determinantlarına karşı olan bu CTL yanıtı, virüsün temizlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Fakat karaciğer gibi sıkı organlarda bu yanıtlardan çok, sitokinler virüsün temizlenmesini sağlamaktadır. Çünkü karaciğerin sıkı hücre yapısı CTL'lerin bulaşmış hücrelere ulaşmasını engellemektedir. Bununla birlikte CTL'lerden salınan sitokinler doğrudan olarak HBV replikasyonunu engellemektedir. TNF- α , HBV mRNA'sının yıkımını hızlandırmaktadır. Ayrıca 'core

promoter'; TNF- α , IFN γ ve IFN- α 'ya duyarlıdır ve bu sitokinlerin varlığında baskılanmaktadır (32, 33).

HBV'de, özgül CTL'ler bulaşın kontrolündeki rollerinin dışında karaciğerde oluşan doku hasarından da sorumlu tutulmaktadır. Kronik HBV bulaşlarında CTL yanıtı karaciğer dışında zayıf olmasına karşın karaciğer içinde devam etmektedir. CTL, bulaşmış karaciğer hücrelerini tanıyınca apoptotik sinyal göndermekte ve karaciğer hücrelerinin ölümüne neden olmaktadır. Bu olay biyopsi örneklerinde apoptotik hepatositlerin, asidofilik 'Councilman cisimcikleri' olarak görülmesiyle de histolojik olarak desteklenmektedir. CTL'ler daha sonra sitokinler aracılığıyla bölgeye makrofaj ve NK hücrelerini çağırır. Fazla miktarda HBsAg üreten olgularda hızla yayılan hepatit gelişmektedir (32, 33).

2.1.5. Tanı

2.1.5.1. Serolojik tanı

HBV'ye ait antijenlerin ve antikörlerin hasta serumunda saptanması bulaşın özgül tanısı için yaygın kullanılan yöntemlerdir. Virüse ait HBsAg ve HBeAg ticari olarak bulunan birçok "enzym immün assay" (EIA) ve "radio immün assay" (RIA) kiti aracılığıyla saptanabilir. Bu antijenlere karşı gelişen antikörler (anti-HBc IgM, total anti-HBc, total anti HBs ve antiHBe IgG) yine ticari kitler kullanılarak tespit edilebilir (34).

HBsAg: Akut bulaşta, belirtilerin başlamasından 3–5 hafta önce kanda saptanabilir. Akut ve kronik hastalıkların ayırımını yapamaz, hastalık iyileşme ile sonlanırsa 4–6 ay içinde kaybolur. Akut bulaşta, 6 aydan daha uzun bir süre kalması, bulaşın kronikleşebileceğini düşündürür. Aşılamadan sonra çocuklarda geçici HBsAg pozitifliği saptanabilir (35).

HBeAg: Akut bulaşta, HBsAg'yi izleyerek pozitifleşir, aktif viral replikasyonun göstergesidir. HBeAg pozitifliği olan hastaların bulaştırıcılığı daha fazladır. HBeAg'nin pozitif olması kronik bulaşta, ağır karaciğer hastalığı gelişme riskini artırır. Bulaş eskidikçe hastaların yaklaşık %50'sinde kendiliğinden HBeAg, anti-HBe'ye dönüşür (35).

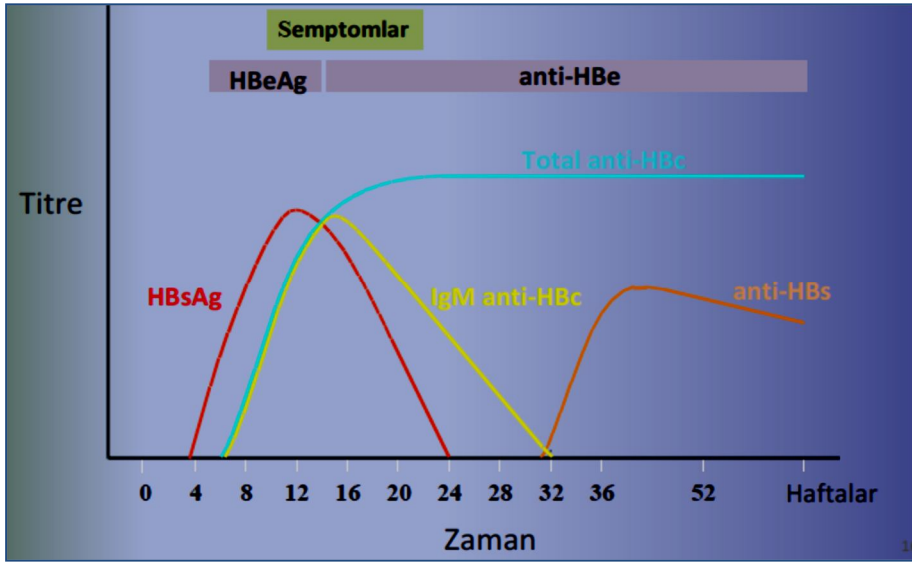
AntiHBc IgM: Akut bulaş göstergesidir. Pencere döneminde tek pozitif göstergedir. 3–12 ayda serumdan kaybolur, kronik bulaşların akut alevlenmesinde tekrar pozitif saptanabilir.

AntiHBc IgG ve total anti-HBc: AntiHBc IgG, antiHBc IgM'den sonra pozitifleşir ve ömür boyu pozitif kalır. Kişinin HBV bulaşı ile karşılaştığının göstergesidir. Uzamış

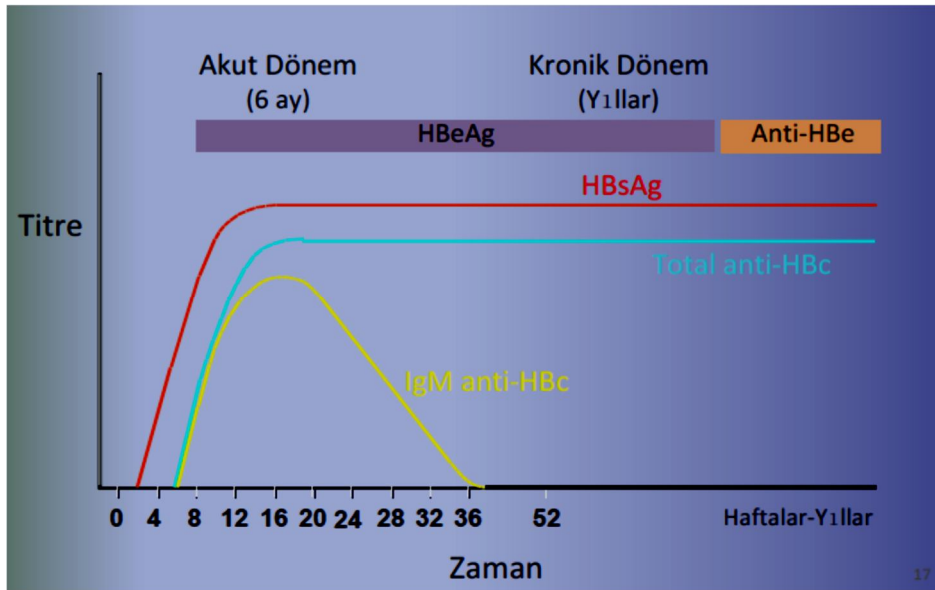
pencere dönemi, HBsAg'nin saptanamayacak düzeyde düşük olduğu kronik bulaşlarda ya da serolojik çapraz reaksiyonlara bağlı durumlarda tek başına pozitif saptanabilir (36).

Anti-HBe: Viral replikasyonun azaldığını gösterir, oluşması hastalığın iyileşmeye yöneldiğinin habercisi olarak kabul edilir. Kronik bulaşta, anti-HBe oluşması viral replikasyonun azaldığını gösterir (35).

Anti-HBs: Akut bulaştan sonra hastalığın iyileşme ile sonlandığını ve bağışıklığı gösterir. Oluşan anti-HBs, anti-HBc ile genellikle ömür boyu saptanabilir düzeyde kalır (35).



Şekil 5. İyileşme ile sonlanan akut HBV bulaşında serolojik göstergeler (37)



Şekil 6. Kronik HBV bulaşında serolojik göstergeler (37)

2.1.5.2. Moleküler tanı

HBV’de replikasyonun göstergesi olan HBV DNA’nın gösterilmesi son yıllarda gittikçe önem kazanmıştır. Bu yöntemler başlıca; viral yükün belirlenmesinde, serolojik testlerin yetersiz kaldığı durumlarda tanıya ulaşmada, anti viral tedavinin izlenmesinde, çeşitli mutasyonların araştırılmasında veya hepatosellüler karsinoma oluşum mekanizmasının aydınlatılmasında kullanılmaktadır (38).

Kary Mullis’in 1985 yılında, temel dinamiklerini hayal edip tasarladığı ve hasta örneğinde az sayıda bulunan “etkene özgü nükleik asitlerin (DNA/RNA) hücre dışı çoğaltılarak saptanması” esasına dayanan PCR (Polymerase Chain Reaction =Polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemi, son yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlanan bir moleküler biyoloji uygulamasıdır (39). PCR bilinen en eski çoğaltma yöntemlerinden birisidir. HBV DNA’nın belirlenmesinde en özgül ve en duyarlı yöntem PCR yöntemidir. Bu yöntemle çok düşük miktarlarda HBV DNA (10–50 kopya/ml) tespit edilebilmektedir (40). HBV-DNA viral replikasyonun en hassas göstergesidir. HBsAgmevcudiyetinde PCR ile HBV-DNA tespit edilmesi viremi düzeyini gösteren en iyi belirteçtir(31, 41). HBV-DNA saptanması HBsAg pozitifliği gibi HBV bulaşının kanıtı olarak değerlendirilir. HBV-DNA bakılması düşük düzey HBV tanısında ve erken tanıda, antiviral tedaviye yanıtı izlemede, olağan dışı serolojik belirtileri değerlendirmede (mutant HBV bulaşları) son derece yararlıdır (31).

2.1.6. Tedavi

Kronik hepatit B tedavisinde temel hedefler; HBV replikasyonunu durdurmak ya da belirgin oranda azaltmak, siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinoma gelişimini önlemektir. Bu noktada HBV-DNA’nın azalması ya da negatifleşmesi birincil hedef olarak görülmektedir. Bunun yanında ALT değerinin normale dönmesi, histolojik iyileşme de diğer hedefler arasındadır. HBeAg pozitif hastalarda ise HBeAg’nin negatifleşmesi ve anti-HBe oluşumu diğer hedefler olarak bulunmaktadır. Özellikle interferon dışı antiviral tedavilerin sonlandırılma kararında HBeAg’nin negatifleşmesi önemli bir noktadır. Kronik hepatit B tedavisinde HBsAg kaybı son derece nadir olup, tedavi hedefleri arasında bulunmamaktadır (42, 43).

Kronik hepatit B tedavisinde, standart interferon alfa-2a ve 2b, pegileinterferon alfa-2a ve 2b, lamivudin, adefovir, entekavir ve tenofovir ülkemizde mevcut olan ve

kullanım onayı almış ilaçlardır (44). Pegile interferon alfa, entekavir ve tenofovir HBeAg pozitif ve HBeAg negatif olgularda ilk seçenek ilaçlardır (44, 45).

Bu 4 nükleozid analogu dışında kronik hepatit B tedavisinde kullanılması beklenen diğer ilaçlar; emtrisitabin, tenofovir, klevudin ve timosindir. Bu ajanlar ile ilgili klinik ve hayvan çalışmaları devam etmektedir (46).

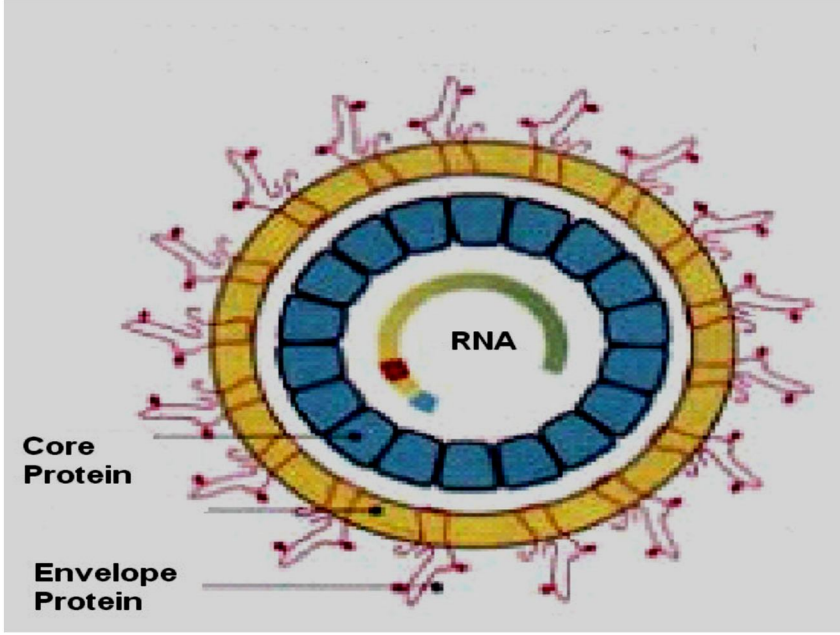
2.2. Hepatit C Virüsü

2.2.1. Tarihçe

1970’li yıllarda Hepatit A virüsü ve Hepatit B virüsü bulaşlarının özgül tanı testlerinin kullanılmasının ardından kan nakli sonrası gelişen hepatit olgularının hepsinin, bu virüslere ve bilinen diğer viral ajanlara bağlı olmadığı netlik kazanmış, literatürde bu olgular non-A, non-B hepatiti (NANBH) olarak adlandırılmıştır. Çalışmalarda NANBH etkeninin, şempanzelere bulaşabilen küçük, zarflı bir virüs olabileceği yönünde kanıtlar elde edilmiş, ancak geneleksen immünolojik yöntemlerle özgül viral antijenler ve antikorlar tanımlanamamıştır. Virüs ilk kez, 1989 yılında Choo ve ark. Tarafından, non-A, non-B hepatitli insan kanları ile bulaşmış şempanzelerin plazmalarından moleküler eşleme yoluyla keşfedilmiş ve Hepatit C virüsü olarak adlandırılmıştır (47).

2.2.2. Virüsün yapısı

HCV, 40–50 nm çapında, yaklaşık 9400 nükleotidden oluşan, dışta lipid bir zarf taşıyan, içte nukleokapsid core proteini ve bunun sardığı tek zincirli pozitif kutupsallı RNA içeren bir virüstür. Flaviviridae ailesinde Hepacivirüs adıyla ayrı bir cins olarak sınıflandırılmıştır (48).



Şekil 7. HCV'nin şematik yapısı (48)

2.2.2.1. Genom yapısı

HCV'nin genomu tek zincirli pozitif yönlü bir RNA molekülüdür. Yaklaşık 9500 baz uzunluğundadır ve tek bir protein kodlayıcı bölge, open reading frame (ORF) içerir. Bu ORF genomun büyük bir kısmını kapsamaktadır ve yaklaşık 3010 aminoasit uzunluğunda bir protein kodlar. HCV genomunun her iki ucunda 5' ve 3' değişim olmayan (untranslated region, 5'UTR, 3'UTR) bölgeler bulunmaktadır. Genom bölgeleri yapısal proteinler olan kapsid (core: C) proteini, zarf proteinleri (E1, E2), p7 virioporin ile yapısal olmayan (nonstructural: NS) proteinleri kodlar (48).

2.2.2.2. Sınıflandırma ve genotipleri

HCV'nin genom düzeyinde değişkenliği pek çok RNA virüsünde olduğu gibi fazladır. Bunun nedeni, RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (NS5B) enziminin "proofreading" (düzeltmeokuması) etkinliğinin olmamasıdır. HCV viriyonlarının kandaki yarı ömrünün yaklaşık 2,5 saat olduğu, kronik olarak bulaşmış olan bir kişide her gün, $1,0 \times 10^{12}$ yeni viriyon oluştuğu hesaplanmaktadır. Bu şekilde, genomun kısılalığı, mutasyon oranının fazlalığı ve virüs topluluğunun genişliği, bulaşmış kişideki virüs topluluğunun bir ya da daha fazla nükleotid farklılığından oluşan, birbirinden farklı virüslerin toplamı olmasına yol açmaktadır. Bunlar "quasispecies" (türümsü) olarak adlandırılmaktadırlar (49).

HCV genom yapısının bulaşmış konakta oluşan bu değişkenlik özelliği sayesinde yaşadığı ortama adaptasyon sağlamaktadır. Her an mutasyona uğrayarak bir başkasından çok az farklar taşıyan virüs diğerlerine göre avantajlı duruma geçebilmekte, böylece değişime uğramış virüs çoğalarak bulaşı sürdürmede hâkim olmakta ve bulaşın sürekliliği sağlanmaktadır. Bunun tipik sonucu tedaviye oluşan direnç ya da bağışıklık sisteminden kaçıştır (50).

Tüm genom dizileri belirlenmiş HCV kökenleri incelendiğinde, virüsün genomu boyunca, hemen hemen tüm bölgeleri kapsayan, DNA ya da protein dizisi benzerlikleri göze çarpmış ve bunları grup ve alt gruplar halinde sınıflandırmak mümkün olmuştur. Bu sınıflandırma "genotiplerin" ortaya çıkmasına yol açmıştır. Genel olarak kabul gören bir sınıflandırmaya göre bugün bu genotiplerin ana tipleri arap harfleri ile (1,2,3...), alt tipleri ise küçük latin harfleri (a,b,c,...) ile anılmaktadırlar (1a,1b,2a...). Bugün, kimi araştırmacılara göre 6 kimisine göre ise 11 ana HCV tipi bulunmaktadır. Bunların çeşitli alt tiplerle birlikte yaklaşık 70'e ulaştığı bildirilmektedir. Farklı genotipler arasındaki dizi benzerliği %55–72 arasında değişebilmektedir. Alt gruplarda bu oran %75 ile 86 arasındadır. Türümsü izolatlar ise kendi aralarında %91–99 gibi bir dizi benzerliği gösterirler. Esas olarak 1, 2 ve 3 no'lu genotipin tüm dünyada yaygın bir şekilde görüldüğü, 1b'nin Japonya, Güney ve Doğu Avrupa ve Güneydoğu Asya'da ana genotipi oluşturduğu bugün genotiplerle ilgili söylenebilecek en önemli özelliktir. Genotiplerin toplumlarda dağılımı risk grupları, yaş gibi faktörlerle de değişiklik göstermektedir (51).

Genotiplerle ilgili yapılan birçok çalışma sonuçlarına göre belli genotiplerin hastalığın tedavisine farklı cevap verdikleri saptanmıştır. Özellikle hastalarda HCV genotip 1b ile bulaşlı ve viral yükün yüksekliği IFN'a düşük düzeyde yanıt ya da yanıtızlıkta birbirinden bağımsız faktörler olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Uzun süreli yanıt elde edilebilen hastalar genotipler açısından incelendiğinde, genotip 2 ve 3 ile bulaşmış hastalarda, 1b ve 1a ile bulaşmış olanlara göre HCV RNA'nın serum, karaciğer, hatta mononükleer lökositlerden yok edilişi belirgin bir şekilde daha fazla olmaktadır (52). Damardan uyuşturucu kullananların, tip 3, 2 ve daha az bir oranda da tip 1a ile bulaşına sahip olduğu gösterilmiştir. Tip 1b ise kan verilmesi sonrası ve tek tek oluşan hepatitlerde daha sık oranda bulunmaktadır. Bugün HCV bulaşı ve genotiplerle ilgili önemli bir bulgu genotip 1b ile bulaşmış karaciğer nakli olanların, diğerlerine göre daha sık ve daha hızlı akut veya kronik hepatit oluşturmalarıdır. Genotipleme bulaşın kaynağını belirlemek ve belli bir genotipin saptanmasından sonra bulaşmanın takibi için de uygun birincil seçim yapılarak daha etkili sonuçlar alınabilmektedir (53).

2.2.3. Epidemiyoloji ve bulaşma yolları

Hepatit C virüsü, hem ülkemiz, hem de dünya için önemli bir sağlık sorunudur. Kronik hepatitlerin % 40'nın nedeni HCV'dir. Kronik HCV bulaşımının siroz ve hepatosellüler kansere yol açıyor olması bu bulaştan korkulmasının en önemli nedenidir. Dünyada yaklaşık 300 milyon insanın hepatit C virüsü ile bulaşlı olduğu tahmin edilmektedir (54).

HCV'nün temel bulaş yolu kan ve damar yoluyla'dır. HCV bulaşımının risk faktörleri arasında başlıcaları, kontamine kan ve kan ürünlerinin nakli, damar içi ilaç kullanımı ve riskli cinsel temastır. Bulaşlı hastaların %40-50'sinde bilinen herhangi bir risk faktörü tanımlanamamıştır (54, 55). Kan, damar ve diğer bulaşma yolları için riskli gruplar aşağıda gösterilmiştir:

1. Kan ve damar yolu ile bulaş

a- Kan ve kan ürünlerinin nakli: HCV-RNA pozitif kan nakinde bulaş genellikle oluşmaktadır (54).

b- Damar içi ilaç kullanımı: Gelişmiş ülkelerde HCV bulaşında en önemli faktörlerden biridir. Kontamine iğne ve/veya tıbbi donanımın ortak kullanımı yoluyla bulaş gerçekleşir (54).

c- Hemodiyaliz: Hemodiyaliz ünitelerinde anti-HCV sıklığı ülkelere göre %4ile %70 arasında değişmektedir. Konvansiyonel temizlik ve sterilizasyonun virüsü etkisiz hale getirdiği bilinmektedir (55).

d- Organ nakli: Organ nakli alıcıları HCV bulaşı için ciddi risk taşırlar. Karaciğer nakli, nakil sonrası ortalama 4. ayda HCV saptanma oranı %75-90'dır (55).

e- Nozokomiyal bulaş: HCV enfeksiyonu olan hastalarda daha önce hastanede kalma bir risk faktörüdür; yatan hastalardaki HCV bulaş sıklığı %2-20 gibi yüksek oranlarda bildirilmektedir (55).

2. Kan ve Damar dışı bulaş

a- Anneden bebeğe geçiş: HCV anneden bebeğe dikey geçebilir. Genellikle dolaşımda viral yükü yüksek olan anneler yenidoğanı bulaşlı hale getirmektedir. HCV ile bulaşlı kadınlardan doğan bebeklerde yaklaşık % 2-8 oranında doğum sırasında bulaş olabilir (56).

b- Cinsel yolla bulaş: Seksüel bulaş riski düşük olmasına rağmen eş zamanlı HIV bulaşı, birden fazla cinsel eşin bulunması ve eşcinsel ilişki HCV bulaş riskini artırmaktadır (54).

c- Ev içi temasla bulaş: Cinsellik dışı ev içi temasla HCV bulaşı son derece düşüktür. Bu yolla bulaşta hastayla temas süresi ile bulaşma riski arasında bir paralellik mevcuttur (54).

2.2.3.1. Dünyada HCV bulaşı

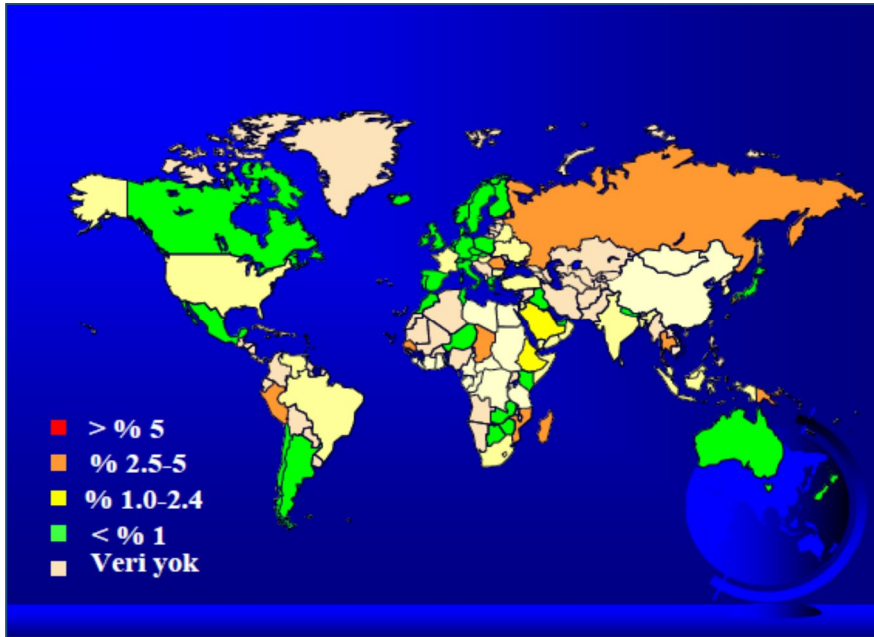
HCV sıklığı dünyanın değişik bölgelerinde farklıdır.

Yüksek yoğunluğa sahip bölgeler: Japonya, Tayvan, İtalya ve özellikle Mısır'da sıklığı %10–30 gibi oldukça yüksek oranda saptanmaktadır.

Orta yoğunluğa sahip bölgeler: Doğu Avrupa, Akdeniz, Ortadoğu, Hint yarımadası, Afrika'nın bazı bölgeleri ve Asya orta derecede endemisite (%1–5) bölgeleridir.

Düşük yoğunluğa sahip bölgeler: HCV pozitifliği Batı Avrupa, Kuzey Amerika, Orta Amerika'nın pek çok bölgesi, Avustralya ve Afrika'nın Güney Afrika dâhil sınırlı alanlarında düşüktür (%0,2–0,5). En düşük pozitiflik, İngiltere ve İskandinav ülkelerindedir (%0,01–0,1) (57).

Ülkemizde HCV sıklığı %1–2,4 arasında değişmektedir (57). Kan donörlerindeki anti-HCV sıklığı ise %0,3–1,8 arasında değişmektedir (54).



Şekil 8. Dünyadaki HCV sıklığı (57)

2.2.4. Patogenez

HCV'nün hedefleri, karaciğer hücreleri ve B lenfositleridir. Buralarda viral replikasyon çok güçlüdür. Replikasyon RNA'ya bağımlı RNA polimeraz aracılığıyla olur (54). HCV erken dönemde güçlü bir doğal ya da uyarlayıcı bağışık yanıt uyandırmaktan kaçmakta, konağın etkin bağışık yanıtını baskılayacak yollar geliştirmektedir (58). Hepatitte parankim içinde lenfositlerin olması, bağışık kaynaklı hasarın kanıtıdır. Virüsün yok edilmesinde hücresel bağışıklığın rolü olduğunu destekleyen bulgular mevcuttur. T yardımcı hücreleri ve CTL tarafından virüse özgü cevabın güçlü gelişmesi ve sürdürülmesi viral temizleme ile ilişkilidir. T yardımcı hücre cevabının önemli olduğu ve bu hücrelerin kaybıyla vireminin tekrar ortaya çıkması arasında güçlü bağlantının olduğu görülmüştür. HCV bulaşlı kişilerde diğer HCV genotipleri ile süper bulaşın ortaya çıkması etkisiz bağışık yanıtın varlığını desteklemektedir (59).

1- Humoral bağışık yanıt: Hepatit B'den farklı olarak HCV bulaşında meydana gelen antikorları tanımlamak zordur. HCV antijenlerine karşı ilk tesbit edilen antikor yanıtı yapısal olmayan protein 3 (NS-anti-c33) ve poliprotein kor (anti-22c) bölgelerine karşıdır. İlerleyen dönemlerde NS4 ve zarf proteinlerine karşı bağışık yanıt gelişir (59). Bulaşmış olan kişilerde hastalığın kendiliğinden iyileşme dönemine mi gireceği ya da kronikleşme sürecine mi gideceğini gösteren antikor cevabı ile ilgili çalışmalar başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Akut HCV bulaşlı olan bireylerde IgM antikorları gösterilmiş olmasına rağmen hastalığın gidişini bu şekilde tahmin etmek mümkün değildir. HCV'yi etkisiz hale getirecek antikorları tesbit edecek kapasitede uygun doku kültür yöntemleri bulunmamaktadır (58).

2- Hücresel bağışık yanıt: Akut viral bulaşın etkili yönden temizleme işi, bağışık sistemin tüm elemanları ile beraber düzgün çalışmasına bağlıdır. Etkene karşılık verilen bağışık yanıtta interferonlar (IFN) ve doğal öldürücü hücreler (NK) rol oynar. NK hücreleri saatler içinde bulaşmış hücrelerin doğrudan parçalanmasını, IFN- γ ve IL-12 gibi sitokinlerin salgılanmasını sağlayarak viral replikasyon üzerinde ilk basamak savunmasını oluştururlar. IFN- γ 'ın erken üretimi antiviral etkiyi sağlarken, inflamatuvar hücrelerin de karaciğer hücre içine toplanmasını sağlar. Şempanze modeliyle yapılan bir çalışmada HCV'nin temizlenmesinde virüse özgü CD4+ veya CD8+ yanıtının gelişmesinden çok NK hücreleri ile oluşan doğal bağışıklığın rolü olduğu ileri sürülmüştür (58).

Akut olgularda yapısal birçok viral antijene karşı belirgin CD4+ T hücre çoğalması olur. HLA sınıf II, antijene özgü CD4+ hücrelere etkili bağışık yanıtı kontrol eder. CD4+

hücreler iki ana gruba ayrılır: Yardımcı Th 1 ve 2 (Th1,TH2). Th1'ler IL-2 ve IFN- γ salgılayarak, CTL'i destekler ve hücre içi bulaşlara karşı savunma sağlarken, TH2 hücreleri IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 salgılayarak antikor yanıtı oluştururlar (60). CD4+ yanıtı hem antiviral yanıtın oluşmasını hem de devamında sitokin salgılayarak B hücrelerinin ve virüs ile bulaşmış hücelere özgül CD8+ hücrelerinin yapımını artırır. CD4+ hücreler olmadan hücre içi şartlarda bağışık yanıt zayıflar ve CTL bellek işlevini devam ettiremez. Kendiliğinden hepatitin gerilediği hastalarda HCV antijenlerine karşı güçlü bir Th1 yanıt ısrarlı bir şekilde devamlılığını sürdürür. HCV'özgül CD4+ hücrel yanıtın kaybı bulaştan aylar sonra vireminin alevlenmesi ile sonuçlanır (58).

CTL'in görev yapabilmesi için MHC sınıf I molekülleri ile çok biçimli T hücre alıcılarının etkileşimi gereklidir. CTL, hem bulaşmış hücrelerin parçalanmasından hem de TNF- α ve IFN- γ üretiminden sorumludur. Bulaşmış hücrelerin yok edilmesi için CTL iki önemli yol kullanır: perforin granzim B ve FasL. Hücre dışı olarak HCV her iki mekanizmayı kullansa da hücre içi olarak bu durum kanıtlanamamıştır (58).

Sitokin yapan CD4+ T ve CD8+ T hücreleri, muhtemelen hem virüs replikasyonunun baskılanmasında, hem de karaciğer hasarının oluşmasında önemli rol oynarlar (61). Hücre ölümünün HCV bulaşında arttığı ve bunun, histolojik aktivite indeksi (HAI) ve karaciğere sızmış CD8+ T hücre miktarı ile pozitif ilişki gösterdiği, fakat aminotransferaz düzeyleri, HCV yükü veya genotip ile ilişki göstermediği saptanmıştır. Bu, biyokimyasal aktivite ile karaciğerin histolojik hasarı arasında ilişki olmayabileceğini de kısmen açıklar (62). KHC olgularında serumda TNF- α düzeyleri, yangının gelişimini, TGF- β ise bağ doku artış derecesini yansıtabilir (60). Karaciğerde, CD8+ T hücre sayısı ile ALT düzeyleri arasında belirgin ilişki vardır. CD8+ T hücrelerinin, virüsün yapısal ve yapısal olmayan proteinlerindeki birçok antijenik determinantı tanıdığı gösterilmiştir (61). HCV'ne özgül CTL aktivitesi periferik dolaşımdan çok karaciğerde bulunur. Karaciğer içindeki HCV, özgül CD8+ T hücre sayısının, periferdekinin 190 katına kadar artabileceği saptanmıştır. CTL yanıtı, çoğunlukla daha düşük viremi düzeyi ve daha aktif karaciğer hastalığı ile paralellik gösterir (63). CTL'ler karaciğer hasarının bir nedeni olsalar da, viral replikasyonu sınırlamada belli bir role sahiptirler (61). Akut hepatit C hastalarında ilk 6 ay süresince çeşitli HCV antijenik determinantlarına karşı etkin bir CD8+ T hücre yanıtı oluşmakta, ancak ilk 6 aydan sonra (kronik karakter kazananlarda) bu yanıt belirgin biçimde düşmektedir. Buna göre, IFN- γ sentezleyen HCV özgül CD8+ T hücre etkinliği ile akut HCV'nin yok edilişi arasında oldukça keskin bir ilişki vardır. Ancak bu etkinin 6 aydan sonra neden tükendiği açıklanamamıştır (64).

HCV bulaşının nasıl kontrol edildiği, şifa ya da kronikleşmeyi belirleyen mekanizmanın ne olduğu iyi anlaşılamamıştır. Antiviral antikorlar virüsle birlikte bulunurlar ama onu yok etmezler. HBV bulaşından farklı olarak, HCV bulaşında şifayı işaret eden özgül bir antikor örneği de yoktur (62). Kronik HCV hastalarında HCV'ye özgü CD8+ hücreleri daha az çoğalma kapasitesine sahiptir ve yetersiz IFN- γ üretilir (65).

2.2.5. Tanı

2.2.5.1.Serolojik tanı

HCV tanısı için bugün en sık kullanılan test antikor (Anti HCV) aranmasıdır. Bu amaçla ELISA yöntemi kullanılmaktadır (66). Daha az sıklıkla kullanılan diğer test ise HCV antijenlerinin nitrosellüloz şeritler üzerine ayrı ayrı yerleştirilen ve her bir antijene özgü antikor varlığının araştırılması temeline dayanan rekombinan immünoblot testi (RIBA) dir. Birden fazla bantın görülmesi, testin pozitif olduğunu gösterir. ELISA testinin desteklenmesi ya da doğrulanması için kullanılır. Gerek RIBA, gerekse benzer testlerde tek bir antijene bağlanma sınır değeri (indeterminate) olarak değerlendirilir. Bu tür sonuçlar alındığında, HCV RNA' nın PCR yöntemi ile doğrulanması gerekir (67).

Anti-HCV IgM: HCV'nin core proteinine karşı gelişen IgMantikoru hepatitin başlangıcından kısa bir süre sonra ortaya çıkmakta ve yeni geçirilmiş bulaşlarda sıklıkla pozitif bulunmaktadır (68).

HCV core Antijen: Seronegatif pencere döneminde; erken HCV bulaşının tanısında kullanılmaya başlanmıştır. Bu testle ilgili çalışmalar devam etmektedir (69).

2.2.5.2.Moleküler tanı

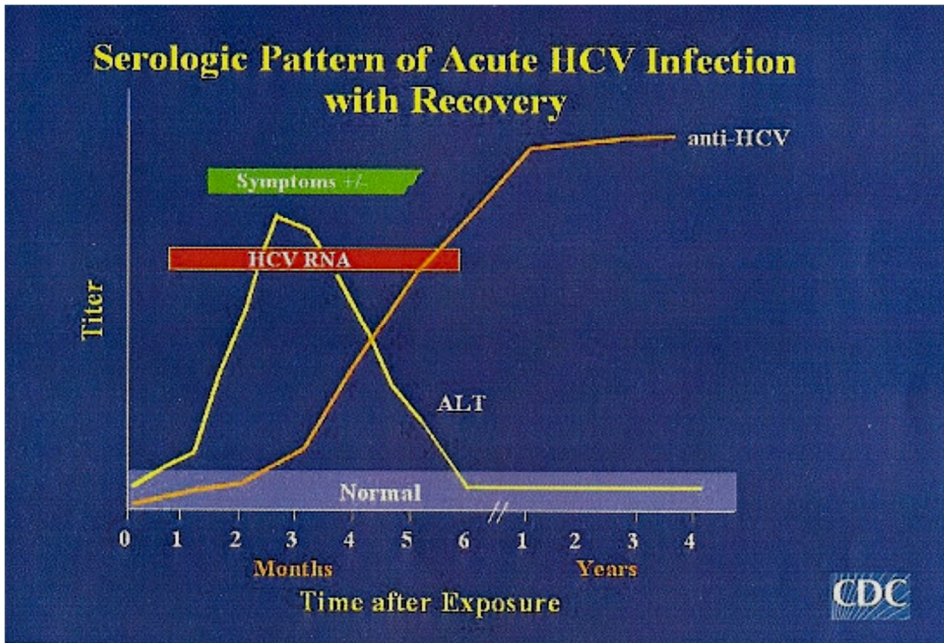
2.2.5.2.1. Nitel PCR

Çoğaltılan PCR ürünü elektroforeze tabi tutulduktan sonra nitrosellüloz bir zara nakledilir. Daha sonra radyoaktif, kıyasal bir reaksiyon ya da son yıllarda kullanılan klorimetrik işaretleme ile membran hibridize edilerek sonuç değerlendirilir. HCV tanısında kullanılan nitel PCR'ın, HCV-RNA saptama miktarı 10–50 IU/ mLdir (70).

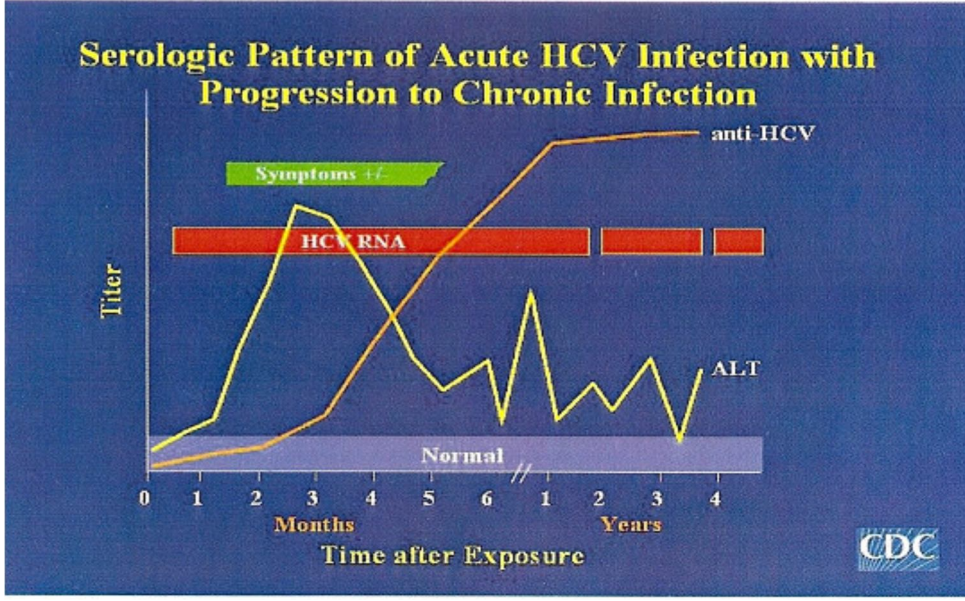
2.2.5.2.2. Nicel PCR

Viral yük tayinini saptamaya yöneliktir. Bu yöntemle özellikle bağışıklığı düşük hastalarda, hastalığın seyrinin takibinde ya da antiviral tedavinin izlenmesinde önem kazanmıştır. HCV-RNA saptama miktarı 600 IU/ mLdir.

PCR yönteminin değişik uygulamaları geliştirilmiş; özellikle son yıllarda rutin laboratuvarlarda mikrobiyolojik tanı amacıyla otomatize sistemler kullanılmaya başlanmıştır. Propa dayalı RT-PCR yöntemi ile çok düşük miktarlarda HCV-RNA 10–50 IU/ mL tespit edilebilmektedir. Özellikle antiviral tedavinin izlenmesinde; virüs yükünün nicel olarak gösterilmesinde PCR yönteminin önemi büyüktür (70).



Şekil 9. Akut HCV bulaşımının serolojisi (37)



Şekil 10. Kronik HCV bulaşının serolojisi (37)

Sonuç olarak, anti-HCV pozitif hastalarda HCV RNA araştırılması takip ve tedavi açısından gereklidir. Anti-HCV negatif viremili hastaların saptanmasında özellikle şüpheli ve özgül antikorların oluşmadığı olguların aydınlatılabilmesinde veya uygulanacak tedavi etkinliğinin izlenmesinde PCR rutin kullanılması gereken bir yöntemdir (70).

2.2.6. Tedavi

KHC tedavisinde birincil amaç; HCV'nin yok edilmesidir (71). İkincil amaçlar ise kronik hepatitten siroza ilerlemeyi geciktirmek, karaciğerdeki yangıyı, karaciğer kanseri gelişme riskini, karaciğer nakli gereksinimini, karaciğer dışı belirtileri azaltmak ve bulaşı engellemektir (72). Daha önceleri tedaviye yanıtı takipte transaminaz düzeylerinin normale inmesi kullanılmaktayken şimdi HCV-RNA'nın serumdan kaybolması temel alınmaktadır (71). Tedavide kullanılan ajanlar, klasik ve pegile interferonlar ile ribavirindir. Tekli IFN- α tedavisi ile başarı oranı %5–15 iken, IFN- α ve ribavirin birleşimlerinin kullanımı ile bu oran %40'lara ulaşmıştır. Peg IFN'ların klinik kullanıma girmesinin ardından yapılan uluslararası çalışmalarda, Peg IFN- α tedavisi ile elde edilen yanıt oranlarının standart IFN- α monoterapisine göre yaklaşık iki kat daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Kronik hepatit C'li hastalarda Peg IFN- α -2a ve Peg IFN- α -2b ile ribavirin birleşimlerinin etkisi çok merkezli raslantısal klinik çalışmalarla araştırılmıştır. Bu araştırmalar ışığında günümüzde genotip 1 ile bulaşmış olgunlaşmamış olgularda Peg IFN- α ile ribavirin birleşiminin 48 hafta süreyle verilmesi önerilmektedir (72).

Ribavirin ise kronik hepatit C tedavisinde kalıcı viral yanıtı artırmak için kullanılan nukleozid analogudur. Ribavirin mRNA işlemi veya protein sentezi sırasında viral RNA sentezini baskılaması ile viral replikasyonu durdurur. Yüksek oral biyoyararlanımı olup vücuttaki tüm hücelere girer (73).

2.3. Otoimmünite

Normal bağışık sistemin belirgin özelliklerinden biri, birçok mikroba karşı yanıt oluştururken bireyin öz antijenlerine karşı yanıt oluşturmamasıdır. Bağışık hoşgörü diye adlandırılan öz antijenlere yönelik yanıtızsızlık hali, lenfosit reseptörlerinin anlatım düzenekleri sadece öz olmayan antijenlere yönelik reseptörler oluşturmaya yatkınlık göstermemesine karşın muhafaza edilmektedir. Diğer bir deyişle, öz antijenleri tanıyabilen lenfositler normal lenfosit gelişimi sürecinde sürekli oluşturmaktadırlar. Dahası, bağışık sistem birçok öz antijene kolaylıkla erişebilmekte olup bu antijenlere yönelik yanıtızsızlık hali antijenlerin lenfositlerden gizlenmesiyle sağlanamaz. Bu durum öz antijenlere yönelik bağışık yanıtları önleyecek düzeneklerin (mekanizmaların) olmasını zorunlu kılmaktadır (74).

Bu düzeneklerin bağışık sistemin temel özelliklerinden biri olan öz olan ve olmayan yabancı antijenler arasındaki ayırım gözetebilmesi işinden sorumludur. Bu düzeneklerin başarısızlığı halinde bağışık sistem bireyin kendi hücre ve dokularına saldırabilir. Bu tür yanıtlara "otoimmünite" ve oluşturdıkları hastalıklara da "otoimmün hastalıklar" denilmektedir (74).

Otoimmün hastalıktaki temel özellik, kişinin kendi dokusuna karşı bağışık reaksiyon sonucu doku hasarının meydana gelmesidir (75). Otoimmün hastalıklar, konakçının öz antijenlerine karşı bağışık yanıtları sonucu oluşup, otoimmünite birçok faktörler, moleküller, hüresel yolaklar ve olaylarla tetiklenir. Otoimmün yanıt ve hastalıkların en önemli tetikleyicisi bulaşa neden olan mikrobik antijenlerdir. Konakçı proteinleri ile mikrobik proteinlerin dizi benzerlikleri (moleküler benzerlik) otoimmün yanıtı ve hastalıkları oluşturabilmektedir. Değişmiş konakçı proteinleri, protein mutasyonları, değişmiş protein oluşumları, proteinlerdeki değişim sonrası modifikasyonlar, kovalent modifikasyonlar, proteinlerin enzimlerle işlenmesi, bozulmuş proteinler, hücre ölümleri, proteasomlar ve nukleosomlar otoimmün yanıtı tetikleyebilir (76).

Otoimmünitenin gelişmesinde başlıca faktörler; öz toleransın gelişmemesine katkıda bulunabilen yatkınlık genlerinin katılımsal geçişi ve öze tepkili (self-reaktif)

lenfositleri aktive eden bulaş gibi çevresel tetikleyicileridir. Otoimmünite, öz antijenlere karşı antikor üretilmesi ya da öz antijenlere tepkili T hücrelerinin etkinleşmesi sonucu gelişmektedir. Birçok faktörlerin etkileşimi otoimmünite gelişimine katkıda bulunabilir. Bu faktörler; antijen sunan hücreleri (APC) ve lenfositleri etkileyen immünolojik anormallikler, otoimmüniteye yatkınlık sağlayan genler, mikrobiyal bulaşlanmalar ve doku yaralanmalarıdır. Bu faktörlerin birleşimi farklı hastalıkları oluşturabileceğinden, otoimmün hastalıklardaki çeşitliliğin nedeni olabilir (74).

Otoimmünitenin oluşumunda bazı önemli genel görüşler vardır. Bunlardan en önemlisi kendi antijenlerimize karşı sorumlu mekanizmaların kırılması veya bozulmasıdır. Kendi antijenlerimize karşı hoşgörü, özgül lenfositlerin olgunlaşmasını önleyen seçilim sayesinde ve kendi antijenlerimize tepki veren olgunlaşmış lenfositleri yok eden veya etkisiz hale getiren mekanizmalarla sağlanır. Kendi antijenlerimize karşı toleransın kaybolması, anormal seçilim veya kendi antijenlerimize tepkili lenfositlerin düzenlenmesindeki bozukluk sonucu olabilir. Bu anormallikler nedeniyle de kendi antijenlerimiz bağışık sisteme sunulurlar (77).

Tolerans önce yardımcı T hücrelerinde ($CD4^+$) tanımlanmıştır, çünkü bu hücre hakkında bilgiler diğerlerinden fazladır. $CD4^+$ T hücrelerinin protein yapısındaki antijenlere hemen hemen bütün bağışık yanıt şekillerini düzenler. Bundan ötürü, eğer bu hücreler öz antijenlere yanıtızsız hale getirilir ise, antijenlere karşı hem hücresel, hem de sıvısal bağışık yanıtların engellemek mümkün olabilecektir. Tersine, yardımcı T hücrelerinde toleransın kaybolması durumunda otoimmünite gelişebilir, öz antijene T hücre aracılı saldırı ya da öz proteinlere karşı otoantikorların yapılması sonucunda otoimmünite ortaya çıkabilir (74).

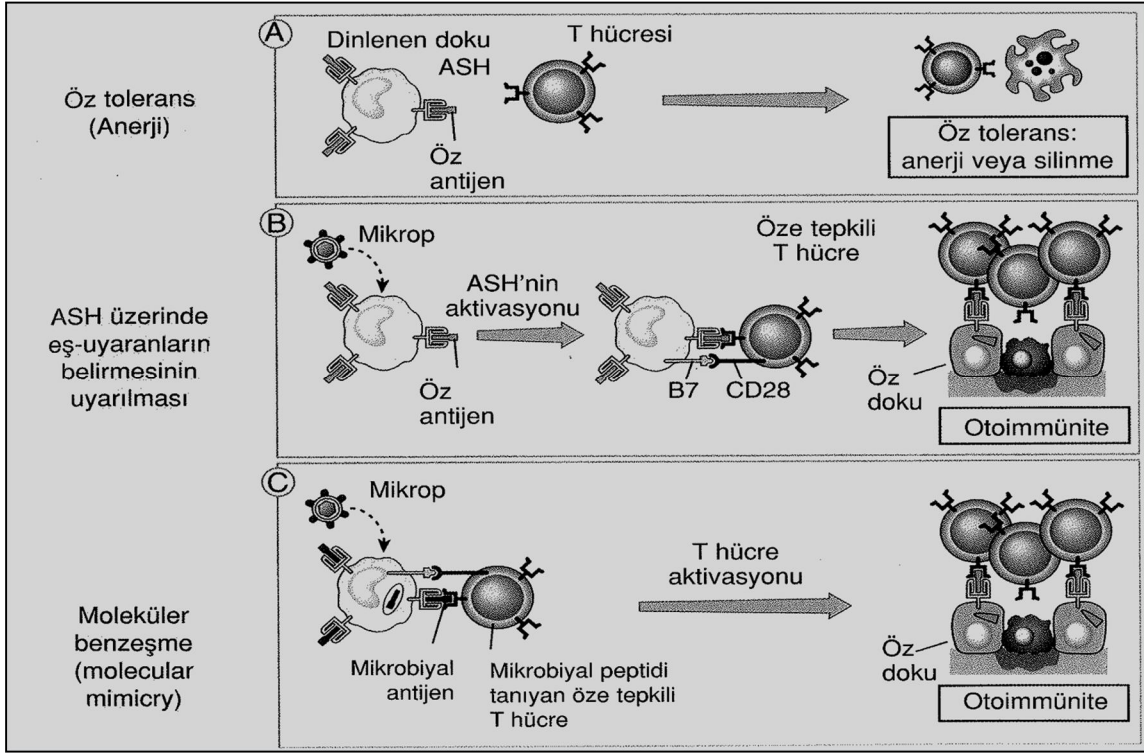
Otoimmünitenin gelişmesinde yeni hücre grupları olarak T düzenleyici hücreleri (Treg ve Th17 hücreleri) bulunmuş olup, düzenleyici T hücreleri (Treg) timüstan doğrudan düzenleyici T hücresi olarak farklılaşmış hücreler (doğal oluşumlu düzenleyici T hücreleri) veya efektör T hücrelerine benzer şekilde timüstan olgunlaşmamış T hücresi olarak ayrılmış hücrelerden oluşabilir (adaptif Treg). Uyarlayıcı Treg hücreleri yukarıda bahsedilen antijen uyarımının ardından ortamda TGF- β sitokini baskınlığında ortaya çıkarlar. Düzenleyici T hücrelerinin temel işlevi bağışıklık yanıtının gerekmediği zamanda baskılanmasını sağlamaktadırlar. Bu mekanizma özellikle otoimmün yanıtların baskılanmasında ve bulaş sonrasında hastalık oluşturan mikroorganizma temizlediğinde yararlıdır. Düzenleyici T hücre işlevlerindeki eksiklikler birçok otoimmün hastalığa yol açabileceği bulunmuştur. Düzenleyici T hücreleri, efektör T hücrelerinin salgıladıkları

bağışık sistem baskılayıcı TGF- β ve IL-10 sitokinleri vasıtasıyla veya efektör T hücrelerine doğrudan bağlanarak kontak bağımlı olarak gerçekleştirebilirler (78). Th17 hücreleri ise, IL-17 sitokin salgılayan efektör T hücresi, inflamatuvar yanıtta görev yapmakta ve doku hasarına neden olup, doğal bağışıklıkta, uyarlayıcı bağışıklıkta ve otoimmünite’de rol oynar. Th17 ve Treg; gelişim ve işlevleri karşılıklı rol oynayıp, TGF- β , Treg’e özgü FOXP3 transkripsiyon faktörünü uyarırken, IL-6 ilavesi Th17 hücrelerini uyarır. Bu ve diğer başka bulgular Th17 hücrelerinin düzenleyici T hücreleri ile birlikte karşılıklı etkileşimle bağışık yanıtını dengelediği düşündürmektedir (79).

Viral ve bakteriyel hastalıklar, otoimmünitenin alevlenmesine veya gelişimine katkıda bulunabilir. Hastalarda, otoimmün hastalıkların alevlenmesi sıklıkla bulaşlarla ilişkilidir ve bazı hayvan modellerinde bulaşın yokluğunda doku harabiyetinin azaldığı görülmüştür. Vakaların çoğunda bulaşıcı etken, otoimmünite geliştiğinde doku bozukluğunda ve kişide bulunmaz. Bu nedenle otoimmünitenin doku bozuklukları, bulaşıcı etkene bağlı değildir, fakat mikroorganizma konakçıda tetiklenmiş veya düzeni bozulmuş bağışık yanıtı neden olabilir (77).

Bulaşlar, öze yönelik lenfositleri aktive edebilir ve otoimmün hastalıkların gelişimine yol açabilirler. Klinisyenler yıllardan beri, otoimmün hastalıkların belirtilerinin bulaşıcı hastalıkların başlangıç dönemlerinde ortaya çıktığı veya arttığını gözlemlemişlerdir. Bulaşlarla, otoimmün doku zedelenmesindeki birliktelik hayvan modellerinde de gösterilmiştir. Bulaşlar birçok yolla otoimmünitenin gelişimine katkıda bulunabilirler. Bir dokunun bulaşı, o bölgede doğan bağışık yanıtın etkin hale geçmesi, böylece ASH’de eş-uyaran iletilerinin ve sitokin yapımının artmasına yol açar. Bunun sonucu olarak etkin duruma geçen ASH’ler o dokuda öze tepkili T hücrelerini de uyarmış olur. Diğer bir deyişle bulaşlar T hücre duyarlılığını kırarak öze tepkili lenfositlerin yaşamını sürdürmesine ve etkin hale geçmesine yol açabilir (74).

Bazı mikroorganizmalar bizim antijenlerimize çok benzeyen veya çapraz reaksiyon veren peptidler içerir veya üretirler. Bu durumda bu pepdite yönelik bağışıklık yanıtı ve saldırısı öze yönelmiş olacaktır. Mikroorganizma peptidleriyle antijenlerimiz arasındaki bu çapraz reaksiyon olayı “moleküler benzeşme” olarak tanımlanmaktadır (74).



Şekil 11. Mikroorganizmaların otoimmüniteye yol açma mekanizmaları (74)

Otoimmünite ve otoimmün hastalıklarda humoral (B lenfositleri), hüresel(T lenfositleri) ya da her iki tip bağışık cevap birlikte gelişebilir. Ortamda bulunan Ag'ler B hücre reseptörüne bağlanıp Ag-reseptör bileşimi oluşursa, bu bileşim hücre içine alınarak B hücrelerini aktive eder. Hücre içine işlenen bileşim, B hücre üzerindeki sınıf II MHC ile birlikte yardımcı T hücrelerine(Th) tanıtılarak T hücrelerinin etkin olması sağlanır. Etkin Th hücrelerinden salgılanan stokinler, B hücrelerinin klonal çoğalmasını ve plazma hücrelerine farklılaşmasını sağlar ve böylece Ag'e karşı gelişen antikorun(Ab) sürekli üretimi gerçekleşir. Th hücreleri tarafından salgılanan stokinlerin tipi gelişen bağışık cevabı belirler. Th1 hücrelerinin proinflamatuvar cevabı bulaşlara karşı direnci oluştururken, Th2 hücrelerinin anti-inflamatuvar cevabı(interlokin(IL)-4, -5, -10 salınır) otoimmüniteyi tetikler. Tek tip B hücrelerine ait sınıf II MHC molekülü, çok sayıda farklı antijenik determinantları Th hücrelerine sunabileceği gibi tek tip antijenik determinant benzer Ag bağlama özelliği gösteren farklı B hücrelerine ait sınıf II MHC molekülleri tarafından Th hücrelerine sunulabilir. Th hücrelerine Ag sunumunda henüz aydınlatılmamış olan bir hatanın farklı antikor cevaplarının oluşumuna neden olarak otoimmün cevabı tetiklediği düşünülmektedir (80).

2.3.1. Virüsler ve otoimmünite

Toleransın veya kendi-antijenine (self-antigen) cevapsızlığın kırılması ve otoreaktif lenfositlerin etkisi, otoimmün hastalıkların oluşmasındaki en önemli olaylardır (81). Bu olayın açıklamasını yapabilecek temel mekanizma henüz tam olarak bilinmemektedir. Diğer faktörler arasında, genetik yatkınlık ve sitokin aktivitelerinin yanı sıra virüsler de otoimmünitenin oluşumunda etkin rol oynarlar. Viral bulaşın, bireyin kendisine toleransı kırdığı ve sonuçta özgül hücre veya dokuda harabiyet yapan bir seri reaksiyonun başlamasına neden olduğu hipotezi birçok çalışmada benimsenmektedir (82, 83). “Moleküler taklit” (molecular mimicry) olayının açıklanması ve transgenik model kullanılması, viral ve konak genlerindeki değişikliklerin incelenmesine olanak sağlamıştır (82).

Otoimmün hastalıklardaki patolojik tabloya çok iyi açıklık getirilmiştir. Ancak, otoimmün reaksiyonların başlaması için gerekli olan hastalık oluşumunun özellikleri ve etkin olan viral (kendi) antijeni hakkındaki bilgiler henüz netleşmemiştir. Uzun yıllardan beri, birçok hastalıklarda otoantikorlar ve otoreaktif T lenfositlerin varlığı gösterilmiştir. Çeşitli bulgulara dayanarak virüsler ve diğer bulaş etkenleri, otoimmünite ile ilişkilendirilmişlerdir. Birçok otoimmün hastalık nedeni olarak tek bir gen sorumlu tutulmuşsa da, çevresel faktörlerin de hastalığın gelişmesinde rolü vardır (84).

Moleküler benzerlik, virüslerin otoimmüniteye neden olabilecekleri hakkında bilgi vermektedir. Virüslerin diğer mikrobiyal ajanlar da olduğu gibi yapısal proteinleri konak antijenleri ile benzer yapı veya şekil özelliği gösterebilir. Bağışık sistem bir yandan virüsü yok etmek için faaliyet gösterirken diğer yandan bir veya daha çok viral belirteçler ile benzer yapı özelliğinde olan ‘kendi antijeni’ne de reaksiyon oluşturur. Sonuç olarak gelişen immuno patolojik reaksiyonlar kronik olarak veya tekrarlayan viral bulaşlarla vücutta devam eder. Hatta bu reaksiyonlar, etken ortadan kalktıktan sonra bile devam etmektedir (83). Bulaşın başlaması ve hastalık belirtilerinin ortaya çıkması arasındaki sürenin uzun olması, viral etkenin varlığı ve önemi hakkında kesin bilgi edinilmesini güçleştirmektedir. Otoimmün hastalık geliştikten sonra ise virüs veya mikroorganizmanın ayırımı mümkün olamayabilir. Bu zorluk kısmen viral genin özgül hücrede (β hücresi, oligodendrositler, v.s.) dokuya, özgül başlatıcı (promoter) kullanılması, yani transgenik teknolojinin uygulanmasıyla giderilebilir. Mikrobiyal gen konak genine geçmiş olup progene geçtikten sonra kendine ait bir gen gibi antijen imal edilmesine yol açar. Bu da, bağışık cevap ve hücrel faktörler ile beraber sitokin salınımını sağlayarak kendi

proteinlerine karşı cevapsızlığın kırılması ve otoimmün hastalığın oluşmasına yol açar. Bu model, “kendi” antijenlerin otoimmün işlemdeki önemini açıkladığı gibi, tedavide kullanılacak yeni yöntemlerin geliştirilmesinde önemli derecede yardımcı olmaktadır (85).

Viral bulaş sırasında salınan birçok sitokinler (özellikle γ IFN), MHC sınıf I ve II yapımını arttırlar. Hafıza (memory) T lenfositleri, bulaş sırasında salgılanan çok miktardaki tip I interferonları (α ve β IFN) ile çoğalmaya başlarlar. Virüsler ayrıca T lenfositlerini poliklonal olarak aktive ederler ve bunlar arasında eğer otoreaktif T lenfositleri varsa, onlarda çoğalırlar. Bu sayede, bir virüse karşı gelişen bağışık cevap, daha önceden bulaş yapmış olan diğer virüse özgül hafıza T lenfositlerini de aktive ederler ve bu lenfositler otoreaktif lenfositler olduklarından, otoimmün reaksiyon başlar (86).

Birçok çalışmada otoimmün hastalık sırasında, kendi antijenlerine ve bulaş etkenine karşı gelişen ve çapraz reaksiyon veren antikör veya T lenfositleri (veya her ikisi birden) açıklanmıştır. Örneğin, Atkinson ve arkadaşları (87), diabetli insanlarda Cocksackie B4 virüs proteini (P2-C proteini) ve glutamat dekarboksilaz-65'a karşı reaksiyon oluşumunu göstermişlerdir. Son zamanlarda virüs ve kendi antijenleri arasındaki çapraz reaksiyonlar romatoid artrit (88), SLE'de (84) ve MS'de gösterilmiştir(89). Bu güne kadar otoimmünitenin oluşmasında tetiği çeken virüs olarak Epstein-Barr virüs (90), insan T lenfotropik virüs Tip I (91), hepatit-C virüsü (92), kabakulak virüsü, koksaki virüsü (87) ve herpesvirüs-6 (93) gösterilmiştir.

Sitokinler sadece bağışıklık sistemi düzenlemede değil, aynı zamanda tahrip edici veya etmeyici otoimmün tutulum ile sıkı ilişkidir (85). Bağışık cevap Th1 ve TH2 hücrelerinden üretilen sitokinlerle sağlanır. IL-2 ve γ IFN, Th1 tip sitokinlerdir ve proenflamatör etkileri vardır. IL-2; CD4+, CD8+, NK ve APC hücrelerin farklılaşmalarında ve aktivasyonlarında etkin olur, γ IFN ise, viral bulaşlarda en önemli rol oynayan sitokinlerdendir ve MHC sınıf I ve II antijenlerinin yapımını etkinleştirir. IL-4, IL-10 ve TGF- β , Th2 sitokinlerdendir ve hücre dışı Th1 grubu hücrelerin etkinliklerini azaltırlar. Hücre içi olarak bağışık cevabın azalması ve allerjik reaksiyonların gelişmesinde rol alırlar (94). Ayrıca aynı türe ait NK lenfositler, kendinden duyarlı kılınmış lenfositlere karşı özgül hücre öldürücü etkisi gösterirler. Kendi sınıf I antijenlerine bağlanan peptidlerin kendi hücrelerin de, syngeneic NK hücre öldürücü etkisine duyarlı hale getirdiği ve dolayısıyla, viral bulaş sunucu NK lenfositlerin de otoimmün reaksiyon oluşturduğu düşünülebilir (95).

Sonuç olarak, virüsle gelişen otoimmün hastalıklar; periferik cevapsızlık hali, çapraz reaksiyon veren T lenfositlerinin (muhtemelen düşük afiniteli) etkinleşmeleri ile

gerçekleşir. Bu hücreler daha sonra kendi antijenini tanıyacağı ilgili hedef organa (örn. IDMM’de b hücrelerine veya MS de oligodendrositlere) gider ve yerleşirler. Cevap olarak etkin olan lenfositler sitokin ve muhtemelen diğer faktörleri salgırlar ve CD8+ CTL’ler uygun MHC sınıf I peptid bileşiği içeren hedef hücreleri öldürmeye başlarlar. Öncül hücrelerin sayısına bağlı olarak otoimmün işlem başlar ve yerel sitokin içeriği ve MHC genleri (ve ürünleri) ise karışarak otoimmün hastalık hızlı-yavaş-minimal veya belirtisiz gelişir. Hücrelerdeki zarar, ya sitokinlerin salınmasıyla dolaylı veya hedef hücrelerin CTL ile öldürülmesi sonucu doğrudan gelişir. Hücrelerde zarar görülmesi ile birlikte zincirleme reaksiyonlar gelişir ve daha çok viral (kendi) antijeni açığa çıkar. APC’ler ile başlayan otoimmün işlev diğer kendi antijenlerinin açığa çıkmasına neden olur. Bu olaylar, klinik belirtilerin görülmesinden önce gelişir. Eğer başlangıç reaksiyonu olarak, virüs A ile kendi antijeni A arasındaki çapraz reaksiyon gelişmiş ise, daha sonraki virüs B, kendi antijeni a ile çapraz reaksiyonu olmayan X antijeni ile etkinleşebilir ve virüs A ya özgül hafıza T lenfositleri (örn.CD8+ lenfositler) gelişir ve hastalık ciddiyet kazanır. Viral replikasyonu önleyen özgül tedaviler ve bağışık sistemde antiviral bağışık cevabın veya tolerans artışı, otoimmün hastalıkların tedavisi için önemli ipuçlarıdır. Eğer virüsler veya mikrobiyal ajanlar insan otoimmün hastalığına temel oluşturuyorlarsa ve eğer bu etkenler izole edilebilirler ve antiviral tedavi gerçekleşebilirse, otoimmün hastalıkların sıklığında azalma beklenebilir (85).

2.3.1.1. Viral hepatitler ve otoimmünite

Hepatit B virüsü ve hepatit C virüsü dünya çapında önemli viral bulaşlardan olup akut ya da kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatosellüler kansere sebep olabilirler. Çeşitli çalışmalar da, kronik HBV ve HCV’ nin otoimmün romatolojik hastalıkların oluşum mekanizmalarını tetiklediğini ve her iki durumda da dolaşımdaki immünkomplekslerin depolanmasında artış olduğu bildirilmiştir (4, 8, 9). Bu virüslerden hepatit B virüsü ve özellikle hepatit C virüsü otoimmüniteden sorumlu tutulmuştur. Bu virüslerin çeşitli otoimmün hastalıklarla birlikte görülmesi dikkate değer bulunmuş ve daha önce yapılan çalışmalarda da bu virüslerin otoimmün olayları tetikleyebileceği gösterilmiştir (8). Hepatit C virüsünün otoimmün olaylarla ilişkisinin daha güçlü olduğu bilinmekle birlikte, hepatit B virüsü de bağışık tolerans kaybına yol açarak otoimmün olayları alevlendirebilir veya yeni otoimmün olaylara sebep olabilir (9). Bu virüslerin karaciğer dışı lezyonlarının hastalık oluşumu, immunolojik mekanizmalar aracılığıyla

dolaylı veya hücre öldürücü etkisi ile doğrudan kabul edilir. Hepatit B virüsü genellikle bağışık sistem aracılığıyla dolaylı, hepatit C virüsü ise hücre öldürücü etkisiyle doğrudan olarak karaciğer hasarı ve karaciğer dışı bulgulara neden olur (10). HBV ve HCV bulaşlarına bağlı karaciğer hastalıklı olgularda, diğer sistemlerde de otoimmün hastalıklara sık rastlanması, hepatit virüslerinin otoimmüniteyi tetikleyebileceği düşüncesine neden olmaktadır (11).

Otoimmün hepatit, kronik hepatite yol açtığı bilinen bir hastalık etkeninin yokluğunda meydana gelen, serumda dolaşan otoantikolar ve yüksek serum gama globulin seviyeleri ile belirleyici kronik ölümcül bir karaciğer hastalığıdır. Otoimmün hepatitte hem hastalık etkeninin ne olduğu, hem de karaciğer hasarının nasıl meydana geldiği henüz bilinmemektedir. Uygun bir hayvan modeli geliştirilemeyişi, hastalık etkeninin aydınlatılamayışındaki en önemli sebeplerden biridir. Organizmanın kendi karaciğer dokusuna karşı toleransının kaybolması, otoimmün hepatitteki temel hastalık oluşumu olarak kabul edilir. Bir hipoteze göre genetik olarak duyarlı birinde virüs, bakteri ve kimyasal maddeler gibi çevresel etkenler otoimmün hadiseyi tetiklemektedir. Herpes simplex virüs tip 1, Epstein-Barr virüsü, kızamık virüsü, hepatit A, B, C ve D virüsleri hastalık etkeninde rolü olabileceği kuvvetle düşünülen faktörlerdir. Bu virüslerin herhangi bir proteini ile karaciğerdeki değişik otoantijenlerden birinin aminoasid dizisi bakımından benzer bulunmaları, bu virüslerle bulaş sırasında virüse karşı gelişen bağışık cevabın, çapraz reaksiyon ile karaciğerdeki benzer otoantijene yönelebileceğini düşündürmüştür. Hepatit C virüsü (HCV)'nun da "envelope" ve NS5 bölgelerindeki antijenik determinantlar, sitokrom P450 IID6'daki bir antijenik bölge ile dizi homolojisi göstermektedir. Aynı biçimde kronik viral hepatitlerin alfa interferonla tedavisi sırasında gizli fazdaki otoimmün hepatit alevlenip aşikâr hale gelebilir (12).

Eskiden anti-LKM1 pozitifliğine HCV RNA pozitifliğinin eşlik ettiği vakalar tip 2b otoimmün hepatit olarak isimlendirilirdi. Bu hastalar HCV RNA'nın negatif, buna karşılık anti-LKM1'in pozitif olduğu ve tip 2a otoimmün hepatit diye isimlendirilen gruba göre daha yaşlı, erkek sayısı daha fazla idi ve anti-LKM1 titreleri de daha düşüktü. Böyle immunoserolojik paterne sahip hastalara özellikle güney Avrupa ülkelerinde (İtalya, İspanya gibi) rastlanır (12). Günümüzde, eskiden tip 2b otoimmün hepatit denilen tablonun otoimmün hepatit-viral hepatit "örtüşme"si olduğu, "örtüşme" belirti içinde zikredilmesi ve ayrı bir otoimmün hepatit tipi olarak kabul edilmemesi gerektiği benimsenmiştir. Kronik C hepatitli hastaların %0-7'sinde anti-LKM1 pozitifliği saptanabilir. Ancak yeni bildirilen bir çalışmada, HCV bulaşının bulunmadığı kişilerdeki LKM1 otoantikörünün sitokrom P450

IID6'nın "core motif" diye isimlendirilen bölgesine karşı reaktivitesi olduğu halde, HCV'li kişilerde "core motif" bölgesinin dışındaki antijenik determinantlara yönelik olduğu gösterilmiştir. Yani kronik HCV bulaşındaki anti-LKM1, tip 2 otoimmün hepatitteki anti-LKM1'den farklıdır. Üstelik bu hastaların bir kısmı antiviral tedaviden (alfa interferon) fayda görürken, bir kısmı da immunosupresif ilaçlara tam cevap vermektedir. Dolayısıyla kronik HCV'li bir hastada anti-LKM1 pozitifliği ile karakterli klinik tabloyu saf tip 2 otoimmün hepatitin bir alt grubu olarak kabul etmeyip, kronik C hepatiti-otoimmün hepatit "örtüşme"si olarak sınıflandırmak gerekmektedir (12).

Otoimmün hepatit viral olmayan bir hastalıktır. Ancak hepatit virüsleri tesadüf "coincidental" olarak bu hastalarda bulunabilir. Amerikadan bildirilen bir seride otoimmün hepatitli hastaların %4'ünde anti-HCV pozitifliği ve yine %4'ünde de hepatit B virüs bulaşı saptanmıştır. Aksine kronik B ve C hepatitli hastaların %11'inde ASMA, %28'inde ANA pozitifliği söz konusudur. Daha seyrek olmakla beraber kronik D hepatitinde de otoantikor (anti-LKM3) pozitiflikleri görülebilir. Anti-LKM3 bazen tip 2 otoimmün hepatitin yegâne göstergesi olabilir (12).

Kronik viral hepatitli bir hastada otoimmün hepatitle ilgili bir otoantikor pozitif bulunduğu zaman ilk ve mutlaka cevaplanması gereken soru, hangi tip hepatitin (viral ?, otoimmün ?) baskın özellikte olduğudur. Bu sorunun cevabı tedavi ile ilgili kararı belirleyecektir. Baskın otoimmün kronik hepatite alfa interferon tedavisinin uygulanması hastalığın alevlenmesine yol açacak, baskın viral bir kronik hepatite immunosupresif tedavinin verilmesi viral replikasyonun artması neticesini doğuracaktır. Kronik B hepatitli çocuk hastalarda %12- 20 ANA, %10-18 ASMA pozitifliği olduğu, interferon tedavisi sırasında yeni otoantikor gelişimine rastlanmadığı ve bu vakaların hiçbirinde alfa interferonun otoimmün hepatiti tetiklemediği bildirilmiştir. Kronik B hepatitinde bu otoantikorlar, HBV DNA polimeraz ve hedef otoantijenler arasındaki moleküler benzerlikten ileri gelebilir. Dolayısıyla replikatif kronik B hepatitli hastalarda otoantikor pozitifliğinin bulunması interferon tedavisi kararını etkilemez görünmektedir. Kronik C hepatitinde de ANA veya anti-LKM1 pozitif vakalarla, bu otoantikorların negatif olduğu hastalar arasında interferon tedavisine cevap yönünden bir fark yoktur. Ancak bazı ANA/SMA veya anti-LKM1 pozitif kronik C hepatitli hastalarda interferon tedavisi sırasında hepatitik atak (tetiklenen otoimmün hepatite bağlı) görülebilir. Bu nedenle kronik C hepatitli hastalarda otoimmün hepatitle ilgili otoantikor pozitifliklerinin saptanması, kronik B hepatitine nazaran daha büyük sorun teşkil eder. Kronik C hepatiti-otoimmün hepatit "örtüşme"sinde viral karakter baskın ise, otoantikor titreleri genellikle daha

düşüktür (1/80 veya altında), otoimmünite baskın ise titreler genellikle 1/320 veya üstündedir. Otoimmünitenin baskın olduğu hastalar kadındır, HLA DR3, DR52 DQ2 ve DQ6 doku gruplarına sahiplerdir. Bir başka seride de interferon tedavisi sırasında akut hepatik atağın meydana geldiği HCV RNA/anti-LKM1 pozitif üç vakanın da HLA B51, DR2 ve DQ1. haplotipine sahip olduğu dikkati çekmiştir (12). Histopatoloji de ayırım konusunda yardımcı olabilir. Otoimmün hepatitli hastalarda plasma hücre tutulumu, iltabi reaksiyon ve "piecemeal" doku ölümüne daha sık rastlanırken; kronik C hepatitinde portal lenfoid agregatlar, steatoz ve safra kanal hasarının varlığı daha fazladır. Yukarıdaki noktalara dikkat edilmesine rağmen kronik C hepatiti-otoimmün hepatit "örtüşme"li bir hastada hangisinin baskın olduğuna karar verilemezse, tedaviye immunosupresif ilaçlarla (steroid + azatioprin) başlanması, 3–6 ay içinde cevap alınmazsa interferon tedavisine geçilmesi önerilmektedir. Çünkü yanlış başlanmış bir immunosupresif tedavinin zararları, interferon tedavisinin zararlarından (bazen karaciğer yetmezliğine kadar ilerleyebilen akut hepatik atak) daha azdır (12).

2.4. Otoantikörler

Organizmanın kendi doku antijenlerine karşı bağışık cevap oluşturmaya bağlı olarak gelişen otoimmün hastalıklarda vücudun kendi proteinlerine karşı antikor oluşturduğu bilinmektedir. Bu antikörlara otoantikör denir (1). Otoantikörler, organizmanın kendi antijenlerine karşı reaksiyonun göstergesi olup bu antijenler tüm hücre tiplerine veya vücudun bir organının özgül hücrelerine karşıda gelişebilir. Bu antikörlar otoimmün hastalığı olan hastalarda inflamasyon ve toleransın kaybının temel mekanizmaları hakkında bizi bilgilendirir. Birçok otoimmün hastalıkta aylar veya yıllar öncesinden herhangi bir klinik bulgu gelişmeksizin otoantikörların varlığı gözlenmiştir. Otoantikörlar; özgül klinik bulgular, hastalık şiddeti ve hastalık ilerlemesinin derecesini de gösteren belirteçlerdir (2). Otoantikörlar otoimmün hastalıkların tanısının konulması yanında, bu hastalıkların şiddetinin belirlenmesinde, tedavinin takibinde, tedaviye yanıtın belirlenmesinde ve bazı otoimmün hastalıklarda hastalık alt gruplarının belirlenmesinde de kullanılır (96). Otoimmün hastalıkların serolojik belirteci hücre içi ve dışı moleküllere karşı mevcut dolaşan otoantikörlardır. Kendi antijenlerimize karşı (öz antijenlere) reaksiyon veren antikörlar sağlıklı insanlarda bulunabilir ve bunlar doğal antikörlar veya doğal otoantikörlar olarak adlandırılırlar (76).

Otoantikörler normal konak proteinlerine karşı gelişen immünglobulin yapısında olup, genetik programlanma ya da bir antijene yanıt sonucu gelişebilirler. Genetik olarak programlanma sonucu oluşan otoantikörler sağlıklı kişilerde bulunurlar ve bir antijenik uyarı olmadan gelişirler bunlar genelde doğal antikörlerdir. Bu doğal antikörler doğumda bulunabilirler ve bir hastalıkla ilişki göstermezler. Antijene karşı gelişen antikörler ise özgül bir hastalıkla ilişkilidir patolojik antikör adını alır. Patolojik antikörler; antijen sunumu, Th hücrelerini etkinleştirme, IL salgılanımı, özgül B hücre reseptörüne bağlanmış antijen varlığı ve plazma hücrelerinin klonal çoğalmasını da içeren bağışık mekanizmalar aracılığıyla oluşmaktadır. Yüksek çekime sahip olan ve sıklıkla deneysel olarak otoantijen işlevini baskılayan otoantikörlerin bağışık sistem reaksiyonu; otoantijenlerin oldukça iyi korunmuş işlevel bölgelerine karşı gelişir (97).

2.4.1. Doğal ve patolojik otoantikörler

Tipik doğal otoantikörler IgM yapısındadırlar. Bu antikörler birçok otoantijen, bakteri ve haptenler için yaygın olarak zayıf çapraz reaksiyon gösterirler. İmmünolojik olarak olgunlaşmamış B hücreleri, düşük affiniteli kendi antijenlerimize bağlanan reseptörlere sahiptirler. Bu hücreler nadir durumlarda az miktarda doğal otoantikörler yaparlar. Bunlar bazen serolojik olarak reaksiyonlarda karışıklığa yol açabilirse de genellikle zararsızdırlar (98).

Doğal antikörler rastlantısal olabilir. Bu nedenle karışıklıklara yol açabilirler. Doğal antikörler tipik olarak IgM sınıfından olup komplemanı fikse etmezler. Düşük titrede bulunmaktadırlar. Sağlıklı kişilerde ANA, ASMA, Antitiroid antikörlerinde kapsayan doğal antikörlerin sıklığı % 22' dir ve bu oran yaşla birlikte artar. Dolayısıyla kronik karaciğer hastalıklarında, bu doğal antikörler rastlantısal bulunabilirler ve karışıklığa yol açabilirler (99). Patolojik otoantikörler, antijen aracılıklı bağışık yanıtı ifade eder ve otoimmün bir hastalığın nedeni ya da sonucu olabilirler. Patolojik otoantikörler tipik olarak komplemanı fikse ederler. Yüksek titrede IgG izotipleri olarak bulunurlar ancak titre genellikle hastalığın aktivitesi ile birlikte değişir. Patolojik antikörler doğal antikörlerden kolayca ayrılırlar. Patolojik antikörlerin tanı için en az 1/80 titrede olması gerekir. 1/160' dan daha fazla pozitiflik antikörlerin varlığının kesin göstergesidir. Kronik karaciğer hastalıklarında patolojik otoantikörler hastalığın tanı temelini oluşturmada ve tedavide önemlidir (97).

Doğal antikorlar kendi antijenlerimizin atılımında ve kendi antijenlerimize karşı toleransın devamında rol alabilir. Parçalanmış hücre artıkları ya da kendi antijenlerimizi taklit eden yabancı antijenleri bağlayarak bağışık sistemi hücrelerinin otoreaktivitesini ortaya çıkararak hastalığın yaygınlaşmasını önleyebilir (100).

Patolojik otoantikorlar hastalık anlamına gelir ve bağışık aracılıklı kronik karaciğer hastalıklarında tanısında yer alır. Patolojik otoantikorlar yüksek titrede hastalık özgüllüğüne sahip olup, karaciğer hücresi yüzeyinde bulunan ve karaciğer hücre bütünlüğü için kritik işlevlere öneme sahip olabilecek antijenlere karşı reaksiyon verme özelliğindedir. Otoimmün hepatit’de, karaciğer hücre yıkımında ve otoantijenlerin duyarlı hale gelmesinde hücresel olayların hümoral olaylardan daha önemli olduğu şeklindedir. Otoimmün hepatit hastalığının oluşumunda, dokuyu tutan T lenfositleri önemli rol alırlar. Patolojik otoantikorlar, kritik hücre işlevlerini engelleyerek karaciğer hücre yıkımını kolaylaştırır (100, 101). Patolojik antikorlar; nükleus, SMA, mikrozomal yapılara, sitoplazmik yapılara, yüzey membran yapılarına ve virüsün uyardığı; konak deri ve proteinlere karşı gelişirler (102).

2.4.2. Anti nükleer antikor(ANA)

Hücre çekirdeğinin birçok elamanına karşı oluşan geniş bir antikor grubuna anti nükleer antikor denir. ANA’lar otoimmün kökenli bağ doku hastalıkları için tanısız ve önbilgisel öneme sahiptir. Ancak diğer inflamatuvar kökenli hastalıklarda ve yaşlılarda da bulunabilmektedir. Klinik şüphe yoksa artmış ANA titrelerinin ANA birliktelikli hastalıklardaki pozitif değeri %4 gibi düşük bir seviyededir (103). ANA’lar, organ özgül otoimmün hastalıklarda, sistemik otoimmün hastalıklarda ve bazı bulaşlarda pozitif bulunabilir (104, 105).

İlk olarak 1948 yılında, Hargraves ve arkadaşları lupus eritematuzus(LE) hücre faktörünü bulmuş, daha sonra bunu çok sayıda diğerleri izlemiştir. 1960’ların başında, antinükleer faktörlerin, serum γ globulin parçasına ait ve antikor yapısında olduğu tespit edilmiştir. ANA’ların değişik kaynaklardan köken alan çekirdekler ile çapraz reaksiyona girdiği gösterilmiştir. Bu yüzden, ANA’ların doku ya da türe özgül olmadığı düşünülmektedir. Ancak tiroid, lökosit, gastrik mukoza, adrenal korteks ve bazı eritrositlerden izole edilen nükleusların ANA özelliğine sahip olan bazı örnekler ile özgül reaksiyona girdiğini gösteren çalışmalar vardır (106). Nükleer antijenler, hücrenin kromatin, nükleer zarf ve nükleer polar, nükleolus, ribonükleoprotein parçacıkları(RNP),

nükleer sıvı gibi değişik bölümlerine dağılmış nükleer antijenlere karşı immünolojik olarak IgG, IgM, IgE, IgA ve IgD tipi antikorlar oluşabilmektedir. Ancak bunlardan en yaygın oluşan ANA tipinin IgG sınıfı antikorlar olduğu kabul edilmektedir. IgG tipi ANA, IgG1, IgG2a, IgG2b ve IgG3 olarak dört alt gruba ayrılmıştır. Bu alt grupların antikorların özgüllüğü ve hastalığın şiddeti arasında bir ilişkili bulunamamıştır (106, 107).

Antinükleer antikorlar (ANA), otoimmün karaciğer hastalıklarının tanısında kullanılan, ancak özgüllüğü çok yüksek olmayan serolojik göstergeleridir. Bu antikorların, bir antijen tarafından tetiklenen birincil bir reaktiviteyi yansıtmaktan çok, karaciğer hücre harabiyeti neticesi oluştukları düşünülmektedir. ANA; kronik viral hepatitler, ilacın indüklediği karaciğer hastalıkları, primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, non-alkolik steatohepatit ve alkolik karaciğer hastalığı gibi çok sayıda kronik karaciğer patolojilerinde pozitif saptanabilir. Ancak özellikle tip-1 otoimmün hepatit tanısında, anti düz kas antikorlar (ASMA) ile birlikte en önemli tanı aracı olarak kabul edilmektedir (108). Yüksek titrede ANA pozitifliği genetik faktörler tarafından etkilenir. HLADR4 fenotipli hastalar diğer fenotiplere oranla daha yüksek ANA titresine sahiptirler (109).

2.4.3. Anti DNA antikorları

1948 yılında hargraves tarafından gösterilen SLE için özgün olan LE hücre görüntüsü bir IgG antikoruna olan LE faktörünün deoksiribonükleoproteine bağlanması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Daha sonraları tek iplikli DNA(ssDNA) ve çift iplikli DNA(dsDNA)'ya karşı antikor varlığı Farr ve ELISA testleri ile yalnız dsDNA'ya karşı antikor varlığı ise Crithidia lucillae testi ile gösterilmiştir. RIA tekniğine dayanan Farr testi ve ELISA oldukça duyarlı testlerdir ve özellikle ELISA ile IgG ve IgM antikorlarını saptamak mümkündür. Ancak, anti-dsDNA antikorlarının saptanmasında Crithidia'da bulunan kinetoplasta karşı antikorların saptandığı bir immunofloresan test olan C.lucillae testinin çok daha özgül bildirilmektedir. Çünkü bu kinetoplast sadece dsDNA içermektedir (110).

Anti-dsDNA antikorları DNA'daki pürin ve pirimidin antijenlerine karşı, anti-ssDNA ise deoksiriboz iskeletindeki yapılara karşı oluşmaktadır. Anti-ssDNA antikorları daha sıklıkla çıkmakla birlikte özgül değildirler. Aksine, anti-dsDNA antikorları diğerlerinin yokluğunda nadiren saptanabilmekte ve SLE için çok özgül kabul edildiklerinden tanı ölçütü arasında yer almaktadırlar. Bu antikorların hastalık oluşturma etkileri, bağışık sistem bileşenlerine bağlı mekanizmalar ile ilişkilidir. Lupuslu bazı

hastalarda anti-DNA antikor düzeyleri yüksek olmakla birlikte nefrit gelişmediği ve bunun da kompleman bağlama yeteneği olmayan bir anti-DNA antikor subgrubunun varlığına bağlı olduğu ileri sürülmektedir (110). Anti-ds DNA antikorunun çok düşük titreleri, Sjögren sendromu, romatoid artrit, otoimmün hepatit ve ilaca bağlı (prokainamid, hidralazin, zoniazid...) LE'de bulunabilir (111). Ayrıca nükleus işlevlerini etkileyebilen ds-DNA antikorları, otoimmün hepatit'de hastalığa yol açan faktör olarak gösterebilir. Ancak günümüzde bu antikorların ayrı bir klinik özgün durumu yansıttığı kesin olarak söylenememektedir. Anti-ss DNA (tek sarmallı) antikorları ise SLE, RA, diğer inflamatuvar hastalıklar, kronik bulaşlar ve malignensilerde pozitif olarak bulunmaktadır. SLE'de %60 sıklıkta bulunmakla birlikte özgül değildir (111).

2.4.4. Anti-Sm antikor

Sm antijeni ilk kez, Tan ve Kunkell tarafından Smith adlı hastanın serumunda tanımlandığı için bu ad verilmiştir (110, 111). Sm ve RNP antijenleri immünolojik olarak birbirine çok yakın olup, küçük nükleer RNA(snRNA) birleşimlerdir. Ayrıca U1-U6 RNA birleşimlerini içerdikleri için U-RNA olarak da bilinir(U nükleer olduğunu ifade etmektedir). Bu antikorların öncül mRNA'ların kesilmesi sırasında rol oynadığı, bu kesilme olayını engelleyerek işlevsel mRNA oluşumunu engellemektedir (110). Bu baskılanmanın önemi vurgulansa da romatolojik hastalıklardaki rolü bilinmemektedir (110, 112). Anti Sm antikorları SLE için özgüllüğü anti-ds DNA antikorları gibi çok yüksek olan anti-Sm antikorları, olguların ancak %7-40'ında saptanır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada SLE'li olguların %30'unda anti-SM antikor pozitif bulunmuş ve bunun Amerikan zencileri arasında bildirilen yüksek oranlar ile uyumlu olduğuna dikkat çekilmiştir. Anti-Sm antikorlarının hastalık seyri ve oluşumu ile ilişkisi konusunda çelişkili sonuçlar vardır. Kısmen hafif seyir ile ilişkinin bulunduğunu bildirenler yanında, daha şiddetli renal ve merkezi sinir sistemi tutulumunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bazı araştırmacılar anti-Sm antikor ile SLE etkileşimi arasında pozitif ilişki saptarken, son yıllarda bu antikor düzeyinin hastalığın aktivasyonu ile değişmediği kabul edilmektedir (111).

2.4.5. Anti-tiroglobulin antikor

Antitiroglobulin antikor tiroidin kendi antijenine otoantikor oluşturması sonucunda ilk kez 1956 yılında Hashimoto tiroidinde tanımlanmıştır. Otoimmün tiroid hastalıklarının tanısı, serumda tiroid otoantikorlarının varlığının gösterilmesi ile konur

(113). Antitiroglobulin antikoru, tiroidin follikuler hücreler tarafından sentezlenip ve kolloid olarak depolandığı tiroid follikul lumenine salgılanır. Antitiroglobulin antikorunun her bir alt ünitesi yaklaşık 330 kD olan büyük bir glikoprotein molekülüdür. Antikorumun 72 tirozin kalanından yaklaşık 45 tanesi iyonlaşmamış olabilir. Bu antikorumun ileri derecede iyonlaşmamış olması, hem de translasyon sonrası modifikasyonu, muhtemelen antijenik özelliğini belirleyen önemli özellikleridir (114). Antikor tipi de poliklonal olup IgG yapısındadır. Ancak tek bir IgG alt grubuna sınırlı değildir. Hastanın serumundaki otoantikor alt grubunun tipi (IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4)otoimmün tiroid hastalıkları'nın kliniğini belirleyebilmektedir. IgG1 antikorları kompleman fiksasyonuna neden olurken, IgG4 tipi otoantikorları komplemanı fikse etmemektedir (115).

Otoimmün tiroid hastalıklarının oluşumunda birçok faktör rol oynar. Tiroid otoimmünitesinde rolü olabileceği ileri sürülen Hepatit B ve C virüsü ile otoimmün tiroid hastalığı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmıştır (116). Kronik B ve C, hepatitinde İnterferon tedavisi ile ilişkili olarak tiroid işlev bozukluğu ve otoimmün tiroid hastalıklarının birlikteliğini bildiren çok sayıda çalışma mevcut olup, hepatit virüslerinin tiroidin otoimmünitesinde bir rolü olup olmadığı konusu açık değildir. İnterferon tedavisinden önce hepatitli hastalarda tiroid otoantikorları ve buna bağlı hipo veya hipertiroidinin anlamlı olarak yüksek bulan çalışmalar olmasına karşın normal populasyondan farklı olmadığı da bulunmuştur. Aynı şekilde Otoimmün tiroid hastalıklarında hepatit virüsüne ait belirleyicilerin araştırıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir (117).

2.4.6. Anti-mitokondrial antikorlar

Mitokondrial antikorlar, Berg ve ark. Tarafından dokuz tip olarak tanımlanmış olup, primer bilier siroz (PBC) için önemli antikordur (118). PBS'de birçok mitokondrial otoantikor, antijenin mitokondri membranının içinde veya dışında yerleşimine, tripsine duyarlılık ve elektroforetik özelliklerine göre M1'den M9'a kadar sınıflandırılmıştır. Yapılan çalışmalar PBS'nin klinik bulguları ortaya çıkmadan yıllar önce AMA'nın mevcut olabildiğini göstermektedir (119).

AMA antikorları, karaciğer hastalığının histolojik ve biyokimyasal oluşumundan daha önce belirlenebilmektedir (120). Antimitokondrial antikorlar sağlıklı kişilerde de saptanabilmektedir fakat bu hastalarda primer bilier sirozlu hastalarda gözleendiği gibi antikorlar iç lipoil antijenik determinanta tepkili değildir (121). AMA ve PBS gelişimini

uyaran çevresel faktörler arasında bulaşıcı organizmalar ilk sırayı alır. Bu etkenler, PBS'a ait otoantijeni taklit eden antijenler sunabilirler (122). Tip- 1 otoimmün hepatitlerde % 3–6 oranında gerçek AMA pozitifliği saptanmaktadır. Lohse ve arkadaşları biyokimyasal ve genetik biçim ile otoimmün hepatit tanısı düşündürülen ancak AMA pozitifliği gösteren PBS+ otoimmün hepatit overlap(örtüşme) sendromunu tanımladılar (123).

AMA' nın 9 alt tipi bulunmaktadır. Primer bilier siroz hastalarının serumunda 4 farklı AMA şekli saptanmıştır; M2, M4, M8 ve M9. İleri evrede primer bilier siroz hastalarında M4 ve M8 antikorları genellikle M2 antikorlarıyla birlikte (124). M8 primer bilier sirozda % 55'e varan oranda saptanabilmektedir. M4 ve M9' un klinik öneminin belirlenmesi gerekmektedir. M4 antikorları kötü hastalık seyrinin göstergesidir. M9 antikorları erken evre hastalarda pozitif bulunmaktadır. M9 sitoplazmik glikojen fosforilaz enziminin bir antijenik determinantıdır (125). M2 antikorlarının henüz pozitif bulunmadığı olgularda M9 pozitif saptanabilmektedir. Bu olguların M9 % 90 üzerinde ve IgM sınıfındadır. M2 antikorları pozitifse M9 sıklığı %37'dir ve bu olguların % 50'sinde M9 antikorlar IgM sınıfındadır. M9 antikor pozitifliği daha iyi bir klinik gidiş lehinedir. M1sifiliz, lupus ve diğer bazı otoimmün hastalıklarda % 96'a varan oranlarda saptanabilir. M3 pyrazolan kullanımına sekonder pseudolupus'ta %100 oranında pozitif bulunabilir. M5 kollagen doku hastalıklarında ve primer AFA belirtisinde, M6 ibroniasid aracılı hepatitte %100 saptanmıştır. M7 kardiyomiyopati ve miyokarditte %60 vakada pozitif bulunabilir (124).

2.4.7. Anti- düz kas antikorları

Anti düz kas antikorları aktin, troponin ve trpomiyosin gibi iskelet proteinlerine yöneliktir (126). SMA reaksiyonu aktin ve nonaktin bileşenlere(tubulin, vimentin, desmin ve skelitin) karşı gelişen antikorların varlığını gösterir. Fibroblast doku kültürü çalışmaları ile SMA'nın 3 temel tipi ayırt edilmiştir. Bunlar Aktin, tubulin, intermediate filamentlere karşı gelişen antikorlardır (127). Düz kas otoantikoru [Anti-smooth muscle antibody-(ASMA)] kronik otoimmün aktif hepatitli hastalarda %70–90 pozitiflikte bulunur, %12 sıklıkla da sağlıklı bireylerde pozitif bulunabilir (128). Viral hastalıklarda, özellikle bulaşıcı hepatitlerde ASMA %80 kadar pozitif saptanabilir (129).

ASMA, tip 1 OH ile karakterizedir ve tanıda ANA'dan daha özgüdür. Otoimmün hepatitlerde rastlanılan en sık antikorlardan birisidir. Genellikle tip1OH 'lerde ANA ile birlikte bulunur.%26 olguda ise tek immüno serolojik belirteçtir. SMA ve ANA birlikteliği

kronik viral hepatitlerde nadirdir ve birliktelikleri hastalığın otoimmün kökenli olması yönünde güçlü bir kanıt sağlar (97, 101, 130).

SMA'lı hastalar sıklıkla HLADR4 grubundadır ve ANA gibi SMA'da normal kişilerde bulunabilirler. Bunlar doğal antikorlardır. Bunların yanında PBS, viral hepatitlerde, infeksiyöz mononukleoz, malignitelerde de bulunabilirler (122).

OH 'de SMA, polimerize F aktine karşı gelişir. F aktin karaciğer hücre membranıyla ilişkilidir. Bu nedenle Anti-F aktin antikorlar, immünoglobülinin karaciğer hücresi yüzeyine bağlanmasını kolaylaştırır. Böylece antikora bağımlı hücresel tipte sitotoksite artar (122). Tek tabaka halinde boyanma, nonaktin sitoflamlara karşı gelişen aktiviteyi ve zayıf SMA reaksiyonunu gösterir. Bu durum viral hepatitlerde görülebilir (97, 101).

Antiaktin antikorları pozitif hastalar ise daha gençtir ve daha sıklıkla HLA-DR3 pozitiflerdir. Hastalık daha ciddidir. Hastalığa bağlı ölüm daha sık görülür (101, 97). İntermediate filamentlere karşı gelişen antikorlar bir boyanma örneği ile tanımlar ve bunlar nükleus çevresindeki filament biçimlerinin daralmasına neden olurlar. Bu antikorlar sıklıkla viral hepatit, kızamık, kızamıkçık, gibi viral bulaşlarda bulunurlar (101).

Antinükleer antikor ve ASMA, HCV ile bulaşmış hastalarda sıklıkla pozitif bulunmuştur. Sadece bazı otoantikorlar pozitif bulunduğu için, bunun nedeni olarak B lenfositlerinin özgül olmayan poliklonal etkileşimi ve aşırı antikor üretimi düşünülmemiştir. Kronik hepatit C' de ANA ve ASMA, konakçı nükleer ve düz kas antijenleri ve HCV antijenine karşı çapraz reaksiyon sonucu oluşabilir (131). Kronik hepatit C'li hastalarda ANA %20–40, ASMA %20–22 oranında pozitif bulunmuştur (132).

2.4.8. Karaciğer/böbrek mikrozomal antikorları(LKM)

LKM–1 antikorları Tip2 OH'lerin serolojik göstergesidir (133). İlk defa 1973 yılında Rizetto, immünfloresan yöntemiyle proksimal renal tubul ve karaciğer hücre sitoplazması ile reaksiyona giren otoantikorı saptadı ve LKM–1(liver/kidney microsome type–1)antikorları olarak tanımladı (134). 1988 ve 1991 arasında LKM-1 otoantikorlarının 50 kD antijeni CYP-2D6(cytochrome mono-oxygenaze, p–450-2D6) olarak tanımlandı. CYP-2D6 enzimi 5 antijenik bölgeye sahiptir. Bunlar 193–212 peptid, 257–269 peptid, 321-351peptid, 373–389 peptid ve 410–429 peptidler arası, LKM–1 antikor tarafından tanınmaktadır. Temel antijenik peptid dizisi 257–269 ve diğer dizi de 321–351 peptid dizileridir (135). Daha sonraları iki LKM immünfloresan şekli daha tarif edilmiştir.

LKM-2 antikolar: CYP2C9'a karşıdır ve Ticrynafen aracılı hepatitlerde gelişir. LKM-3 antikolar: HDV'de % 6-10'unda identifiye edilebilir. Bu antikolar önemli ilaç metabolize eden enzim grubu olan UDP- glukroniltransferanza yönelik gelişir. LKM-3 otoimmün hepatit tip-2'de de pozitif bulunabilir. Otoimmün hepatitlerin % 10 kadarında LKM-3 antikoları pozitifdir. LKM-1 ve ANA negatif otoimmün hepatit hastalarında tek serolojik gösterge LKM-3 pozitifliği olabilir. Hepatit D bulaşlarında antikor titreleri genellikle otoimmün hepetitte kıyasla düşük düzeydedir (134).

LKM-1 antikolar hücre dışı CYP2D6 enzim işlevlerini engeller. Otoimmün hepatitte karaciğeri tutan lenfositlerin, CYP2D6' a antijen özgül reaksiyon gösterdiği belirlenmiştir ve bu da CYP2D6'nın otoimmün hepatitte önemli bir hedef antijen olduğunu vurgulamaktadır (135).

LKM-1 'in hücre harabiyetinden sorumlu olup olmadıkları bilinmemektedir. Karaciğer hücre harabiyetindeki rolü, LKM-1 antikolarının karaciğer hresine bağlanarak kompleman ekinleşmesi sonucu hücre yıkımına veya bu antikora yönelmiş hüresel sitotoksite yoluyla olması muhtemeldir (136).

Avrupa'da anti-LKM-1 erişkin otoimmün hepatitli hastaların %20'sinde pozitif iken bu oran ABD' de % 4 kadardır. Amerika'da LKM-1 saptanma oranının düşük olması CYP2D6 antijeninin anlatımındaki genetik değişkenliklerinden kaynaklanabilir (135).

CYP2D6 ile hepatit C virüs genomu arasında benzerlik mevcuttur. Bu apraz tepkisellik Avrupa'da kronik HCV'li olguların % 10' unda LKM-1 antikor pozitifliğinden sorumludur. Hepatit C bulaşında, hedef antijenler CYP2D6'nın farklı antijenik determinantlarıdır ve antijenik determinant araştırması antikor alt tiplerinin belirlenmesinde faydalıdır. Tip-2 otoimmün hepatitte 257-269 aminoasit arası bölge, kronik hepatit C kıyasla anlamlı oranda daha yüksek sıklıkta hedef antijenik determinantdır. HCV bulaşmış bazı olguların anti-LKM-1 antikor üretmesi ve iki hastalığın tedavilerinin farklı olması nedeniyle, tüm LKM-1 pozitif hastaların HCV bulaşı yönünden test edilmesi uygundur (135).

Anti-LKM-1 pozitif hastalar İtalya ve Almanya'da sık olarak Anti HVC pozitifliği göstermiş ve bunların çoğunluğu da HCV RNA ile doğrulanmıştır. Buna paralel olarak HCV'li kişilerde Anti-LKM-1 pozitifliği %1 gibi nadir oranlarda bulunmuştur. Bu bulgularda HCV RNA ile p45011D6 arasında moleküler benzerlik olabileceğini ve çapraz reaksiyona bağlı olarak antikoların oluşabileceğini düşündürmektedir (102).

3. GEREÇ VE YÖTEMLER

Çalışma için KSÜ Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 01.07.2011 tarih ve 2011/5 sayılı kararla onay alınmıştır.

3.1. ÇalışmanınTasarlanması

Bu çalışma, 2012 yılında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesinin çeşitli polikliniklerine başvuran, 30 HBV- DNA'sı pozitif, 30 HCV-RNA'sı pozitif ve kronik hepatit B ve C tanısı almış hasta grubu serumları ile 30 sağlıklı kontrol grubu serum örneklerinde gerçekleştirildi. Çalışma için hastalardan ek bir kan örneği alınmamış, rutin tarama testlerinden artan serum örnekleri kullanılmıştır. Hasta grubunun çalışmaya dâhil edilme ölçütü olarak en az 6 ay süre ile HBsAg, HBV-DNA ile anti-HCV, HCV-RNA pozitifliği ve kronik hepatit B ve C tanısı almış hastalar çalışmaya dâhil edildi. Ayrıca daha önce kronik karaciğer hastası tanısı almış ya da takiplerinde laboratuvar ve histopatolojik olarak karaciğer sirozu tanısı konulan hastalar ile hepatosellüler kanser tespit edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubu serum örnekleri ise; sağlıklı kişilerden gönüllü onam formu ile bilgilendirilip onayları alınarak 5 cc kan örneği alınıp santrüfüjlendikten sonra, serumları çalışma için kullanılmıştır.

Hasta ve kontrol grubu serum örnekleri -80 C° de çalışma gününe kadar saklandı. Çalışma günü olan 22-24.10.2012 tarihinde bu serumlar oda sıcaklığına getirilip eritildikten sonra ELISA yöntemi ile K.S.Ü Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarının İmmünoloji bölümünde, Anti-nükleer antikor(ANA), Anti-düz kas antikor(ASMA), Karaciğer böbrek mikrozomal antikor-1(LKM-1), Anti-mitokondriyal antikorM2(AMA-M2), Anti-tiroglobulin Antikor(a-TG), Anti-çift sarmal DNA(dsDNA), Anti-tek sarmal DNA(ssDNA), Anti-SM antikor düzeyleri belirlendi.

Bu çalışmada aşağıda bulunan malzemeler kullanılmıştır.

1-30 HBV DNA'sı pozitif, 30 HCV RNA'sı pozitif ve kronik hepatit B ve C tanısı almış hasta grubu serumları

2-30 sağlıklı kontrol grubu serumları

3- 2 ml'lik eppendorf tüpleri

4-Vortex cihazı

5- 1000 µl'lik (mikrolitre), 100 µl'lik, otomatik pipetörler ve pipet uçları

- 6- Distile su
- 7- Okuyucu (ELX800 iu)
- 8- Otomatik yıkayıcı (ELX50)
- 9- Otoantikor kitleri
 9. a. Anti nükleer antikor(ANA-8S) ELİSA(3100–10355, Aeskulısa-Germany)
 9. b. Anti-düz kas antikor(ASMA) ELISA(708785–000411, Inova-America)
 9. c. Karaciğer böbrek mikrozomal antikor–1 (LKM–1) ELISA (3703–11410, Aeskulısa-Germany)
 9. d. Anti-mitokondriyal antikorM2(AMA-M2) ELISA(3707–11350, Aeskulısa-Germany)
 9. e. Anti-tiroglobulin antikor(a-TG) ELISA(3400–10290, Aeskulısa-Germany)
 9. g. Anti-double stranded DNA(dsDNA) ELISA(3140–1181, Aeskulısa-Germany)
 9. f. Anti- single stranded DNA(ssDNA) ELİSA(3144–1181, Aeskulısa-Germany)
 9. h. Anti-SM Antikor ELISA(3106–11055, Aeskulısa-Germany)

3.2. Çalışma

1. KHB, KHC ve kontrol grubu serumlarında ELISA yöntemi ile otoantikor düzeylerinin belirlenmesi

Hasta ve kontrol grubu serum otoantikor düzeyleri kit işlemleri uyarınca ELISA yöntemiyle çalışılmış olup, ELISA yönteminde polistren plaklara emdirilmiş antijen molekülleri ve antiimmünoglobulin eklenmiş renksiz enzimin bulunduğu ortama seyreltilmiş hasta ve kontrol grubu serumu eklenir. Serumda antikor varsa antijen-antikor-anti-immünoglobulin birleşimi oluşur ve enzim kromojen madde bağlı substratı ile birleşir. Daha sonraki basamakta ortama eklenen substrat ile bu enzim reaksiyona girmekte ve renk açığa çıkmaktadır. Testler spektrofotometre ile değerlendirildiğinde absorbans ölçümleri ölçüt olarak alınır ve belli bir eşik değerin (cut-off) üstü pozitif olarak kabul edilir. ELISA sonucu çıplak gözle de değerlendirilebilir. Oluşan renk, optik dansite değerleri ile irdelenir. Optik dansite değerleri pratikte antikor yoğunluğunun belirlenmesinde kullanılabilir.

2. Yöntem:

Çalışmada; kullanıma hazır mikrotabak içindeki 96 adet her bir kuyucuk içinde ANA, dsDNA, ssDNA, SM, a-TG, ASMA, AMA-M2, LKM–1 antijenleri ile kaplı ve

antiimmünoglobulinin enziminin bulunduğu ortama; 1/101 oranında örnek tamponu ile sulandırılmış hasta ve kontrol grubu serumları, kalibratör ve kontroller mikrotabak kuyucuklarına pipetlenir. Hasta ve kontrol grubu serumlarında antijenlere karşı özgül antikor bulunuyorsa 1. yıkama aşamasında ortamdan uzaklaşmayacaktır. Hasta ve kontrol grubu serumlarında özgül antikor bulunmuyorsa ilk yıkamada ortamdan uzaklaşacağı için ikinci yıkamada konjugata bağlanmayan antikorlar da giderilecektir. Enzim substrat ortama ilave edildiğinde konjugatla bağlanması sonucu hidroliz reaksiyonu meydana gelecek ve mikrotabaktaki her bir kuyucukta mavi renk oluşumu gözlenecektir. Durdurma çözeltisi ise reaksiyonun sonlanması ve oluşan mavi rengin sarıya dönüşümünden sorumludur. Sonuçlar 450 nm’de fotometrik olarak ölçülmektedir.

3. Otoantikör testlerinin çalışma yöntemi:

1) Kitlerin içerisindeki maddeler kullanılmadan önce oda ısısında 30 dakika bekletilmiştir.

2) Bütün hasta ve kontrol grubu serumları 1/101 oranında hazır örnek tamponu ile sulandırılmıştır.

3) Sulandırılmış hasta ve kontrol grubu örnekleri, kalibratör ve kontroller antijen kaplı mikrotabak kuyucuklarına 100 µl pipetlenmiş oda sıcaklığında (+20-28 derece) 30 dakika enkübe edildiler.

4) 1/5 oranında distile su ile sulandırılmış yıkama çözeltisi ile her aşamada bir kuyucuğa 300 µl pipetlenecek şekilde toplam 3 defa otomatik yıkayıcı (ELX50) ile yıkama işlemi yapılmıştır.

5) Mikrotabak üzerindeki her bir kuyucuğa 100 µl enzim konjugat ilave edilerek 15 dakika inkübasyona bırakılmıştır.

6) 4. aşamadaki yıkama işlemi tekrar uygulanmıştır.

7) 100 µl TMB substrat her bir kuyucuğa pipetlendikten sonra 30 dakika inkübasyona bırakılmıştır.

8) Hazır stop sonlandırma çözeltisinden her bir kuyucuğa 100 µl pipetlenerek her bir kuyucuktaki enzim substrat tepkimesi durdurulmuştur.

9) Ölçüm: Ölçümden önce küçük kuyucuklar hafifçe sallanılarak çözeltinin eşit bir şekilde dağılması sağlanmıştır. Mikrotabak ELISA okuyucusu (ELX800 iu) ile 450nm optik dansistede(OD) değerlendirmeye alınmıştır.

10) İndeks değeri (IV)= OD/ ODcut-off olarak hesaplanmış; ODcut-off değerinden düşük sonuçlar negatif, yüksek sonuçlar pozitif olarak değerlendirilmiştir.

3.3. İstatiksel analiz

Çalışmadaki tüm veriler bilgisayar ortamında SPSS 15,0 programına girilmiş, istatistiksel analizlerde Pearson Chi-Square testi ve Fisher's Exact testi kullanılmıştır. Tüm değerlendirmelerde $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışma, 2012 yılında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesinde çeşitli polikliniklerine başvuran, 30 HBV DNA'sı pozitif, 30 HCV RNA'sı pozitif ve kronik hepatit B ve C tanısı almış hasta grubu serumları ile 30 kontrol grubu serumlarında ANA, ASMA, LKM -1, AMA - M2, Anti- TG, Anti-dsDNA, Anti-ssDNA, Anti-SM antikorları ELISA yöntemiyle araştırıldı.

4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Özellikleri

Çalışmaya alınan 30 kronik HBV hasta grubunun 15(%50)'i erkek, 15(%50)'i kadın olup, yaş aralığı 24–68, yaş ortalaması $47,26 \pm 13,67$ 'dir. 30 kronik HCV hasta grubunda ise 12(%40)'si erkek, 18(%60)'i kadın olup, yaş aralığı 25–74, yaş ortalaması $54,5 \pm 11,56$ 'dır. 30 kronik HBV hasta grubunun 9'nda ve 30 kronik HCV hasta grubunun 10'nda interferon tedavi öyküsü bulunmakta idi. Çalışmada; HBV ve HCV'ne özgü serolojik göstergeleri negatif ve otoimmünite ile ilişkili herhangi bir öyküsü bulunmayan toplam 30 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak alınmıştır. Kontrol grubunun 11(%36,6)'i erkek, 19(%63,4)'u kadın, yaş aralığı 30–75, yaş ortalaması $50,56 \pm 12,10$ 'dur. Hasta grupları ile kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından fark olmadığı gözlemlendi (Tablo-1).

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

	Kronik HBV	Kronik HCV	Kontrol
Sayı	30	30	30
Yaş ort.*	$47,26 \pm 13,67$	$54,5 \pm 11,56$	$50,56 \pm 12,10$
Yaş aralığı	24–68	25–74	30–75
Erkek/Kadın	15/15	12/18	11/19
İFN tedavi öyküsü	9/30	10/30	-

*yaş ortalaması

4.2. Otoantikor Sonuçları

4.2.1. Kronik hepatit B hasta grubunun serum otoantikor özelliklerinin irdelenmesi

30 HBV DNA'sı pozitif kronik hepatit B hasta grubunda; üç olguda (%10) ANA pozitifliği, on olguda (%33,3) ASMA pozitifliği, bir olguda (%3,3) LKM-1 antikor pozitifliği, on altı olguda (%53,3) AMA-M2 pozitifliği, bir olguda (% 3,3) anti-TG antikor pozitifliği, üç olguda (%10) anti-dsDNA ve anti- ssDNA antikor pozitifliği saptandı. Olguların hiç birinde anti-SM antikor pozitifliği saptanmadı(Tablo- 2).

1, 14 ve 24 numaralı olgularda ANA ve ASMA pozitifliğine bir arada rastlanıp bu 3 olguda ayrıca anti-dsDNA ve anti- ssDNA pozitifliği mevcut idi. 2 numaralı olguda ise LKM-1 antikoru pozitif olarak tesbit edildi. (Tablo-3).

Tablo 2. Kronik hepatit B hasta grubunda otoantikor varlığı

OTOANTİKOR	Pozitif		Negatif		Toplam	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
ANA	3	(%10)	27	(%90)	30	(% 100)
ASMA	10	(%33,3)	20	(%66,7)	30	(% 100)
LKM-1	1	(%3,3)	29	(%96,7)	30	(% 100)
AMA-M2	16	(%53,3)	14	(%46,7)	30	(% 100)
Anti-TG	1	(%3,3)	29	(%96,7)	30	(% 100)
Anti-dsDNA	3	(%10)	27	(%90)	30	(% 100)
Anti-ssDNA	3	(%10)	27	(%90)	30	(% 100)
Anti-SM	0	(%0)	30	(%100)	30	(% 100)
TOPLAM	37	(%13,7)	233	(%86,3)	270	(%100)

Tablo 3. Kronik hepatit B hasta grubu olgularının özellikleri ve otoantikör sonuçları

SIRA NO	YAŞ	CİNS	ANA	ASMA	LKM-1	AMA-M2	Anti - TG	Anti-dsDNA	Anti-ssDNA	Anti-SM
1	42	K	+	+	-	-	-	+	+	-
2	34	E	-	-	+	+	-	-	-	-
3	52	K	-	-	-	+	+	-	-	-
4	53	E	-	+	-	+	-	-	-	-
5	54	E	-	-	-	+	-	-	-	-
6	50	E	-	-	-	-	-	-	-	-
7	47	K	-	+	-	-	-	-	-	-
8	63	E	-	-	-	-	-	-	-	-
9	65	E	-	+	-	-	-	-	-	-
10	37	K	-	+	-	+	-	-	-	-
11	56	E	-	-	-	+	-	-	-	-
12	55	K	-	-	-	-	-	-	-	-
13	28	E	-	+	-	+	-	-	-	-
14	58	K	+	+	-	+	-	+	+	-
15	25	E	-	-	-	+	-	-	-	-
16	47	K	-	-	-	+	-	-	-	-
17	54	E	-	-	-	-	-	-	-	-
18	26	K	-	-	-	-	-	-	-	-
19	34	K	-	-	-	-	-	-	-	-
20	65	K	-	-	-	-	-	-	-	-
21	26	E	-	-	-	-	-	-	-	-
22	68	E	-	-	-	-	-	-	-	-
23	53	E	-	-	-	+	-	-	-	-
24	45	K	+	+	-	+	-	+	+	-
25	50	K	-	+	-	-	-	-	-	-
26	61	K	-	+	-	+	-	-	-	-
27	28	E	-	-	-	+	-	-	-	-
28	24	E	-	-	-	+	-	-	-	-
29	55	K	-	-	-	-	-	-	-	-
30	63	K	-	-	-	+	-	-	-	-

4.2.2. Kronik hepatit C hasta grubunun serum otoantikor özelliklerinin irdelenmesi

30 HCV RNA'sı pozitif kronik hepatit C hasta grubunda; dört olguda (%13,3) ANA pozitifliği, on dört olguda (%46,7) ASMA pozitifliği, iki olguda (%6,7) LKM-1 antikor pozitifliği, on iki olguda (%40) AMA-M2 pozitifliği, beş olguda (%16,7) anti-TG pozitifliği, dört olguda (%13,3) anti-dsDNA ve anti-ssDNA antikor pozitifliği saptandı. Olguların hiç birinde Anti-SM antikor pozitifliği saptanmadı(Tablo- 4).

9, 12 ve 26 numaralı olgularda ANA, ASMA pozitifliğine bir arada rastlanıp bu 3 olguda ayrıca anti-dsDNA ve anti- ssDNA pozitifliği mevcut idi. 4 ve 23 numaralı olgularda ise ASMA ve LKM-1 antikor pozitifliğine bir arada rastlandı(Tablo-5).

Tablo 4. Kronik hepatit C hasta grubunda otoantikor varlığı

OTOANTİKOR	Pozitif		Negatif		Toplam	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
ANA	4	(%13,3)	26	(%86,7)	30	(% 100)
ASMA	14	(%46,7)	16	(%53,3)	30	(% 100)
LKM-1	2	(%6,7)	28	(%93,3)	30	(% 100)
AMA-M2	12	(%40)	17	(% 60)	30	(% 100)
Anti-TG	5	(%16,7)	25	(%83,3)	30	(% 100)
Anti-dsDNA	4	(%13,3)	26	(%86,7)	30	(% 100)
Anti-ssDNA	4	(%13,3)	26	(%86,7)	30	(% 100)
Anti-SM	0	(%0)	30	(%100)	30	(% 100)
TOPLAM	45	(% 16,6)	225	(%83,4)	270	(%100)

Tablo 5. Kronik hepatit C hasta grubu olgularının özellikleri ve otoantikör sonuçları

SIRA NO	YAŞ	CİNS	ANA	ASMA	LKM-1	AMA-M2	Anti-TG	Anti-dsDNA	Anti-ssDNA	Anti-SM
1	55	K	-	+	-	+	+	-	-	-
2	61	K	+	-	-	+	-	+	+	-
3	46	K	-	-	-	-	-	-	-	-
4	47	K	-	+	+	+	-	-	-	-
5	48	E	-	-	-	+	-	-	-	-
6	57	K	-	-	-	+	-	-	-	-
7	51	E	-	-	-	-	-	-	-	-
8	59	K	-	+	-	-	-	-	-	-
9	67	K	+	+	-	+	-	+	+	-
10	51	E	-	-	-	+	-	-	-	-
11	56	K	-	+	-	-	-	-	-	-
12	59	K	+	+	-	-	-	+	+	-
13	48	K	-	-	-	-	+	-	-	-
14	60	E	-	+	-	-	-	-	-	-
15	25	E	-	+	-	+	+	-	-	-
16	42	E	-	-	-	-	-	-	-	-
17	60	K	-	+	-	-	-	-	-	-
18	55	K	-	+	-	-	-	-	-	-
19	30	E	-	-	-	-	-	-	-	-
20	57	K	-	-	-	-	-	-	-	-
21	53	K	-	+	-	-	-	-	-	-
22	30	E	-	-	-	+	-	-	-	-
23	68	E	-	+	+	-	-	-	-	-
24	70	K	-	-	-	-	-	-	-	-
25	67	K	-	-	-	-	+	-	-	-
26	60	E	+	+	-	-	-	+	+	-
27	56	E	-	+	-	+	-	-	-	-
28	63	K	-	-	-	+	-	-	-	-
29	74	E	-	-	-	-	-	-	-	-
30	60	K	-	-	-	+	+	-	-	-

4.2.3. Sağlıklı kontrol grubunun serum otoantikor özlekliklerinin irdelenmesi

30 sağlıklı kontrol grubunda; iki olguda (%6,7) ANA pozitifliği, beş olguda (%16,7) ASMA pozitifliği, sekiz olguda (%26,7) AMA-M2 pozitifliği, üç olguda (%10) anti-TG pozitifliği, iki olguda (%6,7) anti-dsDNA pozitifliği, iki olguda (%6,7) anti-ssDNA antikor pozitifliği saptandı. Olguların hiç birinde Anti-SM ve LKM-1 antikor pozitifliği saptanmadı(Tablo-6).

4 ve 11 numaralı olgularda ANA, anti-dsDNA veanti-ssDNA pozitifliğine bir arada rastlandı. Olguların hiçbirinde ANA, ASMA ve ASMA, LKM-1 antikor pozitifliklerine bir arada rastlanmadı (Tablo-7).

Tablo 6. Sağlıklı kontrol grubunda otoantikor varlığı

OTOANTİKOR	Pozitif		Negatif		Toplam	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
ANA	2	(%6,7)	28	(%86,7)	30	(%100)
ASMA	5	(%16,7)	25	(%53,3)	30	(%100)
LKM-1	0	(%0)	30	(%93,3)	30	(%100)
AMA-M2	8	(%26,7)	22	(%56,7)	30	(%100)
Anti-TG	3	(% 10)	27	(%83,3)	30	(%100)
Anti-dsDNA	2	(%6,7)	28	(%86,7)	30	(%100)
Anti-ssDNA	2	(%6,7)	28	(%86,7)	30	(%100)
Anti-SM	0	(%0)	30	(%100)	30	(%100)
TOPLAM	22	(%8,1)	248	(%91,9)	270	(%100)

Tablo 7. Sağlıklı kontrol grubu olgularının özellikleri ve otoantikör sonuçları

SIRA NO	CİNS	YAŞ	ANA	ASMA	LKM-1	AMA-M2	Anti-TG	Anti-dsDNA	Anti-ssDNA	Anti-SM
1	E	75	-	-	-	-	-	-	-	-
2	E	68	-	-	-	+	-	-	-	-
3	K	37	-	-	-	-	-	-	-	-
4	K	42	+	-	-	+	-	+	+	-
5	K	54	-	-	-	-	-	-	-	-
6	E	51	-	-	-	-	-	-	-	-
7	K	48	-	-	-	-	-	-	-	-
8	K	55	-	+	-	+	+	-	-	-
9	K	42	-	-	-	-	+	-	-	-
10	K	54	-	+	-	+	-	-	-	-
11	K	45	+	-	-	-	-	+	+	-
12	K	47	-	+	-	-	-	-	-	-
13	E	46	-	-	-	-	-	-	-	-
14	K	38	-	-	-	+	-	-	-	-
15	E	75	-	-	-	+	-	-	-	-
16	E	54	-	-	-	-	-	-	-	-
17	K	58	-	-	-	-	-	-	-	-
18	K	52	-	-	-	-	-	-	-	-
19	K	38	-	-	-	-	-	-	-	-
20	K	68	-	-	-	+	-	-	-	-
21	K	64	-	-	-	-	-	-	-	-
22	K	33	-	+	-	-	-	-	-	-
23	E	40	-	+	-	-	-	-	-	-
24	K	37	-	-	-	-	-	-	-	-
25	E	60	-	-	-	-	-	-	-	-
26	E	60	-	-	-	-	-	-	-	-
27	K	57	-	-	-	+	-	-	-	-
28	K	56	-	-	-	-	+	-	-	-
29	E	33	-	-	-	-	-	-	-	-
30	E	30	-	-	-	-	-	-	-	-

4.3. Sonuçların Karşılaştırılması

4.3.1. Sonuçların, kronik hepatit B ve kronik hepatit C hasta grubu otoantikor pozitifliği açısından karşılaştırılması

Kronik hepatit B hasta grubunda; üç olguda (%10) ANA pozitifliği, on olguda (%33,3) ASMA pozitifliği, bir olguda (%3,3) LKM-1 antikor pozitifliği, on altı olguda (%53,3) AMA-M2 pozitifliği, bir olguda (%3,3) anti-TG antikor pozitifliği, üç olguda (%10) anti-dsDNA ve anti- ssDNA antikor pozitifliği saptandı. Olguların hiç birinde anti-SM antikor pozitifliği saptanmadı. Kronik hepatit C hasta grubunda; dört olguda (%13,3) ANA pozitifliği, on dört olguda (%46,7) ASMA pozitifliği, iki olguda (%6,7) LKM-1 antikor pozitifliği, on iki olguda (%40) AMA-M2 pozitifliği, beş olguda (%16,7) anti-TG pozitifliği, dört olguda (%13,3) anti-dsDNA ve anti-ssDNA antikor pozitifliği saptandı. Olguların hiç birinde anti-SM antikor pozitifliği saptanmadı. İstatistiksel açıdan karşılaştırıldığında otoantikor pozitifliği bakımından kronik hepatit B ve kronik hepatit C grupları arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0.05$)(Tablo-8).

Tablo 8. Kronik hepatit B ile Kronik hepatit C hasta gruplarında otoantikorların dağılımı

Otoantikor	Kronik Hepatit B n (%)	Kronik Hepatit C n (%)	x ² değeri	⁺ p değeri
ANA	3 (% 10)	4 (%13,3)	0.496	0.481
ASMA	10 (%33,3)	14 (%46,7)	0.065	0.799
LKM-1	1 (% 3,3)	2 (%6,7)	0.071	0.789
AMA-M2	16 (% 53,3)	12 (% 40)	0.675	0.411
Anti-TG	1 (%3,3)	5 (%16,7)	0.200	0.655
Anti-dsDNA	3 (%10)	4 (%13,3)	0.496	0.481
Anti-ssDNA	3 (%10)	4 (%13,3)	0.496	0.481
Anti-SM	0 (%0)	0 (%0)	- **	- **

n: pozitif sayı

⁺: Chi-Square Test

-**: hasta gruplarında pozitif değer olmadığı için analiz yapılamadı

4.3.2. Sonuçların, kronik hepatit B ve kontrol grubu otoantikor pozitifliği açısından karşılaştırılması

Kronik hepatit B hasta grubunda; üç olguda (%10) ANA pozitifliği, on olguda (%33,3) ASMA pozitifliği, bir olguda (%3,3) LKM-1 antikor pozitifliği, on altı olguda (%53,3) AMA-M2 pozitifliği, bir olguda (%3,3) anti-TG antikor pozitifliği, üç olguda (%10) anti-dsDNA ve anti- ssDNA antikor pozitifliği saptandı. Olguların hiç birinde anti-SM antikor pozitifliği saptanmadı. Kontrol grubunda; iki olguda (%6,7) ANA pozitifliği, beş olguda (%16,7) ASMA pozitifliği, sekiz olguda (%26,7) AMA-M2 pozitifliği, üç olguda (%10) anti-TG pozitifliği, iki olguda (%6,7) anti-dsDNA pozitifliği, iki olguda (%6,7) anti-ssDNA antikor pozitifliği saptandı. Olguların hiç birinde anti-SM ve LKM-1 antikor pozitifliği saptanmadı. İstatistiksel açıdan karşılaştırıldığında otoantikor pozitifliği bakımından kronik hepatit B ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0.05$)(Tablo-9)

Tablo 9. Kronik hepatit B hasta grubu ile kontrol grubunda otoantikorların dağılımı

Otoantikor	Kronik Hepatit B n (%)	Kontrol grubu n (%)	x ² değeri	⁺ p değeri
ANA	3 (% 10)	2 (%6,7)	0.230	0.631
ASMA	10 (%33,3)	5 (%16,7)	0.464	0.496
LKM-1	1 (% 3,3)	0 (%0)	- **	- **
AMA-M2	16 (% 53,3)	8 (%26,7)	1.989	0.158
Anti-TG	1 (%3,3)	3 (%10)	0.111	0.739
Anti-dsDNA	3 (%10)	2 (%6,7)	0.230	0.631
Anti-ssDNA	3 (%10)	2 (%6,7)	0.230	0.631
Anti-SM	0 (%0)	0 (%0)	- **	- **

n: pozitif sayı

⁺ : Chi-Square Test

- **: hasta ve kontrol gruplarında pozitif değer olmadığı için analiz yapılamadı

4.3.3. Sonuçların, kronik Hepatit C ve kontrol grubu otoantikor pozitifliği açısından karşılaştırılması

Kronik hepatit C hasta grubunda; dört olguda (%13,3) ANA pozitifliği, on dört olguda (%46,7) ASMA pozitifliği, iki olguda (%6,7) LKM-1 antikor pozitifliği, on iki olguda (%40) AMA-M2 pozitifliği, beş olguda (%16,7) anti-TG pozitifliği, dört olguda (%13,3) anti-dsDNA ve anti-ssDNA antikor pozitifliği saptandı. Olguların hiç birinde anti-SM antikor pozitifliği saptanmadı. Kontrol grubunda; iki olguda (%6,7) ANA pozitifliği, beş olguda (%16,7) ASMA pozitifliği, sekiz olguda (%26,7) AMA-M2 pozitifliği, üç olguda (%10) anti-TG pozitifliği, iki olguda (%6,7) anti-dsDNA pozitifliği, iki olguda (%6,7) anti-ssDNA antikor pozitifliği saptandı. Olguların hiç birinde anti-SM ve LKM-1 antikor pozitifliği saptanmadı. İstatistiksel açıdan karşılaştırıldığında otoantikor pozitifliği bakımından kronik hepatit C ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0.05$)(Tablo-10)

Tablo10. Kronik hepatit C hasta grubu ile kontrol grubunda otoantikorların dağılımı

Otoantikor	Kronik Hepatit C n (%)	Kontrol grubu n (%)	χ^2 değeri	⁺ p değeri
ANA	4 (%13,3)	2 (%6,7)	0.319	0.572
ASMA	14 (%46,7)	5 (%16,7)	0.414	0.520
LKM-1	2 (%6,7)	0 (%0)	- **	- **
AMA-M2	12 (%40)	8 (%26,7)	2.224	0.136
Anti-TG	5 (%16,7)	3 (%10)	0.644	0.422
Anti-dsDNA	4 (%13,3)	2 (%6,7)	0.319	0.572
Anti-ssDNA	4 (%13,3)	2 (%6,7)	0.319	0.572
Anti-SM	0 (%0)	0 (%0)	- **	- **

n: pozitif sayı

⁺ : Chi-Square Test

- **: hasta ve kontrol gruplarında pozitif değer olmadığı için analiz yapılamadı

4.3.4. Sonuçların, kronik hepatit B, kronik hepatit C hasta grubu ile kontrol grubu otoantikör pozitifliği açısından karşılaştırılması

ANA pozitifliği, kronik hepatit B hasta grubunda üç olguda, kronik hepatit C hasta grubunda dört olguda, kontrol grubunda iki olguda pozitif saptandı. Gruplar arasında ANA pozitifliği yönünden istatistiksel anlamlılığı olan fark saptanmadı ($X^2= 0.797$, $p= 0.905$) (Tablo-11).

Tablo 11. ANA sonucunun çalışma gruplarına göre dağılımı

Çalışma Grubu	Pozitif Sayı (%)	Negatif Sayı (%)	Toplam Sayı (%)	⁺ p
KHB	3 (% 10)	27(% 90)	30 (%100)	
KHC	4 (% 13,3)	26(% 86,7)	30 (%100)	0.905**
KONTROL	2 (% 6,7)	28 (% 93,3)	30 (%100)	
TOPLAM	9 (%10)	81 (%90)	90 (%100)	

⁺ : Fisher's Exact Test

****p>0.05**

ASMA varlığı, kronik hepatit B hasta grubunda on olguda, kronik hepatit C hasta grubunda on dört olguda, kontrol grubunda beş olguda pozitif saptandı. Gruplar arasında ASMA pozitifliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($X^2= 6.215$, $p= 0.049$)(Tablo-12).

Tablo 12. ASMA sonucunun çalışma gruplarına göre dağılımı

Çalışma Grubu	Pozitif Sayı (%)	Negatif Sayı (%)	Toplam Sayı (%)	⁺ p
KHB	10 (% 33,3)	20 (% 66,7)	30 (%100)	
KHC	14 (% 46,7)	16 (% 53,3)	30 (%100)	0.049**
KONTROL	5 (% 16,7)	25 (% 83,3)	30 (%100)	
TOPLAM	29 (%10)	61 (% 67,8)	90 (%100)	

⁺ : Fisher's Exact Test

****p<0.05**

LKM-1 antikor, kronik hepatit B hasta grubunda bir olguda, kronik hepatit C hasta grubunda iki olguda saptanmış olup, kontrol grubundaki olguların hiç birinde saptanmadı. Gruplar arasında LKM-1 antikor pozitifliği yönünden istatistiksel anlamlılığı olan fark saptanmadı. ($X^2 = 1.886$, $p = 0.770$)(Tablo-13).

Tablo 13. LKM-1 antikor sonucunun çalışma gruplarına göre dağılımı

Çalışma Grubu	Pozitif	Negatif	Toplam		⁺ p
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı	(%)	
KHB	1 (% 3,3)	29 (% 96,7)	30	(%100)	0.770**
KHC	2 (% 6,7)	28 (% 93,3)	30	(%100)	
KONTROL	0 (%)	30 (% 100)	30	(%100)	
TOPLAM	3 (% 3,3)	87 (% 96,7)	90	(%100)	

⁺ : Fisher's Exact Test

** $p > 0.05$

AMA-M2 pozitifliği, kronik hepatit B hasta grubunda on altı olguda, kronik hepatit C hasta grubunda on iki olguda, kontrol grubunda sekiz olguda pozitif saptandı. Gruplar arasında AMA-M2 pozitifliği yönünden istatistiksel anlamlılığı olan fark saptanmadı. ($X^2 = 4.482$, $p = 0.119$)(Tablo-14).

Tablo 14. AMA-M2 sonucunun çalışma gruplarına göre dağılımı

Çalışma Grubu	Pozitif	Negatif	Toplam		⁺ p
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı	(%)	
KHB	16 (% 53,3)	14 (% 46,7)	30	(%100)	0.119**
KHC	12 (% 40)	18 (% 60)	30	(%100)	
KONTROL	8 (% 26,7)	22 (% 73,3)	30	(%100)	
TOPLAM	36 (% 40)	54 (% 60)	90	(%100)	

⁺ : Fisher's Exact Test

** $p > 0.05$

Anti-TG antikor, kronik hepatit B hasta grubunda bir olguda, kronik hepatit C hasta grubunda beş olguda, kontrol grubunda üç olguda pozitif saptandı. Gruplar arasında A-TG antikor pozitifliği yönünden istatistiksel anlamlılığı olan fark saptanmadı. ($X^2=2.848$, $p=0.284$) (Tablo–15).

Tablo 15. Anti-TG antikor sonucunun çalışma gruplarına göre dağılımı

Çalışma Grubu	Pozitif Sayı (%)	Negatif Sayı (%)	Toplam Sayı (%)	⁺ p
KHB	1 (% 3,3)	29 (% 96,7)	30 (%100)	0.284**
KHC	5 (% 16,7)	17 (% 83,3)	30 (%100)	
KONTROL	3 (% 10)	22 (% 90)	30 (%100)	
TOPLAM	9 (% 10)	81 (% 90)	90 (%100)	

⁺ : Fisher's Exact Test

** $p>0.05$

Anti-dsDNA antikor pozitifliği, kronik hepatit B hasta grubunda üç olguda, kronik hepatit C hasta grubunda dört olguda, kontrol grubunda iki olguda pozitif saptandı. Gruplar arasında anti-dsDNA antikor pozitifliği yönünden istatistiksel olarak fark saptanmadı ($X^2=0.797$, $p=0.905$)(Tablo–16).

Tablo 16. Anti-dsDNA antikor sonucunun çalışma gruplarına göre dağılımı

Çalışma Grubu	Pozitif Sayı (%)	Negatif Sayı (%)	Toplam Sayı (%)	⁺ p
KHB	3 (% 10)	27 (% 90)	30 (%100)	0.905**
KHC	4 (% 13,3)	26 (%86,7)	30 (%100)	
KONTROL	2 (% 6,7)	28 (% 93,3)	30 (%100)	
TOPLAM	9 (% 10)	81 (% 90)	90 (%100)	

⁺ : Fisher's Exact Test

** $p>0.05$

Anti-ssDNA antikor, kronik hepatit B hasta grubunda üç olguda, kronik hepatit C hasta grubunda dört olguda, kontrol grubunda iki olguda pozitif saptandı. Gruplar arasında anti-ssDNA antikor pozitifliği açısından istatistiksel anlamlılığı olan fark saptanmadı. ($X^2=0.797$, $p=0.905$)(Tablo–17).

Tablo 17. Anti-ssDNA antikor sonucunun çalışma gruplarına göre dağılımı

Çalışma Grubu	Pozitif Sayı (%)	Negatif Sayı (%)	Toplam Sayı (%)	⁺ p
KHB	3 (% 10)	27 (% 90)	30 (%100)	0.905**
KHC	4 (% 13,3)	26 (%86,7)	30 (%100)	
KONTROL	2 (% 6,7)	28 (% 93,3)	30 (%100)	
TOPLAM	9 (% 10)	81 (% 90)	90 (%100)	

⁺ : Fisher's Exact Test

** $p>0.05$

Anti-SM antikor ise; kronik hepatit B, kronik hepatit C hasta grubu olan iki grupta ve kontrol grubundaki olguların hiç birinde saptanmadı (Tablo–18).

Tablo 18. Anti-SM antikor sonucunun çalışma gruplarına göre dağılımı

Çalışma Grubu	Pozitif Sayı (%)	Negatif Sayı (%)	Toplam Sayı (%)	⁺ p
KHB	0 (% 0)	30 (% 100)	30 (%100)	- **
KHC	0 (% 0)	30 (% 100)	30 (%100)	
KONTROL	0 (% 0)	30 (% 100)	30 (%100)	
TOPLAM	0 (% 0)	90 (% 100)	90 (%100)	

⁺ : Fisher's Exact Test

** p =hasta ve kontrol gruplarında pozitif değer olmadığı için analiz yapılamadı

5. TARTIŞMA

Kronik hepatit morfolojisi; başta hepatit B virüsü, hepatit C virüsü, Hepatit D virüsü, otoimmünite, kronik kolestatik hastalıklar ve ilaçlar olmak üzere çok çeşitli sebeplerle oluşabilmektedir (137). Virüslere bağlı kronik hepatitlere “Kronik viral hepatitler” denir. Bütün kronik hepatitlerin % 90’nını teşkil eder. Diğerleri daha seyrek etkenlerdendir. Hepatit B virüsü hepatit C virüsü, hepatit D (delta) virüsü kronik hepatit yaptığı bilinen başlıca virüslerdir. Kronik viral hepatit, yaygın bir hastalık olmasının yanında; siroz, hepatoselüler karsinoma gibi hastalıklara yol açmasından dolayı bütün dünya için önemli bir sağlık sorunudur (138).

Bunlardan kronik viral hepatit etkeni, hepatit B dünyanın sık görülen ciddi bulaşlardan biridir. Dünya nüfusunun 1/3’ü HBV ile bulaşlıdır. Nüfusun yaklaşık %5’ i kronik HBV taşıyıcısıdır ve tüm taşıyıcıların %25’inde kronik hepatit, siroz ve primer karaciğer karsinomu gibi ciddi karaciğer hastalığı gelişir (139). Bir diğer kronik viral hepatit etkeni HCV olup, akut hepatitlerin %20’sinin kronik hepatitlerin %70’nin nedeni HCV bulaşlıdır. HCV’de akut bulaşların %85’inin kronikleşmesi hastalığın ciddiyetinin en önemli göstergelerindendir (64).

Hepatit B ve hepatit C bulaşları sırasında karaciğer dışı bulgu ve hastalıklara rastlandığı uzun süreden beri bilinmektedir (140). Özellikle kronik viral hepatitler sırasında ortaya çıkan çeşitli immünolojik bozukluklar ve hastalıklar ile otoantikörlerin oluşması; immün birleşim depolanması, kalıcı viral antijen uyarımı ve virüslerin direk hücre öldürücü etkisi gibi faktörlere bağlı olduğu bildirilmektedir (141). Bunlardan özellikle Poliarteritis nodoza (PAN), glomerülonefritler, mikst kriyoglobülinemi, tip II Diabetes Mellitus(DM), Sistemik Lupus Eritematosus(SLE), Romatoid Artrit(RA), Sjögren sendromu(SS), otoimmün tiroid, Otoimmün hepatit, Behçet Hastalığı(BH) ve İdiopatik trombositopeni gibi hastalıkların kronik HBV ve HCV bulaşlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (142, 143).

Çeşitli hepatotropik virüslerin doğrudan hücre öldürücü etki yapmadığı, virüs ile bulaşlı hücrelere karşı konak bağışık yanıtın oluştuğu ya da birlikte olabilecek diğer bir virüs bulaşı sonucu karaciğer hücrelerine karşı otoreaksiyonun olabileceği tezi vardır(144).

Virüsün başlattığı otoimmünite mekanizma teorileri 3 kategoride incelenmektedir. Bunlar konakçıda otoantijen değişimi, konakçı bağışık yanıt bozukluğunun otoantikör üretiminin kontrolündeki bozukluğa neden olması ve moleküler taklitçilik (mimicry)olarak

sayılabılır (144). Uygunsuz olarak viral antijenlere karşı konak bağışık yanıtının ortaya çıkması virüsün antijenleri ile konak hücre bileşenlerinin benzerliği sonucu ortaya çıkabilir ve bu olaya “moleküler mimicry”antijenik taklit denmektedir (145).

HBV ve HCV’de klinik öneme sahip karaciğer dışı hastalıkların sıklığı düşük olmakla birlikte, ciddi hastalık durumu ve hatta ölümlerle sonlanabilir (146). Bu nedenle HBV ve HCV bulaşmalarında karaciğer dışı bulgu olan otoantikörlerin dikkatle değerlendirilmesi erken tanı ve tedavi için yol gösterici olmaktadır. Yapılan birçok çalışmada, hepatit B ve hepatit C ile bulaşlı bireylerde değişik oranlarda otoantikör varlığı bildirilmiştir.

Bu çalışmada ise; HBV- DNA ve HCV- RNA’sı pozitif olan kronik hepatit C ve B hasta tanısı alan hasta grubu ve kontrol grubu bireylerde: Anti-nükleer antikör (ANA), anti-düz kas antikör(ASMA), karaciğer böbrek mikrozomal antikör-1(LKM-1), anti-mitokondriyal antikörM2(AMA-M2), anti-tiroglobulin antikör(a-TG), anti- çift sarmal DNA(dsDNA), anti- tek sarmal DNA(ssDNA), anti-SM antikörlerinin serumda pozitifliği araştırıldı.

Antinükleer antikörler(ANA), otoimmün karaciğer hastalıklarının tanısında kullanılan, ancak özgüllüğü çok yüksek olmayan serolojik göstergeleridir. Bu antikörlerin, bir immünojen tarafından tetiklenen birincil bir yanıtı yansıtmaktan çok, karaciğer hücre harabiyeti neticesi oluştukları düşünülmektedir. ANA; kronik viral hepatitler, ilacın uyardığı karaciğer hastalıkları, primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, non-alkolik steatohepatit ve alkolik karaciğer hastalığı gibi çok sayıda kronik karaciğer hastalıklarında pozitif saptanabilir. Ancak özellikle tip-1 otoimmün hepatit tanısında, anti düz kas antikörler (ASMA) ile birlikte en önemli tanı aracı olarak kabul edilmektedir (108). ANA pozitifliği çalışmamızda, kronik hepatit B hasta grubunda bulunan 30 olgunun 3’ünde (%10), kronik hepatit C hasta grubunda bulunan 30 olgunun 4’ünde (%13,3), kontrol grubumuzda 30 olgunun 2’sinde (%6,7) pozitif tespit edilmiştir. Gruplar arasında ANA pozitifliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek fark bulunmamıştır($p>0.05$).

Czaja ve arkadaşları tarafından 20 HBV, 75 HCV bulaşına bağlı kronik viral hepatitli 95 hastada yapılan çalışmada; HBV’de 4(%20) HCV’de 40(%53) olguda ANA pozitifliği bulunmuş olup HBV ve HCV grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (102). Çalışmamızdaki sonuçlar, Czaja ve arkadaşlarının çalışmalarına göre özellikle kronik hepatit C hasta grubunda düşük bulunmuş olup hasta gruplarının kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırılmasında; ANA pozitifliği açısından ise anlamlı sayılabilecek fark bulunmamıştır($p>0.05$). Aynı araştırmacının yaptığı diğer bir çalışmada 16

HBV bulaşına bağlı 3 olguda (%19) ANA pozitif bulunmuştur (147). Gregoria ve arkadaşlarının çalışmalarında çocuklardan oluşan, 65 HBV, 24 HCV'li hasta ve 24 kontrol grubunu içeren bir çalışmada; HBV grubunda 21 olguda (%32), HCV grubunda ise 4 olguda (%16) ANA pozitifliği bulunurken, kontrol grubunda hiç bir olguda pozitiflik bulunmamıştır. Ayrıca HBV-DNA polimeraz enzimi ile anti nükleer antikor ve anti düz kas antikorlarının antijenik hedefleri arasında benzerlik olduğunu ileri sürmüşler ve kronik hepatit B'li hastalarda antijenik benzerlik oranının %40 iken, kronik karaciğer hastalığı olanlarda %4 ve karaciğer dışı hastalığı olanlarda %6 olduğunu bildirmişlerdir (145). Dolayısıyla virüs ve konak antijenleri arasında benzer dizilere karşı çapraz reaksiyon sonucu, kronik HBV bulaşında bu otoantikorların daha sık ortaya çıkabileceği düşünülebilir. Gregoria ve arkadaşlarının çalışmasındaki; kontrol grubunda ANA varlığının, bizim kontrol grubumuza göre az oranda olması, özellikle ileri yaşlarda, sağlıklı bireylerde otoantikor pozitifliğinin artmasına bağlı olabilir. Lenzi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; 87 HBV, 226 HCV'li hasta ile 226 kontrol grubunda ANA incelenmiş HBV grubunda 2 olguda (%2,3), HCV grubunda 36 olguda (%16) pozitif bulunurken, kontrol grubunda ANA 8 olguda (% 3,5) pozitif bulunmuştur (148). Bu çalışmada ANA pozitifliği açısından hasta ve kontrol grupları arasında fark bulunmuştur. Çalışmamızda, kronik HBV hasta ve kontrol gruplarında, ANA değerleri bu çalışmadaki değerlere oranla yüksek, kronik HCV grubunda ise düşük olup ANA pozitifliği açısından ise hasta grupları ile kontrol grubu arasında fark bulunmamıştır.

Literatür incelendiğinde ülkemizde yayınlanan HBV ve HCV hasta gruplarını içeren bir çalışmada Seçkin ve arkadaşları; kronik hepatit C tanısı konulan 30 ve kronik hepatit B tanısı konulan 33 olmak üzere toplam 63 hastanın alındığı çalışmada; kronik hepatit C hasta grubunda 3(%10), kronik hepatit B hasta grubunda ise 1(%3) ANA pozitifliği bildirmişlerdir (149). Afşar ve arkadaşları kronik HCV bulaşlı 98 hastada ANA sıklığını %65,3 kronik HBV bulaşlı 102 hastada ise ANA sıklığı %66,6 tespit ederken 90 sağlıklı kontrol grubunda ise ANA sıklığı %5,5 oranında saptamışlardır (150). Bu çalışmada ANA pozitifliği kronik HCV ve HBV hastalarının kontrol grubuna göre karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ortaya çıkmıştır. Bizim çalışmamızda ise ANA istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hindistan'da 70 adet Kronik HBV'li ve 26 adet kronik HCV hastalarda yapılan bir çalışmada ise sırası ile %27,1 %26,9 ANA pozitifliği saptanmıştır (144). Estonya'da yapılan diğer bir çalışmada ise; 90 HCV'li hastada 13 (%14,4) ANA pozitifliği saptanmıştır (151). Bu çalışmalarda ANA pozitifliğinin bizim çalışmamıza oranla değişik olması otoantikor yüksekliğinin çeşitli ırk

gruplarında deęişebileceđini dűşűndűrebilir. Bayraktar ve arkadaşları 162 kronik hepatit C hastası ile 41 otoimműn kronik hepatit hastasını ANA pozitifliđi açısından karşılaştırdı. Kronik hepatit C hastalarında ANA sıklıđını %63 olarak bildirilmiş ve bu sonuçların otoimműn hepatitli hastaların sonuçlarına yakın olduđunu bildirmişlerdir (152). Muratori ve arkadaşları kronik hepatit C'li 143 eriřkin hastada yaptıkları çalıřmada 10(%7) oranında ANA pozitifliđi bulmuşlardır (153). Fang F ve arkadaşları kronik hepatit B hasta tanısı almıř ve HBV tařıyıcısı primer hepatosellűler karsinomlu 102 hastanın 23(%22,5)'űnde ANA pozitifliđini saptamışlardır (154). Bu alıřmada ANA deđerinin bizim çalıřmamıza gűre yűksek olması HBV tařıyıcısı primer hepatosellűler karsinomlu hastaların normal kronik viral hepatitli hastalara oranla yűksek dűzeyde otoantikor aktivitesine sahip olabileceđini dűşűndűrebilir. Narciso- Schiavon ve arkadaşları kronik hepatit C hastalarında ANA pozitifliđini % 9,4 olarak tespit edilmiş ve HCV hastalarında ANA pozitifliđinin klinik, biyokimya, histolojik deđiřiklikler ve antiviral yanıtı etkilemeyen ikincil bir faktűr olarak rol oynayabileceđini bildirmişlerdir (155). Bayram ve arkadaşları tarafından Romatolojik řikűyetlerle hastaneye bařvuran hastalarda antinűkleer antikor pozitifliđi ve ANA pozitifliđi bulunanlarda hepatit B pozitifliđini tespit edilmesi amacıyla 84 hastaya ait serum űrneđini incelemeye almışlar. Çalıřmama sonucunda toplam 84 hastanın 46'sında (%54,7) ANA pozitif olarak saptanmıştır. ANA pozitif hastaların %17,4'ű (8/46), ANA negatif hastaların %23,7'si (9/38) olmak üzere çalıřma grubunun toplam %20,2'sinde HBsAg ve anti-HBc IgG pozitif olarak bulunmuřtur. Çalıřmaya dűhil edilen hastalarda HBV ile karřılařma sıklıđı yűnűnden ANA'sı pozitif ve negatif gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlık fark bulunmamıř ve hastaların kimyasal tedavi ve/veya tanı amaçlı olarak hastaneye daha sık gelmelerinin ve invazif giriřimlere maruz kalmalarının da otoantikor oluřumuna etkisi olabileceđini bildirmişlerdir (156).

Dűz kas otoantikoru [Anti-smooth muscle antibody-(ASMA)] kronik otoimműn aktif hepatitli hastalarda %70–90 pozitiflikte bulunur, %12 sıklıkla da sađlıklı bireylerde pozitif bulunabilir (128). Viral bulařlarda, űzellikle bulařıcı hepatitlerde ASMA %80 kadar pozitif saptanabilir (129). Çalıřmamızda ASMA varlıđı, kronik hepatit B hasta grubunda bulunan 30 olgunun 10'űnda (%33,3), kronik hepatit C hasta grubunda bulunan 30 olgunun 14'űnde (% 46,7), kontrol grubunda ise 30 olgunun 5'űnde (%16,7) pozitif saptanmıştır. Kronik hepatit B ile kronik hepatit C hasta grubu, kronik hepatit B hasta grubu ile kontrol grubu ve kronik hepatit C hasta grubu ile kontrol grubu arasında ASMA pozitifliđi yűnűnden istatistiksel olarak anlamlı olan fark saptanmamıştır($p>0.05$). Hasta grupları ile

kontrol grubu arasında ASMA pozitifliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı olan fark saptanmıştır($p= 0.049$).

Gregoria ve arkadaşları çocuklardan oluşan, 65 HBV, 24 HCV ve 24 kontrol grubunu içeren bir çalışmada; HBV grubundaki 23 (%35) olguda, HCV grubunda 8(%33,3) olguda, kontrol grubundaki olgularda ise hiç bir olguda ASMA pozitifliği bulunmamıştır (145). Bu çalışmada hasta grubundaki sonuçlar birbirine oranla yakın bulunmuş olup, bizim çalışmamızda ise HCV ve kontrol gruplarında ASMA pozitifliği daha yüksek HBV grubunda ise bu çalışma ile yakın oranda bulunmuştur. Yine aynı araştırmacı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarında, 24 HBV, 51 HCV bulaşlı ve 24 kontrol gruplarında ASMA pozitifliği incelenmiş, HBV grubunda 8(%33,3), HCV grubunda 25(%49) ASMA pozitifliği saptanmış, kontrol grubunda ise hiçbir olguda ASMA pozitifliği saptanamamıştır (157). Czaja ve arkadaşları tarafından 20 HBV, 75 HCV'ne bağlı kronik viral hepatitli 95 hastada, HBV bulaşında 2(%10) HCV bulaşında 10(%13,3) olguda ASMA pozitifliği bulunmuştur(102). Aynı araştırmacının yaptığı diğer bir çalışmada 16 HBV bulaşına bağlı 2 olguda (%12,5) ASMA pozitif bulunmuştur (147). Çalışmamızdaki sonuçlar Czaja ve arkadaşlarının çalışmalarına göre yüksek bulunmuştur. Lenzi ve arkadaşlarının (148) yaptıkları çalışmada; 87 HBV, 226 HCV'li hasta ile 226 kontrol grubunda ASMA pozitifliği incelenmiş HBV grubunda 4 olguda (%4,6), HCV grubunda 22 olguda (%10) pozitif bulunurken, kontrol grubunda 6 olguda (% 2,6) pozitif bulunmuştur. Bu çalışmada ASMA, sıklığı açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel fark bulunmuştur. Çalışmamızda ise, kronik HBV, HCV hasta grubu ve kontrol gruplarında, ASMA değerleri bu çalışmadaki değerlere oranla yüksek olup ASMA pozitifliği açısından ise hasta grupları ile kontrol gurubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Andrade ve arkadaşları, kronik HCV'li hastalarda ASMA serropozitifliğinin ileri fibrozis ile ilişkili olduğunu ve bu nedenle ASMA pozitifliği bulunan HCV taşıyıcılarında karaciğer biyopsisi yapılmasının uygun olacağını bildirmişlerdir (158). Çalışmamızda hastaların karaciğer biyopsi sonuçları bu çalışmaya dâhil edilmediğinden ileri fibrozis varlığı ile otoantikor pozitifliği arasında bir paralellik olduğuna dair kesin bir yargıya varmak mümkün olamamaktayız. Ancak, otoantikor tespit edilen kronik HBV ve HCV hastalarında, kontrol grubuna göre ASMA varlığının anlamlı derecede yüksek olması, karaciğer hasarı ile otoantikor varlığı arasında güçlü bir ilişki olacağını ve otoantikor pozitifliği ile karaciğer hasarı arasında gözlenebilecek ilişkinin virüslere bağımlı olarak etki gösterebileceğini düşündürmüştür.

Gathalis ve arkadaşları tarafından, 57 HCV hastasında interferon tedavisi öncesi ve tedavi sonrası ASMA değerleri açısından karşılaştırmışlar ve tedavi öncesi 51(% 89,5) ASMA pozitifliği saptamışlar, bu pozitifliğin tedavi sonrasında da aynı değerlere yakın olduğunu bildirmişlerdir (159). Diğer bir çalışmada kronik HBV'li çocuklarda; interferonun otoantikor oluşumu üzerine etkisi araştırılmış ve tedavi öncesi 61 hastanın 10'unda otoantikor saptanırken interferon tedavi sonrası 33 hastada otoantikor oluşumu saptanmışve istatistiksel olarak ASMA oluşumu anlamlı bulunmuştur (17). Bizim çalışmamızda ise interferon tedavisinin otoantikor üzerine etkinliği incelenmemiş olup, ASMA pozitif 10 kronik hepatit B hastasının 2'sinde ve 14 kronik hepatit C hastasının 7'sinde interferon tedavi öyküsü bulunmakta idi. Bu sonuçtan interferon tedavisinin kronik hepatit B' li hastalara nazaran kronik hepatit C hastalarında daha çok otoimmün reaksiyon oluşturulabileceği düşünülebilir.

ASMA, tip 1 otoimmün hepatit ile karakterizedir ve tanıda ANA'dan daha özgüdür. Otoimmün hepatitlerde rastlanılan en sık antikorlardan birisidir. Genellikle tip 1 OH 'ler de ANA ile birlikte bulunur. %26 olguda ise tek immüno serolojik belirteçtir. ASMA ve ANA birlikteliği kronik viral hepatitlerde nadirdir ve birliktelikleri hastalığın otoimmün kökenli olması yönünde güçlü bir kanıt sağlar (97, 101, 130). Özellikle kronik viral hepatitlerde ASMA ve ANA birlikteliğine bakılıp tip-1 otoimmün hepatit belirtileri yönünden viral hepatitli hastaların araştırılmasında yarar olduğunu düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda da bu iki antikorun birliktelikleri, kronik hepatit B hasta grubunda 3(%10), hepatit C hasta grubunda 3(%10), olguda birlikte pozitiflik saptanıp, kontrol grubunda ise hiçbir olguda ANA, ASMA birlikteliğine rastlanmamıştır. Volchkova ve arkadaşlarının yaptığı ve akut viral hepatitlerde otoimmün parametrelere bakıldığı bir çalışmada akut viral hepatit A, B ve C'li hastalarda ASMA ve ANA anlamlı titrelerde pozitif bulunmuştur (160). Codes ve arkadaşları akut viral hepatitli hastalarda ANA ve ASMA antikorlarını araştırmışlar ve otoantikorların akut viral hepatitlerde bulunabileceği fakat önbilgisel öneminin olmadığını bildirmişlerdir (161). Ülkemizde, HBs Ag ve HBV DNA'sı (+) pozitif saptanan 102 kronik HBV hastası ile anti HCV ve HCV RNA'sı (+) pozitif saptanan 98 kronik HCV hasta serumlarının alındığı çalışmada; Kronik HBV taşıyıcısı 102 hastanın 11'inde ANA(%10,7) 10'unda ASMA(%9,8) pozitifliği saptanıp 3 hastada ANA ve ASMA pozitifliğine bir arada rastlanmıştır. Kronik HCV taşıyıcısı 98 hastanın 10'unda (%10,2) ANA, 6'sında(%6,1) ASMA pozitif saptanmış olup bir hastada ise ANA ve ASMA pozitifliğine bir arada rastlanmıştır (152). Lenzi ve arkadaşları ANA ve ASMA birlikteliğini, HBV'de 0(%0), HCV'de 5(%2,2), kontrol grubunda 0(%0) olarak

bildirmişlerdir (148). Czaja ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise, 20 HBV, 75 HCV'ne bağlı kronik viral hepatitli 95 hastada, HBV' de bir, HCV'de dört olguda ASMA ve ANA birlikteliğine bir arada rastlandığını bildirmişlerdir (102). Züsinaite ve arkadaşları ise 90 adet kronik HCV' li hastada ANA 13(%14,4), ASMA 39(%43,3), ANA ve ASMA birlikteliğini ise 9(%10,0) oranında bildirmişlerdir (151). 265 otoimmün hepatitli, 162 HCV ve 19 HBV'li hasta gruplarında; otoimmün hepatit için **geneleksen** serolojik belirteçlerinin performans parametreleri adlı araştırmada; otoimmün hepatitde; %80 ANA, %63 ASMA, HCV'de ; %27 ANA, %7 ASMA, HBV' de ise %32 ANA, %0 ASMA pozitifliği bildirilmiş olup ANA ve ASMA birliktelikleri otoimmün hepatitde %43, HCV'de %1, HBV' de ise %0 olarak rastlanmıştır (162).

Sağlıklı bireylerde ANA pozitifliği %5–10 oranında görüldüğü bildirilmiştir (163). Bu çalışmada ise sağlıklı bireylerde ANA pozitifliği %6,7 oranında görülmüştür. 30 kronik HBV, 30 kronik HCV'li hastada ANA görülme sıklığı normal bireylere göre HBV'de 1,5 kat, HCV'de 2 kat, ASMA görülme sıklığını normal bireylere göre HBV' de 2 kat HCV'de 2,8 kat ANA +ASMA sıklığı ise HBV ve HCV'de 2,5 oranında artırmaktadır.

Etiyolojisi bilinmeyen ve konağın kendi karaciğer dokusuna karşı artan bir bağışık cevap sonucu ortaya çıkan otoimmün hepatitler, hastalık sırasında saptanan otoantikorların tiplerine ve paternlerine göre sınıflandırılmaktadır (164). Bu otoantikorlardan biri olan karaciğer-böbrek mikrozomal(LKM) antikorları, hücre sitoplazmasında bulunan sitokrom P-450'nin 3 farklı antijenik determinantına karşı oluşan otoantikorlardır (165). Anti LKM–1 antikorları tip–2 OİH, anti-LKM–2 antikorları, ilaç ile indüklenmiş hepatit ve anti-LKM–3 antikorları hepatit-D ile ilişkili OİH'ler de serolojik belirleyici olarak kullanılmaktadır (166). Sitokrom P–450 IID6'ya karşı oluşan LKM–1 antikorlarının pozitifliği ile karakterize olan tip 2 OİH'in HCV ile ilişkili olduğu ve HCV'li hastaların %0-7'sinde de bu antikorların saptanabileceği ifade edilmektedir (167). Bu durum bazı araştırmacılar tarafından HCV' nün tetiklediği otoimmün mekanizmalara bağlanırken, bazı araştırmacılar tarafından da otoimmün hepatitle viral hepatitin örtüşmesi(overlap) lehine yorumlamakta ve anti-viral ya da anti-immunolojik tedavi protokolünün belirlenebilmesi için yönlendirici olduğu bildirilmektedir (164). Dolayısıyla HCV ve HBV bulaşları sırasında tip–2 OİH'in belirleyicisi olan LKM–1 antikorlarının tespit edilmesi gerek bulaşın önbilgisi hakkında, gerekse uygulanacak tedavi açısından önemli olacaktır. Çalışmamızda, LKM–1 antikor pozitifliği, kronik hepatit B hasta grubunda 1(%3,3), kronik hepatit C hasta grubunda 2(%6,7) olguda pozitif saptanmış olup, kontrol grubundaki olguların hiç birinde pozitiflik bulunmamıştır. Gruplar arasında ise LKM–1 antikoru pozitifliği yönünden istatistiksel

anlamlılığı olan fark saptanmamıştır($p>0.05$). Li ve arkadaşlarının Çin'de 360 kronik hepatit C, 69 kronik hepatit B, 59 Otoimmün hepatit'li hasta gruplarında gerçekleştirdikleri çalışmada; LKM-1antikoru HCV'li hasta grubunda 9(%3), HBV'li hasta grubunda 0(%0), otoimmün hepatitli hasta grubunda ise 2(%3) oranında pozitif bildirmişlerdir (168). Benzer olarak HBV'ne bağlı 87, HCV'ne bağlı 226 hasta grupları ile 226 kontrol grubundan oluşan bir çalışmada, Lenzi ve arkadaşları HCV'li hasta grubunda 3(%1,3) pozitiflik bildirirken, HBV ve kontrol grubu olguların hiç birinde LKM-1 pozitifliği bulamamıştır (148). Elde edilen bu sonuçlar olgu sayısının fazla olmasına rağmen, çalışmamızla uyumlu idi. Bu sonuçlar LKM-1 otoantikorunun, diğer otoantikora göre hasta ve kontrol gruplarında daha az rastlandığını düşündürmektedir. Koşar ve arkadaşlarının ülkemizde yaptıkları çalışmada; HBV ve HCV'ne bağlı kronik karaciğer hastalığında LKM-1 otoantikoru hiç bir olguda pozitif bulunmamıştır (169). Literatürdeki benzer çalışmalarda HBV bulaşına bağlı olgularda LKM-1 değerleri (%0)bulunmuştur (102, 145). Bu sonuçlar çalışmamızdaki sonuçlara yakın bulunmuştur.

Anti- LKM-1 pozitifliği ile karakterize tip 2 otoimmün hepatitler, HCV'nün eşlik edip etmemesine göre iki grupta sınıflandırılmaktadır. OİH tip 2a'da HCV bulaşı mevcut olmayıp daha ziyade çocukluk çağında görülürken, tip 2b'de HCV bulaşının varlığı söz konusudur ve daha ileri yaşlarda görülmektedir (164). Ayrıca bu tiplerin tedavileride farklı olup, tip 2a'da steroid tedavisine cevap alınırken, tip 2b'de immunosüpresif tedavinin yeri yoktur ve alfa interferon tedavisi uygulanmaktadır (170, 171). Dolayısıyla LKM-1antikorları 2 farklı klinik tabloda da ortaya çıkabilmekte, hatta bazı hastalarda bu kliniklerin örtüştüğü düşünülmektedir (172). Birçok araştırmacı tarafından bildirilen bu ilişkiyi araştırmak amacıyla planlanan bir çalışmada, anti- HCV ve HCV-RNA pozitif 86 hastanın 6'sında(%6,9) anti LKM-1 pozitifliği saptanmıştır (173). Drygiannakis ve arkadaşları tarafından; kronik hepatit C tanısı almış 142 hasta ve kontrol grubu olarak 60 adet sağlıklı donör gruplarında gerçekleştirdikleri çalışmada LKM-1 antikor pozitifliğini hasta grubunda 1(%0,7), kontrol grubunda ise hiçbir olguda pozitiflik bildirmemişlerdir (174). Bu oranı; kronik hepatit C hatalarda, Bellary ve ark. (175) %1,2, Abuf ve ark. (171) %5, Clifford ve ark. (176) kronik HCV'li hastalarda %3, Bortoli ve ark. (177) çocuk topluluğunda %10 olarak bildirirken, Leri ve ark. (178) hiç saptamadıklarını rapor etmişlerdir.

Anti-LKM-1 pozitif olan otoimmün hepatitli hastalarda ise anti-HCV pozitifliği; Lenzi ve ark.(167) tarafından İtalyan toplumunda %90, Fransız ve Alman araştırmacılar (179,

180) tarafından %50' ye varan oranlarda, Czaja (181) tarafından ABD' %4 olarak bildirilmiş ancak İngiliz toplumunda hiç saptanmamıştır (147).

Yurdumuzda HCV bulaşı ile çeşitli otoantikorların oluşumu arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar mevcuttur (169, 173, 182, 183). Singan ve arkadaşları tarafından anti-HCV antikor pozitif kronik hepatit C hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunda yapılan çalışmada; Anti-LKM-1 varlığını, hasta grubunda %41.93(13/31) bulunurken, kontrol grubunda anti-LKM-1 varlığı saptanmamıştır %0(0/31). Kontrol grubu ile hasta grubu arasında anti-LKM-1 pozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (183). Ancak ersöz ve arkadaşları HCV hastalarında LKM-1 antikorlarını araştırdığı çalışmada hiçbir hastada anti- LKM-1 antikor pozitifliğine rastlanmamıştır (182). Dolayısıyla, HCV hepatiti sırasında anti-LKM-1 pozitifliğinin çok farklı oranlarda saptanması, HCV'nin bazı bölgelerde yaygın olması, coğrafi dağılım, genetik faktörler ve HLA tipleri gibi faktörlere bağlı olabileceğini düşündürmektedir (164, 167). Ayrıca LKM antikorlarının hastalık oluşumundaki rollerinin tam olarak bilinmemesine karşın, bu antikorların doğrudan doku hasarına neden olmadığı, asıl hasarı karaciğere tutunan T lenfositlerinin sitokrom P-450 molekülüne karşı oluşturdukları bağışık cevap sonucu ortaya çıktığı fikri kabul görmektedir (173).

Kronik hepatitler özellikle immünolojik yönden büyük sorunlar yaratan ve otoimmünolojistlere problem olan vakalardır. Bu sorunları yaratan nedenlerin başında hastalığın çok değişik klinik, morfolojik ve immünolojik bulgularının olması ve bunların arasında kesinlik yaratacak paralelliğin bulunmaması gelir. Diğer bir sorun ise çoğunluğunda otoimmünite ile ilgili bazı ipuçları bulunmasına karşın, henüz hepatosit veya safra kanalı sistemine karşı özgül antikorların saptanamamış olmasıdır. Bununla birlikte diğer bazı otoimmün bozukluklarla birlikte daha sık görülmesi ve bazı bağışık değişikliklerin değerlendirilebilmesi nedeni ile otoimmün hastalıklar içinde kabul edilmektedir. Akut viral hepatitleri bir yana bırakırsak immünolojik açıdan ilerleyici hepatosit zedelenmesi ve iltihap ile karakterli, siroz ile sonlanan ve immünolojik bir dizi değişiklikler gösteren bütün kronik karaciğer hastalıkları aynı çizgi üzerinde dizilebilirler. Bu çizginin bir ucunda minimal klinik, morfolojik ve immünolojik bulgular veren uzamış hepatit, diğer ucunda ise siroz vardır. Bu ikisinin ortasında pek çok karaciğer hastalıkları dizilebilir. İmmünolojik açıdan bunların içinde en önemi yer tutanlar ise otoimmün hepatit, primer biliyer siroz ve kriptojenik sirozdur (184).

Karaciğer hastalıklarında hücre içi organellere gelişen anti mitokondrial antikorlarıdır (185, 186). Anti mitokondrial antikor karaciğer hastalığının histolojik ve

biyokimyasal ekspresyonundan daha önce belirlenebilmektedir (120). Antimitokontrial antikolar sağlıklı kişilerde de saptanabilmektedir fakat bu hastalarda primer bilier sirozlu hastalarda gözleendiği gibi antikolar iç lipoil antijenik determinantlara reaktif değildir (121). AMA ve PBS gelişimini uyaran çevresel faktörler arasında bulaşıcı (virüs, bakteri) organizmalar ilk sırayı alır. Bu ajanlar, PBS'a ait otoantijeni taklit eden antijenler sunabilirler (122).

AMA'un alt tipi olan M2 antikoları ise otoimmün karaciğer hastalığı olan PBS için yüksek oranda özgüdür. Bununla beraber, kronik karaciğer hastalıklarında da, % 30' a varan oranlarda, ancak düşük titrede pozitiflik bildirilmektedir (187). Çalışmamızda AMA-M2 pozitifliği, kronik hepatit B hasta grubunda 16(%53,3) olguda, kronik hepatit C hasta grubunda 12(%40) olguda, kontrol grubunda 8(%26,7) olguda pozitif saptanmıştır. Gruplar arasında AMA-M2 pozitifliği yönünden istatistiksel anlamlılığı olan fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Bizim AMA-M2 pozitiflik oranımız hasta gruplarında, literatürde (145, 188, 189) bildirilen oranlara göre yüksek bulunmuş olup HBV ve HCV'nin bu otoantikörün oluşumundan sorumlu bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca primer biliyer sirozda HBV ve HCV gibi bulaşların da bu hastalığın oluşumunda bir risk faktörü olabileceği ihtimalini düşündürmektedir. Czaja tarafından; PBS, otoimmün hepatit, HBV ve HCV hastalarında AMA pozitifliğinin karşılaştırıldığı çalışmada, PBS %100, otoimmün hepatitte %6, HBV ve HCV bulaşlarında ise hiçbir hastada pozitiflik görülmemiştir (189). HBV ve HCV bağlı kronik karaciğer hastalıklarında ve kontrol gruplarında organa özgül olmayan otoantikör pozitifliğinin değerlendirildiği diğer bir çalışmada HCV'de 1(%0,4), AMA pozitifliği saptanmış olup HBV ve kontrol gruplarında ise pozitiflik bildirilmemiştir (145). Cacoub ve arkadaşları kronik HBV'lü 190 hastada yaptıkları bir çalışmada AMA pozitifliğini %0 olarak bildirmişlerdir (188). Kronik HCV hastalarında ise, Pawlotsky ve ark. (190) ile Rostaing ve ark. (191), AMA pozitifliğini hiç bir hastada tespit edememişken, Grimbert ve ark. (192) %1,5, Barrett ve ark. (193) %3,8, Ersöz ve ark.(194), %9, Yumuk ve ark. (195) %3,1 oranında pozitiflik bildirmişlerdir.

Kronik hepatit B ve C hastalıklarında, tiroid işlev testleri bozuklukları ve otoimmün tiroid hastalıkları eşlik edebilir (196, 197). Tiroid otoimmünitesinde rolü olabileceği ileri sürülen Hepatit B ve C virüsü ile otoimmün tiroid hastalığı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmıştır (116). Ayrıca kronik hepatit B ve C'li hastalarda interferon (IFN) tedavisinin yan etkisi olarak da tiroid otoantikörleri ve otoimmün tiroidit gelişebilir (196, 197). İnterferon alfa tedavisi, antinükleer antikör ve romatoid faktör gibi çeşitli otoantikör türlerinin yapımını tetikleyebilmektedir (190, 198). Vakaların çoğunda bu

otoantikörlerin klinik bir önemi olmamaktadır. Ancak bazı hastalarda lupus eritematozus (199), diabetes mellitus (200) ve psöriyazis (201) gibi otoimmün hastalıkların görüldüğü bildirilmiştir. İnterferon alfa tedavisi ile ilişkili en sık rastlanan otoimmün bozukluk, %0,6-8,6 oranlarında görüldüğü bildirilen tiroid işlev bozukluğudur (202, 203). Herhangi bir tiroid hastalığının kliniği olmaksızın tiroid otoantikörlerinin varlığı IFN- α 'ya bağlı tiroid anormalliklerinin en sık görülen şeklidir. IFN- α tedavisi öncesi tiroid otoantikörlerinin varlığı (antitiroidperoksidaz, antitiroglobulin) tedavi esnasında ve sonrasında mutlaka tiroid hastalığı gelişeceği anlamına gelmese de bu hastalarda belirgin şekilde risk artışı mevcuttur (204).

Kronik B ve C, hepatitinde İnterferon tedavisi ile ilişkili olarak tiroid işlev bozuklukları ve otoimmün tiroid hastalıklarının birlikteliğini bildiren çok sayıda çalışma mevcut olup, hepatit virüslerinin tiroidin otoimmünitesinde bir rolü olup olmadığı konusu açık değildir. İnterferon tedavisinden önce hepatitli hastalarda tiroid otoantikörleri ve buna bağlı hipo veya hipertiroidinin anlamlı olarak yüksek bulan çalışmalar olmasına karşın normal popülasyondan farklı olmadığı da bulunmuştur. Aynı şekilde Otoimmün tiroid hastalıklarında hepatit virüsüne ait belirleyicilerin araştırıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Kronik B ve C hepatitinde İnterferon tedavisi ile ilişkili olarak tiroid fonksiyon bozukluğu ve otoimmün tiroid hastalıklarının birlikteliğini bildiren çalışmalar vardır (117, 205). Özellikle hepatit C virüslü hastalarda interferon tedavisi sırasında tiroid işlev bozuklukları veya daha sık olarak tiroid işlev bozukluğu bulunmadan tiroid antikor yükseklikleri rapor edilmiştir. Hepatit B virüs bulaşlı hastalarında yapılan çalışma sayısı kısıtlıdır ve tiroid hastalıklarıyla olan ilişkisi hepatit C kadar açık değildir. Bizim çalışmamızda ise; tiroid otoantikörü olan anti-TG antikorunun kronik hepatit B ve C hasta ve kontrol grubu serum örneklerinde araştırdık. Çalışma sonucunda kronik hepatit B hasta grubunda 1(%3,3) olguda, kronik hepatit C hasta grubunda 5(%16,7) olguda, kontrol grubunda 3(%10) olguda pozitif bulunmuştur. Gruplar arasında a-TG antikoru pozitifliği yönünden istatistiksel anlamlılığı olan fark saptanmamıştır($p>0.05$). Sonuçları interferon tedavisi durumuna göre geriye dönük olarak hasta dosyalarından elde ettiğimiz bilgilere göre karşılaştırdığımızda ise: 9 kronik hepatit B hastasının ve 10 kronik hepatit C hastasının interferon tedavisi kullanımı öyküsü bulunmaktadır. İnterferon tedavi öyküsü olan kronik hepatit B'li hastaların hiç birinde anti- TG pozitifliği saptanmamış olup, kronik hepatit C hastaların ise 1'inde anti-TG pozitifliği saptanmıştır. Araştırmalar; interferon tedavisinden önceki antikor durumu ile tedavi esnasında tiroid disfonksiyonu görülmesi

arasında bir ilişkinin mevcut olduğunu gösterse de, bu konuda literatürde verilen rakamlar birbirinden farklıdır (206, 207, 209).

Yayınlanan bir makalede, tedavi öncesi anti-tiroid antikoru pozitif olan hastalarda %46 oranında tiroid disfonksiyonu görülürken, bu oranın tedavi öncesi antikor negatif olanlarda sadece %5 olduğu bildirilmiştir. Tedavi öncesi antikor negatif olan hastaların yaklaşık %9'unda tedavi sırasında anti-tiroid antikoru gelişmektedir (206). Preziati ve arkadaşları, interferon alfa tedavisi alan 86 kronik hepatit C hastasının % 9,3'ünde, 51 kronik hepatit B hastasının ise %3,9'unda başlangıca göre klinik ve/veya biyokimyasal tiroid işlev bozukluğu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, ötiroid olan 78 KHC'li hastanın 33'ünde (%42,3), 49 KHB'li hastanın 5 inde (%10,2) anti-tiroid otoantikoru pozitifliği bildirmişlerdir (207). Marazuela ve arkadaşları interferon ile tedavi ettikleri 207 hastanın 10 tanesinde hipotiroidizm, bir hastada ise hipertiroidizm geliştiğini bildirirken (117), Carella ve arkadaşları, 75 hastanın dördünde hipotiroidizm, bir hastada ise hipertiroidizm geliştiğini bildirmişlerdir (208). Okanoue ve arkadaşları (209) interferon tedavisi alan 494 kronik hepatit C hastasının 11'inde bunların da sekizinde hipertiroidi, diğer üçünde ise hipotiroidi meydana geldiğini rapor etmişlerdir. Lisker-Melman ve arkadaşları (210) ise tedavi ettikleri 144 kronik hepatit C hastasının hiç birinde hipertiroidi saptamazken dördünde hipotiroidi bulmuşlardır. Diğer bir çalışmada ise serum TSH düzeyleri ile anti-tiroglobulin ve anti-tiroid peroksidaz antikor titreleri diğer gruplara kıyasla anlamlı bir şekilde yüksek bulunurken, serbest T3 ve T4 düzeyleri düşük bulunmuştur; hipotiroidizm daha sık saptanırken, hipertiroidi sıklığında bir farklılık gözlenmemiştir (211). Ancak; bazı çalışmalarda ise INF tedavisinden önce de yüksek titrelerde anti-tiroid antikor varlığının saptandığı belirtilmiştir (212, 213). Tran ve ark. (213) interferon tedavisi uygulanmayan kronik C hepatitli olguların %12,5 anti-troid antikor varlığı saptamışlar ve bu oranın kadınlarda daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Pateron ve ark. (212) ise kronik C hepatitli olgularda interferon tedavisinden önce %17 oranında anti-tiroid antikor pozitifliği saptamışlar. Bir başka çalışmada ise Quaranta ve ark. (214) anti-troid antikor pozitif olgularda anti-HCV varlığını araştırmışlar ve %6,8 oranında pozitiflik bulmuşlardır.

Ülkemizde kronik hepatit B ve C hastalarında tiroid fonksiyon testleri bozuklukları ve tiroid otoimmünitesi üzerine çalışmalarda: Cesur ve arkadaşları kronik hepatit B ve kronik hepatit C' li hastalarda tiroid fonksiyon testleri bozuklukları (hipertiroidi, hipotiroidi) ve tiroid otoantikoru varlığının sıklığının araştırılması amacıyla yaptıkları çalışmada; kronik hepatit B'li 240 hastanın 2'sinde (%0,8) T3, T4 yüksekliği, 6'sında (%2,5) TSH düşüklüğü, 16'sında (%6,6) anti-tiroid peroksidaz antikoru, 9'unda (%3,7) anti-

tiroglobulin antikoru pozitifliği saptanmış, kronik hepatit C'li 30 hastanın 2'sinde (%6,6) T3, T4 yüksekliği, 1'inde (%3,3) TSH düşüklüğü, 2'sinde (%6,6) anti-tiroglobulin, 2'sinde(%6,6) anti TPO antikoru pozitifliği saptanmıştır. Yine aynı araştırmada İnterferon tedavisi kullanım öyküsü olan 16 adet kronik hepatit B hastasında tiroid fonksiyon testleri bozukluğu bulunmamış olup, interferon tedavisi alan hastaların, 2' sinde (%13) anti-tiroid peroksidaz antikoru, 1'inde (%6,3) anti tiroglobulin pozitifliği bildirilmiştir. Kronik hepatit C'li hastaların ise hiçbirinde interferon kullanımı öyküsü bulunmamıştır (215). Aynı araştırmacı ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise kronik HBV'li 400 ve kronik HCV'li 35 hastada tiroid bezi potolojileri (hipotiroidi, hipertiroidi ve nodüler guatr) yönünden değerlendirilmesi yapılmış olup bu oranı; kronik hepatit B' li hastalarda %4,25(17/400) ve kronik hepatit C'li hastalarda %28,5(10/35), kronik hepatit C'li hastalarda saptanan nodüller guatr oranının(%20), kronik hepatit B'li hastalardan (%2) daha yüksek bildirilmiştir (216).

Otoimmün tiroid hastalıkları ile hepatit C ve Hepatit B virüsü arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla yapılan çalışmada: 38 Hashimoto hastalığı ve 33 Graves hastalığı tanısı konulan hastalarda HBsAg ve Anti-HCV görülme sıklığı ve interferon tedavisi başlanmadan önce, 24 kronik hepatit C, 20 kronik hepatit B tanısı olan hastalarda anti-tiroglobulin antikoru açısından incelenmiştir. Otoimmün tiroid hastalığı olanlarda %5,6 anti-HCV, %2,8 HbsAg pozitifliği, Kronik B hepatiti tanısı olanların 5(%25,0)'inde, kronik C hepatiti tanısı olanların 1(%4,2)'inde anti-tiroglobulin antikoru pozitifliği bulunmuştur (116).

Hepatit C virüsü ile otoimmünite arasındaki ilişkiyi incelemek amacı ile akut veya kronik hepatitli anti HCV pozitif 53 olguda ve sağlıklı kişilerden oluşan 40 kişilik kontrol grubunda anti-tiroid antikorumun varlığının araştırıldığı çalışmada: anti-tiroid antikoru pozitifliği; çalışma grubunda 12(%22,64), kontrol grubunda 2(%5) pozitif bulunmuştur (217). Bu oranı Ersöz ve arkadaşları 23 kronik hepatit C'li hastanın 4'ünde (%17,4) anti-tiroid antikoru pozitifliğini saptarken (218), Acar ve arkadaşları ise 54 otoimmün tiroid hastasının 2'sinde(%3,7) anti HCV pozitifliği bildirmişlerdir (219). İnterferon tedavi süresince olan hastaların alınmadığı anti-HCV pozitif 100 hastanın alındığı başka bir çalışmada ise; anti-TPO hastaların %10'unda ve anti-TG ise hastaların %13'ünde pozitif olduğu tespit edilmiştir (220). Sonuç olarak Kronik hepatit B ve C hastalıklarında otoimmün tiroid hastalıkları ve tiroid otoantikoru görülebilmektedir bu nedenle kronik hepatit B ve C hastalarında tedavi; öncesi, sırasında ve sonrasında tiroid otoimmünitesi açısından yakın izlenimi önerilmektedir.

Kronik viral hepatitlerin karaciğerde yaptığı hasar yaygın olarak bilinmekle birlikte, özellikle kronik hepatit C; daha az olmak üzere kronik hepatit B karaciğer dışı tutulumlarla da seyredebilir. Hepatit C virüsünün keşfinden kısa bir süre sonra pek çok karaciğer dışı hastalığın da virüse eşlik edebileceği saptanmıştır. Kronik hepatit C’de hematolojik hastalıklardan, otoimmün hastalıklara, diyabet ve hatta miyokardit ve kardiyomyopati gibi kardiyolojik hastalıklara kadar geniş bir spektrumda karaciğer dışı bulgularla karşılaşabiliriz. Kronik Hepatit B’li hastaların ise %10-20’sinde sıklıkla artrit, dermatit, poliarteritis nodosa, glomerulonefritler, kriyoglobulinemi gibi karaciğer dışı tutulum olabilir. Hastalık oluşumu tam olarak açıklanamamış olsa da sistemde dolaşan immunkomplekslerin rolü üzerinde durulmaktadır. Kronik viral hepatit klinik olarak belirgin olmadan da karaciğer dışı bulgular görülebilmektedir (221).

HBV ve HCV’nin romatizmal hastalıkların nedeni olduğu ve hastalık oluşumunda rol oynadığı da ileri sürülmüştür. Fakat yaygınlığının Romatoid artrit (RA) ve seronegatif spondiloartropatilerde normal popülasyondan farklı olmadığı görülmüş ve bu hastalıkların hastalık oluşumunda rol oynadıkları görüşünden uzaklaşmıştır (222, 223, 224). HBV ve HCV bulaşlarının; romatizmal olanlar da dâhil olmak üzere birçok karaciğer dışı belirtiler ile ilişkili oldukları bilinmektedir (225, 226). Romatizmal hastalıklarla karaciğer hastalıkları arasındaki ilişkiyi incelemek için yapılan bir çalışmada: romatizmal hastalık tanısı almış 306 hastada (106 SLE, 71 SS, 59 RA, 27 skleroderma, 30 polimiyozit, 13 poliarteritis nodoza) gerçekleştirilen çalışmada, hastaların % 43’ünde karaciğer testlerinde bozukluk tespit edilmiştir. Bu hastaların çoğunda romatizmal hastalığa eşlik eden karaciğer hastalığı söz konusudur. Histolojik incelemede minimal değişiklikler saptanmış ve hastaların 2/3’üne olası otoimmün hepatit tanısı konmuştur. Kronik hepatit veya siroz tanısı alan 14 hastanın 8’inde hastalık etkeni olarak hepatotropik virüsler (7 hastada hepatit C, 1 hastada hepatit B virüsü) tespit edilmiştir. Karaciğer hastalığı ilerleyen hastalarda suçlanan faktörler ise otoimmün hepatit ve hepatit C virüsüne bağlı hepatit olmuştur (227). Özellikle kronik C hepatiti ile bazı sistemik otoimmün hastalıklar arasında, örneğin romatoid artrit (RA), Sjögren sendromu (SS), poliarteritis nodosa (PAN), antifosfolipid sendrom (AFS) ve sistemik lupus eritematosus (SLE) arasında ilişki olduğu bazı çalışmalar ile gösterilmiştir (92, 228). Kronik HCV bulaşı, romatoid faktörün pozitif olduğu poliartraljilerle birlikte olabilir. Ayrıca HCV ile ilişkili dermatomiyozit, polimiyozit vakaları da bildirilmiştir (92). Kronik B hepatiti olguların %25’inde artralji, %10’unda artrit gelişir. Artrit hastalık oluşumunda bulaşın seyri sırasında dolaşan HBsAg-solubl immun birleşimler ve kompleman aktivasyonu rol alır. Artrit, ön döneminin bir özelliğidir.

Tipik olarak el ve ayakların küçük eklemleri ile dizi tutan, akut başlangıçlı, sıklıkla ciddi, simetrik, poliartrit şeklindedir. Sabah tutukluğu sıktır. Seyrek olarak mikst krioglobulinemiye yol açar. Artrit ve ürtiker, sarılıktan önce başlar ve genellikle sarılık başladıktan kısa süre sonra kaybolur. Kronik aktif hepatit ve kronik HBV viremisi gelişenlerde rekürren poliartralji ve poliartrit gözlenebilir (229, 230). Yapılan bazı çalışmalarda hastalık etkeni olarak hiçbir etken tesbit edilemeyen reaktif artritli hastalarda HBsAg'i pozitif bulunmuş ve hastalık etkeni olarak hepatit B virüsü suçlanmıştır (231, 232). Duffy ve arkadaşları ise hepatit B tanısı alan 39 hastanın 28'inde hastalıktan 2–4 hafta sonra reaktif artrit geliştiğini tesbit etmişlerdir (232). Hepatit C virüsü ile SLE birlikteliği çok nadirdir (233). Kronik HCV bulaşının oluşturduğu klinik ve serolojik bulgular (artrit, nefropati, pansitopeni, düşük titrede ANA veya anti-dsDNA pozitifliği, hipokomplementemi) SLE tanı ölçütlerini karşılayabilir (92, 234). Yüzotuz dört HCV bulaşmış hastada bazı SLE tanı değerlerinin(malar raş, diskoid raş, subakut kütanöz lezyonlar, fotosensitivite, nörolojik bulgular, ANA ve anti-dsDNA antikor titresinde yükseklik, anti-SM antikor varlığı) nadiren de olsa görüldüğü tespit edilmiştir (234). Bu nedenle lupus-benzeri tablosu olan ve düşük titrede ANA ve anti-ds DNA antikor pozitifliği olan hastalarda HCV antikor testi yapılması önerilmiştir. Kowdley ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SLE tanısı olan 42 hastada anti-HCV pozitifliği %11,9 bulunmuş, fakat bu hastalardan sadece iki hastada PCR ile HCV pozitifliği tespit edilmiştir (235). Bu nedenle SLE'de görülen yüksek γ -globülinlerin yalancı pozitif anti-HCV testine neden olabileceği, testin PCR ile doğrulanması gerektiği belirtilmiştir. Çalışmamızda ise; hepatit B ve C virüsü ile otoimmün romatizmal hastalık arasındaki ilişkiyi incelemek için, sistemik otoimmün hastalık(artrit, SLE)'ların tanısında kullanılan anti-DNA(anti-dsDNA, anti-ssDNA) antikorları ve anti-SM antikorlarını kronik hepatit B ve C hasta ve kontrol grubu serum örneklerinde pozitifliğini araştırdık. Anti-dsDNA ve anti-ssDNA antikorı, kronik hepatit B hasta grubunda 3(%10), kronik hepatit C hasta grubunda 4(%13,3), kontrol grubunda 2(% 6,7) olguda pozitif bulunmuştur. Anti-SM antikoruna ise; kronik hepatit B,kronik hepatit C hasta grubu olan iki grupta ve kontrol grubundaki olguların hiç birinde pozitif saptanmamıştır. Gruplar arasında otoantikor pozitifliği yönünden anti-dsDNA, anti-ssDNA ve anti-SM antikor pozitifliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Değişik hastalık etkenlerine bağlı KKH içeren bir çalışmada; 14 HBV, 61 OH, 24 kriptojenik hepatitten oluşan gruplarda, HBV bulaşlı olguların 6'sında (%43) anti-dsDNA, ELISA yöntemi ile pozitif bulunmuştur. Belirgin transaminaz yüksekliği gösteren bu

olgulara, araştırmacı anti-dsDNA pozitifliğini hepatoselüler hasar sonucu, açığa çıkan DNA'ya karşı antikor gelişmesine yorumlamıştır (236). Diğer bir çalışmada ise, anti-dsDNA pozitifliğinin hepatosit nekrozunu yansıtığını, dolayısıyla akut viral hepatitlerde tanısal amaçlı bir marker olabileceğini ileri sürülmüştür (237). Jain, SLE, HBV, kriptojenik ve alkolik KKH ve kontrol grubu ile yaptığı çalışmada kaba, az hassas yöntem olan Farr testi ile anti-dsDNA pozitifliği incelemiş ve 15 HBV'l olguların 6'sında (%40) normal değer olan %20–32 oranının üzerinde anti-dsDNA'yı pozitif bulurken, 27 sağlıklı kontrol grubunun tümünde (%0) anti-dsDNA'yı normal sınırlarda bulmuştur (238). Fransa ve Japonya'da yapılan çalışmalarda (190, 239) kronik HCV hastalarında ds-DNA hiç tespit edilmemiştir.

Ülkemizde Beşirbeilioğlu ve ark.(240), kronik HCV hastalarında, Seçkin ve ark. (149) kronik HBV ve HCV hastalarında yaptıkları çalışmada anti-ds-DNA hiç tespit edemediklerini bildirmişlerdir.

HBV ve HCV'de literatürde anti-ssDNA ve anti-SM antikorları ile ilgili çalışma sayısı kısıtlı bulunmaktadır. Anti-ssDNA ve anti-SM antikorlarının, özellikle atipik görünümlü otoimmün romatizmal hastalık tablosu ve laboratuvar bulgusu açısından HBV ve HCV hastalarında araştırılmasının uygun olacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmada, hemen tümünde viral tetkiklerin yapıldığı 30 HBV-DNA, 30 HCV-RNA pozitif kronik hepatit B ve C tanısı almış hasta grubu ile 30 sağlıklı kontrol grubunda ANA, ASMA, LKM-1, AMA-M2, Anti-TG, anti-dsDNA, anti-ssDNA, anti-SM antikor pozitifliği ELİSA yöntemi ile araştırıldı. Her iki hasta ve kontrol gruplarının; yaş, kadın-erkek oranları ve hasta gruplarının ortalama hastalık süreleri benzerdi.

Kronik hepatit B hasta grubunda, toplam 37 otoantikor varlığı gözlemlendi. Kadın olguların üçünde (olgu 1,14, 24) tip-1 otoimmün hepatit durumunu düşündürecek ANA ve ASMA birlikteliği bir arada görüldü. Olguların hiç birinde anti-SM antikor varlığı görülmedi.

Kronik hepatit C hasta grubunda, toplam 45 otoantikor varlığı gözlemlendi. Kadın olguların ikisinde (olgu 9,12) erkek olguların birinde (olgu 26) tip-1 otoimmün hepatit durumunu düşündürecek ANA ve ASMA birlikteliği bir arada görüldü. Olguların hiç birinde anti-SM antikor varlığı görülmedi.

Kontrol grubunda, toplam 22 otoantikor varlığı gözlemlendi. Olguların hiç birinde Anti-SM ve LKM-1 antikor varlığı görülmedi. Kontrol grubu olgularında, otoimmün hepatit durumunu düşündürecek ANA ve ASMA birlikteliği bir arada görülmemiş ayrıca bu olgularda herhangi bir otoimmün hastalık söz konusu değildi.

Bu çalışmada; HBV ve HCV' ne bağlı kronik viral hepatitlerde otoimmünite ve otoimmün hastalıklar için özgün olan ANA, LKM-1, AMA-M2, a-TG, anti-dsDNA, anti-ssDNA, antikor pozitifliğinin sıklığı açısından normal popülasyona oranla daha fazla pozitif bulunmuş olmakla beraber; hasta gruplarıyla kontrol grubu arasında antikor pozitifliğinin sıklığı açısından fark görülmemiş, ASMA pozitifliği yönünden ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Kronik HBV ve HCV'de; otoimmünite ile ilişkili immünolojik anormallikler birlikte olabilmektedir, fakat bu immünolojik anormallikler, otoimmün hastalıklar şeklinde değil, serum otoantikorlarının pozitifliği ile karşımıza çıkmaktadır. Bunun yanında HBV ve HCV'nin, otoimmün hepatit oluşumunu tetikleyebileceği göz önünde bulundurularak otoimmün serolojik göstergelerin yakından takibi ve tedavinin ona göre planlanmasında fayda vardır. Ayrıca bu çalışmada HBV ve HCV'lü hastalarda; RA, SLE, gibi otoimmün romatizmal hastalıklarında görülen laboratuvar özelliklerin görülmesi özellikle atipik görünümlü otoimmün romatizmal hastalık tablosu ile karşımıza çıkacak HBV ve HCV

bulaşlı hastalarda otoimmün romatizmal hastalıkların araştırılmasının uygun olacağını düşündürmektedir.

Kronik hepatit B ve C’de otoantikorların sıklığını araştırın tüm çalışmalarda HBV ve HCV’nin otoantikor oluşumunu başlattığı görülmüş ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Araştırmalar arasındaki bu farklılığın nedenini tam olarak bilmemekteyiz. Vaka sayısının azlığı, antikor tayin yönteminde farklılık ve interferon gibi immünolojik anormalliklere yol açan ilaç kullanımı sorumlu olabilir. Yapılacak ileri araştırmalar ile bu antikorların hastalığın kronikleşmesinde ve aktivasyonunda oynadığı rol açıklığa kavuşturulabilir. Bu durum özellikle hepatit B ve C virüsü ile gelişen otoimmün hastalıklarda hastalık oluşumu ve tedavi açısından önem taşımaktadır. Bu otoantikora, sağlıklı kişilerde de rastlanabilmektedir.

Hastalardaki otoantikor pozitifliğinin daha kapsamlı ve homojen olgu gruplarında incelenmesi yararlı olacaktır. Özellikle viral replikasyonun olmadığı kötü gidişli ve/veya antiviral tedaviye yanıt alınmayan B ve C hepatitli olgularda viral mutasyonun yanı sıra otoimmün patolojilerinde değerlendirilmesi diğer tedavi seçeneklerini gündeme getirecektir. Ayrıca antiviral ilaçlar ve interferon kullanımının otoantikor oluşumunu artırdığı da yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Bu nedenle yeni tanı alan kronik hepatit B ve C hastalarında tedavi öncesi otoantikor bakılması hastalığın ilerlemesi ve ortaya çıkabilecek otoimmün olaylar ve karaciğer dışı bulgular açısından fikir verebilir.

Bu çalışmada gerçekleştirilemeyen RF, SLA, ASGPR, anti-TPO gibi antikorların vegammaglobulin düzeylerinin araştırılması önemlidir.

Bu çalışmada, daha duyarlı ancak daha az özgül olan ELISA yöntemi kullanılmıştır. Otoantikor pozitifliğinin belirlenmesinde tek bir yöntemle tanıya gidilmesinin gerçekçi bir uygulama olmadığını düşünmekteyiz. Otoantikor test yöntemlerinde ELISA yönteminin yanında Altın Standard olarak en eski ve yaygın kullanılan IFA yöntemi ile beraber son yıllarda geliştirilen bir veya birkaç testin bir arada kullanılması, daha güvenilir ve sağlıklı sonuçlara ulaşılması açısından gerekli bir uygulama olacağını düşünmekteyiz. Çünkü otoantikorların saptanmasında kullanılan testlerin hiçbiri mükemmel değildir. Laboratuvar arasında farklılıklar sıklıkla saptanmaktadır. Bunun nedeni kullanılan kitler arasında belirgin farkların olmasıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Ian R, Mackay M.D, Fred S, Rosen M.D. Autoimmun diseases. *New England Journal of Medicine*. 2001; 345(5): 340–350.
2. Polat N.G: Autoantibodies. *Turkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 2011; 4(2): 30–34.
3. Horwitz MS, Sarvetnick N. Virüses, Host responses, and Autoimmunity. *Immunology Reviews*. 1999; 169: 241–253.
4. Strassburg CP, Manss MP. Interferon and autoimmunity: implications for managing side effects. In: Dianzani F, Valtuena JP, eds. *Lymphoblastoid alpha-interferon*. London: Butler&Tanner Ltd, 1995: 238–247.
5. Triatafyllou A, Tapinos N, Moutsopoulos HM. Evidence for Coxsackievirüs Infection in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis & Rheumatism*. 2004; 50(9): 2897–2902.
6. Callan MF. Epstein- Bar virus, Arthritis, and the development of Lymphoma in arthritis patients. *Current Opinion in Rheumatology*. 2004; 16(4): 399–4005.
7. Adelman MK, Marchalons JJ. Endogenous Retroviruses in Systemic Lupus Erythematosus: Candidate Lupus Viruses. *Clinical Immunology*. 2002; 102(2): 107–116.
8. Fujinami RS, von Herath MG, Christen U, et al. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease. *Clin Microbiol Rev* 2006; 9: 80–94.
9. Hsu TC, Tsay GJ, Chen TY, et al. Anti-PCNA autoantibodies preferentially recognize C-terminal of PCNA in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Clin Exp Immunol* 2006; 144: 110–116.
10. Uzunalimoğlu Ö. Viral hepatitlerde ekstrahepatik manifestasyonlar. *Viral Hepatit 2001*, Kılıçturgay K, Badur S (eds) *Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını*, 2001: 297–302.
11. Czaja AJ: Autoimmüne hepatitis and viral enfektion. *Gastroenterology* 1994; (23)3: 547– 565.
12. Kaymakoğlu S. Otoimmün Hepatit. In: Tekeli E, Balık İ (Eds). *Viral hepatit 2003*. *Viral hepatitle Savaşım Derneği*, Ankara 2003: 502–516.
13. Vergani D, Mieli-Vergani G. Type II autoimmune hepatitis. What is the role of the hepatitis C virus? *Gastroenterology* 1993; 104: 1870–1873.
14. Michalska Z, Stalke P, Witczak-Malinowska K, Lakomy EA, Sikorska K, et al. Autoimmune reactions in HBV and HCV. *Med Sci Monit* 2001;7(Suppl 1): 175–180.

15. Czaja AJ: Autoimmüne hepatitis evolving concepts and treatment strategies. *Dig Dis Sci* 1995; (40)2: 435–456
16. Dammacco F, Sansonno D, Piccoli C, Racanelli V, D'Amore FP, Lauletta G. The lymphoid system in hepatitis C virus infection: Autoimmunity, mixed cryoglobulinemia, and Overt B-cell malignancy. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 143–157.
17. Kansu A, Kuloglu Z, Demirceken F, Girgin N. Autoantibodies in children with chronic hepatitis B infection and the influence of interferon alpha. *Turk J Gastroenterol* 2004; 15: 213–218.
18. Esteban J, Martell M, Carman WF, Gomez J, Estaban J, Martell M. The impact of rapid evolution of the hepatitis viruses. In: Domingo E, Webster RG, Holland JI, editors. *Origin and evolution of viruses*. London: Academic 79sta; 1999: 345–65.
19. Hollinger FB. Hepatitis B virus. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS, eds. *Viral Hepatitis and and Liver Disease*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1991: 73–138.
20. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of Hepatitis B infection. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 351–66
21. World Health Organization. HepatitisB. 2002. 2; [www.int / csr / disease / hepatitis / whocdsesrlyo](http://www.int/csr/disease/hepatitis/whocdsesrlyo) 2002.
22. Ganem D. Hepadnaviridae and their replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds). *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996: 2703.
23. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000; 64: 51–68.
24. Hollinger FB and Dienstag JL: Hepatitis B and D virus, *Manuel of Clinical Microbiology*, 6th ed. (Ed: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH)'da, Washington DC, ASM Press, 1999: 1035–1044.
25. Vyas GN, Yen TSB Hepatitis B virus-Biology, pathogenesis, epidemiology, clinical description and diagnosis. In: Specter S. *Viral Hepatitis-Diagnosis, therapy and prevention*. New Jersey: Humana Pres; 1999: 35.
26. Akbulut A, Kılıç SS, Kalkan A, Papila Ç. Elazığ ili ve yöresinde Hepatit B prevalansının araştırılması. *Viral Hepatit Derg.* 1995; 1: 29–33.
27. Margolis HS, Coleman PJ, Brown RE, Mast EE, Sheingold SH, Arevalo JA. Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization: an economic analysis of current recommendations. *J.Am. Med. Assoc.* 1995; 274(15): 1201–1208.
28. Erden S, Büyüköztürk S, Çalangu S, Kardes BA, Kaysı A, Yılmaz G, Badur S, Palanduz S. Poliklinik hastalarında HBsAg, anti-HBs ve anti-HCV prevalansı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2000; 30: 131–134.
29. Prevention of Specific Infectious Diseases Hepatitis, Viral, Type B, Health Information for International Travel, 2005–2006.

30. Akçam FZ. Hepatit B Virüsü Enfeksiyonu. *Sted.* 2003; 12(6): 211.
31. Bilgiç A, Özacar T. Hepatit B Virüsü. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Eds.). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002: 1350–1370.
32. Hodinka RL. Laboratory diagnosis of viral hepatitis. In: Specter S. *Viral Hepatitis-Diagnosis, Therapy and prevention.* New Jersey: Humana Pres;1999: 193.
33. Lunn ER, Hoggarth BJ, Cook WJ. Prolonged Hepatits B surface antigenemia after accination. *Pediatrics* 2000; 105: E81.
34. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong Hepatitis B immunity? *Lancet* 2000; 355: 561–565.
35. Viral Hepatitle Savasım Derneği. *Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Konsensus Toplantısı Raporu Antalya 2005;* 11–17.
36. Chen WN, Oon CJ, Koh S. Horizontal transmission of a Hepatitis B virus surface antigen mutant. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 938–939.
37. http://www.cdc.gov/Ncidod/diseasa/hepatitis/slideset/hep_b_and_hep_c/slide_.htm).
38. Badur S. Hepatit B Virüsü. *İnfeksiyon hastalıklarının laboratuvar tanısında moleküler yöntemler.* Ağaçfidan A, Badur S, Türkoğlu S ed. *Türk mikrobiyoloji cemiyeti yayını.* İstanbul. 2002: 155–160.
39. Karahan AG, Cicioğlu Arıdoğan B, Çakmakçı ML. *Genel Mikrobiyoloji Uygulama Kılavuzu.* 1. Baskı. Süleyman Demirel Üniversitesi Basımevi, Isparta, 2002.
40. Aspinall S, Steele AD, Peenze I. Detection and quantitation of hepatitis B virus DNA: Comparison of two commercial hybridization assays with polymerase chain reaction. *J.Viral Hepatitis*1995; 2: 107.
41. Kurt H. Hepatit B Virus enfeksiyonu. In: Tekeli E, Balık İ (Eds.). *Viral Hepatit 2003,1.* Baskı, istanbul: Viral Hepatitle Savasım Derneği; 2003: 129–134.
42. Aydın K. Kronik hepatit B’ de güncel tedavi. *ANKEM Derg* 2006; 20: 203–207.
43. Liaw YF, Leung N, Guan R et al: Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update, *Liver Int* 2005; 25(3): 472–489.
44. Viral Hepatitle Savasım Derneği. *Hepatit B enfeksiyonunda tanı ve tedavi rehberi 2008* Erisim:07.08.2012, [http:// www. vhsd. org/ docs/ VHSDK consensus HBV 2012.doc](http://www.vhsd.org/docs/VHSDK_consensus_HBV_2012.doc)
45. EASL. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology* 2009; 50:In Pres.
46. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507–539.
47. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, İsolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359–362.

48. Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Someya T, et al. Predictive factors of virological non-response to interferon-ribavirin combination therapy for patients infected with hepatitis C virus of genotype 1b and high viral load. *J Med Virol* 2006; 78(1): 83–90.
49. Bartenschlager R. The hepatitis C virus replicon system: from basic research to clinical application. *J Hepatol*. 2005; 43: 210–216.
50. Ogata N, Alter H J, Miller R H, Purcell R H. Nucleotide sequence and mutation rate of the H strain of hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 3392–3396.
51. Kanazawa Y, Hayashi N, Mita E, et al. Influence of viral quasispecies on effectiveness of interferon therapy in chronic hepatitis C patients. *Hepatology* 1994; 20: 1121–1130.
52. Murayama M, Katano Y, Nakano I, Ishigami M, Hayashi K, Honda T, et al. A mutation in the interferon sensitivity-determining region is associated with responsiveness to interferon-ribavirin combination therapy in chronic hepatitis patients infected with a Japan-specific subtype of hepatitis C virus genotype 1B. *J Med Virol* 2007; 79(1): 35–40.
53. Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deleage G, Enomoto N, Feinstone S, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005; 42: 962–973.
54. Quer J, Esteban J. Epidemiology. In: Thomas HC, Lemon S, Zuckerman AJ(eds). *Viral Hepatitis 3 ed.* Massachusetts, USA: Blackwell Publishing 2005; 407–425.
55. Tabak F. Virus Hepatitlerinin Epidemiyolojisi. İn: Yücel A, Tabak F (Eds). *Günümüzde Virus Hepatitleri. İstanbul Bulaşıcı Hastalıklar Savaşım Derneği* 1998; 11: 21–30.
56. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N. Transmission hepatitis C virus from mother to infants. *The New England Journal of Medicine* 1994; 330: 744–750.
57. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int*. 2009; 29(19): 74–81.
58. Yenen OŞ. Hepatit C Virüsü. İn: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Eds). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevi* 2002: 1377–1400.
59. Dündar İH, Saltoğlu N. Hepatit Virüslerinde Mutasyon ve Getirdiği Sorunlar. In: Tekeli E, Balık İ(Eds). *Viral Hepatit 2003. 1. Baskı, İstanbul: Viral Hepatit Savaşım Derneği*; 2003: 430–458.
60. Türkoğlu S. Hepatit C Virüsü Viroloji ve Seroloji. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Eds)*Viral Hepatit 2007. Viral Hepatitle Savaşım Derneği. İstanbul: oban matbaası.* 2007; 227–228.
61. Chan S-W, McOmish F, Holmes E C, Dow B, Peutherer JF, Follett E, Yap PL, Simmonds P. Analysis of a new hepatitis C virus type and its phylogenetic relationship to existing variants. *J Gen Virol* 1992; 73: 971–1141.

62. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: 21–29.
63. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute Viral Hepatitis. In: Hauser K, Longo B, Jameson F (Eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th ed. New York, McGraw-Hill 2005; 822–838.
64. Manns MP, Mc Hutchison JG, Gordon SL. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha- 2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958–965.
65. Köksal İ, Leblebicioğlu H. Kronik viral hepatitlerin tanı ve tedavisinde güncel yaklaşımlar In: Erdem H, Eyigün C.P. (Eds). *Hepatit C enfeksiyonunun patogenezi ve doğal seyri* Ankara 2009: 40–53.
66. Mehtap O. (2006). Kronik hepatit C tedavisinde peginterferon alfa 2a artı ribavirin kombinasyonu ile interferon alfa 2a artı ribavirin kombinasyonu tedavilerinin viral yanıt üzerine etkinliği. *Uzmanlık Tezi. S.B.Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.*
67. Yenen Ş: Viral Hepatitler. In Willke TA, Söyletir G, Doğanay M, ed. *Enfeksiyon Hastalıkları*. 1 th ed. İstanbul, Nobel Tıp, 1996, 700.
68. Quiroga JA, Bosch O, Gonzales R ve ark. Immunoglobulin M antibody to hepatitis C virus during interferon therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 1285, 1992.
69. Lorenzo J, Castro A, Aguilera A, et al: Total HCV core antigen assay. A new marker of HCV viremia and its application during treatment of chronic hepatitis C. *J. Virol. Methods*, 173, 2004.
70. Bayraktar B, Şensoy AE, Bulut B, et al: Hepatit C enfeksiyon şüpheli olgularda Enzim Immunoassay (EIA) ve Cobas Amplicor HCV-RNA test sonuçlarının karşılaştırılması, *Türk Mikrobiol. Cem. Derg.* 266, 2003.
71. Walsh K, Alexander GJM. Update on chronic viral hepatitis. *Postgrad Med J* 2001; 77: 498–505.
72. Aygen B. Hepatit C'de tedavi ve izlem. Köksal İ, Leblebicioğlu H.(Ed'ler). *Kronik hepatitlerin tedavisinde güncel yaklaşımlar*. Ankara: Bilimsel tıp yayınevi.2007: 173–184.
73. Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006; 130: 231–64.
74. Yeğin O. İmmünolojik Tolerans ve Otoimmünite. Camcıoğlu Y, Deniz G (Ed'ler). *Temel İmmünoloji*, İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2007: 161–177.
75. Lipsky PE Autoimmunity and Autoimmune Disease. In Kasper DL, Hauser SL, Braunwald E, Longo DL, Fauci AS, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine* (sixteen edition). The McGraw-Hill 2005. p. 1956–1960.
76. Tutkak, H: Otoimmün Hastalıklarda Laboratuvar Tanı Testleri; *Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 2011; 4(2): 65–74.

77. Türkçapar N, Kınıklı G. Otoimmünite Mekanizmaları: T Klin İmmünol Romatol 2003, 3.
78. Weaver CT, Harrington LE, Mangan PR et al. :Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties. *Immunity*. 2006; 24: 677–688.
79. Afzali B, Lombardi G, Lechler RI et al. : The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. *Clin Exp Immunol*. 2007; 148: 32–46.
80. Czaja AJ, Norman GI. Autoantibodies in the diagnosis and management of liver disease. *J Clin Gastroenterol*. 2003; 37: 315–329.
81. Horwitz MS, Sarvetnick N. Viruses, host responses and autoimmunity. *Immunol Rev* 1999; 169: 241–253.
82. Di Rosa F, Barnaba V. Persisting viruses and chronic inflammation: understanding their relation to autoimmunity. *Immunol Rev* 1998; 164: 17–27.
83. Paroli M, Schiafella E, Di Rosa F, Barnaba V. Persisting viruses and autoimmunity. *J Neuroimmunol* 2000; 107: 201–204.
84. Von Herrath MG. Obstacles to identifying viruses that cause autoimmune disease. *J Neuroimmunol* 2000; 107: 154–165.
85. Von Herrath MG, Oldstone MBA. Virus-induced autoimmune disease. *Current Opinion in Immunol* 1996; 8: 878–885.
86. Selin L, Nahill S, Welsh R. Cross-reactivities in memory CTL recognition of heterologous viruses. *J Exp Med* 1994; 179: 1933–1943.
87. Atkinson MA, Bowman MA, Campbell L, Darrow BL, Kaufman DL, MacLaren NK. Cellular immunity to a determinant common to glutamate decarboxylase and coxsackievirus in insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 1994; 94: 2125–2129.
88. Albani S, Keytone J, Nelson J, Ollier W, LaCava A, Montemayor A, Weber C, Montecucco A, Martini D, Carson D. Positive selection in autoimmunity: abnormal immune responses to a bacterial DNAJ antigenic determinant in patients with early RA. *Nat Med* 1995; 1: 448–452.
89. Von Herrath MG, Dockter J, Oldstone MBA. How virus induces a rapid or slow onset insulin-dependent diabetes mellitus in a transgenic model. *Immunity* 1994; 1: 231–242.
90. Incaprera M, Rindi L, Bazzichi A, Garzelli C. Potential role of the Epstein-Barr virus in systemic lupus erythematosus autoimmunity. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 289–294.
91. Hollsberg P, Hafler DA. What is the pathogenesis of human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis? *Ann Neurol* 1995; 37: 143–145.

92. McMurray RW, Elbourne K. Hepatitis C virus infection and autoimmunity. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 26: 689- 701.
93. Hunter SF, Hafler DA. Ubiquitous pathogens. Links between infection and autoimmunity in MS. *Neurology* 2000; 55: 164–165.
94. Janeway CA, Travers P, Walport M, Capra JD (Eds). *Immunobiology; The immune system in health and disease. T cell mediated immunity. 4.th ed, New York: Garland Publishing, 1999: 263-303.*
95. İmir T, Ustaçelebi Ş. Viruslar ve Otoimmünite. *T Klin J Immunol Rheumatol* 2003; 3.
96. Kokuludağ A:Otoantikörlerin doğru kullanımı; 7.Ulusal İç Hastalıkları Kongresi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, İzmir.
97. Tomer Y,Shoefeld Y: The significance of naturel autotibodies. *Immunol Invest* 1988; 17: 389-424.
98. Kılıçturgay K: İmmünoloji. İstanbul: Güneş & Nobel Tıp Kitabevi, 1997: 191–208.
99. Manns MP, Griffin KJ, Sullivan KF, Johnson EF: LKMi autoantibodies recognize a short linear sequence in p45011D6 a cytochrome p–450 monooxygenase. *J Clin Invest* 1991; 88: 1370-1378.
100. Hooper B, Whittingham S, Mathews JD: Autoimmunity in a rural community. *Clin Exp Immunol* 1972; 12: 79-87.
101. Czaja AJ: Autoimmune hepatitis evolving concepts and treatment strategies. *Dig Dis Sei* 1995; (40)2: 435-456.
102. Czaja AJ, Carpenter HA, Sandranch PJ, Moore SB immunologic features and HLA associations in chronic viral hepatitis. *Gastroenterology*1995; 108: 157-164.
103. Dinsler R, Braun A, Jendro MC, Engel A. Increased titres of anti-nuclear antibodies do not predict the development of associated disease in the absence of initial suggestive signs and symptoms. *Scand J Rheumatol. 2007; 36: 448–451.*
104. Shoefeld Y. Introduction to autoantibodies-the smoke and the fire. *Autoimmunity. 2005; 38: 1–2.*
105. Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur, PH. Evidence based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum. 2002; 47: 434–344.*
106. Fernandez M.F, Mattioli M: Antinükleer antibodies: immunologic and clinical significance, seminars in *Arthritis and Rheum, 1976, 6(2): 83-124.*
107. Monier JC: Antinuclear Antibodies: Detection and diagnostic value. *Nuc. Med. Biol. 1990, 17(7), 713–718.*

108. Ardeniz Ö: Otoimmün Karaciğer Hastalıklarında Antinükleer Antikorların Değerlendirilmesi ve Klinik Uygulamadaki Yeri. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*; 2006: 10/2.
109. Toh BH: Smooth muscle autoantibodies and autoantigens. *Clin Exp Invest* 1979; 38: 91-99.
110. Us DE: Antinükleer antikorlar ve hastalıklarla ilişkileri. *Mikrobiyol Bült* 1992, 26; 379-389.
111. Şener S, Şenol M: Dermatoloji’de Otoantikorlar. *Tıp Araştırmaları Dergisi*: 2008: 6 (2) : 105 -115.
112. Tan EM, Kunkell HG. (1966) Characteristic of soluble nuclear antigen precipitating with sera patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1996, 466-471.
113. Yıldırım S, İşgör A. Tiroid fonksiyon testleri. İşgör A (ed). *Tiroid hastalıkları ve Cerrahisi*. Avrupa Tıp Kitapçılık. İstanbul 2000; 3: 139-152.
114. Chiovato L, Bassi P, Santini F, Mammoli C, Lapi P, Carayon P, Pinchera A. Antibodies producing complement -mediated thyroid cytotoxicity in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 77(6): 1700-1705.
115. Green S.L, Reed C.E, Schroeter A.L. Double blind cross -over study comparing doxepin with diphenhydramine for the treatment of chronic urticaria *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 669 -674.
116. Dökmetaş H.S. Ataseven H.ve Ark. : Otoimmün Tiroid Hastalıkları ile Hepatit C ve Hepatit B Virüs Birlikteliği; C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 23 (2): 73 – 76, 2001.
117. Marazuela M, Garcia-Buey L, Gonzalez-Fernandez B, Garcia-Monzon C, Arranz A, Borgue MJ, Moreno-Otero R. Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during İnterferon-D therapy. *Clin Endocrinol* 1996; 44: 635-642.
118. Conrad K, Schöbller W, Hiepe F. Autoantibodies in systemic autoimmune diseases: A diagnostic reference. PABST Science pub; 2002.
119. Czaja AJ. Autoimmune liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25(3): 215-222.
120. Neuberger J, Thomson R. PBC and AMA- what is the connection? *Hepatology* 1999; 29: 271-276.
121. Tsuneyama K, Van de Water J, Leung PS, Cha S, Nakamura Y, Kaplan M, et al. Abnormal expression of the E2 component of the pyruvate dehydrogenase complex on the luminal surface of biliary epithelium occurs before major histocompatibility complex class II and BB1/B7 expression. *Hepatology* 1995; 21: 1031-1037.

122. Gershwin ME, Ansari AA, Mackay IR, Nakanuma Y, Nishio A, Rowley MJ, et al. Primary biliary cirrhosis: an orchestrated immune response against epithelial cells. *Immunol Rev* 2000; 174: 210–225.
123. Lohse AW, Zum Buschenfelde KH, Franz B et al. Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis(PBC) and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatic form of PBC in genetically susceptible individuals. *Hepatology* 1999; 29: 1078–1084.
124. Berg P A, Klein R. Mitochondrial antigen/antibody systems in primary biliary cirrhosis: revisited. *Liver* 1995; 15: 281–292.
125. Klein R, Berg P A. Anti-M9 antibodies in sera from patients with primary biliary cirrhosis recognize an epitope of glycogen phosphorylase. *Clin Exp Immunol* 1990;81: 65–71.
126. Czaja AJ, Cassani F, Cataleta M, Valenri P, Bianchi FB. Frequency and significance of antibodies to actin in type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 24. 1996; 1068–1073.
127. Pedersen JS, Toh Bh, Mackay Ir: Segregation of autoantibody to cytoskeletal filaments actin and intermediate filaments with two types of chronic active hepatitis. *Clin Exp Immunol* 1982; 48: 527-532.
128. Choudhuri G, Somani SK, Baba CS, Alexander G. Autoimmune hepatitis in India: profile of an uncommon disease. *BMC Gastroenterol.* 2005; 5: 27.
129. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Fairfax A, Swana G, et al. Classification of smooth muscle autoantibodies detected by immunofluorescence. *J Clin Pathol.* 1976; 29: 403.
130. Czaja AJ: Autoimmune hepatitis and viral infection. *Gastroenterology* 1994; (23)3: 547-565.
131. Gregorio G.V, Choudhuri K, Pensati P, Iorio R, Grant P, Garson J, Bogdanos D.P, Vegnente A, Mieli-Vergani D. Mimicry between the hepatitis C virus polyprotein and antigenic targets of nuclear and smooth muscle antibodies in chronic hepatitis C virus infection. *Clinical and Experimental Immunology.*2003; 133: 404–413.
132. Ramos-Casals M, Trejo O, Garcia-Carasco M, Fond J. Therapeutic management of extrahepatic manifestations in patients with hepatitis C virus infection. *Rheumatology.* 2003; 42: 818–828.
133. Homberg C, Abuaf N, Bernard O: Chronic active hepatitis associated with anti liver-kidney microsome antibody type 1: A second type of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1987; 7: 1333-1339.
134. Rizzetto M, Swana G, Doniach D. Microsomal antibodies in active chronic hepatitis and other disorders. *Clin Exp Immunol* 1973; 15: 331–344.

135. Czaja AJ, Gary L Norman. Antibodies in the diagnosis and management of liver diseases. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 315–329.
136. Czaja AJ: Autoantibodies. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 1995; 9: 723-744.
137. Erden E. (2007) Kronik hepatitlerde histopatolojik tanı. Koksall İ, Leblebicioğlu H.(Ed'ler). Kronik hepatitlerin tedavisinde güncel yaklaşımlar (s.253–262). Ankara: Bilimsel tıp yayınevi.
138. Çakaloğlu Y. Kronik Hepatit. Gastroenterohepatoloji kitabı. Ed. A Ökten. İstanbul Tıp Fakültesi Vakfı, 2001; 387–400.
139. www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdsc. WorldHealthOrganization. HepatitisB.2002,2.
140. Kurt H: HBV enfeksiyonu, klinik bulgular s: 129–134. Kılıçturgay K, Badur S (Ed), *Viral Hepatit 2001*, 1. Baskı, 2001, İstanbul.
141. Uzunalimoğlu Ö: Viral hepatitlerde ekstrahepatik manifestasyonlar, s: 298–302. Kılıçturgay K, Badur S (Ed), *Viral Hepatit 2001*, 1. Baskı, 2001, İstanbul.
142. Smalley DL, Hall MF, Broughton CL: Autoantibodies present in chronic hepatitis C and chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1998; 27: 1452–1453.
143. Cacoup P, Poynard T, Ghillani P, et al: Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C, *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2204- 2212.
144. Shantha S, Thyagarajan SP, Premavathy RK, Sukumar RG, Mohan KV, Palanisamy KR, et al. Correlation of autoimmune reactivity with hepatitis B and C virus (HBV and HCV) infection in histologically proven chronic liver diseases. *Indian J Med Microbiol* 2002; 20: 12–15.
145. Gregorio GV, Choudhuri K, Ma Y, Vegnente A, Mieli-Vergani G, Vergani D. Mimicry between the hepatitis B virus DNA polymerase and the antigenic targets of nuclear and smooth muscle antibodies in chronic hepatitis B virus infection. *J Immunol* 1999; 162: 1802–1810.
146. Pylsopoulos NT, Reddy K: Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2001; 3: 71-78.
147. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore B: Genetic predispositions for the immunological features of chronic active hepatitis. *Hepatology* 1993; (18)4: 816-822.
148. Lenzi M, Bellentani S, Saccocio G, Masutti F, Muratori L, Cassani F et al: Prevalence of non-organ-specific autoantibodies and chronic liver disease in the general population: A nested case-control study of the Dionysos cohort. *Gut* 1999; 45: 435- 444.
149. Seçkin Y, Karıncaoğlu M, Cömert M, Ateş F, Yiğit İP, Yıldırım O, Toktaş H. Kronik hepatit B ve C hastalarında otoantikör görülme sıklığı. *Cumhuriyet Tıp Derg* 2009; 31: 388–392.

150. Afşar İ, Şener AG, Kurultay N, Türker M. Kronik HBV ve HCV hastalarında otoantikor prevalansı. *Türkiye Klinikleri Tıp Dergisi* 2007; 27: 649–653.
151. Zusinaite E, Metskula K, Salupere R. Autoantibodies and hepatitis C virus genotypes in chronic hepatitis C patients in Estonia. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 488–491.
152. Bayraktar Y, Bayraktar M, Gurakar A, Hassanein TI, Van Thiel DH. A comparison of the prevalence of autoantibodies in individuals with chronic hepatitis C and those with autoimmune hepatitis: the role of interferon in the development of autoimmune diseases. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 417–425.
153. Muratori P, Muratori L, Guidi M, Granito A, Susca M, Lenzi M, and Francesco B. Bianchi. Clinical Impact of Non–Organ-Specific Autoantibodies on the Response to Combined Antiviral Treatment in Patients with Hepatitis C. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40: 501–507.
154. Fang F, Wang HL, Ye P, Deng HL, Dong GL, Ma LL, et al. Detection of autoantibodies in the serum of primary hepatocarcinoma patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2002; 1: 94–95.
155. Narciso-Schiavon JL, Freire FC, Suarez MM et al. Antinuclear antibody positivity in patients with chronic hepatitis C: clinically relevant or an epiphenomenon? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21(4): 350–356.
156. Bayram A, Sözen E, Ekşi F, Karşılıgil T, Balcı İ. Romatolojik şikâyetleri olan hastalarda antinükleer antikor varlığının HBV enfeksiyonu ile ilişkisi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2008; 38 (1) : 33–36.
157. Gregorio GV, Pensati P, Iorio R, Vegnente A, Mieli-Vergani G, & Vergani D. Autoantibody prevalence in children with liver disease due to chronic hepatitis C virus (HCV) infection. *Clinical and experimental immunology*, 1998; 112(3), 471–476.
158. Andrade LJ, Melo PR, Atta AM et al. Smooth muscle antibodies and cryoglobulinemia are associated with advanced liver fibrosis in Brazilian hepatitis C virus carriers, *Braz J Infect Dis* 2011; 15(1): 66–68.
159. Gatselis NK et al. Autoantibodies in HCV-treated patients: *World J Gastroenterol* 2005;11(4): 482–487.
160. Volchkova EV, Allenov MN, Umbetova KT, Ivanova IV. Autoimmune manifestations in acute viral hepatitis. *Ter Arkh* 2003; 75(11): 11–14.
161. Codes L, de Jesus RS, Cunha S, Cruz M, Parana R. Frequency and implications of autoantibodies in acute viral hepatitis. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002; 35(5):465–469.
162. Czaja Albert J. Performance Parameters of the Conventional Serological Markers for Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 545–554.
163. Çakır N. Romatizmal hastalıklarda laboratuvar. In: İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S, eds. *İç Hastalıkları*. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2003. p.2689–854.

164. Kaymakoğlu S. Otoimmün Hepatit. Viral hepatit 98. Kılıçturgay K (Ed), Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayınları, Bursa, 1998; 390–405.
165. Leung PSC, Mans MP, Coppel RL, Gershwin ME: Delection of antimitochondrial autoantibodies in primary biliary cirrhosis and liver-kidney microsomal antibodies in autoimmune hepatitis pp:989–996 in: Rose NR, Conway de Macario E, Folds JD, Lane HC, Nakamura RM (Eds), Manual of Clinical Laboratory Immunology. American Society for Microbiology, Fifth ed. 1997, Washinton DC.
166. Mans MP: Hepatotropic viruses and autoimmunity. J Viral Hepatitis 1997, 4(suppl;1): 7–10.
167. Lenzi M, Johnson PJ, MacFarlane IG, et al. Antibodies to hepatitis C virus in autoimmune liver disease. Evidence for geographical heterogeneity lancet 1991; 338: 277–280.
168. Li B, Zhen-Ru F, Hai-Ying L, Wen-gang L, Min Y, Xiao-Yuan X. Prevalence of antinuclear and anti-liver-kidney-microsome type-1 antibodies in patients with chronic hepatitis C in China: Chinese Medical Journal 2009; 122(1): 5–9.
169. Koşar Y, Tezel A, Oğuz P, Şaşmaz N, Oğuz D, Şahin T: Kronik viral hepatitler ile otoimmün hepatitlerde otoantikörlerin prevalansı. Türk J Gastroenterol 1997; (8)4: 381- 384.
170. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, et al. Evidence against hepatitis viruses as important causes of severe autoimmune hepatitis in the United States. J Hepatol 1993, 18: 342–352.
171. Abuaf N, Lunel F, Giral P, et al: Non-organ specific autoantibodies associated with chronic C virus hepatitis, J Hepatol 1993, 18: 359–364.
172. Bianchi FB. Autoimmüne hepatitis; The lesson of the discovery of hepatitis C virus. J Hepatol 1993, 18: 273-275.
173. Us D, Haşçelik G, Günalp A. Hepatit C virus enfeksiyonu olan hastalarda karaciğer-böbrek mikrozomal (LKM) antijenlerine karşı otoantikör varlığının araştırılması. Mikrobiyoloji Bülteni 1998; 32: 233–239.
174. Drygiannakis D, Lionis C, Drygiannakis I, Pappas G, and Kouroumalis E. Low prevalence of liver-kidney microsomal autoantibodies of type 1 (LKM1) in hepatitis C seropositive subjects on Crete, Greece. BMC Gastroenterology 2001; 1: 4.
175. Bellary S, Schiano T, Leech S, Black M. Autoantibody expression in chronic hepatitis C and lack of association with a specific HLA phenotype. Gastroenterol 1995; 108: A1033.
176. Clifford BD, Donahue D, Smith L, et al. High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 1995; 21: 613-619.
177. Bortolotti F, Vajro P, Balli F, et al. Non-organ specific autoantibodies in children with chronic hepatitis C. J Hepatology 1996; 25: 614–620.

178. Leri O, Paparo-Barbaro S, Sinopoli MT, Marcelli V, et al. Tip II autoimmune hepatitis and hepatitis C viremia. Riv Eur Sci Med Farmacol 1996; 8: 3- 6.
179. Bellary S, Schiano T, Hartman G, Black M. Autoimmune hepatitis and/or hepatitis C: how to decide? Hepatology 1996; 23: 647-649.
180. Sayan M, Bahar İH. Abacıoğlu YH. Ekstrakte edilebilir nükleer antijenlere karşı oluşan otoantikorların HCV-RNA ile ilişkisi: IV. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu, 4-6 Kasım 1998, Ankara. Kongre kitabı, s: 178.
181. Czaja AJ, Manns MP, Homburger HA. Frequency and significance of antibodies to liver/kidney microsome type 1 in adults with chronic active hepatitis. Gastroenterol 1992; 103: 290- 1295.
182. Ersöz G, Özer S, Dereli Y. Anti-HCV pozitif bireylerde otoimmün markerların araştırılması. IV: Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu, 4-6 Kasım 1998, Ankara. Kongre Kitabı, s: 178.
183. Singan M, Eskiöglu E, Üstündağ Y, Köseoğlu Tankut, Üner E, Sezer K, Anti-HCV Antikor Pozitif Hastalarda ANA, AMA ve Anti-LKM-1 antikorlarının Varlığı. Türkiye Tıp Dergisi 2001; 8(4): 161-165.
184. Güngen Y. Kronik Viral Hepatitlerin İmmünopatolojisi. Türk patoloji dergisi. 1977; 4(3): 177-190.
185. Walker JG, Doniach D, Doniach I. Mitochondrial antibodies and subclinical liver diseases. Q J Med (1970) 39: 31- 48.
186. Walker JG, Bates D, Doniach D, Ball PAJ, Sherlock's. Chronic liver disease and mitochondrial antibodies. Br. Med. J. 1972; 1: 146.
187. Berg PA, Klein R. Antimitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis and other disorders: Definition and clinical relevance. Dig Dis 1992; 10: 85-101.
188. Patrice Cacoub, Benjamin Terrier. Hepatitis B-Related Autoimmune Manifestations. Rheum Dis Clin N Am 35 (2009) 125-137.
189. Czaja AJ. Performance Parameters of the Conventional Serological Markers for Autoimmune Hepatitis. Dig Dis Sci (2011) 56: 545-554.
190. Pawlotsky JM, Yahia BM, Andre C, Voisin MC, et al. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. Hepatology 1994; 19: 842-847.
191. Rostaing L, Modesto A, Cisterne JM, et al. Serological markers of autoimmunity in renal transplant patients with chronic hepatitis C. Am J Nephrol 1998; 18: 50-56.
192. Grimbert S, Johanet C, Bendjaballah F, Homberg JC, Poupon R, Beaugrand M. Antimitochondrial antibodies in patients with chronic hepatitis C. Liver 1996; 16: 161-165.

193. Barrett S, Goh J, Coughlan B et al. The natural course of hepatitis C virus infection after 22 years in a unique homogenous cohort: spontaneous viral clearance and chronic HCV infection. *Gut* 2001; 49: 423–430.
194. Ersöz G, Akarca US, Topalak Ö, Batur Y, Yılmaz F, Başdemir G, Erensoy S. Kronik viral hepatitlerde oto antikorlar. *T Klin J Gastroenterohepatol* 1997; 8: 31–35.
195. Yumuk Z, Sayan M, Çalışkan Ş. Kronik hepatit C hastalarında oto-antikorların HCV RNA düzeyi ile ilişkisi. *İnfeksiyon dergisi (Turkish journal of infection)*2008; 22 (1): 29–34.
196. Huang MJ, Tsai SL, Huang BY, et al. Prevalence and significance of thyroid autoantibodies in patients with chronic virus infection: a prospective controlled study. *Clin Endocrinol* 1999 Apr; 50 (4): 503–509.
197. Lunel F, Cacoub P. Treatment of autoimmune and extra hepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1999; 31 Suppl 1: 210–216.
198. Noda K, Enomoto N, et al. Induction of antinuclear antibody after interferon therapy in patients with type chronic hepatitis: Its relation to the efficacy of therapy. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 716–722.
199. Ronnblom LE, Alm GV, Oberg KE, et al. Possible induction of systemic lupus erythematosus by interferon alfa treatment in patient with malignant carcinoid tumour. *J intern Med* 1990; 227: 207–210.
200. Fabris P, Beterle C, et al. Development of type 1 diabetes mellitus during interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. *Lancet* 1992; 340: 548.
201. Quesada JR, Gutterman JU. Psoriasis and alfa interferon. *Lancet* 1986; 1: 1466–1468.
202. Fattovich G, Giustina G, Favaro S, et al. A survey of adverse events in 11241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. *J Hepatology* 1996; 24: 38–47.
203. Watanabe U, Hashimoto E, Hisamitsu T, et al. The risk factor for development of thyroid disease during interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 399–403.
204. Wong V, Fu AX, George J, Cheung NW. Thyrotoxicosis induced by alpha-interferon therapy in chronic viral hepatitis. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 793–798.
205. Fernandez-Soto L, Gonzales A, Escobar-Jimenez F, Vazquez R, Ocete E, Olea N, Salmeron J. Increased risk of autoimmune thyroid disease in hepatitis C vs hepatitis B before, during, and after discontinuing Interferon therapy. *Arch Intern Med* 13: 1998. 1445–1448.
206. Koh L, Greenspan F.S, Yeo P.P.B. Interferon alfa induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and a review of the literature. *Thyroid* 1997; 7: 891–896.

207. Preziati D, La Rosal, Covini G, et al: Autoimmunity and thyroid function in patients with chronic active hepatitis treated with recombinant interferon alpha-2a, *Eur J Endocrinol* 1995, 132: 587–593.
208. Carella C, Amato G, Biondi B, et al. Longitudinal study of antibodies against thyroid in patients undergoing interferon-alpha therapy for HCV chronic hepatitis. *hormone* 1995; 44: 110-114.
209. Okanoue T, Sakamoto S, Yasui K, et al. Side effects of interferon on endocrine and respiratory system in 545 cases of chronic hepatitis. *Japanese Gastroenterol* 1994; 91: 995-1002.
210. Lisker-Melman M, Di Bisceglie AM, Usala SJ, et al. Development of thyroid disease during therapy of chronic viral hepatitis with interferon alpha. *Gastroenterology* 1992; 102: 2155–2160.
211. Antonelli A, Ferri C, Pampana A, et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C. *Am J Med* 2004; 117: 10–13.
212. Pateron D, Augier I, Duclos-Vallee JC. High prevalence of abnormal thyroid tests in patients with chronic hepatitis C before alpha interferon therapy: Reactions with IFN-induced thyroid dysfunction. *Hepatology* 1991; 14:77A(Absract no:119)
213. Tran A, Quaranta JF, Benzaken S. High prevalence of thyroid autoantibodies in a prospective series of patients with chronic hepatitis C before interferon therapy. *Hepatology* 1993; 18: 253–257.
214. Quaranta JF, Tran A, Regner D. High prevalence of autoantibodies chronic hepatitis C virus in patients with anti thyroid autoantibodies. *J Hepatology* 1993; 18: 136–138.
215. Cesur S, Akın K, Albayrak F, Kurt H. Kronik Hepatit B ve Kronik Hepatit C’li Hastalarda Tiroid Fonksiyon Testleri ve Tiroid Otoantikörlerinin Değerlendirilmesi. *T Klin Gastroenterohepatoloji* 2003; 14: 66–69.
216. Cesur S, Akın K, Albayrak F, Birengel S, Kurt H, Balık İ. Kronik Hepatitte Eksrahapatik Hastalıklar. *Mikrobiyoloji Bülteni* 2003; 37: 187–193.
217. Çolak D, Gültekin M, Başustaoglu A, Öngüt G, Demirgiller D, Baysallar M. Anti-HCV pozitif olgularda otoantikörler. *Mikrobiyoloji Bülteni* 1996; 30: 65–68.
218. Ersöz G, Kandemir Ö, Kaya A. Kronik C hepatitli olgularda otoimmün göstergeler. V. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu program ve kongre kitabı, 9–11 Kasım 2000, Ankara, P-C18.
219. Acar A, Erol S, Karabulut L ve ark: Otoimmün tiroid hastalıkları ve hepatit C virusü, 17. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi, Antalya, Kongre kitabı, 2000, P360.
220. Barut HS, Kutlutürk F, Taşyurt T, Erkorkmaz Ü, Şahin İ. HCV enfeksiyonu olan kişilerde tiroid otoantikörleri sıklığı. *Klinik* 2007 XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, P11–021.

221. Boyer TD, Manns MP, Sanyal AJ. Zakim and Boyers Hepatology. Sixth edition. Philadelphia. Elsevier Saunders 2012 pp 542–575.
222. Maillefert JF, Muller G, Falgarone G, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 635–637.
223. Taglione E, Vatteroni ML, Martini P, et al. Hepatitis C virus infection: prevalence in psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 370–372.
224. Permin H, Aldershvile J, Nielsen JO. Hepatitis B virus infection in patients with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 1982; 41: 479–482.
225. Zignego AL, Brechot C. Extrahepatic manifestations of HCV infection: facts and controversies. *J Hepatol* 1999; 31: 369–376.
226. Sata M, Nagao Y. Hepatitis virus and extrahepatic manifestations-skin, mucosa, muscle, and hematopoietic organs. *Int Med* 2001; 40: 185- 189.
227. Kojima H, Uemura M, Sakurai S, et al. Clinical features of liver disturbance in rheumatoid disease: clinicopathological study with special reference to the cause of liver disturbance. *J Gastroenterol* 2002; 37: 617–625.
228. Cacoub P, Poynard T, Ghiliani I, Charlotte F, Olivi M, Piette J.P, Opolon P. Extrahepatic Manifestations of Chronic Hepatitis C. 1999; 42: 2204–2212.
229. Oksel F: Mikroorganizmalar ve lokomotor sistem. “Gümüşdiş G, Doğanavşargil E (eds):” *Klinik Romatoloji*, p475, Deniz Matbaası, İstanbul (1999).
230. Naides SJ: Viral arthritis. “Koopman WJ (Ed): *Arthritis and Allied Conditions, A Textbook of Rheumatology*”, p2649, 14nd ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia (2001).
231. Derrick A. Brevverton. Causes of arthritis. *Lancet* 1988; 5: 1063–1066.
232. Duffy J, Lindky MD, Sharp JT, Davis JS, Person DA. Polyarthritis, polyarteritis and Hepatitis B. *Medicine* 1976; 55(1): 19–36.
233. Conrad B, Weidmann E, Trucco G, Rudert WA, Behboo R, Ricordi C, Rodriguez-Rilo H, Ginegold D, Trucco M. Evidence for superantigen involvement in insulindependent diabetes mellitus aetiology. *Nature* 1994; 371: 351–355.
234. Ramos-Casals M, Font J, García-Carrasco M, Cervera R, Jiménez S, Trejo O, de la Red G, Sánchez-Tapias JM, Ingelmo M. Hepatitis C Virus Infection Mimicking Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2000; 43(12): 2801–2806.
235. Kowdley KV, Subler DE, Scheffel J, Moore B, Smith H. Hepatitis C Virus Antibodies in Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Gastroenterol.* 1997; 25(2): 437–439.
236. Wood JR, Czaja AJ, Beaver SJ, Hall B, Ginsburg WW, Kaufman DK et al: Frequency and significance of antibody to double-stranded DNA in chronic active hepatitis. *Hepatology* 1986; (6): 976-980.

237. Kingham JGC, Rassam S, Ganguly NK, Mcguire MJ, Nasrat B, Holgate DR et al: DNA-binding antibodies and hepatitis B markers in acute and chronic liver disease. Clin Exp Immunol 1978; 33: 204–210.
238. Jain S, Markaham R, Thomas HC, Sherlock S: Double-stranded DNA-binding capacity of serum in acute and chronic liver disease. Clin Exp Immunol 1976; 26: 35-41.
239. Nishioka M, Morshed SA, Kono K, Himoto T, et al. Frequency and significance of antibodies to P450IJD6 protein in Japanese patients with chronic hepatitis C. J Hepatol 1997; 26: 992-1000.
240. Beşirbellioğlu AB, Görenek L, Gül HC, Hacıbektaşoğlu A. Hepatit C enfeksiyonlu hastalarda otoantikör seroprevalansı. Klinik Bilimler & Doktor 1999; 5: 30–32.

8. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekil 1. HBV nin temel yapısı (21).....	5
Şekil 2. HBV parçacık yapısı (20).	5
Şekil 3. HBV Genom yapısı (20, 22, 23).	6
Şekil 4: HBVsıklığının Şematik olarak dağılımı (29).....	9
Şekil 5. İyileşme ile sonlanan Akut HBV bulaşında serolojik göstergeler (37).	12
Şekil 6. Kronik HBV bulaşında serolojik göstergeler (37).	12
Şekil 7. HCV'nin Şematik yapısı (48).....	15
Şekil 8. Dünyadaki HCV sıklığı (57).....	18
Şekil 9. Akut HCV bulaşının serolojisi (37).....	22
Şekil 10. Kronik HCV bulaşının serolojisi (37)	23
Şekil 11. Mikroorganizmaların otoimmüniteye yol açma mekanizmaları (74).27	

9. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri	46
Tablo 2. Kronik hepatit B hasta grubunda otoantikor varlığı.....	47
Tablo 3. Kronik hepatit B hasta grubu olgularının özellikleri ve otoantikor sonuçları	48
Tablo 4. Kronik hepatit C hasta grubunda otoantikor varlığı.....	49
Tablo 5. Kronik hepatit C hasta grubu olgularının özellikleri ve otoantikor sonuçları	50
Tablo 6. Sağlıklı kontrol grubunda otoantikor varlığı.....	51
Tablo 7. Sağlıklı kontrol grubu olgularının özellikleri ve otoantikor sonuçları.....	52
Tablo 8. Kronik hepatit B ile Kronik hepatit C hasta gruplarında otoantikorların dağılımı	53
Tablo 9. Kronik hepatit B hasta grubu ile kontrol grubunda otoantikorların dağılımı.	54
Tablo10. Kronik hepatit C hasta grubu ile kontrol grubunda otoantikorların dağılımı.	55
Tablo 11. ANA sonucunun çalışma gruplarına göre dağılımı	56
Tablo 12. ASMA sonucunun çalışma gruplarına göre dağılımı	56
Tablo 13. LKM-1 antikor sonucunun çalışma gruplarına göre dağılımı	57
Tablo 14. AMA-M2 sonucunun çalışma gruplarına göre dağılımı.....	57
Tablo 15. Anti-TG antikor sonucunun çalışma gruplarına göre dağılımı	58
Tablo 16. Anti-dsDNA antikor sonucunun çalışma gruplarına göre dağılımı.....	58
Tablo 17. Anti-ssDNA antikor sonucunun çalışma gruplarına göre dağılımı.....	59
Tablo 18. Anti-SM antikor sonucunun çalışma gruplarına göre dağılımı.....	59

10. EKLER DİZİNİ

<u>Ek 1. Etik Kurulu</u>	98
--------------------------------	----

11. EKLER

Ek 1. Etik Kurulu

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU İZİN VE ONAY FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Başlığı	"HBV DNA ve HCV RNA'sı Pozitif Olan Kronik Hepatit B ve C Hastalarında Otoantikör Seroprevalansının Araştırılması"
	Sorumlu Araştırmacı	Doç. Dr. Murat ARAL
	Protokol No	20
	Başvuru Tarihi	27.06.2011

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Dili
	Başvuru Formu	Türkçe

KARAR BİLGİLERİ	Oturum No: 2011/05	Karar No: 8	Tarih: 01.07.2011
	Fakültemiz öğretim üyesi Doç. Dr. Murat ARAL'ın sorumluluğunda yapılması planlanan "HBV DNA ve HCV RNA'sı Pozitif Olan Kronik Hepatit B ve C Hastalarında Otoantikör Seroprevalansının Araştırılması" isimli araştırma başvuru dosyası araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmanın Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun usul ve ilkelerine uygun olduğuna toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.		

KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi

Unvanı /Adı/Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Doç. Dr. Metin KILINÇ Başkan	Tıbbi Biyokimya	K.S.Ü. Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER Üye	Halk Sağlığı	K.S.Ü. Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	İZİNLİ
Doç. Dr. Mustafa GÜL Üye	Tıbbi Mikrobiyoloji	K.S.Ü. Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Harun ÇIRALIK Üye	Tıbbi Patoloji	K.S.Ü. Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	İZİNLİ
Doç. Dr. Yusuf ERGÜN Üye	Tıbbi Farmakoloji	K.S.Ü. Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Mehmet DAVUTOĞLU Üye	Çocuk Sağ. ve Hast.	K.S.Ü. Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Nimet ŞENOĞLU Üye	Anest. ve Rea.	K.S.Ü. Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Gürkan ACAR Üye	Kardiyoloji	K.S.Ü. Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Ramazan KARANFİL Üye	Adli Tıp	K.S.Ü. Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Vedat BAKAN Üye	Çocuk Cerrahi	K.S.Ü. Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Çiğdem Hatun DOĞAN Üye	Avukat	K.S.Ü. Hukuk Müşavirliği	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	İZİNLİ
Müjde DEĞİRMENCI Üye	Eczacı	K.S.Ü. Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Mehmet Tamer BAL Üye	Öğretmen	Özel Rabia ARIKAN İO.	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	AYRILDI
ŞERH (VARSA)					

*Araştırma ile ilişki

** Toplantıya Katılım

12. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Nizamettin YAKAR
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 22.03.1980 / Ereğli / KONYA
Medeni hali : Evli
Telefon : 0546 726 84 18
e-posta : nizam-yakar46@hotmail.com

Eğitim

Derece Tarihi	Eğitim Birimi	Mezuniyet
Yüksek Lisans	KSÜ/Sağlık Bilimleri Tıbbi Mikrobiyoloji	2015
Lisans	İÜ/Fen Fakültesi-Biyoloji Bölümü	2005
Ön Lisans	Hacettepe Ü/ Tıbbi Laboraar	2001
Lise	Atatürk Lisesi / Konya	1997

İş Denevimi

Yıl : 2014-
Yer : Konya Meram Tıp Fakültesi Hastanesi

Yabancı Diller

İngilizce

Hobiler

Futbol, Doğa bilimleri, Yüzme.