



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

**HEPATİTİS B VİRUS İNFEKSİYONLARINDA ATOPI**  
**SIKLIĞI**

**DR. NİLGÜN ÇİÇEK**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR.KAMURAN KONCA**

**MERSİN-2013**





T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HEPATİTİS B VİRUS İNFEKSİYONLARINDA ATOPİ  
SIKLIĞI**

DR. NİLGÜN ÇİÇEK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. KAMURAN KONCA

Bu tez, BAP TF DTB (NÇ) 2013-2 TU kodlu proje olarak  
Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından  
desteklenmiştir.

MERSİN-2013

## TEŐEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında yapıcı ve bilimsel eleştirilerini esirgemeyen, her fırsatta bilgi ve deneyimlerini paylaşan değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof.Dr. Kamuran KONCA' ya teőekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince destek ve katkıları nedeniyle İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali ARICAN başta olmak üzere çok değerli hocalarıma teőekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali KAYA, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Candan ÖZTÜRK, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı araştırma görevlisi Dr. Neslihan YÜCEL DEMİR, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı araştırma görevlisi Murat ÜLGER ve Mikrobiyoloji Labaratuvarında alışan laborant arkadaşlara, Biyoistatistik Anabilim Dalı araştırma görevlisi Didem Ovla' ya teőekkür ederim.

Tüm yaşantım ve eğitimim boyunca bana vermiş oldukları destekler için çok sevdiğim anneme ve kardeşlerime sonsuz teőekkürler...

Dr. Nilgün ÇİÇEK

Mersin-2013

## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	5
ABSTRACT.....	6
GİRİŞ VE AMAÇ.....	7
GENEL BİLGİLER.....	8
Adaptif İmmün Yanıt.....	8
İntrasellüler Patojenlere T Hücre Yanıtı.....	10
CD4 T Hücre Farklılaşması ve Efektör Fonksiyonları.....	11
CD8 T Hücreler.....	14
Atopi.....	15
Hepatit B Virusunu.....	16
HBV de Doğal İmmün Yanıt.....	17
HBV de Adaptif İmmün Yanıt.....	18
MATERYAL VE METODLAR.....	21
BULGULAR.....	24
TARTIŞMA.....	27
SONUÇ.....	31
KAYNAKLAR.....	32
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	42
TABLolar DİZİNİ .....	44
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ .....	45

## ÖZET

Bu çalışma Th2 yolu ile gelişen atopinin, Th1 yoluyla oluşan hücresel savunma mekanizmaları üzerindeki etkisini araştırmak amacı ile yapıldı. İntrasellüler patojen olarak hepatit B seropozitifliği olan 143 kişi ile seronegatif 50 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Çalışma grubu 45 kronik hepatit, 26 doğal bağışık, 35 aşıya bağlı bağışıklık ve 37 taşıyıcı grubundan oluşuyordu.

Her iki grupta sık karşılaşılan 22 adet antijenik ekstrakt ile deri "prick" testi yapılıp, serumda total IgE ve flouro-allergo-sorbent assay yöntemiyle phadiatop düzeyleri tayin edildi.

Çalışma grubunda prick test pozitiflik oranı %25.87, kontrol grubunda ise %20.0 saptanmıştır. Çalışma grubunda phadiatop pozitiflik oranı %24.47, kontrol grubunda %12.0' dir. Çalışma grubunda serum total IgE ortalaması 135,64±194,37 IU/mL, kontrol grubunda 95,10±106,90 IU/mL bulunmuştur.

Çalışma ve kontrol grubu arasında prick test sonuçları ve phadiatop frekansları bakımından fark önemlidir ( $p<0.05$ ). Serum Total IgE değerleri her iki grupta birbirinden farklı değildi ( $p>0.05$ ). Çalışma ve kontrol grubu arasında D. Pteronyssinus, D. Farinea, 12 ot karışımı ve Compositae frekansı bakımından fark önemlidir ( $p<0.05$ ). Grupların kendi içinde yapılan istatistiksel değerlendirme kontrol bireyleri ile karşılaştırıldığı zaman önemsiz bulundu.

Sonuç olarak, çalışmamıza göre, atopi Hepatit B seropozitif bireylerde sağlıklı bireylerden daha sık rastlandı. Bu da Hepatitis B virusu ile enfekte olan kişilerde intrasellüler patojenlere karşı bir savunma yetersizliğinin bulunduğunu göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Atopi, Hepatit B, Phadiatop, Prick test, Total IgE

## ABSTRACT

### Atopy Frequency in Patients with Hepatitis B

The aim of this study was to investigate the effect of atopy, which progresses through Th2 pathway, on intracellular defense mechanisms which depend on Th1 effector functions. One hundred and forty three individual with positive hepatitis B serology--an intracellular pathogen, and 50 healthy individual, who were seronegative, were included in the study. The study group was composed of cohorts of subjects with chronic hepatitis B (45), with natural immunity to HBV (26), with immunity due to vaccination (35) and 37 HBV porter.

Both groups were subjected to skin prick tests with 22 common antigenic extracts, serum total IgE and phadiatop determinations were made by using flouro-allergo-sorbent assay.

Prick test positivity rate of 25.87% in the study group, the control group was 20.0%. Phadiatop positivity rate of 24.47% in the study group, the control group was 12.0%. The average serum total IgE levels in the study group 135.64  $\pm$  194.37 IU / mL in the control group, 95.10  $\pm$  106.90 IU / mL was found.

There was a significant difference between study and control group with respect to the frequencies of Phadiatop and prick test results ( $p < 0.05$ ). Serum total IgE values of both groups were not different from each other ( $p > 0.05$ ). There was a significant difference between the frequencies of study and control subjects, taken the extracts of *D. Pteronyssinus*, *D. Farinea*, 12 –grass mixture and *Compositae* individually ( $p < 0.05$ ). The statistical results of cohorts by themselves and compared to control subjects were insignificant.

In conclusion, according to our results, atopy was more prevalent among HBV seropositive subjects than healty population. This should be a reflexion of deficient defense against HBV, as an intracellular pathogen in this cohort.

**Keywords:** Atopy, Hepatitis B, Phadiatop, Skin Prick test, Total IgE

## GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV) kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinoma neden olan bir virüstür. Hepatit B virusu intrasellüler bir patojen olup aktive ettiği çeşitli sitokinlere göre hastalık tipi ve sonucu değişmektedir.

1990' lı yılların başında Th1 ve Th2 ayırımı ortaya atılmıştır<sup>1</sup>. O zamandan bu yana immüntoleransın bile bu mekanizmalarla açıklanmaya başlandığı görüşü hakimdir. CD4 T helper hücrelerin Th1 ve Th2 grupları ile CD8 T sitotoksik hücreler immünitede görevli olup; Th1 hücreler intrasellüler patojenlere karşı güçlü hücre aracılı immünitede ve otoimmün olaylarda, Th2 hücreler parazitlere karşı immünite ve atopik hastalıklarda rol alır. Th2 hakimiyeti olan, dolayısıyla atopi oranının yüksek olduğu grupta Th1 yolundaki bir baskılanma sonucu intrasellüler patojenlere karşı hücrel yanıt baskılanır. Th1 lenfositlerden salgılanan en önemli sitokin IFN- $\gamma$ , Th2 lenfositlerden salgılanan en önemli sitokinler IL-4 ve IL-10' dur. IL-10 ve IFN- $\gamma$  arasındaki feedback kontrol ile IL-10 arttıkça Th1 yolu baskılanır, IFN- $\gamma$  arttıkça Th2 yolu baskılanır. Bu yolların çevresel ve herediter faktörler tarafından desteklendiğine dair görüşler mevcuttur<sup>2</sup>. Th2 hücrelerden IL-4, IL-13 üretimi ile plazma hücrelerinden IgE üretimi olmaktadır.

Bu çalışmanın amacı; intrasellüler bir patojen olan hepatit B virusu infeksiyonlarında (kronik hepatit, taşıyıcı ve doğal immünite) intrasellüler patojenlere karşı immün yanıtın baskılandığı çeşitli yayınlarla bildirilmiş olan ve Th2 yolunun etkin olduğu ve Th1' in baskılandığı atopik-alerjik kişilerin hepatit B virusuna karşı yanıtlarını dolaylı olarak araştırmaktır. Diğer bir deyişle, hepatit B virusuna maruz kalan ve bilhassa kronikleşen olgularda atopi sıklığının artıp artmadığını araştırmaktır.



## GENEL BİLGİLER

### Adaptif İmmün Yanıt

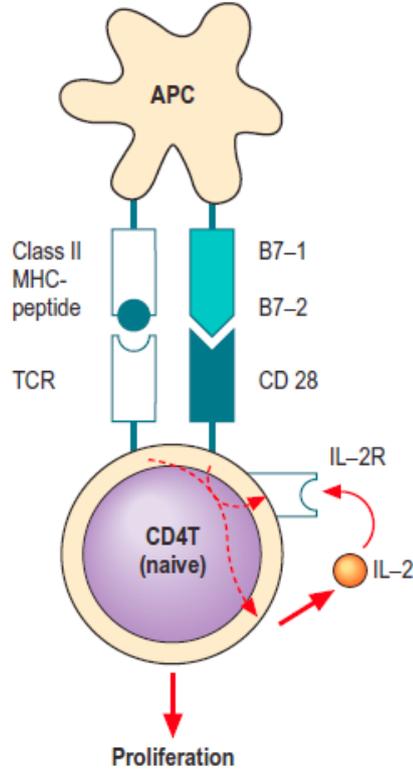
CD4 Th hücreler antijen sunan hücre yüzeyinde bulunan MHC sınıf II ile sunulan antijenleri tanımaktadır. CD8 Tc hücreler ise MHC sınıf I ile sunulan antijeni tanırlar. Çeşitli hücre tipleri MHC sınıf II eksprese edebilirler ancak kostimulatuar aktiviteye sahip değildir<sup>3</sup>. İntrasellüler-derive antijenler MHC sınıf I sunumunda daha etkili iken ekstrasellüler antijenler başlıca MHC sınıf II yolunu kullanırlar<sup>3</sup>.

T lenfositlerin timusta gelişimi sırasında tanıyacağı MHC molekülü belirlenerek CD4 T hücreler timustan dolaşıma salınır ve naif kabul edilirler. Dentritik hücre, B lenfosit ve makrofajlar profesyonel antijen sunan hücreler (APC) olup dentritik hücre naif T hücrelerini aktive eden en önemli profesyonel antijen sunan hücredir<sup>4</sup>. Antijenlerin işlenmesiyle dentritik hücrenin maturasyonu gerçekleşerek mukozal yüzeyden lokal lenfoid dokulara göçer. Antijen sunan hücre, antijenleri peptid parçacıklarına yıkar ve bu peptid parçacıkları sınıf II proteinlerle hücre yüzeyine taşınır<sup>4</sup>. T hücreler periferik lenfoid dokularda (lenf nodu, dalak, mukozal lenfoid doku) APC yüzeyindeki antijen ile temas kurar. APC yüzeyinde bulunan MHC sınıf II ile naif CD4 T hücre yüzeyindeki TCR' nin karşılıklı etkileşimi olur. Herbir T hücresi antijen spesifik bir TCR taşır ve CD4 kendi spesifik antijenleriyle karşılaşır antijen sunan hücre ile kontakt sağlar, spesifik antijenle karşılaşmazsa CD4 dolaşıma geçer. T hücre aktivasyonu başlaması için 2 sinyal gereklidir. Bu sinyaller;

- 1- TCR' nin MHC sınıf II peptidi tanınması
- 2- APC tarafından eşzamanlı kostimulatuar sinyal iletimi (APC yüzeyindeki B7-1 ve B7-2 ile T hücredeki CD28' in karşılıklı etkileşimi).

Bu iki sinyal neticesinde T hücre, hücre döngüsünün G1 fazına gider ve IL-2 üretmeye başlar. IL-2 T hücre için otokrin büyüme faktörü olup CD4 T hücre proliferasyonunu indükler, klonal ekspansiyona yol açar ve efektör hücrelere dönüşümü uyarır<sup>5</sup>. Bu şekilde TCR ile uygun MHC karşılıklı

etkileşiminin gerçekleşmesiyle CD4 T hücre proliferasyon ve farklılaşması başlamış olur (şekil 1).



Şekil 1: APC ile CD4 T hücre arasındaki etkileşim<sup>5</sup>

Antijen sunan hücre yüzeyinde bulunan başlıca kostimülatuar moleküller olan CD80 (B7-1) ve CD86 (B7-2) ile CD4 T hücre yüzeyindeki CD 28' in karşılıklı etkileşimi naif CD4 T hücrelerini aktive eder<sup>6</sup> (şekil 1). CD28-B7 etkileşimi IL-2 transkripsiyonunu artırarak, transkripsiyon faktör aktivatör protein-1 (AP-1) ve nükleer faktör kappa B (NF-kB) ekspresyonunu indükler ve IL-2 mRNA' yı stabilize eder<sup>7</sup>. TCR ve CD28 sinyaline yanıt olarak aktive T hücrelerden CD28 ilişkili molekül, ICOS (Inducible co-stimulator) sekrete edilmektedir<sup>8</sup>. CD28 ilişkili molekül; sitotoksik T lenfosit antijen-4 (CTLA-4), B7 moleküllerine yüksek afiniteyle yapışır<sup>8</sup>. CTLA-4 T hücre aktivasyonundan 48 saat sonra indüklenir ve T hücrelerine bir inhibitör sinyal sunarak, IL-2 üretimini ve T hücre büyüme ve yanıtlarını engeller<sup>10</sup>.

Dentritik hücre tarafından üretilen sitokinler ve hücre yüzeyi reseptörleri Th1/Th2 farklılaşmasını etkilemektedir. Th1 ve Th2' yi farklı uyarma yeteneği

dentritik hücrenin farklı olgunlaşma evreleri ve farklı hücre kökenlerinden kaynaklanır<sup>11</sup>. İlk yapılan çalışmalarda Th1 stimülasyonunda dentritik hücreden IL-12 üretimi, periferik lenfoid organlar ve dalakta tespit edilmiştir<sup>12</sup>. Mukozal yüzeye tutunan DC düşük düzeyde MHC sınıf II ekspresyonuyla Th2 indüksiyonuna yol açar ve bunun sonucunda IL-10 ve minimal IL-12 üretimini sağlar<sup>13,14</sup>. Dentritik hücre kontrollü CD4 Th1 ve Th2 yolaklarının belirlenmesi; DC sitokin üretimi, yerel çevredeki sitokin ortamı, kostimülatuar sinyaller ve kemokinlere bağlıdır<sup>15</sup>.

### **Intrasellüler Patojenlere T Hücre Yanıtı:**

Farklı mikrobiyal patojenler hücrel immün yanıtta önemli ölçüde farklılıklar gösterebilir. Patojenin hücrel anatomik lokalizasyonu (intrasellüler-vakuoler, intrasellüler-sitoplazmik, ekstrasellüler) ile hücrel immün yanıt kolu tahmin edilebilmektedir. Farklı sınıflardaki patojenler spesifik tip hücrel immün yanıtta yol açarlar. Th1 hücreler özellikle intrasellüler patojenlere karşı güçlü hücre aracılı immün yanıtta rol alırken, Th2 hücreler helmintlere karşı eozinofil aracılı, fagosit bağımsız immuniteyi ve plazma hücresinden antikor üretimini stimüle ederler.

Intrasellüler bakteriyel infeksiyonlara karşı savunmada Th1 hücreler önemli rol oynamakta olup IFN- $\gamma$ , IL-12 veya STAT-1 reseptörleri genetik kusurlu insanlarda salmonella ve mycobakterium gibi intrasellüler bakteriyel infeksiyonlara karşı artmış duyarlılık vardır<sup>16-18</sup>. CD4 Th1 hücreler ayrıca Leishmania gibi intrasellüler protozoal patojenlere karşı savunmada da etkilidirler<sup>19</sup>. CD4 T hücre İnfluenza virus gibi bir infeksiyonu takiben çok hızlı şekilde CD4 Th1' e farklılaşır<sup>20</sup>. Mycobakterium leprada Th1' den yüksek düzeyde IFN- $\gamma$  üretimine yol açar<sup>21</sup>.

Th2 hücreler özellikle helmintler olmak üzere infeksiyonlara karşı savunmada katkıda bulunmaktadır. Akut HBV infeksiyonunda hepatit B virus antijenleri HBV spesifik CD4 Th1' i aktive ederek güçlü yanıtta yol açmaktadırlar. HBV infeksiyonunda Th1 tip sitokin profili (IL-2, IFN $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) baskınsa viral çoğalma etkin bir şekilde inhibe edilir. HBV enfeksiyonunda HBV spesifik CD8 T hücre yanıtları konağa ait en etkin savunma sistemini oluşturur. CTL yanıtları Th1 yönünde polarize olmuş hücreler tarafından sentezlenen sitokinler ile

özellikle IL-2, IL-12, IL-18 ve IFN- $\gamma$  tarafından stimule edilir<sup>22</sup>. CD8 T lenfositler antijenleri tanıyarak, hepatosit apoptozunu indükler. Ancak Th2 tip sitokinler (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) baskınsa virüsün konakçıda kalması kolaylaşır ve hastalık kronikleşir<sup>23,24</sup>.

### **CD4 T Hücre Farklılaşması ve Efektör Fonksiyonları:**

Antijenlerin aktive etmesiyle CD4 T hücreler efektör hücelere farklılaşır ve her biri farklı fonksiyonel özelliklere sahip sitokinler salgılar. CD4 Th1 hücreler; IFN- $\gamma$ , IL-2, TNF- $\alpha$ , Th2 hücreler; IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 sekrete ederler<sup>25,26</sup>. Th1 lenfositlerden salgılanan en önemli sitokin IFN- $\gamma$ , Th2 lenfositlerden salgılanan en önemli sitokinler IL-4 ve IL-10' dur. Sitokinler başta olmak üzere çeşitli faktörler Th1, Th2 hücre gelişimini etkilemektedir. Antijen sunan hücre tarafından üretilen IL-12 ve viral infeksiyonlarda NK' nın aktive ettiği IFN- $\gamma$ , Th1 hücre gelişimine neden olmaktadır. Gamma-delta ( $\gamma$ - $\delta$ ) T hücresi; IFN- $\gamma$  ve IL-4 üretebilir ve CD4 hücre farklılaşmasını her iki yönde sağlayabilir<sup>27</sup>. Th1 hücre gelişimi IL-12RB-2 ekspresyonunu sağlar ve böylece IL-12' ye yanıt kabiliyeti artar<sup>28</sup>. IL-12 direkt Th1 gelişimine neden olurken, IL-12RB-2 ekspresyon kaybı Th2 hücre gelişimine ve polarize Th2 yanıtına yardım eder<sup>28</sup>. IL-10 ve IFN- $\gamma$  arasındaki feedback kontrol ile IL-10 arttıkça Th1 yolu baskılanır, IFN- $\gamma$  arttıkça Th2 yolu baskılanır.

Antijenik peptid dizisi, antijenin dozu ve formu da Th1/ Th2 hücre üretimini etkileyebilir. Çok düşük doz çözünen protein antijenler Th2 yanıtını, yüksek antijen dozu Th1 yanıtını stimüle etmektedir. Düşük doz antijenin neden olduğu MHC peptid kompleksi ile TCR' nin etkileşimi sonucunda düşük afiniteli APC-T hücre etkileşimi olmaktadır. Her yıl 1 microgramı aşmayan sıkça rastlanan alerjenlere maruz kalmanın alerjide önemli etkileri olduğu tahmin edilmektedir. Sonuç olarak, sinyal kalitesi ve düşük afiniteye karşı yüksek afiniteli etkileşim Th1 veya Th2 hücre gelişimini etkileyebilir.

Kostimülatuar moleküller CD28 ve B7' nin, Th1/ Th2 üretime katkısı gösterilmiştir. CD 28' in B7-1 ve B7-2 ile bağlanmasının bloke edilmesi daha çok Th2 yolunu inhibe eder, CD28 yanıtları Th2 hücre gelişimi için daha kritik role sahiptir<sup>29</sup>. Bazı durumlarda, tek başına B7-2' nin blokajı Th2 yanıtlarını

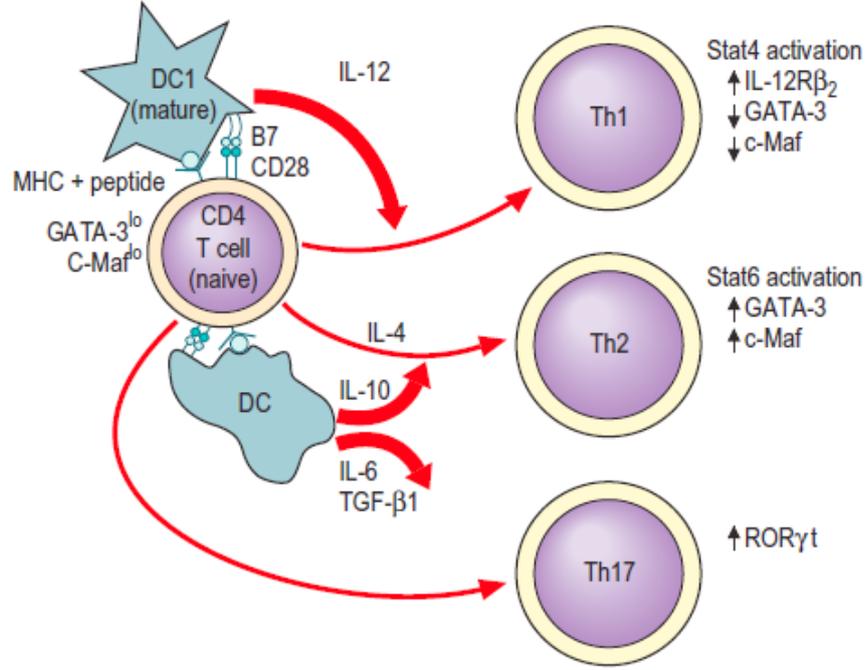
inhibe eder. Antijen sunan hücre moleküllerinin farklı kinetik ve dağılımına bağlı olarak B7-1 ve B7-2' nin değişken etkileri Th1/ Th2 üzerinde farklı indüksiyon sinyallerine neden olur. Th1 hücrelerine kıyasla, Th2 hücrelerinden ICOS' un yüksek ekspresyonu olur<sup>29</sup>. Dolayısıyla ICOS' un blokajı öncelikle Th2 yanıtını bloke ederken, ICOS' un B7RP-1 ile karşılıklı etkileşimi Th2 inflamatuvar yanıtı artırır. Monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), Th2 hücre gelişimini doğrudan uyarırken, diğer MCP' ler dolaylı olarak (IL-12 üretimini azaltarak) Th2 hücrelerini uyarabilir<sup>30,31</sup>. Makrofaj inflamatuvar protein-1-alfa (MIP-1 $\alpha$ ), naif T hücrelerini Th1 gelişimi yönünde uyarır<sup>31</sup>.

Th1 hücreler intrasellüler patojenlere karşı hücre aracılı immün yanıtta ve otoimmünitede rol alırlar. Th2 hücreler IL-4, IL-13 üretimi ile plazma hücrelerinden IgE üretimini aktive ederler. Ayrıca Th2 hücrelerinden IL-5 sekresyonu eozonofil farklılaşması ve maturasyonu için önemlidir<sup>32</sup>. Atopik kişilerde alerjenlere anormal immün yanıt gelişmekte olup, alerjen spesifik Th2 hücre periferik kanda ve inflamasyon bölgesinde artmaktadır<sup>33</sup>. T helper tipleri patojen veya otoantijenlere yanıt olarak hastalığın ortaya çıkmasını belirleyebilir. Th1 aracılı immün yanıt Chron hastalığı, Multiple sklerosis, Tip 1 DM' de rol alırken, Th2 aracılı yanıt gebelik, primer helmint infeksiyonu, atopik dermatit, alerjik rinit ve astımda rol alır.

Transkripsiyon faktörü GATA-3, T hücre gelişimi için gerekli olup Th2 farklılaşması için ana düzenleyicidir. Naif CD4 T hücrelerinden düşük düzeyde eksprese edilen GATA-3 Th2 farklılaşmasını artırırken, Th1 farklılaşmasını azaltır<sup>34</sup>. Naif CD4 T hücrelerinden Th1 farklılaşması kromatindeki IFN- $\gamma$  lokusuna, Th2 farklılaşması IL-4/ IL-5/ IL-13 lokusuna bağlıdır<sup>35</sup>. GATA-3 bağlayıcı elementler IL-4 ve IL-13 gen ekspresyonunu aktive ederken, GATA-3 direkt IL-5 promotor bölgesini aktive eder<sup>34,36</sup>.

Naif CD4 T hücrelerinin Th2' ye dönüşümünde IL-4 reseptörü (IL-4R) STAT6' yı aktive eder ve IL-4/ IL-5/ IL-13 lokusunda spesifik demetilasyon meydana gelir. Kromatinlerin yeniden yapılanması Th2 spesifik transkripsiyon faktörlerinin (GATA-3, c-Maf gibi) IL-4/ IL-5/ IL-13 lokusunda hangi hedef dizilerine bağlanacağını belirler. IL-4 aktivasyonu STAT6 ve sonrasında transkripsiyon faktör GATA-3 yolunu yürütüp, IL-4 sekresyonuna yol açar (Şekil

2). Efektör ve hafıza hücreleri yüksek düzey GATA-3, c-Maf ekspresyonu ile bekleme durumunda kalırlar<sup>5</sup>.



Şekil 2: Naif CD4 T hücre farklılaşması<sup>5</sup>

IL-12' nin naif CD4 T hücresinde bulunan IL-12 reseptörüne (IL-12Rbeta2) bağlanmasıyla aktive olan STAT4, transkripsiyon faktörü olan T-bet, IFN- $\gamma$  sekresyonu indüklenmektedir<sup>37-40</sup>. Th1 yolağında IFN- $\gamma$  gen ekspresyonu ve T-bet transkripsiyon faktörü rol alır. T-bet ekspresyonu özellikle Th1 hücreleri artırırken, Th2' yi artırmaz.

IL-12 ve IFN- $\gamma$  üretimi Th1 gelişimini aktive ederken Th2 proliferasyonunu inhibe eder. IL-4 ve IL-10 üretimi Th2 hücreleri aktive ederken, Th1 farklılaşmasını baskılar. GATA-3 Th1 hücrelerin down regülasyonuna sebep olurken, Th1 hücrelerinin kullanıldığı retroviral gen transfer metodları ile GATA-3' ün eksprese edildiği görüldü<sup>41</sup>. IFN- $\gamma$  üretim inhibisyonu ve IL-12R $\beta$ 2 ekspresyonunun ortadan kalkmasıyla GATA-3 aşırı eksprese edilir<sup>41</sup>. Benzer şekilde T-bet aşırı ekspresyonu, sadece IFN- $\gamma$  gen ekspresyonu ile değil aynı zamanda Th2 sitokinleri IL-4 ve IL-5 üretiminin inhibisyonu ile de kontrol edilir. T-bet ve GATA-3 sadece Th1 ve Th2 farklılaşmasını indüklemekle kalmayıp,

stabilizasyon, fenotip farklılaşması ve karşı fenotip gelişmesini de inhibe eder. Son zamanlarda SLAM (sinyal lenfosit aktivasyonu molekülü) ve SAP (sinyal ilişkili protein), Th2 farklılaşmasında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir<sup>42</sup>.

CD4 T hücrelerin aktivasyonu ile indüklenen hücre ölümüyle immün yanıt sonlanır, ancak CD4 T hücrelerin bir alt grubu bellek hücreleri olarak devam eder. CD4 T hücreden bellek hücresi üretimi ve sürdürülmesi için IL-7 gereklidir<sup>43</sup>. CD4 bellek hücreleri non lenfoid organlarda santral bellek hücresi ( $T_{CM}$ ) ve non lenfoid dokularda efektör bellek hücresi olarak devam eder ( $T_{EM}$ )<sup>44</sup>. Antijene yeniden maruza kalma durumunda  $T_{EM}$  hızlı yanıt verirken,  $T_{CM}$  yavaş mobilize olur<sup>44</sup>.

### **CD8 T Hücreler:**

Sitotoksik T lenfositler virus, bakteri ve parazit ile enfekte hücreler, tümör hücreleri, doku ve organ transplant hücreleri gibi organizmaya zararlı ve yabancı hücreleri doğrudan saldırıp öldürerek sitotoksik işlev görür. Sitotoksik T hücre yüzeyinde bulunan CD8, lenfoid dokudaki profesyonel APC yüzeyindeki MHC sınıf I ile etkileşime geçer. APC önce CD4 T hücreyi aktive edip, sonrasında naif CD 8 T hücreyi indükler ve tam teşekküllü efektör (sitotoksik) T hücre haline getirir, dolayısıyla CD8 T hücre yanıtı için CD4 T hücre yardımı gerekebilir<sup>45</sup>. CD8 T hücreler uygun MHC sınıf I/ peptid kompleksini tanıyınca hedef hücrede apoptozise yol açar.

CD4 T hücreler gibi, CD8 sitotoksik T hücrelerde alt gruplara polarize olabilir. Sitotoksik T hücre tip1(Tc1) viral enfeksiyonlarla aktive olur ve genellikle IFN- $\gamma$  ve lenfotoksin üretirler. Ne zaman IL-4 varlığı olursa CD8 T sitotoksik-tip2 (Tc2) hücreleri indüklenip IL-4, IL-5 ve IL-13 üretmektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda Tc2 hücreler sitotoksik fonksiyondan korur, eozonofili teşvik eder ve plazma hücresinden IgE üretimini sağlar<sup>46-48</sup>.

Lenfoid dokuda efektör fonksiyonun elde edilmesinden sonra, sitotoksik hücreler periferik sirkülasyona karışır ve öldürmek için infekte hücreleri arar. İlk adım lizis için, sitotoksik ve hedef hücre arasında membran temasıdır. Bu temas TCR/ CD8-MHC sınıf I etkileşimine aracı olmaktadır, bunun yanı sıra T hücre/ hedef hücre adhezyon molekülleri (CD2 ile CD58, CD11a/ CD18 ile CD54) etkileşmektedir<sup>49</sup>. Sitotoksik olaylardaki 2 esas mekanizma: granül ekzositozu

ve Fas ligand ekspresyonudur. CTL granülleri hedef hücre içine membranda porlar oluşturan perforin ve kompleman faktör C9 vasıtasıyla girerek apoptozisi başlatır. Hedef hücreler Fas molekülünü (CD95) eksprese ederlerse, CTL üzerindeki FasL' nin ligasyonu hedef hücredeki apoptozis programını başlatır<sup>49</sup>. Sitotoksik T hücreler IFN- $\gamma$  ve TNF gibi hedef hücrelere direkt zarar veren veya mikrobiyal çoğalmayı inhibe eden sitokinler de salgılar, ayrıca makrofajlar gibi diğer inflamatuvar efektör hücreleri toplar ve modüle eder.

### **Atopi:**

Atopi; solunum, sindirim veya temas yoluyla alınan bazı yabancı antijenlere karşı plazma hücrelerinden artmış IgE yapımı ile karakterize genetik olarak belirlenmiş hastalıklardan birine veya birden fazlasına yol açma ihtimali olan kalıtsal bir eğilimdir. Astım ve diğer atopik hastalıkların çoğunda alerjik bir neden bulunur. Atopinin ortaya çıkmasında multiple genlerin (kromozom 11q, 5q, 12q da ki bazı genlerin) rolü olduğu anlaşılmıştır. Atopide rolü olan çevresel aeroalerjenlerin başlıcaları ev tozu akarları, polenler, küf mantarları, evcil hayvanlar (özellikle kedi) dir<sup>50</sup>.

Alerji ve atopi terimleri sıklıkla birbirlerinin yerine kullanılırlar. Benzer olmakla birlikte içerikleri farklı olan ifadelerdir. Alerji, daha önceden duyarlı hale gelmiş bir bireyin duyarlı olduğu alerjenle karşılaşmasını takiben oluşan klinik tablodur. Atopi, bir kişinin taşıdığı genetik özellikler nedeniyle alerji gelişimine eğilimli olması halidir. Söz konusu genetik yapı, alerjenlere karşı aşırı immün yanıt vermeyi belirlemektedir. Alerjiden yakınan çoğu kişi için atopik yapı söz konusudur. Atopik hastalığın alerjene özgü CD4 T hücrelerinde IL-4, IL-5 ve IL-10 gibi Th2 hücre sitokinlerinin aşırı yapımına bağlı olduğu düşünülmektedir<sup>51</sup>.

Alerjinin kalıtımı çok faktörlüdür. Genetiğin yanısıra çevresel faktörler ile birlikte alerjik hastalıklara yatkınlık oluşur. Çevresel faktörler arasında, hava kirliliği (nitrojen oksit, sülfür, ozon gibi), endüstriyel kimyasal maddeler, sigara dumanı ve infeksiyonlar önemli rol oynamaktadır. Çevresel faktörlerin, özellikle çocukluk döneminde sistemik infeksiyonların varlığı ya da yokluğunun genetik yatkınlığı olan çocuklarda dominant Th hücre fenotipinin belirlenmesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir<sup>52</sup>. Eozinofili, yüksek IgE düzeyi, atopi, hava yolu aşırı duyarlılığı ile karakterize Th2 metabolik yolu ya da Th1 metabolik yolu ile sonuçlanan sitokin ve kemokin etkileşim süreci söz konusudur<sup>53</sup>. Th2 hücreler



IL-4, IL-5, IL-10 üretirken, Th1 hücrelerde IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  gibi antagonistik sitokinler üretmekte olup bu sitokinler, mikrobiyal antijenlere bir yanıt olarak yapılmaktadır. Gebelik süresince, doğumda ve yaşamın ilk aylarında Th-2 bağışıklık yanıtı baskındır<sup>54</sup>. Yaşamın erken döneminde mikrobiyal ajanlar, özellikle intrasellüler patojenler, bağışıklık sisteminin doğuştan var olan hücrelerinden olan makrofajlardan IL-12 üretimine neden olur. Bilindiği gibi IL-12, Th1 hücrelerin farklılaşması için gerekli en önemli faktördür. Bu sitokin üretiminin mikroorganizmalar tarafından tetiklenmesi, başarılı bağışıklık yanıt başlangıcında anahtar belirleyicidir. Eğer IL-12 üretimi, çocukluk çağında ilk sistemik infeksiyonun erken evresinde meydana gelmezse Th2 hücreler baskın olacak ve genetik olarak yatkın çocuklarda atopi gelişecektir<sup>55</sup>. Başka bir deyişle Th1 yolunu güçlendirecek infeksiyonlara maruziyetin engellenmesi, alerjik hastalık ve atopi riskini artıracaktır.

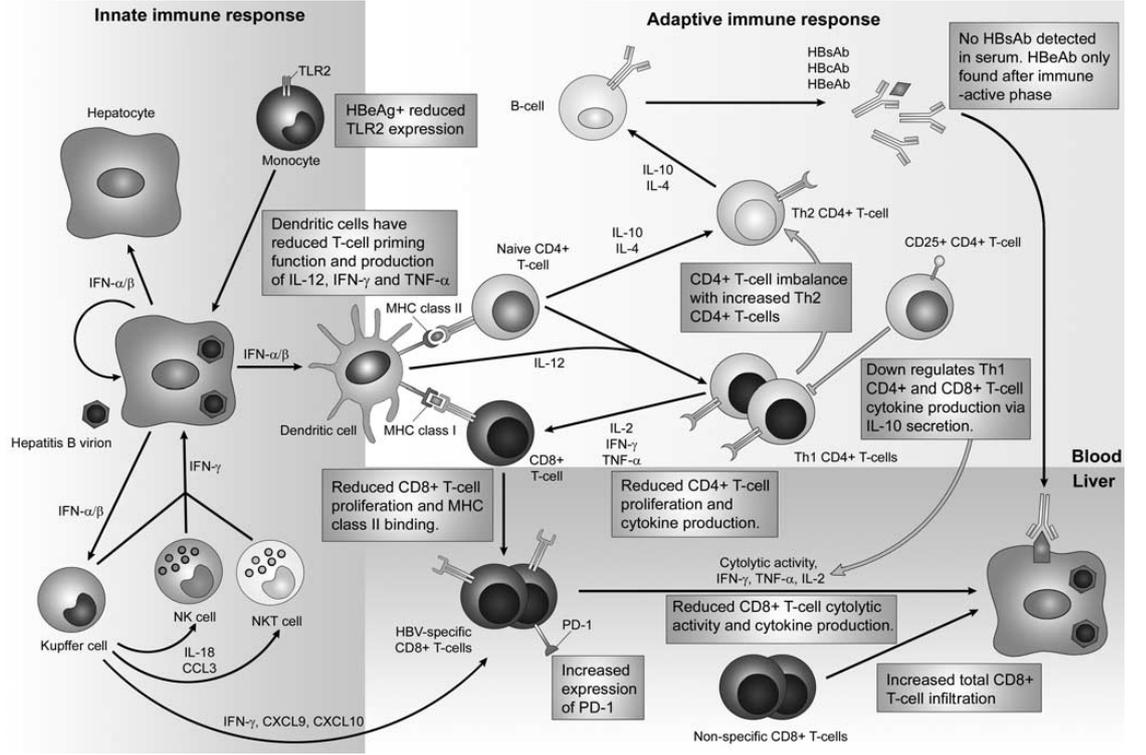
### **Hepatit B Virusü:**

Hepatit B virusu (HBV) nonsitopatik, hepatotropik bir virus olup; akut hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinoma neden olabilir. Hepatit B virus enfeksiyonuna karşı etkili bir konak savunması için immün sistemin doğal ve adaptif kollarının birbirleriyle entegre şekilde çalışması şarttır. Eğer bu sistemde bir aksama gerçekleşirse akut yanıt yetersiz kalır ve infeksiyon kronikleşir. Konağın immün cevabı zayıf ise karaciğer hasarı oluşturmaksızın normal karaciğer fonksiyonu ile birlikte virus çoğalmaya devam eder ve bu hastalar taşıyıcı olarak isimlendirilir. Hücresel immün cevabı biraz daha iyi olanlarda hastalık kronik hepatitle sonuçlanır<sup>56</sup>.

### **HBV de Doğal İmmün Yanıt:**

HBV ile infeksiyonu takiben hepatositte düşük düzeyde HLA-1 ekspresyonu, IFN- $\alpha$  ve IFN-B serbestleşmesi olur. IFN- $\alpha$  ve IFN-B özellikle kuppfer hücresi ve DC başta olmak üzere antijen sunan hücreleri aktive eder. APC tarafından IL-18 ve kemokin CCL3 üretilerek NK ve NKT indüklenir<sup>57</sup> (şekil 3). NK, NKT ve Kupffer hücreleri HBV' ye karşı başlangıç yanıtta enfekte hücreleri MHC sınıf I ekspresyonu gerçekleşmeden çok önce tanırlar. IFN- $\alpha/\beta$ , IL-12, IL-15, IL-7 ve glikolipid antijen tarafından aktive edilirler<sup>58</sup>. Bu hücrelerin aktivasyonu virüsle enfekte hücrenin direkt ölümüne veya antiviral sitokinlerin (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) üretimiyle viral replikasyon inhibisyonuna neden olur. NK ve NKT aktivitesi anti-HBV yanıtı için önemli olup, hepatositlerde HLA-1

ekspresyonundan önce gelir. HLA-1 ekspresyon upregülasyonu; adaptif immün yanıtta T hücrelerin antijenleri tanıması ve prezentasyonu için kritik rol oynamaktadır<sup>59</sup>. HBV replikasyonu doğal immün sistem ile kontrol edilmektedir, bu da enfeksiyonun erken evresinde karaciğer hasarı saptanmadan veya karaciğerin inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonundan önce olur. Ancak HBV enfeksiyonu sırasında doğal immün yanıt yetersizdir<sup>60</sup>.



Şekil 3:Kr. HBV enfeksiyonunda immün yanıt<sup>61</sup>

Akut HBV prelinik fazında tip 1 IFN düzeyleri çok düşük saptanmıştır<sup>62</sup>. Doğal tip 1 IFN cevabının eksikliğine rağmen yetişkin hastaların çoğunda HBV enfeksiyonu kontrol altına alınabilmektedir. Çünkü HBV; Kupfer hücreleri, NK ve NKT gibi doğal immün sistem hücrelerini aktive edebilmektedir. Sonuç olarak HBV tip 1 IFN yanıtlarından kaçabilmeyi başarmış olsa da akut enfeksiyon sırasında doğal immün sistemin diğer kolları tarafından kontrol altına alınabilmektedir<sup>63</sup>. Kupfer hücreleri doğal ve adaptif immün yanıtın her ikisinin regülasyonunda da büyük rol oynamaktadır. Akut HBV enfeksiyonu olan hastalarda NK ve NKT hücrelerinden IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  üretimi, HBV replikasyon piki ile eşzamanlı gerçekleşerek apoptozise yol açar ve viral replikasyon

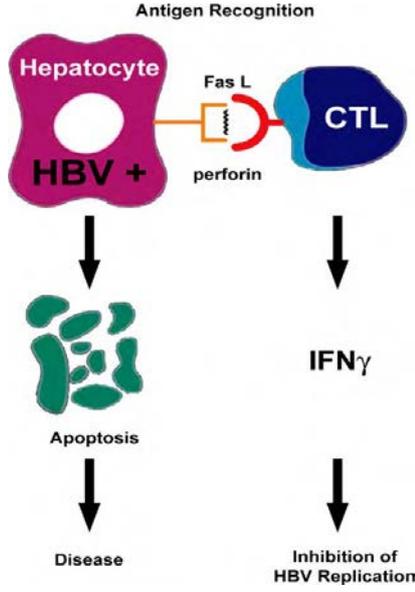
inhibisyonuna neden olur. HBV spesifik T hücrelerinin ortaya çıkması viral pikin azalmaya başladığı 2-4. haftalarda gerçekleşir<sup>64</sup>.

### **HBV de Adaptif İmmün Yanıt:**

Dentritik hücre ve Kupffer hücresi tarafından antijen sunumu HBV spesifik T hücre maturasyonu için önemlidir. APC antijen parçacıklarını CD4 ve CD8 T hücrelere sunarak sitokin üretimine yol açar. IL-12; CD4 T hücreden Th1 farklılaşmasını indükler. IL-12 ve TNF- $\alpha$ ; IFN- $\gamma$  üretimini indükleyerek CD8 proliferasyonuna yol açar. Akut olgularda; CD4 T hücre proliferasyonu, IL-2, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  yapımı ile karakterize Th1 tipinde güçlü bir T hücre yanıtı vardır.

Akut HBV enfeksiyonunda hepatit B virus antijenleri HBV spesifik CD4 T hücrelerini aktive ederek güçlü Th1 yanıtına yol açar. CD4 T hücre yanıtları daha ziyade kore antijenine karşı olmak üzere zarf ve polimeraz gibi HBV ürünlerine karşı da saptanırlar<sup>65-68</sup>.

MHC sınıf II molekülleri hepatositlerde bulunmazlar dolayısıyla CD4 T hücreleri hepatositler tarafından aktive edilmezler<sup>63</sup>. HBV enfeksiyonunda aktifleşen CD4 T hücre yanıtının indüklediği CD8 T lenfositler antijenleri tanır ve hepatosit apoptozunu indükler<sup>58,60</sup>. HBV enfeksiyonunda karaciğer hasarının patogenezinde ve virüsün eliminasyonunda HBV spesifik CD8 T hücre yanıtları konağa ait en etkin savunma sistemini oluşturur ve antijenleri MHC sınıf I aracılığıyla tanır. HBV spesifik CD8 T hücreleri tarafından hepatit B virusunun birçok bölgesi hedeflenebilirken baskın yanıt, virüsün kontrolü ile ilişkilendirilmiş HBV kore antijeni içindeki HLA-A2 ile sınırlı epitopa (HBc18-27) karşı gelişir<sup>69</sup>. CTL yanıtları Th1 yönünde polarize olmuş hücreler tarafından sentezlenen sitokinler ile özellikle IL-2, IL-12, IL-18 ve IFN- $\gamma$  tarafından stimule edilir<sup>22</sup>. HBV spesifik CD8 T hücreleri enfekte hepatositler üzerine iki yönlü bir mekanizmayla etki eder (Şekil 4).



Şekil 4: CD8 T hücrelerinin hepatositler üzerindeki çift yönlü etkisi

Matür CD8 T hücreler HBV temizlenmesinde başlıca efektör hücredir. Şempanze modellerinde akut HBV infeksiyonunu izleyen dönemde CD 8 T hücrelerin azalması HBV persistansına yol açmış ve HBV spesifik CD8 T hücrelerde sitolitik ve nonsitolitik aktivitenin her ikisinin de önemini kanıtlamıştır<sup>70</sup>. IFN- $\gamma$ ; HBV spesifik CD4 Th1 hücrelerden, NK, NKT, HBV spesifik CD8 T hücrelerden üretilir. TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  HBV' yi NF-kB yolağıyla viral kapsid destabilizasyonu yaparak veya HBV RNA' nın posttranskripsiyonel degradasyonu yoluyla temizler<sup>71,72</sup>. Anti IFN- $\gamma$  ve anti TNF- $\alpha$  antikoru varlığında CD8 T hücrelerin HBc Ag ve HBV RNA öncüllerini temizlemesi kısıtlanmaktadır.

CD4 Th1 ve IL-12 tarafından uyarılan HBV spesifik CD8 T hücre yanıtları çoğunlukla HLA-A2 pozitif bireylerde belirlenir ve bu CD8 T hücreler çoğunlukla kore, zarf/ yüzey ve polimeraz epitoplarını hedef alırlar<sup>73</sup>. Aktive HLA-A2 kısıtlı HBV spesifik CD8 T hücreler karaciğerde akut hepatit döneminde saptanmış ve iyileşmeden 3 ay sonrasına kadar yüksek miktarlarda bulunmuştur<sup>74</sup>.

HBeAg ve HBcAg oldukça immunojen olup; T ve B hücrelerini tanıyan epitoplara sahip olmaları nedeniyle her ikisine karşı hem hücresel hemde humoral yanıt gelişir. Bu antijenlerin MHC class I proteinleri ile etkileşimi hücreyi sitotoksik T hücre lizisi için hedef haline getirir. HBcAg' nin immunojenitesi HBsAg' den daha fazla olup, akut HBV infeksiyonunda HBsAg için zayıf, HBcAg

için güçlü CD4 T hücre yanıtı gelişir ve bu Th yanıtları anti-HBs üretimini indükler. HBsAg için oluşan Th yanıtı zayıf olduğundan indükleme HBcAg için oluşan Th hücreleri tarafından gerçekleştirilir<sup>75</sup>. Dolayısıyla HBcAg' ne özgül T hücreleri HBsAg humoral cevabını başlatabilir.

HBV enfeksiyonunda Th1 tip sitokin profili (IL-2, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ ) baskınsa viral çoğalma etkin bir şekilde inhibe edilir, ancak Th2 tip sitokinler (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13) baskınsa virüsün konakçıda kalması kolaylaşır ve hastalık kronikleşir<sup>23,24</sup>. Akut HBV enfeksiyonunun temizlenmesinde IL-12 vasıtasıyla CD4 T hücrelerde Th1 immün yanıtı aktifleşir<sup>76,77</sup>. Asemptomatik HBV taşıyıcılarında Th2 sitokin yanıtı gözlenir<sup>78</sup>. Kronik HBV enfeksiyonunda da Th2 yanıtı gözlenmektedir. HBV enfeksiyonunda HBsAg spesifik Th2 hücrelerin dominant olması ile kronisite arasında ilişki olduğu düşünüldüğü için, HBcAg/ HBeAg spesifik Th1/ Th2 dengesi karaciğer hasarı ve viral klirensi regüle etmede önemlidir<sup>78,79</sup>. HBV enfeksiyonunda Th2 yönünde polarize olmuş hücreler plazma hücrelerinden immünglobulin üretimini aktive etmektedirler.

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve İç Hastalıkları İmmünoloji polikliniğine başvuran HBV seropozitifliği olan 143 hasta (70 kadın, 73 erkek) ile kontrol grubu olarak HBV seropozitifliği olmayan 50 sağlıklı kişi (27 kadın, 23 erkek) yazılı onay alındıktan sonra dahil edildi. Çalışma ve kontrol grubunda yer alan bireylerin yaş ortalaması  $38.42 \pm 11.63$ ; yaş aralığı 18-68' dir. Çalışma grubu 45 kronik hepatit, 26 geçirilmiş hepatit, 37 taşıyıcı, 35 aşıya bağlı immünite olgusundan oluşuyordu. Hasta ve kontrol grubunu oluşturan deneklerin serolojik özellikleri tablo 1' de özetlenmiştir. Kontrol grubu; kronik hepatiti bulunmayan, daha önceden hepatit B geçirmemiş, HBV taşıyıcısı olmayan ve daha önce aşılanarak immünize edilmemiş sağlıklı kişilerden oluşturuldu. Deneklerin deri prick test sonuçlarını etkileyen adrenerjik ilaçlar, kalsiyum kanal blokörleri, antidepresif ilaçlar, antihistaminikler, ACE inhibitörleri, H2 reseptör blokörleri, lökotrien reseptör antagonistleri almıyor olmalarına dikkat edildi.

Tablo 1: Çalışma kapsamındaki grupların serolojik özellikleri

	ÇALIŞMA GRUBU				KONTROL GRUBU
	Kronik Hepatit	Geçirilmiş Hepatit	HBV Taşıyıcısı	Aşıya bağlı İmmünite	
N	45	26	37	35	50
HBsAg	+	-	+	-	-
Anti-HBs	-	+	-	+	-
HBeAg	+/-	-	-	-	-
Anti-HBe	-/+	+	+	-	-
Anti-HBc IgG	+	+	+	-	-
ALT/AST	Devamlı veya aralıklı yükseklik	Normal	Normal	Normal	Normal

Hepatit B serolojik markerları olan HBsAg, Anti-HBs, HBeAg, Anti-HBe, Anti-HBc IgG CMIA (Chemiluminescence immunoassay) yöntemi ile tayin edildi (Architect I 2000 SR, Abbott, ABD). ALT ve AST değeri otoanalizörde tayin

edildi (Cobas Integra 800, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). İnhalen alerjenlere karşı oluşan spesifik IgE antikor konsantrasyonu olan phadiatop tayanleri için deneklerden alınan kan örnekleri 4500 devirde 5 dakika santrifüj edilip serumları ayrıldıktan sonra eksi 80 derecede dondurucuda saklanıp daha sonra topluca flouro-allergo-sorbent assay yöntemi ile çalışıldı (İmmunoCAP 100, Pharmacia, Sweeden). Serum total IgE düzeyleri nefolometrik yöntem ile ölçüldü (BruProSpec, Siemens, Marburg-Germany).

Deri prick testleri sabah saatlerinde (saat 09:00-12:00) her iki kol volar yüzeylerine uygulandı. Testler 22 adet antijenik ekstrakt (Stallergenes, Fransa) ve stallerpoint lanset kullanılarak yapıldı (tablo 2). Sonuçlar 20 dakika sonra değerlendirildi. Pozitif kontrol olarak histamin hidroklorit 10 mg/ml, negatif kontrol olarak ekstrakt dilüenti (temoin negatif) kullanıldı. Negatif kontrolün oluşturduğu ürtikeryal lezyonun diagonal çaplarının toplamından 4 mm fazlası pozitif olarak kabul edildi.

Tablo 2: Prick testte kullanılan antijenik ekstraktlar;

---

Pozitif Kontrol( histamin hidroklorit 10 mg/ml)
Negatif Kontrol(temoin negatif)
Dermatophagoides Farinea(ev akarı)
Dermatophagoides Pteronyssinus (ev akarı)
4 hububat karışımı (arpa, mısır, yulaf, buğday)
5 çimen karışımı (parmak otu, delice otu, çayır kelp kuyruğu, çayır salkım otu, tatlı ilkbahar otu)
12 çimen karışımı (parmak otu, delice otu, çayır kelp kuyruğu, çayır salkım otu, tatlı ilkbahar otu, yulaf, yabani yulaf, çayır yumağı, agrortis vulgaris, holcus lanatus, cynodor dactylon, bronus)
Compositae (yabani ot karışımı-altınbaşak, karahindibağ, papatya, pıtrak)
Chenopodiaceae(yabani ot karışımı-akkazayağı, rough pigweed)
Betulacea (ağaç polenleri karışımı-kızıl ağacı, huş ağacı, fındık, gürgen)
Fagaceae (ağaç polenleri karışımı-kayın, kızıl meşe, at kestanesi)
Oleaceae (ağaç polenleri karışımı-dışbudak, zeytin, kurtbağrı)
Salicaceae (ağaç polenleri karışımı-kavak, söğüt)
Ağaç poleni karışımı(akağaç, at kestanesi, çınar, akasya, ihlamur)
Aspergillus
Cladosporium
Penicillium
Mantar karışımı (ustiligo avenae, ustiligo tridici, ustiligo halci, ustiligo zeae)
Alternaria alternata
Tüy karışımı (ördek, kaz, tavuk)
Kedi tüyü
Köpek tüyü
At tüyü
Latex (hevea brasiliensis)

---

Sonuçlar SPSS v. 11.5.0 istatistik programı ile değerlendirildi.  $p < 0,05$  değeri anlamlılık derecesi olarak kabul edildi.

İstatistiksel değerlendirmede, sayısal veriler ortalama±standart sapma (ort.±SS) ile özetlenirken kategorik veriler sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir. Sürekli bir değişken bakımından ikiden çok grup karşılaştırması varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirilmiş ve farkın kaynaklandığı grupların tespit edilmesinde TukeyHSD posthoc testi kullanılırken, kategorik değişkenler arasındaki ilişki ki-kare testi ile değerlendirilmiştir.

Çalışma için Mersin Üniversitesi Tıp Fakóltesi etik kurulu onayı alındı (21/03/2013 ve 2013/94 sayılı onay).



## BULGULAR

Çalışma ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından önemli fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Tablo 3' de çalışma grubu ile kontrol grubunda phadiatop ve prick test frekansları ile total IgE değerleri verilmiştir. Çalışma ve kontrol gruplarında kullanılmış olan 22 adet prick test sonucunun frekansları da tablo 3' de yer almaktadır.

Çalışma grubunda prick test pozitiflik oranı %25.87, kontrol grubunda ise %20.0 saptanmıştır. Çalışma grubunda phadiatop pozitiflik oranı %24.47, kontrol grubunda %12.0' dir. Çalışma grubunda serum total IgE ortalaması  $135,64\pm 194,37$  IU/mL, kontrol grubunda  $95,10\pm 106,90$  IU/mL bulunmuştur.

Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında phadiatop pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş olup ( $p<0.00001$ ), çalışma grubunu oluşturan kohortların kontrol grubuyla ve kendi aralarında yapılan karşılaştırmada phadiatop pozitifliği bakımından önemli fark yoktur ( $p>0,05$ ). Prick test frekansları açısından çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0.0001$ ). Ancak çalışma grubunu oluşturan kohortların kontrol grubuyla ve kendi aralarında yapılan karşılaştırmada Prick test frekansları bakımından önemli fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Total IgE değerleri bakımından çalışma grubu ve kohortlar ile kontrol grubu arasında ve bütün kohortların kendi aralarındaki karşılaştırmada anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo4).

Bireylerde bir veya birden fazla antijene pozitif yanıt görülebildiği göz önüne alındığında çalışma ve kontrol grubu arasında prick testte kullanılan antijenlerden D. Pteronyssinus, D. Farinea, 12 çimen karışımı ve Compositae açısından anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Tablo 4). Diğer antijenlerde fark saptanmamış veya bazı antijenlerde pozitif olan deneklerin sayısının azlığı sebebiyle o grup antijenler arasında istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır.

Çalışma grubu ile kontrol grubu ve çalışma grubunu oluşturan kronik hepatit, doğal bağışık, taşıyıcı, aşı immünitesi grupları ile kontrol grubu ve kohortların kendi aralarında yapılan istatistiksel karşılaştırmaların sonuçları tablo 4' de verilmiştir. Phadiatop duyarlılığı % 61.7, özgüllüğü % 91.8, pozitif prediktif değeri %70.7 olarak saptandı (Tablo 5).

Tablo 3: Çalışma ve kontrol grubunda bulunan deneklerin serum total IgE ortalamaları ile Phadiatop ve Prick test frekanslarının çalışma grubunu oluşturan kohortlara göre dağılımı

	ÇALIŞMA GRUBU				KONTROL GR
	Kronik Hepatit	Geçirilmiş HB	HB Taşıyıcısı	Aşıya bağlı İmmünite	
<b>N</b>	<b>45</b>	<b>26</b>	<b>37</b>	<b>35</b>	<b>50</b>
<b>Total IgE (IU/mL)</b>	<b>151,71±218,39</b>	<b>122,92±123,44</b>	<b>160,43±213,26</b>	<b>98,20±184,73</b>	<b>95,10±106,90</b>
<b>Phadiatop (+)Frekansı</b>	<b>12</b>	<b>6</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>6</b>
<b>Prick Test (+) Frekansı</b>	<b>13</b>	<b>6</b>	<b>9</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
D. pteronyssinus	5	2	5	6	4
D. farinae	7	0	2	7	5
4 hububat karışımı	1	2	1	1	4
5 çimen karışımı	0	3	1	1	2
12 çimen karışımı	3	4	4	2	2
Compositae	4	3	4	2	1
Chenopodiaceae	5	4	1	0	4
Betulacea	2	1	2	1	1
Fagaceae	0	1	0	0	2
Oleaceae	1	2	0	0	1
Salicaceae	0	2	0	0	1
Ağaç polen karışımı	1	0	1	0	1
Aspergillus	0	1	0	1	1
Cladosporium	0	0	0	1	1
Penicillium	0	0	0	1	1
Mantar karışımı	0	0	1	0	1
Alternaria alternata	1	0	0	0	1
Tüy karışımı (ördek,kaz,tavuk)	1	0	0	0	1
Kedi tüyü	0	0	1	0	1
Köpek tüyü	0	1	0	0	1
At tüyü	0	0	0	0	0
Latex (hevea brasiliensis)	0	0	0	0	0

Tablo 4: Çalışma grubu ve kohortların kontrol grubuyla ve kohortların kendi aralarında yapılan karşılaştırmalara ait “p” değerlerinin sonuçları

DEĞİŞKEN	İSTATİSTİKSEL ANALİZ	P DEĞERİ
<b>Total IgE</b>	Çalışma grubu vs Kontrol grubu	0,070
	Kronik hepatit vs Kontrol grubu	0,655
	Geçirilmiş HB vs Kontrol grubu	0,980
	HB taşıyıcı vs Kontrol grubu	0,572
	Aşı immünitesi vs Kontrol grubu	1,000
	Kronik hepatit vs Geçirilmiş HB	0,979
	Kronik hepatit vs HB taşıyıcısı	1,000
	Kronik hepatit vs Aşı immünitesi	0,769
	Geçirilmiş HB vs HB taşıyıcısı	0,952
	Geçirilmiş HB vs Aşı immünitesi	0,990
HB taşıyıcısı vs Aşı immünitesi	0,691	
<b>Phadiatop (+) Frekansı</b>	<b>Çalışma grubu vs Kontrol grubu</b>	<b>&lt;0.00001</b>
	Kronik hepatit vs Kontrol grubu	0.239
	Geçirilmiş HB vs Kontrol grubu	0.773
	HB taşıyıcı vs Kontrol grubu	0.789
	Aşı immünitesi vs Kontrol grubu	0.606
	Kronik hepatit vs Geçirilmiş HB	0.239
	Kronik hepatit vs HB taşıyıcısı	0.502
	Kronik hepatit vs Aşı immünitesi	0.662
	Geçirilmiş HB vs HB taşıyıcısı	0.789
	Geçirilmiş HB vs Aşı immünitesi	0.606
HB taşıyıcısı vs Aşı immünitesi	1.000	
<b>Prick test (+) Frekansı</b>	<b>Çalışma grubu vs Kontrol grubu</b>	<b>0.0001</b>
	Kronik hepatit vs Kontrol grubu	0.677
	Geçirilmiş HB vs Kontrol grubu	0.453
	HB taşıyıcı vs Kontrol grubu	1.000
	Aşı immünitesi vs Kontrol grubu	1.000
	Kronik hepatit vs Geçirilmiş HB	0.169
	Kronik hepatit vs HB taşıyıcısı	0.522
	Kronik hepatit vs Aşı immünitesi	0.522
	Geçirilmiş HB vs HB taşıyıcısı	0.606
	Geçirilmiş HB vs Aşı immünitesi	0.606
HB taşıyıcısı vs Aşı immünitesi	0.814	
<b>D. pteronyssinus</b>	Çalışma grubu vs Kontrol grubu	<b>0.006</b>
<b>D. farinae</b>	Çalışma grubu vs Kontrol grubu	<b>0.029</b>
Hububat Karışımı	Çalışma grubu vs Kontrol grubu	1.000
5 Ot Karışımı	Çalışma grubu vs Kontrol grubu	0.450
<b>12 Ot Karışımı</b>	Çalışma grubu vs Kontrol grubu	<b>0.010</b>
<b>Compositae</b>	Çalışma grubu vs Kontrol grubu	<b>0.003</b>
Chenopodiaceae	Çalışma grubu vs Kontrol grubu	0.181
Betulacea	Çalışma grubu vs Kontrol grubu	0.131

Tablo 5: Phadiatop ve atopi sonuçları

	Atopik bireyler n:47	Atopisi olmayan bireyler n:146
Phadiatop(+) n:41	29 kişi	12 kişi
Phadiatop(-) n:152	18 kişi	134 kişi

## TARTIŞMA

Yetersiz hücrel immün yanıt Kronik hepatit B virüs infeksiyonu immünopatogenezi için kritik rol oynamaktadır. Hepatit B virus infeksiyonunda Th1 tip sitokinler hepatik inflamatuvar aktivite ile pozitif korele, Th2 tip sitokinler hepatit B virusu persistansı ile ilişkilidirler<sup>80</sup>. Hepatit B virus taşıyıcılarında ve kronik hepatit B virus infeksiyonunda Th1 yanıt yetersizliği nedeniyle azalmış IL-12 ve IFN- $\gamma$  düzeyleri saptanmıştır<sup>81,82</sup>. Hepatitis B virus infeksiyonu viral klerensinde IL-12 artışı ile Th1 hücrelerden IL-2 ve IFN- $\gamma$  sekresyonu önemlidir. Transgenik fare modellerinde IL-12' nin HBV replikasyonunu süprese ettiği ve IFN- $\gamma$ ' yı indüklediği gösterilmiştir<sup>83,84</sup>. IL-12 hücre içi patojenlere karşı önemli rol oynayan bir sitokin olup Th1 hücre gelişimi, hücre aracılı sitotoksinite ve IFN- $\gamma$  gelişimini desteklemektedir<sup>76</sup>. Rossol ve ark. 72 kronik HBV' li hastada, IL-12' nin kronik HBV infeksiyonu viral klerensi için önemli bir role sahip olduğunu in vivo göstermişlerdir<sup>76</sup>. Wang ve ark. 70 kronik HBV' li ve 32 sağlıklı bireyle yaptıkları çalışmada IL-12 düzeyi kronik HBV' li bireylerde sağlıklı kontrollerden düşük saptanmıştır<sup>81</sup>. Aynı çalışmada Th2 hücrelerden sentezlenen IL-10 düzeyi kronik hepatit B infeksiyonunda sağlıklı kontrollerden yüksek tespit edilmiştir<sup>81</sup>. Benzer şekilde Akcam ve ark. kronik hepatit B' li hastalarda IL-10 düzeyini sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır<sup>85</sup>. Lee ve ark. kronik HBV' li hastaların %50' sinde hem Th2 ve hem Th 1 tip sitokin ekspresyonu tespit etmişlerdir<sup>86</sup>. Dimitropoulou ve ark. HBe Ag negatif kronik hepatitli 21 hasta ile 13 HBV taşıyıcısını kapsayan çalışmasında kronik hepatitli hastalarda, inaktif taşıyıcılara göre IFN- $\gamma$  ve IL-10 seviyesini önemli ölçüde azalmış saptamışlardır<sup>87</sup>. Bu çalışmalarını ile HBe Ag negatif kronik hepatit ve HBV taşıyıcılarının farklı sitokin profili gösterdiğini ortaya koymuşlardır<sup>87</sup>. HBV taşıyıcılarında yetersiz Th1 tip immün yanıt nedeniyle, Th2 yanıtı gelişir ve alerjik hastalıklara artmış eğilim vardır<sup>88</sup>. Tüm bu çalışmalar neticesinde, kronik hepatit B ve HBV taşıyıcılığında Th1 tip immün yanıt yetersiz olup Th2 tip immün yanıt gelişir ve atopiye artmış eğilim beklenir.

Klinik pratikte alerjik sensitizasyon kanıtında kullanılan iki metod; deri prick testi ve spesifik IgE ölçümleridir<sup>89</sup>. Alerjik sensitizasyonu araştırmak için deri prick testi ucuz, güvenilir ve standart bir metoddur<sup>90</sup>. Genel yetişkin nüfusta

referans test olarak prick test kullanıldığında alerjik sensitizasyon tanısı için phadiatop yeterince doğru sonuçlar vermektedir. Phadiatop inhalen alerjenlere karşı gelişen spesifik IgE olup, genel yetişkin nüfusun alerjik duyarlılık tanısı için değerli bir tarama yöntemidir<sup>91</sup>. Tschopp ve ark. klinik olarak alerjik astım ve rinit tanısı olan 8329 erişkinde phadiatop pozitiflik oranını % 29, en az bir pozitif deri prick test oranını % 23, phadiatop duyarlılığını alerjik astımda %72.5 ve alerjik rinitte %77.1 saptanmıştır<sup>92</sup>. Vidal ve ark. 465 kişide alerji duyarlılık tanısı için deri prick test sonucunu referans kabul edip, phadiatopun duyarlılığını % 70.8, özgüllüğünü % 90.7, pozitif prediktif değerini %72.6, phadiatop pozitiflik oranını % 26 olarak tespit etmişlerdir<sup>91</sup>. Yüksek duyarlılık ve yüksek pozitif prediktif değer nedeniyle phadiatopun tanısal değerini doğrulamışlardır<sup>91</sup>. Eriksson ve ark. klinik astım ve rinit tanısı olan 100 hastada phadiatopun duyarlılığını % 92, özgüllüğünü % 98, pozitif prediktif değerini % 98 olarak tespit etmişlerdir<sup>93</sup>. Matricardi ve ark. phadiatopun akar alerjili hastalarda, polen alerjili hastalara göre daha doğru sonuçlanacağını ortaya koymuştur<sup>94</sup>. Bu güne kadar yapılan çalışmalara benzer şekilde atopisi olan gruplarda yüksek çıkan phadiatop pozitiflik oranı; bu çalışmada HBV seropozitif bireylerde atopiyi destekleyecek biçimde kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi. Ayrıca bu çalışmada phadiatop duyarlılığı % 61.7 özgüllüğü % 91.8, pozitif prediktif değeri %70.7 olarak saptandı. Yetişkin alerjik bireylerde phadiatop tanı doğruluğunu araştıran şimdiye kadar ki çalışmalar yüksek duyarlılık ve yüksek pozitif prediktif değer nedeniyle kitlesel tarama için geçerli bir test olduğunu göstermiştir<sup>91</sup>. Phadiatop atopi tanısı için prick teste alternatif bir yöntem olarak kullanılabilir<sup>95</sup>. Phadiatop tayinindeki amaç alerjik hastalık tanısı koymak değil alerjik sensitizasyonu olan bireylerde tanıya yardımcı olmaktır.

Çakır ve ark. çocuklarda kronik HBV ve HBV taşıyıcılarında prick test pozitifliğini sağlıklı kontrollere göre daha sık saptamışlar<sup>96</sup>. Koh ve ark. genç yetişkinlerde prick testte D. Farinea' yı Anti HBs pozitif bireylerde daha düşük saptarken, küf karışımı, köpek tüyü ve ağaç-misk otu sensitizasyonu bakımından Anti HBs pozitif ve negatif bireyler arasında fark saptamamıştır<sup>97</sup>. Yapılan birçok çalışmada prick testte en sık saptanan alerjenler D. Pteronyssinus, D. Farinea' dır<sup>98-101</sup>. Çakır ve ark. prick testte en sık D. Pteronyssinus, D. Farinea' yı pozitif tespit etmişlerdir<sup>96</sup>. Bu çalışmada HBV seropozitif bireylerde D. Pteronyssinus, D. Farinea, 12 çimen karışımı ve

Compositae daha sık saptandı. Prick testte kullanılan antijenlerde genel atopinin bir özelliği olarak bu çalışmada kontrol ve çalışma grubu arasında farklılık saptandı. Bu sonuç hepatit B virusuna özgü olmayıp, antijenin kendi özelliğinden kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Sonucun antijen türü ile HBV seropozitifliği arasındaki ilişkiye bağlı olmadığı, olgu sayısının artırılmasıyla HBV seropozitifliği ile antijen türü arasındaki ilişkinin irdelenebileceği ortaya çıkmaktadır.

Tschopp ve ark. alerjik astım ve rinit tanısı olan 8329 erişkini kapsayan çalışmasında serum total IgE' nin deri prick test ve phadiatopdan daha düşük bir tanı değeri olduğunu göstermiştir<sup>92</sup>. Levo ve ark. kronik aktif hepatit, alkolik olmayan siroz ve asemptomatik HBV taşıyıcılarında serum IgE seviyelerini normal sınırlar içerisinde bulmuşlardır<sup>102</sup>. Akut HBV' de serum IgE düzeyinin yüksek olduğu ancak hastalığın iyileşmesi ile normal sınırlara gerilediği bildirilmiştir<sup>102</sup>. Gutierrez ve ark. akut hepatitis B infeksiyonunda serum IgE düzeylerini sağlıklı kontrollere göre yüksek saptamıştır<sup>103</sup>. Çakır ve ark. kronik hepatit B infeksiyonu ve HBV taşıyıcılarında sağlıklı kontrollere göre serum total IgE değerlerinde önemli bir fark saptamamıştır<sup>96</sup>. Köse ve ark. kronik hepatit B' li bireylerde serum total IgE düzeylerini atopisi olan bireylerden daha düşük saptamışlardır<sup>104</sup>. Yapılan birçok çalışmaya benzer şekilde bu çalışmada da atopi tespitinde tanı değeri düşük olan serum total IgE değerleri bakımından HBV seropozitif bireyler ile HBV seronegatif bireyler arasında fark saptanmadı.

He D.ve ark. HBe Ag serokonversiyonunun eşlik ettiği akut hepatit B' de IL-12 serum düzeylerini yüksek saptamışlardır<sup>105</sup> Jia-feng Wu ve ark. 288 HBeAg(+) seropozitif hasta ile yaptıkları çalışmada yüksek serum IL-10 ve IL-12 düzeylerini spontan HBe Ag serokonversiyonu ile ilişkili bulmuşlardır<sup>106</sup>. Kronik hepatit B infeksiyonunda Th2 hücrelerden sentezlenen yüksek IL-10 düzeyleri Wang ve ark.<sup>81</sup>, Akcam ve ark.<sup>85</sup> yaptığı çalışmalarla da gösterilmiştir. Hepatit B virus persistansı ve kronisite gelişmesine Th2 yanıtın katkısı vardır<sup>107,108</sup>. HBV taşıyıcılarında atopi ve alerjik hastalıklara artmış eğilim vardır<sup>88</sup>. Bugüne kadar yapılan çalışmaların ulaştığı ortak nokta; akut hepatit B virus infeksiyonunda güçlü olan Th1 tip immün yanıt yetersizliğinde hepatit B virus persistansı ve kronisitesi gelişmektedir. Kronik hepatit B infeksiyonu ve HBV taşıyıcılığında Th2 tip immün yanıt gelişir ve atopiye artmış eğilim beklenir. Çakır ve ark. HBV taşıyıcılarında alerjik hastalıklar ve atopiyi daha sık saptamışlardır<sup>96</sup>. Kocabas

CN hepatit B taşıyıcılarında aktive olan Th2 tip immün yanıt vasıtasıyla ve alerjik hastalıkların arttığını ifade etmektedir<sup>88</sup>. Koh ve ark. genç yetişkinlerde Anti HBs varlığı ile atopi arasında ters bir ilişki saptamışlardır<sup>97</sup>. HBV için aşılama ve doğal bağışıklığın atopi sıklığını azalttığını, bu durumun hastalığın akut fazı sırasında güçlü Th1 tip immün yanıt ile ilişkili olabileceğini iddia ettiler<sup>97</sup>. Matricardi ve ark. HBV seropozitifliği ile astım ve saman nezlesi arasında ilişki bulamamışlardır<sup>109</sup>. Kocabas E. ve ark. çocuklarda respiratuar alerjik hastalıkları HBV seropozitif grupta HBV seronegatif gruptan daha düşük tespit etmişlerdir<sup>110</sup>. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda hepatit B virusu ve atopi arasında ilişki saptanmış olup bu ilişki daha çok kronik hepatit B enfeksiyonu ve hepatit B taşıyıcılığı ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada hepatit B virusu maruziyetinde phadiatop ve prick test sıklığında artışla birlikte atopi daha sık rastlanırken, kohort gruplarda fark görülmedi. İntrasellüler patojenlerden hepatit B virusuna karşı immün yanıtı bozuk olanlarda farkı yaratan hepatit B virusu ile karşılaşmış olmaktır. Kontrol grubunda savunma sistemi hepatit virusuna karşı sitotoksik yanıt vermemektedir. Kontrol grubundaki bireylerde anti HBs düzeyi; hepatit B enfeksiyonu geçirip antikor düzeyi sekonder yanıt oluşmadığı için kaybolmuş olanlar, laboratuvar ölçüm sınırlarının altında kalanlar, hepatit B virusuna karşı ılımlı yanıt verenler, virusla hiç karşılaşmamış olanlarda negatif olarak sonuçlanmıştır. Kohort gruplarda ayrı ayrı yapılacak olan sitokin ölçümleri ve gruplardaki yüksek saptanan sitokin düzeyleri bu konudaki görüşleri destekleyecektir. Çalışmaya dahil edilen kişi sayısının artırılmasıyla HBV seropozitifliği ile atopi ilişkisi daha da netlik kazanacak ve farkı yaratanın hangi grup olduğu daha net ortaya çıkacaktır.

Atopi sıklığında gün geçtikçe artış görülmesi ve dünyada 400 milyon hepatit B virusu ile enfekte birey olması nedeniyle daha fazla sayıda hasta ile yapılacak yeni çalışmalarda hepatit B virusu ile atopi ilişkisi daha net olarak ortaya konulacak, uzun dönemde bu olgular atopi ve alerjik hastalık gelişimi açısından takip edilmesi gerekecektir.

## SONUÇ

Yapılan alışmalarda HBV ve atopi birlikteliği üzerinde durulmaktadır. Bu alışmada HBV seropozitif ve HBV seronegatif gruplarda prick test ve phadiatop frekansları ile serum total IgE değerlerine göre atopi tespit edilmeye çalışıldı ve gruplar arasında fark olup olmadığı değerlendirildi.

HBV seropozitif çalışma grubunda prick test ve phadiatop frekansı HBV seronegatif kontrol grubundan daha yüksek saptandı, ancak serum total IgE değerleri bakımından anlamlı farklılık elde edilememiştir. Bu çalışmada kronik hepatit, geçirilmiş hepatit, taşıyıcı, aşıya bağlı immünite olup olmadığına bakılmaksızın HBV seropozitif bireylerde atopi daha sık saptandı.

Prick test sonucunda HBV seropozitif ve seronegatif gruplar arasında D. Pteronyssinus, D. Farinea, 12 ot karışımı ve Compositae açısından anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ).

Sonuç olarak, bu çalışmada Hepatit B seropozitif bireylerde atopi sağlıklı bireylere göre daha sık saptandı. İntrasellüler patojen olan hepatitis B virusu ile enfekte olan kişilerde savunma yetersizliğinin bulunduğunu göstermektedir.



## KAYNAKLAR

- 1-Langhorne J, Gillard S, Simon B, Slade S. and Eichmann K. Frequencies of CD4<sup>+</sup> T cells reactive with Plasmodium chabaudi chabaudi: distinct response kinetics for cells with T<sub>h1</sub> and T<sub>h2</sub> characteristics during infection Int. Immunol. (1989) 1 (4): 416-424
- 2- Romagnani S.T-cell subsets (Th1 versus Th2).Ann Allergy Asthma Immunol 2000; 85: 9-18.
- 3-Uptodate.com/contents/the-adaptive-cellular-immune response? source = search\_result&search=the+adaptive+cellular&selectedTitle=1~150 Mayıs 2013
- 4- Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. Nature 1998;392:245–252.
- 5- Cohn L,Ray A. Adkinson: Middleton's Allergy:Principles and Practice, 7 th ed. Chapter 16-Biology of Lymphocytes 2008;16:271-282
- 6-Azuma M, Ito D, Yagita H, et al. B70 antigen is a second ligand for CTLA-4 and CD28.Nature 1993; 366: 76–79.
- 7-Jain J, Loh C, Rao A. Transcriptional regulation of the IL-2 gene. Curr Opin Immunol 1995;7: 333–342.
- 8- Hutloff A, Dittrich AM, Beier KC, et al. ICOS is an inducible T-cell co-stimulator structurally and functionally related to CD28. Nature 1999; 397:263–266.
- 9- Linsley PS, Brady W, Urnes M, et al. CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen B7. J Exp Med 1991; 174:561–569.
- 10-Walunas TL, Bakker CY, Bluestone JA. CTLA-4 ligation blocks CD28-dependent T cell activation. J Exp Med 1996; 183:2541–2550.
- 11- Moser M, Murphy KM. Dendritic cell regulation of TH1-TH2 development. Nat Immunol 2000; 1: 199–205.
- 12- Rissoan MC, Soumelis V, Kadowaki N, et al. Reciprocal control of T helper cell and dendritic cell differentiation. Science 1999; 283:1183–1186.
- 13- Stumbles PA, Thomas JA, Pimm CL, et al. Resting respiratory tract dendritic cells preferentially stimulate T helper cell type 2 (Th2) responses and

require obligatory cytokine signals for induction of Th1 immunity. *J Exp Med* 1998; 188:2019–2031.

14- Iwasaki A, Kelsall BL. Freshly isolated Peyer's patch, but not spleen, dendritic cells produce interleukin 10 and induce the differentiation of T helper type 2 cells. *J Exp Med* 1999;190:229–239.

15- de Jong EC, Smits HH, Kapsenberg ML. Dendritic cell-mediated T cell polarization. *Springer Semin Immunopathol* 2005; 26: 289–307.

16- de Jong R, Altare F, Haagen IA, et al. Severe mycobacterial and *Salmonella* infections in interleukin-12 receptor-deficient patients. *Science*. 1998;280:1435-1438.

17- Jouanguy E, Altare F, Lamhamedi S, et al. Interferon-gamma-receptor deficiency in an infant with fatal bacille Calmette-Guerin infection. *N Engl J Med*. 1996;335:1956-1961.

18-Doffinger R, Dupuis S, Picard C, et al. Inherited disorders of IL-12- and IFN $\gamma$ -mediated immunity: A molecular genetics update. *Mol Immunol*. 2002;38: 903-909.

19-Sacks D, Noben-Trauth N. The immunology of susceptibility and resistance to *Leishmania major* in mice. *Nat Rev Immunol*. 2002;2: 845-858.

20-Roman E, Miller E, Harmsen A, et al. CD4 effector T cell subsets in the response to influenza: Heterogeneity, migration, and function. *J Exp Med*. 2002;196:957-968.

21-Yamamura M, Uyemura K, Deans RJ, et al. Defining protective responses to pathogen: cytokine profiles in leprosy lesions. *Science* 1992; 254:277–279.

22-Thursz RM, Thomas CH. Pathogenesis of chronic hepatitis B. In: Thomas H, Lemon S, Zuckerman A (Eds). *Viral hepatitis*. 3th Ed. Massachusetts: Blackwell Publishing. 2005: 308-322.

23-Falasca K, Ucciferri C, Dalessandro M. Cytokine Patterns Correlate with Liver Damage in Patients with Chronic Hepatitis B and C. *Ann Clin Lab Sci* 2006; 36: 144-150.

24-Kamal S, Ismai MI, Shaker H, Moustafa H. Serum and Intrahepatic Cytokine Patterns in Hepatitis B and C. *Egypt J Med Lab Sci*. 2003; 12: 1-13.

- 25-Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, et al. Two types of murine helper T cell clone. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986; 136:2348–2357.
- 26-Killar L, MacDonald G, West J, et al. Cloned Ia restricted T cells that do not produce IL4/BSF-1 fail to help antigen specific B cells. *J Immunol* 1987; 138:1674–1679.
- 27-Ferrick DA, Schrenzel MD, Mulvania T, et al. Differential production of interferon-gamma and interleukin 4 in response to Th1- and Th2-stimulating pathogens by gamma-delta T cells. *Nature* 1995; 373:255–257.
- 28-Szabo SJ, Dighe AS, Gubler U, et al. Regulation of the interleukin (IL)-12R beta 2 subunit expression in developing T helper 1 (Th1) and Th2 cells. *J Exp Med* 1997; 185:817–824.
- 29- Rulifson IC, Sperling AI, Fields PE, et al. CD28 costimulation promotes the production of Th2 cytokines. *J Immunol* 1997; 158:658–665.
- 30-Gu L, Tseng S, Horner RM, et al. Control of TH2 polarization by the chemokine monocyte chemoattractant protein-1. *Nature* 2000; 404:407–411.
- 31- Luther SA, Cyster JG. Chemokines as regulators of T cell differentiation. *Nat Immunol* 2001;2: 102–107.
- 32- Coffman RL, Seymour BW, Hudak S, et al. Antibody to interleukin-5 inhibits helminthinduced eosinophilia in mice. *Science* 1989; 245:308–310.
- 33-Wierenga EA, Snoek M, de Groot C, et al. Evidence for compartmentalization of functional subsets of CD4+ T lymphocytes in atopic patients. *J Immunol* 1990; 144:4651–4656.
- 34-Zhang D-H, Cohn L, Ray P, et al. Transcription factor GATA-3 is differentially expressed in Th1 and Th2 cells and controls Th2-specific expression of the interleukin-5 gene. *J Biol Chem* 1997; 272:21597–21603.
- 35-Agarwal S, Rao A. Modulation of chromatin structure regulates cytokine gene expression during T cell differentiation. *Immunity* 1998; 9: 765–775.
- 36-Lee GR, Fields PE, Flavell RA. Regulation of IL-4 gene expression by distal regulatory elements and GATA-3 at the chromatin level. *Immunity* 2001; 14: 447–459.

- 37-Manetti R, Parronchi P, Giudizi MG, et al. Natural killer cell stimulatory factor (interleukin 12 [IL-12]) induces T helper type 1 (Th1)-specific immune responses and inhibits the development of IL-4-producing Th cells. *J Exp Med* 1993; 177:1199.
- 38-Manetti R, Gerosa F, Giudizi MG, et al. Interleukin 12 induces stable priming for interferon gamma (IFN-gamma) production during differentiation of human T helper (Th) cells and transient IFN-gamma production in established Th2 cell clones. *J Exp Med* 1994; 179:1273.
- 39-Seder RA, Gazzinelli R, Sher A, Paul WE. Interleukin 12 acts directly on CD4+ T cells to enhance priming for interferon gamma production and diminishes interleukin 4 inhibition of such priming. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 10188.
- 40-Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 133.
- 41-Ouyang W, Ranganath SH, Weindel K, et al. Inhibition of Th1 development mediated by GATA-3 through an IL-4-independent mechanism. *Immunity* 1998; 9: 745–755.
- 42- Wu C, Nguyen KB, Pien GC, et al. SAP controls T cell responses to virus and terminal differentiation of TH2 cells. *Nat Immunol* 2001; 2: 410–414.
- 43-Bradley LM, Haynes L, Swain SL. IL-7: maintaining T-cell memory and achieving homeostasis. *Trends Immunol* 2005; 26: 172–176.
- 44-Sallusto F, Lenig D, Forster R, et al. Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. *Nature* 1999; 401:708–712.
- 45-Zhang S, Zhang H, Zhao J. The role of CD4 T cell help for CD8 CTL activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 384:405.
- 46- Coyle AJ, Erard F, Bertrand C, et al. Virus-specific CD8+ cells can switch to interleukin 5 production and induce airway eosinophilia. *J Exp Med* 1995; 181:1229–1233.

- 47-Croft M, Carter L, Swain SL, et al. Generation of polarized antigen-specific CD8 effector populations: reciprocal action of interleukin (IL)-4 and IL-12 in promoting type 2 versus type1 cytokine profiles. *J Exp Med* 1994; 180:1715–1728.
- 48-Seder RA, Boulay JL, Finkelman F, et al. CD8+ T cells can be primed in vitro to produce IL-4. *J Immunol* 1992; 148:1652–1656.
- 49-Henkart PA, Catalfamo M. CD8+ effector cells. *Adv Immunol* 2004; 83: 233.
- 50-Mungan D. Genetik Gemicioğlu B. ed. Tanımdan Tedaviye Astım Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş. İstanbul 2005; s: 27-36
- 51-Kliegman R, Behrman R: Nelson Essentials of Pediatrics. Ed: Tuzcu M, Tuzcu S: Third Edition. Nobel Tıp Kitabevleri. Temmuz 2001; 281-290.
- 52-Arshad SH. Development of allergic disease in children. *Clin Exp Allergy* 1997;27: 1231-3.
- 53-Magnan A, Mely L, Prato S, et al. Relationships between natural T cells, atopy, IgE levels, and IL-4 production. *Allergy* 2000;55: 286-290.
- 54-Kalliomaki M, Isolauri E. Pandemic of Atopic Diseases-A lack of Microbial Exposure in Early Infancy? *Current Drug Targets- Infectious Disorders* 2002;2: 193-199.
- 55-von Hertzen LC. The hygiene hypothesis in the development of atopy and asthma-still a matter of controversy? *Q J Med* 1998;91: 767-771.
- 56- Sherlock S, Dooley J: Chronic Hepatitis, Diseases of the Liver and Biliary System, 10.th Ed. London, The Blackwellscience, 1997: 303–335.
- 57- Kimura K, Kakimi K, Wieland S, Guidotti LG, Chisari FV. Activated intrahepatic antigen-presenting cells inhibit hepatitis B virus replication in the liver of transgenic mice. *J Immunol* 2002; 169: 5188–5195.
- 58- Guidotti GL, Chisari VF. Immunobiology and pathogenesis of viral hepatitis. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2006; 1: 23-61.
- 59- Kimura K, Kakimi K, Wieland S, Guidotti LG, Chisari FV. Interleukin-18 inhibits hepatitis B virus replication in the livers of transgenic mice. *J Virol* 2002; 76: 10702–10707.
- 60- Chisari VF, Isogawa M, Wieland FS. Pathogenesis of hepatitis B virus infection. *Pathologie Biologie.* 2010; 58: 258-266.

- 61- Judy Chang, Sharon R Lewin Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. *Immunology and Cell Biology* (2007) 85, 16–23
- 62- Dunn C, Peppas D, Khanna P. Temporal analysis of early immune responses in patients with acute hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*. 2009; 137: 1289-1300.
- 63- Chang KM. Hepatitis B and the Immune System. *Curr Hepatitis Rep*. 2010; 9: 205–213.
- 64- Wang SF, Zhang Z. Host immunity influences disease progression and antiviral efficacy in humans infected with hepatitis B virus. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009; 3(5): 499-512.
- 65- Ferrari C, Bertolotti A, Penna A, Cavalli A, Valli A, Missale G et al. Identification of immunodominant T cell epitopes of the hepatitis B virus nucleocapsid antigen. *J Clin Invest* 1991; 88: 214–222.
- 66- Penna A, Artini M, Cavalli A, Levrero M, Bertolotti A, Pilli M et al. Long-lasting memory T cell responses following self-limited acute hepatitis B. *J Clin Invest* 1996; 98: 1185–1194.
- 67- Ferrari C, Penna A, Bertolotti A, Valli A, Antoni AD, Giuberti T et al. Cellular immune response to hepatitis B virus-encoded antigens in acute and chronic hepatitis B virus infection. *J Immunol* 1990; 145: 3442–3449.
- 68- Mizukoshi E, Sidney J, Livingston B, Ghany M, Hoofnagle JH, Sette A et al. Cellular immune responses to the hepatitis B virus polymerase. *J Immunol* 2004; 173: 5863–5871.
- 69- Webster GJ, Reignat S, Brown D. Longitudinal analysis of CD8+ T cells specific for structural and nonstructural hepatitis B virus proteins in patients with chronic hepatitis B: implications for immunotherapy. *J Virol*. 2004; 78: 5707–5719.
- 70- Thimme R, Wieland S, Steiger C, Ghayeb J, Reimann KA, Purcell RH et al. CD8(+) T cells mediate viral clearance and disease pathogenesis during acute hepatitis B virus infection. *J Virol* 2003; 77: 68–76.
- 71- Biermer M, Puro R, Schneider RJ. Tumor necrosis factor alpha inhibition of hepatitis B virus replication involves disruption of capsid integrity through activation of NFkappaB. *J Virol* 2003; 77: 4033–4042.

- 72- Guidotti LG, Morris A, Mendez H, Koch R, Silverman RH, Williams BR et al. Interferonregulated pathways that control hepatitis B virus replication in transgenic mice. *J Virol* 2002; 76: 2617–2621.
- 73- Maini M, Boni C, Lee C, Larrubia J, Reignat S, Ogg G et al. The role of virus-specificCD8(+) cells in liver damage and viral control during persistent hepatitis B virus infection. *J Exp Med* 2000; 191: 1269.
- 74- Sprengers D, Molen RG, Kusters JG, Man RA, Niesters HM, Schalm SW et al. Analysis of intrahepatic HBV-specific cytotoxic T-cells during and after acute HBV infection in humans. *J Hepatol* 2006; 45: 182–189.
- 75- Thursz RM, Thomas CH. Pathogenesis of chronic hepatitis B. In: Thomas H, Lemon S, Zuckerman A (Eds). *Viral hepatitis*. 3th Ed. Massachusetts: Blackwell Publishing. 2005: 308-322.
- 76- Rossol S, Marinos G, Carucci P, et. al. Interleukin-12 induction of Th1 cytokines is important for viral clearance in chronic hepatitis B. *J Clin Invest*, 1997; 99: 3025-3033.
- 77- Szkaradkiewicz A, Jopek A, Wysocki J, Grzymislowski M, Malecka I, Wozniak A. HBcAg-specific cytokine production by CD4 T lymphocytes of children with acute and chronic hepatitis B. *Virus Res* 2003; 97: 127-133.
- 78- Maruyama, T., A. McLachlan, S. Iino, K. Koike, K. Kurokawa, and D.R. Milich. 1993. The serology of chronic hepatitis B infection revisited. *J. Clin. Invest.* 91: 2586–2595
- 79- Milich DR. Pathobiology of acute and chronic hepatitis B virus infection: An introduction. *J Viral Hepat*, 1994; 4 (Suppl 2): 25-30.
- 80- Jiang R, Feng X, Guo Y, Lu Q, Hou J, Luo K et al. T Helper cells in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Chin Med J* 2002; 115: 422-424.
- 81- Ji W, Wang HF, Feng CQ. Activation-induced cell death in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from patients with chronic hepatitis B may be related to abnormal production of interleukin 12 and 10. *J Viral Hepat* 2001; 8: 30–33.
- 82- Naumov NV, Rossol S. Studies of interleukin-12 in chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 1997; 4 Suppl 2: 87–91.

- 83-Guidotti LG, Ishikawa T, Hobbs MV, Matzke B, Schreiber R, Chisari FV. Intracellular inactivation of the hepatitis B virus by cytotoxic T lymphocytes. *Immunity* 1996; 4:25-36
- 84- Cavanaugh VJ, Guidotti LG, Chisari FV. Interleukin-12 inhibits hepatitis B virus replication in transgenic mice. *J Virol* 71:3236-3243, 1997
- 85-Akcam FZ, Tigli A, Kaya O, Ciris M, Vural H. Cytokine levels and histopathology in chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *J Interferon Cytokine Res.* 2012 Dec; 32(12):570-4.
- 86- Lee M, Lee SK, Son M, Cho SW, Park S, Kim HI. Expression of Th1 and Th2 type cytokines responding to HBsAg and HBxAg in Chronic Hepatitis B patient. *J Korean Med Sci* 1999;14: 175-81.
- 87-Dimitropoulou D, Karakantza M, Theodorou GL, Leonidou L, Assimakopoulos SF, Mouzaki A, Gogos CA. Serum cytokine profile in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic active hepatitis B and inactive hepatitis B virus carriers. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2013 Feb 15;4(1):24-7.
- 88-Kocabas CN. Do hepatitis B virus carriers develop atopic diseases? *Allergy* 2001; 56; 1100-1101.
- 89- Johansson, S.G.O., Hourihane, J.O.B., Bousquet, J., Brujinzeel-Koomen, C., Dreborg, S., Haahtela, T., Kowalski, M.L., Mygind, N., Ring, J., van Cauwenberge, P., van Hage-Hamsten, M., Wüthrich, B.. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001,56:813-824.
- 90- Haahtela, T. Skin tests used for epidemiological studies. *Allergy* 1993;48 (suppl): 76-80.
- 91- Vidal C., Gude F., Boquete O., Fernández-Merino M.C., Meijide L.M., Rey J., Lojo S., González-Quintela A. Evaluation of the Phadiato test in the diagnosis of allergic sensitization in a general adult population. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005; Vol. 15(2): 124-130
- 92- Tschopp, J.M., Sistek, D., Schindler, C., Leuenberger, P., Perruchoud, A.P., Wüthrich, B., Brutsche, M., Zellweger, J.P., Karrer, W., Brandli, O. Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic



markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPALDIA Study (Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults). *Allergy* 1998;53:608-613.

93-Eriksson NE. Allergy screening with Phadiatop and CAP Phadiatop in combination with a questionnaire in adults with asthma and rhinitis. *Allergy*. 1990 May; 45(4): 285-92.

94-. Matricardi, P.M., Nisini, R., Pizzolo, J.G., D'Amelio, R. The use of Phadiatop in mass-screening programmes of inhalant allergies: advantages and limitations. *Clin Exp Allergy* 1990;20:151-155.

95-Garcia-Marcos L, Sanchez-Solis M, Martinez-Torres AE, Lucas Moreno JM, Hernando Sastre V. Phadiatop compared to skin-prick test as a tool for diagnosing atopy in epidemiological studies in schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol* 2007 May; 18(3);240-4.

96- Cakir M, Karakaş T, Orhan F, Okten A, Gedik Y; Atopy in children with chronic hepatitis B virus infection. *Acta Paediatrica* volume 96, Issue 9, pages 1343–1346, September 2007

97-Koh YI, Choi IS, Park CH, Ahn JS, Ji SG. The inverse association between the presence of antibody to hepatitis B surface antigen and atopy in young adults. *Korean J Intern Med* 2005; 20;210-6

98-Zhang NN, Tao ZZ, Chen SM, Xiao BK, Chen Z, Xu Y, Deng YQ. [Investigation of skin prick test on 2707 patients with allergic rhinitis in Wuhan area]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2012 Aug;47(8):680-2

99-Yang Y, Zhao Y, Wang CS, Wang XD, Zhang L. [Prevalence of sensitization to aeroallergens in 10 030 patients with allergic rhinitis]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2011 Nov;46(11):914-20.

100-Liu J, Zhou Y, Wan J, Liu Z. [Aeroallergen spectrum of patients with allergic rhinitis in Enshi area]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2011 Jul;25(14):649-51, 655.

101-Soares FA, Segundo GR, Alves R, Ynoue LH, Resende RO, Sopelete MC, Silva DA, Sung SS, Taketomi EA. [Indoor allergen sensitization profile in

allergic patients of the allergy clinic in the University Hospital in Uberlândia, Brazil]. *Rev Assoc Med Bras.* 2007 Jan-Feb;53(1):25-8.

102- Levo Y, Shalit M. Serum IgE levels in patients with liver disease. *Ann Allergy* 1981;47:456-9.

103-Gutiérrez D, Guardia P, Delgado J, Gutiérrez J, Monteseirin FJ, de la Calle A, Lobatón P, Senra A, Conde J. Increased serum IgE in acute type A, B and delta hepatitis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 1997 Mar-Apr;7(2):119-21.

104-Köse S, Senger S.S, Yalcin A.D, Cavdar G. Atalay S, and Ersan G, Evaluating Total Serum IgE Levels in Patients with Chronic Hepatitis B and C 473, *World Allergy Organ J.* 2012 February; 5(Suppl 2): S167.

105-He D, Yan G, Wang Y. Serum levels of interleukin-12 in various clinical states with hepatitis B virus infection. *Cell Immunol.* 2012;272(2):162-5.

106-Jia Feng Wu, Tzee Chung Wu, Chien Hung Chen, Yen Hsuan Ni, Huey Ling Chen, Hong Yuan Hsu, Mei Hwei, Chang Serum Levels of Interleukin-10 and Interleukin-12 Predict Early, Spontaneous Hepatitis B Virus e Antigen Seroconversion *Gastroenterology* Volume 138, Issue 1, Pages 165- 172.e3, January 2010

107-Milich DR.Sallberg M.,Maruyama T. The humoral Immune response in acute and chronic hepatitis B virus infection *Springer Semin Immunopathol* 1995;17:149-66

108-Ferrari C, Missale G, Boni C, Urbani S, Immunopathogenesis of hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39;S36-42

109- Matricardi PM. Rosmini F, Panetta V, Ferrigno L, Bonini S. Hay Fever and asthma in relation to makers of infection in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:381-7.

110- Kocabaş E, Yapıcıoğlu H, Yıldızdaş D, Kendirli S.G, Burgut R, The prevalence of atopy in children with antibodies against hepatitis A virus and hepatitis B virus. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2006; 48: 189-196

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- ACE:** Anjiotensin converting enzim
- ALT:** Alanin aminotranferaz
- APC:** Antijen sunan hücre
- AP-1:** Transkripsiyon faktör aktivatör protein-1
- AST:** Aspartat aminotransferaz
- CTL:** Sitotoksik T lenfosit
- CTLA-4:** Sitotoksik T lenfosit antijen-4
- DC:** Dentritik hücre
- DM:** Diabetes Mellitus
- HBcAg:** Hepatit B kor antijenini
- HBe Ag:** Hepatit B zarf antijeni
- HBs Ag:** Hepatit B yüzey antijeni
- HBV:** Hepatit B virüsü
- HLA:** Human lökosit antijen
- ICOS:** Inducible co-stimulator
- IgE:** İmmünglobülin E
- IL:** İnterlökin
- IL-4R:** IL-4 reseptörü
- IL-12R $\beta$ -2 (IL-12Rbeta2):** IL-12 reseptörü
- IFN:** İnterferon
- MCP-1:** Monosit kemoatraktan protein-1

**MHC:** Major-histokompatibilite-kompleksi

**MIP-1 $\alpha$ :** Makrofaj inflamatuvar protein-1-alfa

**mRNA:** Mitokondrial Ribonükleik asit

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

**NK:** Doğal öldürücü

**NKT:** Doğal öldürücü T

**SAP:** Sinyal ilişkili protein

**SLAM:** Sinyal lenfosit aktivasyonu molekülü

**STAT-6:** Signal transducer and activator of transcription-6

**T<sub>c</sub>:** T sitotoksik hücre

**T<sub>CM</sub>:** Central memory cells

**TCR:** T hücre reseptörü

**T<sub>EM</sub>:** Effector memory cells

**Th:** T helper hücre

**TNF- $\alpha$  :** Tümör nekroze edici faktör

---

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Çalışma kapsamındaki grupların serolojik özellikleri	21
Tablo 2: Prick testte kullanılan antijenik ekstraktlar	22
Tablo 3: Çalışma ve kontrol grubunda bulunan deneklerin serum total IgE ortalamaları ile Phadiatop ve Prick test frekanslarının çalışma grubunu oluşturan kohortlara göre dağılımı	25
Tablo 4: Çalışma grubu ve kohortların kontrol grubuyla ve kohortların kendi aralarında yapılan karşılaştırmalara ait “p” değerlerinin sonuçları	26
Tablo 5: Phadiatop ve atopi sonuçları	26

## ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekil 1: APC ile CD4 T hücre arasındaki etkileşim	9
Şekil 2: Naif CD4 T hücre farklılaşması	13
Şekil 3: Kr. HBV enfeksiyonunda immün yanıt	17
Şekil 4: CD8 T hücrelerinin hepatositler üzerindeki çift yönlü etkisi	19