

T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK AKTİF HEPATİT B VE KRONİK AKTİF HEPATİT C ‘Lİ
HASTALARDA
AKTİVİTE İNDEKSİ İLE SERUMDAKİ TÜMÖR NEKROTİZAN FAKTÖR ALFA
SEVİYESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Yılmaz BİLGİÇ

TEZ YÖNETİCİSİ

PROF.DR. NİHAT OKÇU

UZMANLIK TEZİ

ERZURUM-2007

İÇİNDEKİLER

Konu	Sayfa No
İçindekiler	i
1. ÖZET	ii
2. SUMMARY	iii
3. GİRİŞ VE AMAÇ	1
4. GENEL BİLGİLER	3
4.1. Kronik hepatit B	3
4.2. Kronik hepatit C	13
4.3. Tümör Nekrotizan Faktör Alfa	20
4.4. Hepatik Aktivite İndeksi	22
5. MATERYAL VE METOD	23
6. BULGULAR	26
7. TARTIŞMA VE SONUÇ	31
8. KAYNAKLAR	42

1. ÖZET

KRONİK AKTİF HEPATİT B VE KRONİK AKTİF HEPATİT C ‘Lİ HASTALARDA AKTİVİTE İNDEKSİ İLE SERUMDAKİ TÜMÖR NEKROTİZAN FAKTÖR ALFA SEVİYESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Bu çalışmada kronik aktif hepatit B ve C enfeksiyonlu hastalarda, karaciğer biopsisinde iltihabi aktivite indeksi ile aynı hastaların serumlarındaki Tümör nekrotizan faktör alfa seviyesi arasında ilişki olup-olmadığını araştırdık.

Çalışma, 30 kronik aktif hepatit B’li, 25 kronik aktif hepatit C’li ve 25 sağlıklı kontrol grubuyla yapıldı. Karaciğer biopsisi yapılan hepatitli hastalardan serum örnekleri toplandı. Kontrol grubundakilerin karaciğer fonksiyon testleri normal ve viral paneli negatif idi. TNF-alfa, ELİSA yöntemiyle çalışıldı. Biopsinin değerlendirilmesinde Knodell hepatik aktivite indeksi kullanıldı.

Kronik aktif hepatit B ve C’li hastalarda, TNF-alfa düzeyi kontrol grubundan yüksek bulundu. Kronik aktif hepatiti B ve C’li hastalarda Hepatik Aktivite İndeksi ile TNF-alfa düzeyleri karşılaştırıldı, kronik aktif hepatit B li hastalarda HAI ile TNF-alfa seviyesi arasında doğru ilişki bulunurken kronik aktif hepatit C li hastalarda HAI ile TNF-alfa seviyesi arasında ilişki bulunmadı.

Bu çalışmanın sonucunda kronik aktif hepatit B enfeksiyonunda HAI arttıkça serum TNF-alfa seviyesinde buna paralel olarak arttığı gösterildi. Ancak bu ilişki kronik aktif hepatit C enfeksiyonunda saptanmadı.

2. SUMMARY

THE RELATIONSHIP BETWEEN ACTIVITY INDEX AND SERUM TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA LEVELS IN PATIENTS WITH CHRONIC ACTIVE HEPATITIS B AND CHRONIC ACTIVE HEPATITIS C

In our study, we investigate presence of a relationship between serum TNF- α levels and hepatic activity in liver biopsies of chronic hepatitis B and C patients.

The study was done with 30 chronic hepatitis B patients, 25 chronic hepatitis C patients and 25 healthy control group. Serum samples collected from patients that undergone biopsy and healthy control group. Control group was seronegative for hepatitis and has normal liver function tests. TNF- α levels studied with ELISA. Knodell's hepatic activity index used in evaluation of liver biopsies.

Higher serum TNF- α levels were found in chronic hepatitis B and C patients than control group. HAI and TNF- α compared in chronic hepatitis B and C patients. Although we found a relationship between HAI and TNF- α levels in chronic hepatitis B patients we were not able to show a true relationship in chronic hepatitis C patients.

Cytokines have important role during progression of chronic hepatitis B and C infections. There is a relationship between hepatic activity index and TNF- α levels in chronic hepatitis B infection.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Aktif Hepatit C; kronik karaciğer hastalıklarının önemli nedenlerinden birisidir. Dünya nüfusunun % 3 ün kronik aktif hepatit C ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Kronik aktif hepatit C, siroz ve hepatosellüler karsinomanın en önemli nedenidir. HCV, direkt sitopatik bir virüs değildir, karaciğerdeki hasar başlıca tip 1 T helper hücrelerinin rol aldığı immün –aracılıklı mekanizma ile ilişkilidir. Akut hepatit C li olgularının % 15 inde iyileşme olurken, % 85 inde kronikleşme olmaktadır.

Kronik aktif hepatit B; dünya genelinde 300 milyon hepatit B taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir. HBV, hepadna virüs ailesindedir. HBV ile ilişkili karaciğer hastalıklarının patogeneğinde çoğunlukla immün-aracılıklı mekanizma vardır, ayrıca direkt sitopatik etki ile de karaciğer hasarı yapabilir. Başlıca sitopatik T lenfositleri aracılığıyla hepatositlerde hasar meydana gelir.

Tümör nekrotizan faktör alfa; monosit/makrofajlar, mast hücreleri, bazofiller, euzonofiller, B ve hücreleri, fibroblastlar tarafından sentezlenirler ve eritrositler hariç tüm hücrelerde reseptörleri vardır. Reseptörüne bağlandıktan sonra ateş, anoreksi, şok, kapiller sızma sendromuna neden olur, lökosit sitotoksitesini artırır, akut faz proteinini, proinflamatuvar sitokin yapımını artırır.

Karaciğer hücre hasarında, kronik hepatitli hastalarda, karaciğerdeki makrofajlar, inflamatuvar hücreler ve hasarlanmış hepatositler tarafından TNF alfa sekrete edilir ve hepatositlerin apoptozisinde rol oynar.

Kronik aktif hepatit C li hastalarda inflamasyonu yansıtan hepatik aktivite indeksi ile tümör nekrotizan faktör seviyesi arasında korelasyon olduğunu, İFN- α ve kombinasyon tedavisi alanlarda(IFN- α -Ribavirin) tedaviye yanıt veren hastalarda, TNF α seviyesinin düştüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur.

Karaciğerdeki inflamatuvar hasarın derecesini belirlemede çeşitli scar sistemleri uygulanmaktadır. Günümüzde Knodell ve arkadaşlarının belirlediği histolojik aktivite indeksine(HAI) skoru hala yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bu çalışmada amaç, kronik aktif hepatit B ve kronik aktif hepatit C li hastalarda, iltihabi aktivite indeksi ile tümör nekrotizan faktör arasında ilişki kurularak, tümör nekrotizan faktörün hepatitli hastalarda prognoz, hastalığın aktivitesi ve tedaviye yanıtıyla ilişkisinin olup olmadığını belirlemektir. Eğer HAI ile TNF-alfa arasında doğru bir ilişki ortaya konulursa serum TNF-alfa seviyesi invaziv bir işlem olan karaciğer biopsisine bir alternatif olarak klinik pratikte kendine yer bulabilir.

4.GENEL BİLGİLER

4.1. KRONİK HEPATİT B

EPİDEMİYOLOJİ

Kronik hepatit B ve C, kronik karaciğer hastalıklarının dünyadaki en yaygın nedenleridir(1). Hepatit B virüsü 1966 da ortaya konulmuş olup ve bugün dünyada 350 milyondan fazla insan bu virüsle infektidir(2). Kronik hepatit taşıyıcılarının yaklaşık % 75'i Batı Pasifik ve Asya'da yaşamaktadır(3). Hepatit B virüs infeksiyonu halen ülkemizde ve dünyada yaygın olarak görülmekte olup kronikleşen viral hastalıkların başında gelmektedir. Hepatit B virüs infeksiyonu yüksek morbidite ve mortaliteye neden olması açısından halen ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir(4–6). Türkiye'de HbsAg prevalansı % 4–10, anti-HBs prevalansı % 20,6–52,3 arasında değişen oranlarda bulunmuş olup, ülkemiz orta endemik ülkeler grubuna girmektedir(5–8). Hepatit B virüsü, kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomaya neden olmaktadır ve yılda 1 milyon insan hepatit B ile ilişkili hastalıklardan ölmektedir. Virüs, 1966 yılında Avusturyalı Aborjinlerin serumlarında HbsAg immün difüzyon presipitin yöntemiyle gösterildi. HbsAg ye karşı ilk antikor Hemofili hastasında gösterildi(2–3).

Ülkemizde yaklaşık 3–4 milyon insanın hepatit B virüsünü taşıdığı tahmin edilmektedir. Her yıl dünyada yaklaşık 1–2 milyon kişi HBV enfeksiyonuna bağlı komplikasyonlar nedeniyle hayatını kaybetmektedir(9).

Hepatit B virüs infeksiyonun yayılmasında ve bulaşmasında en büyük etken hepatit B taşıyıcılarıdır(10–11). Hepatit B infeksiyonlu hastaların % 20–30 unda herhangi bir risk faktörü bulunamamıştır. Hepatit B virüsü, serumda büyük miktarlarda (her mililitrede 10^8 ila 10^{10}) saptanabildiğinden, tükürük, semen, servikal sekresyon ve lökositlerde saptanması da şaşırtıcı değildir. Hava yoluyla, içme sularıyla ve böceklerle infeksiyonun geçişi rapor edilmemiştir(12).

Dünyada kronik hepatit B infeksiyonu prevalansı düşük, orta ve yüksek olarak kategorize edilmiştir.

1. Yüksek Endemi:

Hepatit B taşıyıcılığının % 8 den fazla olduğu bölgelerdir. Bu bölgeler Güney Doğu Asya, Çin, Sahra altı Afrika ve Amazon bölgeleridir. Bu bölgelerde toplumun % 70-95'inde serolojik olarak hepatit B infeksiyonu, ya mevcuttur ya da geçirilmiştir. İnfekte kişilerin büyük çoğunluğunu infant ve çocuklar teşkil etmektedir. Çocukluk dönemindeki infeksiyonların çoğu asemptomatiktir ve bu dönemde hepatit B ile ilgili akut infeksiyon belirtileri siliktir, fakat erişkinlerde kronik karaciğer hastalığı ve karaciğer kanseri oranı yüksektir(13)

2. Orta Endemi:

Kronik taşıyıcılık oranı % 2-7 arasındadır ve toplumun % 10-60 inde serolojik olarak hepatit B infeksiyonu ya mevcuttur ya da geçirilmiştir. Bu bölgeler; Güney Avrupa, Kuzey Avrupa'nın bir kısmı, Orta Doğu, Japonya ve Güney Amerika'nın bir kısmıdır. Erişkin ve adolesanlarda Hepatit B virüsü ile ilişkili akut infeksiyon bu bölgelerde yaygındır, ayrıca çocuk ve infantlarda infeksiyonun kronikleşme oranı yüksektir(14).

3. Düşük Endemi:

Kronik taşıyıcılık oranı % 0,5-2 arasındadır ve toplumun % 5-7 sinde serolojik olarak hepatit B infeksiyonu ya mevcuttur ya da geçirilmiştir. Bu bölgeler Kuzey ve Batı Avrupa, Avustralya ve Kuzey Amerika gibi gelişmiş ülkelerdir(15).

VİROLOJİK ÖZELLİKLER

DNA genomuna sahip, hepadnavirus ailesine mensup, çift kılıflı, küçük bir virustur. Woodchuck hepatit, duck(ördek) hepatit ve birçok avian ve mammalian varyantlarda hepadnavirüs ailesi içindedir. Tüm hepadnavirüsler hepatotropizm gösterir ve konakçısındaki

yaşam sirkülasyonları benzerdir (16–18). Hepatit B virüsü, Hepadnaviridae ailesinden orthohepadnavirüs genusundandır. Bu virüs küçük sirküler DNA genomuna sahiptir,(3,2 kb uzunluğundadır), çift zincirli, karaciğerde replike olup ve hepatik disfonksiyona sebep olur. HBsAg virüsün yüzeyinde bulunmaktadır ve dolaşımında 22 nm sferik ve tubuler partikül şeklinde bulunmaktadır. HBsAg, virüs alındıktan 30 ila 60 gün sonra serumda saptanabilmektedir ve değişik dönemlerde sebat etmektedir. Hepatit B virüsü, en küçük DNA virüsü olarak bilinmektedir. Genomu 3,2 kd ağırlığındadır, genom, çift zincirli, sirküler şekilde düzenlenmiştir. Eksi DNA zinciri daima dairesel biçimdedir ve hem yapısal proteinleri (pre-S, yüzey ve core) hem de replikatif proteinleri (polimeraz ve X protein) kodlayan overlapping genleri içermektedir. Artı DNA zinciri kısadır ve değişik boyuttadır. Hepatit B virüsünün, transkripsiyon ve translasyonunda 4 mRNA transkript tanımlanmıştır(19). Hepatit B virüsünün, DNA'sı Overlapping Open Reading Frame (ORFs) denilen 4 geni içermektedir. Bunlar (ORFs) polimeraz protein (Pol gen), core antijen ve e antijen (c gen), büyük, orta ve küçük antijen protein (S gen) ve X proteini (X gen) içermektedir. Hepatit B core antijen (HBcAg) nükleokapsitteki viral DNA dan üretilen peptiddir(20). HBcAg den türeyen peptidler hepatosit yüzeyinde bulunurken, bu peptidler, hücrel immun yanıtı indükleyerek infekte hücrelerin öldürülmesinde önemli role sahiptir. HBeAg, core geninden üretilen peptiddir, modifiye edildikten sonra dolaşıma verilmektedir, aktif viral replikasyonun markıdır(21). HBeAg, birkaç istisna durum dışında, dolaşımında HBV DNA pozitifliği ile birlikte dir. DNA polimerazı, uzun P geni kodlamaktadır, bu işlemi reverse transkriptaz fonksiyonu ile yapar, bu fonksiyon için RNA nın aracılığı gereklidir. X geni iki protein üretmektedir, bunlar viral replikasyona yardım eden transkripsiyonel transaktivatörlerdir. Bu proteinler hepatosellüler karsinoma gelişiminde rol oynayabilir. Bunlara ilaveten hepatit B virüsü genomu içinde çok sayıda başka öğelerde tanımlanmıştır. Serumdaki HBV DNA'nın varlığı aktif viral replikasyonun en iyi belirtecidir. HBV DNA, hibriditasyon metodu veya daha sensitif polimerase–chain-reaction (PCR) tekniği ile saptanmaktadır. HBV DNA'nın kantitatif tayini tedaviye yanıtın tahmin edilmesinde yararlıdır. HBsAg'ye karşı antikor, yüzey antijenine yanıt olarak üretilir, koruyucu immüniteye sahiptir. Antikor, akut hepatit B infeksiyonunun iyileşmesinden sonra veya hepatit B virüsü aşısı ile immünize edilenlerde saptanmaktadır, fakat infeksiyonların tamamı iyileşmez. HBcAg'ye karşı antikor hepatiti B virüsüyle

karşılaşan hemen hemen tüm hastalarda saptanmaktadır, bu antikor, koruyucu değildir, kronik infeksiyon ile aktif infeksiyon ayırımında kullanılmaz. Kalıcı hepatit B virüs infeksiyonunda HBcAg'ye karşı antikor pozitifdir, aynı zamanda iyileşmiş hepatit B virüs infeksiyonunda da pozitifdir. HBcAg antikorunun İg M tipi akut infeksiyon ile ilişkilidir, bu antikor bundan dolayı akut infeksiyon ile kronik infeksiyon ayırımında kullanılır. İg M antikorunu akut infeksiyondan 4 ila 7 ay içinde kaybolur. İg M antikorunu kronik infeksiyonun ilk dönemlerinde pozitif olabilir, bu antikorun varlığı akut infeksiyonun tam markını değildir(22). HBeAg ye karşı gelişen antikor, antijene karşı geliştikten sonra yok olabilir ve bu antikorun varlığı virüsün daha fazla replike olduğunu gösterir.

PATOGENEZ

İMMÜNOPATOGENEZ

Hepatit B virüsüne karşı konakçının immün yanıtı karaciğerde hasara neden olmaktadır. Hücresel immün yanıt iki yolla olmaktadır.

I. HLA class I CD8+CTL kontrolündeki yol:

Bu yoldaki hücresel immün yanıtta, Hepatit B virüsünün küçük proteinleri (özellikle HBcAg) CD 8'e sunulmak için hepatosit içinde belirli süreçlerden geçirilir, bu süreçlerden sonra oluşan süreç hepatosit yüzey membranına getirilir, hepatosit yüzey membranındaki bu süreçler direkt olarak CD 8 sitotoksik T lenfositler ile birleşir ve infekte hücrenin ölümüne neden olur(23). Hepatit B virüs proteinlerinin residü peptidlerini düzenlemek sınırlı olduğundan, class I deki bağlanma oluğunda değişiklik yapılarak, bu residü peptidlerin bağlanmaları sağlanabilir. Günümüzde Major-Histokompatibilite-Kompleks (MHC)'deki bağlanma alanları polimorfik natürde olması bunu desteklemektedir ve bu immüno-dominant Hepatit B virüs peptidlerinin çok çeşitli bağlanma afinitesi olduğundan akut Hepatit B virüs infeksiyonu sonrasında, virüse karşı gelişen immün yanıtın şeklini belirler(24)

II. HLA class II CD4 + Helper T-cell kontrolündeki yol:

Hepatosit dışındaki viral proteinlerin peptid parçacıkları karaciğere özgü olmayan antijen sunan hücreler (özellikle makrofajlar) tarafından hücre içine alınır. Bu antijen sunan hücrelerin sitoplâzmasında yine benzer şekilde süreçler oluşturulur ve bu süreçler hücre membranına getirilir. Bu süreçler CD4 T hücreleri ile birleşir, bu birleşim, T hücre çoğalmasını, T hücreleri tarafından sitokin (bu sitokinler hepatositlerde hasara ve antijen sunan hücrenin ölümüne neden olur.) salgılanmasını ve B hücrelerinin uyarılmasını tetikler(12).

Bu farklı immün yanıtlar sonrasında virüs başarılı şekilde temizlenir, virüsün başarılı şekilde temizlenebilmesi için, konakta, Major-Histokompatibilite-Kompleks molekülü, spesifik T- hücrelerine antijen sununu ve T-hücreleri arasındaki uyuma (yani konakta hiçbir immünyetmezlik durumunun olmamasına) bağlıdır. Eğer bu tanınmada ve aktive olmada yetmezlik olursa, infekte tüm hücreler parçalanır, viral replikasyon ürünleri açığa çıkar ve HBsAg'ye karşı oluşan antikor hepatositlerin yeniden infekte olmasını önleyemediğinden, başka hepatositler infekte olur. Yani, yeterli immün yanıt olmazsa enfeksiyon devam eder(12). Sitotoksik T lenfositler, viral replikasyonu direkt olarak inhibe ederek, infekte hepatositleri öldürmeden HBV'ünü inaktive ederler(25).

KLİNİK ÖZELLİKLER

Hepatit B virüsünün inkübasyon periyodu 45 ila 180 gün arasındadır. Hastalığın klinik özelliği oldukça değişkendir. Sarılık 5 yaş altı çocukların %10'undan daha azında görülür, ancak, genç ve erişkinlerin % 50'sinde sarılık görülür. Akut enfeksiyonun spesifik klinik belirtileri yoktur. Hasta başvurduğunda diğer akut viral hepatitlerle ayırımı yapılamaz(26). Semptomlar anoreksi, bulantı-kusma, grip-benzeri şikâyetler, yorgunluk ve halsizliktir. Fizik muayene bulguları minimal nonspesifik ile sarılık ve hepatomegali (sıklıkla hassas) gibi değişen fizik muayene bulguları arasındadır ve ekstrahepatik bulgular vaskülit, immün kompleks nefriti, artirit, serum hastalığı benzeri hastalık ve poliarteriyozis

nodoza immün karmaşık fenomenini yansıtır(27). Akut hepatit B infeksiyonlu hastaların büyük çoğunluğu tam olarak iyileşir, erişkinlerin sadece % 5'inde kronik infeksiyon gelişir, kronik infeksiyonlu hastaların büyük çoğunluğu da asemptomatiktir. Kronik hepatit B infeksiyonlu erişkinlerin % 10-20'sinde hastalık ilerleyerek siroz veya karaciğer kanseri gelişir(28) Uzun yıllar inaktif hepatit B taşıyıcısı olarak kalırlar, çok az bir kısmında serokonversiyon gelişir. Her yıl % 1 -2 oranında anti-HBs serokonversiyonu gözlenir. 4 yaş altındaki infant ve yeni doğanlar, akut hepatit B infeksiyonu geçirirlerse bu grup hastalarda %90'a kadar kronikleşme olur. Akut hepatit B infeksiyonu sonrasında fulminan karaciğer yetmezliği nedeniyle ölüm oranı ABD'de % 0,2 oranındadır. Akut hepatit B infeksiyonunun nasıl sonuçlanacağını, hepatit B virüsüne karşı gelişen konakçının immün yanıtı belirlemektedir. Hepatit B virüsü ile infekte hepatositlere konakçının immün yanıtı sonucu hepatositlerde nekroz gelişir ki bu durum viral replikasyon esnasında gelişir. Hepatosit yüzey membranındaki HBcAg'ye karşı, konakçının sitotoksik T hücreleri immünolojik olarak aktifleşir(26).

Kronik hepatit B infeksiyonu, HBsAg'nin serumda en az 6 ay süre pozitif olması veya HBsAg'nin pozitif olup anti-HBc İg M'nin negatif olması olarak tanımlanmıştır(29).

Kronik infeksiyon gelişme riski yaş ile ters ilişkilidir, infant ve yenidoğan döneminde % 90'a kadar kronikleşme olmaktadır(29). 1 ila 5 yaş arasında kronik infeksiyon gelişme riski % 25 -50 arasındadır, erişkin ve gençlerde kronikleşme oranı % 6 -10 arasındadır (30). Kronik hepatit B infeksiyonlu kişilerde siroz ve primer hepatosellüler karsinom gelişme riski önemli ölçüde artmıştır. Bu hastalıkların gelişme riski, kronik infeksiyonunu taşıyan hastaların yaş dağılımına bağlı olarak değişiklik gösterir. Şöyleki, erişkin ve genç kronik hepatit B infeksiyonlu hastalarda siroz veya hepatosellüler karsinom gelişme oranı %15 iken çocuk ve bebeklerde bu oran % 25' dir (31) Kronik hepatit B nin iyileşmesi ile hepatosellüler karsinoma riski azalmıştır (32). Konakçıda HIV, diabet ve böbrek yetmezliği gibi başka kronik hastalığının olması hepatitin kronikleşme riskini artırmaktadır(29).

TANI

Kronik viral hepatitli hastaların yarısına yakınında tanı tesadüfen saptanan bir karaciğer enzim yüksekliğinin araştırılması esnasında konulmaktadır(33). Ancak karaciğer enzim yüksekliği saptananların yaklaşık % 5'inde nihai tanı kronik viral hepatitlerdir, yarısından fazlasında neden karaciğer yağlanmasıdır. Serum ALT, AST ve GGT gibi karaciğer enzimleri yüksek bulunanların tetkikleri arasında mutlaka HBsAg, anti-HBs, anti-HBc ve anti-HCV serolojik işaretleyicileri bakılmalıdır. Unutulmamalıdır ki, kronik viral hepatitli hastaların en az 1/3'ünde ALT normal, 1/3'ünde ALT yüksek ve 1/3'ünde dalgalanma gösterir. Kadınlarda serum ALT ve GGT düzeylerinin üst sınırları erkeklere göre düşüktür(34).

<u>TANIMLAR</u>	<u>TANI KRİTERLERİ</u>
<p>I. Kronik Hepatit B</p> <p>(Kalıcı HBV enfeksiyonunun karaciğerde neden olduğu kronik nekroinflamatuvar hastalık)</p> <p>Kronik Hepatit B iki ana tip serolojik profil gösterir.</p> <p>a) HBeAg-pozitif kronik hepatit B</p> <p>b) HBeAg-negatif kronik hepatit B</p>	<p>1. HBsAg pozitifliği >6 ay</p> <p>2. Serum HBV DNA > 10⁵ kopya/ml</p> <p>3. Kalıcı veya dalgalı ALT/AST yüksekliği</p> <p>4. Karaciğer biopsisinde kronik hepatitin gösterilmesi (Nekroinflamatuvar aktivite >4)*</p> <p>* biopsi isteğe bağlıdır</p> <p>HBeAg pozitif, anti-HBe negatif</p> <p>HBeAg negatif, anti-HBe pozitif (Bu grup hastaların çoğu precore veya core mutasyonuna sahiptir.)</p>
<p>II. İnaktif Hepatit B taşıyıcısı</p> <p>(Kalıcı HBV enfeksiyonunun karaciğerde önemli nekroinflamatuvar hastalığı yoktur.)</p>	<p>1. HBsAg pozitifliği > 6 ay</p> <p>2. Serum HBV DNA < 10⁵ copies/ml</p> <p>3. Sürekli normal ALT/AST düzeyi</p> <p>4. HbeAg negatif, anti-HBe pozitif</p> <p>5. Karaciğer biopsisinde nekroinflamatuvar aktivitenin düşük olması (Nekroinflamatuvar skor <4)*biopsi isteğe bağlıdır.</p>
<p>III. İyileşmiş hepatit B</p> <p>(Önceki HBV enfeksiyonuna ait aktif virolojik, biyokimyasal ve histolojik kanıtların kaybolmasıdır.)</p>	<p>1. Daha önce akut ve kronik hepatit B hikayesinin bilinmesi veya anti-HBc +/- anti-HBs pozitifliği</p> <p>2. HbsAg negatif</p> <p>3. Normal ALT seviyesi</p>

4. Serum HBV DNA nın negatif olması*
(*PCR metodu ile çok düşük seviyelerde hesaplanabilir.)

TABLO 1 (35) HBV İNFEKSİYONUNDA KULLANILAN TANIMLAR VE TANI KRİTERLERİ

10

Kronik hepatit B infeksiyonunun başlangıcında, hasta serumunda HBsAg ve HBeAg pozitifliğinin yanısıra HBV DNA seviyeleri yüksek olmalıdır. Erişkinlerdeki kronik hepatitin erken fazında sıklıkla hastalığın aktivite markırı yüksek ALT seviyesi iken, perinatal hastalardaki kronik hepatitte serum ALT seviyeleri genellikle normaldir. HBeAg serokonversiyonu önceleri HBeAg pozitif ve anti-HBe negatif iken spontan olarak veya tedavi ile HBeAg'nin negatif ve anti-HBe pozitif olmasıdır. Bu dönemde önceleri ALT seviyeleri yüksek iken ALT seviyeleri normale gelir ve HBV DNA seviyesi ml'de 10^5 copy den düşüktür. HBeAg serokonversiyonuna sahip kronik hepatit B li hastalar, ileride serum HBV DNA seviyeleri düşerek, hepatitin klinik belirtileri kaybolarak, inaktif kronik hepatit B taşıyıcısına dönüşür. Bazı hastalarda da HBsAg negatifleşir bu durum da HBV infeksiyonunun resolüsyonu olarak tanımlanır. HBeAg serokonversiyonu geçirmiş hastaların bir kısmında tekrar HBV DNA seviyeleri yükselir ve serum ALT seviyeleri dalgalı veya kalıcı yüksek olabilir. Bu hastalarda core ve precore bölgelerde mutasyonlar nedeniyle HBeAg üretilemez, hepatit B virüsünün mutant formu olarak adlandırılır. Kronik hepatitin bu formuna HBeAg negatif kronik hepatit B olarak tanımlanır. Bu sebeple kronik hepatit B iki büyük alt gruba ayrılır.

- a). HBeAg pozitif kronik hepatit B
- b). HBeAg negatif kronik hepatit B.

HBV DNA ve HBeAg pozitifliği artmış hepatosellüler karsinoma riski ile ilişkilidir(36). Kronik hepatit B, doğal seyri sırasında spontan olarak alevlenebilir(37) 5 yıl içinde kronik aktif hepatit B infeksiyonlu hastaların %16'sı kompanse sirozdan, % 65-86'sı dekompanse sirozdan (karaciğer nakli yapılmayanlarda) kaybedilir(38)

KRONİK HEPATİT B TEDAVİ

Tedaviye başlamadan önce kronik hepatit B enfeksiyonlu hastalarda başlangıç değeriendirilmesi yapılmalıdır. Başlangıç değeriendirmesi, anemnez, fizik muayene, ailede hepatit ve karaciğer kanser hikâyesi, diğeri enfeksiyon için risk faktörleri ve alkol kullanımı içermektedir. Laboratuar testlerinden, HBV replikasyon belirteçlerine, diğeri virüslerle koinfeksiyonunun beraberliğine bakılmalıdır. Karaciğer biopsisi, dalgalı veya sürekli ALT

yüksekliği olan hastalara tavsiye edilir. Hastalar hepatit B virüs enfeksiyonunun geçiş yolları hakkında bilgilendirilmelidir, eşi ve ailesi aşılanmalıdır. Tüm hastaların aşırı alkol almaları engellenmelidir ve sirozlu hastaların alkoldan uzak durmaları tavsiye edilir. Tüm kronik hepatit B li hastalar, hepatit A'ya karşı immün yanıtları yoksa center for Disease Control and Prevention' a göre hepatit A aşısı olmaları tavsiye edilir.(Aşı başlangıç ve 6veya 18 ayda olmak üzere toplam 2 kez yapılır(39)

Kronik hepatit B tedavisinde kullanımı onaylanmış üç ilaç vardır: İnterferon(INF- α), lamuvidin ve adefovir-dipivoksil. INF- α , halen ilk tedavi olma seçeneğini korumaktadır, tedavi süresi 16–48 aydır ve haftada üç kez 9–10 milyon Ü dozlarında kullanılmaktadır. Tedaviye tam yanıt, HBeAg pozitif hastalarda, HBeAg'nin kaybolması ve anti-HBe'nin pozitifleşmesi(serokonversiyon) ve tedavi kesildikten sonra bunun devam etmesi, HBV DNA'nın kaybolması ve serum ALT düzeylerinin normale inmesidir. Tedavi kesildikten sonra bir yıl içinde nüks olmazsa, daha sonraki sürede nüks olasılığı % 5' tir ve nüks olmayanların % 30'unda HBsAg de kaybolmakta ve bunlarında bir kısmında anti-HBs pozitifleşmektedir(40).

Lamuvidin, viral DNA replikasyonunu inhibe eden nükleozid analogudur. Bir yıl boyunca 100 mg Lamuvidin dozuyla HBV DNA seviyelerinde supresyon ile birlikte kronik hepatit B enfeksiyonunda kayda değeri histolojik düzelme yapmaktadır(41)

Adefovir, adefovir dipivoxil, asiklik nükleotid monofosfat analogu, viral polimeraz ve selektif reverse transkriptaz inhibitörü, geniş spektrumlu antiviral etkisi olan ön ilaçtır. Önceki çalışmalarda kronik hepatit B enfeksiyonunda replikasyonu çok etkili şekilde azaltığı gösterilmiştir(42). Lamuvidine dirençli kronik hepatit B enfeksiyonlarında

tedavide, önemli role sahiptir, Lamuvidin ile arasında çapraz reaksiyon rapor edilmemiştir(43).

4.2. KRONİK HEPATİT C

EPİDEMİYOLOJİ

Hepatit C virüsünün, dünyadaki prevalans dağılımında bölgesel ve etnik farklılıklar vardır, dünyada yaklaşık 170 milyon kişinin veya dünya nüfusunun yaklaşık % 3' ün hepatit C virüsü ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir, HIV enfeksiyonu ile karşılaştırıldığında 5 kat daha yaygındır. Günümüzde kan ile geçiş gösteren en yaygın kronik enfeksiyon hastalığıdır. A.B.D'de enfeksiyon oranı düşük olmasına rağmen bazen epidemik yayılım gösterebilmektedir(44). Batı Avrupa'da kronik hepatit C ile enfekte kişilerin sayısı 5 milyon civarındadır, son dönem sirozlu hastaların % 40'ı, karaciğer transplantasyonu yapılanların % 30'u hepatit C virüs enfeksiyonu nedeniyledir(45). A.B.D'de yaklaşık 3,5 milyon kişi hepatit C virüsü ile enfektedir, her yıl 150.000 kişi hepatit C virüs enfeksiyonuna yakalanmaktadır. A.B.D'de çok merkezli yapılan bir çalışmada, birinci jenerasyon antikor testleri ile kan vericileri tarandığında enfeksiyon oranı % 0.61 bulunmuştur(46). Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)'e göre hepatit C virüs enfeksiyon prevalansında ırksal farklılıklar vardır. Hepatit C virüsünün antikor prevalansı Afrika kökenli Amerikanlarda(bayan-siyahlar) % 3,2 iken, non-Hispanik beyazlarda %1,5'tir. Non-Hispanik siyahlardan, erkek olup, yaşları 40–49 arasındaki grupta HCV enfeksiyon prevalansı % 9,8 ile en yüksektir(47).

Hepatit C virüs enfeksiyonunun insidansında azalma olmasına rağmen hepatit C virüs enfeksiyonu ile ilişkili kronik hastalıklardan olan hepatosellüler karsinom ve siroz

artmaktadır(48). Sonuç olarak A.B.D’de en sık karaciğer transplantasyon nedeni hepatit C virüs infeksiyonudur(44).

Kronik Hepatit C infeksiyonunun, sinsi şekilde ilerlemesi ve akut hepatit C infeksiyonu çoğu zaman semptomsuz olması nedeniyle kronik hepatit C infeksiyonlu hastaların çoğunluğu infekte olduklarının farkında değildirler. İnfekte kişiler diğer kişilere bulaşmada kaynak görevi görür ve infekte kişilerde, kronik karaciğer hastalığı ve hepatit C infeksiyonu ile ilişkili diğer sistemik hastalıklar görülme riski artar. Önleyici aşısı yoktur

13

ve etkili tedavi ile dünya çapında kronik infeksiyon önemli ölçüde önlenmiştir. Hepatit C virüs infeksiyonu insidansını düşürmek ve epidemik yayılımı kontrol altına almadaki en önemli strateji hepatit C virüsü ile ilişkili risk faktörlerinin ve infekte kişilerin tanımlanmasıdır(49). Hepatit C virüs infeksiyonu dünyada bölgelere göre değişik prevalansa sahiptir, en yüksek prevalans Mısır’da rapor edilmiştir. Mısır’da parenteral antişiştözomal tedavi kullanımı, hepatit C virüsüne karşı antikor prevalansının %6–28 arasında (ortalama % 22) olmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. A.B.D’de hepatit C virüsünün antikor pozitifliği % 1,8’dir(50).

HEPATİT C VİRÜSÜNÜN BULAŞ ŞEKİLLERİ:

1. Direk kan ve ürünlerine maruziyet. Direk olarak deri ve mukozaya infekte kan ve ürünlerinin teması ile HCV geçişi rapor edilmiştir ve en sık geçiş kan transfüzyonu ile dir(51). Hepatit C virüsü ile kontamine kan ürünlerinin transfüzyonu, parenteral ilaç kullanımı, sağlık çalışanlarına kaza ile iğne batması, infekte vericiden organ nakli yapılanlarda geçiş olmaktadır(49).

2. Cinsel yolla geçiş. Seksüel yünden aktif olanlarda hepatit C virüs infeksiyonu bulaşabileceği tartışma konusudur. Hepatit C virüsünün cinsel yolla geçişi hakkında yeterli kanıt vardır, ancak virüsün bu yolla geçerek infeksiyon yapma etkinliği düşüktür(52).

3. Perinatal yolla geçiş: Sağlıklı çocuklarda hepatit C virüs infeksiyonu prevalansı bilinmemektedir, ancak erişkinlerden daha düşüktür. Çok sayıda araştırmacı HIV pozitif

annelerden vertikal yolla bebeğe hepatit C virüsünün geçişinin yüksek olduğunu rapor etmiştir(53).

4. Mesleki maruziyet: Hepatit C virüsü cinsel ve vertikal yolla bulaştığı gibi, mesleki maruziyet yolu ile de bulaşabilir, ancak nadirdir. Prospektif bir çalışmada sağlıklı sağlık çalışanlarına hepatit C virüsünün geçişinde infekte iğnenin kazaen vucuda batmasının etken olduğu gösterilmiştir(51).

14

Hepatit C virüs infesiyonunun geçişinde birçok risk faktörleri vardır. Bunlar, dövme, akapunktur, kulağa piersin yaptırmak, hapishaneler ve askerlik gibi toplu yaşanan ortamlar ve yabancı ülkeleri ziyaret etmek olarak sayılabilir(54).

KLİNİK ÖZELLİKLER

Akut hepatit C'nin kronikleşme oranı çok kesin bilinmemekle birlikte % 70'den fazladır. Birçok faktör kronikleşme oranının düşük olması ile ilgilidir, bunlar, bayan cinsiyet, beyaz ırk, genç yaşta infeksiyona maruz kalma, akut infeksiyon süresince sarılık gelişmemesidir. İmmünolojik yetmezliği olanlarda hepatit C'nin kronikleşme oranı fazladır(55).

Hepatit C virüs infesiyonunun akut fazında nadiren tanı konulur. Klinik belirtiler genellikle hepatit C virüsüne maruz kalmadan sonraki 7 ile 8 haftası (2 ile 26 hafta aralığında) içinde klinik belirti verir, hastaların büyük çoğunluğunda ya semptom yoktur ya da hafif semptom vardır. Fulminan hepatit nadir olmasına rağmen bu süre içinde tanımlanmıştır(56). Akut hepatitin bulguları genellikle sarılık, yorgunluk ve bulantıdan oluşmaktadır(57). Akut hepatit C vakaların çoğu kronikleşir, kronik infeksiyon vireminin uzamış periyoduyla (bu periyotta semptom yoktur) karakterizedir. Vireminin kalıcı olduğu hastaların oranı (kronikleşme oranı) çok sensitif testler kullanılarak hesaplanmış olup, bu oran % 74–86 arasındadır. Kronik infeksiyon geliştikten sonra spontan viremi klirensi çok nadirdir(58).

Hepatit C virüs infeksiyonunda, akut infeksiyonun başlangıç dönemi genellikle sessiz ve kronik infeksiyonunun da erken dönemlerindeki semptomlar yetersiz olduğundan, hepatit C virüs infeksiyonunun doğal gidişini değerlendirmek zor olmuştur. Kronik infeksiyonların çoğu, yorgunluk gibi nonspesifik semptomların eşlik ettiği, hepatite ve değişik derecede fibrozise neden olur(59).

Kronik hepatit C infeksiyonun komplikasyonları: İnfekte insanlar arasında önemli biyolojik farklılıklar olmasına rağmen kronik hepatit C li hastalarda, siroz, hepatosellüler karsinom gibi çeşitli komplikasyonlar gelişmektedir. Bu farklılık hepatit C virüsünün doğal

15

seyri ile ilgili çalışmalarda anlaşılmıştır. Transfüzyon sonucu hepatit C infeksiyonu bulaşan hastalar arasında yapılan bir çalışmada ortalama 21 yıl sonra siroz, 28 yıl sonrada HCC tanısı konulmuştur(59). Bazı hastalarda kısa sürede siroz ve HCC gibi komplikasyonlar ortaya çıkar iken, bazı hastalarda da uzun dönem sonucunda bu komplikasyonlar ortaya çıkmamaktadır. Kronik hepatit C 'li hastalarda 20 yıl sonra siroz gelişme riski % 20 civarındadır(60). Birçok komplikasyon ve ölüm siroz gelişmiş hastalarda olmaktadır(61). Biyolojik farklılıklar kronik hepatit C'nin sonuçlanmasında önemli katkıda bulunmaktadır. Çok merkezli, 2200 den fazla kronik hepatit C li hasta üzerinde yapılan bir çalışmada bu biyolojik farklılıklar ortaya konulmaya çalışılmıştır, sonuç olarak fibrozise ilerleme oranıyla ilişkili olmayan, 3 adet farklılık tanımlanmıştır, bu farklılıklar; a) 40 yaşından sonra hepatit C ile infekte olma, b) erkek cinsiyet c) Günlük alkol tüketiminin 50 gramdan fazla olması(62).

Karaciğer hastalığının ilerlemesi ile ilişkili faktörler arasında, serum HCV RNA seviyesi ve HCV genotipi yoktur(62). Diğer birçok çalışmada, kronik hepatit C'nin ilerlemesi ile ilgili faktörler tespit edilmiştir, bunlar; ırk(siyah hastaların siroza ilerleme olasılığı daha azdır) ve kronik hepatit C'nin diğer infeksiyonlarla birlikte olması (hepatit B ve HIV gibi)dir(63). Hepatit C virüsü ile infekte kişilerde, infekte olmayanlara göre 17 kat daha fazla HCC gelişme riski vardır(64). Kronik hepatit C'de, HCC, siroz zemininde gelişmektedir, sirozlu hastalar arasında HCC gelişme insidansı %1 ile 4 arasındadır(65). Hepatit C infeksiyonlu hastalarda, HCC'nin bulgularının yokluğunda dahi, virüs ile infekte hastalar 6 aylık aralıklarla alfa-feto protein seviyesi ve karaciğer ultrasonografisi

yapılmalıdır(66). Tartışmalı bir konu olmakla birlikte, interferonla yapılan antiviral tedavi ile HCC gelişme riski azalır(64).

EKSTRAHEPATİK BULGULAR,

- Esansiyel miks kriyoglobulinemi
- porfiry kutenea tarda
- membranoproliferatif glomerülonefrit
- diabetes mellitus
- otoimmün tiroidit
- sjögren sendromu
- liken planus
- lenfoma

Ekstrahepatik manifestasyonlar kronik hepatit C'li hastaların % 50sünde görülür,en sık olanı esansiyel miks kriyoglobulinemidir.

TANI

Virüsle karşılaştıktan sonra, anti-HCV seviyesinin serumda belirlenmesine kadar geçen süre ortalama 12 haftadır, ancak bu süre 6 aya kadar uzayabilir(43). Orijinal birinci jenerasyon (ELISA-1) testiyle, HCV genomunun NS4 bölgesinde kodlayan c100-3 proteinine karşı oluşan, Ig G tipi antikorun varlığını göstermektedir(66). Bu birinci jenerasyon testten sonra birinci jenerasyon RIBA-1 geliştirmiştir. Bu test NS4 bölgesinden kodlanan diğer başka bir antijen olan 5-1-1 antijeni ile c100-3 antijeni ile birleştirilerek, oluşan komplekse karşı gelişen antikoru göstermektedir. RIBA-1 testi ELISA-1 testi ile

karşılaştırıldığında, spesifitesi daha gelişmiştir. Her iki yöntem, akut infeksiyondan ortalama 15 hafta (0–52 hafta aralığında) sonra antikorlu ölçebilmektedir. Seronegatif pencere döneminde, bu testler negatiftir(68)

Anti-HCV Ig G saptanmasında sık olarak enzim immünoassay testi kullanılmaktadır(68). Akut ve kronik infeksiyon, önceden maruziyet ve antikorun pasif olarak vucuda geçişinin ayırımında spesifik antikorların kullanılmasının anlamı yoktur. Ig M, genellikle akut infeksiyonu gösterirken kronik hepatit C’de klinik kullanımı yoktur. Günümüzde HCV antijenleri analizle tespit edilebildiği halde pencere döneminde serum

17

HCV RNA’ya bakılmaktadır(69).

Viral RNA saptanmasında, PCR(polimeraz zincir reaksiyon) kullanılır, PCR yöntemiyle yakın zamanda enfekte olan ve antikor negatif olan immünsüprese hastalarda önemlidir. İlave olarak, PCR yöntemi kuşkulu antikor profili olan hastaların durumunu belirlemede kullanılır. Klinik pratikte, anti-HCV pozitif hastaların viremi durumunun saptanmasında ve anti-viral tedavi verilecek hastaların seçiminde ve tedaviye yanıtın takibinde kullanılır. PCR ile serumda HCV RNA’nın negatif olduğunun gösterilmesi önemlidir, ancak, hastaların hemen hemen hepsinde karaciğerde HCV RNA pozitifdir(70).

TEDAVİ

Daha önceki yıllarda serum transaminaz düzeyleri normal bulunan ve karaciğer biopsisinde fibrozis bulunmayan hastaları standart koşullarda tedavi etmeme eğilimi vardı. Ancak son yıllarda tedavideki başarı oranların yükselmesiyle birlikte bu hastaları da tedavi etme eğilimi ortaya çıkmıştır(72).

1986 yılından bu yana hepatit C tedavisinde kullanılabilecek ajanlar arasında IFN- α türevi ilaçlar tek seçenektir. Gunosin analogu olan, ribavirin, tek başına hepatit C tedavisinde etkisizdir(71).

Önceleri serum ALT düzeyinin normale gelmesi, tedaviye yanıt olduğunu göstermekteydi, ancak günümüzde tedavi sonu yanıtın anlamı HCV RNA’nın

negatifleşmesidir. Tedavi tamamlandıktan sonra HCV RNA negatifliğinin bir yıl daha devam etmesine tam şifa (cure) denir(73).

INF- α nın haftada üç kez kullanılan ve bir kez kullanılan formları(pegilated interferon) vardır. İnterferon haftada üç kez 3 milyon Ünite subkutan yolla, ribavirin ise 75 kg'ın üzerindekiilere 1.200 mg/gün, altındakilere 1.000 mg/ gün verilir, ribavirin, sabah ve akşam olmak üzere bölünmüş iki dozda verilirken, interferon yatmadan önce verilir(74). Ribavirin nüksü azaltmaktadır(75). Tedavi süresi genotip 1 için 48 hafta, 1-dışı genotipler için 24 haftadır. Oniki haftalık tedavi sonunda serum HCV-RNA düzeyi, başlangıcın % 1'

18

(2 log) veya altına düşmeyenlerde tedaviye kalıcı yanıt alınması ihtimali düşüktür. Altı ay sonunda hala HCV RNA, PCR ile pozitifse yanıt alınması hemen hemen imkânsızdır(76). HCV RNA'nın negatifleşmesi ve transaminazların normale gelmesi ne kadar kısa süre içinde gerçekleşirse yanıtın kalıcı olma ihtimali de o kadar fazladır. Tedaviye yanıt verenlerin % 5-15'in de tedavi esnasında, % 30-50 'sinde tedavi kesildikten sonra nüks ortaya çıkmaktadır. Pegilated IFN +ribavirin kombinasyonu ile genotip 1 de kalıcı yanıt oranı % 50'ye ulaşmıştır(77). Kombinasyon tedavisinde, virolojik yanıt tedavinin 24'üncü haftasında değerlendirilir, bu süre sonunda HCV RNA, PCR yöntemiyle pozitif ise tedaviye yanıt olmadığını düşündürür ve tüm genotiplerde tedavi sonlandırılır. Genotip 2 ve 3 ile infekte hastalarda bu süre sonunda HCV RNA, PCR metoduyla negatifleşmişse tedavi yeterlidir, tedavi sonlandırılır, diğer genotiplerde ise HCV RNA, PCR yöntemiyle negatifleşmişse tedavi 24 hafta daha uzatılır(74).

4.3. TÜMÖR NEKROTİZAN FAKTÖR ALFA

TNF- α , aktive olmuş makrofaj ve T-lenfositlerden sekrete edilen, çeşitli mikroorganizmaların sebep olduğu infeksiyonları sınırlandıran, major inflamatuvar bir sitokindir(78). Hücre içinde olaylara farklı tiplerde sinyaller veren pleotropik bir sitokindir. Şöyle ki; proinflamatuvar sitokinlerden TNF- α , proliferatif etkileri (büyüme ve gelişme), inflamatuvar etkileri (immün yanıt aracılığıyla), hücre parçalanması (apoptozis ve nekrotik hücre ölüm mekanizması) gibi çeşitli olaylara farklı yanıt veren pleotropik bir sitokindir(79). TNF- α , spesifik reseptörüne bağlanmak suretiyle etki eder, TNF- α , etkisini birçok hücre yüzeyinde bulunan spesifik reseptörlerinden, reseptör I ve II (TNFR-I ve TNFR-II) aracılığıyla etkisini gösterir(80). TNF- α reseptörlerinin uyarılmasıyla, kompleks postreseptör sinyal olayları oluşur ve bu sinyallerin çoğunlukla üç major etkisi vardır. 1). TNF- α reseptör, Fas-associated protein'in etkisinde bulunan kompleks yol aracılığıyla apoptozisi uyandır (apoptozisin olabilmesi için interleukin- 1β converting enzyme(ICEs)'nin aktive olması gereklidir) ve hücre ölümüne neden olur. 2). Jun-N-terminal kinase'in ve Mitogen actinated preotein kinase(MAPK)'ın aktive olduğu yoldur. 3) Katabolik sinyallerin major nedeni olan ve primer transkripsiyonun primer kontrolünü sağlayan yol olan, nuclear factor κ B(NF κ B) aktive olduğu yoldur(81). Ek olarak yakın zamanda fibroblastlarda, retinal ve kalp hücrelerinde, TNFR-II aracılığıyla, fosfotidilinositol 3 (PI3) kinase-Akt/PKB yolunun aktive olduğu rapor edilmiştir(82).

TNF alfa ve TNF alfa'nın hepatosit membranındaki reseptörü arasında etkileşim ile hepatositlerde dört farklı yanıt gelişir. 1. Caspase 8 etkileşimi ile apoptoizise neden olur, 2. Sfingomyelinase aktive edilerek, lipid peroksidazizasyonuna neden olur ve nekrozise sebep olur, 3. Jun-N-terminal kinase aktivasyonu ve epidermal growth faktör gibi yardımcı mitojenlerle birlikte hepatosit proliferasyonuna sebep olur, 4. Mitokondrideki TNF ile ilişkili mitokondrial reactive oxygen species'lerin üretimini artırarak, hepatositler için yaşamsal önemi olan faktörlerinin (MnSOD, Bfl-1, Bcl-XL) sentezine neden olur. Yani, TNF alfa'nın reseptörle etkileşmesi ile apoptozis ve nekroz görülebildiği kadar hücrenin yaşamsal sinyalleri ve hücre proliferasyonuna da neden olur(83).

20

TNF- α , inflamatuvar fonksiyonları ve endojen immün yanıtta rol oynayan çok potent bir sitokindir. TNF- α , bakteriyel toksinlere ve inflamasyonlara farklı yanıtlar verir. Genellikle aktive olmuş makrofajlar tarafından üretilir iken, astrosit, fibroblast, mast hücresi, natural killer hücresi, düz kas ve epidermal hücreler gibi normal hücrelerin yanında bazen de malign hücre tipleri tarafından da üretilir(84). TNF- α , septik şok, inflamatuvar barsak hastalığı ve fulminant hepatitte de önemli rol oynar(85).

TNF- α , immünolojik temeli olan olaylarda anahtar sitokinlerden biridir, ELISA metodu ile ölçülür (85).

TABLO.2 HEPATİK AKTİVİTE İNDEKSİ

HEPATİK AKTİVİTE İNDEKSİ(HAI-Knodell skor)							
Periportal ± Bridging Nekroz	Skor	Intralobuler Dejenerasyon ve fokal Nekroz	Skor	Portal İnflamasyon	Skor	Fibrozis	Skor
Yok	0	Yok	0	portal inflamasyon yok	0	Fibrozis yok	0
Hafif piecemeal nekroz	1	hafif (asidofilik cisim, balon dejenerasyon, ve/veya hepatosellüler nekroz lobül veya nodülün 1/3 e yapılmış)	1	Hafif(inflamatuvar hücreler portal alanın <1/3 dağılmış)	1	Fibrozis portal alana sınırlı	1
Orta piecemeal nekroz (portal alanın <50% den içerir.)	3	Orta(lobül veya nodülün 1/3-2/3 üne yayılmış)	3	Orta(inflamatuvar hücreler portal alanının 1/3-2/3 üne dağılmış)	3	Bridging Fibrozis(portal -portal veya portal-central lbağlatı)	3
Belirgin piecemeal nekroz(portal alanın >50% den içerir.)	4	Belirgin (lobül veya nodülün >2/3 üne yayılmış.)	4	Belirgin (inflamatuvar hücreler portal alanın >2/3 üne dağılmış)	4	siroz	4

Orta piecemeal nekroz ile birlikte bridging nekroz	5	Reference <u>Knodell RG, et al. Formulation and Application of a Numerical Scoring System for Assessing Histological Activity in Asymptomatic Chronic Active Hepatitis. <i>Hepatology</i> 1981;1(5):431-5.</u>
Belirgin piecemeal nekroz ile birlikte bridging nekroz	6	
Multilobular nekroz	10	
Total HAI (Knodell Score) = ___/22		

5. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Temmuz 2004 ile Temmuz 2006 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları / Gastroenteroloji kliniğine başvuran ve yapılan tetkikler sonucunda kronik aktif hepatit B infeksiyonu ve kronik aktif hepatit C infeksiyonu tanısı konulan olgular üzerinde gerçekleştirildi.

HASTALAR VE KONTROL GRUBU

Kronik aktif hepatit B ve C infeksiyonlu hastalarda klinik, laboratuvar ve karaciğer biopsinin histolojik incelenmesi yapıldıktan sonra, alkolik karaciğer hastalığı, otoimmün kronik hepatit, primer bilyer siroz, kolestaz, hepatit B delta süperinfeksiyonu, etyolojisi bilinmeyen karaciğer hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma grubuna kronik aktif hepatit B infeksiyonu tanısı alan 30 olgu ile kronik aktif hepatiti C infeksiyonu tanısı konulan 25 olgu alındı. Kontrol grubuna da yapılan tetkiklerinde viral paneli negatif, karaciğer enzimleri normal sınırlar içinde, alkol ve hepatotoksik ilaç kullanmayan yaş ve cinsiyet özelliği çalışma grubuna benzer 25 sağlıklı birey alındı.

Tablo-III. ÇALIŞMA VE KONTROL GRUBUNUN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ.

	Hepatit B	Hepatit C	Kontrol
n	30	25	25
Cinsiyet			
Erkek (%)	18 (60)	16 (64)	18 (72)
Kadın (%)	12 (40)	9 (36)	7 (28)
Yaş (yıl)			
Yaş aralığı	18–55	19–48	25–52
Ortalama yaş	35	27	28

VIROLOJİK TESTLER

Kan örneklerinde hepatit B infeksiyonu için, HBsAg antijeni(HBsAg; Ausria II, RIA kit, Abbott Laboratories, North Chicago, III, USA) pozitif, anti-HCV negatif 30 hasta çalışmaya alındı. Kronik hepatit C infeksiyonu için, HBsAg antijeni negatif, anti-HCV (second-genetation enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA); Abbot) pozitif, 25 hasta çalışmaya alındı. Viral nükleik asit çalışması karaciğer biopsisinden bir hafta önce veya bir hafta sonra yapıldı. Serum HBV DNA, Southern blot hybridization yöntemiyle değerlendirildi, HCV RNA, Amplicor (Amplicor HCV test, Roche Diagnostic System INC. Asia, Singapore) testi ile değerlendirildi.

KARACİĞER BİOPSİSİ VE HİSTOPATOLOJİK İNCELENMESİ

Karaciğer biopsisi, abdominal ultrasonografi kılavuzluğunda, perkutan yolla, 18- G biopsi iğnesi kullanılarak yapıldı. 2 cm'nin üzerindeki biopsi örnekleri yeterli kabul edildi. Biopsi örnekleri 24 saat % 10 luk formaldehit tamponlu solüsyon içinde fikse edildikten sonra parafin bloklar içine yerleştirildi ve 4-µm kalınlığında örnekler dilimlendi. Örnekler nekroinflamatuvar aktivitenin değerlendirilmesi için, hematoxylin-eusin ve periodic-acid schiff boyasıyla boyandı. Örnekler fibrozis ve yapısal değişikliklerin değerlendirilmesi için Masson's trichrome ve Sweet's reticulin boyasıyla boyandı.

Histolojik değişiklikler bir patolog tarafından değerlendirildi. Biopsi örneklerindeki fibrozis ve nekroinflamatuvar aktivite, Knodell's histological activity index'e göre düzenlendi.

TNF ALFANIN ÖLÇÜMÜ

Kronik aktif hepatit tanısı konulan hastalardan ve kontrol grubundan, 5 cc kan alındıkta sonra, santrifüjde 5 dakika boyunca 4000 devirde santrifüje edildi. Santrifüj işleminden sonra hastaların serumu alındı ve hemen – 80 derecede derin dondurucuya konuldu. Hastaların serumları çalışılmaya başlanıldığında, usulüne uygun olarak eritildi, TNF alfa kitiyle(Biosource International, CA, USA), elde edilen serumlardan ELİSA yöntemiyle ölçüm yapıldı.

24

İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Elde edilen verilerden istatistiksel analizler yapılırken SPSS paket programından (SPSS 100 corp. Inc) yararlanılmıştır. TNF-alfa değerlerine Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) uygulanmış ve farklı bulunan ortalama grupları arasındaki farklılığı belirtmek için Duncan Çoklu Karşılaştırma Yöntemi uygulanmıştır. HAI değerlerine (Kontrol, Hepatit B ve Hepatit C) arasındaki farklılığı test etmek için non-parametrik test olan Kruskal-wallis testi uygulanmış ve farklı bulunan ortalama değerleri arasındaki farklılık test edilmiştir. Hastaların HAI ile TNF-alfa değerleri arasındaki ilişkiyi test etmek için non-parametrik istatistik yöntemlerinden Sperman's rho korelasyon testinden yararlanılmıştır.

Hasta sayısı	HBsAg	HBeAg	ALT	AST	HBV DNA	HAI	TNF. ALFA
1.	+	+	124	45	7*10 ⁵	5	37,515
2.	+	+	93	43	1*10 ⁴	11	127,227
3.	+	-	93	87	4*10 ⁵	12	114,756
4.	+	-	71	36	2*10 ⁴	6	74,756
5.	+	+	210	190	52*10 ⁷	7	17,170
6.	+	+	84	64	4*10 ⁴	10	222,802
7.	+	-	64	42	2*10 ⁵	8	65,963
8.	+	-	130	167	1*10 ³	8	36,882
9.	+	-	255	154	2*10 ⁴	9	34,066
10.	+	-	75	65	4*10 ⁵	3	16,365
11.	+	+	154	98	1*10 ⁴	7	46,135
12.	+	+	63	60	1*10 ⁵	7	24,441
13.	+	-	72	53	3*10 ⁷	3	21,595
14.	+	-	215	168	4*10 ⁴	8	77,916
15.	+	-	66	38	9*10 ⁵	4	79,927
16.	+	+	72	46	2*10 ⁵	7	434,348
17.	+	+	112	99	37*10 ⁴	8	216,365
18.	+	+	85	55	3*10 ⁴	5	39,124
19.	+	+	131	97	1*10 ⁴	9	31,652
20.	+	-	66	38	97*10 ⁷	4	19,928
21.	+	+	87	44	3,5*10 ⁵	11	67,859

22.	+	+	73	53	1,6*10 ⁵	17	222,802
23.	+	-	78	51	1,4*10 ⁵	6	47,170
24.	+	-	69	42	4,5*10 ³	9	237,626
25.	+	+	128	112	1*10 ⁷	8	122,802
26.	+	+	88	45	9*10 ⁴	11	52,572
27.	+	+	87	56	1*10 ⁴	7	226,020
28.	+	-	71	49	4*10 ⁵	12	250,618
29.	+	-	94	86	11*10 ⁸	10	174,170
30.	+	+	116	92	7*10 ⁵	9	68,779

6.BULGULAR.

TABLO. IV.KRONİK AKTİF HEPATİT B İNFEKSİYONLU HASTALARIN BİLGİLERİ

26

Hasta sayısı	Anti-HCV	ALT	AST	HCV RNA	HAI	TNF. ALFA
1.	+	57	57	3,5*10 ⁵	7	89,181
2.	+	139	79	1*10 ⁶	11	153,145
3.	+	22	19	2*10 ⁵	3	43,951
4.	+	95	111	3*10 ⁵	7	211,193
5.	+	67	47	3,5*10 ⁵	8	65,445
6.	+	18	36	4*10 ⁵	10	194,581
7.	+	21	37	2*10 ⁵	3	32,457
8.	+	29	23	1,6*10 ⁵	4	511,588
9.	+	165	45	2*10 ⁵	7	432,726
10.	+	26	23	1,6*10 ⁵	3	164,767
11.	+	58	48	4,5*10 ⁵	5	120,790
12.	+	26	19	1*10 ⁵	7	105,963
13.	+	58	48	6,5*10 ⁵	6	88,032
14.	+	18	12	4*10 ⁶	5	122,400
15.	+	92	45	1*10 ⁶	8	230,445
16.	+	71	42	2*10 ⁵	4	214,813

17.	+	84	62	37*10 ⁴	5	124,009
18.	+	63	55	6,5*10 ⁵	5	191,181
19.	+	68	47	4*10 ⁵	7	115,561
20.	+	126	64	1*10 ⁶	11	217,572
21.	+	51	44	2*10 ⁵	3	138,662
22.	+	111	53	3,5*10 ⁵	7	216,442
23.	+	84	51	3,5*10 ⁵	10	121,193
24.	+	88	42	4*10 ⁵	8	201,018
25.	+	67	36	1*10 ⁶	5	26,422
Hasta sayısı	Anti-HCV	HBsAg		ALT	AST	TNF.ALFA

TABLO. V. KRONİK AKTİF HEPATİT C İNFEKSİYONLU HASTALARIN BİLGİLERİ

1.	-	-	14	12	17,985
2.	-	-	10	9	9,917
3.	-	-	16	25	12,218
4.	-	-	24	14	5,555
5.	-	-	23	7	11,527
6.	-	-	9	11	16,752
7.	-	-	24	23	16,983
8.	-	-	28	25	7,390
9.	-	-	17	12	9,227
10.	-	-	24	17	13,600
11.	-	-	24	30	8,768
12.	-	-	19	14	18,216
13.	-	-	25	17	11,297
14.	-	-	28	22	12,678
15.	-	-	19	19	8,998
16.	-	-	16	11	5,785
17.	-	-	20	23	13,369
18.	-	-	15	12	6,931
19.	-	-	12	9	13,139
20.	-	-	23	15	10,837
21.	-	-	18	10	6,243
22.	-	-	15	7	6,472
23.	-	-	22	26	15,445
24.	-	-	23	13	8,308
25.	-	-	26	14	6,293

TABLO. VI. KONTROL GRUBUNDAKİ HASTALARIN BİLGİLERİ

Not: Kontrol grubu HAI değerleri analizlerde grup üyeleri için 0 (sıfır) olarak alınmıştır.

TABLO. VII. KONTROL GRUBU, KRONİK AKTİF HEPATİT B VE KRONİK AKTİF HEPATİT C Lİ HASTALARDA TNF-ALFA SEVİYELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

	n	TNFortalaması(pq/ml)	
Not: Aynı harf ile arasındaki farklar gösterilen ortalamalar önemlidir.	Kontrol grubu	25	11,33260 c
	Kronik hepatit B	30	103,62503 b
	Kronik hepatit C	25	165,34108 a

gösterilen ortalamalar önemsiz, farklı harfler arasındaki farklar

Elde edilen veriler tek yönlü varyans analizinde test edildi ve kontrol grubu, kronik hepatit B ve kronik hepatit C li hastalar arasında TNF-alfa değerlerinin ortalamaları arasında çok önemli farklılık olduğu tespit edildi($p<0,001$). Yapılan Duncan çoklu karşılaştırma testine göre, kontrol grubu, kronik hepatit B ve kronik hepatit C li hasta grupları arasında TNF-alfa seviyeleri bakımından farklılık olduğu görüldü. Kronik hepatit C li hastalarda kronik hepatit B ye göre, kronik hepatit B li hastalarda da kontrol grubuna göre TNF-alfa seviyesi anlamlı olarak yüksek bulundu.

TABLO. VIII. KONTROL GRUBU, KRONİK AKTİF HEPATİT B VE KRONİK AKTİF HEPATİT C'Lİ HASTALARIN HAI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Grup	n	Ortalama sıra değeri	χ^2 hesap değeri
Kontrol	25	13,00 a	55,068
HAI(Hepatit B)	30	57,22 b	55,068
HAI(Hepatit C)	25	47,94 b	55,068

Kruskal-Wallis testine göre Hepatit B ile Hepatit C li hastaların HAI arasında fark bulunamazken, Hepatit B ve Hepatit C li hastaların HAI değerleri kontrol grubundan istatistiki olarak oldukça anlamlı bulundu($p<0,0001$).

**TABLO.IX.KRONİK AKTİF HEPATİT B VE KRONİK AKTİF HEPATİT C ‘Lİ
HASTALARDA
AKTİVİTE İNDEKSİ İLE SERUMDAKİ TÜMÖR NEKROTİZAN FAKTÖR ALFA
SEVİYESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

	HAI(HBV)	HAI(HCV)
TNF- α	0,423*	0,164

Kronik hepatit B ile kronik hepatit C li hasta gruplarında HAI ile TNF –alfa arasındaki ilişki olup olmadığını değerlendirmek için Spearman’s sıra korelasyon analizi yapıldı. Test sonucuna göre; kronik aktif hepatit B grubundaki hastalarda TNF-alfa seviyesi ile hepatik aktivite arasında ilişki ($r:0,423$)(yorum: birisi artarken diğerinde önemli artış gösterdiği tespit edildi.) anlamlı bulunurken($p<0,05$), kronik aktif hepatit C grubundaki hastalarda TNF-alfa seviyesi ile hepatik aktivite arasında ilişki ($r:0,164$) anlamsız bulundu($p>0,05$).

7. TARTIŞMA

Kronik aktif hepatit B ve C infeksiyonları halen dünyadaki önemli mortalite ve morbidite sorunudur. Kronik hepatit infeksiyonların aktifliğinin sebeplerini ve bunlara bağlı komplikasyonların, hangi şartlarda geliştiğinin ortaya konulması ile bu infeksiyonlara bağlı komplikasyon oranlarında iyileşme sağlanabilir. TNF-alfa, karaciğer ve diğer birçok organda üretilen hücrelerde hayati öneme sahip olaylarda görev alan aynı zamanda da hücrelerin programlanış ölümüne neden olan olan prositokindir. Kronik hepatit C infeksiyonunda virusun karaciğer hasarı yapan mekanizmalarından biri olan immün aracılıklı mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. Bu çalışmada, kronik aktif hepatit B ve C'li hastalarda serum TNF-alfa düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu. Nick E. ve ark.(86) karaciğer hasar mekanizmalarını, açıklamak için 41 kronik hepatit C li hastada karaciğer biyokimyasal parametrelerini, TNF alfa ve diğer sitokin düzeylerini, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmışlar, sonuç olarak yapılan bu çalışmada TNF alfa düzeyi sağlıklı kontrol grubundan yüksek bulunmuş. Akpolat ve ark.(112) 30 kronik hepatit B infeksiyonlu hastada yapmış oldukları çalışmada serum TNF-alfa seviyesini sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır.

Akut faz yanıtı(AFY); infeksiyon, travma, yanıklar, cerrahi girişim ya da infarktüs ve inflamasyona bağlı gelişen doku hasarından sonra birkaç saat ile birkaç gün içinde oluşan sistemik bir reaksiyondur. Bu reaksiyonda, bazı serum proteinlerinin konsantrasyonlarında azalma ya da artma yönünde değişiklikler meydana gelir. AFY sırasında oluşan bu proteinlere, akut faz proteinleri (AFP) denir (140). Akut faz proteinleri, doku hasarına bir cevap olarak, zamana bağlı şekilde plazma düzeyleri değişen proteinlerdir (141). Akut faz yanıtı genel, koordine ve nonspesifik bir reaksiyondur. Bu reaksiyonun oluşumunda humoral mekanizmaların varlığı yanında, fagositler, lenfositler ve endotel hücrelerinde sentez edilen sitokinlerin önemli rolleri bulunur. Akut faz proteinlerinin karaciğerde sentez edilmesine, büyük oranda sitokinler aracılık etmektedir.

TNF alfa, hücreyel immün yanıtın ve inflamasyonun önemli medyatörlerindedir. TNF alfanın, hücreyel reseptörlerinden, solubl TNF reseptör (sTNFR) sTNF-R55 ve sTNF-R75 seviyesinin, infeksiyöz hastalıklarda (HIV ve hepatit B virüs infeksiyonunda dahil) yüksek olduğu gösterilmiştir. Zylberberg ve ark. (87) 60 kronik hepatit C li hastada TNF alfa aktivitesi ile hepatit C virüsünün virolojik, biyolojik, klinik ve histolojik özellikleri arasındaki ilişkiyi araştırdılar. Sonuç olarak TNF alfa seviyesi kronik hepatit C infeksiyonlu hastalarda sağlıklı kontrol grubundan yüksek bulmuşlar, ancak, kronik aktif hepatit B infeksiyonlu hastalarla, kronik aktif hepatit C infeksiyonlu hastalar arasında önemli farklılık gözlememişlerdir. Bu çalışmada Serum TNF-alfa düzeyi kronik aktif hepatit B ve C infeksiyonlu hastalarda kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu, ancak kronik aktif hepatit B ve C infeksiyonu hastalar kendi aralarında karşılaştırıldığında TNF-alfa seviyeleri yönünden önemli bir farklılık bulunamadı. Sonuç olarak, TNF alfa ve özellikle sTNF-R75 seviyesiyle hastalığın aktivitesi arasında korelasyon olduğunu gösterdiler. Çalışmamızda da kronik hepatit C infeksiyonlu hastalarda TNF alfa seviyesi yüksek bulundu, bu sonuç, TNF alfanın, hepatit C infeksiyonu ile ilişkili karaciğer hastalıklarında, hastalığın aktivitesiyle ilgili, immünolojik mekanizmalarından biri olduğunu düşündürmektedir.

Kronik hepatit B ve C virüslerinin patogenezi ve kronikleşme mekanizmaları farklıdır. Hepatit B infeksiyonunun kronikleşmesinin immün toleransla ilişkili olduğu, patogenezinde karaciğer hasarı immün-aracılıklı sitopatiyle ortaya çıktığı sanılmaktadır(88). Hepatit C infeksiyonunda ise immün tolerans yoktur, kronikleşmesinde humoral ve hücreyel immünitenin olduğu kanıtlanmıştır, patogenezinde ise karaciğer hasarını hem direkt viral etki hem de immün-aracılıklı sitopatiyle yaptığı ileri sürülmektedir(89).

Kronik hepatit B ve C infeksiyonlarında, hastaların hem serumlarında hemde karaciğer dokusunda TNF alfa seviyeleri yükselmiştir(90). Hücre kültür deneylerinde, TNF alfanın, TNFR1'e bağlanmasıyla oluşan sinyal molekülleri, TNF alfanın sitotoksisten sorumludur(91). TNFR2, TNFR1'nin indüklediği sitotoksiteni artırmaktadır. TNFR2, tek başına sitotoksiteni neden olamamaktadır(92). Tai ve ekibi, (93) 38 kronik hepatit B li hastada, TNFR1 ile hepatik aktivite indeksi seviyesinin korele olduğunu ancak 40 kronik hepatit C li hastada TNFR1 ile hepatik aktivite indeksi

seviyesinin korele olmadığını bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda kronik aktif hepatit B ve C li hastalarda TNF alfa düzeyi kontrol grubundan yüksek bulundu. Kronik aktif hepatit B enfeksiyonlu hastalarda HAI ile serum TNF-alfa seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulunurken kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalarda HAI ile serum TNF-alfa seviyeleri arasında korelasyon bulunamadı. Kronik hepatit B enfeksiyonunda karaciğer inflamasyonu(HAI) ile TNFR1 arasında güçlü bir korelasyon olduğunu, ancak kronik hepatit C enfeksiyonunda karaciğer inflamasyonu (HAI) ile TNFR1 arasında korelasyon olmadığı kanaatindeyiz. Yani hepatit B ve C ile enfekte karaciğer hücrelerinde TNF-TNFR1 sinyal iletişiminin farklı olduğu ve her iki virüsün immünpatogenezinin farklı olduğu görüşündeyiz.

Hepatit C virüs core proteini multifonksiyoneldir, viral nükleokapsitin bir komponentidir(94). Hepatit C virüs core proteini öncelikle TNFR(tümör nekrozis faktör reseptör) etkileşime girmektedir.(95). Hepatit C virüs core proteini, TNFR birleşmesi sonrasında, sinyal proteinleri aracılığıyla apoptozis olmakta ve hücre ölümü gerçekleşmektedir(96). Zhu ve ekibini (97). Kronik hepatit C li hastalarda, core proteini ile TNFR birleşerek, TNF aracılıklı apoptozis ve sitoliz yaptığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda kronik aktif hepatit C li hastalarda TNF alfa düzeyi yüksek bulundu. TNF alfa hepatit C virüsünün core proteini ile etkileşerek, hepatosit ölümüne neden olduğu ve TNF alfa'nın hepatit C'de önemli rol oynayan medyatörlerden biri olduğunu gözlemledik. Bu bulgularla hepatit C virüsünün indüklediği hepatitin tedavisinde, potansiyel tedavi hedeflerinden birisinin TNF alfa olmasının gerektiğini düşündürmektedir.

Hepatit B enfeksiyonu, hepatit C gibi önemli sağlık problemlerinden biridir. Hepatit B virüs enfeksiyonunun nasıl sonuçlanacağı konakçının genetik faktörleriyle ilişkili olabilir. Sitokinler direkt ve indirekt yollarla, viral enfeksiyona karşı konak savunmasında önemli rol oynarlar. Direkt etkileri, viral replikasyonu doğrudan inhibe etmesi indirekt etkileri de, konakçının virüse karşı baskın immün yanıtın gidişinin belirlenmesinde rol oynamasıdır(98). TNF alfa, hepatit B virüsüne karşı konakçı immün yanıtının gelişmesinde ve hepatit B virüsünün viral klirensinin sağlanmasında rol oynayan nonsitotoksik antiviral önemli sitokinlerden biridir(99). Hastaların sitokin üretim kapasitesi, büyük ölçüde promoter genetik polimorfizme bağlıdır(100). Hepatit B enfeksiyonunun nasıl sonuçlanacağı

virüsün genetik değişkenliğiyle ilişkilidir(101). Hem TNF- α -238GA ve hem de 857CC genotipleri kronik aktif hepatit B infeksiyonunda olumlu etki eden genotiplerdir(102). Bizim alışmamızda kronik aktif hepatit B infeksiyonlu hastalarda TNF- alfa seviyesini kontrol grubundan yüksek bulduk, kronik aktif hepatit B infeksiyonun seyri hakkında yorum yapılabilmesi için TNF alfa gen polimorfizmine bakılması gerekir. TNF alfa, hepatit B virüsünün replikasyonunu ve ekspresyonunu inhibe eder. Rekombinant TNF alfa, hepatit B virüsü mRNA yıkımını artırarak, transplantasyon sonrası HBV replikasyonunu inhibe eder(103).

Hepatit C virüsünün, karaciğerde patogenezi tam olarak anlaşılmamıştır. Hepatit C virüsü ile konakçı savunma mekanizmaları arasında kompleks bir ilişki vardır. İnfekte hastalarda sitotoksik T hücreleri ve sitokinler (bu sitokinler T helper ve T sitotoksik lenfositler tarafından üretilir) karaciğer de hasara neden olmaktadır (104). Kronik hepatit C'nin patogenezinde T helper tip1 (Th1) ve T helper tip2 (Th2) lenfositlerin ürettiği sitokinler arasındaki dengesizlik önemli rol oynar. Kronik hepatit C infeksiyonunda progresif karaciğer hastalığı intrahepatik Th–1 benzeri sitokinlerin(IFN-gamma, TNF-alfa ve IL–2) upregülasyonun sonucudur. Bir alışmada Th1 sitokinlerini upregülasyonun, interferon tedavisine yanıtızsızlık kadar karaciğerdeki hasarın derecesi ile de korele olduğunu göstermiştir(105). Zaigham Abbas ve ekibinin, (106), 40 hepatit C infeksiyonlu hastada yapmış olduğu çalışmada hastaların karaciğer biopsisindeki fibrozis ve hepatik aktivite indexi ile Th1 sitokinlerinden biri olan, TNF-alfa ve TNF-alfa gen polimorfizmi arasında önemli bir ilişki bulamamışlardır. Ancak bizim çalışmamızda da kronik hepatit C infeksiyonlu hastalarda TNF alfa seviyesi ile hepatik aktivite indeksi arasında önemli bir ilişki saptanamadığından, TNF alfanın hepatit C infeksiyonunun progresyonunda ve aktivasyonunda önemli olmadığı kanaatindeyiz.

Zou B. ve ekibi,(107), 94 kronik karaciğer hastasını, 31 sağlıklı kontrol grubunu çalışmasında serum TNF alfa düzeyleri kronik karaciğer hastalarında yüksek bulunmuş, TNF alfanın serum seviye ile fibrozis arasında bir ilişkinin olduğunu, TNF alfanın karaciğerde fibrozis gelişmesinde rol oynadığını ortaya koymuşlardır. Kakumo S. ve ekibi, kronik hepatitli hastalarda TNF alfa1(p55) ile * TNF alfa 2(p75) in Elisa yöntemiyle yüksek saptanan hastalarda hastalığın progresyon gösterdiğini ancak interferon tedavisine

yanıt ile bu reseptör seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır(108). Bizim çalışmamızda da kronik hepatit C ve B li hastalarda TNF alfa seviyesi yüksek bulunduğundan, TNF alfanın hepatitin progresyonunda önemli olduğu kanaatindeyiz. Hastalara tedavi verildikten sonra TNF alfa seviyesi bakılmadığından interferon tedavisi ile TNF alfa arasında ilişki konusunda bir bilgiye sahip değiliz.

Viral infeksiyonların yayılması başlıca sellüler immünite tarafından sınırlandırılır. Sitotoksik T lenfositler virüse karşı konakçı defansında önemli rol oynar. T hücre reseptörleri viral proteinler ve HLA klass I veya II kompleksi tarafından aktive edilir. Sitotoksik T lenfositler etkilerini ya direkt sitoliz ya da sitokin sekresyonuyla apoptozis yaparak gösterir(109). TNF alfa, çok sayıda inflamatuvar olayların önemli medyatörlerindedir. TNF alfa ile deneysel olarak karaciğer hasarı yapılmış ve kronik hepatit B infeksiyonunda yüksek olduğu saptanmıştır. TNF alfa, karaciğer rejenerasyonunda, proliferatif yanıtta ve TGF- β 1'in fibrinolitik etkilerini antagonize ederek tip I kollajen yapımını azaltmaktadır. İn vitro çalışmalarda TNF alfa, hepatiti B virüsünün replikasyonu inhibe etmekte ve hepatit B virüs mRNA'sının yıkımını artırmaktadır(110). Kronik hepatit B infeksiyonunda, TNF alfa seviyesi artmaktadır. Ek olarak, kronik hepatit B infeksiyonunda İnterferon-gamma tedavisi alan kronik hepatit B infeksiyonlu hastalarda TNF alfa düzeyi yoğun bir şekilde artmakta, transaminaz değerleri yükselmektedir. TNF-alfa seviyesinin bu yükselmesi hepatit B virüsünün eliminasyonun işaret etmektedir(111). Akpolat N. arkadaşlarının,(112), 30 kronik hepatit B enfekte, hastada yaptıkları çalışmada sitokinlerin (TNF alfa dâhil) kronik hepatitin seyrinde ve progresyonunda önemli rol oynadığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda kronik hepatit B infeksiyonlu hastalarda TNF alfa yüksek bulundu, bu yüksekliğin viral replikasyonun inhibe etmede ve hepatit B virüsünün eliminasyonunda önemli olabileceği düşüncesindeyiz. Bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kronik hepatit B infeksiyonun seyrinde ortaya çıkan karaciğer rejenerasyonu ve hepatosit ölümünün, patogenezi ve karsinogenezi henüz tam olarak anlaşılammıştır. TNF alfanın içinde bulunduğu inflamatuvar yanıt, bu süreçte hepatosit ölümünü kolaylaştırmaktadır(113). Transgenic farelerde yapılan bir çalışmada, sitotoksik T lenfositleri enfekte hepatositleri öldürmeden, hepatositlerden, TNF alfa sekrete

ettirmektedir. TNF alfa, interferon–gammayla birlikte hepatit B virüsünün replikasyonunu inhibe etmektedir(114). Çalışmamızda kronik hepatit B enfeksiyonlu hastalarda serum TNF-alfa seviyesini yüksek bulduk. Serum TNF-alfa seviyesi ile HAI arasında korelasyon saptadık. TNF-alfa yüksekliğinin karaciğerdeki infalmasyonla ilişkili olduğuna ve hepatosit ölümüne neden olduğu düşüncesindeyiz.

Wang JY ve arkadaşları, 66 kronik hepatit B enfeksiyonlu hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırmışlar, TNF- α seviyesi kronik hepatit B enfeksiyonlu hastalarda daha yüksek bulmuşlar, aynı zamanda hepatit B virüs enfeksiyonunda sitokinlerle (TNF- α dahil) serum bilirubini arasında pozitif bir ilişki bulmuşlardır(115). Bozkaya ve ekibi,(116), 72 kronik hepatit B enfeksiyonlu hastaları, HBeAg durumuna, HBV DNA seviyesine ve karaciğerdeki hastalığın aktivitesine göre dört grubu ayırmışlar, sonuç olarak, karaciğerdeki hastalığın aktivitesi, virüsün replikasyon seviyesi ve HBeAg pozitifliği ile sitokinler (TNF alfa dahil) arasında korelasyon olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda kronik hepatit B enfeksiyonlu hastalarda TNF-alfa seviyesini yüksek bulduk Bu yükseliğin, virüsün replikasyon seviyesiyle ve virüsün karaciğerde yapmış olduğu hasar ile korele olabileceği düşüncesindeyiz.

Karaciğeri de içine alan çok sayıdaki organda kural olarak sitokin üretimi minimaldir veya yoktur. Ancak dokulardaki fizyolojik ve patolojik uyarıyla aktive olmuş hücreler, otokrin, endokrin ve parakrin gibi uyarıcı moleküllerin üretimini artırır(117). TNF- α üretimi, karaciğer hasarının birçok tipinde rol alan olaylardan biridir. TNF- α , inflamatuvar hücreler ve ölü hepatositlerle beraber diğer sitokinlerin üretilmesi tetikler ve fibrojenizi de içeren olaylara neden olur. Hayvanlara TNF- α uygulandıktan sonra veya invitro ortamda hepatositler TNF- α ile inkübe edildikten sonra, TNF- α 'nın ölümden ziyade hepatosit proliferasyonu yaptığı görülmüştür. Parsiyel hepatektomi (karaciğerin % 70 i) yapıldıktan sonra karaciğer'de TNF- α üretimi artmıştır. Gerçektende TNF alfa'nın antikorlarla nötralizasyon çalışması, TNF alfa I reseptörünün deneysel olarak olmadığı farelerde, parsiyel hepatektomi yapıldıktan sonra, TNF alfa I reseptörünün aktive olarak karaciğer rejenerasyonunu başlattığı görülmüştür(118). TNF alfa karaciğer hasarının birçok tipinde erken döneminde başka inflamatuvar hücrelerle birlikte çok sayıda sitokin üretimi tetikleyerek, hepatosit ölümünün yanında karaciğer fibrojeniziside içine alan

hepatosit iyileşmesini de başlatmaktadır. Yani bir proinflamatuvar sitokin olan TNF- α karaciğer hastalığının seyrinde anahtar faktör olarak ortaya çıkmaktadır(119). Bizim çalışmamızda da kronik hepatit B ve C li hastalarda TNF alfa seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulundu, ancak kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalarda HAI ile serumTNF-alfa seviyeleri arasında ilişki olmadığını saptadık. Bu çalışmamızda TNF alfa yüksekliğinin kronik hepatit B enfeksiyonunda, karaciğerde hastalığın erken döneminde immün sistemin durumuna göre hepatosit iyileşmesinde, geç dönemde ise hepatosit hücre ölümü ve fibrozisle ilişkisi olduğu, ancak kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalarda bu durumun olmadığı kanaatindeyiz.

TNF alfa geni, HLA B ve DR arasında, major histokompleks bölgesi içinde klâs III te lokalizedir. TNF alfa gen ekspresyonu, transkripsiyonel ve posttranskripsiyonel seviyelerde kontrol edilmektedir. Birçok polimorfik alanda TNF alfa gen promotör region tanımlanmıştır. TNF alfa -308 G/A alelinde yüksek TNF alfa transkripsiyonel aktivitesi gösterilmiştir(120). Diğer bir çalışmada TNF alfa 863 C/A alleliyle düşük TNF alfa seviyesi ve azalmış TNF promotör aktivitesi ilişkisi gösterilmiştir(121). Bizde çalışmamızda TNF alfa seviyesini kronik hepatit B enfeksiyonlu hastalarda, kontrol grubuna oranla daha yüksek bulduk, ancak gen promotör allelerine bakılmadığından gen polimorfizmi ile ilişkisini saptayamadık.

TNF alfa ile tedavi edilen kronik hepatit B li hastalarda, TNF-alfanın, yan etkilerinden biri de, insan hepatositlerine direkt sitotoksik etki ile karaciğer transaminazlarını ve bilirubin değerlerin yükselmesidir. Birçok çalışmada, TNF alfanın, viral hepatit, alkolik hepatit ve fulminan hepatitte rolü olduğu gösterilmiştir(122). Kronik hepatit B ve C enfeksiyonlarında TNF alfanın rolü ispatlanmıştır. Hepatositlerde ve hepatoma hücrelerinde TNF alfa eksprese edilmiştir(123). İnterferon alfa tedavisi gören kronik hepatit B li hastalarda kandaki mononükleer hücrelerde spontan TNF alfa üretimini arttığı zamanda serokonversiyon olduğu gözlenmiştir(124). Tedavi sırasında, TNF alfa seviyesinin artması ile hepatit B virüs klirensi ortaya çıktığı ispatlanmıştır. Ayrıca, kronik hepatit B enfeksiyonunda solubl TNF-R-1 ve TNF-R-2 seviyesi yükselmiştir. Solubl TNF-R-2 seviyesi hepatosit ölümü ve inflamasyonun şiddeti ile uygunluk göstermektedir. İnterferon tedavisi sırasında transaminaz seviyesinde ve TNF-R-2 seviyesinde yükselme

tedaviye yanıt ile ilişkilidir. İlginç olarak, tedaviye yanıt veren hastalarla, tedaviye yanıt vermeyen hastaların tedavi öncesi TNF alfa seviyeleri karşılaştırıldığında, TNF alfa'nın tedaviye yanıt veren hastalarda daha yüksek olduğu görülmüştür(125). Bizim çalışmamızda kronik hepatit B ve C enfeksiyonlu hastalarda TNF alfa düzeyi yüksek bulundu, TNF alfa düzeyinin yüksekliğinin tedaviye yanıtta pozitif rol üstlendiği kanaatindeyiz.

TNF alfanın karaciğerdeki fibrozis oluşumunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir(126). Crespo ve arkadaşları(127), 135 hepatit C enfeksiyonlu hastada yaptıkları çalışmada, TNF alfa düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulunmuş ve TNF alfa, ileri derecedeki fibrozisli (stage IV) kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalarda, hafif fibrozisli (stage I ve II) hastalara göre daha yüksek bulunmuş ancak TNF alfa ile hepatik aktivite indeksi arasında ilişki bulamamışlardır. Karaciğerdeki hasarın derecesi ile TNF alfanın intrahepatik mRNA düzeyi arasında doğru ilişki vardır(128). Bizim çalışmamızda kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalarda hepatik aktivite indeksi ile TNF alfa arasında ilişki bulunamadı. Çalışmamızda TNF-alfa seviyesi ile karaciğerdeki fibrozis arasındaki ilişkiye bakılmadığından bu konuda bir fikrimiz oluşmadı.

Farelerde TNF alfa aktivasyonunun inhibe edilmesi (anti-TNF antikor veya TNF – alfa reseptör antagonistleri) ile hayvanlarda, alkolün indüklediği karaciğer hastalıkları önlenmiştir(129). Bizim çalışmamızda TNF alfa düzeyi kronik hepatit B ve C li hastalarda yüksek bulundu. İnsanda TNF alfa aktivasyonunun inhibe edilmesi ile kronik karaciğer hastalığının ilerlemesi önlenebilir veya iyileşebilir.

Hepatosteatoz, insülin direnci, inflamasyon ve fibrozis arasındaki ilişkide TNF alfa anahtar moleküldür, ek olarak hiperinsülineminin kendisinde hepatik fibrozise neden olmaktadır(130). Kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalarda, insülin direncinin ortadan kaldırılması antifibrinolitik tedavide hedeflerden biri olmalıdır. İnsülin sensitize edici ajanlardan, peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) gamma ajanları (rosiglitason ve pioglitason) tip II diabetes mellituslu hastalarda, insülin direncini kırmak için kullanılmaktadır. Bu ajanlar kronik hepatit C virüsü ile enfekte hastalarda direkt antiinflamatuvar ve antifibrinolitik etkilerinden dolayı faydalı ajanlar olduğu

düşünülmektedir(131). Bizim çalışmamızda kronik hepatit C li obez hastalarda antiviral tedavinin etkisini artırmak için insülin direncini kırmak, hastaya zayıflatmak tedavi amaçlarından biridir. Diğer taraftan yapılan çalışmada Romatoid artiritli kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastalara TNF alfa antagonistlerinin kullanılması ile hepatit C virüsün viral yükünde önemli bir yüksekme olmamıştır. Yani kronik hepatit C enfeksiyonu ile Romatoid artiriti birlikte olan hastalara hepatotoksik etkisi bilinmeyen TNF alfa blokerleri kullanılabilir. TNF alfa blokerleri kronik hepatit C virüsü ile enfekte hastalara verildiğinde viral yükte artışa neden olmaması nedeniyle fibrozisin ilerlemesini yavaşlatmada etkili olabilir.

TNF alfa pleotropik etkileri bulunan proinflamatuvar bir sitokindir(132). TNF alfa patojenik ajana ve enfeksiyona bağı olarak viral klirens ve/ veya organ hasarına katkıda bulunur(133). Örnek olarak hepatit B virüsü ile enfekte farelerde, TNF alfanın intrahepatik injeksiyonu ile hepatit B virüsünün replikasyonunun inhibe edilmesi arasında korelasyon gösterilmiştir(134). TNF alfa hepatit B virüsünün klirensinde önemli rol oynar. İnterferon gamma'nın, hepatit B virüsünün gen transkripsiyonunu inhibe etme etkisine TNF alfa katkıda bulunmaktadır(135). Kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalarda TNF alfa seviyesi yüksek bulunmuştur(136). Kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalarda TNF alfa'nın büyük bir kısmı karaciğerdeki sitotoksik T lenfositleri tarafından çok az bir kısmı da hepatositler tarafından üretilmektedir. (137). Hepatit C virüsü ile enfekte farelere, TNF alfa ile birlikte antiviral tedavi (interferon gamma) verilmesiyle, TNF alfanın tedaviye sinerjistik etki yapmadığı ve hepatit C virüs klirensine katkıda bulunmadığı gösterilmiştir. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada hem hepatit C hem de hepatit B li hastalarda TNF alfa seviyesi yüksek bulundu, ancak hastalara dışarıdan TNF alfa verilmediğinden ve tedavi sonrası TNF alfa seviyesi bakılmadığından, TNF alfanın tedaviye nasıl katkıda bulunduğunu açıklamak için hastaların tedavi sonrası TNF alfa seviyesine bakılması gerekmektedir.

Kronik hepatit B virus enfeksiyonunda yüksek TNF alfa seviyesi ile apoptozis arasında ilişki bulunmuştur. Hepatit B virüs enfeksiyonu sırasında oluşan hepatosit ölümünün büyük çoğunluğu immün sistem aracılığıyla olmaktadır(138). Hepatit B virüs klirensi ve ekspresyon seviyesi, TNF alfa'nın öldürücü etkisine bağlıdır. Diğer bir çalışmada, (139), kronik hepatit C enfeksiyonda, HCV-spesifik sitotoksik T lenfosit aktivasyonu olmasına rağmen, apoptozis çok düşük seviyede olmuştur, bu çalışma kronik

hepatit C infeksiyonunda apoptozisin direkt ve indirekt yolla geliştiğini desteklemektedir. Bizim çalışmamızda kronik hepatit B virus infeksiyonunda TNF alfa düzeyi yüksek bulundu, yani kronik hepatit B infeksiyonunda spontan hücre ölümünün yüksek olduğundan, hepatosit ölümü çok sayıda olmaktadır, kronik hepatit C infeksiyonunda TNF alfa yüksekliği ile spontan hücre ölümü arasında daha az ilişki olduğundan, kronik hepatit C infeksiyonunda daha az hepatosit ölümü olmaktadır.

Kronik hepatit C ye bağlı karaciğer hastalıklarında proinflamatuvar sitokinlerin serum seviyelerin yükseldiği gösterilmiştir(142). Çok önemli proinflamatuvar sitokinlerden TNF-alfa ve IL-1 karaciğerde özellikle makrofajlar (Kupffer hücreleri) ve T hücrelerinde eksprese edilir(143). Proinflamatuvar sitokinlerin üretimi, karaciğerde sinozoidlerde, epiteyal hücrelerde, aktive epiteyal stellat hücrelerinde ve bilyer hücrelerde olmaktadır(144). Hepatositlerin, viral hasarı da içeren karaciğer hasarlanmalarına yanıt olarak üretim yapabilme kapasitelerinin olduğu gösterilmiştir. Tedavi edilmemiş kronik hepatit C infeksiyonlu hastalarda mononükleer hücrelerde ve karaciğerde TNF-alfa mRNA seviyelerinin sağlıklı kontrol grubundan yüksek olduğu gösterilmiştir. TNF-alfa'nın hepatositlerin rejenerasyonu için gerekli olduğu ve anti-apoptotik aktivitesinin olduğu gösterilmiştir(145). Fakat başka bir çalışmada hepatosit ölümüne neden olan sitokin olduğu gösterilmiştir(146). TNF-alfa'nın, kronik hepatit C infeksiyonunda karaciğerde fibrozis gelişmesinde önemli olduğu gösterilmiştir. Kasprzak ve ark.(147) 22 kronik hepatit C infeksiyonlu hastada yapmış olduğu çalışmada, doku düzeyinde TNF-alfa düzeyini; hepatik aktivite indeksi ile korele oduğunun göstermişlerdir. Yapmış oduğumuz çalışmada serum TNF-alfa seviyesi ile hepatik aktivite indeksi arasında korelasyon bulunmadı, Kasprzak ve ark. yapmış olduğu çalışmada korelasyon vardı. Bu iki çalışma arasındaki farklılık, bizim çalışmamızda TNF-alfa'nın serum düzeyinde bakılmasından olduğu ve TNF-alfa ile hepatik aktivite indeksini arasındaki ilişkiyi saptamak için doku düzeyinde çalışma yapmak gerektiği düşüncesindeyiz.

Sonuç olarak bu çalışmada kronik hepatit B ve C li hastalarda serum TNF-alfa seviyesi yüksek bulundu. TNF-alfa serum seviyesinin kronik hepatit B de HAI ile uygunluk göstermesi, kronik hepatit C de uygunluk göstermemesi, her iki hastalığının patogenetik

mekanizmasının farklı olduğunun göstermektedir. TNF-alfanın karaciğer hücre hasarı ve fibrozis üzerine olan etkileri konusunda daha çok çalışma yapılması gerektiği düşünceindeyiz.

8. KAYNAKLAR:

1. Lok AS, Mc Mahon BJ. Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2013;44:1225–1241, Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N.Engl. J. Med.* 2001;345:41–52
2. Purcell RH. The discovery of the hepatitis viruses. *Gastroenterology* 1993;104:955–63
3. Gust ID. Epidemiology of Hepatitis B infection in the Western Pacific and South East Asia. *Gut* 1996;38(suppl 2) S18-S23
4. Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D. In: Mandell GI, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases* 5th ed. New York: Churchill Livingstone 2000;1672–1685
5. Taşyaran MA. HBV infeksiyon epidemiyolojisi In: Kılıçturgay K, eds. *Viral hepatit 2001*. İstanbul Deniz Ofset;121–128
6. Aklan GN, Balcı İ, Hepatit ön tanılı hastalarda hepatit belirleyicilerinin incelenmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 1998; 1:56–58
7. Kao JH, Chen DS. Global Control of Hepatitis B virus Infection. *Lancet Infect Dis.* 2002;2:133–145
8. Custer B, Sullivan SD, Hazlet TK, Iloeje U, Veenstra DL, Kowdley KV. Global Epidemiology of Hepatitis B Virus. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:S158–168)
9. Prof. Dr. Selim GÜREL Klinik Gastroenteroloji kronik viral hepatitler: 2004: 578–89
10. Balık İ, Hepatit B Epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K, ed. *Viral Hepatit 94*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 1994;91–101
11. Karna G, Cengiz AB. Hepatit B Virüs İnfeksiyonu Katkı *Pediatric Dergisi* 1998;19:594–609
12. William M. Lee, M.D Hepatitis virus infection *N. Engl J Med.* Volume 337; Number 24:1733–45 1997
13. Alter M. Epidemiology of Hepatitis in Europe and worldwide. *J Hepatol* 2003;39:S64-S69
14. Taukan A. Strategy for the control of Hepatitis B virus infection in the Middle east and North Africa. *Vaccina* 199; 8 (suppl):S117-S121

15. McQuillan GM, Carroll M, Leahy M, Polk BF. Seroepidemiology of Hepatitis B virus infection in the united States. *Am J Med.* 1989;87(suppl 3A) :S5-S10
16. Wei Y, Fourel G, Renard C-A, Buendia M-A, Tiollais P. Hepatitis B viruses and hepatocellüler carsinoma. In: *Viral hepatitis A to F:an up date.* Chicago: American association for the study of liver diseases, 1994
17. Lau JYN, Wright TL. Molecular Virology and pathogenesis of Hepatitis B.*Lancet*;1993;342.1 335–40.
18. Mutchnick Mg. Acute and chronic hepatitis B. In. Feldman M, Maddrey WC, eds, *The Liver Philadelphia: Current Medicine*,1996:4.1–4.24.
19. Jose Carneiro, Robert O. *Clinical Microbiology reviews.* April.1999, p351–366
20. Renard C-A, Buendia M-A, *New England Journal of Medicine* Decemder 11, Volume 337, Number 24, 1733–45
21. Magnius LO, Espmark JA, New specificities in Austraiia antijen positive sera distinct from the Le Bouvier determinants. *J.Immunol.*1972;109:1017–21
22. Milich DR, Sallberg M, Maruyama T. The humoral immune response in acute and chronic hepatitis B virus infection. *Springer Senim Immuno-pathol-* 1995;17:149–66
23. Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B virus immunopatology. *Springer Semin Immunophthol* 1995;17:261–81
24. Ferari C, Chisari FV, Fiaccadori F. The celluler immun response tonhepatitis B virüs infection. In: *Viral hepatitis A to F:an update.* Chicago: American Associationfor the Study Liver Diseases,1994).
25. Guidotti LG, Chisari FV. To kil lor to cure: option in host defense against viral infection. *Curr Opin Immunol* 1996;8:478–83)
26. Gitlin N. *Clinical Chemistry* 43:8(B) 1997;1500–1506
27. Yoffe B, Burns DK, Bhatt HS, Combes B. Extrahepatic B virus DNA sequences in patients with acute hepatitis B infection. *Hepatology* 1990;12:187–92
28. Akagi G, Furuya K, Otsuka H. Hepatitis B antigen in the liver hepatocellüler carsinoma in Shikoku, Japan. *Cancer* 1982;49:678–82
29. Hyams K.C. 1995. Risk of cronicity following acute hepatitis B virus infection. *Clin Infect Dis.* 20:200–206

30. Francis Mahoney. *Clinical Microbiology Reviews*. Vol.12, No.2 Apr. 1999.p.351–366
31. Beasley R.P. and L.Y. Hwang. 1991. Overview of the epidemiology of hepatocellular carcinoma. The Williams & Wilkins Co., Baltimore,Md
32. Lok, A, S.F. H.T Chung, V.W.S Liu and O.C.K Ma. 1993, Long-term follow-up of chronic hepatitis B patients treated with interferon alpha. *Gastroenterology* 105:1833–1838
33. Tahan V, Tabak F, Özaras R ve ark. Kronik hepatit B havuzuna hangi yollarla hasta akmaktadır? 4. Uluasal Viral Hepatit Sempozyumu Kongre Kitabı, 1998:P29
34. Hatemi I, Barut G, Balcı H, et al. A population survey for screening chronic liver diseases in 4621 individuals from Turkey. *J Hepatol* 2003(Suppl 2):P216, A751
35. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B:2000—summary of workshop. *Gastroenterology* 2001;120:1828–1853
36. Keeffe et al. February 2004,Vol, No.2 *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. P 87,104
37. Perrillo RP. Acute flares in chronic hepatitis B: The natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology* 2001;120:1009–1022
38. de Jongh FE, Janssen HL, de Man RA, Hop WC, Schalm SW, Almasio P, van Blankenstein M. Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1992;103:1630–1635)
39. Emmet B. Keeffe, Douglas T. Dieterich, Steve- Huy B. Han, Ira M. Jacobson Paul Martin. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* February 2004, Vol.2, No.2; 87–104
40. Korenman J, Baker B, Waggoner J, et al. Long-term remission of chronic hepatitis B after alpha-interferon therapy. *Ann Intern Med* 1991;114:629–34
41. Lai C-L, Chein R-N, Leung NWY, et al. A one-year trial of Lamuvidine for chronic hepatitis B. *N Eng J Med* 1998;339:61–8
42. Jeffers L, Heathcote E, Wright T, et al. A phase II dose-ranging, placebo-controlled trial of adefovir dipivoxil for the treatment of chronic hepatitis B virus infection

(abstract). *Antiviral Res* 1998;37:A197

43. Walsh K, Alexander GJM. *Postgrad Md* 2001;77:498–505

44. National institutes of health national of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C:2002-June 10–12,2002. *Hepatology* 2002;36(5 suppl 1):S3-S20

45. Esumi M, Shikata T. Hepatitis C virus and liver diseases. *Pathol Int* 1994;44:85–95

46. Garson JA, Clewley JP, Simmond P, et al. Hepatitis C viraemia in United Kingdom blood donors. A multicentre study. *Vox Sang* 1992;62:218–23

47. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1978 through 1994. *N Engl J Med* 1999;341:556–562

48. Kim WR. The burden of hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2002;36(5 suppl 1):S30–34

49. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* Volume 70. Supplement 4. September 2003 S2-S6

50. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet* 2000;355:887–91

51. Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C: *Hepatology* 2002;36(5 suppl 1):S93–98

52. Terrault NA. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(5 suppl 1):S99-S105

53. Zein NN. Vertical transmission of hepatitis C: to screen or not to screen? *J Pediatr* 1997; 130:859–861

54. Alter HJ, Holland PV, Purcell RH. The emerging pattern of post-transfusion hepatitis. *Am J Med Sci* 1975;27:29–34

55. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(5 suppl 1):S21–S29.

56. Farci P, Alter HJ, Shimoda A, et al. Hepatitis C virus-associated fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1996;335:631–4.

57. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel statement: management of hepatitis C. *Hepatology* 1997;26:Suppl1:2S-10S.
58. Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gobble J, et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996;334:1691–6
59. Tong MJ, El Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995; 332:1463–1466.
60. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(5 suppl 1):S35–S46.
61. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C: Paris,26–28, February 1999, consensus statement. *J Hepatol* 1999;30:956–61.
62. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997; 349:825–832
63. Wiley TE, Brown J, Chan J. Hepatitis C infection in African Americans: its natural history and histological progression. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:700–706.
64. El Serag HB. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2002; 36(5 suppl 1):S74–S83.
65. Gordon SC, Bayati N, Silverman AL. Clinical outcome of hepatitis C as a function of mode of transmission. *Hepatology* 1998; 28:562–567.
66. Gebo KA, Chander G, Jenckes MW, et al. Screening tests for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C: asystematic review. *Hepatology* 2002; 36(5 suppl 1):S84–S92.
67. Greenberg HB, Pollard RB, Lutwick LI, Gregory PB, Robinson WS, Merigan TC. Effect of human leukocyte interferon on hepatitis B virus infection in patients with chronic active hepatitis B. *N Engl J Med* 1976;296:517–22
68. McHutchinson J, Person JL, Govindarajan S, et al. Improved detection of hepatitis C virus antibodies in high-risk populations. *Hepatology* 1992;15:19–25.
69. Peterson J, Green G, Iida K, et al. Detection of hepatitis C core antigen in the antibody negative “window phase” of hepatitis C infection. *Vox Sang* 2000;78:80–5.
70. Haydon GH, Jarvis LM, Blair CS, et al. Clinical significance of intrahepatic hepatitis C virus levels in patients with chronic HCV infection. *Gut* 1998;42:570–5.)

71. Hoofnagle J, Mullen K, Jones D, et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. *N Engl J Med* 1986;315:1575–8.
72. Chemello L, Cavalletto L, Casarin C, et al. Persistent hepatitis C viremia predicts late relapse after sustained response to alpha-interferon in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1996;124:1058–60.
73. Georg M. Lauer, M.D. and Bruce D. , M.D. *N Engl J Med*, Vol. 345, No. 1•July 5, 2001 S 41–51
74. Pawlotsky JM, Dahari H, Neuman AU, et, al. Antiviral action of ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2004;126:703–14
75. Pawlotsky JM. Mechanisms of antiviral treatment efficacy and failure in chronic hepatitis C. *Antiviral Research* 2003;59:1–11
76. Mc Hutchinson JG, Manbns M, Patel K, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype–1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*2002;123:1061–9
77. Totpal, K. Singh, S. Lapushin, R. and Aggarwal, B. B. (1996) *J. Interferon Cytokine Res.*16,259–267
78. Kobe J. *Med. Sci.* Vol. 50, No. 2, pp. 39–46, 2004
79. Baud V, Karin M. 2001. Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives. *Trends Cell Biol* 11: 372–377.
80. Chen G, Goeddel DV. 2002. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. *Science* 296:1634–1635.
81. Kim BC, Lee MN, Kim JY, Lee SS, Chang JD, Kim SS, Lee SY, Kim JH. 1999. Roles of fosphatidylinositol 3-kinase and Rac in the nuclear signaling by tumor necrosis factor-alpha in rat–2 fibroblasts. *J Biol Chem* 274:24372–4377.
82. Herbert Tilg M.D. and Anna Mae Diehl, M.D. *CYTOKINES IN ALCOHOLIC AND NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS* Volume 343 Number 20 S 1467–1475
83. Aggarwal BB, Reddy S. Tumor necrosis factor (TNF). *Guidebook to Cytokines and Their Receptors.* (Ed. Nicola NA), Sambrook & Tooze Publication-Oxford University Press, Oxfrod, 1994, pp 103–104.

84. Lu S, Song HL, Wang JY, Liu P. Blood brain barrier permeability in acute liver necrosis of mice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2004; 12: 1346–1348
85. YÜCEL A, AYBAY C. *Turk J Med Sci* 35 (2005) 385–393 © TÜBİTAK
86. Correspondence to Nick E. Spanakis, Medicanalysis Institute of Molecular Biology Applications, Fleming 18, GR–151 26 Nea Filothei, Athens, Greece
87. Zylberberg H, Rimaniol AC, Pol S, Mason A. Soluble tumor necrosis factor receptors in chronic hepatitis C: *J Hepatol.* 1999 feb;30(2):185–91
88. Milich DR, Jones JE, Hughes JL, Price J, Raney AK, McLachlan A. Is a function of the secreted hepatitis B e antigen to induce immunologic tolerance in utero? *Proc Natl Acad Sci USA* 87:6599–6603;1990.
89. Lau JY, Davis GL, Kniffen J, Qian KP, Urdea MS, Chan CS, Mizokami M, Neuwald PD, Wilber JC. Significance of serum hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C. *Lancet* 41:1501–1504;1993.
90. Fang JW, Shen WW, Meager A, Lau JY. Activation of the tumor necrosis factor-alpha system in the liver in chronic hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol* 91:748–753; 1996.
91. Tartaglia LA, Rothe M, Hu YF, Goeddel DV. Tumor necrosis factor's cytotoxic activity is signaled by the p55 TNF receptor. *Cell* 73:213–216;1993.
92. Higuchi M, Aggarwal BB. Differential roles of two types of TNF receptor in TNF-induced cytotoxicity, DNA fragmentation, and differentiation. *J Immunol* 152:4017–4025;1994.
93. Dar-In Taia Sun-Lung Tsaia Tse-Ching Chenb Sing Kai Loc Ya-Hui Changa, Yun-Fan Liawa. Modulation of Tumor Necrosis Factor Receptors 1 and 2 in Chronic Hepatitis B and C: The Differences and Implications in Pathogenesis. *J Biomed Sci* 2001;8:321–327
94. Kim, D. W. R. Suzuki, T. Harada, I. Saito, and T. Miyamura. 1994. Transsuppression of gene expression by hepatitis C viral core protein. *Jpn. J. Med. Sci. Biol.* 47:211–220.

95. Matsumoto, M., T. Y. Hsieh, N. L. Zhu, T. VanArsdale, S. B. Hwang, K. S. Jeng, A. E. Gorbalenya, S. Y. Lo, J. H. Ou, C. F. Ware, and M. M. C. Lai. 1997. Hepatitis C virus core protein interacts with the cytoplasmic tail of lymphotoxin-b receptor. *J. Virol.* 71.1301–1309.
96. Hsu, H. J. Xiong, and D. V. Goeddel. 1995. The TNF receptor 1-associated protein TRADD signals cell death and NF- κ B activation. *Cell* 81.495–504
97. Zhu N, K Ali, S Robert, M Masayukim, D Gunther, W Carl, and M. C. Lai Michail, HCV core protein and TNF receptor *journal of virology*, Vol. 72, 1998 May 1998, p. 3691–3697)
98. Koziel MJ. Cytokines in viral hepatitis. *Semin Liver Dis* 1999;19: 157–169
99. Jung MC, Pape GR. Immunology of hepatitis B infection. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 43–50
100. Jaber BL, Rao M, Guo D, Balakrishnan VS, Perianayagam MC, Freeman RB, Pereira BJ. Cytokine gene promoter polymorphisms and mortality in acute renal failure. *Cytokine* 2004; 25: 212–219
101. Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion compared with hepatitis B virus genotype C. *Gastroenterology* 2002; 122:1756–1762
102. (Li HQ, Li Z, Liu Y, Li JH, Dong JQ, Gao JR, Gou CY, Li H. Association of polymorphism of tumor necrosis factor- α gene promoter region with outcome of hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2005; 11(33): 5213–5217)
103. Tsui LV, Guidotti LG, Ishikawa T, Chisari FV. Posttranscriptional clearance of hepatitis B virus RNA by cytotoxic T lymphocyte-activated hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92: 12398–12402
104. Pawlotsky JM. Hepatitis C virus infection: virus/host interactions. *J Viral Hepat* 1998; 5 Suppl 1: 3-8)

105. Fukuda R, Ishimura N, Ishihara S, Chowdhury A, Moriyama N, Nogami C, Miyake T, Niigaki M, Tokuda A, Satoh S, Sakai S, Akagi S, Watanabe M, Fukumoto S. Intrahepatic expression of pro-inflammatory cytokine mRNAs and interferon efficacy in chronic hepatitis C. *Liver* 1996; 16: 390-399
106. Zaigham Abbas, Tariq Moatter, Akber Hussainy, Wasim Jafri, *World J Gastroenterol* 2005 November 14;11(42): 6656)
107. (Zou B, Ling Q, Huo J, Lin L, He J, Pan Y. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 1998;23(1):97–9.)
108. *Clin. Exp. Immunolgy*, 1997 september, ;109(3):458–68, Kakumo S, Okumura A, Ishikawa T, Yano M
109. Koziel MJ. Cytokines in viral hepatitis. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 157–169
110. Zeuzem S, Carreno V. Interleukin–12 in the treatment of chronic hepatitis B and C. *Antiviral Res* 2001; 52: 181–188
111. Bradham CA, Plümpe J, Manns MP, Brenner DA, Tautwein C. Mechanisms of hepatic toxicity I. TNF-induced liver injury. *Am J Physiol* 1998; 275: 387–392
112. Akpolat N, Yahsi S, Godekmerdan A, Demirbag K, Yalniz M. Relationship between serum cytokine levels and histopathological changes of liver in patients with hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2005; 11(21): 3260–3263
113. Chisari, F. V. (1996) *Curr. Topics Microbiol. Immunol.* 206,149–173.
114. Guidotti, L. G. Ishikawa, T. Hobbs. M. V. Matzke, B. Schreiber, R. & Chisari, F. V. (1996) *Immunity* 4, 25–36.
115. Wang JY, Wang XL, Liu P. Detection of serum TNF-a, IFN-g, IL–6 and IL–8 in patients with hepatitis B. *World J Gastroentero*,1999;5(1):38–40
116. (Bozkaya H, Bozdayı M, Turkyılmaz R, Sarioğlu M, Cetinkaya H, Cinar K, Köse K, Yurdaydın C, Uzunalimoğlu O. Circulating IL–2, IL–10 and TNF-alpha in chronic hepatitisB: their relations to HBeAg status and the activity of liver disease. *Hepatogastroenterology*,2000 Nov-Dec;47(36):1657–9

117. Tracey KJ, Cerami A. Tumor necrosis factor, other cytokines and disease. *Annu Rev Cell Biol* 1993;9:317–43.
118. Yamada Y, Kirillova I, Peschon JJ, Fausto N. Initiation of liver growth by tumor necrosis factor: deficient liver regeneration in mice lacking type I tumor necrosis factor receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:1441–6.
119. Herbert Tilg M.D. and Anna Mae Diehl, M.D. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. Volume 343 Number 20 S 1467–1475
120. Kroeger, K.M. Carville, K.S. and Abraham, L.J. (1997) The -308 tumor necrosis factor- α promoter polymorphism affects transcription. *Mol. Immunol.* 34, 391–399.
121. Skoog, T. van't Hooft, F.M. Kallin, B. Jovinge, S. Boquist, S. Nilsson, J.Eriksson, P. and Hamsten, A. (1999) A common functional polymorphism (C>A substitution at position -863) in the promoter region of the tumour necrosis factor- α (TNF- α) gene associated with reduced circulating levels of TNF- α . *Hum. Mol. Genet.* 8, 1443–1449.
122. Muto, Y. K. T. Nouri-Aria, A. Meager, G. J. Alexander, A. L. Eddleston, and R. Williams. Enhanced tumour necrosis factor and interleukin-1 in fulminant hepatic failure. *Lancet* 352: 72–74, 1998
123. Gonzalez-Amaro, R. C. Garcia-Monzon, L. Garcia-Buey, R. Moreno-Otero, J. L. Lonso, E. Yague, J. P. Pivel, M. Lopez-Cabrera, E. Fernandez-Ruiz, and F. Sanchez-Madrid. Induction of tumor necrosis factor α production by human hepatocytes in chronic viral hepatitis. *J. Exp. Med.* 179: 841–848, 1994.
124. Daniels, H. A. Meager, J. Goka, A. L.W. F. Eddlestone, G. J. M. Alexander, and R. Williams. Spontaneous production of tumour necrosis factor α and interleukin β during interferon treatment of chronic HBV infection. *Lancet* 335: 875–877, 1990.
125. Larrea, E. N. Garcia, C. Qian, M. P. Civeira, and J. Prieto. Tumor necrosis factor α gene expression and the response to interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology* 23: 210–217, 1996.

126. Britton RS, Bacon BR: Intracellular signaling pathways in stellate cell activation. *Alcohol Clin Exp Res* 23:922–925, 1999
127. C Javier, R. Montserrat, F. Emilio, C. Amali'a, A. Antonio. Plasma Leptin and TNF- α Levels in Chronic Hepatitis C Patients and Their Relationship to Hepatic Fibrosis *Digestive Diseases and Sciences*, Vol. 47, No. 7 (July 2002), pp. 1604–1610
128. Dumoulin FL, Bach A, Leifeld L, et al: Semiquantitative analysis of intrahepatic cytokine mRNAs in chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 175:681–685, 1997
129. Iimuro Y, Gallucci RM, Luster MI, Kono H, Thurman RG. Antibodies to tumor necrosis factor α attenuate hepatic necrosis and inflammation caused by chronic exposure to ethanol in the rat. *Hepatology* 1997; 26:1530–7.
130. Paradis V, Dargere D, Vidaud M De, et al. Expression of connective tissue growth factor in experimental rat and human liver fibrosis. *Hepatology* 1999;30:968–76.
131. Marra F, Efsen E, Romanelli RG, et al. Ligands of peroxisome proliferator-activated receptor γ modulate profibrogenic and proinflammatory actions in hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2000;119:466–78.
132. Liu Z G. & Han, J. (2001). Cellular responses to tumor necrosis factor. *Curr Issues Mol Biol* 3, 79–90.
133. Schlüter, D. & Deckert, M. (2002). The divergent role of tumor necrosis factor receptors in infectious diseases. *Microbes Infect* 2,1285–1292.
134. Gilles, P. N. Fey, G. & Chisari, F. V. (1992). Tumor necrosis factor- α negatively regulates hepatitis-B virus gene expression in transgenic mice. *J Virol* 66, 3955–3960.
135. Paschetto, V. Wieland, S. F. Uprichard, S. L. Tripodi, M. & Chisari, F. V. (2002). Cytokine-sensitive replication of hepatitis B virus in immortalized mouse hepatocyte cultures. *J Virol* 76, 5646–5653.
136. Torre, D. Zeroli, C. Giola, M. Ferrario, G. Fiori, G. P. Bonetta, G. & Tambini, R. (1994). Serum levels of interleukin-1 α , interleukin-1 β , interleukin-6, and tumor necrosis factor in patients with acute viral hepatitis. *Clin Infect Dis* 18, 194–198.

137. Gonza'lez-Amaro, R. Garc'ya-Monzo' n, C. Garc'ya-Buey, L. & 7 other authors (1994). Induction of tumor necrosis factor- α production by human hepatocytes in chronic viral hepatitis. *J Exp Med* 179, 841–848.
138. Chisari, F. V. and Ferrari, C. (1995) *Annu. Rev. Immunol.* 13, 29–60
139. (Guilhot, S. Miller, T. Cornman, G. and Isom, H. C. (1996) *Am. J. Pathol.* 148,801–814.
140. Yenen OŞ. İnfeksiyon Hastalıklarında Akut Faz Reaktanları. In: Çalangu S, Eraksoy H, özsüt H. İnfeksiyon Hastalıkları 90–91. İstanbul: Yüce Yayınları, 1990: 21–42
141. Ballou SP, Kushner I. Laboratory Evaluation of Inflammation. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB (eds.). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Sixth Edition, Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2001: 697–703.
142. Tilg H, Wilmer A, Vogel W, Herold M, Nolchen B, Judmaier G, Huber C (1992) Serum levels of cytokine in chronic liver diseases. *Gastroenterology* 103:264–274
143. Beutler B, Cerami A (1989) The biology of cachectin/TNF- α primary mediator of the host response. *Annu Rev Immunol* 7.625–655
144. Hoffmann R, Grewe M, Hans-Christoph Estler, Schulze-Speing A, Decker K (1994) Regulation of tumor necrosis factor- α -mRNA synthesis and distribution of tumor necrosis factor- α -mRNA synthesizing cells in rat liver during experimental endotoxemia. *J Hepatol* 20.122–128
145. Larrea E, Garcia N, Qian C, Civeira MP, Prieto J (1996) Tumor necrosis factor alpha gene expression and the response to interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology* 23.210–217
146. Zhu NL, Khoshnan A, Schneider R, Matsumoto M, Dennert G, Ware C, Lai MMC (1998) Hepatitis C virus core protein binds to the cytoplasmic domain of tumor necrosis factor (TNF) receptor 1 and enhances TNF-induced apoptosis. *J Virol* 72,3691–3697
147. Kasprzak, Zabel, Biczysko, Wysocki, Adamek, Spachacz, Surdyk-Zasada. Expression of Cytokines in Chronic Hepatitis C. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. Volume 52(1): 29–38, 2004