



T.C
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**HEPATİT B ENFEKSİYONUNUN
KRONİKLEŞMESİNDE PARAOKSONAZ VE
ARİLESTERAZ AKTİVİTELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Fazilet DUYGU

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMANLAR
Yrd. Doç. Dr. Süda TEKİN KORUK
Prof. Dr. Nurten AKSOY

ŞANLIURFA
2010



T.C
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**HEPATİT B ENFEKSİYONUNUN
KRONİKLEŞMESİNDE PARAOKSONAZ VE
ARİLESTERAZ AKTİVİTELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Fazilet DUYGU

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMANLAR
Yrd. Doç. Dr. Süda TEKİN KORUK
Prof. Dr. Nurten AKSOY

Bu tez, Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 891 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA
2010

**Harran University Medical Faculty Infectious Diseases and Clinical
Microbiology Department Specialtiy Doctorate**

**Evaluation of Paraoxonase and Arylesterase Activity in Chronicity of Hepatitis B
Infection**

Fazilet DUYGU. MD

SUMMARY

Purpose: Our purpose was to evaluate the paraoxonase and arylesterase enzymatic activity in following Hepatitis B patients in different stages . Tests are measured in both chronic hepatitis B patients and healthy subjects.

Material and Method: Subjects admitted to Harran Üniversity Medical Faculty Infectious Diseases Department outpatient clinic between 18-65 years of age are included in the study. Of the 80 patients 40 were Hepatitis B carrier and remaining 40 were chronic hepatitis B patients. Control group were 40 healthy subjects. After ethical committee approval serum samples of 120 subjects were analysed for paraoxonase and arylesterase enzymatic activity. SPSS for windows 11.5. is used for statistical analyses.

Results: When the disease gets progressed to chronic stage, due to increased oxidative stress, both enzymes having antioxidant activitiy decreased in amount in patients serum samples.

Conclusion: So paraoxonase and arylesterase enzyme measurements can be thought to use in follow up of patients in hepatitis B infection but further investiagtions are needed.

Key Words : Chronic Hepatitis B, Hepatitis B Virus, ALT, ALT, paroxonase, arylesterase.

**Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi**

**HEPATİT B ENFEKSİYONUNUN KRONİKLEŞMESİNDE PARAOKSONAZ
VE ARİLESTERAZ AKTİVİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Fazilet DUYGU

ÖZET

Amaç: Kronik hepatit B enfeksiyonunun farklı formları ve sağlıklı erişkinlerde paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerinin ölçülerek hastalığın takibinde kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniğine Ocak 2009- Haziran 2009 tarihleri arasında başvuran 15-65 yaşlarındaki hepatit B taşıyıcısı 40 hasta ve kronik aktif hepatit B tanısı alan 40 hasta, ayrıca kontrol grubu olarak 40 sağlıklı erişkin bu çalışmaya katıldı. Etik kurul onayı alınarak hasta ve sağlıklı grubun serumlarında paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri ölçüldü. Sonuçlar SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.5 programı kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastalık kronikleştikçe, artan oksidatif strese bağlı oksidatif hasarı önlemek için antioksidan aktiviteye sahip her iki enzimin tüketildiği ve buna bağlı olarak da her iki enzim aktivitesinin azaldığı gösterildi.

Sonuç: Paraoksonaz ve arilesteraz enzimlerinin, hepatit B enfeksiyonunun takibinde kullanılabilir biyokimyasal parametreler olduğunu düşünmekteyiz. Ancak daha geniş popülasyonlarla yapılacak çalışmalara gerek vardır.

Anahtar kelimeler: Kronik hepatit B enfeksiyonu, Hepatit B Virüsü (HBV), ALT, paraoksonaz, arilesteraz,

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında bana destek olan tez danışmanlarım Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Yrd.Doç.Dr. Süda TEKİN KORUK ve Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Nurten AKSOY hocalarıma, Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Yrd.Doç.Dr. İbrahim KORUK'a ve Prof. Dr. Özcan EREL hocama teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan kıvanç duyduğum bölüm arkadaşlarım Dr. Gökhan Unutmaz, Dr. Leman KARAAĞAÇ, Dr. Öznur TAVŞAN, Dr. Melek HAMİDANOĞLU ve Dr. Celal ÇALIŞIR'a, Enfeksiyon Kontrol Komitesi Hemşiresi Leyla YILMAZ'a, çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen bölüm sekreterimiz Gülender AYKUTLU'ya, değerli arkadaşlarım Dr. Hale ÇAKIR, Tevhide ARABACI, Niyet COŞAR, Nejla ÇELİK, Abdullah TAŞKIN ve tüm biyokimya personeline, birlikte çalıştığımız tüm yardımcı hastane personeline teşekkür ederim.

Sevgili aileme, her zaman desteğini hissettiğim hayat arkadaşım Halit DUYGU'ya ve yaşama sevincim çocuklarıma teşekkür ederim.

Dr. Fazilet DUYGU

2010

İÇİNDEKİLER

SayfaNo

| | |
|------------------------------------------------------------------|--------|
| Teşekkür | I |
| İçindekiler | II-III |
| Kısaltmalar | IV |
| Şekiller Dizini | V |
| Tablolar Dizini | V |
| Özet | VI |
| Abstract | VII |
| 1. Giriş Ve Amaç | 1 |
| 2. Genel Bilgiler | 2 |
| 2.1. Hepatit B Virüsü | 2 |
| 2.1.1. Tarihçe | 2 |
| 2.1.2. Virion Yapısı Ve Genomik Organizasyonu | 3-4 |
| 2.1.3. HBV Mutantları | 5 |
| 2.1.4. HBV Antijenleri | 5-6 |
| 2.1.5. Duyarlılık Ve Direnç | 6 |
| 2.1.6. Patogenez | 6-7 |
| 2.1.7. Epidemiyoloji | 7-8 |
| 2.1.8. Bulaşma Yolları | 8 |
| 2.1.9. Klinik Belirti Ve Bulgular | 8-9 |
| 2.1.10. Kronik HBV Enfeksiyonu Evreleri | 9 |
| 2.1.10.1. İmmün Tolerans Evresi (Replikatif Dönem) | 10 |
| 2.1.10.2. İmmün Klirens Evresi (HBeAg Pozitif Kronik Hepatit) | 10-11 |
| 2.1.10.3. İnaktif HBsAg Taşıyıcılık Evresi (Nonreplikatif Dönem) | 11 |
| 2.1.10.4. Reaktivasyon Evresi (HBeAg Negatif KHB) | 11-13 |
| 2.1.11. HBV Enfeksiyonunda Mikrobiyolojik | 13 |
| 2.1.11.1. Serolojik Tanı Yöntemleri | 13-14 |
| 2.1.11.2 Moleküler Tanı Yöntemleri | 14-15 |

| | |
|---------------------------------------------------|-------|
| 2.1.12. HBV Enfeksiyonunda Tedavi | 15 |
| 2.1.12.1. Akut HBV Enfeksiyonunda Tedavi | 15-16 |
| 2.1.12.2. Kronik HBV Enfeksiyonunda Tedavi | 16 |
| 2.1.12.3. İnaktif Hepatit B Enfeksiyonunda Tedavi | 16 |
| 2.2. Paraoksonaz /Ariesteraz (PON 1) | 17 |
| 2.2.1. Tarihçe | 17 |
| 2.2.2. Genetik Ve Polimorfizm | 17-18 |
| 2.2.3. Yapı ve Etki | 18-19 |
| 2.2.4. Pon1'in Diğer İsimleri | 19 |
| 3. Materyal Ve Metod | 19 |
| 3.1. Hasta Seçimi | 19-20 |
| 3.2. Çalışma Gruplarının Tanımlanması | 20 |
| 3.3. Çalışmaya Alınmama Kriterleri | 21 |
| 3.4. Örneklerin Alımı Ve Hazırlanması | 21 |
| 3.5. Kullanılan Cihaz Ve Aletler | 21-22 |
| 3.6. Kullanılan Kimyasal Maddeler | 22 |
| 3.7. Çalışma Yöntemi | 23 |
| 3.7.1. Paraoksonaz Aktivitesinin Ölçümü | 23 |
| 3.7.2. Ariesteraz Aktivitesinin Ölçümü | 24 |
| 3.8. İstatistiksel İncelemeler | 24 |
| 4. Bulgular | 25-31 |
| 5. Tartışma | 32-35 |
| 6. Sonuç | 36 |
| 7. Kaynaklar | 37-44 |

KISALTMALAR

| | |
|---------------------|-----------------------------------|
| ALT | Alanin aminotransferaz |
| Anti HBc IgG | Hepatit B virüs kor IgG antikor |
| Anti HBc IgM | Hepatit B virüs kor IgM antikor |
| Anti HBe | Hepatit B virüs e antikor |
| Anti HBs | Hepatit B virüs yüzey antikor |
| DNA | Deoksiribonükleik asit |
| ELISA | Enzyme-linked immunosorbent assay |
| HDL | High density lipoprotein |
| HBcAg | Hepatit B kor antijeni |
| HBeAg | Hepatit B e antijeni |
| HBsAg | Hepatit B yüzey antijeni |
| HBV | Hepatit B virüsü |
| HBV DNA | Hepatit B virüs DNA |
| HCV | Hepatit C virüsü |
| HSK | Hepatoselüler karsinom |
| LDL | Low density lipoprotein |
| PCR | Polimeraz zincir reaksiyonu |
| PON1 | Paraoksonaz |
| RNA | Ribonükleik Asit |
| RT | Revers transkriptaz |

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

| | |
|-------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. HBV Moleküler Virolojisi | 3 |
| Şekil 2. KHB Enfeksiyonunun Seyrinde Görülen Dönemler | 12 |
| Şekil 3. İnsan Paraoksonazının Yapısı | 18 |
| Şekil 4. Gruplarda Paraoksonaz Düzeyleri | 27 |
| Şekil 5. Gruplarda Paraoksonaz Düzeyleri | 27 |
| Şekil 6. Gruplarda Ailesteraz Düzeyleri | 28 |
| Şekil 7. Gruplarda Ailesteraz Düzeyleri | 29 |
| Şekil 8. Gruplarda ALT Düzeyleri | 30 |
| Şekil 9. Gruplarda HDL Düzeyleri | 30 |
| Şekil 10. Gruplarda LDL Düzeyleri | 31 |

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

| | |
|-------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. Hepatit B Virüs Genotip Ve Alt Tiplerinin Coğrafik Dağılımları | 4 |
| Tablo 2. KHB'nin Siroza Progresyon Riskini Artıran Faktörler | 13 |
| Tablo 3. HBV Enfeksiyonunda Görülen Serolojik Profiller | 14 |
| Tablo 4. Hasta Ve Kontrol Gruplarının Yaş Ve Cinsiyet Analizleri | 25 |
| Tablo 5. Çalışma Gruplarına Göre Sonuçlar Ve P Değerleri | 26 |

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik viral hepatit etkeni olan hepatit B (HBV) virüsü, karaciğer hücresinde yaptığı nekroinflamasyon ve replikasyon sonucu, fibrozis, siroz ve hepatosellüler kansere neden olan önemli bir patojendir. Kronik Hepatit B enfeksiyonu, dünyada 400 milyondan fazla insanı etkileyen bir halk sağlığı sorunudur (1, 2). Etkili bir aşısı olmasına, tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen önemini korumaktadır (1).

Hastalık takibinde kullanılan ALT ve AST gibi biyokimyasal parametreler kronikleşmeyi göstermede yetersiz kalmaktadır. HBV enfeksiyonunun tanısında çeşitli biyokimyasal, serolojik testler ve nükleik asit amplifikasyon testleri kullanılmaktadır. Ancak kesin tanı, invaziv bir işlem olan karaciğer biyopsi materyalinin histopatolojik olarak incelenmesiyle konmaktadır. Bu yöntemin, komplikasyon riski olması, işlem sonrası izlem gerektirmesi ve geç sonuçlanması gibi komplikasyonları vardır (3).

İnsan serum paraoksonazı (PON1); HDL'nin içerdiği apo A-I ile yakın ilişkileri olan, lipid peroksidasyon ürünlerinin birikmesini azaltan diğer bir deyişle LDL'deki okside olmuş lipidleri hidroliz eden, antioksidan etki gösterdiği bilinen, enzim aktivitesi kalsiyuma bağımlı karaciğerden sentezlenen esterazdır (4). Kronikleşme patogenezi tam olarak açıklanamayan kronik viral hepatitlerde, oksidatif stresin hücre harabiyetinde, DNA ve RNA hasarındaki rolü deneysel çalışmalarla ortaya konmuştur (5).

Bu çalışmada, PON1 enziminin paraoksanaz arilesteraz enzim aktivitelerinin hepatit B enfeksiyonunun farklı klinik formlarında ölçülmesi ve değerlendirilmesiyle kronikleşme/fibrozise gidiş arasındaki ilişki ve tanısal parametre olarak kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit B Virüsü

2.1.1. Tarihçe

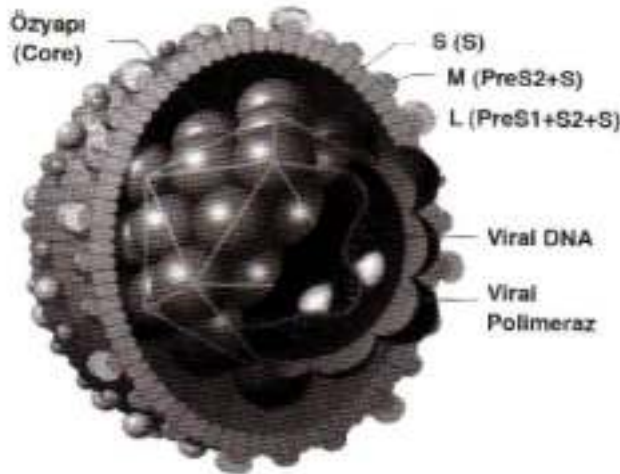
Viral hepatit ilk olarak M.Ö.5. yüzyılda tanımlanmış bir hastalıktır. Hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte olmuş kişilerle ilgili bilgilerin ilk kez Hipokrat tarafından ortaya konduğu bilinmektedir (6).

HBV ilk defa Blumberg ve arkadaşları tarafından 1965 yılında “Avusturalya (Au) Antijeni” olarak tanımlanan bir serum proteini olarak rapor edilmiş, 1970 yılında ise tüm virionun elektron mikroskopik görüntüleri saptanarak “Dane Partikülleri” adını almıştır. HBV enfeksiyöz partikülü olan 42 nm büyüklüğündeki Dane partikülleri dışında 22 nm’lik sferik ve 22 x 100-200 nm büyüklüğündeki filamentöz partiküller de elektron mikroskopunda tarif edilmiş, bunu izleyen yıllarda çeşitli çalışmalarda virüsün genomik yapısı ve proteinleri tespit edilmiştir (7).

HBV kanatlı ve memelilerde enfeksiyon oluşturan, genom organizasyonu, doku tropizmi ve replikasyon stratejisi açısından birbirine benzerlikler gösteren çeşitli virüslerden oluşan Hepadnaviridae ailesinde sınıflandırılmaktadır ve bu ailenin prototip üyesidir. HBV sadece insan ve şempanzelerin karaciğerlerinde enfeksiyon oluşturur. Ördekler ve sincaplarda da hepatit B virüsleri tarif edilmiştir (8).

2.1.2. Virion yapısı ve genomik organizasyonu

HBV küçük, zarflı bir DNA virüsüdür. Viral genom yaklaşık 3200 nükleotitten oluşan oldukça küçük ve kısmen çift (\approx % 70), kısmen tek iplikli (\approx % 30) çembersel DNA'dan oluşur ve ikozahedral bir kapsid içerisinde bulunur; bunun dışında da üç farklı yüzey antijenini taşıyan lipid yapılı zarf yer alır. HBV bir DNA virüsü olmasına karşın Revers Transkriptaz (RT) enzimi kodlar ve RNA aracısı üzerinden replike olur. Zarflı bir virüs olmasına rağmen eter, düşük pH, ısı, dondurma ve çözmeye oldukça dirençlidir. Bu özellikler virüsün kişiden kişiye geçişteki etkinliğine katkıda bulunur ve dezenfektan direncini sağlar (8,9).



Şekil 1. HBV Moleküler Virolojisi (10)

Hepatit B virüsü, 3200 nükleotidden oluşan genomik yapısı nedeniyle, bilinen tüm hayvan DNA virüsleri içinde genomu en küçük olan virüstdür. Hepatotropiktir, bununla birlikte karaciğer dışı doku ve organ tutulumu (lenf bezleri, periferik kan mononükleer hücreleri, dalak, kemik iliği vb.) da söz konusudur. HBV ile enfekte hastaların kanları elektron mikroskopunda incelendiğinde; büyüklük, yapı ve miktar bakımından birbirine benzemeyen üç ayrı viral partikül varlığı gösterilmiştir (1).

- a) Yaklaşık 42 nm çapında, enfektif özellikte, tam bir virion yapısında küresel şekilli, Dane partikülleri;
- b) Yaklaşık 22 nm çapında, içinde nükleik asit bulunmayan, non-enfektif, küresel partiküller.
- c) Özellikle replikasyonun olduğu kişilerin serumunda bulunan, 22 nm çapında, 50-500 nm uzunluğunda nükleik asit içermeyen, non-enfektif, tübüler partiküllerdir (1, 11, 12).

Her üç partikül de immünojeniktir ve anti-HBs antikorları ile reaksiyon verirler. Enfekte konak serumunda yüksek miktarda (200-500 µg/ml) saptanabilen HBsAg adı verilen ortak yüzey antijeni içerirler (13).

HBV genomları arasında farklılıklar olduğu moleküler çalışmalarla gösterilmiş ve A 'dan H' ye kadar sıralanan sekiz genotip belirlenmiştir. Genotip A Kuzeybatı Avrupa, Sahra Altı Afrika ve Amerika'da, genotip B ve C sıklıkla Güneydoğu Asya, Okyanusya'da, genotip D Akdeniz Ülkeleri, Batı Asya ve Güney Amerika'da daha sık görülmektedir. Genotip E Batı Afrika ile sınırlıdır. Genotip F Orta ve Güney Amerika'da saptanmış nadir bir genotiptir. Genotip G ve H dağılımı ile ilgili yeterli bilgi yoktur (14, 15,16) (tablo 2). Türkiye'de yapılan çalışmalar, genotip D'nin ülkemizde yaygın olduğunu göstermektedir. Ülkemizde görülen alt tip ise ayw olarak saptanmıştır (17, 18).

Tablo 1. Hepatit B virüs Genotip ve Alt Tiplerinin Coğrafik Dağılımları

| Tip | Alt tip | Coğrafik Dağılım |
|-----|-----------------|----------------------------------|
| A B | adw, adw2, ayw1 | ABD, Kuzey Avrupa, Orta Afrika |
| C D | adw2, ayw1 | Çin, Endonezya, Vietnam, Tayvan |
| E F | adr, ayr | Akdeniz, Orta Doğu, Hindistan |
| G | ayw2, ayw3 | Çin, Kore, Japonya, Vietnam |
| | ayw4 | Batı Afrika |
| | adw4 | Polonezya adaları, Güney Amerika |
| | adw2 | Avrupa, ABD(nadir) |

2.1.3. HBV Mutantları

HBV enfeksiyonu, İnsan İmmünyetmezlik Virüsü (HIV) ve Hepatit C Virüsü (HCV) gibi yüksek düzeyde virion üretimi ve yıkımı ile karakterizedir. İlaçlar ya da immün sistem tarafından baskılanmazsa günde yaklaşık 10^{11} virion oluştuğu tahmin edilmektedir (19, 20). Yüksek virion üretimi olmasına karşın HBV RT (Reverse Transcriptase) enziminin proofreading aktivitesinin olmaması, replikasyonda yüksek düzeyde hata oluşmasına neden olmaktadır. HBV Polimerazının hata oranı, yılda nükleotid başına 1.4×10^{-5} - 5×10^{-5} ile DNA virüslerinden 10^4 kat yüksektir (21).

Oluşan viral mutantlara bağlı olarak enfekte kişideki virüs popülasyonu genetik olarak yakın ancak birbirinden farklı özellikler taşıyan varyantlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Konakta virüse avantaj sağlayan mutasyonu taşıyan virüsler seçilerek baskın popülasyon haline gelmektedir (1, 2, 22).

2.1.4. HBV Antijenleri

A.. Yüzey (kılıf) proteinleri ve HBsAg: HBV'nin S geni tarafından kodlanan yüzey proteinleri altı farklı polipeptitten oluşur. Bu proteinler partikül yüzeyinde farklı oranlarda bulunurlar. HBV enfeksiyonunda S proteinine karşı antikor oluşması hastalıktan koruyucudur (1).

B. Kor (nükleokapsid) proteinleri: HBcAg ve HBeAg: Ortak determinantlara sahip bu iki proteinin antijenik özellikleri farklıdır. HBcAg sadece karaciğerde bulunmasına rağmen dolaşımda bulunan HBeAg'i albumin, immünglobulin ve α -antitripsinle bağlanır, yapısındaki HBcAg ile ilgili yapılar maskelenir ve anti-HBe (Hepatit B virüs e antikor) ile reaksiyon verir. HBeAg'nin görevi tam olarak bilinmese de replikasyon için gerekli değildir (1).

HBcAg, intrasellüler yerleşimlidir. HBcAg dolaşımda sadece Dane partikülleri içinde bulunduğundan serolojik olarak tespit edilemez. Ancak aktif hastalık döneminde ve aşırı viral

replikasyon gösteren olgularda stoplazmada gösterilebilir. Her iki proteinin de immünojen özelliği vardır. HBcAg'nin immünojenitesi HBsAg'den daha fazla olduğundan, T hücre bağımsız antijen özelliği vardır. HBV kor proteini kronik hepatit B'de immün yanıt için ana hedeftir (1).

C. P proteini: HBV genomunun yaklaşık %75'ini oluşturan P geni tarafından kodlanır. P proteini, RT, endonükleaz, DNA ve RNA (Ribonükleik asit) bağımlı polimeraz aktivitesine sahiptir. DNA sarmalının sentezinde düzenleyici rolü vardır (1).

D. X proteini (HBx): HBV genomundaki en küçük gen bölgesi olan X geni ürünü olan X proteini, virüs replikasyonu için gereklidir. HBx viral genom transkripsiyonunda aktivatör role sahiptir. Hepatit B x antijeni (HBxAg)'nin tümör süpresör gen ürününün (p53) işlevini bozarak HSK gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir (1).

2.1.5. Duyarlılık-direnç

HBV, serum içinde 30-32°C'de 6 ay, -20°C'de ise 15 yıl canlılığını korur. Serum içinde 60°C 'ye 4 saat dayanabilir. Kurutulmuş virüs 25°C'de saklandığında 1 hafta süreyle canlılığını devam ettirir. Kuru sıcak hava ile 180°C 'de 1 saatte, otoklavda 121°C'de 15 dakikada, kaynatma ile 10-20 dakikada inaktive olur (23).

Virüsün, 500 ppm klor solüsyonunda 10 dakikada, %0.1-2 sıvı gluteraldehid, %70 izopropil alkol, %80 etil alkolde 2 dakikada inaktive olduğu gösterilmiştir (23).

2.1.6. Patogenez

Virüsler tarafından karaciğerde oluşturulan hasarın mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Kronik HBV enfeksiyonlarında meydana gelen karaciğer hasarı çoğu kez immün sistem ve HBV ile enfekte hepatositlerin etkileşimine bağlıdır. İnterferon alfa, beta,

gama, Tümör Nekrozis Faktör (TNF) - alfa gibi antiviral sitokinler virüsün temizlenmesinde önemli rol oynarken, enfekte hepatositlerin sitotoksik T lenfositlerince ortadan kaldırılması, hem virüsün temizlenmesine hem de süregelen karaciğer hasarına katkıda bulunmaktadır (24).

Kronik HBV enfeksiyonunda periferik sitotoksik T lenfosit yanıtı çoğunlukla düşük düzeyde ya da etkisizdir. Kronik B hepatiti izlenen kişilerde İnterlökin-4, İnterlökin-5, İnterlökin-10 salgılanması ile karakterize tip 2 yardımcı T lenfosit yanıtı önde olmakta, buna bağlı olarak da virüsün sitotoksik T lenfositleri etkisiyle temizlenmesi yerine humoral yanıtı yönlendirilmiş bir bağışıklık söz konusu olmaktadır. İnterhepatik yerleşim gösteren HBV-spesifik sitotoksik T lenfositleri kronik enfeksiyonlarda da saptanmakta ve enfeksiyonun alevlenmelerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Buna karşın kronik B hepatitinde hücrel sitotoksik yanıt virüsü temizlemekte yetersiz kalmaktadır (25,26).

2.1.7. Epidemiyoloji

Hepatit B Virüsü (HBV) akut / kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinomun önemli etkenlerinden birisidir. Tüm dünyada 400 milyondan fazla insanın HBV ile kronik olarak enfekte olduğu ve her sene izlenen 530.000 hepatoselüler karsinom olgusunun 316.000'inin HBV ile ilişkili olduğu bilinmektedir (2). Her yıl dünyada 1.000.000 yaklaşan sayıda kişi, HBV enfeksiyonu ile ilgili komplikasyonlardan kaybedilmektedir. Etkili bir aşısı olan HBV enfeksiyonları bütün dünyada ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak önemini sürdürmektedir (2). Hastalığın yaygınlığı, ciddi morbidite ve mortaliteye neden olması yanında tedavisindeki zorluklar da hastalığı önemli bir sağlık sorunu haline getirmektedir.

Dünya nüfusunun %5'i hepatit B virüsü (HBV) taşıyıcısıdır ve KHB Enfeksiyonu Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ölüm nedenleri arasında dokuzuncu sırada gösterilmektedir (27). Asya, Afrika ve Pasifik kıyılarında HBV'ye bağlı hastalıklar en önemli üç ölüm nedeninden biridir (3).

Türkiye nüfusunun yaklaşık %5-6 'sı HBV taşıyıcısıdır. Her 3 kişiden birisi de HBV enfeksiyonu ile karşılaşmıştır. Türkiye'de HBsAg (HBV yüzey antijeni) seroprevalansı %3,9-

12,5 arasında olup yaklaşık 3-4 milyon insanın HBV taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde anti-HBs pozitifliği ise %20,6 ile %56,3 arasındadır (28, 29).

Ülkemizde toplumun genelinde yapılan taramalarda HBsAg pozitifliği %1.7-21 arasında bulunmuştur (30). Yine ülkemizde yapılan çalışmalarda, en yüksek oranda (%8.6) kronik HBV Enfeksiyonu 40-59 yaş arası erkeklerde görülmüştür (31). Batı bölgelerinde %2-4, Doğu, Güneydoğu Anadolu bölgelerinde %4-8 civarındadır (%3.9-12.5). Diğer Akdeniz ülkelerinde olduğu gibi ülkemizde de genotip D daha sık görülür (32, 33, 34, 35,).

Şanlıurfa ilinde yapılan çalışmalarda HBsAg oranı %6.9 ile %20 arasında değişen oranlarda bulunmuştur. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından yapılan 1070 kişinin değerlendirildiği kesitsel çalışmada HBsAg seropozitifliği %4.2 olarak bulunmuştur (37). Şanlıurfa'da berber ve kuaförlerde HBs Ag prevalansını araştıran diğer bir çalışmada da HBsAg pozitifliği %3.4 olarak bulunmuştur (38).

Ülkemizde en sık görülen serolojik subtip ayw'dir. Türkiye HBsAg taşıyıcılığı bakımından dünyada orta derecede endemik sayılabilecek durumdadır (39, 40).

2.1.8. Bulaşma Yolları

Virüsün tek önemli rezervuarı insandır. HBV'nin dört ana bulaşma yolu vardır; enfekte kan ya da vücut salgıları ile parenteral temas (perkütan), cinsel temas, enfekte anneden yeni doğana bulaşma (perinatal-vertikal), enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal) (1, 41).

2.1.9. Klinik Belirti ve Bulgular

Hepatit B enfeksiyonu, asemptomatik enfeksiyondan fulminan karaciğer hastalığına kadar değişebilen farklı klinik seyir göstermektedir. Hastalık çocuklarda ve gençlerde

yetişkinlere göre daha hafif ve asemptomatik olarak seyretmektedir. HBV enfeksiyonunun 4 yaşın altındaki çocuklarda %90, 30 yaşın üzerindeki yetişkinlerde ise 2/3 oranında asemptomatik olarak geçirildiği bildirilmektedir (42).

Kronik Hepatit B enfeksiyonu büyük çoğunluğu asemptomatiktir ve hastalar genellikle enfekte olduklarının farkında değildirler. Hastaların bir kısmı halsizlik, yorgunluk, bulantı, üst kadranda abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları gibi spesifik olmayan şikayetlerle başvurabilir. Ayrıca hastalarda anksiyete başta olmak üzere bir takım psikiatrik semptomlar, endişe hali, düşüncelerini yoğunlaştırmada güçlük, kas gerginliği, uyku bozuklukları ve depresyon görülebilir (43). Bu bulguların hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilediği, mental ve genel sağlık skorlarında normal kontrollere göre daha düşüklüğe sebep olduğu gösterilmiştir (44, 48).

Akut hepatit B enfeksiyonu subklinik, anikterik hepatit, ikterik hepatit şeklinde olabilir. Çoğu kronik hepatit B hastasının dekompanse siroz gelişmediği sürece belirgin bir semptomu olmaz. Semptomlar akut hepatitte olduğu gibi genellikle özgül olmayan semptomlardır. Çabuk yorulma, halsizlik, kas ağrıları, bulantı, iştah değişiklikleri başlıca semptomlardır. Fizik muayeneleri normal olabilir (3).

Kronik hepatitli hastaların bir kısmı siroza ilerlediği için hastalarda karaciğer sirozuna ait semptomlar da olabilir. Sirozu olan hastalarda sarılık, splenomegali, asit, spider anjioma, periferik ödem ve ensefalopati görülebilir (45)

KHB hastalarının %10-20'sinde dolaşan immün komplekslere bağlı olduğu düşünülen karaciğer dışı bulgular olabilir. En önemli karaciğer dışı iki komplikasyon poliarteritis nodosa ve glomerülo nefrittir (46). Kronik hepatit B enfeksiyonunda asemptomatik taşıyıcılık, kronik hepatit, siroz ve HSK görülebilir. Akut ve kronik formların her ikisinin seyrinde de karaciğer dışı bulgular görülebilir (47).

HBV Enfeksiyonunun klinik bulguları enfeksiyonun olduğu yaşa, HBV replikasyon hızına ve konağın immün durumuna bağlıdır (48).

2.1.10. Kronik HBV Enfeksiyonu Evreleri

Kronik HBV enfeksiyonun doğal seyrinde dört evre bulunmaktadır : İmmün tolerans, immün klirens (HBeAg pozitif KHB), inaktif taşıyıcılık, reaktivasyon (HBeAg negatif KHB) Her hastada her evre görülmeyebilir (Şekil 2).

2.1.10.1. İmmün Tolerans Evresi (Replikatif Dönem)

Bu evrede klinik ve patolojik değişiklikler az, buna karşın HBV replikasyonu yüksek orandadır. HBV-DNA yüksek seviyede, HBeAg pozitif, anti-HBe negatif, alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi normal ve karaciğer biyopsisinde herhangi bir özellik yoktur (49, 50).

Perinatal kazanılmış HBV enfeksiyonunda bu dönem 10-40 yıl devam edebilir. Kendiliğinden veya tedaviyle HBeAg serokonversiyonu (HBeAg'nin negatifleşip, anti-HBe oluşması) görülebilir (her yıl<%5) (51).

Çocukluk veya erişkinde kazanılmış HBV Enfeksiyonunda immün tolerans evresi kısa sürer veya hiç olmaz.

2.1.10.2. İmmün Klirens Evresi (HBeAg Pozitif Kronik Hepatit)

Bu evrede karaciğerde inflamasyon olur ve serum ALT düzeyi artar. Virüsle enfekte hepatositler immün sistem tarafından temizlenir (52). Komplikasyon olarak hepatik dekompanzasyon meydana gelebilir (53).

Bu aşamada ALT yüksekliği ve hepatit gelişimi, konağın HBV'ye karşı immün yanıtı nedeniyle olur. ALT düzeyinin yüksek olması HBV'ye karşı immün yanıtın şiddetini ve yaygın hepatosit hasarını göstermektedir. Bu olayın devamında ise HBeAg serokonversiyonu ve/veya HBV-DNA'da negatifleşme görülür. HBeAg serokonversiyonunun olması ise % 85 oranında klinik remisyon (inaktif kronik HBV enfeksiyonu) anlamına gelmektedir (54, 55).

İmmün klirens döneminin süresi ve hepatit alevlenme sıklığı ile siroz ve HSK gelişme riski arasında ilişki vardır . Hepatit alevlenme tekrarlaması erkeklerde daha fazla olur. Bu durum, HBV'ye bağlı siroz ve HSK'nın erkeklerde kadınlardan neden daha sık olduğunu açıklayabilir (56).

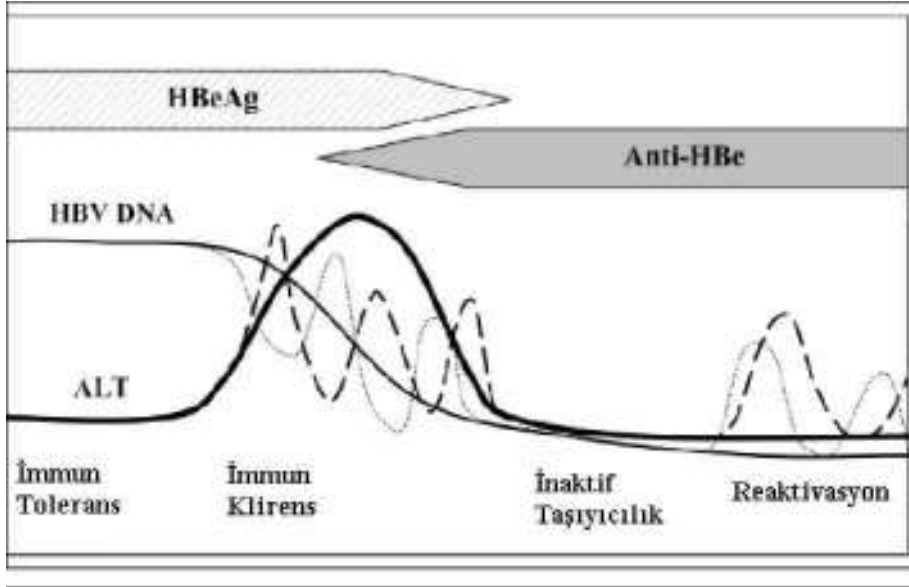
2.1.10.3. İnaktif HBsAg Taşıyıcılık Evresi (Nonreplikatif Dönem)

Bu evrede HBeAg yoktur, anti-HBe oluşmuştur, ALT normaldir ve HBV-DNA düşük veya ölçülemeyecek düzeydedir. Karaciğer biyopsisi genellikle hafif hepatit ve minimal fibrozisi gösterir. Nonreplikatif dönemde HBeAg serokonversiyonu gelişen hastalarda yıllık %0,1-2 oranında HBsAg kaybı gelişebilir (57).

2.1.10.4. Reaktivasyon Evresi (HBeAg Negatif KHB)

Bu dönemde HBeAg negatif, anti-HBe pozitif, HBV-DNA yüksek ve ALT artmıştır. Karaciğerde nekroinflamasyon devam eder (58). Bu evredeki hastalar genelde yaşlıdır ve ileri evre karaciğer hastalıkları mevcuttur. Reaktivasyon kendiliğinden veya immün supresyon sonucu olabilir (59,60).

Şekil 2 : KHB enfeksiyonunun seyrinde görülen dönemler (61).



KHB enfeksiyonu olan hastalarda spontan HBsAg serokonversiyonu yılda %0,5-1 oranında bildirilmiştir (62, 63). Kronik Hepatit B hastalarının yaklaşık olarak %15-40'ı siroz ve son dönem karaciğer hastalığına ilerler (64).

Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda HSK gelişme riski 10-390 kat artmıştır (65). Siroz olanlarda HSK gelişme riskinin her yıl için %2,5-5 arasında olduğu bildirilmektedir (66). Asya'dan yapılan yayınlarda KHB'si olan hastalarda HSK gelişme riskinin ortalama 200 kat arttığı belirtilmektedir (67). KHB'li hastalarda siroza progresyon riskini artıran faktörler tablo 2'de gösterilmiştir (61, 68, 69, 70).

HSK genellikle siroz zemininde gelişmesine karşın %10 kadar hastada siroz olmadan da gelişebildiği görülmektedir (68, 69).

Tablo 2. KHB'nin siroza progresyon riskini artıran faktörler.

| Konak faktörleri | Viral faktörler | Çevresel Faktörler |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| İleri yaş [⊗] Erkek cinsiyet [*] | Yüksek HBV replikasyonu [⊗] Genotip C>B [*] | Eşlik eden Enfeksiyon (HCV [*] , HDV, HIV) |
| İmmün durum Tanı yaşı | Mutant HBV | Alkol bağımlılığı [*] Diyabetes mellitus ^{**} Obezite ^{**} |

*: Çalışmalarla kanıtlanmış.

** : Kanıtlanmamış.

Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri virüs replikasyonu ve konağın immün yanıtı arasındaki karşılıklı etkileşime bağlıdır.

2.1.11. HBV Enfeksiyonunda Mikrobiyolojik Tanı

2.1.11.1. Serolojik Tanı Yöntemleri

HBV ile enfeksiyon oluştuğunda organizmada virüse ait çeşitli antijenlere (HBsAg, HBcAg ve HBeAg) karşı antikorlar meydana gelmektedir. HBV enfeksiyonlarının özgül tanısını koymak amacıyla hasta serumunda bu antijenlerin ve antikorların varlığı araştırılmaktadır. Bu amaçla ELİSA testleri kullanılmaktadır (3, 71).

ELİSA test sonuçlarına göre hastalık tanısı, tablo 3'e göre yapılır (71, 72).

Tablo 3 : HBV enfeksiyonunda görülen serolojik profiller

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

Hastanın serolojik test sonuçlarına göre yorum yapmak bazen çok kolay olabilmekte, ancak zaman zaman beklenmeyen sonuçlarla karşılaşılabilir. Bu nedenle serolojik göstergelere göre durumu değerlendirirken yorumlamayı çok dikkatli yapmak gerekmektedir. Gerek duyulduğunda moleküler tanı yöntemlerinden de yararlanarak yorum doğru bir şekilde yapılmaya çalışılmalıdır (71).

2.1.11.2. Moleküler Tanı Yöntemleri

Günümüzde HBV ile ilgili çalışmalarda moleküler yöntemler kullanılarak HBV DNA araştırılması gittikçe yaygınlaşmaktadır. Hem kalitatif hem de kantitatif yönden HBV DNA araştırılabilir. Bu testler serumda 10 kopya/ml gibi az bir virüs miktarını bile saptayacak kadar yüksek duyarlılıktadır. Ancak çeşitli kantitatif test sonuçları arasında standardizasyon sorunu bulunmaktadır (3).

Moleküler yöntemlerin kullanım alanları; serolojik yöntemlerin tanıda yetersiz kaldığı durumlar, mutant suşların tespiti, antiviral ilaç direncinin belirlenmesi, antiviral tedaviye karar verme ve tedavinin izlenmesi ve genotip tayini olarak özetlenebilir (3, 71).

2.1.12. HBV Enfeksiyonunda Tedavi

2.1.12.1. Akut HBV Enfeksiyonunda Tedavi

Akut HBV enfeksiyonunda öncelikli tedavi destek tedavisidir. Rutin olmamakla beraber ciddi seyirli akut hepatit B vakalarında antiviral ajanların kullanılabilceği ileri sürülmektedir (71).

2.1.12.2. Kronik HBV Enfeksiyonunda Tedavi

Kronik aktif HBV enfeksiyonunun antiviral tedavisindeki ana hedef, HBV DNA ve HBeAg'in kaybolması ile viral replikasyonun inhibisyonudur. İkincil hedefler ise, semptomları azaltmak ve siroz ile HSK gelişimini önlemektir (71, 74). Günümüzde kronik hepatit B hastalarının tedavisi, interferon ile bağışıklık sisteminin uyarılması ve antiviral ajanlar ile viral replikasyonun baskılanması şeklinde yapılmaktadır (75, 76, 77, 78).

Karaciğer sirozu varlığında transplantasyon bir miktar başarıya sahiptir. Hepatosellüler karsinomada prognoz çok kötüdür. Tümör rezeksiyonu kemoterapi veya radyoterapi uygulanmaktadır (1).

Kronik Hepatit B Tedavisinde Kullanılan İlaçların Dozu ve Süresi (79)

| <u>İlaç</u> | <u>Doz</u> | <u>Süre</u> |
|-----------------------|-----------------------------|--------------|
| Peginterferon alfa-2a | 180µg /haftada bir kez | 48 hafta |
| Peginterferon alfa-2b | 1.5 µg/kg – haftada bir kez | 48 hafta |
| Lamivudin | 100 mg/gün | En az 1 yıl* |
| Adefovir | 10 mg/gün | En az 1 yıl* |
| Entekavir | 0.5 mg/gün-1.0 mg/gün** | En az 1 yıl* |
| Tenofovir | 300 mg/gün | En az 1 yıl* |
| Telbivudin | 600 mg/gün | En az 1 y |

* HBeAg pozitif olgularda tedavi AntiHBe oluşuktan sonra en az 6-12 ay sürdürülür. HBeAg negatif olgularda tedavi süresi belirsizdir.

** Lamivudin refrakter veya lamivudine dirençli hastada

2.1.12.3. İnaktif Hepatit B Enfeksiyonunda Tedavi

Kronik inaktif HBV enfeksiyonlu bireylerin tedavi edilmesi önerilmemektedir. Kronik HBV enfeksiyonu gelişen bireylerin %70-90'ında inaktif taşıyıcılık durumu mevcuttur. Bu kişilerde hastalığa ilişkin bir semptom yoktur, karaciğer testleri normaldir ve karaciğer biyopsileri normal veya minimal değişikliğe sahiptir. HBV DNA seviyeleri karakteristik olarak çok düşük bir seviyededir veya tespit edilemez (75, 76, 77).

2. Paraoksonaz /Ariesteraz (PON 1)

2.2.1. Tarihçe

Paraoksonaz, ilk olarak 1953 yılında Aldridge W.N. tarafından *p*-nitrofenil asetat, propiyonat ve bütirat'ı hidroliz eden A-esteraz olarak tanımlanmıştır (80).

1965 yılında, Ooms A.J. ve Boter HL tarafından, paratyon ve paraokson hidrolizindeki stereospesifikliğı ile tanımlanmıştır (81). 1973 'te bir grup Alman araştırıcı, ilk olarak insan serum paraoksonazını genetik olarak saptamıştır (82, 83). Paraokson, metil paraokson ve klormetil paraoksone yüksek derecede seçicilik gösterdiği için, paraoksonaz olarak adlandırılmıştır. 1985 yılına kadar paraoksonazın nörotoksik olan organofosfatlar üzerine etkisi incelenmiş, saflaştırılması yapılmış ve detoksifikasyondaki rolü araştırılmıştır (84).

1985 yılında Mackness ve arkadaşları, HDL-kolesterol ayırımı esnasında lipoprotein fraksiyonunda ariesteraz aktivitesine rastlamışlardır (82).

2.2.1.2. Genetik ve polimorfizm

İnsanda 7. kromozomun uzun kolunda q-21.3 ve q-22.1 arasında tanımlanabilen paraoksonaz gen ailesinin PON1, PON2 ve PON3 şeklinde 3 üyesi bulunur. Gelişimsel açıdan bakıldığında, gen duplikasyonu sonucu oluşarak yapısal benzerlik gösterdikleri görülür. PON1, PON2 ve PON3 genlerinin memeliler arasında; nüklelotid seviyesinde benzerlikleri %81-90 iken aminoasit seviyesindeki benzerlikleri %79-90 dır.

PON2 ve PON3, hakkında yapılan araştırmaların azlığı nedeniyle PON1 kadar iyi anlaşılamamışlardır. PON1 ve PON3 genlerinin ürünü plazmada yer alırken, PON2 hücre içi yerleşimlidir (85, 86). Son yıllarda, PON2 ve PON3 gen ailesinin PON1'in HTLase

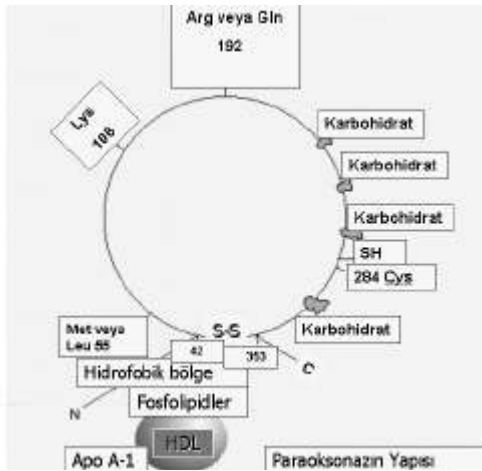
aktivitesine katkıda bulunduğu, PON2 ve PON3' ün de en az PON1 kadar değerli olduğu belirtilmiştir (87).

2.2.1.3. Yapı ve etki

Paraoksonaz 43-45 kDa ağırlığında, 354 amino asit içeren ve glikoprotein yapısında olan, kalsiyum bağımlı bir esterazdır.

İnsan serum paraoksonazı; HDL'nin içerdiği apo A-1 ile yakın ilişkileri olan, lipid peroksidasyon ürünlerinin birikmesini azaltan diğer bir deyişle LDL'deki okside olmuş lipidleri hidroliz eden, antioksidan etki gösterdiği bilinen, karaciğerden sentezlenen esterazdır. Organofosfatların hidrolizini katalizler (85). Yapısı şekil 3'de gösterilmiştir (96).

Şekil 3: İnsan Paraoksonazının Yapısı



PON1, HDL'ye bağlı olduğu için başlıca görevi HDL'yi oksidatif stresin zararlı etkilerinden korumaktır. Bu nedenle, bir çok çalışma HDL bağımlı PON1'in yalnız LDL oksidasyonunu değil, aynı zamanda HDL oksidasyonunu da engellediğini göstermektedir (88).

Karaciğer, böbrek, barsak ve serumda HDL' ye bağlı, yaygın olarak bulunur (89, 90). Serum düzeyleri birçok nedene bağlı olarak değişebilir ve enzimatik aktivite bireyler arasında 10-40 kat değişkenlik gösterir (91). Serum enzim aktivitesi yenidoğan ve prematür infantlarda erişkin düzeylerinkinden daha düşüktür. Erişkin düzeylerine doğumdan bir yıl sonra ulaşılır. Fetüs'ün karaciğer ve dalağında enzim aktivitesi gösterilmiştir (92, 93). İnsan serum paraoksonazı yaşa bağlı olarak azalma gösterir (94).

Ayrıca akciğer, beyin, konformasyonunu sağlayarak korunmasında rol oynadığı düşünülmektedir. Hayvanlarda birçok dokuda özellikle karaciğer, böbrek, ince barsak ve plazmada bulunur. Akut faz reaktantları, gebelik ve apo A-1 metabolizmasını etkileyen bozukluklardan etkilenir (95).

Enzim aktivitesini ölçmede, serum ya da EDTA'sız plazma gereklidir. Paraoksonaz/esteraz enzim aktiviteyi, Ca 'a bağımlı olma özelliğiyle Co , Mn , Mg kullanan diğer A esteraz tipi enzimlerden ayırılır(95).

2.2.1.4. PON1'in Diğer İsimleri

PON1, organofosfat hidrolaz, paraoksonaz, A-esteraz, organofosfat esteraz, esteraz B1, esteraz E4, paraokson esteraz, pirimifos-metilokson esteraz, fosfotriesteraz, paraokson hidrolaz, organofosforik asid anhidraz olarak da adlandırılır (101).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Seçimi

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniğine Ocak 2009- Haziran 2009 tarihleri arasında başvuran 15-65 yaşlarındaki hepatit B taşıyıcısı 40 hasta ve kronik aktif hepatit B tanısı alan 40 hasta, ayrıca kontrol grubu olarak 40 sağlıklı erişkin cinsiyet ayrımı yapılmaksızın çalışmaya alındı.

3.2. Çalışma gruplarının tanımlanması

Hastalar, 2009 AASLD Viral Hepatit Guideline'ında belirtilen tanımlara uygun olarak gruplandırıldı (73)

Hasta grupları ve tanımları aşağıda belirtilmiştir;

İnaktif HBsAg taşıyıcısı (73):

1. HBsAg 6 aydan fazla pozitif,
2. HBeAg negatif, anti HBe pozitif,
3. Serum HBV DNA < 2.000 IU/ml (<10⁴kopya/mL),
4. Normal ALT/AST,
5. Anti-HDV negatif
6. Karaciğer biyopsisinde normal veya minimal değişiklikler görülmesi

Kronik Hepatit B (73):

1. HBsAg 6 aydan fazla pozitif,
2. HBV DNA > 2.000 IU/ml
3. Sürekli veya intermittan transaminaz yüksekliği
4. Karaciğer biyopsisinde orta ya da yüksek nekroinflamasyon görülmesi

Kontrol Grubu:

Kontrol grubu olarak Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinin farklı polikliniklerine ve kan bankasına başvuran 15-65 yaş aralığındaki sağlıklı erişkinlerden çalışma grubunun yaş ve cinsiyetlerine uygun eşleştirilerek çalışmaya alındı.

3.3. Çalışmaya Alınmama Kriterleri

Çalışmaya 15 yaşından küçük, 65 yaşından büyük olan, koroner arter hastalığı, kontrolsüz diyabetes mellitus, kontrolsüz hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği kronik alkol ve sigara kullanımı olan, dislipidemi, hipertansiyon gibi kronik hastalığı olan, anemi ve malignite tespit edilen hastalarla morbid obes ve gebeler çalışmaya alınmadı.

3.4. Örneklerin Alımı ve Hazırlanması

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 25.03.2009 tarihinde 3 nolu oturumun 1 no'lu kararı olarak izin alınarak gerçekleştirilen bu çalışmada, katılımcılara, yapılacak çalışma anlatılarak bilgilendirilmiş olur formu imzalatıldı.

Tüm katılımcılardan heparinli tüpe, 8-10 cc kan alındı. Alınan kan örnekleri 3500 rpm' de 10 dakika santrifuj edilerek plazmaları ayrıldı. Ayrılan serumlar kuru steril tüplere aktarıldı ve çalışma gününe kadar -80 °C'de saklandı.

3.5. Kullanılan cihaz ve aletler

| Cihaz | Firma |
|--------------------------|---------------------------------|
| Otoanalizör | Abbott Aeroset [®] |
| Santrifüj | Universal 30 RF [®] |
| Vorteks | DCA-VF-2 [®] |
| Otomatik pipetler | Gilson [®] |
| Visible spektrofotometre | Jasco [®] V-530 UV/VİS |
| Hassas terazi | Sartorius [®] |
| Su banyosu | Nüve [®] BM 402 |
| Derin dondurucu (-80 °C) | Uğur [®] |
| pH metre | Hana [®] |

3.6. Kullanılan Kimyasal Maddeler

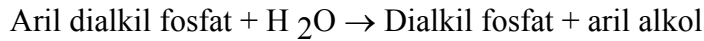
| Madde | Firma |
|-----------------------------------------------|--------------------|
| Paraokson (O, O-dietil-o-p-nitrofenil fosfat) | Sigma [®] |
| Fenilasetat | Sigma [®] |
| Trizma HCl | Sigma [®] |
| CaCl ₂ | Sigma [®] |
| NaCl | Sigma [®] |
| Trizma base | Sigma [®] |
| EDTA (Triplex III) | Merck [®] |
| CuSO ₄ .5H ₂ O | Merck [®] |
| NaOH | Merck [®] |
| HCl | Merck [®] |
| Glasiyel asetik asit | Merck [®] |
| Ortofosforik asit | Merck [®] |

| | |
|----------------------------|--------|
| Triklorasetik asit | Fluka® |
| Disodyum hidrojen fosfat | Fluka® |
| Monosodyum hidrojen fosfat | Fluka® |
| Tiyobarbitürik asit | Fluka® |
| Trisodyum sitrat | Fluka® |

3.7. Çalışma Yöntemi

3.7.1. Paraoksonaz Aktivitesinin Ölçümü

Paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesi Mackness'ın metodları kullanılarak ölçüldü (102). Paraoksonaz'ın katalizlediği reaksiyon aşağıda görüldüğü gibidir.



Paraoksonaz enzim aktivitesi ölçümünde substrat olarak paraokson (0,0-diethy-0-p-nitropheny phosphate), arilesteraz ölçümünde ise substrat olarak fenil asetat kullanılmıştır.

Paraoksonaz aktivite ölçümünde 5 mM CaCl₂ ve 7 mM paraokson içeren pH=8 olan 100 mM Tris-HCl tamponu kullanıldı ve Reaktif 1 (R₁) olarak kabul edildi. Örnek hacminden 10µL reaktif 1'den 220µL alınarak abbott aeroset otoanalizör cihazında çalışıldı. Paraoksonaz'ın enzimatik hidrolizi sonucu oluşan p-nitrofenol'ün 412 nm deki dakikalık absorbans oluşumu kaydedildi.

Molar absorpsiyon katsayısı 18290 (ε) alınarak aktivite için 1 ünite, 1 mikromol p-nitrofenol/ml serum/dk olarak aşağıdaki formüle göre hesaplandı (97).

A: Absorbans

ΔA/dk : Dakikalık absorbans artışı

T.V: Deney tüpündeki toplam sıvı miktarı 6

10 : Sonuçları µmol /dk/L = U/L'ye çevirme katsayısıdır.

ε : Ekstinsiyon katsayısı: Reaksiyon sonunda okunan maddenin molar absorbtivite katsayısı olup sabit bir değerdir.

$\epsilon = A/l \times C$ 'dir. A= çözeltinin gerçek absorpsiyonu, l= ışık yolu (cm), C= çözeltinin konsantrasyonu (mol/L) dir.

Işık yolu: Okuma küvetinin çapı (cm cinsinden)

N.V: Reaksiyona katılan örnek hacmi.

3.7.2. Arilesteraz Aktivitesinin Ölçümü

Arilesteraz aktivitesi ölçümleri için ise 2 mM CaCl₂ içeren 100 mM Tris-HCl; pH=8 tamponu kullanılarak; substrat olarak paraokson yerine son konsantrasyonu 13 mM olacak şekilde fenilasetat eklendi ve arilesteraz'ın enzimatik hidrolizi sonucu oluşan fenol 270 nm de Jasco V-530 UV/VİS spektrofotometresinde dakikalık fenol oluşum absorpsiyonu ölçüldü.

Molar absorpsiyon katsayısı 1310 (ϵ) alınarak arilesteraz aktivitesi için 1 ünite, 1 mikromol fenol/ml serum/dk. olarak tanımlandı. Bu çalışmada örnek hacmi 400 kat dilüe edilerek çalışıldı. Sonuçlar yine paraoksonazdaki enzim aktivitesi formülüne göre hesaplandı ve U/L olarak değerlendirildi.

Aynı reaktif tekrar hazırlanıp fenotipik ayırım için içerisine 1M NaCl ilave edilerek paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesini değerlendirmek amacıyla tekrar çalışıldı. Sonuçlar yine yukarıdaki gibi hesaplandı (98, 99, 100).

İstatistiksel İncelemeler

Tüm istatistiksel analizler, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.5 programı kullanılarak yapıldı. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiklerden yüzde, ortalama ve standart sapma kullanıldı. İki grup arasındaki farklılıklar independent t test ve değerler arasındaki ilişki, pearson korelasyon analizi kullanılarak karşılaştırıldı. Kantitatif değerler ortalama \pm standart sapma ($X \pm SS$) olarak belirtildi. Kontrol ve hasta grubundaki cinsiyet dağılımı, Ki-kare testleri ile belirlendi. Sonuçlar % 95 güven aralığında, anlamlılık $P < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya, yaşları 15 ile 65 arasında değişen, 58’i kadın (%43.3) ve 62’si erkek (%56.7) olmak üzere toplam 120 kişi katıldı. Katılımcılar, “kronik inaktif hepatit B virüs enfeksiyonlu hasta” (n=40), “kronik aktif hepatit B virüs enfeksiyonlu hasta” (n=40) ve “kontrol” (n=40) olmak üzere üç grup altında incelendi. Katılımcıların yaş ortalamaları 31.9±11.5 yıl idi. Gruplara göre yaş ortalaması, 1. grupta (inaktif hepatit B virüs enfeksiyonu olan) 35.3±12.5, 2. grupta (kronik aktif hepatit B virüs enfeksiyonlu hastalar) 29.6±10.6yıl ve 3. grupta (sağlıklı kontrol) 30.7±10.7 yıl idi.

Grupların yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırılması Tablo 4’te verilmiştir. Çalışma grupları yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark olmadığı görüldü (p>0.05).

Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet analizleri

| | İnaktif Hepatit B (n=40) Ortalama ± SS | Aktif Hepatit B (n=40) Ortalama ± SS | Kontrol (n=40) Ortalama ± SS |
|----------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------|
| Cinsiyet (E/K) | 24/16 | 22/18 | 21/19 |
| Yaş (yıl) | 35.5±12.3 | 29.6±10.6 | 30.7±10.7 |

Grupların, arilesteraz, paraoxonaz, ALT, HDL, LDL değişkenlerinin sonuçları Tablo 5’te gösterildi.

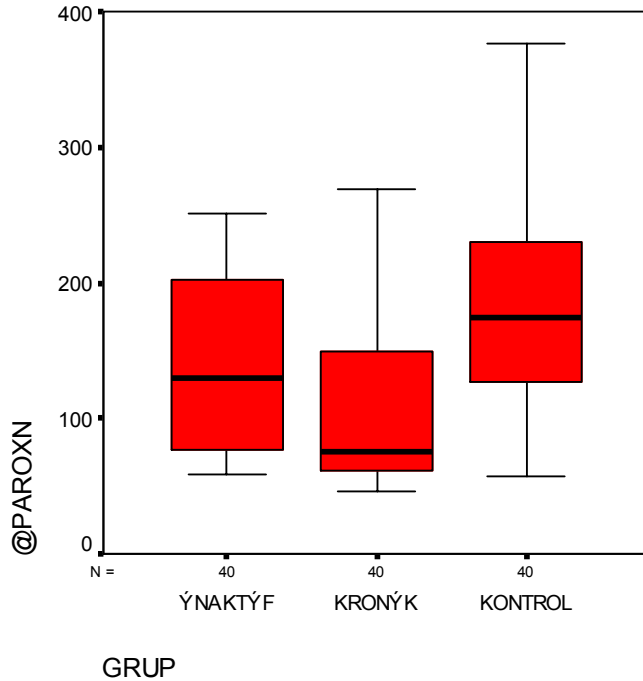
Tablo 5: Çalışma gruplarına göre sonuçlar ve p değerleri

| Değerler | Aktif Hepatit B | İnaktif Hepatit B | Kontrol | F | P |
|--------------------|-----------------|-------------------|---------------|------|-------|
| Paroksonaz (U/L) | 104.7 ± 58.9 | 138.4 ± 67.6 | 184.6± 9.2* | 13.4 | 0.000 |
| Arilesteraz (kU/L) | 140.6 ± 20.7* | 164.2 ± 19.2* | 161.6 ± 28.9* | 26.7 | 0.000 |
| ALT | 92.8 ± 72.0* | 23.7 ± 11.8 | 23.2 ± 11.5 | 35.1 | 0.000 |
| HDL (mg/dl) | 39.0 ± 9.7 | 43.2±10.0 | 48.0±6.1* | 10.3 | 0.000 |
| LDL (mg/dl) | 100.6±23.1 | 94.9±18.0 | 96.1±18.6 | 0.8 | 0.437 |

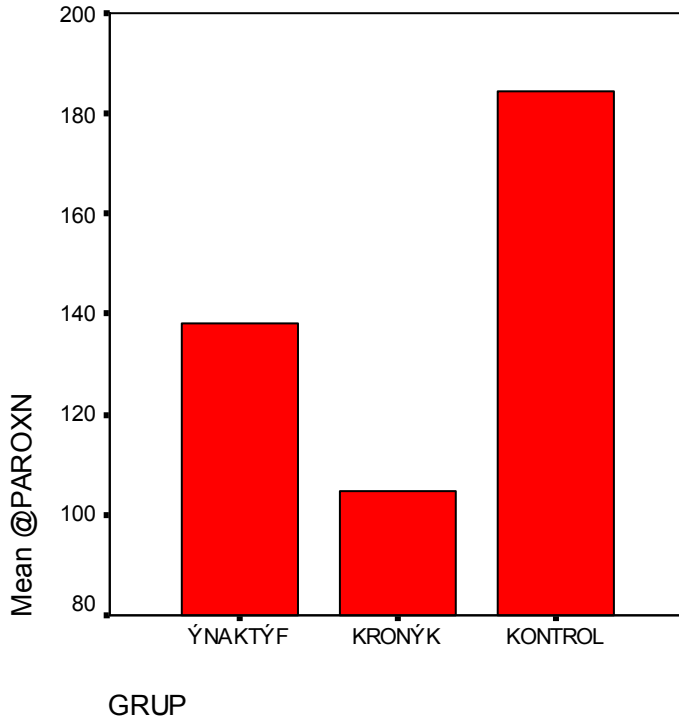
*Fark yaratan grup

Üç grupta paraoksonaz düzeyleri değerlendirildi. İnaktif hepatit B enfeksiyonunda kontrol grubuna göre (p=0.01), Kronik hepatit B enfeksiyonunda inaktif hepatit B enfeksiyonuna göre paraoksonaz düzeyinin düşük olduğu görüldü (p=0.005). En düşük değer, kronik hepatit B enfeksiyonu olan grupta olduğu izlendi. Kontrol grubundaysa en yüksek değer görüldü. Her üç grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0.05). Gruplarda paraoksonaz düzeyleri grafiklerde gösterilmiştir.

Şekil 4: Gruplarda paraoksonaz düzeyleri-1



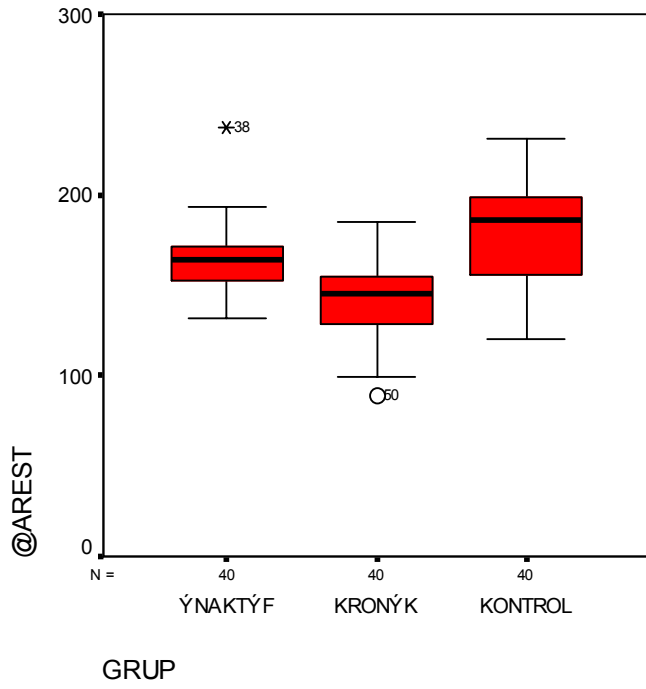
Şekil 5: Gruplarda paraoksonaz düzeyleri-2



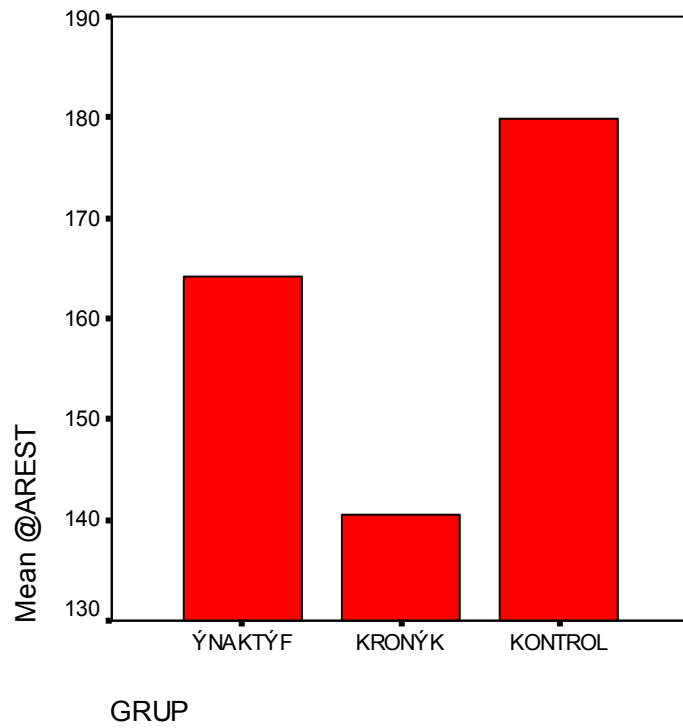
Her üç grup, arilesteraz düzeyleri ölçülerek karşılaştırıldı. Üç grubun da birbirinden farklı olduğu görüldü. İnaktif hepatit B enfeksiyonunda kontrol grubuna göre ($p=0.004$), kronik hepatit B enfeksiyonunda ise inaktif hepatit B enfeksiyonuna göre arilesteraz düzeyleri düşük bulundu ($p=0.00$).

Paraoksonazda olduğu gibi en düşük değerin kronik hepatit B'li grupta olduğu görüldü. Gruplar arasında anlamlı farklılık vardı ($p<0.05$).

Şekil 6: Gruplarda Arilesteraz Düzeyleri-1

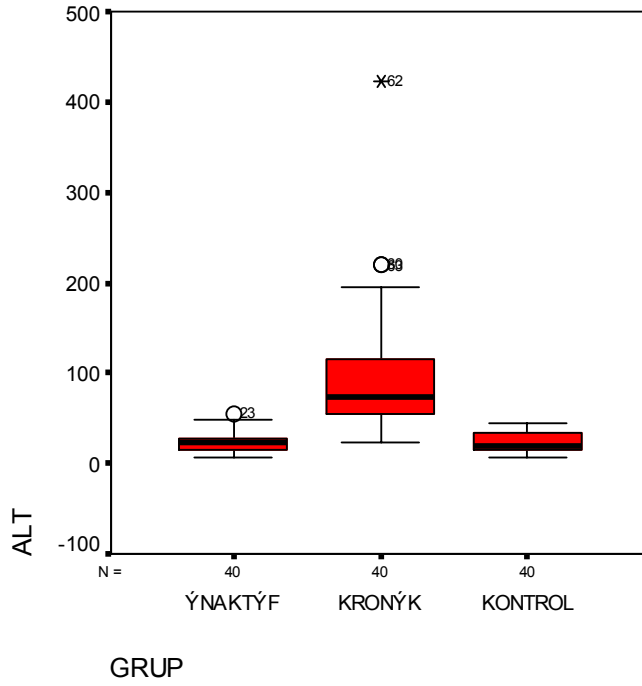


Şekil7: Gruplarda Arilesteraz Düzeyleri-

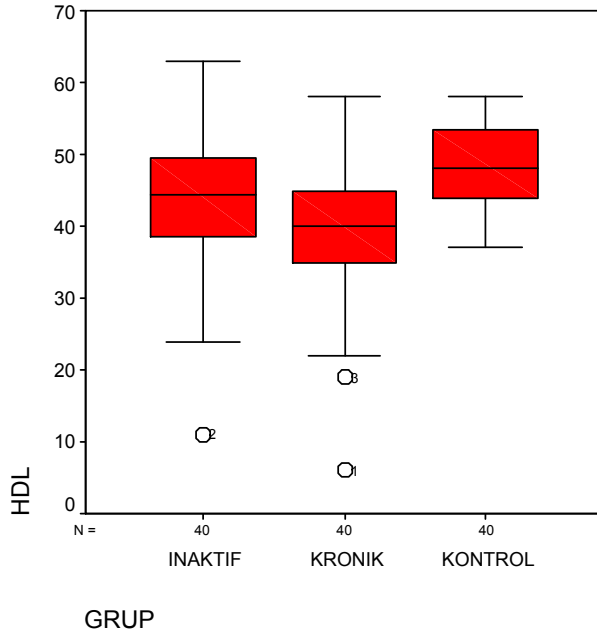


Kronik hepatit enfeksiyonun gösterge ve tanı kriterlerinden olan ALT değerleri, gruplar arasında değerlendirilerek karşılaştırıldı. İnaktif hepatit B enfeksiyonunda kontrol grubuna göre, kronik hepatit B enfeksiyonunda ise inaktif hepatit B enfeksiyonuna göre ALT değerleri yüksek bulundu.  grup arasında anlamlı farklılık vardı ($p < 0.05$).

şekil 8: Gruplarda ALT düzeyleri

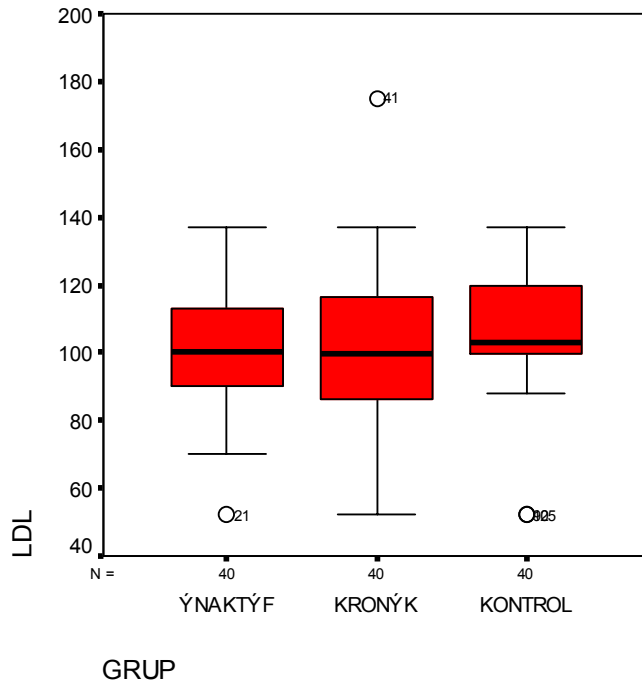


Şekil 9: Gruplarda HDL düzeyleri



Paraoksonaz ve arilesteraz enzimlerinin üzerinde bulunduğu HDL değerleri inaktif ve kronik aktif hepatit B enfeksiyonlu hasta grubunda, kontrol grubuna göre düşük bulundu($p<0.05$). LDL düzeyleri üç grupta da benzerdi. Gruplar arasında fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Şekil 10: Gruplarda LDL düzeyleri



5. TARTIŞMA

Hepatit B virüsü (HBV), uzun kuluçka süreli hepatit, serum hepatiti veya viral hepatit B olarak adlandırılan enfeksiyon hastalığı etkenidir. HBV enfeksiyonu; akut / kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinomun en önemli etkenlerinden birisidir (71).

Kronik viral hepatit etkeni olan hepatit B (HBV) virüsü, karaciğer hücresinde yaptığı nekroinflamasyon ve replikasyon sonucu, fibrozis-siroz-hepatosellüler kansere neden olan önemli bir patojendir. Kronik Hepatit B enfeksiyonu, etkili bir aşısının olmasına karşın dünyada 400 milyondan fazla insanı etkileyen bir halk sağlığı sorunudur (1, 2).

Serbest radikaller, normal metabolik yolların işleyişlerinin doğal bir sonucu olarak ortaya çıkan moleküllerdir (103).

Sağlıklı bir organizmanın toplam oksidan ve antioksidan düzeyleri bir denge halindedir. Oluşan eksojen ve endojen oksidanlar belirli düzeyi aşarsa veya antioksidanlar yetersiz kalırsa denge oksidanlar lehine bozulur ve oksidatif stres ortaya çıkar. Normalin üzerinde oluşan serbest oksijen radikalleri, organizmanın yapı elamanları olan protein, lipid, karbonhidrat, nükleik asitler ve yararlı enzimlere zarar vererek kalıcı hasara yol açarlar (104).

Hücresinin korunma mekanizmaları, serbest radikal oluşumunu engelleyerek, oksidan maddeleri daha az toksik ürünlere çevirerek, serbest radikalleri yaşamsal önemi olan yapılardan uzaklaştırarak ve moleküler hasarını tamir ederek etkili olmaktadır (103).

Paraoksonaz ve arilesteraz, karaciğerden sentezlenen, serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı hücreleri koruyan, antioksidan etki gösterdiği bilinen esterazlardır (85).

Kronikleşme patogenezi tam olarak açıklanamayan kronik viral hepatitlerde, oksidatif stresin hücre harabiyetinde, DNA ve RNA hasarındaki rolü deneysel çalışmalarla ortaya konmuştur (105).

Birçok kronik hastalıkta oksidatif stresin arttığı, antioksidan özellikteki paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerinin azaldığı gösterilmiştir. PON1'in, SLE'de, koroner kalp hastalığında, konnektif doku hastalığında, stroke hastalarında ve pulmoner tüberkülozda, anemide, Behçet hastalığında akciğer CA'da, hemodiyalize giren üremik hastalarda, parkinson

hastalığında, hipertiroide, prostat kanserinde, anlamlı olarak düştüğü görülmüştür (105-119, 36).

Sigara, PON1 aktivitesini ve konsantrasyonunu baskılayarak enzimin etkinliğini değiştirebilir. Bu çalışma, sigara içmeyen hasta ve kontrol grubunda yapıldı. Ayrıca, çalışmaya alınmama kriterleri, yukarıda belirtilen enzim aktivitesini değiştirdiği kanıtlanmış hastalıklar dikkate alınarak belirlendi.

Kronik karaciğer hastalığında PON1 aktivitesinin düştüğü gösterilmiştir (105).

Karaciğerden sentezlenen ve karaciğer hasarının göstergeleri olan albumin, albumin globulin oranı, direkt bilirubin ve ALT seviyeleriyle, PON1 düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği farklı bir çalışmada, karaciğer hasarında PON1 aktivitesinin düştüğü gösterilmiştir (120).

Türkiye’de yapılan, kronik hepatit B ve kronik hepatit C hastalarıyla sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı, her iki grupta paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerinin değerlendirildiği çalışmada, hasta grubunda bu enzimlerin, bizim çalışmamıza benzer şekilde düşük olduğu bildirilmiştir (121).

Benzer bir çalışma, Kılıç ve arkadaşları tarafından yapılmış, 34 kronik hepatit hastası, kontrol grubuyla karşılaştırılmış, paraoksonaz ve arilesteraz düzeyleri anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur(122). Yapılan bu iki çalışmada, hepatit B ve hepatit C enfeksiyonu aynı grupta değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada ise, hepatit B ve hepatit C’nin farklı iki hastalık olduğu düşünülerek, hepatit B’nin farklı klinik formları ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılarak, enzimlerin hastalığın kronikleşmesinde gösterge olup olamayacağı araştırıldı. Hasta sayıları yeterli ve uygun özellikteki kontrol grubuyla karşılaştırıldı. İnaktif hepatit B taşıyıcılığı sürecinden aktif hastalığa doğru ilerlemede bakılan enzimlerin düşüklüğünün bir progresyon belirtisi olabileceği kanısındayız.

Kronik hepatit B’li gebe hastalar ve sağlıklı gebelerle yapılan çalışmada, sağlıklı gebelerin yenidoğan bebeklerinde ve kendilerinde PON1’in daha yüksek olduğu bulunmuştur (123).

Poli, serbest radikallere bağlı karaciğer hasarı olduğunu göstermiştir (124). Ehab ve arkadaşları, HCV ’ye bağlı sirotik hastalarda PON1 aktivitesinin kronik HCV enfeksiyonu olan hastalara göre düşük olduğunu bulmuştur (125). Keskin ve arkadaşları, 50 siroz hastası, 25 kronik HCV hastası ve 25 sağlıklı kontrol hastasını içeren çalışmalarında, sirotik karaciğer hastalarında hastalığın şiddeti ile PON1 ve arilesteraz aktivitesi arasındaki ilişkiyi araştırmış

ve kronik hepatit C hastalarında kontrol grubuna göre, sirozlu hastalardan Child B grubunda, Child A grubuna göre enzim düzeylerinin düşük olduğunu bulmuşlardır (126).

Kronik hepatit C, karaciğer sirozu ve sağlıklıların karşılaştırıldığı çalışmada, karaciğer hasarı arttıkça paraoksonaz aktivitesinin azaldığı görülmüştür (127). Hepatit C enfeksiyonlu hasta grubunda yapılan bir çalışmada da, paraoksonaz aktivitesi düşük bulunmuş ve bunlarda PON1 192RR polimorfizminin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (128).

Hepatit C enfeksiyonu, hepatit B gibi kronik karaciğer hastalığına neden olur. Oluşan nekroinflamasyon ve fibrozis sonucunda karaciğer sirozuna neden olabilir. Hepatit C'li hasta grubunda yapılan çalışmalarla bu çalışmanın sonuçlarını benzerlik göstermektedir.

Kronik karaciğer hastalıklarında, Camps ve arkadaşları, 12 hafta süreyle CCl4 vererek karaciğer hasarı oluşturdukları farelerin serum ve karaciğerlerinde PON1 değerlerinde azalma olduğunu, özellikle karaciğerde fibrotik septalar ve inflame bölgelerde bu düzeyin belirgin düşük olduğunu tesbit etmişlerdir (129). Başkol ve arkadaşları, 23 non alkolik steatohepatitis ve sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmada PON1 aktivitesini, non alkolik steatohepatitis hastalarında anlamlı derecede düşük bulmuşlardır (130).

Paraoksonaz aktivitesini kontrol grubunda 184.6 kU/L, arilesteraz aktivitesi 179 kU/L olarak bulduk. Paroksonaz ve arilesteraz aktiviteleri farklı araştırmacılar tarafından kontrol grubunda farklı farklı bulunmuştur (131). Bulunan normal değerlerin farklı oluşunun nedenleri; enzim aktivitesinin ölçümü için kullanılan yöntemin farklı olması, enzim aktivitesi hesaplanırken kullanılan katsayının farklı olması, kontrol grubunun yaşlarının farklı olması, kontrol grubu seçimi için kullanılan kriterlerin farklı olması ve popülasyonların farklı olması olabilir.

Bu çalışmada, kontrol grubu ile hasta grubunun enzim aktiviteleri dikkate alındığında, hasta grubunun değerlerinin anlamlı derecede düşük olduğu görüldü. Hasta gruplarından kronik hepatit B enfeksiyonu olan grupta da, inaktif hepatit B enfeksiyonlu gruba göre paraoksonaz ve arilesteraz enzimlerinin anlamlı düzeyde düşük olduğu, sağlıklı gruptaysa en yüksek düzeyde olduğu bulundu. Bu da, kronik hepatit B enfeksiyonunda, hastalık kronikleştikçe, antioksidan özellikteki bu enzimlerin düştüğünü, hastalık kronikleşmesinde takip kriteri olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

ALT düzeyleri, kronik hepatit B tanısında değerlidir. 6 aydan uzun süren ve normalin en az iki katı değerinde olan ALT yüksekliği, kronikleşmenin göstergelerinden biridir. İnaktif hepatit B enfeksiyonunda ise ALT düzeyinin normal olması beklenir. Çalışmamızda, kronik hepatit B'li grupta ALT değerinin, inaktif ve kontrole göre yaklaşık üç kat yüksek olduğu görüldü. Bu da, diğer çalışmalarla ve hepatit B tanımlarının yapıldığı kılavuzlardaki bilgilerle

uyumludur (73).

PON1, HDL'ye bağlı olarak görev yapar. HDL'yi oksidatif stresin zararlı etkilerinden koruduğu gibi, LDL oksidasyonunu da engeller (88). Bu nedenle çalışmamızda, paraoksonaz ve arilesterazın kendilerine bağımlı olarak çalıştığı HDL ve LDL enzim düzeyleri değerlendirildi. Bu çalışmada, hastalık kronikleştikçe PON1 aktivitesi ile doğru orantılı olarak HDL düzeyinin de azaldığı görüldü. Ancak gruplar arasında LDL değerleri arasında ilişki bulunmadı. PON1 aktivitesi ile LDL konsantrasyonu arasında korelasyon olduğunu bildiren çalışmalar vardır(132). Ancak bu çalışmalar, koroner arter hastalığı olan gruplarda yapılmış olup, farklılığın hasta grubundan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Bu çalışmada, karaciğer hasarı ve hepatitlerde paraoksonaz ve arilesteraz enzimlerinin değerlendirildiği diğer çalışmalarda olduğu gibi, PON1 aktivitesinin LDL konsantrasyonundan bağımsız bir şekilde azaldığı görüldü. Bu sonuçlar, artan oksidatif stresi önlemek için PON1 enziminin antioksidan etki gösterdiğini ve buna bağlı olarak normalden daha düşük olduğunu düşündürmektedir.

6. SONUÇ

Kronik hepatit B enfeksiyonu, dünyada ve Türkiye’de önemini koruyan , önemli bir halk sağlığı sorunudur. Ülkemiz, hepatit B açısından orta endemik kabul edilmektedir. Özellikle bu çalışmanın yapıldığı Şanlıurfa bölgesinde, ulusal aşılama programına rağmen eğitim yetersizliği ve insanların hastalıkla ilgili yanlış bilgilere sahip olmasının sonucu olarak aile içi horizontal bulaşın yaygın olduğunu söyleyebiliriz.

Hastalık, hepatosellüler karsinom ve karaciğer sirozuna yol açabileceğinden düzenli takip ve tedavi gerekmektedir. Hastalık takibinde kullanılan ALT ve AST gibi biyokimyasal parametreler kronikleşmeyi göstermede yetersiz kalmaktadır.

Kronikleşmede patogenezi tam olarak açıklanamayan HBV enfeksiyonunun tanısında çeşitli biyokimyasal, serolojik testler ve nükleik asit amplifikasyon testleri kullanılmaktadır. Ancak kesin tanı, invaziv bir işlem olan karaciğer biyopsi materyalinin histopatolojik olarak incelenmesiyle konmaktadır. Bu yöntemin, komplikasyon riski olması, işlem sonrası izlem gerektirmesi ve geç sonuçlanması gibi komplikasyonları vardır (3).

Bu çalışmada, Hepatit B enfeksiyonunun farklı klinik formlarında paraoksonaz ve arilesteraz enzim düzeyleri ölçüldü. Sonuçlar, hastalık kronikleştikçe artan oksidatif strese bağlı oksidatif hasarı önlemek için antioksidan aktiviteye sahip her iki enzimin tüketildiğini ve buna bağlı olarak da her iki enzim aktivitesinin de azaldığını gösterdi.

Paraoksonaz ve arilesteraz enzimlerinin, hepatit B enfeksiyonunun takibinde kullanılabilecek biyokimyasal parametreler olduğunu düşünmekteyiz. Ancak daha geniş populasyonlarla yapılacak çalışmalara gerek vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Koziel MJ, Siddiqui A. Hepatitis B viruses and Hepatitis delta viruses. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone. 2005: 1864-90.
2. Pawlotsky JM. The concept of hepatitis B virüs mutant escape. J Clin Virol 2005; 34(1): 125-9.
3. Curry MP, Chopra S. Acute Viral Hepatitis. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone. 2005: 1426-41.
4. Lipincott W. Paraoxonase a cardioprotective enzyme: continuing issues, Curr Opin Lipidol 2004; 15:261-7.
5. Camps J, Marsillach J, Joven J. Measurement of serum paraoxonase-1 activity as a potential biomarker for chronic liver impairment. Clin Chim Acta. 2007; 386(1-2): 114-5.
6. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of Hepatiti B virüs infection. Clin Microbiol Rev. 1999; 12: 351-66.
7. Ganem D, Schneider R. Hepadnaviridae: the virüs and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, eds. Fields Virology. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2001:2923–70.
8. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virüs biology. Microbiol Mol Bio Rev 2000;64(1):51-68.
9. Bruss V. Envelopment of the hepatitis B virüs nucleocapsid. Virüs Res 2004;106(2):199-209.
10. Tabak F, Tekeli E, Balık İ (Editorler). Viral Hepatit 2007. 1.Baskı, İstanbul, Viral Hepatitle Savaşım Derneği. 2007; 96-101.
11. Lau JY, Wright TL: Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B. Lancet 1993; 342:1335-40.
12. Kıyan M. Hepatit B Virüsü. Tekeli E, Balık İ (editörler). Viral Hepatit 2003. 1. Baskı. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği. 2003: 86-120.
13. Robinson WS: Hepadnaviridae and Their Replication. Fields BN, Knipe DM (eds): Fundamentel Virology. 2nd ed. Lippincott, Raven Press Ltd, 1991: 989-1201.
14. Miyakawa Y, Mizokami M. Classifying hepatitis B virüs genotypes. Intervirology. 2003; 46: 329-38.
15. Odemuyiwa SO, Mulders MN, Oyedele Ol, Ola SO, Odaibo GN, Olaleye DO, Muller CP. Phylogenetic analysis of new hepatitis B virüs isolates from Nigeria supports endemicity of genotype E in West Africa. J Med Virol. 2001; 65: 463-9.
16. Tong CY. Genetic variations of hepatitis B virüs. Curr Opin Infect Dis. 2000;13: 481-7.
17. Özdemir FT, Duman D, Ertem D, et al. Determination of hepatitis B genotypes in patients with chronic hepatitis B virüs infection in Turkey. Turk J Gastroenterol 2005; 16 183-7.
18. Leblebicioglu H, Eroglu C; Members of the Hepatitis Study Group. Acute hepatitis B virüs infection in Turkey: epidemiology and genotype distribution. Clin Microbiol Infect. 2004; 10: 537-41.
19. Fares MA, E.C. Holmes EC. A revised evolutionary history of hepatitis B virüs (HBV). J Mol Evol 2002; 54: 807–14.

20. Hannoun C, Horal P, Lindh M. Long-term mutation rates in the hepatitis B virüs genome. *J Gen Virol* 2000; 81: 75–83.
21. Knipe DM, Howley PM, eds. *Hepadnaviridae: The virüses and their replication*. Fields Virology. Philadelphia: Lippincott- Raven; 2001: 2923-70.
22. Sheldon J, Rodes B, Zoulim F, Bartholomeusz A, Soriano V. Mutations affecting the replication capacity of hepatitis B virüs. *J Viral Hepat* 2006; 13: 427-434.
23. Vyas GN, Yen TSB Hepatitis B virüs-Biology, pathogenesis, epidemiology, clinical description and diagnosis. In: Specter S. *Viral Hepatitis-Diagnosis, therapy and prevention*. New Jersey: Humana Pres 1999: 35.
24. Guidotti LG, Rochford R, Chung J et al. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. *Science* 1999; 284: 825-9.
25. Lohr HF, Gerken G, Schlicht HJ, Meryer zum Buschenfelde KH, Fleischer B. Low frequency of cytotoxic liver-infiltrating T lymphocytes specific for endogenous processed surface and core proteins in chronic hepatitis B. *J Infect Dis* 1993; 168: 1133–39.
26. Jung M, Pape G. İmmünology of hepatitis B infection. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 43–50.
27. Kılıçturgay K, Badur S (eds). *Viral Hepatit 2001*. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Deniz Ofset, Ankara, 2001; 15-19.
29. Gürel S. Kronik Viral Hepatitler. Memik F (ed). *Klinik Gastroenteroloji*. Bursa. Nobel&Güneş Tıp Kitabevi, 2004, 578-89.
30. Taşyaran M. HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi. *Viral Hepatit Dergisi* 2003: 121-8.
31. Kaygusuz S, Kılıç D, Ayaşlıoğlu E ve ark. Kırıkkale’de yaşa ve cinsiyete göre HAV, HBV ve HCV seropozitiflik sonuçları. *Viral Hepatit Dergisi* 2003; 8: 160-5.
32. Sunbul M, Leblebicioğlu H. Distribution of hepatitis B virüs genotypes in patients with chronic hepatitis B in Turkey. *World J gastroenterol* 2005; 11: 1976-80.
33. Özbilge H., Ulukanlıgil M, Taşçı S, Aslan G. Değişik gruplarda hepatit B seroprevalansı. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Derg.* 2000; (30): 46-8.
34. Yalcin K, Degertekin H, Bahcecioglu IH, Demir A, Aladag M, Yildirim B, Horasanli S, Ciftci S, Badur S. Hepatitis B virüs genotype D prevails in patients with persistently elevated or normal ALT levels in Turkey. *Infection* 2004; 32: 24-29.
35. Bozdayi G, Türkyilmaz AR, Idilman R, Karatayli E, Rota S, Yurdaydin C, Bozdayi AM. Complete genome sequence and phylogenetic analysis hepatitis B virüs isolated from turkish patients with chronic HBV infection. *J Med Virol* 2005; 76: 476-81.
36. Selek S, Cosar N, Kocyigit A, Erel O, Aksoy N, Gencer M, Gunak F, Aslan M. PON1 activity and total oxidant status in patients with active pulmonary tuberculosis. *Clin Biochem.* 2008 41(3): 140-4.
37. Tekin Koruk S, Koruk I, Gürsoy B, Calisir C, et al. Hepatitis B and C virus seroprevalence in central of Sanliurfa in Turkey 12th World Congress on Public Health April 27-May 1, 2009, İstanbul-Turkey.
38. Koruk I, Tekin Koruk S, Gürsoy B, Çaltışır C, et al. Şanlıurfa İl Merkezindeki Berber ve Kuaförlerde HBV ve HCV Seroprevalansı ve Risk Faktörleri XII. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi 21-25 Ekim 2008 Ankara.
39. Gürel S. Kronik Viral Hepatitler. Memik F (ed). *Klinik Gastroenteroloji*. Bursa. Nobel&Güneş Tıp Kitabevi, 2004, 578-89.
40. Dolar ME. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu. *Klinik Karaciğer Hastalıkları*. Bursa. Nobel&Güneş Tıp Kitabevi, 2002, 187-237.

41. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54: 1-31.
42. Koff RS. Viral Hepatitis. In: Schiff L and Schiff ER, eds. *Diseases of the Liver*: Philadelphia, JB Lippincott Company, 1993: 492-577.
43. Balçioğlu İ, Özdemir S. Kronik hepatitli hastalarda nöropsikiyatrik bulgular. *Viral Hepatit* 2005. Ankara, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2005; 76-82.
44. Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. Chronic hepatitis C virüs infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 209-12.
45. Weissberg JI, Andres LL, Smith CI, et al. Survival in chronic hepatitis B: an analysis of 379 patients. *Ann Intern Med* 1984; 101: 613-616.
46. Guillemin L, Lhote F, Cohen, et al. Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virüs. A prospective study with long-term observation of 41 patients. *Medicine*. 1995; 74:238.
47. Jacyna MR, Thomas HC. Pathogenesis and treatment of chronic infection. *Viral Hepatitis. Scientific Basis and Clinical Management*. London, Churchill Livingstone, 1993:185-205.
48. Balçioğlu İ, Özdemir S. Kronik hepatitli hastalarda nöropsikiyatrik bulgular. *Viral Hepatit* 2005. Ankara, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2005; 76-82.
49. Chang MH, Hwang LY, Hsu HC, et al. Prospective study of asymptomatic HBsAg carrier children infected in the perinatal period: Clinical and liver histologic studies. *Hepatology* 1988; 8:374.
50. Lok AS, Lai CL. A longitudinal follow-up of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive Chinese children. *Hepatology* 1988; 5:11.
51. Chu CM, Hung SJ, Lin J, Tai DI, Liaw YF. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels. *Am J Med* 2004; 116: 829-34.
52. Tsai SL, Chen PJ, Lai MY, Yang PM, Sung JL, Huang JH, et al. Acute exacerbations of chronic type B hepatitis are accompanied by increased T cell responses to hepatitis B core and e antigens: implications for hepatitis B e antigen seroconversion. *J Clin Invest* 1992; 89: 87-96.
53. Sheen IS, Liaw YF, Tai DI, Chu CM. Hepatic decompensation associated with hepatitis B e antigen clearance in chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 1985; 89: 732-5.
54. Liaw YF, Leung N, Guan R et al: Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int* 2005; 25: 472-89.
55. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F et al: Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HbeAg negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 351: 1206-17.
56. Lok AS, Lai CL. Acute exacerbations in Chinese patients with chronic hepatitis B virüs infection. Incidence, predisposing factors and etyology. *J Hepatol* 1990; 10: 29-34.
57. Alward, WL, McMahan, BJ, Hall, DB, et al. The long-term serological course of asymptomatic hepatitis B virüs carriers and the development of primary hepatocellular carcinoma. *J Infect Dis* 1985; 151: 604.

58. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: 617-24.
59. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virüs replication in patients receiving cytotoxic therapy: report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991; 100: 182-8.
60. Lok ASF, Lai CL, Wu PC, et al. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virüs infection. *Gastroenterology* 1987; 92: 1839-1843.
61. Tezcan Kaya. Lamivudine Dirençli Kronik Hepatit B'li Hastalarda Adefovir Dipivoksilin Etkinliği. *Uzmanlık Tezi*. 2007.
62. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virüs. *Ann Intern Med* 2001; 135: 759-768.
63. Manno M, Camma C, Schepis F, Bassi F, Gelmini R, Giannini F, et al. Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy: morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology* 2004; 127: 756-63.
64. Maddrey WC. Hepatitis B: an important public health issue. *J Med Virol* 2000; 361: 2.
65. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, Kuo E, You SL, et al. Viral load not serum ALT is the primary predictor of progression to cirrhosis in persons chronically infected with HBV: results from a long-term prospective study. *J Hepatol* 2005; 42 (Suppl): 180.
66. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B virüs genotypes and spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in Taiwanese hepatitis B carriers. *J Med Virol* 2004; 72 : 363-9.
67. Perrillo RP. Hepatitis B: transmission and natural history. *Gut* 1993; 48-49.
68. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, Kuo E, You S L, et al. Viral load not serum ALT is the primary predictor of progression to cirrhosis in persons chronically infected with HBV: results from a long-term prospective study. *J Hepatol* 2005; 42 (Suppl): 180.
69. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000; 118: 554-9.
70. Sumi H, Yokosuka O, Seki N, Arai M, Imazeki F, Kurihara T, et al. Influence of hepatitis B virüs genotypes on the progression of chronic type B liver disease. *Hepatology*. 2003; 37: 19-26.
71. Bilgiç A, Özaçar T. Hepatit B virüs, Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M . Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri. 2002; 1350-70.
72. Yalçın K, Değertekin H. Akut Viral Hepatitler. *Gastroenteroloji*. Ankara. Türk Gastroenteroloji Vakfı. 2002; 467- 77.
73. Anna S. F. Lok L and Brian J. McMahon. AASLD Practice Guidelines Chronic Hepatitis B: Update 2009.
74. Wolfe MM, Davis GL, Farraye FA, Giannella RA, Malagelada JR, Steer ML (eds). Davis GL. Prophylaxis and treatment of viral hepatitis. *Therapy of digestive disorders*, 2nd edition, Saunders Elsevier 2006: 503-23.
75. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği; Kronik B Hepatiti Tanı, Yaklaşım, Tedavi, Takip Kılavuzu 2007. www.tasl.org.tr/UserFiles/File/HBV-kilavuz-13092007.pdf ;2009.

76. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology* 2009; 50: 1-16.
77. Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2008 HBV Konsensus Raporu. www.vhsd.org/docs/VHSDKonsensusHBV2008.doc
78. Davis GL. Prophylaxis and treatment of viral hepatitis. Wolfe MM, Davis GL, Farraye FA, Giannella RA, Malagelada JR, Steer ML (eds). *Therapy of digestive disorders*, 2nd edition, Saunders Elsevier 2006: 503-23.
79. Sherman M, Shafran S, Burak K, et al. Management of chronic hepatitis C: consensus guidelines. *Can J Gastroenterol* 2007; 21 (SupplC): 25-34.
80. Aldridge W N. An enzyme hydrolyzing diethyl p-nitro phenyl phosphate (E600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera. *Biochem J* 1953; 53: 117-24
81. Ooms A J, Boter H L. Sterospecificity of hydrolytic enzymes in their reaction with optically active organophosphorus compounds. The reaction of cholinesterases and paraoxonase with S-alkyl p-nitrophenyl methyl phosphono thiolates *Biochem Pharmacol* 1965; 12: 1839-45
82. Mackness MI, Hallam SD, Peard T, Warner S, Walker CH. The separation of sheep and human serum "A"-esterase activity into the lipoprotein fraction by ultracentrifugation. *Comp Biochem Physiol B*. 1985; 82: 675-7
83. Geldmacher-von Mallinckrodt M., Petenyi M., Flugel M., Burgis H, Dietzel B, Metzner H., Nirschl H., Renner O. Genetically determined polymorphism of human serum paraoxonase. *Humangenetik*. 1973; 17: 331-5.
84. Brophy V H., Jampsa RL, Clendenning J B., McKinstry L A, Jarvik G P, Furlong CE. Effects of 5' regulatory-region polymorphisms on paraoxonase gene (PON1) expression. *Am J Hum Genet*. 2001; 68: 1428-36.
85. Lipincott W. Paraoxonase a cardioprotective enzyme: continuing issues, *Curr Opin Lipidol* 2004; 15:261-7.
86. Shamir R, Hartman C, Karry R, Pavlotzky E, Eliakim R, Lachter J, Suissa A, Aviram M; Paraoxonases 1, 2 and 3 are expressed in human and Mouse gastrointestinal tract and in Caco-2 cell line: selective secretion of PON1 and PON2. *Free Radical biology*. 2005;39: 336-44.
87. Agachan B, Ergen H A, Karaali Z E, Isbir T, PON1 55 and 192 Polymorphism and Its Effects to Oxidant-Antioksidant System in Turkish Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Physiol Res* 2005; 54: 287-293.
88. Ozols J. Isolation and complete covalent structure of liver micrasomal paraoxonase. *Biochem J*. 1999; 338: 265-272.
89. Watson AD, Berliner J A, Rama S Y, La Du B N, Faull K F, Fogelman AM, Navab M: Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest* 1995; 96: 2882-91.
90. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. In: Braunwald E. *Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 4. ed. W. B. Saunders Company. Philadelphia 1992; 1106-09
91. Fere N, Camps J, Fernandez-Balart J, Arijia V, Murphy M.M, Ceruello S, Biarnes E, Vilella E, Tous M, Joven J. Regulation of serum paraoxonase activity by genetic Nutritional and lifestyle factors in the general population. *Clin Chemistry* 2003; 49: 1491-7
92. Ozols J. Isolation and complete covalent structure of liver micrasomal paraoxonase *Biochem J* 1999; 338: 265-72 .

93. Vlachos G D, Bartzeliotou A, Schulpis K H, Partsinevelos G A, Lazaropoulou C, Papadima C, Papastamataki M, Antsaklis A, Papassotiriou I. Maternal- neonatal serum paraoxonase-1 activity in relation to the mode of delivery. *Clin Biochemistry*. 2006;39:923-8.
94. Seres I, Paragy G, Deschen E, Fulop Jr T, Khalil A. Study of factors influencing the decreased HDL associated PON1 activity with aging. *Experimental gerontoloji*. 2004; 39: 59-66.
95. Costa L, Vitalone A, Cole T B, Furlong C E. Modulation paraoxonase (PON1) activity. *Biochemical Pharmacology*. 2005; 15;69(4): 541-50.
96. Aviram M. Does paraoxonase play a role in susceptibility to cardiovascular disease? *Mol Med Tod*. 1999; 5: 381-6.
97. Furlong C E, Li W F, Brophy VH, Jarvik G P, Richter R J, Shih D M, Lusi A L, Costa L G: The PON1 gene and detoxication. *Neurotoxicology* 2000; 21: 581-7.
98. Mackness M I, Arrol S, Durrington P N, Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett*. 1991; 286: 152-4.
99. Furlong C E, Li W F, Brophy VH, Jarvik G P, Richter R J, Shih D M, Lusi A L, Costa L G: The PON1 gene and detoxication. *Neurotoxicology* 2000; 21:581-587.
100. Furlong CE, Richter RJ., Seidel S L, Motulsky AG. Role of genetic polymorphism of human plasma paraoxonase/arylesterase in hydrolysis of the insecticide metabolites chlorpyrifos oxon and paraoxon. *Am J Hum Genet* 1998; 43: 230-8.
101. Erden İ. ST Elevasyonlu Miyokard Enfarktüsülü Hastalarda İnsan Paraoxonase geni Met-Leu/55 Polimorfizmi. *Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2004*.
102. Mackness, M.I. Why plasma should not be used to study paraoxonase. *Atherosclerosis*. 136: 195-6.
103. Azarsız E. Koroner arter hastalığı olgularında LDL oksidasyonu ve risk faktörü olarak paraoksonaz fenotipinin değerlendirilmesi.2001 Uzmanlık tezi.
104. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 1997; 3-4: 92-5.
105. Camps J, Marsillach J, Joven J. Measurement of serum paraoxonase-1 activity as a potential biomarker for chronic liver impairment. *Clin Chim Acta*. 2007; 386: 114-5.
106. Kiss E, Ann N Y . Reduced paraoxonase1 activity is a risk for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Acad Sci*. 2007; 1108: 83-91.
107. Troughton JA. Paraoxonase activity and coronary heart disease risk in healthy middle-aged males: The prime study. *Atherosclerosis*. 2008; 197(2): 556- 63.
108. M. Gur , M. Aslan A. Yildiz. Paraoxonase and arylesterase activities in coronary artery disease. *European Journal of Clinical Investigation*. 2006; 779-87.
109. Van Himbergen TM, van der Schouw YT, Voorbij HA, van Tits LJ, Stalenhoef AF, Peeters PH, Roest M. Paraoxonase (PON1) and the risk for coronary heart disease and myocardial infarction in a general population of Dutch women. *Atherosclerosis*. 2008; 199(2): 408-14.
110. Bodolay E, Seres I, Szodoray P, Csípo I, Jakab Z, Vegh J, Szilagyí A, Szegedi G, Paragh G. Evaluation of Paraoxonase Activity in Patients with Mixed Connective Tissue Disease. *J Rheumatol*. 2008; 35 (2): 237-43.
111. Ferretti G. Lipid peroxidation in stroke patients. *Clin Chem Lab Med*. 2008; 46 (1) :113-7.

112. Aslan, M. Kosecik, M. Horoz, S. Selek, H. Celik, O. Erel, Assessment of paraoxonase and arylesterase activities in patients with iron deficiency anemia. *Atherosclerosis*, 191(2): 397-402.
113. Isik A, Koca SS, Ustundag B, Selek S. Decreased total antioxidant response and increased oxidative stress in Behcet's disease. *Tohoku J Exp Med*. 2007; 212(2): 133-41.
114. Emin T, Elkiran N. Serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with lung cancer in a Turkish population *BMC Cancer* 2007, 7: 48
115. Juretić D, Tadijanović M, Rekić B, Simeon-Rudolf V, Reiner E, Baricić M. Croat. Serum paraoxonase activities in hemodialyzed uremic patients: cohort study. *Med J*. 2001; 42(2): 146-50.
116. Clarimon J, Eerola J, Hellstrom O, Tienari PJ, Singleton A, Paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms and Parkinson's disease in a Finnish population. *Neurosci Lett* 2004; 367: 168-170.
117. Raiszadeh F, Solati M, Etemadi A, Azizi F. Serum paraoxonase activity before and after treatment of thyrotoxicosis. *Clin Endocr* 2004; 60: 75-80.
118. Marchesani M, Hakkarainen A, Tuomainen T P, Kaikkonen J, Pukkala E, Uimari P, Seppalo E, Matikainen M, Kallioniemi O P, Schleutker J, Lehtimaki T, Salonen J T. New paraoxonase 1 polymorphism I102V and the risk of prostate cancer in finnish. *Med J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 812-8.
119. Costa L, Vitalone A, Cole T B, Furlong C E. Modulation paraoxonase (PON1) activity. *Biochemical Pharmacology* 2004.
120. Liao F, Zhu X, Wang Y, Zhao Y et al. *World J Gastroenterol*. 2007. Jan 7; 13(1): 82-90.
121. Aslan M, Horoz M. Serum paraoxonase and arylesterase activities for the evaluation of patients with chronic hepatitis. *Int J Clin Pract*. 2008; 62 (7):1050-5.
122. Kılıç S S, Aydın S. Serum arylesterase and paraoxonase activity in patients with chronic hepatitis *World J Gastroenterol*. 2005; 11(46): 7351-4.
123. K.H. Schulpis et al. Maternal chronic hepatitis B virüs is implicated with low neonatal paraoxonase/arylesterase activities. *Clinical Biochemistry*. 2008: 282-7.
124. Poli G. Pathogenesis of liver fibrosis: role of oxidative stress. *Mol Aspects Med*. 2000;21(3):49-98.
125. Ali EM, Shehata HH, Ali-Labib R, Esmail Zahra LM Oxidant and antioxidant of arylesterase and paraoxonase as biomarkers in patients with hepatitis C virus. *Clin Biochem*. 2009; 42(13-14): 1394-400.
126. Keskin M, Dolar E, Dirican M, Kiyici M, Yilmaz Y, Gurel S, Nak SG, Erdinc S, Gulden M. Baseline and Salt-stimulated Paraoxonase and Arylesterase Activities in Patients with Chronic Liver Disease: Relation with Disease Severity. 2009;39(4):243-8.
127. Ali EM, Shehata HH, Ali-Labib R, Esmail Zahra LM. Oxidant and antioxidant of arylesterase and paraoxonase as biomarkers in patients with hepatitis C virus. *Clin Biochem*. 2009; 42(13-14): 1394-400.
128. Ferre N, Marsilach J, Camps J, Rull A, Coll B, Tous M, Joven J. Genetic association of paraoxonase-1 polymorphisms and chronic hepatitis C virüs infection. *Clinica chimica acta*. 2005; 18: 112-8.
129. Marsillach J, Camps J, Paraoxonase-1 is related to inflammation, fibrosis and PPAR delta in experimental liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2009; 14(9): 3.

130. Başkol M, Başkol G. A new marker for lipid peroxidation: Serum paraoxonase activity in non-alcoholic steatohepatitis *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2005;16(3):119-23.
131. Mackness M I, Arrol S, Durrington P N, Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett*. 1991 29; 286(1-2): 152-4.
132. Adolphson I L, Albers J J. Comparison of two commercial nephelometric methods for apoprotein A-I and apoprotein B with standardized apoprotein A-I and B radioimmunoassays. *J Lipid Res* 1989; 30: 597- 606.