



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

**KRONİK B VE C HEPATİTLİ GEBELERDE
OKSİDATİF STRESİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. MUSTAFA AKAR

KAYSERİ – 2010



T.C
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK B VE C HEPATİTLİ GEBELERDE
OKSİDATİF STRESİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. MUSTAFA AKAR

Danışman

Prof. Dr. Mehmet YÜCESOY

KAYSERİ – 2010

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması, yürütülmesi ve yazımı esnasında desteğini her zaman gördüğüm ve yanımda hissettiğim, gerek Tıp Fakültesi öğrenimim süresince, gerekse araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre içerisinde bilgi ve tecrübelerinden her an istifade ettiğim saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mehmet Yücesoy'a,

Tez çalışmamın başından sonuna kadar yardımını hiçbir zaman esirgemeyen çalışkan, yardım sever ve kendisine olan minnettarlık borcumu hiçbir zaman ödeyemeyeceğim saygıdeğer Doç. Dr. Gülden Başkol'a,

Hasta serumlarının çalışılması esnasında yardımını esirgemeyen saygıdeğer Doç. Dr. Figen Narin'e,

Çalışmam için gerekli olan hasta temini konusunda desteğini gördüğüm saygıdeğer Prof. Dr. İ. İpek Müderris'e, değerli meslektaşlarım Dr. Elif Gülaç'a, Dr. Mustafa Taş'a, Uzm. Dr. Münevver Tuncel'e, Uzm. Dr. Neslihan Özoğul'a, Uzm. Dr. Züleyhe Güzel'e, Uzm. Dr. Ömer Ayyıldız'a, Dr. Mustafa Yılmaz'a, Uzm. Dr. Sedat Doğan'a ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Biyostatistik konusunda yardımcı olan Uz. Mehmet Köprü'ye ve Dr. Mikail Yarlıoğlu'e,

Eğitim ve öğrenim hayatım boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen fedakar aileme, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm hocalarıma,

Bu süreç içerisinde kendilerini çok ihmal ettiğim canımdan çok sevdiğim sabırlı, anlayışlı ve fedakar eşim Saliha'ya ve sevimli ve sevgili kızım Zeynep'e en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.HEPATİT B VİRÜS (HBV) ENFEKSİYONU	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Bulaş yolları	4
2.1.3. Kronik HBV enfeksiyonu klinik bulguları.....	5
2.1.4.Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri	7
2.1.5.HBV enfeksiyonunda mikrobiyolojik tanı	10
2.1.6. Kronik HBV enfeksiyonunda tedavi.....	13
2.1.7. Kronik HBV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan ilaçlar	14
2.2.HEPATİT C VİRÜS (HCV) ENFEKSİYONU	15
2.2.1.Epidemiyoloji.....	15
2.2.2. Bulaş yolları	16
2.2.3.Kr. HCV enfeksiyonunda klinik.....	18

2.2.4.HCV enfeksiyonunda mikrobiyolojik tanı.....	19
2.2.5. Kronik HCV enfeksiyonunda tedavi.....	20
2.2.6. Kronik hepatit C tedavi ilaçlarının yan etkileri.....	22
2.3.SERBEST RADİKALLER.....	23
2.4.ANTİ-OKSİDANLAR.....	25
2.5.GEBELİKTE LİPİD PEROKSİDASYONU VE ANTİOKSİDANLAR.....	27
2.6.KRONİK VİRAL HEPATİTLERDE OKSİDATİF STRESİN ROLÜ.....	28
3.GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM.....	30
3.1.Çalışmaya alınma kriterleri.....	30
3.2.Çalışmadan dışlanma kriterleri.....	30
3.3. Biyokimyasal parametreler ve oksidatif stres belirteçleri ölçüm Metodları.....	31
3.4. İstatitksel değerlendirme.....	33
4. BULGULAR.....	34
5.TARTIŞMA.....	48
6.SONUÇLAR.....	59
7.KAYNAKLAR.....	61
EKLER.....	79
KABUL VE ONAY.....	82

KISALTMALAR

8-OHdG	: 8-Hidroksideoksiguanozin
A	: Adenin
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABY	: Akut böbrek yetmezliği
AHB	: Akut hepatit B
AHC	: Akut hepatit C
ALT	: Alanin aminotransferaz
Anti-HBc	: Hepatit B kor antikoru
Anti-HBe	: Hepatit B early antikoru
Anti-HBs	: Hepatit B yüzey antikoru
Anti-HCV	: HCV antikoru
AOPP	: İleri düzey protein oksidasyonu
AST	: Aspartat aminotransferaz
CDC	: Hastalık Kontrol Merkezi
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DM	: Diabetes mellitus
DTNB	: 5,5-ditiyo bis 2-nitrobenzoik asit
ELİSA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
EÜTF	: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
G	: Guanin
GBH	: Gebeliğe bağlı hipertansiyon
GD	: Gebelik diabeti

GGT	: Gama glutamil transferaz
GSH	: Redükte glutatyon
GSH-Px	: Glutatyon peroksidaz
GSSG	: Glutatyon
GSSG-Rd	: Glutatyon redüktaz
HAI	: Histolojik aktivite indeksi
HAV	: Hepatit A virüsü
HBV	: Hepatit B virüsü
HBcAg	: Hepatit B kor antijeni
HbeAg	: Hepatit B early antijeni
HbsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HCC	: Hepatoselüler karsinom
HCV	: Hepatit C virüsü
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HDL-K	: HDL kolesterol
HDV	: Hepatit D virüsü
HIV	: İnsan immun yetmezlik virüsü
HPLC	: Yüksek performans likid kromatografi
HO₂⁻	: Perhidroksil
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HT	: Hipertansiyon
LP	: Lipit peroksidasyonu
KAH	: Koroner arter hastalığı
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
Kd	: Kilo dalton
KHB	: Kronik hepatit B

KHC	: Kronik hepatit C
KVH	: Kronik viral hepatit
KY	: Kalp yetmezliği
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LDL-K	: LDL kolesterol
LKM-1	: Liver Kidney Mikrozom-1
MDA	: Malondialdehit
MPO	: Myeloperoksidaz
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NBT	: Nitroblue tetrazoliumun
NIH	: National Institutes of Health
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentetaz
NO₂⁻	: Nitrit
NO₃	: Nitrat
O₂	: Süperoksit
OH	: Hidroksil
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PGH₂	: Prostaglandin H ₂
PNP	: Paranitro fenol
PON	: Paraoksanaz
Pre-C	: Pre-kor
RAİ	: Radyoimmunoassay
RNA	: Ribonükleik asit
S	: Sitozin
SOD	: Süperoksit dismutaz

SOR	: Serbest oksijen radikalleri
SPSS	: Statitcal Packages for Social Sciences (Sosyal Bilimler için istatistik paketi)
T	: Timin
TG	: Trigliserit
TK	: Total kolesterol
TNB	: 5-tiyo-2-nitrobenzoik asit
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör
TxA₂	: Tromboksan A ₂
XO	: Ksantin oksidaz

TABLO LİSTESİ

	Sayfa no
Tablo 1 : Dünya’da HBV endemisite bölgeleri	4
Tablo 2 : HBeAg pozitif ve HBeAg negatif KHB’nin klinik, serolojik ve virolojik özellikleri.....	9
Tablo3 : HBV İnfeksiyonun tanısında ve izlenmesinde kullanılan serolojik göstergeler	11
Tablo 4 : Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan ilaçların dozu ve süresi	14
Tablo 5 : Ülkemizde çeşitli gruplarda anti-HCV seroprevalansı	16
Tablo 6 : Kr. HCV tedavisinin endikasyonları.....	21
Tablo 7 : Antioksidan savunma sistemleri	26
Tablo 8 : Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özellikleri	35
Tablo 9 : KHB’li ve kontrol grubunun oksidatif stres-antioksidan parametre özellikleri.....	37
Tablo10 : KHC’li ve kontrol grubunun oksidatif stres-antioksidan parametre özellikleri.....	39
Tablo 11 : KHB ve KHC’li grubun oksidatif stres-antioksidan parametre özellikleri	41

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa no
Şekil 1 : Dünyada HCV sıklığı	15
Şekil 2 : Gruplar arası AOPP ve tiyol değerleri	42
Şekil 3 : Gruplar arası XO ve NO değerleri	42
Şekil 4 : Gruplar arası PON ve GSH-Px değerleri	43
Şekil 5 : Gruplar arası 8-OHdG, SOD ve MDA değerleri	43
Şekil 6 : MDA ve GSH-Px arasındaki korelasyon eğrisi	44
Şekil 7 : MDA ve HDL-K arasındaki korelasyon eğrisi	45
Şekil 8 : XO ve tiyol arasındaki korelasyon eğrisi	46
Şekil 9 : AOPP ve NO arasındaki korelasyon eğrisi	47

ÖZET

AMAÇ: Hepatit B ve C virüs (HBV ve HCV) enfeksiyonları kronik hepatit ve hepatoselüler karsinomun (HCC) en önemli iki nedenidir. Deneysel çalışmalar kronik viral hepatitte (KVH) karaciğer hasarının oluşumunda konağa ve virüse ait faktörlerin sorumlu olabileceğini göstermiştir. Oksidatif stresin KVH, gebelik diabeti (GD), gebeliğe bağlı hipertansiyon (GBH) ve preeklampsi gibi bir çok hastalığın patogenezinde rol oynadığı ileriye sürülmüştür. Bu çalışmada, kronik B ve C hepatitli gebelerde 3. trimesterde oksidatif stresin artıp artmadığını araştırmayı amaçladık. Bu amaçla, antioksidan (süperoksit dismutaz (SOD), paraoksanaz (PON) ve glutasyon peroksidaz (GSH-Px)) ve oksidatif stres (8-Hidroksideoksiguanozin (8-OHdG), malondialdehit (MDA), ksantin oksidaz (XO), ileri oksidasyon protein ürünleri (AOPP), nitrik oksit (NO) ve tiyol) parametre düzeylerini araştırdık.

HASTALAR VE YÖNTEM: Çalışmaya Kasım 2008 - Kasım 2009 tarihleri arasında, son trimestirdeki 20 kronik hepatit B’li (KHB) ve 20 kronik hepatit C’li (KHC) gebe alındı. Ayrıca, 20 sağlıklı gebe de kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Kronik hepatit B tanısı en az 6 ay süre ile serumda hepatit B yüzey antijen (HbsAg) pozitifliği ile yapıldı. Kronik hepatit C tanısı en az 6 ay süre ile serum anti-HCV antikorunun tespit edilmesi esasına dayandı. Tiyol, XO, GSH-Px, PON, MDA ve AOPP düzeyleri spektrofotometrik metod ile ölçüldü. Nitrik oksit, SOD ve 8-OHdG düzeyleri elisa metodu ile ölçüldü.

BULGULAR: Oksidatif stres belirteçleri olan AOPP ve XO düzeyleri KHB ve KHC’li gebe hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$). Oksidatif stres belirteçlerinden NO ve tiyol düzeyleri KHB ve KHC’li gruplarda kontrollere göre anlamlı olarak daha düşüktü (NO için $p<0.05$, tiyol için $p<0.001$). Bu düşüklük NO ile AOPP ve tiyol ile XO arasında olan negatif korelasyonla ilgili olabilir. Antioksidan belirteçlerden PON ve GSH-Px düzeyleri KHB ve KHC’li gebe hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.001$). SOD düzeyleri KHB ve KHC’li gebe hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha düşüktü, fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.76$). MDA ve 8-OHdG değerlerinde KHB’li ve KHC’li gebe hastalar ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark yoktu (MDA için $p=0.42$, 8-OHdG

için $p>0.05$). XO, MDA, 8-OHdG ve NO değerleri KHB'li grupta KHC'li gruba göre daha yüksekti, fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (XO ve 8-OHdG için $p>0.05$, MDA için $p=0.42$, NO için $p=0.16$). Tiyol ise KHB'li grupta KHC'li gruba göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.001$). Antioksidan belirteçler olan PON ve GSH-Px değerleri KHB'li grupta KHC'li gruba göre daha düşüktü, fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (PON için $p=0.59$, GSH-Px için $p=0.91$). Bu sonuçlar KHB enfeksiyonunda oksidatif stresin KHC'ye göre daha yüksek olduğu düşündürmektedir.

SONUÇ: Bu çalışmada hepatit B ve hepatit C ile infekte gebelerde oksidatif stresin sağlıklı gebelere göre anlamlı şekilde arttığı tespit edildi. Artmış oksidatif stresin GD, GBH ve preeklampsinin de patogenezinde rol oynadığı bilindiğinden, hepatit B ve hepatit C ile infekte gebelerin GD, GBH ve preeklampsi açısından daha yakından takip edilmesi ve konu ile ilgili daha ileri çalışmaların yapılması uygun olur kanısındayız.

ANAHTAR KELİMELER: Antioksidan aktivite, gebelik, kronik hepatit B, kronik hepatit C, oksidatif stres.

EVALUATION OF OXIDATIVE STRESS IN PREGNANTS WITH CHRONIC HEPATITIS B AND C

ABSTRACT

AIM: Hepatitis B and C virus (HBV and HCV) infections are the two most important causes of chronic hepatitis and hepatocellular carcinoma (HCC). Experimental studies have shown that viral and host factors may be responsible for the formation of the hepatic damage in chronic viral hepatitis (CVH). It has been maintained that oxidative stress plays a role for a lot of diseases pathogenesis such as CVH, gestational diabetes mellitus (GDM), pregnancy induced hypertension (PIH) and preeclampsia. In this study, we aimed to investigate the oxidative stress whether increasing or not in pregnant with hepatitis B and C at third trimester. Therefore, we investigated the levels of the antioxidant (superoxide dismutase (SOD), paraoxanase (PON) and glutathione peroxidase (GSH-Px)) and oxidative stress (8-Hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG), malondialdehyde (MDA), xanthine oxidase (XO), advanced oxidation protein products (AOPP), nitric oxide (NO) and thiol) parameters.

PATIENTS AND METHODS: Between November 2008 and November 2009, 20 pregnant with chronic hepatitis B (CHB) and 20 pregnant with chronic hepatitis C (CHC) virus in the third trimester were recruited to the study. In addition, 20 healthy pregnant in the third trimester were recruited to the study as control group. Diagnosis of CHB infection was made by positive for HbsAg in serum at least for six months. Diagnosis of CHC infection was based on the consistent detection of serum anti-HCV antibody at least for six months. Thiol, XO, GSH-Px, PON, MDA and AOPP levels were measured by the method of spectrophotometer. Nitric oxide, SOD and 8-OHdG levels measured by the method of elisa.

RESULTS: XO and AOPP levels which are oxidative stress parameters were significantly higher in pregnant patients with CHB and CHC than the healthy controls ($p < 0.001$). NO and thiol levels which are oxidative stress parameters were significantly lower in pregnant patients with CHB and CHC than the healthy controls ($p < 0.05$ for NO, $p < 0.001$ for thiol). This impairment can be related to the negative correlation between NO with AOPP and thiol with XO. PON and GSH-Px

levels which are antioxidant parameters were significantly lower in pregnant patients with CHB and CHC than the healthy controls ($p < 0.001$). SOD levels were lower in pregnant patients with CHB and CHC than the healthy controls, but the difference was not statistically significant ($p = 0.76$). There were no significant differences in levels of MDA and 8-OHdG between pregnant patients with CHB and CHC and the healthy controls ($p = 0.42$ for MDA, $P > 0.05$ for 8-OHdG). XO, MDA, 8-OHdG and NO levels were higher in the group with CHB than the group with CHC, but the difference was not statistically significant ($p > 0.05$ for XO and 8-OHdG, $p = 0.42$ for MDA, $p = 0.16$ for NO). Thiol was significantly lower in the group with CHB than the group with CHC ($p < 0.001$). PON and GSH-Px levels which are antioxidant parameters were lower in the group with CHB than the group with CHC, but the difference was not statistically significant ($p = 0.59$ for PON, $p = 0.91$ for GSH-Px). These findings suggested that oxidative stress in CHB infection is higher than CHC infection.

CONCLUSIONS: In this study it was determined that, oxidative stress in hepatitis B and hepatitis C infected pregnant have increased significantly comparing to the healthy pregnant. It is known that one of the responsible factors for the pathogenesis of GDM, PIH and preeclampsia is oxidative stress. As a result of this, we think fit that the pregnant patients infected with CHB and CHC must be followed up carefully in terms of GDM, PIH and preeclampsia and further studies are necessary on the track.

KEY WORDS: Antioxidant activity, pregnancy, Chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, oxidative stress.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik viral hepatit B ve C etkenlerinin yaygın olması, siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) gibi ciddi sonuçlarıyla tüm dünya için önemli bir sağlık sorunudur. Hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) kronik hepatit yaptığı bilinen virüslerdir. Etyolojik sebep ne olursa olsun tüm kronik hepatitlerdeki histopatolojik değişiklik aynıdır. Hepsinin doğal seyrinde kronik hepatit olarak başlayan hasar siroza ilerlemekte, bir kısmında ise HCC gelişmekte ve hastalar son dönem karaciğer yetmezliği tablosu ile kaybedilmektedir.

Hepatit B ve hepatit C enfeksiyonları sırasında oluşan karaciğer hücre hasarının kronikleşmesinin mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Kronikleşme ve asemptomatik enfeksiyonların gelişimi ile ilgili verilerde yeterli değildir. Kronik olarak enfekte olan hücrelerde viral aktivite, virüs ekspresyonu ile redoks dengesinin bozulması ve peroksidasyon aracılığı ile artmaktadır. Peroksidasyonun artması antioksidan aktivitenin azalması ile hastalığın ilerlemesine katkıda bulunur. Böylece viral replikasyon ilerler ve karsinogenezis için ortam hazırlanmış olur (1).

Oksidatif stres spesifik bir hastalık değildir, fakat virüslerle enfekte olmuş hepatositlerin serbest oksijen radikalleri (SOR) aracılığı ile bozulan redoks dengesi sonucunda oluşan nonspesifik patojenik bir durumdur (1).

Yapılan çalışmalarda gebelikte normal oksidatif strese cevaben antioksidan aktivitenin gebelik süresince arttığı gösterilmiştir.

Enzimatik ve nonenzimatik reaktif oksijen radikali temizleyicilerinin etkili fonksiyonları normal bir intrauterin fetal büyümeyi ve gelişmeyi sağlar. Bununla

beraber plasental oksidan-antioksidan dengesizliği, preeklampsi, gebelik diabeti (GD) ve gebeliğe bağlı hipertansiyon (GBH) gibi gebelikteki birçok hastalığın etyopatogenezinde rol oynamaktadır (4,5).

Bizim bu çalışmadaki amacımız; preeklampsi, GD ve GBH gibi bir çok hastalığın patogenezinde rolü olduğu bilinen oksidan-antioksidan dengesine, gebe kadınlarda Kr. B ve C enfeksiyonunun bir etkisinin olup olmadığını araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. HEPATİT B VİRÜS (HBV) ENFEKSİYONU

Hepadnaviridae ailesinde yer alan ve bu ailenin prototip üyesi olan HBV akut / kronik hepatit, siroz ve HCC'nin en önemli etkenlerinden birisidir. Tüm dünyada 400 milyonu aşkın sayıda kişinin HBV ile kronik olarak infekte olduğu ve her sene global olarak izlenen 530.000 HCC olgusunun 316.000'inin HBV ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Her yıl dünyada 1.000.000'a yaklaşan sayıda kişi, HBV enfeksiyonu ile ilgili komplikasyonlardan kaybedilmektedir. Etkili bir aşısı olan HBV enfeksiyonu bütün dünyada ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak önemini sürdürmektedir (6,7).

2.1.1. Epidemiyoloji

Dünyada HBV ile karşılaşmış insan sayısı ise iki milyardır (8,9). HBV enfeksiyonu açısından kırsal kesimde oturanların daha fazla risk altında olduğu belirtilmektedir (10). Bu enfeksiyonun Dünya'daki dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılıklar gösterir. Dünya; düşük, orta ve yüksek endemisite bölgelerine ayrılmıştır. Sınıflandırmada; bölgedeki hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve hepatit B yüzey antikoru (anti-HBs) pozitifliği oranları, enfeksiyonun alınma yaşı ve virüsün en sık hangi yolla bulaştığı göz önünde bulundurulmuştur. HBsAg pozitifliği Dünya genelinde %0.1-20 arasındadır (11,12). Tablo 1'de Dünya'daki endemisite bölgelerine ait bilgiler özetlenmiştir.

Ülkemizde 1972'den beri çeşitli gruplarda HBsAg taranmaktadır (11). Akut hepatit B (AHB) sporadik olarak her mevsimde ve her iki cinsten de görülebilir. Hastaneye başvuran akut viral hepatitli yetişkin olguların çoğunluğunda etkenin HBV olduğunu belirten yayınlar (13) olduğu gibi yetişkin akut hepatitlerinin %40 oranında HBV'ye

bağlı olduğunu belirten yayınlar da vardır (14). Genel olarak hepatit B'nin akut viral hepatitler içindeki oranı çocuklarda %1.3-35.8, yetişkinlerde %28.5-85 arasında değişmektedir (15).

Tablo 1. Dünya'da HBV endemisite bölgeleri

Özellik	Yüksek endemisite	Orta endemisite	Düşük endemisite
Kronik enfeksiyon oranı (%)	5-20	2-5	0.1-2
Bölgeler	Güneydoğu Asya, Çin, Alaska, Eskimo bölgesi, Sahra altı Afrika	DoğuAvrupa, Akdeniz bölgesi, Orta Asya, Latin ve Güney Amerika, Orta Doğu	ABD, Kanada, Batı Avrupa, Avustralya, Yeni Zellanda
Enfeksiyonun alındığı yaş	Perinatal, erken çocukluk dönemi	Çocukluk dönemi	Yetişkin yaş
Geçiş yolu	Maternal ve perinatal	Perkütan	Seksüel, perkütan

Ülkemizde Toplumun genelinde yapılan taramalarda HBsAg pozitifliği %1.7-21 arasındadır. HBsAg pozitifliği en yüksek oranda sırasıyla Eskişehir, Antalya, Diyarbakır, Adana, Elazığ, Erzurum ve Sivas'ta bulunmuştur (11). İstanbul'da HBsAg %6.6, anti-HBs %28.1 oranında pozitif bulunmuş, dental ve cerrahi girişimler risk faktörü olarak belirtilmiştir (16). Afyon'da yapılan çalışmada genel popülasyonda kronik HBV enfeksiyonu oranı %10.4 olarak tespit edilmiştir. Bu yükseklik bölgedeki sık akraba evliliğine ve kalabalık aile yaşamına bağlanmıştır (17). Van'da gebelerde HBsAg pozitifliği %3.2, anti-HBs %19.2'dir (18). Genel olarak HBsAg gebelerde %1.0-16.6 oranında pozitifdir (19).

2.1.2. Bulaş yolları

a-) Enfekte kan ve vücut sıvıları ile mukozal ya da kütanöz temas (perkütan): Çoğul transfüzyon yapılan hastalar, hemodiyaliz hastaları, damar içi uyuşturucu bağımlıları, dövme yaptıranlar, özellikle cerrahlar, patologlar, hemodiyaliz çalışanları olmak üzere sağlık çalışanları risk gruplarıdır. Virüs insan vücudu dışında yedi günden uzun süre canlı kalabildiği için enfekte diş fırçası ve jiletler de bulaş kaynağı olabilirler (11).

b-) Cinsel temas: En çok risk taşıyanlar homoseksüellerdir. Ayrıca eşleri HBV ile kronik enfekte olanlar, başka bir cinsel yolla bulaşan hastalığı olanlar, çok eşliler de risk altındadır (11).

c-) Enfekte anneden yeni doğana bulaş (perinatal-vertikal): Bulaş; nadiren gebelik sırasında ya da doğum sırasında ve doğum sonrası olabilir. Hepatit B virüsü early antijen (HBeAg) pozitif anneden doğan çocukların %70-90'ı enfekte olur. Bunlarda enfeksiyon %90 kronikleşir. HBeAg negatif anneden doğanların ise %10-40'ı enfekte olur. Bunların da %40-70'inde enfeksiyon kronikleşir. Anne sütünde Hepatit B virüsü yüzey antijeni (HBsAg) gösterilmiştir ve süt teorik olarak bulaştırıcıdır ama bu durum çocuğu süttten kesmeyi gerektirmez (11,20).

d-) Enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal): Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) hastalık kontrol merkezi (CDC)'ne 1995'te bildirilen vakaların yaklaşık yarısı HBV bulaşı için riskli olacak bir temaslarının olmadığını belirtmiştir. Ancak gerçekte bunların yarısında riskli bir temas vardır. Çeşitli vücut sıvılarında HBsAg bulunmuştur. Plevra ve periton sıvılarında serumdaki kadar viryon bulunur. Tükrük ve semendeki virüs yükü serumdakinden azdır ancak tükrük ve semende sürekli enfeksiyöz viriyonlar bulunur. Endemik bölgelerde virüsün cilt çatlakları ve mukoz membranlardan geçişi çocuklarda enfeksiyona neden olabilir. Anneleri HBsAg pozitif çocuklar doğumda enfeksiyonu almamışsa %40 olasılıkla ilk beş yıl içinde enfekte olabilirler (8,11,20).

2.1.3. Kronik HBV enfeksiyonu klinik bulguları

Kronik hepatit B (KHB) önemli bir sağlık problemidir. Akut enfeksiyon sonrası, altı aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği KHB'nin göstergesidir. Bu durumda viral replikasyon karaciğerde devam eder ve hem karaciğer, hem de kanda titresi değişmekle birlikte viremi devam eder. Karaciğerde hepatosit ölümüne eşlik eden inflamatuvar infiltratların varlığı kronik viral hepatit (KVH) için karakteristiktir. HBV enfeksiyonunun kronikleşme olasılığı etkenin bulaş yoluna, hastanın yaşı ve immünesine göre değişiklik gösterir. Yüksek endemik alanlarda enfekte anneden yenidoğana perinatal enfeksiyon ve erken çocukluk döneminde HBsAg pozitif aile üyelerine temas sonucu horizontal enfeksiyon HBV bulaşındaki ana yolları oluşturur. Yenidoğan ve infant döneminde enfeksiyon kazanıldığında %95 civarında kronikleşme görülürken, neonatal periyod sonrası ilk 6 yaş içerisinde bu oran %30 civarındadır.

Düşük endemisinde gösteren alanlarda enfeksiyon primer olarak adolesan ve erişkin çağda, cinsel ilişki veya intravenöz ilaç bağımlılığı, kan transfüzyonu gibi yollarla kazanılır. Bu şekilde erişkin çağda akut HBV enfeksiyonu geçirildiğinde ise, hastaların sadece %3-5 kadarında ve özellikle erkek hastalarda kronik HBV enfeksiyonu gelişir ve genellikle asemptomatik seyreder. Kronik enfeksiyon gelişme oranındaki bu farklar büyük olasılıkla, etkenle karşılaşıldığında konağın immun cevabının gelişimi ile ilgilidir (21,22).

Kronik viral hepatitli hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir ve hastalar genellikle enfekte olduklarının farkında değildirler. Bir kısım hastada halsizlik, yorgunluk bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları gibi nonspesifik şikayetlere rastlanılabilir. Ayrıca hastalarda anksiyete başta olmak üzere bir takım psikiyatrik semptomlar, endişe hali, düşüncelerini yoğunlaştırmada güçlük, kas gerginliği, uyku bozuklukları, depresyon görülebilir (23). Bu bulguların hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilediği, mental ve genel sağlık skorlarında normal kontrollere göre daha düşüklüğe sebep olduğu gösterilmiştir (24, 25).

Görülebilir diğer semptomlar ise; sarılık, örümcek nevüs, splenomegali, asit gibi son evre karaciğer hastalığına ait bulgulardır ya da karaciğer dışında etkilenen organların eşlik eden hastalıklarına aittir. KHB enfeksiyonunda poliarteritis nodosa, vaskülitik raş, glomerülonefrit, ateş ve poliartralji gibi ekstrahepatik hastalıklar görülebilir. Dolaşımda HBsAg ve anti-HBs kompleksleri, damar duvarında kriyoproteinler ve HBsAg demonstre edilebilir (26-28).

Kronik hepatit B enfeksiyonunun en önemli komplikasyonları; siroz, portal hipertansiyon, asit, özofagus varis kanaması, hepatorenal sendrom ve hepatoselüler karsinom olarak sıralanabilir. Bu olguların %15-20'sinde 5 yıl içerisinde siroza ilerleme, sirozlu hastaların %20'sinde ise hepatoselüler karsinom saptanır. Kronik HBV enfeksiyonu olan olguların her yıl %1-10 kadarında spontan HBeAg/Anti-HBe serokonversiyonu görülür ve genellikle karaciğer hastalığında alevlenme ile birlikte dir. HBsAg kaybının görülme olasılığı ise yılda %1-2 civarındadır (26,29, 30).

2.1.4. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri

4 faza ayrılabilir (31-33). Bütün hastalar her fazı geçirmezler. Hastanın hangi fazları geçireceği HBV enfeksiyonunu aldığı yaşla ilişkilidir.

a-) Birinci faz (immün tolerans dönemi): HBV'ye karşı bir immün tolerans söz konusudur. Özellikle HBV enfeksiyonunu perinatal yolla alanlarda ve ayrıca erken çocukluk döneminde (<10 yaş) horizontal yolla alanlarda belirgin olarak görülmektedir. Çocukluk veya erişkin dönemde alınan HBV enfeksiyonlarında immün tolerans faz kısa sürelidir veya yoktur. 1-4 dekat süren bu faz; normal alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri, HBeAg pozitifliği, yüksek HBV DNA düzeyleri ve normal / minimal histolojik aktivite indeksi (HAI) ile karakterizedir. Bu dönemde spontan veya tedavi ile ilişkili HBeAg serokonversiyonu son derece düşüktür (<%5/yıl). Bu nedenle tedavi önerilmez. İmmün tolerans dönemindeki hastaların prognozu iyidir.

b-) İkinci faz (immün klirens / HBeAg pozitif KHB): Geç çocukluk (10-18 yaş arası), adolesan ve genç erişkin döneminde alınan akut HBV enfeksiyonları iyileşmeyip kronikleştiğinde HBeAg (+) KHB klinik tablosunu oluşturmaktadır. Ayrıca perinatal yolla alınan HBV enfeksiyonu, uzun süreli immün tolerans döneminden sonra 3. ve 4. dekatlarda HBeAg (+) KHB'ye dönüşebilmektedir. Bu faz; HBeAg (+)'liği, yüksek veya dalgalanan serum HBV DNA düzeyleri, persistan veya intermittan ALT yükselmeleri ve de karaciğer biyopsisinde aktif inflamasyonla karakterizedir. İmmünklirens fazın süresi, alevlenmelerin sıklığı / ciddiyeti siroz ve HCC riskini arttırmaktadır. Alevlenmeler erkeklerde daha fazla görülmektedir; bu durum erkeklerde kadınlara göre HBV ile ilişkili siroz ve HCC'nin neden daha fazla görüldüğünü açıklayabilmektedir.

c-) Üçüncü faz (inaktif HBsAg taşıyıcılığı durumu): Asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı; 6 aydan fazla süren HBsAg pozitifliğinin olması, karaciğer hastalığı kliniğinin olmaması ve 6 aylık sürede en az 2 kez bakılan transaminazların normal bulunması olarak tanımlanır. Bu olguların karaciğer histolojileri normaldir veya minimal değişiklikler içermektedir. 2000'de yapılan National Institutes of Health (NIH) uzlaş toplantısında HBV enfeksiyonu için kullanılan klinik terimler ve bu terimlerin tanısal ölçütleri yeniden gözden geçirilmiştir (34,35). Böylece asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı veya sağlıklı HBsAg taşıyıcılığı terminolojisi yerine 'İnaktif HBsAg taşıyıcılığı' kullanılmıştır.

İnaktif HBsAg taşıyıcılığı tanı ölçütleri:

1-HBsAg pozitifliği > 6 ay,

2-HBeAg negatif, anti-HBe pozitifliği,

3-Serum HBV DNA düzeyinin < 10⁵ kopya/ml olması,

4-Serum transaminaz düzeylerinin sürekli olarak normal seyretmesi (Bir yıl süreyle hasta izlenir ve 3'er ay ara ile toplam 5 kez ALT düzeylerine bakılır),

5-Karaciğer biyopsisinde önemli hepatit bulgularının olmaması (nekroinflamatuvar skor < 4).

Bu klinik tablonun doğal seyri ve sonucu genellikle iyidir (35). İnaktif HBsAg taşıyıcılarının ömür boyu izlemlerinde ~%25 oranında hepatit reaktivasyonu (ekzaserbasyonu) görülebilmektedir. İnaktif HBsAg taşıyıcısı indeks olgu ve aile bireyleri hastalığın doğal seyri, bulaş yolları ve alınacak önlemler yönünden ayrıntılı olarak bilgilendirmelidir. Bu hastalarda antiviral tedavi endikasyonu yoktur.(35-37).

d-) Dördüncü faz (HBV replikasyonun reaktivasyonu / HBeAg negatif KHB): Bu faz; anti-HBe pozitifliği, saptanabilir HBV DNA düzeyi (>10⁴ kopya/ml), yüksek transaminaz düzeyleri ve sürüp giden nekroinflamasyonla karakterizedir. Bu fazdaki hastaların çoğunluğu inaktif HBsAg taşıyıcılarının reaktivasyonu ile oluşmaktadır; az bir kısmı ise doğrudan HBeAg pozitif KHB'den HBeAg negatif KHB oluşumuyla gerçekleşmektedir. HBeAg negatif ve HBeAg pozitif KHB arasında klinik, serolojik ve virolojik farklılıklar vardır (Tablo 2). Bu dönemin önemli bir özelliği de dalgalanan bir seyir göstermesidir. Gerçekten bu hastaların ~%30'unda başvurularında ALT düzeyleri normaldir. Bu nedenle inaktif HBsAg taşıyıcılığı durumu ile HBeAg negatif KHB arasında ayırıcı tanı yapılmalıdır. Bu ayırım için 1 yıl boyunca sık aralıklarla ALT düzeyi izlenmelidir. HBV reaktivasyonu genellikle asemptomatiktir, fakat bazen akut viral hepatit kliniğine benzeyebilir. Reaktivasyon hepatit D virüsü (HDV), HCV ve hepatit A virüsü (HAV) ile oluşabilen süperenfeksiyonlardan ayırt edilmelidir. Akut eklemlenmelerin ~%30'u bu viruslarla ilişkilidir ve bu durum artmış fulminan hepatit riskiyle birlikte olabilir.

Tablo 2. HBeAg pozitif ve HBeAg negatif KHB'nin klinik, serolojik ve virolojik özellikleri

Klinik özellik	HBeAg pozitif	HBeAg negatif
HBV	Wild	Prekor/kor-promoter mutant
Ortanca yaş (yıl)	30	40
Tamda histoloji (%)		
Hafif KHB	20-40	10
Orta/ciddi KHB	40-60	~60
Siroz	10-20	30-40
Sürekli remisyon (%)	70-80	Nadir
HBsAg kaybı (% /yıl)	~1	0.5

HBV enfeksiyonunun doğal seyri (siroz ve HCC'ye ilerlemeyi) etkileyen etmenler (34):

1-Enfeksiyonun alındığı yaş (yenidoğan, çocukluk ve erişkin dönemi): Enfeksiyon Asya, Sahra-altı Afrika ve gelişmekte olan ülkelerde yenidoğan (vertikal bulaşma) ve çocukluk (horizontal bulaşma) dönemlerinde bulaşmaktadır; toplumun %5-20'sinde HBsAg pozitifdir. Batı dünyasında ise erişkin dönemde alınmaktadır; toplumun %0.2- %1'inde HBsAg pozitifdir.

2-Enfeksiyonun süresi

3-Erkek olma

4-Alkol tüketimi (>50 gr etanol/gün)

5-HCV koenfeksiyonu

6-Delta virus koenfeksiyonu

7-CD4 <200 /ml olması

8-Fibrosis evresi

9-HBV genotipi

10-Konak faktörleri

2.1.5. HBV enfeksiyonunda mikrobiyolojik tanı

a-) Serolojik Tanı Yöntemleri:

HBV ile enfeksiyon oluştuğunda organizmada virüse ait çeşitli antijenlere (HBsAg, hepatit B kor antijeni (HBcAg) ve HBeAg) karşı antikorlar meydana gelmektedir. HBV enfeksiyonlarının özgül tanısını yapmak amacıyla hasta serumunda bu antijenlerin ve antikorların varlığı araştırılmaktadır. Bu amaçla başlangıçta radyoimmünoassay (RIA) yöntemleri kullanılırken, bugün bunlar yerlerini Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) testlerine bırakmışlardır. Bu testlerden; akut ve kronik enfeksiyonun ayrımında, infektivitenin değerlendirilmesinde, bağışıklık durumunun tayininde, kan ve organ vericilerinin taranmasında yararlanılmaktadır (38-40). HBV enfeksiyonun tanısında ve izlenmesinde kullanılan serolojik göstergeler tablo 3'de sunulmuştur.

Akut HBV enfeksiyonu sırasında HBsAg virüse ait ilk saptanan antijendir. HBsAg hastalık semptomları ortaya çıkmadan 3-5 hafta önce serumda saptanabilir düzeye ulaşmakta, seviyesi giderek yükselerek akut enfeksiyon sırasında pik seviyeye ulaşmakta ve iyileşme ile sonlanan olgularda 2-6 ay içinde azalarak ortadan kaybolmaktadır. Ortadan kaybolduktan bir müddet sonra serumda buna karşı oluşan koruyucu anti-HBs antikorları ortaya çıkmakta ve genellikle hayat boyu saptanabilir bir düzeyde kalmaktadırlar. Aslında akut dönemde anti-HBs antikorlarının oluşumu daha erken meydana gelmektedir ancak HBsAg fazlalığında oluşan immünkomplekslerin bunu maskeleyiği düşünülmektedir. HBsAg'nin ortadan kaybolduğu ve henüz anti-HBs antikorlarının ortaya çıkmadığı döneme pencere dönemi ismi verilmektedir. Bu dönemde HBsAg ve anti-HBs antikorları negatif, hepatit B kor immünglobulin M antikorları (anti-HBc IgM) ise pozitif olarak bulunmaktadır. Anti-HBc IgM sadece akut dönemde değil kronik HBV enfeksiyonunun akut alevlenmeleri sırasında da pozitifleşir. Ancak akut dönemdeki IgM titresini oldukça yüksek düzeyde iken, kronik enfeksiyon sırasında düşük seviyelerde olmaktadır. Akut HBV enfeksiyonundan sonra anti-HBs antikorlarının oluşması hastalığın iyileşme ile sonlandığını ve bağışıklığı göstermektedir. (29,38, 41-43).

Tablo 3. HBV enfeksiyonunun tanısında ve izlenmesinde kullanılan serolojik göstergeler

Gösterge	İnkübasyon peryodu	Akut enfeksiyon	Eski enfeksiyon	Kronik enfeksiyon	Aşılama
HBsAg	±	+	-	+	- ^a
Anti-HBs	-	-	+	-	+
Anti-HBc total	-	±	+	+	-
Anti-HBc IgM	-	+	-	± ^b	-
HBeAg	+	+	-	±	-
Anti-HBe	-	-	±	± ^c	-
HBV DNA ^d	± ^d	+	± ^d	+ ^d	-

a)1-2 hafta içinde yapılan HBV aşılması yalancı pozitif teste yol açabilir. Aşı antijeni düşük seviyelerde tespit edilebilir.

b)Kronik olarak enfekte bireylerde pozitif olabilir.

c)Kronik HBV enfeksiyonlu hastalar genellikle saptanabilir düzeyde HBeAg veya anti-Hbe'ye sahiptirler. Nadiren hem HBeAg hem de anti-Hbe beraberce saptanabilir.

d)Metodlar sevsitivite ve standardizasyon bakımından farklı olmaktadır.

Akut HBV enfeksiyonundan sonra HBsAg serumda 6 aydan daha uzun süre pozitif olarak kalıyorsa, bu durum bize hastalığın kronikleştiğini düşündürmektedir. HBV aşılması sonrasında kısa bir süre için serumda HBsAg pozitifliği saptanabilmektedir, ancak olgunun izlenmesi durumunda HBV ile ilgili diğer göstergelerin ortaya çıkmaması ve kısa sürede HBsAg pozitifliğinin ortadan kaybolması ile akut enfeksiyondan ayırt edilebilmektedir (38,42). Akut enfeksiyon sırasında genellikle HBsAg'nin ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra HBeAg ortaya çıkmakta ve HBsAg'den önce de ortadan kaybolmaktadır. Serumda HBeAg'nin varlığı bulaşıcılık, infektivite ve aktif viral replikasyon ile ilişkilidir. HBeAg'nin ortadan kalkmasından (genellikle 12-14 haftada ortadan kaybolur) kısa bir süre sonra hepatit B early antikoru (anti-HBe) antikoru ortaya çıkmaktadır. Bazı olgularda çok kısa bir süre HBeAg ve anti-HBe serumda birlikte pozitif bulunabilmektedir. Anti-HBe antikoru ortaya çıkması viral replikasyonun azaldığını ve hastalığın iyileşmeye doğru gittiğini göstermektedir. Ancak bazen beklenen bu durumların dışında tablolara rastlanabilmektedir. Bunlardan birisi, HBV DNA'sının pre-kor (pre-C) bölgesinde meydana gelen mutasyon sonucu oluşan mutant suşların meydana getirdiği enfeksiyon

sırasında hastada anti-HBe pozitifliğine rağmen aktif viral replikasyonun mevcut olduğu bir enfeksiyon tablosunun görülebilmesidir. Bir diğer sürpriz tablo da, hastada HBeAg'nin sentezlenmesine rağmen serumda aktif viral replikasyonun göstergesi olan HBV DNA'nın saptanmamasıdır. Yani, hastalarda bazen serumda anti-HBe'nin varlığı aktif viral replikasyonun bittiğini göstermemekte veya bunun aksine HBeAg varlığına rağmen aktif viral replikasyon olmayabilmektedir. Dolayısıyla daha önce de belirtildiği gibi, sonuçların yorumlanmasında tek bir göstergeye bağlı kalmanın bazen yanıltıcı neticelere yol açabileceğini unutmamak gerekir (29,39,41, 43,46).

HBeAg'nin serumdaki varlığının 3-4 aydan uzun sürmesi kronik HBV enfeksiyonuna gidişi ifade etmektedir. Kronik HBV enfeksiyonunda HBeAg'nin pozitifliğini sürdürmesi ağır karaciğer hastalığı gelişmesi riskini arttırmaktadır (43).

Hepatit B kor immunglobulin G antikoru (Anti-HBc IgG)'nun pozitifliği kişinin HBV ile karşılaştığını göstermektedir ama akut, kronik veya eski enfeksiyonu birbirinden ayırt etmemektedir. Bütün serolojik göstergelerin negatif olmasına karşılık tek başına anti-HBc IgG pozitifliği şu durumlarda saptanabilir:

a-) Hepatit B enfeksiyonundan iyileşmiş ve anti-HBs düzeyi saptanamayacak seviyeye inmiş kişiler. Böyle bir kişiye tek doz HBV aşısı yapılırsa 2 hafta sonra anamnestic bir reaksiyon sonucu anti-HBs yanıtı alınır.

b-) HBsAg'nin saptanamayacak kadar düşük seviyede olduğu kronik enfeksiyonlu kişiler.

c) Uzamış pencere dönemi. Pencere dönemi uzarsa anti-HBc IgM antikorları, anti-HBc IgG antikorları ile yer değiştirir.

d-) Yalancı pozitiflik.

e-) Kan transfüzyonunu takiben veya anneden bebeğe antikorların pasif olarak aktarımı. Bunlar 3-6 ay içinde tedricen ortadan kaybolurlar (38,39,42,43,44,46,47).

b-) Moleküler tanı yöntemleri:

1980'li yıllardan itibaren serolojik tanı yöntemlerinin yanı sıra moleküler tanı yöntemlerinin de kullanımı gündeme gelmiş ve HBV konusunda çeşitli yöntemler geliştirilmeye başlanmıştır. Günümüzde hem kalitatif hem de kantitatif yönden viral genomu araştırmaya yönelik çok duyarlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemleri

bulunmaktadır. HBV DNA kantitasyonu HBV'unun replikasyonunun izlenmesi açısından önemlidir. Moleküler tanı konusundaki en önemli gelişme HBV DNA testlerinin sensitivitesini arttıran real time PCR tekniğinin ortaya çıkması ve gelişmesidir. Bu yöntem ile sonuçlar kantitatif olarak daha kısa zamanda verilmekte ve farklı HBV genotiplerini saptamak mümkün olmaktadır (29,41,43,48,49-53). Günümüzde HBV ile ilgili çalışmalarda moleküler yöntemler kullanılarak HBV DNA araştırılması gittikçe yaygınlaşmaktadır. Moleküler yöntemlerin kullanım alanlarının; serolojik yöntemlerin tanıda yetersiz kaldığı durumlar, mutant suşların öneminin ve antiviral ilaç direncinin belirlenmesi, antiviral tedaviye karar verme ve tedavinin izlenmesi, genotip tayini ve hepatosellüler karsinom oluşum mekanizmalarının aydınlatılması olduğunu görmekteyiz.

2.1.6. Kronik HBV enfeksiyonunda tedavi

a-) HBeAg pozitif Hastalar:

ALT seviyesi normalin iki katını aşan hastalar spontan HBe Ag serokonversiyonu yönünden altı ay izlenir ve altı ay sonunda ALT hala yüksek, \geq HBV-DNA 20.000 IU/ml (10^5 kopya/mL), karaciğer biyopsisinde nekroinflamatuvar aktivitesi \geq 4 ve/veya fibroz \geq 2 (Ishak) ise tedavi düşünülür (54,55). ALT seviyesi normal ile iki kat arasında olan hastalar 35-40 yaş üzerinde ise biyopsi yapılmalı ve nekroinflamatuvar aktivitesi \geq 4 ve/veya fibroz \geq 2 olanlar tedavi edilmelidir (54,56,57). ALT seviyesi normal olan olgularda 3-6 ayda bir ALT kontrolü, 6-12 ayda bir HBeAg kontrolü yapılır (54).

b-) HBeAg negatif Hastalar:

HBeAg negatif, HBV DNA seviyesi \geq 2.000 IU/ml (10^4 kopya/ml), biyopside kronik hepatit bulunan (HAI \geq 4 ve/veya fibroz \geq 2) ALT normal ya da yüksek hastalar tedavi edilmelidir (54,56,58).

c-) Siroz hastaları:

Kompanse sirozu olan hastalar ALT düzeyinden bağımsız olarak, HBV DNA seviyesi \geq 2.000 IU/ml ise tedavi edilmelidir (54).

Kompanse siroz hastalarında ALT yüksek ise diğer nedenler dışlandıktan sonra HBV DNA $>$ 50 IU/ml ise tedavi edilmelidir (55).

Dekompanse sirozu olan hastalar HBV DNA > 50 IU/ml ise tedavi edilmelidir. (54, 56,57).

d-) Ekstrahepatik bulguları olan hastalar:

Hepatit B enfeksiyonuna bağlı ekstrahepatik hastalığı olanlarda, aktif HBV replikasyonu varsa antiviral tedavi düşünülmelidir (54).

2.1.7. Kronik HBV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan ilaçlar

Kronik hepatit B tedavisinde, standart interferon alfa-2a ve 2b, pegile interferon alfa-2a ve 2b, lamivudin, adefovir, entekavir ve tenofovir ülkemizde mevcut olan ve kullanım onayı almış ilaçlardır (Tablo 4). Pegile interferon alfa, entekavir ve tenofovir HBeAg pozitif ve HBeAg negatif olgularda ilk seçenek ilaçlardır (59,60). ALT düzeyi > 3x ve HBV DNA < 10⁷ IU/ml ise pegile interferon ve nükleoz(t)id tedavisine yanıt oranı yüksektir. ALT < 2x ve HBV DNA > 2x10⁷ IU/ml ise pegile interferon tedavisine yanıt oranı düşüktür (61).

Tablo 4. Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan ilaçların dozu ve süresi

İlaç	Doz	Süre
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*

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

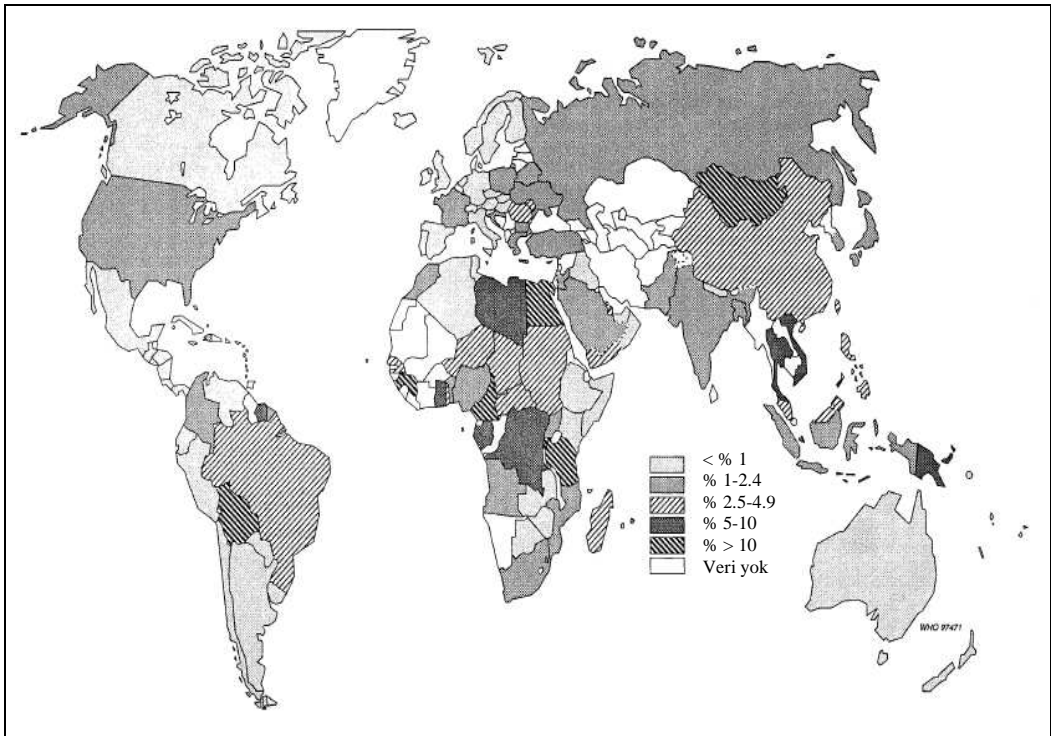
**Lamivudin refrakter veya lamivudine dirençli hastada

2.2. HEPATİT C VİRÜS ENFEKSİYONU

2.2.1. Epidemiyoloji

HCV infeksiyonu tüm dünyada yaygın, oldukça ciddi bir sağlık sorunudur. Dünya’da HCV infeksiyonun ortalama sıklığı %3 civarındadır. Dünya genelinde yaklaşık 210 milyon HCV ile infekte hasta vardır (62). Gelişmiş ülkelerde anti-HCV sıklığı %1-2 arasında değişmektedir. Dünya’da HCV sıklığı Şekil 1’deki haritada görülmektedir (63).

Ülkemizde HCV sıklığı Şekil 1’deki haritada da izlendiği gibi % 1-2.4 arasında değişmektedir. Çeşitli gruplarda yapılan çalışmalarda ülkemizde anti-HCV sıklığı % 0.05 ile % 51.6 arasında bildirilmektedir (Tablo 5). Saptanan oranlar, çalışılan risk grubu ve bölgesel özelliklere bağlı olarak farklılık göstermektedir. Kan donörlerindeki oranlar genellikle % 1’i geçmemektedir. Yapılan çalışmalardaki toplam örnek sayısı 106.593’dür. Bunların ortalaması dikkate alındığında ülkemizdeki anti-HCV seroprevalansının % 1.35 olduğu görülmektedir. Bu oran ise dünya ortalamasının altındadır.



Şekil 1. Dünyada HCV sıklığı.

Tablo 5. Ülkemizde çeşitli gruplarda anti-HCV seroprevalansı.

Risk grubu	Çalışılan örnek sayısı	Anti-HCV sıklığı (%)	Kaynak
Sağlıklı popülasyon	568	1.2	64
Kan donörleri	19.644	0.16	65
Sağlık çalışanları	199	1	66
Kan donörleri	1.116	1.52	67
Kan donörleri	58.320	0.62	68
Hemodiyaliz hastaları	59	6.8	69
Doğurganlık yaş grubu kadınlar	1.000	1.3	70
Kan donörleri	12.954	0.05	71
Hemodiyaliz hastaları	64	51.6	72
Sağlıklı popülasyon	9.882	2.6	73
Tip II diabetes mellitus hastaları	237	7.1	74
Berberler	93	2.2	75
Kan donörleri	1.874	0.8	76
Sağlık çalışanları	496	0.2	77
Diş hekimliği çalışanları	87	1.4	78

2.2.2. Bulaş yolları

1-) Parenteral bulaş: HCV bulaşında parenteral yol hepatit C vakalarının 1-2/3'ünden sorumludur.

a-) Kan ve kan ürünleri transfüzyonu: 1990'dan önce anti-HCV taramalarının yapılmadığı dönemde bu yolla sık bulaş olmuştur. Talasemi veya hemofili gibi çok sayıda transfüzyon yapılan hastalarda HCV enfeksiyon sıklığı daha yüksektir (62, 79). Kan tarama testlerinin yaygınlaşması sonucu transfüzyonla bulaşta hızlı bir azalma olmuştur. Hepatit C virusunun tarama yapılan kan örnekleriyle geçiş riski günümüzde 1/100.000'dir. Bu düşük orandaki bulaşın da nedeni muhtemelen donörde anti-HCV antikorları oluşmadan kan alınmasıdır.

b-) Hemodiyaliz: Hemodiyaliz ünitelerinde anti-HCV pozitifliğinin sıklığı ülkelere göre % 4 ile % 70 arasında değişmekle birlikte ortalama % 20'dir (80).

c-) Organ transplantasyonu: Organ transplant alıcıları HCV infeksiyonu için ciddi risk taşırlar. Bu hastalarda infeksiyon transplantasyondan önce mevcut olan hastalığın nüksü, transplantasyon sırasında yapılan transfüzyon veya donörde varolan infeksiyon sonucu gelişmektedir. Antikor testleri immünesupresse organ alıcılarında HCV infeksiyonunun prevalans ve bulaşını göstermede daha az değerlidir. Bu nedenle HCV antikorunu kaybolan veya gelişmeyen bu tip hastalarda HCV RNA testi gerekebilir (62).

d-) Nozokomiyal bulaş: HCV infeksiyonu olan hastalarda daha önce hastanede kalma bir risk faktörüdür. Çünkü hospitalize hastalardaki HCV infeksiyon sıklığı daha yüksektir. Bu oran hastanın kaldığı servise göre değişmekle birlikte % 2-20 arasındadır. Nozokomiyal bulaş yetersiz dezenfeksiyon ve kontamine aletlerin kullanımı sonucu olmaktadır (62).

e-) İntravenöz ilaç (i.v) bağımlılığı: ABD'de birçok akut HCV infeksiyonunda sorumlu olan en sık geçiş yolu damar içi uyuşturucu kullanımudur. Damar içi uyuşturucu kullanan kişiler arasında HCV infeksiyonu çok daha hızlı gelişir ve yaklaşık 6-12 ay içerisinde bu kişilerin % 80'i infekte olur (79).

2-) Şüpheli parenteral bulaş

a-) Tatuaj : Tatuaj ile HCV bulaşı olabilir. Tayvan'da yapılan bir çalışmada tatuaj yaptıran başka risk faktörü olmayan genç ve sağlıklı 87 kişinin % 12.6'sında anti-HCV pozitif bulunmuştur. 126 kişiden oluşan kontrol grubunda ise bu oran % 2.4'dür (81).

b-) Akupunktur: Uygun şekilde sterilize edilmeyen iğnelerle ve deneyimli olmayan kişiler tarafından yapıldığında akupunktur potansiyel bir risk faktörü olabilir (62).

c-) Sağlık personeli: HCV ile infekte hastadan sağlık personeline bulaş bilinmektedir ve moleküler analizlerle de doğrulanmıştır. İğne batması sonucu HCV infeksiyon oranı sadece % 5-10 olmasına rağmen genel popülasyona göre kıyaslandığında sağlık çalışanları bir miktar daha artmış risk taşımaktadır (79). Konjunktivaya kan sıçraması ile HCV bulaşının olduğuna dair vaka raporları olmasına karşın sağlam deri ve mukoz membranlar ile infeksiyon gelişmemektedir (82).

3-) Non-parenteral bulaş

a-) Anneden bebeğe geçiş: Anti-HCV pozitif kadınlardan doğan bebeklerin yaklaşık % 5'inde perinatal bulaş olabilir. Annede HIV ile koinfeksiyon ve üçüncü trimesterde yüksek HCV viremi varlığında bebeğe geçiş riski 2-4 kat daha fazladır. Bulaş riskini artıran diğer faktörler i.v uyuşturucu bağımlılığı ve HCV genotipidir. Annede HCV RNA negatifse risk sifira yakındır. Anne sütünde HCV gösterilmesine karşın hepatit C ile infekte kadınlardan doğan bebeklerde emzirme ile infeksiyon riskinin arttığını gösteren herhangi bir çalışma yoktur (83-85).

b-) Cinsel yolla bulaş: HCV'nin cinsel yolla bulaştığını göstermek oldukça güç olmasına rağmen birden çok cinsel partneri olan kişilerde risk belirgin olarak daha yüksektir. CDC monogami çiftlerde cinsel pratikte bir değişiklik önermemektedir (79).

c-) İntrafamiliyal bulaş: Birçok çalışmada HBV gibi HCV'nde özellikle virüsün orta derecede endemik olduğu yörelerde aile içi bulaşının sözkonusu olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmaların ortak özelliği indeks hasta ile temas süresi ile bulaşma riski arasında bir paralelliğin bulunmasıdır (86). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise intrafamiliyal bulaş oranı % 0-4.2 arasında değişmektedir (87,88).

d-) Parenteral olmayan uyuşturucu ilaç kullanımı: Bu grup kişilerde HCV sıklığı genel popülasyondan daha yüksektir. Son zamanlarda kokainle birlikte eroin kombinasyonu koklayan kişilerde HCV infeksiyon riskinin arttığı bildirilmektedir (62).

e-) Diğer bulaş yolları: ABD'de HCV ile infeksiyonu olan hastaların yaklaşık % 10'unda infeksiyon kaynağı veya risk faktörleri belirlenmemektedir. Nadiren HCV insan ısırıkları ile de bulaşabilmektedir (79). Perkütanöz bulaşın diğer nadir kaynakları işlemler sırasında HCV içeren kontamine aletlerin kullanımınıdır. Örneğin kolonoskopi sırasında HCV bulaşabilir.

2.2.3. Kr. HCV enfeksiyonunda klinik

HCV ile infekte kişilerin %55-85'inde hepatit C infeksiyonu kronikleşmektedir (89). Çocukluğunda ya da genç erişkin döneminde infekte olan kişilerde HCV klirensi yaşlılara göre daha yüksektir (90). HCV infeksiyonu genellikle asemptomatik seyrettiği için ancak siroz ya da son dönem karaciğer hastalığı geliştiğinde semptomlar ortaya çıkar. Kronik hepatit C'de en sık bildirilen semptom yorgunluktur (91). İştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı, kaşıntı, eklem ağrısı, bulantı gibi semptomlar da görülebilir. Serum

ALT düzeyi genellikle normalin 3 katını geçmez ve karakterisik olarak dalgalı seyir gösterir. Bilirubin normal sınırlardadır. Kronik hepatit C (KHC)'nin ilginç özelliklerinden biri de otoantikörlerin oluşmasıdır. Bazı hastalarda serumda, tip 2 otoimmün hepatitte görülen liver kidney mikrozom tip 1 (LKM-1) antikörleri tespit edilir (92).

Kronik HCV enfeksiyonunun en önemli sonucu hepatik fibrozisin ve bunun sonucunda siroz ve HCC'nin gelişmesidir (93). Bu uzun süreli komplikasyonlar genellikle enfeksiyonun başlangıcından 20 yıl ve üzerindeki sürelerde olurlar. Bununla birlikte daha hızlı ilerleyen olgular da vardır. HCV enfeksiyonu alındıktan sonra hastaların %5-20'sinde 10-20 yıl sonra siroz gelişir (89,93). Bu süre kişiden kişiye değişerek 30 yıla kadar uzayabilir (89,94). Fibrozisin ilerlemesi enfeksiyonun süresi, ileri yaş, erkek cinsiyet, alkol kullanımı, HBV veya human immünyetmezlik virus (HİV) koinfeksiyonu ve düşük CD4 sayısı gibi çeşitli faktörlerle ilişkilidir (93,94). Obesite ve diyabet gibi metabolik bozukluklar fibrogenezde bağımsız kofaktörlerdir (94). Ayrıca hemokromatozis, genotip 3 enfeksiyonu ve şistozomiyazisin fibrozisteki ilerlemeyi hızlandırabileceği bildirilmektedir (93,94).

Kronik HCV enfeksiyonu otoimmün hastalıkları tetikler. HCV ile esansiyel mikst kriyoglobulinemi, membranoproliferatif glomerülo nefrit ve porfiria kutena tarda arasında kuvvetli bir ilişki vardır (93). Kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastaların yarıya yakınında serumunda dolaşan kriyoglobulinler vardır. Ancak bunların çok az bir kısmında (%2-3) vaskülit (tip 2 ya da tip 3 kriyoglobulinemi) gelişir (93,94). Kronik HCV enfeksiyonunun Mooren kornea ülseri, Sjögren's sendromu, liken planus, Hashimoto tiroiditi ve B-hücreli lenfoproliferatif hastalıklarla da ilişkili olduğu bilinmektedir (91-94).

2.2.4. HCV enfeksiyonunda mikrobiyolojik tanı

a-) Serolojik Testler:

HCV enfeksiyonunun tanısında bugün için kullanılan en pratik yöntem kanda elisa ile Anti-HCV antikörlerinin belirlenmesidir. Oluşan antikörler immüniteyi değil, HCV enfeksiyonunu gösterirler. Üçüncü kuşak elisa testlerinin duyarlılık ve özgüllüğü ikinci kuşak testlerden daha yüksek olup %97-99'dur (93,95). Ayrıca serokonversiyonu daha kısa sürede saptarlar (91,96). Virüs alındıktan 4-10 hafta sonra kanda antikörler tespit edilebilir. İmmünsüprese kişilerde, insan immünyetmezlik virüs (HİV) enfeksiyonu

olanlarda, hemodiyaliz hastalarında, HCV ile ilişkili esansiyel mikst kriyoglobulinemisi olanlarda kanda antikor saptanamayabilir. Ayrıca nadiren otoimmün hepatiti olan hastalarda yalancı Anti-HCV pozitifliği saptanabilir.

b-) Moleküler Testler:

Diğer bir tanı yöntemi moleküler tekniklerle HCV-RNA'nın, dolayısıyla vireminin tespit edilmesidir. HCV-RNA tayini HCV enfeksiyonu tanısında en duyarlı yöntemdir ve altın standart olarak kabul edilmektedir (92). Akut hepatit C (AHC)'de, aminotransferazların yükselmesinden ve Anti-HCV'nin pozitifleşmesinden önce serumda HCV-RNA tespit edilebilir. Klinikte HCV-RNA, akut enfeksiyonda serokonversiyon öncesinde tanı koymada, antikor oluşturamayan kronik hepatitli hastaların tanısında, yenidoğan enfeksiyonlarının tanısında, antikor pozitif hastalarda vireminin araştırılmasında ve antiviral tedavinin izlenmesinde kullanılır (48). Occult HCV enfeksiyonunda transaminazlar yüksek olmasına rağmen serumda HCV-RNA negatiftir. Böyle hastalarda karaciğer dokusunda ya da periferik mononükleer kan hücrelerinde HCV-RNA pozitif bulunur (94). Agamaglobulinemi ya da immünsüpresyonu olanlarda, hemodiyaliz hastalarında Anti-HCV negatif iken HCV-RNA pozitif olabileceğinden, hepatit bulguları varsa seroloji negatif olsa bile HCV-RNA bakılmalıdır (93,95,97). Viral yük hastalığın şiddetini ve prognozu göstermede güvenli bir belirleyici değildir (92). Ancak viral yükün bilinmesi antiviral tedaviye cevabın izlenmesinde yararlıdır. Yüksek viral yükü olanlarda relaps daha yüksek oranda bildirilmektedir (94). Viral yük, karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozisin şiddeti ile de korele değildir (95). Bu nedenle enfeksiyonun seyrinin ya da karaciğer dışı bulguların takibinde kullanılmaz.

2.2.5. Kronik HCV enfeksiyonunda tedavi

Kronik hepatit C tedavisinde ana hedef, hepatit C kökenli ölümleri, dekompanse siroz ve hepatosellüler kanser gelişimini önleyebilmektir. Henüz hepatit C viral tedavisinin ömrü uzattığına dair yapılmış prospektif randomize bir çalışma yoktur (98). Buna rağmen günümüzde tüm kronik hepatit C hastaları antiviral tedavi için aday olarak düşünülmektedir. İlk kez 1990 yılında "interferon monoterapisi" ile başlanan tedavilerden sonra, 1998 yılında "interferon ve ribavirin kombine tedavisi" yanıtı daha etkili bulunarak kombinasyon tedavisine geçilmiştir. Bunun istisnası kronik böbrek

hastalığı gibi nedenlerle ribavirine karşı kontrendikasyon bulunmasıdır. Tablo 6’da Kr. HCV tedavisinin endikasyonları özetlenmiştir (99).

Tablo 6. Kr. HCV Tedavisinin endikasyonları

- Tespit edilebilir HCV RNA düzeyli hasta
- 18 yaş ve üzeri hasta
- ALT değeri yüksek
- Karaciğer biyopsisi belirgin fibroz gösteren kronik hepatit (portal fibrozdan fazla: Metavir skoru ≥ 2 ; Ishak skoru ≥ 3)
- Kompanse karaciğer hastalıklı (total bilirubin < 1.5 g/dL; INR < 1.5 ; albumin > 3.4 g/dL; trombosit sayısı $> 75.000/mm^3$ ve ayrıca ensefalopati veya asit kliniği olmaması)
- Kabul edilebilir biyokimyasal ve hematolojik değerli (hemoglobin erkekte > 13 g/dL ve kadında 12 g/dL; nötrofil sayısı $> 1500/mm^3$; kreatinin < 1.5 mg/dL)
- Kliniği iyi kontrol edilebilmiş depresyon hikayeli hasta
- Tedavi olmayı arzu eden ve tedavi gereklerine uymayı kabul eden hasta

Tedavi süresi ve tedavi yanıtı genotipe bağlı olarak değişmektedir. Tedavi süresi için “12. hafta yanıt kuralı” kullanılmaktadır. Tedavinin 12. haftasında HCV RNA negatifleşmesi veya en az iki log düşmesi “Erken viral yanıt” olarak değerlendirilir. Tedavinin 12. haftasında yanıt alındığı takdirde tedavi süresi genotip 1 hastalarında 48 haftaya tamamlanırken genotip 2 ve 3 hastalarında 24 haftalık tedavi yeterli görülmektedir. On ikinci haftada PCR ile HCV RNA negatifleşmemiş fakat 2 log düşmüş hastalarda da tedaviye devam edilerek 24. haftada HCV RNA değerine tekrar bakılır. Bu hastaların tedavilerinin 24. haftasında HCV RNA halen pozitif ise kalıcı yanıt beklenmemektedir. Tedavinin on ikinci haftasında HCV RNA 2 log düşen hastaların tedavilerinin 24. haftasında HCV RNA negatifleştiyse genotip 1 hastaların tedavileri 48 haftaya tamamlanır. Genotipe bağlı 24 veya 48 haftalık tedavilerin sonunda HCV RNA PCR düzeyi halen negatif olan hastalar “tedavi sonu yanıtı” elde edilen hasta grubunu oluşturur. Tedavi sonu viral yanıt elde edilen bu olgularda, tedavinin bitiminden 24 hafta sonra yine HCV RNA PCR değerine bakılır ve HCV RNA negatif kalmaya devam eden hastalarda “kalıcı viral yanıt” varlığından bahsedilir (98,100). On ikinci haftada yanıt almayan hastaların kalıcı viral yanıt şansı sadece %3 olmaktadır ve tedavinin devamı bu pahalı tedavi için maliyet-etkin görülmemektedir (101). Kalıcı viral yanıtı hastaların relaps riski %2.5’in altında olmaktadır (102). Bu

oran da hastaların gerçekten relaps mı oldukları veya reinfeksiyonu oldukları sorusunu akla getirmektedir. Standart kombine tedavi verilen ve başlangıçta viral yükü düşük olan hastalarda dördüncü haftanın sonunda HCV RNA düzeyinin PCR ile negatif bulunması “hızlı viral yanıt” olarak değerlendirilerek, bu hastalarda 48 hafta yerine 24 haftalık tedavilerin de yeterli olabileceği bildirilmiştir. Buna karşılık 12. haftada 2 log düşme sonrasında 24. haftada HCV RNA PCR negatifleşen hastalar “geç viral klirensli” grup olarak değerlendirilerek 48 haftalık tedavilerine ilaveten 24 haftalık tedavi süresi ilavesi önerilmiştir (103). Mevcut kombinasyon tedavisi ile kalıcı viral yanıt genotip 1 hastalarında %42-46 iken, genotip 2 ve 3 hastalarında %76-82 olmaktadır. Yanıt farklılığı yüksek viral yük ($>2 \times 10^6$ kopya/ml) veya düşük viral yük ($\leq 2 \times 10^6$ kopya/ml) ile de değişmektedir (100,101). Genotip 4-6 kronik hepatit C tedavilerinde yeterli veri bulunmadığı için bu genotiplerin genotip 1 gibi tedavi edilmeleri önerilmektedir (100).

İlaç dozlarının düşürülmesi gereği, daha yüksek relaps oranı ile sonuçlanmaktadır. Özellikle tedavinin ilk 12-24 haftasında ribavirin ve peginterferon tedavilerinde başlangıç dozlarının sürdürülebilmesine çalışılmalıdır. Hastalarda kombinasyon ilaçlarının %80 dozunun tedavi süresinin %80’inde devam edilememesi kalıcı viral yanıt oranını %72’den %57’ye düşürmektedir. Genotip 1 hastalarında bu farklılık daha belirgin (%63’e %34) olmaktadır (104).

2.2.6. Kronik hepatit C tedavi ilaçlarının yan etkileri

Peginterferon ve ribavirin kombinasyon tedavisi alan hastalarda bu ilaçlardan birinin en az bir yan etkisi hastaların % 75’inde ortaya çıkar. Peginterferon ilişkili yan etkiler; nötropeni, trombositopeni, hipertitoidi ve hipotiroidi (105), baş ağrısı, bulantı, kusma, hafif dereceli ateş, kilo kaybı, tinnitus, irritabilite, konsantrasyon ve hafıza bozuklukları şeklinde sıralanır. Grip benzeri tablo ve depresyon klasik interferon ve ribavirin tedavisine göre daha az gelişmektedir. Ribavirin ilişkili yan etkiler; hemolitik anemi, halsizlik, kaşıntı, döküntüler, sinüzit, gut hastalığı ve teratojenite olarak sayılabilir. Özellikle ribavirin nedeniyle gelişebilen doğumsal anomaliler nedeniyle tedavi sırasında ve tedaviden 6 ay sonrasına kadar gebelikten korunulmalıdır. Erkek hastanın eşleri de aynı süre içerisinde gebelikten korunmalıdır.

2.3. SERBEST RADİKALLER

Doku ve hücre hasarı oluşumundaki rolleri ile SOR son yıllarda tıbbın en ilgi çekici konularından biri durumuna gelmiştir. Toksik serbest radikaller, normal bir metabolizmanın devamı ve hücrede enerji üretimi için gerekli olan birçok reaksiyon tarafından üretilmektedir. Serbest radikaller organizmada normal metabolizma sonucu ortaya çıkabildiği gibi; ısı, ışık ve radyasyon gibi çeşitli dış kaynakların etkisi ile de ortaya çıkabilmektedir. Serbest radikaller son derece kısa yaşam sürelerine rağmen, çok yüksek reaksiyon hızına sahiptirler. Düşük kimyasal spesifite gösterirler ve hem in vivo hem de in vitro olarak oluşabilmektedirler (106).

Serbest radikaller normal koşullar ve metabolik reaksiyonlar sonucu sürekli olarak üretilmektedirler. Serbest radikaller başlıca mitokondride üretilir. Nötrofil gibi bir fagositik hücre uyarıya maruz kaldığında biyolojik hedefleri yok etmek için serbest radikal oluşturur. Serbest radikaller protein, lipid ve nükleik asit gibi hücre bileşenleri ile etkileşerek hücrelerde önemli yapı ve fonksiyon bozukluğuna neden olurlar. Serbest radikaller nükleik asitlerde mutasyona neden olarak kanser oluşumuna yol açmaktadırlar. Nükleotidlerin biyolojik özelliklerinde değişiklikler meydana getirirler. Yaşlılıkta serbest radikal hasarı artışı DNA yapısının ve diğer makromoleküllerin bozulmasına yol açar. DNA oksitlendiği zaman organizma bunu düzeltir ancak bunu düzeltmeye yetişemediği zaman yaşlanma meydana gelir (107).

Hücre dışında meydana gelen serbest radikallerin, hücre içi diğer komponentlere ulaşabilmesi için hücre membranından geçmesi gerekir ve bu sırada hücre membranında toksik reaksiyonları başlatır. Hidrojen peroksit (H_2O_2) membranları su molekülü gibi geçer. Süperoksit (O_2^-) radikali ise hücreye transmembran anyon kanallarından girmektedir. Hücre yüzeyi yüksek miktarda hidrojen iyonu içerdiğinden, süperoksit radikali hidrojen iyonu ile birleşerek perhidroksil (HO_2^-) radikali oluşturur. HO_2^- radikali süperoksit radikalinden daha kuvvetli oksidandır. Lipidlere ve proteinlere hidrofobik uçlardan bağlanarak toksik etki gösterirler.

Purin metabolizmasında rol oynayan diğer bir enzim olan ksantin oksidaz (XO), ksantini ürik asite dönüştüren bir enzimdir. Bu reaksiyon sonucunda süperoksit radikali meydana gelir. Bundan dolayı XO, purin metabolizması ile serbest radikaller arasında rol oynayan önemli bir enzimdir. Yapılan çalışmalar sonucunda, XO tarafından

meydana gelen superoksid radikalının, birçok hastalığın patogeneğinde önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir (108,109) .

Birçok serbest radikal arasından hidroksil (OH) radikali 8-Hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) oluşumuna dönüşebilme özelliğine sahip olup en reaktif radikaldır (110,111). 8-OHdG deoksiribonükleik asit (DNA) replikasyonu esnasında guanin (G)-sitozin (S)→ timin (T)-adenin (A) transversiyonunu indüklemektedir (112). Bu nedenle 8-OHdG oksidatif DNA hasarına bağlı karsinogenez için faydalı bir belirteçtir (111).

İleri düzey protein oksidasyonu (AOPP) ilk kez 1996' da Witko-Sarsat ve ark. tarafından üremik hastalarda tanımlanmıştır. AOPP, vücutta oluşan kloronize oksidanların proteinlerle aktivasyonu ile oluşur. AOPP'nin biyokimyasal karakteristiği protein oksidasyonunda, çapraz bağlı son oksidasyon ürünü olduğunu düşündürmektedir. Myeloperoksidaz (MPO) kaynaklı kloronize oksidanların oksidasyona uğramış düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oluşumundaki rolü gösterilmiştir. Oksidatif protein hasarının belirteci olarak görülen AOPP hem in vitro hem in vivo şartlarda bir inflamatuvar mediatör kadar etkili bir şekilde monosit aktivasyonunu artırır. Sonuç olarak, plazma proteinleri ve kloronize oksidanlar arası reaksiyonla oluşan AOPP, oksidanların zararlı aktiviteleri konusunda yeni bir moleküler temel oluşturmuş ve oksidatif strese proinflamatuvar etkili mediyatör gibi davrandığı ve immundisregülasyona katkısı olduğu düşünülmüştür.

Serbest radikaller plazma membranında bulunan doymamış yağ asitlerini oksidasyona uğratar. Yağ asitlerinin oksitlenmesinden malondialdehit (MDA) açığa çıkar (106,107,113). Serbest radikaller ayrıca protein zincirini kırar, proteinler arasında çapraz bağlanma yapar, lipidleri birbirine bağlar. Lipid peroksidasyonu ve yapısal olarak önemli protein oksidasyonu sonucunda membran geçirgenliği artarak transmembran iyon dengesi bozulur, sekretuar fonksiyonlar kaybolur ve bağlantılı hücrel metabolik olaylar inhibe olur.

Lipid peroksidasyonu, serbest radikaller tarafından başlatılan ve membran yapısındaki doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu içeren kimyasal bir olaydır. Bu olay bir kez başladıktan sonra otokatalitik zincir reaksiyonları şeklinde yürümektedir (106,113). Lipid peroksidasyonu tüm hücrelerde ve dokularda normalde düşük düzeylerde meydana gelir. Lipid peroksidasyonunu hipoksi, hiperoksi, bakır ve demir toksisitesi ve antioksidan yetersizlikleri stimüle eder. Lipid peroksidasyonunun yol açtığı en önemli

hasar hücre membranlarında gözlenir (113). Lipid peroksidasyonunda bir diğer olay da ortamda metallerin varlığında, bunların substrat olarak kullanılması ile zincir reaksiyonların tekrar başlama mekanizmasıdır. Demir iyonları, lipid hidroperoksitlerle reaksiyona girebilir.

Lipid peroksidasyonunun hücre hasarı meydana getirmesi iki mekanizma ile olmaktadır:

1. Membranın anatomik bütünlüğünün bozulması

2. Difüze olabilen toksik bileşiklerin üretilmesi

Difüze olabilen toksik bileşiklerin en tehlikelileri aldehitler olup, perokside olan lipidlerden çok miktarda üretilirler ve üretim yerinden de salınabilme özelliğine sahiptirler. Birçok enzim ve hücre fonksiyonu aldehitler tarafından bozulur. Aldehitlerin yüksek konsantrasyonları belli bazı bölgelerde birikerek enzim molekülünün esansiyel sülfidril grubunu bloke edebilir. Hücre içinde bu toksik bileşikler metabolize edilebilir. Lipid peroksidasyonunun difüze olabilen ve stabil ürünleri genetik materyale zarar verebilir.

Lipid peroksidasyonu, lipid hidroperoksitlerin, doymamış yağ asidi aldehitleri, alkanlar, epoksi yağ asitleri, hidroksi yağ asitleri gibi ürünlere yıkılması ile sonlanır. MDA lipid peroksidasyonuna bağlı doku yıkım ürünlerinden biridir. İki değişik kaynaktan oluşabilir:

1. Dolaşımdaki endojen lipid peroksitlerden

2. Prostaglandin H₂ (PGH₂)'den tromboksan (Tx) sentetaz enzimi etkisi ile tromboksan A₂ (TxA₂) oluşumundan.

MDA biyolojik materyallerde serbest formda ya da doku içerikleriyle kompleks oluşturmuş olarak bulunur. MDA lipidlerde çapraz bağlanmaya sebep olur. MDA aynı zamanda karsinojenik ve mutajenik olarak da bilinmektedir.

2.4. ANTI-OKSİDANLAR

Serbest oksijen radikallerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta savunma mekanizmaları geliştirilmiştir. Bunlar 'antioksidan savunma sistemleri' olarak bilinirler. Antioksidan moleküller endojen ve eksojen kaynaklı yapılar olup, oluşan oksidan moleküllerin neden olduğu hasarı hem hücre içi hem de hücre dışı savunma ile etkisiz hale getirilirler. Hücre dışı savunma, albümin, bilirubin, transferin,

seruloplazmin, ürik asit gibi çeşitli molekülleri içermektedir. Hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimler asıl antioksidan savunmayı sağlamaktadır. Bu enzimler süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon-S-transferaz, glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon redüktaz, katalaz ve sitokrom oksidazdır. Bakır, çinko ve selenyum gibi eser elementler ise bu enzimlerin fonksiyonları için gereklidir. Tablo 7’de antioksidan savunma sistemleri özetlenmiştir (114,115).

Hücrelerde SOR’ların oluşturduğu oksidan yıkıma karşı antioksidanlar olarak bilinen birçok koruyucu mekanizma bulunmaktadır. Bunlar, Serbest radikal oluşumunu önleyenler; transferin, albumin, seruloplazmin, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksisaz (GSHPx) ve zincir kıran ajanlar; alfa tokoferol, ubiquinone, β karoten, urat, sistein, askorbattır.

Serbest radikale karşı vücutta ilk savunma SOD enzimi ile gerçekleşir. SOD, O₂⁻’in, H₂O₂’ ye dönüşümünü katalizleyen bir metaloenzimdir. SOD enzimleri, aktif bölgelerinde transisyon metali (Fe, Mn, Cu ve Zn) içerirler.



Tablo 7. Antioksidan savunma sistemleri

1-)Süpürücü Antioksidanlar	2-)Enzimatik Antioksidanlar	3-)Sentetik Antioksidanlar	4-)Koruyucu Antioksidanlar
1. Askorbik asit 2. Alfa-tokoferol 3. Tiyoller 4. Beta-karoten 5. Ürik asit 6. Flavanoidler 7. Ko-enzim Q	1. Katalaz 2. Paraoksonaz 3. Süperoksit dismutaz 4. Glutatyon peroksidaz	1. N-asetilsistein 2. Allopurinol 3. Probakol 4. Penisilamin 5. Deferoksamin 6. Bütil Hidroksitoluen	1. Transferrin 2. Albümin 3. Seruloplazmin 4. Ferritin

Paraoksanaz (PON) (EC.3.1.8.2.), 354 aminoasit içeren ve 43-45 kilo dalton (Kd) ağırlığında bir glikoproteindir. PON geni 7. Kromozomun uzun kolunda, q21:q21.1 bölgesinde lokalize olmuştur. PON, HDL ilişkisi ve stabilitesi için kalsiyuma ihtiyaç duyan bir enzimdir (116,117). Paraoksonaz, apo A1 ve clusterini içeren (apo J) yüksek

dansiteli lipoprotein (HDL)'nin bir subfraksiyonunda yer alır. Total HDL'nin küçük bir bölümünü oluşturan bu subfraksiyonun hücre membranlarını, lipid peroksidasyonundan ve diğer toksik ajanlardan korumada önemli rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Dolaşımda bulunan HDL, PON'nun taşıyıcısı olarak görev alır. İnsanlarda serum arilesteraz-paraoksonaz aktivitesi aynı enzim tarafından katalizlenir. PON antioksidan potansiyele sahiptir ve bundan dolayı, hem makrovasküler hem de mikrovasküler hastalıklara karşı koruyucu rol oynayabilir (118). Estrojenlerin lipid metabolizması üzerine olan etkisi enzimatik yolla olabilir ve burada PON önemli rol oynayabilir. PON'un lipoproteinler üzerine etkisi olduğu ileri sürülmektedir (118). PON'un HDL ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (119). Bir çok çalışmada serum paraoksonase ve arilesteraz aktivitesinin kronik hepatitli hastalarda azaldığı gösterilmiştir (120-123). Buna rağmen kronik hepatitli hastalarda karaciğer hasarı şiddeti ile serum paraoksonase ve arilesteraz aktiviteleri arasındaki ilişki hakkında bilgiler sınırlıdır (121). Ayrıca gebelik toksemilerinde de serum PON ve arilesteraz aktivitelerinin düşük olduğu gösterilmiştir (124).

Albüminin tiyol grupları da antioksidan savunmada ve aynı zamanda oksidatif strese de rol oynamaktadır (114,125).

2.5. GEBELİKTE LİPİD PEROKSİDASYONU VE ANTİOKSİDANLAR

Lipid peroksidasyonu tüm hücre ve dokularda düşük seviyelerde sürekli devam eden bir durumdur. Bu peroksidasyon reaksiyonları hücre ve membranlara toksiktirler. Bunlar sınırlayıcı biyolojik mekanizmalarla kontrol edilirler. Kontrolsüz peroksidasyon, hücre hasarı ve ölümü ile birliktedir (126). Enzimatik ve nonenzimatik reaktif oksijen radikali temizleyicilerinin etkili fonksiyonları normal bir intrauterin fetal büyümeyi ve gelişmeyi sağlar. Bununla beraber plasental oksidan-antioksidan dengesizliği, preeklampsi, GD ve GBH gibi gebelikteki birçok durumda endotelial hücre membranlarının sonradan hasarı ile birlikte, lipoperoksidasyon ürünlerinin sirkülasyon içine salınmasına neden olabilir (4,5). Kandaki lipid peroksit düzeyi, gebe kadınlarda, gebe olmayanlardan genellikle yüksektir. Gebelikteki yükselmeler, 2. trimesterde açığa çıkar, 3. trimesterde azalabilir. Doğumdan sonra daha da düşer. Lipid peroksitler ayrıca plasentada da üretilirler (126).

Plasenta dokusunun, lipid peroksidasyon ürünlerindeki artışın ana kaynağı olduğu gösterilmiştir (127). Plasenta mikrozoamlarında serbest radikale bağlı lipid peroksidasyonunun gebelik yaşıyla birlikte arttığına ilişkin gözlemler vardır (128). Bu

da ilerleyen gebelikte doğuma yakın plasentada lipid peroksidasyonunun en üst düzeyde olması muhtemeldir. Plasentanın anne dolaşımına salınan lipid peroksiditlerin kaynağı olduğu ve bu sekresyonun fetal dolaşımında normal şartlarda oluşmadığı preeklampsili hastalarda yapılan çalışmalarında açığa çıkmıştır (129,130).

Yapılan çalışmalarda gebelikte normal oksidatif strese cevaben antioksidan aktivitenin gebelik süresince arttığı gösterilmiştir (2,3). Bazı çalışmalarda gebelik boyunca SOD aktivitesinde artış olduğu, bazılarında ise azalma olduğu bildirilmiştir (3).

Damar endotelinde bulunan nitrik oksit sentaz (NOS) aracılığı ile oksijen mevcudiyetinde L-argininden üretilen nitrik oksit (NO) normal bir gebelik süresince anne serumunda artış göstermekte ve gebelikteki vasküler fonksiyonların düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (131,132). Serbest radikaller aracılığı ile başlatılan lipid peroksidasyonu endotel hücre hasarına sebebiyet vermektedir. Bu durumun preeklampsiyi indükleyebileceği ve dolayısıyla da NO seviyelerini olumsuz etkileyebileceği düşünülmektedir.

Gebelikte serum E vitamini konsantrasyonu artar ve E vitamini/ lipid peroksid oranı gebeliğin ilerlemesi ile E vitamini lehine değişir. E vitamini, hücre membranında lipid peroksidasyonuna karşı serbest radikal temizleyicisi olarak etkilidir. Eksojen antioksidatif vitaminlerin (vitamin E, C) normal plasentada lipid peroksidasyonu ve antioksidatif enzimlerin üzerine bir etkisi gösterilememiş ancak preeklampitik plasentalarda lipid peroksidasyonunu azalttığı ve bazı endojen antioksidan enzimlerin aktivitelerini artırdığı gösterilmiştir (133).

2.6. KRONİK VİRAL HEPATİTLERDE OKSİDATİF STRESİN ROLÜ

Deneysel çalışmalar kronik viral hepatitlerde karaciğer hasarının ilerlemesinde virüse ve konağa ait faktörlerin rolü olduğunu göstermiştir (134,135). Çeşitli endojen ve eksojen bileşiklerin metabolizması sonucu ve virüsler vasıtasıyla reaktif oksijen türevleri açığa çıkmaktadır ki, bunun karaciğer hastalıklarının patogenezinde rol oynaması muhtemeldir (136,137).

Son zamanlarda kronik viral hepatitlerin özelliklede KHC'nin patogenezinde oksidatif stressin rolünün olabileceği konusunda çalışmalar yapılmıştır. HCV ile infekte hastaların plasmasında lipid peroksidasyon ürünlerinin (138), SOD aktivitesinin (139) ve 8-OHdG seviyesinin lökosit DNA'sında arttığı gösterilmiştir (140).

İmmünohistokimyasal çalışmalarda KHC'li hastaların karaciğerinde oksidatif stres formasyonunun varlığı gösterilmiştir (138,141). HCV enfeksiyonuna bağlı oluşan karaciğer hasarının anti-oksidan tedavi ile iyileşmesinde karaciğer hasarı patogenezinde oksidatif stresin rol oynadığını desteklemektedir(140,142).

KHB enfeksiyonunda, uzun süren inflamatuvar reaksiyon sonucu artan kollajen sentezi ile birlikte karaciğer sirozu ve yetmezliğine kadar giden bir süreç gelişir (143). Oksidatif stresin patogeneizde rol oynayabileceği, karaciğerin hasarlanmasında kollajen sentezini regüle ederek bu sürece katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (144). Hepatit B virüsünün, fagositik hücreleri aktive ederek reaktif oksijen türevlerinin ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) gibi pro-oksidan sitokinlerin salınmasına, konakçı hücrede pro-oksidan ve anti-oksidan dengesini etkileyerek süperoksit dismutaz (SOD) gibi anti-oksidan enzimlerin inhibisyonuna neden olabileceği saptanmıştır (145). Serbest radikallerin hücre membranının önemli bir bileşeni olan poli-ansatüre yağ asitlerinin peroksidasyonuna neden olduğu belirtilmektedir. MDA lipit peroksidasyonunun son ürünlerinden biri olup enzim ve proteinlerle reaksiyona girerek hücre zarı fonksiyonlarının kaybolmasına neden olmaktadır. Lipit peroksidasyonunun hepatosit zedelenmesi nedenlerinden biri olduğu ve MDA'nın kollajen gen ekspresyonunu ve üretimini artırdığı bildirilmektedir (146). Bunun yanı sıra, HBV'li hastaların klinik olarak değerlendirilmesinde oksidatif stres testlerinin HBV belirteçlerine ek olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür(147).

3. GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM

Kasım 2008-Kasım 2009 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Gevher Nesibe Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ve Gastroenteroloji Polikliniklerine ve Kayseri Doğumevi'ne başvuran 3. Trimestirdeki 20 KHB'li, 20 KHC'li ve 20 tane de sağlıklı gebe 3 grup şeklinde çalışmaya alındı. Kronik B ve C enfeksiyonlu gebeler hasta grupları, sağlıklı gebeler ise kontrol grubu olarak kabul edildi. Çalışma ile ilgili EÜTF Etik Kurulundan ve hastalardan onay alındı.

3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

- Kronik B enfeksiyonu (1.Grup) için; Altı aydan daha uzun süredir bilinen HbsAg pozitifliği olan son trimestirdeki gebeler,
- Kronik C enfeksiyonu (2.Grup) için; Altı aydan daha uzun süredir bilinen anti-HCV pozitifliği olan son trimestirdeki gebeler,
- Sağlıklı Gebe (3.Grup) için; Bilinen herhangi bir hastalığı olmayan son trimestirdeki gebeler çalışmaya dahil edildi.

3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Her üç gruptaki hastaların herhangi birinde;

- Diabet mellitus (DM)
- Hipertansiyon (HT)
- Kalp yetmezliği (KY)
- Kronik solunum yetmezliği
- Akut böbrek yetmezliği (ABY)

- Kronik böbrek yetmezliği (KBY)
- Akut enfeksiyon
- Ateş
- Malign tümör
- Koroner arter hastalığı (KAH)
- Gebelik toksemi
- HBV ve HCV enfeksiyonu dışında kronik hepatit yapan diğer karaciğer hastalığı
- Toksik ve iskemik hepatit
- Kollojen doku hastalığı veya herhangi bir sistemik hastalık
- Alkol ve sigara kullanımı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya katılan hastalara ilk olarak kronik viral hepatitler hakkında bilgi verildi ve yazılı katılımcı onamı alındı. Çalışmaya katılan hastalardan biyokimyasal testler (aspartat aminotransferaz (AST), ALT, gama glutamil transferaz (GGT), ürik asit, trigliserit (TG), total kolesterol (TK), HDL-kolesterol (HDL-K) ve LDL-kolesterol (LDL-K)), oksidatif stres belirteçleri (Tiyol, AOPP, XO, NO, MDA ve 8-OHdG) ve antioksidan belirteçler (PON, SOD ve GSH-Px) için venöz kan örnekleri alındı. Alınan kanlar santrifüje edilip serum ve plazmaları elde edildi. Elde edilen serum ve plazmalar -70°C 'de saklandı.

3.3. Biyokimyasal parametreler ve oksidatif stres belirteçleri ölçüm metodları

Biyokimyasal testlerin ölçümleri; Beckman Coulter LX-20[®] cihazında aynı marka kitlelerle yapıldı.

İleri düzey protein oksidasyonu (AOPP) tayini; Witko-Sarsat ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen spektrofotometrik yöntemle gerçekleştirildi (148).

Ksantin oksidaz (XO) aktivitesinin ölçümü; 25°C 'de 20 dakikada enzim aktivitesindeki değişim spektrofotometrede 292 nm dalga boyunda izlendi (149). Ürik asitin ekstinksiyon katsayısı kullanılarak hesaplama yapıldı.

Nitrik oksit (NO) düzeyi ölçümü; NO'nun yarı ömrü çok kısadır, saniyeler içinde ortamdaki oksijen ile reaksiyona girerek, nitrat (NO_3^-) ve nitrit (NO_2^-) iyonlarına

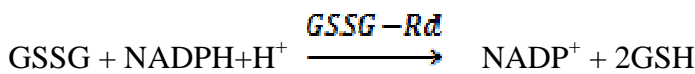
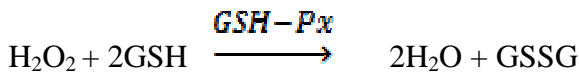
dönüşür. Nitrit iyonlarının % 95'i nitrate oksitlenir. NO ölçümü, son ürünler olan nitrat ve nitrit konsantrasyonlarının iki basamakta Green ve arkadaşlarının metoduna göre ölçülmesi esasına dayanılarak Cayman marka elisa kiti ile yapıldı (150).

Tiyol tayini; Hu ML ve arkadaşlarının geliştirdiği metodla gerçekleştirildi. Metod serbest tiyol gruplarının 5,5-ditiyo bis (2-nitrobenzoik asit) (DTNB) ile oksitlenmesi sırasında oluşan koyu sarı renkli 5-tiyo-2-nitrobenzoik asit (TNB)'in renk şiddetinin 412 nm dalga boyunda ölçülmesi esasına dayanır (151).

Paraoksanaz (PON) aktivitesinin ölçümü; Paraoksonun PON 1 tarafından hidrolizi ile oluşan sarı renkli paranitrofenolun (PNP) neden olduğu absorbans artışının 412 nm'de izlenmesi esasına dayanılarak yapıldı (152).

Süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi ölçümü; süperoksit üreticisi olarak ksantin-ksantin oksidaz sistemi kullanılması ve nitroblue tetrazoliumun (NBT) redüksiyonunun inhibisyonu esasına dayanır. Biyolojik sistemlerde ksantin-ksantin oksidaz sistemi tarafından katalizlenen aerobik oksidasyon sonucunda süperoksit radikalleri NBT gibi boyar maddeleri redükte etmekte ve bu yolla formazonlar oluşturmaktadır. SOD varlığında NBT'nin formazona dönüşümü engellenmektedir. Bu sebeple, NBT redüksiyon hızının inhibisyonuna bağlı olarak SOD aktivitesi Cayman marka elisa kiti ile tayin edildi (153).

Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitesinin ölçümü; GSH-Px tarafından katalizlenen reaksiyonda redükte glutasyon (GSH)'a H₂O₂ ile oksidasyonu sonucu oluşan glutasyonun (GSSG) glutasyon redüktaz (GSSG-Rd) kataliziyle tekrar GSH dönüşmesi sırasında tüketilen Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADP) konsantrasyonu üzerinden 340 nm'de oluşan absorbans azalmasının 4 dakika boyunca izlenmesi prensibine dayanılarak ölçüldü (154).



Malondialdehit (MDA) ölçümü; MDA'nın derivatizasyon reaktifi ile fluoresan ürünlere dönüşmesini takiben, reaksiyon solüsyonu eklenerek ortamın pH'sı optimum değerlere getirildi. MDA'nın oluşturduğu fluoresans, izokratik yüksek performans likid

kromatografi (HPLC) sisteminde, spektrofluorometrik detektörle 553 nm (emisyon) ve 515 nm (eksitasyon)'de immundiagnostik marka kit ile ölçüldü.

8-Hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) tayini; Jaica marka kit ile kompetitif elisa metoduna göre çalışılmıştır.

3.4. İstatistiksel değerlendirme

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmeleri için SPSS 15.0 (Statistical Packages for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, Illinois,USA) programı kullanıldı. Ölçülebilen ve parametrik koşulu sağlayan veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma ($\bar{x} \pm SS$) olarak verildi. Ölçülebilen ve parametrik koşulu sağlamayan verilerde dağılım ortanca (%25-%75) olarak tanımlandı. Normal dağılıma uygunluğu 'Kolmogorof-Smirnov' testi ile değerlendirildi. Gruplar arasındaki farklılığı değerlendirmede One Way Anova (Tukey testi) kullanıldı. Nonparametrik testler için ise Kruskal-Wallis testi uygulandı. Korelasyon için Pearson korelasyon analizi uygulandı. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Kasım 2008-Kasım 2009 tarihleri arasında EÜTF Gevher Nesibe Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ve Gastroenteroloji Polikliniklerine başvuran 3. Trimestirdeki 20 kronik B ve 20 kronik C enfeksiyonlu gebe, hasta grupları olarak ve 20 tane de sağlıklı gebe kontrol grubu olmak üzere toplam 60 hasta çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özellikleri Tablo 8' de gösterilmiştir.

KHB'li, KHC'li ve kontrol gruplarının yaş ortalaması sırası ile, 25.6 ± 5.7 , 27.5 ± 6.1 , 28.1 ± 4.8 idi. Her 3 grup arasında yaş açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.33$).

Gebelik haftası, AST, ALT, GGT ve ürik asitin veri dağılımları nonparametrik teste uyumlu olduğu için bu parametrelerde ortanca değerler (%25-75) alındı.

KHB'li, KHC'li ve kontrol gruplarında gebelik haftası ortancası sırası ile, 28.5 (26.5-31.5), 30.5 (28.0-33.5), 27.0 (26.0-31.0) idi. Her 3 grup arasında gebelik haftası açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.10$).

KHB'li, KHC'li ve kontrol gruplarında AST (Ü/L) ortancası sırası ile, 18.0 (16.0-22.5), 15.5 (13.5-19.0), 16.5 (15.0-19.5) idi. Her 3 grup arasında AST değerleri açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.23$). KHB'li, KHC'li ve kontrol gruplarında ALT (Ü/L) ortancası sırası ile, 14.5 (11.0-19.0), 13.0 (11.0-16.0), 12.5 (10.0-18.5) idi. Her 3 grup arasında ALT değerleri açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.59$).

Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özellikleri

Demografik ve klinik özellikler	Kr.B hepatitli grup	Kr.C hepatitli grup	Kontrol grubu	p
Çalışmaya katılan kişi sayısı (n)	20	20	20	
Yaş (yıl) (x ± ss)	25.6 ± 5.7	27.5 ± 6.1	28.1±4.8	0.33
Gebelik haftası* (%25-75)	28.5 (26.5-31.5)	30.5 (28.0-33.5)	27 (26-31)	0.10
AST*(%25-75) (Ü/L)	18 (16.0-22.5)	15.5 (13.5-19.0)	16.5 (15.0-19.5)	0.23
ALT*(%25-75) (Ü/L)	14.5 (11-19)	13 (11-16)	12.5 (10.0-18.5)	0.59
GGT*(%25-75) (Ü/L)	10 (9-14)	11.5 (8.5-14.0)	13 (10.5-15.0)	0.22
Ü.ASİT*(%25-75) (mg/dl)	3 (2-3)	3 (2.0-3.5)	3 (2.5-4.0)	0.35
TG (x ± ss) (mg/dl)	204.5 ± 75.7	250.7 ± 96.2	228.8 ± 98.9	0.28
TK (x ± ss) (mg/dl)	219.6 ± 55.8	230.8 ± 50.4	231.2 ± 51.5	0.73
HDL-K (x ± ss) (mg/dl)	60.3 ± 16.5	67.5 ± 15.9	59.8 ± 10.9	0.18
LDL-K (x ± ss) (mg/dl)	118.5 ± 48.5	113.1 ± 38.9	128.9 ± 38.8	0.49

*: Nonparametrik test uygulandığı için ortanca değerler (%25-75) alınmıştır.

KHB'li, KHC'li ve kontrol gruplarında GGT (Ü/L) ortancası sırası ile, 10.0 (9.0-14.0), 11.5 (8.5-14.0), 13.0 (10.5-15.0) idi. Her 3 grup arasında GGT değerleri açısından anlamlı fark yoktu (p=0.22).

KHB'li, KHC'li ve kontrol gruplarında ürik asit (mg/dl) ortancası sırası ile, 3.0 (2.0-3.0), 3.0 (2.0-3.5), 3.0 (2.5-4.0) idi. Her 3 grup arasında ürik asit değerleri açısından anlamlı fark yoktu (p=0.35).

KHB'li, KHC'li ve kontrol gruplarının TG (mg/dl) ortalaması sırası ile, 204.5±75.7, 250.7±96.2, 228.8±98.9 idi. Her 3 grup arasında TG değerleri açısından anlamlı fark yoktu (p=0.28).

KHB'li, KHC'li ve kontrol gruplarının TK (mg/dl) ortalaması sırası ile, 219.6±55.8, 230.8±50.4, 231.2±51.5 idi. Her 3 grup arasında TK değerleri açısından anlamlı fark yoktu (p=0.73).

KHB'li, KHC'li ve kontrol gruplarının HDL-K (mg/dl) ortalaması sırası ile, 60.3±16.5, 67.5±15.9, 59.8±10.9 idi. Her 3 grup arasında HDL-K değerleri açısından anlamlı fark yoktu (p=0.18).

KHB'li, KHC'li ve kontrol gruplarının LDL-K (mg/dl) ortalaması sırası ile, 118.5±48.5, 113.1±38.9, 128.9±38.8 idi. Her 3 grup arasında LDL-K değerleri açısından anlamlı fark yoktu (p=0.49).

Çalışmaya alınan KHB'li ve kontrol grubunun oksidatif stres-antioksidan parametre özellikleri Tablo 9' de gösterilmiştir.

KHB'li ve kontrol grubunda AOPP (µmol/L) değeri ortalaması sırası ile, 211.6±3.1, 122.7±30 idi. AOPP değeri Kr. B hepatitli grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.001).

XO değerleri nonparametrik teste uyumlu olduğu için, bu parametre için ortanca değer (%25-75) alındı.

KHB'li ve kontrol grubunda XO (U/mL) değeri ortancası sırası ile, 5.4 (3.9-7.7), 3.2 (3.0-3.5) idi. XO değeri Kr. B hepatitli grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.001).

KHB'li ve kontrol grubunda NO (µmol/L) değeri ortalaması sırası ile, 4.7±2.5, 6.4±2.0 idi. NO değeri Kr. B hepatitli grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü (p<0.05).

KHB'li ve kontrol grubunda tiyol (µmol/L) değeri ortalaması sırası ile, 198.2±98.6, 556.4±258.5 idi. Tiyol değeri Kr. B hepatitli grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü (p<0.001).

Tablo 9. KHB'li ve kontrol grubunun oksidatif stres-antioksidan parametre özellikleri

Oksidatif stres-antioksidan parametreler	Kr.B Hepatitli grup	Kontrol grubu	p
Çalışmaya katılan kişi sayısı (n)	20	20	
AOPP (µmol/L) (x ± ss)	211.6±31	122.7±30	<0.001
XO* (%25-75) (U/mL)	5.4 (3.9-7.7)	3.2 (3.0-3.5)	<0.001
NO (µmol/L) (x ± ss)	4.7±2.5	6.4±2.0	<0.05
TİYOL (µmol/L) (x ± ss)	198.2±98.6	556.4±258.5	<0.001
PON (Ü/L) (x ± ss)	66.8±41.3	138.4±44.0	<0.001
SOD (U/mL) (x ± ss)	0.91±0.4	0.95±0.4	0.76
GSH-Px (U/mL) (x ± ss)	175.3±26.0	223.9±29.6	<0.001
MDA (µmol/L) (x ± ss)	0.80±0.04	0.80±0.07	0.42
8-OHdG (ng/mL) (x ± ss)	0.88±0.09	0.90±0.04	>0.05

*: Nonparametrik test uygulandığı için ortanca değerler (%25-75) alınmıştır.

KHB'li ve kontrol grubunda PON (Ü/L) değeri ortalaması sırası ile, 66.8±41.3, 138.4±44.0 idi. PON değeri Kr. B hepatitli grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü (p<0.001).

KHB'li ve kontrol grubunda SOD (U/mL) değeri ortalaması sırası ile, 0.91±0.4, 0.95±0.4 idi. SOD değeri açısından Kr. B hepatitli ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu (p=0.76).

KHB'li ve kontrol grubunda GSH-Px (U/mL) değeri ortalaması sırası ile, 175.3±26.0, 223.9±29.6 idi. GSH-Px değeri Kr. B hepatitli grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.001$).

KHB'li ve kontrol grubunda MDA ($\mu\text{mol/L}$) değeri ortalaması sırası ile, 0.80±0.04, 0.80±0.07 idi. MDA değeri açısından Kr. B hepatitli ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.42$).

KHB'li ve kontrol grubunda 8-OHdG (ng/mL) değeri ortalaması sırası ile, 0.88±0.09, 0.90±0.04 idi. 8-OHdG değeri açısından KHB'li grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Çalışmaya alınan KHC'li ve kontrol grubunun oksidatif stres-antioksidan parametre özellikleri Tablo 10' da gösterilmiştir.

KHC'li ve kontrol grubunda AOPP ($\mu\text{mol/L}$) değeri ortalaması sırası ile, 249.6±50.7, 122.7±30 idi. AOPP değeri Kr. C hepatitli grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$).

XO değerleri nonparametrik teste uyumlu olduğu için, bu parametre için ortanca değer (%25-75) alındı.

KHC'li ve kontrol grubunda XO değeri (U/mL) ortancası sırası ile, 4.0 (3.7-4.5), 3.2 (3.0-3.5) idi. XO değeri Kr. C hepatitli grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$).

KHC'li ve kontrol grubunda NO ($\mu\text{mol/L}$) değeri ortalaması sırası ile, 3.9±2.2, 6.4±2.0 idi. NO değeri Kr. C hepatitli grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p <0.05$).

KHC'li ve kontrol grubunda tiyol ($\mu\text{mol/L}$) değeri ortalaması sırası ile, 336.3±116.2, 556.4±258.5 idi. Tiyol değeri Kr. C hepatitli grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.001$).

KHC'li ve kontrol grubunda PON (Ü/L) değeri ortalaması sırası ile, 90.1±34.3, 138.4±44.0 idi. PON değeri Kr. C hepatitli grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.001$).

Tablo 10. KHC’li ve kontrol grubunun oksidatif stres-antioksidan parametre özellikleri

Oksidatif stres-antioksidan parametreler	Kr.C Hepatitli grup	Kontrol grubu	p
Çalışmaya katılan kişi sayısı (n)	20	20	
AOPP (µmol/L) (x ± ss)	249.6±50.7	122.7±30	<0.001
XO* (%25-75) (U/mL)	4.0 (3.7-4.5)	3.2 (3.0-3.5)	<0.001
NO (µmol/L) (x ± ss)	3.9±2.2	6.4±2.0	<0.05
TİYOL (µmol/L) (x ± ss)	336.3±116.2	556.4±258.5	<0.001
PON (Ü/L) (x ± ss)	90.1±34.3	138.4±44.0	<0.001
SOD (U/mL) (x ± ss)	0.86±0.38	0.95±0.4	0.76
GSH-Px (U/mL) (x ± ss)	189.2±25.0	223.9±29.6	<0.001
MDA (µmol/L) (x ± ss)	0.78±0.09	0.80±0.07	0.42
8-OHdG (ng/mL) (x ± ss)	0.88±0.08	0.90±0.04	>0.05

*: Nonparametrik test uygulandığı için median değerler (%25-75) alınmıştır.

KHC’li ve kontrol grubunda SOD (U/mL) değeri ortalaması sırası ile, 0.86±0.38, 0.95±0.4 idi. SOD değeri açısından Kr. C hepatitli ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu (p=0.76).

KHC’li ve kontrol grubunda GSH-Px değeri (U/mL) ortalaması sırası ile, 189.2±25.0, 223.9±29.6 idi. GSH-Px değeri Kr. C hepatitli grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü (p<0.001).

KHC'li ve kontrol grubunda MDA ($\mu\text{mol/L}$) değeri ortalaması sırası ile, 0.78 ± 0.09 , 0.80 ± 0.07 idi. MDA değeri açısından Kr. C hepatitli ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.42$).

KHC'li ve kontrol grubunda 8-OHdG (ng/mL) değeri ortalaması sırası ile, 0.88 ± 0.08 , 0.90 ± 0.04 idi. 8-OHdG değeri açısından Kr. C hepatitli grup ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Çalışmaya alınan KHB ve KHC'li grubun oksidatif stres-antioksidan parametre zellikleri Tablo 11'de gösterilmiştir.

Kr. B ve C hepatitli grupta AOPP ($\mu\text{mol/L}$) değeri ortalaması sırası ile, 211.6 ± 31 , 249.6 ± 50.7 idi. AOPP değeri açısından Kr. B ve C hepatitli gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.07$).

XO değerleri nonparametrik teste uyumlu olduğu için bu parametre için, ortanca değer (%25-75) alındı.

Kr. B ve C hepatitli grupta XO (U/mL) değeri ortancası sırası ile, 5.4 ($3.9-7.7$), 4.0 ($3.7-4.5$) idi. XO değeri açısından Kr. B ve C hepatitli gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Kr. B ve C hepatitli grupta NO ($\mu\text{mol/L}$) değeri ortalaması sırası ile, 4.7 ± 2.5 , 3.9 ± 2.2 idi. NO değeri açısından Kr. B ve C hepatitli gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.16$).

Kr. B ve C hepatitli grupta tiyol ($\mu\text{mol/L}$) değeri ortalaması sırası ile, 198.2 ± 98.6 , 336.3 ± 116.2 idi. Tiyol değeri Kr. B hepatitli grupta Kr. C hepatitli gruba göre anlamlı olarak daha dştktü ($p<0.001$).

Kr. B ve C hepatitli grubun PON (U/L) değeri ortalaması sırası ile, 66.8 ± 41.3 , 90.1 ± 34.3 idi. PON değeri açısından Kr. B ve C hepatitli gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.59$).

Kr. B ve C hepatitli grubun SOD (U/mL) değeri ortalaması sırası ile, 0.91 ± 0.4 , 0.86 ± 0.38 idi. SOD değeri açısından Kr. B ve C hepatitli gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.73$).

Tablo 11. KHB ve KHC’li grubun oksidatif stres-antioksidan parametre özellikleri

Oksidatif stres-antioksidan parametreler	B Hepatitli grup	C Hepatitli grup	p
Çalışmaya katılan kişi sayısı (n)	20	20	
AOPP ($\mu\text{mol/L}$) ($\bar{x} \pm \text{ss}$)	211.6 \pm 31	249.6 \pm 50.7	0.07
XO* (%25-75) (U/mL)	5.4 (3.9-7.7)	4.0 (3.7-4.5)	>0.05
NO ($\mu\text{mol/L}$) ($\bar{x} \pm \text{ss}$)	4.7 \pm 2.5	3.9 \pm 2.2	0.16
TİYOL ($\mu\text{mol/L}$) ($\bar{x} \pm \text{ss}$)	198.2 \pm 98.6	336.3 \pm 116.2	<0.001
PON (U/L) ($\bar{x} \pm \text{ss}$)	66.8 \pm 41.3	90.1 \pm 34.3	0.59
SOD (U/mL) ($\bar{x} \pm \text{ss}$)	0.91 \pm 0.4	0.86 \pm 0.38	0.73
GSH-Px (U/mL) ($\bar{x} \pm \text{ss}$)	175.3 \pm 26.0	189.2 \pm 25.0	0.91
MDA ($\mu\text{mol/L}$) ($\bar{x} \pm \text{ss}$)	0.80 \pm 0.04	0.78 \pm 0.09	0.42
8-OHdG (ng/mL) ($\bar{x} \pm \text{ss}$)	0.88 \pm 0.09	0.88 \pm 0.08	>0.05

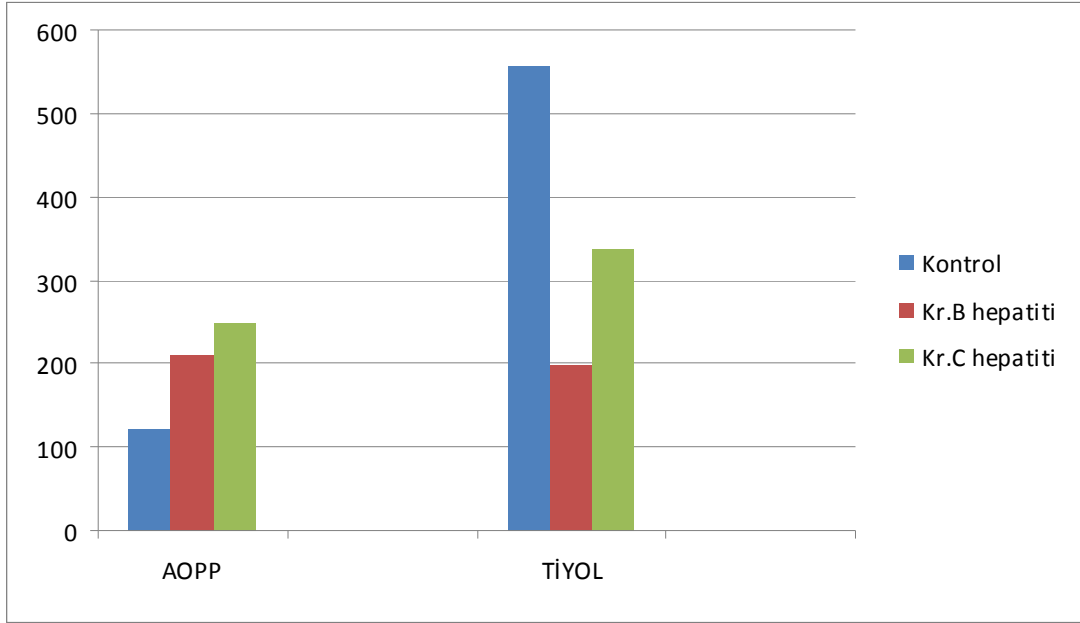
*: Nonparametrik test uygulandığı için median değerler (%25-75) alınmıştır.

Kr. B ve C hepatitli grubun GSH-Px (U/mL) değeri ortalaması sırası ile, 175.3 \pm 26.0, 189.2 \pm 25.0 idi. GSH-Px değeri açısından Kr. B ve C hepatitli gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0.91).

Kr. B ve C hepatitli grubun MDA ($\mu\text{mol/L}$) değeri ortalaması sırası ile, 0.80 \pm 0.04, 0.78 \pm 0.09 idi. MDA değeri açısından Kr. B ve C hepatitli gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0.42).

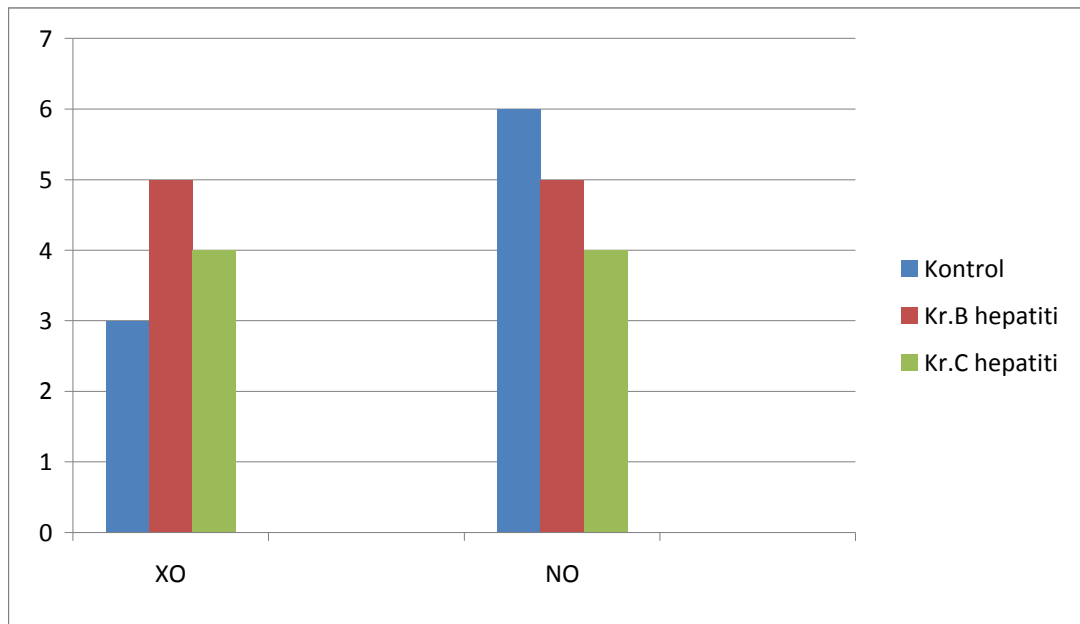
Kr. B ve C hepatitli grubun 8-OHdG (ng/mL) değeri ortalaması sırası ile, 0.88 \pm 0.09, 0.88 \pm 0.08 idi. 8-OHdG değeri açısından Kr. B. ve C hepatitli gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05).

Şekil 2’de her 3 grup arasındaki AOPP ve tiyol değerleri gösterilmiştir. Şekilde de görüldüğü gibi, AOPP değeri kontrol grubunda hasta gruplarına göre daha düşüktü. Tiyol değeri ise kontrol grubunda hasta gruplarına göre daha yüksekti.



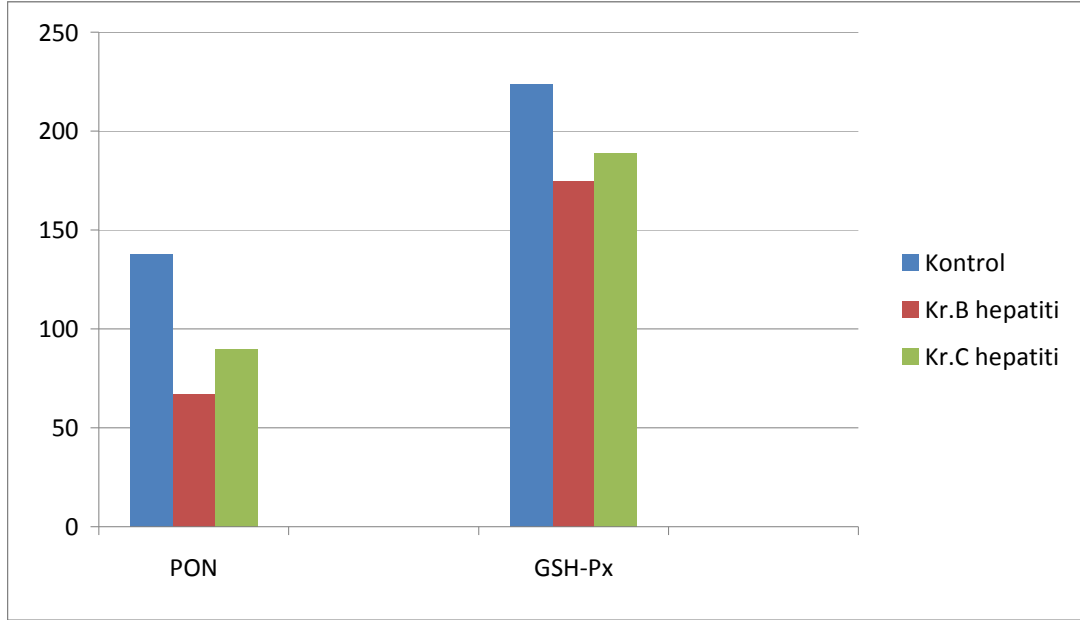
Şekil 2. Gruplar arası AOPP ($\mu\text{mol/L}$) ve tiyol ($\mu\text{mol/L}$) değerleri

Şekil 3’te gruplar arasındaki XO ve NO değerleri gösterilmiştir. Şekilde de görüldüğü gibi XO değeri kontrol grubunda hasta gruplarına göre daha düşüktü. NO değeri ise kontrol grubunda hasta gruplarına göre daha yüksekti.



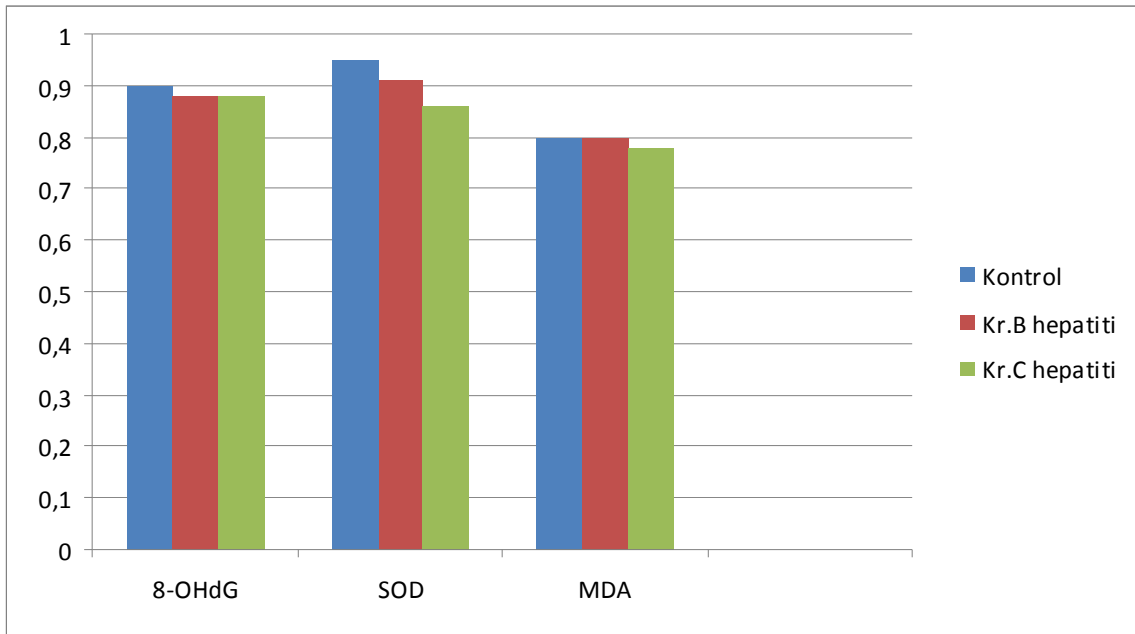
Şekil 3. Gruplar arası XO (U/mL) ve NO ($\mu\text{mol/L}$) değerleri

Şekil 4'te gruplar arası PON ve GSH-Px değerleri gösterilmektedir. Şekilde de görüldüğü gibi PON ve GSH-Px değerleri kontrol grubunda hasta gruplarına göre daha yüksekti.

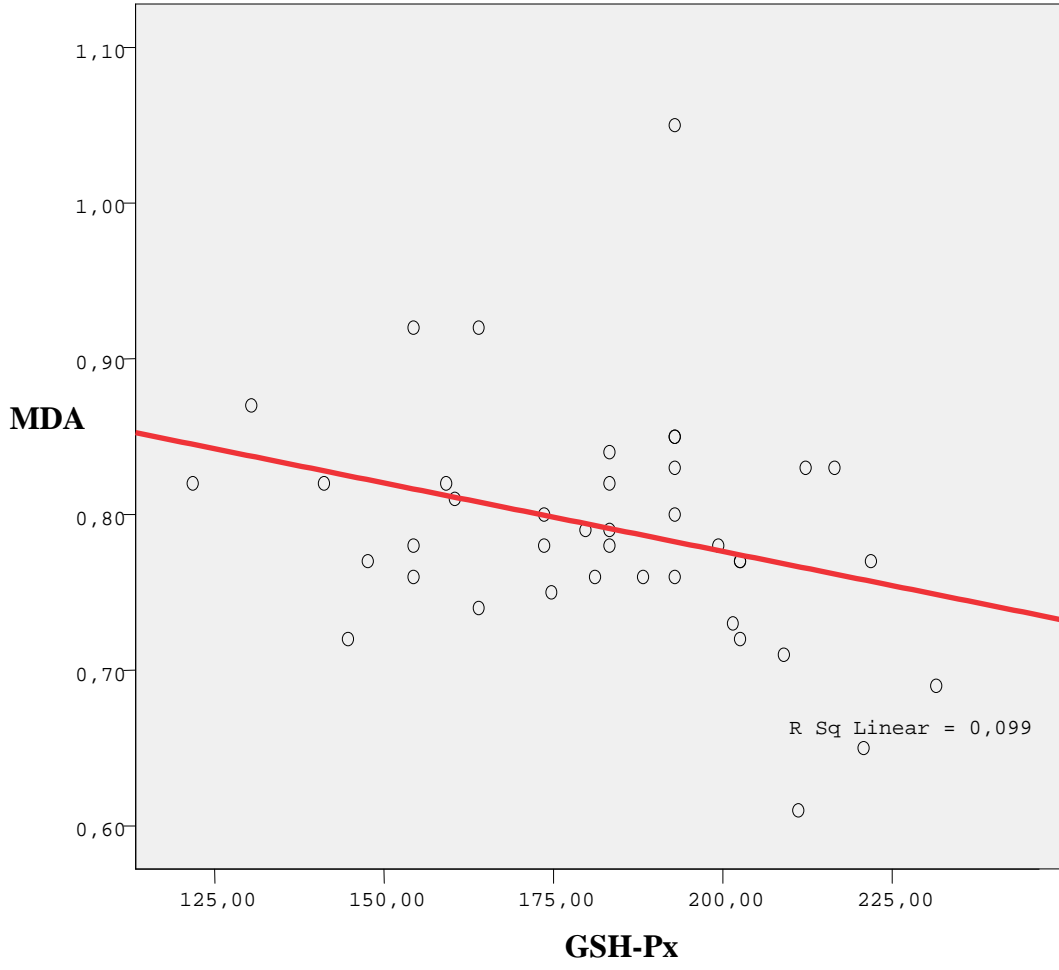


Şekil 4. Gruplar arası PON (U/L) ve GSH-Px (U/mL) değerleri

Şekil 5'te gruplar arası 8-OHdG, SOD ve MDA değerleri gösterilmektedir. Şekilde de görüldüğü gibi SOD değeri kontrol grubunda hasta gruplarına göre daha yüksekti. MDA ve 8-OHdG değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmemektedir.

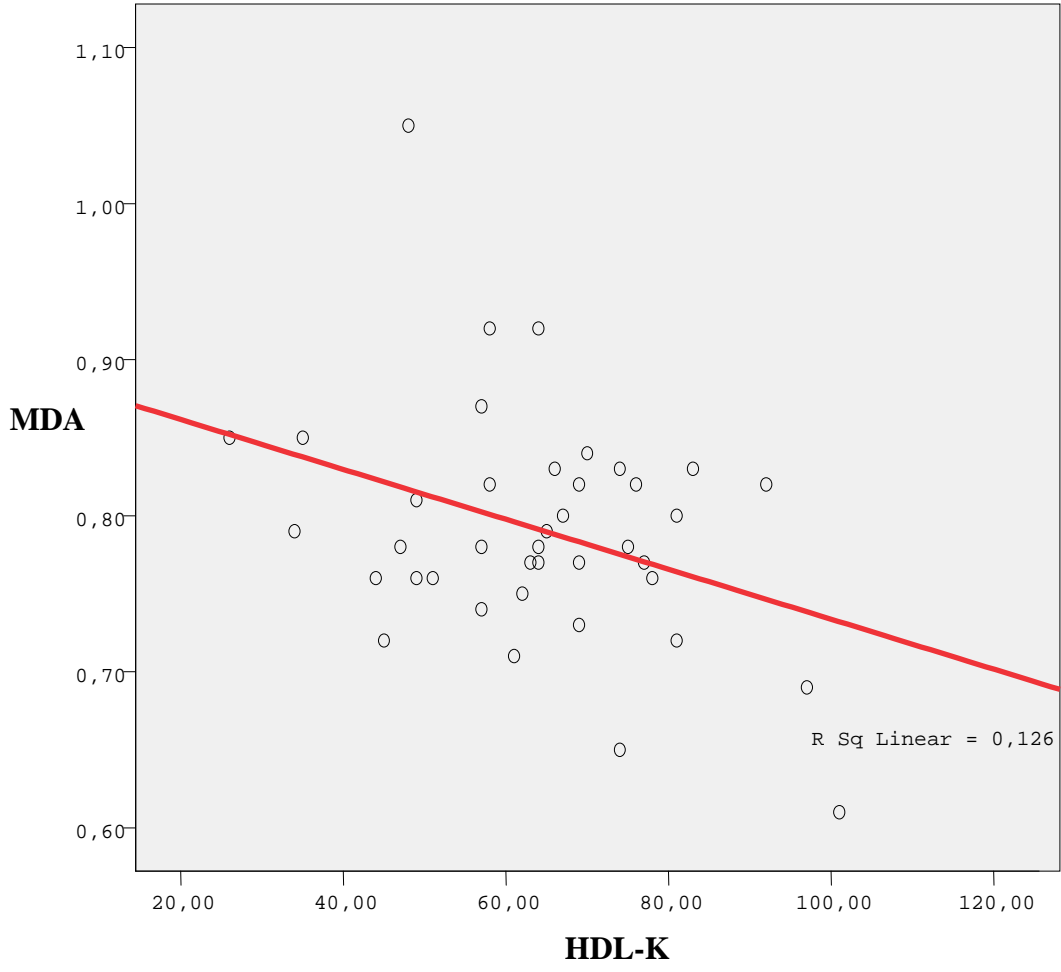


Şekil 5. Gruplar arası 8-OHdG (ng/mL), SOD (U/mL) ve MDA (µmol/L) değerleri



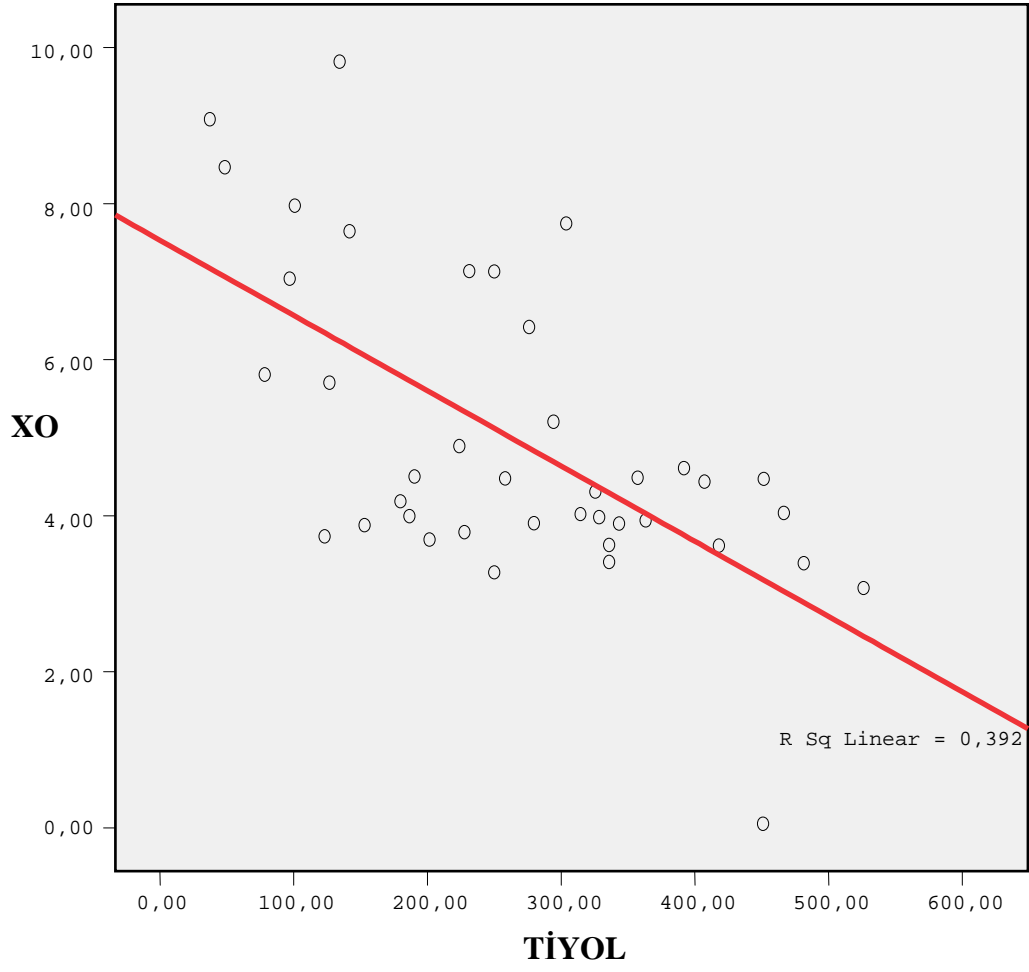
Şekil 6. MDA ($\mu\text{mol/L}$) ve GSH-Px (U/mL) arasındaki korelasyon eğrisi

Şekil 6’da MDA ile GSH-Px arasındaki negatif korelasyon eğrisi görülmektedir. MDA ile GSH-Px arasında orta derecede negatif ilişki vardı ($r: -0.314$).



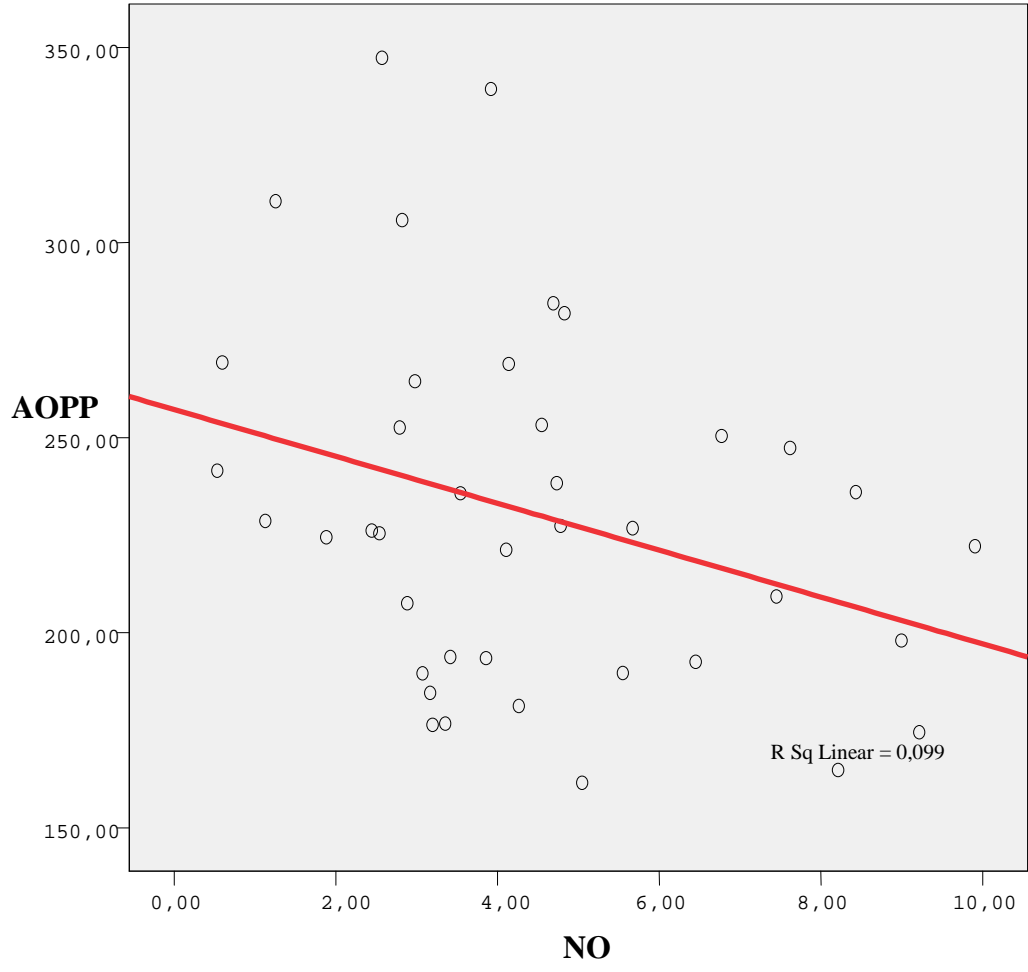
Şekil 7. MDA ($\mu\text{mol/L}$) ve HDL-K (mg/dl) arasındaki korelasyon eğrisi

Şekil 7’de MDA ile HDL-K arasındaki negatif korelasyon eğrisi görülmektedir. MDA ile HDL-K arasında orta derecede negatif ilişki vardı ($r: -0.355$).



Şekil 8. XO (U/ml) ve tiyol (µmol/L) arasındaki korelasyon eğrisi

Şekil 8’de XO ile tiyol arasındaki negatif korelasyon eğrisi görülmektedir. XO ile tiyol arasında iyi derecede negatif korelasyon vardı (r: -0.626).



Şekil 9. AOPP ($\mu\text{mol/L}$) ve NO ($\mu\text{mol/L}$) arasındaki korelasyon eğrisi

Şekil 9’da AOPP ve NO arasındaki negatif korelasyon eğrisi görülmektedir. AOPP ile NO arasında orta derecede negatif ilişki vardı ($r: -0.314$).

5. TARTIŞMA

Hepatik hasar ve fibrozisle sonuçlanan çeşitli karaciğer hastalıklarının patogeneğinde serbest radikaller ve lipid peroksitleri giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, karaciğer fibrozisinin başlaması ve ilerlemesine reaktif oksijen türleri ve lipid peroksit ürünlerinin katkıda bulunduğu ve oksidatif hasarın fibrogenezisin bir bileşeni olduğu bildirilmektedir. Fibrozis önceleri pasif ve irreversibl kronik karaciğer hasarı olarak tanımlanırken, şimdi dinamik bir süreç olduğu ve kısmen reversibl olduğu kabul edilmektedir (155, 156).

Diğer taraftan izole perfüze karaciğer ve izole hepatositler üzerinde yapılan çeşitli araştırmalar serbest oksijen radikallerinin hücrese fonksiyon ve bütünlükte bozulmaya neden olduğunu göstermiştir (150, 157).

Oksidatif stres spesifik bir hastalık değildir, fakat virüslerle enfekte olmuş hepatositlerin SOR aracılığı ile bozulan redoks dengesi sonucunda oluşan nonspesifik patojenik bir durumdur (1).

Serbest radikaller yoğun metabolik aktivitenin olduğu organlarda fizyolojik koşullarda da ortaya çıkmaktadır. Karaciğer vücudumuzun en büyük organlarından olup, yoğun metabolik aktiviteye sahiptir. Serbest radikaller fizyolojik koşullarda moleküler oksijenin normal metabolizma basamaklarında indirgenmesi ile açığa çıkar. Ayrıca iyonize edici radyasyon, hava kirliliği gibi çevresel etkenler ve hipoksi, inflamasyon, iskemi ve intoksikasyon gibi patolojik koşullarda da serbest radikal üretiminin arttığı tespit edilmiştir. Normal koşullarda az miktarda oluşan serbest radikalleri fizyolojik antioksidan savunma ciddi bir hasar oluşmadan nötralize edebilmektedir. Ancak yukarıda bahsedilen çeşitli nedenlerle üretimi artan serbest

radikaller antioksidan savunmanın kapasitesini aşarsa organizma oksidatif strese maruz kalmaktadır (158). İnfeksiyonlar, aktive olmuş fagositler aracılığı ile oksidatif strese sebep olurlar bu da antioksidan seviyesinin azalması ile sonuçlanır (159). Oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu yağlı karaciğer (steatozis) oluşumunda da büyük rol oynar, bu da nekroinflamasyon ve hepatik hücrelerin nekrozuna sebep olur.

Karaciğerdeki steatozis oksidatif stres potansiyelini daha da artırır ve lipid peroksidasyonu tetiklenerek sitotoksik ara ürünler oluşur ve böylece immünolojik reaksiyonlarla inflamasyon ve fibrozis tetiklenir (160).

HCV enfeksiyonu sırasında proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin arttığı, bunun sonucunda da oksidatif stresin uyarıldığı bildirilmiştir. KHC'li hastalarda TNF- α ve TNF- α mRNA değerlerinin arttığı tespit edilmiştir. TNF- α 'nın artmış üretimi, mitokondrilerde süperoksit üretimini artırır ve SOD enziminin upregülasyonunu direkt ya da indirekt olarak indükler. Bu inflamatuvar mediatörlere ilaveten viral replikasyonun direk sonucu olarak ta oksidatif stres artmış olabilir. Hepatit C virüsünün hepatositler dışında lenfositler ve monositleri de enfekte edebileceği ve böylece karaciğerde olduğu kadar lenfoid hücrelerde de sitopatik etkilere sahip olabileceği düşünülmektedir (161).

Hepatit B ve hepatit C enfeksiyonları sırasında oluşan karaciğer hücre hasarının kronikleşmesinin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Kronikleşme ve asemptomatik enfeksiyonların gelişimi ile ilgili verilerde yeterli değildir. Kronik olarak enfekte olan hücrelerde viral aktivite, virüs ekspresyonu ile redoks dengesinin bozulması ve peroksidasyon aracılığı ile artar. Peroksidasyonun artması antioksidan aktivitenin azalması ile hastalığın ilerlemesine katkıda bulunur. Böylece viral replikasyon ilerler ve karsinogenezis için ortam hazırlanmış olur (1).

Enzimatik ve nonenzimatik reaktif oksijen radikali temizleyicilerinin etkili fonksiyonları normal bir intrauterin fetal büyümeyi ve gelişmeyi sağlar. Bununla beraber plasental oksidan- antioksidan dengesizliği, preeklampsi, GD ve GBH gibi gebelikteki birçok durumda endotelial hücre membranlarının sonradan hasarı ile birlikte, lipoperoksidasyon ürünlerinin sirkülasyon içine salınmasına neden olabilir (4,5).

Kandaki lipid peroksit düzeyi, gebe kadınlarda, gebe olmayanlardan genellikle yüksektir. Gebelikteki yükselmeler, 2. trimesterde açığa çıkar, gebeliğin sonuna doğru azalabilir. Doğumdan sonra daha da düşer. Lipid peroksitler ayrıca plasentada da üretilirler fakat gebelik süresince değişme paternleri belirsizdir (126).

Plasenta dokusunun, lipid peroksidasyon ürünlerindeki artışın ana kaynağı olduğu gösterilmiştir (127). Plasenta mikrozomlarında serbest radikale bağlı lipid peroksidasyonunun gebelik süresi ile birlikte arttığına ilişkin gözlemler vardır (128). Bu da gebeliğin son döneminde plasentada lipid peroksidasyonunun en üst düzeyde olduğu görüşünü doğrumuştur. Plasentanın anne dolaşımına salınan lipid peroksitlerin kaynağı olduğu ve bu sekresyonun fetal sirkülasyonda normal şartlarda oluşmadığı preeklampitik hastaların çalışmalarında açığa çıkmıştır (129,130). Hücrelerde serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu oksidan yıkıma karşı antioksidanlar olarak bilinen birçok koruyucu mekanizma bulunmaktadır. Bunlar, Serbest radikal oluşumunu önleyenler; transferin, albumin, seruloplazmin, SOD, katalaz, GSH-Px ve zincir kıran ajanlar; alfa tokoferol, ubiquinone, β karoten, ürat, sistein, askorbattır.Yapılan çalışmalarda gebelikte normal oksidatif strese cevaben antioksidan aktivitenin gebelik süresince arttığı gösterilmiştir (2,3).

Hücre membranlarının önemli bir bileşeni olan poliansatüre yağ asitleri serbest oksijen radikallerine bağlı olarak lipid peroksidasyonuna (LP) uğrar. LP'nin ise hepatosit zedelenmesinin ana nedenlerinden biri olduğu düşünülmektedir.Lipid peroksidasyonu başladıktan sonra kendini devam ettiren bir zincir reaksiyonu şeklinde sürer. Süreç lipid hidroperoksitlerinin aldehit ve diğer karbonil bileşiklere dönüşmesi ile sona erer. Bu aldehit bileşiklerden olan MDA membran komponentlerinin polimerizasyonu ve çapraz bağlanmasına sebep olur. Bu durum ise iyon transportu, enzimatik aktivite, hücre yüzey komponentlerinin agregasyonu ile intrinsek membran özelliklerini değiştirir. Bu nedenle LP'nin son ürünlerinden olan MDA hücresel hasarın derecesinin iyi bir göstergesi olarak kabul edilir(156).

Yadav ve arkadaşları tedavi alan 20 kronik viral hepatit hastasının MDA düzeylerini kontrollerle karşılaştırmış, hastaların MDA düzeylerini kontrollerden anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır ($p<0.001$) (162).

Görenek ve arkadaşları bir başka çalışmada 19 kronik HCV enfeksiyonlu hasta grubunun MDA değerlerini kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek ($p<0.001$)

bulurken, hastalar interferon tedavisi aldıktan sonra MDA değerlerinde belirgin bir azalma kaydetmişlerdir ($p<0.001$) (163).

Yeşilova ve arkadaşları nonalkolik karaciğer hastalığı olan hastalarda (n:30) MDA düzeyini kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ($p<0.001$) saptarken, tedavi almamış kronik viral hepatitli hastaların (n:30) MDA değerlerinin kontrollerden farklı olmadığını belirtmişlerdir ($p>0.05$) (164).

Boya ve arkadaşları çalışmalarında tedavi almamış KHC hastalarının (n:20) MDA düzeylerini kontrollerden anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır ($p<0.05$) (161).

Ko ve arkadaşları ise tedavi almamış 37 kronik hepatit C hastasında plazma ve eritrosit MDA seviyelerini kontrollerden anlamlı ölçüde yüksek bulmuşlardır ($p<0.05$) (165).

Kaya ve arkadaşları 50 kişilik tedavi almamış HBV grubunda yaptıkları çalışmada MDA düzeylerini kontrol grubundan yüksek bulmuşlardır ($p<0.05$) (157).

Bu çalışmada ise KHB'li, KHC'li ve kontrol grubunda MDA ($\mu\text{mol/L}$) değeri ortalaması sırası ile, 0.80 ± 0.04 , 0.78 ± 0.09 ve 0.80 ± 0.07 idi. MDA değeri açısından Kr. B hepatitli, Kr. C hepatitli ve kontrol grupları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.42$). Ayrıca LP ürünü olan MDA ile HDL-K arasında negatif korelasyon tespit edildi ($r: -0.355$).

SOD, süperoksiti dismutasyon reaksiyonu ile H_2O_2 'ye dönüştürür ve böylece hücreyi süperoksitin toksik etkilerinden korur. H_2O_2 ise katalaz ve GSH-Px aracılığı ile metabolize olur (166). SOD aerobik hücrelerde, oksijen radikalinin zararına karşı intrasellüler savunmada büyük rol oynar (1).

Gebelikte SOD aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir ancak bulgular kesin değildir. Bazı çalışmalarda gebelik boyunca SOD aktivitesinde artış olduğu ileri sürülmüştür (3). Azalma hücre içi oksidatif stresin azalmasıyla ya da enzim inaktivasyonuna bağlı olarak enzim üretimindeki azalma ile ilişkili olabilir.

Yeşilova ve arkadaşlarının nonalkolik karaciğer hastalığı olan (n:30) ve tedavi almamış kronik viral hepatitli olguları (n:30) sağlıklı kontrollerle karşılaştırdıkları çalışmalarında; her iki grubun da SOD aktivite değerlerini kontrollerden anlamlı derecede düşük bulmuşlardır ($p<0.001$) (164).

Görenek ve arkadaşları kronik HCV'li 19 hastanın Cu-Zn-SOD aktivitesini kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı düşük ($p<0.05$) bulmuş olup, aynı hastaların interferon tedavisi aldıktan sonra enzim aktivitelerinin önemli ölçüde artmış olduğunu tespit etmişlerdir ($p<0.001$) (163).

Chrobot ve arkadaşları 100 kronik hepatit B ve C'li çocukta yaptıkları çalışmada SOD düzeylerini kontrollerden düşük tespit etmişlerdir ($p<0.05$) (167).

Kaya ve arkadaşları 50 kişilik tedavi almamış HBV'li hasta grubunda SOD enzim aktivitesinde bir azalma saptamakla beraber bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bulmuşlardır ($p>0.05$) (157).

Ko ve arkadaşları tedavi almamış 37 KHC olgusunda eritrosit SOD aktivitesini kontrol grubundan yüksek bulmuşlardır ($p<0.05$) (165).

Karabulut ve arkadaşları hepatit C'li 40 kişiyi akut (n:10), kronik (n:15) ve interferon tedavisi alan (n:15) olarak 3 alt gruba ayırarak SOD aktivitelerini kontrollerle (n:15) karşılaştırmış ve SOD aktivitesini akut HCV grubunda yüksek saptanırken diğer iki grupta azaldığını tespit etmişlerdir ($p<0.05$) (168).

Başkol ve arkadaşları ise non-alkolik karaciğer yağlanması olan 35 kişilik hasta grubunda SOD enzim aktivitesini kontrol grubundan düşük bulmuşlardır ($p<0.05$) (169).

Bir başka çalışmada Boya ve arkadaşları tedavi almamış kronik hepatit C (n:20) hastalarının SOD enzim aktivitesini yüksek bulmuşlardır ($p<0.05$) (161).

Bu çalışmada ise KHB'li, KHC'li ve kontrol grubunda SOD (U/mL) değeri ortalaması sırası ile, 0.91 ± 0.4 , 0.86 ± 0.38 , 0.95 ± 0.4 idi. Kontrol grubundaki SOD değeri Kr. B ve C hepatitli gruplardan yüksek olmakla beraber, istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p=0.76$). Kr. B ve C hepatitli gruplar arasında da anlamlı fark yoktu ($p=0.73$). Hasta gruplarındaki SOD değerinin kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı olmasının sebebi, gruplardaki hasta sayılarının literatürde yapılan çoğu çalışmaya göre az olmasından kaynaklanabilir (157,164,165,167,169).

Karaciğer yüksek konsantrasyonda katalaz ve GSH-Px içerir, en fazla peroksizomda daha sonra ise sitozol ve mitokondrial matrikste bulunurlar. Her ikisinin de GSH bulunan koşullarda peroksitleri parçalama özelliği vardır. Lipid hidroperoksidlerinde

GSH-Px aracılığı ile parçalanır (159,166). Düşük konsantrasyonlarda H_2O_2 'yi GSH-Px parçalar, yüksek konsantrasyonlarda ise katalaz aktivite kazanır (170).

Ko ve arkadaşları tedavi almamış 37 kronik hepatit C olgusunda GSH-Px aktivitesini kontrollerden düşük bulmuşlardır ($p<0.05$) (165).

Kaya ve arkadaşları ise tedavi almamış HBV'li hasta grubu (n:50) ile yaptıkları bir çalışmada GSH-Px aktivitesini kontrollere göre düşük saptamışlardır ($p<0.05$) (157).

Görenek ve arkadaşları kronik HCV'li 19 hastanın GSH-Px aktivitesinin kontrol grubundan düşük olduğu ($p<0.05$) ve bu hastaların tedavi sonrası enzim aktivitelerinin anlamlı ölçüde arttığını tespit etmişlerdir ($p<0.001$) (163).

Czuczejko ve arkadaşları kronik HBV ve HCV olgularının (n:47) eritrosit GSH-Px aktivitelerini kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı düşük ($p<0.05$) olarak saptamışlardır (171).

Chrobot ve grubu kronik hepatit B ve C'li çocuklarda (n:100) GSH-Px aktivite değerlerini kontrollerden anlamlı derecede ($p<0.001$) yüksek bulmuşlardır (167).

Başkol ve arkadaşları non-alkolik karaciğer yağlanması olan 35 kişilik hasta grubunda antioksidan enzim olan GSH-Px aktivitesini anlamlı ölçüde düşük tespit etmişlerdir ($p<0.001$) (169).

Boya ve grubu ise yaptıkları çalışmada tedavi almamış kronik hepatit C olgularının (n:20) GSH-Px ve GR enzim aktivitelerini kontrollere yakın bulmuşlardır (161).

Bu çalışmada ise KHB'li, KHC'li ve kontrol grubunda GSH-Px (U/mL) değeri ortalaması sırası ile, 175.3 ± 26.0 , 189.2 ± 25.0 , 223.9 ± 29.6 idi. GSH-Px değeri Kr. B hepatitli ve Kr. C hepatitli grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0.001$). Kr. B ve C hepatitli gruplar arasında ise GSH-Px değeri açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.91$). Bu sonuçlarımız literatürde yapılan birçok çalışma ile uyumlu tespit edildi (157,165,167,171).

Romero ve arkadaşları bir grup HCV hastasında yaptıkları çalışmada LP ürünü olan yüksek MDA değerlerinin GSH-Px aktivitesini inhibe ettiğini kaydetmişlerdir (172). Bu çalışmada da bu hipotezi destekleyecek bir şekilde hasta gruplarında GSH-Px aktivitesi ile MDA değerleri arasında negatif bir korelasyon tespit edildi ($r: -0.314$).

Dolaşımda bulunan HDL, PON'nun taşıyıcısı olarak görev alır. İnsanlarda serum arilesteraz-paraoksonaz aktivitesi aynı enzim tarafından katalizlenir. PON antioksidan potansiyele sahiptir ve bundan dolayı, hem makrovasküler hem de mikrovasküler hastalıklara karşı koruyucu rol oynayabilir (118). Estrojenlerin lipid metabolizması üzerine olan etkisi enzimatik yolla olabilir ve burada PON önemli rol oynayabilir. PON'un lipoproteinler üzerine etkisi olduğu ileri sürülmektedir (118). PON'un HDL ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (119).

Bir çok çalışmada serum paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesinin kronik hepatitli hastalarda azaldığı gösterilmiştir (120-123). Buna rağmen kronik hepatitli hastalarda karaciğer hasarı şiddeti ile serum paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri arasındaki ilişki hakkında bilgiler sınırlıdır (121).

Aslan ve arkadaşlarının KHB'li (n:24), KHC'li (n:20) ve kontrol (n:38) gruplarında yaptıkları bir çalışmada, Kr. B ve C hepatitli gruplarda serum paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir ($p<0.001$) (120).

Ayrıca gebelik toksemilerinde de serum PON ve arilesteraz aktivitelerinin düşük olduğu gösterilmiştir (124).

Bu çalışmada ise KHB'li, KHC'li ve kontrol grubunda PON (Ü/L) değeri ortalaması sırası ile, 66.8 ± 41.3 , 90.1 ± 34.3 , 138.4 ± 44.0 idi. PON değeri Kr. B hepatitli ve Kr. C hepatitli grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük idi ($p<0.001$). PON değeri açısından Kr. B ve C hepatitli gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.59$). Bu sonuçlarda literatürde yapılan bir çok çalışma ile uyumlu idi (120-123).

NO ile ilgili artan çalışmalar ile bu molekülünün organizmada pek çok sistemle ilgili geniş bir yelpazeye yayılan önemli işlevleri olduğunu ortaya koymuştur. Bu fonksiyonların bazıları, vazodilatasyon, trombosit agregasyonu, damar düz kasproliferasyonunun inhibisyonudur (173,174). NO'nun kardiyoprotektif bir ajan olmasına karşın bu etkisi sadece fizyolojik konsantrasyonlarda olmaktadır. Zıt olarak, son yörüngesinde bulunan eşleşmemiş elektronu nedeniyle serbest radikal özelliği vardır. Bundan dolayı NO'nun hem düşüklüğü, hem de yüksekliği patolojik durumlar oluşturur (173). Ayrıca normal endotel fonksiyonu için de NO'nun fizyolojik düzeyde bulunması gereklidir (174).

Assem ve arkadaşlarının yaptığı kronik aktif hepatitli (n: 20), hepatik sirozlu (n:85) ve kontrol (n:15) grubunda oluşan 120 kişilik bir çalışmada, kronik aktif hepatitli ve Child evre A hepatik sirozlu hastalarda NO'nun metaboliti olan nitrat düzeyinde kontrol grubuna göre artış tesbit edilmemiştir. Fakat Child evre B ve C hepatik sirozlu hastalarda nitrat düzeyinde kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik tesbit etmişlerdir (p=0.01) (175).

Bu çalışmada ise KHB'li, KHC'li ve kontrol grubunda NO ($\mu\text{mol/L}$) değeri ortalaması sırası ile, 4.7 ± 2.5 , 3.9 ± 2.2 , 6.4 ± 2.0 idi. NO değeri Kr. B ve C hepatitli gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük idi (p<0.05). NO değeri açısından Kr. B ve C hepatitli gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0.16). Kr. Hepatitli grupların NO değerinin kontrol grubuna göre daha düşük çıkmasının bir sebebi, Kr. Hepatitli hastalarda artmış olan oksidatif stres sonucunda meydana gelen endotel hasarı ve bunun sonucunda da NO sentezindeki olumsuz etkilenme olabilir.

XO demir ve molibden içeren önemli bir enzimdir (176). Enzim asıl olarak ksantin dehidrogenaz formunda bulunur. Organizmada çeşitli reaksiyonlar ile ksantin dehidrogenaz, XO formuna dönüşür. Bunlara örnek olarak proteoliz, sülfidril oksidasyonu ve anaerobik koşullar verilebilir. İskemi reperfüzyon çalışmaları göstermiştir ki, iskemi esnasında ksantin dehidrogenazın preteolitik olarak yıkımı sonucunda XO oluşmaktadır. İskemi esnasında, ATP'nin katabolizması sonucu pürin nükleotitleri oluşmaktadır. Bu durum da, XO aktivitesinin artmasıyla sonuçlanmaktadır (177). XO ile ksantin oksidasyonu sırasında $\text{O}^{\cdot -2}$ açığa çıkmasıyla oksidatif strese sorumlu bir mekanizma meydana gelir. Sonuç olarak, XO ile ortamda $\text{O}^{\cdot -2}$ oluşur. Biyolojik sistemlerde H_2O_2 'nin asıl üretimi, $\text{O}^{\cdot -2}$ 'nin dismutasyonu ile olur. Yani iki $\text{O}^{\cdot -2}$ molekülü, $\text{O}^{\cdot -2}$ dismutasyonu reaksiyonunda iki proton alarak H_2O_2 ve O_2 'yi oluşturur. H_2O_2 de oksidan bir ajandır (178,179). Bu artmış ROS, hücre membranlarının lipid peroksidasyonlarından sorumlu olabileceği gibi, doku ve organ hasarından da sorumlu olduğu düşünülmektedir. Birçok hastalık grubunda XO aktivitesi ve bununla ilişkili olarak oksidatif stresin arttığı bildirilmiştir (180-182).

Battelli ve arkadaşlarının yaptığı karaciğer sirozlu (n:17), kronik hepatitli (n:30), kolestatik hepatitli (n:17) 64 kronik karaciğer hastalığı olan hasta ve sağlıklı kişilerden (n:12) oluşan bir çalışmada, kronik karaciğer hastalığı olan grupta XO düzeyleri sağlıklı

gruba göre anlamlı olarak yüksek tespit etmişler ($p<0.05$). Gruplar kendi aralarında kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında ise, kronik hepatitli ve kolestatik hepatitli gruplar ile kontrol grubu arasında anlamlı fark olmakla birlikte ($p<0.05$), karaciğer sirozlu grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edilememiş ($p>0.05$) (183).

Bu çalışmada KHB'li, KHC'li ve kontrol grubunda XO (U/mL) değeri ortancası (%25-75) sırası ile, 5.4 (3.9-7.7), 4.0 (3.7-4.5), 3.2 (3.0-3.5) idi. XO değeri Kr. B ve C hepatitli gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$). XO değeri açısından Kr. B ve C hepatitli gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Bu verilerde bir oksidatif stres belirteci olan XO değerinin, Kr. B ve C hepatitli gebelerde sağlıklı gebelere göre daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Protein oksidasyon ürünleri arasında yer alan AOPP plazma konsantrasyonu, oksidasyona uğramış proteinlerin (özellikle albümin) oksidatif hasarı için etkin bir belirteçtir (184).

Zuwala-Jagiello ve arkadaşlarının yaptıkları Child-Pugh evre A kompanze karaciğer sirozlu (n:18) ve Child-Pugh evre B ve C dekompanze karaciğer sirozlu (n:16) toplam 34 hastadan oluşan bir çalışmada, serum AOPP düzeyleri kompanze karaciğer sirozlu grupta dekompanze gruba göre istatistiksel olarak daha düşük tespit etmişler ($p<0.05$) (185).

Llurba ve arkadaşları (186), protein oksidasyon hasarının belirteci olarak AOPP düzeylerini preeklampitik hastalardaki çalışmalarında, gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edememişlerdir.

Bu çalışmada ise KHB'li, KHC'li ve kontrol grubunda AOPP ($\mu\text{mol/L}$) değeri ortalaması sırası ile, 211.6 ± 3.1 , 249.6 ± 50.7 , 122.7 ± 30 idi. Protein oksidasyon hasarının belirteci olan AOPP değeri Kr. B ve C hepatitli gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$). AOPP değeri açısından Kr. B ve C hepatitli gruplar arasında ise anlamlı fark yoktu ($p=0.07$). Ayrıca bu çalışmada AOPP ve NO arasında orta derecede negatif ilişki tespit edildi ($r: -0.314$). Bunun sebebi ise oksidatif strese bağlı endotel hasarından dolayı NO sentezindeki olumsuz etkilenmeye karşılık, oksidatif stres belirteci olan AOPP artışı olabilir.

Albüminin tiyol grupları normal insan plazmasının antioksidan kapasitesinin önemli bir kısmını oluşturduğu ve aynı zamanda oksidatif strese de rol oynadığı bilinmektedir (187).

Bu çalışmada KHB'li, KHC'li ve kontrol grubunda tiyol ($\mu\text{mol/L}$) değeri ortalaması sırası ile, 198.2 ± 98.6 , 336.3 ± 116.2 , 556.4 ± 258.5 idi. Tiyol değeri Kr. B ve C hepatitli grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0.001$). Kr. B ve C hepatitli gruplar arasında ise tiyol değeri, Kr. B hepatitli grupta Kr. C hepatitli gruba göre anlamlı olarak daha düşük tesbit edildi ($p<0.001$). Çalışmamızda tiyol düzeyinin hasta gruplarında kontrol grubuna göre düşük bulunması, proteinlerle ilgili antioksidan mekanizmanın yetersiz kaldığı ve bunun sonucunda da insan serum albüminin okside olabileceği, bunun da AOPP'nin artışıyla ilgili olduğu ileri sürülebilir. Ayrıca tiyoldeki düşüklük XO ile tiyol arasında var olan negatif korelasyondan ve tiyolün aynı zamanda var olan antioksidan özelliğinden de kaynaklanıyor olabilir.

Ayrıca bu çalışmada oksidatif stresin bir göstergesi olan XO ile hem oksidan hem de antioksidan özelliği olan tiyol arasında iyi derecede negatif korelasyon tespit edildi ($r: -0.626$).

OH radikali tarafınca üretilen 8-OHdG bir promutajenik olup DNA hasarına yol açar. Bu nedenle oksidatif strese bağlı DNA hasarını tahmin etmede faydalı bir belirteçtir (110,111).

Fujita ve arkadaşlarının yaptığı Kr. B hepatitli (n:34) ve Kr. C hepatitli (n:77) toplam 111 hastadan oluşan bir çalışmada, karaciğer biyopsisi ile elde edilen materyalde hepatositlerin immünohistokimyasal olarak 8-OHdG'nin pozitif boyanma özelliği araştırılmıştır. KHC'li grupta ki hastaların hepatositlerinde 8-OHdG pozitif boyanma özelliği KHB'li gruba göre daha yüksek tespit edilmiştir ($p<0.001$) (188).

Kitada ve arkadaşları değişik nedenlere bağlı kronik hepatiti olan 12 hastanın karaciğer dokusunda HAI ve 8-OHdG'nin immünohistokimyasal olarak pozitif boyanma özelliğini araştırmışlar. HAI ve 8-OHdG'nin immünohistokimyasal olarak pozitif boyanma özelliği arasında pozitif yönde bir korelasyon tespit etmişler ($r: 0.68$, $p<0.05$) (189).

Bizim çalışmamızda KHB'li, KCH'li ve kontrol grubunda 8-OHdG (ng/mL) değeri ortalaması sırası ile, 0.88 ± 0.09 , 0.88 ± 0.08 , 0.90 ± 0.04 idi. 8-OHdG değeri açısından

gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Elde edilen sonuçların literatürde Fujita ve arkadaşlarının elde ettiği sonuca uygun olmamasının sebepleri; bu çalışmada 8-OHdG düzeyi ölçümünün immünohistokimyasal olarak değil, serumda kompetitif elisa metodu ile çalışılması ve hasta gruplarındaki sayının az oluşundan kaynaklanabilir.

Özet olarak bu çalışmada; PON, GSH-Px ve SOD gibi antioksidan belirteçlerin düzeyi KHB'li ve KHC'li gebe hastalarda kontrol grubuna göre SOD değerinde istatistiksel olarak anlamsız, fakat PON ve GSH-Px değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük tespit edildi (PON ve GSH-Px için $p<0.001$, SOD için $p=0.76$). AOPP ve XO gibi oksidatif stres belirteçlerinin değerleri, KHB'li ve KHC'li gebe hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$). Artmış oksidatif stres nedeniyle oluşan endotel hasarına bağlı düzeyi düşük çıkan NO değeri ve hem oksidan hemde antioksidan özelliği olan tiyol düzeyi ise KHB'li ve KHC'li gebe hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşüktü (NO için $p<0.05$, tiyol için $p<0.001$). XO, MDA , 8-OHdG ve NO değerleri KHB'li grupta KHC'li gruba göre daha yüksekti, fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (XO ve 8-OHdG için $p>0.05$, MDA için $p=0.42$, NO için $p=0.16$). Tiyol ise KHB'li grupta KHC'li gruba göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.001$). Tiyoldeki düşüklük XO ile tiyol arasında var olan negatif korelasyondan ve tiyolün aynı zamanda var olan antioksidan özelliğinden de kaynaklanıyor olabilir. Antioksidan belirteçler olan PON ve GSH-Px değerleri KHB'li grupta KHC'li gruba göre daha düşüktü. Fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (PON için $p=0.59$, GSH-Px için $p=0.91$). MDA ile GSH-Px, XO ile tiyol ve AOPP ile NO arasında negatif korelasyon vardı (sırası ile r değerleri; -0.314, -0.626, -0.314).

Bu bulgular hepatit B ve hepatit C ile infekte gebelerde oksidatif stresin sağlıklı gebelere göre anlamlı şekilde arttığını ve KHB enfeksiyonunda oksidatif stresin KHC'ye göre daha yüksek olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak; hepatit B ve hepatit C ile kronik infekte gebeler gebelikleri esnasında preeklampsi, GD ve GBH gibi patogenezinde oksidan-antioksidan dengesizliğinin rolü olan hastalıklar açısından dikkatli takip edilmesi uygun olur kanısındayız. Fakat bunu kanıtlamak için kontrollü, prospektif ve geniş hasta grupları içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Antioksidan belirteçlerden PON ve GSH-Px düzeyleri, KHB'li ve KHC'li gebe hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.001$).
2. Bir antioksidan belirteç olan SOD değeri, KHB'li ve KHC'li gebe hastalarda kontrol grubuna göre daha düşüktü. Fakat fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0.76$).
3. Oksidatif stres belirteçleri olan AOPP ve XO gibi değerleri, KHB'li ve KHC'li gebe hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$).
4. Artmış oksidatif stres nedeniyle oluşan endotel hasarına bağlı düzeyi düşük çıkan NO değeri, KHB'li ve KHC'li gebe hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$).
5. Hem oksidan hemde antioksidan özelliği olan tiyol düzeyi, KHB'li ve KHC'li gebe hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.001$).
6. Lipit peroksidasyon ürünü olan MDA düzeyi açısından, KHB'li ve KHC'li gebe hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.42$).
7. Oksidatif DNA hasarı belirteci olan 8-OHdG düzeyi açısından, KHB'li ve KHC'li gruplar ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).
8. Oksidatif stres belirteçleri olan XO, MDA, 8-OHdG ve NO değerleri KHB'li grupta KHC'li gruba göre daha yüksekti. Fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (XO ve 8-OHdG için $p>0.05$, MDA için $p=0.42$, NO için $p=0.16$).

9. Hem oksidan hemde antioksidan özelliği olan tiyol ise KHB'li grupta KHC'li gruba göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.001$).
10. Antioksidan belirteçler olan PON ve GSH-Px değerleri KHB'li grupta KHC'li gruba göre daha düşüktü. Fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (PON için $p = 0.59$, GSH-Px için $p = 0.91$).
11. MDA ile GSH-Px, XO ile tiyol ve AOPP ile NO arasında negatif korelasyon vardı (sırası ile r değerleri; -0.314 , -0.626 , -0.314).

7. KAYNAKLAR

1. Stehbins WE. Oxidative stres in viral hepatitis and AIDS. *Experimental and Molecular Patology*, 2004; 77: 121-132.
2. Carone D, Loverco G and Capuno F. Lipid peroxidation products and antioxidant enzymes in red blod cells during normal and diabetic pegnancy. *European J Obstet Gynecol and Repr. Biology*. 1993; 51: 103-109.
3. Davidge ST, Hubel CA, Brayden RD. Sera antioxidant activity in uncomplicated and preeclamptic pregnancies *Br J Obstet Gynecol* 1992; 79 (6): 897-901.
4. Poranen AK, Ekblad V, Uotila P, et al. Lipid peroksidation and antioxidants in normal and preeclamptic pregnancies. *Placenta*. 1996; 17: 401-405.
5. Cestar N, Staffolani R, Rabini RA, et al. Pregnancy induced hypertension: A role for peroxidation in microvillous plasma membranes. *Mol cell Biochem* 1994; 131 (2):151-155.
6. Lee WM. Hepatitis B virus infection, *N Engl J Med* 1997; 337: 1733–1745.
7. Pawlotsky JM. The concept of hepatitis B virus mutant escape. *J Clin Virol* 2005; 34(1): 125-129.
8. 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: 1426-1441.
9. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection,disease burden, and vaccine prevention. *J Clin Virol* 2005; 34 (suppl): 1–3.
10. Awaidy S, Abu-Elyazeed R, Al Hosani H et al. Sero-epidemiology of hepatitis B infection in pregnant women in Oman, Qatar and the United Arab Emirates. *J Infect* 2006; 52: 202-206.
11. Taşyaran MA. HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ (editörler). *Viral Hepatit* 2003:121-128.

12. Kaygusuz S, Kılıç D, Ayaşlıoğlu E ve ark. Kırıkkale’de Yaşa ve Cinsiyete Göre HAV, HBV ve HCV Seropozitiflik Sonuçları. *Viral Hepatit Derg* 2003; 8: 160-165.
13. Kurt H, Tunçbilek S, Tekeli ME. Akut viral hepatitli hastaların etyolojik dağılımı. *Viral Hepatit Derg* 1995;1:38-41.
14. Öncü S, Ertuğrul B, Çağatay A ve ark. Erişkin Hastalarda Akut Viral Hepatit Epidemiyolojisi Değişiyor mu?. *Viral Hepatit Derg* 2002; 8: 514-517.
15. Mıstık R, Balık İ. Türkiye’de Viral Hepatitlerin Epidemiyolojik Analizi. Tekeli E, Balık İ (editörler). *Viral Hepatit* 2003:10-55.
16. Erden S, Büyüköztürk S, Çalangu S et al. A study of serological markers of hepatitis B and C viruses in Istanbul, Turkey. *Med Princ Pract* 2003 ;12: 184-188.
17. Demirtürk N, Demirdal T, Altındiş M ve ark. Yatılı Okullarda Hepatit B ve C Enfeksiyonları: Bir Okul Taramasının Sonuçları. *Klimik Derg* 2004; 17: 191-192.
18. Zeteroğlu Ş, Şahin G, Deveci A ve ark. Van İli Bölgesindeki Gebelerde HBV ve HCV Seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg* 2002; 1: 433-435.
19. Kaygusuz S, Çuhadar F. Askerlerde HBsAg Araştırılması. *Viral Hepatit Derg* 2001; 1: 260-262.
20. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J Hepatol* 2003; 39: 64–69.
21. EASL international consensus conference on hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39: 3-25.
22. Chwla Y. Hepatitis B virus: inactive carriers. *Virol J* 2005; 28: 82.
23. Balcıoğlu İ, Özdemir S. Kronik hepatitli hastalarda nöropsikiatrik bulgular. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds) *Viral Hepatit* 2005, Ankara, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2005;76-82.

24. Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 209-212.
25. Pojoga C, Dumitrascu DL, Pascu O et al. Impaired health-related quality of life in Romanian patients with chronic viral hepatitis before antiviral therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 27-31.
26. Leblebicioğlu H. Hepatit B virüsü mikrobiyolojisi, patogenez, epidemiyoloji, klinik, tedavi ve korunma. Usluer G (ed). A'dan Z'ye Akut Viral Hepatitler, Ankara, Güneş Kitabevi Yayınları, 2002: 16-23.
27. Ryder S. Viral Hepatitis. Cohen J, Powderly WG (eds). *Infectious Diseases*, 2nd Ed. Mosby, 2004: 529-545.
28. Kurt H. Hepatit B virüs infeksiyonu. Tekeli E, Balık İ (eds) *Viral Hepatit* 2003. Ankara, Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2003; 129-134.
29. Gitlin N. Hepatitis B: diagnosis, prevention, and treatment. *Clin Chem* 1997; 43:1500-6.
30. Akagi G, Furuya K, Otsuka H. Hepatitis B antigen in the liver in hepatocellular carcinoma in Shikoku, Japan. *Cancer* 1982;49:678-682.
31. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SHB et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 87-106.
32. Fung SK, Lok AS. Treatment of chronic hepatitis B: who to treat, what to use, and for how long?. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 839-848.
33. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006; 43: 173-181.
34. Lok A, Heathcote J, Hoofnagle J. Management of hepatitis B 2000: summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001; 120: 1828-1853.
35. Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines: chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: 1225-1241.

36. Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines: chronic hepatitis B. AASLD web site, www. Aasld. Org. (september of 2003).
37. Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines: chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology* 2004; 39: 1-5.
38. Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th Ed, New York: Churchill Livingstone, 2000: 1652-1685.
39. Hollinger FB. Hepatitis B virus, Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds). *Fields Virology*, 3rd Ed, Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996: 2738-2761.
40. Moradpour D, Wands JR. Understanding hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*. 1995; 332: 1092-1093.
41. Horvat RT, Tegtmeier GE. Hepatitis B and D viruses, Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Jorgensen JH, Tenover FC, Tenover FC (eds). *Manuel of Clinical Microbiology*, 8th Ed, Washington, D.C.: ASM Pres, 2003: 1464-1479.
42. Bilgiç A, Özaçar T. Hepatit B virus, Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt 2*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1350-1370.
43. Hadzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV virological assesment, *J Hepatol*. 2006; 44: 71-76.
44. Badur S. Viral hepatitler (HAV, HBV, HDV), Ustaçelebi Ş, Abacıoğlu H, Badur S (eds). *Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji*, Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 175-202.
45. Bahn A, Hilberd K, Martine U, et al. Selection of precore mutant after vertical transmission of different hepatitis B virus variants is correlated with fulminant hepatitis in infants, *J Med Virol*. 1995; 47: 336-341.
46. Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, et al. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen, *Hepatology* 2000; 31: 488-495.

47. Mc Mahon BJ, Parkinson AJ, Helminiak C, et al. Response to hepatitis B vaccine of persons positive for antibody to hepatitis B core antigene, *Gastroenterology* 1992; 103: 590-594.
48. Etiz N, Türkoğlu S. Viral hepatitlerin tanısında kullanılan testler ve standardizasyon, Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds). *Viral Hepatit 2005*, İstanbul: Orhan matbaası, 2005: 128-150.
49. Wolk DM, Jones MF, Rosenblatt JE. Laboratory diagnosis of viral hepatitis, *Infect Dis Clin North Am.* 2001; 15: 1109-1126.
50. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection, *Clin Microbiol Rev.* 1999; 12: 351-366.
51. Poljak M, Marin IJ, Seme K, et al. Second generation hibrid capture test and amplicor monitor test generate highly correlated hepatitis B virus DNA levels, *J Virol Methods* 2001; 97: 165-169.
52. Gerken G, Gomes J, Lampertico P, et al. Clinical evaluation and application of the amplicon HBV monitor test, a quantitative HBV DNA PCR assay, *J Virol Methods* 1998; 74: 155-65.
53. Pas SD, Niesters HG. Detection of HBV DNA using real time analysis, *J Clin Virol.* 2002; 25: 93-94.
54. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45 (2): 507-539.
55. Lindh M, Uhnoo I, Blackberg J, et al. Treatment of chronic hepatitis B infection: an update of Swedish recommendations. *Scand J Infect Dis* 2008; 40 (6-7): 436-450.
56. Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatology International* 2008; 2 : 263-283.
57. Colle I, Adler M, Brenard R, et al. Management and treatment of chronic hepatitis B virus: Belgian Association for the Study of the Liver (BASL) 2007 guidelines. *Acta Gastroenterol Belg* 2007; 70 (4): 389-420.

58. Papatheodoridis GV, Manesis EK, Manolakopoulos S, et al. Is there a meaningful serum hepatitis B virus DNA cutoff level for therapeutic decisions in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus infection? *Hepatology* 2008; 48 (5): 1451-1459.
59. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology* 2009; 50 (2): 227-242.
60. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: 2008 Update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6 (3): 268-274.
61. Sherman M, Shafran S, Burak K, et al. Management of chronic hepatitis C: consensus guidelines. *Can J Gastroenterol* 2007; 21 Suppl C : 25C-34C.
62. Quer J, Esteban J. Epidemiology. In: Thomas HC, Lemon S, Zuckerman AJ (eds). *Viral hepatitis*. Massachusetts, USA. Third Edition. Blackwell Publishing. 2005: 407-425.
63. World Health Organization, Geneva. *Weekly Epidemiological Record*. 1997; 72: 341-348.
64. Kölgeliler S, Ertek M, Erol S ve ark. Erzurum çevresinde Hepatit C seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi*. 2003; 8(3): 166-170.
65. Turunç T, Sezgin N, Uncu H ve ark. Kan donörlerinde Hepatit B ve C seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi*. 2003; 8(3): 166-170.
66. Şencan İ, Şahin İ, Kaya D ve ark. Yeni kurulan bir Tıp Fakültesi hastanesinde sağlık çalışanlarının Hepatit B ve Hepatit C seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi*. 2003; 8(1): 47-50.
67. Gülcan EM, Sağlık N, Şiraneci R ve ark. Hastaneye başvuran ve risk faktörü olmayan asemptomatik adolesanlarda anti-HCV pozitifliği ve erişkin kan donörleri ile karşılaştırılması. *Viral Hepatit Dergisi*. 2003; 8(1): 51-55.
68. Kökoğlu ÖF, Geyik MF, Uçmak H ve ark. Diyarbakır ilinde kan donörlerinde HBsAg ve Anti-HCV prevalansı. *Viral Hepatit Dergisi*. 2003; 8(1): 56-59.

69. Kadanalı A, Pirioglu S, Özden K. Hemodiyaliz hastalarında HBsAg, anti-HBs, anti-HBc total, anti-HBc IgM, anti-HCV ve anti-HAV IgG sıklığı. *Viral Hepatit Dergisi*. 2004; 9(1): 41-45.
70. Tekerekoğlu MS, Aktaş E, Özerol IH ve ark. Onsekiz-kırkbeş yaş grubu kadınlarda HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV seropozitifliği. *Viral Hepatit Dergisi*. 2004; 9(1): 46-49.
71. Sümer Z, Sümer H, Bakıcı MZ ve ark. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi kan merkezi donör kanlarının HBsAg, anti-HCV, anti-HIV ve sifiliz seropozitifliği yönünden değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi*. 2000; 7(2): 330-332.
72. Şencan İ, Şahin İ, Çatakoğlu N ve ark. Kronik hemodiyaliz hastalarında hepatit B ve C belirleyicilerinin değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi*. 2002; 8(1-2): 463-466.
73. Aslan G, Ulukanlıgil M, Seyrek A. Şanlıurfa ilinde HBsAg, anti-HCV seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi*. 2001; 7(3): 408-410.
74. Okan V, Araz M, Demirci F ve ark. Tip 2 Diabetes mellituslu olgularda hepatit B ve C virus enfeksiyonu prevalansı. *Viral Hepatit Dergisi*. 2000; 6(3): 179-181.
75. Apan TZ, Yıldırım RC, Kılıç D. Kırıkkale ilindeki berberlerde hepatit B ve hepatit C seroprevalansının saptanması. *Viral Hepatit Dergisi*. 2001; 7(3): 219-223.
76. Bayat N, Dinç E, Akdik İ ve ark. Kan donörlerinde anti-HCV pozitifliği. *Viral Hepatit Dergisi*. 1999; 5(1): 54-55.
77. Özsoy MF, Emekdaş G, Pahsa A ve ark. Sağlık çalışanlarında hepatit B ve hepatit c seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi*. 2000; 6(2): 71-74.
78. Ayyıldız A, Aktaş AE, Yiğit N ve ark. Atatürk Üniversitesi diş hekimliği çalışanlarının hepatit B ve C yönünden incelenmesi. *Viral Hepatit Dergisi*. 2000; 6(2): 113-115.
79. Di Bisceglie AM. Hepatitis C. *Lancet* 1998; 351: 351-55.

80. Wreghitt TG. Blood-borne virus infections in dialysis units a review. *Rev. Med. Virol.* 1999; 9:101–109.
81. Kaldor JM, Archer GT, Buring ML et al. Risk factors for hepatitis C virus infection in blood donors:a case-control study. *Med J Aust* 1992; 157:227-230.
82. Sartori M, La Terra G, Aglietta M, et al. Transmission of hepatitis C via blood splash into conjunctiva. *Scand J Infect Dis.* 1993; 25(2): 270-271.
83. Leao JC, Teo CG, Porter SR. HCV infection: aspects of epidemiology and transmission relevant to oral health care workers. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2006; 35: 295–300.
84. Regev A, Schiff ER. Viral hepatitis A, B, and C. *Clin Liv Dis.* 2000 ;4(1): 47-71.
85. Hardikar W. Hepatitis C in childhood. *J Gastroenterol and Hepatol.* 2002; 17: 476–481.
86. Akkız H. Epidemiyoloji ve korunma. In: Tekeli E, Balık İ (eds). *Viral Hepatit* 2003. 1. Baskı. Ankara. Karakter Color A.Ş. 2002: 199-221.
87. Çakaloğlu Y. Hepatit C virus enfeksiyonu epidemiyolojisi. *Viral Hepatit* 94 (Ed.) Kılıçturgay K, Tayt Ofset. İstanbul. 1994;191-235.
88. Hafta A, Çolakoğlu S, Akkız H ve ark. Çukurova bölgesinde çeşitli risk gruplarında anti-HCV seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 1996;1: 46-49.
89. Marcus EL, Tur-Kaspa R. Chronic hepatitis C virus infection in older adults. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1606-1612.
90. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl 1): S35-46.
91. Yenen OŞ. Hepatit C virusu. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (ed). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi.* 2. baskı. Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri 2002: 1377-1400.
92. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Chronic hepatitis In: Hauser K, Longo B, Jameson F eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th ed. New York, McGraw-Hill 2005: 1844-1855.

93. Thomas DL, Ray SC, Lemon SM. Hepatitis C. In: Mandell GL, Bennett JE and Dolin R eds. Principles and Practice of Infectious Diseases, 6 th. ed. Philadelphia, Churchill Livingstone 2005: 1950-1981.
94. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C. Lancet 2003; 362: 2095-100.
95. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV-related liver disease. Int J Med Sci 2006; 3: 35-40.
96. Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. J Viral Hepat 2001; 8: 87-95.
97. Lavillette D, Morice Y, Germanidis G, et al. Human serum facilitates hepatitis C virus infection, and neutralizing responses inversely correlate with viral replication kinetics at the acute phase of hepatitis C virus infection. J Virol 2005; 79: 6023-34.
98. Hepatitis C Disease Management Guide. PDR 2005. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. AASLD Practice Guideline. 2005 Third Edition. Thomson PDR, Montvale, NJ USA. April 2005; 201-241.
99. Strader DB, Wright T, Thomas DL, et al. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. Hepatology 2004; 39: 1147-1171.
100. Hepatitis Annual Update 2005. Director: Patrick J. Lynch, MD. Hepatitis C Treatment: 2005. Bruce R. Bacon, MD. Clinical Care Options, Hepatitis. Santa Barbara, California, USA. June 2005; 113-124.
101. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002; 347: 975-982.
102. Poynard T, McHutchison J, Davis G, et al. Durability of viral response to interferon ribavirin combination in patients with chronic hepatitis C: of 311

- SVRs, during 3 years follow-up 7 patients had late relapse. Presented at 36th meeting of the European Association for the Study of Liver, 2001.
103. Jensen D, Morgan T, Marcellin P, et al. Rapid virologic response at week 4 (RVR) of peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS®) plus ribavirin (RBV, COPEGUS®) treatment predicts sustained virologic response (SVR) after 24 weeks in genotype 1 patients. Program and abstracts of the 56th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; November 11-15, 2005; San Francisco, California. Abstract 1155.
 104. Gish RG, Nelson D, Arora S, et al. Virologic response and safety outcomes in therapy naive patients treated for chronic hepatitis C with viramidine in combination with pegylated interferon alpha-2a. Program and abstracts of the 106th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association; May 14-19, 2005; Chicago, IL. Abstract 2.
 105. Dalgard O, Bjoro K, Hellum K, et al. Thyroid dysfunction during treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha: No association with either interferon dosage or efficacy of therapy. *J Intern Med* 2002; 251: 400-406.
 106. Sinclair A.J., Barnett A. H., Lunec J.L.: Free radicals and antioxidant systems in health and diseases. *British J Hosp. Med.* 1990; 43: 334-344.
 107. Bingöl S, Aydın S, Açıkgöz Ş. Free radicals. *Medical J ournal of Ankara Hospital.* 1993;28:2, Supp.1.
 108. Kokoglu E, Belce A, Ozyurt E et al. Xanthine oxidase levels in human brain tumors. *Cancer Lett* 1990; 50: 179–181.
 109. Prajda N, Morris H and Weber G. Imbalance of purine metabolism in hepatomas of different growth rates as expressed in behavior of xanthine oxidase (E.C 1.2.3.2). *Cancer Res* 1976; 36: 78-82.
 110. Shigenaga M, Gimeno CJ, Ames BN. Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine as a biomarker of in vivo oxidative DNA damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 9697–9701.

111. Kasai H. Analysis of a form of oxidative DNA damage 8-hydroxydeoxyguanosine, as a marker of cellular oxidative stress during carcinogenesis. *Mutat Res* 1997; 387: 147–163.
112. Kuchino Y, Mori F, Kasai H et al. Misreading of DNA templates containing 8-hydroxydeoxyguanosine at the modified base and at adjacent residues. *Nature* 1987; 327: 77–79.
113. Basaga H.S. BiochemicalAspectsoffree radicals. *Biochem.Cell Biol.*1990; 68: 989-998.
114. Halliwell B Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. *Biochemical Pharmacology*1995; 49 (10), 1341-1348.
115. Nilgün Altan, Aylin Sepici Dinçel, Cemile Koca. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stress. *Türk Biyokimya Dergisi* 2006: 31 (2); 51-56.
116. Mueller RF, Hornung S, Furlong CE, et al. Plasma paraoxonase polymorphism: A new enzyme assay, population, Ffamily, Biochemical, and Linkage studyies. *Am J Hum Genet* 1983, 35: 393-408.
117. La Du BN, Aviram M, Billeckke MN. On the physiological roles of the paraoxonases. *Chemico-Biological İnteravtions* 1999, 119-120: 379-388.
118. Mackness MI, Durrington PN, Ayub A. Low serum paraoxonase: a risk factor for atherosclerotic disease?. *Chemico-Biological Interactions* 1999, 119-120:389-397.
119. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, et al. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its function. *J Clin invest* 1998, 101: 1881-1590.
120. Aslan M, Horoz M, Nazligul Y, et al. Serum paraoxonase and arylesterase activities for the evaluation of patients with chronic hepatitis. *Int J Clin Pract*,July 2008, 62, 7, 1050–1055.
121. Ferre N, Camps J, Prats E et al. Serum paraoxonase activity: a new additional test for the improved evaluation of chronic liver damage. *Clin Chem* 2002; 48: 261–268.

122. Kilic SS, Aydin S, Kilic N, et al. Serum arylesterase and paraoxonase activity in patients with chronic hepatitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7351–7354.
123. Ferre N, Marsillach J, Camps J et al. Paraonase-1 is associated with oxidative stress, fibrosis and FAS expression in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2006; 45: 51–59.
124. Kumru S, Aydin S, Gursu MF, et al. Changes of serum paraoxonase (an HDL cholesterol-associated lipophilic antioxidant) and arylesterase activities in severe preeclampsia women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*2004 Jun 15; 114(2): 177-181.
125. Hu ML. Measument of protein thiols groups and glutathione in plasma. *Methods in enzymology* 1994, 233380-385: 273-282.
126. Ruth E. Little, Beth C.Gladen. Levels of lipid peroksides in uncomplicated pregnancy: a review of the literature. *Reproductive Toxicology* 13 (1999) 347-352.
127. Hubel CA, Roberts JM, Taylor RN. Lipid peroksidation in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 1025-1034.
128. Uotilaz M, Tuimala R, Aarnio T. Lipid peroksidation product, selenium dependent glutathione peroxidase and vitamin E in normal pregnancy. *European J Obstet Gynecol and Reproductive Biology* 1991; 42: 95-100.
129. Walsh SW, Wang Y, Secretion of lipid peroxides by the human placenta. *Am j obstet Gynecol* 1993; 169: 1462-1466.
130. Walsh SW, Wang Y, Jesse R. Placental production of lipid peroxides, thromboxane and prostocycline in preeclampsia. *Hypertens pregnancy* 1996; 15: 101-111.
131. Boccardo P, Soregaroli M, Aiell S, et al. Systemic and fetal-maternal nitric oxide synthesis in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996; 103: 879-886.
132. Begüm S, Yamasaki M, Mochizuki M. Urinary levels of nitric oxides metabolites in normal pregnancy and preeclampsia. *J Obstet Gynecol Research* 1996; 22: 551-559.

133. Paranen AK, Ekblad U, Uotila P, et al. The effect of Vitamin C and E on placental lipid peroxidation and antioxidant enzymes in perfused placenta. *Acta obstet gynecol* 1998 Apr; 77 (4): 372-376.
134. Garcia-Monzon C, Moreno-Otero R, Pajares JM et al. Expression of a novel activation antigen on intrahepatic CD8+ T lymphocytes in viral chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1990; 98: 1029–1035.
135. Koziel MJ, Dudley D, Wong JT et al. Intrahepatic cytotoxic T lymphocytes specific for hepatitis C virus in persons with chronic hepatitis. *J Immunol* 1992; 149: 3339–3344.
136. Clot P, Tabone M, Arico S, et al. Monitoring oxidative damage in patients with liver cirrhosis and different daily alcohol intake. *Gut* 1994; 35: 1637–1643.
137. Buljevac M, Romic Z, Vucelja B, et al. Serum selenium concentration in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Acta Med Croatica* 1996; 50: 11–14.
138. Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D et al. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolemia and insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1991; 86: 193–196.
139. Abbott CA, Mackness MI, Kumar S, et al. Serum paraoxonase activity, concentration and phenotype distribution in diabetes mellitus and its relationship to serum lipids and lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1812–1818.
140. Paragh G, Seres I, Balogh Z et al. The serum paraoxonase activity in patients with chronic renal failure and hyperlipidemia. *Nephron* 1998; 80: 166–170.
141. Sutherland WH, de Jong SA, Walker RJ. Hypochlorous acid and low serum paraoxonase activity in haemodialysis patients: an in vitro study. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 75–82.
142. Mackness MI, Abbott C, Arrol S, et al. The role of high-density lipoprotein and lipid-soluble antioxidant vitamins in inhibiting low-density lipoprotein oxidation. *Biochem J* 1993; 294: 829–834.

143. Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:1736-60.
144. Pietrangelo A. Metals, oxidative stress, and hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 13-30.
145. Schwarz KB. Oxidative stress during viral infection: a review. *Free Radic Biol Med* 1996; 21: 641-649.
146. Britton RS, Bacon BR. Role of free radicals in liver diseases and hepatic fibrosis. *Hepatology* 1994; 41: 343-348.
147. Bolukbas C, Bolukbas FF, Horoz M, et al. Increased oxidative stress associated with the severity of the liver disease in various forms of hepatitis B virus infection. *BMC Infect Dis* 2005; 5: 95-102.
148. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillere-Bladin C, et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int* 1996; 49: 1304-1313.
149. Prajda N, Weber G. Malignant transformation-linked imbalance: decreased XO activity in hepatomas. *FEBS Lett* 1975; 59: 245-249.
150. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, et al. Analysis of nitrate, nitrite and (ISN) nitrate in biological fluids. *Anal Biochem* 1982; 126: 131-138.
151. Hu ML, Loue S, Cross CE, et al. Antioxidant protection against hypochlorous acid in human plasma. *J Lab Clin Med* 1993; 121: 257-262.
152. Eckerson HW, Romson J, Wyte C, et al. The human serum paraoxonases (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions. *Circulation* 2000; 101: 2510-2517.
153. Sun Y, Oberly LW, Yong Y. A simple Method for Clinical Assay of Superoxide Dismutase. *Clin Chem* 1988; 34(3): 497-500.
154. Takahashi T, Cohen HJ. Selenium-dependent glutathione peroxidase protein and activity: Immunological investigations on cellular and plasma enzymes. *Blood* 1986; 68: 640-645.

155. Logurcio C, Federico A. Oxidative stres in viral and alcoholic hepatitis. *Free Radical Biology & Medicine* 2003; 34: 1-10.
156. Kaçmaz B, Ögüş E, Paşaoğlu H ve ark. Akut ve kronik viral hepatitli hastalarda lipid peroksidasyonu ve oksidasyona direncin incelenmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 2001; 7: 374-378.
157. Kaya S, Sütçü R, Sesli E. Hepatit B virüs ile infekte hastalarda viral yük ile lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzinler arasındaki ilişki. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 2006; 4(2): 77-82.
158. Şentürk H. Serbest radikal hasarının hepato-biliyer sistem hastalıklarındaki rolü. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2004; 5: 1-8.
159. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993; 90(17): 7915-7922.
160. Melhem A, Stern M, Shibolet O. Treatment of chronic hepatitis C virus infection via antioxidant: results of a phase I clinical trial. *J Clin Gastroenterol*. 2005; 39(8): 737-742.
161. Boya P, Belouqui O. Antioxidant status and glutathione metabolism in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic hepatitis C. *Journal Of Hepatology*, 1999; 31: 808-814.
162. Yadav D, Hertan H, Schweitzer P, et al. Serum and liver micronutrient antioxidants and serum oxidative stress in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gasteronterol*. 2002; 97: 2634-2639.
163. Görenek L, Acar A, Aydın A. Oxidative stres and antioxidant defense in patients with chronic hepatitis C patients before and after pegytlated interferon alfa-2b plus ribavirin therapy. *J Translational Med*. 2006; 4: 25-31.
164. Yeşilova Z, Yaman H, Öktenli Ç, et al. Systemic markers of lipid peroxidation and antioxidants in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gasteroentorol* . 2005; 100: 850-855.

165. Ko WK, Guo CH, Yeh MS, et al. Blood micronutrient, oxidative stress, and viral load in patients with chronic hepatitis C. *World Journal Gastroenterology*. 2005; 11(30): 4697-4702.
166. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, et al. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions* 2006; 160: 1-40.
167. Chrobot M, Szczepanik A S, Dreva G. Antioxidant defense in children with chronic viral hepatitis B and C. *Med Sci Monit*. 2000; 6(4): 713-718.
168. Karabulut AB, Sönmez E, Bayındır Y, et al. A comparison of erythrocyte superoxide dismutase and catalase activity in patients with hepatitis C infection. *Turkish Journal Of Medical Sciences*. 2002; 32:313-316.
169. Başkol G, Başkol M, Koçer D. Oxidative stress and antioxidant defenses in serum of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Clinical Biochemistry*. 2007; 40:776-80.
170. Memişoğulları R. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. *Dicle Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 3: 30-39.
171. Czuczejko J, Zochara B, Topczewska E, et al. Selenium, Glutathione And Glutathione Peroxidase In Blood Of Patients With Chronic Liver Diseases. *Acta Biochimica Polonica*. 2003; 50 (4): 1147-1154.
172. Romere FJ, Morell BF, Romero MJ, et al. Lipid peroxidation product and antioxidants in human disease. *Environmental Health Perspective*. 1998; 106: 1229-1232.
173. Cuzzocrea S, Riley DP, Caputi AP, et al. Antioxidant therapy: A new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 135-159.
174. Moro MA, Russel RJ, Celtek S, et al. cGMP mediates the vascular and platelet actions of nitric oxide: confirmation using an inhibitor of the soluble guanylyl cyclase. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 93: 1480-1485.

175. Assem M, El-Sherif, Mohamed A, Abou-Shady, Ashraf M, Al-Bahrawy, et al. Hosny. Nitric oxide levels in chronic liver disease patients with and without oesophageal varices. *Hepatol Int* (2008) 2:341–345.
176. Valko M, Izakovic M, Mazur M, et al. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol Cell Biochem*. 2004; 266: 37–56.
177. Kuwabara Y, Nishino T, Okamoto K, et al. Unique amino acids cluster for switching from the dehydrogenase to oxidase form of xanthine oxidoreductase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100: 8170-8175.
178. Akyol O, Gokbulut I, Koksall N, et al. The activities of purine catabolizing enzymes in plasma and bronchial washing fluid in patients with lung cancer and pneumonia. *Clin Biochem* 2001; 29: 190-193.
179. Irmak MK, Koltuksuz U, Kutlu NO, et al. The effect of caffeic acid phenethyl ester on ischemia-reperfusion injury in comparison with α tocopherol in rat kidneys. *Urol Res* 2001; 29: 190-193.
180. Sogut S, Aydın E, Elyas H, et al. The activities of serum adenosine deaminase and xanthine oxidase enzymes in Behcet's disease. *Clin Chimia Acta* 2002; 325: 133-138.
181. Inkster ME, Cotter MA, Cameron NE. Protection against oxidative stress in diabetic rats by wheat bran feruloyl oligosaccharides. *J Agric Food Chem*. 2007; 55: 3191-3195.
182. Baldus S, Koster R, Chumley P, et al. Oxypurinol improves coronary and peripheral endothelial function in patients with coronary artery disease. *Free Radic Biol Med*. 2005; 39: 1184-1190.
183. Battelli MG, Musiani S, Valgimigli M, et al. Serum xanthine oxidase in human liver disease. *The American Journal of Gastroenterology* 2001; 96: 1194–1199.
184. Witko-Sarsat V, Gausson V, Nguyen AT. AOPP induced activation of human neutrophil and monocyte oxidative metabolism: A potential target for N-acetylcysteine treatment in dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 64: 82-91.

185. Zuwala-Jagiello J, Pazgan-Simon M, Simon K, et al. Elevated advanced oxidation protein products levels in patients with liver cirrhosis. *Acta Biochimica Polonica* 2009; 56 : 1–7.
186. Llurba E, Gratacos E, Cabero L. A comprehensive study of oxidative stress and antioxidant status in preeclampsia and normal pregnancy. *Free Radical Biology & Medicine* 2004; 37(4): 557-570.
187. Himmelfarb J, McMenamin E. Plasma aminothiols oxidation in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61: 705-716.
188. Fujita N, Sugimoto R, Ma N, et al. Comparison of hepatic oxidative DNA damage in patients with chronic hepatitis B and C. *Journal of Viral Hepatitis* 2008; 15: 498–507.
189. Kitada T, Seki S, Iwai S, et al. In situ detection of oxidative DNA damage, 8-hydroxydeoxyguanosine, in chronic human liver disease. *Journal of Hepatology* 2001; 35: 613-618.

EKLER

EK-1

Çalışmaya alınan hasta isim listesi

Dosya No

1-)G.K.	1758473
2-)S.T.	1370424
3-)H.K.	1603271
4-)Ö.Y.	1734992
5-)H.Ş.	1608103
6-)D.Ş.	1725002
7-)H.R.	1616277
8-)M.E.	1741576
9-)A.Ç.	1777437
10-)S.E.	1740027
11-)Ç.D.	1740021
12-)M.Ü.	1787249
13-)E.Y.	1682516
14-)P.Ş.	1753249
15-)G.S.	1794037
16-)H.K.	1801678
17-)Y. Ö.(*)	1428892
18-)R. Y.(*)	1428888
19-)M.O.(*)	1428830
20-)N.Ş.	1804336
21-)K.E.	1792340
22-)S.K.	1792555

23-)H.K.	1787200
24-)Z.E.	1762898
25-)Ş.A.	1671059
26-)M.K.	1792358
27-)T.T.	1796647
28-)A.A.	1718127
29-)N.Ç. (*)	1429865
30-)BÇ. (*)	1429845
31-)N.O. (*)	1429855
32-)D.H. (*)	1427166
33-)B.G. (*)	1427211
34-)N.A.	1797349
35-)H.A.	1786604
36-)D.D.	1766240
37-)E.E.	1762806
38-)S.A.	1265775
39-)D.B.	1583290
40-)G.A.	649519
41-)E.A.	1304290
42-)A.A.	1573987
43-)D.G.	1159357
44-)A.G.	1734895
45-)L.K.	1275440
46-)F.A. (*)	1428797
47-)N.A.	1652792
48-)A.T.	1794929

49-)S.Ş.	1801670
50-)A.S.	1737291
51-)T.A.	1108304
52-)B.Ç.	1744100
53-)T.K.	1607171
54-)M.İ.	1287378
55-)G.İ.	1755779
56-)H.Ö. (*)	1428895
57-)E.K.	1754385
58-)M.A. (*)	1428798
59-)P.K. (*)	1427184
60-)B.Ç. (*)	1428906

(*): Kayseri Doğumevi'ne ait hastalardır.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Araş. Gör Dr. Mustafa AKAR'a ait "Kr. B ve C hepatitli gebelerde oksidatif stresin değerlendirilmesi" adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 05.04.2010

İmza :

Başkan

: Prof. Dr. Murat SUNGUR İmza

Üye

: Prof. Dr. Mehmet YÜCESOY İmza

Üye

: Prof. Dr. Oktay OYMAK İmza

Üye

: Doç. Dr. Sebnem GÜRSOY İmza

Üye

: Doç. Dr. Bülent ESER İmza