

ARAŞTIRMA

İbak Gönen¹,
Fusun Zeynep Akçam²

¹T.C Sağlık Bakanlığı
Tokat Erbaa Devlet Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
Erbaa-Tokat

²Süleyman Demirel
Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji AD.
Isparta

İletişim adresi:

Uz. Dr. İbak Gönen,
Erbaa Devlet Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Kliniği, Tokat
Email: dribak77@hotmail.com
Tel: 0356 7151052 (1016)

Konuralp Tıp Dergisi

e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralpgeneltip@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Nonreplikatif Hbv Taşıyıcılarında, Kronik Hbv İnfeksiyonlu Hastalarda ve Doğal Bağışıklığı Olanlarda Serum Neopterin Düzeylerinin Araştırılması

ÖZET

Amaç: Neopterin, guanozin trifosfattan köken alan bir pyrazino-pirimidin bileşiğidir. Neopterin deriveleri insan monosit, makrofaj ve dentritik hücrelerinde interferon- γ stimülasyonu sonucunda üretilirler. Vücut sıvılarında neopterin düzeylerinin ölçümü, hücresel aracılı immün sistem olarak adlandırılan immün sistemin bir parçasını değerlendirmemizi sağlar. Bu çalışmada hepatit B ile enfekte değişik hasta gruplarında neopterin düzeylerinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Bu çalışmada asemptomatik HBV taşıyıcılarında, kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda ve HBV ye karşı doğal bağışıklığı olanlarda serum neopterin düzeyleri araştırıldı. Çalışmaya 20 nonreplikatif HBV taşıyıcısı (grup 1), 20 kronik HBV enfeksiyonlu hasta, 20 HBV ye karşı doğal bağışıklık kişi (grup 3), ve kontrol grubu olarak 20 sağlıklı kişi (grup 4) alındı.

Bulgular: Serum neopterin düzeyleri ortalaması grup 1' de $7,44 \pm 3,44$ nmol/l, grup 2' de $18,58 \pm 12,19$ nmol/l, grup 3' de $7,51 \pm 10,18$ nmol/l, grup 4' de $5,71 \pm 2,92$ nmol/l olarak bulundu. Grup 1 ile grup 4 ve grup 3 ile grup 4 arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Grup 2 ile diğer tüm gruplar arasında ise istatistiki olarak anlamlı bir fark saptandı ($p < 0,05$).

Sonuç: Sonuç olarak neopterin nonreplikatif HBV taşıyıcılarının ve kronik hepatit B'li hastaların takibinde kullanılacak bir gösterge olabilir. Ancak rutin kullanımı için daha geniş katımlı çalışmalara ihtiyaç olduğuna inanılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Hepatit B, neopterin, immün sistem

Investigation That the Serum Neopterin Levels in Nonreplicative HBV Carriers, the Patients Infected Chronic HBV and Natural Immunized Persons

ABSTRACT

Aim: Neopterin is a pyrazino-pyrimidine compound, which originate, from guanosine triphosphate. Its derivatives are produced by human monocyte, macrophages and dendritic cells upon stimulations with interferon- γ . Measurement of neopterin concentrations in human body fluids allows insight into a specific aspect of immunity, namely, the cell mediated immune response. The aim of this study was to investigate the levels of neopterin in patients infected hepatitis B.

Material and Methods: In this study, we investigated of serum neopterin levels in nonreplicative HBV carriers, patients with chronic HBV infection and naturel immunized persons against to HBV. 20 patients with nonreplicative HBV carriers (group 1), 20 patients with chronic HBV infections (group 2), 20 persons with natural immunized against to HBV (group 3)'and 20 healthy persons (group 4)'had included to study.

Results: Serum neopterin levels were $7,44 \pm 3,44$ nmol/l in group 1, $18,58 \pm 12,19$ nmol/l in group 2, $7,51 \pm 10,18$ nmol/l in group 3, $5,71 \pm 2,92$ nmol/l in group 4. The difference between group 1 and group 4, group 3 and group 4 was not statistically significant ($p > 0,05$). The difference among between group 2 and the other groups was statistically significant ($p < 0,05$).

Conclusion: In, conclusion; neopterin can be used as marker in nonreplicative HBV carriers and patients with chronic HBV infection. But we believe that further studies with large series are needed to using routine.

Key words: Hepatitis B, Neopterin, Immune system

GİRİŞ

Neopterin, insan monosit ve makrofajlarından interferon- γ uyarısı sonucu sentezlenen bir pteridindir. Guanozin triphosphate' tan guanozin triphosphate cyclohidrolaz-1 enzimi aracılığıyla üretilir (1,2). Fizyolojik fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte hücrel aracılı immün sistem aktivasyonunun özgül olmayan biyokimyasal bir belirteci olduğu kabul edilmektedir (3). Günümüze kadar yapılan çok sayıda klinik ve deneysel çalışmada neopterin üretiminin hücrel immün aktivasyonla ilişkisi kanıtlanmış, neopterin düzeyleri ile infeksiyöz ve inflamatuvar hastalıkların şiddeti ve progresyonu arasında güçlü bir bağlantının olduğu gösterilmiştir (4,5).

Dünya çapında 350 milyondan fazla insan hepatit B virüsü (HBV)'ile kronik olarak enfektidir (6). Yapılan çalışmalar göz önüne alındığında ülkemizde yaklaşık dört milyon insanın HBV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (7). İnfeksiyon %5 oranında kronikleşirken bunların bir kısmında karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinom gelişir. Bu nedenle HBV enfeksiyonu önemli ve güncel bir sağlık sorunu olmayı sürdürmektedir. Bununla birlikte hastaların tanı, takip ve tedavileri ile ilgili karmaşalar sürmekte olup yeni tanı ve tedavi metodları ile ilgili araştırmalar devam etmektedir. Gerek akut gerekse kronik hepatit B'li hastalarda karaciğerdeki hasardan konağın immün sistemi sorumlu tutulmaktadır. Bu çalışma hücrel immün sistem aktivasyonunun bir göstergesi olarak kullanılan neopterin düzeylerinin, hepatit B ile enfekte değişik hasta gruplarında, hastalığın aktivasyon ve şiddeti ile ilişkisinin araştırılması amacıyla yapılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine başvuran asemptomatik HBsAg taşıyıcısı ve kronik hepatit B li 20 şer hasta ve doğal bağışık 20 kişi alınmıştır. Kontrol grubu sağlıklı 20 bireyden oluşmaktadır. Araştırma ve kontrol gruplarının ayrıntıları şu şekildedir.

Grup 1: HBV- DNA negatif ve karaciğer enzimleri normal olan, takipleri düzenli olarak yapılan asemptomatik HBsAg taşıyıcısı olan hastalar.

Grup 2: HBsAg ve HBV-DNA pozitif, karaciğer enzimleri yüksek ve histopatolojik olarak kronik hepatit B tanısı alan hastalar.

Grup 3: Hepatit B öyküsü olsun yada olmasın serolojik olarak Anti HBs ve Anti HBc IGG pozitifliği olan bireyler.

Grup 4: Grup 2 ile aynı yaş ve cinsiyette olan kontrol grubu.

Tüm gruplara alınan bireylerde, tanısı konulan ek bir karaciğer hastalığı, malignensi, akut veya kronik bir enfeksiyon hastalığı, koroner arter hastalığı bulunmamaktaydı. Neopterin ölçümleri Süleyman

Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında neopterin ELISA (IBL Immuno Biological Laboratories, Hamburg-Germany)'kiti ile Biotek firmasının ELx808iu cihazında ELISA yöntemiyle çalışıldı. Kitin normal değer aralığı <10 nmol/l idi.

İstatistiksel analiz SPSS programı ile yapıldı. Gruplar arasındaki bağımsız örneklerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, grup içindeki bağımsız örneklerin korelasyonu için pearson korelasyon testi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı değer olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya araştırma grubu olarak 20 HBV taşıyıcısı, 20 kronik hepatit B li hasta, 20 doğal bağışık ve kontrol grubu olarak 20 sağlıklı birey alındı. Tüm grupların serum neopterin düzeyleri ölçüldü. HBV taşıyıcısı ve kronik hepatit B li hastalarda ek olarak serum AST, ALT, GGT, ALP, total bilirubin ve HBV DNA düzeyleri de saptandı.

11 E (erkek)'ve 9 K (kadın)'dan oluşan 1. grubun yaş ortalaması $33,50 \pm 11,45$; 15 E ve 5 K'dan oluşan 2. grubun yaş ortalaması $35,45 \pm 13,20$, 9 E 11 K' dan oluşan 3. grubun yaş ortalaması $29,50 \pm 5,16$, 12 E ve 8 K' dan oluşan 4. grubun yaş ortalaması $35,55 \pm 11,76$ olarak saptandı. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Serum neopterin düzeyleri ise gruplara göre sırasıyla $7,44 \pm 3,44$ nmol/l, $18,58 \pm 12,19$ nmol/l, $7,51 \pm 10,18$ nmol/l, $5,71 \pm 2,92$ nmol/l olarak saptandı (Tablo 1).

Tablo 1 . Serum neopterin düzeylerinin analizi

Grup	Sayı	Ort \pm SD	Min	Maks
1	20	$7,44 \pm 3,44$	2,42	18,38
2	20	$18,58 \pm 12,19$	6,65	52,70
3	20	$7,51 \pm 10,18$	2,87	12,70
4	20	$5,71 \pm 2,92$	2,84	12,76

(Grup 1: Asemptomatik HBsAg taşıyıcıları, Grup 2: Kronik hepatit B li hastalar, Grup 3: Doğal bağışıklar, Grup 4: Kontrol grubu)

Bu sonuçlara göre; neopterin düzeyleri açısından kronik hepatit B li hastalardan oluşan grup ile diğer tüm gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Diğer üç grubun kendi aralarında neopterin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda, serum neopterin düzeyleri biyokimyasal parametreler arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Yine HBV DNA düzeyleri ile da anlamlı bir korelasyon yoktu (Pearson korelasyon testi).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada asemptomatik HBsAg taşıyıcılarında serum neopterin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptanmakla birlikte aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Daito ve

ark. (8)'nin ve Reibnegger ve ark. (9)'nin asemptomatik HBsAg taşıyıcılarının idrar neopterin düzeylerini araştırdıkları çalışmalarda da, benzer sonuçlar bulunmuştur. Yine Kaleli ve ark. (10) da 25 nonreplikative HBV taşıyıcısının serum neopterin düzeylerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı bulmamışlardır. Asemptomatik HBsAg taşıyıcılarındaki normal neopterin düzeylerinin sebebi, bu hasta grubundaki immun sistem aktivasyonunun yetersizliği olabilir. Bu hastalarda, virüs varlığına ve antijen ekspresyonuna rağmen immunotolerasyon nedeniyle hepatosit hasarı olmamakta ve karaciğer enzimleri normal sınırlarda kalmaktadır. Bu hastaların büyük çoğunluğunda karaciğer histolojisi de normaldir. Gerek akut gerekse kronik hepatit B de karaciğer hasarından sorumlu immun mekanizmanın aktive olmaması bu hasta grubunda neopterin düzeylerinin normal sınırlarda kalmasını sağlamaktadır.

Bu çalışmada kronik hepatit B' li hastaların serum neopterin düzeyleri kontrol grubu ve daha önemlisi asemptomatik HBsAg taşıyıcılarına göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu çalışmaya benzer olarak Daito ve ark. (8)'nin çalışmasında kronik hepatit B' li hastaların serum ve idrar neopterin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yine Fukuda ve ark. (11)'nin çalışmasında da kronik hepatit B'li hastalarda idrar neopterin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kalkan ve ark. (12)'nin 89 kronik hepatit B hastasını kapsayan çalışmalarında serum neopterin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yine yakın zamanlı, Gülcan ve ark. (13)'ve Demirtürk ve ark. (14)'nin yapmış oldukları çalışmalarda da serum neopterin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek

bulunmuştur. Kronik hepatit B'li hastalardaki yükselmiş serum neopterin düzeylerinin hücrel aracılı immun sistem aktivasyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir. Kronik hepatit B infeksiyonunun doğal seyrinde, immuno-aktivasyon fazında karaciğerde hepatosit hasarı olmakta ve karaciğer enzimleri de yükselmektedir. Ancak kronik hepatit B'li hastalarda veya asemptomatik HBsAg taşıyıcılarında karaciğer enzim yüksekliği her zaman HBV ile ilişkili olmayabilir. Zira değişik viral infeksiyonların seyrinde ve sıklıkla kullanılan antimikrobik, analjezik ve antiinflamatuvar ilaçların alınmasıyla da karaciğer enzim yükseklikleri görülebilmektedir. Bu nedenle bu tür hastalarda immünaktivasyonun bir göstergesi olan neopterin düzeylerinin takibi yararlı olabilir. Bu çalışmada ek olarak virüsle karşılaşmış olmanın neopterin düzeylerine etkisi araştırıldı ve doğal bağışıklarla kontrol grubu arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Kronik hepatit B' li hastalarda neopterin düzeyleri ile kimyasal ve virolojik parametreler arasında anlamlı bir korelasyon tesbit edilmedi. Wilmer ve ark. (15) ve Kalkan ve ark (12)' nin çalışmalarında da benzer şekilde neopterin düzeyleri ile biyokimyasal ve virolojik parametreler arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Sonuç olarak, serum neopterin düzeylerinin ölçümü kronik hepatit B'li hastalarda hücrel immun aktivasyonun bir göstergesi olarak yükselmektedir. Bu hasta grubunun takibinde tedaviye başlanma zamanının tespitinde serum neopterin düzeyleri yol gösterici olabilir. Asemptomatik HBsAg taşıyıcılarında normal sınırlarda neopterin düzeyleri tespit edildiğinden, bu hasta grubunun takibinde de karaciğer enzimlerinin yanı sıra neopterin düzeylerinden yararlanılabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Vrecko K, Staedler P, Mischak I, Maresch L, Reibnegger G. Periodonditis and concentration of the cellular immune activation neopterin in saliva and urine. *Clinica Chimica Acta* 1997; 268:31-40.
2. Fuchs D, Weiss G, Watcher H. Neopterin, biochemistry and clinical use as a marker cellular immune reactions. *Int Arc All Immunol* 1993;101;1-6.
3. Berdowska A, Zwirska K, Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *J Clin Phar Ther* 2001;26:319-329.
4. Hoffman G, Wirleitner B, Fuchs D. Potential role of immune system activation associated production of neopterin derivatives in humans. *Inflamm Res* 2003;52:313-321.
5. Hausen A, Fuchs D, Reibnegger G. Neopterin in clinical use. *Pteridines* 1989;1:3-10.
6. Lai CL, Ratzu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *The Lancet* 2003;362:2089-2094.
7. Tekeli E, Balık İ (eds). *Viral hepatitler 2003. Viral hepatitle savaşım derneği, Ankara 2002.*
8. Daito K, Suou T, Kawasaki H. Clinical significance serum and urinary neopterin levels in patients with various liver diseases. *Am J Gastroenterol* 1992;87: 471-476.
9. Reibnegger G, Auhuber I, Fuchs D, et al. Urinary neopterin levels in acute viral hepatitis. *Hepatology* 1998;8 :771-774.
10. Kaleli I, Demir M, Cevahir N, Yılmaz M, Demir S. Serum neopterin levels patients with replicative and nonreplicative HBV carriers. *BMC Infect Dis* 2006;6:157.
11. Fukuda A, Mazda T, Gyure WL, et al. A comparative study of urinary xanthopterin and neopterin in liver diseases. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1993;31(3):129-134.

12. Kalkan A, Ozden M, Akbulut H. Serum neopterin levels in patients with chronic hepatitis B. *Jpn J Infect Dis* 2005;58:107-109.
13. Gülcan EM, Tirit I, Anıl A, Adal E, Özbay G. Serum neopterin levels in children with hepatitis-B-related chronic liver disease and its relationship to disease severity. *World J Gastroenterol* 2008;14(44):6840-3.
14. Demirturk N, Demirdal T, Aktepe OC, Aykın N, Orhan S, Cevik F. Serum neopterin levels in patients with HBV infection at various stages. *Hepatogastroenterology* 2007;54(75):903-5.
15. Wilmer A, Nolchen B, Tilg H, Herold M, Pechlaner CH, Judmaier G. Serum neopterin concentrations in chronic liver diseases. *Gut* 1995;37:108-112.