

88587

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
İZMİR

KRONİK HCV İNFEKSİYONUNDA SERUM PROLAKTİN, GROWTH
HORMON VE İNSÜLİN BENZERİ GROWTH FAKTÖR-1 DÜZEYLERİ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
Dr. Servet AKAR

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Nurullah AKKOÇ

Nisan 1999

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Yaptığım işe duyduğum sevginin şekillenmesine sağlayan, yetişmemde emeği olan tüm hocalarıma şükran borçlu olduğumu biliyorum.

Tez danışmanlığımı yapan, tezimin fikir aşamasından şekillendiği şu ana kadar motivasyonumu borçlu olduğum sayın Doç. Dr. Nurullah Akkoç'a, manevi desteğini bir an olsun esirgemeyen sayın Doç. Dr. Fatoş Önen'e, tezimde emeğini yatsıyamayacağım sayın Uzm. Dr. Abdurrahman Çömlekçi'ye, endokrinoloji laboratuvar çalışmalarına katkısı olan sayın Tayfun Erci'ye ve daima iyi bir aile oluşturduğumuzu düşündüğüm ihtisas arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ve ailem; annem, babam, kardeşlerim daima yanımda olun, çünkü varlığınıza, sonsuz sevgi ve sabrınıza daima ihtiyaç duyacağım.

Dr. Servet Akar

İÇİNDEKİLER

1. TÜRKÇE ÖZET	1
2. İNGİLİZCE ÖZET	3
3. GİRİŞ ve AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	7
1.HEPATİT C VİRÜSÜ	7
1. Viroloji	7
2. Genetik heterojenite: Tipler, subtipler, <i>qasispecies</i>	7
1. Genetik heterojenitenin klinik önemi	8
3. Klinik bulgular ve doğal seyir	8
1. Akut hepatit C	8
2. Kronik hepatit C	9
3. Kronik hepatit C enfeksiyonu sonuç ve komplikasyonları	10
4. Viral perzistans ve hasar mekanizmaları	11
4. Hepatit C enfeksiyonu ile birlikte görülebilen otoimmün hastalıklar	12
1. Otoantikor oluşumu	13
2. Kriyoglobulinemi	13
3. Vaskülit	14
4. Antifosfolipid antikor sendromu	14
5. Glomerülonefrit	15
6. SLE	16
7. RA	16
8. PM/DM	16
9. Sjögren sendromu	16
10. Tiroid hastalıkları	17
11. Otoimmün hepatit	18
12. Liken planus	19
13. Diğer	20

2. NÖRO-ENDOKRİN-İMMÜN ETKİLEŞİMLER	20
1. İmmün sistem gelişimi	20
2. İmmün yanıt	21
3. Sitokinler	21
4. Akut faz yanıtı	22
5. Otoimmünite	22
6. Sinir sistemi-immün sistem etkileşimi	22
7. Endokrin-immün sistem etkileşimi	24
8. Ön hipofiz ve immün sistem ilişkisi	25
1. Growth ve laktojenik hormon ailesi nedir?	26
2. Kemik iliği ve timus gelişiminde GLH rolü	28
3. Spesifik immün fonksiyonlar üzerinde GLH rolü	29
1. Hücrel immünite	29
2. Sitokin üretimi	30
3. Hümorale immünite	30
4. İmmün sistem hücrelerinde GLH ekspresyonu	30
5. Otoimmün hastalıklar üzerinde GLH rolü	31
1. SLE	31
2. RA	32
3. Diğer	33
6. Otoimmün hastalıklarda bromokriptin tedavisi	33
5. MATERYAL ve METOD	35
1. HASTA ve KONTROL GRUBU	35
2. YÖNTEMLER	37
6. BULGULAR	40
7. TARTIŞMA	46
8. SONUÇ	52
9. REFERANSLAR	53

1. ÖZET

Kronik HCV infeksiyonunda serum prolaktin, growth hormon ve insülin benzeri growth faktör-1 düzeyleri

Anahtar sözcükler: HCV, otoimmünite, prolaktin, growth hormon, insülin benzeri growth faktör-1

Hepatit C virusu infeksiyonunda kronik hepatit, son dönem karaciğer hastalığı ve hepatosellüler karsinom gelişimi yanında, sıklıkla ekstrahepatik immünolojik anormallikler de gözlenmektedir. Kullanılan kriterlere bağlı olarak; % 70 hastada otoantikor gelişimi, % 20-30 hastada sistemik veya organ spesifik otoimmün hastalık bulguları saptanabilmektedir. Otoimmünite gelişiminde genetik yatkınlık, lokal doku değişiklikleri, enfeksiyonlar, hormonal değişiklikler gibi çok sayıda faktör yer almaktadır. Uzun süredir, growth hormon ve prolaktinin somatik etkinliklerinin yanında immün sistemin gelişiminin ve fonksiyonlarının idamesinde gerekli oldukları bilinmektedir. Growth hormon ve prolaktinin immünstimulan etkileri ile beraber sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, otoimmün tiroidit gibi çok sayıda otoimmün hastalıklar ile ilişkili olabileceğine dair gözlemler bulunmaktadır. Bu çalışmada; hepatit C virusuna bağlı kronik hepatit hastalarında otoimmüniteye ait bulguların varlığı ile serum growth hormon, insülin benzeri growth faktör-1, prolaktin düzeyleri araştırılmıştır.

Çalışmaya klinik, serolojik ve patolojik olarak kronik hepatit C tanısı ile izlenen 38-72 yaşları arasında (ortalama \pm SD; 55 \pm 8.5) 28 hasta, 34-74 yaşları arasında (ortalama \pm SD; 53.8 \pm 10) 21 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Çalışma grubunda 20 kadın, 8 erkek hasta, kontrol grubunda 14 kadın, 7 erkek hasta bulunmakta idi. Hasta ve kontrol gruplarında serum growth hormon, insülin benzeri growth faktör-1, prolaktin düzeyleri bakılmıştır. İnterferon tedavisinin hormon düzeyleri üzerinde etkili olup olmadığının araştırılması amacı ile interferon tedavisi alan ve almayan hepatit C hastalarında serum growth hormon, insülin benzeri growth faktör-1, prolaktin

düzeyleri karşılaştırılmıştır. Aynı zamanda kronik hepatit C grubunda anti-T, anti-M, ANA, ASMA, anti-LKM antikorlarının varlığı araştırılmıştır.

Kronik hepatit C grubu ile kontrol grupları arasında ortalama serum prolaktin değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (11.55ng/mL vs 13.82 ng/mL; p=0.12). Hepatit C hastalarında serum growth hormon ve insülin benzeri growth faktör-1 düzeyleri kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (growth hormon ve insülin benzeri growth faktör-1 değerleri sırasıyla: 2.79mIU/L vs 0.99 mIU/L; p=0.00, 201.32ng/mL vs 168.95 ng/mL; p= 0.00). Kronik C hepatitli hastaların % 9'unda anti-T antikor, % 43'ünde ANA, % 29'unda ASMA pozitifliği saptanmıştır.

Sonuç olarak:

1. Kronik hepatit C'li hastalarımızda literatür ile benzer şekilde anlamlı oranda otoantikor pozitifliği saptanmıştır.
2. Kronik hepatit C'li hastalarımızda prolaktin değerleri kontrollere göre anlamlı farklılık göstermemekle beraber growth hormon ve insülin benzeri growth faktör-1 düzeylerinin anlamlı olarak yüksek bulunması kronik C enfeksiyonu sırasında görülen immünolojik anormalliklerle growth ve laktojenik hormon ailesi arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir.

2. SUMMARY

Serum levels of prolactin, growth hormone and insuline-like growth factor-1 in patients with chronic hepatitis C

Key words: HCV, autoimmunity, prolactin, growth hormone, insuline-like growth factor-1

Apart from chronic hepatitis, end stage liver disease and hepatocellular carcinoma, hepatitis C virus may frequently lead to development of extrahepatic immunologic abnormalities. Depending on the criteria used, as many as 70 percent of HCV- infected patients have autoantibody formation and 20-30 percent have clinical manifestations of systemic or organ-specific autoimmunity. Multiple factors contribute to development of the autoimmunity. These factors include genetic background, local tissue alterations, infections and hormonal alterations. Since long time it is known that beyond their somatic influences, growth hormone and prolactin are required for the development and functions of the immune system. As their immunostimulatory properties, there is some evidence that growth hormone and prolactin abnormalities contribute to the pathogenesis of a number of autoimmune diseases. In this study, we investigated autoimmune manifestations and serum levels of growth hormone, insulin-like growth factor-1 and prolactin in patients with chronic hepatitis C.

A total of 28 (20 female and 8 male) patients with chronic hepatitis C with a mean age of 55 ± 8.5 and 21 (14 female and 7 male) healthy controls with a mean age of 53.8 ± 10 were included in this study. Serum levels of growth hormone, insulin-like growth factor-1 and prolactin were measured in both groups. To determine whether interferon treatment had an influence on the serum levels of growth hormone, insuline-like growth factor-1 and prolactin, patients treated with interferon were compared to patients who did not take any treatment. We also investigated the anti-T, anti-M, ANA, ASMA, anti-LKM autoantibodies in patients with hepatitis C.

Serum levels of prolactin were not different between the two groups (11.55 ng/mL vs 13.82 ng/mL; $p=0.12$). Serum levels of growth hormone and insuline like growth factor-1 were higher than the healthy controls and the differences were statistically significant (levels of growth hormone; 2.79 mIU/L vs 0.99 mIU/L, $p=0.00$ and insulin-like growth factor-1; 201.32 ng/mL vs 168.95 ng/mL, $p=0.00$). We found 9 percent anti-T antibody positivity, 43 percent ANA and 29 percent ASMA seropositivity in patients with hepatitis C.

In conclusion:

1. We detected autoantibody formation in patients with chronic hepatitis C similar to the previous reports.
2. Growth hormone and insuline-like growth factor-1 may contribute to the pathogenesis of autoimmunity associated with hepatitis C infection as serum levels of these hormones were found to be significantly higher than controls.

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Hepatit C virusu (HCV) konusunda 1989 yılından bu yana baş döndürücü hızla artan bilgi birikimi sonucu, günümüzde akut hepatit olgularının % 20'sinden ,kronik hepatit olgularının ise % 70'inden bu virusun sorumlu olduğu anlaşılmıştır (1). Fakat HCV yalnızca karaciğeri değil, diğer pekçok doku ve organı ilgilendiren bir hastalık durumu oluşturmaktadır (2). Kronik hepatit C olgularında karaciğerde oluşan doku hasarında, immünolojik mekanizmaların rolü bilinmektedir. Tedavide kullanılan interferonun (IFN) da antiviral etkinsini belki de immün modülasyon yaparak sağladığı ileri sürülmüştür (3). İlk olgu bildirimlerinden sonra demografik ve kontrollü çalışmalar, otoimmün hastalık HCV infeksiyonu birlikteliğinin tesadüfi olmadığını göstermiştir. HCV infeksiyonunun seyrinde hücresel ve/veya hümoral immün disfonksiyon ile otoantikor üretimi, kriyoglobulinemi, immün kompleks oluşumu, sistemik lupus eritematozus (SLE), tiroidit, glomerülonefrit gibi çeşitli sistemik veya organ spesifik otoimmün bozukluklar görülmektedir (2,3). Diğer RNA virusları gibi replikasyon sırasında sık mutasyona uğrayarak nötralizasyondan kaçabilir. Bu mekanizma %70'lere varan oranlarda kronikleşme eğilimini açıklayabilir (4). Aynı zamanda lenfotropik bir virus olduğu gösterilmiş (5) olan HCV'nin sürekli antijenik uyarıma neden olduğu açıktır. Ancak karmaşık mekanizmalarla korunmaya çalışılan bireyin kendi antijenlerine karşı toleransının kırılarak nasıl önemli oranda hastada otoimmünite gelişimine neden olduğu bilinmemektedir.

Otoimmün hastalıkların büyük oranda kadınlarda görülmesi, cinsiyet hormonlarında fizyolojik veya patolojik koşullarda gelişen değişikliklerin otoimmün hastalıkların seyrinde etkili olması şeklinde yorumlanmış ve immün fonksiyonların endokrin sistemle ilişkisine dikkat çekilmiştir (6). Günümüzde artık organizmada homeostazın endokrin, immün, sinir sistemlerinin karşılıklı etkileşimleri ile sağlandığı bilinmekte ve neuroendokrinoimmünoloji giderek artan oranda ilgi çeken bir çalışma sahası haline gelmektedir.

Growth hormon (GH) ve prolaktin (PRL) farklı yapılarına rağmen, benzer fonksiyonlar göstermeleri nedeni ile artık plasental laktojen hormon (PLH) ile beraber growth ve laktojenik hormon (GLH) ailesi kavramı içerisinde incelenmektedir (7). Bu hormonların, immün sistem fonksiyonları üzerinde antenatal dönemden itibaren belirleyici rol aldıkları in vivo ve in vitro çalışmalar ile gösterilmiştir. Fizyolojik

immün reaksiyonlar yanında, otoimmün hastalıklar ile bu hastalıkların hayvan modellerinde gözlenen değişikliklerden en azından bir bölümünde GH ve PRL belirleyici olabileceğine dair ipuçları elde edilmiştir (7,8).

Bu çalışmada HCV'ye bağlı kronik hepatit tanısı ile izlenen hastalarda otoimmüniteye ait bulguların varlığı ile serum PRL, GH ve GH'nin çeşitli somatik/immün etkilerine aracılık ettiği bilinen insülin benzeri growth faktör-1 (IGF-1) düzeyleri araştırılmıştır.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. HCV

HCV viral hepatit olgularının büyük çoğunluğundan sorumlu olduğu bilinen 6 hepatit virusundan (A,B,D,E ve G) birisidir. 1964 yılında hepatit B virusu (HBV), 1973 yılında hepatit A virusu (HAV) için tanısal testlerin geliştirilmesi ve ardından transfüzyon sonucu kazanılan non-B hepatit olgularının hiçbirisinde HAV'nun etken olarak saptanamamasının ardından, bu tip olgular non-A-non-B hepatiti (NANBH) olarak tanımlanmışlardır (9). Bu dönemde NANBH, transfüzyon ile ilişkili hepatit olgularının 2/3'ünden sorumlu tutulmuştur. 1989 yılında Choo ve arkadaşları tarafından NANBH olgularından sorumlu tutulan ajan ilk kez klonlanmış, başlıca karakteristikleri gösterilmiş ve aynı zamanda tanısal testleri geliştirilerek bu ajan HCV olarak yeniden isimlendirilmiştir (10).

4.1.1. Viroloji

HCV'nin biyolojik ve moleküler karakteristikleri en çok Flaviviridae ailesinden viruslarla homoloji göstermektedir. Günümüzde pestiviruslar, flaviviruslar ve HCV; Flaviviridae ailesinde ayrı cinsler olarak sınıflandırılmakta ve sırasıyla Pestivirus, Flavivirus ve Hepacivirus olarak isimlendirilmektedir (11).

HCV yaklaşık 50 nm çapında, sferik kılıflı bir virustur. Viral genom tek zincirli lineer RNA'dan oluşmaktadır (12). Genom yaklaşık 3000 aminoasitten oluşan büyük bir poliprotein prekürsörü kodlamaktadır. Bu prekürsör kotranslasyonel veya posttranslasyonel olarak değişik proteinlere ayrıştırılmaktadır. Viral genomun 5' kodlayıcı olmayan (5' NC) bölgesinden itibaren bu proteinler sırayla bir kapsid proteini, en az 2 zarf proteini (E1 ve E2), küçük ve fonksiyonu henüz bilinmeyen P7 proteini ve 6 yapısal olmayan proteinden oluşmaktadır (11,13,14).

4.1.2. Genetik Heterojenite: Tipler, subtipler, *quasispecies*

HCV genomunun muhtemelen en önemli karakteristik özelliği genetik heterojenitesidir. Ancak bu özellik genomun tümü için geçerli olmayıp en fazla korunan bölgeleri 5' ve daha az oranda 3' NC bölgeleridir. En heterojen olanlar ise, genomun zarf proteinlerini kodlayan bölgeleridir. En heterojen bölge E2 geni olup bu bölgeye birinci *hypervariable* bölge (HVR1) ismi verilmektedir. Bu bölge aynı zamanda HCV'nin majör nötralizan bölgesidir. Bu nedenle bu bölgede

heterojenitenin primer nedeninin konakçı immün sisteminin selektif baskısı olduğu ileri sürülmektedir. Birkaç suşta aynı gen içinde ikinci bir HVR tespit edilmiş, olup bu bölgeye HVR2 ismi verilmiştir. Bu genetik heterojenite göz önüne alınarak HCV suşları 6 majör tipe (genotip) ve 80'in üzerinde subtipe ayrılmaktadır (1,11,15-24). Majör genotiplerin coğrafi dağılımları farklılık göstermektedir. Tip1-3 yaygın olarak rastlanılan tipler, tip4 Pan-Afrika (özellikle Zaire ve Mısır), tip5 primer olarak Güney Afrika'da rastlanılan , tip6 ve variantları özellikle Asya'da rastlanılan tiplerdir (11).

4.1.2.1. Genetik heterojenitenin klinik önemi

Diğer RNA viruslarında olduğu gibi HCV'de de viral replikasyon sırasında çok sık olarak mutasyonlar oluşmakta ve sonuçta genomik olarak birbirleriyle yakın ilişkili, ancak heterojen bir popülasyon ortaya çıkmaktadır ki bu popülasyon "*quasispecies*" olarak isimlendirilmektedir. Çoğu kez bu mutasyonların konakçı immün sisteminin esas hedefi olan zarf proteinlerinde meydana gelmesi ve oluşan variantların mevcut antikor yanıtından etkilenmemeleri, virusun nötralizasyondan kaçışına yol açar. Bu da virusun perzistansına ve dolayısıyla yüksek oranda kronik enfeksiyona neden olur (4,11). Agammaglobulinemili hastalarda, genetik heterojenitenin daha az görülmesi ve özellikle IFN tedavisi alan kronik HCV'li hastalarda genetik heterojenitenin daha sık rastlanması bu hipotezi desteklemektedir (16,25).

4.1.3. Klinik bulgular ve doğal seyir

HCV hem akut, hem de kronik hepatitin önemli nedenlerinden birisidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), akut hepatit olgularının yaklaşık % 20'sinden, kronik hepatit olgularının % 70'inden ve son dönem karaciğer hastalığı olgularının % 30'undan HCV sorumlu tutulmaktadır (1). (Şekil.1)

4.1.3.1. Akut hepatit C

Transfüzyon veya iğne kazaları sonrası geliştiği bildirilen akut hepatit C olgularında ortalama enkübasyon periyodu 6-7 hafta (2-26 hafta) olarak bildirilmiştir (4,26,27,28). Çocuklarda ve erişkinlerde akut hepatit C, tipik olarak asemptomatik veya hafif klinik hastalık tablosu oluşturur. Prospektif çalışmalarda erişkinlerde akut hepatit C infeksiyonunun % 40 hastada semptomatik seyrettiği ve yaklaşık % 15-30 hastada sarılık geliştiği bildirilmiştir (29,30,31). Sağlık kuruluşlarına başvuran akut hepatit C olgularında klinik seyir, diğer akut viral hepatitlerden farksız olup, sebebin

ortaya konulması için serolojik araştırmalar gereklidir (4,31). Akut infeksiyonda bulaşmayı takiben ortalama 1-2 hafta içerisinde serumda HCV RNA saptanabilir düzeylere (10^6 - 10^8 kopya/mL) ulaşır. Birkaç hafta sonrasında serum alaninaminotransferaz (ALT) düzeyleri yükselmeye başlar ve bunu klinik semptomların gelişmesi izler. Akut hepatit C olgularında seyir değişken olmakla beraber, en karakteristik bulgu dalgalanma gösteren serum ALT düzeylerindeki artıştır. Hastaların % 80'inde, 10 katın üzerinde olacak şekilde zirve düzeyleri görülmektedir. Semptomatik hastalarda, hastalık genellikle 2-12 hafta kadar devam eder. Akut, kendini sınırlayan hastalıkta, semptomların başlangıcından itibaren birkaç hafta içerisinde HCV RNA düzeyleri saptanamaz hale gelir ve serum ALT düzeyleri normale döner. Fulminant hepatit bildirilmiş olmakla beraber oldukça nadirdir (4,32-34).

4.1.3.2. Kronik hepatit C

Akut, kendini sınırlayan hastalık ne yazık ki akut hepatit C infeksiyonunun en sık rastlanılan formu değildir. Geleneksel olarak serum ALT düzeylerinin en az 6 ay süre ile anormal kaldığı durumlarda kronik hepatit gelişiminden bahsedilmektedir. Akut HCV infeksiyonu geçiren hastaların % 85'inden fazlasında perzistan HCV infeksiyonu gelişmektedir (4,32,35-37). Tüm HCV ile infekte bireyler ele alındığında, % 60-70'inde kronik hepatit gelişmektedir. Perzistan infeksiyon veya kronik karaciğer hastalığı gelişmesini tahmin ettirecek klinik veya epidemiyolojik bulgu bilinmemektedir (4).

Kronik hepatit C infeksiyonu prezentasyon şekli konakçı immün sistemi, bulaşma yolu ve infeksiyonun süresine bağlı olarak değişmekle beraber, en tipik prezentasyon rutin incelemeler esnasında ALT düzeylerinin yüksek bulunması veya kan bağışı esnasında anti-HCV antikorları saptanması şeklindeydir. Bu hastaların çoğu asemptomatiktir ve karaciğer sentetik fonksiyonları oldukça iyi korunmuştur. Bu hastalarda, özellikle alkol kullanım öyküsünün olmayışı, kronik hepatit C infeksiyonu lehine gcl bir delildir. Kronik hepatit C infeksiyonlu hastaların varis kanaması, asit, ensefalopati veya koagülopati ile komplike olmuş ilerlemiş karaciğer hastalığı şeklinde prezente olmaları da seyrek değildir (1). Semptomatik hastaların hemen tamamında belirtiler; yorgunluk, iştahsızlık, bulantı, sağ st kadran karın ağrısı, idrar renginin koyulaşması, kaşıntı gibi nonspesifik olup çoğu kez hafif, intermittent

karakterlidir ve çoğunlukla ilerlemiş karaciğer hastalığı ile beraberdir. Hastaların büyük kesiminde, serum ALT düzeyleri normalin 1.5-10 misli arasında olacak şekilde yüksek seyreder. Ancak intermittent olarak normal bulunabilir (32).

Kronik hepatit C infeksiyonu olan hastaların yaklaşık 1/3'ünde serum ALT düzeyleri perzistan olarak normaldir (38,39). Bu hastaların yaklaşık %13'ü dışında hemen tamamında çoğu kez hafif olmakla beraber, histolojik olarak kronik karaciğer hastalığı bulguları saptanmış olduğundan, sağlıklı HCV taşıyıcılığı deyiminin kullanılmasından kaçınılması önerilmektedir (39,40).

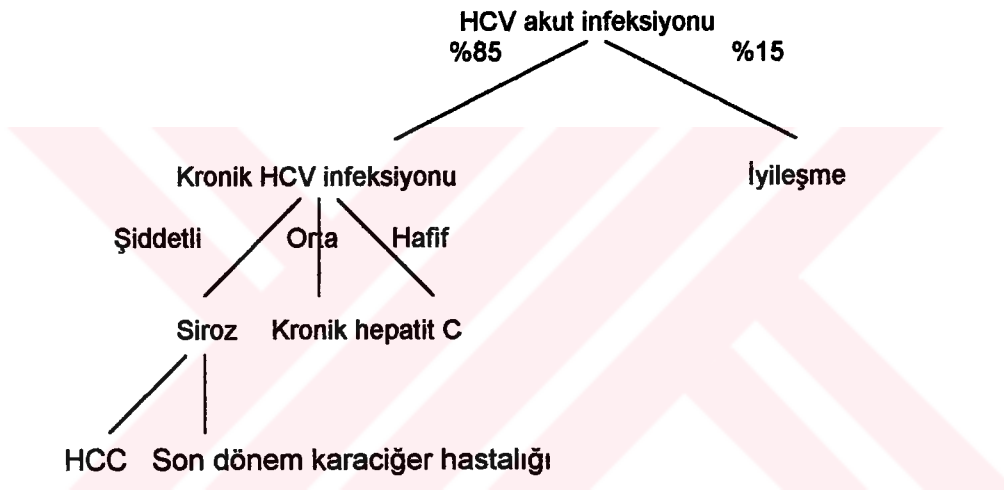
4.1.3.3. Kronik hepatit C infeksiyonu sonuçları ve komplikasyonları

HCV infeksiyonunda, kronik karaciğer hastalığının seyri genellikle sinsi olup, hastalığın ilk 2 dekadı boyunca hastaların büyük kesiminde belirti veya bulgu olmaksızın progresyon hızı yavaştır (4). Kronik hepatit C infeksiyonunun majör ciddi komplikasyonu siroz gelişimidir. Hastaların 10-20 yıllık sürelerle takip edildiği çalışmalarda % 20-30 hastada siroz geliştiği saptanmıştır (32,41-45). Ancak, diğer hastalarda daha uzun süreli takipte siroz gelişip gelişmeyeceği açık değildir. Japonya'dan ve ABD'den bildirilen çalışmalarda klinik anlamlı hepatit gelişimi için ortalama süre sırasıyla 10 ve 13.7 yıl, siroz gelişimi için 21.2 ve 20.6 yıl, hepatosellüler karsinom (HCC) gelişimi için ise 29 ve 28.3 yıl olarak bildirilmiştir (46,47). Seeff ve arkadaşlarıncı, 568 posttransfüzyon hepatitli hastaların 18 yılı aşan izlemleri neticesinde, yaş uyumlu kontrollere göre tüm mortalite hızlarında farklılık görülmemekle beraber, karaciğer ilişkili mortalite hızında küçük fakat istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır (48). Ancak, daha sonra ABD ve Japonya' da sürdürülen diğer çalışmalarda anlamlı morbidite ve mortalite varlığı bildirilmiştir (42,47,49).

Kronik hepatit C infeksiyonunun siroz veya HCC'ye progresyonu ile en güçlü ilişki alkol kullanan hastalarda bulunmuştur (4,50,51). Alkolik hastalarda, genel popülasyon ile kıyaslandığında anti-HCV prevalansı yedi kat fazladır (%10 vs %1.4). Alkolik karaciğer hastalığı olanlarda ise HCV prevalansı %30 bulunmuştur (52,53,54,55,56). On g/gün üzerinde alkol tüketiminin daha yüksek viral yük ve hepatik inflamatuvar aktivitede artış ile beraber olduğu gösterilmiştir. Alkol kullanımının viral replikasyonu artırdığı, infekte hepatositlerde, alkol ve HCV etkileşimi neticesinde antiviral immün yanıtın baskılandığı, hepatik demir

konsantrasyonunu arttırdığı şeklinde bulgular elde edilmiştir (57). Kronik hepatit C enfeksiyonlu alkolik hastalarda nonalkolik olanlara göre, daha hızlı siroz ve HCC gelişimi bildirilmiştir. Alkolik sirozlu HCV pozitif hastalarda negatif olanlara göre, HCC riski 8.3 kat artmış olarak saptanmıştır. Bu nedendir ki, alkolün HCV replikasyonunun yanısıra, onkojenitesini de etkilediği ileri sürülmektedir (51). Alkol kullanımı IFN tedavisine olan kalıcı yanıtın da azalmasına yol açar (58,59).

Kronik hepatit C enfeksiyonuna HBV eklenmesi, düşük HBV replikasyonuna rağmen, daha şiddetli hastalık ve artmış HCC riski ile beraberdir (4,50,60,61). Bir çalışmada, HCC gelişen hastalarda HCV ve HBV ile dual enfeksiyonun daha sık olduğu bildirilmiştir (62).



Şekil.1:Hepatit C hastalık spektrumu

4.1.3.4. Viral perzistans ve hasar mekanizmaları

HBV enfeksiyonunun, aksine HCV perzistansının viral genomun konakçı genomuna integrasyonu ile olmadığı bilinmektedir (1). Virüsün *quasispecies* natürü ve replikasyon esnasında özellikle HVR1'de hızla mutasyon gelişerek nötralizan antikor yanıtından kaçması perzistan enfeksiyon gelişiminde anahtar rol oynuyor olabilir (1,32,63). Nötralizan antivirion antikorlar gelişse bile, bunlar izolata spesifiktir. Sonuç olarak kişi aynı veya farklı HCV suşları ile reinfekte edilebilir (64,65). Bir veya daha fazla viral epitopa yönelik sitotoksik T lenfosit yanıtı gösterilmiş olmakla beraber, virusun sellüler immün yanıtı kaçıyor olması, benzer şekilde mutasyon sıklığı ile açıklanmaya çalışılmıştır (66).

HCV için henüz uygun kültür sistemlerinin yokluğu nedeni ile direkt sitopatik etkinin karaciğer hasarındaki rolü aydınlatılamamıştır (1). Kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalarda, hepatik enflamasyon ve hasar oluşumunda immünolojik mekanizmaların temel rol oynadığını destekleyen bulgular aşağıda özetlenmiştir:

1. Kronik enfeksiyonlu hastaların karaciğerlerinde otolog hepatositlere zarar verme yeteneğinde HCV'ye duyarlı CD8⁺ lenfositler gösterilmiş olması,
2. Kemik iliği veya solid organ transplantasyonu veya hematolojik malinite nedeni ile sitotoksik tedavi verilen kronik hepatit C'li hastalarda, tedavi süresince HCV RNA düzeylerindeki artışa rağmen, histolojik olarak hafif enflamasyon ve serum ALT düzeylerinde azalma bildirilmiş olması (67,68),
3. Belli başlı sitotoksik viral enfeksiyonlar olan poliyomyelit ve HEV enfeksiyonlarının aksine, özellikle fizyolojik olarak hücrel immünitenin en fazla baskılandığı üçüncü trimesterde ALT düzeylerinin normale geliyor olması (67,69),
4. Histolojik incelemede lenfoid folliküllerin varlığı,
5. Kriyoglobulinlerin sıkça bulunması,
6. Dolaşan immün komplekslerin ve otoantikörlerin varlığı.

Aynı zamanda hepatik demir konsantrasyonundaki artışın karaciğer hasarında ve tedaviye yanıtta rol oynadığı ileri sürülmektedir (70).

4.1.4. Hepatit C enfeksiyonu ile birlikte görülebilen otoimmün hastalıklar

Mikst kriyoglobulineminin, hepatit C ile birlikteliğine dair ilk gözlemleri takiben (71) bildirilen klinik ve epidemiyolojik veriler, HCV'nin çok sayıda otoimmün hastalıkla beraber görülebileceğini düşündürmektedir (3,72). Otoimmün hastalık ve HCV birlikteliği sporadik olabilir. Otoimmün hastalıklarda HCV sıklığının artmış olduğu bile ileri sürülebilir. Ancak kontrollü çalışmalarda, otoimmün hastalıkların akut veya kronik HCV enfeksiyonunu takiben veya konkoman gelişiminin gösterilmesi predispoze bireylerde HCV'nin otoimmünitenin patogeneğinde rol oynayabileceğini düşündürür. Özellikle, hümoral immün disfonksiyon sonucu kriyoglobulin, otoantikör, immün kompleks oluşumu ve depolanması ile vaskülit, glomerülonefrit (GN) gelişebilir. Kombine hümoral ve hücrel immün disfonksiyon ile tiroidit, SLE, romatoid artrit (RA) gibi hastalıklar; predominant hücrel immün disfonksiyon ile ise polimiyozit (PM), dermatomyozit (DM), siyaloadenit, otoimmün hepatit (OH) gibi hastalıklar, hatta low-grade lenfoproliferatif maliniteler ortaya çıkabilir (3).

Değişik bildirimlerde, kullanılan kriterlere bağlı olarak, hepatit C'li hastalarda % 70'e varan oranda otoantikör ve %20-30 hastada otoimmün hastalık klinik bulgularının varlığı bildirilmiştir (Tablo 1). Bu gözlemlerin ışığında, HCV'nin otoimmün hastalıkların sık bir nedeni olduğu söylenemese bile bahsedilen hasta grubunda anlamlı sayıda otoimmün hastalığın görülüyor olması, bu hastalıkla otoimmünite arasında bir ilişki olduğuna işaret etmektedir (3).

4.1.4.1. Otoantikör oluşumu

Hepatit C' li hastalarda gösterilen otoantikörler aşağıda özetlenmiştir:

Romatoid faktör (RF)

Kriyoglobulinler

Antinükleer antikörler (ANA)

Antikardiolipin antikörleri (ACA)

Antitiroid antikörleri

Antinötrofil sitoplazmik antikörleri (ANCA) (73)

Anti-düz kas antikörleri (ASMA)

Anti-liver-kidney-mikrozomal antikörleri (anti-LKM)

Kronik hepatit C'li hastalarda % 14-30 düşük titrede ANA, % 60-66 ASMA, % 60-76 RF pozitifliği bildirilmiştir (74,75). Trombotik hastalığı ve ACA pozitifliği olan hastaların %17'sinde HCV enfeksiyonu belirleyicileri olmasının yanında (76), HCV'li hastaların %22'sinde ACA varlığı gösterilmiştir (77). Bir çalışmada, IFN tedavisi öncesi ötiroid kronik HCV'li hastaların % 42'sinde antiroid antikörlerinin varlığı bildirilmişse de bazı serilerde sıklık % 0-4 (2) civarında bulunmuştur.

4.1.4.2. Kriyoglobulinemi

Kriyoglobuliemi, ilk Meltzer ve arkadaşlarınca purpura, güçsüzlük, artralji ve bazı hastalarda glomerüler hastalıkla karakterize bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Sıklıkla görülen kutanöz lezyonlar çoğu kez palpabl purpura, ürtiker, ülserler ve Raynaud fenomeni olarak ortaya çıkarken, beraberinde artralji, periferik nöropati, hepatosplenomegali, lenfadenopati ve glomerülonefrit görülebilir (3,78-80). Kriyoglobulinler, soğukta reverzibl olarak presipite olan anti-immünglobulin immünglobulinlerdir. İmmünglobulinlerin klonal kompozisyonlarına göre, kriyoglobulinemi başlıca 3 kategoriye ayrılır. Tip II ve III kriyoglobulinemi, altta yatan bir neden gösterilemediğinde esansiyel olarak isimlendirilirken, aynı zamanda

otoimmün hastalıklar, kronik karaciğer hastalıkları, EBV gibi viral infeksiyonlarla beraberce de bulunabilmektedir (3,78,80). Mikst kriyoglobulinemi, genotipden bağımsız olarak HCV ile en güçlü bağlantı kurulan bir otoimmün hastalıktır (81-83). İlk kez bazı mikst kriyoglobulinemili hastalarda HBV infeksiyonunun gösterilmesini takiben yapılan araştırmalarda Tip I dışında tüm (esansiyel ve mikst) kriyoglobulinemili hastaların kanlarının yaklaşık % 85'inde ve kriyopresipitatlarının ise % 90'ında HCV RNA gösterilmiştir (84). Agnello kriyopresipitatlar içinde HCV RNA'nın seruma göre 10-1000 kat daha yüksek konsantrasyonlarda olduğunu bildirmiştir (85). Ayrıca HCV'li hastaların % 40-54'ünde kriyoglobulin varlığı (84,86) gösterilmiş ve bu hastaların yaklaşık % 21'i semptomatik bulunmuştur. HCV'ye karşı kriyoglobulinemik immün yanıt aynı zamanda görülen ürtiker, livedo retikularis, RF(+) lökositoklastik vaskülit gibi kutanöz lezyonlar başta glomerülonefrit ve mononöritis multipleks gibi belirtilerden de sorumlu tutulmaktadır (3). Nitekim HCV antijenleri bir grup hastada cilt ve böbrek biyopsi materyallerinde gösterilmiştir (87,88). HCV RNA'sının periferik kan mononükleer hücrelerinin yanında, kemik iliğindeki mononükleer hücreler ve megakaryositlerde gösterilmiş olması nedeni ile HCV lenfotropik bir virus olarak kabul edilebilir. Bu özelliği nedeniyle direkt veya sürekli replikasyonla indirekt olarak antijenik stimülasyon ile lenfoid hiperplaziye ve B lenfosit proliferasyonu sonucunda kriyoglobulin üretimine neden olduğu ileri sürülmektedir (2,5,79,80). Bu gözlemler ışığında kriyoglobulineminin kronik C hepatitinin basit bir ekstrahepatik bulgusu olmaktan çok, primer veya sekonder lenfoproliferatif bir hastalık olarak görülmesi gerektiği ileri sürülebilir (2,89).

4.1.4.3. Vaskülit

HCV ile vaskülit arasında ilişki olabileceğine dair çok sayıda vaka bildirimleri bulunmakta olup, çoğu kriyoglobulinemiye sekonder lökositoklastik vaskülit şeklindedir. Vaskülitli hastaların bir bölümünde, cilt biyopsilerinde HCV RNA gösterilmiş olmakla beraber, gerçek insidensi ve etyolojisi açık değildir (3).

4.1.4.4. Antifosfolipid antikor sendromu

Kronik hepatit C'li hastaların %22'sinde ACA varlığı gösterilmiştir (77). ACA'lar, trombositopenili, portal hipertansiyonlu ve trombotik komplikasyonları olanlarda daha sık bulunmuştur (3). Aynı zamanda, trombotik hastalığı ve ACA'ları

pozitif olan hastaların % 17'sinde karaciğer hastalığı bulguları olmamasına rağmen, HCV belirleyicileri gösterilmiştir (77).

4.1.4.5. Glomerülonefrit

Glomerüler immün depozitlerde viral antijenlerin varlığı ile HBV enfeksiyonunun membranöz veya membranoproliferatif glomerulonefrite neden olduğunun gösterilmesini takiben, önce Johnson ve daha sonra diğer araştırmacılar bu tip immünolojik renal hastalıklarda HCV enfeksiyonunun da rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir. HCV ile ilişkili olduğu bildirilen renal lezyonlar membranoproliferatif, membranöz, akut proliferatif glomerüler hastalıklar olup, kriyoglobulinemi ile beraberdir (3). İlk olarak Johnson 1993'de çoğu böbrek yetmezliği olan ve nefroloji birimine proteinüri nedeni ile başvuran 8 hepatit C'li hasta bildirmiştir (90). Bu hastaların renal biyopsi materyalleri tip I membranoproliferatif glomerülonefrit ile uyumlu olup; 5 hastada HCV RNA ve anti-HCV içeren kriyoglobulinlerin varlığı gösterilmiştir. Yine Johnson 1994'de renal bulgularla başvuran 34 hepatit C'li hasta bildirmiştir (91). Yüzde 60'ı erkek olan ve % 71'inde nefrotik düzeyde proteinüri bulunan bu çalışmada, hastaların 28'inde tip I, üçünde tip III ve geri kalan üçünde endokapillerproliferatif glomerülonefrit gösterilmiştir. Hastaların 2/3'ünde karaciğer enzimleri yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada, tip I MPGN vakalarında böbrek biyopsilerinde viral RNA gösterilememiş olmasına rağmen, Yamabe tip I MPGN hastalarında, Horikoshi diffüz proliferatif glomerülonefritli hastaların böbrek biyopsilerinde viral antijenleri gösterebilmişlerdir (87,92).

Renal lezyonların patogenezinde ileri sürülen 3 hipotez mevcuttur. Johnson ve Gonzalo, renal lezyonların viral antijenler ve spesifik antikorların oluşturduğu immün komplekslerin depolanmasına sekonder olduğunu ileri sürmüşlerdir (90,91). Agnello HCV'nin lenfotropik bir virus olduğunu ve böylece klonal/oligoklonal B lenfosit proliferasyonunu indükleyerek soğukta presipite olan IgM-IgG komplekslerinin renal lezyonlara yol açtığını ileri sürmüştür (93). D'Amico ise, B lenfositleri infekte eden HCV'nin fibronektin, mezanşiyal matriks ve diğer glomerüler yapılara karşı tip II kriyoglobulin yapısında IgM_k monoklonal antikor oluşumu ile renal lezyonların geliştiğini ileri sürmüş ve farelere bu antikorların verilmesi ile renal lezyon oluştuğunu göstermiştir (94).

4.1.4.6. SLE

Kronik hepatit C'li hastalarda % 14-30 oranında ANA pozitif olmasına rağmen, ANA pozitif olan hastalarda HCV sıklığı bilinmemektedir. Bir çalışmada ANA, anti-SSA/anti-SSB pozitif hastaların hiçbirisinde HCV varlığı gösterilememiştir (95). Marchesoni 71 SLE'li hastada % 6 (4 hasta) HCV seropozitifliği bildirmiş ve bu sıklığın, buldukları coğrafi alanda genel popülasyondaki sıklıktan farklı olmadığını belirtmiştir (96). Literatürde HBV ve HCV enfeksiyonlu bir SLE'li hasta ve inaktif SLE'li bir hastada HCV enfeksiyonu için uygulanan IFN tedavisi sırasında ciddi trombositopeni gelişimi bildirilmiştir. Yine malar raş, artrit, MPGN, hafif hepatit ve ANA pozitifliği gibi klasik SLE bulguları ile eş zamanlı HCV enfeksiyonu ile başvuran ve kortikosteroid ve siklofosfamid ile tedavi edilen bir hasta bildirilmiştir (97). Bu bulgular ışığında hepatit C enfeksiyonunun otoantikor üretimi, immün kompleks depolanması, hipokomplementemi, cilt lezyonları ve GN ile SLE'ü taklit edebileceği, klasik SLE bulgularına ilaveten hepatit ile prezente olan, daha önce hepatit öyküsü, parenteral bulaş için risk faktörleri olan hastalarda HCV araştırılması önerilebilir (3).

4.1.4.7. RA

Hepatit C'li hastalarda poliartralji ve poliartrit bildirilmiş ve sinovyal sıvıda HCV RNA gösterilmiştir (98). Poliartralji ve miyalji, akut veya kronik hepatit C'li hastalarda görülebilir. Poliartrit, kronik hepatit C'li hastalarda bulunabilir. HCV ile birlikte olan poliartrit eroziv veya noneroziv olabilir (99,100). Hepatit C enfeksiyonunu takiben klasik RA ve erişkin başlangıçlı Still hastalığı gelişimi bildirilmiştir (101,102). Hepatit C'li hastalarda yüksek sıklıkta RF pozitifliği olması nedeni ile özellikle serum ALT değerleri normal olanlarda poliartrit geliştiğinde RA'den ayrımı güç olabilir (3).

4.1.4.8. PM/DM

Nishikai, HCV enfeksiyonunu takiben gelişen bir DM olgusu bildirmiştir. Aynı çalışmada PM ve DM'li hastalarda HCV sıklığını % 10 olarak genel popülasyona göre biraz artmış bulmakla beraber, bu artışın anlamlı olmadığını bildirmiştir (103).

4.1.4.9. Sjögren sendromu

HCV enfeksiyonu ile mikst kriyoglobulinemi arasındaki güçlü ilişkinin görülmesinden sonra, idyopatik Sjögren sendromlu hastalarda % 15'e varan oranda yüksek sıklıkta mikst kriyoglobulinemi görülmesi göz önüne alınarak HCV enfeksiyonu ile Sjögren sendromu arasında ilişki olabileceği ileri sürülmüştür

(87,104). Bazı araştışıcılar tarafından Sjögren sendromlu hastalarda %10-20 gibi HCV sıklığı bildirilmiş olmasına rağmen, bu bulgu diğer bazı araştışıcılar tarafından desteklenmemiştir (95,105,106). Sikka sendromu ve anti-SSA/anti-SSB pozitifliği ile saptanan primer Sjögren sendromlu hastalarda, HCV'nin ancak sporadik olduğu kabul edilmektedir (95,105). Ancak kronik hepatit C'li hastalarda sikka sendromu nadir görölmekle beraber, sıklıkla siyaladenit varlığı bildirilmiştir (107). Pawlotsky 49 hastanın yaklaşık yarısında lenfositik kapillaritis şeklinde histolojik bulgulara rağmen, ancak 7 hastada lenfositik siyaladenit bildirmiştir. Hastaların çoğunluğunda dukt duvarları intakt olup, infiltrasyon periduktal olmaktan çok perikapillerdir. Lenfositik siyaladenite ilaveten hastaların % 25'inde orta derecede kseroftalmi bulguları bildirilmiştir (86). Sjögren sendromu olan HCV'li hastalarda nörolojik tutulum ve palpabl purpura daha sık bildirilmiştir (108). Anti-SSA/anti-SSB genellikle negatiftir (105). Sjögren sendromlu hastalarda B hücreli malinite insidensinin yüksek olmasına benzer şekilde, kronik hepatit C'li hastalarda monoklonal gammapati ve low-grade non-Hodgkin lenfoma gibi lenfoproliferatif hastalıkların arttığına dair iddialar bulunmaktadır (89). Pozzato HCV ve kriyoglobulinemili hastaların % 39'unda kemik iliğinde low-grade non-Hodgkin lenfoma varlığını bildirmiştir. DeVita parotis gland lenfomasında HCV RNA göstermiştir (10,110). HCV infeksiyonu ile malinite ilişkisi net olmamakla beraber, etyolojide kronik immün stimulasyonun rol oynadığı düşünölebilir (3).

4.1.4.10. Tiroid hastalıkları

Karaciğer, tiroid hormon metabolizmasında tiroid hormon bağlayıcı protein sentezi yanısıra, T3 ve T4'ün periferde yıkımında önemli rol oynar. Tiroid hormonları da normal hepatik fonksiyonlar ve bilirubin metabolizması için gereklidir (2). OH ve primer bilier sirozun otoimmün tipte tiroid disfonksiyonu ile beraberliği gösterilmiştir (111). Kronik hepatit C infeksiyonu ile tiroid disfonksiyonu konusundaki gözlemler çelişkilidir. Paterson kronik hepatit C'li hastalarında % 14 tiroid disfonksiyonu bulmuş, Tran ise 72 kronik HCV' li hastalarında, erkekler arasında bulunmadığı halde, 29 bayan hastanın % 31'inde anti-tiroid antikor varlığını tespit etmiştir (112,113). Pawlotsky 61 hastanın % 7'sinde anti-tiroid antikor bulmuştur (86). Tran antikor pozitifliği olan 9 hastadan 4'ünde, Pawlotsky ise yalnızca birinde Hashimoto tiroiditi bildirmiştir. Kronik hepatit C'li hastalarda IFN tedavisi, tiroid otoantikor

yapımını veya önceden tiroid otoantikörleri (özellikle anti-mikrozomal antikörleri) olan bireylerde tiroid disfonksiyonu gelişimini indükleyebilir (114,115). Çoğu vakada, IFN tedavisinin kesilmesi tiroid otoimmünitesinin iyileşmesi ile sonuçlanır (114). Otoimmün tiroid hastalıkları olan HCV'li bireylerde immünosüpresif tedavinin sonuçları bilinmemektedir (3). Bu nedendir ki HCV'li bireylerde IFN tedavisi öncesi anti-mikrozomal antikör taraması ve yüksek titrede pozitiflik saptandığında sık tiroid fonksiyon testleri ile takip önerilebilir (2,72,87).

4.1.4.11. Otoimmün hepatit

OH klinik olarak orta derecede serum transaminaz yüksekliği, hepatosplenomegali, progresif sarılık, halsizlik, iştahsızlık, *spider angioma* ve palmar eritem gibi bulgularla seyreden çoğu HLA-DR3 genotipi ile beraber olan otoimmün bir karaciğer hastalığıdır. Karakteristik olarak, OH'li hastalarda hipergammaglobulinemi, otoantikör pozitifliği mevcut olup viral hepatit belirleyicileri negatiftir, steroid tedavisine iyi yanıt verirler (3). OH genellikle iki veya üç kategoride incelenir. Tip I OH genellikle klasik OH veya "lupoid" hepatit olarak bilinir ve % 70-100 hastada ANA, % 100 hastada ASMA pozitifliği ile karakterizedir. Tip II OH'li hastalarda ANA negatif iken anti-LKM antikör pozitifliği vardır. Tip III OH'de ise ANA negatif, nadiren ASMA pozitif olup karakteristik olarak soluble liver antijen pozitifdir. Kronik hepatit C infeksiyonu esnasında yüksek sıklıkla ASMA pozitifliğinin yanında % 5-6 hastada anti-LKM pozitifliği bildirilmiştir (86). Öte yandan Mitchel (116), anti-LKM pozitif tip II OH'li hastalarının 14/29'unda HCV RNA varlığını göstermiştir. Ancak tip I ve III OH'li hastalarda viral belirleyiciler gösterilememiştir. Ondört HCV pozitif tip II OH'li hastanın 11'inde, anti-GOR pozitifliği tespit edilmiş olup, bu hastalar diğerleri ile karşılaştırıldığında rölatif olarak daha yaşlı oldukları ve kadın dominansının, anti-LKM titrelerinin, hastalık aktivitesinin daha az ve steroide yanıtlarının da daha kötü olduğu görülmüştür. Günümüzde OH'li hastaların bir bölümünün HCV'ye sekonder bir sendrom olarak geliştiği ve OH için ANA, ASMA, hatta anti-LKM'nin çok da spesifik olmadığı ileri sürülmektedir (3). Mitchel 62 OH'li hastada ELİSA-1 ile 12 hastada (% 19) anti-HCV pozitifliği bulmasına rağmen yalnızca 1 hastada bu durum RIBA veya PCR ile konfirme edilebilmiştir (117). OH tip II olarak daha semptomatiktir. Daha erken yaşlarda başlar. Karaciğer biyopsisinde daha az lenfoid follikül varken daha şiddetli enflamasyon ve siroz görülür (118).

Tablo 1: Hepatit C infeksiyonunda klinik immün bulgular (3)

Kas-iskelet bulgular

Palmar tenosinovit ve karpal tünel sendromu
Poliartrali
Noneroziv, progresif artrit
Romatoid artrit
SLE
PM/DM

Kriyoglobulinemiye bağlı bulgular

Glomerülonefrit
Vaskülit
Mononoritis multipleks

Antifosfolipid sendromu / trombotik hastalıklar

Glandüler bulgular

Tiroidit
Siyaladenit

Otoimmün karaciğer hastalığı

Renal bulgular

MPGN
Membranöz glomerülonefrit
Akut proliferatif glomerülonefrit

İnterstisyel akciğer hastalığı

Lenfoproliferatif hastalıklar

Monoklonal gammopatiler
Düşük dereceli non-Hodgkin lenfoma

4.1.4.12. Liken planus (LP)

LP çoğu kez orta yaşlı erişkinlerde görülen kronik cilt ve mukoza hastalığıdır. Karakteristik olarak ciltte fleksör yüzlerde morumsu, deskuamasyonlarla giden papüller ve muköz membranlarda ve genital organlarda beyaz renkli lezyonlar şeklinde görülür. Sebebi bilinmemekle beraber, viral hastalıklar, özellikle T hücre aracılıklı olmak üzere immünolojik anormallikler, nörolojik değişiklikler veya emosyonel stresler sorumlu tutulmuştur. Histolojik olarak, üst dermiste lenfohistiositik infiltrasyonla granüler tabakada kalınlaşma karakteristiktir (72,80). LP'li hastalarda % 4-38 oranında HCV sıklığı bildirilmiştir (119). Aynı zamanda genel popülasyonda sıklığı % 1'in altında olmasına rağmen, Pawlotsky 61 HCV'li hastada LP sıklığını % 5 olarak bulmuştur (86).

4.1.4.13. Diğer

HCV'li hastalarda Henoch-Schönlein purpurası, immün trombositopenik purpura, Behçet hastalığı ve myastenia gravis varlığı bildirilmekle beraber aralarındaki sebep sonuç ilişkisi henüz aydınlatılamamıştır (3).

4.2. NÖRO-ENDOKRİN-İMMÜN ETKİLEŞİMLER

Uzun süre organizmada homeostazın endokrin ve sinir sistemleri tarafından sağlandığına inanılmıştır. Nitekim, endokrin ve sinir sistemi arasında etkileşim konusunda oldukça güçlü ipuçları mevcuttur. Nöronların kimyasal haberciler ile iletişim sağlıyor olması, yani nörosekresyon fenomeninin tespit edilmesi, çoğu endokrin fonksiyonların hipotalamohipofizer hormonlarca düzenlenmesi ve çoğu hormonun beyin üzerindeki feed-back etkisi bunlara örnek olarak verilebilir. Ancak günümüzde immün sistemin nöral ve endokrin fonksiyonları ve nöral-endokrin aktivitenin immün fonksiyonları modifiye etmesi nedeni ile yüksek canlılarda çevresel değişikliklere adaptasyonda ve homeostazın sürdürülmesinde majör elemanların endokrin, immün ve sinir sistemleri olduğuna inanılmaktadır (120).

4.2.1. İmmün sistem gelişimi

İmmün aktif hücreler ilk olarak *yolk-sac* kesesinde belirir ve bu embriyonik kök hücreler, kemik iliğinden önce fetal karaciğer ve dalakta yerleşirler. Sonuç olarak kemik iliğine göç eden multipotansiyel kök hücreler, memelilerde T hücreleri dışında kanın tüm şekilli elemanlarını oluşturabilme kapasitesindedir. T hücre öncüleri ise gelişimin belirli bir döneminde timik rudimente göç ederler ve burada T lenfosit üretimine başlarlar. Memelilerde B lenfosit gelişimi kemik iliğinde gerçekleşmektedir.

Matür T ve B hücre gelişiminin timus ve kemik iliğinde gelişmesi nedeniyle, bunlara primer lenfoid organlar ismi verilmektedir. Timik mikroçevrede T hücre yüzeyinde majör histokompatibilite antijenlerini ligand olarak tanıyan reseptörler oluşur (TCR). T hücreleri TCR'leri ile değişik antijenleri tanıyabilme yeteneği kazanırken, öz reaktif matür lenfositler apoptoz yolu ile yok edilir. Kendi MHC antijenlerini tanıyan, ancak reaksiyon göstermeyen T hücreleri ise periferde salınır ve yabancı antijenlerle karşılaşma sonunda efektör lenfositleri oluşturmak üzere, proliferer ve diferansiye olacakları ikincil lenfoid organlar olarak bilinen dalak ve lenf nodlarına yerleşirler (7,121,122).

4.2.2. İmmün yanıt

İmmün sistemin başlıca işlevi yabancı organizma ve moleküllerin tanınması ve onların zararsız hale getirilmesidir. İmmün sistemin bu işlevlerinin düzenlenmesi birtakım endokrin, parakrin ve otokrin faktörler aracılığı ile gerçekleşmektedir (8). İmmün yanıt başlıca doğal ve kazanılmış olmak üzere ikiye ayrılabilir.

Doğal immün yanıt daha önce karşılaşılmamış antijenlere karşı oluşan reaksiyondur. Doğal immün yanıtın hücresel komponentini makrofajlar, polimorfonükleer hücreler, doğal öldürücü (NK) hücreler ile retiküloendotelyal sistemin (RES) sabit hücreleri, humoral komponentini ise değişik sitokinler ve kompleman kaskadı komponentleri oluşturmaktadır.

Kazanılmış immün yanıt, immün sistemin daha önce karşılaşılmış yabancı antijenlerle karşılaşması sonucu bunları tanınması, öz antijenlerden ayırt edebilmesi, spesifik yanıt oluşturacak hücrelerin çoğalması şeklinde gelişir. Bu reaksiyon başlıca spesifik duyarlanmış T lenfosit ve antikor üretebilen B hücreleri/plazma hücreleri popülasyonunun uyarılması ile gerçekleşir. Sonuç olarak hem doğal, hem de kazanılmış immün yanıtta zararsızlaştırma işlevi pinositoz, intrasellüler destrüksiyon ve çeşitli sitokinlerle direkt veya indirekt olarak prostaglandinler, lökotrienler, bradikinin gibi inflamatuvar mediatörlerin üretilmesi ile gerçekleşmektedir (8,122,123).

4.2.3. Sitokinler

İlk olarak lenfositlerin sekretuar ürünleri anlamında lenfokinler olarak adlandırılan, immün sistemin proliferasyon ve farklılaşmasına ilaveten metabolik etkileri de gösterilmiş olan çeşitli polipeptid ve proteinlerden oluşan bu maddelerin, daha sonra lenfositlerin dışında monosit, makrofaj ve diğer pekçok dokudan salındıklarının anlaşılması nedeni ile sitokinler olarak isimlendirilmişlerdir. Günümüzde sitokin terimi, başlıca lenfosit proliferasyonu ve fonksiyonlarını kontrol eden ve öncelikle lenfosit, mononükleer hücreler ve makrofajlardan izole edilmiş maddeler için kullanılmaktadır. Bu nedendir ki aynı işlevi görmekle beraber *epidermal growth factor*, *nerve growth factor*, IGF'ler ve benzeri moleküller sitokin kavramı dışında incelenmektedirler. Sitokinler lenfosit ve makrofajların tüm fonksiyonlarını aktive edebilmelerinin yanısıra interlökin 1 reseptör antagonisti (IL-

1RA), *transforming growth factor β* gibi inhibitör etkiler de gösterebilirler (8,124,125).

4.2.4. Akut faz yanıtı (AFY)

Vertebralılarda toksik antijenler, viruslar, bakteriler, hasarlanmış doku ürünleri, tümörler dahil çeşitli uyarılar AFY olarak adlandırılan, vücutta tüm organları etkileyebilen, immün, endokrin, metabolik olaylardan oluşan kompleks bir yanıtı tetikler. AFY'nin oluşumunda başlıca vasküler endotelyum, RES, monosit, makrofaj, lenfositler ile beyinde mikroglia, astrositler, koroid pleksustan salgılanan IL-1, IL-6, tümör nekrozis faktör α (TNF- α), IL-1RA sorumlu tutulmaktadır. Bu sitokinler IL-6 aracılığı ile karaciğerde, TNF- α aracılığı ile yağ dokusunda, kas dokusunda, kardiyovasküler sistemde ve hatta beyinde ve sempatik sinir sisteminde oluşturdukları iyi bilinen etkilerine ilaveten, nöro-endokrin yanıt paterni de geliştirirler. Akut faz yanıtı sırasında adrenokortikotrop hormon (ACTH), kortizol, vazopressin, PRL, GH salınımının artışı yanısıra, tiroid stimulan hormon (TSH), tiroksin, gonadotropinler, gonadal steroidlerin salınımı inhibe olmaktadır (120,126-128).

4.2.5. Otoimmünite

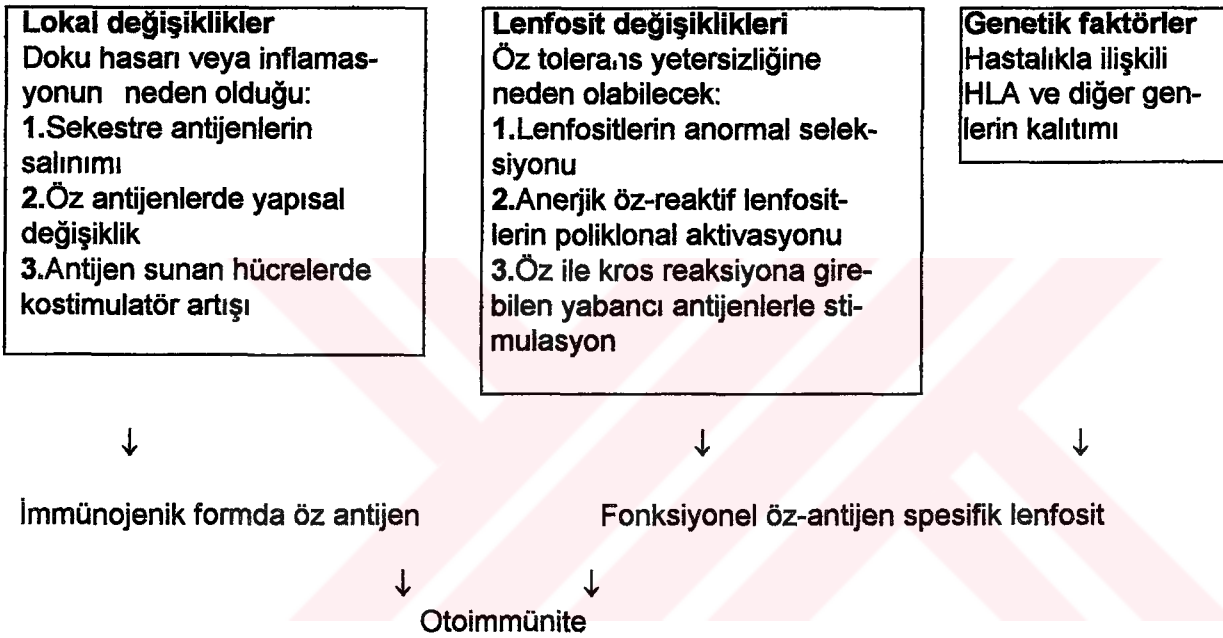
Bireyin immün sisteminin otolog antijenlerle reaksiyona girerek doku hasarı oluşturması son yüzyılda immünologların en çok ilgisini çeken konulardan birisini oluşturmuştur. Ancak hastalık tanımında bazen yanlışlıklar yapılmaktadır. Nitekim akut romatizmal ateş olgularında myokardiyal proteinlerle çapraz reaksiyona giren anti-streptokokal antikorların neden olduğu hasar ile yabancı mikroorganizmalara karşı oluşan normal immün aktivasyonla oluşan doku hasarı, gerçekte otoimmün hastalık oluşturmazlar.

Normal olarak öz-toleransın devamlılığını sağlayan mekanizmalarda gelişen bozukluk veya yetersizlik, otoimmünite gelişimi ile sonuçlanmaktadır (129). Otoimmünite gelişimine katkıda bulunan faktörler Şekil.2'de özetlenmiştir.

4.2.6. Sinir sistemi- immün sistem etkileşimi

Her iki sistem; organizmanın çevreye olan uyumunu sağlamaları yanında, hafıza fonksiyonu olması ve uzak yakın pekçok hücre tipi üzerinde düzenleyici rolü olması nedeni ile benzerlik göstermektedir. Organizma ve çevre arasında en kritik etkileşim yabancı antijen veya mikroorganizmaların vücuda girmesi ile enflamasyon

ve immün yanıt oluşumu olarak düşünülebilir (130). Vücudun herhangi bir yerinde olagelen bir enfeksiyon veya enflamasyon hipotalamik ateş merkezinde yeniden düzenleme ile ateş yükselmesine, hipotalamohipofizer-adrenal aksın aktivasyonu ile CRH, ACTH ve kortizol salınımında artışa neden olmaktadır (131). Yapılan incelemeler bu olayların aktive olan makrofaj, fibroblast ve T lenfositlerinden salgılanan IL-1, IL-2, IL-6, TNF başta sitokinler aracılığı ile gerçekleştiğini göstermiştir (132).



Şekil.2: Otoimmünite gelişimine katkıda bulunan faktörler

İmmün sistem üzerinde nöral kontrol başlıca üç yolla olmaktadır

1. Hipotalamik ve hipofizer hormon salınımı: İlgili bölümde ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

2. Otonom sinir sistemi aktivasyonu: Lenf nodları, timus, dalak, intestinal Peyer plakları başta lenfoid organlar sempatik sinir lifleri tarafından yoğun olarak innerve edilirler (133). Sempatik sinir sistemi aktivasyonu veya epinefrin enjeksiyonunun lökositöz, lenfopeni, NK aktivitesinde inhibisyona neden oldukları gösterilmiştir (134). Ayrıca periferik otonom sinir sistemi aktivasyonuna neden olduğu bilinen kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH) intraserebroventriküler

enjeksiyonu ile oluşturulan immünoşüpresyon periferik otonom blokaj ile parsiyel olarak geri döndürülebilmiştir (135).

3. Sensoriyal nöronların aktivasyonu: Sensoriyal sinir uçları lenfosit fonksiyonlarını etkiledikleri bilinen taşıkininler, vazoaktif intestinal polipeptit (VIP), anjiotensin II, kalsitonin geni ilişkili peptit (CGRP), somatomedinler gibi çok sayıda nöropeptit salgılayabilirler. Ottaway tarafından lenfositler ve diğer immünokompetan hücreler üzerinde reseptörlerinin varlığı gösterilmiş olan VIP; lektin mitojenlere olan yanıt, immünglobulin sentezi, NK aktivitesi ve diğer lenfosit fonksiyonları üzerinde in vitro olarak inhibitör etki göstermektedir. Ayrıca, VIP lenfositlerin lenf nodlarından migrasyon ve sirkülasyona verilmelerini de bloke etmektedir (8). Başta substans P ve substans K olmak üzere, taşıkinin reseptörleri santral sinir sistemi yanısıra monosit, makrofaj, lenfositler, mast hücreleri ve endotel hücrelerinde de gösterilmişlerdir (136). Nitekim substans P salınımı mast hücrelerinden histamin salınımı, monosit kemotaksisi, monositlerden IL-1, IL-2, IL-6, IFN- γ , TNF salınımı ve lenfosit proliferasyonunu uyarır. Lotz sensoriyal sinir innervasyonunun blokajının sıçanlarda adjuvant artritini şiddetini azalttığını göstermiştir (137).

4.2.7. Endokrin- immün sistem etkileşimi

Uzun zamandır iki cinsiyet arasındaki immün kapasite açısından farklılıklara dikkat çekilmektedir. Kadınların daha yüksek immünglobulin düzeylerine sahip olmaları, allograft rejeksiyonunun daha hızlı olması, belli virüslere sitotoksitenin daha fazla olması ve beklenen yaşam süresinin daha uzun olması, belki kadınların immünolojik olarak daha reaktif olmalarından kaynaklanmaktadır (138). Kadınlarda aynı zamanda SLE, Hashimoto tiroiditi, RA, Graves hastalığı gibi otoimmün hastalıklar daha sık görülmektedir. Benzer cinsiyet farklılıkları otoimmün hastalıkların kemirici modellerinde de dikkat çekici olarak bulunmuştur (6). Genetik olarak XXY kromozom varlığı, küçük testisler, jinekomasti ve seks hormon anormallikleri ile beraber seyreden Klinefelter sendromlu hastalarda da otoimmün hastalık sıklığının artmış olması bu görüşü desteklemektedir (138). Gebelik, menapoz, oral kontraseptif kullanımı gibi hormonal durum değişikliklerinin organ ve non-organ spesifik otoimmün hastalıkların seyrinde değişikliklere neden oldukları bilinmektedir (139). MHC genlerinin klasik immün fonksiyonları düzenlemesinin yanında, fizyolojik cinsiyet fonksiyonları üzerinde de düzenleyici rolü olduğu gösterilmiştir. Testosteron

düzeyleri ve metabolizması, uterusda östrojen reseptörleri ekspresyonu, testis ağırlığı, testosteron sensitivitesi, H-Y antijen ekspresyonu ve 21-hidroksilaz enzim ekspresyonu MHC genleri ile düzenlenen fonksiyonlara örnek olarak verilebilir (140). Bu gözlemlere dayanarak, iki cinsiyet arasında fizyolojik immün fonksiyon ve otoimmün hastalıklar açısından farklılıklar seks hormonlarının direkt etkisi ile açıklanmaya çalışılmıştır. Seks hormonlarının immün sistem üzerindeki etkilerini açıklamaya çalışan çalışmalar sonucunda elde edilen bilgiler özetlenecek olursa:

1. Solubl östrojen ve progesteron reseptörleri T lenfositlerinde, timik epitel hücrelerinde, bursa Fabriciusda gösterilebilmiş ancak testosteron reseptörleri lenfositler üzerinde gösterilememiştir (6),
2. Tüm kemirici modellerinde dişi hayvanlar antijenik uyarıya daha şiddetli yanıt vermişlerdir,
3. Östrojen tedavisi alan hayvan ve insanlardan elde edilen T lenfositlerinin yanında, in vitro östrojen uygulanması mitojen uyarısına yanıtı azaltmaktadır,
4. Östrojen tedavisi ile NK aktivitesi baskılanmıştır (141),
5. Postmenapozal kadınların monositleri fertil çağıdaki kadınlara kıyasla daha fazla IL-1 sekrete etmektedir ve bu durum östrojen tedavisi ile geri döndürülebilmektedir (142),
6. Spontan lupuslu farelerde gonadektomi veya testosteron tedavisi ile hastalık şiddeti arasında iyi korelasyon saptanmıştır (6),
7. Otoimmün hematolojik hastalıkların testosteron veya danazol gibi androjen analogları ile tedavisinde iyi sonuçlar alınabilmektedir.

In vivo östrojenin immün yanıtı potansiyalize ediyor gibi görülmesine karşılık, in vitro çalışmalarda inhibitör etkili gibi görülmektedir. Buna karşılık androjenler insan ve hayvan çalışmaları ile in vitro deneylerde immünsüpresif etkilidir.

4.2.8. Ön hipofiz ve immün sistem ilişkisi

İmmün kapasite ve otoimmün hastalıklar açısından iki cinsiyet arasında gözlenen farklılıklara ilave olarak, ön hipofiz hormonlarının immün fonksiyonları modüle ettiğine ilişkin giderek artan gözlemler de mevcuttur. İlk olarak Nagy ve Berczi tarafından hipofizektomize sıçanlarda immün yetmezlik geliştiği gösterilmiştir. Bu hayvanlarda hem antikör oluşumunun azalması ile humoral immünitinin, hem de yetersiz gecikmiş kutanöz hipersensitivite ve cilt allograft yaşam süresinin uzamış

olması ile hücrel immünitenin baskılanması dikkat çekicidir (143). Daha sonra aynı araştırmacılar hipofizektomize hayvanlarda immünkompetansın, PRL ve GH uygulanması ile sağlanabileceğini ve ACTH'nun replasman dozlarının ise PRL ve GH'nin bu etkilerini antagonize ettiğini göstermişlerdir (144,145).

4.2.8.1. Growth ve laktojen hormon ailesi nedir?

GH ve PRL 380 milyon yıl önce ortak bir genden oluştuğu hatta PLH'nun da aynı genden 60 milyon yıl önce oluştuğu düşünülmektedir. Bu nedenle heterojen yapı ve fonksiyonları olmasına rağmen GH, PRL ve PLH birlikte growth ve laktojen hormon ailesi olarak tanımlanmaktadır (7).

PRL 198 aminoasitten oluşan, 24 kDa ağırlığında, 3 disülfid bağı içeren polipeptid yapısında bir hormondur (130,131). PRL geni MHC kompleksinin de kodlandığı 6. kromozomun kısa kolu üzerinde yer alır (146). Hipotalamik kontrol altında hipofiz tarafından üretilir. Salınımı hipotalamik dopamin tarafından, tonik olarak inhibe edilmektedir. Dopamin yokluğunda salınımı bazı faktörlerce stimüle edilir. Tirotropin releasing hormon (TRH), VIP, oksitosin, galanin ve serotonin bunlar arasında sayılabilir (130,131,147). Uzun süredir PRL salınımının sirkadiyen bir ritm gösterdiği bilinmektedir. Maksimum sekresyonu kortizolün tersine yaklaşık 02:00 civarında gerçekleşmektedir (148). Ancak PRL sekresyonunun hipofiz ile sınırlı olmadığı ve dezidual hücreler, meme ve T lenfositlerinin de PRL salgılayabilecekleri gösterilmiştir (149).

PRL hedef hücrelerde reseptörlerine bağlanarak fonksiyon göstermektedir. İnsanlarda uzun ve orta formu gösterilmiş olan bu reseptörler, GH reseptörleri ve çok sayıda sitokin reseptörlerini de içeren ve bu nedenle sitokin/GH/PRL reseptör ailesi olarak adlandırılan bir reseptör ailesine dahildir (149). Bu aile içerisinde granülosit-koloni stimülan faktör (G-CSF), granülosit-makrofaj-koloni stimülan faktör (GM-CSF), eritropoyetin (EPO), IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7 ile beraber IFN- α , β , γ reseptörleri de sayılabilir (150,151).

PRL için hedef dokular reseptör varlığının veya biyolojik etkinliğinin gösterilmiş olmasına dayalı olarak, meme, gonadlar, uterus, plasenta, seminal veziküller, prostat, karaciğer, böbrek, pankreas langerhans adacıkları, bağırsaklar, adrenaller, hipotalamus, koryoid pleksus, gözde retinal fotoreseptör hücreler ile

hemopoyetik ve immün sistem hücreleri (T ve B lenfositleri, NK hücreleri) olduğu ileri sürülebilir (150,152,153).

GH 191 aminoasitten oluşan 22 kDa ağırlığında polipeptid yapısında bir hormondur. Ön hipofiz tarafından GH sekresyonu, hipotalamik GH salgılatıcı faktör (GHRF) ile uyarılırken somatostatin ve IGF-1 tarafından inhibe edilir. Pulsatil karakterde salgılanan GH; uyku, stres ve yemeklerle değişiklik gösterir.

GH reseptörlerinin varlığına dayalı olarak hedef dokularının karaciğer, yağ dokusu, bağırsaklar, kalp, böbrek, akciğer, pankreas, beyin, kıkırdak, iskelet kasları, korpus luteum, testisler ile hemopoyetik sistem hücreleri ile immün sistem hücreleri olduğu ileri sürülmektedir (150,152).

IGF-1 yaklaşık 7600 kDa ağırlığında tek zincirli bir polipeptiddir. Proinsulin ile %62 homoloji ve insulin ile benzer metabolik etkiler oluşturması nedeni ile bu isim verilmektedir. Karaciğer parankim hücrelerinde sentezlenen IGF-1 salınımı, hipofizer GH kontrolü altındadır. GH eksikliği olan hastalarda serum düzeyleri düşerken, replasman tedavisi ile normale döner. Akromegalik hastalarda ise serum düzeyleri kontrollere göre yüksek bulunur. Yaşlılarda başlıca azalan GH sekresyonu ile uyumlu şekilde serum düzeyleri gençlere göre düşük bulunur. Aynı zamanda, serum düzeyleri nutrisyonel durum, insülin, tiroid hormon düzeyleri, sirozda da değişiklik gösterir. GH'nin periferik etkilerine aracılık eden IGF-1 düzeyleri pulsatil salınan GH'a göre oldukça stabil seyreder (154).

GLH ailesinin hücre içi yolları tam olarak anlaşılmamış bile olsa sinyal iletişimi için reseptör ligand dimerizasyonunun gerekli olduğu açıktır. PRL için bağlanma sonrasında G proteinlerinin, tirozin kinaz ve protein kinaz C'nin rolü olduğu söylenebilir (150,155). Protein kinaz C aktivasyonu özellikle önemlidir. Nitekim, bu enzimin aktivasyonunun T lenfositlerinde ornitin dekarboksilaz (ODC) geni ekspresyonu için gerekli olduğu bilinmektedir. Splenik lenfositlerde PRL etkisi ile aktive olan protein kinaz C'nin ODC enzimini aktive etmesi sonucu protein sentezi ve hücre proliferasyonu için gerekli poliamin sentezinin gerçekleştiği ve bu şekilde T lenfositlerinin hücre siklusunda G0 fazından G1 fazına girebildikleri ileri sürülmektedir (156). Nicoll tarafından PRL'nin karaciğerde "*synlaktin*" adı verilen ve IGF-1 benzeri etkinlik gösteren ikincil bir hormon salınımına neden olduğu

gösterilmiştir (157). T lenfositlerin de PRL'nin ayrıca direkt nükleer sinyal iletimine neden olabileceği de ileri sürülmüştür (158).

İnsülin ve IGF-1 reseptörleri transmembran tirozin kinaz reseptör ailesinden olup, reseptör aktivasyonu sonucu çok sayıda enzim aktivasyonu gerçekleşir. Bunlar arasında fosfolipaz C, fosfatidilinozitol 3' kinaz, Src ve Src benzeri tirozin kinazlar yer alır. Fosfolipaz C aktivasyonu ile inozitol trifosfat ve diaçilgliserol oluşumu sonucunda hücre içi kalsiyum mobilizasyonu ve protein kinaz C aktivasyonu gerçekleşir (159).

4.2.8.2. Kemik iliği ve timus gelişiminde GLH ailesinin rolü

Hipofizektomize fôtusun immün sisteminin normal gelişmesi nedeni ile antenatal dönemde immün sistem gelişiminin plasental veya maternal GLH'lar tarafından düzenlendiği ileri sürülebilir. Nitekim PLH hipofizektomize sıçanlarda kemik iliği ve timusu stimüle ederek normal immün fonksiyonların geri dönüşünü temin edebilmiştir (145,160,161).

Nagy ve Berczi tarafından ilk olarak hipofizektomize sıçanlarda gelişen immün yetmezlik halinin gözlenmesi, bu konuda giderek artan araştırmalara neden olmuştur. Hipofizektomize farelerde lenfoid organlarda involüsyon ile beraber giden kombine immün yetmezlik halinin PRL, GH uygulanması yanında dopaminerjik inhibisyonun kalkması ile gelişen artmış PRL sekresyonuna neden olan singeneik hipofizer greftlerle (SPG) geri döndürülmesi, normal immün fonksiyonların idamesi için GLH ailesinin rolüne işaret eden güçlü delillerdir (144,145). Hipofizektomize farelerde görülen immün yetmezlik haline benzer bir durum sıçanlarda dopaminerjik reseptör agonist aktivitesi gösteren bir ergot derivatı olan bromokriptin (BRC) uygulanması ile elde edilmiş ve immün kompetans GH ve PRL ile geri döndürülebilmıştır (162,163). Aynı zamanda, Kelley yaşlı sıçanlarda ortaya çıkan fizyolojik olarak azalmış GH sekresyonu ile açıklanmaya çalışılan timik regresyonun da, PRL ve GH salgılayabilen GH3 hipofiz adenom hücre implantasyonu ile geri döndüğünü göstermiştir (164).

Jepson ve Lowenstein hipofizektomize sıçanlarda anemi, ile sıklıkla lökopeni ve trombositopeni oluştuğunu ve bu durumun GH, PRL veya hipofizer graftlarla düzeltilebileceğini göstermişlerdir (165). Aynı zamanda Murphy, GH'nin kemik iliği

fonksiyonlarını stimüle edebildiğini ileri sürerken, takip eden araştırmalar bu etkinliğe büyük ölçüde IGF-1'in aracılık ettiğini göstermektedir (166,167).

Tablo 2: PRL'nin immün modülasyon etkisine ilişkin veriler

- PRL defekti gecikmiş tipte hipersensitiviteyi, antikor üretimini, T hücre proliferasyonunu, dalak ve timus büyümesini, sitokin üretimini azaltır.
- Hipofizektomize sıçanlarda PRL tedavisi immün fonksiyonları düzeltmektedir.
- PRL fazlalığı splenosit ve timus hücre proliferasyonunu, NK aktivitesini, IL-1 ve IL-2 reseptör üretimini artırır.
- Lenfosit ve monositler üzerinde PRL reseptörleri eksprese edilir.
- İmmün süpresif etkili CsA PRL reseptörlerine bağlanır.
- Lenfositlerce üretilen PRL parakrin ve otokrin etkinlik gösterir.

4.2.8.3. Spesifik immün fonksiyonlar üzerinde GLH ailesinin rolü

4.2.8.3.1. Hücrel immünite

Hipofizektomize veya BRC uygulanan sıçanlarda hücrel immün yetmezlik geliştirilmiş ve bu durum GH, PRL, PLH, SPG uygulamaları ile geri döndürülmüştür. Sıçanların BRC, CQP201-403 gibi dopaminerjik ajanlar ve siklosporin A (CsA) ile kombine tedavisi, değişik hücrel immün reaksiyonların baskılanması ve böbrek ve kardiak allograft yaşam süresinin uzaması ile sonuçlanmıştır (168,169). Küçük bir seride kardiak transplantasyon uygulanan hastaların %100'ünde ilk rejeksiyon episodundan önce serum PRL düzeylerinde anlamlı artış saptanmış ve bunun rejeksiyonda günlerce önce ortaya çıkması nedeni ile stres yanıtı olarak algılanmasının mümkün olmadığı ileri sürülmüştür (168). Nitekim, yükselen PRL konsantrasyonlarının lenfosit reseptörleri üzerinde CsA ile etkilişime girdiği ileri sürülmüştür. Benzer şekilde renal allograftlı iki çocukta GH tedavisi sonrasında akut rejeksiyon episoduna yaşanmıştır (169).

İn vitro çalışmalarda gösterilmiştir ki, konkavalin A, IL-2 gibi antijen veya mitojen varlığında PRL insan ve hayvan orijinli T, B lenfositleri, makrofaj ve NK hücreler için ko-mitojen etkinlik göstermektedir (149).

İmmünsüpresif bir ilaç olarak CsA'nın etkisinin en azından bir bölümü PRL ile membran reseptörlerine bağlanma açısından yarışma halinde olması ile açıklanabilir. Nitekim CsA, PRL'i reseptörlerinden ayırmakta hatta PRL'nin etkinlik gösterdiği nükleer elamanlara bağlanmaktadır (170,171). (Tablo 2)

4.2.8.3.2. Sitokin üretimi

T lenfositlerden IFN- γ üretilmesi BRC ile tedavi edilen farelerde anlamlı şekilde baskılanırken, bu durum PRL tedavisi ile geri döndürülebilmektedir. Benzer şekilde GH tedavisi alan insan lenfositlerinde IL-1, IL-2 üretiminin arttığı gösterilmiştir (172).

4.2.8.3.3. Hümmoral immünite

Rekombinant insan GH uygulaması serumsuz ortamda B lenfosit proliferasyonunu ve immünglobulin sentezini stimüle etmektedir (172). Hiperprolaktinemi, T hücrelerinden sitokin üretimini ve insan ve hayvan modellerinde immünglobulin ve otoantikor üretimini arttırmaktadır (7,173,174). Uzun süreli hiperprolaktinemide spontan lupus modeli olan NZB/NZW farelerinde IL-4 ve IL-6 üretiminin artmış olduğu gösterilmiştir (175). Bilinmektedir ki, IL-4, B lenfositlerinin klonal ekspansiyonunu başlatırken, IL-6 etkisini B lenfositleri son matürasyon aşamasına ulaştıklarında göstermektedir ve IgM ile IgG üretilmesinde önemli bir faktördür (176,177). Bir çalışmada normoprolaktinematik kadınlarda otoantikor varlığı gösterilememiş olmakla beraber, 33 hiperprolaktinematik kadından 25'inde daha sık anti-ss-DNA, anti-ds-DNA, anti-Sm, anti-SSA olmak üzere 15 değişik otoantikor varlığı gösterilmiştir (178) (Tablo 2).

4.2.8.4. İmmün sistem hücrelerinde GLH ekspresyonu

Kültür yapılan lenfoblastoid hücre serilerinde PRL benzeri immünreaktivitenin gösterilmesi, lenfositlerin PRL salgılayabileceği hipotezine neden olmuştur (179). Ardından mitojenle indüklenmiş lenfosit kültürlerine anti-PRL antiserumunun ilavesinin çoğalmayı inhibe edici etkinliğinin gösterilmesi bu hipotezi desteklemiştir (180). RNA düzeyinde PRL ekspresyonu T lenfositlerinde gösterilmiştir (181).

Lenfositlerde aynı zamanda mRNA düzeyinde 22 ve 100kDa ağırlığında iki GH varyantı ekspresyonu ile immünoreaktif GHRF varlığı gösterilmiştir (182). Ancak hipofizer GH aksine, GHRF ve somatomedinlerden etkilenmemektedir. Yine ortama GH antikorlarının ilavesi in vitro NK aktivitesini inhibe etmiştir (8).

PRL ve GH'nin lenfositlerce salgılandıklarının gösterilmesi, bu hücrelerin otokrin ve parakrin kontrollerine dair önemli delillerdir.

4.2.8.5. Otoimmün hastalıklar üzerinde GLH ailesinin rolü

PRL ve GH'nin immün sistemin regülasyonu üzerindeki endokrin, parakrin ve otokrin etkilerinin gösterilmesi üzerine organ ve non-organ spesifik otoimmün hastalıkların patogenezinde rolleri olup olmadığı yoğun araştırmalara konu olmuştur.

4.2.8.5.1. SLE

SLE'nin; öncelikle reproduktif çağıdaki kadınlarda görülmesi ve gebelikte hastalığın alevlenmesi ve aynı şekilde östrojen içeren oral kontraseptif ilaçların hastalığın aktivitesini artırıyor olması reproduktif hormonlarla ilişkisini düşündürmektedir (183). Aynı zamanda PRL'nin immün yanıtı stimüle etmesi, hastalığın seyri rolü olabileceğine işaret etmektedir. Nitekim, hastalığın alevlendiği gebelik, doğum ve emzirme dönemlerinde serum PRL düzeylerinde artış görülmektedir. Ancak SLE ile PRL ilişkisine dair ilk bildirim 1987 yılında Lavallo tarafından 8 SLE'li erkek hastanın 7'sinde kontrollere göre PRL düzeylerinin yüksek olması idi (184). Bu hastalarda aynı zamanda serum östron düzeyleri yüksek testosteron düzeyleri düşük bulunmuş ve bu durum LH uygulaması ile düzeltilememiştir. Yine erkeklerde yapılan bir çalışmada 29 SLE'li hastada 10 sağlıklı kontrole göre serum PRL düzeyleri artmış olarak saptanmıştı (185). 31 SLE'li hastada kontrollere göre yüksek serum PRL değerlerine karşılık yalnızca 4 hastada hiperprolaktinemi varlığını göstermiş, ancak PRL yüksekliği ile hastalık aktivitesinin korelasyon göstermediğini bulmuştur (186). Benzer ilişki kadınlarda da gösterilebilmiştir. Ancak Jara 45 SLE'li kadın hastanın 10'unda (ikisi gebe olmak üzere) PRL düzeylerini yüksek bulmuştur. Hiperprolaktinematik 10 hastanın 7'si aktif hasta iken, 35 normoprolaktinematik hastanın yalnızca 5'i aktif hastalığa sahipti (187). McMurray semptomatik prolaktinomalı 4 hastada SLE gelişimini ve 2 hastanın BRC tedavisi ile semptomlarının kontrol edilebilmesine rağmen, tedavinin kesilmesini takiben 1-6 ay içinde relaps geliştiğini mikroadenomalı bir hastada da uzun süreli remisyon elde edildiğini bildirmiştir (188). Bu gözlemlere dayanarak McMurray 9 SLE'li hastaya BRC tedavisi uygulamış tedaviyi tamamlayan 7 hastadan 6'sında klinik iyileşme saptamıştır (189).

SLE'li hastalarda PRL yüksekliğine ilişkin bildirimler nedeni ile lupus için iyi bir model oluşturan NZB/NZW farelerinde hastalığın seyri ile PRL ilişkisi araştırılmıştır. NZB/NZW fareleri anti-dsDNA antikoru ve immün kompleks

glomerülonefriti oluşturarak prematür ölümle karakterize bir hastalık geliştirmekte ve insanlarda SLE benzeri şekilde kadınlarda daha erken başlayarak daha şiddetli seyretmektedir. Aynı zamanda hastalık tablosu östrojen ile stimüle edilebilmekte ve testosteron ile geciktirilebilmektedir (190,191). Bu farelerde SPG ile mortalitenin akselere olduğu (192), BRC ile hastalığın ortaya çıkışının geciktirilebildiği (193) ve yalancı gebelik oluşturularak perzistan hiperprolaktinemi oluşturulan farelerde hastalığın çok daha ciddi seyredebileceği gösterilmiştir (194).

4.2.8.5.2. RA

Sıçanlara Freund adjuvanı uygulanması ile oluşturulan adjuvan artrit, insanlardaki RA için iyi bir model oluşturmaktadır. Berczi hipofizektomize sıçanlarda adjuvan artrit oluşturamadığını ve PRL uygulamasının bu hayvanlarda artrit oluşumu şeklindeki yanıtı düzelttiğini göstermiştir. Aynı şekilde, nonhipofizektomize sıçanlarda BRC uygulamasının artrit gelişimini engellediği ve PRL ile beraber BRC uygulamasının ise normal yanıt üzerinde etkili olmadığını göstermiştir (195). RA'li hastalarda PRL düzeyleri ile ilgili çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bir grup araştırmacı normal, bir grup düşük ve diğer bir grup ise normal PRL düzeylerine karşın azalmış biyoaktivite varlığını bildirmişlerdir (196-199). Chikanza RA'li hastalarda artmış ve disregüle PRL sekresyonu olduğunu bildirmiştir (200). Yine Mateo RA'li erkek hastalarda PRL düzeylerini kontrollere göre yüksek bulmuş ve hastalık süresi ve kötü fonksiyonel durum ile PRL yüksekliğinin pozitif korelasyon gösterdiğini saptamıştır (201).

Bugün RA'li hastalarda çeşitli endokrin değişikliklerin bulunabileceği bilinmektedir (202):

1. Kortizol sekresyonunun da anormal diurnal ritm,
2. ACTH'a silik yanıt,
3. Azalmış androjen düzeyleri ve koryonik gonadotropine yetersiz yanıt,
4. GH ve PRL'in anormal diurnal ritmi,
5. Sirküle eden PRL'nin azalmış biyoaktivitesi,
6. TRH'a azalmış TSH ve artmış PRL yanıtı,
7. Glukoz infüzyonuna anormal GH yanıtı,
8. Jüvenil RA'da IGF-1 defekti,
9. Anemide EPO'e yetersiz yanıt.

4.2.8.5.3. Diğer

Ferrari 82 hiperprolaktinemili kadın hastada % 19.5 yüksek titrede antitiroglobulin antikor ve % 12.2 yüksek titrede antimikrozomal antikor pozitifliği saptamıştır (203). Kontrol gruplarında ise ancak %3 düşük titrede antikor pozitifliği bulunmuştur. Ishibashi prolaktinomali hastalarda akromegalik olanlara göre anlamlı derecede yüksek antitiroglobulin ve antimikrozomal antikor pozitifliği saptamışlardır (204).

4.2.8.6. Otoimmün hastalıklarda bromokriptin tedavisi

Hedner ve Bynke'nin tekrarlayan iridosikliti olan 2 ankilozan spondilitli, 1 Reiter sendromlu ve biri idyopatik iridosiklitli 4 hastanın değişik nedenlerle BRC tedavisi alırken göz bulgularının düzeldiği ve artritik yakınmaların iyileştiğini gözlemlenmeleri üzerine (205) deneysel otoimmün üveit oluşturulan ratlarda CsA ve BRC etkinliğini araştırmışlardır (206). Araştırmacılar BRC veya düşük doz CsA uygulamasının üveit insidensini azaltmakla beraber tam koruyucu olmadığını, ancak düşük doz CsA ve BRC'nin birlikte verilmesinin yüksek doz CsA gibi tam koruyucu etkinlik gösterebildiğini bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar, kortikosteroide rezistan 14 otoimmün üveitli hastalarına düşük doz CsA ve BRC'i beraber uyguladıklarında, BRC'i tolere edebilen 13 hastanın 10'unda 6 ay sonra görme keskinliğinde iyileşme olduğunu saptamışlardır (207). Bu gözlemlerin ışığında gerek hayvan modellerinde, gerek insanlarda değişik otoimmün hastalıklarda BRC uygulaması gündeme gelmiştir (Tablo 3 ve tablo 4).

Tablo 3: Bromokriptin tedavisinin yararlı olduğu gösterilmiş hayvan otoimmün hastalık modelleri (208)

-
- Adjuvan artrit
 - Deneysel allerjik ensefalomyelit
 - Deneysel otoimmün üveit
 - SLE' li dişi NZB/NZW fareleri
 - Fare antikardiolipin antikorları enjekte edilerek oluşturulan primer antifosfolipid antikor sendromu
-

Tablo 4: Bromokriptin tedavisinin yararlı olduğu gösterilmiş insan otoimmün ve inflamatuvar hastalıkları (208)

-
- SLE
 - Reiter sendromu
 - İridosiklit
 - Psöriatik artrit
-



5. MATERYAL VE METOD

5.1. HASTA ve KONTROL GRUBU

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğinde kronik hepatit C tanısı ile takip edilen, 38-72 yaşları arasında (yaş ortalaması \pm SD: 55 \pm 8.5) 28 hasta çalışmaya alınmıştır. Sağlıklı kontrol grubu olarak, 34-74 yaşları arasında (yaş ortalaması \pm SD: 53.8 \pm 10) gönüllü 21 kişi kullanılmıştır.

Hasta ve kontrol grubunda yer alan olguların demografik özellikleri tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5 : Hasta ve kontrol gruplarında yaş ve cinsiyet dağılımları ile hepatit C hastalarının takip süreleri.

	Kronik hepatit C			Kontrol		
	Kadın (n=20)	Erkek (n=8)	Toplam (n=28)	Kadın (n=14)	Erkek (n=7)	Toplam (n=21)
Yaş (yıl \pm SD)	54.3 \pm 7.6	57 \pm 10.9	55 \pm 8.5	54 \pm 10.4	53.4 \pm 10	53.8 \pm 10
Takip süresi (yıl \pm SD)	4.5 \pm 1.4	3.1 \pm 1.3	4.1 \pm 2.6			

Çalışma grubunda yer alan 26 hasta değişik nedenlerle yapılan incelemelerde serum ALT düzeylerinin yüksek bulunmasının ardından, bir hasta akut hepatit tablosu nedeni ile başvurduğunda, bir diğer hasta da gönüllü kan bağışi sırasında yapılan incelemelerinde anti-HCV pozitifliği tespit edilmişti. Kronik hepatit C tanısı ile izlenen hastalardan 13/28'inde (% 46) bulaşma açısından risk faktörü olarak kabul edilebilecek kan transfüzyonu öyküsü mevcuttu. Hastalarımızda illegal drog kullanımı veya yüksek riskli cinsel davranış öyküsü saptanmadı.

Kronik hepatit C grubunda bulunan hastalarda sarılık, asit, ensefalopati bulguları yoktu. Kronik hepatit tanısı; tüm hastalarda serum ALT yüksekliği, anti-HCV pozitifliği ve HCV RNA varlığının gösterilmesi ile doğrulandı. İki hasta dışında tüm hastaların hastalık şiddeti ve aktivitesi karaciğer biyopsisi ile değerlendirildiğinde sirozla uyumlu bulgu saptanmadı.

Akut hepatit nedeni ile HCV pozitifliği saptanan hasta (6 yıl) dışında, diğer hastaların hastalık süresi bilinmemekle beraber kronik hepatit C tanısı almalarından itibaren ortalama takip süreleri ortalama 4.1 \pm 2,6 yıl idi.

Çalışma sırasında 3 hasta IFN α , 4 hasta IFN α + ribavirin ile tedavi edilmekte idi. Üç hasta daha önce kullandıkları IFN α + ribavirin, bir hasta IFN α tedavisi sonunda biyokimyasal ve virolojik yanıt hali ile izlenmekteydi. IFN α tedavisi uygulanan hastalarda kan örnekleri en erken tedavinin ikinci gününde alındı. Çalışma sırasında tüm hastaların afebril olmalarına dikkat edildi.

Kontrol grubunda yer alan tüm hastaların serum ALT düzeyleri normal, HBsAg ve anti-HCV'leri negatifti.

Çalışma grubunda 1, kontrol grubunda 3 kadın hasta çalışma sırasında menapozal evrede idiler.

Serum PRL, GH ve IGF-1 düzeylerinde değişiklik yapabilecek;

1. Menstrüel anormallikleri, hirsutismus, galaktore öyküsü olan,
 2. Hamilelik veya laktasyon dönemindeki kadın hastalar,
 3. Antihiperlipidemik ajan kullananlar,
 4. Katabolizma artışına neden olabilecek akut veya kronik hastalık süreci (aşırı stres, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer sirozu vb.) olan hastalar,
 5. PRL düzeylerinde modifikasyon yapabileceği bilinen ilaç (metoklopromid, perfenazin gibi dopaminerjik antagonistler, bromokriptin gibi dopaminerjik reseptör agonistleri, klorokin, steroid, oral kontraseptif ilaçlar, verapamil, psikotrop ilaçlar, CsA, rezepin, α -metil dopa vb.) kullanan hastalar,
 6. Hipotiroid hastalar,
 7. Kranial radyoterapi veya hipofiz operasyon öyküsü olan hastalar
- çalışma dışında bırakılmıştır.

Yukarıdaki dışlama kriterleri nedeni ile 30 hastadan biri karaciğer sirozu olması, biri RA tanısı ile CsA kullanılması, 22 gönüllüden biri subklinik hipotiroidi saptanması nedeni ile değerlendirme dışında bırakılmıştır.

Hastalar ve kontrol grubunda yer alan gönüllülere değerlendirme öncesinde, son 24 saat içerisinde meme stimülasyonundan ve cinsel ilişkiden kaçınmaları önerilmiştir. Serum PRL düzeyleri, menstrüel siklus sırasında cinsiyet hormon değişikliklerinden etkilendiğinden, premenapozal dönemdeki kadın hastalarda ölçümler siklusun ilk sekiz günü içerisinde yapılmıştır.

Hasta ve kontrol grubunda yer alan tüm vakaların TSH düzeylerine bakılarak hipotiroidi tanısı dışlanmıştır.

Kronik hepatit C tanısı ile takip edilen bir hastada, klinik bulgu olmaksızın laboratuvar olarak hipertiroidi varlığı tespit edildi. Hastanın anti-T, anti-M, TSH reseptör antikoru negatif olarak saptandı. Hasta çalışma sırasında tedavi almamasına rağmen, 3 ay öncesine kadar IFN α kullanmaktaydı. Ancak tedavinin 12. haftasında biyokimyasal ve virolojik yanıt elde edilememesi nedeni ile tedavi kesilmişti.

Çalışma grubuna alınan bir hasta 2 yıldır Graves hastalığı nedeni ile izlenmekte idi. Hastaya takip edilmekte olduğu Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Endokrinoloji polikliniğinde tedavi sırasında serum ALT ve ALP düzeylerinde görülen yükseklik nedeni ile yapılan incelemelerinde kronik hepatit C tanısı konulmuştu. Hasta çalışma döneminde ve daha öncesinde HCV için tedavi almıyordu, hastanın serum total ve serbest tiroid hormon değerleri normal olmakla beraber TSH düzeyleri 0.001 μ IU/mL düzeyinde idi.

5.2. YÖNTEMLER

Tüm hastalar ve kontrol grubunda yer alan gönüllüler otoimmün hastalıklar açısından sorgulandı. Fizik muayeneleri tekrar edildi ve 12 saatlik açlık sonrası sabah 08.00-10.00 arasında biyokimyasal incelemeler, tam kan sayımı, tiroid stimulan hormon, PRL, GH, IGF-1 tayini için brakyal venden kan örnekleri alındı. Kan örnekleri en az 20 dakika oda ısısında bekletildikten sonra 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Kronik hepatit C grubunda yer alan hastalardan ayrıca tiroid otoantikörleri, ANA, ASMA, anti-LKM varlığı araştırıldı.

Tam kan sayımı: Coulter Corporation-Hialeah, FI Coulter GEN.S cihazında yapıldı.

Biyokimyasal analizler: Hitachi Boehringer Mannheim 747-200 Automatic Analyzer ile yapıldı.

Hepatit B virus yüzey antijeni (HBsAg): Cobas Core II cihazı ile Roche Cobas Core® HBsAg II EIA kiti kullanılarak enzim immünassay yöntemi ile belirlendi.

Anti-HCV: Cobas Core II cihazı ile Roche Cobas Core® AntiHCV EIA kiti kullanılarak ikinci jenerasyon enzim immünassay yöntemi ile belirlendi.

HCV RNA: İn house PCR kiti ile nested reverse transkriptaz polymerase chain reaction yöntemi ile bakıldı.

Anti-tiroglobulin antikor (anti-T): Semi-kantitatif hemaglutinasyon yöntemi ile Thymune-T kiti kullanılarak belirlendi.

Anti-mikrozomal antikor (anti-M): Semi-kantitatif hemaglutinasyon yöntemi ile Thymune-M kiti kullanılarak belirlendi.

ANA: Binding site kiti kullanılarak immün floresans yöntemi ile kantitatif olarak belirlendi.

anti-LKM: İncstar kiti kullanılarak immün floresans yöntemi belirlendi.

ASMA: İncstar kiti kullanılarak immün floresans yöntemi ile belirlendi.

PRL: ACS 180 (Automated chemiluminescence system) cihazında Chiron Diagnostics® PRL kiti kullanılarak iki uçlu luminesans immünassay yöntemi ile kantitatif olarak belirlendi. Bu kit için üretici firma tarafından belirtilen normal değerler; premenapozal kadınlarda: 2.8-29.2 ng/mL, post-menapozal kadınlarda: 1.8-20.3 ng/mL, erkeklerde: 2.1-17.7 ng/mL olarak belirtilmiştir.

GH: Immünotech GH IRMA kiti kullanılarak kantitatif olarak belirlendi. (N: 0-20 mIU/L)

IGF-1: Immünotech IGF-1 IRMA kiti kullanılarak kantitatif olarak belirlendi. (N: 92-483 ng/mL)

TSH: ACS 180 (Automated chemiluminescence system) cihazında Chiron Diagnostics® TSH kiti ile iki uçlu luminesans immünassay yöntemi ile belirlendi. (N: 0.35-5.5 µIU/mL)

İstatistiksel analizler

İstatistiksel analizler SPSS® for Windows 5.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Vaka sayısının 30'un altında olması, verilerin "skewness" ve "kurtosis" durumları gözden geçirilerek dağılımlarının normal olmadıklarının anlaşılması nedeniyle istatistiksel analizler için nonparametrik testler kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel analizlerin sonuçları ortalama, \pm ortalamaların standart hatası (SEM) şeklinde verildi. Grafiklerde ortalama, \pm SD kullanıldı. Ortalamaların karşılaştırılması amacı ile Mann-Whitney U testi kullanıldı, p değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Öncelikle kronik hepatit C ve kontrol gruplarında yer alan olguların yaş ve cinsiyet açısından benzerlikleri test edildi:

•Kronik hepatit C ve kontrol gruplarında cinsiyet (kadın/erkek hasta) oranları ki-kare (chi-square) testi ile karşılaştırıldığında, iki grup oranlarının birbirinden farklı olmadığı tespit edildi ($p=0.72$).

•Kronik hepatit C ve kontrol gruplarının, grup içerisinde ve gruplar arasında kadın ve erkek hastaların yaş ortalamalarının karşılaştırılması ile her bir grubun yaş dağılımları açısından farklı olmadığı tespit edildi (çalışma versus kontrol grubu için $p=0.68$, çalışma grubunda kadın versus erkek hastalar için $p=0.44$, kontrol grubunda kadın versus erkek olgular için $p=0.79$, çalışma ve kontrol grupları arasında erkek hastalar için $p=0.41$, çalışma ve kontrol grupları arasında kadın hastalar için $p=0.72$ bulundu).



6. BULGULAR

1. Kronik hepatit C ve kontrol gruplarında yer alan olguların başlıca biyokimyasal ve hematolojik parametreleri ile TSH değerleri tablo 6, 7, 8' de özetlenmiştir.

Tablo 6: Hasta ve kontrol gruplarında başlıca biyokimyasal parametreler; değerler ortalama ve (\pm SEM) olarak verilmiştir

	Kronik Hepatit C (A)			Kontrol (B)			A versus B
	Kadın	Erkek	Toplam	Kadın	Erkek	Toplam	
T protein (g/dL)	7.81 (\pm 0.12)	7.68 (\pm 0.21)	7.77 (\pm 0.11)	7.52 (\pm 0.14)	7.63 (\pm 0.29)	7.56 (\pm 0.13)	p=0.13
Albumin (g/dL)	4.24 (\pm 0.08)	4.59 (\pm 0.13)	4.34 (\pm 0.17)	4.46 (\pm 0.06)	4.67 (\pm 0.14)	4.52 (\pm 0.06)	p=0.04
AST (IU/L)	65.90 (\pm 11.0)	54.00 (\pm 18.5)	62.50 (\pm 9.83)	24.36 (\pm 2.32)	22.71 (\pm 3.38)	23.81 (\pm 1.87)	p=0.00
ALT (IU/L)	70.90 (\pm 12.7)	81.50 (\pm 38.4)	73.93 (\pm 13.8)	23.36 (\pm 2.70)	25.00 (\pm 3.10)	23.90 (\pm 2.04)	p=0.00

Tablo 7: Hasta ve kontrol grubunda başlıca tam kan sayımı parametreleri; değerler ortalama ve (\pm SEM) olarak verilmiştir

	Kronik Hepatit C (A)			Kontrol (B)			A versus B
	Kadın	Erkek	Toplam	Kadın	Erkek	Toplam	
Lökosit	5205 (\pm 405)	5537 (\pm 667)	5300 (\pm 341)	6892 (\pm 454)	7485 (\pm 559)	7090 (\pm 353)	p=0.00
Hemoglobin	13.24 (\pm 0.33)	14.29 (\pm 0.46)	13.54 (\pm 0.28)	13.45 (\pm 16.6)	14.63 (\pm 0.31)	13.84 (\pm 0.23)	p=0.64
Trombosit	189050 \pm 12917	198375 \pm 39025	191714 \pm 14047	233285 \pm 10727	252000 \pm 20603	239523 \pm 9808	p=0.00

Hasta ve kontrol gruplarında bulunan olguların total protein, albumin, lökosit (WBC), hemoglobin (Hb), trombosit (PLT), değerleri ortalamaları normal sınırlar içerisinde idi. Bununla beraber kronik hepatit C grubunda bu parametreler, kontrol

grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük, serum AST ve ALT değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu. İki grup arasında TSH değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 8: Kronik hepatit C ve kontrol gruplarında TSH değerleri.

TSH (μ IU/mL)	Kronik Hepatit C (A)			Kontrol (B)			A versus B
	Kadın	Erkek	Toplam	Kadın	Erkek	Toplam	
Ortalama	1.68	2.15	1.81	1.61	1.61	1.61	p=0.59
\pm SEM	0.25	0.52	0.23	0.24	0.41	0.20	

2. Bu aşamada kronik hepatit C ve kontrol gruplarında serum PRL, GH ve IGF-1 düzeyleri karşılaştırılmıştır.

a. Kronik hepatit C ve kontrol gruplarında serum PRL değerleri tablo 9 ve şekil.3'de görülmektedir.

Tablo 9: Kronik hepatit C ve kontrol gruplarında serum PRL değerleri.

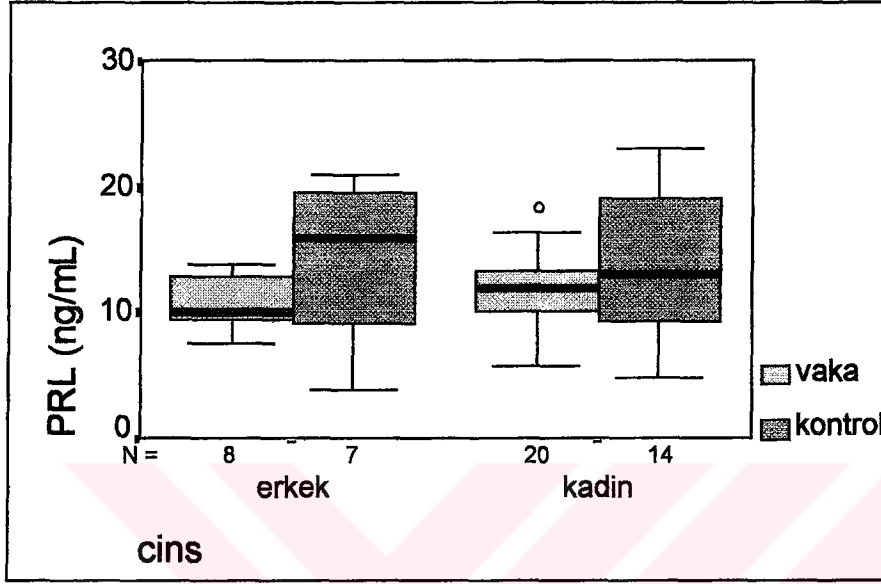
PRL (ng/mL)	Kronik Hepatit C (A)			Kontrol (B)			A versus B
	Kadın	Erkek	Toplam	Kadın	Erkek	Toplam	
Ortalama	11.87	10.75	11.55	13.73	14.01	13.82	p=0.12
\pm SEM	0.71	0.77	0.55	1.50	2.55	1.27	

Her iki grupta yer alan tüm olgularda serum PRL değerleri normal sınırlarda yer almakta idi. Her iki grup yanında, gruplar içerisinde cinsiyetler arasında ortalamaları açısından anlamlı fark bulunmadı (çalışma ve kontrol grupları için p değerleri sırası ile 0.26 ve 0.97).

b. Kronik hepatit C ve kontrol gruplarında serum GH, IGF-1 değerleri tablo 10, tablo 11 ve şekil.4 ve 5'de görülmektedir.

Her iki grupta yer alan tüm olgularda serum GH ve IGF-1 değerleri normal sınırlarda bulunmasına rağmen, kronik hepatit C grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, GH ve IGF-1 değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. Erkek kontrol grubunda IGF-1 ortalama değeri, erkek hepatit hastalarına

göre hafifçe yüksek bulunmakla beraber bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.13$). Bu durumda iki grup arasında görülen IGF-1 düzeylerindeki farklılık kadın hastalardan kaynaklandığı şeklinde yorumlanabilir. Ancak erkek hasta sayısının göz önünde bulundurulması gereklidir.



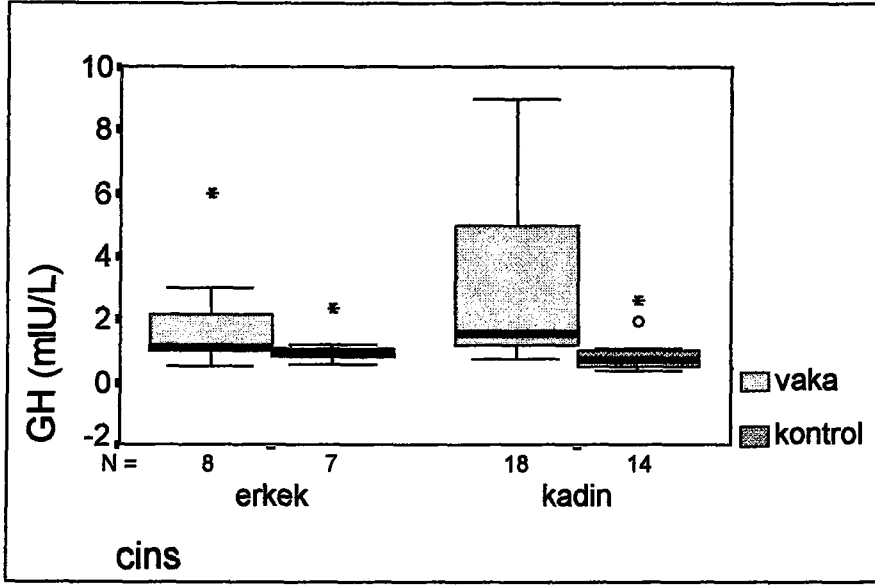
Şekil.3: Kronik hepatit C ve kontrol gruplarında serum PRL değerlerini gösterir grafik (kutunun alt ve üst sınırları 25 ve 75. Persantilleri, ortadaki yatay çizgi ortancayı temsil etmektedir, uç değerler ayrıca işaretlenmiştir).

Tablo10: Kronik hepatit C ve kontrol gruplarında serum GH değerleri.

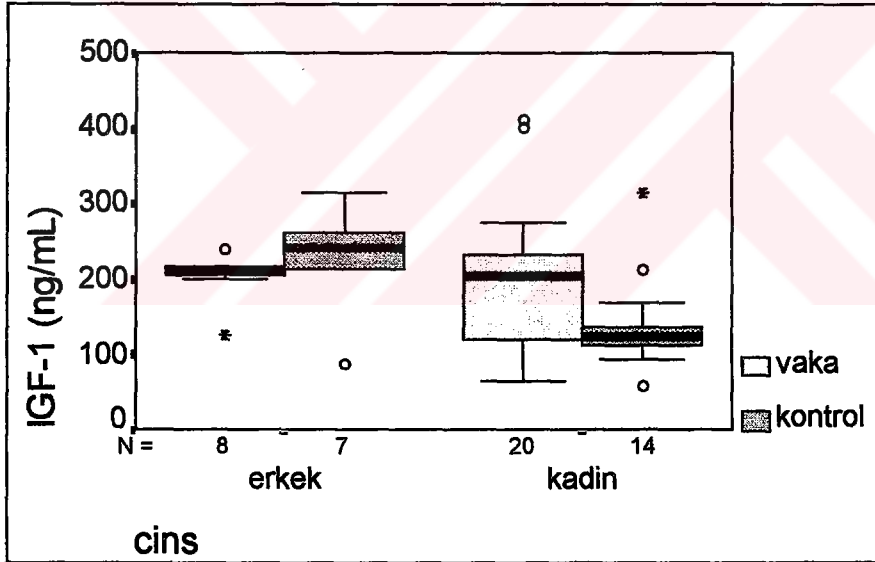
GH (mIU/L)	Kronik Hepatit C (A)			Kontrol (B)			A versus B p=0.00
	Kadın	Erkek	Toplam	Kadın	Erkek	Toplam	
Ortalama	3.18	1.90	2.79	0.91	1.13	0.99	
±SEM	0.67	0.64	0.51	0.17	0.22	0.13	

Tablo 11: Kronik hepatit C ve kontrol gruplarında serum IGF-1 değerleri.

IGF-1 (ng/mL)	Kronik Hepatit C (A)			Kontrol (B)			A versus B p=0.00
	Kadın	Erkek	Toplam	Kadın	Erkek	Toplam	
Ortalama	199.90	204.88	201.32	139.14	228.57	168.95	
±SEM	21.18	12.04	15.37	16.61	26.55	16.70	



Şekil.4: Kronik hepatit C ve kontrol gruplarında serum GH değerlerini gösterir grafik (kutunun alt ve üst sınırları 25 ve 75. Persantilleri, ortadaki yatay çizgi ortancayı temsil etmektedir, uç değerler ayrıca işaretlenmiştir).



Şekil.5: Kronik hepatit C ve kontrol gruplarında serum IGF-1 değerlerini gösterir grafik (kutunun alt ve üst sınırları 25 ve 75. Persantilleri, ortadaki yatay çizgi ortancayı temsil etmektedir, uç değerler ayrıca işaretlenmiştir).

3. Bu aşamada IFN tedavisinin yukarıda bahsedilen parametreler üzerinde etkisi olup olmadığı araştırıldı. Vaka sayısının yeterli olmaması nedeni ile IFN α ve IFN α +ribavirin tedavisi alan hastalar tek bir grup olarak incelendi. Bu durumda 7 hasta tedavi grubu olarak ele alındı.

a. IFN α tedavisi alan ve almayan hastaların başlıca biyokimyasal ve hematolojik parametreleri tablo 12' de görülmektedir.

Tablo 12: IFN α tedavisi alan ve almayan kronik hepatit C hastalarında başlıca biyokimyasal, hematolojik parametreler.

Tedavi	Negatif (A)		Pozitif (B)		A versus B
	n=21		n=7		
	Ortalama	\pm SEM	Ortalama	\pm SEM	
T protein	7.81	0.10	7.64	0.30	p=0.46
Albumin	4.36	0.09	4.27	0.12	p=0.70
AST	61.57	9.80	65.29	24.94	p=0.50
ALT	73.81	15.77	74.29	31.16	p=0.59
Lökosit	5857	364	3628	376	p=0.00
Hemoglobin	13.88	0.30	12.53	0.52	p=0.04
Trombosit	208047	16855	142714	13319	p=0.02

Beklenildiği üzere lökosit ve trombosit değerleri tedavi grubunda anlamlı olarak düşük bulundu. Diğer parametreler açısından iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

b. IFN α tedavisi alan ve almayan hastaların serum PRL, GH, IGF-1 değerleri tablo 13' de görülmektedir.

Serum PRL, GH, IGF-1 değerleri açısından IFN α tedavisi alan ve almayan hasta grupları arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

4. Bu aşamada kronik hepatit C grubunda otoantikörlerin varlığı araştırıldı.

Yirmi üç hastada anti-T ve anti-M antikörleri bakıldı. İki hastada (% 9) anti-T antikörleri pozitif olup bir hastada aynı zamanda anti-M antikörleri de pozitif idi. Yirmi bir hastada ANA, ASMA ve anti-LKM antikörlerinin varlığı araştırıldı. Dokuz hastada (% 43) ANA pozitif olarak saptandı. Dört hastada ANA titresini 1/40 iken beş hastada 1/160 ve üzerindekiydi. Altı hastada (% 29) ASMA pozitif olarak saptandı. Hastalarımızda anti-LKM antikör pozitifliği tespit edilemedi. Bir hastada anti-T, anti-

M, düşük titrede ANA, iki hastada yüksek titrede ANA ve ASMA beraberce pozitif olarak bulundu. Yukarıda bahsedilen otoantikordardan birinin varlığı halinde hastalar antikor pozitif olarak gruplandırıldı. Bu durumda 14 hastada (% 61) en az bir otoantikor varlığı saptandı.

Tablo 13: IFN α tedavisi alan ve almayan kronik hepatit C hastalarında serum PRL, GH, IGF-1 değerleri.

Tedavi	Negatif (A) n=21		Pozitif (B) n=7		A versus B
	Ortalama	\pm SEM	Ortalama	\pm SEM	
PRL (ng/mL)	11.39	0.69	12.01	0.88	p=0.69
GH (mIU/L)	2.47	0.47	3.87	1.61	p=0.37
IGF-1(ng/mL)	194.24	16.18	222.57	39.17	p=0.77
TSH (μ IU/mL)	1.85	0.30	1.71	0.21	p=0.69

5. Çalışma grubunda bulunan iki hastada sorgulamada ve fizik muayene sırasında raynaud fenomeni tespit edildi. Raynaud fenomeni olan hastalardan birinde IgM RF ve kriyoglobulin negatif bulunurken, diğer hastada IgM RF pozitif bulunmuş ancak hastaya ulaşamadığından kriyoglobulin bakılamadı. Her iki hasta çalışma döneminde tedavi almamaktaydılar.

7. TARTIŞMA

Bu çalışmada kronik hepatit C tanısı ile izlenen hastalarda otoimmün hastalık, otoimmün hastalıkların serolojik belirleyicileri, serum PRL, GH, IGF-1 düzeyleri araştırılmıştır.

Genel popülasyonda % 1-2 sıklıkla rastlanılan HCV enfeksiyonu tüm kronik hepatit olgularının yaklaşık % 70'inden sorumlu tutulmaktadır. Konakçı genomuna integre olmamakla beraber, HCV virusu % 60-70 hastada perzistan enfeksiyon ve önemli ölçüde HCC gelişimine neden olabilmektedir. Flaviviridae ailesinden bir virus olan HCV'ye bağlı karaciğerde enflamasyon ve hasar oluşumunda sitopatik etki tam olarak aydınlatılmamış olmakla beraber immün yanıtın rolü yatsınamaz. HCV hepatitin yanısıra çok sayıda ekstrahepatik biyolojik anormalliklerle, sistemik veya organ-spesifik otoimmün hastalıklarla beraber olabilmektedir. CsA kullanımı nedeni ile değerlendirme dışında bırakılan, yaklaşık 4 yıldır kronik hepatit tanısı ile izlenmekte olan 67 yaşında kadın hasta aynı zamanda 8 yıldır uzun süreli sabah katılığı, el eklemlerini de ilgilendiren simetrik poliartrit ve RF pozitifliğine dayanılarak RA tanısı ile izlenmekte idi. Ayrıca 2 hastada Raynaud fenomeni saptandı. Kesin sıklığı bilinmemekle beraber hepatit C enfeksiyonu seyrinde sıklıkla poliartrit gelişimi, hatta klasik RA tablosu bildirilmiştir (101). Hepatit C enfeksiyonu sırasında yaklaşık 1/5 hastada semptomatik olmak üzere % 40-54 hastada kriyoglobulinemi gelişimi ve bu hastalarda % 28 oranında Raynaud fenomeni varlığı bildirilmiştir (209). Hastalarımızda kriyoglobulin varlığı araştırılmamış olmakla beraber Raynaud fenomeni saptanan bir hastada RF aktivitesi tespit edilmişti.

Kronik hepatit C'li hastalarda % 70'e varan oranlarda otoantikor pozitifliği bildirilmiştir. Tip I OH hastaları ANA ve ASMA, tip II OH hastaları anti-LKM antikor pozitifliği ile karakterize olmasına karşılık, anti-HCV antikorları ve HCV RNA pozitifliğine rastlanmaz (3). Ayrıca tüm hastalarımızda standart klinik, serolojik yöntemlerle ve 2 hasta dışında patolojik olarak kronik hepatit etyolojisinden HCV'nin sorumlu olduğu gösterildi. Hiçbir hastamızda OH düşünülmedi. Çalışma grubunda % 61 (14 hasta) en az bir otoantikor pozitifliği, % 43 (9 hasta) ANA, % 29 (6 hasta) ASMA pozitifliği tespit edildi. Clifford % 14 (3/92) olguda, Pawlotsky % 30 olguda düşük titreler dahil ANA pozitifliği bildirmişlerdir (74,210). Hastalarımızda % 43 oranında ANA pozitifliği saptanmasına karşılık 1/160 titre baz alındığında pozitiflik

5/21 (% 24) hastada görülmektedir. Yine Clifford % 66 oranında ASMA pozitifliği saptamasına karşılık Reddy 204 hastalık serisinde ASMA pozitifliğini % 19 olarak bildirmiştir (211). Kronik C hepatitli hastalarda % 5-6 anti-LKM antikor varlığı bildirilmiş olmakla beraber hastalarımızda bu antikor saptanamamıştır.

Kronik hepatit C grubunda yer alan 2 hastada anti-T ve bir hastada beraberinde anti-M antikorları pozitif olarak saptandı. Hepatit C infeksiyonu sırasında % 7-31 oranında tiroid otoantikorları varlığı bildirilmiştir. İnfeksiyonun seyri sırasında gözlenen tiroid disfonksiyonunun nedeni bilinmemekle beraber, anti-GOR antikorları ile korelasyon varlığı bildirilmiştir (212). IFN'nin immünomodülatör etkinliğine bağlanan ve yaklaşık hastaların yarısında varlığı bildirilen otoantikorlar içerisinde en sık saptanan tiroid otoantikorlarıdır (213). Tiroid otoantikorları saptanan 2 hasta çalışma öncesinde veya sırasında IFN tedavisi almıyorlardı. Hastalarımızdan biri hepatit C tanısı öncesinde Basedow-Graves tanısı ile izlenmekte ve tedavi edilmekteydi.

İmmün sistem yabancı antijenlere karşı reaksiyon oluştururken bireyin kendi antijenlerine karşı yanıtıdır (öz-tolerans). Öz-tolerans potansiyel olarak öz-reaktif lenfositlerin seçilerek öldürülmesi, matürasyonunun bloke edilmesi veya periferde inaktive edilmesi ile sürdürülür. Öz-toleransın kaybı veya yetersizliği ile karakterize otoimmünite gelişiminde immün sistemin ve immün fonksiyonların regülasyonunun kompleks yapısı nedeni ile çoğu kez birden fazla defekt etkili olmaktadır. Bu faktörler; immünolojik anormallikler, kişiyi otoimmün hastalıklara yatkın kılan kalıtsal faktörler, lokal doku değişiklikleri, infeksiyonlar vb. olarak kabaca özetlenebilir. Nitekim immün sistemin kendisinde veya nöroendokrin sistemdeki tek bir defekt kişiyi predispoze eden diğer komponentlerin yokluğunda otoreaktiviteye neden olmayabilir. Ancak insan otoimmün hastalıklarında mekanizmanın belirlenmesindeki asıl zorluk, otoimmün yanıtı başlatan antijenin saptanamamasıdır. Viral veya bakteriyel infeksiyonlar otoimmün hastalıklar ile birliktelik gösterebilirler. Çoğu kez otoimmün hastalıkta klinik bulguların ortaya çıkışına infeksiyöz prodrom öncülük eder. Hastalık geliştiğinde etken mikroorganizma lezyonda saptanamadığı gibi, bireyde varlığı da gösterilemeyebilir. Buna dayalı olarak, otoimmün lezyonların gelişiminde mikroorganizmanın direkt etkisinden çok konakçı immün sisteminin mikroorganizma tarafından anormal tetiklenmesi veya disregülasyonu sorumlu

tutulabilir. Normal bireylerde yabancı antijenlere karşı oluşan immün yanıt sırasında düşük düzeyde otoantikorlar da üretilebilmesinden yola çıkılarak, potansiyel otoreaktivitenin mevcut olabileceğini, ancak yardımcı T hücrelerinin stimülasyonu olmaksızın yüksek afiniteli otoantikor üretiminin engellenebileceği ileri sürülmektedir. Ancak T hücre yardımı olmaksızın da bakteriyel lipopolisakkaritler veya lipopolisakkarit gibi davranan mikrobiyal ürünlerin T hücrelerini olduğu gibi direkt olarak B hücrelerini de stimüle ederek, poliklonal lenfosit aktivasyonu sonucu organ spesifik lezyonlardan çok sistemik otoimmün reaksiyonlar, multipl otoantikor üretimine neden olabilecekleri ileri sürülebilir (129,214). Kronik hepatit C hastalarımızda görülen birden çok otoantikor üretiminin açıklanmasına yardımcı olabilecek bu hipotez ile HCV ile otoimmünite arasında bir köprü kurulmaya çalışılabilir.

Periferik kan ve kemik iliği mononükleer hücrelerinde varlığının gösterilmesi ile lenfotropik bir virus olduğu ileri sürülmüş olan HCV'nin lenfositler için sürekli antijenik uyarı oluşturması yanında çeşitli mediyatörler aracılığı ile indirekt olarak veya direkt olarak genomik transformasyon yaptığı ileri sürülebilir. Nitekim HCC gelişim mekanizmalarının araştırılması sırasında ileri sürülen sirotik zeminde indirekt etkinliğin yanında HCV'nin sıçan embriyo fibroblastlarında apoptotik mekanizmaları süprese ederek malin transformasyona neden olabileceği, yani direkt etkinliğinin de olabileceği ileri sürülmüştür (215,216). HCV bu aşamada hipofizden PRL, GH, TSH üretimini ve ilgili hücrelerin farklılaşmasını kontrol eden ve lenfoid hücrelerde de varlığı gösterilen Pit-1/GHF-1 geninin transkripsiyonunu artırarak otoimmün reaksiyonlara yatkınlığı bulunan bireylerde bulguların manifest hale gelmesine katkıda bulunuyor olabilir (7).

Berczi tarafından ileri sürüldüğü üzere, vertebralı hayvanların büyümelerinde olduğu gibi immün reaksiyonlarda da temel kural lenfositlerin proliferasyonudur. Hücreler gerek proliferasyon, gerekse diferansiyasyon için öncelikle "yeterlilik" olarak isimlendirilen bir uyarıya ihtiyaç gösterir. Organizmada çoğu doku ve organ için "yeterlilik sinyali"ni GLH iletir. Endokrin ve reproduktif organlar ile bazı dokular için alternatif hormon ve faktörlerin varlığı sözkonusu olabilir; ACTH, TSH, FSH, LH, epidermal growth faktör, fibroblast growth faktör vb. Lenfoid doku ve immünkompetan hücreler için bu uyarı GLH'lar tarafından sağlanmaktadır. GH ve

PRL etkisi ile kemik iliği ve timusta DNA, RNA sentezinin artması, timosit proliferasyonu, timik hormon üretilmesi, GLH eksikliği (hipofizektomi veya antagonist ajanlar kullanılması yoluyla oluşturulan) durumunda görülen anemi yanında hücrel ve hümoral immün yetersizlik halinin gelişmesi, gigantizmlili bireylerde lenfoid organlarda hacim artışı ve sitokin üretiminde artış görülmesi bu durumu desteklemektedir (7,165).

Sistemik GLH'lar yanında lokal olarak immünkompetan hücrelerce üretilen hormonlar da "yeterlilik sinyali" oluşturabilmektedir. Serumsuz kültürlerde anti-PRL antikoları ilavesi ile mitojen yanıtının baskılandığı gösterilmiştir (149). Ciddi infeksiyonlar gibi ACTH-adrenal aksın aktive, hipofizer GLH üretiminin süprese olduğu hallerde kemik iliği aktivitesinin devamının lokal üretilen GLH'lere bağlı olduğu anlaşılmıştır (7). Bu durumda immün reaksiyonlar sırasında lokal olarak üretilen GLH'lerin "yeterlilik sinyali" oluşturarak lenfosit proliferasyonu ve immün yanıtı akselere edebileceği ileri sürülebilir.

GH ve PRL'nin fizyolojik koşullarda immün yanıt üzerinde etkilerinin tespit edilmesini takiben, otoimmün hastalıklarda rol alıp almadıkları yoğun araştırmalara konu olmuştur. Lavalle tarafından, ilk kez otoimmün hastalıkların prototip I olarak kabul edilen SLE'li hastalarda PRL düzeylerinin yüksek bulunmasından sonra pekçok insan otoimmün hastalıkları ve bazı hastalıkların hayvan modellerinde GLH düzeyleri araştırılmıştır. Bu araştırmalar sonucunda bazı durumlarda GLH'lerin yüksek serum düzeylerinin patojenik olabileceğine dair bulgular elde olunmuştur. Hiperprolaktinemili hastalarda SLE gelişimi, bu hastalarda anti-tiroid antikor prevalansının artmış olduğu bilinmektedir (217). Gelişiminde çok sayıda mekanizmanın kombine rol oynadığı otoimmün hastalıklarda GLH'ların rollerinin primer mi, yoksa çeşitli sitokinlere bağlı olarak endokrin organların nonspesifik olarak uyarılması sonucu sekonder mi olduğu, hipofizden salgılanan GLH'lardan çok stimüle olan immünkompetan hücrelerden salgılanan ve çoğu kez serumda tespit edilemeyecek düzeyleri ile parakrin etkinlik gösteren hormonların mı önemli oldukları soruları yanıt beklemektedir. Ancak ne şekilde olursa olsun gerek T gerekse B hücrelerinin fizyolojik ve patolojik davranışlarında GLH'ların etkinliği yatsınamaz.

Hastalarımızda serum PRL düzeylerinde kotrollere göre anlamlı farklılık tespit edilememiş olmakla beraber, kadın hastalarda GH ve IGF-1 düzeylerinin yüksek

bulunması GLH'ların, hepatit C infeksiyonu seyrinde otoimmün aktivasyonun ortaya çıkışına veya en azından sürdürülmesine katkıda bulunduğunu düşünebilir. Erkek hastalarımızda GH düzeyleri kontrollere göre yüksek bulunmakla beraber IGF-1 düzeylerinde anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Ancak bu konuda daha net bir görüş ileri sürülebilmesi için fazla sayıda hasta ile yapılan çalışmalara gereksinim duyulduğu düşünülmektedir

Sirkadiyen ritm ile salındığı bilinen PRL'e karşılık, GH pülsatil nitelikte salınmaktadır. GH'nin bazal düzeylerinin tayininin güç ve yanıltıcı olabileceği düşünülerek, periferik etkilerine aracılık ettiği bilinen ve daha stabil serum düzeylerine sahip olan IGF-1, GH yanında araştırılmıştır. Nitekim IGF-1 timus, dalak, B hücrelerinde GH etkisi ile salınmaktadır. IGF-1 etkisi ile kemik iliği uyarımı (167), timosit proliferasyonu ve timik hormon salınımı ile B hücrelerinde immünglobulin sentezi (7) uyarılmaktadır. Hastalarımızda bazal serum GH ile IGF-1 düzeyleri tutarlı olarak yüksek bulunmuştur.

Bireysel olarak kronik karaciğer hastalarında GLH'lar ile IGF-1 düzeylerinde değişiklik olabileceğine dair bildirimler bulunmaktadır. Polonya'dan bildirilen bir çalışmada, anti-HCV pozitif dönörlerde ortalama serum PRL düzeyleri kontrollere göre yüksek bulunmuştur (219). Japonya'dan bildirilen bir çalışmada da kronik hepatit C'li 14 hastada bazal düzeyleri kontrollerden farklı bulunmazken, beta IFN sonrası erken dönemde GH artmış olarak saptanmış ancak 180. dakikada bazal düzeylere döndüğü tespit edilmiştir (220). Sirozlu hastalarda serum GH düzeylerinin artmış, IGF-1 düzeylerinin azalmış olduğu bilinmektedir (221,222). Sirozlu hastalarda GH düzeylerindeki artıştan sorumlu olan mekanizmalar tam olarak bilinmemekle beraber, bazı hastalarda metabolik klirensinin azalması ve bazı hastalarda karaciğerde reseptör sayısında azalma gösterilmiştir (221). Yine sirozlu hastalarda IGF-1 düzeylerindeki azalmadan karaciğerde yetersiz sentez edilmesi ve serum proteinlerine bağlanma paterninin değişmesi nedeni ile artmış degradasyonu sorumlu tutulmuştur (222). Ancak kronik hepatitli hastalarda GH ve IGF-1 düzeyleri hakkında yeterli veri yoktur. Interferon tedavisi alan hastalarda GH düzeylerinde değişiklik olmaksızın IGF-1 düzeylerinin artmış olduğu bildirilmiştir (221). Almanya'dan bildirilen bir çalışmada 11'i HCV pozitif olmak üzere 20 kronik hepatitli hastada kontrollere göre durumu bildirilmemiş olmasına rağmen bazal GH düzeyleri sirozlu

hastalara göre düşük bulunmuştur (222). Aynı çalışmada IGF-1 düzeyleri kontrollerden farklı bulunmamıştır. Hastalarımızda klinik, biyokimyasal ve patolojik olarak siroz varlığı gösterilememiştir. Ayrıca IGF-1 artışı ile birleştirildiğinde albumin düzeylerinin normal olması nedeni ile hastalarımızın karaciğer sentetik fonksiyonlarının korunmuş olduğu söylenebilir. Ayrıca GH düzeyleri ile beraber IGF-1 düzeylerinin artmış olması ve IFN tedavisi alan grupta değişiklik gözlenmemesi nedeni ile GH ve IGF-1 artışından bilinmeyen başka kinetiklerin sorumlu olduğu ve GLH'ların anlamlı hastada görülen otoimmün reaksiyonlarla ilişkilendirilebileceğini düşündürmektedir.



8. SONUÇ

- 1. Kronik hepatit C'li hastalarımızda literatür ile benzer şekilde anlamlı oranda otoantikor pozitifliği saptandı.**
- 2. Kronik hepatit C'li hastaları ile kontrol grupları arasında serum PRL düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmadı.**
- 3. Kronik hepatit C'li kadın hastalarda serum GH ile IGF-1 düzeyleri birlikte, ilk kez bu çalışmada yüksek bulundu. Erkek hastalarda bu durumun ortaya konulabilmesi için daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.**
- 4. GH ve IGF-1 düzeylerinin yüksek bulunması nedeni ile HCV enfeksiyonu esnasında görülen immünolojik anormalliklerle GLH ailesi arasında ilişki olabileceği düşünülebilir.**



9. REFERANSLAR

1. Sharara AI, Hunt CM, Hamilton JD: Hepatitis C. *Ann Intern Med* 125:658-668, 1996.
2. Hadziyannis SJ: Nonhepatic manifestations and combined diseases in HCV infection. *Dig Dis Sci* 41: 63S-74S, 1996.
3. McMurray RW: Hepatitis C-associated autoimmun disorders. *Rheum Dis Clin North Am* 24: 353-374,1998.
4. Alter MJ, Mast EE, Moyer LA, et al: Hepatitis C. *Infec Dis Clin North Am* 12:13-26, 1998.
5. Bouffard P, Hayashi PH, Acevedo R,et al: Hepatitis C virus is detected in a monocyte/macrophage subpopulation of peripheral blood mononuclear cells of infected patients. *J Infect Dis* 166: 1276-1280, 1992.
6. Grossman C: Possible underlying mechanism of sexual dimorphism in the immune response, fact and hypothesis (Abstract). *J Steroid Biochem* 34: 241A, 1989.
7. Berczi I: The role of the growth and lactogenic hormone family in immune function. *Neuroimmunomodulation* 1: 201-216, 1994.
8. Reichlin S: Endocrine-immune interaction. In Wilson JD, Foster DW (eds) *Williams' textbook of Endocrinology*. Philadelphia/Pennsylvannia, W.B.Saunders, 1995, pp2964-2989
9. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH,et al: Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B (Abstract). *N Engl J Med* 292:767A, 1975.
10. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al: Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-Bviral hepatitis genome (Abstract). *Science* 244:362A, 1989.
11. Purcel R: The hepatitis C virus: Overview. *Hepatology* 26:11S-14S, 1997.
12. Houghton M: Hepatitis C virus. In Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds) *Fields Virology*. Third edition. Philadelphia:Lipinncott-Raven. 1996, pp1035-1058.
13. Grakoui A, Wychowski C, Lin C,et al: Expression and identification of hepatitis C virus polyprotein cleavage products (Abstract). *J Virol* 67:1385A, 1993.

14. Hijikata M, Mizushima H, Tanji Y, et al: Proteolytic processing and membrane association of putative nonstructural proteins of hepatitis C virus (Abstract). Proc Natl Acad Sci USA 90: 10773A, 1993.
15. Bukh J, Miller RH, Purcell RH: Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. Semin Liver Dis 15: 41-63, 1995.
16. Hijikata M, Kato N, Otsuyama Y, et al: Hypervariable regions in the putative glycoprotein of hepatitis C virus (Abstract). Biochem Biophys Res Comm 179: 220A, 1991.
17. Weiner AJ, Geysen HM, Christophersen C, et al: Evidence for immun selection of hepatitis C virus (HCV) putative envelope glycoprotein variants: potential role in chronic HCV infections (Abstract). Proc Natl Acad Sci USA 89: 3468A, 1992.
18. Taniguchi S, Okamoto H, Sakamoto M, et al: A structurally flexible and antigenically variable N-terminal domain of the hepatitis C virus E2/NS1 protein: implication for an escape from antibody. Virology 195:297-301, 1993.
19. Shimizu YK, Igarashi H, Kiyohara T, et al: A hyperimmune serum against a synthetic peptide corresponding to the hypervariable region 1 of hepatitis C virus can prevent viral infection in cell cultures. Virology 223:409-412, 1996.
20. Farci P, Shimoda A, Wong D, et al: Prevention of hepatitis C virus infection in chimpanzees by hyperimmune serum against the hypervariable region 1 of the envelope 2 protein (Abstract). Proc Natl Acad Sci USA 93:15394A, 1996.
21. Simmonds P, Holmes EC, Cha TA, et al: Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region (Abstract). J Gen Virol 74:2391A, 1993.
22. Mizokami M, Ohba K, Gojobari T, et al: At least 7 types and 16 subtypes of hepatitis C virus based on molecular evolutionary analysis (Abstract). Hepatology 20:245A,1994.
23. Simmonds P: Variability of hepatitis C virus. Hepatology 21:570-583, 1995.
24. Bukh J, Purcell RH, Miller RH: At least 12 genotypes of hepatitis C virus predicted by sequence analysis of the putative E1 gene of isolates collected worldwide (Abstract). Proc Natl Acad Sci USA 90:8234A, 1993.

25. Sakuma I, Enomoto N, Kurosaki M, et al: Selection of hepatitis C virus quasispecies during interferon treatment. *Arch Virol* 141: 1921-1932, 1996.
26. Koretz RL, Brezina M, Polito AJ, et al: Non-A, non-B posttransfusion hepatitis: Comparing C and non-C hepatitis. *Hepatology* 17: 361-365, 1993.
27. Marranconi F, Mecenero V, Pellizzer GP, et al: HCV infection after accidental needle stick injury in health-care workers. *Infection* 20: 111, 1992.
28. Seeff JB: Hepatitis C from a needlestick injury. *Ann Intern Med* 115: 411, 1991.
29. Aach RD, Stevens CE, Hollinger FB, et al: Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis: Analysis with first- and second-generation assays. *N Engl J Med* 325: 1325-1329, 1991.
30. Alter HJ, Jett BW, Polito AJ, et al: Analysis of the role of hepatitis C virus in transfusion-associated hepatitis. In Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS (eds): *Viral hepatitis and Liver Disease*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1991, pp 396-402.
31. Alter MJ, Hadler SJ, Judson FN, et al: Risk factors for acute non-A, non-B hepatitis in the United States and association with hepatitis C virus infection. *JAMA* 264:2231-2235, 1990.
32. Hoofnagle JH: Hepatitis C: clinical spectrum of disease. *Hepatology* 26:15S-20S, 1997.
33. Liang TJ, Jeffers L, Reddy RK, et al: Fulminant or subfulminant non-A, non-B hepatitis: Hepatitis C and E viruses (Abstract). *Gastroenterology* 103: 556A, 1992.
34. Wright TL: Etiology of fulminant hepatic failure : Is another virus involved. *Gastroenterology* 104: 640-653, 1993.
35. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, et al: The natural history of community acquired hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 327: 1899-1905, 1992.
36. Esteban JI, Lopez-Talavera JC, Genesca J, et al: High rate of infectivity and liver disease in blood donors with antibodies to hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 115: 443-449, 1991.
37. Shakil AO, Conry-Cantilena C, Alter HJ, et al: Volunteer blood donors with antibody to hepatitis C virus: Clinical, biochemical, virologic and histologic features. *Ann Intern Med* 123: 330-337, 1995.

38. Barrera JM, Bruguera M, Guadalupe-Ercilla M, et al: Persistent hepatitis C viremia after acute self-limiting posttransfusion hepatitis C. *Hepatology* 21: 639-644, 1995.
39. Conry-Cantilena C, van Raden M, Gibble J, et al: Routes of infection, viremia and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 334: 1691-1696, 1996.
40. Morales TG, Sampliner RE, Bhattacharyya A, et al: Liver histology in anti-HCV positive persons with normal and minimally elevated aminotransferases (Abstract). *J Clin Gastroenterol* 21: 301A, 1995.
41. Seeff LB, Buskell-Bales Z, Wright EC, et al: Long-term mortality after transfusion-associated non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 327: 1906-1911, 1992.
42. Di Bisceglie AM, Goodman ZD, Ishak KG, et al: Long-term clinical and histopathological follow-up of chronic posttransfusion hepatitis. *Hepatology* 14: 969-974, 1991.
43. Vaquer P, Canet R, Llompart A, et al: Histological evolution of chronic hepatitis C. Factors related to progression. *Liver* 14: 265-269, 1994.
44. Takahashi M, Yamada G, Miyamoto R, et al: Natural course of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 88: 240-243, 1993.
45. Yano M, Kumada H, Kage M, et al: The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 23: 1334-1340, 1996.
46. Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, et al: Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 332: 1463-1466, 1995.
47. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al: Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 12: 671-675, 1990.
48. Seeff LB, Buskell-Bales Z, Wright EC, et al: Long-term mortality after transfusion-associated non-A, non-B hepatitis. National Heart, Lung and Blood Institute Study Group. *N Engl J Med* 27: 1906-1911, 1992.
49. Koretz RL, Abbey H, Coleman E, et al: Non-A, non-B post-transfusion hepatitis: Looking back in the second decade. *Ann Intern Med* 119: 110-115, 1993.

50. Seeff LB: Natural history of hepatitis C. *Hepatology* 26: 21S-28S, 1997.
51. Schiff ER: Hepatitis C and alcohol. *Hepatology* 26: 39S-42S, 1997.
52. Koff RS, Dienstag JL: Extrahepatic manifestations of hepatitis C and association with alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 15: 101-109, 1995.
53. Befrits R, Hedman M, Blomquist L, et al: Chronic hepatitis C in alcoholic patients: prevalence, genotypes and correlation to liver disease (Abstract). *Scand J Gastroenterol* 30: 1113A, 1995.
54. Mendenhall CL, Moritz T, Rouster S, et al: Epidemiology of hepatitis C among veterans with alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 88: 1022-1026, 1993.
55. Coelho-Little ME, Jeffers LJ, Bernstein DE, et al: Hepatitis C virus in alcoholic patients with and without clinically apparent liver disease (Abstract). *Alcohol Clin Exp Res* 19: 1173A, 1995.
56. Caldwell SH, Li X, Rourke RM, et al: Hepatitis C infection by polymerase chain reaction in alcoholics: false-positive ELISA results and the influence of infection on a clinical prognostic score. *Am J Gastroenterol* 88: 1016-1021, 1993.
57. Izumi N, Enomoto N, Uchihara M, et al: Hepatic iron contents and response to interferon- α in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 41: 989-994, 1996.
58. Okazaki T, Yoshihara H, Suzuki K, et al: Efficacy of interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. Comparison between non-drinkers and drinkers (Abstract). *Scand J Gastroenterol* 29: 1039A, 1994.
59. Ohnishi K, Matsuo S, Matsutani K, et al: Interferon therapy for chronic hepatitis C in habitual drinkers: comparison with chronic hepatitis C in infrequent drinkers. *Am J Gastroenterol* 91: 1374-1379, 1996.
60. Fong TL, Di Bisceglie AM, Waggoner JG, et al: The significance of antibodies to hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 14: 64-67, 1991.
61. Benvegna L, Fattovich G, Noventa F, et al: Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. *Cancer* 27: 2442-2448, 1994.
62. Nakatsuji Y, Shih JWK, Kobayashi M, et al: Hepatitis G virus (HGV) infection in Japanese patients with hepatitis C virus (HCV). *Hepatology* 24:227A, 1996.

63. Ogata N, Alter HJ, Miller RH, et al: Nucleotide sequence and mutation rate of the H strain of hepatitis C virus (Abstract). *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 3392A, 1991.
64. Shimizu YK, Hijikata M, Iwamoto A, et al: Neutralizing antibodies against hepatitis C virus and the emergence of neutralization escape mutant viruses. *J Virol* 68: 1494-1500, 1994.
65. Farci P, Alter HJ, Govindarajan S, et al: Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. *Science* 258: 135-140, 1992.
66. Eridkson AL, Houghton M, Choo QL, et al: Hepatitis C virus-specific CTL responses in the liver of chimpanzees with acute and chronic hepatitis C. *J Immunol* 151: 4189-4199, 1993.
67. Iwarson S, Norkrans G, Wejstal R: Hepatitis C: natural history of a unique infection. *Clin Infect Dis* 20: 1361-1370, 1995.
68. Gruber A, Norder H, Magnius L, et al: Late seroconversion and high chronicity rate of hepatitis C virus infection in patients with hematologic disorders (Abstract). *Ann Oncol* 4:229A, 1993.
69. Wejstal R, Norkrans G: Chronic non-A, non-B hepatitis in pregnancy: outcome and possible transmission to the offspring. *Scand J Infect Dis* 21:485-490, 1989.
70. Hayashi H, Takikawa T, Nishimura N, et al: Improvement of serum aminotransferase levels after phlebotomy in patients with chronic active hepatitis C and excess hepatic iron. *Am J Gastroenterol* 89: 986-988, 1994.
71. Casato M, Pucillo LP, Lagana B, et al: Cryoglobulinemia and hepatitis C virus. *Lancet* 337: 1047-1050, 1991.
72. Cosserrat J, Cacoub P, Blétry O: Immunological disorders in C virus chronic hepatitis. *Nephrol Dial Transplant* 11(Suppl 4): 31-35, 1996.
73. Romani J, Puig L, de Moragas JM: Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with hepatitis C virus-induced cutaneous vasculitis with mixed cryoglobulinemia. *Arch Dermatol* 132: 974, 1996.
74. Clifford BD, Donahue D, Smith L, et al: High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 21: 613-619, 1995.

75. Pawlotsky JM, Roudot-Throval F, Simmonds P, et al: Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C virus serotypes. *Ann Intern Med* 122: 169, 1995.
76. Kawamoto H, Sakaguchi K, Takaki A, et al: Autoimmun responses as assessed by hypergammaglobulinemia and the presence of autoantibodies in patients with chronic hepatitis C (Abstract). *Acta Medica Okayama* 47: 305A, 1993.
77. Prieto J, Yuste JR, Beloqui O: Anticardiolipin antibodies in chronic hepatitis C: Implication of hepatitis C virus as the cause of the antiphospholipid syndrome. *Hepatology* 23: 199, 1996.
78. Shirren CA, Zachoval R, Schirren CG, et al: A role for chronic hepatitis C virus infection in a patient with cutaneous vasculitis, cryoglobulinemia, and chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 40: 1221-1225, 1995.
79. Fornasieri A, D'Amico G: Type II mixed cryoglobulinemia, hepatitis C virus infection, and glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 11(Suppl 4): 25-30, 1996.
80. Pawlotsky JM, Dhumeaux D, Bagot M: Hepatitis C virus in dermatology. *Arch Dermatol* 131: 1185-1193, 1995.
81. Cacoub P, Fabiani FL, Musset L, et al: Mixed cryoglobulinemia and hepatitis C virus. *Am J Med* 96: 124, 1994.
82. Ferri C, Greco F, Longombardo G, et al: Antibodies to hepatitis C in patients with mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 34: 1606, 1991.
83. Misiani R, Bellavita P, Fenili D: Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 117: 573, 1992.
84. Lunel F, Musset C, Cacoub P, et al: Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage. *Gastroenterology* 106: 1291-1300, 1994.
85. Agnello V, Ghung RT, Kaplan LM: A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 327: 1490-1495, 1992.
86. Pawlotsky JM, Yahia MB, Andre C, et al: Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: A prospective case-control study. *Hepatology* 19: 841-848, 1994.

87. Gumber SC, Chopra S: Hepatitis C: A multifaceted disease. *Ann Intern Med* 123: 615-620, 1995.
88. Sansonno D, cornacchiulo V, Lacobelli AR, et al: Localization of hepatitis C virus antigens in liver and skin tissues of chronic hepatitis C virus infected patients with mixed cryoglobulinemia. *Hepatology* 21: 305-312, 1995.
89. Ferri C, Monti M, La Civita L, et al: Hepatitis C virus infection in non-Hodgkin's B-cell lymphoma complicating mixed cryoglobulinemia (Abstract). *Eur J Clin Invest* 24: 781A, 1994.
90. Johnson R, Gretch D, Yamabe H, et al: Membranoroliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 18: 465-470, 1993.
91. Johnson R, Gretch D, Couser W, et al: Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. Effect of inteferon therapy. *Kidney Int* 46: 1700-1704, 1994.
92. Horikoshi S, Okada T, Shirato I, et al: Diffuse proliferative glomerulonephritis with hepatitis C like particles in paramesengial dense deposits in a patient with chronic hepatitis C virus hepatitis. *Nephron* 64: 462-464, 1993.
93. Agnello V, Ghung RT, Kaplan LM: A role for hepatitis C virus infection in type II cryogolbulinemia. *N Engl J Med* 327: 1490-1495, 1992.
94. D'Amico G: Is type II mixed cryoglobulinemia an essential part of hepatitis C virus (HCV) associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 10: 1279-1282, 1995.
95. King PD, McMurray RW, Becherer PR: Sjögren's syndrome without Mixed cryoglobulinemia is not associated with hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 89: 1047, 1994.
96. Marchesoni A, Battafarano N, Podico M, et al: Hepatitis c virus antibodies and systemic lupus erythematosus (letter). *Clin Exp Rheumatol* 13: 267, 1995.
97. Bronson W, McMurray RW: Hepatitis C virus and systemic lupus erythematosus: A case report. *J Clin Rheumatol* 3: 153, 1997.
98. Ueno Y, Kinoshita R, Tsujinoue H, et al: A case of hepatitis C (HCV)-associated arthritis: Quantitative analysis of HCV RNA of the synovial fluid and the serum (letter). *Br J Rheumatol* 34: 691, 1995.

99. Lovy MR; Starkebaum G, Uberoi S: Hepatitis C infection presenting with rheumatic manifestations: A mimic of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 23: 979, 1996.
100. Siegal LB, Cohn L, Nashel D: Rheumatic manifestations of hepatitis c virus infection. *Sem Arthritis Rheum* 23: 149, 1993.
101. Castanet J, Lacour JP, Fuzipet JG, et al: Adult Still's disease associated with hepatitis C virus infection (Abstract). *J Am Acad Dermatol* 31: 807A, 1994.
102. Sawada T, Hirohata S, Inoue T: Development of rheumatoid arthritis after hepatitis c virus infection. *Arthritis Rheum* 34: 1620, 1991.
103. Nishikai M, Miyairi M, Kosaka S: Dermatomyositis following infection with hepatitis C virus (letter). *J Rheumatol* 21: 1584, 1994.
104. Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, et al: Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med* 69: 287-308, 1980.
105. Jorgensen C, Legouffe MC, Perney P, et al: Sicca syndrome associated with hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum* 39: 1166, 1996.
106. Mariette X, Zerbib M, Jaccard A, et al: Hepatitis C virus and Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 36:280, 1993.
107. Pirisi M, Scott C, Fabris C, et al: Mild sialoadenitis: A common finding in patients with hepatitis c virus infection. *Scand J Gastroenterol* 29: 940, 1994.
108. Yamamoto T, Yokoyama A: Hypergammaglobulinemic purpura associated with Sjögren's syndrome and chronic C type hepatitis. *J Dermatol* 24: 7, 1997.
109. Pozzato G, Mazzaro C, Crovatto M, et al: Low grade malignant lymphoma , hepatitis C virus infection, and mixed cryoglobulinemia. *Blood* 84: 3047, 1994.
110. DeVita S, Sansonno D, Dolcetti R, et al: Hepatitis C virus within a malignant lymphoma lesion in the course of Type II mixed cryoglobulinemia. *Blood* 86: 1887, 1995.
111. Crowe JP, Christensen E, Buttler J, et al: Primary biliary cirrhosis: The prevalence of hypothyroidism and its relationship to thyroid autoantibodies and sicca syndrome. *Gastroenterology* 78: 1437-1441, 1980.
112. Paterson D, Hartmann DJ, Duclos-Vallee JC, et al: Latent autoimmune thyroid disease in patients with chronic HCV hepatitis (Abstract). *J Hepatol* 16: 244A, 1992.

113. Tran A, Quaranta JF, Benzaken S, et al: High prevalence of thyroid autoantibodies in a prospective series of patients with chronic hepatitis c before interferon therapy. *Hepatology* 18: 253-257, 1993.
114. Preziati D, LaRosa L, Covini G, et al: Autoimmunity and thyroid function in patients with chronic active hepatitis treated with recombinant interferon-alpha 2a (Abstract). *Eur J Endocrinol* 132: 587A, 1995.
115. Watanabe U, Hashimoto E, Hisamitsu T, et al: The risk factor for development of thyroid disease during interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 89: 399, 1994.
116. Michel G, Ritter A, Gerken G, et al: Anti-GOR and hepatitis C virus in autoimmune liver diseases. *Lancet* 339: 267-269, 1992.
117. Mitchel LS, Cheinquer H, Jeffers LJ, et al: Detection of hepatitis C virus antibody by first and second generation assays in patients with autoimmune chronic aktive hepatitis types I, II, and III. *Am J Gastroenterol* 88: 1027, 1993.
118. Bach N, Thung SN, Schaffner F, et al: The histological features of chronic hepatitis C and autoimmune chronic hepatitis: A comparative analysis. *Hepatology* 15: 572, 1992.
119. Cribier C, Gamier C, Laustriat D, et al: Lichen planus and hepatitis C virus infection: an epidemiologic study (Abstract). *J Am Acad Dermatol* 31: 1070A, 1994.
120. Reichlin S: Neuroendocrine-immune interactions. *N Engl J Med* 329:1246-1253, 1993.
121. Graeves MF, Owen JJT: T and B lymphocytes: Origins, properties and roles in immune responses. New york, Elsevier, 1974.
122. Paul WE: The immune system: An introduction: In Paul WE (eds): *Fundamental Immunology* , New York, Raven, 1989.
123. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS (eds): *Cellular and Molecular Immunolgy*. Philadelphia, W.B. Saunders, 1991.
124. Dinarello CA: Interleukin-1 and interleukin-1antagonism. *Blood* 77: 1627-1652, 1991.

125. Bodmer S, Strommer K, Frei K, et al: Immunosuppression and transforming growth factor beta in glioblastoma: Preferential production of transforming growth factor beta-2 (Abstract). *J Immunol* 143: 3222A, 1989.
126. Casey LC, Balk RA, Bone RC: Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med* 119: 771-778, 1993.
127. Plata-Salaman CR: Immunoregulators in the nervous system (Abstract). *Neurosci Biobehav Rev* 15: 185A, 1991.
128. Dinarello CA: Interleukin-1 and interleukin-1 antagonist. *Blood* 77: 1627-1652, 1991.
129. Self-tolerance and autoimmunity. In Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS (eds) *Cellular and Molecular Immunity*. Saunders Text and Review Series second edition, Philadelphia, WB Saunders Company, 1995, pp372-392
130. Chikanza IC, Panayi GS: Hypothalamic-pituitary mediated modulation of immune function: Prolactin as a neuroimmunopeptide. *Br J Rheum* 30: 203-207. 1991.
131. Ganong WF. *Review of medical physiology*. 12th ed. Los Altos: Lange, 1985: 352-353.
132. Salas MA, Evans SW; Levell MJ, et al: Interleukin-6 and ACTH act synergistically to stimulate release of corticosterone from the adrenal gland cells. *Clin Exp Immunol* 79: 470-473, 1990.
133. Felton DL, Felton SY, Carlson SL, et al: Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid tissue (Abstract). *J Immunol* 135: 755S(A), 1985.
134. Weiss JM, Sundar S: Effects of stress on cellular immune responses in animals (Abstract). *Rev Psychiatry* 11: 145A, 1992.
135. Irwin M, Hauger RL, Jones L, et al: Sympathetic nervous system mediates central corticotropin-releasing factor induced suppression of natural killer cytotoxicity (Abstract). *J Pharmacol Exp Ther* 255: 101A, 1990.
136. Scicchitano R, Biennestock J, Stanisiz AM: In vivo immunomodulation by the neuropeptide substance P (Abstract). *Immunology* 63: 735A, 1988.

137. Lotz M, Carson DA, Vaughan JH: Substance P activation of rheumatoid synoviocytes: Neural pathway in pathogenesis of arthritis. *Science* 235: 893, 1987.
138. Ahmed SA, Talal N: Sex hormones and autoimmune rheumatic disorders. *Scand J Rheum* 18: 69-76, 1989.
139. Hench PA: The potential reversibility of rheumatoid arthritis (Abstract). *Mayo Clin Proc* 24: 167A, 1949.
140. Carroll MC, Campbell RD, Porter RR: Mapping of steroid 21-hydroxylase genes adjacent to complement component C4 genes in HLA, the major histocompatibility complex in man (Abstract). *Proc Natl Acad Sci* 82: 521A, 1985.
141. Styrt B, Sugarman R: Estrogens and infection. *Rev Infect Dis* 13: 1139-1150, 1991.
142. Polan ML, Kuo A, Loukides J, et al: Cultured human luteal peripheral monocytes secrete increased levels of interleukin-1. *J Clin Endocrinol Metab* 70: 480-484, 1990.
143. Nagy E, Berczi I: Immunodeficiency in hypophysectomized rats (Abstract). *Acta Endocrinol* 89: 530A, 1978.
144. Berczi I, Nagy E, Kovacs K, et al: Regulation of humoral immunity in rats by pituitary hormones (Abstract). *Acta Endocrinol* 98: 506A, 1981.
145. Nagy E, Berczi I, Friesen HG: Regulation of immunity in rats by lactogenic and growth hormones (Abstract). *Acta Endocrinol* 102: 351A, 1983.
146. Human gene mapping 10. Tenth International Workshop on Human Gene Mapping. New Haven Conference 1989. *Cytogenet Cell Genet* 51: 154, 1989.
147. Lopez FJ, Dominguez JR, Sanihez-Franco F, et al: Role of dopamine and vasointestinal peptide in the control of the pulsatile prolactin release. *Endocrinology* 124: 527-535, 1989.
148. Frantz AG: Prolactin. *N Engl J Med* 298: 201, 1978.
149. Clevenger CV, Freier DO, Kline JB: Prolactin receptor signal transduction in cells of the immune system. *J Endocrinol* 157: 187-197, 1998.
150. Kelly PA, Djiane J, Postel-Vinay MC, et al: The prolactin/growth hormone receptor family. *Endocrinol Rev* 12: 235, 1991.

151. Kishimoto T, Taga T, Akira S: Cytokine signal transduction. *Cell* 76: 253, 1994.
152. Nagy E, Berczi I: Pituitary dependence of bone marrow function. *Br J Haematol* 71: 457-462, 1989.
153. Gala RR, Shevach EM: Identification by analytical flow cytometry of prolactin receptors on immunocompetent cell population in the mouse. *Endocrinology* 133: 1617, 1993.
154. Jones JI, Clemmons DR: Insulin-like growth factors and their binding proteins: Biological actions. *Endocr Rev* 16: 3-34, 1995.
155. Rui H, Djeu JY, Evans GA, et al: Prolactin receptor triggering: Evidence for rapid tyrosine kinase activation (Abstract). *J Biol Chem* 267: 24076A, 1992.
156. Morris DR, Allen ML, Rabinovitch PS, et al: Mitogenic signalling pathways regulating expression of c-myc and ornithine decarboxylase genes in bovine T lymphocytes (Abstract). *Biochemistry* 27: 8689A, 1988.
157. Nicoll CS, Herbert NJ, Delidow BC, et al: Prolactin and synlactin: Comparative aspects (Abstract). *Prog Clin Biol Res* 342: 211A, 1990.
158. Clevenger CV, Sillmann AL, Prystowsky MB: Interleukin-2 driven nuclear translocation of prolactin in cloned lymphocytes-T. *Endocrinology* 127: 3151-3159, 1990.
159. Aaronson SA. Growth factors and cancer. *Science* 254: 1146-1153, 1991.
160. Berczi I, Nagy E: Human placental lactogen is a hemopoetic hormone. *Br J Haematol* 79: 355-358, 1991.
161. Glasscock GF, Gelber SE, Lamson G, et al: Pituitary control of growth in the neonatal rat: Effects of neonatal hypophysectomy on somatic and organ growth, serum insulin-like growth factors (IGF)-1 and -2 levels, and expression of IGF binding proteins. *Endocrinology* 127: 1792-1803, 1990.
162. Walker SE, Susan HA, Hoffmann RW, et al: Prolactin: a stimulator of disease activity in systemic lupus erythematosus (Abstract). *Lupus* 4: 3A, 1995.
163. Nagy E, Berczi I, Friesen HG: Regulation of immunity in rats by lactogenic and growth hormones (Abstract). *Acta Endocrinol* 102: 351A, 1983.
164. Kelley KW, Brief S, Westly HJ, et al: GH3 pituitary adenoma cells can reverse thymic aging in rats (Abstract). *Proc Natl Acad Sci USA* 83: 5663A, 1986.

165. Jepson JH, Lowenstein L: The effects of testosterone, adrenal steroids, and prolactin on erythropoiesis. *Acta Haematol* 38: 292, 1967.
166. Murphy WJ, Durum SK, Anver MR, et al: Immunologic and hematologic effects of neuroendocrine hormones. *J Immunol* 148: 2799-3805, 1992.
167. Merchav S, Tatarsky I, Hochberg Z: Enhancement of human granulopoiesis in vitro by biosynthetic insulin-like growth factor 1/somatomedin c and human growth hormone. *J Clin Invest* 81: 791, 1988.
168. Hiestand PC, Gale JM, Mekler P: Soft immunosuppression by inhibition of prolactin release: Synergism with cyclosporine in kidney allograft survival and in the localized graft-versus-host reaction. *Transplant Proc* 18: 870-872, 1986.
169. Wilner ML, Ettenger RB, Koyle MA, et al: The effect of hyperprolactinemia alone and in combination with cyclosporine on allgraft rejection. *Transplantation* 49: 264-267, 1990.
170. Russell DH, Martrisian L, Kibler R, et al: Prolactin receptors in human lymphocytes and their modulation by cyclosporine (Abstract). *Biochem Biophys Res Commun* 121: 899A, 1984.
171. Flanagan WM, Corthesy B, Bram RJ, et al: Nuclear association of a T-cell transcription factor blocked by FK-506 and cyclosporine (Abstract). *J Immunol* 134: 3027A, 1985.
172. Yoshida A, Ishioka C, Kimata H, et al: Recombinant human growth hormone stimulates B-cell immunoglobulin synthesis and proliferation in serum-free medium. *Acta Endocrinol* 126: 524-529, 1992.
173. Cross RJ, Campbell JL, Roszman TL: Potentiation of antibody responsiveness after the transplantation of a syngeneic pituitary gland (Abstract). *J Neuroimmunol* 25: 29A, 1989.
174. Isibashi M, Kizuya N, Sawada S, et al: Anti-thyroid antibodies in patients with Hyperprolactinemia (Abstract). *Endocrinol Jpn* 38: 517A, 1991.
175. McMurray RW, Hoffmann RW, Walker SE: In vivo prolactin manipulation alters in vitro IL-2, IL-4 and IFN-gamma mRNA levels in female B/W mice. *Clin Res* 39: 734, 1991.

176. Vitetta ES, Ohara J, Myers CD: Serological, biochemical and functional identity of B cell-stimulatory factor 1 and B cell-differentiation factor for IgG1 (Abstract). *J Exp Med* 162: 1726A, 1985.
177. Kishimoto T, Hirano T: Molecular regulation of B Lymphocyte response. *Annu Rev Immunol* 6: 485, 1988.
178. Buskila D, Berezin M, Gur H, et al: Autoantibodies profile in the serum of women with hyperprolactinemia. *J Autoimmune* 8: 415, 1995.
179. Di Mattia GE, Gellerson B, Bohnet HG, et al: A human B lymphoblastoid cell line produces prolactin. *Endocrinology* 122: 2508-2517, 1986.
180. Hartmann DP, Holaday JW, Bernton EW: Inhibition of lymphocyte proliferation by antibodies to prolactin. *FASEB J* 3: 2194, 1989.
181. Pellegrini I, Lebrun JJ, Ali S, et al: Expression of prolactin and its reseptor in human lymphoid cells (Abstract). *Molecular Endocrinol* 6: 1023A, 1992.
182. Weigent DA, Baxter JB, Wear WE, et al: Production of immunoreactive growth hormone by mononuclear leukocytes. *FASEB J* 2: 2812-2818, 1988.
183. Walker SE, Allen SH, McMurray RW: Prolactin and autoimmune disease. *TEM* 4:147-151, 1993.
184. LaValle C, Loyo E, Paniagua R, et al: Correlation study between prolactin and androgens in male patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheum* 14: 268-272, 1987.
185. Folomeev M, Prokaeva T, Nassanova V, et al: Prolactin levels in men with SLE and RA. *J Rheumatol* 17: 1569-1570, 1990.
186. Mok CC, Lau CS, Lee KW, et al: Hyperprolactinemia in males with Systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 25: 2357-2363, 1998.
187. Jara LJ, Gomez-Sanchez C, Silveria LH, et al: Hyperprolactinemia in systemic lupus erythematosus: association with disease. *Am J Med Sci* 303: 222
188. McMurray RW, Allen SH, Braun AL, et al: Long-standing hyperprolactinemia associated with systemic lupus erythematosus: possible hormonal stimulation of an autoimmune disease. *J Rheumatol* 21: 843-850, 1994.
189. McMurray RW, Weidensaul D, Allen SH, et al: Efficacy of bromodriptine (BRC) in an open label therapeutic trial for systemic lupus erythematosus (SLE). *Arthritis Rheum* 37: 369S, 1994.

190. Roubinian JR, Talal N, Greenspan JS, et al: Effects of castration and sex hormone treatment on survival, anti-nucleic acid antibodies and glomerulonephritis in NZB/NZW F1 mice (Abstract). *J Exp Med* 147: 1568A, 1978.
191. Andrews BS, Eisenberg RA, Theofilopoulos AN, et al: Spontaneous murine lupus like syndromes. Clinical and immunopathological manifestations in several strains (Abstract). *J Exp Med* 148: 1198A, 1979.
192. Adler RA: The anterior pituitary grafted rat: a valid model of chronic hyperprolactinemia (Abstract). *Endocrinol Rev* 7: 302A, 1986.
193. McMurray RW, Keisler D, Kanuckel K, et al: Prolactin influences autoimmune disease activity in the female B/W mouse. *J Immunol* 147: 3780, 1991.
194. McMurray RW, Keisler D, Izui S, et al: Effects of parturition, suckling and pseudopregnancy on variables of disease activity in the B/W mouse model of systemic lupus erythematosu. *J Rheumatol* 20: 1143-1151, 1993.
195. Berczi I, Nagy E, Asa SL, et al: The influence of pituitary hormones on adjuvant arthritis. *Arthritis Rheum* 27: 682-688, 1984.
196. McCain G, Tilbe KS: Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 16 (suppl 19): 154, 1989.
197. Hedman M, Nilsson E, de la Torre B: Low blood and synovial fluid levels of sulphoconjugated steroids in rheumatoid arthritis (Abstract). *Clin Exp Rheumatol* 10: 25A, 1992.
198. Nagy E, Chalmers IM, Baragar FD, et al: Prolactin deficiency in rheumatoid arthritis (Abstract). *J Rheumatol* 18: 1662A, 1991.
199. Berczi I, Cosby H, Hunter T, et al: Decreased bioactivity of circulating prolactin in patients with rhumatoid arthritis *Br J Rheumatol* 26: 433-436, 1987.
200. Chikanza IC, Oetrou P, Chrousos G, et al: Excessive and dysregulated secretion of prolactin in rheumatoid arthritis: immunopathogenetic and therapeutic implications. *Br J Rheumatol* 32: 445-448, 1993.
201. Mateo L, Nolla JM, Bonnín MR, et al: High serum prolactin levels in men with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 25: 2077-82, 1998.
202. Berczi I: Prolactin, pregnancy and autoimmune disease. *J Rheum* 20: 1095-1100, 1993.

203. Ferrari C, Boghen M, Paracchi A, et al: Thyroid autoimmunity in hyperprolactinemic disorders (Abstract). *Acta endocrinol* 104: 35A, 1983.
204. Immunological abnormalities associated with hyperprolactinemia. The endocrine society, 71st Annual Meeting, 1989: 407.
205. Hedner LP, Bynke G: Endogenous iridocyclitis relieved during treatment with bromocriptine. *Am J Ophthalmol* 100: 618, 1985.
206. Palestine AG, Muellenberg-Coulombre CG, Kim MK, et al: Bromocriptine and low dose cyclosporine in the treatment of experimental autoimmune uveitis in rat (Abstract). *J Clin Invest* 79: 1078A, 1987.
207. Palestine AG, Nussenblatt RB, Gelato M, et al: Therapy for human autoimmune uveitis with low dose cyclosporine plus bromocriptine. *Transplant Proc* 20 (suppl): 131, 1988.
208. Reber PM: Prolactin and immunomodulation. *Am J Med* 95: 637-644, 1993.
209. Lunel F, Musset L, Cacoub P et al: Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage. *Gastroenterology* 106: 1291-1300, 1994.
210. Pawlotsky JM, Thoraval FR, Simmonds P, et al: Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C and hepatitis C virus serotypes. *Ann Intern Med* 122: 169-173, 1995.
211. Reddy KR, Krawitt EL, Radick J, et al: Absence of LKM 1 antibody in hepatitis C viral infection in the United States (Abstract). *Hepatology* 18: 173A, 1993.
212. Tran A, Benzaken S, Braun HB, et al: Anti-GOR and anti-thyroid autoantibodies in patients with chronic hepatitis C (Abstract). *Clinical Immunol Immunopathol* 77: 127A, 1995,
213. Dusheiko G: Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology* 26: 112S-121S, 1997.
214. Yamamoto AM, cresteil D, Homberg JC, et al: Characterization of anti-liver-kidney microsome antibody (anti-LKM) from hepatitis C virus-positive and negative sera (Abstract). *Gastroenterology* 104: 1762A, 1993.
215. Ray RB; Lagging LM, Meyer K, et al: Hepatitis C virus core protein cooperates with ras and transforms primary rat embryo fibroblasts to tumorigenic phenotype (Abstract). *J Virol* 70: 4438A, 1996.

216. Ray RB, Meyer K, Ray R: Supression of apoptotic cell death by hepatitis C virus core protein. *Virology* 226: 176-182, 1996.
217. Ferrari C, Boghen M, Paracchi A, et al: Thyroid autoimmunity in hyperprolactinaemic disorders (Abstract). *Acta endocrinol* 104: 35A, 1983.
218. Merimee TJ, Grant MB, Broder CM, et al: Insuline-like growth factor secretion by human B-lhymphocytes: A comparison of cells from normal and pygmy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 69: 978-984, 1989.
219. Rzeszowska G, Jagiello-Woitowicz E, Krawczuk G, et al: Levels of prolactin, gonadotrophin, testesterone, and alpha fetoprotein in serum of blood donors with antibodies to hepatitis C virus (anti-HCV) (Abstract). *Przegl Epidemiol* 47: 21A, 1993
220. Ohno Y, Fujimoto M, Nishimura A, et al: Change of peripheral levels of pituitary hormones and cytokines after injection of interferon (IFN)- β in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Endokrinol Metab* 83: 3681-3687, 1998.
221. Shmueli E, Stewart M, George KMM, et al: Growth hormone, insuline-like growth factor-1 and insuline resistance in cirrhosis. *Hepatology* 19: 322-328, 1994.
222. Scharf JG, Schmitz F, Frystyk J, et al: Insuline-like growth factor-1 serum concentrations and patterns of insuline-like growth factor binding proteins in patients with chronic liver disease. *J Hepatology* 25: 689-699, 1996.