

Kronik Viral Hepatit B'li Hastalarda IFN- α 2a Tedavisinin Serum IL-1 β , IL-6, TNF- α ve Neopterin Düzeyleri Üzerine Etkileri

Mehmet YALNIZ¹, Fulya İLHAN², Hüseyin ATASEVEN¹, Necip İLHAN³, İ. Halil BAHÇECİOĞLU¹

¹ Firat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı,

² Firat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı,

³ Firat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, ELAZIĞ

ÖZET

Kronik viral hepatit B (KHB) hastalarında interferon (IFN) tedavisinin interlökin-1 beta (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve neopterin seviyeleri üzerine etkisini araştırdık. Çalışmaya yaş ortalaması 36.4 olan, 12 (10'u erkek, ikisi kadın) KHB hastası alındı. Bazal serum IL-1 β değerlerinde (3.27 \pm 0.27), IFN- α 2a tedavisi ile anlamlı bir azalma (2.64 \pm 0.95) meydana geldi ($p < 0.05$). Bazal serum IL-6 ve TNF- α değerlerinde IFN- α 2a tedavisi sonucunda anlamlı bir değişiklik olmadı ($p > 0.05$). Serum neopterin değerlerinde bazal değerlere (13.93 \pm 5.55) göre tedavi sonunda (21.35 \pm 6.46) istatistiksel olarak anlamlı bir artış meydana geldi ($p < 0.05$). Tedavi sonunda tam yanıt gelişimi (virolojik ve biyokimyasal) ve yanıt gelişmemesine göre değerlendirildiklerinde, yanıt gelişmeyenlerde serum IL-1 β , IL-6, TNF- α ve neopterin değerlerinde bazal değerlere göre IFN- α 2a tedavisi sonunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık meydana gelmedi ($p > 0.05$). Tam yanıt gelişen hastalarda ise; bazal serum IL-1 β , IL-6 ve TNF- α değerlerinde tedavi sonunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmazken (her üçünde de $p > 0.05$ idi), serum neopterin seviyelerinde tedavi sonunda (21.73 \pm 7.24) bazal değerlere (11.96 \pm 3.33) göre anlamlı bir artış saptandı ($p < 0.05$). Sonuç olarak; KHB hastalarında IFN tedavisi sonrasında, tedaviye yanıtı değerlendirmede serum IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeylerinin anlamlı göstergeler olmadığını saptadık. Serum neopterin seviyeleri ise IFN tedavisinin hücrel immünite üzerine düzeltici etkisini belirlemek için bir mar-kır olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Kronik viral hepatit B, interferon tedavisi, sitokinler, neopterin.

SUMMARY

Effect of IFN- α 2a Treatment Upon Serum IL-1 β , IL-6, TNF- α and Neopterin Levels in Patients with Chronic Viral Hepatitis B

We investigated the effect of interferon-alpha2a (IFN- α 2a) treatment upon serum interleukin-1 beta (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and neopterin levels in patients with chronic viral hepatitis B. Twelve chronic viral hepatitis B patients (10 male, 2 female) with 36.4 year mean age were included to the study. Basal serum IL-1 β levels (3.27 \pm 0.27) were significantly decreased (2.64 \pm 0.95) after IFN- α 2a treatment ($p < 0.05$). IL-6 and TNF- α levels were not changed significantly after treatment ($p > 0.05$). Serum neopterin concentrations were significantly increased after treatment (21.35 \pm 6.46) according to basal neopterin concentrations (13.93 \pm 5.55) ($p < 0.05$). In respect of response to treatment (virologic and biochemical); serum levels of IL-1 β , IL-6, TNF- α and



neopterin were not changed significantly after treatment with IFN- α 2a in non-responders. The serum levels of IL-1 β , IL-6, TNF- α were not changed significantly after treatment in responders ($p > 0.05$). On the other hand, serum neopterin levels were significantly increased in responders ($p < 0.05$). In conclusion, serum IL-1 β , IL-6, TNF- α concentrations does not reflect the response to treatment in chronic viral hepatitis B. Serum neopterin concentration can be used as a marker for corrective action of interferon treatment on cell mediated immunity.

Key Words: Chronic viral hepatitis B, interferon treatment, cytokines, neopterin.

GİRİŞ

İnterferonlar (IFN), uzun yıllardır kronik viral hepatit B (KHB) ve C tedavisinde yaygın olarak kullanım alanı bulmuştur. KHB'li hastalarda IFN vakaların %30-40'ında viral replikasyonu temizleme yeteneğine sahiptir (1).

IFN'lerin; antiviral, antiproliferatif ve immünmodülatör etkileri mevcuttur ve sitokin kaskadı üzerinde etkileri vardır (2,3). IFN'ler diğer sitokinlerin aktivitesini de düzenlemektedir (4). Hepatit B virüsü (HBV)'nün antiviral tedavi esnasında immün eliminasyonu T-hücre cevaplarının aktivasyonuna bağlıdır ve bu genellikle KHB'de bozulmuştur (5).

Karaciğer hasarının oluşumunda ve tamir mekanizmalarında rolü olan sitokinler; IFN'ler, interlökin (IL)-1, IL-6 ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α)'dır (6). TNF- α ve IL-6 düzeylerinin sirozlu hastalarda karaciğer disfonksiyonunun şiddeti ile ilişkili olarak arttığı saptanmıştır (7). Kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda IL-1 üretimi de belirgin bir şekilde artmıştır (8).

Neopterin, guanozin trifosfattan köken alan bir pirazino-primidin bileşiğidir (9). Ana kaynağı makrofajlardır ve virüs, protozoa, intraselüler bakterilere bağlı enfeksiyonların erken dönemlerinde serokonversiyondan önce seviyesi artmaktadır (9,10). Neopterin seviyesi bazı enfeksiyon, otoimmün hastalıklar ve malignansilerde artmaktadır (11). Artmış neopterin düzeyi aktive olmuş hücrel immüniteyi yansıtmaktadır (9,10). Hücrel immünitenin kronik aktivasyonu neopterin seviyelerinde artış ile birlikte (9,12). Neopterin seviyeleri akut viral hepatitlerde olduğu gibi kronik aktif hepatit B hastalarında da artmış olarak bulunmuştur (10).

Bu bilgiler ışığında biz bu çalışmada, KHB hastalarında IL-1 β , IL-6, TNF- α ve neopterin seviyelerini ve IFN tedavisinin bunların üzerine etkilerini araştırdık.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Merkezi Gastroenteroloji Polikliniği'ne Haziran 1999-Haziran 2001 tarihleri arasında başvuran 12 KHB hastası alındı.

Hastaların yaşları; 22 ile 58 arasında değişmekteydi ve 10 (%83.3)'u erkek, 2 (%16.7)'si kadındı.

Hastalara çalışma hakkında detaylı bilgi verilip sözlü olarak onay alındı.

Kronik hepatit tanısı, tüm hastalarda karaciğer biyopsisi ile konuldu. Kronik hepatitin derecesi ve evresi, hepatik aktivite indeksi (HAİ) ve Knodell skorlamasına göre belirlendi (13).

Çalışmaya, üç ay arayla alanin aminotransferaz (ALT) seviyeleri normalin üst sınırının 1.5 katı ve üzeri olan ve HBV DNA'sı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile pozitif olarak saptanan hastalar dahil edildi.

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Anti-HDV ve anti-HCV pozitifliği bulunan hastalar ve IFN tedavisi için kontrendikasyonu bulunan hastalar (şiddetli nöropsikiyatrik bozukluğu bulunanlar, aritmisi olanlar, nötropeni ve trombositopenisi olanlar), HAİ < 3 olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalara altı ay süreyle, haftada üç kez 9 milyon ünite subkütan yolla IFN- α 2a (Roferon®, Roche) tedavisi uygulandı. Hastalar IFN'yi günün aynı saatinde uyguladılar.

IFN- α 2a tedavisi öncesi ve sonrasında aspartat aminotransferaz (AST), ALT, total ve direkt bilirubin, üre, kreatinin, total protein, albumin, protrombin zamanı, trombosit, lökosit ve hematokrit, HBV DNA seviyeleri (PCR yöntemi ile) tespit edildi. Tedavi öncesi ve sonrası HBeAg ve anti-HBe antikorları saptandı.

IFN- α 2a ile altı aylık tedavi bittikten sonra; AST, ALT seviyeleri, HBV DNA ve HBe/anti-HBe tekrarlandı.

Tedavi sonundaki kontrolde, ALT seviyesi normal sınırlara inen (biyokimyasal yanıt), HBV DNA negatifleşen (virolojik yanıt) hastalar tedaviye yanıtı, HBV DNA negatifleşmeyen ve ALT normalleşmesi olmayan hastalar ise tedaviye yanıtı olarak kabul edildi.

IFN- α 2a tedavisine başlamadan bir gün önce ve altı aylık tedavinin bitiminden bir gün sonra sito-

kin seviyelerinin ölçümü için hastalardan 10'ar mL kan örnekleri kuru tüplere alındı. Alınan kan örnekleri 2500 rpm'de on dakika süreyle santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Neopterin, IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeyleri çalışılmaya kadar -20°C'de derin dondurucuda saklandı. Serum neopterin düzeyleri; Brahms marka kitler (Brahms Diagnostica, GmbH, Berlin, Germany), IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeyleri ise Biosource marka kitler (Biosource International, Inc USA) kullanılarak ELISA yöntemi ile tayin edildi.

İstatistiksel analizler SPSS 7.5 bilgisayar programı ile yapıldı. Grupların karşılaştırılmasında nonparametrik Wilcoxon testi, herhangi iki parametre arasında korelasyon olup olmadığı Spearman korelasyon testi ile analiz edildi.

$p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların genel özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Altı aylık IFN- α 2a tedavisinin sonunda; altı hastada tam yanıt (%50) (ALT seviyeleri normal sınırlara indi, HBV DNA negatifleşti) elde edildi.

İki (%16.7) hastada ALT seviyeleri yüksek olarak kalmasına karşın virolojik yanıt gelişti (HBV DNA negatifleşti). Dört (%33.3) hastada ise ne virolojik ne de biyolojik yanıt elde edildi (ALT seviyeleri yüksek olarak, HBV DNA pozitif olarak kaldı).

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal değerleri, tam kan sayımı, HBV DNA ve HBeAg değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Bazal serum IL-1 β değerlerinde (3.27 ± 0.27), IFN- α 2a tedavisi ile anlamlı bir azalma (2.64 ± 0.95) meydana geldi ($p < 0.05$).

Bazal serum IL-6 ve TNF- α değerlerinde IFN- α 2a tedavisi sonucunda anlamlı bir değişiklik olmadı ($p > 0.05$).

Serum neopterin değerlerinde bazal değerlere (13.93 ± 5.55) göre tedavi sonunda (21.35 ± 6.46) istatistiksel olarak anlamlı bir artış meydana geldi ($p < 0.05$).

Hastalar tedavi sonunda tam yanıt gelişimi (virolojik ve biyokimyasal) ve yanıt gelişmemesine göre değerlendirildiklerinde, yanıt gelişmeyenlerde serum IL-1 β ve IL-6 değerlerinde ve TNF- α ve neopterin düzeylerinde belirgin bir artış olmasına rağmen bazal değerlere göre IFN- α 2a tedavisi so-

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri (n= 12).

Yaş	Cinsiyet		HAI*	AST	ALT	HBeAg pozitif	Anti-HBe pozitif
	Erkek	Kadın					
36.4 \pm 10.77 (22-58)	10/12 (%83.3)	2/12 (%16.7)	8.9 \pm 5.06 (3-16)	60.6 \pm 18.1 (38-95)	111.6 \pm 44.9 (44-172)	5/12 (%42)	7/12 (%58)

* HAI: Knodell skorlamasına göre hepatik aktivite indeksi.

Tablo 2. İnterferon tedavisi sonrasında biyokimyasal parametrelerde meydana gelen değişiklikler.

n= 10	Bazal	Tedavi sonrası	p
Hemoglobin	15.9 \pm 1.16	14.7 \pm 1.52	> 0.05
Beyaz küre	8100 \pm 2081.1	6420 \pm 1625.4	> 0.05
Trombosit	201300 \pm 41572	193400 \pm 55100	> 0.05
AST	60.6 \pm 18.1	43.2 \pm 21.1	> 0.05
ALT	111.6 \pm 44.9	69.2 \pm 48.3	> 0.05
Total bilirubin	0.71 \pm 0.22	0.78 \pm 0.24	> 0.05
Albumin	4.7 \pm 0.33	4.65 \pm 0.39	> 0.05
HBV DNA	12/12 pozitif	4/12 pozitif	< 0.05*
HBeAg	5/12 pozitif	3/12 pozitif	> 0.05

* $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı.



nunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık meydana gelmedi ($p > 0.05$).

Tam yanıt gelişen hastalarda ise; bazal serum IL-1 β , IL-6 ve TNF- α değerlerinde tedavi sonunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmazken (her üçünde de $p > 0.05$ idi), serum neopterin seviyelerinde tedavi sonunda (21.73 ± 7.24), bazal değerlere (11.96 ± 3.33) göre anlamlı bir artış saptandı ($p < 0.05$).

Bazal ve tedavi sonundaki IL-1 β , IL-6 ve TNF- α değerleri ve bunların karşılaştırılması (tüm hastalarda, yanıtı göre) Tablo 3, 4 ve 5'te gösterilmiştir.

Bazal serum IL-1 β ile IL-6 değerleri arasında pozitif bir korelasyon saptandı ($r = 0.683$, $p < 0.05$). HAI ile bazal serum neopterin seviyeleri arasında da pozitif bir korelasyon mevcuttur ($r = 0.615$, $p < 0.05$). Diğer parametreler arasında ise anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

TARTIŞMA

İmmün yanıtın gücü ve kalitesi HBV infeksiyonunun doğal seyirinde majör belirleyici faktördür. Çeşitli viral proteinlere karşı immüntolerans, etkin virüs temizliği oluşmasını engellemektedir. Ancak virüs temizliğinde yetersiz immün yanıt, karaciğer hasarına yol açmaktadır. İmmün yanıtın kalitesi ve şiddetini belirleyen konak faktörleri hastalığın seyirinde önemli görünmektedir (14).

Sitokinler, aktive immün sistem hücrelerinden salınan ve immünitenin efektör fonksiyonlarını yürüten küçük peptid moleküllerdir (15). Sitokinlerin, viral hepatite bağlı immün cevaplarda, karaciğer rejenerasyonunda, fibrotik ve sirotik süreçlerde rolleri saptanmıştır (15-18).

IFN'ler güçlü immünmodülatör ajanlardır, efektör hücrelerin sitotoksik aktivitelerini arttırlar ve sitokin kaskadı üzerine etkileri vardır (1). IFN- α teda-

Tablo 3. Bazal ve interferon tedavisi sonunda elde edilen serum IL-1 β , IL-6, TNF- α ve neopterin değerleri.

n= 12	Bazal	Tedavi sonu	p
IL-1 β	3.27 \pm 0.27	2.64 \pm 0.95	< 0.05*
IL-6	2.18 \pm 0.12	2.09 \pm 0.18	> 0.05
TNF- α	4.23 \pm 3.84	7.29 \pm 10.27	> 0.05
Neopterin	13.93 \pm 5.55	21.34 \pm 6.46	< 0.05*

* $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı.

Tablo 4. Tam (virolojik ve biyokimyasal) yanıt gelişenlerde elde edilen serum IL-1 β , IL-6, TNF- α ve neopterin seviyeleri.

n= 6	Bazal	Tedavi sonu	p
IL-1 β	3.3 \pm 0.23	2.55 \pm 1.05	> 0.05
IL-6	2.17 \pm 0.13	1.99 \pm 0.2	> 0.5
TNF- α	3.58 \pm 2.22	4.05 \pm 2.5	> 0.05
Neopterin	11.97 \pm 3.3	21.7 \pm 7.2	< 0.05*

* $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı.

Tablo 5. Yanıt gelişmeyenlerde elde edilen serum IL-1 β , IL-6, TNF- α ve neopterin seviyeleri.

n= 6	Bazal	Tedavi sonu	p
IL-1 β	3.2 \pm 0.23	2.73 \pm 0.94	> 0.05
IL-6	2.2 \pm 0.1	2.18 \pm 0.11	> 0.05
TNF- α	4.87 \pm 5.14	10.53 \pm 14.15	> 0.05
Neopterin	15.9 \pm 6.9	20.9 \pm 6.2	> 0.05

* $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı.

visi intrahepatik sitokin ağını modüle edebilir ve bu, IFN- α 'nın antiviral etkiden farklı olarak, hepatik aktiviteyi azalttığı bir mekanizma olabilir (19).

Kronik hepatit ve sirozda sitokinler hakkında farklı sonuçlara sahip çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada akut viral hepatit A, B ve C'li 36 hastada TNF- α , IL-1 β ve IFN düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur (20). Sitokinlerin yüksek olması hepatitin özellikle aktif fazında, immünitinin amplifikasyonunda sitokinlerin rolü olduğunu düşündürmektedir (21).

Karaciğer sirozunda monositlerden IL-1 salınımı artmıştır (22). KHB infeksiyonunda IL-1 üretimi ile fibrozisin şiddeti arasında kuvvetli bir ilişki saptanmış ve böyle hastalarda IL-1'in siroz gelişimi ile yakın ilişkisi olduğu ileri sürülmüştür (8).

Karaciğer parankiminde Kupffer hücreleri ve portal alanı infiltre eden makrofajlar serumda artmış olan IL-6'nın ana üreticileridir (23). Çeşitli çalışmalarda, serum IL-6 seviyeleri kronik aktif hepatit B'de, hepatoselüler karsinomda, HCV'ye bağlı sirozda yükselmiş ve fibrozisten sorumlu tutulmuştur (7,24,25).

TNF- α konakçının infektif ajanlara karşı immün-modülatuar cevabında merkezi bir rol oynar (26). TNF- α , karaciğerde fokal inflamatuvar alanlarda infiltrasyon yapan mononükleer hücreler ile üretilip sekrete edilir ve bu TNF- α 'nın kronik karaciğer hastalığında inflamatuvar aktivitede rol oynayabileceğini düşündürmektedir (27). KHB infeksiyonlu hastalarda TNF- α seviyeleri artmıştır ve TNF- α -TNF reseptör sistemi karaciğer hasarı ve viral klenste önemli bir role sahiptir (28). Daniels ve arkadaşları, KHB'li hastalarda yaptıkları bir çalışmada, TNF- α ve IL-1 β 'nin seviyelerinde bazal değerlere göre IFN tedavisine yanıt verenlerde artış olduğunu, yanıt vermeyenlerde ise anlamlı bir değişiklik olmadığını bulmuşlar ve bu sitokinlerin, viral infeksiyonu destekleyen hepatositlerin IFN tedavisi esnasında kalıcı eliminasyonu ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (29).

Biz çalışmamızda; IFN- α tedavisinin, IL-1 β seviyelerinde anlamlı bir düşüşe neden olduğunu saptadık, fakat tedaviye yanıt yönünden gruplar ayrıldığında IFN tedavisi sonunda anlamlı bir değişiklik meydana gelmedi. Bazal IL-6 ve TNF- α seviyelerinde ise IFN tedavisi sonrasında herhangi bir değişiklik saptanmadı.

Bazı infeksiyon, otoimmün hastalıklar ve malignansilerde düzeylerinde artış meydana gelen neopterin, aktive olmuş hücrel immüniteyi yansı-

tmaktadır (9-11). Hücrel immünitinin kronik aktivasyonu neopterin seviyelerinde artış ile birliktedir (9,12). Neopterin immün aktivasyon esnasında sitokin metabolizmasını düzenler ve düzeyi akut viral hepatitlerde olduğu gibi KHB hastalarında da artmış olarak bulunmuştur (10,12).

IL-12, pegile ve nonpegile IFN- α 2b ile tedavi edilmiş KHB ve kronik hepatit C hastalarında, neopterin hücrel immünitinin düzelmesinin indikatörü olarak kullanılmıştır. Bu çalışmalarda, tedavi sonrasında neopterin seviyeleri tedavi öncesi değerlere göre artmış olarak bulunmuştur (30-32). Daito ve arkadaşları KHB hastalarında yaptıkları çalışmada, serum ve idrar neopterin seviyelerinde IFN tedavisi ile birinci haftanın sonunda yaklaşık üç kat artış saptamışlar, bu yükseklik tedavi süresince devam etmiş, tedavi bitiminde ise bazal seviyelere dönmüştür (33). Biz çalışmamızda, bazal serum neopterin seviyelerine göre IFN tedavisi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptadık. Hastalar tedavi yanıtına göre gruplandırıldığında; her iki grupta da neopterin seviyelerinde artış olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık sadece tedaviye yanıt verenlerde vardı.

Sonuç olarak; KHB hastalarında IFN tedavisi sonrasında, tedaviye yanıtı değerlendirmede serum IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeylerinin anlamlı göstergeler olmadığını saptadık.

Serum neopterin seviyeleri ise IFN tedavisinin hücrel immünite üzerine düzeltici etkisini belirlemek için bir markır olarak kullanılabilir. KHB'ye yönelik tedavileri değerlendirmede de özellikle tedavi esnasında belirli dönemlerde ve tedavi sonunda yararlı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Degos F. Cytokines and hepatitis. *Rev Prat* 1993; 43: 569-73.
2. Sen GC, Ransohof RM. Interferon-induced antiviral actions and their regulation. *Adv Virus Res* 1993; 42: 57-102.
3. Micksche M. Interferon- α new therapeutic principle. *Wien Med Wochenschr* 1993; 143: 408-12.
4. Lapinski TW. The levels of IL-1 beta, IL-2, IL-4 and IFN-gamma among patients with chronic hepatitis type C treated with IFN-alpha. *Rocz Akad Med Białymst* 2000; 45: 211-27.
5. Rico MA, Quiroga JA, Subira D, et al. Hepatitis B virus-specific T-cell proliferation and cytokine secretion in chronic hepatitis B e antibody-positive patients treated with ribavirin and interferon alfa. *Hepatology* 2001; 33: 295-300.



6. Ruff-Jamison S, Chen K, Cohen S. Induction by EGF and interferon-gamma of tyrosine phosphorylated DNA binding proteins in mouse liver nuclei. *Science* 1993; 261: 1736-9.
7. Lee FY, Lu RH, Tsai YT, et al. Plasma interleukin-6 levels in patients with cirrhosis. Relationship to endotoxemia, tumor necrosis factor- α , and hyperdynamic circulation. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 500-5.
8. Anastasakos C, Alexander GJ, Wolstencroft RA, et al. Interleukin-1 and interleukin-2 activity in chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1998; 94: 999-1005.
9. Huber CH, Batchelor R, Fuchs D, et al. Immune response-associated production of neopterin. Release from macrophages primarily under control of interferon-gamma. *J Exp Med* 1984; 160: 310-6.
10. Fuchs D, Weiss G, Reibnegger G, Wachter H. The role of neopterin as a monitor of cellular immune activation in transplantation, inflammatory, infectious, and malignant diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1992; 29: 307-41.
11. Hamerlinck FF. Neopterin: A review. *Exp Dermatol* 1999; 8: 167-76.
12. Fuchs D, Weiss G, Wachter H. Neopterin, biochemistry and clinical use as a marker for cellular immune reactions. *Int Arch Immunol* 1993; 101: 1-6.
13. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-5.
14. Bozkaya H. Hepatit B virusu infeksiyonunun immunopatogenezi. *Gastroenterohepatoloji* 2001; 12: 54-6.
15. Andus T, Bauer J, Gerok W. Effects of cytokines on the liver. *Hepatology* 1991; 13: 364-75.
16. Bisceglia AMD, Hoofnagle JH. Chronic viral hepatitis. In: Zakim D, Boyer TD (eds). *Hepatology: A Textbook of Liver Disease* 1996: 1289-329.
17. Koziel MJ. Immunology of viral hepatitis. *Am J Medicine* 1996; 100: 98-104.
18. Müller C, Zielinski CC. IL-6 production by peripheral blood monocytes in patients with chronic liver disease and acute viral hepatitis. *J Hepatol* 1992; 15: 372-7.
19. Fukuda R, Ishimura N, Ishihara S, et al. Intrahepatic expression of pro-inflammatory cytokine mRNAs and interferon efficacy in chronic hepatitis C. *Liver* 1996; 16: 390-9.
20. Kocabaş E, Aksaray N, Yıldızdaş D ve ark. Akut viral hepatitte serum TNF- α , IL- β ve IFN- γ düzeyleri. *Viral Hepatit Dergisi* 1998; 1: 59-62.
21. Yazmacı E, Göröl V, Çolpan L ve ark. Kronik karaciğer hastalığında serum interlökin-1 β , solübl interlökin-2 reseptörü, interlökin-6 ve tümör nekrozis faktör- α düzeyleri. *Viral Hepatit Dergisi* 2001; 1: 233-7.
22. Sakamoto S, Koga S, Ibayashi H. Interleukin 1 activity in culture supernatant of lipopolysaccharide-stimulated monocytes from patients with chronic liver disease. *Hepatogastroenterology* 1984; 31: 248-53.
23. Oyanagi Y, Takahashi T, Matsui S, et al. Enhanced expression of interleukin-6 in chronic hepatitis C. *Liver* 1999; 19: 464-72.
24. Torre D, Zeroli C, et al. Serum levels of IL-1 α , IL-1 β , IL-6 and TNF- α in patients with acute viral hepatitis. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 194-8.
25. Al-wabel A, Al-Jandi, et al. Cytokine profile of viral and autoimmune chronic viral hepatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 902-8.
26. Nelson DR, Lim HL, Marousis CG, et al. Activation of tumor necrosis factor- α system in chronic hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 2487-94.
27. Yoshioka K, Kakumu S, Arao M, et al. Immunohistochemical studies of intrahepatic tumor necrosis factor alpha in chronic liver disease. *J Clin Pathol* 1990; 43: 298-302.
28. Marinos G, Naumov NV, Rossol S, et al. Tumor necrosis factor receptors in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1995; 108: 1453-63.
29. Daniels HM, Meager A, Eddleston AL, Alexander GJ, Williams R. Spontaneous production of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 beta during interferon-alpha treatment of chronic HBV infection. *Lancet* 1990; 335: 875-7.
30. Carreno V, Zeuzem S, Hopf U, et al. A phase III study of recombinant human interleukin-12 in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2000; 32: 317-24.
31. Zeuzem S, Hopf U, Carreno V, et al. A phase III study of recombinant human interleukin-12 in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1999; 29: 1280-7.
32. The Hepatitis Intervention Therapy Group, Glue P, Fang J, Panis RR, Rafenel C, Sabo R, Gupta SK ve ark. Pegylated interferon α 2b: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and preliminary efficacy data. *Clin Pharm Ther* 2000; 68: 556-67.
33. Daito K, Suou T, Kawasaki H. Serum and urinary neopterin levels in patients with chronic active hepatitis B treated with interferon. *Rs Commun Chem Pathol Pharmacol* 1994; 83: 303-16.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Hüseyin ATASEVEN

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi

Gastroenteroloji Bilim Dalı

ELAZIĞ

e-mail: huseyinatasseven@hotmail.com