

KRONİK KARACİĞER HASTALIĞINDA SERUM İNERLÖKİN-1b, SOLÜBL İNERLÖKİN-2 RESEPTÖRÜ, İNERLÖKİN-6 VE TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR-a DÜZEYLERİ.

Erkan YAZMACI*, Vedat GÖRAL*, Leyla ÇOLPAN*,
İsmail Hamdi KARA*, Mehmet DURSUN*

* Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji, Biyokimya Bilim Daları
ve Hemodializ Ünitesi, Diyarbakır.

Özet

Sitokinler, son yıllarda, kronik karaciğer hastalıklarının etyopatogenezinde popüler hale gelen immün etkinin önemli mediatörüdür. Dört önemli sitokin (interlökin-1 β , serum interlökin-2R, interlökin-6 ve tümör nekrozis faktör-a) aktivitelerini ortaya koymak için, etyolojileri farklı kronik viral karaciğer hastalığına sahip 71 hastada ve 20 sağlıklı bireyde sitokin düzeyleri ölçüldü. Stimüle edilmemiş plazma ile İL-1 β düzeyleri, sirozlu 3 hasta hariç, bütün gruplarda saptanamaz düzeylerde idi. Kronik HCV enfeksiyonlu hemodializ hastalarında plazma SİL-2R düzeyleri, diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.001$), kronik hepatit ve siroz gruplarında, sağlıklı gruba göre yüksek bulundu ($p = 0.016$, $p = 0.011$), plazma albümin düzeyleri 2.5 gr/dl'in altında olan bireylerde de artmıştı. Plazma İL-6 düzeyleri, siroz grubunda yüksekti, ayrıca PTZ değerleri 16 san. üzerinde olan bireylerde, sirozlu hastalardan Child-Pugh C dereceli hastalarda ve Knodell derecesi 8'in ve Knodell evresi 2'nin altında olan hastalarda yüksek bulundu ($p < 0.001$). Plazma TNF-a düzeyleri, kronik HCV enfeksiyonlu hemodializ hastalarında, kronik hepatit B, kronik hepatit C ve kontrol grubunda yüksek bulundu. Plazma SİL-2R ile İL-6, SİL-2R ile TNF-a düzeyleri arasında pozitif yönde, SİL-2R ile albümin ve TNF-a ile albümin düzeyleri arasında negatif yönde korelasyonlar tesbit edildi. Plazma ALT düzeyleri 50 IU/ml üzerinde, albümin düzeyleri 2.5 gr/dl'nin altında ve sirozlu hastalardan Child-Pugh C derecesinde olanlarda SİL-2R, İL-6 ve TNF-a düzeyleri genellikle artmıştı, fakat çoğu zaman istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sonuçlarımız, kronik viral karaciğer hastalıklarında SİL-2R, İL-6 ve TNF-a sitokinlerde spontan aktivasyon olduğunu ve bunun genel olarak karaciğer hastalığının progresyonu ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır

Anahtar Kelimeler: Kronik Karaciğer Hastalığı, İnerlökin-1 β (İL-1 β), Solübl İnerlökin-2 Reseptörü (SİL-2R), İnerlökin-6 (İL-6), Tümör Nekrozis Faktör-a (TNF-a).

Summary

SERUM LEVELS OF INTERLEUKIN-1b, INTERLEUKIN-2 RESEPTOR, INTERLEUKIN-6 AND TUMOR NECROSIS FACTOR-a LEVELS IN PATIENTS WITH CHRONIC LIVER DISEASE.

Cytokines are important mediators of immune effect which has become a popular subject in last decades in the etiopathogenesis of chronic liver damage. To evaluate the activities of four important cytokines (interleukin-1 β , interleukin-2 reseptor, interleukin-6 and tumor necrosis factor-a), plasma were collected from 71 patients with chronic liver disease of different etiologies and 20 healthy subjects, cytokine levels were measured. Plasma IL-1 β levels were found undetectable (< 5 pg/ml) in all groups except 3 patients with liver cirrhosis. Patients on hemodialysis therapy with chronic HCV infection had significantly higher plasma SIL-2R levels than other groups ($p < 0.001$); also, plasma SIL-2R levels were higher in chronic hepatitis B group and cirrhosis group compared to the healthy group and also in individuals with protrombine time

greater than 16 second, in cirrhosis patients with Child-Pugh grade C in patients with Knodell grade less than 8 and Knodell stage less than 2 ($p=0.016$), $p=0.011$). Plasma TNF-a levels were higher in patients on hemodialysis therapy with chronic HCV infection than patients with chronic hepatitis B, chronic hepatitis C and healthy group; it was also high in individuals with plasma albumin less than 2.5 gr/dl ($p<0.001$). There were positive correlations between plasma SIL-2R and IL-6 levels, SIL-2R and TNF-a levels and negative correlations between plasma SIL-2R, IL-6 and albumin levels and plasma TNF-a and albumin levels. Plasma SIL-2R, IL-6 and TNF-a levels were usually elevated in individuals with plasma ALT levels greater than 50IU/ml, albumin levels less than 2.5 gr/dl and Child-Pugh grade C in cirrhotic patients, but most often did not reach to statistical significance. Our results suggest that there is a spontaneous activation of SIL-2R, IL-6 and TNF-a cytokines in chronic viral diseases and generally are correlated with progression of liver disease.

Key Words: Chronic Liver Disease, Interleukin-1 β (IL-1 β), Solubl Interleukin-2 Receptor (SIL-2R), Interleukin-6 (IL-6), Tumor Necrosis Factor-a (TNF-a).

Giriş

Kronik hepatit ve karaciğer sirozu, bütün dünyada, yüksek mortaliteye sahip olan, işgücü kaybına yol açan ve büyük ekonomik, sosyal ve psikolojik sorunları beraberinde getiren hastalıklar arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Son yıllarda, üzerinde çok araştırma yapılan konulardan birisi olmasına rağmen, hâlâ prevalansında önemli gerilemeler sağlanamamıştır. Gelişmiş ülkelerde en önemli sebep, alkol ve HCV enfeksiyonu iken, immün profeksi ile büyük ölçüde önlenmesi mümkün olan HBV ve HDV enfeksiyonlarının etyolojideki payı oldukça azalmıştır. Ülkemizde ve gelişmekte olan ülkelerde ise hâlâ, HBV enfeksiyonu ve HDV süperenfeksiyonu, kronik KC hastalığının en önemli nedenidir.

Son yıllarda, kronik hepatitte, hem viral eliminasyondan, hem de karaciğer nekrozundan, immün sistemin sorumlu olabileceği düşüncesi ağırlık kazanmıştır. Sitokinler, aktive immün sistem hücrelerinden salınan ve immünitenin efektör fonksiyonlarını yürüten küçük peptid moleküllerdir (1). İFN, İL-1 β , TNF-a, İL-2 gibi bazı sitokinlerin antiviral etkileri bulunmuştur. Bunlardan İFN-a, belirli başarı oranları ile terapötik kullanıma girmiştir. Kronik karaciğer hastalıklarında, çeşitli sitokinlerin antiviral etkileri baskınsa kendileri, immün aktivasyon ile doku hasarı yapıcı etkileri baskınsa antagonistleri tedavide denenebilir.

Viral hepatit etyopatogenezinin anlaşılmasında önemli bir progresyon, karaciğeri infiltre eden hücreler arasında, yaygın sitotoksik T lenfositlerinin (CTL) görülmesi olmuştur. Bu hücrelerin ve salgıladıkları sitokinlerin, viral eliminasyondan sorumlu olduğu bulunmuştur.

Bu çalışmamızda, kronik viral karaciğer hastalıklarında, önemli olduğunu düşündüğümüz 4 sitokinin serum düzeylerindeki değişimleri ve bunların klinik bulgularla ilgisini araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya, fakültemiz gastroenteroloji ve hemodializ kliniklerinde yatan, postviral kronik KC hastalığı tanısı almış 71 hasta ve 20 sağlıklı birey alındı. Hasta grubunu oluşturan 71 birey, 4 gruba ayrıldı. Grup-1: 21 kronik hepatit B' li hastadan, Grup-2: 10 kronik hepatit C' li hastadan, Grup-3: 31 karaciğer sirozlu hastadan (25 hasta HBV, 6 hasta HCV'ye bağlı), Grup-4: hemodializ tedavisi gören ve kronik C hepatiti bulunan hastalardan, kontrol grubu ise 20 sağlık bireyden oluşmakta idi.

Çalışmaya hepatit virüsü (HBV, HCV) etyolojisine bağlı kronik hepatit veya KC sirozu gelişen vakalar alındı. Kronik hepatit ve KC sirozu tanısı karaciğer biyopsisi ile kondu. Kronik hepatitin derecesi ve evresi, HAİ ve Knodell skorlamasına göre tesbit edildi. 5 Hasta ya biyopsiyi kabul etmedi ya da planlanan tarihte biyopsiyeye gelmedi. Bunlarda, sarılık öyküsünün olması, ALT, AST düzeylerinin ve HBV DNA ile anti-HCV pozitifliğinin 6 aydan uzun sürmesi, ayrıca endoskopik ve ultrasonografik bulgular ile kronik hepatit (2 vaka HBV, 3 vaka HCV) olarak kabul edildi.

Hemodializ hastalarında ise çalışmaya alınma kriteri, anti-HCV pozitifliğinin 6 aydan uzun sürmesi ve ALT düzeyindeki değişikliklerdi. Kronik hepatit tanısı konulan hastaların 4'ünde HDV ile birliktelik söz konusu idi. Tüm hastalara, tam kan, KC fonksiyon testleri, PTZ, hepatit markerleri (HBV, HCV ve HDV ile ilgili), endoskopi ve ultrasonografi (Toshiba Sonolayer-270A) yapıldı. Çalışmaya, daha önce interferon tedavisi almamış hastalar kabul edildi. Hastalardan ve kontrol grubundan, plazmadaki serbest ve uyarılmamış İL-1 β , SİL-2R, İL-6 ve TNF-a düzeylerini tespit etmek için 10 cc kan, heparinsiz tüplere konup, santrifüj edilerek plazmaları ayrıldıktan sonra 4 ayrı tüpe konarak, -25°C'de donduruldu. Plazma örnekleri, buzdolabında en fazla 4 ay kaldı. Yeterli örnek hacmi elde edildiğinde, donmuş plazmalar eritildi ve kantitatif ELİSA yöntemiyle, sitokin düzeyleri ölçüldü. Analizde, İMMÜLİTE kitleri (DPC-Diagnostic Products Corporation, USA.) kullanıldı. İmmülitte yöntemi, katı fazlı, iki bileşekli, kimyasal luminesan, immünometrik bir ölçümdür.

İstatistiksel analizler SPSS 7.5 (Statistical Package for Social Sciences) bilgisayar programına alındı. Çoklu bağımsız grupların karşılaştırılmasında, One Way Anova ve Post Hoc (Bonferroni Testi) kullanıldı. İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında Independent t testi; parametrik test koşullarının karşılanmadığı durumlarda ise, iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan hasta gruplarında ve kontrol grubunda elde edilen sonuçlar, Tablo'da gösterildi. Hasta grubunun yaş ortalaması 39.7+13 yaş ve kontrol grubunun yaş ortalaması 39+13 yaş olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. SİL-2, İL-6 ve TNF-a düzeyleri, hasta grubunda, kontrol grubuna göre yüksek bulundu (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.001$, $p<0.05$). İL-1 β ise Grup 3' teki üç hasta dışında, bütün bireylerde saptanamaz düzeyde idi. Grupların kendi aralarında yapılan istatistiksel değerlendirmesinde; İL-6, SİL-2R ve TNF-a açısından gruplar arasında fark varken ($p<0.001$), İL-1 β açısından fark bulunamadı ($p>0.05$). Yaş, ALT, AST, albümin ve PTZ düzeyleri açısından ise, gruplar arasında önemli fark saptandı ($p<0.001$).

Gruplar arasında anlamlı farklılık gösteren parametreler, tek tek ele alındığında şu sonuçlar elde edildi:

- SİL - 2R düzeyleri, Grup 4' te, diğer gruplardan anlamlı şekilde farklı bulundu ($p<0.001$). Ayrıca, kontrol grubu ile, Grup 1 ve Grup 3 arasında da, SİL-2R düzeyleri açısından anlamlı fark mevcuttu (sırasıyla $p=0.016$, $p=0.011$).
- İL-6 düzeyleri, Grup 3'te, diğer gruplardan anlamlı şekilde farklı bulundu ($p<0.001$).
- TNF-a düzeyleri, Grup 4'te, Grup 1 ve Grup 2'den ve kontrol grubundan anlamlı şekilde farklı saptandı (sırasıyla $p=0.003$, $p=0.003$, $p=0.001$).
- Albümin düzeyleri, Grup 3 ve Grup 4'te, diğer gruplardan anlamlı şekilde farklıydı ($p<0.001$).
- ALT düzeyleri sadece Grup 1 ve kontrol grubunda birbirinden anlamlı şekilde farklıydı ($p=0.002$). AST düzeyleri, kontrol grubunda, Grup 1 ve Grup 3'ten anlamlı şekilde farklıydı (sırasıyla $p=0.005$, $p=0.001$). PTZ düzeyleri, Grup 3'te, diğer gruplardan anlamlı şekilde farklıydı ($p<0.002$).
- İL-1 β ve İL-6 ortalama düzeyleri Grup 3'te, SİL-2R ve TNF-a ortalama düzeyleri ise Grup 4'te, diğer gruplara göre yüksek saptandı. ALT düzeyleri Grup 1'de, AST düzeyleri ise Grup 3'te en yüksekti.
- SİL-2R ile albümin düzeyleri arasında; negatif, hafif derecede korelasyon saptandı ($r=0.26$, $p=0.026$). SİL-2R ile İL-6 düzeyleri arasında; pozitif, orta derecede korelasyon saptandı ($r=0.36$, $p=0.002$). TNF-a ile albümin düzeyleri arasında; negatif, orta derecede korelasyon saptandı ($r=0.39$, $p=0.001$). TNF-a ile SİL-2R düzeyleri arasında; pozitif, orta derecede korelasyon saptandı ($r=0.47$, $p<0.001$).
- PTZ ile İL-1 β , İL-6, AST düzeyleri ve Knodell histolojik dereceleri arasında pozitif korelasyon mevcuttu (sırasıyla $r=0.33$, 0.21 , 0.27 , 0.52 , $p=0.006$, 0.07 , 0.023 , 0.007). PTZ ile albümin düzeyleri arasında; negatif, şiddetli derecede korelasyon mevcuttu ($r=0.56$, $p<0.001$).

j) Knodell derecesi ile AST düzeyleri arasında; pozitif, orta derecede korelasyon saptandı ($r=0.48$, $p=0.01$). Knodell evresi ile AST ve ALT düzeyleri arasında; pozitif, orta derecede korelasyon saptandı (sırasıyla $r=0.47$, 0.40 , $p=0.015$, 0.043).

k) ALT'nin cut-off değerinin 50 IU/ml olarak kabul edildiği analizde, ALT'nin > 50 IU/ml olduğu grupta, serum sitokin düzeyleri, ALT'nin <50 IU/ml olan gruba göre hafif yüksekti, ancak istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). SİL-2R düzeyleri, serum albümin düzeyinin 2.5 gr/dl' nin altında olduğu grupta anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$).

l) PTZ'nin 16 san. üzerinde, Knodell grade'in 8'den düşük, evrenin 1'den düşük olduğu ve sirozlu hastalarda Child-Pugh evresinin C olduğu hastalarda, İL-6 düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.001$).

m) HBV DNA'sı ve HCV RNA'sı pozitif ve negatif olan, İFN tedavisi almayan ve alan gruplar arasında, sitokinler açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tartışma

Kronik hepatit ve karaciğer sirozu, son 30 yıldır bu alanda geniş araştırmalar yapılmasına rağmen, hala, dünyada, kronik ve terminal dönem hastalıklar arasında yerini korumaktadır. Gelişmiş batılı ülkelerde, bu hastalıkların etyolojisinde daha çok alkol ve HCV enfeksiyonu sorumlu iken, ülkemizde hâlâ HBV ve HDV etkenlerinin ilk sıralarda yer alması, bizce üzerinde önemle durulması gereken bir konudur. Ayrıca, kronik KC hastalığı etyopatogenezinde, özellikle karaciğer hasarının hangi mekanizmalarla oluştuğu konusunda, açıklanması gereken daha bir çok karanlık nokta vardır.

Sitokinler, bütün vücudu ilgilendiren immün ve enflamatuvar reaksiyonlarda rol oynayan, daha çok doku ve hücre düzeyinde etki gösteren, küçük peptid moleküllerdir. 1980'li yıllardan beri, bu faktörlerin özellikleri giderek daha iyi anlaşılmıştır (1). Özellikle enfeksiyöz hastalıklarda ve çeşitli antijenlere karşı oluşan immün cevaplarda, sitokinlerin gerek hücre seviyesinde ve gerekse plazma seviyelerinde, önemli değişiklikler olduğu görülmüştür. Bunun yanısıra, yara iyileşmesi, hematopoez, çeşitli dokularda büyüme v.b birçok biyolojik fonksiyonları vardır. Karaciğer, sitokinlerin önemli bir yapım ve aynı zamanda yıkım ve klirens yeridir. Sitokinlerin, viral hepatite bağlı immün cevaplarda, karaciğerin rejenerasyonunda, fibrotik ve sirotik süreçlerinde rolleri saptanmıştır (1-4). Kronik KC hastalığının karanlıkta kalan birçok noktasını, sitokinler ile ilgili etkiler açıklayabilir. Farklı sitokinlerin zararı etkileri varsa bunlara karşı geliştirilecek tedaviler (antagonistler), faydalı etkileri varsa sitokinlerin kendilerinin tedavide kullanılması, kronik hepatit tedavisinde yeni ufuklar açabilir. Çünkü, günümüzde rekombinant DNA tekniği ile bol miktarda istediğimiz sitokin sentezlenebilmektedir. Aşağı yukarı 100'ün üzerinde sitokin vardır ve sayıları giderek artmaktadır.

Çalıştığımız sitokinler hakkında çeşitli çalışmalar yapılmıştır (1-21). İL-1 ile ilgili bazı çalışmalarda serum düzeylerinde artma saptanırken, bazı çalışmalarda azalma, bazı çalışmalarda ise saptanamayacak kadar düşük sonuçlar rapor edilmiştir. İL-2 düzeylerinde ise azalma yönünde bir eğilim söz konusudur (1,3). İtalya'da yapılan bir çalışmada, akut hepatit A, B ve C' li 12 hastanın hepsinde İL-1a, İL-1β, İL-2 ve TNF-a'nın yükseldiği, iyileştikten 6 ay sonra normale döndüğü bildirilmiştir (5). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, akut hepatit A, B ve C' li 36 hastada TNF-a, İL-1β ve İFN-d düzeyleri yüksek bulunmuştur (6). Bu bulgular, hepatitin özellikle aktif fazında, immünitinin amplifikasyonunda, sitokinlerin rolü olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda, İL-1β, karaciğer sirozlu üç hasta dışında, bütün hastalarda saptanamayacak düzeyde bulundu. Bu sonuç, İL-1β'nin kollajen sentezi ve fibrozis (siroz) ile ilişkisini akla getirmiştir. Ülkemizde, Özyılkan ve ark. anti-HCV antikoru pozitif kronik karaciğer hastalığına sahip 28 hastada ve kontrol grubunda, spontan plazma İL-1β düzeylerini saptanamaz seviyelerde buldular (7). Ancak, LPS ile uyarılan İL-1β düzeyini, hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük buldular. HBV enfeksiyonunda, spontan veya LPS uyarılı İL-1β'nin bazı çalışmalarda arttığı, diğerlerinde azaldığı belirtilmiştir. İL-1, fibroblastları uyararak, kollajen sentezi artışı ile hepatik fibrozis ve siroza neden olabilir. Bazı çalışmalarda, İL-1β kronik hepatitte artmış ve fibrozis evresiyle orantılı bulunmuştur (8,9). Hassan ve arkadaşlarının çalışmasında, kronik aktif hepatit B ve C'li hastaların

karaciğerlerinde, piecemeal nekrozu alanında, hepatositlerle ve yeni sentezlenen kollajen fibrillerle yakın ilişki halinde plazma hücrelerini saptamışlardır (10). Bu durum akut hepatitte görülmemiştir. İmmün boyama teknikleri ile bu plazma hücrelerinde kuvvetli İL-1β pozitifliği gösterildi. Çalışma sonucuna göre kollajen depolanmasının, en azından erken döneminde, plazma hücresi kaynaklı İL-1' in sorumlu olabileceği düşünüldü.

SİL-2R, T lenfosit aktivasyonunun (hücrel immünite) markeri gibi görünmektedir. Viral hepatit, siroz ve HCC' de, hastalığın aktivitesi, nekroz ve enflamasyon ile orantılı olarak artmaktadır (11, 12). SİL-2 düzeyi ise, kronik hepatitte çoğunlukla düşük bulunmaktadır; bu durum İL-2' nin karaciğerde enflamasyon alanında tüketildiğini düşündürmüştür. Sugimoto ve arkadaşları, SİL-2R düzeylerini hemodialize giren hastalarda yüksek bulmuşlardır (13). SİL-2R ile HCV pozitifliği ve hemodializin süresi arasında pozitif korelasyon görülmüştür. Çalışmada SİL-2R düzeylerinin ölçülmesinin, hemodializ hastalarındaki HBV, HCV, HTLV-1 kronik enfeksiyonlarının oluşturduğu hepatitin aktivitelerini takip etmede değerli olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada, romatoid artrit, vb. kollajenözlerin de aktivitelerinin SİL-2R ile takip edilebileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda, SİL-2R ortalama düzeyleri, hemodializ tedavisi gören kronik hepatit C hastalarında en yüksek düzeylerdeydi ve diğer gruplardan anlamlı olarak farklı idi. Bu durum, klirens bozukluğuna bağlı olabilir. SİL-2R düzeyleri, ayrıca, kronik hepatit B ve karaciğer sirozu hastalarında da, kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksekti. SİL-2R ile İL-6 ve TNF-a düzeyleri arasında pozitif, albümin düzeyleri arasında negatif yönde korelasyon vardı. Ayrıca, albümin düzeyleri 2.5 gr/dl'nin altında olan hastalarda, SİL-2R anlamlı derecede yüksekti. Bu bulgulara göre, SİL-2R kronik hepatitin progresyonu ile orantılı olarak ve hemodialize giren hastalarda, belirgin derecede yüksekti. Bu sonuçlar, bize, SİL-2R'nin hücrel immüniteyi aktive ettiğini düşündürdü. Hücrel immünite doku hasarından sorumlu olduğuna göre, SİL-2R takipleri, belki de, ilerde biyopsiye alternatif olacaktır. Ya da, doku hasarının indirekt delilleri olan HBV DNA, HCV RNA, ALT gibi tetkiklerin yanında rutin olarak yerini alacaktır. Ayrıca, SİL-2R, tedavi ile hepatit etkeninin elimine edildiği durumlarda düşmektedir. Bu açıdan, İFN tedavisi alan hastalarda, tedavi sonrası SİL-2R düzeyleri takip edilebilir. Belki ilerde, immün sistemi baskılayarak doku nekrozunu engelleyecek SİL-2R antagonistleri tedavide kullanılabilir hale gelecektir.

Serum İL-6, SİL-2R' ye benzer şekilde, viral hepatitlerin özellikle akut ve aktif dönemlerinde artar. Çeşitli çalışmalarda, İL-6, kronik aktif hepatit B'de, HCC'de, HCV'ye bağlı sirozda yükselmiş ve fibrozisten sorumlu tutulmuştur (14, 15, 16). İL-6, B hücrelerinin otoantikör üretmesine yol açabilir. Bazı otoimmün ve enfeksiyöz hastalıklarda İL-6 geninin ekspresyonunun bozulduğu ve mononükleer hücrelerden aşırı İL-6 salgılandığı görülmüştür. Otoimmün kronik aktif hepatitte de çok yüksek İL-6 bulunması, bu görüşü desteklemiştir (16). Çalışmamızda, İL-6 düzeylerini, karaciğer sirozu olan hastalarda, diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulduk. İL-6 ile SİL-2R düzeyleri arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Ayrıca, tüm gruplarda, PTZ değeri 16 san. üzerinde, kronik hepatit B ve C' li hastalarda Knodell grade 8'in ve evre 1'in altında ve sirozlu hastalarda Child C grubunda olanlarda, İL-6 anlamlı derecede yüksek bulundu. Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada, karaciğer sirozlu hastalarda İL-6 düzeyini ve spontan asit enfeksiyonlu hastalara ait İL-6 düzeyini anlamlı olarak yüksek bulmuş ve Child C evresinde olan hastalarda İL-6 düzeylerini, Child A evresinde olanlara göre yüksek bulunmuştur (17).

TNF-a, antiviral etkileri olan bir sitokindir. TNF-a, İL-1β ve İFN-d'nin, HBV eliminasyonunda rolleri olduğu kabul edilmektedir (18, 19, 20). TNF-a' nın lökosit ve makrofajları aktive ederek apoptozis yolu ile HBV enfeksiyonunun yayılımını önlediği düşünülmektedir. Buna paralel olarak, anti-Hbe ve anti-HBs antikor oluşumu sırasında TNF-a'nın yükseldiği gösterilmiştir. HBV ve HCV, karaciğerde ve mononükleer hücrelerde, TNF-a geninden mRNA ekspresyonunu artırmakta; TNF-a ise, HBV geninin ekspresyonunun negatif yönde regüle etmektedir. Çalışmamızda, TNF-a düzeyleri, hemodialize giren kronik hepatit C hastalarında, siroz grubunda hariç, diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek bulundu. TNF-a ile SİL-2R düzeyleri arasında pozitif yönde, TNF-a ile albümin düzeyleri arasında negatif yönde korelasyon mevcuttu. ALT'nin 50 IU/ml üzerinde olduğu hastalarda, serum ortalama TNF-a düzeyleri yüksek olmasına rağmen, istatistiksel anlam kazanmadı. Kronik hepatit, siroz ve HCC hastalarında, TNF-a artmış, TNF-a reseptörleri upregüle olmuş ve ALT düzeyleri ve enflamatuvar aktivite ile pozitif korelasyon saptanmıştır. Kronik hepatit

B'de, hepatositlerde, sinüzoidal hücrelerde ve mononükleer hücrelerde, TNF-a düzeyleri yüksek bulunmuştur. TNF-a'nın HBV DNA ve HCV RNA ile korelasyonları konusunda farklı sonuçlar bulunmuştur (18, 19, 20). TNF-a'nın terapötik olarak kullanıldığı bir çalışmada, düşük doz TNF-a'nın HBV DNA'yı biraz düşürdüğü, fakat yüksek dozun arttırdığı saptanmıştır (19). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, kronik hepatit C hastalarına, 6 ay İFN-a tedavisi verildi. Tedavi sonrası TNF-a düzeyleri, ALT ve AST anlamlı şekilde düştü, albümin ise arttı. TNF-a ve ALT düşüşleri, biyopsideki ve HVC RNA'daki iyileşmelerle paralel bulundu (21). Buna dayanarak, kronik hepatit C'de İFN-a tedavisi sonrası takiplerde, yapılması zor olan biyopsi ve HVC RNA'nın yerini, daha basit olan TNF-a ve ALT testlerinin alabileceği ileri sürülmektedir.

SİL-2R ile İL-6 ve TNF-a düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyonlar saptanması, bu sitokinlerin düzeylerinin hepatit hastalığının progresyonu ile arttığı düşüncesini desteklemektedir. Sonuç olarak, kronik karaciğer hastalıklarında, bazı sitokinler upregüle olmuştur ve bunlar, immünite orijinli hasarı yansıtmaktadır. SİL-2R, TNF-a ve İL-6 düzeyleri, belki ilerde biyopsiye gerek kalmadan karaciğer hasarını değerlendirmek açısından rutin kullanımda mümkün olabilecektir. Ayrıca, bu sitokinler, hastalığın şiddetinin ve tedaviye cevabının araştırılmasında, HBV DNA, HCV RNA ve ALT'ye yardımcı tetkikler olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Andus T, Bauer J, Gerok W. Effects of cytokines on the liver. *Hepatology* 1991; 13: 364-375.
2. Bisceglie AMD, Hoofnagle JH. Chronic viral hepatitis. *Hepatology: A textbook of Liver Disease*. Zakim D, Boyer TD (eds) 1996; 43:1289-1329.
3. Koziel MJ. Immunology of viral hepatitis. *Am J Medicine* 1996; 100: 98-104
4. Müller C, Zielinski CC. IL-6 production by peripheral blood monocytes in patients with chronic liver disease and acute viral hepatitis. *J Hepatology* 1992;15: 372-377.
5. Kaymakoğlu S, Gürel N, Demir K, ve ark. ları. Relationship between serum interleukin-10, interleukin-2 and soluble intercellular adhesion molecule-I and liver injury in chronic hepatitis B virus. *Türk Gastroenteroloji Dergisi* 1999, 10 (3), 243-248.
6. Kocabaş E, Aksaray N, Yıldızdaş D ve ark.ları. Akut viral hepatitte serum TNF-a, İL-1β ve İFN-d düzeyleri. *Viral Hepatit Dergisi* 1998;1:59-62.
7. Özyılkan E, Tatar E, Hacıbektaşoğlu A. Impaired lipopolysaccharide-induced İL-1β production in patients with anti-HCV (+) chronic liver disease. *Scand J Gastroenterology* 1994; 29: 280-283.
8. Anastasakos C, Alexander GJM et al. IL-1 and IL-2 activity in chronic HBV infection. *Gastroenterology* 1988; 54: 999-1005.
9. Ozeki T, Imanishi K et al. IL-1 and IL-2 in sera of patients with chronic hepatitis (type B). *Int J Exp Pathol* 1990; 71: 815-821.
10. Hassan MJ, Lau JY, Williams R, Vergani D. Hepatic expression of TNF-a system in chronic HCV infection. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 2487-2494.
11. Izzo F, Curley S et al. Correlations of SIL-2R levels with severity of chronic HCV liver injury and development of HCC. *Surgery* 1996; 120: 100-105.
12. Marishima I, Kumada T et al. Serum levels of SIL-2R in chronic hepatitis C treated with IFN-a *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 807-811.
13. Sugimoto H, Hashimoto N, Suzuki S, Gejyo F. THA clinical significance of the measurement of SIL-2Rs in various disease. *Rhinsho Byori* 1996; 44: 176-182.
14. Torre D, Zeroli C et al. Serum levels of IL-1a, IL-1β, IL-6 and TNF-a in patients with acute viral hepatitis. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 194-198.
15. Lee FY, Lu RH et al. Plasma IL-6 levels in patients with cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 500-505.

16. Al-Wabel A, Al-Janadi, et al. Cytokine profile of viral and autoimmune chronic active hepatitis. J allergy Clin Immunol 1993; 92: 902-908.
17. Eseler O. Karaciğer sirozu ve spontan asit enfeksiyonunda İL-6 düzeyleri. Uzmanlık tezi. İÜ İstanbul Tıp Fak İç Hast 1998.
18. Nelson DR, Lim HL, et al. Activation of TNF-a system in chronic HCV infection. Digestive Dis. Science 1997; 42: 2487-2494.
19. Sheron N, Lau J et al. Increased production of TNF-a in chronic HBV infection. J of Hepatology 1991; 12:241-245.
20. Müller C, Zielinski CC. Impaired LPS-Inducible TNF production of immunoreactive IL-1 by peripheral blood monocytes of patients with acute and chronic viral hepatitis. Digestive Dis. Science 1993; 38:477-481.
21. Uzan S. Kronik hepatit C hasarında İFN-a tedavisinden önce ve sonra, TNF-a düzeylerinin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fak İç Hast. ABD.1998.