

Araştırma

Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Serum İnterlökin-2, İnterlökin-6 ve C-Reaktif Protein Düzeyleri ve Hastalık Aktivitesi ile İlişkileri

Irmak BARAN¹, Sebahat AKSARAY¹, Neriman BALABAN², Alparslan TOYRAN¹, İpek MUMCUOĞLU², Engin GÜVENER¹

¹Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, I. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı

²Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, II. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, ANKARA

ÖZET

Hepatit B virusu (HBV) direkt sitopatik etkili olmayıp konakçının immün sistemini aktive ederek kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinoma gibi sekellere sebep olabilen bir enfeksiyon etkenidir. İmmunoregulator sitokinler hepatosit fonksiyonlarının düzenlenmesinde ve hepatosellüler hasar ile sonuçlanacak hepatit B enfeksiyonunun patogeneğinde etkin rolleri olduğu düşünülen küçük molekül ağırlıklı proteinlerdir. Bu çalışmada kronik hepatit B hastalarında serum interlökin-2 (IL-2), interlökin-6 (IL-6) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ile hastalık aktivitesinin ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde takip edilen 40 kronik hepatit B hastası ve 20 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Bunlardan alınan serum örnekleri üç gruba ayrılarak çalışılmıştır. Grup I serum alanin aminotransferaz seviyeleri yükselmiş (ALT>80 IU/L) HBV DNA ve HBeAg pozitif 20 kronik hepatit B hastasından, Grup II ALT seviyeleri normal (ALT< veya = 40 IU/L) HBV DNA ve HBeAg pozitif 20 kronik hepatit B hastasından, Grup III ALT seviyeleri normal 20 sağlıklı gönüllüden oluşmaktadır. Ortalama IL-2, IL-6 ve CRP seviyeleri sırası ile Grup I'de 13.18±13.38 pg/mL, 25.05±22.95 pg/mL, 5.76±4.71 mg/L; Grup II'de 9.59±7.87 pg/mL, 57.02±87.41 pg/mL, 8.61±21.20 mg/L; Grup III'de 8.63±6.71 pg/mL, 8.15±9.29 pg/mL, 3.77±1.70 mg/L olarak bulunmuştur. IL-2 ve CRP için gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). IL-6 ise en yüksek olarak Grup II'de, en düşük olarak Grup III'de saptanmıştır ve aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir (p<0.05). IL-2, CRP ve ALT düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmazken IL-6 ile ALT düzeyleri arasında ters yönde anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (r=-0.407, p<0.01). Sonuç olarak ne IL-2 ne de CRP'nin kronik hepatit B hastalarında hastalık aktivitesini gözlemlemek için uygun belirteçler olmadıkları kanısına varılmıştır. IL-6 ise kronik hepatit B'li hastalarda, özellikle ALT'si düşük ve normal seyreden hastalarda yükselmekte ve minimal karaciğer harabiyeti ile ilişki göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik hepatit B, sitokin, aktivite, IL-2, IL-6, CRP

SUMMARY

Serum interleukin-2, interleukin-6 and C-reactive protein levels and their relationship with disease activity in chronic hepatitis B infection

Hepatitis B virus (HBV) causes a variety of clinical sequela such as chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma through the host immune response activation rather than the direct cytopathic

effect of the virus. Immunoregulatory cytokines are low molecular weight proteins which have been shown to effectively involve in the regulation of hepatocyte functions and pathogenesis of chronic hepatitis B resulting in hepatocellular damage. The aim of this study was to evaluate relationship of serum interleukin-2 (IL-2), interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) levels with the disease activity in patients with chronic hepatitis B. Forty chronic hepatitis B patients who were followed at Ankara Numune Training and Research Hospital and 20 healthy volunteers were included. Serum samples obtained from patients and healthy volunteers were studied in three groups. Group I was consisted of 20 chronic hepatitis B patients with elevated alanine aminotransferase levels ($ALT > 80$ IU/L) who were HBV-DNA and HBeAg positive. Group II was consisted of 20 chronic hepatitis B carriers with normal ALT levels ($ALT < \text{or} = 40$ IU/L) who were HBV-DNA and HBeAg positive and Group III was consisted of 20 healthy controls with normal ALT levels. The mean IL-2, IL-6 and CRP levels were 13.18 ± 13.38 pg/mL, 25.05 ± 22.95 pg/mL and 5.76 ± 4.71 mg/L, respectively in Group I, 9.59 ± 7.87 pg/mL, 57.02 ± 87.41 pg/mL and 8.61 ± 21.20 mg/L, respectively in Group II and 8.63 ± 6.71 pg/mL, 8.15 ± 9.29 pg/mL and 3.77 ± 1.70 mg/L, respectively in Group III. There were no significant differences between groups regarding IL-2 and CRP levels ($p > 0.05$). IL-6 levels were highest in Group II and lowest in Group III; statistically significant differences existed between groups ($p < 0.05$). While there were no correlations between IL-2, CRP and ALT levels, IL-6 levels were inversely correlated with ALT levels ($r = -0.407$, $p < 0.01$). In conclusion, neither IL-2 nor CRP can serve as a disease activity marker in chronic hepatitis B. On the other hand, IL-6 is elevated in chronic hepatitis B patients, especially in those with normal or low levels of ALT and IL-6 is associated with minimal liver damage.

Keywords: Chronic hepatitis B, cytokine, activity, IL-2, IL-6, CRP

GİRİŞ

Hepatit B virus (HBV) enfeksiyonu tüm dünyada önemli bir halk sağlığı problemidir. Dünya çapında yaklaşık 350 milyon kişi kronik olarak HBV taşıyıcısıdır ve her yıl bir milyondan fazla sayıda insan HBV'nin direkt veya indirekt etkileri nedeniyle yaşamını kaybetmektedir (1). Ülkemizde yapılan çalışmalarda HBV prevalansı farklı bölgelerde %1.7-13.9 arasında değişen oranlarda bulunmuştur (2-5). Kronik HBV taşıyıcılığında karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinoma gelişme riski artmış olarak bulunmaktadır (6).

Yapılan çalışmalarda HBV'nin hepatositlere direkt olarak sitopatik etkisinin bulunmadığı gösterilmiştir. HBV enfeksiyonunda virusun çeşitli komponentleri ile tetiklenen konakçının immun cevabı hepatosellüler hasara yol açmaktadır (7,8). Ortaya çıkan humoral immun yanıt viral partiküller ile immun kompleksler oluşturarak dolaşımdan temizlenmelerini sağlarken spesifik hücresel yanıt hepatik nekrozdan sorumludur (9, 10). Kronik HBV enfeksiyonunda hücresel immunitenin fonksiyonunun yetersiz olmasından dolayı viral replikasyonun baskılanamadığı ve viral eliminasyonun mümkün olmadığı gösterilmiştir. HBV enfeksiyonu sırasında birçok faktör ve düzenleyici mekanizma immun cevabın şekillenmesinde rol almaktadır. Ancak virusun tamamen vücuttan temizlenmesi ya da kronik taşıyıcılık durumuna geçişte hangi immunolojik mekanizmaların etkili

olduğu henüz açıklığa kavuşturulmamıştır (11, 12).

HBV enfeksiyonunda immunoregulator sürecin şekillenmesinde belirli sitokinlerin rolleri olduğu düşünülmektedir. Antiviral cevabın indüklenmesinde merkezi bir role sahip olan CD4+ T lenfositler salgıladıkları baskın sitokin profiline göre iki alt gruba ayrılırlar. T yardımcı 1 (Th1) lenfositler interferon gamma (IFN γ), interlökin-2 (IL-2), tümör nekrozis faktör-beta (TNF- β) salgılayarak hücreli immuniteyi ve sitotoksik T lenfosit cevabını düzenlemektedirler. T yardımcı 2 (Th2) hücreler ise interlökin-4 (IL-4), interlökin-5 (IL-5), interlökin-6 (IL-6), interlökin-10 (IL-10) ve interlökin-13 (IL-13) salgılayarak salgısal immuniteyi desteklerler (13,14,15). IL-2 aktive olmuş Th1 lenfositlerden ve doğal öldürücü hücrelerden salınır. T hücre çoğalması, farklılaşması ve sitokin salınımı üzerinde etkileri bulunmaktadır. Bunun yanı sıra B hücre, makrofaj ve doğal öldürücü hücrelerin fonksiyonları üzerinde çeşitli etkilere sahiptir. Kronik HBV enfeksiyonu sırasında salınımında değişiklikler olduğu gözlemlenmiştir (16).

IL-6 ise proinflatuar bir sitokindir. Makrofajlardan ve Th2 hücrelerden salınır. Aktive olmuş B hücrelerin plazma hücrelerine dönüşerek antikor salgılamasında, kök hücre farklılaşmasında ve akut faz reaktanlarının sentezinde etkileri bulunmaktadır. Viral temizlenmeyi sağlayacak

immün cevapta rollerinin olduğu düşünülmektedir (17, 18). Yapılan çalışmalarda kronik aktif hepatit olgularında IL-6'nın saptandığı bildirilmiştir (19). HBV geninin pre-S1 bölgesinin L-proteininde bulunan bir sekansla direkt veya özgül olarak etkileşip etkileşmediği henüz açıklığa kavuşturulmamıştır (20, 21). C-reaktif protein (CRP) karaciğer tarafından üretilen bir plazma proteini ve akut faz reaktanıdır. İnflamatuar süreçlerde sentezi artmaktadır (22).

Bu çalışmada kronik hepatit B hastalarının serum IL-2, IL-6 ve CRP seviyeleri ölçülerek, hastalık aktivitesi ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOT

Hastalar

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde takip edilen 40 kronik hepatit B hastası (24 erkek ve 16 kadın) ve yaş, cinsiyet uyumlu 20 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu (12 erkek ve 8 kadın) çalışmaya dahil edilmiştir. Hepatitli hastalarda tanı klinik bulgular, biyokimyasal, serolojik testler ve perkutan karaciğer biyopsisi sonucu histolojik değerlendirme ile konulmuştur. Kronik hepatit hastalarında biyopsi örnekleri *Knodell*'in periportal, portal ve lobular inflamasyonunun değerlendirildiği histolojik aktivite indeksine (HAİ) göre skorlanmıştır (23). HAİ 4-6 olan hastalar hafif, 7-9 olan hastalar orta, 10-13 olan hastalar ağır olarak derecelendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ve kontrol grubundaki kişilerin hiçbirinde alkol ve ilaç kullanım öyküsü bulunmuyordu. Hastaların hepsinde 6 aydan uzun süredir devam eden hepatit yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliği vardı. Hasta ve kontrollerin hiçbirinde anti-HDV, anti-HCV ve anti-HIV antikorları bulunmamaktaydı. Hastaların geçmiş 6 aylık HBV serolojisi, HBV DNA ve serum alanin aminotransferaz (ALT) seviyesi bilgileri geriye dönük olarak incelendi. Hastalar iki gruba ayrıldılar. Birinci grupta (Grup I) HBeAg, HBV DNA, anti-HBc IgG pozitif, anti-HBc IgM negatif, serum ALT seviyeleri yüksek seyreden (ALT >80 IU/L) 20 kronik hepatit B hastası (13 erkek, 7 kadın; ortalama yaş 43.30±19.35 yıl) bulunuyordu. Bunların hepsinde karaciğer biyopsileri orta derecede inflamasyonla (HAİ: 7-9) uyumlu idi. İkinci grupta (Grup II) HBeAg, HBV DNA, anti-HBc IgG pozitif, anti-HBc IgM negatif, serum ALT seviye-

leri normal seyreden (ALT < veya = 40 IU/L) 20 kronik hepatit B hastası (11 erkek, 9 kadın; ortalama yaş 44.00±19.06 yıl) bulunuyordu. Bunların karaciğer biyopsileri ise minimal histolojik aktivite (HAİ: 4-6) gösteriyordu. Üçüncü bir grup (Grup III) olarak da 20 sağlıklı kontrol (12 erkek, 8 kadın; ortalama yaş 44.05±20.77) alındı. Bunların hepsinde ALT seviyeleri normal (ALT < veya = 40 IU/L) olarak saptandı ve hiçbirinde hepatit B'ye ait serolojik göstergelerde pozitiflik saptanmadı.

Hastalardan ve kontrol grubundan açlık sonrası periferik kan örnekleri alındı ve serumları ayrılarak çalışma gününe kadar -70°C'de saklandı.

Laboratuvar analizleri

HBsAg, HBeAg, anti-HBs antikor, anti-HBe antikor, anti-HBc antikorları, anti-HCV antikor, anti-HIV antikor mikropartikül enzim immunoassay yöntemi (*AxSYM*, *Abbott*, ABD) ile çalışıldı. Anti-HDV antikorları kompetitif enzim immunoassay yöntemi ile (*HDV Ab Dia Pro*, *Diagnostic Bioprobes Srl*, İtalya) saptandı. Serum ALT seviyeleri spektrofotometrik yöntemle (*Aeroset*, *Abbott*, ABD) ölçüldü. HBV-DNA değerlendirmesi *hybrid capture* yöntemi (*Digene*, ABD) ile yapıldı. CRP seviyeleri nefelometrik yöntemle (*BN II*, *Dade Behring*, ABD) ölçüldü. IL-2 ve IL-6 düzeyleri ELISA yöntemi ile (*Cytoscreen*, *Biosource*, ABD) değerlendirildi.

İstatistiksel analiz

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi için SPSS 13.00 program paketi kullanıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak sunuldu. Veriler *ki-kare*, *Student-t*, *Mann-Whitney U*, *ANOVA*, *Kruskal-Wallis* varyans analizi testleri ile değerlendirildi. Korelasyon analizi *Spearman* korelasyon katsayısı kullanılarak yapıldı. Karşılaştırılan verilerde $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Üç grubun yaş, cinsiyet, ortalama ALT, HBV-DNA, IL-2, IL-6 ve CRP değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Hasta ve kontrollerde yaş, cinsiyet, ortalama ALT, HBV-DNA, IL-2, IL-6 ve CRP değerleri

	Olgu sayısı	Yaş* (yıl)	Erkek/Kadın	ALT* (IU/L)	HBV-DNA* (pg/mL)	IL-2* (pg/mL)	IL-6* (pg/mL)	CRP* (pg/L)
Grup I	20	43.30±19.35	13/7	202.70±154.13	3107±4982	13.18±13.38	25.05±22.95	5.76±4.71
Grup II	20	44.00±19.05	11/9	25.60±9.25	1813±2378	9.59±7.87	57.02±87.41	8.61±21.20
Grup III	20	44.05±20.77	12/8	22.92±6.75		8.63±6.71	8.15±9.29	3.77±1.70

*Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

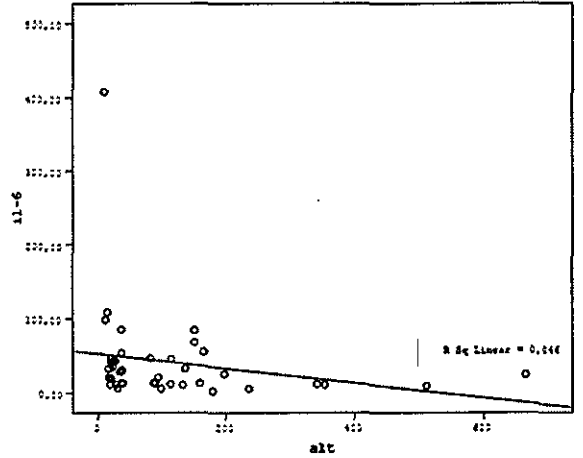
Üç grup arasında cinsiyet ve yaş açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Genel olarak hasta grubu bir arada incelendiğinde (Grup I + Grup II) kontrol grubu ile arasında cinsiyet ve yaş açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Ortalama IL-2 seviyeleri Grup I'de Grup II ve Grup III'den ve yine Grup II'de Grup III'den hafifçe daha yüksek saptanmıştır. Ancak aradaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Hasta grubunda bulunanlar bir arada değerlendirildiğinde ortalama IL-2 düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($11.38±10.99$ pg/mL ve $8.63±6.71$ pg/mL; $p>0.05$).

En yüksek ortalama IL-6 düzeyinin Grup II'de olduğu görülmüştür. Daha sonra sırası ile Grup I ve Grup III'de saptanmıştır. Grup II'deki ortalama IL-6 düzeyi ile Grup I ve Grup III arasındaki farkın, Grup I ile Grup III arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Hasta grubunda bulunanlar bir arada değerlendirildiğinde ortalama IL-6 düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur ($41.04±65.12$ pg/mL ve $8.15±9.29$ pg/mL; $p<0.01$).

Ortalama CRP düzeylerinin Grup II'de Grup I ve Grup III'den; Grup I'de Grup III'den hafifçe daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak aradaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Hasta grubunda bulunanlar bir arada değerlendirildiğinde kontrol grubu ile ortalama CRP değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($7.18±15.23$ mg/L ve $3.77±1.70$ mg/L, $p>0.05$).

Kronik hepatit B'li hastalarda serum IL-2, IL-6, CRP, ALT düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. IL-2 seviyeleri ile ALT ($r=0.250$, $p>0.05$), IL-6 ($r=0.043$, $p>0.05$), CRP ($r=0.295$, $p>0.05$) arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. IL-6 seviyeleri ile ALT düzeyleri arasında ters yönde anlamlı bir korelasyon bulunduğu gözlemlen-

miştir ($r=-0.407$, $p<0.01$) (Şekil 1). IL-6 ve CRP arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($r=-0.183$, $p>0.05$). CRP ve ALT düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon görülmemiştir ($r=-0.115$, $p>0.05$)



Şekil 1: IL-6 ve ALT düzeyleri arasındaki ilişki

TARTIŞMA

Bu çalışmada, kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda serum IL-2, IL-6 ve CRP seviyeleri ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Bunun için serum ALT düzeyleri yüksek seyreden ve karaciğerde histolojik aktivitesi daha yüksek olan hastalarla serum ALT düzeyleri normal olup karaciğerde minimal histolojik değişiklik bulunan hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda serum IL-2, IL-6 ve CRP düzeyleri değerlendirilmiş ve karşılaştırılmıştır. Sitokinler inflamasyon, apoptozis, nekrozis ve fibrozis gibi birçok biyolojik süreçte rolleri olan mediatörlerdir (24). Sitokinler temelde lenfosit ve monositlerden salınarak hücrelerarası iletişimde ve immun cevabın düzenlenmesinde etkili olurlar. Viral enfeksiyonlarda virus ile konakçının etkileşiminde birçok mekanizma etkili olmakta ve bazen virus bu mekanizmaları lehine kullanarak konakçının savunma sisteminden kaçabilmektedir (25). Daha önce yapılan çalışmalarda kronik

hepatit B enfeksiyonunda T hücrelerden ve makrofajlardan salınan immunoregulator sitokinlerin virusun karaciğerde süregelen olarak kalmasını ve karaciğerde ortaya çıkacak hasarın boyutunu etkilediği bildirilmiştir. Özellikle proinflamatuvar sitokinlerin HBV ile oluşan karaciğer hasarında etkin role sahip oldukları bilinmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda kronik hepatitte uygulanan tedavilerin olumlu sonuçlanıp sonuçlanmamasının Th1 ve Th2 hücre cevabının gelişmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Th1 cevabının aktifleşmesinin HBV enfeksiyonunun başarılı bir şekilde tedavi edilmesini sağladığı gösterilmiştir.

Sitokinler hem lokal olarak karaciğerde sentezlenirken hem de sistemik olarak sentezlenirler. Th1 sitokinler hücrel immuniteden ve intrasellüler patojenlere karşı korunmadan sorumludurlar. HBV enfeksiyonunda Th1 sitokinlerin sekresyonu baskınsa viral replikasyon başarılı bir şekilde inhibe edilmektedir. Th2 sitokinler humoral immün cevabı düzenlerler ve intrasellüler patojenlerle oluşan progresif hastalıklarla ilişkilidirler. Th2 sitokinler hücrel immün efektör mekanizmaları baskılayıcı etki gösterirken bir yandan da patojenin kalıcı olmasına ve hatta yayılmasına sebep olmaktadır (24, 26). Daha önce yapılan çalışmalarda asemptomatik HBV taşıyıcılığının Th2 tipinde sitokin cevabı ile ilişkili olduğu, kronik hepatit B hastalarında görülen alevlenmelerde ise Th1 tipinde cevabın etkinleştiği bildirilmiştir (27, 28). Th1 tipinde sitokinlerin ciddi inflamasyonlu hastalarda, daha hafif inflamasyonlu hastalara göre daha yüksek seviyede olduğu bulunmuştur (29). Th1 veya Th2 tipinde sitokin cevabının hangisinin seçileceğinde etkili olan esas faktörlerin neler olduğu henüz bilinmemektedir. Viral yük miktarının, eksprese olan antijen tipinin ve antijenik yapının bu seçimde etkili olabileceği düşünülmektedir (30, 31). Salgılanan sitokin tiplerinin karaciğer hasarının ağırlığı, viral replikasyonun seviyesi ve hastalığın sonucu üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak, şu ana kadar kronik hepatit B hastalarında dolaşımda bulunan immunoregulator sitokinlerin seviyeleri ve hastalık aktivitesi ile ilişkileri konusunda yapılan çalışmaların sonuçları arasında uyumsuzluklar bulunmaktadır (19, 26, 32-36).

IL-2 temel olarak Th0 ve Th1 hücrelerden salınan ve birçok hücre tipi üzerinde çoğaltıcı, aktive ve differansiye edici özellikleri olan bir sitokindir. Hepatit sırasında antijene özgül olan ve olmayan immün cevapta ve karaciğer inflamasyonunda rol alır. Kronik hepatit B'de karaciğerde IL-2

mRNA'sının ekspresyonunun artmasının yüksek hepatit aktivitesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (37). Çalışmamızda kronik hepatit B enfeksiyonlu hastalarda serum IL-2 seviyesinin kontrollere göre hafifçe yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak aradaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Kronik hepatit B'li hastaların hastalık aktivitesine göre iki ayrı grupta incelediğimizde serum ALT seviyeleri yüksek seyreden hastalarda, serum ALT seviyeleri normal olan hastalara göre serum IL-2 seviyelerinin hafifçe daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak bu iki grup arasında ve bu grupların her biri ile kontrol grubu arasında bulunan farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Hasta grubunda serum IL-2 seviyeleri ile serum ALT, IL-6 ve CRP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda bu konu ile ilgili çelişkili veriler mevcuttur. Bazı çalışmacılar kronik hepatit B'li olgularda IL-2 düzeylerinin kontrollerden yüksek olduğunu ve hastalık aktivitesi yüksek olan hastalarda daha yüksek değerlerde bulunduğunu saptarken (24, 32, 33, 38), bazı çalışmacılar kronik hepatit B'lilerde kontrollere göre daha yüksek IL-2 seviyeleri olduğunu ancak hastalık aktivitesi düşük olan hastalarda daha yüksek IL-2 seviyeleri olduğunu bulmuşlar (39), bazı çalışmacılar ise kronik hepatit B'li olgular ve kontroller arasında IL-2 düzeyi açısından fark bulunmadığını göstermişlerdir (40). Diğer çalışmalarda kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda, periferik kanda bulunan mononükleer hücrelerden spontan ve stimüle edilmiş IL-2 salgısının normal olgulara göre daha düşük düzeyde olduğu gösterilmiştir (19, 26, 34-36). Yapılan bu çalışmalarda birbiri ile uyumsuz bu kadar sonucun elde edilmesinin nedeni kronik hepatit B'nin bir anlık bir olgu değil, periferik hücrelerde ve lokal olarak karaciğerde devam eden inflamatuvar bir süreç olmasından kaynaklandığı sonucunu akla getirmektedir. Lenfositler hücreler ve salgıladıkları sitokinler birbiri ile sürekli etkileşmektedir. Bu sebeplerden ve kendi çalışmamızda elde ettiğimiz verilerden IL-2'nin kronik hepatit B'de aktivite değerlendirmesi için yeterli bir belirteç olmadığı kanısına varılmıştır.

Çalışmamızda kronik hepatit B hastalarında ortalama IL-6 seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Normal ALT seviyeleri olan kronik hepatit B hastalarında en yüksek IL-6 seviyeleri saptanmıştır. Daha sonra sırası ile yüksek ALT seviyeleri bulunan kronik hepatit B hastalarında ve en düşük olarak da sağlıklı kontrollerde bulunmuştur. Her üç grubun arasındaki farkların istatistiksel açıdan

anamlı olduğu gösterilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda da kronik hepatit B'li olgularda IL-6 seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu bildirilmiştir (19, 24, 41-43). Çalışmamızda ortaya çıkan ilgi çekici bir sonuç hasta grubunda IL-6 düzeyleri ile serum ALT seviyeleri arasında ters yönde anlamlı bir korelasyon olduğu gözlemlenmiştir. ALT düzeyleri düşerken serum IL-6 düzeyi yükselmektedir. Song ve ark. daha önce yaptıkları bir çalışmada benzer bir sonuç elde etmişlerdir ve bunun çözünebilir IL-6 reseptör seviyesi ile IL-6 üretimi arasındaki ilişkiden kaynaklanıyor olabileceğini söylemişlerdir (12). Biz de buna katılmaktayız. Her ne kadar çalışmamızın sonuçlarından bir neden sonuç ilişkisine gitmek güç olsa da, IL-6'sı yüksek olgularda ALT'nin düşük saptanması, bu hastalarda hastalık aktivitesi kontrolünün daha iyi olduğunu düşündürmektedir. IL-6'nın HBV'nin genleri ile yakın ilişkili olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (41,44). IL-6 inflamatuvar süreç sırasında apoptozisi engellemekte ve kronik hastalık progresyonunu şekillendirecek immunoregülatuar olayları tetiklemektedir (45). IL-6 aynı zamanda karaciğerden akut faz reaktanlarının salınmasını sağlayan major bir mediatördür. CRP düzeyleri IL-6'nın da en yüksek saptandığı ALT düzeyi normal olan kronik hepatit B hastalarında en yüksek olarak bulunmuştur. Ancak diğer gruplar ile arasındaki farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. CRP seviyeleri genel olarak hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş, ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir.

Sonuç olarak, ne IL-2 ne de CRP'nin kronik hepatit B hastalarında hastalık aktivitesini gözlemlemek için uygun belirteçler olmadığı kanısına varılmıştır. IL-6'nın ise kronik hepatit B'li olgularda yükseldiği görülmüştür. Özellikle ALT'si normal seyreden olgularda daha yüksek saptanmakta ve düşük düzeyde karaciğer harabiyeti ile ilişki göstermektedir. Bu sitokinlerin HBV ve hastalık patogenezi ile ilişkisini inceleyecek ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733-45.
2. Badur S. Ülkemizde viral hepatitlerin durumu. Kılıçturgay K (ed). *Viral hepatit 94. 1. Baskı. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği*, 1994: 15-37.
3. Çolakoğlu Y, Ökten A, Yalçın S. Türkiye'de Hepatitis B virüs seroepidemiolojisi. *Türk J Gastroenteropatol* 1990; 1: 49-52.
4. Değertekin H, Kestelloğlu F. The prevalence of HbsAg in healthy people and several diseases in Turkey. *Asian Med J* 1986; 29: 125.
5. Kuru Ü, Şenli S, Türel L, Kuru N, Başkent A, Ulucaklı Ö. Age specific seroprevalence of Hepatitis B virus infection. *Turkish J Pediatr* 1995; 37: 331-8.
6. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988; 61: 1942-56.
7. Dudley FJ, Fox RA, Sherlock S. Cellular immunity and hepatitis-associated, Australia antigen liver disease. *Lancet*. 1972; 1: 723-6.
8. Milich DR. Immune response to hepatitis B virus proteins: relevance of the murine model. *Semin Liver Dis* 1991; 11: 93-112.
9. Böcher WO, Galun E, Marcus H, et al. Reduced hepatitis B virus surface antigen-specific Th1 helper cell frequency of chronic HBV carriers is associated with a failure to produce antigen-specific antibodies in the trimera mouse. *Hepatology* 2000; 31: 480-7.
10. Monsalve-De Castillo F, Romero TA, Estevez J, et al. Concentrations of cytokines, soluble interleukin-2 receptor, and soluble CD30 in sera of patients with hepatitis B virus infection during acute and convalescent phases. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9: 1372-5.
11. Tülek N, Sağlam SK, Sağlam M, Türkyılmaz R, Yıldız M. Soluble interleukin-2 receptor and interleukin-10 levels in patients with chronic hepatitis B infection. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 828-31.
12. Song le H, Binh VQ, Duy DN, et al. Serum cytokine profiles associated with clinical presentation in Vietnamese infected with hepatitis B virus. *J Clin Virol* 2003; 28: 93-103.
13. Abbas AK. *Cellular and Molecular Immunology*, 3rd ed. W. B. Saunders Company, 1997.
14. Borrow P. Mechanisms of viral clearance and persistence. *J Viral Hepat* 1997; Suppl.2: 16-24.
15. Zinkernagel RM. Immunology taught by viruses. *Science* 1996; 271: 173-8.
16. Missale G, Ferrari C, Fiaccadori F. Cytokine mediators in acute inflammation and chronic course of viral hepatitis. *Ann Ital Med Int* 1995; 10: 14-8.
17. Li DH, Kumanogoh A, Cao TM, Parnes JR, Cullen JM. Woodchuck interleukin-6 gene: structure, characterization, and biologic activity. *Gene* 2004; 10: 342: 157-64.



18. Ghoneum M, Matsuura M. Augmentation of macrophage phagocytosis by modified arabinoxylan rice bran (MGN-3/biobran). *Int J Immunopathol Pharmacol* 2004; 17: 283-92.
19. al-Wabel A, al-Janadi M, Raziuddin S. Cytokine profile of viral and autoimmune chronic active hepatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 902-8.
20. Neurath AR, Strick N, Sproul P. Search for hepatitis B virus cell receptors reveals binding sites for interleukin 6 on the virus envelope protein. *J Exp Med* 1992; 175: 461-9.
21. Heinz D, Peters M, Prange R, Gerken G, Rose-John S. Possible role of human interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor in hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2001; 8: 186-93.
22. Atkinson JP. C-reactive protein: a rheumatologist's friend revisited. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 995-6.
23. 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.
24. Falasca K, Ucciferri C, Dalessandro M, et al. Cytokine patterns correlate with liver damage in patients with chronic hepatitis B and C. *Ann Clin Lab Sci* 2006; 36: 144-50.
25. Peters M. Actions of cytokines on the immune response and viral interactions: an overview. *Hepatology*. 1996; 23: 909-16.
26. Kamal S, Ismai MI, Shaker H, Moustafa H. Serum and intrahepatic cytokine patterns in hepatitis B and C. *Egypt J Med Lab Sci* 2003; 12: 1-13.
27. Maruyama T, McLachlan A, Iino S, Koike K, Kurokawa K, Milich DR. The serology of chronic hepatitis B infection revisited. *J Clin Invest* 1993; 91: 2586-95.
28. Maruyama T, Iino S, Koike K, Yasuda K, Milich DR. Serology of acute exacerbation in chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1993; 105: 1141-51.
29. Tang JT, Fang JY, Gu WQ, Li EL. T cell immune response is correlated with fibrosis and inflammatory activity in hepatitis B cirrhotics. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3015-9.
30. Milich DR. Influence of T-helper cell subsets and crossregulation in hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 1997; 4 Suppl 2: 48-59.
31. Milich DR, Schödel F, Hughes JL, Jones JE, Peterson DL. The hepatitis B virus core and e antigens elicit different Th cell subsets: antigen structure can affect Th cell phenotype. *J Virol*. 1997; 71: 2192-201.
32. Bozkaya H, Bozdayi M, Türkyılmaz R, et al. Circulating IL-2, IL-10 and TNF-alpha in chronic hepatitis B: their relations to HBeAg status and the activity of liver disease. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 1675-9.
33. Chang JJ, Thompson AJ, Visvanathan K, et al. The phenotype of hepatitis B virus-specific T cells differ in the liver and blood in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2007; 46: 1332-40.
34. Nagaraju K, Naik SR, Naik S. Chronic hepatitis B virus carriers have low lymphoproliferative responses to HBsAg and reduced interleukin-2 synthesis. *Indian J Gastroenterol* 1998; 17: 83-6.
35. Szkaradkiewicz A, Jopek A, Wysocki J, Grzymislowski M, Malecka I, Woźniak A. HBcAg-specific cytokine production by CD4 T lymphocytes of children with acute and chronic hepatitis B. *Virus Res* 2003; 97: 127-33.
36. Morsi MG, Zaki SA, Kamal MK, Sadaka SA, El Shimy YM. Cellular immune response in acute hepatitis B leading to chronic carrier state. *East Mediterr Health J* 1997; 3: 322-325.
37. Fukuda R, Ishimura N, Nguyen TX, et al. The expression of IL-2, IL-4 and interferon-gamma (IFN-gamma) mRNA using liver biopsies at different phases of acute exacerbation of chronic hepatitis B. *Clin Exp Immunol* 1995; 100: 446-51.
38. Debnath CR, Alam K, Sarker CB, et al. Serum IL-2 in chronic hepatitis B virus infected patients and its association with disease activity. *Mymensingh Med J* 2005; 14: 125-7.
39. Ozeki T, Imanishi K, Unoki H, Funakoshi K, Kiya Y. Interleukin-1 and -2 in sera of patients with chronic hepatitis (type B). *Int J Exp Pathol* 1990; 71: 815-21.
40. Priimiagi LS, Tefanova VT, Tallo TG, et al. Th1-cytokines in chronic hepatitis B and C. *Vopr Virusol* 2002; 47: 23-7.
41. Tangkijvanich P, Virmolket T, Theamboonlers A, Kullavanijaya P, Suwangool P, Poovorawan Y. Serum interleukin-6 and interferon-gamma levels in patients with hepatitis B-associated chronic liver disease. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2000; 18: 109-14.
42. Zhang W, Yue B, Wang GQ, Lu SL. Serum and ascites levels of macrophage migration inhibitory factor, TNF-alpha and IL-6 in patients with chronic virus hepatitis B and hepatitis cirrhosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2002; 1: 577-80.
43. Liu Q, Feng GX, Lin YL, Peng YZ, Mo BQ. Detection of interleukin-6 and -12 in of hepatitis B patients and its clinical significance. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2001; 21: 858-9.



44. Geneva-Popova M, Murdjeva M. Study on proinflammatory cytokines (IL-1 beta, IL-6, TNF-alpha) and IL-2 in patients with acute hepatitis B. *Folia Med (Ploudiv)*. 1999; 41: 78-81.
45. Jones SA. Directing transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6. *J Immunol* 2005; 175: 3463-8.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Irmak BARAN

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

I. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı

ANKARA

e-mail: irmakmor@yahoo.com