

Viral hepatit B enfeksiyonuna ikincil gelişen kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatosellüler kanserli hastalarda interlökin-6, interlökin-10 ve interlökin-18 düzeyleri

Determination of interleukin-6, interleukin-10, and interleukin-18 levels in patients with chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma secondary to HBV infection

Nurettin İNANÇ¹, Mehmet YALNIZ², Murat İSPIROĞLU², Cem AYGÜN³, Hatice Handan AKBULUT⁴, Ulvi DEMİREL², İbrahim Halil BAHÇEÇİOĞLU²

Firat Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Ç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, ⁴İmmünoloji Ana Bilim Dalı, Elazığ ³İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

Giriş ve Amaç: Viral hepatit B enfeksiyonunun kronikleşmesine yol açan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Sitokin profilindeki değişimin, enfeksiyonun iyileşmesi veya kronikleşmesi şeklinde sonuçlanabileceği bilinmektedir. Bu çalışma, bazı sitokinler ile hepatit B virüsü enfeksiyonu sonrası oluşan farklı klinik formları arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacıyla yapılmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmada, hepatit B virüsü enfeksiyonuna ikincil kronik hepatit, karaciğer sirozu ile hepatosellüler karsinoma gelişmiş hastalarda interlökin-6, interlökin-10, interlökin-18 düzeyleri ve hastalık progresyonu arasındaki ilişki araştırıldı. Kronik hepatitli 29, karaciğer sirozlu 19, hepatosellüler karsinomalı 19, toplam 67 hepatit B hastası ile 15 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. **Bulgular:** Hepatit B virüsü hasta grupları arasında hepatit B virüsü DNA düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu. Interlökin-6, interlökin-10 ve interlökin-18 düzeyleri hasta olan gruplarda, hastalık progresyonu ile daha belirgin şekilde olmak üzere kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulundu. Interlökin-6 düzeyi hepatosellüler karsinoma grubunda, kontrol grubu, kronik hepatit B ve karaciğer sirozu gruplarına göre anlamlı yüksek olup diğer gruplar arasında ise benzerdi. Interlökin-10 düzeyinde ise sadece hepatosellüler karsinoma ile kontrol grubu arasında anlamlı fark mevcuttu. Interlökin-18 düzeyleri ise hepatit B virüsü gruplarında (kronik hepatit B, karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinoma) benzer olmakla beraber her üç grupta da kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti. Interlökin-6, interlökin-10, interlökin-18 ve alfa fetoprotein düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptandı. Ek olarak hepatosellüler karsinoma grubunda yer alan ve alfa fetoprotein düzeyleri normal sınırlarda olan 3 hastadan ikisinde interlökin-18 düzeylerinin ortalama değerinin üzerinde olduğu ve bunlardan birinde interlökin-10 düzeyinin de ortalama değerinin üzerinde olduğu saptandı. **Sonuç:** Sonuç olarak, interlökin-6, 10 ve 18 düzeylerinin hepatit B virüsü enfeksiyonunun farklı evrelerinde artmış olduğu saptandı. Interlökin-6 ve 10 hepatosellüler karsinomada artarken, interlökin-18, tüm hepatit B virüsü formlarında artmış olarak bulundu.

Anahtar kelimeler: Hepatit, karaciğer sirozu, hepatosellüler karsinoma, sitokin

Background and Aims: The mechanisms of chronicity in viral hepatitis B are not yet been fully understood. It has been postulated that the changes in balance of cytokine profiles may result in either healing or chronicity. This study was conducted to reveal the relationship among different clinical forms of hepatitis B virus infection with cytokines. **Materials and Methods:** This study aims to reveal the relationship among interleukin-6, interleukin-10 and interleukin-18 levels and disease progression in patients with chronic hepatitis B, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma secondary to hepatitis B virus infection. A total of 67 hepatitis B virus patients with chronic hepatitis B (n=29), liver cirrhosis (n=19), hepatocellular carcinoma (n=19) and 15 healthy controls were included in the study. **Results:** Hepatitis B virus DNA levels were not significantly different among the groups. Interleukin-6, interleukin-10 and interleukin-18 levels in patients with hepatitis B virus infection were significantly higher than the control group in association with disease progression. The level of interleukin-6 in hepatocellular carcinoma group was significantly higher than the control, chronic hepatitis B and liver cirrhosis groups. Interleukin-6 levels were similar among the other groups. At the level of interleukin-10, there was only a significant difference between the control and hepatocellular carcinoma groups. Interleukin-18 levels were similar among the groups of hepatitis B virus (chronic hepatitis B, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma), and in all three groups these were significantly higher than in the control group. There was statistically significant correlation between interleukin and alpha fetoprotein levels. In addition, interleukin-18 levels in two of three patients with alpha fetoprotein levels within the normal range in the hepatocellular carcinoma group were found to be on mean values. In one of them the level of interleukin-10 was found to be on mean values. **Conclusions:** In conclusion, levels of interleukin-6, 10 and 18 were found to be increased at different stages of hepatitis B virus infection. Interleukin-6 and 10 levels increased in the hepatocellular carcinoma group. Interleukin-18 was increased in all forms of hepatitis B virus.

Key words: Hepatitis, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, cytokine

GİRİŞ

Karaciğer hastalıklarına sebep olan faktörler içinde viral hepatitler oluşturdukları hastalık ve sonuçları bakımından

gerek ülkemiz gerekse dünya ülkeleri açısından büyük öneme sahiptir (1).

İletişim: Mehmet YALNIZ

Firat Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, 23200 Elazığ
Telefon: +90 424 233 35 55 • E-mail: mehmetyalniz@hotmail.com

Geliş Tarihi: 07.02.2014 • **Kabul Tarihi:** 28.08.2014

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu asemptomatik enfeksiyondan hepatosellüler karsinoma (HSK)'ya kadar ilerleyebilmektedir (2,3). Dünya genelinde yaklaşık 2 milyar kişinin HBV ile temas ettiği ve yaklaşık 600 milyon kişinin HBV taşıyıcısı olduğu ve bunların da yaklaşık %10'unda kronik HBV enfeksiyonu geliştiği tahmin edilmektedir (4,5).

Hepatit B enfeksiyonunda kronikleşmeye giden süreçte ne gibi faktörlerin etkili olduğu ve enfeksiyonun hangi bireyde serokonversiyonla sonuçlanacağı hangi bireyde kronikleşeceği şu an için tam olarak açıklanamamaktadır. Fakat son yapılan çalışmalarda hepatit virüs enfeksiyonlarında karaciğerdeki enflamasyon ve hasardan virüsün kendisinden ziyade virüsle enfekte hücrelerin oluşturduğu hücre tip immün yanıtın önemli olduğuna yönelik bulgular mevcuttur (6-9).

Hepatit virüsü enfeksiyonlarındaki enflamasyonda sitokinlerin önemi büyüktür. Sitokinler glikoprotein yapısında moleküller olup çeşitli hücreler tarafından sentezlenebilmektedir ve karaciğerin viral enfeksiyonlarında virüse karşı immün yanıt oluşturarak virüsü temizlemeye çalışırlar. Fakat bu sırada karaciğerde hasara da sebep olabilmektedirler (8,10).

Karaciğerin viral hastalıklarında sitokinlerin hastalık sırasındaki düzeyleri hepatit patogenezi hakkında bilgi verebilir.

İnterlökin-6 (IL-6), makrofajlar ve T helper lenfositler tarafından üretilen ve 184 aminoasitten oluşan bir sitokindir. İmmün yanıtı, akut faz reaksiyonlarını ve hematopoezi regüle ederek konağın savunma mekanizmalarına önemli katkılarda bulunur. Bazı tümör tiplerinin büyümesinde ve malign dönüşümde rolü olabileceği çeşitli yayınlarda bildirilmiştir. Bazı sitokinler [İnterlökin-1 (IL-1), tümör nekrozis faktör (TNF), interferon (INF) vb.], antijenler, bakteriyel endotoksinler ve virüsler farklı hücrelerde IL-6 oluşumunu uyarır. IL-6, B hücrelerinin farklılaşmasını uyarır, hipotalamusu etkileyerek ateş yapar ve karaciğer tarafından akut faz proteinlerin üretilmesini uyarır (13,14).

İnterlökin-10 (IL-10), sitokin sentez inhibitör faktörü olarak da bilinir. Sıklıkla dönüştürücü büyüme faktörü=transforming growth factor (TGF) β ile uyumlu çalışarak aktif T hücrelerinden salınan sitokinleri inhibe eder. İnsanlarda T ve B lenfositler için büyüme faktörü olarak etki gösterir. Bazı tümörlerin büyümesinde ve enfeksiyöz hadiselerin progresyonunda rolü olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, kronik enfeksiyonlarda patojenlerin immün sisteme karşı gösterdiği dirence katkıda bulunduğu bilinmektedir. Anti-inflamatuvar sitokin olarak da bilinir (15).

İnterlökin-18 (IL-18), makrofaj ve keratinositlerden salınan, yapısal olarak IL-1'e benzeyen, makrofajlardan IFN- γ

ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin salınımını arttıran bir sitokindir. Lipopolisakkarit ve diğer mikrobiyal ürünlerle yanıt olarak sentezlenir. Natural killer (NK) ve T hücrelerinin matürasyonuna ve sitotoksitesine katkıda bulunur. Nötrofil aktivasyonunu, reaktif oksijen ürünlerinin sentezini artırır. Th1 farklılaşmasını sağlayarak IL-12 ile birlikte NK, T ve B hücrelerinden salgılanan IFN- γ ve granülosit, makrofaj, koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) salınımını arttırdığı bilinmektedir (15).

Bu çalışmada kronik hepatit B (KHB)'li hastalarda doku hasarı, malignite gelişimi ve progresyonda rolleri olduğu düşünülen IL-6, 10 ve 18 düzeyleri ile bu enfeksiyonun doğal seyri içinde ortaya çıkan farklı klinik tablolar arasındaki ilişki ortaya konulmaya çalışıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 29.08.2012 tarih ve 01 sayılı kararlarla onay alındı. Eylül-Aralık 2012 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'ne başvuran yaşları 18 ile 80 arasında değişen HBV'na bağlı Kronik hepatit B (KHB) gelişmiş 29, karaciğer sirozu (KCS) gelişmiş 19, hepatosellüler karsinoma (HSK) gelişmiş 19 hasta olmak üzere toplam 67 HBV hastası ve kronik bir hastalığı olmayan gönüllü 15 sağlıklı birey kontrol grubunu oluşturmak üzere çalışmaya dahil edildi. Ek ağır kronik ve akut enfeksiyöz hastalığı olan bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

Hasta gruplarına ait diğer klinik özellikler ve biyokimyasal parametreler [tam kan sayımı, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), total protein, albumin, üre, kreatinin, total bilirubin, direk bilirubin, hepatit belirteçleri, HBV DNA, HDV RNA, alfa-fetoprotein (AFP)], varsa aldıkları ilaç tedavileri de eş zamanlı hasta dosyalarından kayıt altına alınarak değerlendirildi.

Hasta grupları

1- KHB grubu: Yapılan tetkikler neticesinde KHB tanısı almış, biyokimyasal analizler, biyopsi ve görüntüleme yöntemleri ile KCS ve HSK bulgusu izlenmeyen hastalar dahil edildi.

2- KCS grubu: Yapılan tetkikler neticesinde KHB tanısı almış, eş zamanlı biyokimyasal analizler, ultrasonografi veya biyopsi ile KCS saptanan hastalar dahil edildi.

3- HSK grubu: Yapılan tetkikler neticesinde KHB tanısı almış; eş zamanlı biyokimyasal analizler, görüntüleme yöntemleri (ultrasonografi, tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme) ve karaciğer biyopsisi ile HSK tanısı alan hastalar dahil edildi.

Tablo 1. Gruplara ait laboratuvar sonuçlarının ortalama ve standart sapma değerleri

	KHB (n: 29)	KCS (n: 19)	HSK (n: 19)	Kontrol (n: 15)	P
ALT (U/L)	40±24	38±24	110±189	14±7	<0,05
AST (U/L)	30±10	56±32	175±231	18±5	<0,001
GGT (U/L)	42±66	82±85	244±314	20±11	<0,001
ALP (U/L)	76±27	105±47	217±125	65±29	<0,001
INR	1,0±0,1	1,6±0,5	1,3±0,2	1,0±0,07	<0,001
Total protein (g/dL)	7,3±0,5	6,7±0,9	6,6±0,9	6,8±0,6	<0,05
Albümin (g/dL)	4,3±0,4	3,2±0,8	2,8±0,5	4,1±0,3	<0,001
Total bilirubin (mg/dL)	0,6±0,3	2,2±2,5	4,2±6,7	0,5±0,3	<0,01
AFP (ng/mL)	2,4±1,8	18±38,3	4962±8437	2±0,8	<0,001
HBV DNA (kopya/mL)	7,4x107±2,3x108	9x106±3,9x107	7,1x106±2,4x108	NA	>0,05

KHB: Kronik hepatit B. KCS: Karaciğer sirozu. HSK: Hepatosellüler kanser. ALT: Alanin aminotransferaz. AST: Aspartat aminotransferaz. GGT:Gama glutamil transpeptidaz. ALP: Alkalen fosfataz. INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran. AFP: Alfa fetoprotein. HBV DNA: Hepatit B virüs DNA. NA: Saptanmadı

4- Kontrol grubu: Bilinen kronik sistemik bir hastalığı olmayan (HbsAg negatif) bireyler dahil edildi.

Kan örnekleri için düz biyokimya tüpü kullanıldı. Biyokimya tüpüne alınan kanlar yarım saat bekletildikten sonra 5000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar 2 mm'lik eppendorf tüplerinde IL-6, IL-10, IL-18 düzeyleri çalışılmak üzere Fırat Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Endoskopi Ünitesinde -20°C derecede derin dondurucuda saklandı.

Serumlar çalışma günü oda sıcaklığına getirilip eritildikten sonra ELISA yöntemi ile IL-6, IL-10, IL-18 düzeyleri belirlendi. Sitokin düzeyi ölçümünde Boster's Human IL-6 ELISA Kiti (No: EK0410, Size: 96T, Boster Biological Technology Co., LTD., California, USA), Boster's Human IL-10 ELISA Kiti (No: EK0416, Size: 96T, Boster Biological Technology Co., LTD., California, USA) ve Boster's Human IL-18 ELISA Kiti (No: EK0864, Size: 96T, Boster Biological Technology Co., LTD., California, USA) kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiklerin hazırlanmasında SPSS 18.00 bilgisayar paket istatistik programı (SPSS Inc. Software, Chicago, USA) kullanıldı. Elde edilen verilerin istatistiksel anlamlılık düzeyleri One-Way ANOVA, post hocTukey-Tukey's-b ve Pearson-Spearman bağlantı testleri ile belirlenerek, p<0.05 saptanan değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hepatit B enfeksiyonuna bağlı kronik hepatit grubu 22 erkek (%76), 7 kadın (%24), karaciğer sirozu grubu 12 erkek (%63), 7 kadın (%37) ve hepatosellüler karsinoma grubu ise 18 erkek (%95), 1 kadından (%5) oluşmaktaydı. Kontrol grubunun 8'i erkek (%53), 7'si kadındı (%47). Yaş ortalaması, kronik hepatit B grubunda 37,6±14,1 yıl, karaciğer sirozu grubunda 53,7±12,1 yıl, hepatosellüler karsinoma grubunda 64±10,9 yıl ve kontrol grubunda

35,8±10,5 yıl olarak tespit edildi. Yaş açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. Gruplara ait laboratuvar bulguları Tablo 1'de gösterilmiştir. Sitokin düzeyleri ise Tablo 2 ve Şekil 1'de gösterilmiştir.

İstatistiksel farklılığın nereden kaynaklandığını belirlemek için sitokin düzeylerinin ikili karşılaştırması, yapılan post-hoc (Tukey, Tukey's-b) analizleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

İnterlökin-6 düzeyi HSK grubunda, kontrol grubu, KHB ve KCS gruplarına göre anlamlı yüksek olup diğer gruplar arasında ise benzerdi. IL-10 düzeyinde ise sadece HSK ile kontrol grubu arasında anlamlı fark mevcuttu. IL-18 düzeyleri ise hasta gruplarında (KHB, KCS ve HSK) benzer olmakla beraber her üç grupta da kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti. IL-6, IL-10, IL-18 ve AFP düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptandı. Ek olarak HSK grubunda yer alan ve AFP düzeyleri normal sınırlarda olan 3 hastadan ikisinde IL-18 düzeylerinin ortalama değerinde olduğu ve bunlardan birinde IL-10 düzeyinin de ortalama değerinde olduğu saptandı.

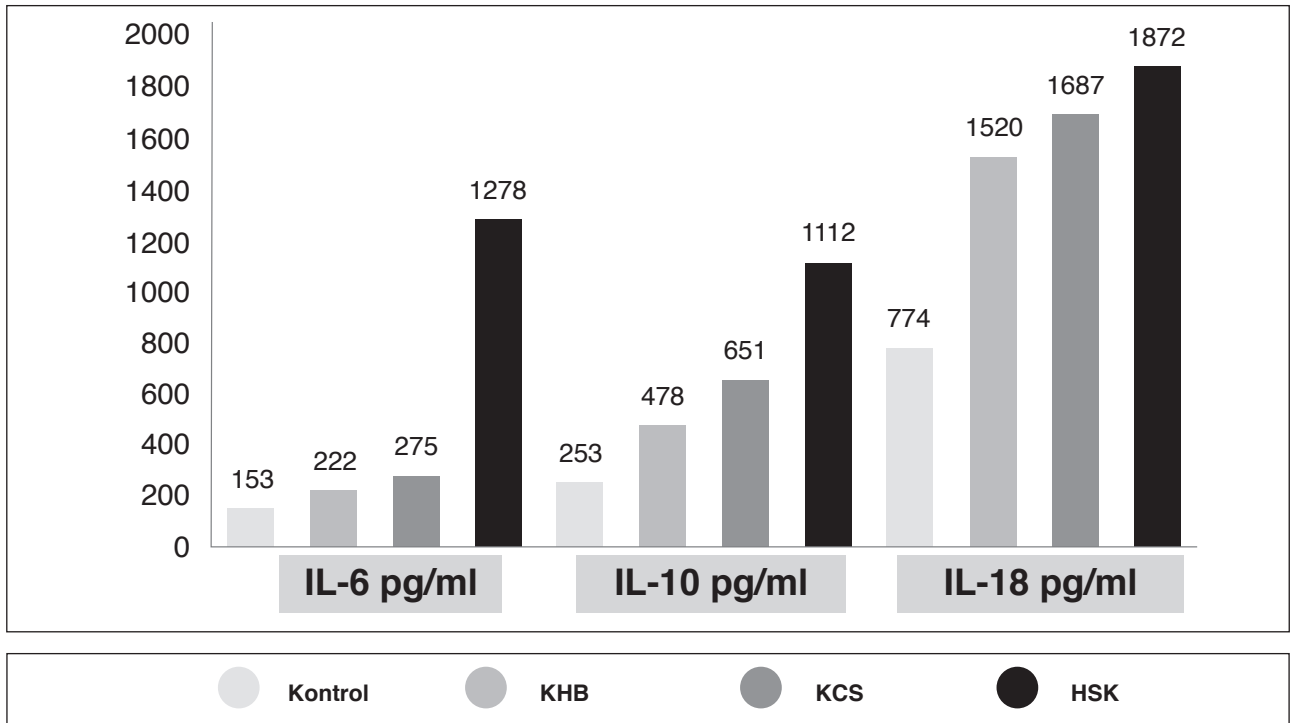
Hepatosellüler karsinoma grubunda saptanan tümör çapları ile IL-6, IL-10, IL-18, HBV DNA, AFP, AST, ALT düzeyleri ve hasta gruplarında ölçülen HBV DNA ile IL düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmadı. HSK grubunda ölçülen AFP ile IL-6 düzeyleri arasında çok güçlü düzeyde (p: 0,001), IL-10 düzeyleri arasında orta düzeyde (p :0,037), IL-18 düzeyleri arasında güçlü düzeyde (p: 0,006) korelasyon saptandı. IL düzeyleri arasında da istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptandı (p: 0,001).

Ek olarak HSK grubunda yer alan ve AFP düzeyleri normal olan üç hastadan ikisinde IL-18 düzeylerinin (2030 pg/ml, 2435 pg/ml) ortalama değerinde (1872 pg/ml) üzerinde olduğu ve bunlardan birinde IL-10 düzeyinin de (1513 pg/ml) ortalama değerinde (1112 pg/ml) üzerinde olduğu saptandı.

Tablo 2. Gruplara ait sitokin düzeyi ortalamaları ve istatistiksel analiz sonuçları

	Kontrol	KHB	KCS	HSK	P
IL-6 (pg/ml)	153 (±88)	222 (±141)	275 (±203)	1278 (±2013)	<0,01
IL-10 (pg/ml)	253 (±165)	478 (±440)	651 (±514)	1112 (±1574)	<0,05
IL-18 (pg/ml)	774 (±206)	1520 (±1000)	1687 (±568)	1872 (±857)	<0,01

KHB: Kronik hepatit B. KCS: Karaciğer sirozu. HSK: Hepatosellüler karsinoma. IL: İnterlökin

Şekil 1. Gruplarda ölçülen sitokin düzeylerinin grafik olarak gösterilmesi IL-6 (p: <0,01), IL-10 (p: <0,05), IL-18 (p: <0,001)

IL: İnterlökin. KHB: Kronik hepatit B. KCS: Karaciğer şirozu. HSK: Hepatosellüler karsinoma.

TARTIŞMA

Hepatit B virüsü, sıklıkla akut ve kronik enfeksiyonlara sebep olmaktadır. Viral yapısı itibarıyla kendi sitopatik olamayan HBV, karaciğer dokusunda meydana getirdiği kronik enfeksiyon ve inflamasyon neticesinde kronik hepatit, KCS ve HSK tablolarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Sitokinler, spesifik hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak inflamasyonun regülasyonu, doku onarımı, hematopoezis ve immün yanıt regülasyonu gibi bir çok olayda görev alırlar (16). İmmün yanıtın ortaya çıkmasında görev alan sitokinler, hücreler arası iletişimi sağlamakta ve immün yanıtın şiddet ile sürekliliğini belirlemede etkili rol oynamaktadırlar (17-19).

Sitokinler kendileri için en önemli sentez ve temizlenme

organlarından biri olan karaciğerde, inflamatuvar yanıt geliştirerek koruyucu ve iyileştirici etki ortaya çıkarabildikleri gibi hasara da sebep olabilmektedirler. Akut enfeksiyon durumunda kuvvetli poliklonal T hücre immün yanıtı kritik öneme sahiptir. Bu konu ile ilgili yapılmış çeşitli çalışmalarda akut enfeksiyon gelişimi sonrası iyileşen hastaların tip 1 sitokin salınım profiline sahip olduğu, kronik enfeksiyon tablosu gelişenlerde ise T hücrelerin predominant olarak yoğun tip 2 sitokin ürettiği bildirilmiştir (20-22).

Kısaca kronik hepatitte altta yatan anormallik virüsü temizlemede yetersiz fakat hepatosellüler inflamasyon ve nekroz oluşturmada güçlü etkisi olan hücre immün cevaptaki değişim olarak karşımıza çıkmaktadır.

İnflamasyon ve doku hasarı ile ilişkili belirteçlerin [AST,

Tablo 3. Sitokin düzeylerinin post-hoc testlerle karşılaştırmalı değerlendirilmesi

Sitokin	Gruplar	P
IL-6	Kontrol – KHB	>0,05
	Kontrol – KCS	>0,05
	Kontrol – HSK	<0,05
	KHB – KCS	>0,05
	KHB – HSK	<0,01
	KCS – HSK	<0,05
IL-10	Kontrol – KHB	>0,05
	Kontrol – KCS	>0,05
	Kontrol – HSK	<0,05
	KHB – KCS	>0,05
	KHB – HSK	>0,05
	KCS – HSK	>0,05
IL-18	Kontrol – KHB	<0,05
	Kontrol – KCS	<0,01
	Kontrol – HSK	<0,001
	KHB – KCS	>0,05
	KHB – HSK	>0,05
	KCS – HSK	>0,05

KHB: Kronik hepatit B. KCS: Karaciğer sirozu. HSK: Hepatosellüler karsinoma. IL: İnterlekin

ALT, alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transpeptidaz (GGT), laktat dehidrogenaz (LDH) vb.] ölçülen sitokin düzeyleri ile uyumlu biçimde arttığı ve en yüksek değerlerin hasarın en şiddetli düzeyde seyrettiği HSK grubunda ölçüldüğü göze çarpmaktadır. Bu uyum, düzeylerini ölçtüğümüz sitokinlerin bu belirteçlerle birlikte klinik progresyon takibinde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Kakumu ve ark.'ın çalışmasında IL-6 düzeyinin KHB'li hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek seyrettiği ve aminotransferaz düzeyi ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (23). Tangkijvanich ve ark.'ın (24) çalışmasında asemptomatik taşıyıcı, kronik persistan hepatit, kronik aktif hepatit, siroz ve HSK tanılı hastalardaki IL-6 düzeyleri ölçülmüş ve IL-6 düzeyinin hastalık progresyonu ile birlikte arttığı, en yüksek düzeyin HSK grubunda saptandığı bildirilmiştir. Lee ve ark. (25) tarafından yapılan çalışmada KHB ile KHB'ye bağlı KCS ve HSK gelişen hastalarda kontrol grubuna göre IL-6 düzeylerinin daha yüksek seyrettiği, en yüksek düzeyin HSK grubunda saptandığı, ayrıca bu durumun HBV-X proteininin IL-6 sentezinden sorumlu gen bölgesini uyarması sonucu gerçekleştiği bildirilmiştir. Gen bölgesinin uyarılması sonucu düzeyi artan IL-6'nın kronik süreçte inflamasyon ve doku hasarı gelişmesinde önemli rolü olduğu belirtilmiştir. Kim ve ark. (26) tarafından HBV-X geni taşıyan transgenik farelerle yapılan çalışmada, bu geni taşıyan farelerin karaciğerinde ilerleyici histopatolojik değişimlerin gerçekleştiği, adenomların ortaya çıktığı ve takip eden süreçte karsinom geliştiği bildirilmiştir.

Bu çalışmada hastalık progresyonu ile birlikte IL-6 düzeylerinde artış olduğu ve en düşük değerlerin kontrol grubunda, en yüksek değerlerin HSK grubunda ölçüldüğü görüldü. Kontrol, KHB ve KCS gruplarında IL-6 düzeyleri benzerdi, HSK grubunda ise diğer gruplara göre anlamlı artış olduğu görüldü. Bu sonuç IL-6'nın doku hasarı ve HSK gelişimindeki olası rolü ile ilişkilendirildi. Ek olarak, IL-6 ve AFP arasında güçlü düzeyde korelasyon olması IL-6'nın HSK gelişimindeki rolünü desteklemektedir.

Hsia ve ark. (27) yaptıkları çalışmada KHB, HSK, HSK dışı karaciğer tümörü tanılı hastalar ile sağlıklı bireylerde IL-10 düzeylerini ölçtüklerini, en yüksek düzeyin HSK grubunda ölçüldüğünü, IL-10 düzeyinin AFP düzeyi düşük hastalarda da yüksek seyrettiğini bildirmişlerdir. Ayrıca IL-10 düzeyinin tümör boyutu ile korele biçimde arttığı ve tümör belirteci olarak kullanılabileceği rapor edilmiştir.

Çalışmamızda IL-10 düzeyinde hastalık progresyonu ile uyumlu biçimde artış saptandı. Bu durum hastalık progresyonu ile düzeyi artan proinflatuvarsitokinlere karşı IL-10 düzeyinin artması ve inflamasyonun süregelen hale gelmesi ile ilişkilendirildi. Sadece kontrol ve HSK grubu arasında anlamlı fark olması ve IL-10 düzeyinin HSK grubunda diğer gruplara göre anlamlı olmasına da daha fazla artış göstermesi, HSK patogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir. IL-10 ile AFP arasında korelasyon saptanmış olması da bu görüşü desteklemekte ve IL-10'un HSK tanı ve takibinde bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Tangkijvanich ve ark. (28) tarafından yapılan çalışmada IL-18 düzeyleri HSK grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptanmış, düzeyin venöz invazyon şiddeti ve hastalığın prognozu ile korele olduğu rapor edilmiştir. Lee ve ark.(29)'ın çalışmasında HBV-X proteininin IL-18 sekresyonunu arttırdığı ve bunun karaciğer hasarında rolü olduğu bildirilmiştir. İkiz ve ark. (30)'ın yaptığı bir çalışmada KHB'li hastaların serum IL-18 seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Sylvan ve Hellstrom (31)'un yaptıkları bir çalışmada KHB'li hastaların IL-18 düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve IL-18 düzeyinin HBV DNA replikasyon şiddeti ile korele olduğu rapor edilmiştir.

Çalışmada IL-18 düzeyinin hastalık progresyonu ile artış göstermesine rağmen HBV grupları arasında birbirine yakın düzeylerde seyretmesi, herhangi bir grupta ciddi artış göstermemiş olması inflamasyon ve doku hasarı ile ilişkisi olduğunu düşündürmektedir. Ancak, IL-18 ile AFP arasında korelasyon olması ve HSK grubunda AFP düzeyi normal saptanan hastalarda IL-18 düzeyinin ortalama düzeyin üstünde saptanmış olması malign dönüşümdeki olası rolünü göstermek için bu alanda ek çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak IL-6, IL-10 ve IL-18 düzeylerinin hepatit B'nin en sık karşılaşılan üç klinik formunda hastalık progresyonu ile uyumlu biçimde artmış olduğu saptandı. IL-6 ve IL-10 özellikle HSK grubunda belirgin düzeyde artmıştı, IL-18 ise tüm hasta grupları arasında benzer düzeyde saptanmış olup kontrol grubuna göre anlamlı artmış olduğu göz-

lendi. Bu sonuç IL-6 ve IL-10'nun malign dönüşümde rolü olabileceğini, IL-18'in ise kronik inflamasyon ve doku hasarında rol aldığını düşündürdü. Bu sitokinlere karşı geliştirilecek tedaviler yolu ile viral HBV'ye bağlı gelişen klinik tablolardaki mortalitenin engellenebileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Değertekin H. Viral hepatitlerin dünyada ve ülkemizdeki epidemiyolojisi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997;2:119-22.
2. Krawitt EL. *Chronic hepatitis*. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (Eds). Principles and Practice of Infection Diseases. 4th edition, New York: Churchill Livingstone, 1995:1153-9.
3. Akarca US. Kronik viral hepatitler. Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ (Eds.). *Gastroenteroloji*. Türk Gastroenteroloji Vakfı, Ankara. 2002:479-83.
4. Akbaylar H. Akut viral hepatitler. İliçin G (Ed.). *Temel İç Hastalıkları*. Güneş Tıp Kitabevi, Ankara. 1996:1109-1115.
5. Kanra G, Cengiz AB. Hepatit B enfeksiyonu. *Katkı Pediatri Dergisi* 1998;19:610-9.
6. Fernan A, Cayzer CJR, Cooksley GE. HBsAg-induced antigen specific T and B lymphocyte responses in chronic hepatitis B virus carriers and immune individuals. *Clin Exp Immunol* 1989;76:222-6.
7. Ulutan F, Usta D. Akut viral hepatitlerde doğal öldürücü (Natural Killer-NK) hücre aktivitesinin saptanması. *Türk Mikrobiyol Cem Der* 1993;23:198-202.
8. Kılıçturgay K. Viral hepatitte immünopatogenez. Tekeli E, Balık İ (Eds). *Viral Hepatit Savaşım Derneği*, Ankara. 2003:316-28.
9. Kılıçturgay K. Viral hepatitte immünopatogenez. *Aktüel Tıp Dergisi (Viral Hepatitler Sayısı)* 1997;2:151-2.
10. Bilgiç A. Hepatit B virüsü ve serolojik tanı. *Aktüel Tıp Dergisi (Viral Hepatitler Sayısı)* 1997;2:130-3.
11. Vingerhoets J, Michielsen P, Vanham G. HBV-specific lymphoproliferative and cytokine responses in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatology* 1998;28:8-16.
12. Rossol S, Marinos G, Carucci P. Interleukin-12 induction of Th1 cytokines is important for viral clearance in chronic hepatitis B. *J Clin Invest* 1997;99:3025-33.
13. Roitt I, Brostoff J, Male D. *Immunology*. International edition, London: Mosby and WB Saunders, 2001;119-29.
14. Kılıçturgay K. *İmmünolojiye Giriş*. 2. Baskı, Bursa: Güneş Kitabevi, 1991:1-150.
15. Oppenheim JJ, Ruscetti FW. Cytokines. Parslow TG, Stites DP, Terr AI (Eds). *Medical Immunology*. 10th edition, McGraw-Hill Companies. 2001;148-66.
16. Cohen MC, Cohen S. Cytokine function: a study in biologic diversity. *Am J Clin Pathol* 1996;105:589-98.
17. Kocabaş E, Aksaray N, Yıldızdaş D, et al. Akut viral hepatitte serum tümör nekroze edici faktör-alfa (TNF- α), interleukin-1 beta (IL-1 β) ve interferon-gama (IFN- γ) düzeyleri. *Viral Hepatit Dergisi* 1998;1:59-62.
18. Inoue M, Kakumu S, Yoshioka K. Hepatitis B core antigen-specific IFN- γ production of peripheral blood mononuclear cells in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Immunol* 1989;142:4006-11.
19. Mondelli M, Manns M, Ferrari C. Does the immune response play a role in the pathogenesis of chronic liver disease? *Arch Pathol Lab Med* 1988;112: 489-97.
20. Nayarsina R, Fowler P, Giulihots S. HLA A2 restricted cytotoxic T lymphocyte response to multiple hepatitis B surface antigen epitopes during hepatitis B virus infection. *J Immunol* 1993;150:4659-71.
21. Penna A, Del Prete G, Cavalli A. Predominant T-helper 1 cytokine profile of hepatitis B virus nucleokapsid-specific T cells in acute self-limited hepatitis B. *Hepatology* 1997;25:1022-7.
22. Bertoletti A, D'Elios MM, Boni C. Different cytokine profiles of intrahepatic T cells in chronic hepatitis B and hepatitis C virus infections. *Gastroenterology* 1997;112:193-9.
23. Kakumu S, Shinagawa T, Ishikawa T. Serum interleukin 6 levels in patients with chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1804-8.
24. Tangkijvanich P, Vimolket T, Theamboonlers A. 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.
25. Lee Y, Park US, Choi I. Human interleukin 6 gene is activated by hepatitis B virus-X protein in human hepatoma cells. *Clin Cancer Res* 1998;4:1711-7.
26. Kim CM, Koike K, Saito I. HBx gene of hepatitis B virus induces liver cancer in transgenic mice. *Nature* 1991;351:317-20.
27. Hsia CY, Huo TI, Chiang SY. Evaluation of interleukin-6, interleukin-10 and human hepatocyte growth factor as tumor markers for hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:208-12.
28. Tangkijvanich P, Thong-Ngam D, Mahachai V. Role of serum interleukin-18 as a prognostic factor in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2007;13:4345-9.
29. Lee MO, Choi YH, Shin EC. Hepatitis B virus X protein induced expression of interleukin 18 (IL-18): a potential mechanism for liver injury caused by hepatitis B virus (HBV) infection. *J Hepatol* 2002;37:380-6.
30. İkiz S, Eyigün CP, Coşkun Ö, Gül CH. Hepatit B virüsü enfeksiyonunun çeşitli klinik formlarında IL-18, TGF- β , TNF- α , MMP-2 ve MMP-9 serum düzeylerinin karşılaştırılması. *Viral Hepatit Dergisi* 2007;12:82-90.
31. Sylvan SP, Hellstrom UB. Modulation of serum interleukin-18 concentrations and hepatitis B virus DNA levels during interferon therapy in patients with hepatitis B-antigen-positive chronic hepatitis B. *J Interferon Cytokine Res* 2010;30:901-8.