

Kronik Viral Karaciğer Hastalıklarında Serum Soluble Interleukin-2 Reseptör Düzeyi

Dr. M. Enver DOLAR, Dr. Klara DALVA, Dr. Çağlar BAYSAL, Dr. M. Emin CANER,
Dr. Uğur YILMAZ, Dr. Meral BEKSAÇ, Dr. Leziz ONARAN

Özet: Aktive edilen T lenfositler soluble yapıda olan Interleukin-2 reseptör (sIL-2R) molekülü sekrete ederler. Serum sIL-2R düzeyi T-hücrel immün cevabı gösteren faydalı bir belirleyecidir. Çalışmamızda kronik karaciğer hastalıklarında sIL-2R düzeyi ölçüldü. Serum sIL-2R düzeyi kronik hepatit ve karaciğer sirozu hastalarında kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu. sIL-2R düzeyi kronik aktif hepatit (KAH) grubunda kronik persistant hepatit (KPH) grubundan anlamlı olarak yüksekti. KAH grubunda sIL-2R düzeyinin inflamatuvar aktivite ile orantılı ve serum transaminaz düzeyi ile korelasyon gösterdiği saptandı.

Serum sIL-2R düzeyinin tayininin, kronik hepatitlerde aktivitenin devamının ve derecesinin saptanmasında çabuk, güvenilir ve noninvazif bir seçenek olabileceği sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit, karaciğer sirozu, soluble Interleukin-2 reseptör (s IL-2R).

Periferik T lenfositler in vitro olarak antijen veya mitojenler ile aktive edildiğinde soluble formda bir glikoprotein olan interleukin-2 reseptör (sIL-2R) molekülü sekrete ederler (1).

İmmün sistem aktivasyonunu ilgilendiren pek çok hastalıkta serum sIL-2R düzeyinin arttığı bildirilmektedir(2,3). Bu sebeble periferik kanda sIL-2R düzeyinin T hücrel immün cevap için faydalı bir belirleyici olabileceği ileri sürülmektedir (1,3).

Summary: SERUM SOLUBLE INTERLEUKIN-2 RECEPTOR LEVELS IN CHRONIC VIRAL LIVER DISEASE

Activated T lymphocytes secrete soluble Interleukin-2 receptor (sIL-2R). Peripheral blood sIL-2R level would be a useful marker for T-cell mediated immun responses. sIL-2R in the sera of patients with chronic liver disease were measured. The sIL-2R levels in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis were significantly higher than those in control subjects. Levels in patients with chronic active hepatitis were significantly higher than with chronic persistent hepatitis. Thus in chronic active hepatitis, sIL-2R levels increased in proportion to the inflammatory activity and correlated well with serum transaminase activities.

We have suggested that sIL-2R measurement may offer a rapid, reliable and noninvasive indication of activity of the chronic hepatitis.

Key Word: Chronic hepatitis, liver cirrhosis, soluble Interleukin-2 reseptör (s IL-2R).

Karaciğerin kronik viral infeksiyonlarında, viral antijenlerin hepatosit plazma membranına karşı hücrel immün reaksiyon başlattığı ve bu reaksiyonun yoğunluğunun karaciğer hasarının şiddetini yansıttığı bildirilmektedir (4,5). T lenfosit aktivasyonunu gösteren sIL-2R düzeyinin akut ve kronik viral hepatitlerde her ne kadar artması beklenirsende gerek kronik hepatitlerde gerek karaciğer sirozunda Interleukin-2 (IL-2) ve sIL-2R sisteminin önemi konusundaki bilgiler yeterli değildir.

Çalışmamızda bir ön araştırma olarak kronik

Tablo I: Hasta gruplarının özellikleri

		Kontrol	KAH	KPH	Siroz
n		15	12	10	21
Yaş	(yıl)	32 ± 7	42 ± 15	51 ± 17	48 ± 14
ALB	(gr/dl)	4.10 ± 0.3	3.51 ± 0.72***	3.62 ± 0.54***	2.70 ± 0.63*
BIL	(mg/dl)	0.8 ± 0.24	1.34 ± 0.84***	1.28 ± 0.76***	1.85 ± 2.05****
ALT	(IU/L)	23 ± 9	131 ± 81*	32 ± 26	35 ± 32
AST	(IU/L)	20 ± 8	140 ± 64*	51 ± 33****	47 ± 32****
	(IU/L)	56 ± 15	83 ± 17*	76 ± 18**	109 ± 34*
	(sn)	12.11 ± 0.66	13.20 ± 0.95**	12.56 ± 0.84***	14.79 ± 2.19*
PTA	(%)	94.4 ± 9.2	72.9 ± 11.5*	78.2 ± 12.6*	62.7 ± 14.5*
FIB	(gr/L)	3.67 ± 0.38	4.10 ± 1.14	3.67 ± 0.54	3.54 ± 0.98
CR	(mg/dl)	0.93 ± 0.19	0.99 ± 0.18	0.99 ± 0.14	1.02 ± 0.20

*p<0.0001, **p<0.001, ***p<0.01, ****p<0.05. Kontrol grubu ile KAH, KPH ve siroz grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

hepatit ve sirozda serum sIL-2R düzeyi ve sIL-2R düzeyi ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Ocak-Ağustos 1992 tarihleri arasında Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji kliniğinde, klinik, biyokimyasal, sonografik ve histopatolojik olarak kronik viral hepatit ve karaciğer sirozu tanısı konan toplam 43 hasta ile hiçbir yakınması olmayan sağlıklı 15 hastane personeli çalışmaya alındı. Hastaların 23'ü erkek, 20'i kadın olup yaşları 22-75 arasında idi. Ortalama yaş kronik hepatit grubunda 45±17, siroz grubunda 48±14 idi.

Kronik hepatit grubu: Toplam 22 hastanın 12'si kronik aktif hepatit (KAH), 10'da kronik persistan hepatit (KPH) idi. KAH saptanan 12 hastanın 10'da hepatit B virus (HBV), 2'sinde hepatit C virus (HCV) işaretleyicileri pozitif idi. HBV işaretleyicileri pozitif olan 10 hastanın 6'sında HBeAg pozitif ve bu 6 hastadan da 3'ünde HBV-DNA pozitif bulundu. KPH saptanan 10 hastanın hepsinde HBV işaretleyicileri pozitif idi.

Karaciğer siroz grubu: Toplam 21 hastadan 18'inde HBV, 3'ünde HCV işaretleyicileri poziti-

tif bulundu. Bu gruptaki hastaların Child-Pugh skoru ortalaması 9.04±2.55 idi.

Kontrol grubundaki kişilerin HBsAg'leri negatif olup karaciğer fonksiyon testleri normaldi. Tüm gruplarda serum kreatinin düzeyi normalin üst sınırından yüksek olanlar (>1.6mg/dl) çalışmaya alınmadılar.

Hasta gruplarına ait özellikler Tablo-1 de görülmektedir.

Serum sIL-2R tayini: Hastalardan sabah 08.00 de 5cc venöz kan alınarak serumları ayrıldı ve -20C de saklandı. sIL-2R tayini için Cellfree test kiti (Cellfree IL-2R T-cell Sciences, Cambridge, MA, USA) kullanıldı. Üreticinin önerdiği metod prensiplerine uygun olarak sandwich ELISA yöntemi kullanılarak sIL-2R düzeyi tayin edildi.

Serum ALT, AST, bilirubin (BIL), kreatinin (CR) ve albumin (ALB) düzeyleri DACOS otoanalizör ile (Coulter Electronics Inc, Texas Instruments, USA), alkalen fosfataz düzeyi ENCOR otoanalizör ile (Baker Instruments Corp. USA) ve protrombin zamanı (PT), protrombin aktivitesi (PTA) ve fibrinojen IL test kiti (Instrumentation Laboratory, Italy) ve ACL koagülometri (Automated Coagulation

Tablo II: Hasta gruplarında sIL-2R düzeyleri.

	sIL-2R (IU/L)		
	n	ortalama±SD	Sınırlar
1. Kontrol	15	394 ± 115	180-610
2. KPH	10	996 ± 322 a	820-1710
3. KAH	12	1344 ± 446 ab	900-2800
4. Siroz	21	1796 ± 734 ac	500-3400

a. 1. grup ile 2,3,4 gruplar arasındaki fark anlamlıdır (p<0.0001).

b. 2. grup ile 3. grup arasındaki fark anlamlıdır (p<0.05).

c. 4. grup ile 2. ve 3. gruplar arasındaki fark anlamlıdır (p<0.05).

Laboratory, USA) yöntemi ile tayin edildi.

Viral hepatit işaretleyicileri ise Abbott EIA diagnostik kit (Abbott Laboratories, USA) ile sandwich ELISA yöntemi kullanılarak üreticinin önerdiği metod prensiplerine uygun olarak saptandı.

İstatistiksel Analiz:

Gruplar arasındaki farkın önem tayini (ortalama±standart sapma) Student's t testi ile korelasyon analizi lineer regresyon yöntemi ile yapıldı. p<0.05 anlamlı olarak değerlendirildi.

SONUÇLAR

Serum sIL-2R düzeyi kontrol grubunda 394±115 IU/L, KPH grubunda 1344±446 IU/L, siroz grubunda ise 1796±734 IU/L olarak bulundu. Her üç grupta da serum sIL-2R düzeyi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti (p<0.0001). Ayrıca KPH ve KAH grupları ile siroz grubu ve KPH ile KAH grubu arasındaki farkta anlamlı idi (p<0.05) (Tablo-2). Serum sIL-2R düzeyi KAH grubunda, HBeAg pozitif olanlarda 1491±499 IU/L iken HBeAg negatif olanlarda 1132±337 IU/L olarak bulundu. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). KAH, KPH ve siroz gruplarında serum sIL-2R düzeyi ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki Tablo-3 de gösterilmiştir. Yalnızca KAH grubunda serum sIL-2R düzeyi ile

Tablo III: Hasta gruplarında serum sIL-2R düzeyi ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki.

	KAH	KPH	Siroz
	r	r	r
ALB	-0.4080	-0.2825	-0.4213
BIL	-0.1439	0.4231	0.3566
ALT	0.4988*	0.3456	-0.2242
AST	0.4507*	-0.1134	-0.1430
AP	-0.4306	0.0674	0.3070
PT	0.3889	-0.3598	0.3606
PTA	-0.1968	0.0191	0.3529
FIB	-0.3210	-0.2306	-0.0210
CR	-0.1692	0.3584	0.3067

r: korelasyon katsayısı

* Anlamlı korelasyon var (p<0.05).

serum ALT (r:0.4988, p<0.05) ve AST (r:0.4507, p<0.05) düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel korelasyon olduğu saptandı. Diğer gruplarda anlamlı korelasyon bulunamadı.

TARTIŞMA

Doku yaralanmaları, inflamasyon, enfeksiyon ve kanser gibi durumlara karşı konağın cevabı olarak immün hücrelerden ve retikuloendotelial sistem (RES) tarafından düşük molekül ağırlıklı soluble proteinler (sitokinler) sekrete edilir (6-8). Sitokinler çeşitli biyolojik cevaplarda aracı rolü oynayarak konak immünitesine yardımcı olurlar, örneğin hasarlı dokunun tamiri, hücre ve sistemik hemostazın düzeltilmesi gibi (8,9). Esas olarak toksine veya patojene karşı konağın cevabı ve doku tamiri için aracı olan sitokinler aşırı bir cevap olarak konakta doku hasarı, fibrozis ve diğer bazı metabolik bozukluklara sebep olabilirler. Bu aşırı cevabın sebebi yeterince açık değildir (6-9). Mikroorganoizmalar, mikrobial ürünler, antijen-antikor kompleksi, lenfokinler, toksinler ve inflamatuvar olay mononükleer fagositleri aktive ederek Interleukin-1 (IL-1, lenfosit aktive eden faktör) yapımını arttırırlar. Artan IL-1'de, B-lenfositleri aktive ederek antikor yapımını, fibroblastları aktive ederek kollojen yapımını ve fibrozisi, hepatositlerde akut faz proteinlerinin (CRP, amiloid-A, α₁-antitripsin, haptoglobulin, transferrin) yapımını ve T len-

fositleri aktive ederek Interleukin-2 (IL-2) ve diğer lenfokinlerin yapımını arttırır (8). Artan IL-2 de, T-lenfosit membran yüzeyinde Interleukin-2 reseptör (IL-2R) yapımını stimüle ederek sIL-2R düzeyini arttırır (10). sIL-2R, aktive T-lenfositler tarafından yapılır ancak buna ilave olarak diğer immün hücrelerden özellikle B-lenfositler ve monositlerde sentez yeteneğine sahiptirler (1,2,11). Artan sIL-2R yapımı belirli bir hücre tipinin aktivasyonu bağlı olmayıp, genel olarak hücrel immün sistemin aktivasyonuna paraleldir. sIL-2R yapımının azalması veya artması hücrel sistem aktivasyonun azalması veya artmasının bir göstergesidir (2). Ancak IL-2'ye bağımlı lenfosit proliferasyonu ve sIL-2R, T-lenfosit aktivasyonunun ana mekanizmasıdır (12). Hem akut hemde kronik viral hepatitlerde karaciğerde sitotoksik T lenfositler artar (5). Kronik hepatitlerde CD-8 pozitif lenfositler, fokal piecemeal ve bridging nekrotik lezyonlarda toplanır (1). İntrahepatik lenfositlerden özellikle CD-8 pozitif sitotoksik T-lenfositlerde IL-2 yapımı stimüle edilmiştir ve artan IL-2'de T-lenfosit yüzey membranında IL-2R yapımını stimüle ederek serum sIL-2R düzeyini arttırır (2,10). Bu artış muhtemelen hepatitin indüklediği inflamatuvar aktivitenin bir göstergesidir. Serum sIL-2R düzeyi direkt olarak serum transaminaz aktivitesi ile orantılıdır, akut viral hepatit veya kronik hepatitin alevlenme döneminde sIL-2R düzeyi pik yapar ve sIL-2R düzeyi doğrudan hepatosit nekroz şiddeti ve mononükleer hücre infiltrasyonu ile korelasyon gösterir (13). Bizim çalışmamızda da serum sIL-2R düzeyi gerek kronik hepatit, gerekse siroz gruplarında kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulundu. Ve KAH grubunda serum sIL-2R düzeyi ile serum transaminaz düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptandı. Bu sonuç literatürdeki diğer çalışmalara paraleldir (2,3,13,14). Bazı çalışmalarda, kronik hepatitlerde HBeAg pozitif olanlarda sIL-2R düzeyinin HBeAg negatif olanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (14).

Ancak bizim serimizde her iki alt grup arasında anlamlı fark saptanamamıştır.

Sonuçlar serum sIL-2R düzeyinin hepatositlerdeki inflamatuvar aktivitenin iyi bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Serum sIL-2R düzeyinin hepatositlerdeki inflamasyon için CD-4 pozitif lenfosit ve beta-2-mikroglobulin düzeyinden daha iyi bir gösterge olabileceği bildirilmektedir (13).

Karaciğer sirozunda çeşitli immün defektler, örneğin klonal hipergammaglobunemia ve selüler immünitede bozukluk vardır. Periferik lenfosit sayısı, gecikmiş tıp hipersensivite reaksiyonu, lenfosit proliferasyonu ve doğal killer hücre fonksiyonlarının hepsi azalmıştır (2). Bununla beraber poliklonal hipergammaglobunemi ve B-lenfosit cevabı normal veya hafif bozuk da olabilir. Bunların aksine sirozda CD-8 pozitif (supresör/sitotoksik) T-lenfosit hücre sisteminin aktivasyonunu gösteren Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör alfa gibi bazı lenfokinlerin yapımında artmış olması karaciğer sirozunda immün sistemin uygun olmayan aktivasyonun söz konusu olduğunu göstermektedir (2,6). Çalışmamızda da siroz grubunda serum sIL-2R düzeyi diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bazı çalışmalarda karaciğer sirozu ve hepatomalarda sIL-2R düzeyindeki artışın serum kreatinin konsantrasyonu ile korelasyon gösterdiği ve bunun renal ekskresyon bozukluğuna bağlı olduğu ileri sürülmüştür (13). Bizim çalışmamızda siroz grubunda serum sIL-2R düzeyi ile gerek hepatosit hasarını gösteren parametreler ile gerekse serum kreatinin düzeyi ile aralarında anlamlı korelasyon bulunamamıştır. Karaciğer sirozunda serum sIL-2R düzeyindeki artış muhtemelen immün sistemin uygun olmayan aktivasyonuna bağlıdır.

Sonuç olarak serum sIL-2R düzeyinin tayini, kronik hepatitlerde inflamatuvar aktivitenin devamının ve derecesinin saptanmasında çabuk, güvenilir ve noninvazif bir yöntem olarak görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Rubin La, Kurman CC, Fritz ME, et al. Soluble interleukin-2 receptor are released from activated lymphoid cell in vitro. *J Immunol.* 1985; 135: 3172-7.
2. Wagner F, Assemi C, Lersch C, et al. Soluble interleukin-2 receptor and soluble CD-8 in liver cirrhosis and obstructive jaundice. *Clin Exp Immunol*, 1990; 82: 344-9.
3. Rubin LA, Nelson DC. The soluble interleukin-2 receptor: Biology, function and clinical application. *Ann Int Med*, 1990; 113: 619-27.
4. Mondelli M, Vergani GM, Alberti A, et al. Specificity of T lymphocyte cytotoxicity to autologous hepatocytes in chronic hepatitis-B virus infection: Evidence that T-cell are directed against HbV core antigen expressed on hepatocytes. *j Immunol*, 1982; 129:2773.
5. Thomas HC, Montano L, Gooddall A, et al. Immunological mechanism in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*, 1982; 2: 1165-1215.
6. Khoruts A, Stahnkel L, McClain CJ, et al. Circulating Tumor necrosis factor, Interleukin-1 and Interleukin-6 concentrations in chronic alcoholic patients. *Hepatology*, 1991; 13: 267-76.
7. Nathan CF. Secretory products of macrophages. *J Clin Invest*, 1987; 79:319-26.
8. Dinarello CA. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute phase response. *N Eng J Med*, 1984; 311: 1413-18.
9. Van Snick J. Interleukin-6: a overview. *Ann Rev Immunol*, 1990; 8: 2533-78.
10. Diamantstein T, Osawa H, Mouzaki A, et al. Regulation of Interleukin-2 receptor expression and receptor release. *Molecular Immunology*, 1986; 23: 1165-72.
11. Kay NE, Burton J, Wagner D, et al. The malignant B cell from B-chronic lymphocytic leukemia patients, release TAC-soluble interleukin-2 receptors. *Blood*, 1988; 72: 447.
12. O'Gara A. Interleukins and the immune system 1. *Lancet*, 1989, i, 943.
13. Yamaguchi S, Onji M, Ohta Y. Increased serum soluble interleukin-2 receptor levels in patients with viral liver disease. *Hepato-gastroenterol*, 1988; 35: 245-8.
14. Chu CM, Liaw YF. Serum levels of soluble TAC-peptide in acute and chronic hepatitis-B virus infection. *Clin Immunopathol*, 1989; 53: 52-8.