

Kronik aktif hepatit B ve C'li hastalarda interferon tedavisinin serum solubl interlökin-2 reseptör düzeylerine etkisi

The effect of interferon therapy on serum soluble interleukin-2 receptor levels in patients with chronic active hepatitis-B and C

Dr. Ahmet BEKTAŞ, Dr. Selim KARAYALÇIN, Dr. Olcay AYDINTUĞ, Dr. Hülya ÇETİNKAYA, Dr. Hakan AKBULUT, Dr. Hüseyin TUTKAK, Dr. Özden UZUNALİMOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Gastroenteroloji, İmmünoloji ve Medical Onkoloji Bilim Dalı

ÖZET: Sağlık problemi olmayan on kişi ve IFN-alfa 2a tedavisi uygulanan 10 kronik aktif hepatit-B KAH-B ve kronik aktif hepatit-C 10 KAH-C vakasında belirli aralıklarla (tedavi öncesi, 1., 3. ve 6. aylar) serum transaminazları ve solubl interlökin-2 reseptör (sIL-2R) düzeylerine bakılmıştır. Takip edilen vakalarda KAH-B grubunda üç ay sonunda 2 hastada tam cevap (HBV-DNA (-), anti-HBe (+), ALT'nin normal düzeye inmesi) 3 hastada parsiyel cevap (ALT'nin %50'den fazla azalması) elde edilirken 4 hastada cevap görülmemiştir. Altı ay tedavi sonucunda KAH-C'li 6 hastada tam cevap sağlanırken 4 hastada cevap elde edilememiştir. Tedaviye cevap veren KAH-B ve C'li hastalarda tedavi öncesi ALT ve AST düzeyleri vermeyenlerden daha yüksek bulundu, ancak istatistiki anlamı yoktu ($P>0.05$). Tedavi öncesi serum sIL-2R düzeyi hem KAH-B, hem de KAH-C'li hastalarda kontrol grubundan yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). IFN tedavisiyle serum sIL-2R düzeyinde düşme saptanmakla birlikte bu düşüş istatistiksel yönden anlamsızdır. Tedavi sonu sIL-2R değerleri de kontrol grubundan yüksektir ($p>0.01$). Tedaviye cevap veren KAH-B ve C'li hastalarda tedavi öncesi serum sIL-2R düzeyi vermeyenlerden daha yüksektir, fakat istatistiksel farkı yoktur ($p>0.05$). ALT ve sIL-2R arasında hem KAH-B hem de KAH-C'li hastalarda anlamlı, pozitif bir korrelasyon saptanmıştır ($r=0.42$, $p<0.05$). AST ve sIL-2R korrelasyonu ise KAH-B'li hastalarda anlamlı ($r=0.57$, $p<0.05$) iken KAH-C'li hastalarda anlamsız ($r=0.29$, $p>0.05$) bulunmuştur. Sonuç olarak immün sistem aktivasyonunun bir göstergesi olan sIL-2R düzeyinin her iki hasta grubunda da yüksek bulunması, kronik hepatit B ve C patogeneğinde benzer immunolojik olayların rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: **Solubl-interlökin-2, interferon, kronik aktif hepatit**

SUMMARY: In this study, serum transaminases and soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) levels were determined in 10 CAH-B and 10 CAH-C patients, who were treated with IFN- α 2a, and 10 control cases. Serum transaminases and soluble interleukin-2 receptor levels were studied in certain time intervals (before treatment, 1st, 3rd and 6th month of treatment. In CAH-B group, at the end of 3 months, 2 patients had complete response (HBV DNA (-), AntiHBe (+), ALT normalisation), 3 patients had partial response (ALT decreased more than 50%) and 4 patients had no response. At the end of 6 months, 6 patients with CAH-C had complete response, whereas 4 patients had no response. In CAH-B and C patients who responded to therapy, ALT and AST pretreatment levels were higher than the unresponsive patients but this had no statistical significance ($p>0.05$). Pretreatment serum sIL-2R levels were higher than the control group in both CAH-B and CAH-C patients ($p<0.01$). With IFN treatment, sIL-2R level decreased but this was not statistically significant. Posttreatment sIL-2R values were also higher than the control group ($p<0.01$). In CAH-B and C patients responding to therapy, pretreatment serum sIL-2R levels were higher than the unresponsive group but statistical difference was not significant ($p>0.05$). There was significant positive correlation between ALT and sIL-2R in both CAH-B and CAH-C patients ($r=0.42$, $p<0.05$). The correlation between AST and sIL-2R was significant in CAH-B group ($r=0.57$, $p<0.05$) but insignificant in CAH-C group ($r=0.29$, $p>0.05$). As a result, sIL-2R levels, being an indication of immune system activation, were high in both groups of patients. This suggests that similar immunologic mechanisms may act in the pathogenesis of chronic hepatitis B and C.

Key words: **Soluble-interleukin-2, interferon, chronic active hepatitis**

VİRAL hepatitler tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Hepatit B infeksiyonu erişkinlerde %10, yenidoğan devresinde %90 oranında kronikleşirken,

hepatit C infeksiyonunda %50 oranında kronikleşme gözlenmektedir. Kronik hepatit B ve C infeksiyonu sonucunda siroz ve hepatoselüler karsinoma gelişebilmektedir (1-4).

Günümüzde kronik hepatit B ve C'nin kesin tedavisi olmamakla birlikte en iyi sonuç interferon

(IFN) alfa tedavisinden alınmaktadır. Pahalı bir tedavi yöntemi olması, nüks oranının yüksek olması ve büyük bir kısmında faydalı olmamasından dolayı IFN tedavisine hangi hastaların daha iyi cevap vereceği konusunda yapılan araştırmalar değerli olacaktır.

Bu çalışmada, IFN tedavisi gören kronik aktif hepatit (KAH) B ve C'li hastaların serumunda, insanda immun sistem aktivasyonunun bir göstergesi olan solubl interlökin-2 reseptör (sIL-2R) düzeyleri saptanarak bunun 1. Tedavi öncesi seviyeleri, tedavi süresince değişimleri, 2. IFN tedavisine cevapta kullanılan diğer değişkenlerle ilgisi analiz edilecektir.

GEREÇLER ve YÖNTEMLER HASTALAR

Bu çalışma AÜTF Gastroenteroloji Kliniği'ne Nisan 1992 Aralık 1993 tarihleri arasında başvuran kronik aktif hepatit (KAH) tanısı konmuş ve IFN-alfa tedavisi uygulanan hastalar üzerinde yapılmıştır. Çalışma grupları şunlardan oluşmaktadır.

1. Grup Tedavi öncesinden az altı ay süreyle takip edilen, HBsAg ve HV-DNA (+), ALT düzeyi normalin 1,5 katından yüksek, karaciğer biyopsisinde KAH tanısı konmuş, yaş ortalaması 42.9 ± 4.3 (22-65 yaş arasında değişen) olan 7 erkek ve 3 kadın hastadan oluşmaktadır. Hastaların sekizinde anti-HBe, ikisinde de HBeAg (+) idi.

2. Grup Tedavi öncesi en az altı ay süreyle takip edilen, ALT normalin 1,5 katından yüksek, anti-HCV (+), karaciğer biyopsisinde KAH tanısı konan, alkol kullanımı veya ailevi karaciğer hastalığı olmayan, HBV markırları (-), yaş ortalaması 49.5 ± 2.7 (38-61 yaş arasında değişen) olan, 4 erkek ve 6 kadın hastadan oluşmaktadır.

3 Grup Hiçbir hastalık anamnezi olmayan, hepatit markerları (-), yaş ortalaması 44.0 ± 2.5 (33-58 arasında değişen) olup, 5 erkek ve 5 kadından oluşan sağlık personeli kontrol grubunu oluşturmuştur.

Çalışma gruplarının genel özellikleri Tablo1'de özetlenmiştir.

TEDAVİ ve HASTA TAKİBİ

Tedavi öncesi kan alındıktan sonra KAH-B'li hastalara haftada 3gün, 9 MU/gün IFN alfa-2a (Roferon-A), KAH-C'li hastalara da haftada 3 gün, 3MU/gün IFN alfa-2a (Roferon-A) 6 ay süreyle subkütan uygulanmıştır.

Hastalarda tedaviyi sonlandıracak önemli bir

komplikasyon olmamıştır. Hastaların hepsinde IFN başlandıktan sonra ateş, titreme gibi nonspesifik semptomlar gözlenmiş olup bu yan etki zamanla azalmıştır.

Tedaviden önce ve tedavinin 1., 3. ve 6. ayları sonunda alınan kanların santrifüj edildikten sonra ayrılan serumları -70°C'de saklanmıştır. Hastaların eş zamanlı transaminaz düzeylerine bakılıp kaydedilmiştir.

Çalışma gruplarındaki tüm vakalar tedaviden önce görülmüştür. Kontrol grubundaki vakaların hepsi 1., 3., 6. aylarda görülürken KAH-B'li hastalarda bu sayı sırayla 10,9,5, KAHC'li hastalarda ise 7,7,10'dur. Hastaların bir kısmının Ankara dışında oturmasından dolayı istenen zamanlarda tüm vakalar görülememiştir (Tablo1).

Takip probleminden dolayı KAH-B'li hastaların tedaviye yanıtları 3. ay sonunda değerlendirilmiştir. Buna göre tedavi öncesinde HBeAg (+) olanlarda HBV-DNA (-), ALT normal sınırlarda, anti-HBe (+) olması tam cevap kabul edilirken, HBeAb (+) olanlarda ise HBV-DNA (-), ALT'nin normal düzeylere inmesi tam cevap kabul edilmiştir. ALT'nin başlangıç düzeyinin yarısından daha düşük düzeye düşmesi ise kısmi cevap olarak kabul edilmiştir.

Altı ay tedavi sonunda ALT düzeyi normal sınırlara inen KAH-C'li hastalarda tedaviye tam cevap olduğu, normale inmeyen ancak başlangıç düzeyinin yarısından daha düşük seviyeye inen hastalarda kısmi cevap olduğu kabul edilmiştir.

LABORATUVAR ÇALIŞMALARI

Karaciğer transaminazları (ALT: Alanin transaminaz, AST: Asparatit transaminaz) hastanemiz biyokmiya laboratuvarında "Beckman Cx5" cihazıyla rutin olarak çalışmaktadır. Normal değerleri ALT için 0-40 İÜ/L, AST için 0-37 İÜ/L arasındadır.

HBsAg, Anti-HBs, HBeAg, Anti-HBe, Anti-HBc IgM, Anti-HBc IgG hastanemiz klinik bakteriyo- loji ve enfeksiyon hastalıkları laboratuvarında Abbott IMxHBsAg, IMxAU-SAB, IMxHBeAg, IMxAnti-HBe, IMxCore-M, Corzyme kitleriyle (Abbott Laboratories, USA) ELISA yöntemiyle, anti-HCV'de aynı laboratuvarında 3. kuşak Abbott HCV EIA kitiyle (Abbott HCV EIA 2nd Generation, USA) çalışılmıştır.

HBV-DNA hastanemiz Gastroenteroloji laboratuvarında sıvı faz moleküler hibridizasyon yöntemiyle "Abbott Hepatitis B Viral DNA, USA" kitiyle çalışılmıştır.

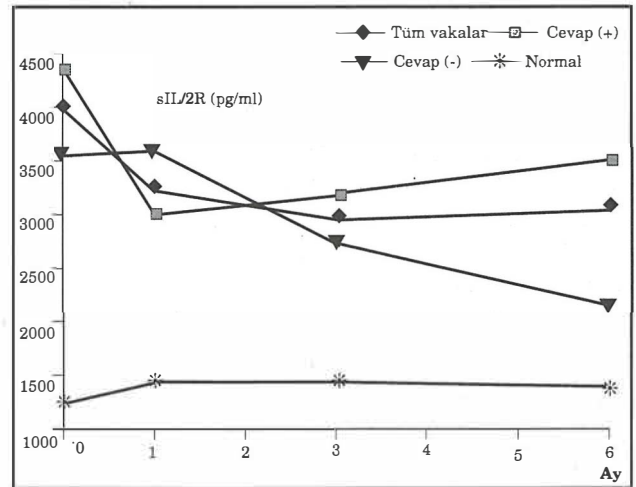
Tablo 1. Çalışma gruplarının genel özellikleri

Özellik	Kontrol Grubu	KAH-B	KAH-C
Yaş ortalaması	44.0±2.5	42.9±4.3	49.5±2.7
Tedaviye cevap (+)		44.4±5.5	48.7±3.9
Tedaviye cevap (-)		41.4±7.2	50.8±3.2
Vaka sayısı (E/K)	10(5/5)	10 (7/3)	10(4/6)
Takip edilen vaka sayısı	0. ay 1. ay 3. ay 6. ay	10 10 9 5	10 7 7 10
Anti-HBe (+)	-	8	-
HBeAg (+)	-	2	-
HBV-DNA/HBsAg (+)	-	10	-
Anti-HCV (+)	-	-	10
Anti-HBs (+)	-	-	-
Tedaviye cevap veren vaka sayısı	kısmi tam	3 2	0 6
Tedaviye cevap vermeyen vaka sayısı		4	4

Serum sIL-2R Düzeylerinin Ölçümü: Hasta ve kontrol grubundan yukarıda belirtildiği şekilde alınıp saklanan serumlarda sIL-2R düzeyleri "Sandwich" Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) ile ölçüldü (5). Bütün serumlar aynı günde çalışıldı. Kullanılan kitin (Serotec, Human IL-2R ELISA kit, product code CYT 020, Oxford, UK) yönergesinde önerilen aşamalar aynen uygulandı. Buna göre önce birinci anti-IL-2R monoklonal antikor ile kaplı kuyucuklar, standart serumlar ve hasta serumları ile inkübe edildi. İlk antikora bağlanan IL-2R, IL-2R üzerindeki ikinci bir epitopa yönelik biotinize edilmiş anti-IL-2R monoklonal antikor ile tesbit edildi. Fazla antikorların yıkanmasından sonra ortama streptavidin-peroksidaz ilave edildi. Gerekli yıkamalardan sonra renk oluşturmak için OPD substrat eklendi. Serum örneklerinde IL-2R miktarıyla orantılı olarak renk değişikliği oluştu. Enzimatik reaksiyon asit solüsyon eklenerek sonlandırıldı ve mikrotitrasyon plak okuyucuda 492 nm'deki absorbans değerleri ölçüldü. IL-2R standartlarının absorbans değeriyle buna karşı gelen konsantrasyonlar değerlendirilerek bir standart eğri elde edildi ve bilinmeyen serumlardaki IL-2R konsantrasyonları, bu standart eğriden yararlanılarak bulundu. Interlökin 2-reseptör düzeyleri pg/ml olarak ifade edildi.

İSTATİSTİKİ ANALİZ

Sonuçlar ortalama ± standart hata olarak verilmiştir. Üzerinde durulan özellikler bakımından grup ortalamaları arasında genelde farklılıklar bulunup bulunmadığı varyans analizi tekniği ile



Grafik 1. KAH-B'li hastalarda zamana göre sIL-2R düzeyleri; Hasta gruplarında tedaviyle beraber düşme eğilimi gözlenmekle beraber normal düzeylere inmemektedir.

saptanmıştır. Farklı grupların tespitinde ise "Duncan Testi" kullanılmıştır. Aynı gruplarda belirtilen özelliklerin korelasyon katsayıları (rxy) ve önemlilik değerleri hesaplanmıştır.

BULGULAR

Grupların genel özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Buna göre KAH-B grubunda tedaviye 5 hasta cevap (3 kısmi, 2 tam) verirken 4 hasta cevap vermemiştir ve bunlar birbirleri ile karşılaştırılmışlardır. Tedaviye cevap verenler ile vermeyenler arasında anlamlı (p>0.05) yaş farkı yoktur.

KAH-C grubunda ise 6. aylık tedavi sonunda 6 hastada tam cevap izlenirken 4 hastada cevapsız-

Tablo 2. Çalışma gruplarında ALT düzeyleri takibi (İÜ/L)

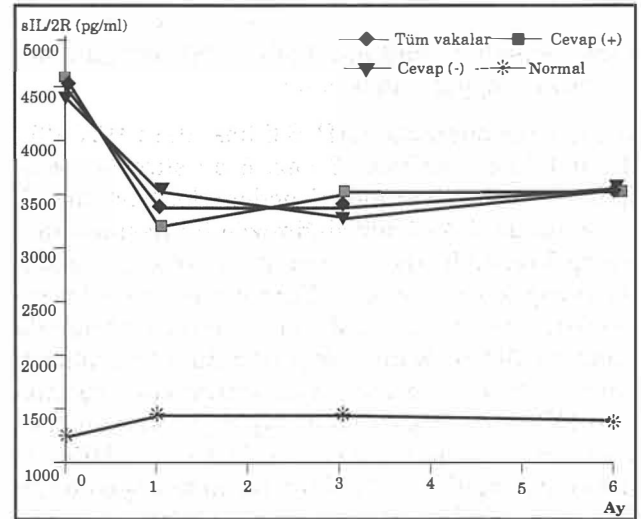
Ay		Kontrol Grubu (n)	KAH-B (n)	KAH-C (n)
0	Tüm vakalar	24.6 ± 4.3 (10)	164.0 ± 34.8 (10)	145.9 ± 24.0 (10)
	Tedaviye cevap (+)		167.0 ± 53.4 (5)	174.0 ± 35.9 (6)
	Tedaviye cevap (-)		160.6 ± 50.9 (5)	103.8 ± 11.6 (4)
1	Tüm vakalar	22.1 ± 1.76 (10)	131.3 ± 26.6 (10)	60.8 ± 9.2 (7)
	Tedaviye cevap (+)		110.0 ± 37.1 (5)	66.4 ± 14.5 (4)
	Tedaviye cevap (-)		152.6 ± 39.7 (5)	53.7 ± 11.5 (3)
3	Tüm vakalar	23.9 ± 2.6 (10)	92.4 ± 16.0 (9)	57.8 ± 11.6 (7)
	Tedaviye cevap (+)		58.7 ± 13.3 (5)	40.0 ± 13.4 (4)
	Tedaviye cevap (-)		119.4 ± 20.1 (4)	80.0 ± 14.4 (3)
6	Tüm vakalar	25.9 ± 2.8 (10)	105.6 ± 34.0 (5)	50.0 ± 13.3 (10)
	Tedaviye cevap (+)		51.0 ± 8.5 (3)	24.5 ± 3.4 (6)
	Tedaviye cevap (-)		187.5 ± 13.5 (2)	88.2 ± 22.0 (4)

lık görülmüştür. Tedaviye cevap verenlerle veremeyenler arasında anlamlı ($p<0.05$) yaş farkı yoktur. KAH-C grubundaki hastaları KAH-B grubuna göre biraz daha yaşlı olmalarına rağmen aradaki fark anlamlı ($p>0.05$) değildir. Benzer şekilde kontrol grubumuz ile hasta grupları arasında anlamlı yaş farkı yoktur.

Grupların ALT düzeyleri Tablo 2'de, AST düzeyleri Tablo 3'de verilmiştir. Heriki grupta tedavi öncesi ALT ve AST seviyeleri karşılaştırıldığında, tedaviye cevap veren hastalarda tedaviye cevap vermeyenlere göre daha yüksek değerler bulunmasına rağmen aradaki fark önemli ($p>0.05$) değildir.

Grupların sIL-2R düzeyleri ise Tablo 4'de verilmiştir. Her iki hasta grubunda kontrollere göre anlamlı ($p<0.01$) bir yükseklik tesbit edilmiştir. Tedavi öncesi sIL-2r düzeyleri açısından incelendiğinde tedaviye cevap veren gruplarda bulunan değerler tedaviye cevap vermiyenlere göre daha yüksek tesbit edilmesine rağmen aradaki fark yine istatistiksel yönden anlamlı ($p>0.05$) bir seviye ulaşmamıştır. IFN tedavisi başlamasından sonra her iki hasta grubunda da sIL-2R düzeyleri düşme eğilimi göstermişlerdir ancak bu düşüş tedavi öncesi değerlere göre anlamlı ($p>0.05$) bulunmamıştır. Her ay için tedaviye cevap verenler ve vermiyenler arasındaki ilişki KAH-B grubu için Grafik 1'de ve KAH-C grubu için Grafik 2'de gösterilmiştir ve dikkat edilecek olursa sIL-2R düzeyleri tedaviye cevaptan bağımsız olarak her iki alt grupta da aynı derecelerde fakat az oranda azalmaktadır ($p>0.05$).

Gruplar içindeki ALT, AST ve sIL-2R değişimleri arasındaki korelasyonlar Tablo 5'de verilmiştir. Tedaviye cevap veren KAH-B ve KAH-C'li hastalarda ALT/AST ve ALT/sIL-2R değişimleri arasında pozitif bir korelasyon vardır ($p<0.05$). Tedaviye



Grafik 2. KAH-C'li hastalarda zamana göre sIL-2R düzeyleri; IFN tedavisiyle sIL-2R düzeylerinde düşme eğilimi saptanmakla beraber normal düzeylere inmemektedir.

cevap veren KAH-B'li hastalarda, AST/sIL-2R ve AST/sIL-2R değişimi arasında önemli korelasyon saptanamamıştır. Tedaviye cevap vermeyen KAH-C'li hastalarda ALT/AST korelasyonu anlamlı iken, ALT/sIL-2R ve AST/sIL-2R korelasyonu önemsiz bulunmuştur. Tüm vakalar (KAH-B ve KAH-C) değerlendirildiğinde ALT/AST, ALT/sIL-2R korelasyonu anlamlı bulunmuştur.

TARTIŞMA

Günümüzde KAH-B ve C tedavisinde faydalı olduğu gösterilen tek ilaç tip 1 IFN'dur. Yapılan çalışmalarda tedaviden hemen sonraki değerlendirmelerde başarı oranı yüksekken tedavi sonrasındaki takiplerinde başarı oranı KAH-B'de %30-40, KAH-C'de %25 civarındadır (6-8).

KAH-B'de uygulanması gereken IFN alfa tedavisinin optimum doz ve süresi kesin bilinmekle be-

Tablo 3. Çalışma gruplarında AST düzeyleri takibi (İÜ/L)

Ay		Kontrol Grubu (n)	KAH-B (n)	KAH-C (n)
0	Tüm vakalar	30.9 ± 1.9 (10)	117.7 ± 29.0 (10)	101.0 ± 18.4 (10)
	Tedaviye cevap (+)		147.2 ± 55.8 (5)	110.3 ± 30.7 (6)
	Tedaviye cevap (-)		88.2 ± 15.7 (5)	87.0 ± 8.2 (4)
1	Tüm vakalar	29.4 ± 2.1 (10)	82.6 ± 14.0 (10)	54.0 ± 8.2 (7)
	Tedaviye cevap (+)		74.2 ± 15.5 (5)	50.0 ± 12.2 (4)
	Tedaviye cevap (-)		91.0 ± 24.7 (5)	59.0 ± 11.9 (3)
3	Tüm vakalar	28.1 ± 1.8 (10)	78.2 ± 11.8 (9)	68.0 ± 11.2 (7)
	Tedaviye cevap (+)		68.7 ± 16.4 (5)	50.0 ± 12.2 (4)
	Tedaviye cevap (-)		85.8 ± 17.6 (4)	90.5 ± 13.9 (3)
6	Tüm vakalar	31.5 ± 1.5 (10)	83.6 ± 30.1 (5)	66.7 ± 17.4 (10)
	Tedaviye cevap (+)		50.3 ± 12.9 (3)	40.8 ± 9.0 (6)
	Tedaviye cevap (-)		133.5 ± 66.5 (2)	105.5 ± 35.2 (4)

raber genellikle haftada 3 gün, 5MU/m2/gün, 4-6 ay süreyle uygulanmaktadır.

Bizim çalışmamızda KAH-B'li hastalara IFN alfa-2a, 9MU/gün, haftada 3 kez, 6 ay süreyle uygulanmıştır. Takip problemi nedeniyle, hastaları 3. ay sonunda değerlendirdiğimizde iki hastada tam cevap 3 hastada kısmi cevap gözlenirken, 4 hastada cevap görülmemiştir. Tam cevap oranı literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında daha düşüktür. Bunu takip süresinin kısa olması veya tedavi öncesinde hastalarımızın çoğunda anti-HBe'nin pozitif olmasıyla açıklayabiliriz. Daha önce yapılan çalışmalarda da anti-HBe (+) vakalara uygulanan IFN tedavisinde başarı oranı HBeAg (+) vakalardan daha düşük bulunmuştur (9).

Kronik hepatitte, hepatosit yüzeyindeki HBeAg ve HBcAg immun cevapta önemlidir. Hem humoral, hemde hücrel immun yanıt için hedef anti-jenlerdir. HBeAg'nin negatif olması infekte hepatositlerin parçalanmasını azaltmakta, dolayısıyla tedaviye dirençli kronik hepatit gelişmesine yol açmaktadır (9).

Çalışmamızda hastaların kantitatif HBV-DNA düzeyleri ve hastalık süreleri bilinmiyordu. Anti-HBe'nin (+) olması nedeniyle muhtemelen hastalık süreleri uzundu. Hiçbir hastanın ek bir tıbbi sorunu yoktu. Hastaların hepsi heteroseksüeldi. Tedaviye cevap veren hastalarda ALT ve AST düzeylerinin daha yüksek olduğu saptandı ancak bunun istatistiksel anlamı yoktu.

Interferon, KAH-C'de genellikle haftada 3 gün, 3 MU, 6-12 ay süreyle uygulanmaktadır. Vakaların yaklaşık yarısında cevap gözlenirken, cevap verenlerin ortalama %50'sinde tedavi sonrası bir yıl içinde nüks olmaktadır (14-19). Bizim çalışma-

mızda da %60 vakada cevap gözlenmiş olup literatürle uyumludur.

Kronik hepatit C'de tedaviye ne kadar erken başlanırsa sonucun o kadar iyi olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (20). Çalışmamızda hastalık süresi bilinmiyordu. Tedaviye cevap veren vakalarda ortalama ALT ve AST düzeyleri cevap vermeyenlerden daha yüksek bulunmuştur, ancak istatistiksel anlamı yoktur.

Başlıca aktive T lenfositlerce seruma salınan sIL-2R glikoprotein yapısındadır. İmmun sistem aktivasyonunun bulunduğu durumlarda aktivasyonla orantılı yüksek bulunmaktadır (21-24).

Kronik hepatit B ve C'nin patogenezi tam bilinmemektedir. Karaciğer hasarının kronik hepatit B'de immün mekanizmalarla, kronik hepatit C'de ise virüsün sitopatik etkisiyle olduğu yönünde görüşler mevcuttur. Yapılan çalışmalarda hem kronik hepatit B, hemde kronik hepatit C'li hastaların karaciğer biyopsilerinde nekroz alanlarında sitotoksik T lenfosit oranları yüksek bulunmuştur (25-27). Ayrıca, bu hastaların hepatositlerinde MHC-klas 1 antijen ekspresyonu oranı normal vakalardan fazla saptanmıştır (27). Dolayısıyla, bu hastalarda T hücre aktivasyonu olduğundan serum sIL-2R düzeylerinin yüksek olması beklenbilir.

Alberti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut A ve B hepatitinde serum sIL-2R düzeyi normal popülasyona göre yüksek bulunmuştur. KAH gelişen vakalarda bu yükseklik devam ederken iyileşen vakalarda normal düzeylere inmiştir. Ancak bu çalışmada akut non-A, non-B hepatitli hastalarda sIL-2R düşük bulunmuştur (28).

Chu ve ark. yaptığı çalışmada akut ve kronik he-

Tablo 4. Çalışma gruplarında sIL-2R düzeyleri (pg/ml)

Ay		Kontrol Grubu (n) ^a	KAH-B (n) ^b	KAH-C (n) ^c
0	Tüm vakalar	1243 ± 114 (10)	3977 ± 704 (10)	4588 ± 406 (10)
	Tedaviye cevap (+)		4355 ± 1136 (5)	4650 ± 667 (6)
	Tedaviye cevap (-)		3599 ± 932 (5)	4494 ± 343 (4)
1	Tüm vakalar	1446 ± 151 (10)	3299 ± 639 (10)	3370 ± 265 (7)
	Tedaviye cevap (+)		3012 ± 692 (5)	3266 ± 309 (4)
	Tedaviye cevap (-)		4585 ± 1148 (5)	3508 ± 533 (3)
3	Tüm vakalar	1482 ± 142 (10)	2879 ± 436 (9)	3405 ± 372 (7)
	Tedaviye cevap (+)		3162 ± 506 (5)	3515 ± 680 (4)
	Tedaviye cevap (-)		2652 ± 708 (4)	3258 ± 164 (3)
6	Tüm vakalar	1425 ± 90 (10)	2891 ± 647 (5)	3534 ± 274 (10)
	Tedaviye cevap (+)		3400 ± 1015 (3)	3519 ± 434 (6)
	Tedaviye cevap (-)		2128 ± 352 (2)	3556 ± 299 (4)

- a,b ve a,c için p<0.01

- a,b için p>0.05

patit B'de serum sIL-2R yüksek bulunmuştur. İyileşen vakalarda sIL-2R 2-4 ay içinde normal düzeylere inmektedir. Bu çalışmada ayrıca sIL-2R ve ALT arasındaki korelasyon önemli bulunmuştur (22).

Yamaguchi ve ark. yaptığı çalışmada akut hepatit A, B ve C'de, kronik hepatit B ve non-A, non-B'de sIL-2R yüksek bulunmuş olup bu yükseklik kronik hepatitlerde ALT ve AST düzeyleriyle korele bulunmuştur (29). Onji ve ark. yaptığı çalışmada KAH-C'de serum sIL-2R normal popülasyona göre yüksek bulunmuştur. Hastalık aktivasyonunda sIL-2R düzeyi daha da artmıştır (26).

Bizim çalışmamızda da KAH-B ve C'li hastalarda tedavi öncesi serum sIL-2R düzeyi kontrol grubundan yüksek bulunmuş olup literatürle uyumludur.

Kronik hepatit-B, IFN tedavisi ve sIL-2R ilişkisini gösteren çok az sayıda çalışma mevcuttur (30,31). Literatürde kronik hepatit-C'de benzer

bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda IFN alfa tedavisiyle her iki hasta grubunda da sIL-2R düzeyinde azalma eğilimi saptanmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Onji ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kronik hepatit-B'li hastalara 9-18 MU/gün IFN alfa İM veya 6MU/gün IFN beta İV uygulanmış, tedavinin birinci haftasında sIL-2R düzeyinde yükselme saptanmış, tedavi kesildikten sonra eski düzeyine inmiştir. Ancak bu çalışmada tedaviye cevap oranı ve karaciğer transaminazlarıyla sIL-2R ilişkisi belirtilmemektedir (30).

Başka bir çalışmada, Leung ve ark., kronik hepatit B'li hastalara önce 4 hafta prednizon, daha sonra IFN alfa uygulamışlar, prednizon tedavisiyle sIL-2R düzeyinde düşüş, IFN alfa tedavisiyle tekrar yükselme saptamışlardır (31). Prednizon tedavisiyle immün sistem baskılanmakta olup sIL-2R düzeyindeki azalma beklenen bir bulgudur. Prednizon kesildikten sonra 4-10 haftasüreyle hepatitin aktifleştiği bilinmektedir. Burada

Tablo 5. Çalışma gruplarında ALT, AST ve sIL-2R değişimi arasındaki korrelasyonlar

Hasta grubu		r		
		ALT-AST	ALT-sIL-2R	AST-sIL-2R
KAH-B	Tedaviye cevap (+)	0.88*	0.66*	0.80*
	Tedaviye cevap (-)	0.43	-0.13	0.29
	Tüm vakalar	0.69*	0.42*	0.57*
KAH-C	Tedaviye cevap (+)	0.76*	0.48*	0.36
	Tedaviye cevap (-)	0.77*	0.15	0.15
	Tüm vakalar	0.73*	0.42*	0.29

*: p<0.05

gözlenen sIL-2R artışının bu etkiyle mi, yoksa IFN alfa'nın etkisiyle mi olduğu sorusuna cevap vermek güçtür. Bu çalışmada ayrıca ALT ve sIL-2R arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da bu korelasyon mevcut olup, Leung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki sIL-2R artışı prednizonun kesilmesine bağlı olabilir.

Interferon tedavisine cevap veren hastalarda karaciğer inflamasyonunda azalma olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (32,33). Çalışmamızda IFN tedavisiyle görülen sIL-2R düzeylerindeki düşüş inflamasyonun azalmasına bağlanabilir. sIL-2R düzeyindeki düşüşün ALT'deki düşüşle korelasyon göstermesi de bunu düşündürmektedir. sIL-2R düzeylerinin serum ALT ile anlamlı korelasyon göstermesi, sIL-2R'ün T lenfosit aktivitesinin bir indeksi olması yanı sıra, aktif karaciğer hasarında iyi bir serolojik göstergesi olabileceğini düşündürmektedir.

Interferon alfa'nın invitro ve invivo IL-2 Rekspresyonunu arttırdığı bilinmektedir (30). İmmün sistemi IFN ile kuvvetlendirerek IL-2/IL-2R sistemi üzerinden anti-HBe yapımı ve infekte karaciğer hücrelerinin CD8+ sitotoksik T lenfositlerce öldürülmesi sağlanabilir.

Kronik ve akut hepatitlerde zaten yüksek bulunan ve kronik hepatitin alevlenme dönemlerinde daha da artış gösteren sIL-2R düzeylerini Onji, karaciğerdeki in situ IFN, IL-1, IL-2 ve TNF yapımına bağlamıştır (30). İmmün cevabın hiç olmadığı HBsAg taşıyıcılarında sIL-2R'ün normal, akut fulminan hepatite en yüksek, kronik aktif hepatitte fulminan hepatite göre daha düşük fakat kronik persistan hepatite göre daha yüksek olması da budüşünceyi desteklemektedir.

Başarılı IFN tedavisiyle KAH-B'de beklediğimiz cevap, tedavi öncesi yüksek olan sIL-2R seviyelerinin ALT'ye paralel olarak 2.- 3. aylarda artması, viral eliminasyon ile azalması ve normale inmesi idi. Bizim bulduğumuz şekilde düşme eğiliminde olması zayıf immün aktivasyona bağlı yetersiz viral eliminasyon olarak değerlendirilebilir. Anti-HBe (+) vakalarda IFN tedavisi ile beklenen ALT artışı yapılan diğer çalışmalarda da görülememiştir (9). Primer hadise tam düzelmediğinden immün stimülasyon daha az olmakla birlikte devam etmekte ve dolayısıyla sIL-2R beklenen

normal seviyelere düşmemektedir. Bu hastalarda ki edildiklerinde kısa sürede tekrar HBV-DNA'nın müsbetleşerek karaciğerdeki hasarı artırabileceği beklenmelidir. Gerçekten de, bu çalışmada tedaviye cevap verdiği kabul edilen KAH-B'li hastaların tedavi sonrası takiplerinde hepsinde nüks olduğu saptanmıştır.

Ülkemizde Sarıtaş ve arkadaşlarının KAH-B ve KAH-C'li hastalarda yaptıkları benzer çalışmada ise aynı şekilde sIL-2R düzeyleri hasta grupta artmış bulunmuş ve tedaviye cevabı değerlendirmede faydalı olmadığı gösterilmiştir. Ancak interferon tedavisine cevap veren KAH-B'li hastalarda 2. ayda ALT artımına paralel geçici bir sIL-2R seviyelerinde artış bulmuşlardır (36).

Kronik hepatit B ve C'de karaciğer hasarında farklı patogenetik mekanizmalar olduğu ileri sürülmektedir (28). Ancak Onji ve ark. (26) ve bizim bulduğumuz sonuç benzer immunolojik olayların olabileceğini akla getirmektedir. Gerçekten de son yayınlar, HCV'nin oluşturduğu hepatosit hasarında direkt sitopatik etki yanında, immün sistemin de katkısı olduğu yönündedir. İmmün yol ile oluşan hepatosit hasarını destekleyen bulgular şunlardır: 1. Histopatolojik olarak intraportal lenfosit kümelerinin mevcudiyeti ve bunların hastalığın şiddeti ile artması, 2. Sitotoksik T lenfositlerin ve NK hücrelerin bulunması, 3. Hastalardan alınan T lenfositlerin hepatositlerle in vitro karşılaştırılmasında hepatotoksitenin gelişmesidir (34).

Kronik hepatit gelişme mekanizmalarını açıklarken kişinin immün sisteminin önemine değinilmişti. İmmün sistem aktivasyonun iyi olduğu kişilerde hepatitin düzeldiği, yetersiz olan kişilerde ise kronikleştiği ileri sürülmektedir. sIL-2R düzeyinin immün sistem aktivasyonunun bir göstergesi olduğu düşünülürse, sIL-2R yüksek saptanan kişilerde tedaviye cevabın daha iyi olabileceği ileri sürülebilir. Çalışmamızda tedaviye cevap veren KAH-B ve C'li hastalarda tedavi öncesi sIL-2R düzeyi cevap vermeyen hastalardan daha yüksek bulundu, ancak bu yükseklik anlamlı değildir. Literatürde de, serokonversiyon olan KAH-B'li hastalarda sIL-2R düzeyi daha yüksek bulunmuş, ancak benzer olarak istatistiki yönden anlamlı bulunamamıştır (35).

KAYNAKLAR

1. Virus hepatitis. Disease of liver and biliary system. In: Sherlock S, Dooley J (eds.) 9th ed. Oxford Blackwell Scientific Publication, 1993; 260-332.
2. Dindzans VJ. Viral hepatitis, preexposure and postexposure prophylaxis. Postgraduate Medicine 1992; 92:43-52.
3. Kane M, Alter M, Esteban R, Rizzetto M. Role of screening prevention and treatment. Gut 1993; (Suppl): 45-57.
4. Lee SD, Hwang SJ, Lu RH, et al. Antibodies to hepatitis C virusin prospectively followed patients with posttransfusion hepatitis. J Infect Dis 1991; 163:1354-7.
5. Rubin LA, Kurman CC, Fritz ME, et al. Soluble interleukin-2 receptors are released from activated human lymphoid cells invitro. J Immunol 1985; 135:3172.
6. Bacon BR. Managing chronic hepatitis. Recent advances in diagnosis and treatment. Protgrad Med 1991; 90:103-4, 107-8, 111-112.
7. Hess G. Therapy of chronic non-A, non-B hepatitis with interferon. Forstschr Med 1991; 109: 33-4, 39-40.
8. Peters M. Alpha-interferon combined with immunomodulation in the treatment of chronic hepatitis B. J Gastroenterol Hepatol 1991; 6(Suppl 1p): 13-14.
9. Brunetto MR, Oliveri F, Demartini A, et al. Treatment with interferon of chronic hepatitis B associated with antibody to hepatitis B antigen. J Hepatol 1991; 1:8-11.
10. Margolis HS, Alter MJ, Hadler SC. Hepatitis B: evolving epidemiology and implications for control. Semin Liver Dis 1991; 11: 84-92.
11. Brook MG, Karayiannis P, Thomas HC. Which patients with chronic hepatitis B virus infection will respond to alpha interferon therapy? A statistical analysis of predictive factors. Hepatology 1989; 10:761-3.
12. Schiff ER. Treatment algorithms for hepatitis B and C. Gut 1993; (Suppl):148-9.
13. Thomas HC, Karayiannis P, Brook G. Treatment of hepatitis B virus infection with interferon. Factors predicting response to interferon. J Hepatol 1991; 13: 4-7.
14. Realdi G, Diodati G, Bonetti P, et al. Recombinant human interferon alpha-2a in community-acquired non-A, non-B chronic active hepatitis. Preliminary results of a randomized, controlled trial. J Hepatol 1990; 11(Suppl 1p):68-71.
15. Weiland O, Schvarcz R, Wejstal R, et al. Therapy of chronic posttransfusion non-A, non-B hepatitis with interferon alpha-2b: Swedish experience. J Hepatol 1990; 11(Suppl 1p): 57-62.
16. Taliani G, Furlan C, Grimaldi F, et al. One course versus two courses of recombinant alpha interferon in chronic hepatitis C. Arch Virol 1992; (suppl): 294-8.
17. Metreau JM and the French Group for the study of NANB/Chronic hepatitis treatment. Results of long term interferon treatment in non A, non B/Chronic active hepatitis. Gut 1993; (Suppl): 112-3.
18. Panella C, Francavilla A, Conte D, et al. Clinical and histological evaluation of interferon alpha-2b in the treatment of chronic hepatitis C. Gut 1993; (Suppl): 127.
19. Piazza M, Orlando R, Tosone G, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha-2b. Gut 1993; (Suppl): 128-9.
20. Yamamoto H, Hagashi E, Nakamura H, et al. Interferon therapy for non-A, non-B hepatitis: a pilot study and review of the literature. Hepatogastroenterology 1992; 39: 377-80.
21. Rubin LA, Nelson DL. The soluble interleukin-2 receptor: Biology, function and clinical application. Ann Int Med 1990; 113: 619-27.
22. Chu CM, Liaw YF. Serum levels of soluble Tac peptide in acute and chronic hepatitis B virus infection. Clin Immunol Immunopathol 1989; 53: 52-8.
23. Tokano Y, Murashima A, Tokasaki Y, et al. Relation between sIL-2R and clinical findings in patients with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 1989; 48: 803-9.
24. Rubin LA, Snow KM, Nelson DL, et al. Serum levels of sIL-2R in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis correlate with disease activity. J Rheum 1990; 17: 597-602.
25. Müller C, Knoflach P, Zielinski CC. Soluble interleukin-2 receptor in acute viral hepatitis and chronic liver disease. Hepatology 1989; 10: 928-32.
26. Onji M, Kikuchi T, Kumon I, et al. Intrahepatic lymphocyte subpopulations and HLA Class I antigen expression by hepatocytes in chronic hepatitis C. Hepato-Gastroenterol 1992; 39: 340-3.
27. Sanchez-Tapias J, Thomas HC, Sherlock S. Lymphocyte populations in liver biopsy specimens from patients with chronic liver disease. Gut 1977; 18: 472-5.
28. Alberti A, Chemello L, Fattovich G, et al. Serum levels of soluble interleukin-2 receptors in acute and chronic viral hepatitis. Dig Dis Sci 1989; 34: 1559-63.
29. Yamaguchi S, Onji M, Ohta Y. Increased serum soluble interleukin-2 receptor levels in patients with viral liver diseases. Hepatogastroenterol 1988; 35: 245-8.
30. Onji M, Yamaguchi S, Masumoto T, et al. Induction of the interleukin 2 receptor (p55) by interferons. J Interferon Res 1991; 11: 237-41.
31. Onji M, Yamaguchi S, Masumoto T, et al. Induction of the interleukin 2 receptor (p55) by interferons. J Interferon Res 1991; 11: 237-41.
32. Leung NWY, Leung JCK, Phil M, et al. Effects of alpha-interferon and prednisone on serum-soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) in chronic hepatitis B infection. Am J Gastroenterol 1992; 87: 113-7.
32. Bayraktar Y, Uzunalioglu B, Arslan S, et al. Effects of recombinant alpha interferon on chronic active hepatitis B: preliminary results. Gut 1993; (Suppl): 109.
33. Perrillo RP. Interferon for hepatitis B: US experience. Gut 1993; (Suppl): 95-96.
34. Gonzalez-Peralta RP, Davis GL, Lau JYN. Pathogenetic mechanisms of hepatocellular damage in chronic hepatitis C virus infection. J Hepatology, 1994; 21:255-9.
35. Gonzalez-Peralta RP, Davis GL, Lau JYN. Pathogenetic mechanisms of hepatocellular damage in chronic hepatitis C virus infection. J Hepatology 1994; 21: 255-9.
35. Casafont F, Echevarria S, Romero FP. Interleukin-2 activity and serum levels of soluble interleukin-2 receptors in chronic active hepatitis B (letter). Dig Dis Sci 1990; 35: 1045-51.
36. Santaş Ü, Dalva K, Yılmaz V, Şahin T, Altıparmak E, Oğuz P, Demirci F, Küçükbaş S. Gastroenteroloji 1994; 5 (4): 598-602.