








KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA SERUM IL-17 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

IMPLICATION OF SERUM IL-17 LEVELS IN CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS

Bülent ÇAKAL¹ , Bilger ÇAVUŞ² , Alp ATASOY² , Aslı ÖRMECİ² , Mesut BULAKÇI³ , Mine GÜLLÜOĞLU⁴ , Mehmet Güven GÜNVER⁵ , Filiz AKYÜZ² 

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁵İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID IDs of the authors: B.Ç. 0000-0002-1254-844X; A.A. 0000-0003-1791-897X; B.Ç. 0000-0003-2203-4255; A.Ö. 0000-0001-6297-8045; M.G. 0000-0002-3967-0779; M.B. 0000-0003-0993-6465; M.G.G. 0000-0002-4628-8391; F.A. 0000-0001-7498-141X

Cite this article as: Cakal B, Cavus B, Atasoy A, Ormeci A, Bulakci M, Gulluoglu M, et al. Implication of serum IL-17 levels in chronic hepatitis B patients. J Ist Faculty Med 2021;84(1):68-75. doi: 10.26650/IUITFD.2020.0094

ÖZET

Amaç: Kronik Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonunun doğal seyri ve klinik sonuçları enfekte bireyin immün yanıtları ve viral faktörler ile yakından ilişkilidir. Serum IL-17 düzeyleri ile HBV ilişkili özellikle şiddetli karaciğer hasarları arasında güçlü bir korelasyon olduğu öne sürülmektedir. Buna karşın IL-17'nin kronik hepatit B hastalığının doğal seyri üzerindeki rolü ise henüz net olarak tanımlanmamıştır. Bu çalışmada kronik hepatit B hastalarının (KHB) histolojik, virolojik, serolojik ve biyokimyasal verileri ile serum IL-17 düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kronik HBV enfeksiyonlu 88 hastadan eş zamanlı karaciğer biyopsi ve kan örnekleri elde edildi. Histolojik değerlendirme için Ishak modifiye histolojik aktivite indeksi sistemi kullanıldı. Hastalar fibrozis (F) evrelerine göre yok/hafif (F0-1), orta/şiddetli (F2-4) ve siroz (F5-6) şeklinde skorlanarak üçer gruba ayrıldı. Serum IL-17 düzeyleri enzim bağlı immunosorbent assay (ELISA) yöntemi kullanılarak analiz edildi.

Bulgular: Yaş ortalaması 41,77±13,39, 43'ü erkek 45'i kadın toplam 88 KHB hastası değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 64'nün (%72,7) fibrozis evresi F2-4 olarak belirlendi. Serum IL-17 düzeyleri ile hastaların histolojik, virolojik, serolojik ve biyokimyasal verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Sonuç: Bu veriler IL-17'nin HBV ilişkili özellikle düşük ve orta düzeylerdeki karaciğer hasarları üzerindeki immüнопatolojik rolünün sınırlı olduğuna işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B virüs, Kronik Hepatit B, Fibrozis evre, Interlökin-17

ABSTRACT

Objective: Natural course and clinical outcomes of chronic hepatitis B virus (HBV) infection is closely related to immun responses of host and viral factors. Studies have suggested that there is strongly correlation between the level of IL-17 and especially of advanced liver damages associated with HBV. Role of IL-17 on natural course of chronic hepatitis B disease is yet to be fully clarified. This study aimed to evaluate the correlation between serum IL-17 levels with histological, virological, serological and biochemical data of chronic hepatitis B patients.

Material and Method: Simultaneous liver biopsy and blood samples were obtained from 88 with chronic HBV infection. Ishak modified histological activity index system was used for histological evaluation. The patients were divided into three groups taking into account by scoring as none/mild (F0-1), moderate / severe (F2-4) and cirrhosis (F5-6) according to the stages of fibrosis (F). It was analyzed using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to IL-17 levels in serum samples.

Results: A total of 88 CHB patients were evaluated, with an average age of 41.77±13.39, 43 male and 45 female. Fibrosis stage of 64 (72.7%) of the patients included in the study was determined as F2-4. There were no statistically significant correlation between serum IL-17 levels with histological, virological, serological and biochemical data of patients.

Conclusion: These data indicate that the immunopathological role of IL-17 on HBV-related especially low and moderate liver injuries are limited.

Keywords: Hepatitis B virus, Chronic hepatitis B, Fibrosis stage, Interleukin-17

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: bulentcakal@yahoo.com

Başvuru/Submitted: 10.08.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 21.09.2020 •

Son Revizyon/Last Revision Received: 23.09.2020 • **Kabul/Accepted:** 22.10.2020 • **Online Yayın/Published Online:** 11.01.2021

©Telif Hakkı 2021 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2021 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

GİRİŞ

HBV enfeksiyonları tüm dünyada önemli bir halk sağlığı problemidir. Dünya genelinde tahmin edilen 200-500 milyon kronik HBV taşıyıcısı için günümüzde henüz etkin bir tedavi yoktur. Dünya genelinde her yıl yaklaşık bir milyon insanın HBV enfeksiyonlarının neden olduğu akut ve kronik karaciğer hastalıkları nedeni ile yaşamını yitirdiği tahmin edilmektedir (1).

Viral enfeksiyonlar sonrası enfekte konak virüsün yayılmasını ve replikasyonunu sınırlandırmak ve/ya sonlandırmak amacıyla çok yönlü anti-viral immün yanıtlar geliştirir. HBV enfeksiyonunun doğal seyri ve klinik sonuçları üzerinde; virüse ve enfekte bireye ait genetik, immünolojik faktörler ile karaciğer mikroçevresi ve diğer çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimiyle şekillenen kompleks süreçler belirleyici olabilmektedir (2-5).

HBV karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinoma (HSK) neden olabilen majör bir risk faktörüdür. Karaciğer fibrozisi ve düzeyi HBV ilişkili karaciğerin enflamatuvar hasarının histolojik bulgularından biridir. Siroz ve HSK'nin erken fazını temsil eden karaciğer fibrosizi geri dönüşümlü olabilmektedir. Dolayısıyla HBV ilişkili karaciğer fibrosizi ve kronik HBV enfeksiyonunun immünopatogenezinin moleküler mekanizmalarının anlaşılmasına yönelik yoğun bir araştırma çabası mevcuttur (6). Fibrozis hücre dışı (hücreler arası) matriks proteinlerinin yoğun birikimi ile karakterize hedef dokudaki kronik hasarın bir sonucudur (7). Karaciğer fibrogenezinde patojen ilişkili faktörler, konağın insan lökosit antijen (Human Leukocyte Antigens, HLA) haplotipi ve sitokin gen polimorfizmi gibi genetik faktörler, karaciğerin yerleşik hücreleri ve immün sistem arasındaki etkileşim belirleyici olabilmektedir. Siroz ise doku bazında süreklilik arz eden hasar ve bu hasara karşı immün sistem aracılı doku tamirine yönelik yoğun fizyopatolojik süreçlerin bir yansımasıdır (6, 7). Hepatik stellat hücrelerinin (HSC; karaciğer yıldız hücreleri, hepatic stellate cells) karaciğer fibrozisinin progresyonunda temel rol oynadığı genel kabul görür (8).

IL-17, Th17, CD8+T, $\gamma\delta$ T, NK, NKT, mast, nötrofil ve grup 3 doğal lenfoid hücreler tarafından sentez edilebilen, doku bütünlüğünün korunması, tamiri ve sürdürülmesi ile kanser progresyonu, otoimmün ve otoenflamatuvar hastalıklar ve enfeksiyon hastalıkları da içeren farklı fizyolojik ve patofizyolojik koşullarda yer alan çok yönlü bir sitokindir (9). HBV enfekte hastaların karaciğerindeki IL-17'nin temel kaynağını, dendritik hücreler tarafından sentez edilen IL-23 ile makrofolar tarafından stimüle edilen naif CD4+ T hücrelerinin Th17 hücrelerine farklılaşması teşkil eder. IL-17R (Reseptör) düzeyleri karaciğerin en yoğun kollejen üreten hücrelerinden biri olan hepatic stellat hücreleri üzerinde yüksek miktarda eksprese edilir (10). IL-17; HSC'lerin aktivasyonu, pro-enflamatuvar ve pro-fibrotik sitokinlerin ekspresyonu, kollejen sentezinin stimülasyonu,

Matriks Metalloproteinaz (MMP) ve endojen matriks metalloproteinaz doku inhibitörleri (TIMP) arasındaki balansın bozulması ve ayrıca epitel mezankimal dönüşümü ya da miyofibroblast dönüşümünü teşvik edici rolleri ile fibrogenez zincirinin bir çok farklı noktasında fonksiyonel etkinliğe sahip olabilmektedirler (11-15).

Nihayetinde IL-17'nin HBV ilişkili karaciğer fibrozisinin oluşması ve siroz yönünde progresyonunu artırıcı yönde etkinliğe ve fonksiyona sahip bir sitokin olduğu öne sürülmektedir (11, 14-18). Ayrıca yüksek serum IL-17 düzeyleri ile anti-HBV tedavilerine yanıt düzeyleri ve HBV ilişkili siroz ve HSK gibi ileri düzeydeki kronik karaciğer hastalarının sağkalım ve yaşam süreleri arasında da negatif yönde bir korelasyon olduğu bildirilmektedir (19-21). Bu açıdan Kronik HBV enfeksiyonu ile ilişkili özellikle yüksek evre fibrozis ve siroz gibi ileri düzeyde karaciğer hasarı tespit edilen hastaların IL-17 sentezleyen Th17 ve Tc17 hücreleri ve serum IL-17 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu rapor edilmiştir (15, 17, 22-24). Dolayısıyla serum IL-17 düzeylerinin HBV ilişkili karaciğer hasarı ve fibrozisinin şiddeti ile siroz yönünde progresyonunun belirlenmesinde prognostik değeriyle sahip bir immünolojik biyobelirteç olabileceği öne sürülmektedir (25, 26).

Belirtilen çalışmaların çoğunda hedef hasta grubu karaciğer sirozu gelişen hastaları kapsamaktadır. Buna karşın IL-17'nin kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri ve özellikle düşük ve orta düzeylerdeki karaciğer enflamasyonu ile karakterize histolojik sonuçları üzerindeki etkisinin belirlenmesine yönelik bilimsel çalışma ve veriler sınırlıdır. Bu çalışmada kronik hepatit B'li hastaların klinik, histolojik, virolojik ve biyokimyasal bulguları ile serum IL-17 düzeylerinin karşılaştırılarak, IL-17'nin kronik HBV ilişkili hepatic fibrozis üzerindeki etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

Bu çalışmaya Ocak 2017 ile Ekim 2019 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji kliniği tarafından kronik HBV enfeksiyonu tanısı ile takip edilen, histolojik tanı ve anti-viral tedavi planlaması ve/veya değerlendirilmesi amacıyla karaciğer parankim biyopsisi işlemi planlanan tedavi naif 88 hasta dahil edildi (Tablo 1). Çalışmaya dahil edilen hastaların tümü tedavi naif ve hiçbir hepatit C virus (HCV) ve human immunodeficiency virus (HIV) ile ko-enfekte değildi. Hastalar karaciğer biyopsi örneklerinin histolojik değerlendirmesi sonucu elde edilen fibrozis evrelerine (Stage) göre ise yok/hafif (F0-1), orta/şiddetli (F2-4) ve siroz (F5-6) şeklinde skorlanarak üçer gruba ayrıldı. Ayrıca hastalar kronik hepatit B hastalığının fazlarının ayırımında temel serolojik belirteç olarak kullanılan hepatit B e antijen (HBeAg) varlığına göre de iki gruba ayrıldı (27).

Tablo 1: Hastaların demografik, klinik, biyokimyasal, serolojik, virolojik ve histolojik özellikleri.

Değişkenler	Histoloji; fibrozis evre (Stage)				p
	Tüm hastalar (n=88)	Yok/hafif (F 0-1) (n=20)	Orta/şiddetli (F 2-4) (n=64)	Siroz (F5-6) (n=4)	
Yaş, yıl (ort,SD)	41,77±13,39	41,55±12,64	41,66±13,86	44,75±14,84	0,90
Cinsiyet, n (E/K)	43/45	7/13	32/32	2/2	
Biyokimya					
AST (U/L), (ort,SD)	45±45	27±18	50±48	65±77	0,11
ALT (U/L), (ort,SD)	66±91	34±34	76±102	62±62	0,20
ALP (U/L), (ort,SD)	73±22	70±20	73±23	73±22	0,84
GGT (U/L), (ort,SD)	29±34	15±5	32±38	46±28	0,08
Total B. (mg/dl), (ort,SD)	0,68±0,57	0,50±0,29	0,73±0,62	0,70±0,69	0,27
Direkt B. (mg/dl), (ort,SD)	0,29±0,25	0,23±0,10	0,30±0,26	0,43±0,51	0,29
İndirekt B. (mg/dl), (ort,SD)	1,02±0,11	0,33±0,20	0,38±0,28	0,2±0,17	0,65
INR, (ort,SD)	1,02±0,11	1,03±0,07	1,02±0,13	1,04±0,03	0,92
AFP (ng/ml), (ort,SD)	3,25±1,57	3,27±1,88	3,18±1,50	4,21±0,45	0,45
Albümin (g/dl), (ort,SD)	4,49±0,48	4,59±0,24	4,45±0,54	4,49±0,47	0,58
PLT (10 ⁶ /ml), (ort, SD)	234,34±55,88	232,15±63,16	236,22±54,83	215,25±39,42	0,76
HBV DNA log₁₀ IU/ml (ort, SD)	5,20±1,65	4,55±1,44	5,42±1,66	5,18±1,98	0,12
HBeAg Pozitif (+), (n)	72	18	50	4	
HBeAg Negatif (-), (Anti-HBe +), (n)	16	2	14	0	
Histoloji					
Nekroenflamatuvar aktivite (Grade)					
Hafif (G1-7), (n)	70	19	50	1	
Orta (G8-11), (n)	14	0	12	2	
Şiddetli (G12-18), (n)	4	1	2	1	
IL -17 (pg/ml)	31,26±1,52	31,57±2,10	31,38±1,35	31,06±0,60	0,59

AST: Aspartat aminotransferaz; ALT: Alaninaminotransferaz; ALP: Alkalen fosfataz; GGT: Gama glutamil transferaz; B: Bilirubin; AFP: Alfafetoprotein; PLT: Trombosit (Platet); INR, Protrombin zamanının uluslararası normalleştirilmiş oranı (international normalized ratio of prothrombin time).

Klinik materyal

Çalışma kapsamında klinik materyal olarak, karaciğer biyopsi örnekleri ile eş zamanlı alınan kan (serum) örnekleri kullanıldı. Karaciğer biyopsi işlemleri İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın Gastroenterohepatoloji bilim dalı ve Radyoloji Anabilim Dalı girişimsel radyoloji birimlerinde gerçekleştirildi.

Örnek alma ve saklama koşulları

Karaciğer biyopsi örnekleri

Karaciğer biyopsi işlemleri radyolojik görüntüleme (ultrason) eşliğinde perkutan iğne biyopsi yöntemi ile manuel (Menghini; 17-gauge, Hepafix®, B. Braun Melsungen AG 34209) ve/ya otomatik kesici iğneler (TruCut; 18-gauge, Bard MaxCore, Covington, GA) kullanılarak sırasıyla, İs-

tanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın Gastroenterohepatoloji bilim dalı kliniği ve Radyoloji Anabilim Dalı girişimsel radyoloji birimlerinde gerçekleştirildi. Elde edilen karaciğer parankim doku örnekleri Hollande fiksatifine transfer edilerek patoloji laboratuvarına ulaştırıldı.

Serum örnekleri

Biyopsi örnekleri ile eş zamanlı ve normal kan alma (venöz) prosedürü uyarınca uygun tüplere alınan hasta kan örnekleri santrifüj edilerek serumları ayrıldıktan sonra steril endorf tüplere transfer edilerek laboratuvar çalışmaları için -80°C'de muhafaza edildi.

Histoloji

Karaciğer biyopsi örneklerinin histolojik değerlendirilmesi İstanbul üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Ana-

bilim Dalı tarafından Masson Trikrom boyamasını takiben, Ishak modifiye histolojik aktivite indeksi (HAI) sistemi kullanılarak, nekroinflamatuvar aktivite derecesi (Grade, G) ve fibrozis evrelerini (Stage) içeren HAI'leri tespit edilerek gerçekleştirildi (28).

Elisa

Hasta serumlarından IL-17 sitokin düzeylerinin belirlenmesi amacıyla ELISA prensibiyle çalışan ticari bir tanı kiti (Quantikine R&D Systems) kullanıldı. IL-17 için testin üretici firma tarafından belirtilen tanısal duyarlılığı <15 pg/ml olup, analizler üretici firmanın önerileri doğrultusunda gerçekleştirildi.

Hastalara ait demografik, klinik, virolojik ve serolojik veriler ile klinik laboratuvar verileri, hasta dosyaları ve gerektiğinde hastanenin elektronik kayıtlarından elde edildi (Tablo 1).

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS (16.0 software, SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Veriler arasındaki kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi ve/ya Fisher testi, kategorik olmayan verilerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U ve One-Way ANOVA testleri kullanıldı. IL-17 ve diğer parametreler arasındaki korelasyon analizleri Spearman korelasyon test kullanılarak gerçekleştirildi. Sonuçlar ortalama ve standart sapmaları ile ifade edildi. $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık olarak kabul edildi.

Bu çalışma İstanbul üniversitesi bilimsel araştırmalar projesi birimi tarafından 30611 nolu proje kapsamında desteklenmiştir.

BULGULAR

Demografik özellikler

Çalışma yaş ortalaması $41,77 \pm 13,39$ olan, 43'ü erkek 45'i kadın toplam 88 hastayı kapsamaktaydı. Karaciğer biyop-

si örneklerinin histolojik incelemesi sonucu elde edilen fibrozis evre skorları baz alınarak F0-1(yok/hafif), F2-4 (orta/şiddetli) ve F5-6 (siroz) olarak gruplandırıldı ve her bir grup sırasıyla 20, 64 ve 4 hastayı içermektedir. Hastaların önemli bir bölümünün (%72,7) fibrozis evre skoru F2-4 olarak belirlendi. Hastaların demografik, klinik, biyokimyasal, virolojik, serolojik ve histolojik verileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların fibrozis düzeyleri ile serum biyokimya, hematolojik ve AFP düzeyleri ile ortalama HBV DNA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 1). Hastalar nekroinflamatuvar aktivite derecelerine (Grade) göre G1-7 (hafif), G8-11(orta) ve G12-18 (şiddetli) gruplandırıldı ve her bir grup sırasıyla 70, 14 ve 4 hastayı içermektedir. Hastaların önemli bir bölümünün (%79,5) nekroinflamatuvar aktivite derecesi G1-7 olarak belirlendi (Tablo 1). Hastaların nekroinflamatuvar aktivite dereceleri ve fibrozis evrelerini içeren HAI skorları arasında anlamlı bir farklılık vardı (Tablo 1) ($p=0,05$).

Hastaların histolojik verileri ve IL-17 düzeylerinin karşılaştırılması

Hastalar karaciğer biyopsi örneklerinin histolojik değerlendirmesi sonucu elde edilen HAI baz alınarak karaciğer hasar düzeyleri uyarınca gruplandırıldı (Tablo 1). Çalışmaya dahil edilen hastaların 64'ü (%72,7) orta/şiddetli (kronik hepatit) fibrosiz evresine 70'i (%79,5) ise hafif derecede nekroinflamatuvar aktiviteye (G1-7) sahipti. Hastaların gerek fibrozis evrelerini (Tablo 1) ($p=0,59$) gerekse nekroinflamatuvar aktivite derecelerini (Tablo 2) ($p=0,26$) baz alan histolojik sonuçları ile serum IL-17 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Hastaların HBV DNA düzeyleri ile IL-17 düzeylerinin karşılaştırılması

Hastaların HBVDNA düzeyleri ile IL-17 düzeylerine ilişkin veriler Tablo 3'de özetlenmiştir. Bu çalışmada hastaların HBV DNA düzeyleri ile serum IL-17 düzeyleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir korelasyon tespit edilmedi ($p=0,64$) (Tablo 3).

Tablo 2: Hastaların serum IL-17 ve nekroinflamatuvar aktivitelerinin karşılaştırılması.

	Nekroinflamatuvar aktivite (Grade)			p
	G (1-7) (n=70)	G (8-11) (n=14)	G (12-18) (n=4)	
IL -17 (pg/ml) Ort, SD	31,13±1,32	31,85±2,37	31,40±0,79	0,26

Tablo 3: Hastaların serum IL-17 ve HBV DNA düzeylerinin karşılaştırılması.

	HBV DNA DÜZEYLERİ (IU/ml)				p
	< 2000 (n=5)	2000-20 000 (n=31)	20 000 – 10 000 000 (n=33)	> 10 000 000 (n=19)	
IL -17 (pg/ml) Ort, SD	30,82±1,09	31,53±2,05	31,14±1,30	31,14±0,82	0,64

Hastaların karaciğer fonksiyon testleri ile IL-17 düzeylerinin karşılaştırılması

Hastaların serum AST ve ALT sonuçları uyarınca 40 U/L'nin altında ve üstünde olarak ikiye gruba ayrıldı (Tablo 4). Hastaların 60'nun (%68,1) AST, 49'nun (%55,6) ise ALT düzeyleri 40 U/L'in altındaydı. Serum IL-17 düzeyleri ile hastaların AST ve ALT düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktu ($p>0,05$) (Tablo 4).

17'nin kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri üzerindeki etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

IL-17'nin karaciğer fibrozisinin patogeneğinde potansiyel rolü olduğu, özellikle siroz gibi HBV ilişkili ileri evre karaciğer hasarları üzerinde immünotopatolojik rolü ve hastalığın progresyonunun öngörülmesinde prognostik değeriyle sahip bir biyobelirteç olabileceği öne sürülmektedir (11, 14-18, 22-24). Bu çalışmada hastaların nekroinflamatuvar aktivite derecelerini ve fibrozis evrelerini içeren histolojik sonuçları ile serum IL-17 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 2). Bu veriler IL-17'nin HBV ilişkili özellikle düşük ve orta düzeylerdeki (kronik hepatit) karaciğer hasarları üzerindeki immünotopatolojik rolünün sınırlı

Tablo 4: Hastaların serum IL-17 ve serum aminotransferaz düzeylerinin karşılaştırılması.

	AST		P	ALT		P
	AST<40 (n=60)	AST≥40 (n=28)		ALT<40 (n=49)	ALT≥40 (n=39)	
IL -17 (pg/ml) Ort, SD	31,29±1,75	31,18±0,85	0,75	31,45±1,90	31,02±0,79	0,19

HBe pozitif ve HBe negatif kronik hepatit B'li hastaların IL-17 düzeylerinin karşılaştırılması

Hastaların 16'sının (%18,2) HBeAg'ni pozitif, 72'sinin (%81,8) ise HBeAg'ni negatifti. Bu çalışmada hastaların serum IL-17 düzeyleri ile HBeAg pozitif ve HBeAg negatif immün fazları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p=0,49$) (Tablo 5).

olduğuna işaret etmektedir. Hastaların histolojik verileri ile serum IL-17 düzeyleri arasında korelasyon saptanmaması çalışmaya dahil edilen hastaların yaklaşık %4,5 gibi az bir kısmında yüksek evre fibrozis ve siroz gibi ileri düzeyde karaciğer hasarı varlığına karşın büyük bir kısmının (%95,5) kronik hepatit B enfeksiyonu ile ilişkili düşük ($HAİ<8$) veya orta düzeyde karaciğer enflamasyonu ve karaciğer fibrozis evresine (fibrosiz evre ≤ 2) sahip olmaları ile ilişki olabilir. Bununla birlikte bu veriler serum IL-17 düzeylerinin HBV ilişkili düşük düzeyde karaciğer hasarlarının belirlenmesine yönelik prognostik değeriyle ilgili düşük olduğunu göstermektedir.

Tablo 5: Hastaların serum IL-17 düzeyleri ile HBeAg/Anti-HBe serostatülerinin karşılaştırılması.

	HBeAg/Anti-HBe		p
	HBeAg Pozitif (n=16)	HBeAg Negatif, Anti-HBe Pozitif (n=72)	
IL -17 (pg/ml) Ort, SD	31,03±0,74	31,31±1,65	0,496

TARTIŞMA

HBV'nin indüklediği immün yanıtlar ile HBV ilişkili karaciğer hastalıkları arasındaki ilişkinin mekanizması henüz net olarak anlaşılamamıştır. HBV direkt olarak hepatik hasara neden olmamasına karşın kendisine karşı oluşan konak immün yanıtların yönü, düzeyi ve şiddeti HBV enfeksiyonunun kontrolüne ve/veya sınırlandırılmasına ya da karaciğer hasarına neden olabilmektedir (29). IL-17 çok yönlü etkinliğe sahip bir sitokindir. IL-17'nin bazı viral enfeksiyonlarda etkin anti-viral immünitenin oluşması yönünde koruyucu rolü yanında paradoksal olarak bazı virüsler tarafından indüklenerek hastalığın ve doku hasarının şiddetini artırıcı yönde zararlı etkileri de olabileceği de bildirilmektedir (10, 30-32).

IL-17'nin kronik HBV enfeksiyonunun immünotopatogenezi üzerindeki rolü ve fonksiyonunu belirlemeye yönelik çalışmaların çoğu HBV ilişkili ileri derecede karaciğer hasarı gelişmiş hastalara yönelik olarak tasarlanmıştır. Bu çalışmada

Serum HBV DNA düzeyleri viral replikasyonu ve anti-HBV immün yanıt düzeylerini yansıtmaması nedeniyle kronik HBV enfeksiyonunun tanı ve takibinde önemli bir virolojik biyobelirteç değildir. Kronik hepatit B'li hastalarda IL-17'nin viremi üzerindeki rolü net olmamakla birlikte daha önce bu amaçla yapılan çalışmaların verileri genellikle belirtilen korelasyonunun zayıf ya da olmadığı yönündedir (33, 34).

Bu çalışmada da hastaların HBV DNA düzeyleri ile serum IL-17 düzeyleri arasında istatistiksel olarak önemli bir korelasyon tespit edilmedi (Tablo 3). Bu veriler IL-17'nin, HBV'nin replikasyon aktivitesini yansıtan viremi düzeyleri üzerinde direkt etkisinin sınırlı olabildiğini ifade etmektedir. Dolayısıyla IL-17'nin HBV'nin replikasyon aktivitesi üzerinde en azından ölçülebilir bir etkinliğinin olmadığı öngörülebilir.

Farklı çalışmalarda HBV ilişkili ileri karaciğer hasarı olan hastalarda ALT düzeylerinin artışı ile IL-17 düzeyleri arasında bir korelasyon olduğu rapor edilmiştir (16, 35-37). Bu çalışmada hastaların IL-17 ve ALT düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmaması (Tablo 4), çalışmaya dahil edilen hastaların büyük çoğunluğunun HBV ilişkili karaciğer hasar düzeylerinin ileri seviyede olmaması ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte bu çalışmadan elde edilen veriler IL-17 ve kronik hepatit B hastalığının doğal seyri yansıtan biyobelirteçler arasında güçlü bir korelasyonun olmadığına işaret etmektedir.

Kronik HBV enfeksiyonunun farklı immün fazları ile hastaların serum IL-17 düzeylerinin karşılaştırılmasına yönelik çalışmalarda, HBeAg pozitif hepatit fazındaki hastaların serum IL-17 düzeylerinin diğer fazlara göre yüksek olduğu, buna karşın IL-17 düzeyleri ile diğer immün fazlar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı, bir başka çalışmada ise hastaların immün fazları arasında sitokin düzeyleri üzerinden ayırım yapmanın çok güç olduğu, buna karşın yüksek replikasyon (HBV DNA 2000-20000 IU/ml) düzeyi ve persistan normal ALT düzeyleri ile karakterize yüksek replikatif HBeAg negatif kronik enfeksiyon olarak tanımlanan bir ara faz ile HBeAg negatif enfeksiyon fazdaki hastaların serum IL-17 düzeyleri arasında farklılık tespit edildiği bildirilmiştir (38, 39). Bu çalışmada kronik HBV enfeksiyonunun HBeAg pozitif ve negatif immün fazları ile hastaların IL-17 düzeyleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,49$) (Tablo 5). Çalışma kapsamındaki hastaların büyük çoğunluğunun (%81,8) HBe negatif olması ile HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hasta sayılarının yeterince eşit dağılmaması tam bir değerlendirme yapmayı güçleştirmekle birlikte bu çalışmadan elde edilen veriler kronik hepatit B hastalığının HBeAg pozitif ve negatif fazları ile IL-17 düzeyleri arasında direkt bir korelasyonun varlığına işaret etmemektedir. Dolayısıyla bu çalışmadan elde edilen veriler uyarınca serum IL-17 düzeylerinin hastaların HBeAg pozitif ve negatif immün fazları arasında ayırt edici değeriyle sahip prognostik bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğinin sınırlı olduğu anlaşılmaktadır. Bu karşın nihai bir değerlendirme için prospektif olarak tasarlanmış ve özellikle intrahepatik düzeyde IL-17 mRNA düzeylerinin tespitine olanak tanıyan ileri düzeyde çalışmalar yapılması gerekli ve daha aydınlatıcı olabilir.

Karaciğer dokusu düzeyinde IL-17 mRNA ekspresyon düzeylerinin ve IL-17 sentezi ile ilişkili başta Treg hücreleri

olmak üzere diğer immün hücre ve sitokinlerin belirlenmemesi, histolojik açıdan siroz ve HSK gibi HAİ skoru yüksek hasta sayısının az olması ve çalışma grubunun retrospektif tasarlanmamış olması bu çalışmayı sınırlandıran temel faktörlerdir. Dolayısıyla bu çalışmadan elde edilen veriler serum IL-17 düzeylerinin kronik hepatit B hastalığının doğal seyri, klinik ve histolojik sonuçları üzerinde etkisini tam olarak değerlendirmeyi sınırlandırmaktaydı.

HBV ilişkili kronik karaciğer hastalıklarının patogenezi henüz net olarak aydınlatılmamıştır. Kronik hepatit B hastalığının doğal seyri sürecinde, IL-17 sentezinden sorumlu T hücrelerinin aktivasyonu için gerekli stimülasyonunun ne olduğu da henüz bilinmemektedir (40). Ayrıca HBV ilişkili ileri düzeyde karaciğer hasarlarının immünpatogenezi IL-17'den ziyade Treg/Th17 hücreleri arasındaki immün dengenin Treg yönünde bozulmasının daha belirleyici bir rolü olabileceği de rapor edilmiştir (41).

Bu çalışmadan elde edilen veriler uyarınca; IL-17'nin kronik hepatit B enfeksiyonu ile ilişkili hafif ve orta düzeyde karaciğer enflamasyonu ile karaciğer fibrozis evresine sahip hastalarda, immünpatolojik rolünün ve ayrıca kronik HBV enfeksiyonunun HBeAg-pozitif kronik hepatit ve HBeAg-negatif immün fazları arasında ve yine viral yük ile ilişkili ayırt edici bir belirteç olarak prognostik değeriyle sınırlı olduğu anlaşılmaktadır. Sonuç olarak IL-17'nin HBV ilişkili karaciğer hasarlarının oluşması ve progresyonu üzerinde tek başına indükleyici rolünden ziyade özellikle ileri derece karaciğer hasarı ve düzeyine paralel olarak bozulan immün regülasyonunun bir sonucu olarak karaciğer mikroçevresi tarafından indüklenen bir sitokin olabileceği öngörülebilir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (No:2018/ 207774).

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- B.Ç., F.A.; Veri Toplama- B.Ç., B.Ç., A.A., M.B., A.Ö.; Veri Analizi/Yorumlama- B.Ç., F.A., M.G.; Yazı Taslağı- B.Ç.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- F.A.; Son Onay ve Sorumluluk- B.Ç., A.A., B.Ç., A.Ö., M.G., M.B., M.G.G., F.A.; Malzeme ve Teknik Destek- M.G.G., D.A.; Süpervizyon- F.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri kapsamında desteklenmiştir (Proje No: 30611).

Teşekkür: İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji Bilim Dalında görevli Sayın Hemşire Nilay ARABACI ve Sayın Hemşire Derya KAYA ile İstanbul Tıp Fakültesi Radyoloj ABD Girişimsel

Radyoloji Biriminde görevli Sayın Hemşire Arzu ÖRENTEL'e bu projenin gerçekleştirilmesi aşamasındaki bilimsel duyarlılıkları, katkıları ve emeklerinden dolayı şükranlarımı sunarım.

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Ethical Committee of the Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine (No:2018/ 207774).

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- B.Ç., F.A.; Data Acquisition- B.Ç., B.Ç., A.A., M.B., A.Ö.; Data Analysis/Interpretation- B.Ç., F.A., M.G.; Drafting Manuscript- B.Ç.; Critical Revision of Manuscript- F.A.; Final Approval and Accountability- B.Ç., A.A., B.Ç., A.Ö., M.G., M.B., M.G.G., F.A.; Technical or Material Support- M.G.G.; Supervision- F.A.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: This study was supported by Istanbul University Scientific Research Projects (Proje No: 30611).

Acknowledgement: We wish to thank the nurses who Nilay ARABACI, Derya KAYA and Arzu ÖRENTEL from Istanbul Faculty of Medicine to this project for their contributions and efforts.

KAYNAKLAR

1. Global hepatitis report, 2017. Geneva: World Health Organization, 2017.
2. Wu JF, Chang MH. Natural history of chronic hepatitis B virus infection from infancy to adult life-the mechanism of inflammation triggering and long-term impacts J Biomed Sci 2015;22:92. [CrossRef]
3. Chisari FV, Isgogawa M, Wieland SF Pathogenesis of hepatitis B virus infection. Pathol Biol (Paris) 2010;58:258-66. [CrossRef]
4. Bertolotti A, Ferrari C. Innate and adaptive immune responses in chronic hepatitis B virus infections: towards restoration of immune control of viral infection. Gut 2012;61(12):1754-64. [CrossRef]
5. Balmasova IP, Yushchuk ND, Mynbaev OA, Alla NR, Malova ES, Shi Z. et al. Immunopathogenesis of chronic hepatitis B. World J Gastroenterol 2014;20(39):14156-71. [CrossRef]
6. Friedman SL. Evolving challenges in hepatic fibrosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010;7(8):425-36. [CrossRef]
7. Jun J-I, Lau L-F. Resolution of organ fibrosis. J. Clin. Invest. 2018;28(1):97-107. [CrossRef]
8. Friedman SL. Liver fibrosis -- from bench to bedside. J Hepatol 2003;38(Suppl 1):38-53. [CrossRef]
9. Veldhoen M. Interleukin 17 is a chief orchestrator of immunity. Nat Immunol 2017;18(6):612-21. [CrossRef]
10. Ma WT, Yao XT, Peng Q, Chen DK. The protective and pathogenic roles of IL-17 in viral infections: friend or foe? Open Biol 2019;9(7):190109. [CrossRef]
11. Tan Z, Qian X, Jiang R, Liu Q, Wang Y, Chen C, et al. IL-17A plays a critical role in the pathogenesis of liver fibrosis through hepatic stellate cell activation. J Immunol 2013;191(4):1835-44. [CrossRef]
12. Griffin GK, Newton G, Tarrio ML, Bu D, Maganto-Garcia E, Azcutia V, et al. IL-17 and TNF- α sustain neutrophil recruitment during inflammation through synergistic effects on endothelial activation. J Immunol 2012;188(12):6287-99. [CrossRef]
13. Fabre T, Kared H, Friedman SL, Shoukry NH. IL-17A enhances the expression of profibrotic genes through upregulation of the TGF- β receptor on hepatic stellate cells in a JNK-dependent manner. J Immunol 2014;193(8):3925-33. [CrossRef]
14. Meng F, Wang K, Aoyama T, Grivennikov SI, Paik Y, Scholten D, et al. Interleukin-17 signaling in inflammatory, Kupffer cells, and hepatic stellate cells exacerbates liver fibrosis in mice. Gastroenterology 2012;143(3):765-76. [CrossRef]
15. Du WJ, Zhen JH, Zeng ZQ, Zheng ZM, Xu Y, Qin LY, et al. Expression of interleukin-17 associated with disease progression and liver fibrosis with hepatitis B virus infection: IL-17 in HBV infection. Diagn Pathol 2013;8:40. [CrossRef]
15. Vittal R, Fan L, Greenspan DS, Mickler EA, Gopalakrishnan B, Gu H, et al. IL-17 induces type V collagen overexpression and EMT via TGF- β -dependent pathways in obliterative bronchiolitis. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2013;304(6):401-14. [CrossRef]
16. Zhang JY, Zhang Z, Lin F, Zou ZS, Xu RN, Jin L, et al. Interleukin-17- producing CD4(+) T cells increase with severity of liver damage in patients with chronic hepatitis B. Hepatology 2010;51(1):81-91. [CrossRef]
17. Sun HQ, Zhang JY, Zhang H, Zou ZS, Wang FS, Jia JH. Increased Th17 cells contribute to disease progression in patients with HBV-associated liver cirrhosis. J Viral Hepat 2012;19(6):396-403. [CrossRef]
18. Yang B, Wang Y, Zhao C, Yan W, Che H, Shen C, Zhao M. Increased Th17 cells and interleukin-17 contribute to immune activation and disease aggravation in patients with chronic hepatitis B virus infection. Immunol Lett 2013;149(1-2):41-9. [CrossRef]
19. Feng H, Yin J, Han Y-P, Zhou X-Y, Chen S, Yang L, et al. Sustained changes of Treg and Th17 cells during interferon- α therapy in patients with chronic hepatitis B. Viral Immunol 2015;28(8):412-17. [CrossRef]
20. Hao C, Wang J, Kang W, Xie Y, Zhou Y, Ma L, et al. Kinetics of Th17 cytokines during telbivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. Viral Immunol 2013;26(5):336-42. [CrossRef]
21. Wang L-Y, Meng Q-H, Zou Z-Q, Fan Y-C, Han J, Qi Z-X, et al. Increased frequency of circulating Th17 cells in acute-on-chronic hepatitis B liver failure. Dig Dis Sci 2012;57(3):667-74. [CrossRef]
22. Wang L, Chen S, Xu K. IL-17 expression is correlated with hepatitis B related liver diseases and fibrosis. Int J Mol Med 2011;27(3):385-92. [CrossRef]
23. Chang Q, Wang Y-K, Zhao Q, Wang C-Z, Hu Y-Z, Wu B-Y. Th17 cells are increased with severity of liver inflammation in patients with chronic hepatitis C. J Gastroenterol Hepatol 2012;27(2):273-8. [CrossRef]
24. Zhang GL, Zhang T, Zhao QY, Xie C, Lin CS, Gao ZL. Increased IL-17-producing CD8(+) T cell frequency predicts short-term mortality in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. Ther Clin Risk Manage 2018;14:2127-36. [CrossRef]

25. Yang C, Cui F, Chen LM, Gong XY, Qin B. Correlation between Th17 and nTreg cell frequencies and the stages of progression in chronic hepatitis B. *Mol Med Rep* 2016;13(1): 853-59. [\[CrossRef\]](#)
26. Cho HJ, Kim SS, Nam JS, Oh MJ, Kang DJ, Kim JK. et.al. Higher serum interleukin-17A levels as a potential biomarker for predicting early disease progression in patients with hepatitis B virus-associated advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Cytokine* 2017;95:118-25. [\[CrossRef\]](#)
27. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the Management of Hepatitis B Virus Infection. *J Hepatol* 2017;67(2):370-98.
28. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22(6):696-99. [\[CrossRef\]](#)
29. Li T-Y, Yang Y, Zhou G, Tu Z-K. Immune suppression in chronic hepatitis B infection associated liver disease: A review. *World J Gastroenterol* 2019;25(27):3527-37. [\[CrossRef\]](#)
30. Mohammad Kazemi Arababadi MK, Mohammad Zare Bidaki MZ, Kennedy D. IL-17A in hepatitis B infection: friend or foe? *Arch Virol* 2014;159(8):1883-8. [\[CrossRef\]](#)
31. Paquissi FC. Immunity and Fibrogenesis: The Role of Th17/IL-17 Axis in HBV and HCV-induced Chronic Hepatitis and Progression to Cirrhosis. *Front Immunol* 2017;28:1195. [\[CrossRef\]](#)
32. Yu X, Guo R, Ming D, Su M, Lin C, Deng Y, et al. Ratios of regulatory T cells/T-helper 17 cells and transforming growth factor- β 1/interleukin-17 to be associated with the development of hepatitis B virus-associated liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29(5):1065-72. [\[CrossRef\]](#)
33. Metanat M, Alijani E, Ansari-Moghaddam A, Bahrehmand F, Khalili M, Arbabi, Soheila N. et.al. The Relationship Between Serum IL-17 Level and Viral Load in Chronic Hepatitis B. *Arch Clin Infect Dis* 2019;14(3):e68172. [\[CrossRef\]](#)
34. Wiegand S.B, Beggel B, Wranke A, Aliabadi E, Jaroszewicz J, Xu C-J. Soluble immune markers in the different phases of chronic hepatitis B virus infection. *Sci Rep* 2019;9(1):14118. [\[CrossRef\]](#)
35. Shi M, Wei J, Dong J, Meng W, Ma J, Wang T, et al. Function of interleukin-17 and -35 in the blood of patients with hepatitis B-related liver cirrhosis. *Mol Med Rep* 2015;11(1):121-6. [\[CrossRef\]](#)
36. El-Gazzar AA, El-Basuoni MA, Soliman MA, Zaghla HE, Allam MM. Interleukin-17-producing CD4+T cells in patients with chronic hepatitis B. *Menoufia Medical Journal* 2014;27(4):775-9. [\[CrossRef\]](#)
37. Wu W, Li J, Chen F, Zhu H, Peng G, Chen Z. Circulating Th17 cells frequency is associated with the disease progression in HBV infected patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(4):750-7. [\[CrossRef\]](#)
38. Yang Y, Dai J, Yan M, Yue M, Wang X. h, Min X, Wang Y. y, Zhang W. Expression of interleukin-17 is associated with different immune phases in patients with chronic hepatitis B. *European Journal of Inflammation* 2018;16:1-7. [\[CrossRef\]](#)
39. Wiegand SB, Beggel B, Wranke A, Aliabadi E, Jaroszewicz J, Xu C-J. Soluble immune markers in the different phases of chronic hepatitis B virus infection. *Sci Rep* 2019;9(1):14118. [\[CrossRef\]](#)
40. Gehring A, Koh S, Chia A, et al. Licensing virus-specific T cells to secrete the neutrophil attracting chemokine CXCL-8 during hepatitis B virus infection. *PloS One* 2011;6:e23330. [\[CrossRef\]](#)
41. Lan Y-T, Wang Z-L, Tian P, Gong X-N, Fan Y-C, Wang K. Treg/Th17 imbalance and its clinical significance in patients with hepatitis B associated liver cirrhosis *Diagn Pathol* 2019;14:114. [\[CrossRef\]](#)