

Tıkanma Sarılıklı Vak'alarda Serum Solubl İnterlökin-2 Reseptör Seviyeleri

THE SERUM LEVELS OF SOLUBLE INTERLEUKIN-2 RECEPTOR LEVELS IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Hakan YÜCEYAR*, Ali KOKULUDAĞ**, Galip ERSÖZ*, Serhat BOR*, Ömer ÖZÜTEMİZ*, Ahmet KESKİNOĞLU**, Henafi ÇAVUŞOĞLU*

Ege üniversitesi Tıp Fakültesi *Gastroenteroloji BD, **İmmünooloji ABD, ***Organ Nakli, İZMİR

ÖZET

Tıkanma sarılığında enfeksiyona eğilim olduğu bilinmektedir. Bunun nedeni olarak retiküloendotelial sistemin fagositoz fonksiyonunda depresyon ve invitro olarak gösterilen hücrel immünitede baskılanma sorumlu tutulmaktadır. Serum solubl interlökin-2 reseptörü (SİL-2R) immun sistemin, özellikle T lenfositlerin aktivasyonunun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle tıkanma sarılıklı vakalarda SİL-2R seviyelerinin ölçülerek hücrel immün sistemin değerlendirilmesi amacı ile 18 hasta çalışmaya alınmıştır. Onbiri koledokolitiyazise, yediside maligniteye bağlı tıkanma sarılıklılarıya 10 sağlıklı kişi ve 10 (viral etiyojolojiye bağlı) karaciğer sirozu (KRCS) hastası da kontrol grubunu oluşturmuştur.

SİL-2R düzeyleri Boehringer firmasının kiti kullanılarak ELISA yöntemi ile ölçülmüş, flow-cytometry ile lenfosit alt grupları belirlenmiş, immunglobulinlerin (IgG, IgA, IgM) ve otoantikörlerin (antinükleer antikor, romatoid faktör, anti-mikrozomal ve anti-tiroglobulin antikor) ölçümleri yapılmıştır. SİL-2R düzeyleri kontrol grubunda 47,1 ile 121,2 (ort 77,3 SD 20,1) pmol/l arasında, KRCS'lularda 82,8 ile 199,2 (ort. 150,96) pmol/L arasında saptanmıştır. Tıkanma sarılıklılarda ise 32,6 ile 172,5 (ort. 121,73) pmol/L arasında bulunmuştur. SİL-2R düzeyleri KRCS'lu ve tıkanma sarılıklı hastalarda normal bireylere oranla anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p < 0,01$ vep $< 0,05$). Tıkanma sarılıklılarıdankoledokolitiyazise bağlı olanlar ile maligniteye bağlı olanlar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,01$). Diğer taraftan KRCS'lu hastalarda tıkanma sarılıklı hastalara nazaran daha yüksek SİL-2R düzeyleri ölçülmüştür ($p < 0,05$).

Sonuç olarak tıkanma sarılıklı hastalarda, KRCS'lu hastalardaki kadar olmamakla beraber, immun sistemin in vivo olarak aktif olduğunu söyleyebiliriz.

Ahantar Kelimeler: Karaciğer sirozu, Tıkanma sarılığı, Serum SİL-2R.

T Klin Gastroenterohepatoloji 1995; 6: 203-207

Geliş Tarihi: 24.2.1995

Yazışma Adresi: Dr.Hakan YÜCEYAR
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji BD,
35100 Bornova, İZMİR

T Klin J Gastroenterohepatol 1995, 6

SUMMARY

Increased susceptability to infection in patients with obstructive jaundice is well recognized. Depression of reticuloendotelial system phagocytic function and suppresion of cellular immunity suggested by in vivo studies have been postulated as the cause of this increased susceptability. It has been shown that increased serum soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) levels are the marker of immun system activation, especially T cell activation. The purpose of this study was to evaluate cellular immun system activation by measuring serum sIL-2R levels in patients with obstructive jaundice (11 with choledocholithiasis, 7 with malignant obstructive jaundice), 10 patients with liver cirrhosis and 10 healthy subjects were included in this study.

Serum sIL-2R levels were measured by using ELISA (Boehringer Mannheim). Lymphocyte subgroups were determined by flow-cytometry serum immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) and autoantibodies such as antinuclear antibody, rheumatoid factor, anti-thyroglobulin and anti-microsomal antibody were measured. The levels of serum sIL-2R were found 47,1-121,2 (ort 77,3 SD 20,1) pmol/l in healthy subjects, 82,8 - 199,2 (mean 150,9±36,6) pmol/L in patients with liver cirrhosis and 32,6 - 172,5 (mean 121,7±50,9) pmol/L in patients with obstructive jaundice. Serum sIL-2R levels were significantly higher in patients with liver cirrhosis or obstructive jaundice than in healthy subjects ($p < 0,01$ and $p < 0,05$ respectively). There is significant difference between patients with choledocholithiasis and with malignant obstructive jaundice ($p < 0,01$). Serum sIL-2R levels were measured higher in patients with liver cirrhosis than those in patients with obstructive jaundice ($p < 0,059$).

In conclusion, in patients with obstructive jaundice, albeit not as much as those with liver cirrhosis, in vivo activation of immun system may be considered.

Key Words: Liver cirrhosis, Obstructive jaundice, Serum sIL-2R

T Klin J Gastroenterohepatol 1995; 6 203-207

Tıkanma sarılıklı hastalarda safra yollarına yönelik girişimlerden sonra mortaliteye sebep olan enfeksiyonlar sık olmaktadır (1). Bunun sebebi tam olarak bilinmemektedir. Çalışmalar retiküloendotelial sistemin

fagositik fonksiyonunda azalmayı göstermiştir. Buna karşın bu hastaların immünolojik durumları hakkındaki bilgiler ise yetersiz veya tartışmalıdır(2).

T lenfositlerin yüzeyinde antijen veya mitojen ile uyarıldıktan sonra IL-2 reseptörü (IL-2R) oluşur. Bu, hücre yüzeyinden ayrılarak solubl formu meydana gelir (SİL-2R). Hücre yüzeyindeki IL-2R veya serumdaki SİL-2R, T lenfositlerin ve genel olarak immün sistemin aktivasyonunun bir göstergesi olarak kabul edilir (3). İmmün sistemin aktivasyonunun önemli olduğu birçok inflamatuvar, infeksiyöz ve neoplastik hastalıkta aktif hastalığı gösterdiği saptanmıştır.

Bu çalışmada, obstrüktif ikterli hastalarda lenfosit alt gruplarının sayımı, serum immunoglobulinlerin ve sİL-2R'nün düzeylerinin ölçümü ile hastaların immünolojik durumlarının ortaya konulması amaçlanmıştır.

MATERYEL VE METOD

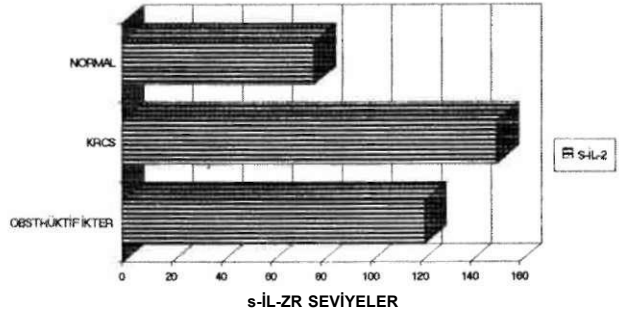
Bu çalışmaya 11'i koledokolitiazise, 7'si maligniteye (pankreas, papilla vateri tümörü, safra kesesi tümörü) bağlı toplam 18 tıkanma sarılıklı fTS hasta dahil edilmiştir. Kontrol olarak 10 sağlıklı kişi ve 10 viral **Biyolojiye** bağlı karaciğer sirozu (KRCS) hastası alınmıştır. Hastaların tanısında klinik bulgular eşliğinde biyokimyasal tetkikler, ultrasonografi, perkütan transhepatik kolanjiografi (PTK) veya endoskopik retrograd kolanjiopankreatiografi (ERCP) yöntemlerine gerektiğinde de histopatolojik veya sitolojik tetkiklere başvurulmuştur. Tetkikler sonucunda tam obstrüksiyon saptanan koledokolitiazisli ve maligniteli vak'aların ölçümleri değerlendirilmeye alınmıştır.

Tıkanma sarılıklı hastaların 10'u (%55.6) erkek, 8'i (%44.4) kadındır. Yaşları 35 ile 82 arasında (ort.65,4) değişmektedir. KRCS grubundakilerin 7'si (%70) erkek, 3'ü(%30) kadın olup yaşları 39 ile 61 (ort. 51.2) arasındadır.

Hastaların SGOT, SGPT, alkalin fosfataz, bilirubinler, protrombin zamanı, sedimantasyon, lökosit, hemaglobin, hematokrit gibi rutin tetkikleri kaydedilmiştir.

İmmünoloji laboratuvarında serum immunoglobulinler (IgG, IgA, IgM), otoantikolar (antinükleer antikor (ANA), romatoid faktör (RF), anti-tiroglobulin ve anti mikrozomal antikor) araştırılmıştır. ANA, Hep-2 plate'leri kullanılarak indirekt immunofluoresan yöntemle, Anti-T ve anti-M hemaglutinasyon yöntemi ile, RF ve Ig'ler nefelometre cihazı ile bakılmıştır. Doku tipi laboratuvarında flow-cytometry cihazı ile total T lenfosit, CD4+ T lenfosit, CD8+T lenfosit, B lenfosit, **natural** killer (NK) hücre sayımları ve lenfositler üzerinde aktivasyon göstergeleri olan yüzey IL-2R ile DR antijeni bakılmıştır. Serum SİL-2R seviyeleri Boehringer firmasının kiti kullanılarak sandwich EIA yöntemi ile bakılmıştır.

İstatik analizi minitab pocket programda student's t testi ve korelasyon analizi ile yapılmıştır.



Şekil 1. Tıkanma sarılıklı, karaciğer sirozlu hastalar ile normallerdeki SİL-2R seviyeleri

SONUÇLAR

Tıkanma sarılıklı hastalarda serum SİL-2R seviyeleri 32 ile 172.5 (ort.121.7) pmol/L arasında bulunmuştur. Sağlıklı kontrollerde 47.1 ile 121.2 (ort 77.3, SD 20.1) arasında ve KRCS'lularda 82.8 ile 199.2 (ort.150.9) pmol/L arasında bulunmuştur. Serum SİL-2R seviyeleri, KRCS ve TS grubunda sağlıklı kontrollerden daha yüksektir (p<0.01 ve 0.05) (Şekil 1). KRCS grubu ile TS grubu arasında da anlamlı fark vardır (p<0.05). Koledokolitiazise ve maligniteye bağlı olgular arasında serum SİL-2R seviyeleri ortalamaları (sırasıyla 171.5 ve 103.8 pmol/l) anlamlı olarak farklıdır p<0.01). Hastaların serum SİL-2R seviyeleri arasında korelasyon saptanmıştır.

TS'li hastaların 11'inde (%61.1) IgG, 5'inde (%27.8) IgA yüksek bulunmuştur. KRCS'luların 9'da (%90) IgG, 6'sında IgA yüksek bulunmuştur. IgM değerleri normaldir. ANA, RF antikoları olumsuzdur. Bir hastada anti-T ve anti-M 1/640 ve 1/1600 titrelerinde olumludur. Bu hastaların tiroid fonksiyonları normaldir. KRCS'lu hastaların hepsinde otoantikolar olumsuzdur.

TS'li hastaların 6'sında (%33.3) B lenfosit miktarı, 2'sinde (%11.1) total T lenfosit miktarı azalmış, 4'ünde (%22.2) ise total T lenfosit miktarı artmış olarak saptanmıştır. CD4+ ve CD8+ T lenfositlerin sayımı ve CD4/CD8 oranı normal sınırlardadır. NK hücre sayısı 10 hastada (%55.6) azalmıştır. Periferik kan lenfositlerinde %2 ile %38 oranında değişen DR pozitifliği; %2 ile %22 arasında değişen IL-2R pozitifliği saptanmıştır.

KRCS'lu hastalarda total T lenfosit miktarı bir hastada artmış ve bir vakada azalmıştır. B lenfosit miktarı 3 hastada azalmıştır. CD4+ ve CD8+ lenfositlerin miktarları ve CD4/CD8 oranları normaldir. Lenfositlerin yüzeyinde %2 ile %14 arasında değişen DR pozitifliği ve %8 ile %22 arasında değişen IL-2R pozitifliği saptanmıştır.

TARTIŞMA

Tıkanma sarılıklı hastalarda özellikle cerrahi girişimler sonrasında enfeksiyonlara karşı eğilimde belir-

Tablo 1. Tıkanma sarılıklı hastalardaki Ig ve çeşitli otoantikör ölçümleri

Vak'a No Normal (%mg)	IGG 800-1800	IGA 100-490	IGM 50-320	ANA menfi	RF menfi	ANTI-M menfi	ANTI-T menfi
1	1800	231	143	Negatif	18.5	Negatif	Negatif
2	1609	176	165	Negatif	18.5	Negatif	Negatif
3	1249	356	140	Negatif	12	Negatif	Negatif
4	1980	345	149	Negatif	18.5	1/640	1/1600
5	2340	234	123	Negatif	18.5	Negatif	Negatif
6	3390	356	78	Negatif	18.5	Negatif	Negatif
7	1479	469	152	Negatif	18.5	Negatif	Negatif
8	1323	262	90	Negatif	16.5	Negatif	Negatif
9	1234	355	99	Negatif	18.5	Negatif	Negatif
10	2380	678	78	Negatif	18.5	Negatif	Negatif
11	2660	455	135	Negatif	18.5	Negatif	Negatif
12	2570	231	156	Negatif	18.5	Negatif	Negatif
13	2560	556	89	Negatif	18.5	Negatif	Negatif
14	2300	167	85	Negatif	18.5	Negatif	Negatif
15	1653	902	108	Negatif	18.5	Negatif	Negatif
16	4036	599	361	Negatif	18.5	Negatif	Negatif
17	3450	188	288	Negatif	18.5	Negatif	Negatif
18	3403	741	157	Negatif	18.5	Negatif	Negatif

Tablo 2. Karaciğer sirozlu hastalarda Ig'ler ve otoantikör ölçümleri

Vak'a No Normal (%mg)	IGG 800-1800	IGA 100-490	IGM 50-320	ANA menfi	RF menfi	ANTI-M menfi	ANTI-T menfi
1	3399	367	127	NEGATİF	18,5	NEGATİF	NEGATİF
2	2480	459	302	"	18,5		
3	2213	630	130	"	16,5		
4	3569	699	236	"	18,5		
5	1264	708	305	"	18,5	"	
6	3060	579	342	"	18,5	"	
7	2315	368	286	"	18,5		
8	3495	406	255	"	18,5		
9	2346	547	238	"	16,5		
10	4060	660	224	"	18,5		"

gin artış vardır. Sepsis insidansı %25-72, mortalite hızı %20-30'dur (4). Bu durumun nedeni tam olarak bilinmemektedir. İmmün sistemin birçok komponentinde depresyon olmaktadır. Bu depresyon bilier tıkanmanın ortadan kalkması ile hızla düzelir (5).

Çalışmalar retikuloendotelial sistem (RES) üzerinde yoğunlaşmıştır. RES bakterilerin, endotoksinlerin, immün komplekslerin, hücre artıklarının dolaşımdan uzaklaştırılmasını sağlar (6). Tıkanma sarılıklı hastalarda, RES'in fagositik fonksiyonunda azalma saptanmıştır(6,7). Bakterilerin fagositler içinde öldürülmesinde bir bozukluk da vardır(4). Karaciğerin retikuloendotelial fonksiyonunun azalması, Kupffer hücrelerinin sayısının veya aktivitesinin azalmasına bağlıdır(6). Kupffer hücre disfonksiyonuna bağlı olarak karaciğerde fagositik aktivite azalması, operasyon sonrası komplikasyonlara yol açan bakterilerin ve endotoksinlerin portal dolaşımdan sistemik dolaşıma geçmesiyle sonuçlar(1).

Bu hastaların immünolojik durumu ile ilgili bilgiler ise azdır ve tartışmalı olup hücrel immün sistem fonksiyonunda azalma olduğuna dair bulgular vardır (2). Allograft ömrünün artması, fitohemaglutinine T lenfositlerin proliferatif cevabının azalması bu bulgulardan- dır(2,8). Wang, immün fonksiyonda azalma ile birlikte CD4/CD8 lenfosit oranında azalma saptamıştır (9). Haga ve ark.ları, bu hastaların periferik kan lenfositlerinde in vitro olarak IL-1 ve IL-2 yapımının azalmış olduğunu bulmuşlardır (10). Hücrel immünitedeki supresyonda gastrointestinal traktüsten endotoksinlerin emiliminin artmasının rolü olduğu belirtilmiştir (11,12).

Buna karşın, Pace ve ark.ları obstrüktif ikterli hastalarda intrensek T hücre cevaplılığında azalma saptamamışlardır (913). Wagner ve ark.ları, serum sIL-2R seviyelerini yüksek bulmuşlardır. sIL-2R seviyeleri ile kolestatın bir göstergesi olan aikalen fosfataz seviyeleri arasında korelasyon saptamışlardır (14).

Tablo 3. Tıkanma sarılıklı hastalarda flow-cytometry sonuçları.

Vak'a No	T	B	T4	T8	T4/T8	NK	DR+T celi	İL-2R
Normal	%60-85	%7-23	%29-59	%19-48	0.6-2.8	%6-29		
1	66	12	46	35	1,1	6	12	17
2	68	8	28	31	0,8	8	16	4
3	95	11	38	28	2,4	NEGATİF	6	14
4	60	4	34	52	0,7	NEGATİF	17	18
5	79	5	37	48	0,8	NEGATİF	38	17
6	89	3	45	31	1,5	NEGATİF	3	2
7	48	12	54	29	0,9	9	10	14
8	78	3	32	18	2,3	NEGATİF	5	21
9	88	5	44	35	0,9	7	10	17
10	79	7	40	40	1,6	4	12	22
11	71	13	41	40	1	13	4	20
12	64	8	39	35	1,1	25	18	22
13	62	11	42	18	2,3	6	2	12
14	91	3	57	34	1,7	9	20	19
15	69	14	51	28	1,8	NEGATİF	11	21
16	42	10	24	37	0,6	NEGATİF	13	11
17	32	9	43	35	2,1	5	18	20
18	69	10	50	23	2,2	NEGATİF	11	10

Tablo 4. Karaciğer sirozlu hastalarda flow-cytometry sonuçları

Olgu No	T	B	T4	T8	T4/T8	NK	Dr+T celi	İL-2R
Normal	%60-85	%7-23	%29-59	%19-48	0.6-2.8	%6-29		
1	90	17	40	23	1	NEGATİF	2	8
2	65	8	28	36	1,8	NEGATİF	11	16
3	74	5	41	32	2,3	17	10	20
4	62	20	48	21	1	18	6	14
5	54	18	56	19	1,6	NEGATİF	9	8
6	83	4	54	34	1,6	12	13	20
7	65	23	33	34	1	NEGATİF	5	12
8	62	4	41	40	1	23	7	15
9	64	22	38	39	1	11	14	22
10	65	13	52	21	2,5	19	5	16

Bu çalışmada, 6'sında B lenfositlerin sayısında azalma saptanmasına karşın serum Ig düzeylerinin artmış olması humoral sistemdeki aktiviteyi göstermektedir. Hücrel immünitenin elemanı olan T lenfositlerin, CD4+ ve CD8+ alt grupların miktarlarında ve CD4/CD8 oranlarında önemli bir sapma saptanmamıştır. Buna karşın SİL-2R seviyelerinin KRCS'lu hastalara göre daha düşük seviyelerde olmasına karşın, sağlıklı kontrollerden daha yüksek olarak saptanmıştır. SİL-2R lenfositlerin aktivasyonundan sonra ortama salınmaktadır. Lenfositlerin ve genel anlamda immün sistemin aktivasyonunun bir göstergesi olarak, immün sistemin patogeneze rol oynadığı birçok inflamatuvar, enfeksiyöz ve neoplastik hastalıkta artmış olarak saptanmıştır (3). Flow-cytometry ile periferik kan lenfositlerin yüzeyinde, aktivasyon göstergeleri olarak kabul edilen DR antijeninin %2 ile %38 arasında değişen oranlarda; İL-2R'nün

%2 ile %22 arasında değişen oranlarda bulunması da serum SİL-2R düzeylerindeki artış ile uyumludur. Bu bulguların hepsi, in vivo olarak hücrel ve humoral immün sistemin aktif durumda olduğunu göstermektedir. Buna karşın NK hücre sayısında dikkat çekici bir azalma bulunmuştur.

Bu sonuçlar, tıkanma sarılıklı hastalarda görülen enfeksiyonlara eğilimden esas olarak doğal immünitedeki bozukluğun sorumlu olduğunu iddia eden görüşleri desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Dunn CW, Horton JW, Megison SM, Vuitch MF: Contribution of portal systemic shunt to Kupffer cell dysfunction in obstructive jaundice. J Surg Research 1991; 50:234-9.

2. Thompson RLE, Hoper M, Diamond T, Rowlands BJ. Development and reversibility of T lymphocyte dysfunction in experimental obstructive jaundice. *Br J Surg* 1990; 77:1229-3.
3. Smith K. The interleukin-2 receptor. *Advances in Immunol* 1988;422:165-79.
4. Ball SK, Grogan JB, Collier BJ, Scott-Conner CEH. Bacterial phagocytosis in obstructive jaundice. *Am Surg* 1991; 57:67-72.
5. Megison SM, Dunn CW, Horton JW, Chao H. Effect of relief of biliary obstruction on mononuclear phagocyte system function and cell mediated immunity. *Br J Surg* 1991; 78:568-71.
6. Holman JM, Rikker LF. Biliary obstruction and host defense failure. *J Surg Research* 1982; 32:208-13.
7. Pain JA. Reticulo-endothelial function in obstructive jaundice. *Br J Surg* 1987; 74(12):1091-4.
8. Li H, Xiong ST, Zhang SX et al. interleukin 2 production and its relationship with T lymphocyte subsets in patients with obstructive jaundice. *J Tongji Med Uni* 1992; 12(3):164-8.
9. Wang QH. Effects of obstructive jaundice on immunocompetence in jaundiced patients. *Chung Hua Wai Ko Tsa Chih* 1993;31:148-52.
10. Haga Y, Sakamoto K, Egami H, et al. Changes in production of interleukin-1 and enterleukin-2 associated with obstructive jaundice and biliary drainage in patients with gastrointestinal cancer 1989;106(5):842-8.
11. Greve JW, Gouma DJ, Soeters PB, Buurman WA. Suppression of cellular immunity in obstructive jaundice is caused by endotoxins: A study with germfree rats. *Gastroenterology* 1990; 98:478-85.
12. Greve JW, Gouma DJ, Buurman WA. Complications in obstructive jaundice. Role of endotoxins. *Scand J Gastroenterol* 1992;194:8-12.
13. Pace RF, Gonzaga R, Kaminski E, Hodgson HJ, Benjamin IS. Human lymphocyte responsiveness is not enhanced by relief of biliary obstruction. An in vitro study. *Can J Surg* 1991;34:123-7.
14. Wagner F, Assemi C, Lersch C, Hart R, Classen M. Soluble interleukin-2 receptor and soluble CD8 in liver cirrhosis and obstructive jaundice. *Clin Exp Immunol* 1990; 82:344-9.