

## HEPATİT C VİRUS İNFEKSİYONU BULUNAN HASTALARIN PLAZMASINDA BAZI SİTOKİNLERİN AKTİVİTELERİ

### CYTOKINE ACTIVITY IN THE PLASMA OF PATIENTS WITH HEPATITIS C INFECTION

Aysun BAY KARABULUT<sup>1</sup>

Emine SÖNMEZ<sup>2</sup>

Çetin ÖZTÜRK<sup>3</sup>

Yaşar BAYINDIR<sup>4</sup>

Saim YOĞLU<sup>5</sup>

Engin GÖZÜKARA<sup>4</sup>

<sup>1</sup> İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, Malatya

<sup>2</sup> Kadir Has Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

<sup>3</sup> İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Malatya

<sup>4</sup> İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya

<sup>5</sup> İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Malatya

**Anahtar Sözcükler:** Hepatit C virüsü (HCV), sitokinler, interferon

**Key Words:** Hepatitis C virus (HCV), cytokines, interferon

## ÖZET

Sitokinlerden interlökin (IL) -1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, Tümör Nekrozis Faktör alfa (TNF- $\alpha$ )'nın hem sağlıklı hem de hasta bireylerde karaciğer fonksiyonları üzerine etkisi vardır. Amacı, Hepatit C Virus (HCV) enfeksiyonunda bazı sitokinlerin aktivitelerini saptamak olan bu çalışmada, HCV'li olgularda IL-1 $\beta$ , IL-2R, IL-6, IL-8, ve TNF- $\alpha$  düzeyi kemiluminesans yöntemiyle ölçüldü. Bu amaçla Turgut Özal Tıp Merkezi'ne gelen 10 sağlıklı, gönüllü birey kontrol olarak (Grup I), akut hepatit C'li 10 hasta (Grup II), tedavi görmemiş kronik hepatit C'li 10 hasta (Grup III) ve 6 aylık interferon tedavisini (3x3 milyon Ü/hafta) tamamlamış kronik hepatit C'li 10 hasta (Grup IV) olmak üzere toplam 40 kişi çalışmaya alındı. Grup I, III, IV'de IL-1 $\beta$  <5 pg/ml, yani saptanamayacak düzeyde idi. Grup II'de  $9.82 \pm 0.11$  pg/ml olup istatistiksel olarak bütün gruplarla arasında anlamlı fark var idi. Interlökin-2 R Grup I, II, IV'de  $515.9 \pm 23.35$  -  $563.05 \pm 5.22$  U/ml arasında; Grup III'te ise  $775.85 \pm 7.98$  U/ml olarak bulundu. Grup I, II, III'de IL-6 < 5 pg/ml, Grup IV'te  $6.84 \pm 0.22$  pg/ml idi. Interlökin-8, Grup I ve II'de <5 pg/ml iken Grup III'te  $9.39 \pm 0.6$  pg/ml; Grup IV'te ise  $5.05$  pg/ml idi. TNF- $\alpha$  Grup I'de  $5.75 \pm 0.36$  pg/ml; Grup II, III, IV'de  $10.49 \pm 0.5$  -  $16.76 \pm 0.12$  pg/ml arasında idi. Sonuç olarak; IL-1 $\beta$  akut HCV'lielerde, IL-2R ve IL-8 tedavi görmemiş kronik HCV'lielerde, IL-6 interferon tedavisi almış kronik HCV'lielerde, TNF- $\alpha$  ise kontrol grubu dışındaki tüm hasta gruplarında yüksek bulundu. Gelecek çalışmalarda sitokinlerin kronik hepatit C enfeksiyonları ve tedavisi üzerine etkisi araştırılabilir.

## SUMMARY

Some cytokines [interleukin (IL) -1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, Tumor Necrosis Factor alfa (TNF -  $\alpha$ )] are effective on liver function of healthy and sick individuals. The purpose of this study was to determine cytokine activity in patients with Hepatitis C Virus (HCV) infection. The levels of IL -1 $\beta$ , IL 2R, IL 6, IL 8 and TNF- $\alpha$  in patients with hepatitis C were determined with chemiluminescence method. Ten healthy volunteers were selected as controls (Group I), 10 patients with acute hepatitis C (Group II), 10 patients with chronic hepatitis C (Group III), and 10 patients with chronic hepatitis C who received six months of INF therapy (9 million U/week) (Group IV). In Groups I, III, and IV; IL-1 $\beta$  was on undetectable level. In Group II, IL-1 $\beta$  was  $9.82 \pm 0.11$  pg/ml, and there was significant difference between group II and the others. IL-2R levels in Groups I, II, and IV were between  $515.9 \pm 23.35$  and  $563.05 \pm 5.22$  U/ml. In

Group III, IL-2R was  $775.85 \pm 7.98$  U/ml. In Groups I, II, III; IL-6 < 5 pg/ml; in Group IV IL-6 was  $6.84 \pm 0.22$  pg/ml IL-6 was 5.05 pg/ml in Group IV. TNF- $\alpha$  was  $5.75 \pm 0.36$  pg/ml in Group I, and in groups II, III, IV it was between  $10.49 \pm 0.5$  and  $16.76 \pm 0.12$  pg/ml. As a result, IL-1 $\beta$  was found higher in acute HCV infection, IL-2R and IL-8 were higher in patients with untreated chronic HCV infection. IL-6 was higher in chronic HCV patients treated with interferon. TNF- $\alpha$  was found higher in all groups except in the control group. Futures studies can enlighten the effect of cytokines on chronic hepatitis C infection and its therapy.

## GİRİŞ

Akut ve kronik viral hepatitlerde hücrel ve sıvısal yanıt önemli bir rol oynamaktadır. Karaciğer, sitokinlerin sentezlendiği organlardan biridir. Viral hepatitlerde hem tedavi hem de tanı açısından sitokinlerin saptanması önemlidir (1). Viral infeksiyonlardan korunmada direkt olarak viral replikasyonu engelleyerek ve indirekt olarak vücutta hücrel immun yanıtını artırarak etkilerini gösterirler. Ayrıca sitokinlerin virusa karşı oluşturduğu yanıt karaciğer hasarına da yol açabilir (2).

Viral infeksiyondan hemen sonra antijen nonspesifik efektörler olan interferonlar salınmaya başlayarak virusa karşı koruyucu bir mekanizma geliştirirler. Tip I interferonlar (IFN'lar) antiproliferatif ve antiviral etki yaparken Tip II interferonlar immunomodulator sitokinler olarak etki yaparlar (2, 3).

Hepatit B ve C infeksiyonlarında sitokinlerin aktivitesinin değiştiği gözlenmiştir (4). Viral hepatitlerde oluşan karaciğer hücre hasarı, çoğunlukla virus ile infekte hücrelerin neden olduğu immun yanıt ile ilişkilidir. Hepatit viruslarının, hepatositleri ve diğer bir çok hücreyi infekte etmelerinden sonra viral proteinlere yönelik özgün immun yanıtlar gelişmektedir. B lenfositler tarafından birçok viral antijene karşı geliştirilen antikor yanıtı, viral infeksiyonun önlenmesi ve virusların opsonizasyonunda rol oynamaktadır (5). Ancak, virusun yayılımının önlenmesi esas olarak CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> T lenfositler tarafından sağlanmaktadır. Kupffer hücreleri ve B lenfositler, major histokompatibilite kompleks (MHC) Sınıf II molekülleri ile birlikte viral peptitleri CD4<sup>+</sup>T lenfositlerine sunmaktadır. Bu hücrelerden salınan sitokinler ise, B lenfositleri ve CD8<sup>+</sup>T hücrelerinin aktivitesini düzenlemektedir (6). CD4<sup>+</sup>T hücreler, antiviral immun yanıtı başlatan hücrelerdir. Bu hücrelerden salınan sitokinlerin, hem virusun oluşturma- cağı hastalık tipini hem de viral infeksiyonun sonucunu belirlemede oldukça önemli oldukları düşünülmektedir (7). Virusla karşılaşma sonrasında CD4<sup>+</sup>T lenfositlerden ve diğer bir çok immun efektör hücrelerden TH1 sitokinler; IL-2, IFN- $\gamma$  üretilir, viral çoğalma etkin bir şekilde inhibe edilir. TH<sub>2</sub> tip sitokinler (IL-4 IL-5, IL10) üretildiğinde ise, virusun konakçıda kalması kolaylaşabilir ve hastalık kronik seyredebilir (8). Viral hepatitlerde TH<sub>1</sub> ve TH<sub>2</sub> sitokin kalıbının önemi ve bu iki zıt sitokin yanıtın infeksiyon sonucunu ne yönde etkilediği konusunda çok sayıda çalışma devam etmektedir.

Burada akut ve kronik hepatit C olgularında ve interferon tedavisi uygulanan hepatit C'li hastalarda Kupffer hücreleri tarafından üretilen IL-1b, IL-2R, IL-6, IL-8, TNF-a gibi sitokinlerin aktiviteilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Hastalar

**Grup I:** Kontrol grubu; Turgut Özal Tıp Merkezine gelen anti-oksidan tedavi görmeyen, alkol kullanmayan, ek bir hastalığı bulunmayan, 30  $\pm$  15 yaşları arasındaki 10 sağlıklı (altı kadın, dört erkek) bireyden oluşturulmuştur.

**Grup II:** Akut hepatit C'li hasta grubu; klinik ve laboratuvar olarak akut HCV infeksiyonu tanısı konmuş iki-dört haftadır sarılık, halsizlik, idrar renginde koyulaşma, hepatomegali ve karaciğer enzimlerinde yükselme, HCV RNA pozitifliği olan, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde yatan 30  $\pm$  15 yaşları arasında (üç kadın, yedi erkek) 10 hastadan oluşturulmuştur. Bu gruptaki hastalar 3. ve 6. aylardaki kontrol edildiklerinde klinik ve laboratuvar bulguları düzelmiş olup ALT ve AST'nin normal düzeylere indiği ve HCV-RNA'nın negatif olduğu gözlenmiştir.

**Grup III:** Kronik hepatit C'li hasta grubu; altı aydan uzun süredir anti HCV pozitif, HCV RNA hepsinde pozitif, karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda histolojik aktivite indeksi (HAI) dört ile altı arasında, siroz ve ekstrahepatik bulgular bulunmayıp ALT-AST yüksekliği bulunan 30  $\pm$  15 yaşları arasında (dört kadın, altı erkek) 10 hastadan oluşturulmuştur.

**Grup IV:** Kronik hepatit C'li olup 3 milyon ünite x 3/ hafta olmak üzere altı aylık interferon alfa tedavisini tamamlamış 30  $\pm$  15 yaşları arasında (üç kadın, yedi erkek) 10 hastadan seçilmiştir. Bu grupta histolojik aktivite indeksi (HAI) 7 ile 10 arasında olup HCV-RNA pozitif siroz ve ekstra hepatik bulgular yoktu.

### Ölçüm yöntemi

Hastalardan alınan heparinli kanları 3500x g'de santrifüj etiketten sonra plazmaları ayrılıp İMMULİTE aygıtında sitokinlerden IL-1b IL-2R IL-6 IL-8 TNF-a düzeyi kemiluminesans yöntemiyle ölçülmüştür.

One- Way Anova ve LSD testi kullanılarak gruplar karşılaştırılmıştır.

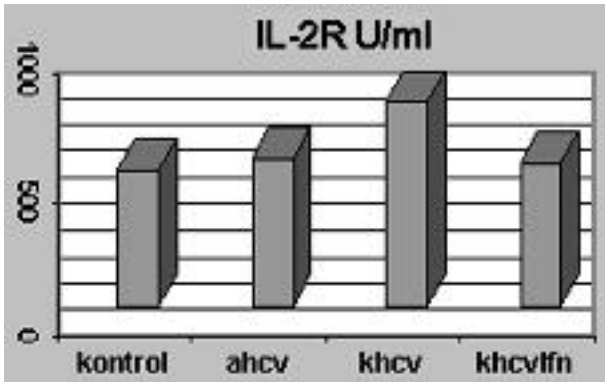
## BULGULAR

Tablo 1’de ve Şekil 1’de görüldüğü gibi, Grup I, III ve IV’de IL-1b < 5 pg/ml olup saptanamayacak düzeyde idi. Grup II’de ise yani akut hepatit C’li olgularda  $9.82 \pm 0.11$  pg/ml olarak bulundu. İstatistiksel olarak bütün gruplar arasında anlamlı fark var idi ( $p < 0.0001$ ). IL-2 R Grup I’de  $515.9 \pm 23.35$ ; Grup II’de  $563.05 \pm 5.22$ ; Grup III’te  $775.85 \pm 7.98$ ; Grup IV’te  $547.15 \pm 5.54$  U/ml bulundu ( $p < 0.0001$ ). IL-6 Grup I, II ve III’te <5 pg/ml iken Grup IV’te  $6.84 \pm 0.22$  pg/ml olarak bulundu ( $p < 0.0001$ ). IL-8 Grup I ve II’de <5 pg/ml iken grup III’te  $9.39 \pm 0.6$  pg/ml; grup IV’te ise  $5.05$  pg/ml idi ( $p < 0.0001$ ). TNF-a Grup I’de  $5.75 \pm 0.36$  pg/ml; Grup II’de  $16.76 \pm 0.12$  pg/ml; Grup III’te  $10.49 \pm 0.5$  pg/ml; Grup IV’te ise  $13.24 \pm 0.18$  pg/ml olarak saptandı.

**Tablo 1.** Hasta ve kontrol gruplarında sitokin düzeyleri

|          | IL-1b<br>pg/ml    | IL2R<br>U/ml        | IL6<br>Pg/ml      | IL8<br>pg/ml     | TNF-a<br>pg/ml    |
|----------|-------------------|---------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| Grup I   | <5                | $515.9 \pm 23.35$   | <5                | <5               | $5.75 \pm 0.36^*$ |
| Grup II  | $9.82 \pm 0.11^*$ | $563.05 \pm 5.22$   | <5                | $9.39 \pm 0.6^*$ | $16.76 \pm 0.12$  |
| Grup III | <5                | $775.85 \pm 7.98^*$ | <5                | <5               | $10.49 \pm 0.5$   |
| Grup IV  | <5                | $547.15 \pm 5.54$   | $6.84 \pm 0.22^*$ | 5.05             | $13.24 \pm 0.18$  |

\*= $p < 0.0001$



**Şekil 1.** Gruplarda IL-2R düzeyi

## TARTIŞMA

Virus infeksiyonlarında hücresel immün yanıt önemlidir. Bu yanıt, hem CD8<sup>+</sup> - CD4<sup>+</sup> T hücreleri hem de viral protein HLA Sınıf I/II molekülleri ile T hücre reseptörlerinin etkileşimi ile ortaya çıkar. CD4<sup>+</sup> hücreleri sitokin üretme kapasiteleri ile immün yanıtın kontrolünde önemli bir role sahiptirler. CD4<sup>+</sup> hücreleri Tip I ve Tip II yanıt oluşturarak infeksiyona karşı koruma sağlarlar (8, 9). Haberci hücreler Tip 0 olarak adlandırılırlar, IL-4 ve IFN g üretirler. Fakat daha sonra Tip 1 ve Tip 2 yanıtı oluştururlar. Tip 1 yanıtta, antijen spesifik hücresel immüniteyi

oluşturan ve tip1 interferonların salınımını sağlayan, IL-2 ve IFN g rol alır. Bunlar viruslar gibi intrasellüler patojenlere karşı koruma sağlamada önemlidir. Tip 2 yanıtta ise IL-4, IL-5 ve IL-10 rol alır. Bunlarda sıvısal immün yanıtta ve helmintik infeksiyonlarda önemlidir. Tip 1 ve Tip 2 yanıtı birbirlerini inhibe eder (2). İmmünoregulator sitokinler viral infeksiyonun temizlenmesinde T helper hücre (CD4<sup>+</sup>) aktivasyonunda önemli rol oynarlar. Akut HCV infeksiyonlu hastalarda Tip 1 (Th 1= hücre aracılıklı) yanıtı varken Tip 2 (Th 2 = sıvısal) yanıtı yok denecek kadar az bulunmuştur (10). Karaciğer hasarının derecesine göre Th1 sitokinler olan IL-2 ve IFN g'nin arttığı, IFN g tedavisi görenlerde Th-2 sitokinler olan IL-10 düzeyinin azaldığı yönünde de çalışmalar vardır (11, 12). IFN g, Th2 immün yanıtı inhibe ederek Th1 yanıtını artırıp HCV infeksiyonunun temizlenmesine katkıda bulunur. Kronik hepatit C’de (HCV RNA’sı pozitif hastalarda) sIL-2R düzeyinin belirgin olarak arttığı (13, 14) ve IFN tedavisinin uygulanmasıyla sIL-2R düzeylerinin arttığı ve tedavinin durmasından sonra (HCV-RNA elimine edilince) ise bazal düzeylere indiği (13-15), ancak tedaviye kalıcı yanıt alınmayanlarda sIL-2R düzeylerinin yüksek kaldığı çalışmalarda gösterilmiştir (13, 16). Yapılan bir çalışmada (17), IL-2R düzeyleri akut viral hepatitli hastalarda yüksek bulunurken kronik hepatit C’lerde düşük olarak bulunmuştur. Başka bir çalışmada (16), sIL 2-R düzeylerinin, IFN g sentezi yapan hücrelerin sıklığı ile korelasyon göstermiştir. IL-2R düzeylerinin artışı ile, inflamasyonun derecesi (18) veya HCV-RNA eliminasyonu (16) arasında ilişkinin olabileceği ileri sürülebilir. Bu çalışmada akut hepatit C’lerde IL-2R düzeyini biraz yüksek bulurken IFN-a tedavisi alan kronik hepatit C grubunda ise Th1 yanıtın göstergesi olan IL-2R düzeyi normale ( $547.15 \pm 5.54$  U/ml) yakın bulunmuştur (Tablo 1). Bunun nedeni, Th1 yanıtın ve IFN-a tedavisinin serumda bulunan demir ve demir bağlayan proteinlerden etkilenmesi olabilir (17, 19).

Tümör nekrozis faktör-a, IL -6 ve diğer sitokinlerin hepatitlerdeki düzeyi ile ilgili çok sayıda çalışma vardır (1, 19-22). IL-6’nın viral infeksiyona karşı koruyuculuğu olduğu düşünülmektedir (20). Bir çalışmada (22), IL -6 ve TNF-a düzeyinde akut viral hepatitler ile sağlıklı bireyler arasında fark görülmediği bulunmuştur. Sunulan bu çalışmada IL-6 düzeyinin sağlıklı ve akut hepatit C’li grupta değişmediği görülmüş, IL-6 düzeyinin kronik HCV’lilerde de düşük, IFN-a tedavisi görenlerde yüksek bulunmuştur ( $p < 0.0001$ ) (Tablo 1). Çalışmalarda çelişkili sonuçlar vardır (1, 8, 23). Tümör nekrozis faktör-a akut hepatit C’li grupta normale göre yükselmişti ( $p < 0.0001$ ) (Tablo 1). TNF-a ile ilgili bu grup hastalarda değişik sonuçlar bildirilmiş olup incelenen grupların immün yanıtının veya hastalığın evresinin etkili olabileceği veya

yöntemden kaynaklanan farklılıklar olabileceği vurgulanmaktadır (1, 22-24).

Torre ve ark. (1)'nın yaptığı çalışmada, IL-1b düzeyinin akut viral hepatit C olgularında arttığı gözlenmiştir. Yine bir başka çalışmada (11), kronik hepatitlerde IL-1b düzeyi artışı bildirilmiştir. Bu çalışmada; akut hepatit C grubunda IL-1b yanıtı artarken diğer gruplarda saptanamayacak kadar düşük idi (Tablo 1).

IL- 8 proinflatuvar sitokinler ve kemotaktik faktör olarak olarak bilinir ve nötrofil ve T hücrelerini aktive eder (23). Çalışmada akut HCV grubunda IL-8 düzeyi yüksek bulundu ( $p<0.0001$ ) (Tablo 1). Tedavi gören kronik HCV grubunda ise kontrol grubu değerlerinden biraz yüksekti. Akut hepatit C'lilerde IL-8 düzeyini yüksek bulan çalış-

malar yanında kronik viral hepatitlerde de yükseldiğini, özellikle non-parenkimal bölgeden salındığını rapor eden çalışmalar vardır (22, 24). Khabar ve ark. (23) IL-8'in interferon-a'nın aktivitesini inhibe ettiğini rapor etmişlerdir.

Sonuç olarak IL-1b akut HCV'lilerde, IL-2R ve IL-8 tedavi görmemiş kronik HCV'lilerde, IL-6 interferon tedavisi görmüş kronik HCV'lilerde, TNF-a ise kontrol grubu dışındaki tüm hasta gruplarında yüksek bulunmuştur. Sitokinlerin interferonlarla kombine edildiği klinik çalışmalar, hepatit C infeksiyonu için kalıcı yanıt ve immunité konusunda aydınlatıcı bilgiler verecektir. Gelecek çalışmalarda sitokinlerin kronik hepatit C infeksiyonları ve tedavisi üzerine etkisi araştırılabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Torre D, Zeroli C, Giola M, et al. Serum levels of Interleukin-1 a, Interleukin-1 b, Interleukin-6, and Tumor Necrosis Factor in patients with acute viral hepatitis. *Clin Infect Dis* 1994; 18:194-8.
2. Koziel M J. Cytokines in viral hepatitis. *Seminars in Liver Disease* 1999; 19: 157-69.
3. Clemens MJ, Elia A. The double RNA-dependent protein kinase PKR: Structure and function. *J Interferon Cytokine Res* 1997; 17: 503-24.
4. Ren H, Zhengu F, Jia CP. Tumor necrosis factor and interleukin 6 in hepatitis C virus infection. *Chung Hua Ko Tso Chih* 1992; 31: 344-6.
5. Koziel MJ. Immunology of viral hepatitis. *Am J Med* 1998; 100: 98-104.
6. Eckels DD, Flomenberg P, Gill JC. Hepatitis C virus: models of immunopathogenesis and prophylaxis. *Transfusion* 1996; 36: 836-44.
7. Tsai SL, Huang SN. T cell mechanisms in the immunopathogenesis of viral hepatitis B and C. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 227- 35.
8. McCaughan GW, Napoli J, McGuinness P, et al. T1 ve T2 cytokine responses in chronic HCV: implications for mechanisms of liver injury. *Viral Hepatitis Reviews* 1997; 3: 129-42
9. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2, and more. *Immunology Today* 1996; 17:138-46.
10. Lechmann M, Ihlenfeldt HG, Braunschweiger I, et al. T- and B-cell responses to different hepatitis C virus antigens in patients with chronic hepatitis C virus infection and in healthy anti-hepatitis C virus-positive blood donors without viremia. *Hepatology* 1996; 24: 790-5.
11. Kakumu S, Okumura A, Ishikawa T. Serum levels of IL-10, IL-15 and soluble tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) receptors in type C chronic liver disease. *Clin Exp Immunol* 1997; 109: 458-63.
12. Kuzushita N, Hayashi N, Katayama K, Fusamoto H. High levels of serum interleukin-10 are associated with a poor response to interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 169-74.
13. Naveau S, Balian A, Degos F, et al. Prognostic value of the soluble interleukin-2 in chronic hepatitis C treated with interferon- alpha. Multicenter GER-CYT 04 Group. *J Hepatol* 1999; 1: 612-7.
14. Kawakami Y, Nabeshimi S, Furusyo N, et al. Increased frequency of interferon-gamma- producing peripheral blood CD4+ T cells in chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 227-32.
15. Şimşek H, Kadayırcı A. Serum interleukin 2 and soluble interleukin 2 receptor in chronic active hepatitis: effect of interferon therapy. *J Int Med Res* 1996; 24: 239-45.
16. Hayashi J, Kishihara Y, Yamaji K, et al. Serum levels of soluble interleukin-2 receptors and effect of interferon-alpha for patients with chronic hepatitis C virus. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1837-41.
17. Xuan SY, Jiang LM, Lu WH. The significance of sIL-2R detection in various hepatic diseases. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 1997; 18: 92-422.
18. Kawakami Y, Hayashi J, Ueno K, et al. Elevation of serum soluble interleukin-2 receptor levels in patients with hepatitis C virus infection. *Fukuoka Igaku Zasshi* 1997; 88: 274-82.
19. Shaw-Stiffel TA. Chronic hepatitis. In: Mandell LG, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 1297-320.
20. Müller C, Zielinski CC. Interleukin-6 production by peripheral blood monocytes in patients with chronic liver disease and acute viral hepatitis. *J Hepatology* 1992; 15: 372- 7.
21. Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1999: 541- 605.
22. Cui W, Dong Y, Fang F, Li G. Tumor necrosis factor alpha, interleukin-6, interleukin-8, and interferon alpha in children with viral hepatitis. *J Tongji Med Univ* 1998; 18: 247-9.
23. Khabar KSA, Al-Zoghaibi F, Al- Ahdal M, et al. The a chemokine, Interleukin 8, Inhibits the Antiviral Action of Interferon a. *J Exp Med* 1997; 186: 1077-85.
24. Masumoto T, Ohkuba K, Yamamoto K, et al. Serum IL-8 levels and localization of IL-8 in liver from patients with chronic viral hepatitis. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 1630-4.