

تقيم العلاقة بين IL-10، IL-1α لدى مرضى سرطان الكبد

حميد محمود مجيد¹ و مالك هادي قدوري

تقيم العلاقة بين IL-10، IL-1α لدى مرضى سرطان الكبد

حميد محمود مجيد¹ و مالك هادي قدوري²^{1,2}قسم علوم الحياة - كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة ديالىالخلاصة

ان وجود التركيز العالي من Interliukin-10 (IL-10) في مصل مرضى الاورام هو مضر من الناحية الصحية للمصاب ومفيد للورم وذلك لما يتمتع به من خواص مثبطة للرد المناعي، وربما يعمل IL-10 كعامل نمو أو عامل مساعد في تحفيز نمو الخلايا السرطانية، تهدف الدراسة الى التحري عن مستويات IL-10، IL-1α، وتقيم العلاقة بينهما لدى مرضى سرطان الكبد، تم جمع العينات من مستشفى الاورام التعليمي والامل الوطني لعلاج الاورام / بغداد، للفترة من 2015/7/25 ولغاية 2016/2/25، اذ اخذ 5سم³ من الدم الوريدي من مرضى سرطان الكبد الاولي وكانت 30 عينه والثانوي وكانت 20 عينه قبل العلاج وتم متابعة مجموعة سرطان الكبد الثانوي بعد اخذ اربع جرعات من العلاج الكيميائي، وتم مقارنتها بمجموعة السيطرة البالغ عددها 20 عينه، واستخدمت تقنية الانزيم المرتبط الممنز المناعية لقياس مستوى الحركيات الخلوية، اظهرت النتائج ارتفاع مستويات IL-10، IL-1α، عند مستوى احتمالية $p < 0.01$ بين مجاميع الدراسة مقارنة مع مجموعة السيطرة ولا توجد فروق معنوية بين مجاميع الدراسة، وأظهرت الدراسة عدم وجود فروق معنوية لدى مجموعة سرطان الكبد الثانوي قبل وبعد العلاج .

الكلمات المفتاحية : الحركيات الخلوية ، سرطان الكبد

Evaluation Relationship between IL-10، IL-1α in Hepatocellular Carcinoma Patients

Hameed Mahmood Majeed¹ and Malik Hadi Qadurie²

Department of Biology - College of Education for Pure Science - University of Diyala

hameed.mahmod@puresci.uodiyala.edu.iq²malekmalek19851985@gmail.com

Received 24 September 2016

Accepted 28 November 2016

تقيم العلاقة بين IL-10، IL-1α لدى مرضى سرطان الكبد

حميد محمود مجيد و مالك هادي قدوري

Abstract

The presence of a high concentration of Interliukin-10 (IL-10) In the serum of patients with tumors It is harmful to the health of the injured useful for tumor And that because of its inhibitory properties of the immune response, and perhaps IL-10 works as a growth or a catalyst in stimulating the growth of cancer cells, the study aims to investigate IL-1 α levels, IL-10, and evaluating the relationship between them in patients with liver cancer, samples were collected from the educational tumors National Hospital and Al-amal for the treatment of tumors / Baghdad, for the period from 25/07/2015 until 25/2/2016, taking as 5 cm 3 of venous blood of patients with primary liver cancer was 30 and secondary liver cancer was 20 were appointed before the treatment was up a set of secondary liver cancer after taking four doses of chemotherapy, and were compared to a group control of 20, the method is used by linked immunosorbent assay (ELISA) to measure the level of cytokine, results showed the highest IL-1 α levels, IL-10, at the level of probability $p < 0.01$ between groups study, compared with the control group and there are no significant differences between groups The study, the study showed no significant differences among groups of secondary liver cancer before and after treatment.

Keywords: Cytokines , Hepatocellular Carcinoma

المقدمة

ان سرطان الكبد هو مشكلة صحية عالمية مع خيارات علاج محدودة جدا، و الالتهابات المزمنة لها علاقة قوية في احداث الاصابات الكبدية التي تؤدي الى تجدد خلايا الكبد باستمرار وبالتالي ممكن ان يؤدي الى تليف الكبد ثم تشمع الكبد وبالتالي حدوث سرطان الكبد (1). ذكر (2)، ان سرطان الكبد هو ثالث انواع السرطانات انتشارا في العالم بعد سرطان الرئة والمعدة مع 750000 حالة تشخيص جديدة كل سنة ، بينما ذكر كل من (3; 4; 5)، ان سرطان الكبد الاولي هو خامس انواع السرطان انتشارا وثالث سبب للوفاة، في حين (6; 7)، ذكرو ان سرطان الكبد هو ثاني سبب للوفاة . ان سرطان الكبد الاولي مرض تنمو فيه الخلايا السرطانية في الكبد من الخلايا الكبدية نفسها، ويحدث السرطان عندما تدخل خلايا الكبد بانقسام خارج عن السيطرة، طبيعيا تستطيع خلايا الكبد الانقسام بشكل منتظم، أما في حالة الاستمرار بالانقسام غير المنتظم سوف يؤدي الى أنتاج خلايا لا يحتاجها النسيج مما يؤدي الى زيادة كتلة نسيج الكبد التي تدعى في هذه الحالة الورم tumor، ويمكن ان يكون هذا الورم في الكبد في حالتين الحالة الاولى : أولي Primary liver cancer أي يكون اول نشوئه في الكبد وفي نفس الوقت ممكن ان يكون حميد (غير قادر على الانتشار الى أماكن أخرى من الجسم) أو يكون خبيث (قابل للانتشار الى أماكن أخرى من الجسم) أما في الحالة الثانية : يكون ثانوي secondary liver cancer أي ينشئ الورم في أماكن أخرى من

تقييم العلاقة بين IL-10، IL-1α لدى مرضى سرطان الكبد

حميد محمود مجيد و مالك هادي قدوري

الجسم ثم ينتقل الى الكبد وهو في هذه الحالة يكون خبيث فقط أي منتشر بأي عضو اخر في الجسم، ان الكبد يحتوي على عدد كبير من انواع الخلايا المختلفة مثل الخلايا الكبدية Hepatocytes ، الخلايا الطلائية Endothelial Cells ، خلايا كفر Kupffer Cells ، الخلايا النجمية Hepatic Stellate cell ، التي جميعا تؤدي الى انواع مختلفة من السرطان في الكبد، لذا يكون الكبد اكثر عرضة للإصابة بالسرطان من غيرة من الاعضاء (8) .

اما في العراق يعتبر السرطان السبب الثاني للوفاة بعد امراض القلب والاعوية الدموية حسب التسجيل السرطاني لوزارة الصحة العراقية (وزارة الصحة العراقية التسجيل السرطاني 2011).

هناك العديد من العوامل التي تساهم في وبائية سرطان الكبد ومنها العمر، الجنس، العرق، وهذه العوامل تصنف على انها العوامل الاولى المسببة (Hepatocellular Carcinoma(HCC)، ان اعلا الاصابات بسرطان الكبد وجدت في الشعوب الاسيوية، ووجد ان نسبة الاصابة بسرطان الكبد زادت في الولايات المتحدة الامريكية ما بين عامين 1985 و 2002، لذا عند مقارنة أعداد الاصابات بين العرق (بين أمريكا وأسيا) أن أسيا عرضه للإصابة HCC بضعف مرتين من أمريكا، هذه الاحصائية مكنت من بلوغ عوامل الخطورة وتصنيفها بشكل جيد، ان العمر هو من عوامل الوبائية المرتبطة بالإصابة HCC حيث وجد ان الاصابة HCC عند الرجال اقل بخمسة سنوات عند مقارنتها بالنساء، اما الجنس يكون الجنس ذات تأثير عالي لحدوث الاصابة HCC بنسب عالية حيث وجد ان نسبة أصابة الذكور أعلى بمقدار 2 الى 4 أضعاف من الاصابة HCC في الاناث وهذا يعد ثاني أكبر مسبب للإصابة HCC، و أظهرت الدراسات ان المستويات العالية للهرمونات عند الذكور androgenic hormones ربما تكون سبب رئيس للإصابة بسرطان الكبد عند الذكور، وأظهرت دراسات ان الادمان على الكحول والتدخين له أثر كبير في حدوث سرطان الكبد واختلفت هذه النسبة بين المجتمع الاوربي، ان التهاب الكبد الفيروسي نوع Hepatitis C virus(HCV) و Hepatitis B virus(HBV) هما من اكثر العوامل المسببة لسرطان الكبد، مع وجود تفاوت من مكان الى اخر، مثلا عالميا في اغلب الدول يكون العامل السائد للإصابة بسرطان الكبد هو التهاب الكبد الفيروسي من نوع HBV، بينما في اليابان يكون العامل السائد للإصابة بسرطان الكبد هو التهاب الكبد الفيروسي من نوع HCV (11).

ان سرطان الخلايا الكبدية HCC يمثل 90% من سرطان الكبد الاولي، ينمو بسرعة ويكون مقاوم للعلاج الكيميائي، متوسط البقاء على قيد الحياة بعد الاصابة والتشخيص يكون اقل من 12 شهر، 10-20 % من حالات الاصابة بسرطان الكبد هي مناسبة لعملية الاستئصال الجراحي، 20-30 % من عمليات الاستئصال تبقى سليمة لمدة خمس سنوات بدون عودة المرض (15). ان العديد من الحركات الخلوية تشارك في عملية Carcinogenesis وتشجع نمو وتطور الورم، وبعض من الحركات الخلوية يعمل على مهاجمة وتدمير الورم (16)، و يعد IL-1α من الحركات الخلوية التي تشترك في نمو وتطور الورم، والية التأثير على الورم غير معروفة الى الان (1). يحفز IL-10 البقاء على قيد الحياة للعديد من انواع الخلايا ومن ضمنها الخلايا السرطانية من خلال اليات مختلفة (19)، ان وجود التركيز العالي من IL-10 في مصل مرضى الاورام هو مضر من الناحية الصحية للمصاب ومفيد للورم وذلك لما يتمتع به من خواص مثبطة للرد المناعي، وان إطلاق

تقييم العلاقة بين IL-10, IL-1α لدى مرضى سرطان الكبد

حميد محمود مجيد و مالك هادي قدوري

البروستوكلاندين E2, TNF-α, TGF-β من خلايا الورم أنها تحفز خلايا المناعية للمضيف على إنتاج IL-10, وربما يعمل IL-10 كعامل نمو أو عامل مساعد في تحفيز نمو الخلايا السرطانية (17).

الهدف من الدراسة :

- 1- تقييم مستويات IL-10, IL-1α لدى مرضى سرطان الكبد .
- 2- تقييم العلاقة بين IL-10, IL-1α لدى مرضى سرطان الكبد .
- 3- معرفة تأثير العلاج الكيميائي على مستويات IL-10, IL-1α (بعد العلاج).

المواد وطرائق العمل

شملت الدراسة 50 عينة من مرضى سرطان الكبد تراوحت اعمارهم بين 28 - 75 سنة جمعت عينات المرضى من مستشفى الاورام التعليمي/ بغداد ، ومستشفى الامل الوطني لعلاج الاورام/ بغداد، ومستشفى بغداد التعليمي قسم الجراحة، للمدة من 2015/7/25 ولغاية 2016/2/25، قسمت عينات المرضى الى ثلاث مجاميع تبعا لنوع الاصابة بالسرطان المجموعة الاولى 30 مصاب بسرطان الكبد الاولي منهم 21 انثى وبنسبة 70% و9 ذكور بنسبة 30% حديثي التشخيص لم يتم اعطائهم اي علاج تراوحت اعمارهم بين 31 - 67 سنة ، والمجموعة الثانية 20 مصاب بسرطان الكبد الثانوي منهم 12 انثى وبنسبة 60% و8 ذكور بنسبة 40 % حديثي التشخيص ايضاً تراوحت اعمارهم بين 28 - 75 سنة لم يتم اعطائهم اي علاج، وتم متابعة مجموعة مرضى سرطان الكبد الثانوي خلال مدة الدراسة على مدى ثلاث اشهر بعد تلقيهم العلاج الكيميائي بمعدل 4 جرعات علاج، وقورنت النتائج مع مجموعة السيطرة المؤلفة من 20 شخص منهم 10 اناث بنسبة 50% و10 ذكور بنسبة 50% لا يعانون من اي مشاكل صحية او امراض مزمنة، استخدمت تقنية الامتزاز المناعي المرتبط بالأنزيم (ELISA) Enzyme-Linked Immunosorbents Assay الغير مباشرة لقياس مستوى الحركيات الخلوية في السوائل الحيوية اذ استخدم في الدراسة المصل فقط، تعطي هذه التقنية نتائج دقيقة وبوقت اقصر، أذ استخدمت الاجسام المضادة الموجودة في الصفيحة للتحري عن المستضد (الحركيات الخلوية) في المصل، أذ استخدمت اجسام مضادة للحركي الخلوي المراد قياسه (anti-cytokine antibody) حيث تعمل هذه الاجسام المضادة على اسر الحركي الخلوي Cytokine في العينة، ان تركيز الحركي الخلوي cytokine في العينة هو الذي يحدد كمية ارتباط الجسم المضاد الاسر مع cytokine ، تم احتساب التركيز حسب المنحنى القياسي الذي تم تحضيره في المختبر، وتم قياس الكثافة اللونية بجهاز قارئ الاليزا عند طول موجي 490 نانومتر ثم اخرجت التراكيز للعينات من المنحنيات القياسية المحضرة مسبقا .

تقييم العلاقة بين IL-10، IL-1α لدى مرضى سرطان الكبد

حميد محمود مجيد و مالك هادي قدوري

التحليل الإحصائي Statistical analysis

تم جمع البيانات الخاصة بعينات الدراسة وتحليلها إحصائياً باستعمال نظام (SPSS 14) لنظام الـ Windows ، إذ تم استعمال تحليل التباين ما بين المجاميع (ANOVA) analysis of variance ، ولمعرفة أقل الفروق المعنوية Least Linear (L.S.D) significant differences . رُبطت بعض المتغيرات مع بعضها على شكل معامل ارتباط خطي Linear correlation coefficient وتم قياس قوة الارتباط من خلال معامل بيرسون للارتباط Person's correlation وبيان الانحراف المعياري لكل قيم الدراسة .

النتائج والمناقشة

أشارت نتائج الدراسة الحالية الى ان نسبة اصابة الاناث عند مجموعة سرطان الكبد الاولي اعلى من الذكور بنسبة 70% للإناث و 30% للذكور، وأظهرت الدراسة ان نسبة اصابة الاناث عند مجموعة سرطان الكبد الثانوي اعلى من الذكور بنسبة 60% للإناث و 40% للذكور، وهذا لم يتفق مع دراسة (11)، كما موضح في الجدول (1).

جدول (1) العمر والجنس لدى مرضى سرطان الكبد الاولي والثانوي.

م. ح ± أ. م		المتغيرات	
سرطان الكبد الثانوي	سرطان الكبد الاولي	مجموعة السيطرة	العدد
20	30	20	العدد
12/8	21/9	10/10	الجنس (ذكر/انثى)
7.5±57.5	5.34±49.8	6.29±51.85	العمر (سنة)

* فرق معنوي عن مجموعة السيطرة عند مستوى $p < 0.05$ ، ** $p < 0.01$ ، *** $p < 0.001$ a,b فرق معنوي عن مجموعة سرطان الكبد الاولي والثانوي عند مستوى $p < 0.05$

وربما يعود السبب في ان نسبة اصابة الاناث اعلى من الذكور تكون نتيجة الهرمونات الانثوية الاستروجينات، وربما يكون بسبب تناول مركبات الاستروجين الفموية وموانع الحمل عند انساء (18)، بينما بينت الدراسة ان اكثر الفئات العمرية اصابة في سرطان الكبد الاولي هي من 41 – 49 سنة بينما في سرطان الكبد الثانوي من 50 – 59 سنة . أشارت نتائج الدراسة الحالية قبل العلاج الى وجود ارتفاعا معنويا بمستوى ($P < 0.01$) في مستويات IL-1α لدى مرضى سرطان الكبد الاولي مقارنة بمجموعة السيطرة، إذ بلغت مستوياته (م. ح ± أ. م) (21.75±85.10) ، (11.8±34.15) بيكوغرام /مليتر على التوالي، في حين بلغت مستوياته لدى مرضى سرطان الكبد الثانوي (23.10±85.20) بيكوغرام /مليتر، وعند مستوى معنوية ($P < 0.05$) مقارنة بمجموعة السيطرة، ولا توجد فروقات معنوية في مستويات IL-1α بين مجاميع المرضى، في حين بينت نتائج الدراسة الحالية وجود ارتفاعا معنويا بمستوى ($P < 0.001$) في مستويات IL-10 لدى مرضى سرطان الكبد الاولي مقارنة بمجموعة السيطرة، إذ بلغت مستوياته (42.67±288.03) ، (28.67±87.20) بيكوغرام /مليتر على التوالي، في حين بلغت مستوياته لدى مرضى سرطان الكبد الثانوي (35.84±167.40) بيكوغرام /مليتر، وعند مستوى معنوية ($P < 0.05$) مقارنة بمجموعة السيطرة، و توجد فروقات معنوية عند مستوى معنوية ($P < 0.05$) لمستويات IL-10

تقيم العلاقة بين IL-10، IL-1α لدى مرضى سرطان الكبد

حميد محمود مجيد و مالك هادي قدوري

بين مجاميع المرضى اذ بلغت مستوياته (42.67±288.03) ، (35.84±167.40) بيكوغرام /مليتر على التوالي، وكما موضح في الجدول (2).

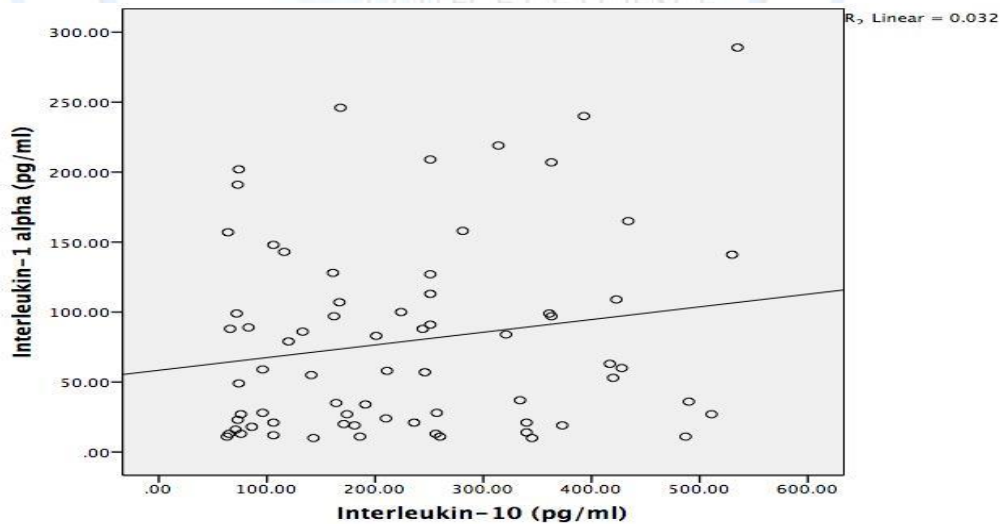
جدول (2) مستويات IL-10، IL-1α في مصل دم مرضى سرطان الكبد الاولي والثانوي مقارنة بالسيطرة .

م . ح ± أ . م			المتغيرات
سرطان الكبد الثانوي	سرطان الكبد الاولي	مجموعة السيطرة	
* 23.10±85.20	** 21.75±85.10	11.8±34.15	Interleukin-1α بيكوغرام /مليتر
b*35.84±167.40	a*** 42.67±288.03	28.67±87.20	Interleukin-10 بيكوغرام /مليتر

* فرق معنوي عن مجموعة السيطرة عند مستوى $p < 0.05$ ، ** $p < 0.01$ ، *** $p < 0.001$

a, b فرق معنوي عن مجموعة سرطان الكبد الاولي والثانوي عند مستوى $p < 0.05$

ويعود سبب ارتفاع IL-1α الى ارتفاع IL-10 او العكس اذ يؤثر الاخير على مسار Nuclear factor- Kappa B transcription (NF-kB) في الخلية وهو احد مسارات نقل الاشارة لتقوم الخلية بعملية استنساخ الجين المطلوب وترجمته الى بروتين مهم تحتاجه الخلية ، مثل تحفيز الخلية لا نتاج IL-1α، وبينت الدراسة الحالية وجود علاقة ارتباط موجبة بين IL-10 و IL-1α ($r = 0.278$)، كما موضح في الشكل (1).



شكل (1) يوضح علاقة ارتباط ايجابية بين IL-10 و IL-1α

وربما يعود ارتفاع مستويات IL-1α الى افراز الخلايا المناعية للجهاز المناعي الفطري Innate immune system المتواجدة في الورم وحولة (21)، و اشار (20) الى ان العلاجات الكيميائية تسبب نخر لخلايا الورم مما يؤدي الى طرح

تقييم العلاقة بين IL-10، IL-1α لدى مرضى سرطان الكبد

حميد محمود مجيد و مالك هادي قدوري

الحركيات الخلوية الموجودة داخلها ومن ضمنها IL-1α مما يرفع من مستوياته في الدم، وسوف تؤثر بدورها على الخلايا السرطانية المتبقية فتسبب مقاومتها لدورات العلاج اللاحقة لدى مرضى سرطان الكبد، في حين ان السبب في ارتفاع تركيز IL-10 يعود الى افرازه من قبل الخلايا الشجرية Dendritic cell حيث توجد علاقة ايجابية بين عدد الخلايا الشجرية وتركيز IL-10 في مصل مرضى سرطان الكبد، ووجدت علاقة ايجابية بين حجم الورم وتركيز IL-10، وربما يعود ارتفاع تركيزه الى خلايا الورم نفسه حيث ان الورم له عدة استراتيجيات للهروب من الرصد المناعي منها افراز IL-10، و يعود ارتفاع تركيز IL-10 الى انتاجه من قبل الخلايا المناعية حيث يقوم الورم بإنتاج عدد من العوامل مثل Prostaglandin و TGF-B، TNF-α، E2 التي تنشط وتحفز الخلايا المناعية على انتاج IL-10 الى المجرى الدموي وهنا يعمل IL-10 كعامل نمو او عامل مساعد لتحفيز ونمو خلايا السرطان، او قد يمنح IL-10 تحملا للورم بدلا من الاستجابة المناعية ضده، ويزيد من التروية الدموية للورم اي عامل مهم لتكون الاوعية الدموية للورم مما يزيد من تطور ونمو للورم (17). و اشارت نتائج الدراسة الحالية الى عدم وجود فروقات معنوية في مستويات IL-10، IL-1α، في مصل الدم للمرضى المصابين بسرطان الكبد الثانوي قبل وبعد العلاج، اذ بلغت مستويات IL-1α، (23.10±85.20)، (18.34±64.30)، في حين بلغت مستويات IL-10 (35.84±167.40)، (33.13±203.35)، بيكوغرام /مليتر على التوالي، كما موضح في الجدول (3).

جدول (3) مستويات IL-10، IL-1α في مصل دم مرضى سرطان الكبد الثانوي قبل وبعد العلاج .

المتغيرات	سرطان الكبد الثانوي قبل العلاج م. ح ± أ. م	سرطان الكبد الثانوي بعد العلاج م. ح ± أ. م
Interleukin-1α بيكوغرام /مليتر	23.10±85.20	18.34±64.30
Interleukin-10 بيكوغرام /مليتر	35.84±167.40	33.13±203.35

* فرق معنوي عن مجموعة السيطرة عند مستوى p<0.05، ** p<0.01، *** p<0.001

a,b فرق معنوي عن مجموعة سرطان الكبد الاولي والثانوي عند مستوى p<0.05

وربما يعود السبب في ذلك الى نخر العلاج الكيميائي للخلايا فتطلق محتوياتها بالقرب من الخلايا السرطانية فتسبب مقاومتها للعلاج الكيميائي للدورات اللاحقة من العلاج فيستمر افراز هذه الحركيات الخلوية في المجرى الدموي، وربما لا يكون هنالك تأثير كافي للعلاج الكيميائي على الخلايا السرطانية فتستمر بإفراز IL-10، IL-1α .

الاستنتاج

ارتفاع مستويات IL-10، IL-1α عند مرضى سرطان الكبد الاولي والثانوي، ولا يوجد تأثير للعلاج الكيميائي على مستويات IL-10، IL-1α قبل وبعد العلاج عند مجموعة سرطان الكبد الثانوي .

Reference

1. Lin, D. ; Lei, L. ; Yonghao, L. ; Yinsheng, Z. ; Bo, H. ; Guangming, B.; Yuan, S. ; Ziqi, J. ; Chunliang, L. ; Yu, M. ; Dedy, S. ; Yan, W. ; Lixiang, Z. ; Xiao, Y. and Haiyan, L. (2016). Membrane IL-1α inhibits the development of hepatocellular carcinoma via promoting T and NK cell activation. J. canc. Res. pp1916 –1930.
2. Hernandez-gea, V. ; Sara, T. ; Scott, L. F. and Josep, M. L. (2013). Role of the microenvironment in the pathogenesis and treatment of hepatocellular carcinoma. J. Gastroenterol., Vol. 144, No. 3: pp512–527.
3. Hammam, O. ; Ola, M. ; Manal, Z. ; Azza, S. ; Rabab, S. ; Karim, H. and Ahmed, F. (2013). A possible role for TNF- α in coordinating inflammation and angiogenesis in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. J. Gastrointestinal Canc. Research, Vol. 6 . Issue 4, pp107-114.
4. Ladep, N. G. ; Shahid, A. Khan, M. M. ; Crossey, A. V ; Thillainayagam, S. D. ; Taylor, R. and Mireille, B. T. (2014). Incidence and mortality of primary liver cancer in England and Wales: Changing patterns and ethnic variations. World J. Gastroenterol. 20(6):pp1544-1553.
5. Ikeda, M. ; Takuji, O. ; Shuichi, M. ; Hideki, U. ; Toshiyuki, T. ; Takuya, S. ; Seiichi, H. ; Tadashi, K. ; Kiwamu, O. and Hiromitsu, K . (2015). Safety and pharmacokinetics of lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J. American Association for Canc. Res. Vol. 22 No. 6 : pp 1385-1394.
6. Cotterell, A. H. and Fisher, R. A.(2015). Ischemia / reperfusion injury and hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: cancer at WIT's end?. J. Springer Science+Business Media New York Vol. 60: pp 2579–2580.
7. Reeves, H. L. ; Marco, Y. W. and Zaki, C. P. (2016). Hepatocellular carcinoma in obesity, type 2 diabetes, and NAFLD. J. Digestive Diseases and Sciences, Vol. 61, Issue 5, pp 1234-1245.
8. Larusso, L. (2007). Malignant hepatoma; hepatocellular carcinoma; primary liver cancer. 1st edition. EBSCO Publishing. Pp 243.

تقيم العلاقة بين IL-10، IL-1α لدى مرضى سرطان الكبد

حميد محمود مجيد و مالك هادي قدوري

9. Benbow, J. H. ; Kyle, J. T. ; Heidi, L. C. ; Elizabeth, B. W. ; Catherine, R. C. ; Krista, L. B. ; Ting, L. ; Mark, W. ; Russo, K. S. ; Gersin, I. H. ; McKillop, A. S. and Lemos, L. W. (2016). Diet-induced obesity enhances progression of hepatocellular carcinoma through tenascin-C/toll-like receptor 4 signaling. *American J. pathol.*, Vol. 186, Issue 1: Pp 145-158.
10. Zhang, Y. ; Jian-Song, R. ; Ju-Fang, S. Ni, L. ; Yu-Ting, W. ; Chunfeng, Q. ; Yawei, Z. and Min, D. (2015). International trends in primary liver cancer incidence from 1973 to 2007. *J. BMC Canc.* 15(94): pp 1-11.
11. Gavicharla, A. (2012). Methylation markers in hepatocellular carcinoma. M.S.C. uni., cleveland state, science in chemistry, pp 50.
12. Guobin, H. ; Debanjan, D. ; Hayato, N. ; Joan, F. B. ; Hisanobu, O. ; Yuhong, J. ; Shabnam, S. ; Ekihiro, S. ; Shawn, E. ; Yost, K. ; Jepsen, K. A. ; Frazer, O. ; Harismendy, M. ; Hatziapostolou, D. ; Iliopoulos, A. ; Suetsugu, R. M. ; Hoffman, R. ; Tateishi, K. K. and Michael, K. (2013). Identification of Liver Cancer Progenitors Whose Malignant Progression Depends on Autocrine IL-6 Signaling. *J. Cell.* 10; 155(2): 384–396.
13. Cardin, R. ; Marika, P. ; Marina, B. ; Andromachi, K. ; Luisa, B. ; Enrico, L. ; Alessandro, S. ; Kryssia, I. ; Rodriguez-Castro, M. and Rugge, F. F. (2014). Oxidative damage in the progression of chronic liver disease to hepatocellular carcinoma: An intricate pathway. *World J. Gastroenterol.*, 20(12): 3078-3086.
14. Leong, S. ; Liew, C. ; Lau, J. and Johnson, P. (2000). Hepatocellular carcinoma: contemporary diagnosis; investigation and management . *J. Nat. Can. Inst.* 92(3): 272-3.
15. Guo, J. ; Zhenhua, M. ; Qingyong, M. ; Zheng, W. ; Ping, F. ; Xiaojie, Z. ; Lulu, C. ; Shuang, Z. ; David, G. ; Dengshun, M. and Erxi, W. (2013). 1,25(OH)2D3 inhibits hepatocellular carcinoma development through reducing secretion of inflammatory cytokines from immunocytes. *J. NIH Public Access Author Manuscript Curr Med Chem.* Vol. 20(33): 4131–4141.
16. Chen, Z. Y.; Wei, W. ; Guo, Z. X. ; Peng, L. X. ; Shi, M. ; Li, S. H. ; Xiao, C. Z. ; Zhong, C. ; Qian, C. N. and Guo, R.P. (2014). Using multiple cytokines to predict hepatocellular carcinoma recurrence in two patient cohorts. *British, J. Canc.* Vol.110, pp733-740.

تقيم العلاقة بين IL-10، IL-1α لدى مرضى سرطان الكبد

حميد محمود مجيد و مالك هادي قدوري

17. Beckebaum, S. X. Z. ; Xiao, C. ; Zhengya, Y. ; Andrea, F.; Grzegorz, D. ; Hans, G. ; Christoph, E. B. G. and Vito, R. C. (2004). Increased levels of interleukin-10 in serum from patients with hepatocellular carcinoma correlate with profound numerical deficiencies and immature phenotype of circulating dendritic cell subsets. J. Clin. Canc. Res. Vol. 10, 7260–7269.
18. Mor, E. ; Ran, K. ; Patricia, S. and Myron, S. (1998). Treatment of hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis in the era of liver transplantation. Annals of internal medicine. 129(8):643-53.
19. Moore, K. W. ; De, W. ; Malefyt, R. ; Coffman, R. L. and O'Garra, A. (2001). Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. Annual Reviews of Immunol., 19: 683-765.
20. Sergei, I. G. ; Florian, R. G. and Michael, K. (2010). Immunity, Inflammation, and Cancer. J. cell. Review pp 883-899.
21. Wang, J. ; Takashi, T. ; Susumu, H. and Isao, K. (2006). Anti-inflammatory effect of pitavastatin on NF-k B activated by TNF-a in hepatocellular carcinoma cells. J. Pharmaceutical, Soc. 29(4) 634-639.