

Hepatit B Virüs İnfeksiyonlarında Sitokin Gen Polimorfizmlerinin Rolü

Semra TUNÇBİLEK*

* Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyojoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

Hepatit B virüsü (HBV), akut ve kronik nekroinflamatuvar karaciğer hastalığına ve hepatoselüler karsinoma (HSK)'ya neden olan bir virüsdür^[1]. Dünyada 400 milyondan fazla insanda kronik HBV enfeksiyonu vardır ve HBV her yıl yaklaşık 500 bin insanın ölümüne neden olur^[2]. HBV enfeksiyonları özellikle gelişmekte olan ülkelerde endemik olarak görülmektedir ve ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Türkiye'de bugün her üç kişiden yaklaşık biri HBV ile karşılaşmış ve her 10 kişiden biri HBV taşımaktadır.

İnfeksiyonun ve neden olduğu karaciğer hastalığının seyri, konak-virüs etkileşimi ile şekillenen immün yanıt aracılığı ile belirlenir. Akut HBV enfeksiyonu hastaların %70'inde asemptomatik subklinik enfeksiyon olarak görülürken, ancak hastaların %30'unda semptomatik akut hepatit ve %0.1-0.5'inde fulminan hepatik yetmezlik tablosu görülür. HBV ile enfekte yetişkinlerin %5-10'unda hastalık enfeksiyonun altı aydan uzun sürmesi ile kronikleşir. Kronikleşme oranı, Asya ve Afrika gibi enfeksiyonun endemik olduğu ve erken yaşta bulaştığı bölgelerde, yenidoğan ve çocuklarda daha fazladır^[3].

Kronik HBV enfeksiyonu tablosu asemptomatik taşıyıcılık durumundan kronik hepatit, karaciğer sirozu ve HSK'ya kadar uzanır. Hastaların %15-40'ında kronik hepatit son dönem karaciğer hastalığına dönüşür^[3]. Kronik viral hepatitte viral klerensi veya viral kronikleşmeyi belirleyen mekanizmalar bilinmemektedir. Konağın enfeksiyon hastalıklarına duyarlılığı veya enfeksiyonun şiddeti tek başına mikrobiyal ajanın virülansına bağlanamaz. İnfeksiyonun hayli karmaşık olan bu seyri virüs ve konağa ait çeşitli faktörlerce belirlenir. Bunlar HBV replikasyon düzeyi, genotipi, viral genomdaki mutasyonlar gibi viral faktörler ve enfekte olunan yaş, immün durum, diğer hepatotropik virüslerin neden olduğu eş zamanlı enfeksiyon ve alkol tüketimi gibi konağa ait faktörlerdir^[4].

Moleküler genetik alanındaki gelişmeler, immün yanıtın oluşumunda insan genomunun polimorfizmi ile ilişkili farklılıklarını ve hastalık mekanizmalarında bu polimorfizmlerin rolünü araştıran çalışmalarını artırmıştır. Sıklıkla bir nükleotidin bir diğeri ile değiştiği "tek nükleotid polimorfizmi (SNP)" şeklinde görülen gen polimorfizmleri, o genin kodladığı proteinin üretimini veya biyolojik fonksiyonunu değiştirebilir. Bir genin "promoter" bölgesindeki bir SNP verilen uyarıya yanıt olarak bu genin kodladığı proteinin fazla ya da az üretilmesine neden olabilir. Bu gibi polimorfizmlerin kalıtılması bireyi belli hastalıklara daha duyarlı veya dirençli hale getirebilir^[5].

Çin'de yapılan aile çalışmaları, genetik faktörlerin HBV'nin kronik seyreden hastalık yapmasını açıklar.

Cytokine Gene Polymorphisms in Hepatitis B Virus Infections

Key Words: Hepatitis B, Cytokines, Polymorphism, Genetic

Anahtar Kelimeler: Hepatit B, Sitokin, Polimorfizm, Genetik

yabilecek bulgular sunmuştur^[6]. Bu çalışmaya göre HBe antijen (Ag) pozitifliği tek yumurta ikizlerinde, çift yumurta ikizlerinden daha fazla görülmektedir. Bu durum konağa ait genetik faktörlerin infeksiyon hastalığının seyrini belirleyebileceği ve genetik polimorfizmin belirlenmesi ile önceden tahmin edilebileceği fikrini doğurmuştur. Antiviral immün reaksiyonları ve konak immün yanıtını belirleyici rolü olan çeşitli gen ürünleri belirlenmiştir^[5]. Bu ürünleri kodlayan genlerdeki polimorfizmleri saptamaya yönelik araştırmalar bu düşünceleri destekler niteliktedir.

HBV patogeneğinde rolü olabilecek tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), interlökin (IL)-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-18, interferon-gama (IFN- γ), IFN- α , tümör büyüme faktörü-beta (TGF- β) gibi sitokinleri; nitrik oksit sentaz, manganez süperoksit dismutaz, glutatyon S-transferaz gibi antioksidan enzimleri, kemokin reseptör 5 (CCR5), vitamin D reseptörü (VDR), östrojen reseptörü (ESR), mannoz bağlayan lektin gibi proteinleri kodlayan genlerdeki polimorfizmler incelenmiştir^[5]. HBV infeksiyonu seyri ile ilişkilendirilebilen polimorfizmler en çok sitokinleri kodlayan genlere aittir. Bir sitokin geninin aktivitesi transkripsiyonel düzeyde "promoter" bölgesindeki belli nükleotid varyasyonları ile düzenlenebilir ve kodlama bölgesindeki varyasyonlar gen ürününün fonksiyonunu değiştirebilir.

Bu derleme kapsamında HBV infeksiyonunun klinik seyrini belirlemede önemli olacak sitokinler ve bunların regülasyonunda rolü olduğu gösterilmiş olan VDR ve CCR5'in genetik polimorfizmleri tartışılmıştır.

İNERLÖKİN-1 (IL-1)

IL-1 çeşitli biyolojik etkileri olan proinflamatuvar bir sitokindir^[7]. IL-1 gen ailesi IL-1 α , IL-1 β ve bunların doğal inhibitörü olan IL-1 reseptör antagonisti (IL-1RN) kodlar^[7,8]. IL-1RN allel 2'nin HBV infeksiyonu gelişiminde koruyucu rolü olabileceği gösterilmiştir^[9]. Bu polimorfizm, IL-1 β üretiminde artış ile ilişkili bulunmuştur^[10]. Artmış IL-1 β diğer sitokinlerin (IL-2, IL-6 ve TNF- α gibi) oluşumunu artırabilir ve virüsün eliminasyonunu sağlayacak karmaşık immünolojik süreçleri başlatabilir^[9]. Üstelik, proinflamatuvar bir sitokin olmasının yanı sıra IL-1 β 'nin tümör büyümesinde de rolü vardır^[11]. IL-1 β -511C allelinin karaciğerde IL-1 β üretiminde artış ile ilişkili olduğu ve Tayvanlı kronik hepatit B (KHB)'li hastalarda HSK gelişiminin genetik belirteci olabileceği bildirilmiştir^[12]. Çinli hastalarda yapılan bir çalışmada ise IL-1 β genindeki polimorfizmin KHB gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir^[9].

İNERLÖKİN-6 (IL-6)

IL-6 immün yanıtı düzenleyen önemli bir sitokindir^[7]. KHB'li hastalarda serum IL-6 düzeyleri anlamlı derecede artmıştır^[13]. Fakat IL-6 genindeki polimorfizmlerin Koreli ve İsraili hastalarda KHB patogenezi ile ilişkisi olmadığı belirtilmiştir^[14,15].

İNERLÖKİN-10 (IL-10)

IL-10 hem inflamatuvar hem de immünprolifera-tif yanıtları baskılayan, esas olarak Th2 hücrelerince salgılanan önemli bir antiinflamatuvar sitokindir. İmmünglobulin (Ig) M, IgG ve IgA üreten B-hücrelerinin farklılaşması ve proliferasyonunu stimüle eder. T-hücreleri ve monosit/makrofajlardan çeşitli sitokinlerin salınmasını baskılar^[16]. IL-10 -1082 bölgesindeki G allelin daha fazla üretilmesine neden olan polimorfizmin intrauterin HBV infeksiyonu sırasında virüs klenesi ile korelasyon gösterdiği ve IL-10'un artmış üretiminin koruyucu rol oynadığı gösterilmiştir^[17]. Öte yandan IL-10'u kodlayan genlerdeki polimorfizmlerin Koreli, Tayvanlı ve Çinli hastalarda artmış HSK riski ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir^[18-20].

İNERLÖKİN-18 (IL-18)

IL-18 esas olarak aktif makrofajlardan üretilen ve IFN- γ , TNF- α indüksiyonunu ve doğal öldürücü (NK) hücrelerinin sitotoksitesini artıran bir sitokindir^[21]. Klinik çalışmalar serum IL-18 düzeyinin HBV infeksiyonunda hastalığın şiddeti ile ilişkili olabileceğini göstermiştir^[22]. IL-18 geni "promoter" bölgesinde, IL-18 ve dolaylı olarak IFN- γ ekspresyonunu etkileyebilecek 3 SNP bildirilmiştir^[23]. Çinlilerde yapılan bir çalışmada, bu polimorfizmlerden -137 pozisyonunda C alleli olan kişilerin HBV infeksiyonuna karşı korunduğu ve -607 pozisyonundaki AA genotipinin HBV-DNA replikasyonunun inhibisyonu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir^[24].

İNERFERON-GAMA (IFN- γ)

IFN- γ , hücrel immünite ve sitotoksik T-lenfositlerinin fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli rolü olan bir sitokindir. Konak savunma mekanizmalarında antiviral, antiproliferatif, immünregülatuar ve proinflamatuvar özellikleri ile önemli rol oynar. T-hücreleri ve NK hücrelerinden salınan IFN- γ Th1 hücre yanıtlarını düzenler, monosit ve makrofajları aktive eder ve bunlar da serbest radikaller ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler üreterek antiviral yanıtı oluşturur^[25]. HBV virüsünün "core response" elemanı TNF- α , IFN- γ ve IFN- α 'ya duyarlıdır. TNF- α ve IFN- γ artışı sitotoksik T-lenfositlerin antiviral aktivitesini güçlendirir^[26]. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yapılan bir çalışmada kronik HBV infek-

siyonlu hastalarda kontrol grubuna göre düşük IFN- γ düzeylerine neden olan IFN- γ fenotipi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur^[15]. Ayrıca bu hastalarda nekro-inflamatuvar ve fibrozis skorları ile genetik olarak IFN- γ ve TGF- β 1 üretimi arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir^[15].

TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR-ALFA (TNF- α)

TNF- α , HBV'ye konağın immün yanıtını ve viral klerensi belirleyen önemli bir sitokindir. TNF- α gen polimorfizmi HBV enfeksiyonunun seyriyi belirleyebilir. HBV ile infekte hastalarda TNF- α düzeyi ve TNF- α reseptör regülasyonunun arttığı gözlenmiştir^[27]. TNF- α geni MHC HLA sınıfı III. bölgede lokalizedir ve "promoter" bölgesinde -308 ve -238 pozisyonlarındaki iki polimorfizm TNF- α ekspresyonunu değiştirebilir. Bu değişiklik TNF- α transkripsiyonel aktivitesini artırır ve aktivite artışı sonucu TNF- α serum düzeyinin yükselmesine neden olur^[28]. HBV ile infekte Alman hastalarda -238 "promoter" varyantının HBV kronikleşmesi ile anlamlı olarak korelasyon gösterdiği belirlenmiştir^[29,30]. Benzer şekilde Çinli hastalarda yapılan bir çalışmada, -238 ve -857 "promoter" varyantlarının bağımsız olarak kronik HBV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir^[31,32]. İtalyan popülasyonunda TNF- α polimorfizminin HBV klerensinde belirleyici olmamakla birlikte, kronik HBV'li hastalarda prognozun belirlenmesinde önemli olabileceği belirtilmiştir^[33]. Öte yandan, İranlı hastalarda TNF- α polimorfizminin HBV patogeneğinde önemli olmadığı belirtilmiştir^[34]. HBV ile infekte Japon popülasyonunda da HSK gelişiminde TNF- α polimorfizminin rolü olmadığı belirtilmiştir^[35].

TÜMÖR BÜYÜME FAKTÖRÜ-BETA 1 (TGF- β 1)

TGF- β 1 tümör gelişiminin erken evrelerinde tümörü baskılayıcı etki gösterirken ileri evrelerde tümör büyümesi, invazyonu ve metastazını uyarır^[36]. Karaciğer fibrozisi patogeneğinde TGF- β 1'in ekstraselüler matriks proteinlerinin sentezini uyarıcı ve yıkımını inhibe edici etkisiyle en önemli sitokin olduğu düşünülmektedir^[37]. Bu nedenle biyolojik aktif TGF- β 1 artışına neden olan mekanizmalar karaciğer fibrozisinin gelişiminde potansiyel olarak rol oynar. Çinli hastalarda yapılan bir çalışmada, TGF- β 1 -509C polimorfizmi ile karaciğer sirozu arasında ilişki bulunmasa da bu polimorfizmin varlığının bu hastalarda sirozun gelişiminde ve plazma TGF- β 1 düzeylerini belirlemede önemli olabileceği vurgulanmıştır^[38]. Oysa, aynı çalışmada kodon 10T polimorfizminin siroz gelişiminde önemli olabileceği, fakat sirozun iler-

lemesi ve plazma TGF- β 1 düzeyleri ile ilişkisiz olduğu belirtilmiştir^[38]. Hint ve Japon kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda TGF- β 1 geni kodon 10'daki polimorfizmin HSK gelişiminde rolü olabileceği saptanmıştır^[39,40].

VİTAMİN D

Vitamin D'nin aktif formu kalsiyum metabolizması regülasyonunun yanı sıra immünmodülatuar etkileri de olan bir hormondur. Vitamin D aktif metaboliti 1.25 dihidroksi vitamin D monositleri aktive eder, hücre aracılı immüniteyi uyarır, lenfosit proliferasyonunu, Ig oluşumunu ve sitokin sentezini baskılar, Th1 yanıtını inhibe ederken Th2 yanıtını aktive eder. Ayrıca programlı hücre ölümünde de rolü vardır. Monositler, makrofajlar ve aktif T-lenfositler VDR taşırlar ve monosit/makrofajlardaki reseptörün uyarılması TNF, IL-1 ve PGE2 oluşumunu artırırken, lenfositlerdeki reseptörün uyarılması T-hücre proliferasyonunu ve IFN- γ , IL-2 ve TNF- β oluşumunu inhibe eder^[41]. VDR geninin çeşitli immün hastalıklarla ilişkili bulunan dört genetik polimorfizmi vardır^[41]. Ayrıca VDR geninin kodon 352'deki polimorfizmi için homozigot olma durumu (genotip tt) HBsAg pozitif olan kişilerde diğerlerine göre anlamlı olarak daha az bulunmuş ve bu genotipin HBV enfeksiyonu kronikleşmesine direnç sağladığı sonucuna varılmıştır^[42].

KEMOKİN RESEPTÖR 5 (CCR5)

Viral hepatitlerde etkin bir immün yanıtın, karaciğere inflamatuvar hücrelerin gelmesini ve aktivasyonunu sağlaması gerekir. Kemokinler kemotaktik ve immünregülatuar etkileri ile bu süreçte önemli işleve sahiptir. Bu kemokinlerden "regulated on activation normal T cell expressed and secreted (RANTES); (CCL5), macrophage inhibitory protein-1 α (MIP-1 α); (CCL3) ve MIP-1 β (CCL4) CCR5, reseptörünün doğal ligandlarıdır. Bu kemokinler ve CCR5, T-hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemlidir. Tip 1 sitokin salan T helper ve sitotoksik T-hücrelerinin uyarılması, polarizasyonu ve farklılaşmasını sağlar^[43]. Ayrıca CCR5 vitamin D'nin immünregülatuar fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynar. Koreli hastalarda yapılan bir çalışmada, CCR5 59029A allelinin artmış kronik enfeksiyon riskiyle ve CCR5 59029G allelinin ise HBV'nin spontan klerensi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir^[44]. Hintli hasta ve gönüllülerde yapılan başka bir çalışmada ise CCR5 Wt/mt allelinin kronik hepatitli hastalarda sağlıklı gönüllülere göre ve CCR5 Wt/Wt allelinin karaciğer hastalığı şiddetli olanlarda hafif olanlara göre daha sık olduğu belirtilmiştir^[45].

SONUÇLAR

Endojen mediatörlerin infeksiyona yanıtı belirleyici rollerinin kanıtlanması ile birlikte hastalığın seyrine konağın katkıları çeşitli bakış açılarıyla araştırılmıştır. Bunlardan bir kısmı, bireyin genetik özellikleri ve inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde rolü olan endojen mediatörleri kodlayan genlerdeki çeşitliliğin inflamatuvar yanıtta ne büyüklükte yansıdığını inceleyen çalışmalardır. İnflamatuvar süreçler önemli ölçüde proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler ve diğer mediatörlerle düzenlenir ve hastalığın seyri belirlenir. İnflamatuvar süreçte rolü olan mediatörleri kodlayan genlerin hepsi infeksiyon kliniğinin bireyler arasındaki farklılığını belirleyici olabilir. Bu derleme kapsamında ele alınan sitokinleri kodlayan genlerdeki polimorfizmler inflamatuvar yanıt sırasında salıverilen sitokinlerin serum düzeylerinde farklılıklara neden olabileceğinden HBV'nin klinik seyrini belirlemede önemli olabilirler. Sitokinler ve diğer mediatörlere ait genomik bilgi kronik hepatit ve HSK geliştirme riski yüksek olan bireylerin belirlenmesine ve bu hastalara yönelik koruyucu önlemler ve tedavi yaklaşımlarının planlanmasına katkıda bulunabilir.

Ayrıca hem tedaviye hem de aşıya yanıtı belirlemede de inflamatuvar mediatörlerin genlerindeki polimorfizmler önemli olabilir. Örneğin; IFN tedavisine yanıt veren hastalarda TNF- α serum düzeyinin, vermeyenlere göre daha yüksek olduğu, granülozit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF)'ün rekombinant HBV aşısına yanıt oranını artırdığı bildirilmiştir^[46,47]. Ayrıca artrit, multipl skleroz ve diğer otoimmün hastalıklar gibi aşıya sekonder advers etkilerin gelişiminde de genetik faktörlerin rolü olabilir. Fakat tedaviye ve aşıya yanıtta ve bunlara bağlı gelişecek advers olaylarda genetik polimorfizmler ayrıntılı olarak araştırılmamıştır.

Gelecekte, hem infeksiyonun doğal seyrini belirleyici hem de tedaviye ve aşıya yanıtı belirlemede önemli olabilecek mediatörlere ait genetik polimorfizmlerin saptanması, önceden olası risk faktörlerinin elimine edilmesi ve farklı tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi ile HBV infeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisine önemli katkıda bulunacaktır.

KAYNAKLAR

- Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis. *Annu Rev Immunol* 1995;13:29-60.
- Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997;337:1733-45.
- Park W, Keeffe EB. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2004;50:289-303.
- Aggarwal R, Ranjan P. Preventing and treating hepatitis B infection. *BMJ* 2004;329:1080-6.
- de Andrade DR Jr, de Andrade DR. The influence of the human genome on chronic viral hepatitis outcome. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2004;46:119-26.
- Lin TM, Chen CJ, Wu MM, et al. Hepatitis B virus markers in Chinese twins. *Anticancer Res* 1989;9:737-41.
- Dinarelli CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996;87:2095-147.
- Nicklin MJ, Weith A, Duff GW. A physical map of the region encompassing the human interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-1 receptor antagonist genes. *Genomics* 1994;19:382-4.
- Zhang PA, Li Y, Xu P, Wu JM. Polymorphisms of interleukin-1B and interleukin-1 receptor antagonist genes in patients with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2004;10:1826-9.
- Hwang IR, Kodama T, Kikuchi S, et al. Effect of interleukin 1 polymorphisms on gastric mucosal interleukin 1beta production in Helicobacter pylori infection. *Gastroenterology* 2002;123:1793-803.
- Rahman MA, Dhar DK, Yamaguchi E, et al. Coexpression of inducible nitric oxide synthase and COX-2 in hepatocellular carcinoma and surrounding liver: Possible involvement of COX-2 in the angiogenesis of hepatitis C virus-positive cases. *Clin Cancer Res* 2001;7:1325-32.
- Hirankarn N, Kimkong I, Kummee P, Tangkijvanich P, Poovorawan Y. Interleukin-1 β gene polymorphism associated with hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2006;12:776-9.
- Song W, Zhang F, Li Z. A quantitative analysis of IL-6 mRNA expression of peripheral blood monocyte cell in patients with chronic hepatitis B. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2000;8:346-7.
- Park BL, Lee HS, Kim YJ, et al. Association between interleukin 6 promoter variants and chronic hepatitis B progression. *Exp Mol Med* 2003;35:76-82.
- Ben-Ari Z, Mor E, Papo O, et al. Cytokine gene polymorphisms in patients infected with hepatitis B virus. *Am J Gastroenterol* 2003;98:144-50.
- Levings MK, Sangregorio R, Galbiati F, Squadrone S, de Waal Malefyt R, Roncarolo MG. IFN- γ and IL-10 induce the differentiation of human type 1 T regulatory cells. *J Immunol* 2001;166:5530-9.
- Zhu QR, Ge YL, Gu SQ, et al. Relationship between cytokines gene polymorphism and susceptibility to hepatitis B virus intrauterine infection. *Chin Med J (Engl)* 2005;118:1604-9.
- Shin HD, Park BL, Kim LH, et al. Interleukin 10 haplotype associated with increased risk of hepatocellular carcinoma. *Hum Mol Genet* 2003;12:901-6.
- Tseng LH, Lin MT, Shau WY, et al. Correlation of interleukin-10 gene haplotype with hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Tissue Antigens* 2006;67:127-33.
- Wang J, Ni H, Chen L, Song WQ. Interleukin-10 promoter polymorphisms in patients with hepatitis B virus infection or hepatocellular carcinoma in Chinese Han ethnic population. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006;5:60-4.

21. Hoshino T, Wiltout RH, Young HA. IL-18 is a potent coinducer of IL-13 in NK and T cells: A new potential role for IL-18 in modulating the immune response. *J Immunol* 1999;162:5070-7.
22. Sun Y, Chen HY, Wang F, et al. Effect of IL-18 on peripheral blood monocytes from chronic hepatitis B patients. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2003;11:470-3.
23. Giedraitis V, He B, Huang WX, Hillert J. Cloning and mutation analysis of the human IL-18 promoter: A possible role of polymorphisms in expression regulation. *J Neuroimmunol* 2001;112:146-52.
24. Zhang PA, Wu JM, Li Y, Yang XS. Association of polymorphisms of interleukin-18 gene promoter region with chronic hepatitis B in Chinese Han population. *World J Gastroenterol* 2005;11:1594-8.
25. Biron CA, Nguyen KB, Pien GC, Cousens LP, Salazar-Mather TP. Natural killer cells in antiviral defense: Function and regulation by innate cytokines. *Annu Rev Immunol* 1999;17:189-220.
26. Romero R, Lavine JE. Cytokine inhibition of the hepatitis B virus core promoter. *Hepatology* 1996;23:17-23.
27. Sheron N, Lau J, Daniels H, et al. Increased production of tumour necrosis factor alpha in chronic hepatitis virus infection. *J Hepatol* 1991;12:241-5.
28. Abraham LJ, Kroeger KM. Impact of the -308 TNF promoter polymorphism on the transcriptional regulation of the TNF gene: Relevance to disease. *J Leukoc Biol* 1999;66:562-6.
29. Hohler T, Kruger A, Gerken G, Schneider PM, Meyer zum Buschenfelde KH, Rittner C. A tumor necrosis factor-alpha (TNF alpha) promoter polymorphism is associated with chronic hepatitis B infection. *Clin Exp Immunol* 1998;111:579-82.
30. Wilson AG, de Vries N, Pociot F, di Giovine FS, van der Putte LB, Duff GW. An allelic polymorphism within the human tumor necrosis factor alpha promoter region is strongly associated with HLA A1, B8, and DR3 alleles. *J Exp Med* 1993;177:557-60.
31. Li HQ, Li Z, Liu Y, et al. Association of polymorphism of tumor necrosis factor-alpha gene promoter region with outcome of hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2005;11:5213-7.
32. Xu XW, Lu MH, Tan DM. Association between tumour necrosis factor gene polymorphisms and the clinical types of patients with chronic hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:52-6.
33. Niro GA, Fontana R, Gioffreda D, et al. Tumor necrosis factor gene polymorphisms and clearance or progression of hepatitis B virus infection. *Liver International* 2005;25:1175-81.
34. Somi MH, Najafi L, Noori BN, et al. Tumor necrosis factor- α gene promoter polymorphism in Iranian patients with chronic hepatitis B. *Indian J Gastroenterol* 2006;25:14-5.
35. Migita K, Miyazoe S, Maeda Y, et al. Cytokine gene polymorphisms in Japanese patients with hepatitis B virus infection-association between TGF-beta1 polymorphisms and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005;42:505-10.
36. Cui W, Fowles DJ, Bryson S, et al. TGF beta1 inhibits the formation of benign skin tumors, but enhances progression to invasive spindle carcinomas in transgenic mice. *Cell* 1996;86:531-42.
37. Gressner AM, Weiskirchen R, Breitkopf K, Dooley S. Roles of TGF- β in hepatic fibrosis. *Front Biosci* 2002;7:D793-D807.
38. Yang ZX, Wang H, Gao CF, Xu LL, Zhao WJ. Effect of polymorphism of transforming growth factor beta1 gene on HBV-induced liver cirrhosis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2005;85:1021-6.
39. Gupta V, Arora R, Saha A, Dhir A, Kar P, Bamezai R. Novel variations in the signal peptide region of transforming growth factor beta1 gene in patients with hepatitis: A brief report from India. *Int J Immunogenet* 2005;32:79-82.
40. Kim YJ, Lee HS, Im JP, et al. Association of transforming growth factor-beta1 gene polymorphisms with a hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Exp Mol Med* 2003;35:196-202.
41. Long KZ, Santos JI. Vitamins and the regulation of the immune response. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:283-90.
42. Bellamy R, Ruwende C, Corrah T, et al. Tuberculosis and chronic hepatitis B virus infection in Africans and variation in the vitamin D receptor gene. *J Infect Dis* 1999;179:721-4.
43. Apolinario A, Majano PL, Alvarez-Perez E, et al. Increased expression of T cell chemokines and their receptors in chronic hepatitis C: Relationship with the histological activity of liver disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2861-70.
44. Chang HY, Ahn SH, Kim do Y, et al. Association between CCR5 promoter polymorphisms and hepatitis B virus infection. *Korean J Hepatol* 2005;11:116-24.
45. Suneetha PV, Sarin SK, Goyal A, Kumar GT, Shukla DK, Hissar S. Association between vitamin D receptor, CCR5, TNF-alpha and TNF-beta gene polymorphisms and HBV infection and severity of liver disease. *J Hepatol* 2006;44:856-63.
46. Daniels HM, Meager A, Eddleston AL, Alexander GJ, Williams R. Spontaneous production of tumour necrosis factor alpha and interleukin-1 beta during interferon-alpha treatment of chronic HBV infection. *Lancet* 1990;335:875-7.
47. Kapoor D, Aggarwal SR, Singh NP, Thakur V, Sarin SK. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor enhances the efficacy of hepatitis B virus vaccine in previously unvaccinated haemodialysis patients. *J Viral Hepat* 1999;6:405-9.

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Semra TUNÇBİLEK

Mevlana Bulvarı (Konya Yolu)

No:86-88

Balgat-ANKARA

e-mail: semrakuli@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 24.04.2006

Kabul Tarihi: 30.04.2006