

Kronik Hepatit B ve C Enfeksiyonu ile İnterlökin-2 (-330) Gen Polimorfizmi Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Gülay Börekçi¹, Serap Yalın², Özlem Kandemir³, Sevim Karakaş Çelik⁴, Mehmet Berköz⁵, Nurcan Aras⁶

¹Mersin Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Mersin

²Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Mersin

³Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin

⁴Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak

⁵Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Van

⁶Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Mersin

- Bu çalışma Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Birimi tarafından desteklenmiş (Proje no: BAP-SYO HB (GB) 2010-5A) ve 2. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi'nde poster bildiri olarak sunulmuştur.

Yazışma adresi:

Doç. Dr. Gülay BÖREKÇİ

Mersin Üniversitesi

Sağlık Yüksekokulu

Çiftlikköy kampüsü

Mersin, Türkiye

e-posta: gulay_borekci@yahoo.com

ÖZET

Amaç: Hepatit B virüs (HBV) ve hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonlarının immunopatogenezinde sitokinler oldukça büyük öneme sahiptirler. Th1 hücreleri tarafından salgılanan interlökin-2 (IL-2) hem immun sistemin aktivasyonunda ve hem de homeostazın düzenlenmesinde önemli rol oynayan, immun sistem üzerinde oldukça geniş spektrumlu etkiye sahip olan bir sitokindir. IL-2 -330 gen polimorfizmi ile hastalık ilişkisinin araştırıldığı çok sayıda çalışmaya rağmen, bu sitokin polimorfizminin HBV ve HCV enfeksiyonlarının immunopatogenezindeki rolünü araştıran oldukça az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada kronik hepatit B ve C enfeksiyonu ile IL-2 -330 gen polimorfizmi arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya kronik hepatit B'li 139 hasta, kronik hepatit C'li 101 hasta ve kontrol grubu olarak 87 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerden yaklaşık 2 ml EDTA'lı tüplere kan alınmış ve DNA izolasyon kiti kullanılarak genomik DNA izole edilmiştir. Elde edilen DNA'lardan tek nükleotid polimorfizmi (SNP) polimeraz zincir reaksiyonu-confronting two-pair primers (PCR-CTPP) yöntemi ile araştırılmıştır.

Bulgular: Hepatit B hasta grubunda IL-2 -330 TT, GT ve GG genotip sıklığı sırasıyla %23.7, %53.2 ve %23; kontrol grubunda ise %27.6, %50.6 ve %21.8 olarak saptanmıştır ($p>0.05$). Hepatit C hasta grubunda ise; TT, GT ve GG genotip sıklığı %34.7, %56.4 ve %8.9; kontrol grubunda ise %27.6, %50.6 ve %21.8 olarak saptanmış; GG genotip sıklığı kronik hepatit C hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur ($p<0.05$). T allel sıklığı kronik hepatit B'li hastalarda %50.4, kontrol grubunda %52.9; G alleli ise hasta grubunda %49.6, kontrol grubunda ise %47.1 idi ($p>0.05$). Kronik hepatit C'li hastalarda ise T allel sıklığı %69.4, kontrol grubunda ise %52.9, G alleli ise hasta grubunda %30.6, kontrol grubunda ise %47.1 olarak belirlenmiştir ($p<0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda kronik hepatit B ile IL-2 geninin -330 pozisyonundaki polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmazken, GG genotipi ile kronik hepatit C arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bulgularımıza göre Türk popülasyonunda IL-2 geni -330 pozisyonundaki GG genotipi ve G alleli kronik hepatit C'de koruyucu etkiye sahip olabilir, ancak daha kapsamlı çalışmalar konunun aydınlatılmasına katkı sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Kronik hepatit, HBV, HCV, İnterlökin 2, Polimorfizm, PCR-CTPP.

Investigation of the association between chronic hepatitis B and C infection and interleukin 2 (-330) gene polymorphism

ABSTRACT

Objective: Cytokines has an important role in the immunopathogenesis of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections. Interleukin-2 (IL-2) secreted by Th1 cells which plays an important role in regulating both in activation of the immune system and homeostasis, is a cytokine having a wide spectrum of effects on the immune system. Although there are many studies investigating the relationship between IL-2 -330 gene polymorphism and diseases, a few studied was found to investigate the role in the immunopathogenesis of HBV and HCV infections of this cytokine polymorphisms. This study was aimed to determine the relationship between IL-2 -330 gene polymorphisms and chronic hepatitis B and C infections.

Methods: A total of 139 patients with chronic hepatitis B, 101 patients with hepatitis C and 87 healthy subjects as control groups were included into this study. Approximately 2 ml of blood from patients and control groups were taken into tubes containing EDTA, and genomic DNA was isolated using DNA isolation kit. Single nucleotide polymorphism from the obtained DNAs was investigated using the polymerase chain reaction-confronting two-pair primers (PCR-CTPP) methods.

Results: The genotype frequency of IL-2 -330 TT, GT, GG were detected as 23.7%, 53.2%, 23% in patients with chronic hepatitis B and 27.6%, 50.6%, 21.8% in control groups, respectively ($p>0.05$). The frequency of TT, GT, GG genotype was found to be 34.7%, 56.4%, 8.9% in patients with chronic hepatitis C and 27.6%, 50.6%, 21.8% in control group, respectively. GG genotype frequency was significantly lower in patient groups with hepatitis C compared with the control group ($p<0.05$). The frequency of T allele was 50.4% in patients with chronic hepatitis B and 52.9% in control groups. The frequency of G allele in patients with chronic hepatitis B was 49.6% and 47.1% in control groups ($p>0.05$). The frequency of T and G allele was found to be 69.4%, 30.6% in patients with chronic hepatitis C and 52.9%, 47.1% in control groups, respectively ($p<0.05$).

Conclusion: In our study while there was no statistically significant relationship between chronic hepatitis B and IL-2 -330 gene polymorphisms, significant association was found between GG genotype and chronic hepatitis C. According to our findings the GG genotype in the -330 position of IL-2 gene may be preventive effect in chronicity of hepatitis C in Turkish population, however, further research can contribute to clarify the issue.

Keywords: Chronic hepatitis, HBV, HCV, Interleukin 2, Polymorphism, PCR-CTPP.

GİRİŞ

Hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV)'nün neden olduğu enfeksiyonlar hala tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu oluşturmakta ve bu virüsler akut/kronik hepatit, siroz, fulminan hepatit ve hepatoselüler karsinomaya neden olmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre her yıl 1.45 milyon kişi viral hepatitler nedeniyle ölmektedir. Halen tüm dünyada 400 milyon kişinin HBV ve HCV ile enfekte olduğu, bunların 240 milyonunu HBV, 130-150 milyonunu ise HCV oluşturduğu bildirilmektedir (1).

HBV enfeksiyonlarının %5-10'u, HCV enfeksiyonlarının ise %55-85'i kronikleşmektedir. Bu enfeksiyonların kronikleşmesinde ve hastalığın siroz ve hepatosellüler karsinomaya dönüşmesinde konağın immun yanıtı önemli rol oynamaktadır. Ancak bu enfeksiyonların klinik seyrinin belirlenmesinde önemli rol oynayan genetik faktörler bireyin immun yanıtını değiştirebilmekte ve bazı kişilerde hastalık iyileşme ile sonlanırken, bazılarında prognoz daha ciddi seyretmekte ve ölüme sonuçlanmaktadır. Günümüzde HBV ve HCV enfeksiyonlarının klinik seyrinin ve tedaviye yanıtının belirlenmesinde immun yanıt ve genetik faktörlerin önemli rol oynadığı bilinmekle birlikte, altta yatan moleküler mekanizmalar henüz net olarak aydınlatılamamıştır (2).

HBV ve HCV enfeksiyonlarının immunopatogeneğinde önemli mediyatörlerden biri olan sitokinler ve sitokin genlerindeki değişimler hastalığın klinik seyrini ve tedaviye yanıtını etkileyebilmektedir (3-5). Proinflamatuvar sitokinlerden biri olan interlekin-2 (IL-2) ilk defa 1976 yılında T hücre büyüme faktörü olarak keşfedilmiş **çok sayıda işlevi olan** bir sitokindir (6). İmmun sistem üzerinde oldukça geniş bir etki spektrumuna sahip olan IL-2 farelerde 3 nolu, insanda ise 4 nolu kromozom üzerinde lokalizedir (7). IL-2, 133 amino asitten oluşan, küçük (15.4 kDa moleküler ağırlığında), 4 alfa helikal yapıda olup, bu sitokin yapısına sahip familyada IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 ve IL-21 sitokinleri de bulunmaktadır. IL-2, IL-2 R **aracılığıyla** sinyal iletir ve bu reseptör alfa (IL-2R α :CD25), beta (IL-2R β :CD122) ve gama (γ :CD132) olarak adlandırılan üç zincirden oluşan bir kompleksten ibarettir. IL-2R α bağlanmada düşük **affiniteye** sahipken, β ve γ IL-2R affinitesini 100 kat artırma yeteneğinde olup, bu ikisi T hücrelerde sinyal oluşumu için gereklidir. IL-2, primer olarak aktive edilmiş CD4 T hücreler tarafından oluşturulmakla birlikte, CD8 T hücreler (TH0,TH1), dendritik hücreler ve timik hücreler tarafından da **ifade** edildiği gösterilmiştir (7-11). Ayrıca transformasyona uğramış T-hücreler, B-hücreler, lösemi hücreleri, LAK hücreler (lymphokine-activated killer cells) ve NK (natural killer: doğal öldürücü) hücrelerde IL-2 salgılamaktadırlar (12).

T ve B hücre gelişimi, NK aktivasyonu gibi fonksiyonları olan IL-2, T hücre üzerine olan direkt etkisiyle immun sistemde önemli fonksiyonlarda (tolerans, bağışıklık) anahtar rol oynamaktadır (7,9,11,13). IL-2, düzenleyici T hücrelerin (Treg) homeostasisinde de önemli rol oynamakta, T hücrelerinin ve diğer yanıtın düzenlenmesi ve baskılanmasında rolü olan Treg hücrelerin fonksiyonlarını tamamlamaları ve yaşamlarını sürdürmeleri için gerekli olmaktadır (9,10,13). Farelerde yapılan bir çalışmada IL-2 yokluğunun akut hastalıkların daha az ciddi seyretmesine neden olduğu, buna karşın kronik progresif hastalıkların gelişmesine yol açtığı gösterilmiştir (14). Humoral bağışıklıkta dahil immun sistemde önemli fonksiyonları olan IL-2, yabancı antijenlere karşı T hücre yanıtında antijenle karşılaştıktan sonra erken dönemde oluşmaktadır. Bu erken dönemde oluşan yanıtta IL-2 otokrin ve parakrin aktivite kontrol mekanizmalarını oluşturmaktadır. Ancak bu kontrol mekanizmalarındaki başarısızlık kronik inflamatuvar hastalıkların gelişmesinde önemli rol oynamaktadır (15). IL-2 ve IL-2R gen eksikliğinin otoimmun hastalıkların gelişmesine de yol açtığı belirtilmektedir (10,16). Ayrıca IL-2'nin viral hastalıklar ve malignite gibi otoimmun kaynaklı pek çok

hastalıkta da önemli rol oynadığı anlaşılmıştır (14). IL-2 genlerindeki genetik değişikliklerin ve tek nükleotid polimorfizmin (single nucleotide polymorphisms: SNPs) insanlarda sistemik lupus eritematozus (SLE), diabetes mellitus (DM), romatoid artrit, greft rejeksiyonu gibi pek çok hastalıklarla yakın ilişkisi olduğu belirtilmektedir (10).

HBV ve HCV enfeksiyonlarının patogeneğinde virüs spesifik CD4 ve CD8 T-hücre yanıtları önemli rol oynamaktadır. Virüs spesifik T hücre yanıtları virüsü organizmadan başarılı bir şekilde temizlerken, T hücre yanıt başarısızlığı viral persistant gelişimine yol açmaktadır (17). Kronik hepatit C enfeksiyonlarında IL-2 ve IFN-gama gibi Th1 sitokinlerin **karaciğerdeki gen ifadesi** artışının karaciğer hasarı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (18,19). IL-2 -330 gen polimorfizmi son yıllarda en yaygın araştırılan konulardan biri olup, bu gen polimorfizmi ile hastalık ilişkisinin araştırıldığı çok sayıda çalışma bulunmaktadır (20-22). Bununla birlikte literatürde bu sitokin polimorfizminin kronik hepatit B ve C hastalığının immunopatogeneindeki rolünü belirleyen oldukça az sayıda çalışmaya rastlanılmıştır. Ülkemizde ise kronik hepatit B ve C hastalarında bu sitokin gen polimorfizmi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada kronik hepatit B ve C hastalığı ile IL-2 -330 gen polimorfizmi arasındaki ilişki araştırılmıştır.

YÖNTEMLER

Çalışma grubu

Çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran kronik hepatit B tanısı almış 139 hasta ile kronik hepatit C tanısı almış 101 hasta alınmıştır. Kronik hepatit B hastaları; en az 6 ay süreyle alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri normal değerlerden 1.5-2 kat daha yüksek olan, HBV-DNA (+), HBsAg (+), anti-HBs (-), anti-HBc IgG (+), HBeAg (+/-), anti-HBe (+/-) olan ve histopatolojik incelemede histolojik aktivite indeksleri (HAI) kronik hepatit ile uyumlu olan hastalardan; kronik hepatit C hastaları ise; kronik hepatit ile uyumlu karaciğer biyopsisi olan, en az 6 ay süreyle anti-HCV (+), HCV-RNA (+), ALT düzeyleri yüksek veya normal olan hastalardan oluşmuştur. Kontrol grubunu ise herhangi bir edinsel veya kronik rahatsızlığı bulunmayan, HBsAg, anti-HBc, anti-HBs, anti-HCV ve anti-HIV'i negatif olan 87 sağlıklı bireyler oluşturmuştur. Çalışmaya başlamadan önce Mersin Üniversitesi Etik Kurulu'ndan etik kurul izni, çalışma sırasında da çalışmaya katılan tüm bireylerden onamlar alınmıştır.

DNA izolasyonu ve genotip tayini

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan bireylerden 2'şer ml periferik kan EDTA'lı tüplere alınmış ve çalışma gününe kadar +4°C'de saklanmıştır. Periferik kan örneklerinden DNA izolasyonu için DNA izolasyon kiti (Roche, Switzerland) kullanılmış ve genomik DNA'lar elde edilmiştir. Elde edilen DNA'lar çalışılincaya kadar derin dondurucuda -20°C'de saklanmıştır. İnterlökin-2 geninin -330 bölgesindeki polimorfizm (rs2069762), polimeraz zincir reaksiyonu-confronting two-pair primers (PCR-CTPP) yöntemi ile analiz edilmiştir.

IL-2 -330 polimorfizminin belirlenmesi için PCR solüsyonu forward (F1:5' CTG ACA TGT AAG AAG CAA TCT AT 3'; F2: TTC ACA TGT TCA GTG TAG TTT TAT) ve reverse (R1: 5' CTC AGA AAA TTT TCT TTG TCC 3'; R2: TGT TAC ATT AGC CCA CAC TTA) primerlerinin her birinden 20 pmol, 20-100 ng genomik DNA, 100 µm dNTP mix, 1 mM MgCl₂, 1 mM 10 x PCR buffer (MBI Fermentas, Vilnius, Lithuania) ve 1U Taq DNA polimeraz (MBI Fermentas, Vilnius, Lithuania) olacak şekilde 25 µl'lik reaksiyon hacminde hazırlanmıştır. PCR koşulları; 1 döngü 95°C 3 dk., 35 döngü 95°C 30 saniye, 59°C 1dk., 72°C 45 sn ve 1 döngü 72°C 7 dk. olacak şekilde

gerçekleştirilmiştir. PCR ürünleri %3'lük agaroz jelde yürütüldükten sonra elde edilen 215 bp'lik bant GG, 215 ve 152 bp'lik bantlar GT, 152 bp'lik tek bant ise TT genotipi olarak değerlendirilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) paket programına aktarılmış ve tanımlayıcı istatistikler, ki-kare ile binary lojistik regresyon testleri kullanılarak analiz edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık $p \leq 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma grubundaki kronik hepatit B hastalarının yaş ortalaması 40.50 ± 13.60 (yaş aralığı 18-74), kronik hepatit C hastalarının yaş ortalaması 53.38 ± 12.19 (yaş aralığı: 25-79) olup, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 36.54 ± 15.48 (yaş aralığı 18-72) idi. Kronik hepatit B'li hasta grubunun %40.3'ünü kadınlar, %59.7'sini erkekler, kronik hepatit C'li hasta grubunun %58.3'ünü kadınlar, %41.7'sini erkekler oluştururken, kontrol grubunun %49.4'ünü kadınlar, %50.6'sını ise erkekler oluşturmuştur.

Hepatit B ile IL-2 -330 polimorfizmi arasındaki ilişki incelendiğinde; TT, GT ve GG genotipi sırasıyla hasta grubunda %23.7, %53.2 ve %23.0; kontrol grubunda ise %27.6, %50.6 ve %21.8 olarak saptanmış; hasta ve kontrol grubu kıyaslandığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Tablo I. Kronik hepatit B enfeksiyonu ile IL-2 -330 T/G polimorfizmi genotip frekansı arasındaki ilişki

IL-2 -330	Hasta		Kontrol		Toplam		p	OR %95 CI
	n	%	n	%	n	%		
TT	33	23.7	24	27.6	57	25.2	1 (referans)	
GT	74	53.2	44	50.6	118	52.2	0.540 0.818 (0.429-1.558)	
GG	32	23.0	19	21.8	51	22.6	0.607 0.816 (0.377-1.770)	
Toplam	139	100	87	100	226	100		

TT: Homozigot **yabanıl tip**, GT: Heterozigot, GG: **Homozigot** mutant

IL-2 -330 T/G polimorfizmi allel sıklıklarının dağılımına bakıldığında; T alleli kronik hepatit B hasta grubunda %50.4, kontrol grubunda ise %52.9, G alleli ise hasta grubunda %49.6, kontrol grubunda ise %47.1 olarak belirlenmiştir ($p > 0.05$) (Tablo II).

Tablo II. Kronik hepatit B enfeksiyonu ile IL-2 -330 T/G polimorfizmi allel frekansı arasındaki ilişki

IL-2 -330	Hasta		Kontrol		Toplam		p	OR %95 CI
	n	%	n	%	n	%		
T	140	50.4	92	52.9	232	51.3		1 (referans)
G	138	49.6	82	47.1	220	48.7	0.629	1.106 (0.757-1.616)
Toplam	278	100	174	100	452	100		

Kronik hepatit C ile IL-2 -330 polimorfizmi arasındaki ilişki incelendiğinde; TT, GT ve GG genotip sıklığı sırasıyla hasta grubunda %34.7, %56.4 ve %8.9; kontrol grubunda ise %27.6, %50.6 ve %21.8 olarak saptanmış; hasta ve kontrol grubu kıyaslandığında, hasta grubunda GT genotipi ($p>0.05$), kontrol grubunda ise GG genotip sıklığı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo III).

Tablo III. Kronik hepatit C enfeksiyonu ile IL-2 -330 T/G polimorfizmi genotip frekansı arasındaki ilişki

IL-2 -330	Hasta		Kontrol		Toplam		p	OR %95 CI
	n	%	n	%	n	%		
TT	35	34.7	24	27.6	59	31.4		1 (referans)
GT	57	56.4	44	50.6	101	53.7	0.722	1.126 (0.587-2.160)
GG	9	8.9	19	21.8	28	14.9	0.020	3.079 (1.193-7.945)
Toplam	101	100	87	100	188	100		

TT: Homozigot **yabanıl tip**, GT: Heterozigot, GG: **Homozigot** mutant

Hepatit C hasta grubunda ise IL-2 -330 T/G polimorfizmi allel sıklıklarının dağılımına bakıldığında; T alleli kronik hepatit C hasta grubunda %69.4, kontrol grubunda ise %52.9, G alleli ise hasta grubunda %30.6, kontrol grubunda ise %47.1 olarak belirlenmiştir ($p<0.05$) (Tablo IV).

Tablo IV. Kronik hepatit C enfeksiyonu ile IL-2 -330 T/G polimorfizmi allel frekansı arasındaki ilişki

IL-2 -330	Hasta		Kontrol		Toplam		p	OR %95 CI
	n	%	n	%	n	%		
T	170	69.4	92	52.9	262	62.5		1 (referans)
G	75	30.6	82	47.1	157	37.5	0.001	0.495 (0.331-0.741)
Toplam	245	100	174	100	419	100		

TARTIŞMA

Hepatit B ve C enfeksiyonlarına karşı immunolojik yanıtta sitokinlerin önemli rol oynadığı ve sitokin genlerindeki değişikliklerin hastalığın klinik seyrini etkilediği bilinmektedir (3-,5,17,18). Proinflamatuvar sitokinlerden biri olan IL-2, TH1 ve TH2 immun yanıtta rol oynayan önemli sitokinlerden biri olup, -330 promoter bölgesindeki polimorfizmi hastalık sitokin ilişkisinin araştırıldığı en yaygın polimorfizmlerden birisidir (4). IL-2 -330 gen polimorfizmi ile çeşitli hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışmaya rağmen (20-22) literatürde bu sitokin polimorfizminin hepatit B ve C enfeksiyonlarındaki rolünü araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (23,24).

IL-2 -330 gen polimorfizmi ile hastalık ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda; Sobjanek ve ark. (22) IL-2 -330 GG genotip varlığının bazal hücreli karsinoma gelişme riskini arttırdığını ve bu hastalarda IL-2 serum düzeyinin azaldığını bildirmişlerdir. Bir başka meta analiz çalışmasında ise Asya'lılarda IL-2 -330 T/G polimorfizminin lenfoma ve diğer kanserlerin gelişme riskini arttırdığı belirtilmektedir (25). Wei ve ark. (26) tarafından yapılan bir başka çalışmada da IL-2 -330 G alleleline sahip kişilerde nazofarengeal karsinoma riskinin arttığı belirlenmiştir. Yapılan bu çalışmalar IL-2 -330 gen polimorfizminin karsinogeneziste önemli bir role sahip olduğunu ve kanser riskini arttırdığını göstermektedir.

IL-2 -330 gen polimorfizmi ile diğer hastalıklar arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösteren diğer çalışmalarda da; Liang ve ark.(27) Graves hastalığı olan kişilerde IL-2 GG genotip sıklığını kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulmuşlar ve bu hastalarda IL-2 **gen ifadesinin** arttığını bildirmişlerdir. İran'da yapılan bir başka çalışmada da multiple sklerozlu hastalarda IL-2 -330 T alleleline sahip kişilerin hastalığa karşı daha duyarlı olduğu belirlenmiştir (28). Bir başka çalışmada ise Yücel ve ark. (29) IL-2 -330 GA genotipinin Behçet hastalığına karşı duyarlılığı arttırdığını, buna karşın TT genotipinin koruyucu olabileceğini belirtmişlerdir. Bu çalışmalar IL-2 -330 polimorfizminin otoimmun hastalıkların patogenezinde de önemli rol oynayabileceğini göstermektedir.

IL-2 -330 gen polimorfizmi ile enfeksiyon hastalıkları arasındaki sınırlı sayıdaki çalışmalarda Queiroz ve ark. (30) G allelinin erişkinlerde *Helicobacter pylori* enfeksiyon riskinin azalmasıyla ilişkili olduğunu saptamışlardır. Bir başka çalışmada ise Nasi ve ark. (31) uzun dönem nonprogresiv seyreden HIV1 enfeksiyonu ile IL-2 -330 polimorfizmi arasında hiçbir ilişki saptamazken (31), Yılmaz ve ark. (32) ise subakut sklerozan panensefalitli hastalarda GG genotip ve G allel sıklığını düşük olarak belirlemişlerdir.

Literatürde hepatit B ve C hastalığı ile bu gen polimorfizminin araştırıldığı oldukça az sayıda çalışma bulunmaktadır. Gao ve ark. (5)'nin 2009 yılında yaptığı çalışmada HBV, HCV ve HBV/HCV koinfeksiyonlu kişilerde TT genotip ve T allelinin persistan

infeksiyonla ilişkili olduğu belirlenmiştir. Aynı araştırmacının 2010 yılında hepatit B ve C hastaları ile yaptığı çalışmada da TT genotipinin persistan HBV ve HCV enfeksiyon riskini **arttırdığını**, buna karşın GG genotipinin ise bu riski **azalttığını** bildirmişlerdir (23). Bei ve ark. (33) ise IL-2 -330 ve IFN- γ -1615 polimorfizmlerinin kombine etkisinin hepatoselüler karsinoma riskinin artışıyla anlamlı bir ilişki olduğunu belirlemişlerdir. Buna karşın bir başka çalışma sonuçlarında ise TG ve GG genotipleri ile hepatoselüler karsinoma gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (34). Ülkemizde ise hepatit B ve C hastalığı ile IL-2 -330 polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştıran herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Çalışmamızda ise kronik hepatit B ile IL-2 geninin -330 pozisyonundaki polimorfizm ile anlamlı bir ilişki saptanmazken, GG genotip ve **G allel** sıklığı kronik hepatit C hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük olarak saptanmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Çalışma sonuçlarımıza göre IL-2 geni -330 pozisyonundaki GG genotipi ve **G alleli** kronik hepatit C'de koruyucu etkiye sahip olabilir. Bu konuda elde edilen farklı sonuçlara rağmen, yapılan çalışmalar IL-2 -330 gen polimorfizminin kanser ve otoimmün hastalıklarda olduğu gibi, hepatit B ve C hastalığının klinik seyirinin gidişatında da etkili olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte genotip ve allel farklılıkları hastalık çeşidine ve etnik farklılıklara bağlı olabilir. Çalışma sonuçlarımız bu hasta grubunda ülkemizdeki ilk verileri yansıtması bakımından önemli ipucu sağlayabilir, ancak bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. WHO: Draft global health sector strategy on viral hepatitis, 2016-2021-the first of its kind. Erişim adresi: http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/Draft_global_health_sector_strategy_viral_hepatitis_13nov.pdf?ua=1. Erişim tarihi: 13.10.2015.
2. Kaplan DE. Immunopathogenesis of hepatitis C virus Infection. Gastroenterol Clin North Am 2015;44(4):735-60.
3. Saxena R, Kaur J. Th1/Th2 cytokines and their genotypes as predictors of hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma. World J Hepatol. 2015;18;7(11):1572-80.
4. Smith AJP, Humphries SE. Cytokine and cytokine receptor gene polymorphisms and their functionality. Cytokine Growth Factor Rev. 2009;20(1):43-59.
5. Gao QJ, Liu DW, Zhang SY, Jia M, Wang LM, Wu LH, Wang SY, Tong LX. Polymorphisms of some cytokines and chronic hepatitis B and C virus infection. World J Gastroenterol 2009;15(44):5610-9.
6. Kim HP, Imbert J, Leonard WJ. Both integrated and differential regulation of components of the IL-2/IL-2 receptor system. Cytokine & Growth Factor Reviews. 2006;17:349-66.
7. Gaffen SL, Liu KD. Overview of interleukin-2 function, production and clinical applications. Cytokine. 2004;28(3):109-23.
8. Malek TR. The main function of IL-2 is to promote the development of T regulatory cells. J Leukoc Biol. 2003;74(6):961-5.
9. Nelson BH. IL-2, Regulatory T Cells, and Tolerance. The Journal of Immunology. 2004;172(7):3983-8.
10. Ballesteros-Tato A. Beyond regulatory T cells: the potential role for IL-2 to deplete T-follicular helper cells and treat autoimmune diseases. Immunotherapy. 2014;6(11):1207-20.
11. Baykal Y, Karaayvaz M, Kutlu M. Interleukins. T Klin J Med Sci 1998;18:77-84.

12. Interleukin-2. Cytokines and cells. Erişim adresi: <http://www.copewithcytokines.de/cope.cgi?key=IL2>. Erişim tarihi: 07.02.2016.
13. Polat B, Halıcı Z. Sitokin İmmün Modülatörler, İnterferonlar, İnterlökin-2. *Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics*. 2012;5(1):44-51.
14. Abbas AK, Lohr J, Knoechel B, Nagabhushanam V. T cell tolerance and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2004;3(7-8):471-5.
15. Abbas AK, Katzman S, Villarino A, Hoyer K, Dooms H. Tolerance, Autoimmunity and Immune-Mediated Inflammatory Diseases. http://www.turkimmunoloji.org.tr/2009_immunoloji_kongre/immunoloji_kongresi_2009_bildiri_ozetleri.pdf 17.01.2016.
16. Sharfe N, Dadi HK, Shahar M, Roifman CM. Human immune disorder arising from mutation of the alpha chain of the interleukin-2 receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94(7):3168-71.
17. Schmidt J, Blum HE, Thimme R. T-cell responses in hepatitis B and C virus infection: similarities and differences. *Emerg Microbes Infect*. 2013;2(3):e15.
18. Kasprzak A, Zabel M, Biczysko W, Wysocki J, Adamek A, Spachacz R, Surdyk-Zasada J. Expression of cytokines (TNF-alpha, IL-1alpha, and IL-2) in chronic hepatitis C: comparative hybridocytochemical and immunocytochemical study in children and adult patients. *J Histochem Cytochem*. 2004;52(1):29-38.
19. McCaughan GW, Gorrell MD, Bishop GA, Abbott CA, Shackel NA, McGuinness PH, Levy MT, Sharland AF, Bowen DG, Yu D, Slatini L, Church WB, Napoli J. Molecular pathogenesis of liver disease: an approach to hepatic inflammation, cirrhosis and liver transplant tolerance. *Immunol Rev*. 2000;174:172-91.
20. Barış S, Akyürek Ö, Dursun A, Akyol M. The impact of the IL-1 β , IL-1Ra, IL-2, IL-6 and IL-10 gene polymorphisms on the development of Behcet's disease and their association with the phenotype. *Med Clin (Barc)*. 2015;S0025-7753(15)00568-0.
21. Zhao H, Wang R. IL-2 -330T/G polymorphism and cancer risk: a meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2015;8:1753-60.
22. Sobjanek M, Zabłotna M, Bień E, Gleń J, Sokołowska-Wojdyło M, Ruckemann-Dziurdzińska K, Nowicki R. Clinical significance of IL-2 and IL-10 gene polymorphisms and serum levels in patients with basal-cell carcinoma. *Biomark Med*. 2016;10(2):185-95.
23. Gao QJ, Liu DW, Zhang SY, Wu LH, Jia M. Relations between IL-2 -330 polymorphisms and the outcome of hepatitis B and/or hepatitis C virus infection. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2010;31(9):1041-5.
24. Wu JF, Hsu HY, Chiu YC, Chen HL, Ni YH, Chang MH. The effects of cytokines on spontaneous hepatitis B surface antigen seroconversion in chronic hepatitis B virus infection. *J Immunol*. 2015;194(2):690-6.
25. Zhao H, Wang R. IL-2 -330T/G polymorphism and cancer risk: a meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2015;8:1753-60.
26. Wei YS, Lan Y, Zhang L, Wang JC. Association of the interleukin-2 polymorphisms with interleukin-2 serum levels and risk of nasopharyngeal carcinoma. *DNA Cell Biol*. 2010;29(7):363-8.
27. Liang C, DU W, Dong Q, Liu X, Li W, Wang Y, Gao G. Expression levels and genetic polymorphisms of interleukin-2 and interleukin-10 as biomarkers of Graves' disease. *Exp Ther Med*. 2015;9(3):925-30.
28. Sayad A. The association of -330 interleukin-2 gene polymorphism and HLA-DR15 allele in Iranian patients with multiple sclerosis. *Int J Immunogenet*. 2014;41(4):330-4.

29. Yücel A, Dilek K, Saba D, Özçimen AA, Yurtkuran M, Oral HB. Interleukin-2 gene polymorphism in Turkish patients with Behçet's disease and its association with ocular involvement. *Int J Immunogenet.* 2013;40(5):349-55.
30. Queiroz DM, Saraiva IE, Rocha GA, Rocha AM, Gomes LI, Melo FF, Bittencourt PF. IL2 -330G polymorphic allele is associated with decreased risk of Helicobacter pylori infection in adulthood. *Microbes Infect.* 2009;11(12):980-7.
31. Nasi M, Riva A, Borghi V, D'Amico R, Del Giovane C, Casoli C, Galli M, Vicenzi E, Gibellini L, De Biasi S, Clerici M, Mussini C, Cossarizza A, Pinti M. Novel genetic association of TNF- α -238 and PDCD1-7209 polymorphisms with long-term non-progressive HIV-1 infection. *Int J Infect Dis.* 2013;17(10):e845-50.
32. Yılmaz V, Demirbilek V, Gürses C, Yentür SP, Uysal S, Yapıcı Z, Yılmaz G, Muncsey A, Cokar O, Onal E, Gökyiğit A, Saruhan-Direskeneli G. Interleukin (IL)-12, IL-2, interferon-gamma gene polymorphisms in subacute sclerosing panencephalitis patients. *J Neurovirol.* 2007;13(5):410-5.
33. Bei CH, Bai H, Yu HP, Yang Y, Liang QQ, Deng YY, Tan SK, Qiu XQ. Combined effects of six cytokine gene polymorphisms and SNP-SNP interactions on hepatocellular carcinoma risk in Southern Guangxi, China. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15 (16):6961-7.
34. Saxena R, Chawla YK, Verma I, Kaur J. Effect of IL-12B, IL-2, TGF- β 1, and IL-4 polymorphism and expression on hepatitis B progression. *J Interferon Cytokine Res.* 2014;34(2):117-28.