

**T.C  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI**

**KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA IL28B GEN  
POLİMORFİZMİ VE GEN EKSPRESYONU'NUN  
İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Celal ALANDAĞ**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Ulvi DEMİREL**

**ELAZIĞ**

**2014**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Emir DÖNDER

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Ulvi DEMİREL

**Danışman**

**Uzmanlık Tezi Değerlendirme Juri Üyeleri**

..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Tezin yazım aŐamasında tecrübelerini benimle paylaŐan sayın hocam Yrd. Doc. Dr. Ulvi Demirel'e, tezin oluŐum aŐamasında ise yardımcı olan sayın hocam Doç. Dr. Cem Aygün'e, Yrd. Doç. Dr. Murat KARA, Yrd. Doç. Dr. Selçuk İLHAN'a ve çalışmanın önemli bir kısmında katkı sunan Genetik Uzmanı KürŐat Kargün'e teşekkür ederim.

Ayrıca eğitimime katkı sağlayan hocalarıma, çalışma sürecinde fedakârlıklarından ve manevi desteğinden dolayı eŐime ve aileme teşekkür ederim.

## ÖZET

Yıllık 350 milyondan fazla kişide kronik hepatit B hastalığı tespit ediliyor ve yaklaşık 600.000 kişi bununla ilişkili komplikasyonlar olan karaciğer sirozu (KC S.) ve hepatosellüler karsinom HCC gibi nedenlerle ölmektedir. Tedavisinde kullanılan ilaçların, prognozu tahmin etmede kullanılan parametrelerin yetersiz kalması yeni çalışmaların yapılmasına yol açmıştır. Bazal ALT seviyesi, cinsiyet, yaş, TNF, IFN, D vitamini reseptörü, östrojen reseptörü alfa ve birçok HLA lokusundaki genetik varyasyonların KHB enfeksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kromozom 19 üzerindeki IL28B gen polimorfizminin HCV enfeksiyonunun KVV ve spontan klirens ile yakından ilişkili olduğu günümüzde kabul edilmektedir. Bu gen IFN  $\lambda$  sentezinde görevlidir. Son zamanlarda HCV enfeksiyonunda olduğu gibi KHB enfeksiyonunun prognozu, tedaviye cevabı, komplikasyon riski üzerine etkisini araştıran çalışmalar yayınlanmaktadır.

Bu çalışma Türkiye Elazığ ili civarındaki KHB hastalarında; IL28B polimorfizm taraması yapmak ve IL28B polimorfizmi ile HB enfeksiyonuna yatkınlık, viral temizlenme, hastalık progresyonu, viral yük ve karaciğer inflamasyonu arasında ilişkinin olup olmadığının araştırılmak amacıyla yapıldı.

Çalışmamızda KHB (n=117) ve GHB (n=29) grupları IL28B geni rs12979860 ve rs12980275 gen bölgesi polimorfizimleri açısından karşılaştırıldı. Rs12979860 gen bölgesi polimorfizmi oranları açısından bu iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p=0,835$ ). Ancak rs12980275 gen bölgesi polimorfizmi oranları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık vardı. Hastanın rs12980275 gen bölgesi A/A olmasının HBV enfeksiyonunun kronikleşmesinde önemli bir risk faktörü ( $p< 0.001$ ) iken G/A ve G/G olmasının HB'nin kronikleşmesine karşı önemli koruyucu bir faktör olarak rol oynadığı saptandı.

Çalışmamızda KHB grubunda IL28B rs12979860 gen bölgesi CC allel sıklığı %56 bulundu. Dünyanın coğrafi bölgelerine göre bu oran farklı olabilmektedir.

IL28B ekspresyon düzeyi ve HBeAg durumu ile IL28B gen polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi. Fakat daha önce yapılan bazı çalışmalarda bu parametreler arasında ilişki tespit edilmiştir. Çalışmamızda rs12980275 ve rs12979860 gen bölgelerinde aynı anda mutasyon olma ihtimali çok yüksek bulundu. Fakat bunun klinik önemi belirlenemedi.

Sonuç olarak özetle çalışmamız bölgemizde bu konuda yapılan ilk çalışma olması açısından önemlidir. IL28B geni polimorfizmi genotip oranlarını ortaya koyması bakımından ileride yapılacak çalışmalara katkı sağlayacaktır. Ayrıca daha önce üstünde fazla durulmamış olan KHB ile rs12980275 gen bölgesi polimorfizmi ilişkisi, çalışmamızda çıkan anlamlı sonuçlar neticesinde dikkatleri üzerine çekecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik hepatit B, IL28B polimorfizm, IL28B ekspresyonu, Elazığ İli, Türkiye

## ABSTRACT

### ASSOCIATION BETWEEN CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS AND IL28B GEN POLYMORPHISMS AND GEN EXPRESSION

More than 350 million people are diagnosed for hepatitis B (HB) annually and about 600.000 people die because of the complications associated with HB such as schirrosis and hepatocellüler carcinoma. Drugs used for threatment and parameters used to predict prognosis of choronic hepatitis B (CHB) are insufficient, this is led to new studies about this field. It has been shown that; baseline ALT level, gender, age, TNF, IFN, vitamin D receptor, estrogen receptor alpha and genetic variations of HLA locus are associated with chronic hepatitis B infection.

Currently it is accepted that IL28B gene polymorphism on chromosome 19 is closely associated with permanent virologic response and spontaneous clearance of hepatitis C virus (HCV) infection. This gene is responsible for the synthesis of IFN  $\lambda$ . Recent studies about CHB association with IL28B are being published as well as HCV infection.

In this study we investigated IL28B polymorphism ratio and association between this polymorphism and HBV susceptibility, viral clearence, disease progression, viral load, and liver inflamation in patients with CHB in Elazığ city of Turkey.

In our study we compared CHB (n=117) and patient group get over hepatitis B (n=39) groups in terms of IL28B gene polymorphisms of rs12979860 and rs12980275 genes loci. Between these groups, rs12979860 gene locus polymorphism rates were not significant (p=0,835). But rs12980275 gene locus polymorphism rates between these groups were significantly different. We determined that in rs12979860 gene locus; A/A is an important risk factor for HBV infection chronicity (p<0.001) and the G/A and G/G is an important protective factor against hepatitis B infection chronicity. In this study IL28B rs12979860 CC gene allele frequency in CHB group were found %56. This rate may be different according to the world's geographic regions.

A significant relationship between IL28B expression level and HBeAg status and IL28B gene polymorphism was not determined. However, a few studies have previously identified a relationship between these parameters.

In our study, mutations in rs12979860 and rs12980275 gene loci at the same time were found to be very high. But this did not have any clinical significance.

In summary, our study is the first report on this subject in east of Turkey. IL28B gene polymorphism genotype rates will be useful for studies in the future about this subject. In the past; studies were emphasised association between HBV infection and IL28B rs12979860 gene locus. However studies about HBV infection and IL28B rs12980275 gene locus was not emphasised. It will take attention to this gene locus after our significant results.

**Keywords:** Chronic hepatitis B, IL28B polymorphism, IL28B expression, Elazığ city, Turkey

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>ii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>viii</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>xii</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>xiiiv</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>xvi</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Kronik Hepatit B	2
1.1.1.1. Tarihçe	2
1.1.1.2. Epidemiyoloji	3
1.1.1.3. Viroloji	5
1.1.3.1. Genom Yapısı	6
1.1.3.2. Replikasyon	8
1.1.3.3. HBV Mutantları	10
1.1.3.3.1. X bölgesi mutasyonları	11
1.1.3.3.2. Bazal kor promoter/ prekor ve kor bölgelerinde izlenen mutasyonlar	11
1.1.3.3.3. Polimeraz bölgesi mutasyonları	11
1.1.1.4. Zarf bölgesi mutasyonları	12
1.1.1.5. Patoloji	12
1.1.1.6. Klinik ve Doğal Seyir	16
1.1.1.6.1. Klinik	16
1.1.1.6.2. Labaratuar bulguları	17
1.1.1.6.3. Serolojik testler	17
1.1.1.6.5. Doğal seyir	17

1.1.1.7. Tedavi	22
1.1.1.7.1. Kronik hepatit B enfeksiyonunda kimler tedavi edilmelidir?	22
1.1.1.7.2. Kronik hepatit B tedavisinde sonlanım noktaları	23
1.1.1.7.2. Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan ilaçlar:	24
1.1.2. IL28B Polimorfizmi ile Hepatit B ve Hepatit C'nin İlişkisi	27
1.1.2.1. "Genome –wide association studies (GWAS)" ve Kişiyeye Özgü Tedavi	27
1.1.2.2. İnterferon Hakkında Genel Bilgi	28
1.1.2.3. IL28B Polimorfizmi - Hepatit C İlişkisi	30
1.1.2.4. Hepatit B –IL28B Polimorfizm İlişkisi	33
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>36</b>
2.1. Hastalar	36
2.2. Çalışmaya alınma kriterleri	36
2.2.1. Çalışmadan dışlanma kriterleri	36
2.2.2. Genomik DNA İzolasyonu	36
2.2.3. mRNA'nın Magnacompact ile izolasyonu	37
2.2.4. IL28B rs12979860 genotipinin saptanması	37
2.2.5. IL28B rs12980275 genotipinin saptanması	38
2.2.6. IL28B Geninden Eksprese olan mRNA Düzeyini Ölçme Yöntemi	39
2.3. Histopatolojik Değerlendirme	39
2.4. Virolojik Değerlendirme	39
2.5. İstatistiksel Analiz	40
<b>3. BULGULAR</b>	<b>41</b>
3.1. Genel Popülasyon	41
3.1.1. rs12979860 gen bölgesi polimorfizmi	41
3.1.2. rs12980275 gen bölgesi polimorfizmi	42
3.1.3. IL28B Gen Ekspresyonu (mRNA Düzeyi)	42
3.2. Kontrol Grubu	43
3.2.1. Kontrol Grubunda rs12979860 Gen Bölgesi Polimorfizmine Göre Gen Ekspresyon Düzeylerinin Karşılaştırılması	43

3.2.2. Kontrol Grubunda rs12980275 Gen Bölgesi Polimorfizmine Göre Ekspresyon Düzeylerinin Karşılaştırılması	44
3.3. Hasta Grubu	44
3.3.1. rs12980275 ile rs12979860'nin genotiplerinin ki-kare karşılaştırması	44
3.3.2. rs12979860 gen bölgesi polimorfizmi	45
3.3.2.1. rs12979860 gen bölgesi polimorfizmi ile cinsiyet ilişkisi	45
3.3.2.2. rs12979860 gen bölgesi polimorfizminin HBsAg düzeyleri ile ilişkisi	45
3.3.2.3. rs12979860 gen bölgesi polimorfizminin kronik hepatit B hastalarında hepatosteatoz yüzdeleri ile karşılaştırılması	46
3.3.2.4. rs12979860 gen bölgesi polimorfizminin HBeAg ile ilişkisi	46
3.3.2.5. rs12979860 gen bölgesi polimorfizmi ile karaciğer sirozu ilişkisi	46
3.3.2.6. rs12979860 gen bölgesi polimorfizmi ile kronik hepatit B tanısı ilk bulunduğu HBV DNA düzeyleri ilişkisi	47
3.3.2.7. rs12979860 gen bölgesi polimorfizminin IFN tedavisine cevapla ilişkisi	47
3.3.3. rs12980275 gen bölgesi polimorfizmi	48
3.3.3.1. rs12980275 gen bölgesi polimorfizmi ile cinsiyet ilişkisi	48
3.3.3.2. rs12980275 gen bölgesi polimorfizminin HBsAg düzeyleri ile ilişkisi	48
3.3.3.3. rs12980275 gen bölgesi polimorfizminin kronik hepatit B hastalarında hepatosteatoz yüzdeleri ile karşılaştırılması	49
3.3.3.4. rs12980275 gen bölgesi polimorfizmi ile karaciğer sirozu ilişkisi	49
3.3.3.5. rs12980275 gen bölgesi polimorfizmi ile kronik hepatit B tanısı ilk bulunduğu HBV	49
3.3.3.5.1. DNA düzeyleri ilişkisi	49
3.3.3.5.2. rs12980275 gen bölgesi polimorfizminin IFN tedavisine cevapla ilişkisi	50
3.3.3.5.3. rs12980275 gen bölgesi polimorfizminin HBeAg ile ilişkisi	50
3.3.3.6. IL28B ekspresyonu	51
3.3.3.6.1. IL28B ekspresyon düzeyi-Cinsiyet ilişkisi	51

3.3.3.6.2. IL28B ekspresyon düzeyi-HBeAg ilişkisi	51
3.3.3.6.3. IL28B ekspresyon düzeyleri ortalamaları ile rs12979860 gen bölgesi polimorfizminin karşılaştırılması	52
3.3.3.6.4. IL28B ekspresyon düzeyleri ortalamaları ile rs12980275 gen bölgesi polimorfizminin karşılaştırılması	52
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>54</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>58</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>76</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	HBV'nin 8 major genotipi tipi özellikleri.	8
<b>Tablo 2.</b>	Scheuer skorlama sistemi	13
<b>Tablo 3.</b>	Metavir skorlama sistemi	14
<b>Tablo 4.</b>	Modifiye Knodell (Ishak) skorlama sistemi.	15
<b>Tablo 5.</b>	Kronik hepatit B'nin doğal seyri.	21
<b>Tablo 6.</b>	Tedavi Yanıtı Tanımlamaları	23
<b>Tablo 7.</b>	Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan pegile interferon ve nükleoz (t)id analogları (NAs)'nın avantaj ve dezavantajları	26
<b>Tablo 8.</b>	HBV tedavisinde onaylanmış oral antiviral ilaçlar.	27
<b>Tablo 9.</b>	Oral antiviral ilaçlarda çapraz direnç.	27
<b>Tablo 10.</b>	IFN'ların sınıflandırılması	29
<b>Tablo 11.</b>	Son Zmanlarda Yapılan IL28B ile Kronik Hepatit B arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar	35
<b>Tablo 11.</b>	rs12979860 gen bölgesi polimorfizmi açısından hasta ve kontrol grubunun karşılaştırması	41
<b>Tablo 12.</b>	rs12980275 gen bölgesi polimorfizmi açısından hasta ve kontrol grubunun karşılaştırması	42
<b>Tablo 13.</b>	Hasta ve kontrol gruplarının IL28B gen ekspresyonu düzeyleri açısından karşılaştırılması	43
<b>Tablo 14.</b>	Kontrol Grubunda rs12979860 Gen Bölgesi Polimorfizmine Göre Ekspresyon Düzeylerinin Karşılaştırılması	43
<b>Tablo 15.</b>	Kontrol Grubunda rs12979860 Gen Bölgesi CC ile CT+TT Polimorfizmine Göre Ekspresyon Düzeylerinin Karşılaştırılması	43
<b>Tablo 16.</b>	Kontrol Grup'unda rs12980275 Gen Bölgesi Polimorfizmine Göre Ekspresyon Düzeylerinin Karşılaştırılması	44
<b>Tablo 17.</b>	Kontrol Grup'unda rs12980275 Gen Bölgesi AA ile AG+GG Polimorfizmine Göre Ekspresyon Düzeylerinin Karşılaştırılması	44
<b>Tablo 18.</b>	rs12980275 - rs12979860 gen bölgelerinin polimorfizmlerinin ilişkisi	45
<b>Tablo 19.</b>	rs12979860 gen bölgesi polimorfizmi ile cinsiyet ilişkisi	45

<b>Tablo 20.</b>	rs12979860 gen bölgesi polimorfizmi ile hepatit B hastalarında HBsAg düzeyleri ortalamaları ilişkisi	45
<b>Tablo 21.</b>	rs12979860 gen bölgesi polimorfizmi ile kronik hepatit B hastalarında hepatosteatoz yüzdeleri ilişkisi	46
<b>Tablo 22.</b>	rs12979860gen bölgesi polimorfizmi ile hepatit B hastalarında HBeAg ilişkisi	46
<b>Tablo 23.</b>	rs12979860 gen bölgesi polimorfizminin karaciğer sirozu ile karşılaştırılması	47
<b>Tablo 24.</b>	rs12979860 gen bölgesi polimorfizminin hastanın ilk tanı aldığı andaki HBV DNA düzeyi ile karşılaştırılması	47
<b>Tablo 25.</b>	rs12979860 gen bölgesi polimorfizmi ile hepatit B hastalarının IFN cevabının ilişkisi	48
<b>Tablo 26.</b>	rs12980275 gen bölgesi polimorfizmi ile cinsiyet ilişkisi	48
<b>Tablo 27.</b>	rs12980275 gen bölgesi polimorfizmi ile hepatit B hastalarında HBsAg düzeyleri ortalamaları ilişkisi	48
<b>Tablo 28.</b>	rs12980275 gen bölgesi polimorfizmi ile kronik hepatit B hastalarında hepatosteatoz yüzdeleri ilişkisi	49
<b>Tablo 29.</b>	rs12980275 gen bölgesi polimorfizminin karaciğer sirozu ile karşılaştırılması	49
<b>Tablo 30.</b>	rs12980275 gen bölgesi polimorfizminin hasta ilk tanı aldığı andaki HBV DNA düzeyi ile karşılaştırılması	50
<b>Tablo 31.</b>	rs12980275 gen bölgesi polimorfizmi ile hepatit B hastalarının IFN cevabının ilişkisi	50
<b>Tablo 32.</b>	rs12980275 gen bölgesi polimorfizmi ile hepatit B hastalarında HBeAg ilişkisi	51
<b>Tablo 33.</b>	Cinsiyet - IL28B ekspresyon düzeyi ilişkisi	51
<b>Tablo 34.</b>	HBeAg - IL28B ekspresyon düzeyi ilişkisi	51
<b>Tablo 35.</b>	rs12979860 gen bölgesi polimorfizminin IL28B ekspresyon düzeyleri ortalamaları ile karşılaştırılması	52
<b>Tablo 36.</b>	CC genotipi ile CT+TT genotipinin IL28B ekspresyon düzeyi karşılaştırması	52

<b>Tablo 37.</b>	CC genotipi ile TT genotipinin IL28B ekspresyon düzeyi karşılaştırması	52
<b>Tablo 38.</b>	rs12980275 gen bölgesi polimorfizminin IL28B ekspresyon düzeyleri ortalamaları ile karşılaştırılması	53
<b>Tablo 39.</b>	AA genotipi ile GA+GG genotipinin IL28B ekspresyon düzeyi karşılaştırması	53
<b>Tablo 40.</b>	AA genotipi ile GA+GG genotipinin IL28B ekspresyon düzeyi karşılaştırması	53

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b> Dünyada HBV enfeksiyonunun dağılımı	4
<b>Şekil 2.</b> Hepatit B virusunun hayat siklusu ve replikasyonu	10
<b>Şekil 3.</b> Kronik hepatit B'nin doğal seyri	21
<b>Şekil 4.</b> İnterferon alfa/beta ve İnterferon Gama Sinyal Yolakları	30
<b>Şekil 5.</b> rs12979860 gen bölgesi polimorfizminin hasta ve kontrol grubundaki oranlar	41
<b>Şekil 6.</b> rs12980275 gen bölgesi polimorfizminin hasta ve kontrol grubundaki oranları	42

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ADV</b>	: Adefovir
<b>ELİSA</b>	: Enzim işaretli immunassay (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)
<b>ETV</b>	: Entekavir
<b>GHB</b>	: Geçirilmiş Hepatit B
<b>GWA</b>	: Genome-wide association
<b>HB</b>	: Hepatit B
<b>HbcAg</b>	: Hepatit B core (kor)
<b>HBeAg</b>	: Hepatit B e antijeni
<b>HBsAg</b>	: Hepatit B surface (yüzey) antijeni
<b>HBV</b>	: Hepatit B Virüsü
<b>HBV-DNA</b>	: Hepatit B Virüsü Deoksiribonükleik Asit
<b>HCC</b>	: Hepatosellüler Karsinom
<b>HCV</b>	: Hepatit C Virüsü
<b>HCV-RNA</b>	: Hepatit C Virüsü Ribonükleik Asit
<b>HLA</b>	: İnsan Lökosit Antijeni (Human Leukocyte Antigen)
<b>IFN</b>	: İnterferon
<b>IFNAR</b>	: IFN-a Reseptör Kompleksi
<b>IFN<math>\lambda</math></b>	: İnterferon lambda
<b>IL-28B</b>	: İnterlökin 28B
<b>IRF -3</b>	: İnterferon response factor- interferon cevap faktörü
<b>IRF</b>	: İnterferon-response factor- interferon cevap kompleksi
<b>ISGs</b>	: İnterferon stimulated genes- interferon stimüle eden gen
<b>JAK</b>	: Janus kinaz
<b>kb</b>	: Kilobaz
<b>KC S.</b>	: Karaciğer Sirozu
<b>KHB</b>	: Kronik Hepatit B
<b>KHC</b>	: Kronik Hepatit C
<b>KVY</b>	: Kalıcı Virolojik Yanıt
<b>LAM</b>	: Lamivudin
<b>LdT</b>	: Telbivudin

<b>PCR</b>	: Polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction)
<b>PegIFN</b>	: Peginterferon
<b>RBV</b>	: Ribavirin
<b>RNA</b>	: Ribonükleik Asit
<b>SNP</b>	: Single Nükleotid Polimorphism- Tek Nükleotid Polimorfizmi
<b>TDF</b>	: Tenofovir
<b>TLR-1</b>	: Tool Like Reseptörü-1
<b>TYK</b>	: Tirozin Kinaz

## 1. GİRİŞ

Kronik hepatit B (KHB) karaciğerin hepatit B virüsü (HBV) ile enfeksiyonu sonucu oluşan bir karaciğer hastalığıdır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) verilerine göre yıllık 350 milyondan fazla kişide kronik hepatit B hastalığına yakalanıyor oluyor ve yaklaşık 600.000 kişi bununla ilişkili komplikasyonlar olan Kc S. ve HCC gibi nedenlerle ölmektedir (1). Günümüzde interferonlar ve nükleoz (t)id analogları KHB tedavisinde kullanılsa da bu ilaçlara bağlı yan etkiler ve perinatal bulaşın önlenememesi önemli sorunlar olarak karşımızda durmaktadır (2-5).

Kullanılan antiviral tedavilerin (nükleoz (t)id analogları) ayrıca virüsler tarafından ilaçlara karşı zamanla direnç gelişerek antiviral etkilerinin azalması ve viral replikasyon baskılanmasının yetersiz kalması gibi önemli dezavantajları da bulunmaktadır (6). Tüm bu nedenlerden dolayı kronik hepatit B (KHB)'nin önlenmesi, tanı ve tedavisinde yeni stratejilerin geliştirilmesine ihtiyaç olduğu açıktır. HBsAg klirensi; KHB aktivitesinin tam ve kesin remisyona ve nihai hedef olan şifaya en yakın duruma işaret eder. Düşük bazal HBV DNA düzeyi olan KHB hastalarında HBsAg seroklirens oranı yüksek bulunmuş. Tedavi ile HBV DNA negatifliği sağlanmasının HBsAg klirens şansını maksimize etmede çok önemli olduğu vurgulanmaktadır (7). Ayrıca lamivudin (LAM) + PegIFN  $\alpha$ -2a tedavisi ile HBsAg klirensinde; yüksek bazal ALT seviyesi, bayan cinsiyet, 40 yaşından genç olmak pozitif prediktif değere sahip bulunmuş (8).

Son zamanlarda insanlarda HB enfeksiyonunun mekanizması ve akıbetinin belirlenmesinde kişinin genetik yapısının önemli rol oynadığı vurgulanmaktadır (9). HBV bulaşından sonra virusun temizlenmesini, enfeksiyon progresyonunu, kronisite indeksini ve antiviral tedaviye cevabını kişinin genomundaki allellik varyasyonlarının etkilediği bildirilmiştir (10,11)

Tümör nekrozis faktör, IFN, D vitamini reseptörü, östrojen reseptörü alfa ve birçok HLA (Human Leukocyte Antigen) lokusundaki genetik varyasyonların KHB enfeksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (12-16). Ayrıca KHB enfeksiyonunda IL27'nin hem invivo hem invitro ekspresyonunun arttığı ileri sürülmüştür (17).

Kromozom 19 üzerindeki IL28B gen polimorfizminin (tip 3 interferon gama geni) hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonunun antiviral tedaviye cevap oranı ve spontan klirens ile yakından ilişkili olduğu günümüzde kabul edilmektedir.

Interferon  $\lambda 3$  19. kromozomda IL28B geni tarafından kodlanmaktadır. Hücresel immün yanıtın önemli bir mediyatörü olan IFN  $\lambda$ 'nın hepatit B ve hepatit C viruslarını in vivo ve in vitro ortamda replikasyonlarını baskıladığı gösterilmiştir. IFN alfa ve IFN  $\lambda$ 'nın farklı reseptörler aracılığıyla hücre ile temasa geçtikten sonraki yolları ortaktır (JAK-STAT yolağı). Virusa karşı tedavide kullandığımız IFN alfa ve konağın bağışıklık sistemi tarafından üretilen IFN  $\lambda$ 'nın sinerjistik etkisi olduğu düşünülmektedir. IFN  $\lambda$ 'nın patogenezdaki önemli yeri yeni yeni anlaşılmaya başlanmıştır. IFN  $\lambda$  tedavisi için faz 2 çalışmaları devam etmektedir (18-22).

Kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonunda yapılan çalışmalarda da düşük HBV DNA düzeyinin yüksek serum IL28B düzeyi ile, yüksek HBV DNA düzeylerinin ise düşük serum IL28B düzeyi ile birlikte olduğu tespit edilmiştir (23). HBV ile HCV enfeksiyon geçiş modaliteleri ve patogenezinin birçok açıdan benziyor olması IL28B geninin kronik hepatit C de olduğu gibi KHB'de de önemli rolü olabileceği düşünülebilir.

Bu çalışmada Türkiye Elazığ ili civarındaki KHB hastalarında; IL28B polimorfizm taraması yapmak ve IL28B polimorfizmi ile hepatit B enfeksiyonuna yatkınlık, viral temizlenme, hastalık progresyonu, viral yük ve karaciğer inflamasyonu arasında ilişkinin olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

## **1.1. Genel Bilgiler**

### **1.1.1. Kronik Hepatit B**

#### **1.1.1.1. Tarihçe**

Viral hepatit ilk olarak milattan önce 5. yüzyılda tanımlanmış, Hippocrates epidemik (infeksiyöz) sarılığı tarif etmiş ve tarih boyunca özellikle savaşlar sırasında birçok sarılık salgını görülmüştür. Bu salgınların çoğu muhtemelen hepatit A virüsüne bağlı olduğu halde HBV'nin epidemik bulaşı kan ve kan ürünleri kullanımının yaygın olduğu yerlerde gözlenmeye başlamıştır (24). Direkt kan ve kan ürünleri ile bulaşan hepatit formu ilk kez 1883 yılında Lurman tarafından tanımlanmış, Bremen'de çiçek aşısı yapılan 1.289 tersane işçinin 191'inde aşı uygulamasından sonra bir kaç hafta ile 8 ay arasındaki süre içinde sarılık ortaya çıktığı saptanmış, aşılanmamış kişiler ise sağlıklı kalmışlardır (25).

Hepatit B virüsünün tarihçesinde 1965 yılı dönüm noktasıdır. National Institutes of Health (NIH)'da serum proteinlerinde kalıtsal polimorfizmi araştıran Blumberg ve arkadaşları Avustralyalı bir yerlinin serumunda, çok sayıda kan transfüzyonu yapılmış bir hastanın serumu ile agar jelde presipitasyon veren bir antijen bulunduğunu göstermişler ve günümüzde “hepatit B yüzey antijeni HBsAg” olarak bilinen bu proteine “Avustralya antijeni-Au antijeni” adını vermişlerdir. Dane ve arkadaşları 1970’de HBV’nin kısmen saflaştırılmış preparasyonlarının elektronmikroskopik incelemelerinde üç değişik partiküle rastlamışlardır. Bunlardan infeksiyöz özelliğe sahip, 42 nm çapında olanlara "Dane partikülü" adı verilmiş ve sonraki yıllarda, kor antijeni, DNA polimeraz ile viral DNA tanımlanmıştır (26, 27). Özellikle son 40 yıldaki gelişmeler virüsün tanı, tedavi ve korunmasında önemli katkılar sağlamıştır. Bu sayede HBV’den korunmak için 1981 yılında plazma kökenli aşı kullanıma sunulmuştur. Daha güvenli olan rekombinat aşılardan ise 1986 yılından itibaren kullanılmaya başlanmıştır (28).

**Kronik Hepatit B’nin Tanımı:** HBV varlığının ve karaciğerde nekroinflamatuvar aktivitenin 6 aydan daha fazla devam etmesi kronik hepatit B olarak adlandırılır. HBV DNA’nın anlamlı düzeyde ölçülebilir ( $>10^4$  kopya/ml) olması gereklidir (29).

**Kronik Hepatit B’in Tanısal Kriterleri:**

- a) HBsAg pozitif  $> 6$  ay
- b) Serum HBV DNA  $> 20.000$  IU/ml ( $10^5$  kopya/ml), 2.000-20.000 IU/ml ( $10^4$ - $10^5$  kopya /ml gibi, daha düşük değerler sıklıkla HBeAg-negatif kronik hepatit B’li hastalarda görülür.)
- c) Sürekli yada aralıklı serum transaminaz yüksekliği
- d) Karaciğer biyopsisinde orta veya ileri düzeyde nekroinflamatuvar aktivite, fibrozisin varlığının gösterilmesi.

**1.1.1.2. Epidemiyoloji**

Hepatit B virüsü enfeksiyonunun insidansı ve bulaş yolları dünya genelinde farklılıklar göstermektedir. HBV epidemiyolojik olarak düşük ( $<2\%$ ), orta ( $2-7\%$ ) ve yüksek ( $>8\%$ ) endemik bölgeleri olmak üzere üç grupta incelenmektedir (30).



**Şekil 1.** Dünyada HBV enfeksiyonunun dağılımı

Dünyada yılda beş milyondan fazla akut hepatit B olgusu ortaya çıkmaktadır. Hastalığın karaciğerde yaratacağı hasar kişinin immün cevabına göre değişkenlik gösterir. HBV akut hastalık olarak başlayıp iyileşebilmekte ya da kronikleşebilmektedir. Akut enfeksiyondan sonra yetişkin hastaların %5'i kronik olarak enfekte kalmaktadır. Akut HBV'de fulminan yetmezlik %1'den az görülmektedir. Kronik HBV gelişimsel HBeAg pozitif anneden doğan yeni doğanlarda %90,5 yaşın altında çocuklarda %25-30 ve yetişkinlerde %5 den daha azdır (31).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda hepatit B prevalansının batıdan doğuya doğru gittikçe arttığı, Eskişehir, Antalya, Adana, Elazığ, Sivas ve Erzurum'da yüksek oranlarda bulunduğu, Diyarbakır'da HBsAg pozitiflik oranı %10'lara ulaştığı bildirilmektedir. Kan donör çalışmalarına göre HBsAg pozitifliği ülkemizde yıllar içinde azalma göstermektedir (%5,2'den %2,97'ye). Türk Karaciğer Derneği (TKAD) tarafından yapılan ve 5.471 kişinin tarandığı bir çalışmada HBsAg pozitifliği %4, anti-HBs pozitifliği %32, anti-HBc pozitifliği %30,6 bulunmuştur. HBsAg pozitif olan hastalarda anti-HBe pozitiflik oranı da %92,1 olarak saptanmıştır (32-34).

**Hepatit B'nin bulaş yolları:** HBV; perinatal, perkütan yol, cinsel temas, açık yara, kesikler aracılığıyla ve yakın kişisel temas ile bulaşır. HBV, vücut dışında da uzun süre yaşayabilir. HBV enfeksiyonunun kronikleşme ihtimalini arttıran risk faktörleri arasında cinsiyet ve hepatit B ile karşılaşma yaşı rol oynamaktadır (35).

Hepatit B virüsü ile akut karşılaşma sonrası kişide kronik HBV enfeksiyonu gelişme riski; HBeAg pozitif annelerden doğan bebeklerde %90 iken, 5 yaşın altındaki çocuklarda %25-30 ve erişkinlerde %5'ten düşüktür. Ayrıca, immun sistemi baskılanmış kişilerde akut enfeksiyon sonrası kronik HBV enfeksiyonu gelişme ihtimali daha yüksektir (36).

#### **Kimler olası hepatit B enfeksiyonu yönünden incelenmelidir?**

- HBsAg pozitif kişilerle cinsel temasta bulunanlar,
- HBsAg pozitif kişilerin 1. derece akrabaları,
- HBsAg pozitif kişiyle aynı evde yaşayanlar,
- Damar içi ilaç kullanma alışkanlığı bulunan kişiler,
- Birden çok cinsel eşi bulunan ve cinsel yolla geçen hastalık öyküsü bulunanlar,
- Homoseksüeller,
- Hapishanelerde yaşayan kişiler,
- Kronik ALT ve AST yüksekliği bulunan kişiler,
- HCV yada HIV ile enfekte kişiler,
- Diyaliz hastaları,
- Tüm gebe kadınlar,
- Sık kan ve kan ürünleri alanlar,
- Kan ve kan ürünleri ile mesleği nedeniyle sık sık temas eden kişiler,
- Bakım ve huzurevlerinde yaşayanlar, zeka ve gelişme geriliği olanlar ve bunlara bakım verenler,
- Kan, plazma, sperm, organ ve doku vericileri,
- İmmün yetersizliği bulunanlar veya uzun süre immün süpressif tedavi görenler (37, 38).

#### **1.1.1.3. Viroloji**

Hepatit B virüsü Bulumberg ve arkadaşları tarafından ilk kez 1965 yılında "Avustralya Antijeni" adı verilen bir serum proteini olarak rapor edilmiştir. Tüm

virion 1970 yılında elektron mikroskopi görüntüleri ile elde edilmiş ve esas enfeksiyöz partikül “Dane Partikülleri” olarak adlandırılmıştır. Dane partikülü 42 nm büyüklüğünde olup, bunun haricinde 22 nm’lik sferik ve 22 x 100-200 nm büyüklüğünde filamentöz partiküller de elektron mikroskobunda tarif edilmiştir. Takip eden senelerde yapılan çalışmalar sonucunda HBV’nin proteinleri ve genomik yapısı ortaya çıkmıştır. HBV, Hepadnaviridae virüs ailesinde yer alır. Diğer aile üyelerinden farklı olarak sadece insan ve şempanzelerin karaciğerlerinde enfeksiyon oluşturmaktadır. Doku tropizmi, genom organizasyonu ve replikasyon stratejisi açısından ailenin prototip özelliklerine sahip bir virüstür (39).

Bilinen tüm hayvan virüsleri arasında en küçük olan virüstür ve genomik yapısı sadece 3200 nükleotidden oluşmaktadır. Hepadnaviridae ailesinin üyeleri içinde insanlarda enfeksiyon oluşturan tek türdür. Ayrıca, enfekte hücrelerde birden fazla sayıda partikül tipi oluşumuna yol açması nedeniyle diğer hayvan virüslerinden farklı bir yere sahiptir. HBV'nin, kısmen saflaştırılmış preparasyonları elektron mikroskobunda incelendiğinde; büyüklük, yapı ve miktar gibi değişik özellikleri bakımından birbirine benzemeyen üç tip partikül saptanır:

**a) Dane partikülleri;** Yaklaşık 42 nm (42-47 nm.) çapında, enfektif özellikte, tam bir virion yapısında ve küresel şekillidir.

**b) Küresel partiküller;** Yaklaşık 22 nm (16-25 nm.) çapında, içinde nükleik asit bulunmayan ve non-enfektif partiküllerdir.

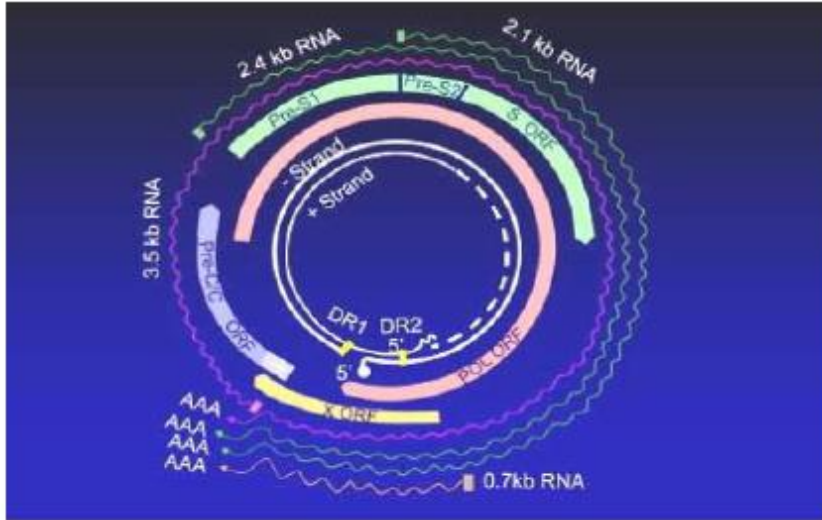
**c) Tubuler partiküller;** Özellikle replikasyonun söz konusu olduğu kişilerin serumunda bulunan 22 nm. çapında, 50-500 nm uzunluğunda nükleik asit ihtiva etmeyen, ve non-enfektif partiküllerdir.

Tüm partikül tipleri, enfekte konak serumunda yüksek miktarda (200-500mg/ml) saptanabilen, HBsAg adı verilen ortak yüzey antijenine sahip olup immunojeniktir ve HBs antikorları ile reaksiyon verirler (40-43).

### **1.1.3.1. Genom Yapısı**

Hepatit B virüsü; kısmen çift sarmallı, genotipe bağlı olarak 3182 ila 3248 nükleotide sahip DNA molekülü taşır (44, 45). Negatif sarmal 3200 nükleotid, pozitif sarmal ise 1700-2800 nükleotid uzunluğundadır. İki sarmal da kovalent bağlı değildir. Negatif sarmal tamamlanmıştır ve 9 nükleotidlik fazlalığı bulunmaktadır. Pozitif sarmal her zaman tamamlanmamıştır ve değişken uzunluktadır, sabit bir 5 ucu

bulunur fakat 3 uç değişkindir. Her iki sarmalın 5' ucu arasında kısa (HBV'ünde 220 baz çifti) bir yapıştırıcı üst üste gelen bölüm bulunur. Her iki sarmalın 5 ucunda, 10-11 nükleotidlik iki direk-tekrar dizisi (DR1 ve DR2) içerirler. 17 bazlık, 5 başlık içeren bir yapı, pozitif sarmalın 5' ucuna bağlıdır. Bir protein, viral RNA polimeraz, eksi sarmalın 5' ucuna kovalent olarak bağlıdır (46). Virüsün genomunda, değişik proteinleri kodlayan 4 adet ORF (açık okuma bölgesi) bulunmaktadır. ORF'lar kompakt bir dizayna sahiptirler ve bu nedenle çeşitli genler çıkışabilir. Sonuçta aynı DNA kullanılmasına rağmen farklı viral proteinler kodlanabilir (47). ORF'lar dört viral gen kodlamaktadırlar; yüzey (S), çekirdek (C), X ve polimeraz (P). Çekirdek (C) geni, çekirdek nükleokapsid proteini (viral paketlenmede önemlidir) ve HBeAg'i kodlar. Yüzey (S) geni, pre-S1 (L: geniş), pre-S2 (M: orta) ve S (S: küçük) proteinlerini kodlar. X geni, X proteinini kodlar, bu protein yeniden aktivasyonda önemlidir ve hepatik karsinogenezde önemli olabilir. Polimeraz geni, en geniş ORF'dur (yaklaşık 800 aminoasit içerir). Yüzey geni ile çakışır ve viral polimerazı kodlar (48).



Şekil 2. Hepatit B virusunun Genom yapısı (49).

**Tablo 1.** HBV'nin 8 major genotipi tipi özellikleri (50).

Genotip	Subtip	Uzunluğu	PreS1	Pol	Core	PC	BCP	Global Dağılım
A	adw2, ayw1	3221	119	845	185	Yaygın değil (C1858)	Yaygın	Batı Avrupa, ABD Hindistan, Orta Afrika
B	adw2, ayw1	3215	119	843	183	Yaygın (T1858)	Yaygın	Japonya, Tayvan, Çin ABD, Endonezya
Bj	adw2, ayw1	3215	119	843	183	Yaygın	Y.değil	Japonya
Ba	adw2, ayw1	3215	119	843	183	Az	Y.değil	
C	adw2, adr, ayr	3215	119	843	183	Yaygın T/C1858	Yaygın	Doğu Asya, Tayvan Kore, Çin, Japonya
D	ayw2, ayw3	3182	108	832	183	Yaygın (T1858)	Yaygın	
E	ayw4	3212	118	843	183	?	?	Batı Afrika
F	adw, ayw	3215	119	843	183	Yaygın değil (C1858)	?	Orta ve Güney Amerika
G	adw2	3248	108	842	195	Çok yaygın	?	ABD, Avrupa
H	adw	3215	119	843	183	?	?	Orta ve Güney Amerika

PreS1=55 aa, S=226 aa

BCP: Bazal kor promotör mutasyon, Örn; A1762T, G1764A. PC: Prekore mutasyon, Örn; G1896A.

?: Tanımlanmamış, Yaygın: >%50 izolasyon, Yaygın değil: <%10 izolasyon, Çok yaygın: Tamamına yakını izole.

### 1.1.3.2. Replikasyon

Virüsün; DNA replikasyonu, bir RNA kalıbı aracılığı ile reverstranskripsiyonla olmaktadır. DNA replikasyonu sitoplazmada gerçekleşmektedir. Negatif sarmal, RNA aracından, pozitif sarmal ise negatif sarmaldan sentezlenmektedir (51, 52). Virüsün hücre yüzeyine tutunması ve muhtemelen reseptör bağlı endositoz ile hücre içine girmesi ile replikasyon başlamaktadır. S proteinine özgü bazı reseptörlerin (endonexin II, siyaloglikoprotein gibi) varlığı gösterilmiş olsa da, HBV'nün hepatositlere tutunmasında L ve M proteinlerinin de önemli olduğu gösterilmiştir. İn vitro olarak pre-S1 ve pre-S2 bölgelerinde hepatosite spesifik tutunma yerleri gösterilmiştir (53).

L proteini, Pre-S1 ürünüdür ve karaciğer plazma membranına ve mononükleer hücrelere bağlanabilmektedir. Mononükleer hücrelerde de saptanmaktadır, ancak

HBV'nün bu hücrelerde aktif olarak replike olduğuna dair bir kanıt bulunmamıştır. M ve L proteinleri hepatositlere direkt olarak tutunabilir (53).

HBV virüsünün hücre içine girdikten sonra replikasyonu için 3 faz tanımlanabilir:

1- RC-DNA (gevşek RNA)'nın nükleusa taşınması ve cccDNA oluşumu için entegrasyon,

2-RNA polimeraz II ile cccDNA'nın transkripsiyonu ve pgRNA (pregenomik RNA)'nın yapımı

3- pgRNA'dan revers transkripsiyon ile RC-DNA sentezi (54). Viral RNA'lar; kalıp olarak cccDNA'dan, konak hücre RNA polimerazının (RNA polymerase II) yardımı ve viral düzenleyicilerin (4 adet promoter; 2 adet enhancer) etkisiyle sentezlenmektedir. Bu HBV-RNA'ların hepsinin 3' ucunda aynı nükleotidde (1934. nükleotid) bulunur. Bu RNA'lar C genine ait ORF'den gelen sinyalin özelliğine göre, mRNA veya genom görevi gösterirler. HBV'ünde fonksiyonu bilinen 4 mRNA transkripti tanımlanmıştır:

1- PreC/C (precore/core) ve polimeraz (pol) proteinlerinin sentezini sağlayan

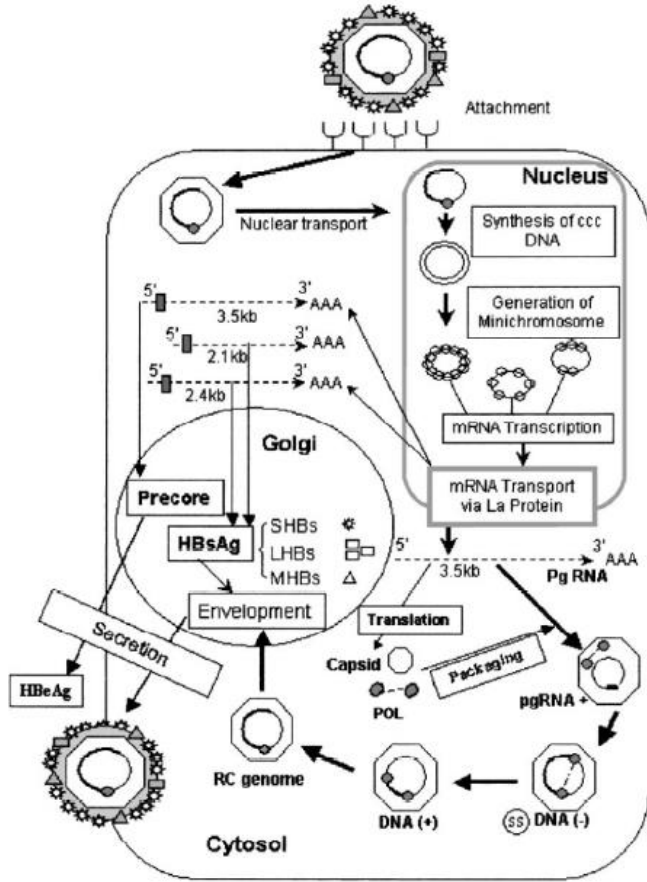
3.5 kb mRNA,

2- Pre-S1, pre-S2 ve S proteinlerinin sentezini sağlayan 2,4 kb mRNA,

3- Pre-S2 ve S proteinlerinin sentezini sağlayan 2,1 kb mRNA,

4- X proteinlerini sentezleyen 0,7 kb mRNA.

Pregenom translasyon sırasında oluşur ve kor partikülü içine yerleşir. Konak hücre sitoplazmasında devam eden replikasyon boyunca 3,5 kb'lık RNA (+RNA)'dan (-) DNA sarmalı sentezlenmektedir (55). Hepatit B yüzey proteinleri, endoplazmik retikulumda öncelikle transmembran proteinleri olarak sentezlenmektedir. Oligomerizasyon, molekül içi ve moleküller arası disülfid köprülerinin oluşmasıyla olgunlaşır, tomurcuklanma sırasında membran lipidleri ile birlikte kor partiküllerini çevreleyip hücre dışına çıkarlar. HBV replikasyonu sırasında sitoplazmada yeni sentezlenen viral DNA'ların bir kısmı çekirdeğe taşınarak orada sürekli olarak cccDNA havuzu oluşturulmasını sağlar. Pre-S1'in hücre içinde birikmesinin HBsAg sekresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. HBsAg ise cccDNA formasyonunu inhibe ettiğinden bunun HBV replikasyonunda negatif feedback mekanizması olduğu kabul edilmektedir (41, 42, 45, 53, 56).



Şekil 2. Hepatit B virusunun hayat siklusu ve replikasyonu (57)

### 1.1.3.3. HBV Mutantları

Hepatit B virüsü yüksek düzeyde virion üretimi ve yıkımı ile karakterizedir. İlaçlar ya da immün sistem tarafından replikasyon baskılanmadığı takdirde günde yaklaşık  $10^{11}$  virion meydana geldiği sanılmaktadır. Ancak revers transkriptaz enziminin düzeltici fonksiyonu olmaması, yüksek virion üretimi ile bir araya geldiğinde replikasyonda yüksek düzeyde hata oluşmasına neden olur. HBV polimerazının yıllık hata oranının nükleotid başına 1,4-5/10.000 olduğu saptanmıştır. Bu yüksek oran retroviruslarla eşit, ancak diğer DNA viruslarından  $10^4$  kat daha fazladır. Mutasyon olduğu durumlarda enfekte kişilerde genetik olarak birbirine yakın ancak birbirinden farklı olan ve farklı özellikler taşıyan varyantların bir kombinasyonu oluşur. Enfekte konaktaki virüsten daha avantajlı bir özellik oluşur ise mutant virus baskın hale gelmektedir (39).

#### **1.1.3.3.1. X bölgesi mutasyonları**

X bölgesi mutasyonları, replikasyonu düzenleyen örneğin bazal kor promoter ve enhancer II, elementleri de ilgilendirebilir. Çünkü bazal kor promoter bölgesinin 1742-1802 arasında ki nükleotidleri, X geni ile çakışmaktadır. Sonuçta bir arada yer alan okuma bölgeleri oluşur. A1762T ve G1764 kor promoter mutasyonları, aynı zamanda X geninde, xK130M ve xV131I değişikliklerine neden olur. İlaveten, bazalkor promoter bölgesindeki neredeyse tüm eklenme ve çıkarılmalar, X genine yer değiştirir, sonuçta kesik X proteinlerinin oluşmasına neden olur. Bu c terminalinden yoksun kısa X proteinleri (130-140 aminoasitli) HBx antijeninin transaktivasyon aktivitesine ihtiyaç duyar (50).

#### **1.1.3.3.2. Bazal kor promoter/ prekor ve kor bölgelerinde izlenen mutasyonlar**

Hepatit B virüsü genomunun, prekor ve bazal kor promoter bölgelerindeki mutasyonlar, HBeAg üretimini etkilemektedirler. Prekor mutasyonu, 1896. nükleotidde stop kodonu oluşmasına buda HBeAg sentezinin yok olmasına neden olur. Halbuki bazal kor promoter bölgesinde 1762 ve 1764 nükleotidlerinde ki mutasyonlar, pregenomik RNA yaklaşık %70 varlığını sürdürürken, HBeAg sentezinde azalmaya yol açar (50). Her iki tip mutasyonda, HBeAg'nin immün toleran etkisinin kaybına neden olarak, ciddi veya fulminan hepatit ile ilişkilidir. Bu iki tip mutasyon aynı kişilerde nitelenmiştir ve özellikle KHB'li Asya ve Avrupalılarda sıktır (58). İlaveten; bu mutasyonlar, kor gen mutasyonlarına neden olur, bu da HBV'ne immünolojik yanıtı etkiler. Kor gen mutasyonları, sitotoksik T lenfositlerin HBV'nü tanımaya engel olur ki bu viral klirenste anahtar rol oynamaktadır. Bu nedenle bu mutasyonlar, HBV'nün immün kaçışına katkıda bulunur ve interferona yanıtı etkilemeleri olasıdır (59, 60).

#### **1.1.3.3.3. Polimeraz bölgesi mutasyonları**

Kronik hepatit B tedavisinde nükleotid/nükleozit analoglarının kullanılmaya başlamasının doğal bir sonucu olarak, HBV polimeraz gen mutasyonlarını ihtiva eden minör benzer suşlar oluşmuştur. Lamivudine karşı antiviral direnç, HBV polimerazın katalitik veya C bölgesinde, YMDD lokusunda haritalanmıştır. Oysa adefovir dipivoxil direnci, enzimin D ve B bölgesindeki mutasyonlar ile ilişkilidir.

Yeni terminolojiye göre, lamivudin tedavisi süresince, revers transkriptaz geninde, rtM204I/V/S (C bölgesi)±rtL180M (B bölgesi) mutasyonları tayin edilmiştir (50, 61).

#### 1.1.1.4.4. Zarf bölgesi mutasyonları

Pre-S bölgesi; HBV genomunun en yüksek düzeyde heterojenite gösteren bölgesidir. Pre-S genindeki nokta mutasyonlar, delesyonlar genetik rekombinasyonlar sonucunda, özellikle asemptomatik taşıyıcılarda, baskın popülasyon olarak Pre-S2 proteinlerini sentezlemeyen virüslerle karşılaşmaktadır. Pre-S2 bölgesi, polimeraz proteininin bağlayıcı boşluk bırakıcı bölgesiyle çakıştığından, bu bölgede oluşan mutasyonlar enzim aktivitesinde önemli değişikliklere neden olmamaktadır. Pek çok Hepatit B aşısı, major HBs antijeni proteinini içerir ve proteinin 99-170. rezidüsünde lokalize majör hidrofilik bölge immün yanıtı sağlar. HBsAg'nin 145. rezidüsündeki glisin arjinine mutasyonu (HBsAg (sG145R) veya 144. rezidüdeki aspartatın alanine mutasyonu (sD144A) aşı başarısızlığı ile ilişkilidir (39, 50)

#### 1.1.1.5. Patoloji

Kronik viral hepatitlerde görülen temel özellikler:

1) **Portal inflamasyon:** Çoğunluğunu CD4+T yardımcı hücrelerin oluşturduğu, arada plazma hücrelerinin bulunduğu, yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu bulunmaktadır (62).

2) **İnterface hepatit:** Parankim ve portal alana ait bağ doku sınırında hepatositlerin ilerleyici hasarı ve beraberinde lenfositik infiltrasyon vardır. Sonuçta hepatositlerde apoptoz gelişir (63).

3) **Lobüler hepatit veya konfluent nekroz:** Farklı alanlarda, özellikle santral yakın yerleşimli çok sayıda hepatositi etkileyen nekrozdur. Sonucunda köprüleşme nekrozları gelişir (64, 65).

Hepatit B hastalarında, antiHBe oluşumu sırasında, HDV superenfeksiyonu durumunda, ilaç/toksik madde maruziyetinde ve immün yetmezlikli hastalarda da görülebilir (66).

4) **Fibrozis:** Portal stromanın, perivenüler ve perisellüler bağ dokusunun artışı sonucunda oluşur (67).

Kronik hepatit B’de, hepatositlerin sitoplazmasında ortaya çıkan buzlu cam görünümü en spesifik bulgudur (68). HBsAg’nin, hücre endoplazmik retikulumu içerisinde çoğalması sonucunda oluşmaktadır (69).

Hepatit B tanısında, patolojik olarak aktivite ve fibrozis derecesini gösteren çeşitli skora sistemleri geliştirilmiştir. Bunlar;

- 1) Knodell skora sistemi,
- 2) Scheuer skora sistemi,
- 3) Metavir skora sistemi,
- 4) Modifiye Knodell (Ishak) skora sistemleridir.

**Tablo 2.** Scheuer skora sistemi (70)

Grade	Skor
<b>A)Portal iltihap ve interface hepatitis</b>	
Yok veya minimal	0
Yalnızca portal inflamasyon	1
Hafif veya lokalize interface hepatitis	2
Orta derecede veya daha yaygın interface hepatitis	3
Şiddetli ve yaygın interface hepatitis	4
<b>B) Lobüler aktivite</b>	
Yok	0
İnflamatuvar hücreler var fakat hepatosit hasarı yok	1
Fokal nekroz veya apopitoz	2
Şiddetli hepatosit hasarı	3
Konfluent nekroz köprüleşmelerini de içeren yaygın hasar	4
<b>EVRE</b>	
Fibrozis izlenmedi	0
Fibröz doku artımı yalnızca portal alanlarda	1
Periportal veya porto-porta septalar var fakat damarlarla ilişkisi izlenmiyor	2
Bozulmuş yapıya eşlik eden fibrozis var fakat açıkça siroz değil	3
Siroz	4

**Tablo 3.** Metavir skorlama sistemi (71)

		Grade (A*)
Piecemeal nekroz=0	Lobüler nekroz=0	A=0
Piecemeal nekroz=0	Lobüler nekroz=1	A=1
Piecemeal nekroz=0	Lobüler nekroz=2	A=2
Piecemeal nekroz=1	Lobüler nekroz=0,1	A=1
Piecemeal nekroz=1	Lobüler nekroz=2	A=2
Piecemeal nekroz=2	Lobüler nekroz=0,1	A=2
Piecemeal nekroz=2	Lobüler nekroz=2	A=3
Piecemeal nekroz=3	Lobüler nekroz=0,1,2	A=3

Metavir’de Aktivite Skoru:

A0 = Aktivite yok

A1 = Hafif aktivite

A2 = Orta aktivite

A3 = Şiddetli aktivite

Metavir’de Fibrozis Skoru:

F0 = Fibrozis yok

F1 = Septa olmaksızın portal fibrozis

F2 = Birkaç septa ile portal fibrozis

F3= Siroz olmaksızın çok sayıda septa ile

F4 = Siroz

**Tablo 4.** Modifiye Knodell (Ishak) skorum sistemi.

<b>A. Periportal or periseptal interface hepatitis (piecemeal necrosis)</b>	<b>Skor</b>
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/orta derecede (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta derecede (portal traktın veya septanın %50'den az ve devamlı)	3
Severe (portal traktın veya septanın %50'sinin üzerinde ve devamlı)	4
<b>B. Konfluent nekroz</b>	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Bazı alanlarda zone 3 nekroz	2
Çoğu alanda zone 3 nekroz	3
Zone 3 nekroz ve nadir porto-sentral (P-C) köprüleşme	4
Çok sayıda zone 3 nekroz ve porto-sentral (P-C) köprüleşme	5
Panasiner veya multiasiner nekroz	6
<b>C. Fokal (spotty) litik nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyon</b>	
Yok	0
Bir odak veya her 10x objektif büyütmesinde birden az	1
Her 10x objektif büyütmesinde 2-4 odak	2
Her 10x objektif büyütmesinde 5-10 odak	3
Her 10x objektif büyütmesinde 10'dan çok odak	4
<b>D. Portal inflamasyon</b>	
Yok	0
Hafif, portal alanların tümü veya bazıları	1
Orta derecede, portal alanların tümü veya bazıları	2
Orta derecede veya şiddetli, portal alanların tümü	3
Şiddetli tüm portal alanlar	4
<b>Fibrozis izlenmedi</b>	
Fibrozis izlenmedi	0
Bazı portal alanlarda fibröz genişleme, kısa fibröz septa ile birlikte veya değil	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme, kısa fibröz septa ile birlikte veya değil	2
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve eşlik eden nadir porto-portal (P-P) köprüleşme	3
Portal alanlarda fibröz genişleme ve eşlik eden belirgin porto-portal (P-P) ve aynı zamanda porto-sentral (P-C) köprüleşmeler	4
Belirgin (P-P) ve (P-C) köprüleşmeler ve nadir nodül formasyonu	5
Siroz, açıkça veya büyük olasılıkla	6

### **1.1.1.6. Klinik ve Doğal Seyir**

#### **1.1.1.6.1. Klinik**

Hastaların çok büyük kısmı asemptomatiktir. Bu hastalar asemptomatik taşıyıcı olup, tesadüfen yapılan kan kontrollerinde ortaya çıkabilir. İnaktif HBV taşıyıcılığından aşağıda daha detaylı bahsedilecektir. Özgül olmayan yorgunluk ve sağ üst kadranda ağrısı gibi semptomlar bulunabilir. Akut alevlenme durumunda, sarılık, idrar renginde koyulaşma ve karaciğer yetmezliği semptomları ortaya çıkabilir. Fizik muayenede çoğunlukla patolojik bulgu bulunmaz. Hastalık ilerledikçe, erken dönem veya kompanse siroz gelişir. Bu dönemde hastada, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı ve güçsüzlük gibi spesifik olmayan yakınmalar görülebilir. İshal veya konstipasyon sık görülen yakınmalardandır. Bulantı, kusma, karın ağrısı, şişkinlik ve hazımsızlık gibi GIS bulguları eşlik edebilir. Kadınlarda menstrüel düzensizlikler sıktır. Kaşıntı ve ciltte kolay morarmalar, D vitamini malabsorpsiyonu ve sonrasında kalsiyum eksikliği sonucu gelişen osteoporoz bu hastalarda sıktır. Karaciğer hastalığında; asit, varis kanaması, sarılık veya ensefalopati gelişmesine dekompanzasyon denilmektedir. Karaciğer yetmezliğinin belirtisi olarak kabul edilir. Hepatosellüler fonksiyon bozukluğu veya portal hipertansiyona bağlı olarak gelişir. Genellikle ilk gelişen dekompanzasyon bulgusu asittir. Asite bağlı karın şişliği, nefes darlığı ve solunum sıkıntısı gelişebilir. Asit enfeksiyonuna bağlı olarak karın ağrısı gelişebilir. Bu hastaların fizik muayenelerinde; kompanse sirozlu hastalarda anemiye bağlı cilt rengi soluk olabilir, cilt renginde sararma daha ziyade dekompanze hastalarda görülür ve skleraların sararması ciltten önce görülebilir. Periferik vazodilatasyon nedeniyle cilt sıcaklığı artmış olabilir. Genişlemiş cilt damarlarına bağlı örümceğe benzemesi nedeniyle spider anjiomlar görülebilir. Karın duvarında vasküler kollateraller (kaput medusa) ve özellikle vena cava superior (VCS) bölgesinde telenjektaziler bulunabilir. Tüm vücut kaslarında atrofik değişiklikler, kas güçsüzlüğü olabilir. Palmar eritem ve tenar/hipotenar bölgelerdeki kas atrofileri sirozlu hastalarda sık görülen bulgulardandır. Çomak parmak ve hipertrofik osteoartropati diğer el bulgularındandır. Ensefalopati gelişen hastalarda ellerde kuşkanadı çırpmasına benzeyen ve flepping tremor denilen titreme görülebilir. Karaciğer büyüklüğü değişkenlik göstermekle birlikte, genellikle fibroza bağlı olarak küçülmüştür. Portal

HT'nun gelişimini takiben splenomegali sık rastalanan bir fizik muayene bulgusudur. Erkek hastalarda jinekomasti, hipogonadizm ve impotans, kadınlarda gonadal yetmezlik ve buna bağlı oligomenore, amenore ve infertilite görülebilir (29).

#### **1.1.1.6.2. Labaratuvar bulguları**

Hafif orta yükseklikte transaminaz bulguları en dikkate değer bulgudur. İnaktif taşıyıcılarda ve immün tolerans döneminde transaminaz değerleri normal sınırlardadır. Hastalar sirotik faza ilerledikçe AST/ALT oranında artma görülebilir. Anemi (folik asit eksikliği, hipersplenizm, hemoliz ve kronik kan kaybı), trombositopeni (hipersplenizm, trombopoetin eksikliği, anti-trombosit antikoru) ve lökopeni sık rastlanılan hematolojik bozukluklardandır. Hipoalbuminemi, protrombin zamanında ve INR değerinde artma, direkt bilirubin hakimiyetinde hiperbilirubinemi görülebilir. Hastalarda fonksiyonel böbrek yetmezliği, üre ve kreatinin değerlerinde artma, sodyum değerlerinde düşme gelişebilir. Endokrin sistem bozukluklarına bağlı olarak sekonder hiperaldosteronizm görülebilir (29).

#### **1.1.1.6.3. Serolojik testler**

**HBsAg:** HBV enfeksiyonunun belirteçidir. Akut temastan 1-10 hafta, klinik semptomlar başlamadan 2-6 hafta önce pozitifleşir.

**AntiHBs:** Nötralizan bir antikordur ve enfeksiyondan düzelmeyi gösterir.

**HBcAg ve AntiHBc:** HBcAg, intrasellülerdir ve serumda saptanamaz.

**AntiHbc-IgM:** akut enfeksiyonun seyrinde ilk ortaya çıkan antikordur. Anti HBc-IgG, HBV ile karşılaşıldığının göstergesidir.

**HBeAg ve AntiHBe:** HBeAg pozitifliği, daima yüksek viral replikasyona işaret eder. Genellikle kronik enfeksiyonda HBeAg negatifleşmesi ve Anti-HBe pozitifleşmesi hastalığın remisyona girdiğinin işaretidir.

**HBV DNA:** Başlıca b-DNA ve real time PCR yöntemleri ile tayin edilmektedir. Hastanın inaktif taşıyıcı veya kronik hepatit olup olmadığının ayrımında önemlidir (29).

#### **1.1.1.6.5. Doğal Seyir**

**1. İmmün tolerans dönemi:** Genellikle vertikal geçişle doğumda ya da erken çocuklukta alınan enfeksiyonla oluşmaktadır. Daha nadiren geç çocukluk ve erişkin dönemde de ortaya çıkabilmektedir. Muhtemelen konakçının immün sisteminin

olgunlaşmaması nedeniyle yetersiz immün yanıt ya da intrauterin hayatta anneden geçen HBV antijenlerine karşı gelişen immün tolerans nedeniyle HBV'ü ile enfekte hepatositlere karşı yetersiz immün yanıt ile karakterizedir. Bu nedenle virüs alabildiğine replike olmakta, fakat immün yanıt olmadığı için karaciğerde nekroinflamasyon ve fibrozis gelişmemektedir. Hepatositlerde hasar olmadığı için transaminaz değerleri normal düzeylerde seyretmektedir. İmmün tolerans döneminde karaciğer biyopsisi yapılması gerekli değildir. Fakat yapılırsa normal ya da minimal aktiviteli hepatit gözlenebilir. Bu dönemde enfeksiyona karşı immün yanıt olmadığı için spontan HBeAg serokon versiyonu ihtimali de çok düşük olmaktadır ( 20 yılda yaklaşık %15). Yaklaşık olarak 10-30 yıl sürmektedir (72-76).

**2. İmmün klirens (temizlenme) dönemi ( HBeAg + KHB ):** Muhtemelen virüs yapısındaki bazı değişikliklere bağlı ve immün sistem matür hale geldikçe, genellikle adölesan dönem veya erişkin yaşlarda, HBV antijenlerine karşı immün cevap oluşmaya başlar. Sonuçta immün aracılıklı hepatoselüler hasar oluşmaya başlar (77, 78).

Hepatoselüler hasara bağlı da transaminaz değerlerinde yükselme olur. Virüs ile enfekte hepatosit kitlesi azaldığı için HBV DNA düzeyinde düşme olur (79). İmmün tolerans döneminden bu döneme geçiş, genellikle yaşamın 2. ya da 3. dekadında olur. HBeAg varlığı, yüksek HBV DNA düzeyleri, transaminaz yüksekliği ve karaciğerde aktif inflamasyon ve bazen fibrozis bulguları mevcuttur (80). Hastaların bir kısmı tamamen asemptomatik olabilirken bazı hastalarda sarılık, halsizlik ve dekompanzasyon bulguları gösteren, akut hepatiti taklit eden ve hatta fulminan hepatik yetmezliğe gidebilen hepatitik ataklar görülebilir (81). Atakların sonucunda, HBeAg serokonversiyonu ile birlikte hepatik aktivitenin remisyona girmesi veya bazılarında sadece serum HBV DNA'sında geçici azalmalar olabilir. Hepatit atakları her zaman HBeAg serokonversiyonu ve serumdan HBV DNA klirensi ile sonuçlanmaz, bu durum abortif immün klirens olarak tanımlanır. Bu hastalar aralıklı HBV DNA kaybı ile birlikte, geçici HBeAg kaybı olmadan, tekrar tekrar bu durumu yaşayabilir ve bu da siroz ve HCC gibi komplikasyonların gelişme riskinin artmasına neden olur (80, 82, 83)

Enfeksiyonun alınış yaşı, etnisite ve HBV'ünün genotipine bağlı olarak, bu dönemde değişik oranlarda HBeAg spontan serokon versiyonu oluşur (yaklaşık

%10-20/yıl, %70-85/ 10 yıl). İleri yaş, yüksek aminotransferaz seviyeleri (>5 X NÜS) ve bazı HBV genotipleri spontan serokonversiyon olasılığını artırır (83, 84). Aksine normal veya hafif yüksek ALT seviyelerinde (<5XNÜS) spontan serokonversiyon oranı <%5'tir (85, 86). Hepatit B virüsü genotip B ile enfekte kişilerde, genotip C'ye sahip olanlara göre serokonversiyon oranı daha yüksektir, daha erken yaşta olmakta, daha iyi bir viral ve biyokimyasal remisyon görülmektedir (87). HBeAg serokonversiyonunu genellikle bir klinik remisyon veya inaktif faz izler. Serum ALT değerinin normal olması, HBV DNA düşüklüğü ve karaciğer histolojisinde iyileşme ile karakterizedir (88). HBeAg serokonversiyonu gelişmeyen kişilerde ilerleyici karaciğer hastalığı yönünden risk artmıştır. Hepatitin süresi ve hepatit atak sıklığına bağlı olarak, bu hastaların yaklaşık %12-20'de, 5 yıl içinde siroz ve komplikasyonları ile sonuçlanan ciddi karaciğer hasarı gelişebilir (84, 89).

**3. İnaktif taşıyıcılık dönemi:** İmmün temizlenme döneminin sonunda enfekte hücre kitlesinin azalması, virüsün replikasyonunu azaltması, dolayısıyla immün cevabın yatışması sonucunda transaminazların normal, virüs replikasyonunun çok az, nekroinflamatuvar aktivitenin hafif olduğu inaktif taşıyıcılık dönemi başlar. Eğer immün temizlenme dönemi çok aktif ve uzun sürerse inaktif dönemde bile olsalar hastalar siroz olarak karşımıza gelebilirler (90, 91). Uzun dönem takip çalışmalarında inaktif HBsAg taşıyıcılarının %15-24'ünde HBeAg negatif kronik hepatit geliştiği ve bunların da %1-17'sinde HBeAg reversiyonu olduğu bildirilmiştir (92-94). HBeAg serokonversiyonu sonrasında çoğu hasta HBeAg negatif/Anti-HBe pozitif olarak kalır. HBeAg -/ AntiHBe + olan bu kişilerde, genellikle hepatit stabilize olmuş, ALT seviyelerinde normalleşme ile HBV DNA'nın tespit edilemez veya çok düşük (<1000 kopya/mL) seviyelere gerilemiştir. Bu durum inaktif taşıyıcılık durumu olarak adlandırılır (28). İmmün supresif tedavilerle veya kemoterapi ile inaktif HBsAg taşıyıcılarında yeniden HBV replikasyonu görülebilir (95). İnaktif HBsAg taşıyıcılarının küçük bir kısmında, tahmini olarak batı toplumlarında %0.5-2/yıl, Asya ülkelerinde ise çok daha düşük olarak %0.05-0.8/yıl gibi bir oranda geç spontan HBsAg klirensi görülebilmektedir (96). Tanı sırasındaki ileri yaş ve izlem esnasında kalıcı remisyon, spontan HBsAg seroklirensi ile anlamlı derecede ilişkili faktörlerdir (97). Ayrıca bir izlem çalışmasında normal ALT seviyelerinin seroklirens ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (98). HBsAg seroklirensi

olan kişilerde genellikle karaciğerde HBV DNA persistansı olabilmekte fakat buna rağmen iyileşmiş karaciğer histolojisi ile birlikte bulunmaktadır. Eğer HBsAg seroklirensi, genç yaşta, siroz gelişmeden ve yandaş viral enfeksiyon olmadan oluşursa mükemmel bir seyri olduğu belirtilmektedir. Ancak klirens sırasında sirozu olan, HCV veya HDV ile yandaş enfeksiyonlu kişilerde hastalık ilerlemesi, dekompanzasyon, HCC ve bunlara bağlı ölüm meydana gelebilmektedir (99, 100).

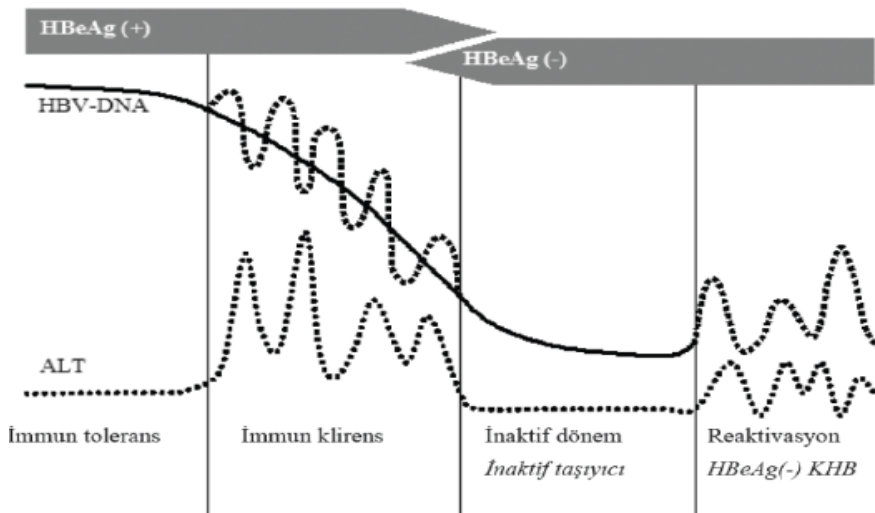
**4. HBeAg-negatif kronik hepatit:** İnaktif döneme giren hastaların bir kısmında virüs replikasyonu ve karaciğerdeki hücre harabiyeti yineler. Bu hastalarda mutant HBV'üne bağlı olarak HBeAg negatif kronik B hepatiti gelişir. Birçok hasta değişik sürelerde inaktif taşıyıcılık sonrası bu döneme geçerken, bazı hastalar inaktif döneme girmeden HBeAg serokonversiyonundan sonra doğrudan HBeAg negatif kronik B hepatiti şeklinde seyredebilir. İnaktif taşıyıcıların yaklaşık 1/3'ünde HBeAg reversiyonu olmadan kronik hepatit yineleyebilir. Bu dönemde HBV DNA düzeyleri genelde önceki iki dönemden (immün tolerans fazı ve immün klirens fazı) daha düşüktür. HBeAg-negatif varyantların, HBV genomunda core promotor ve /veya precore bölge mutasyonları mevcuttur. Bu mutasyonlar HBeAg üretimini durdurur ancak yüksek seviyede viral replikasyona neden olur. HBeAg üretilmesini önleyen en yaygın mutasyon guaninin yerine adeninin geldiği durdurucu bir kodon üretilen (Precore codon 28) G1896A mutasyonudur. Bazı diğer core-promoter bölge mutasyonları da tanımlanmıştır (101-104). Bu evre HBeAg'nin yokluğu, anti-HBe antikörünün varlığı, tespit edilebilir HBV DNA düzeyleri, yükselmiş ALT seviyeleri ve karaciğerin devam eden nekroinflamasyonunun histolojik bulguları ile karakterizedir (105). HBeAg negatif hastalar, genellikle HBeAg pozitif kişilere göre daha yaşlı (ortalama 36-45 yaş) ve başvurularında sirozlu olma ihtimalleri daha yüksektir. Daha düşük HBV DNA seviyelerine sahiptirler. Bununla birlikte HBeAg negatif hastalar, hem HBV DNA düzeylerinde hem de ALT seviyelerinde geniş dalgalanmalar gösterebilirler (hastaların yaklaşık %70'i) ve bazı dönemlerde normal ALT seviyeleri ile tamamen inaktif hastalık görüntüsü verebilirler ki inaktif taşıyıcıdan HBeAg negatif hastayı ayırabilmek için seri ALT ölçümleri gereklidir (106). Kalıcı spontan remisyon nadirdir (%6-15) ve uzun dönem prognozu HBeAg pozitif hastalardan kötüdür ve siroz gelişme riski HBeAg pozitif olanlara göre iki kat fazla görünmektedir. HCC veya hepatik dekompanzasyon gelişebilir. Antiviral

medikasyonlara yanıt verir, ancak kesildikten sonra relaps siktir. Doğal seyri tamamen anlaşılabilmiş olmamasına rağmen bugün kabul gören başlıca iki patern gösterdiği (101, 105). Birinci patern; hastaların %30-40'ını oluşturmakta, orta yüksek HBV DNA seviyeleri ile birlikte sürekli yüksek ALT seviyelerine sahiptir. İkinci paternde ise yukarıda bahsedilen dalgalı seyreden ALT yükseklikleri ile birlikte düşük veya negatif HBV DNA seviyelerine sahip hastalardır (hastaların %45-60'ı). Hangi paternde olursa olsun HBeAg negatif kronik hepatit fazına geçen hastalarda, değişik derecelerde hepatik fibrozis hali hazırda vardır. Kronik HBV enfeksiyonunun, tanı konulduğu zamanda yapılan karaciğer histolojik çalışmaları, bu hastaların %50'sinde orta veya ciddi nekroinflamasyon ve fibrozis, %25-40'ında ise siroz bulunduğunu göstermiştir. Dahası, spontan kalıcı remisyon yokluğunda devam eden hepatit aktivitesi (persistan veya intermitant) ilerleyici fibrozis riskini daha da artırmaktadır. Bu hastalarda spontan HBsAg klirensi de %0.5-1 yıllık insidans ile nadirdir (107).

**Tablo 5.** Kronik hepatit B'nin doğal seyri (108).

Enfeksiyonun dönemi	Serum				Karaciğer biyopsisi
	HRsAg	HBeAg	HBV DNA	ALT	
İmmün tolerans	+	+	↑↑↑	N	Normal minimal
İmmün yanıt fazı	+	+(-)*	↑↑	↑↑↑	Kronik hepatit bulguları
İnaktif dönem	+	-	-	N	Normal
Reaktivasyon	+	-	↑	N/↑↑↑	Kronik hepatit bulguları

\*Bu evrenin sonlarında hastaların bir kısmında HBeAg (-) olur



**Şekil 3.** Kronik hepatit B'nin doğal seyri (108)

### **1.1.1.7. Tedavi**

#### **1.1.1.7.1. Kronik hepatit B enfeksiyonunda kimler tedavi edilmelidir?**

1-Siroz olmayan hastalarda kime tedavi verilmeli;

Hepatit B virüsü DNA düzeyi 2000 IU/ml veya üstünde olan ve aşağıdaki özellikleri gösteren hastalar, kontrendikasyon olmadıkça karaciğer biyopsisi yapılarak tedavi yönünden değerlendirilmelidir:

1. ALT normalin üstünde olan hastalar
2. ALT sürekli normal olan hastalardan
  - a. 35 yaş veya üzerinde olanlar,

b. İleri karaciğer hastalığı kuşkusu uyandıracak belirtileri olan hastalar (trombosit düşüklüğü, AST>ALT olması, globulin yüksekliği, albumin düşüklüğü, protrombin zamanında uzama gibi). Biyopsisinde Ishak skoruna göre histolojik aktivite indeksi (HAİ; Grade)≥6 veya Fibrozu (stage)≥2 olan hastalara tedavi verilmelidir (38, 88, 109, 110). ALT seviyesi normal olan olgularda 3-6 ayda bir ALT kontrolü, 6-12 ayda bir HBeAg kontrolü yapılır (38).

2- Siroz olan hastalarda tedavi;

Dekompanze veya kompanze sirozu olan (klinik veya biyopsi yapılabilenlerde biyopside siroz ve/veya evresi 5-6/6 olanlar) hastalarda ölçülebilir. HBV DNA'sı olanlara tedavi verilmelidir. Dekompanse sirozlu hastalarda biyopsi yapılmaz. Kompanse sirozlu hastalarda siroz tanısını koymaya yetecek delillerin varlığında biyopsi yapmaya gerek yoktur (38, 88, 110).

**Tablo 6.** Tedavi Yanıtı Tanımlamaları (111, 112).

<b>Yanıt</b>	<b>Tanım</b>
<b>Primer yanıtızsızlık</b>	Tedavinin 12. haftasında, HBV DNA düzeyinde < 1 log IU/ml azalma olmasıdır.
<b>Kısmi virolojik yanıt</b>	Nükleoz(t)id tedavisi verilen olgularda ise tedavinin 24. haftasında da HBV DNA düzeyinde > 1 log IU/ml azalma olması fakat real-time PZR ile saptanabilir düzeyde olmasıdır.
<b>Virolojik yanıt</b>	İnterferon tedavisi alan olgularda tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinin < 2.000 IU/ml olması, nükleoz(t)id tedavisi verilenlerde ise tedavinin 48. haftada HBV DNA'nın real-time PZR ile saptanmayacak düzeye inmesidir.
<b>Serolojik yanıt</b>	HBeAg pozitif olguda HBeAg serokonversiyonunun olmasıdır.
<b>Biyokimyasal yanıt</b>	Serum ALT seviyesinin normal aralığa gerilemesidir.
<b>Histolojik yanıt</b>	Fibroz skorunda kötüleşme olmaksızın nekroinflamatuvar aktivite skorunda en az 2 puan düzelme olmasıdır.
<b>Tam yanıt</b>	Biyokimyasal ve virolojik yanıtla birlikte HBsAg'nin kaybolmasıdır.
<b>Tedavi Sonu Yanıt</b>	Tedavi bitiminde elde edilen yanıttır.
<b>Kalıcı Yanıt</b>	Tedavi kesildikten 6-12 ay sonra elde edilen yanıttır.

#### **1.1.1.7.2. Kronik hepatit B tedavisinde sonlanım noktaları**

Tedavi, virolojik supresyon sağlamalı, böylece biyokimyasal remisyon, histoloji düzelme ve komplikasyonlardan korumaya neden olmalıdır. İdeal sonlanım noktası, HBsAg kaybıdır. Ancak günümüzdeki Anti-HBV ajanlarla nadir elde edilebilir. Daha gerçekçi sonlanım noktası, virolojik remisyonun sağlanması ve sağlanmış remisyonun sürdürülebilmesidir.

1) HBeAg (+) ve HBeAg (-) hastalarda, ideal sonlanım noktası AntiHBs serokonversiyonu olsun veya olmasın HBsAg kaybının sürdürülmesidir. Bu durum, kronik hepatit B'nin kesin ve komplet remisyonu ile ilişkilidir ve uzun dönem sonuçları iyileştirmektedir.

2) HBeAg (-) hastalarda (başlangıçta HBeAg pozitif olup devamlı AntiHBe serokonversiyonu olan veya başlangıçta HBeAg negatif hastalar), tedavi ile virolojik ve biyokimyasal yanıtın sürdürülmesi tatminkar bir sonlanım noktasıdır, çünkü düzelmiş prognoz ile ilişki göstermektedir.

3) HBeAg (+) ve Anti-HBe serokonversiyon sağlanamamış hastalarda ve HBeAg (-) hastalarda, uzun dönem anti viral tedavi altında, virolojik remisyonun (duyarlı PCR analizleri ile saptanamaz HBV DNA) devam ettirilmesi diğer arzu edilen sonlanım noktasıdır (113).

### 1.1.1.7.2. Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan ilaçlar:

**a. İnterferon  $\alpha$ :** İnterferonlar; antiviral, antiproliferatif ve immünomodülatör etkili doğal sitokinlerdir. Tedavi öncesinde ALT'nin yüksek olması ve HBV DNA düzeyinin düşük olması en önemli yanıt belirteçleri olarak görülmüştür. Ayrıca HBV genotipi ve HBeAg pozitifliği de tedaviye yanıtta önemli görünmektedir. Gripe benzer semptomlar, halsizlik, nötropeni, trombositopeni, psikiyatrik bozukluklar ve otoimmün hastalık alevlenme riskleri bulunmaktadır. Özellikle sirotik zeminde hepatik alevlenmelere ve dekompanzasyona neden olabilir. Standart interferon alfa 9-10 MÜ/haftada 3 gün/4-6 ay, peg ile interferon alfa2a 180 µg/hf/48 hafta ve pegile interferon alfa 2b 1,5 µg/hf/48 hafta dozlarında kullanılmaktadır (100).

**b. Lamivudin:** Bu molekül 2'-3' dideoksi 3'-tiyasitidin'in negatif enantiomeri olan bir sitozin analog olup, DNA zincir sentezini bloke ederek HBV replikasyonunu durdurur. Virüsün pregenomik RNA'sı ve mRNA'larının sentezini sağlayan, kapalı, kovalen ve sirküler (ccc)-DNA yapısına etkisi olmamaktadır. Sonuçta, virüs replikasyonu bloke olduğu halde virüs hepatositler içerisinde varlığını devam ettirebilmektedir (29). HBeAg (+) nai ve hastalarda, 1 yıllık tedavi sonrasında, HBeAg serokonversiyonunun yaklaşık %16-18 civarında olduğu gösterilmiştir (114-116). HBeAg (-) hastalarda, 1 yıllık tedavi sonrası viral DNA süpresyonu; %60-70 arasında gösterilmiştir, ancak tedavi kesimi sonrasında %90 relaps görülmektedir (6, 117, 118).

Kompanze ve dekompanze karaciğer sirozlu hastalarda, hastalığın seyrini venak ile gidişi yavaşlattığı, HCC gelişiminin daha düşük olduğu gösterilmiştir (119-121). Lamivudine kullanımında, 1 yıl içinde mutasyon gelişimi yaklaşık %20'dir ve bu oranın 4-5 yılın sonunda %70-80'lere kadar çıktığı gösterilmiştir (122, 123). Bu mutantların, polimeraz enziminin aktif katalitik bölgesindeki YMDD'dir.

**c. Adefovir dipivoxil:** Adenozin monofosfat analogunun ön ilacı olup nükleotid analogudur. Aktif formu, hem revers transkriptazı hem de DNA polimerazı inhibe ederek HBV DNA zincirinin sonlanmasına neden olmaktadır. HBeAg (+) hastalarda, plaseboya göre; histolojik iyileşme, ALT normalizasyonu ve HBV DNA süpresyonunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve 1 yıllık tedavi sonrasında HBeAg serokonversiyonunun %12 olduğu faz III çalışmaları ile gösterilmiştir (124). HBeAg (-) hastalarda, 10 mg/gün/48 hafta kullanıldığında, %64 histolojik yanıt,

%72 ALT normalizasyonu, %51 DNA negatifleşmesi gösterilmiştir (125). N236T (asparajin→treonin) ve A181V/T (alanin→valin ve alanin→treonin) mutasyonları tanımlanmıştır (126, 127). Faz III çalışmalarında, HBeAg (-) hastalarda, sırasıyla 1-2-3-4 ve 5.yılda genotipik direnç oranları %0, %3, %11, %18 ve %29 olarak bildirilmiştir (128). Faz III çalışmalarında 10 mg/gün adefovir ile plasebo arasında yan etki açısından fark görülmemişken, kompanze KC hastalığı olanlarda, transplant listesindeki hastalarda ve post-transplant hastalarda nefrotoksisite bildirilmiştir (129).

**d. Entekavir:** 2-deoksiguanozin'in karbosiklik analogu olan nükleozid grubu genetik bariyeri yüksek güçlü bir antiviral ilaçtır. HBV replikasyonunu 3 basamakta inhibe etmektedir; HBV DNA polimeraz, revers transkriptaz üzerinden negatif DNA sarmalının yapımı ve pozitif DNA sarmalının yapımı (130). HBeAg (+) hastalarda, 48 hafta 0.5 mg entekavir kullanımı sonucunda histolojik yanıt %72, DNA negatifleşmesi %67 ve biyokimyasal yanıt %68, HBeAg serokon versiyonu %21 bulunmuştur (131). HBeAg (-) hastalarda, 48 hafta 0.5 mg entekavir kullanımı sonucunda; histolojik yanıt %70, virolojik yanıt %90 ve biyokimyasal yanıt %78 saptanmıştır (132). Naive HBV hastalarında entekavire direnç gelişimi 5. yılın sonunda oldukça düşük olmasına rağmen (%1.2), lamivudine dirençli hastalarda entekavire direnç gelişiminin 5. yılın sonunda %50'lere kadar çıktığı görülmüştür (133). Bu farkın nedeni, entekavir direnci gelişiminin, öncelikle lamivudin direnç mutasyonlarının (180. ve 204. aminoasitlerde) oluşması ve ardından ikincil mutasyonların ortaya çıkmasıyla 2 basamaklı bir seçilim modeli izlemesi olduğu gösterilmiştir (134, 135).

Yapılan çeşitli çalışmalarda, viral genomun rtI169, rtT184, rtS202 ve rtM250 pozisyonlarında meydana gelen entekavir ilaç direnç mutasyonlarının, lamivudine direnç mutasyonları yokluğunda, entekavir ilaç duyarlılığında çok az miktarda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (134-137).

**e. Telbivudin:** Timidinin L deoksi modifikasyonu olan nükleozid analogu bir antiviraldir. Fosforilasyon sonrası, aktif formu HBV-DNA polimeraz tarafından sentezlenen DNA zincirine katılabilmek için timidin ile yarışmaktadır (138). HBeAg (+) hastalarda 600 mg/gün 1 yıllık tedavi sonrasında; HBV DNA negatifleşmesi %60, ALT normalizasyonu %77, HBeAg kaybı %26 olarak saptanmıştır. HBeAg (-)

hastalarda 600 mg/gün/1 yıl kullanımı sonucunda; HBV DNA negatifleşmesi %88, ALT normalizasyonu %74 bulunmuştur (138, 139). YMDD motifindeki mutasyonu seçmektedir ve günümüzde sadece M204I mutasyonu gözlenmiştir (140). HBeAg (+) hastalarda 1. ve 2. yılın sonunda genotipik direnç oranları sırasıyla %5 ve %25, HBeAg (-) hastalarda; %2.3 ve %10.8 bulunmuştur (138, 139).

**f. Tenofovir:** Tenofovir, adefovir gibi bir asiklik nükleotit analogudur. Ancak daha az nefrotoksik olması sayesinde günde 300 mg kullanılabilmesi, daha güçlü bir antiviral olarak kullanımına imkân sağlamıştır (141). HBeAg (+) hastalarda, 300 mg/gün/48 hafta kullanımı sonucunda; HBV DNA negatifleşmesi %76, ALT normalizasyonu %68, histolojik yanıt %74, HBeAg serokonversiyonu %21 ve HBsAg kaybı %3 saptanmıştır. HBeAg (-) hastalarda, 300 mg/gün/48 hafta kullanımı sonucunda; saptanamaz HBV DNA %93, ALT normalizasyonu %76, histolojik yanıt %72 bulunmuştur. Hiçbir hastada HBsAg kaybı gözlenmemiştir (142). Tenofovir hem yabancı tip, hem de entekavir ve lamivudine dirençli suşlara karşı antiviral aktivite gösterebilmektedir (143). Yapısal açıdan adefovire çok benzemesine rağmen adefovir için tanımlanan rtA181T/V mutantlarının tenofovir'e duyarlı olduğu ve rtN236T mutantının ise tenofovire duyarlı olduğu fakat bunun azalmış bir duyarlılık olduğu gösterilmiştir (144, 145). Tenofovire bağlı Fankoni sendromu, böbrek yetersizliği, osteomalazi ve kemik dansitesinde azalma bildirilmiştir (146).

**Tablo 7.** Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan pegile interferon ve nükleoz (t)id analogları (NAs)'nın avantaj ve dezavantajları (113).

	(PEG-)IFN	NAs
<b>Avantajları</b>	Belirli süre Direnç olmaması 12 aylık tedavi ile yüksek oranda AntiHBe ve AntiHBs serokonversiyonu	Güçlü antiviral etki İyi tolerans Oral kullanım
<b>Dezavantajları</b>	Hafif antiviral etki Düşük tolerans Yan etki riski Cilt altı injeksiyon	Belirsiz süre Direnç riski Uzun dönem güvenilirliğinin bilinmemesi

**Tablo 8.** HBV tedavisinde onaylanmış oral antiviral ilaçlar (147).

	Lamivudine	Adefovir	Entekavir	Telbivudine	Tenofovir
Onay yılı	1998	2002	2005	2006	2008
Pediyatrik onay	2-17 y	2-17 y	>16 y	≥ 16y	>18y
Klirens	Renal	Renal	Renal	Renal	Renal
Doz (mg/gün)					
GFR> 50ml/dk					
30-49 ml/dk	100 mg/g	10 mg/g	0.5 mg/g	600 mg/g	300 mg/g
10-29 ml/dk	50 mg/g	10 mg/2 gün	0.5 mg/2 gün	600 mg/2 gün	q 48 saat
Diyaliz	15-25 mg/g	10 mg/3 gün	0.5 mg/3 gün	600 mg/3gün	q72-96 saat
	10 mg/g	10 mg/hf	0.5 mg/hf	600 mg/hf	haftalık
Potansiyel YE		↑ dozda nefrotoksisite	? hayvan model solid tümör		Hayvan modeli nefrotoksisite
Lisans 1 yıl YE	Plasebo benzer	Plasebo benzer	Lam benzer	Evre ¼ CPK, 1 yıl %7	ADF benzer
Piyasa YE	Nadir miyopati, nöropati, pankreatit	5 yılda nefrotoksisite %3-8	İhmal edilebilir	Miyopati	Nefrotoksisite
Gebelik	C	C	C	B	B
Süte Geçiş	Evet	?	?	Evet	Evet

**Tablo 9.** Oral antiviral ilaçlarda çapraz direnç (112).

	M204I	L180M +M204V	A181T/V	N236T	L180M + M204 V/I ±I169T ±V173L ±M250	L180M + M204VM ±T184G ± S202I/G
LAM	R	R	I	S	R	R
LdT	R	R	S	S	R	R
ETV	I/R	I	S	S	R	R
ADV	S	S	R	R	S	S
TDF	S	S	S	I	S	S

LAM: Lamivudin, LdT: Telbivudin, ETV: Entekavir, ADV: Adefovir, TDF: Tenofovir

### 1.1.2. IL28B Polimorfizmi ile Hepatit B ve Hepatit C'nin İlişkisi

#### 1.1.2.1. "Genome –wide association studies (GWAS)" ve Kişiyi Özgü Tedavi

Bütün insanların DNA dizisi %99,9 oranında aynıdır. Yüzde 0.1 oranında yani  $3 \times 10^6$  nükleotide eşdeğer genetik farklılık insanlar arasındaki farklılıkları sağlar. Bir popülasyonda iki yada daha fazla farklı fenotiplerin varlığına polimorfizm denir.

Mutasyon ise DNA yada kromozom yapısında sonradan veya ailesel geçişle aktarılan değişikliklerdir. İnsan genomunda ortalama olarak polimorfizmlere 1331 bazda bir rastlanmaktadır. Bu da 3.2 milyar baz içeren insan DNA'sında 2.4 milyon baz farklılığı anlamına gelmektedir. İki bin iki yılında başlayan "İnternational Hap Map Project" ile Asya (Japonya, Çin), Afrika ve Amerika olmak üzere 4 farklı popülasyondan alınan 269 DNA örneğiyle harita tamamlandı. Hap Map insanların yaygın genetik varyantlarından meydana getirilmiş bir katalog olarak düşünülebilir. Elde edilen bilgi 300.000-600.000 arasında genetik varyasyon modelini içerir. Elde edilen verilerle bu aşamada hastalıkların tanı ve tedavisi, farmako genetik, genetik göstergelerin bulunması ve adli tıpta kullanılmak üzere çalışmalar devam etmektedir (148).

Toplumlarda yaygın görülen genetik dizinin yanında ayrıca bunların varyasyonları bulunmaktadır. Polimorfizmler, mutasyonlardan toplumda daha yüksek sıklıkta farklı alleller olarak bulunmalarıyla ayrılabilirler. Mutasyonlar hastalık nedeni olabilirler ancak polimorfizmler hastalık nedeni değildir ancak hastalığa yatkınlık nedeni olabilirler. Kan grupları ve Rh faktörü polimorfizme verilebilecek örneklerdir. Bu varyasyonları 4 gruba ayırmak mümkündür. Bunlar tek nükleotid polimorfizmi (Single Nükleotid Polimorphism (SNP), insersiyon, translokasyon, delesyon olarak sayılabilir. Polimorfizmler içinde en sık görüleni tek nükleotid polimorfizmidir. Tek nükleotid polimorfizmlerini 2 grupta incelemek mümkündür. Sessiz SNP gen fonksiyonlarını ve kalıtılan özelliği etkilemezler. Çoğu SNP bu gruptadır. Diğer SNP'ler ise protein dizisinin özelliklerini değiştirebilir. Birçok SNP türünün hastalıklara yatkınlık ve tedaviye yanıt oranları ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Diyabetes mellitus, ateroskleroz ve bazı kanser tipleri buna örnek verilebilir (149).

### **1.1.2.2 İnterferon Hakkında Genel Bilgi**

İnterferonlar 1957 yılında bulunan ilk sitokinlerdir. Temel olarak 3 gruba ayrılırlar ve kendilerine özgü reseptörleri vardır. Bu gruplar aşağıdaki tabloda verilmiştir (150).

**Tablo 10.** IFN'ların sınıflandırılması (151).

Tip1 IFN	Tip2 IFN	Tip 3 IFN
IFN- $\alpha$ : $\alpha$ -1, $\alpha$ -2, $\alpha$ -4, $\alpha$ -5, $\alpha$ -6, $\alpha$ -7, $\alpha$ -8, $\alpha$ -10, - $\alpha$ 13, $\alpha$ -14, $\alpha$ -16, $\alpha$ -17, $\alpha$ -21 IFN- $\beta$ IFN- $\kappa$ IFN- $\omega$ IFN- $\delta$ IFN- $\epsilon^a$ IFN- $\tau^a$ IFN- $\zeta$ (limitin)	IFN- $\gamma$	IFN- $\lambda$ 1/IL-29 IFN- $\lambda$ 2/IL-28A IFN- $\lambda$ 3/IL-28B

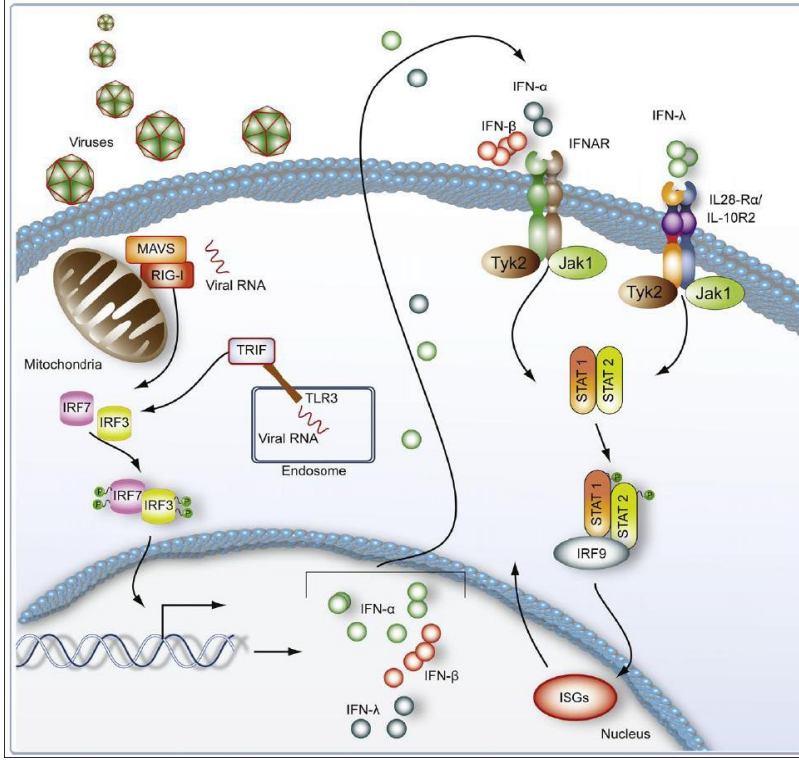
İnterlökin-28B, IL-28A ve IL-29 ile beraber interferon-10 ailesinin alt grubunu oluşturur ve tip III interferonu [ (interferon lambda 3 (IFN $\lambda$ -3)] kodlar. Bu sitokinler viral infeksiyon veya bakteriyel etkileşimleri takiben özellikle dentritik hücrelerden olmakla beraber tüm çekirdekli hücrelerden üretilir ve etkilerini IL-28R1/IL-10R2 reseptör kompleksi aracılığıyla gösterirler

İnterlökin 28B geni IFN- $\lambda$ 3'ü kodlamaktadır. Aynı ailenin diğer üyeleri olan IFN- $\lambda$ 1 IL29 tarafından, IFN-  $\lambda$ 2 ise IL28A tarafından kodlanmaktadır. Bu üç gen de 19. kromozomda birbirine yakın olarak kodlanmaktadır. Tip 3 interferonların moleküler yapısı IL-10 süper ailesine benzer. Ama fonksiyonel olarak anti-viral aktivitede büyük rol oynayan tip 1 IFN ailesine benzerler. Hücre virus ile temas ettiğini bazı tanıma reseptörleri aracılığıyla hisseder (TLR-1: tool like receptors-1 ve RIG-1: retinoik acid inducible gene-1). Bu reseptörler öncülük ettiği kaskad neticesinde “interferon response factor” IRF -3 ve 7 üretilir. Önemli nokta interferon  $\lambda$ 2-3 ve interferon alfa IRF 7 aracılığıyla eksprese edilirken interferon  $\lambda$ 1 ve interferon  $\beta$  IRF 3 ve 7 'nin her ikisinden de faydalanır. İnterferon alfa/  $\beta$  ve interferon  $\lambda$  sonuç olarak JAK –STAT yolunu harekete geçirerek antiviral hücresel yanıtın elemanlarını yani “interferon stimulated genes (ISGs)” indükler. İnterferon alfa/beta ve interferon  $\lambda$  her iki grupta birbirinden tamamen farklı transmembran reseptörlere bağlanırlar (151-157).

- İnterferon  $\alpha$  / $\beta$  interferon  $\alpha$  reseptör kompleksi (IFNAR)
- İnterferon  $\lambda$  IL28B –Ralfa/IL-10R2 reseptör kompleksi ile bağlanır.

Her iki reseptöründe ikincil habercisi JAK-STAT yolu aracılığıyla hücresel antiviral aktivitenin önemli üyesi “interferon stimulated genes (ISGs)” üretimi

başlar. Bu iki reseptör arasında vücutta buldukları yerler konusunda farklılıklar vardır. IL28 –Ralfa/IL-10R2 reseptör kompleksi hepatositlerde, epitelyal hücrelerde ve plazmositoid dentritik hücrelerde bulunurlar. Oysaki IFNAR geniş bir şekilde birçok dokuda yer almaktadır. İnterferon λ'nın hücredeki baskın kaynağı dentritik hücreler, makrofajlar (Kupfer hücreleri), karaciğer sinuzoidal endotelyal hücrelerdir (158). Önemli ve akılda tutulması gereken nokta spontan ve tedavi ilişkili yanıtın artmasından sorumlu varyasyon IL28B geninin interferon kodlayan bölgesinde değildir. Buna yakın lokalizasyondaki sessiz kodonlardadır. Ancak bütün varyantlarda aynı ilişki saptanmamıştır. Sadece bazı varyantlarda bu ilişki saptanabilmiştir (Şekil 3).



**Şekil 4.** İnterferon alfa/beta ve İnterferon gama sinyal yolları (159)

(IFN: interferon, MAVS: mitochondrial anti-viral signaling protein, RIG-I: retinoic acid-inducible gene I, TRIF: Toll-IL-1 receptor domain-containing adaptor inducing IFN $\beta$ , IRF: interferon-response factor, TLR: toll-like receptor, IFNAR: IFN- $\alpha$  receptor complex, Jak: janus kinase; TYK: tyrosine kinase, STAT: signal transducers and activators of Transcription, ISG: interferon-stimulated genes.)

### 1.1.2.3. IL28B Polimorfizmi - Hepatit C İlişkisi

Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu, Dünya genelinde toplam 170 – 200 milyon kişiyi etkileyen, bu havuza her yıl 3-4 milyon yeni olgunun eklenmesine

neden olan ve kronik karaciğer hastalığının başlıca nedenlerinden birisi olan küresel bir sağlık sorunudur ve karaciğer transplantasyonunun en sık nedenidir. Dünyada HCV enfeksiyonunun ortalama sıklığı %3 civarındadır (160, 161).

Ülkemiz HCV enfeksiyonu açısından orta endemik bölgede yer almaktadır ve yapılan çeşitli kohort çalışmalarına göre HCV sıklığı %1-%2,4 arasında değişmektedir. Dünyada tespit edilen 6 genotip bulunmaktadır, en yaygın genotip, genotip-1'dir ve yapılan çalışmalarda ülkemizde görülen hepatit C enfeksiyonlarının neredeyse tamamına yakını genotip-1 ile olmaktadır (162). Bu grup hastalarda tedavi yanıtının diğer genotiplere göre daha kötü olduğu bilinmektedir (163).

Konağa ait genetik faktörlerin kronik HCV enfeksiyonunun doğal seyri ve tedavi yanıtı üzerinde rol oynayabilecekleri uzun zamandır üzerinde durulan ve araştırılan bir konu olmakla birlikte, bununla ilgili objektif sonuçlar çok yakın zamana kadar elde edilebilmiş değildi. Son zamanlarda yapılan genetik çalışmalar Hepatit C virüsü genomunda IL-28B genine yakın alanda saptanan SNP'nin özellikle genotip-1 ile enfekte bireylerde, tedavi cevabı üzerinde etkili olduğunu ortaya koymuştur (164, 165).

İnterlökin 28B Genine yakın alanda saptanan SNP'nin yalnızca tedavi yanıtı üzerinde değil, aynı zamanda virüsün spontan klirensinin sağlanması üzerinde de etkili olduğunu düşündüren sonuçlar elde edilmiştir (166). HCV enfeksiyonunun seyri sırasında konak faktörlerinin incelenmesine yönelik olarak yapılan 'Genome-wide association' (GWAS) çalışmalarında, hepatit C tedavisine cevapla ilgili tek nükleotide ait polimorfizmler (single nucleotide polymorphisms –SNPs) bulunmuştur. IL-28B'nin tedaviye yanıt ile en fazla ilişki gösteren SNP varyantları rs12979860 ve rs8099917'dir. Bu SNP'ler 19. kromozom üzerinde IL-28B'yi kodlayan genin 3 kilobaz (kb) ve 8 kb yukarısında (upstream) saptanmıştır. Kalıcı viral yanıtla ilişkili bulunan bu SNP'ler dışında 6 başka SNP daha bulunmaktadır; ancak bunların etkinlikleri rs12979860 etkinliği olduğunda ortadan kalkmaktadır. Sonuçta bu SNP'lerin kalıcı viral yanıtla olan ilişkisi, IL-28B ile ilişkili genomik bölgelerin IFN cevabı ile yakın ilişkili olduğuna işaret etmektedir (164, 166, 167).

**IL-28B polimorfizminin viral yük ile ilişkisi:** IL-28B polimorfizminin HCV-RNA düzeyi ve viral yük üzerine etkileri, çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır. Bu

çalışmalarda, tedaviye daha iyi yanıt veren rs12979860 C/C varyantı taşıyan hastalarda HCV-RNA düzeyinin daha yüksek olduğu, HCV-RNA düzeyinde en belirgin azalmanın ise yine bu varyantı taşıyan hastalarda meydana geldiği görülmüştür (164, 168).

İnterlökin 28B polimorfizmi olan kronik hepatit C'li hastalarda viral yükün daha fazla olması ve viral yük ne kadar fazla ise tedaviye cevabın artması IL-28B polimorfizmi bulunan hastaların tedaviye daha iyi cevap vereceğini düşündürür (169).

**İrklar ve IL-28B polimorfizmi arasındaki ilişki:** Hepatit C infeksiyonunun tedaviye yanıtı ırklara özgü farklılıklar göstermektedir. Farklı etnik grupların tedaviye yanıtını inceleyen çalışmalarda rs12979860 C/C alleli taşıma sıklığı yüksek popülasyonlarda tedavi başarı oranının daha yüksek olduğu görülmektedir. Doğu Asyalılarda C/C allel görölme sıklığı %95, Avrupalılarda %75, Afrikalılarda %42 bulunmuştur. Bu bulgular Asyalılarda tedaviye yanıtın yüksek olmasının nedenini açıklayabilir (164,169, 170).

**IL-28B polimorfizmi ve spontan klirens:** IL-28B polimorfizmi akut ve kronik viral hepatitin spontan klirensi üzerinde de etkili bulunmuştur. Spontan klirens tespit edilenlerde C/C allel sıklığı daha yüksek orandadır. C/C allellilerde spontan klirens %52 iken, C/T allellilerde %26, T/T allellilerde ise %22 olmuştur. Bu anlamda HCV infeksiyonunun doğal klirensi ile ilişkili bulunan en önemli ve en güçlü genetik etkinin IL-28B polimorfizmi olduğu ileri sürülmektedir (18, 164).

**IL-28B polimorfizmi ve genotip-1 olan hastalarda peg-interferon/ribavirin tedavisine yanıt:** Peginterferon (PegIFN)/Ribavirin tedavisi alan hastalarda tedaviye yanıt oranlarına bakıldığında iki olumlu allel taşıyanlarda (C/C genotip), diğer iki alleli taşıyanlara göre (C/T ve T/T genotip) daha yüksek bulunmuştur. Yapılan farklı çalışmalarda C/C alleli taşıyan genotip-1 hastalarda kalıcı viral yanıt oranı %70'lere kadar ulaşmaktadır (164, 165, 171).

**IL-28B polimorfizmi ve genotip-2 ve genotip-3 olan hastalarda peginterferon / ribavirin tedavisine yanıt:** IL-28B polimorfizmi farklı genotipler üzerinde farklı etki gösterir. Genotip-1 hastaların aksine genotip-2 ve genotip-3 olan hastalarda tedavi sonrası kalıcı viral yanıt üzerine IL-28B polimorfizminin etkinliği

sınırlıdır. Tedavi sonrası takiplerde sadece hızlı virolojik yanıt sağlanamayan hasta grubunda kalıcı viral yanıt ile ilişkili bulunmuştur (172, 173).

**IL-28B polimorfizmi ve proteaz inhibitörü/peginterferon / ribavirin üçlü tedavisine yanıt:** Kronik hepatit C hastalarında yüksek viral yük, siyah ırk, ilerlemiş fibrozis varlığı gibi tedaviye yanıtın zor olduğu durumlarda pegIFN / RBV tedavisine telaprevir veya boceprevir eklenmesi ile kalıcı viral yanıt oranlarında artış görülmektedir. Yapılan çalışmalarda Telaprevir + pegIFN / RBV alan hastalarda kalıcı viral yanıt, IL-28B rs12979860 C/C genotipi taşıyan hastalarda %83, T/T genotipi taşıyanlarda %32 olarak saptanmıştır. Proteaz inhibitörleri, PegIFN ve Ribavirin ile kombine edildiğinde IL-28B C/C ve T/T genotipine sahip hastalarda belirgin iyileşme ve kalıcı viral yanıtta anlamlı yükselme görülmektedir (174-176).

**IL-28B rs12979860 C/T polimorfizmi ile siroz ve HCC ilişkisi:** HCV'ye bağlı siroz hastalarında, hafif şiddette hepatit C enfeksiyonu veya HBV ilişkili siroz olan hastalarla karşılaştırıldığında IL-28B rs12979860 T/T genotipi daha sık görülmektedir. Yine benzer şekilde HCC olan hastalarda da T/T genotipi daha sıktır. Özellikle HCV'ye bağlı siroz olgularında T/T genotipine sahip olanlarda HCC gelişme riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (177).

#### **1.1.2.4. Hepatit B –IL28B Polimorfizm İlişkisi**

İkibindokuz yılından beri IL-28B ile HCV enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi gösteren 380 den fazla yayın yapılmışken hepatit B ile ilişkisini araştıran yayınlar çok daha az sayıdadır. Hepatit C ile IL28B ilişkisi tanımlandıktan sonra hepatit B ile de benzer bir ilişki olabileceği düşünülerek bu konuda çalışmalar yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada 203 kronik B hepatitli, 203 hepatit B taşıyıcısı ve 203 sağlıklı bireyde IL28B polimorfizmi varyantlarına (rs12979860, rs12980275, rs8099917) bakılarak viral replikasyon ve spontan klirens oranları araştırılmıştır. Sonuçta her üç grupta da yanıt oranları için istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır (178). Diğer bir çalışmada PEG IFN alfa ile tedavi edilmiş 205 HBeAg (+) kronik B hepatitli hastada IL28B gen polimorfizmleri (rs12979860 ve rs12980275) ile HBeAg serokonversiyonu arasındaki ilişki araştırılmıştır. Tedavi sonu yanıt oranları her iki polimorfizm için de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.0001$ ). Benzer ilişki yine her iki polimorfizm ile HBsAg klirensi için de bulunmuştur ( $p=0.042$ ). Bu çalışmanın bir diğer önemi hasta gruplarını genotiplerine göre

incelemiş olmasıdır. Hepatit B Genotip A olan hasta grubunda iyi alleller baskın iken genotip D 'ye doğru kötü allel sıklığının arttığı görülmüştür. Bu veriler genotip A'lı hastalarda hastalığın daha iyi seyirli olmasının IL28B polimorfizmi ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (179).

Asyalı popülasyonda IL28B genotipi (rs12979860) açısından daha önceki çalışmalarda %80 civarında CC genotipi tespit edilmiş. Yine 96 Asyalı hepatit B hastasında yapılan bir çalışmada 48 hafta peg-IFN kullanımı sonucu HBsAg klirensi, HbeAg serokonversiyonu açısından değerlendirildiğinde kontrol grubuna göre anlamlı bir fark tespit edilememiştir (180).

Yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar vardır. Bununla birlikte genotip D ile enfekte olanlarda IL28B ile HBsAg klirensi ve HBeAg serokonversiyonu arasında ilişki saptanırken genotip gözetmeden yapılan ya da diğer genotipleri içeren çalışmalarda ilişki tespit edilememiştir. Buda virus genotipi ile IL28B genotipinin ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Önemli çalışmalardan bazıları aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Bu çalışmada; Türkiyenin doğusunda (Elazığ, Bingöl, Tunceli ve Muş ilinden gelen hastaları da kapsamaktadır) kronik hepatit B tanısı alan hastalarda IL28B polimorfizm taraması yapmak ve IL28B polimorfizmi ile kronik hepatit B enfeksiyonuna yatkınlık, viral temizlenme, hastalık progresyonu, viral yük ve karaciğer infalamasyonu arasındaki ilişkiyi göstermek amaçlanmıştır.

**Tablo 11.** Son Zamanlarda Yapılan IL28B ile Kronik Hepatit B arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar (181).

Referanlar	Katılan	HBeAg	HBV genotipi	Tedavi	Sonuç ve IL-28B ile ilişkisi
Lampertico ve ark.	101 hasta	Neg.	%92 D	IFN- $\alpha$ veya Peg-IFN- $\alpha$	HBeAg negatif ve HBV genotip D olan hastalarda major allel homozigot olmak HBsAg klirensinde anlamlı farklılık oluşturmaktadır. (p<0.039)
Sonneveld ve ark	205 hasta	Pozitif	A/B/C/D	Peg-IFN- $\alpha$ 2a veya Peg-IFN- $\alpha$ 2b+ lamivudin	HBeAg serokon versiyonunda major allel homozigot olmak HBsAg klirensinde anlamlı farklılık oluşturmaktadır (p<0.001).
Wu ve ark.	512 hasta	Pozitif	B/C	Peg-IFN- $\alpha$ 2a + nükleozid analogu	Kalıcı viral yanıt olanlarda minör allel daha sıktır (p=0.003)
Tseng ve ark.	115 hasta	Pozitif	B/C	Peg-IFN- $\alpha$ 2a (6-12 ay)	IL28B genotipi ile 6 aylık tedavi sırasında HBeAg serokonversiyonu arasında ilişki yoktur (p=0.928)
de Niet ve ark.	95 hast	46 neg. Ve 49 pozitif	Bilgi yok	Peg-IFN- $\alpha$ 2a + adefovir (48 hafta)	IL28B genotipi ile HBeAg serokon versiyonu ve HBsAg klirensi arasında ilişki yoktur

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Hastalar

Fırat Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine Ekim 2011 ile Ekim 2012 tarihleri arasında başvuran 117 kronik hepatit B tanısı almış hasta ve geçirilmiş hepatit B sonucu bağışıklık kazanmış 29 kişi kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

### 2.2. Çalışmaya katılma kriterleri

1) Kronik Hepatit B grubu için 6 aydan uzun HBs-Ag pozitif olmak, Anti-HBs Ag negatif olmak. Bunu yanında IL 28B geni ile ilişkisini araştırabilmek adına daha önceden karaciğer biopsisi yapılmış olmak, Anti-HCV, Anti-HIV, düzenli bakılmış HBV-DNA, HBeAg, Anti HBeAg, AST, ALT, karaciğer ultrasonu, endoskopi gibi verilere sahip olmak.

2) Kontrol grubu için hepatit B enfeksiyonunu geçirdiği anlaşılan; HBsAg (-), Anti-HBs Ab (+) ve Anti-HBc IgG (+) olmak

3) Her iki grup için 18 yaşından büyük olmak

#### 2.2.1. Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1) Hepatit C, HIV gibi diğer virüslerle enfekte olmak

2) Bilinen malignitesi olmak

3) Ağır sistemik hastalığı olmak

4) Başka aktif enfeksiyon bulguları olmak.

Çalışmaya alınan hastalar ve kontrol grubundan periferik venöz kandan yaklaşık 3cc kan alındı. Tıbbi Genetik laboratuvarında DNA izolasyon kiti (purelink™ genomik DNA kitleri) ile DNA izolasyonu yapıldı. Çalışma yapılana kadar hasta DNA'ları -20 derecede saklandı. Daha sonra Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik Laboratuvarında Roche marka magnacompactomatik izolasyon cihazı ile RNA izolasyonu yapılarak örnekler -80 derecede saklandı.

#### 2.2.2. Genomik DNA İzolasyonu (İnvitrogen™ PureLink™ genomik DNA kitleri)

Benmari 55 °C sıcaklığa hazırlandı. Mikrosantrifüj tüpüne 200 µl kan örneği koyuldu. Yirmi µl Proteinaz K eklendi, 20 µl RNAaz eklendi, 10-15 sn

vortekslendikten sonra 2 dk oda sıcaklığında bekletildi, 200 µl lizis tamponu eklenip karıştırıldıktan sonra 10-15 sn vortekslendi. Karışım 55 °C’de 10 dk bekletildi. Ependorflardaki karışım döndürme sütunlarına aktarıldı. On bin rpm’de 1 dk santrifüj edildi. Toplama tüpü yeni tüpe aktarıldı. Beş yüz mikrolitre yıkama tamponu 1 eklendi. 10000 rpm’de 1 dk santrifüj edildi. Toplama tüpü yeni tüpe aktarıldı. 500 µl yıkama tamponu 2 eklendi. On beş bin rpm’de 1 dk santrifüj edildi. Toplama tüpleri atılıp yerine 1,5 µl’lik mikrosantrifüj tüpü eklendi. Beşyüz mikrolitreelüsyon tamponu eklendi. Oda sıcaklığında 1 dk beklendikten sonra 15000 rpm’de 1 dk santrifüj edildi. Santrifüj sonrası mikrosantrifüj tüplerinde saf DNA elde edilmiş oldu.

### **2.2.3. mRNA’nın Magnacompact ile izolasyonu**

Edtalı tüplere alınan kan örnekleri Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Laboratuvarında magnacompact’a 100 µl kan olarak yüklenip 100 µl RNA elde edildi. Önce cihaza kartuşlar okutturulup yerleştirildi. Tıp trayslar yerleştirildi. Kan örnekleri sample tüplere alındı. Yirmi µl RNAaz sample tüplerine yerleştirildi. Elüsyon tüpleri de cihaza yerleştirildi. Program düzenlendi ve çalışma başlatıldı. Çalışma sonunda elüsyon tüplerde 100µl RNA elde edilmiş olundu.

### **2.2.4. IL28B rs12979860 genotipinin saptanması**

Kan örneklerinden elde edilen genomik DNA’lar, IL28B geninde TNP gösteren rs12979860 genotipini tespit eden primer dizilerini içeren "Light Mix" (TIB Molbiol GmbH, Almanya) amplifikasyon karışımı ve "Light Cycler Fast Start DNA Master Hybridization" problemleri (Roche, Almanya) kullanılarak LightCycler 2,0 (Roche Applied Science, Almanya) cihazı ile çoğaltılmıştır. Beş mikrolitre örnek DNA’sı final hacim 20 µl olacak şekilde 1.6 µl Mg<sup>2</sup>Cl<sub>2</sub> solüsyonu (25 mM), 2 µl reagent mix (primer ve prob), 2 µl Roche master mix ve 9.4 µl steril deiyonize su ile karışım hazırlanmıştır. Liyofilize kontrol DNA’lar ( IL-28B allel C, allel T ve allel C/T) her reaksiyon için 10<sup>5</sup> hedefe eş DNA içerecek şekilde steril deiyonize su ile sulandırılmıştır. LightCycler cihazında PCR koşulları, 95 °C’de 10 dakika denatürasyon, 95 °C’de 5", 60 °C’de 10", 72 °C’de 15" olacak şekilde 45 döngülük hedef DNA çoğaltılması, 95 °C’de 20", 40 °C’de 20" ve floresan ışımının devamı ile birlikte ısının 85 °C’ye yükselmesi ile erime eğrisi analizi ve 40 °C’de 30" soğutma

ile tamamlanmıştır. Ürünlerin erime eğrisi ve erime noktası (Tm) analizleri yine aynı cihazda yapılmıştır. rs1297986000 genotip bölgesi için PCR sonuçları Simple Probe probu ile kanal 530'da analiz edilmiştir. rs12979860 SNPs için örnekler kanal 530'da wild type homozigot allel (T/T) için 51.4 °C, heterozigot allel (C/T) için 51-59 °C, homozigot variant allel (C/C) için 59.2 °C'de pik veren standartlar ile birlikte değerlendirilmiştir. rs12979860 SNPs için kullanılan negatif kontrollerde herhangi bir pik gözlenmemiştir.

#### **2.2.5. IL28B rs12980275 genotipinin saptanması**

Kan örneklerinden elde edilen genomik DNA'lar, IL28B geninde TNP gösteren rs12980275 genotipini tespit eden primer dizilerini içeren "LightMix" (TIB Molbiol GmbH, Almanya) amplifikasyon karışımı ve "LightCycler Fast Start DNA Master Hybridization" problemleri (Roche, Almanya) kullanılarak LightCycler 2,0 (Roche Applied Science, Almanya) cihazı ile çoğaltılmıştır. Beş µl örnek DNA'sı final hacim 20 µl olacak şekilde 1.6 µl Mg<sup>2</sup>Cl<sub>2</sub> solüsyonu (25 mM), 2 µl reagent mix (primer ve prob), 2 µl Roche master mix ve 9.4 µl steril deiyonize su ile karışım hazırlanmıştır. Liyofilize kontrol DNA'lar ( IL28B allel A, allel G ve allel A/G ) her reaksiyon için 10<sup>5</sup> hedefe eş DNA içerecek şekilde steril deiyonize su ile sulandırılmıştır. LightCycler cihazında PCR koşulları, 95 °C'de 10 dakika denatürasyon, 95 °C'de 5", 60 °C'de 10", 72 °C'de 15" olacak şekilde 45 döngülük hedef DNA çoğaltılması, 95 °C'de 20", 40 °C'de 20" ve floresan ışımının devamı ile birlikte ısının 85 °C'ye yükselmesi ile erime eğrisi analizi ve 40 °C'de 30" soğutma ile tamamlanmıştır. Ürünlerin erime eğrisi ve erime noktası (Tm) analizleri yine aynı cihazda yapılmıştır. rs12980275 genotip bölgesi için PCR sonuçları SimpleProbe probu ile kanal 530'da analiz edilmiştir. rs12980275 SNPs için örnekler kanal 530'da wild type homozigot allel (G/G) için 51.4 °C, heterozigot allel (G/A) için 51-59 °C, homozigot variant allel (A/A) için 59.2 °C'de pik veren standartlar ile birlikte değerlendirilmiştir.

rs12980275 SNPs için kullanılan negatif kontrollerde herhangi bir pik gözlenmemiştir.

### **2.2.6. IL28B Geninden Eksprese olan mRNA Düzeyini Ölçme Yöntemi**

Elde edilen RNA'lar nanodrop sayesinde ölçülerek cDNA eldesi için eşit konuma getirildi. Elde edilen RNA'lar 10 µl üzerine 1 µl H<sub>2</sub>O, 1 µl Random hexamer primer, anchored-oligo (Dt) 18 primer ile karıştırılarak 0.2'lik ependorf tüplere koyularak PCR protokülünde 65 decede 10 dk beklenildi "transcriptor first strand cDNA synthesis" kit kullanılarak RNA'ların üzerine eklenilmesi için bir miks hazırlandı. Burada 4 µl miksde deoxynucleotide miks, transcriptor RT reaction buffer (5x), 0,5µl protector RNAaz inhibitor, 0.51a'dan bırakılarak elde edilen PCR ürünün üstüne 7 µl eklenir sonra PCR'ye yeni protokol hazırlanır, 37dercede 60 dk ve 65 dercede 10 dk protokolü ile 0,2'lik tüpler PCR'ye konularak tekrar çalıştırılarak cDNA'lar elde edilir. Daha sonra lightcycler TAqMan master kiti ile miks hazırlanır, bu miks hazırlanmadan önce kutudaki enzimden 10 µl alınarak reaksiyon miks üzerine konulur. Sonra bir tüp alınarak miks hazırlanır. Saf sudan 10 µl, reaksiyon miksten 4 µl ve 137626 lot numarasına ait IL28B ekspresyon assay'den 1 µl alınarak miks hazırlanır sonra bu miks kapiller tüplerine 15 µl dağıtılır üzerine 5 µl RNA bırakılarak cihazın karoseline yerleştirilir. Daha sonra lightcycler PCR protokolü hazırlanır denatürasyon 95 dercede 10 dk 1 cycles, cycling 95 derecede 10 sn 62 derecede 30 sn 55 cycles, cool: 40 derecede 30 sn 1 cycles olarak ayarlandı. Bu çalışmada G6PDH detection miks kontrol olarak kullanılmıştır. Her örnek için tek tek kontrol kullanıp, çalışma kontrol amaçlı tekrar edilmiştir. Elde edilen sonuçlar lightcycler rölatif kantitasyon yazılım programı sayesinde düzenlenip girilmiştir.

### **2.3. Histopatolojik Değerlendirme**

Evreleme ve derecelendirme daha önceden Modifiye Knodell "Ishak Skorlama Sistemi" 'ne göre değerlendirildi. Retrospektif tarama yapıldı.

### **2.4. Virolojik Değerlendirme**

Hepatit B zarf antijeni (HB<sub>e</sub>Ag), HB<sub>s</sub>Ag, Anti-HB<sub>s</sub>Ag ve anti delta-total, Anti- HCV testleri "enzyme linked immünosorbent assay" (ELISA) yöntemi ile çalışılmış. HBV DNA testi COBAS AmpliPrep/ COBAS Taqman 96 sistemi (Roche) ile çalışılmış. Kitin dinamik ölçüm aralığı 20 IU/mL-170.000.000 IU/mL arasındadır. Retrospektif tarama yapıldı.

## 2.5. İstatistiksel Analiz

Veri setinin analizinde SPSS 16 (Statistical Package for the Social Sciences, version 16, (SSPS Inc, Chicago, IL, USA) istatistik paket programı kullanıldı. Numerik veriler Ortalama±SD olarak ifade edilirken, kategorik veriler yüzde olarak ifade edildi. Numerik verilerin değerlendirilmesinde independent t testi ve one-way Anova testi kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde ise  $X^2$  testi uygulandı ve  $p<0,05$  düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

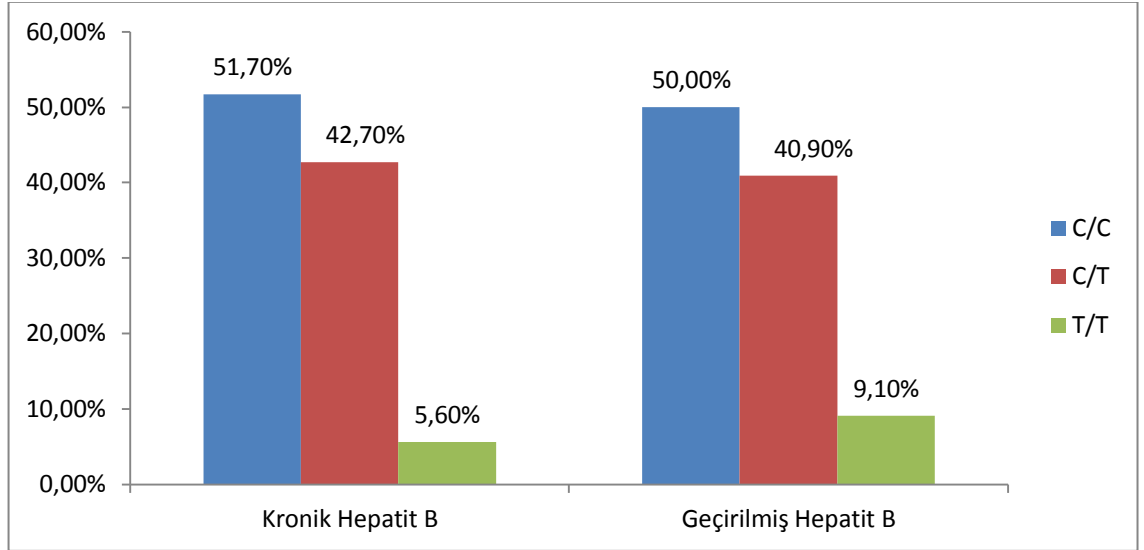
### 3. BULGULAR

#### 3.1. Genel Popülasyon

##### 3.1.1. rs12979860 gen bölgesi polimorfizmi

Kronik hepatit B grubundan (n=89) rs12979860 gen bölgesi için, 46 kişi homozigot (C/C), 38 kişi heterozigot (C/T), 5 kişi homozigot mutant (T/T) genotipi tespit edildi. GHB olan kontrol grubunda (n=22) ise 11 kişi homozigot (C/C), 9 kişi heterozigot (C/T), 2 kişi mutant tespit edildi. Bu açıdan her iki grup arasında gen mutasyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,835).

##### rs12979860



p=0,835

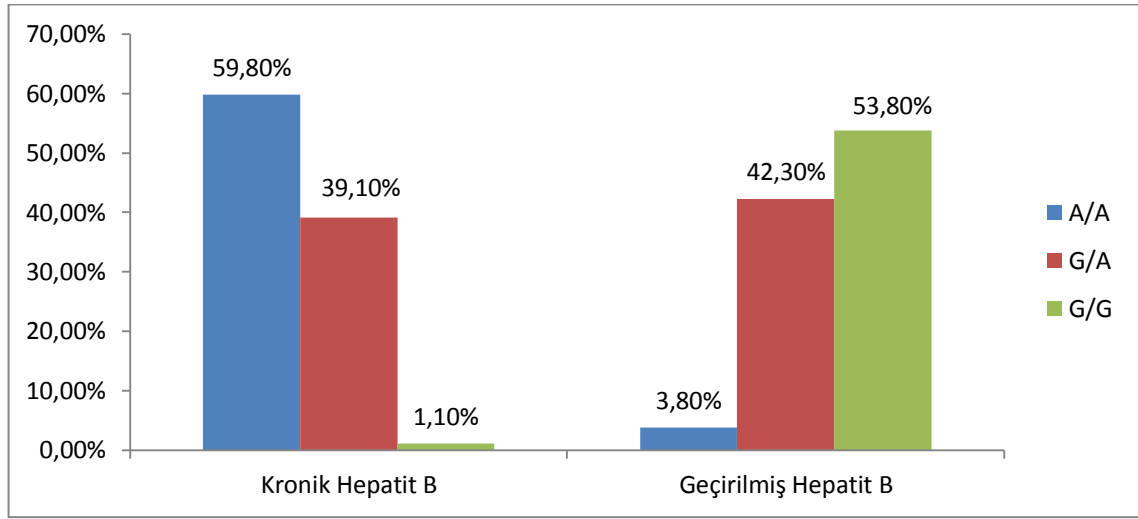
**Şekil 5.** rs12979860 gen bölgesi polimorfizminin hasta ve kontrol grubundaki oranlar

**Tablo 11.** rs12979860 gen bölgesi polimorfizmi açısından hasta ve kontrol grubunun karşılaştırması ( $X^2$  testi).

rs12979860	C/C		C/T		T/T		Toplam	P
	n	%	n	%	n	%		
Kronik Hepatit B	46	51,7	38	42,7	5	5,6	89 %100	0,835
Geçirilmiş Hepatit B	11	50,0	9	40,9	2	9,1	22 %100	
Toplam	57		47		7			

### 3.1.2. rs12980275 gen bölgesi polimorfizmi

Kronik hepatit B hastalarında ( n=87) rs12980275 gen bölgesi homozigot A/A sayısı 52 (%59,8), heterozigot (G/A) sayısı 34 (%39,1), homozigot mutant (G/G) sayısı ise 1 (%1,1) kişidir. Buna karşın GHB (n=26) grubunda homozigot (A/A) sayısı 1 kişi (%3,8), heterozigot (G/A) sayısı 11 kişi (%42,3), homozigot mutant (G/G) sayısı 14 (%53,8) kişidir. İki grup arasında rs12980275 gen bölgesinde genotip açısından anlamlı farklılık bulunmaktadır (p< 0.001).



p< 0.001

**Şekil 6.** rs12980275 gen bölgesi polimorfizminin hasta ve kontrol grubundaki oranları.

**Tablo 12.** rs12980275 gen bölgesi polimorfizmi açısından hasta ve kontrol grubunun karşılaştırması (X<sup>2</sup> testi).

rs12980275	A/A		G/A		G/G		Toplam	p
	n	%	n	%	n	%		
Kronik Hepatit B	52	59,80	34	39,10	1	1,10	87 % 100	<0,001
Geçirilmiş Hepatit B	1	3,80	11	42,30	14	53,80	26 % 100	
Toplam	53		45		15			

### 3.1.3. IL28B Gen Ekspresyonu (mRNA Düzeyi)

İnterlökin 28B geninde hangi polimorfizm olduğuna bakmaksızın bu genden hasta ve kontrol gruplarında IL28B gen ekspresyonu düzeyleri açısından T test ile karşılaştırıldığında gruplar arasında ortalamalar açısından anlamlı fark tespit edilmedi.

**Tablo 13.** Hasta ve kontrol gruplarının IL28B gen ekspresyonu düzeyleri açısından karşılaştırılması (T-test).

Grup	N	Ortalama	Std. sapma	Std. Hata ort.
Hasta	95	2,6823	8,39663	,86148
Kontrol	22	1,8150	3,02216	,64433

### 3.2. Kontrol Grubu

#### 3.2.1. Kontrol Grubunda rs12979860 Gen Bölgesi Polimorfizmine Göre Gen Ekspresyon Düzeylerinin Karşılaştırılması

Kontrol grubunda rs12979860 gen bölgesinde C/C, C/T yada T/T genotiplerine göre IL28B gen ekspresyon düzeylerinin nasıl etkilendiğine bakıldığında bu üç grubun ekspresyon düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p=0.350$ ).

**Tablo 14.** Kontrol Grubunda rs12979860 Gen Bölgesi Polimorfizmine Göre Ekspresyon Düzeylerinin Karşılaştırılması (One Way ANOVA).

	rs12979860	N	Ort. değer	Std. sapma	p
IL28B ekspresyon	C/C	9	0,73	1,25	0,350
	C/T	7	3,54	3,50	
	T/T	1	,00	-	
	Total	17		3,25	

Aynı gen bölgesinin CC genotipine sahiplerin ile CT+TT sahip olanların ekspresyon düzeyi ortalaması karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p= 0.138$ ).

**Tablo 15.** Kontrol Grubunda rs12979860 Gen Bölgesi CC ile CT+TT Polimorfizmine Göre Ekspresyon Düzeylerinin Karşılaştırılması (One Way ANOVA).

	N	Ort.	Std. sapma	p
CC	9	,7300	1,25930	0,138
CT+TT	8	3,1000	4,35573	
Toplam	17	1,8453	3,25272	

### 3.2.2. Kontrol Grubunda rs12980275 Gen Bölgesi Polimorfizmine Göre Ekspresyon Düzeylerinin Karşılaştırılması

Kontrol grubunda rs12980275 gen bölgesinde A/A, G/A, G/G genotiplerine göre IL28B gen ekspresyon düzeylerinin nasıl etkilendiğine bakıldığında bu üç grubun ekspresyon düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu (P=0,315)

**Tablo 16.** Kontrol Grup'unda rs12980275 Gen Bölgesi Polimorfizmine Göre Ekspresyon Düzeylerinin Karşılaştırılması (one-way Anova testi).

	rs12980275	N	Ort. Değer	Std. sapma	P değeri
IL28B ekspresyon	A/A	1	,00	-	0,315
	G/A	7	1,39	3,12	
	G/G	12	1,99	3,08	
	Total	20	1,68	2,97	

Aynı gen bölgesinin AA genotipine sahiplerin ile AG ve GG sahip olanların ekspresyon düzeyi ortalaması karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p= 0.865)

**Tablo 17.** Kontrol Grup'unda rs12980275 Gen Bölgesi AA ile AG+GG Polimorfizmine Göre Ekspresyon Düzeylerinin Karşılaştırılması (one-way Anova testi).

	N	Ort.	Std. sapma	p
AA	1	,0000	.	0,865
AG+GG	19	1,7705	3,03019	
Toplam	20	1,68	2,97582	

### 3.3. Hasta Grubu

#### 3.3.1. rs12980275 ile rs12979860'nin genotiplerinin ki-kare karşılaştırması

Her iki polimorfizm bölgesinde tespit edilen hastaların sayısı 79 kişi, bunlardan her iki gende homozigot olan, heterozigot olan, homozigot mutant olanlar  $\chi^2$  testi ile karşılaştırıldı ve iki mutasyon arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi (p=0,001).

**Tablo 18.** rs12980275 - rs12979860 gen bölgelerinin polimorfizmlerinin ilişkisi ( $X^2$  testi).

		rs12979860			Toplam	p
		C/C	C/T	T/T		
rs12980275	A/A	41	4	2	47	<0,001
	G/A	0	31	0	31	
	G/G	1	0	0	1	
Toplam		42	35	2	79	

### 3.3.2. rs12979860 gen bölgesi polimorfizmi

#### 3.3.2.1. rs12979860 gen bölgesi polimorfizmi ile cinsiyet ilişkisi

Cinsiyet ile Rs12979860 gen bölgesi C/C, C/T, T/T genotipleri açısından Ki-kare testi ile karşılaştırıldığında iki grup arasında bu gen bölgesi polimorfizmleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,295$ ).

**Tablo 19.** rs12979860 gen bölgesi polimorfizmi ile cinsiyet ilişkisi ( $X^2$  testi).

Rs12979860	C/C	C/T	T/T	Toplam	P
Erkek	22 44%	24 48%	4 8%	50 100%	0,295
Kadın	23 63,9%	12 33,3%	1 2,8%	46 %100	
Toplam	45	36	5	96	

#### 3.3.2.2. rs12979860 gen bölgesi polimorfizminin HBsAg düzeyleri ile ilişkisi

Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ortalama düzeyleri ile Rs12979860 gen bölgesi C/C, C/T, T/T genotipleri ile karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0.664$ ).

**Tablo 20.** rs12979860 gen bölgesi polimorfizmi ile hepatit B hastalarında HBsAg düzeyleri ortalamaları ilişkisi (oneway Anova test).

	N	HBsAG	p
C/C	45	3166 mg/dl	0,664
C/T	36	2887 mg/dl	
T/T	5	2883 mg/dl	
Total	86	3033 mg/dl	

### 3.3.2.3. rs12979860 gen bölgesi polimorfizminin kronik hepatit B hastalarında hepatosteatoz yüzdeleri ile karşılaştırılması

Hastalara tanı konduğu andaki yapılan karaciğer biopsilerindeki hepatosteatoz oranları yağlanma <%5 ise hafif, %5-30 arasında ise orta, >%30 ise şiddetli yağlanma olarak kabul edildi. Rs12979860 gen bölgesi polimorfizmi ile ilişkisi olup olmadığına bakıldı. Rs12979860 gen bölgesi C/C, C/T, T/T genotipleri ile hepatosteatozu olanlar karşılaştırıldı. Ki-kare testi ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,615).

**Tablo 21.** rs12979860 gen bölgesi polimorfizmi ile kronik hepatit B hastalarında hepatosteatoz yüzdeleri ilişkisi ( $X^2$  testi).

		Yağ Yüzdesi						p	
		<%5		<%5-30		>%30			Toplam
rs12979860	C/C	33	%76	10	%24	0	%0	43	
	C/T	26	%72	9	%25	1	%3	36	
	T/T	4	%100	0	%0	0		4	
Toplam		63		19		1		83	0,615

### 3.3.2.4. rs12979860 gen bölgesi polimorfizminin HBeAg ile ilişkisi

Hepatit B zarf antijeni (HBeAg) ile rs12979860 gen bölgesi C/C, C/T, T/T genotipleri arasında Ki-kare testi ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,701).

**Tablo 22.** rs12979860 gen bölgesi polimorfizmi ile hepatit B hastalarında HBeAg ilişkisi ( $X^2$  testi).

		C/C	C/T	T/T	Toplam	p
HBeAg	Negatif	36	26	4	66	
		%54	%39	%7	%100	
HBeAg	Pozitif	9	10	1	20	0,701
		%45	%50	%5	%100	
Toplam		45	36	5	86	

### 3.3.2.5. rs12979860 gen bölgesi polimorfizmi ile karaciğer sirozu ilişkisi

Hasta grubunda toplam 12 kişi siroz hastasıydı. Bunlardan 7 tanesi rs12979860 gen bölgesi C/C, 3 kişide C/T, 2 kişide T/T olarak tespit edildi. Gruplar

ki-kare testi ile karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,145).

**Tablo 23.** rs12979860 gen bölgesi polimorfizminin karaciğer sirozu ile karşılaştırılması (X<sup>2</sup> testi).

		kc.s				Toplam	p
		Yok		Var			
rs12979860	C/C	38	%85	7	%15	45	0,145
	C/T	33	%92	3	%8	36	
	T/T	3	%60	2	%40	5	
<b>Total</b>		<b>74</b>		<b>12</b>		<b>86</b>	

### 3.3.2.6. rs12979860 gen bölgesi polimorfizmi ile kronik hepatit B tanısı ilk konduğundaki HBV DNA düzeyleri ilişkisi

Hepatit B virüsü DNA düzeyleri açısından hastalar 3 gruba ayrıldı, rs12979860 gen bölgesi C/C, C/T, T/T genotipleri için sırası ile <10<sup>4</sup> kopya/ml olanlar, 10<sup>4</sup>-10<sup>7</sup> kopya/ml arası olanlar ve >10<sup>7</sup> kopya/ml olanlar karşılaştırıldı. Bu gen bölgesi polimorfizmi hasta ilk tanı aldığı andaki HBV DNA düzeyi ile ilişkili bulunmadı (p=0,891).

**Tablo 24.** rs12979860 gen bölgesi polimorfizminin hastanın ilk tanı aldığı andaki HBV DNA düzeyi ile karşılaştırılması (X<sup>2</sup> testi).

		HBV DNA başlangıç						
		<10 <sup>4</sup>		10 <sup>4</sup> - 10 <sup>7</sup> arası		>10 <sup>7</sup>		Toplam
rs12979860	C/C	6	%13	22	%48	17	%37	
	C/T	6	%17	17	%48	12	%35	35
	T/T	1	%20	2	%40	2	%40	5
<b>Toplam</b>		<b>13</b>		<b>41</b>		<b>31</b>		<b>85</b>

### 3.3.2.7. rs12979860 gen bölgesi polimorfizminin IFN tedavisine cevapla ilişkisi

Bir yıllık IFN tedavisiyle negatifleşenler, 1 yıldan daha fazla IFN tedavisiyle negatifleşen, IFN tedavisine cevapsız olan hastaların rs12979860 gen bölgesi C/C, C/T, T/T açısından yapılan karşılaştırmada X-kare) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,913).

**Tablo 25.** rs12979860 gen bölgesi polimorfizmi ile hepatit B hastalarının IFN cevabının ilişkisi ( $X^2$  testi).

		IFN				Toplam	P	
		Bir yıl almış negatifleşmiş	Bir yıldan uzun süre almış negatifleşmiş	Cevapsız				
rs12979860	C/C	2	%15	1	%7,5	10	%77,5	0,913
	C/T	1	%11	1	%11	7	%78	
	T/T	1	%33	1	%33	1	%33	
Toplam		5		3		18		

### 3.3.3.rs12980275 gen bölgesi polimorfizmi

#### 3.3.3.1. rs12980275 gen bölgesi polimorfizmi ile cinsiyet ilişkisi

Cinsiyet ile rs12980275 gen bölgesi A/A, G/A, G/Ggenotipleri açısından. Ki-kare testi ile karşılaştırıldığında gruplar arasında bu gen bölgesi polimorfizmleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,295$ ).

**Tablo 26.** rs12980275 gen bölgesi polimorfizmi ile cinsiyet ilişkisi ( $X^2$  testi).

rs12980275	A/A	G/A	G/G	Toplam	p
Erkek	26 54,2%	21 43,8%	1 2,1%	48 100%	0,295
Kadın	25 70%	11 30%	0 0%	36	
<b>Toplam</b>	<b>51</b>	<b>32</b>	<b>1</b>	<b>84</b>	

#### 3.3.3.2. rs12980275 gen bölgesi polimorfizminin HBsAg düzeyleri ile ilişkisi

Hepatit B yüzey antijeni ortalamalarıyla rs12980275 gen bölgesi A/A, G/A, G/Ggenotipleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ( $p=0,909$ ).

**Tablo 27.** rs12980275 gen bölgesi polimorfizmi ile hepatit B hastalarında HBsAg düzeyleri ortalamaları ilişkisi (One-Way ANOVA test).

	N	HBsAG	p
A/A	51	2917 mg/dl	0,909
G/A	32	2863 mg/dl	
G/G	1	3491 mg/dl	
Toplam	84	2903 mg/dl	

### 3.3.3.3. rs12980275 gen bölgesi polimorfizminin kronik hepatit B hastalarında hepatosteatoz yüzdeleri ile karşılaştırılması

Hastalara tanı konduğu andaki yapılan karaciğer biopsisilerindeki hepatosteatoz oranları yağlanma <%5 ise hafif, %5-30 arasında ise orta, >%30 ise şiddetli yağlanma olarak kabul edildi. Hepatosteatozun rs12980275 gen bölgesi polimorfizmi ile ilişkisi olup olmadığına bakıldı. Rs12980275 gen bölgesi A/A, G/A, G/G genotipleri ile hepatosteatozu olanlar karşılaştırıldı. Ki-kare testi ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,763).

**Tablo 28.** rs12980275 gen bölgesi polimorfizmi ile kronik hepatit B hastalarında hepatosteatoz yüzdeleri ilişkisi (X<sup>2</sup> testi).

		Yağ yüzdesi			Toplam	P
		<%5	<%5-30	>%30		
rs12980275	A/A	37 %77	11 %33	0	48	0,763
	G/A	24 %75	7 %21	1 %4	32	
	G/G	1	0	0	1	
<b>Toplam</b>		<b>62</b>	<b>18</b>	<b>1</b>	<b>81</b>	

### 3.3.3.4. rs12980275 gen bölgesi polimorfizmi ile karaciğer sirozu ilişkisi

Hasta grubunda toplam 12 kişi siroz hastasıydı, bunlardan 7 tanesi rs12980275 gen bölgesi A/A, 4 kişide G/A, 1 kişide G/G çıktı, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0.915).

**Tablo 29.** rs12980275 gen bölgesi polimorfizminin karaciğer sirozu ile karşılaştırılması (X<sup>2</sup> testi).

		kc.s		Toplam	P
		Yok	Var		
rs12980275	A/A	44	7	51	0,915
	G/A	28	4	32	
	G/G	1	1	2	
<b>Toplam</b>		<b>73</b>	<b>12</b>	<b>85</b>	

### 3.3.3.5. rs12980275 gen bölgesi polimorfizmi ile kronik hepatit B tanısı ilk konduğundaki HBV

#### 3.3.3.5.1. DNA düzeyleri ilişkisi

Hepatit B virüs DNA düzeyleri açısından hastalar 3 gruba ayrıldı, rs12980275 gen bölgesi A/A, G/A, G/G genotipleri için sırası ile <10<sup>4</sup> kopya/ml olanlar. 10<sup>4</sup> - 10<sup>7</sup>

kopya/ml arası olanlar ve  $>10^7$  kopya/ml olanlar karşılaştırıldı. Bu gen bölgesi polimorfizmi hasta ilk tanı aldığı andaki HBV DNA düzeyi ile ilişkili bulunmadı ( $p=0.147$ ).

**Tablo 30.** rs12980275 gen bölgesi polimorfizminin hasta ilk tanı aldığı andaki HBV DNA düzeyi ile karşılaştırılması ( $X^2$  testi).

		HBV DNA başlangıç						Total
		$<10^4$		$10^4 - 10^7$ arası		$>10^7$		
rs12980275	A/A	6	%11	23	%45	22	%44	51
	G/A	6	%19	15	%48	10	%33	31
	G/G	1	%33	1	%33	1	%33	3
<b>Total</b>		<b>13</b>		<b>39</b>		<b>33</b>		<b>85</b>

### 3.3.3.5.2. rs12980275 gen bölgesi polimorfizminin IFN tedavisine cevapla ilişkisi

Sırası ile bir yıl IFN tedavisi ile negatifleşenler, bir yıldan daha uzun süre IFN tedavisi ile negatifleşenler, IFN'a cevapsızlar şeklinde 3 grup hasta Rs12980275 gen bölgesi A/A, G/A, G/G için Ki-kare testi ile karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p=0,693$ ).

**Tablo 31.** rs12980275 gen bölgesi polimorfizmi ile hepatit B hastalarının IFN cevabının ilişkisi ( $X^2$  testi).

		IFN						P
		Bir yıl almış		Bir yıldan uzun süre almış		Negatifleşmemiş	Toplam	
		negatifleşmiş		negatifleşmiş				
rs12980275	A/A	1	%7	1	%7	12	%86	0,693
	G/A	1	%11	1	%11	7	%78	
	G/G	1	%33	1	%33	1	%33	
<b>Toplam</b>		<b>3</b>		<b>3</b>		<b>20</b>		<b>25</b>

### 3.3.3.5.3. rs12980275 gen bölgesi polimorfizminin HBeAg ile ilişkisi

Hepatit B zarf antijeni ile rs12980275 gen bölgesi A/A, G/A, G/G genotipleri açısından. Ki-kare testi ile karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p=0,807$ ).

**Tablo 32.** rs12980275 gen bölgesi polimorfizmi ile hepatit B hastalarında HBeAg ilişkisi ( $X^2$ -kare testi).

		HBeAg				P
		Negatif		Pozitif		Toplam
rs12980275	A/A	38	%74	13	%26	51
	G/A	23	%71	9	%29	32
	G/G	1	%50	1	%50	2
<b>Toplam</b>		<b>62</b>		<b>23</b>		<b>85</b>

### 3.3.3.6. IL28B ekspresyonu

#### 3.3.3.6.1. IL28B ekspresyon düzeyi-Cinsiyet ilişkisi

Çalışmaya hasta grubunda 70 erkek 43 kadın alındı, erkeklerin yaş ortalaması 42.6±18.4 kadınların ortalaması 41.1±19,6) olarak tespit edildi. IL28B ekspresyon düzeyleri açısından dağılım aralığı erkek ve kadınlarda benzerdi ve ortalamaları açısından yapılan T test ile iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,915)

**Tablo 33.** Cinsiyet - IL28B ekspresyon düzeyi ilişkisi (T-test).

	Cinsiyet	N	Ortalama	p
IL28B ekspresyon	Erkek	53	2,6826	p=0,915
	Kadın	39	2,8768	

#### 3.3.3.6.2. IL28B ekspresyon düzeyi-HBeAg ilişkisi

Hasta grubundan HBeAg negatif olanların sayısı 69, pozitif olanların sayısı 23 idi. Bunların IL28B ekspresyon düzeyleri açısından dağılımları eşitti (p=0.23). HBeAg negatif ve pozitif olanların IL28B ekspresyon düzeyleri ortalamaları T-test ile karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı görüldü (p=0,212).

**Tablo 34.** HBeAg - IL28B ekspresyon düzeyi ilişkisi (T-test)

	HBeAg	N	ortalama	p
IL28B ekspresyon	Negatif	69	3,4071	0,212
	Pozitif	23	0,8385	

### 3.3.3.6.3. IL28B ekspresyon düzeyleri ortalamaları ile rs12979860 gen bölgesi polimorfizminin karşılaştırılması

İnterlökün 28B ekspresyon düzeyi ortalamaları ile rs12979860 gen bölgesi polimorfizmi C/C, C/T, T/T genotipleri açısından One-Way ANOVA testi ile üç grup şeklinde ve T- test ile CC ile CT+TT ikili grup halinde karşılaştırıldığında gruplar arasında ortalamalar açısından anlamlı bir fark yoktu ( $p=0,377$ ).

**Tablo 35.** rs12979860 gen bölgesi polimorfizminin IL28B ekspresyon düzeyleri ortalamaları ile karşılaştırılması (One-Way ANOVA testi)

		N	Ortalama	Std. Sapma	p
IL28B ekspresyon	C/C	42	3,4276	8,40989	0,377
	C/T	33	1,5464	4,90946	
	T/T	5	0,1220	06301	
<b>Total</b>		<b>80</b>	<b>2,4450</b>	<b>6,90374</b>	

**Tablo 36.** CC genotipi ile CT+TT genotipinin IL28B ekspresyon düzeyi karşılaştırması (T-test).

rs12979860		N	Ort.	Std. sapma	P
IL28B ekspresyon	CC	42	3,4276	8,409	0,182
	CT + TT	38	1,3589	4,591	

**Tablo 37.** CC genotipi ile TT genotipinin IL28B ekspresyon düzeyi karşılaştırması (T-test).

	N	Ort.	Std. sapma	p
CC	42	3,4276	8,40989	0,389
TT	5	,1220	,06301	
<b>Toplam</b>	<b>47</b>	<b>3,0760</b>	<b>8,00627</b>	

### 3.3.3.6.4. IL28B ekspresyon düzeyleri ortalamaları ile rs12980275 gen bölgesi polimorfizminin karşılaştırılması

İnterlökün 28B ekspresyon düzeyleri ortalamaları ile rs12980275 gen bölgesi polimorfizmi A/A, G/A, G/G genotipleri One-Way ANOVA testi ile üç grup şeklinde ve T- test ile AA ile AG+GG ikili grup karşılaştırıldığında ortalamalar arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p=0,199$ ).

**Tablo 38.** rs12980275 gen bölgesi polimorfizminin IL28B ekspresyon düzeyleri ortalamaları ile karşılaştırılması (One-Way ANOVA testi).

		<b>N</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Std sapma</b>	<b>P</b>
IL28B.expresyon	A/A	48	3,5814	8,64652	0,199
	G/A	31	0,7723	1,78677	
	G/G	1	0,02	-	
	Toplam	80	2,4483	6,90277	

**Tablo 39.** AA genotipi ile GA+GG genotipinin IL28B ekspresyon düzeyi karşılaştırması (T-test).

<b>rs12980275</b>		<b>N</b>	<b>ort</b>	<b>Std. sapma</b>	<b>p</b>
IL28B ekspresyon	AA	48	3,5814	8,64652	0,072
	GA + GG	32	0,7488	1,76274	
Toplam		80		6,90277	

**Tablo 40.** AA genotipi ile GA+GG genotipinin IL28B ekspresyon düzeyi karşılaştırması (T-test).

	<b>N</b>	<b>Ort.</b>	<b>Std. sapma</b>	<b>p</b>
AA	48	3,5814	8,64652	0,685
GG	1	,0200	.	
<b>Toplam</b>	<b>49</b>	<b>3,5087</b>	<b>8,57110</b>	

#### 4. TARTIŞMA

Kronik hepatit C'de virüsün genotipi, HCV-RNA düzeyi, fibrozis evresi, alkol ve etnisite gibi faktörler hastalığın spontan klerensi ve tedaviye alınacak cevabın tahmininde güçlü prediktör faktörler olarak kabul edilmektedir (168, 170). Bu faktörlerden başka son zamanlarda hepatit C'li hastalarda yapılan çalışmalarda IL28B geni polimorfizmi hepatit C'nin klirensinde ve tedaviye cevabının tahmininde halihazırda kullanılan faktörlerden çok daha üstün olarak gösterilmiştir. Hepatit C enfeksiyonunda rs12979860 polimorfizminin C/C genotipinin diğer genotiplere göre çok daha olumlu yanıt alınmasıyla ilişkili olduğu kabul edilmektedir (168). Bu verilerin birçok farklı etnik gruplar ve popülasyonlar için de geçerli olduğu teyit edilmiştir (170, 182, 183).

Kronik hepatit B enfeksiyonunun remisyonuna HBsAg klirensi işaret eder. HBsAg seroklirensi düşük bazal HBV DNA düzeyi, yüksek bazal ALT seviyesi, bayan cinsiyet, 40 yaşından genç olmak ve IFN tedavisi almak HBsAg klirensinde pozitif prediktif değere sahiptir. HBsAg klirens şansını maksimize etmede tedavi ile HBV DNA negatifliği sağlanmasının çok önemli olduğu vurgulanmıştır (7, 8). Ayrıca IFN, TNF, D vitamini reseptörü, östrojen reseptörü alfa ve birçok HLA lokusundaki genetik varyasyonlar KHB enfeksiyonu ile ilişkilidir (12-16). KHB tedavisinde de IFN tedavisinin KHC'de olduğu gibi önemli etkinliğe sahiptir. Bu da IL-28B gen polimorfizminin KHB'nin tedavisinde de önemli bir prediktör faktör olabileceğini telkin etmektedir. Son zamanlarda HB enfeksiyonunda da KHC'de olduğu gibi hastalık progresyonunun, kronisite endeksinin, antiviral tedaviye cevabın hastanın genetik yapısı tarafından önemli derecede etkilendiği bildirilmektedir (9-11).

Çalışmamızda KHB (n=117) ve GHB (n=29) grupları IL28B geni rs12979860 ve rs12980275 gen bölgesi polimorfizimleri açısından karşılaştırıldı. Rs12979860 gen bölgesi polimorfizimi oranları açısından bu iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı (p=0.835). Buna göre rs12979860 gen bölgesi polimorfizmi HB enfeksiyonunun spontan klirensinde etkili değildi. Fakat rs12980275 gen bölgesi polimorfizmi oranları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık vardı. Hastanın rs12980275 gen bölgesi A/A olmasının HBV enfeksiyonunun kronikleşmesinde önemli bir risk faktörü (p<0.001) iken G/A ve

G/G olmasının HB'nin kronikleşmesine karşı önemli koruyucu bir faktör olarak rol oynadığı tespit edildi. Bir başka deyişle G alleli spontan klirensde pozitif prediktif değere sahiptir. Bunun mekanizması bilinmemektedir yani G alleli HB enfeksiyonunun kronikleşmesinden koruyucudur fakat bunun nasıl olduğu henüz tespit edilmemiştir. Bizim sonuçlarımızın aksine Wanyu ve ark. (23) sağlıklı, KHB ve GHB hasta gruplarını kapsayan çalışmalarında rs12980275 gen polimorfizmi oranları açısından gruplar arasında farklılık olmadığını bildirdiler. Çalışmamız ile Wanyu ve arkadaşlarının sonuçlarının farklı olması virusun genotipinin veya hastaların etnik kökeninin farklı olmasına bağlanabilir. Çünkü yukarıda bahsedilen çalışmanın hasta popülasyonu Asyalılardan oluşmaktadır. Asya kökenli hastalarda HB enfeksiyonu çoğunlukla genotip D dışındaki (Genotip A, B, C) genotipleriyle oluşurken bizim çalışmamıza katılan popülasyonun %90 civarında genotip D ile enfekte olduğu bilinmektedir (50). Ayrıca bu Asya popülasyonu ile yapılan çalışmada IL28B gen ekspresyonu serum düzeyleriyle viral yük arasında ters korelasyon olduğu bildirilmiştir. Fakat çalışmamızda IL28B ekspresyonu ile viral yük arasında ilişki tespit edilmedi.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada HBeAg (+) KHB hastalarında peg-IFN tedavisi sonrası HBeAg serokon versiyonu ile IL28B polimorfizmleri (rs12980275 ve rs12979860) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Çalışmada CC alleli %77, CT alleli %19 ve TT alleli %4 sıklıkta bulunmuştur. Söz konusu bu Asya popülasyonu hastaları içeren çalışmada HBeAg serokon versiyonu CC alleli bulunan grupta CT/TT grubuna göre 3 kat daha fazla bulunmuştur (2.89, %95 CI, 1.15-7.8, p=0.024). Bu çalışmada dikkati çeken bir diğer bulgu genotip A, B ve C 'de A'dan C 'ye doğru gidildikçe tedavi cevabının azalmakta olduğu tespit edilmiştir. Ancak genotip D'de IL28B rs12979860 ve rs12980275 polimorfizmleri ile HBeAg serokon versiyonu arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (p>0.05) (179). Bu bulgular farklı popülasyonlar ve coğrafik bölgeler açısından interferon tedavisine çok değişen oranda cevap alınmasında etnik olarak CC allel sıklığının ve enfekte olunan virusun genotipinin farklı olmasının önemli rol oynadığı görüşünü desteklemektedir (184).

Asyalılarda C/C allel görülme sıklığı %95, Avrupalılarda %75, Afrikalılarda %42 bulunmuştur (185). Çalışmamız Türkiye'nin Doğusunda bulunan Elazığ ili

çevresi hasta popülasyonunu içermektedir. Çalışmamızda IL28B rs12979860 gen bölgesi CC allel sıklığı %56 bulundu.

Li ve ark. (23)'nin yaptığı çalışmada IL28B'nin serum düzeyleri KHB grubunda GHB grubuna göre daha düşük bulunmuş. Zoe ve ark. (186) sağlıklı popülasyonda CC genotipi ile CT ve TT genotipinden daha fazla IL28B gen ekspresyonu olurken HCV ile enfekte bireylerde bunun tam tersine CC genotipi daha az eksprese olduğunu göstermişler. Bizim çalışmamızda IL28B gen ekspresyon düzeyleri açısından KHB ve GHB grupları arasında anlamlı farklılık yoktu. Ayrıca hem KHB hem GHB grubu kendi içlerinde IL28B gen ekspresyon düzeyleri rs12979860 için CC, CT, TT veya rs12980275 için AA, GA, GG genotiplerine göre karşılaştırıldı anlamlı farklılık bulunamadı. Yani IL28B ekspresyon düzeyi ile IL28B gen polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. IL28B geni ekspresyon düzeyi cinsiyetle ve virüsün HBeAg durumu ile de ilişkili bulunmadı.

Çalışmamızda hasta grubunda her iki SNP'sine de bakılan 79 hastanın 41'i aynı zamanda CC ve AA, 31'i aynı zamanda CT ve GA tespit edilirken, aynı zamanda TT ve GG olan hasta ise yoktu. Yani rs12980275 ve rs12979860 gen bölgelerinde aynı anda mutasyon olma ihtimali çok yüksek bulundu ( $p=0.001$ ). Fakat bunun klinik bir yansıması ise görülemedi.

Hepatit C de rs12979860 CC genotipinin IFN'a daha iyi cevap verdiği ve KVVY'nin daha yüksek olduğu konusunda fikir birliği vardır. Fakat bu konuda KHB için yapılan son çalışmalarda çelişkiler mevcuttur. Yakın zamanda literatürde KHB hastalarında IL28B polimorfizmi ile IFN tedavisine yanıt ve viral klirens konusu üzerine birçok çalışma yayınlandı. Lampertico ve ark. (187) 101 HBeAg negatif (bütün hastalar HBV genotip D) KHB hastasında IL28B rs12979860 CC genotipinin IFN tedavisine yanıtta, KVVY ve HBsAg klirensinde CT + TT genotipine göre anlamlı derecede olumlu etki yaptığını göstermişler. Sonneveld ve ark. (179) 203 HBeAg pozitif (HBV genotipi belirtilmemiş) KHB hastasında CC genotipinin IFN tedavisine cevapta pozitif prediktör olarak göstermişlerdir. Aksine Çinde 512 KHB (HBV genotip B ve C) hastası (188), Tayvanda 115 HBeAg pozitif (HBV genotip B ve C) hasta (189) ve Almanyada 95 HBeAg pozitif ve negatif hasta ile yapılan üç ayrı çalışmada PegIFN tedavisine yanıt ile IL28B polimorfizmi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (190). Bu çelişkilerin sebebi çalışma yapılan hasta

popülasyonunun homojen olmaması, konağın başka genetik faktörlerinin KHB seyrini etkilemesi, HBV'nun çalışmalardaki genotip farklılığı ve bazı çalışmalar HBeAg pozitif hastalar ile bazıları HBeAg negatiflerle bazısı ise HBeAg göz önünde bulundurmadan yapılmış olması sonucu olmuş olabilir. İleride yapılacak çalışmalarda homojen hasta grubu ele alınarak yapılırsa bu konuda daha net bilgi sahibi olabiliriz. Bizim yaptığımız çalışmada IFN tedavisi alan 25 KHB hastasında rs12979860 SNP'sinde CC genotipi olmak ya da rs12980275 SNP'sinde AA genotipi olmak tedaviye cevap bakımından pozitif prediktör değer olarak bulunmadı.

Çalışmamız bölgemizde bu konuda yapılan ilk çalışma olması açısından önemlidir. IL28B geni polimorfizmi genotip oranlarını ortaya koyması bakımından ileride yapılacak çalışmalara faydalı olacaktır. Ayrıca çalışmamızda rs12979860 ve rs12980275 SNP'lerinin aynı zamanda mutasyona uğrama oranlarının yüksek olması bizim şu an bilmediğimiz öneme sahip olabilir. Litaretürdeki HB ilişkili çalışmalarda yalnız rs12979860 SNP polimorfizmine bakılmış fakat çalışmamızda buna ilave olarak rs12980275 SNP polimorfizmi de çalışıldı. Rs12980275 SNP'de AA veya GA genotipine sahip bireyler HBV ile enfekte olduktan sonra anlamlı derecede daha fazla kronikleştiği tespit edildi. Bu polimorfizmin spontan klirenste önemli olduğu bulundu. Bu çalışmada KHB hastalarında cinsiyetin, HBsAg düzeyinin, hepatosteatoz yüzdelerinin, HBeAg, KC sirozu oranlarının, tanı anındaki HBV DNA düzeylerinin her iki SNP ile de ilişkisi bulunamadı.

Sonuç olarak KHC'nin aksine KHB'de IL28B gen polimorfizmi açısından sadece rs12980275 SNP'leri açısından anlamlı fark tespit edildi. KHC'de olduğu gibi KHB enfeksiyonunda enfeksiyonun akıbetinin saptanmasında tedaviye cevabın belirlenmesinde farklı gen polimorfizimleri üzerinde yapılacak çalışmalar prediktör faktörler olarak klinik uygulamaya girebilir.

## 5. KAYNAKLAR

1. Margolis HS. Hepatitis B virus infection. *Bull WHO* 1998; 76: 152–153.
2. Korenman J, Baker B, Waggoner J, Everhart JE, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Long-term remission of chronic hepatitis B after alpha-interferon therapy. *Ann Intern Med* 1991; 114: 629–634.
3. Lau DT, Everhart J, Kleiner DE, Park Y, Vergalla J, Schmid P, Hoofnagle JH. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. *Gastroenterology* 1997; 113: 1660–1667.
4. Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK. Long-term follow-up in a randomised controlled trial of recombinant alpha 2-interferon in Chinese patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1988; 2: 298–302.
5. Lok AS. Antiviral therapy of the Asian patient with chronic hepatitis B. *Semin Liver Dis* 1993; 13: 360–366.
6. Lok AS, Hussain M, Cursano C, Margotti M, Gramenzi A, Grazi GL, et al. Evolution of hepatitis B virus polymerase gene mutations in hepatitis B e antigen-negative patients receiving lamivudine therapy. *Hepatology* 2000; 32: 1145–1153.
7. Liu J, Yang HI, Lee MH, Lu SN, Jen CL, Wang LY, et al. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: a community-based follow-up study. *Gastroenterology* 2010; 139: 475–482.
8. Bonino F, Marcellin P, Lau GK, Hadziyannis S, Jin R, Piratvisuth T, et al. Predicting response to peginterferon a-2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatitis* 2007; 56: 699–705.
9. Van der Pouw Kraan TC, Kasperkovitz PV, Verbeet N, Verweij CL. Genomics in the immune system. *Clin Immunol* 2004; 111: 175–185.
10. Juran BD, Lazaridis KN. Genomics and complex liver disease: challenges and opportunities. *Hepatology* 2006; 44: 1380–1390.
11. Block TM, Mehta AS, Fimmel CJ, Jordan R. Molecular viral oncology of hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2003; 22: 5093–5107.

12. Ben-Ari Z, Mor E, Papo O, Kfir B, Sulkes J, Tambur AR, et al. Cytokine gene polymorphisms in patients infected with hepatitis B virus. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 144–150.
13. Thursz MR, Kwiatkowski D, Allsopp CE, Greenwood BM, Thomas HC, Hill AV. Association between an MHC class II allele and clearance of hepatitis B virus in the Gambia. *N Engl J Med* 1995; 332: 1065–1069.
14. Deng G, Zhou G, Zhai Y, Li S, Li X, Li Y, et al. Association of estrogen receptor alpha polymorphisms with susceptibility to chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2004; 40: 318–326.
15. Bellamy R, Ruwende C, Corrah T, McAdam KP, Thursz M, Whittle HC, Hill AV. Tuberculosis and chronic hepatitis B virus infection in Africans and variation in the vitamin D receptor gene. *J Infect Dis* 1999; 179: 721–724.
16. Singh R, Kaul R, Kaul A, Khan K. A comparative review of HLA associations with hepatitis B and C viral infections across global populations. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1770–1787
17. Zhu C, Zhang R, Liu L, Rasool ST, Mu Y, Sun W, et al. Hepatitis B virus enhances interleukin-27 expression both in vivo and in vitro. *Clin Immunol* 2009; 131: 92–97.
18. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O'Huigin C, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009; 461: 798–801.
19. Iadonato SP, Katze MG. Genomics: hepatitis C virus gets personal. *Nature* 2009; 461: 357–358.
20. Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferonalpha and ribavirin therapy. *Nat Genet* 2009; 41: 1100–1104.
21. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferonalpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009; 41: 1105–1109.
22. O'Brien TR. Interferon-alfa, interferon-lambda and hepatitis C. *Nat Genet* 2009; 41: 1048–1050.

23. Wanyu L, Yanfang J, Qinglong J, Xiaodong S, Jinglan J, Yanhang G, et al. Expression and gene polymorphisms of interleukin 28B and hepatitis B virus infection in a Chinese Han population. *Liver Int* 2011; 31: 1118-1126.
24. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 351-356.
25. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (editors). *Principles and Practice of Infectious Disease*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1990: 1204-3157.
26. Purcell RH. The discovery of the hepatitis viruses. *Gastroenterology* 1993; 104: 955-963.
27. Kıyan M. Hepatit B virusu. Tekeli E, Balık I (editors). *Viral Hepatit 2002*. 1.Baskı, İstanbul: Viral Hepatit Savasım Derneği, 2002: 69-105.
28. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of Hepatitis B: 2000- Summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001; 120: 1828-1853.
29. İltter T. *Klinik Gastroenteroloji ve Atlas*. Cilt 1. İzmir: Güven Kitabevi, 2011; 946-1058.
30. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 3-8.
31. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, Maynard JE. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985; 151: 599-603.
32. Mistik R. Ülkemizde kronik viral hepatitlerin epidemiyolojisi. *Klinik Dergisi* 2007; 20: 61-65.
33. Tözün N, Özdoğan OC, Çakaloğlu Y, İdilman R, Karasu Z, Akarca US, et al. A Nationwide Prevalence Study And Risk Factors For Hepatitis A, B, C and D infections in Turkey. The 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Boston: (Poster presentation, No. 789), 2010.

34. Karaaslan H, Yurdaydin C. Viral hepatitis at the Black Sea region: the problem of viral hepatitis in Turkey revisited. *Turk J Gastroenterol* 2009; 20: 1-2.
35. Tsay PK, Tai DI, Chen YM, Yu CP, Wan SY, Shen YJ, Lin DY. Impact of gender, viral transmission and aging in the prevalence of hepatitis B surface antigen. *Chang Gung Med J* 2009; 32: 155-164.
36. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *AASLD Clinical guidelines. Hepatology* 2009; 50: 661-662.
37. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55: 1-33.
38. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45 (2): 507-539
39. Ustaçelebi Ş, Ergünay K. Hepatit B virusunun moleküler virolojisi (editörler). Tabak F, Balık İ, Tekeli E. *Viral Hepatit 2007*. 1. Baskı, İstanbul: Ohan Matbaası, 2007: 96-107.
40. Robinson WS. Hepadnaviridae: hepatitis B virus and hepatitis delta virus. Mandeli GL, Douglas RG, Bennett JE (editors). *Principles and Practice of Infectious Disease*. 3rd ed, New York: Churchill Livingstone, 1990: 1204-1231.
41. Akan E. Viral hepatitler. Genel ve Özel Viroloji. 3. Baskı, İzmir: Saray Kitapevleri 1994: 502-549.
42. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000; 64: 51-68.
43. Yenen OS. Viral hepatitler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editors). *İnfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Kitapevleri Ltd Şti, 1996: 641-700.
44. Kann M. Structural and molecular virology. Locarnini S (editors). *Hepatitis B Virus Guide*. Lai CL. London: International Medical Press, 2002: 9-22.

45. Jilbert AR, Burrell CJ, Triatni M. Hepatitis B virus replication. Hepatitis B Virus Guide. Lai CL, Locarnini S (editors). London: International Medical Press, 2002: 43–54.
46. Arslan A. Hepatit virüslerinin moleküler biyolojisi. Güncel Gastroenteroloji, 2005.
47. Tiollais P, Pourcel C, Dejean A. The hepatitis B virus. Nature 1985; 8: 317-485.
48. Nowak MA, Bonhoeffer S, Hill AM, Boehme R, Thomas HC, McDade H, et al. Viral Dynamics in hepatitis B virus infection. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 4398.
49. Gish RG, Locarnini S. Genotyping and genomic sequencing in clinical practice. Clin Liver Dis 2007; 11: 761-795.
50. Locarnini S. Molecular virology of hepatitis B virus. Seminars in liver disease 2004; 24: 1.
51. Wang GH, Seeger C. Novel mechanism for reverse transcription in hepatitis B viruses. J Virol 1993; 6507–6512.
52. Kıyan M. Hepatit B virusu. Kılıçturgay K, Badur S (editörler). Viral Hepatit 2001. 1. Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2001; 85–120.
53. Robinson WS. Hepadnaviridae and their replication. Fields BN, Knipe DM (editors). Fundamenial Virology. 2 nd Ed. New York: Raven Press, 1991; 989–1021.
54. Beck J, Nassal M. Hepatitis B virus replication. World J Gastroenterol 2007; 13: 48-64.
55. Lau JYN, Wright TL. Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B. Lancet 1993; 342: 1335-1340.
56. Bilgiç A, Özacar T. Hepatit B Virusu. Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (editörler) İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyoloji. 2. Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, 2002: 1350–1370.
57. Summers J, Mason WS. Replication of the genome of a hepatitis B–like virus by reverse transcription of an RNA intermediate. Cell 1982; 29: 403–415.

58. Lindh M, Andersson AS, Gusdal A. Genotypes, nt 1858 variants, and geographic origin of hepatitis B virus: large scale analysis using a new genotyping method. *J Infect Dis* 1997; 175: 1285.
59. Bertolotti A, Sette A, Chisari FV, Penna A, Levrero M, De Carli M, et al. Natural variants of cytotoxic epitopes are T-cell receptor antagonist for antiviral cytotoxic T cells. *Nature* 1994; 369: 407.
60. Naoumov NV, Thomas MG, Mason AL, Chokshi S, Bodicky CJ, Farzaneh F, et al. Genomic variations in the hepatitis B core gene: a possible factor influencing response to interferon alfa treatment. *Gastroenterology* 1995; 108: 505.
61. Stuyver LJ, Locarnini SA, Lok A, Richman DD, Carman WF, Dienstag JL, Schinazi RF. Nomenclature for antiviral-resistant human hepatitis B virus mutations in the polymerase region. *Hepatology* 2001; 33: 751–757.
62. Baptista A, Bianchi L, De Groote J, Desmet VJ, Ishak KG, Korb G, et al. The diagnostic significance of periportal hepatic necrosis and inflammation. *Histopathology* 1988; 12: 569-579.
63. Ishak KG. Pathologic features of chronic hepatitis: a review and update. *Am J Clin Pathol* 2000; 113: 40-55.
64. MacSween RNM, Burt AD, Portmann BC. *Pathology of the liver*, 4th. Ed, London: Churchill Livingstone, 2002: 313-363.
65. Brunt EM. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology* 2000; 31: 241-246.
66. Theise ND. Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach. *Modern Pathology* 2007; 20: 3–14.
67. Ferrell LD, Greenberg MS. Special stains can distinguish hepatic necrosis with regenerative nodules from cirrhosis. *Liver Int* 2007; 27: 681-686.
68. Hadziyannis S, Gerber MA, Vissoulis C, Popper H. Cytoplasmic hepatitis B antigen in "ground-glass" hepatocytes of carriers. *Arch Pathol* 1973; 96: 327-330.

69. Alonso-Marti C, Moreno A, Barat A, Solera JC, Oliva H. Co-existence of hepatocyte groundglass inclusions from several causes. *Histopathology* 1990; 16: 304-307.
70. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol* 1991; 13: 372-374.
71. Bedossa P, Poynard T, The French METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for grading activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 24: 289-293.
72. Chu CM, Karayiannis P, Fowler MJ, Monjardino J, Liaw YF, Thomas HC. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in Taiwan: studies of hepatitis B virus DNA in serum. *Hepatology* 1985; 5: 431-434.
73. Chang MH, Hsu HY, Hsu HC, Ni YH, Chen JS, Chen DS. The significance of spontaneous hepatitis e antigen seroconversion in childhood: with special emphasis on the clearance of hepatitis e antigen before 3 years of age. *Hepatology* 1995; 22: 1387-1392.
74. Chen M, Sällberg M, Hughes J, Jones J, Guidotti LG, Chisari FV, et al. Immune tolerance split between hepatitis B virus precore and core proteins. *J Virol* 2005; 79: 3016-3027.
75. Hsu HY, Chang MH, Hsieh KH, Lee CY, Lin HH, Hwang LH, et al. Cellular immune response to HBcAg in mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. *Hepatology* 1992; 15: 770-776.
76. Chang MH, Hwang LY, Hsu HC, Lee CY, Beasley RP. Prospective study of asymptomatic HBsAg carrier children infected in the perinatal period: clinical and liver histologic studies. *Hepatology* 1988; 8: 374-377.
77. Tsai SL, Chen PJ, Lai MY, Yang PM, Sung JL, Huang JH, et al. Acute exacerbations of chronic type B hepatitis are accompanied by increased T cell responses to hepatitis B core and e antigens: implications for hepatitis B e antigen seroconversion. *J Clin Invest* 1992; 89: 87-96.
78. Chu CM, Liaw YF. Intrahepatic distribution of hepatitis B surface and core antigens in chronic hepatitis B virus infection: hepatocyte with cytoplasmic/membranous hepatitis

- B core antigen as a possible target for immune hepatocytolysis. *Gastroenterology* 1987; 92: 220-225.
79. Tedder RS, Ijaz S, Gilbert N, Barbara JA, Corden SA, Gilson RJ, Boxall EH. Evidence for a dynamic host-parasite relationship in e-negative hepatitis B carriers. *J Med Virol* 2002; 68: 505-512.
  80. Liaw YF, Pao CC, Chu CM, Sheen IS, Huang MJ. Changes of serum hepatitis B virus DNA in two types of clinical events preceding spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis. *Hepatology* 1987; 7: 1-3.
  81. Liaw YF, Pao CC, Chu CM, Sheen IS, Huang MJ, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy: report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991; 100: 182-188.
  82. Lok AS, Lai CL. Alpha-fetoprotein monitoring in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection: Role in the early detection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1989; 9: 110-115.
  83. Liaw YF, Tsai SL. Pathogenesis and clinical significance of spontaneous exacerbations and remissions in chronic HBV infection. *Viral Hepatitis Rev* 1997; 3: 143-154.
  84. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med* 2001; 135: 759-768.
  85. Ribeiro RM, Lo A, Perelson AS. Dynamics of hepatitis B virus infection. *Microbes Infect* 2002; 4: 829-835.
  86. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006; 43: 173-181.
  87. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B virus genotypes and spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in Taiwanese hepatitis B carriers. *J Med Virol* 2004; 72: 363-369.

88. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int* 2008; 2: 263–283.
89. Fattovich G, Brollo L, Giustina G, Noventa F, Pontisso P, Alberti A, et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut* 1991; 32: 294-298.
90. Huang MA, Lok ASF. Natural history of hepatitis B and outcomes after liver transplantation. *Clinics Liver Dis* 2003; 7: 521-536.
91. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, Leandro G, Colombatto P, Gorin JM, Bonino F. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha interferon treated and untreated patients: a long term cohort study. *J Hepatol* 2002; 36: 263–270.
92. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, Liaw YF. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 35: 1522-1527.
93. Fattovich G, Olivari N, Pasino M, D'Onofrio M, Martone E, Donato F. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut* 2008; 57: 84-90.
94. Chu CM, Hung SJ, Lin J, Tai DI, Liaw YF. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels. *Am J Med* 2004; 116: 829–834.
95. Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK, Lam TS. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1987; 92: 1839- 1843.
96. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 47–68.
97. Hui CK, Leung N, Shek TW, Yao H, Lee WK, Lai JY, et al. Sustained disease remission after spontaneous HBeAg seroconversion is associated with reduction in fibrosis progression in chronic hepatitis B Chinese patients. *Hepatology* 2007; 46: 690–698.

98. Kim JH, Lee JH, Park SJ, Bae MH, Kim JH, Kim do Y, et al. Factors associated with natural seroclearance of hepatitis B surface antigen and prognosis after seroclearance: a prospective follow-up study. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 578-581
99. Yuen MF, Wong DK, Sablon E, Tse E, Ng IO, Yuan HJ, et al. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in the Chinese: virological, histological, and clinical aspects. *Hepatology* 2004; 39: 1694–1701.
100. Ahn SH, Park YN, Park JY, Chang HY, Lee JM, Shin JE, et al. Long-term clinical and histological outcomes in patients with spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance. *J Hepatol* 2005; 42: 188–194.
101. Hadziyannis S, Papatheodoridis GV. Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis: natural history and treatment *Semin Liver Dis* 2006; 26: 130–141.
102. Chung HT, Lai CL, Lok AS. Pathogenic role of hepatitis B virus in hepatitis B surface antigen-negative decompensated cirrhosis. *Hepatology* 1995; 22: 25-29.
103. Sung JJ, Chan HL, Wong ML, Tse CH, Yuen SC, Tam JS, Leung NW. Relationship of clinical and virological factors with hepatitis activity in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus-infected patients. *J Viral Hepat* 2002; 9: 229- 234.
104. Funk ML, Rosenberg DM, Lok AS. World-wide epidemiology of HBeAg negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. *J Viral Hepat* 2002; 9: 52-61.
105. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: 617-624.
106. Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 2002; 36: 1408- 1415.
107. Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001; 34: 306-313.
108. Sonsuz A. Kronik Hepatit B ve C. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri 2007; 58: 79-90.

109. Lindh M, Uhnoo I, Bläckberg J, Duberg AS, Friman S, Fischler B, et al. Treatment of chronic hepatitis B infection: an update of Swedish recommendations. *Scand J Infect Dis* 2008; 40: 436-450.
110. Colle I, Adler M, Brenard R, Henrion J, Langlet P, Michielsen P, et al. Management and treatment of chronic hepatitis B virus: Belgian Association for the Study of the Liver (BASL) 2007 guidelines. *Acta Gastroenterol Belg* 2007; 70: 389-420.
111. EASL. Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatology* 2009; 50: 227-242.
112. Akarca U, Balık İ, Örmeci N. III. Viral hepatitisin tanı ve tedavi rehberi. Ankara; 2011.
113. EASL (European Association For The Study Of The Liver) Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2012.
114. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *New Engl J Med* 1999; 341: 1256-1263.
115. Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 61-68.
116. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, Farrell G, Sherman M, Willems B, et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut* 2000; 46: 562-568.
117. Santantonio T, Mazzola M, Iacovazzi T, Miglietta A, Guastadisegni A, Pastore G. Long-term follow-up of patients with anti-HBe/HBV DNA positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. *J Hepatol* 2000; 32: 300-306.
118. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papaioannou C. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 32: 847-851.
119. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521-1531.

120. Perrillo RP, Wright T, Rakela J, Levy G, Schiff E, Gish R, et al. A multicenter United States–Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 33: 424- 432.
121. Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B, Pomier-Layrargues G, Fenyves D, Bilodeau M, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 31: 207-210.
122. Lai CL, Dienstag J, Schiff E, Leung NW, Atkins M, Hunt C, et al. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 687–696.
123. Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003; 124: 1714–1722.
124. Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, Conjeevaram H, Marrero J, Oberhelman K, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2006; 44: 283-290.
125. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 808-816.
126. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 800-807.
127. Angus P, Vaughan R, Xiong S, Yang H, Delaney W, Gibbs C, et al. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology* 2003; 125: 292-297.
128. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006; 131: 1743-1751.
129. Villeneuve JP, Durantel D, Durantel S, Westland C, Xiong S, Brosgart CL, et al. Selection of a hepatitis B virus strain resistant to adefovir in a liver transplantation patient. *J Hepatol* 2003; 39: 1085-1089.

130. Ono SK, Kato N, Shiratori Y, Kato J, Goto T, Schinazi RF, et al. The polymerase L528M mutation cooperates with nucleotide binding-site mutations, increasing hepatitis B virus replication and drug resistance. *J Clin Invest* 2001; 107: 449-455.
131. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1001-1010.
132. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1011- 1020.
133. Tenny DJ, Pokornowsky KA, Rose RE. Entecavir at five years shows long-term maintenance of high genetic barrier to hepatitis B virus resistance. *Hepatol Int* 2008; 2: 88-89.
134. Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, Walsh AW, Weinheimer SP, Discotto L, et al. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3498-3507.
135. Villet S, Ollivet A, Pichoud C, Barraud L, Villeneuve JP, Trépo C, Zoulim F. Stepwise process for the development of entecavir resistance in a chronic hepatitis B virus infected patient. *J Hepatol* 2007; 46: 531-538.
136. Yim HJ, Hussain M, Liu Y, Wong SN, Fung SK, Lok AS. Evolution of multi-drug resistant hepatitis B virus during sequential therapy. *Hepatology* 2006; 44: 703-712.
137. Hiroshi H, Kazuhiko K. Drug resistance in antiviral treatment for infections with hepatitis B and C viruses. *J Gastroenterol* 2007; 42: 329-335.
138. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007; 357: 2576-2588.
139. Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009; 136: 486-495.

140. Lai CL, Leung N, Teo EK, Tong M, Wong F, Hann HW, et al. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2005; 129: 528-536.
141. van Bömmel F, Wünsche T, Schürmann D, Berg T. Tenofovir treatment in patients with lamivudine-resistant hepatitis B mutants strongly affects viral replication. *Hepatology* 2002; 36: 507-508.
142. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Eng J Med* 2008; 359: 2442-2455.
143. Van Bömmel F, Zöllner B, Sarrazin C, Spengler U, Hüppe D, Möller B, et al. Tenofovir for patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) infection and high HBV DNA level during adefovir therapy. *Hepatology* 2006; 44: 318–325.
144. Ratziu V, Thibault V, Benhamou Y. Successful rescue therapy with tenofovir in a patient with hepatic decompensation and adefovir resistant HBV mutant. *Comp Hepatol* 2006; 11; 5: 1.
145. Qi X, Xiong S, Yang H, Miller M, Delaney WE 4th. In vitro susceptibility of adefovir-associated hepatitis B virus polymerase mutations to other antiviral agents. *Antivir Ther* 2007; 12: 355-362.
146. Verhelst D, Monge M, Meynard JL. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1331- 1333.
147. Fontana RJ. Side effects of long term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49; 185-195.
148. Pearson TA, Manolio TA. How to interpret a genome-wide association study. *JAMA* 2008; 299: 1335–1344.
149. Manolio TA, Guttmacher AE. Manolio TA. Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 166–176.
150. Ank N, West H, Paludan SR. IFN-I: novel antiviral cytokines. *J Interferon Cytokine Res* 2006; 26, 373–379.

151. Ank N, Paludan SR. Type III IFNs: new layers of complexity in innate antiviral immunity. *Biofactors* 2009; 35: 82–87.
152. Kawai T, Akira S. Innate immune recognition of viral infection. *Nat Immunol* 2006; 7: 131–137.
153. Gad HH, Dellgren C, Hamming OJ, Vends S, Paludan SR, Hartmann R. Interferon-lambda is functionally an interferon but structurally related to the interleukin-10 family. *J Biol Chem* 2009; 284: 20869–20875.
154. Onoguchi K, Yoneyama M, Takemura A, Akira S, Taniguchi T, Namiki H, Fujita T. Viral infections activate types I and III interferon genes through a common mechanism. *J Biol Chem* 2007; 282: 7576–7581.
155. Ank N, West H, Bartholdy C, Eriksson K, Thomsen AR, Paludan SR. Lambda interferon (IFN-lambda), a type III IFN, is induced by viruses and IFNs and displays potent antiviral activity against select virus infections in vivo. *J Virol* 2006; 80: 4501–4509.
156. Doyle SE, Schreckhise H, Khuu-Duong K, Henderson K, Rosler R, Storey H. Interleukin-29 uses a type 1 interferon-like program to promote antiviral responses in human hepatocytes. *Hepatology* 2006; 44: 896–906.
157. Zhang L, Jilg N, Shao RX. IL28B inhibits hepatitis C virus replication through the JAK-STAT pathway. *J Hepatol* 2011; 55: 289-298.
158. Li M, Liu X, Zhou Y, Su SB. Interferon-lambdas: the modulators of antiviral, antitumor, and immune responses. *J Leukoc Biol* 2009; 86: 23–32.
159. Lange CM, Zeuzem S. IL28B single nucleotide polymorphisms in the treatment of hepatitis C. *J Hepatol* 2011; 55: 692-701.
160. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2436-2441.
161. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int* 2009; 29: 74-81
162. Tabak F, Balık İ. Viral hepatitis 2009. *Viral Hepatite Savaşım Derneği*, 2009.

163. Simmonds P. Reconstructing the origins of human hepatitis viruses. *Philos Trans R Soc Lond Biol Sci* 2001; 29; 356: 1013-1026
164. Balagopal A, Thomas DL, Thio CL. IL28B and the control of hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010; 139: 1865-1876.
165. Halfon P, Bourliere M, Ouzan D, Maor Y. A single IL28B genotype SNP rs12979860 determination predicts treatment response in patients with chronic hepatitis C Genotype 1 virus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 931-935.
166. Thomas E. Genome-Wide Association Studies: “SNPing” away at liver disease. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 7: 407-409.
167. Clark PJ, Thompson AJ, McHutchison JG. IL28B genomic-based treatment paradigms for patients with chronic hepatitis C infection: the future of personalized HCV therapies. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 38-45.
168. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009; 461: 399-401.
169. Yu ML, Dai CY, Huang JF, Chiu CF, Yang YH, Hou NJ, et al. Rapid virological response and treatment duration for chronic hepatitis C genotype 1 patients: a randomized trial. *Hepatology* 2008; 47: 1884-1893.
170. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2010; 139: 120-129.
171. Lin CY, Chen JY, Lin TN, Jeng WJ. IL28B SNP rs12979860 is a critical predictor for on-treatment and sustained virologic response in patients with hepatitis C virus genotype-1 infection. *PLoS One* 2011; 6: 18322.
172. Mangia A, Thompson AJ, Santoro R, Piazzolla V. IL28B polymorphism determines treatment response of patients with hepatitis C genotypes 2 or 3 who do not achieve a rapid virologic response. *Gastroenterology* 2010; 139: 821-827.

173. Sarrazin C, Susser S, Doehring A, Lange CM. Importance of IL28B gene polymorphisms in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients. *J Hepatol* 2011; 54: 415-421.
174. Cooper CL, Druyts E, Thorlund K, Nacheva JB, El Khoury AC, O'Regan C, Mills EJ. Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection: an indirect comparison meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag* 2012; 8: 105-130.
175. Kwo PY. Phase III results in Genotype 1 naïve patients: predictors of response with boceprevir and telaprevir combined with pegylated interferon and ribavirin. *Liver Int* 2012; 32: 39-43.
176. Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, et al. Amino acid substitution in hepatitis c virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to telaprevir with peginterferon and ribavirin. *Hepatology* 2010; 52: 421-429.
177. Fabris C, Falletti E, Cussigh A, Bitetto D. IL-28B rs12979860 C/T allele distribution in patients with liver cirrhosis: role in the course of chronic viral hepatitis and the development of HCC. *J Hepatol* 2011; 54: 716-722.
178. Li W, Jiang Y, Jin Q, Shi X, Jin J, Gao Y, et al. Expression and gene polymorphisms of interleukin 28B and hepatitis B virus infection in a Chinese Han population. *Liver Int* 2011; 31: 1118-1126.
179. Sonneveld MJ, Wong VW, Woltman AM, Wong GL, Cakaloglu Y, Zeuzem S, et al. Polymorphisms near IL28B and serologic response to peginterferon in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2012; 142: 513-520
180. Jacinta A Holmes, Tin Nguyen. IL28B genotype is not useful for predicting treatment outcome in Asian chronic hepatitis B patients treated with pegylated interferon-a. *J Gastroenterol Hepatology* 2013; 28: 861–866.
181. Chung RT, Jilg N. One More Piece in the Interleukin 28B gene puzzle? The case of hepatitis B. *Hepatology* 2013; 870-872.
182. Stättermayer AF, Stauber R, Hofer H. Impact of IL28B genotype on the early and sustained virologic response in treatment-naive patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 344-350.

183. McCarthy JJ, Li JH, Thompson A. Replicated association between an IL28B gene variant and a sustained response to pegylated interferon and ribavirin. *Gastroenterology* 2010; 138: 2307-2314.
184. Sunbul M, Leblebicioglu H. Distribution of hepatitis B virus genotypes in patients with chronic hepatitis B in Turkey. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1976-1980.
185. Sonneveld MJ, Wong VW, Woltman AM, Wong GL, Cakaloglu Y, Zeuzem S, et al. Polymorphisms near IL28B and serological response to peginterferon in hbeag-positive patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2012; 142: 513-520.
186. Zoe Raglow, Carly Thoma-Perry. IL28B genotype and the expression of ISGs in normal liver. *Liver International* 2013; 1-8.
187. Lampertico P, Vigano M, Cheroni C, Facchetti F, Invernizzi F, Valveri V, et al. IL28B polymorphisms predict interferon-related HBsAg seroclearance in genotype D HBeAg negative patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2013; 57: 890-896.
188. Wu X, Xin Z, Zhu X, Pan L, Li Z, Li H, et al. Evaluation of susceptibility locus for response to interferon- $\alpha$  based therapy in chronic hepatitis B patients in Chinese. *Antiviral Res* 2012; 93: 297-300.
189. Tseng TC, Yu ML, Liu CJ, Lin CL, Huang YW, Hsu CS, et al. Effect of host and viral factors on hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B patients receiving pegylated interferon- $\alpha$ -2a therapy. *Antivir Ther* 2011; 16: 629-637.
190. de Niet A, Takkenberg RB, Benayed R, Riley-Gillis B, Weegink CJ, Zaaijer HL, et al. Genetic variation in IL28B and treatment outcome in HBeAg positive and negative chronic hepatitis B patients treated with Peg interferon alfa-2a and adefovir. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 475-481.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Yozgat'ın Akdağmadeni ilçesinde doğdum. İlkokul Akdağmadeni ilçesinde okudum. Orta okul ve liseyi Yozgat Anadolu lisesinde yatılı olarak okudum. 2002 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıp eğitimine başladım. 2009 yılında mezun oldum. Aynı yıl Tatvan 3.Nolu sağlık olacağında göreve başladım. Yine aynı yıl Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalık Anabilim Dalında doktora eğitimine başladım. Evli ve bir çocuk babasıyım.