

KRONİK VİRAL HEPATİT C'Lİ HASTALARDA *IL28B*'NİN İNTERFERON TEDAVİSİNE YANITLA İLİŞKİSİ

Dr. Gülay ÇEKİÇ MOR

A series of horizontal lines of varying lengths and colors (teal, light blue, and white) extending from the right side of the slide.

Giriş-Amaç

- *IL28B* geni ve yakınındaki single nucleotide polymorphism'lerinin(SNP, özellikle rs12979860 CC ve rs8099917 TT) interferon tedavisine yanıtla ve spontan klirensle ilişkisi daha önce gösterilmiştir.
- Bu çalışmada bölgemizde KHC (kronik hepatit C) nedeniyle standart ikili tedavi (peg-INF α ve ribavirin kombinasyon) verilen hastalarda *IL28B* rs12979860 ve rs8099917 gen polimorfizmlerinin (single nucleotide polymorphism/ SNP) dağılımları ve kalıcı viral yanıt (KVY) üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç-Yöntem

- Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Uludağ Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine başvuran, **01.01.2000-01.01.2014** yılları arasında standart ikili tedavi alan, 18-70 yaş arası **93 hasta** çalışmaya alındı. Tüm hastalar Kafkas kökenli idi.
- *IL28B* gen polimorfizmi (rs12979860 ve rs8099917 genotipleri), toplanan serum veya plazma örneklerinden **real-time PCR** yöntemiyle çalışıldı.

- Çalışmaya alınma kriterleri
 - Anti-HCV(+), HCV-RNA(+) olup standart tedaviye yanıtı , yanıtı olmayanlar ve nüks edenler
- Red kriterleri
 - Dekompanse siroz, HCC

Bulgular

- Toplam 93 hastanın
 - 41 (%44,1)'i yanıtlı
 - 37 (%39,8)'si relaps (nüks)
 - 15 (%16,1)'i yanıtızsız olarak saptandı
- %44,1'inde KVV elde edildi

Tablo 1: Tüm hastaların demografik özellikleri ve kalıcı viral yanıt ilişkisi, kalıcı viral yanıt oranı

		Tüm hastalar n=93 (100)	p değeri
Erkek		37 (%42,3)	0,202
>40 yaş		67 (%72,0)	0,495
Genotip 1		65 (%85,5)	-
Genotip 3		5 (%6,5)	-
Genotip 4		6 (%8)	-
VKİ (kg/m ²) , median (n=84)		26 (min :19 – max :39,8)	0,951
Ek hastalıklar	DM	18 (%18,8)	0,793
	Tiroid hast	13 (%13,5)	0,378
	KRY	1 (%1)	1,000
	Hematolojik hast	3 (%3,1)	1,000
	Kardiyovasküler h	25 (%25,8)	0,641
	Depresyon	26 (27,1)	1,000
	Gastrik hast	9 (%9,4)	0,488
	Astım-KOAH	11 (%11,5)	1,000
İlaç kullanımı		52 (%54,2)	0,530
Alkol kullanımı		5 (5,2)	1,000
Kompanse siroz		7 (7,2)	0,129
Kalıcı viral yanıt		41 (44,1)	-

VKI: Vücut Kitle İndeksi DM: Diabetes Mellitus KRY: Kronik Renal Yetmezlik

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Tablo 2: Tüm hastalarda erken viral yanıt, tedavi süresi, yan etkiler, doz azaltımı, tedavi kesme ve kalıcı viral yanıt ilişkisi

	Tüm hastalar n=93 (100)	p değeri
Erken viral yanıt (n=91)	12 (13,2)	
Yok HCV-RNA negatif	57 (62,6)	
HCV-RNA'da >2 log düşme	22 (24,2)	<0,001
6.ayda HCV-RNA negatifliği (n=91)	22 (24,2)	
Yok Var	69 (75,8)	0,001
Tedavi süresi (hafta) (ortalama)	40 (SD±12,4)	0,022
Yan etki ile tedaviye ara verme	42 (45,2)	0,534
Anemi	14 (15,2)	-
İlaçtemininde sorun	6 (6,5)	-
Sinirlilik-depresyon	6 (6,5)	-
TFT bozukluğu	5 (5,4)	-
Yan etki ile doz azaltımı	27 (28,7)	0,376
Anemi	17 (18,1)	-
Lökopeni	8 (8,6)	-
Yan etki ile tedavi kesme	9 (9,6)	0,216

HCV-RNA: Hepatit C Virüsü Ribonükleik Asit

TFT: Tiroid Fonksiyon Testi

Tablo 3: Tüm hastalarda tedavi öncesi laboratuvar değerleri, biyopsi sonucu, hepatosteatoz varlığı ve kalıcı viral yanıt ilişkisi.

	Tüm hastalar n=93 (100)	p değeri
Bazal viral yük (IU/ml, n=90) ≥ 600.000	67 (74,4)	0,623
Bazal AST (IU/ml) (n=88)		
Normal (11-25)	15 (17)	
2 kata kadar artmış	42 (47,7)	
3 kata kadar artmış	17 (19,3)	
3 katın üstünde	14 (16)	0,840
Bazal ALT (IU/ml) (n=89)		
Normal (7-28)	15 (16,8)	
2 kata kadar artmış	34 (38,2)	
3 kata kadar artmış	20 (22,5)	
3 katın üstünde	20 (22,5)	0,500
Açlık kan şekeri (mg/dL, n=91) Yüksek >100	33 (34,7)	0,665
Kolesterol (mg/dL, n=89) Yüksek >200	18 (19,4)	0,103
Lökosit (/mm ³ , n=90)(median)	6655 (min:2380- max: 14000)	0,005
Hemoglobin (mg/dL, n=93) <12	8 (8,6)	0,458
Trombosit(/mm ³ , n=92) (median)	212.500 (min:74.000- max:470.000)	0,007
HBsAg pozitifliği	3 (3)	0,578
Fibrozis İSHAK (n=47)		
Grade 1-2	17 (36,2)	
Grade 3-4	25 (53,2)	
Grade 5-6	5 (10,6)	0,581
Hepatosteatoz (n=90) Var	31 (34,4)	0,823

AST: Aspartat Aminotransferaz ALT: Alanin Aminotransferaz

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni

- Tüm hastalarda median trombosit değeri 212.000/mm³, KVY elde edilenlerde 248.000/mm³, KVY elde edilmeyenlerde 198.000/mm³ saptandı, fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,007$). Tüm hastalarda median lökosit değeri 6695/mm³, KVY elde edilenlerde 7310/mm³, KVY elde edilmeyenlerde 6340/mm³ saptandı, fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,005$).

- Viral genotipi çalışılan ve değerlendirmeye alınan 76 hastanın
 - 65 (%85,5)'i genotip 1
 - 5 (%6,5)'i genotip 3
 - 6 (%8)'sı genotip 4 ile enfekte idi

Tablo 4: Tüm hastalarda rs12979860 ve rs8099917 genotip dağılım oranları

Rs12979860 (n=93)	Genotip oranı (%)	Rs8099917 (n=93)	Genotip oranı (%)
CC	32,3	TT	49,5
CT	46,2	TG	39,8
TT	21,5	GG	10,7

Tablo 5: Genotip 1,3 ve 4 ile enfekte hastalarda kalıcı viral yanıt oranları

Genotip	KVY var	KVY yok	KVY oranı
Genotip 1, n=65	n=21	n=44	% 32,3
Genotip 3, n=5	n=4	n=1	%80
Genotip 4, n=6	n=2	n=4	%33

KVY: Kalıcı Viral Yanıt

HCV: Hepatit C Virusü

Tablo 6: Genotip 1, 3, 4 HCV ile enfekte hastalarda rs12979860 ve rs8099917 genotip dağılımları

	Genotip 1 n=65 (100)	Genotip 3 n=5 (100)	Genotip 4 n=6(100)
Rs12979860			
CC	18 (27,7)	3 (60)	3 (50)
CT	33 (50,8)	0 (0,0)	2 (33,3)
TT	14 (21,5)	2 (40)	1 (16,7)
Rs8099917			
TT	31 (47,7)	4 (80,0)	3 (50)
TG	28 (43,1)	0 (0,0)	2 (33,3)
GG	6 (9,2)	1 (20,0)	1 (16,7)

Tablo 7: Genotip 1 HCV ile enfekte hastalarda IL28B genotipleri ve kalıcı viral yanıt oranları

Genotip 1 (n=65)	KVY var (n=21)	KVY yok (n=44)	KVY oranı (% 32,3)	p değeri
rs12979860 CC	6	12	33,3	0,224
CT	8	25	24,2	
TT	7	7	50,0	
rs8099917 TT	11	20	35,5	0,384
TG	7	21	25,0	
GG	3	3	50,0	

KVY: Kalıcı Viral Yanıt

HCV: Hepatit C virusu

IL28B: İnterlökin 28B

Tablo 8: Ülkemizde *IL28B* rs12979860 ve rs8099917 genotip sıklığının karşılaştırılması

	Rs12979860(%)			Rs8099917(%)		
	C/C	C/T	T/T	T/T	T/G	G/G
BÇ (KHC, n=93)	32,3	46,2	21,5	49,5	39,8	10,7
KVY var/ KVY yok	34,1/ 30,8	39/ 51,9	26,8/ 17,3	53,7/ 46,2	31,7/ 46,2	14,6/ 7,7
BÇ (Genotip 1, n=65)	27,7	50,8	21,5	47,7	43,1	9,2
KVY var/KVY yok	28,6/ 27,3	38,1/ 56,8	33,3/ 15,9	52,4/ 45,5	33,3/ 47,7	14,3/ 6,8
Şimşek* ve ark. (KHC, n=130)	31	54	15	50	45	5
Kandemir* ve ark. (KHC, n=95)	31	51	18	-	-	-
Kıyıcı* ve ark. (KHC, n=96)						
KVY var/ KVY yok	38 / 19	54 / 67	8 / 14	-	-	-
Baran* ve ark. (KHC, n=164)	33	50	17	44	47	9
Taheri** ve ark. (Genotip 1b, n=123)	36,6	44,7	20,3	-	-	-
Akkız*** ve ark. (Genotip 1, n=308)	-	-	-	57,1	38	4,9
KVY var/ KVY yok	-	-	-	75 / 40,6	23,6 / 51,2	1,4 / 8,1

BÇ: Bizim çalışmamız
KHC:Kronik hepatit C
KVY: Kalıcı viral yanıt

- HCV genotip 1 ile enfekte hastalarda
- rs12979860
 - CC genotipi (KVY için iyi olan) 18 (%27,7) ,
 - CT genotipi 33 (%50,8),
 - TT genotipi 14 (%21,5) hastada görüldü.
- rs8099917
 - TT genotipi (KVY için iyi olan) 31 (%47,7) ,
 - TG genotipi 28 (%43,1) ,
 - GG genotipi 6 (%9,2) hastada görüldü.

- Genotip 1 HCV ile enfekte hastalarda rs12979860
- CC genotipinde KVY oranı %33,3
- C/T genotipinde KVY oranı %24,2
- TT genotipinde KVY oranı %50 saptandı
 - Daha önce yapılan çalışmalardan farklı olarak rs12979860 TT genotipinde KVY oranı en yüksek saptandı
 - rs12979860 genotipleri arasında KVY oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

- Genotip 1 ile enfekte hastalarda rs8099917
- TT genotipinde KVY oranı %35,5;
- T/G genotipinde KVY oranı %25,
- GG genotipinde KVY oranı %50 saptandı
 - Daha önce yapılan çalışmalardan farklı olarak GG genotipinde KVY oranı daha yüksek saptandı
 - rs8099917 genotipleri arasında KVY oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç

- Çalışmaya alınan 93 hastanın yapılan incelemesinde genotip 1, 3, 4 ile enfekte hastalarda *IL28B* rs12979860 ve rs8099917 genotipleri ile KVY arasında ilişki bulunmadı.
- Genotip 1 HCV ile enfekte hastalarda
 - KVY elde edilmeyenlerde tedavi öncesi ortalama lökosit değeri daha düşük ve tedavi süresinin daha kısa olduğu görüldü (yanıtsızlık nedeniyle tedavi kesildiğinden),
 - EVY ile KVY elde edilmesi arasında olumlu ilişki ve
 - 6. ayda HCV-RNA pozitifliği ile KVY elde edilmesi arasında olumsuz ilişki bulundu.
- Tüm hastalarda ise (genotip ayrımı yapılmadan) erken viral yanıt, 6. ayda HCV-RNA pozitifliği, trombosit, lökosit değerleri ve tedavi süresi ile KVY ilişkili bulundu ($p < 0,001$; $p = 0,001$; $p = 0,007$; $p = 0,005$; $p = 0,022$).
- Tedavi sırasında EVY takibi, 6. ayda HCV-RNA takibinin önemi çalışmamızda bir kez daha öne çıktı.
- *IL28B* genotiplerinin tedavi sonucunu etkilemediği görüldü. Bu sebeple tedavi öncesi *IL28B* genotip tayini yapılmasının en azından bölgemiz için gerekli olmadığı sonucuna varıldı.