

# **Kronik Hepatit B Hastalarında İnterlökin 28B Tek Nükleotid Polimorfizmi ile Antiviral Tedavi Yanıtı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi**

**Tuba İLGAR, Çiğdem ATAMAN HATİPOĞLU, Cemal BULUT,  
Şerife ALTUN DEMİRCAN, Sami KINIKLI**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları  
ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

# GİRİŞ

- İnterferon- $\lambda$  (IFN- $\lambda$ ), IFN- $\alpha$  ile aynı sinyal yolağını indükleyerek antiviral aktivite göstermektedir.
- IFN  $\lambda$ 3 (İnterlökin 28B)

- Kronik hepatit C hastalarında IL28B tek nükleotid gen polimorfizmi ile tedavi yanıtı arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır.
- Kronik hepatit B hastalarında ise peg-IFN tedavisi ile IL28B tek nükleotid polimorfizmi arasındaki ilişki hakkında çelişkili sonuçlar bildirilmiştir, ancak oral antiviral tedavi yanıtı ile ilgili çalışmalar çok sınırlıdır.

# Amaç

- Kronik hepatit B hastalarında, oral antiviral tedaviye virolojik, serolojik ve biyokimyasal yanıt ile IL28B gen polimorfizmi arasında ilişki olup olmadığını araştırmak
- Tedavi yanıtını etkileyebilecek diğer faktörleri incelemek

# GEREÇ VE YÖNTEM

- Retrospektif tanımlayıcı bir çalışmadır.
- Araştırmaya kronik hepatit B tanısı ile 01.12.2016 – 01.01.2017 tarihleri arasında kliniğimize kontrole gelen 100 hasta dahil edilmiştir.

# Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 18 yaş ve üzerinde olmak
- En az 1 yıldır kronik hepatit B tanısıyla oral antiviral tedavi (tenofovir, entekavir, telbivudin, lamivudin) almak
- Tedaviye uyumlu olmak
- Tedavi başlangıcında, tedavinin 12. haftasında, 24. haftasında ve birinci yılında HBV DNA düzeyine bakılmış olmak
- Tedavi süresince gebe kalmamış olmak
- Eşlik eden malignite, metabolik, otoimmün hastalık veya kronik viral karaciğer hastalığı bulunmamak
- Tedavi sırasında immünsüprese tedavi, sistemik kortikosteroid veya kemoterapi almıyor olmak

# Hastaların;

- ✓Demografik verileri,
- ✓Kullandığı antiviral tedaviler ve süreleri
- ✓Alınan tedavinin süresi ve kullanılan ilaçlar
- ✓Karaciğer histopatolojisi (HAI skoru / fibrozis evresi)
- ✓PLT, AST, ALT düzeyleri
- ✓Hepatit serolojisi (HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe)
- ✓HBV DNA düzeyleri (Tedavi başı, 12. hafta, 24. hafta, birinci yıl, son kontrol)

**önceden hazırlanan formlara kaydedildi.**

# PZR

- Hastalardan EDTA'lı tüplere kan alındı, çalışma zamanına kadar - 80°C'de saklandı.
- Kan örneklerinde genomik DNA'larının ekstraksiyonu “GeneMATRIX Quick Blood DNA Purification Kit” kullanılarak üretici firma önerileri doğrultusunda yapılmıştır.
- **IL28B rs8099917** tek nükleotid polimorfizmi (SNP) araştırılmıştır.



# Tedavi Yanıtı

## Primer yanıtsızlık

- Tedaviye uyumlu hasta,
- Tedavinin 12. haftasında,
- HBV DNA düzeyinde bazale göre  $1 \log_{10}$  IU/mL'den daha az düşme olması

## Kısmi virolojik yanıt

- Tedaviye uyumlu hasta
- Tedavinin en az 12. ayında,
- HBV DNA düzeyinin  $1 \log_{10}$  IU/mL'den fazla düşmesine rağmen saptanabilir düzeylerde olması

## Virolojik yanıt

- Tedavi altında HBV DNA'nın PZR ile saptanamayan düzeylere düşmesi
  - (12. ayı)

# Tedavi Yanıtı

## Biyokimyasal yanıt

- Serum ALT değerinin normal sınırlara düşmesi

## Serolojik yanıt

- HBeAg veya HBsAg'nin serokonversiyonu

Lampertico, P., K. Agarwal, T. Berg, M. Buti, et al., *EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection*. Journal of Hepatology, 2017.

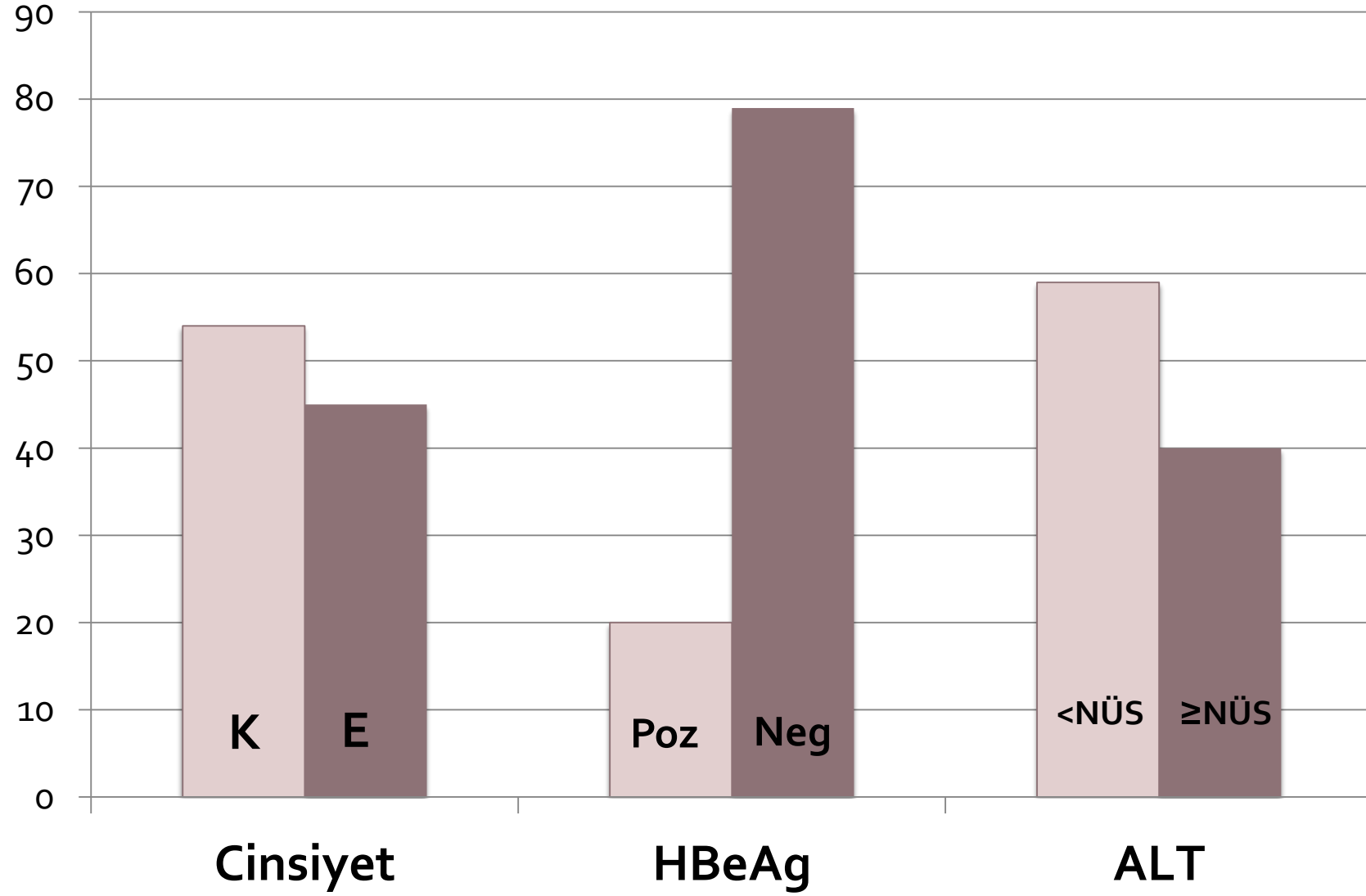
Sarin, S., M. Kumar, G. Lau, Z. Abbas, et al., *Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update*. Hepatology international, 2016. **10**(1): p. 1-98.

# İstatistiksel analiz

- İstatistiksel analiz için SPSS v.15.0 programı kullanılmıştır.
- P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirilmiştir.

# BULGULAR

- Bir hastada genotipleme yapılamadığı için çalışmadan çıkarıldı
- 99 hasta çalışmaya dahil edildi



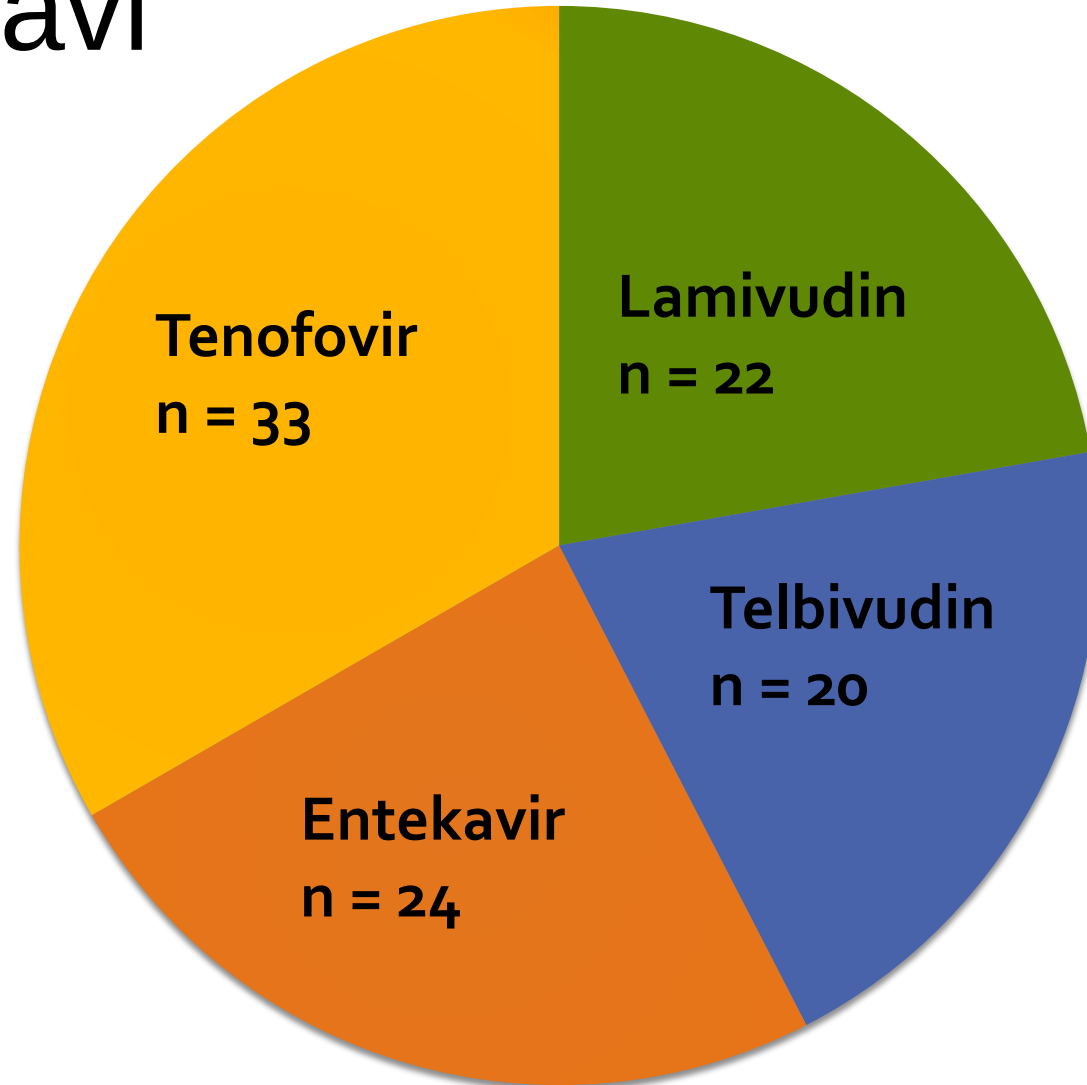
|                                     | <b>Ort</b>  | <b>(Min – Maks)</b> |
|-------------------------------------|-------------|---------------------|
| Yaş                                 | 43,9 ± 11,6 | (21 - 71)           |
| Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) * | 4           | (0-14)              |
| Fibrozis skoru *                    | 2           | (0 - 5)             |

\*Çalışmaya dahil edilen hastalardan 2'sine hemanjiom nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılamadı, 97 hastanın verileri kullanıldı

# Laboratuvar deęerleri

|                                          |                        | Ortanca    | (Minimum – Maksimum) |
|------------------------------------------|------------------------|------------|----------------------|
| AST (U/L)                                |                        | 28         | (3–242)              |
| ALT (U/L)                                |                        | 30         | (6–282)              |
| PLT (x10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup> ) |                        | 220,1±55,8 | (104–392)            |
| HBV<br>DNA<br>(IU/mL)                    | Tedavinin başlangıcı   | 22986      | (2130–65000000000)   |
|                                          | Tedavinin 12. haftası  | 0          | (0–25504999)         |
|                                          | Tedavinin 24. haftası  | 0          | (0–6100000)          |
|                                          | Tedavinin birinci yılı | 0          | (0–315739)           |
|                                          | Son kontrol            | 0          | (0–18213233)         |

# Antiviral tedavi





# IL28B rs8099917 tek nükleotid polimorfizmi

|                       |                     | Genotip (n=99)        |                            |      | Alel (n=198)          |                      |      |
|-----------------------|---------------------|-----------------------|----------------------------|------|-----------------------|----------------------|------|
|                       |                     | TT<br>(n=63)<br>n (%) | TT dışı<br>(n=36)<br>n (%) | p    | T<br>(n=160)<br>n (%) | G<br>(n=38)<br>n (%) | p    |
| Cinsiyet              | K                   | 35 (55,6)             | 19 (52,8)                  | 0,78 | 88 (55,0)             | 20 (52,6)            | 0,79 |
|                       | E                   | 28 (44,4)             | 17 (47,2)                  |      | 72 (45,0)             | 18 (47,4)            |      |
| Ortalama              |                     | 44,1±11,0             | 43,5±11,0                  | 0,83 | 43,9±11,4             | 43,9±12,7            | 0,21 |
| Yaş                   | < 40                | 30 (47,6)             | 18 (50,0)                  | 0,82 | 77 (48,1)             | 19 (50,0)            | 0,83 |
|                       | ≥ 40                | 33 (52,4)             | 18 (50,0)                  |      | 83 (51,9)             | 19 (50,0)            |      |
| HBeAg                 | pozitif             | 16 (25,4)             | 4 (11,1)                   | 0,08 | 36 (22,5)             | 4 (10,5)             | 0,09 |
|                       | negatif             | 47 (74,6)             | 32 (88,9)                  |      | 124 (77,5)            | 34 (89,5)            |      |
| HAI<br>skoru*         | 0-5                 | 42 (67,7)             | 21 (60,0)                  | 0,44 | 105 (66,9)            | 21 (56,8)            | 0,24 |
|                       | ≥ 6                 | 20 (32,3)             | 14 (40,0)                  |      | 52 (33,1)             | 16 (43,2)            |      |
| Fibrosis<br>evresi*   | 0-2                 | 45 (72,6)             | 24 (68,6)                  | 0,67 | 112 (71,3)            | 26 (70,3)            | 0,89 |
|                       | ≥ 3                 | 17 (27,4)             | 11 (31,4)                  |      | 45 (28,7)             | 11 (29,7)            |      |
| ALT<br>(U/L)          | <40                 | 37 (58,7)             | 22 (61,1)                  | 0,81 | 95 (59,4)             | 23 (60,5)            | 0,89 |
|                       | ≥40                 | 26 (41,3)             | 14 (38,9)                  |      | 65 (40,6)             | 15 (39,5)            |      |
| HBV<br>DNA<br>(IU/mL) | < 2x10 <sup>4</sup> | 30 (47,6)             | 19 (52,8)                  | 0,62 | 79 (49,4)             | 19 (50,0)            | 0,94 |
|                       | ≥ 2x10 <sup>4</sup> | 33 (52,4)             | 17 (47,2)                  |      | 81 (50,6)             | 19 (50,0)            |      |

|                          |                    | VY <sup>®</sup><br>(n=77)<br>n (%) | KVY+PY <sup>®</sup><br>(n=22)<br>n (%) | p     | VY+KVY <sup>®</sup><br>(n=94)<br>n (%) | PY <sup>®</sup><br>(n=5)<br>n (%) | p     |
|--------------------------|--------------------|------------------------------------|----------------------------------------|-------|----------------------------------------|-----------------------------------|-------|
| Cinsiyet                 | K                  | 40 (74,1)                          | 14 (25,9)                              | 0,33  | 52 (96,3)                              | 2 (3,7)                           | 0,50  |
|                          | E                  | 37 (48,1)                          | 8 (17,8)                               |       | 42 (93,3)                              | 3 (6,7)                           |       |
| Yaş                      | < 40               | 33 (68,8)                          | 15 (31,3)                              | 0,036 | 45 (93,8)                              | 3 (6,3)                           | 0,59  |
|                          | ≥ 40               | 44 (86,3)                          | 7 (17,3)                               |       | 49 (96,1)                              | 2 (3,9)                           |       |
| HAI<br>skoru*            | 0-5                | 50 (79,4)                          | 13 (20,6)                              | 0,513 | 65 (94,2)                              | 4 (5,8)                           | 0,45  |
|                          | ≥ 6                | 25 (73,5)                          | 9 (26,5)                               |       | 37 (94,7)                              | 1 (2,6)                           |       |
| Fibrozis<br>evresi*      | 0-2                | 57 (82,6)                          | 12 (17,4)                              | 0,051 | 72 (94,7)                              | 4 (5,3)                           | 0,65  |
|                          | ≥ 3                | 18 (64,3)                          | 10 (35,7)                              |       | 30 (96,8)                              | 1 (3,2)                           |       |
| HBeAg                    | Negatif            | 69 (87,3)                          | 10 (12,7)                              | 0,000 | 77 (97,5)                              | 2 (2,5)                           | 0,023 |
|                          | Pozitif            | 8 (40,0)                           | 12 (60,0)                              |       | 17 (85,0)                              | 3 (15,0)                          |       |
| ALT<br>(U/L)             | < 40               | 54 (91,5)                          | 5 (8,5)                                | 0,000 | 58 (98,3)                              | 1 (1,7)                           | 0,06  |
|                          | ≥ 40               | 23 (57,5)                          | 17 (42,5)                              |       | 36 (90,0)                              | 4 (10,0)                          |       |
|                          | < 80               | 66 (82,5)                          | 14 (17,5)                              | 0,02  | 76 (95,0)                              | 4 (5,0)                           | 0,96  |
|                          | ≥ 80               | 11 (57,9)                          | 8 (42,1)                               |       | 18 (94,7)                              | 1 (5,3)                           |       |
| HBV DNA<br>(IU/mL)**     | <2x10 <sup>+</sup> | 45 (91,8)                          | 4 (8,2)                                | 0,001 | 46 (93,9)                              | 3 (6,1)                           | 0,63  |
|                          | ≥2x10 <sup>+</sup> | 32 (64,0)                          | 18 (36,0)                              |       | 48 (96,0)                              | 2 (4,0)                           |       |
|                          | <2x10 <sup>0</sup> | 65 (90,3)                          | 7 (9,7)                                | 0,000 | 68 (94,4)                              | 4 (5,6)                           | 0,70  |
|                          | ≥2x10 <sup>0</sup> | 12 (44,4)                          | 15 (55,6)                              |       | 26 (96,3)                              | 1 (3,7)                           |       |
| HBV DNA<br>(24.hafta)*** | Negatif            | 66 (98,5)                          | 1 (1,5)                                | 0,000 |                                        |                                   |       |
|                          | Pozitif            | 11 (34,4)                          | 21 (65,6)                              |       |                                        |                                   |       |
| Genotip                  | TT                 | 49 (77,8)                          | 14 (22,2)                              | 1,000 | 60 (95,2)                              | 3 (4,8)                           | 0,86  |
|                          | TT dışı            | 28 (77,8)                          | 8 (22,2)                               |       | 34 (94,4)                              | 2 (5,6)                           |       |
| Alel                     | T                  | 124 (77,5)                         | 36 (22,5)                              | 0,84  | 152 (95,0)                             | 8 (5,0)                           | 0,94  |
|                          | G                  | 30 (78,9)                          | 8 (21,1)                               |       | 36 (94,7)                              | 2 (5,3)                           |       |
| Tedavi                   | LAM                | 16 (72,7)                          | 6 (27,3)                               | 0,210 | 18 (81,8)                              | 4 (18,2)                          | 0,009 |
|                          | TBV                | 19 (95,0)                          | 1 (5,0)                                |       | 20 (100)                               | 0 (0)                             |       |
|                          | ENT                | 17 (70,8)                          | 7 (29,2)                               |       | 23 (95,8)                              | 1 (4,2)                           |       |
|                          | TDF                | 25 (32,5)                          | 8 (24,2)                               |       | 33 (100)                               | 0 (0)                             |       |

## • Virolojik Yanıt Sağlanama

- Yaş <40 yıl
- HBeAg pozitifliği
- ALT
  - ≥ 40 U/
  - ≥ 80 U/L
- HBV DNA
  - Başlangıç:
    - ≥ 2 x 10<sup>4</sup> IU/mL
    - ≥ 2 x 10<sup>6</sup> IU/mL
  - Tedavinin 24. haftasında pozitif
- Lamivudin
  - Primer yanıtızsızlık

- Tedavinin birinci yılında virolojik yanıt sağlanamama risk faktörlerini belirlemek için lojistik regresyon analizi;

| Risk Faktörü                                                | RR (%95 GA)*        | p     |
|-------------------------------------------------------------|---------------------|-------|
| HBeAg pozitif olması                                        | 5,17 (1,17 – 22,8)  | 0,03  |
| HBV DNA değerinin $2 \times 10^6$ IU/mL'nin üzerinde olması | 8,89 (1,47 – 53,78) | 0,017 |

|                 |                    | HBeAg Kaybı         |                    |      | HBeAg Serokonversiyonu |                    |      |
|-----------------|--------------------|---------------------|--------------------|------|------------------------|--------------------|------|
|                 |                    | Yok (n=12)<br>n (%) | Var (n=8)<br>n (%) | p    | Yok (n=16)<br>n (%)    | Var (n=4)<br>n (%) | p    |
| Cinsiyet        | K                  | 7 (70,0)            | 3 (30,0)           | 0,36 | 9 (90,0)               | 1 (10,0)           | 0,26 |
|                 | E                  | 5 (50,0)            | 5 (50,0)           |      | 7 (70,0)               | 3 (30,0)           |      |
| Yaş             | <40                | 8 (66,7)            | 4 (33,3)           | 0,64 | 11 (91,7)              | 1 (8,3)            | 0,11 |
|                 | ≥40                | 4 (50,0)            | 4 (50,0)           |      | 5 (62,5)               | 3 (37,5)           |      |
| HAI skoru       | 0-5                | 6 (66,7)            | 3 (33,3)           | 0,58 | 7 (77,8)               | 2 (22,2)           | 0,82 |
|                 | ≥ 6                | 6 (54,5)            | 5 (45,5)           |      | 9 (81,8)               | 2 (18,2)           |      |
| Fibrozi evresi  | 0-2                | 6 (66,7)            | 3 (33,3)           | 0,58 | 7 (77,8)               | 2 (22,2)           | 0,82 |
|                 | ≥ 3                | 6 (54,5)            | 5 (45,5)           |      | 9 (81,8)               | 2 (18,2)           |      |
| ALT (U/L)       | <40                | 3 (60,0)            | 2 (40,0)           | 1,00 | 4 (80,0,0)             | 1 (20,0)           | 1,00 |
|                 | ≥ 40               | 9 (60,0)            | 6 (40,0)           |      | 12 (80,0,0)            | 3 (20,0)           |      |
|                 | < 80               | 6 (50,0)            | 6 (59,0)           | 0,37 | 9 (75,0)               | 3 (25,0)           | 0,49 |
|                 | ≥ 80               | 6 (75,0)            | 2 (25,0)           |      | 7 (87,5)               | 1 (12,5)           |      |
| HBV DNA (IU/mL) | <2x10 <sup>4</sup> | 1 (50,0)            | 1 (50,0)           | 0,76 | 1 (50,0)               | 1 (50,0)           | 0,26 |
|                 | ≥2x10 <sup>4</sup> | 11 (61,1)           | 7 (38,9)           |      | 15 (83,3)              | 3 (16,7)           |      |
|                 | <2x10 <sup>6</sup> | 3 (50,0)            | 3 (50,0)           | 0,55 | 4 (66,7)               | 2 (33,3)           | 0,54 |
|                 | ≥2x10 <sup>6</sup> | 9 (64,3)            | 5 (35,7)           |      | 12 (85,7)              | 2 (14,3)           |      |
| Genotip         | TT                 | 9 (56,3)            | 7 (43,8)           | 0,49 | 12 (75,0)              | 4 (25,0)           | 0,53 |
|                 | TT dışı            | 3 (75,0)            | 1 (25,0)           |      | 4 (100)                | 0 (0)              |      |
| Alel            | T                  | 21 (58,3)           | 15 (41,7)          | 0,51 | 28 (77,8)              | 8 (22,2)           | 0,29 |
|                 | G                  | 3 (75,0)            | 1 (25,0)           |      | 4 (100)                | 0 (0)              |      |
| Tedavi          | LAM                | 1 (50,0)            | 1 (50,0)           | 0,83 | 1 (50,0)               | 1 (50,0)           | 0,64 |
|                 | TBV                | 1 (100)             | 0 (0)              |      | 1 (100)                | 0 (0)              |      |
|                 | ENT                | 5 (55,6)            | 4 (44,4)           |      | 7 (77,8)               | 2 (22,2)           |      |
|                 | TDF                | 5 (62,5)            | 3 (37,5)           |      | 7 (87,5)               | 1 (12,5)           |      |

## • Serolojik Yanıt

- 20 HBeAg pozitif hasta
  - 8 (%40) Hbeag kaybı
  - 4 (%20) serokonversiyon
- HBsAg serokonversiyonu saptanmadı

|                         |                    | Biyokimyasal yanıt  |                     |       |
|-------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|-------|
|                         |                    | Yok (n=15)<br>n (%) | Var (n=25)<br>n (%) | p     |
| Cinsiyet                | K                  | 5 (31,3)            | 11 (68,8)           | 0,50  |
|                         | E                  | 10 (41,7)           | 14 (58,3)           |       |
| Yaş                     | < 40               | 11 (44,0)           | 14 (56,0)           | 0,27  |
|                         | ≥ 40               | 4 (26,7)            | 11 (73,3)           |       |
| HAI<br>skoru            | 0-5                | 9 (56,3)            | 7 (43,8)            | 0,046 |
|                         | ≥ 6                | 6 (25,0)            | 18 (75,0)           |       |
| Fibrozis<br>evresi      | 0-2                | 11 (50,0)           | 11 (50,0)           | 0,07  |
|                         | ≥ 3                | 4 (22,2)            | 14 (77,8)           |       |
| HBeAg                   | Negatif            | 10 (40,0)           | 15 (60,0)           | 0,67  |
|                         | Pozitif            | 5 (33,3)            | 10 (66,7)           |       |
| ALT<br>(U/L)            | < 80               | 7 (33,3)            | 14 (66,7)           | 0,56  |
|                         | ≥ 80               | 8 (42,1)            | 11 (57,9)           |       |
| HBV DNA<br>(IU/mL)*     | <2x10 <sup>4</sup> | 5 (55,6)            | 4 (44,4)            | 0,20  |
|                         | ≥2x10 <sup>4</sup> | 10 (32,3)           | 21 (67,7)           |       |
| HBV DNA<br>(24.hafta)** | Negatif            | 5 (35,7)            | 9 (64,3)            | 0,86  |
|                         | Pozitif            | 10 (38,5)           | 16 (61,5)           |       |
| Genotip                 | TT                 | 10 (38,5)           | 16 (61,5)           | 0,86  |
|                         | TT dışı            | 5 (35,7)            | 9 (64,3)            |       |
| Alel                    | T                  | 24 (36,9)           | 41 (63,1)           | 0,82  |
|                         | G                  | 6 (40,0)            | 9 (60,0)            |       |
| Tedavi                  | LAM                | 5 (62,5)            | 3 (37,5)            | 0,39  |
|                         | TBV                | 2 (40,0)            | 3 (60,0)            |       |
|                         | ENT                | 4 (33,3)            | 8 (66,7)            |       |
|                         | TDF                | 4 (26,7)            | 11 (73,3)           |       |

## • Biyokimyasal Yanıt

- ALT ≥ NÜS 40 hasta
  - 25 (%62,5) biyokimyasal yanıt
- HAI skoru ≥ 6 olanlarda biyokimyasal yanıt daha fazla
  - Lojistik regresyon analizinde anlamlı ilişki saptanmadı

# TARTIŞMA

- Yapılan çalışmalarda da belirtildiği gibi baskın genotip TT olarak bulunmuştur.

Lee, I.-C., C.-H. Lin, Y.-H. Huang, T.-I. Huo, C.-W. Su, M.-C. Hou, et al., *IL28B polymorphism correlates with active hepatitis in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B*. PLoS One, 2013. 8(2): p. e58071.

Boglione, L., J. Cusato, S. Allegra, I. Esposito, F. Patti, G. Cariti, et al., *Role of IL28-B polymorphisms in the treatment of chronic hepatitis B HBeAg-negative patients with peginterferon*. Antiviral research, 2014. 102: p. 35-43.

# Virolojik yanıt - IL28B rs8099917

- **Hepatit C**

- G aleli : Peg-IFN ve RBV tedavisinde tedavi başarısızlığı
- TT genotipi: Yüksek kalıcı virolojik yanıt

Rauch, A., Z. Kutalik, P. Descombes, T. Cai, J. Di Iulio, T. Mueller, et al., *Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study*. Gastroenterology, 2010. 138(4): p. 1338-1345. e7.

Kawaoka, T., C.N. Hayes, W. Ohishi, H. Ochi, T. Maekawa, H. Abe, et al., *Predictive value of the IL28B polymorphism on the effect of interferon therapy in chronic hepatitis C patients with genotypes 2a and 2b*. Journal of hepatology, 2011. 54(3): p. 408-414.

# Virolojik yanıt – IL28B

- **Hepatit B – Peg IFN**

- Rs8099917 G aleli: HBeAg pozitif hastalarda yüksek virolojik yanıt

Chen, C., F. Zhou, Y. Zhou, Y. Zeng, W. Li, and J. Hou, *Relationship between single nucleotide polymorphisms in IL28B gene and response to interferon treatment in chronic hepatitis B patients*. Nan fang yi ke da xue xue bao= Journal of Southern Medical University, 2011. 31(12): p. 2012-2015.

- Rs8099917, rs12979860 ve rs12980275 genotipleri ile ilişkili yok

Lee, D.H., Y. Cho, J.Y. Seo, J.H. Kwon, E.J. Cho, E.S. Jang, et al., *Polymorphisms near interleukin 28B gene are not associated with hepatitis B virus clearance, hepatitis B e antigen clearance and hepatocellular carcinoma occurrence*. Intervirology, 2013. 56(2): p. 84-90.

de Niet, A., R. Takkenberg, R. Benayed, B. Riley-Gillis, C. Weegink, H. Zaaijer, 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*. Scandinavian journal of gastroenterology, 2012. 47(4): p. 475-481.



# Virolojik yanıt – IL28B

- **Hepatit B – Oral antiviral tedavi**
  - Rs8099917 GT: lamivudin tedavisine yanıt şansı daha yüksek

Yu, F., Y. Wang, S. Yuan, J. Ma, N. Ma, X. Zhang, et al., *Association between gene polymorphisms of IL-28 and response to lamivudine in Chinese rural patients with chronic hepatitis B*. Scandinavian journal of gastroenterology, 2013. 48(6): p. 745-751.

- Rs12979860: ilişki yok

Kandemir, Ö., Ş.B. Fidancı, N. Demir, A. Görür, and L. Tamer, *Chronic hepatitis B and IL28B rs12979860 polymorphism: preliminary study*. Molecular biology reports, 2013. 40(11): p. 6189-6194

- Bizim çalışmamızda da; kronik hepatit B hastalarında, IL28B rs8099917 TT genotipi ile TT dışı genotipler arasında ve T aleli ile G aleli arasında, oral antiviral tedavinin birinci yılında virolojik yanıt sağlanması açısından ve primer yanıtsızlık görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır .

- HCV'de HBV'den daha baskın yanıt
- IFN- $\lambda$  HCV'de alternatif bir antiviral yolağı aktive edebileceğı düşünölmekte

# Serolojik yanıt – IL28B

- Sonneveld ve ark.,
  - Peg-IFN kullanan HbeAg pozitif kronik hepatit B hastaları
  - IL28B rs12980275 AA genotipi ve rs12979860 CC genotipi HbeAg serokonversiyonuyla ilişkili

Sonneveld, M.J., V.W.S. Wong, A.M. Woltman, G.L. Wong, Y. Cakaloglu, S. Zeuzem, et al., *Polymorphisms near IL28B and serologic response to peginterferon in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B*. Gastroenterology, 2012. 142(3): p. 513-520. e1.

- de Niet ve ark.,
  - peg-IFN ve adefovir tedavisi alan hastalar
  - Çalışmamızla benzer bir şekilde; IL28B rs12980275, rs12979860 ve rs8099917 gen polimorfizmleri ile serolojik yanıt arasında ilişki bulunmamış

de Niet, A., R. Takkenberg, R. Benayed, B. Riley-Gillis, C. Weegink, H. Zaaijer, 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*. Scandinavian journal of gastroenterology, 2012. 47(4): p. 475-481.

# Biyokimyasal yanıt – IL28B

- Kandemir ve ark.,
  - peg-IFN ve oral antiviral tedavi alan hastalarda IL28B rs12979860 gen polimorfizmi ile biyokimyasal yanıt arasında ilişki bulunmamış

Kandemir, Ö., Ş.B. Fidancı, N. Demir, A. Görür, and L. Tamer, *Chronic hepatitis B and IL28B rs12979860 polymorphism: preliminary study*. Molecular biology reports, 2013. 40(11): p. 6189-6194

- Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde, IL 28B rs8099917 TT ve TT dışı genotipi olanlar arasında ve T aleli ile G aleli olanlar arasında biyokimyasal yanıt görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır

# Kısıtlılıklar

- IL28B yakınındaki sadece bir tane tek nükleotid polimorfizminin araştırılması
  - Bu nedenle diğer IL28B tek nükleotid polimorfizmleri ile tedavi yanıtları arasındaki ilişki irdelenememiştir.
- Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının azlığı
  - Bu nedenle tedavi yanıtını etkileyebilecek faktörler araştırılırken, yüzdesel olarak fark görünen sonuçlarda istatistiksel anlamlılık elde edilememiştir.

# SONUÇ VE ÖNERİLER

- Literatürde, kronik hepatit B hastalarında oral antiviral tedavi yanıtı ile IL28B gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi inceleyen çok az sayıda çalışma mevcuttur.
- Daha fazla hasta sayısı ve IL28B yakınındaki farklı tek nükleotid polimorfizmlerinin de araştırıldığı çalışmalara ihtiyaç olduğunu ve yapılacak bu çalışmalar sayesinde kronik hepatit B hastalarında tedavi yanıtını öngörebilecek bir belirtecin bulunmasının sağlanabileceğini düşünmekteyiz.

**TEŞEKKÜRLER**