

**T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEPATİT B VİRÜSÜ VE HEPATİT DELTA TANILI
HASTALARDA İNTERFERON DÖRT LAMBDA
POLİMORFİZMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Fariz Emrah ÖZKAN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet YALNIZ**

ELAZIĞ, 2020

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

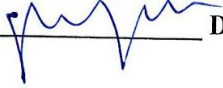
Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.



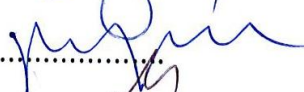
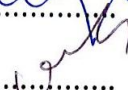
Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

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

Prof. Dr. Mehmet YALNIZ  Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN 
Prof. Dr. Mehmet YALNIZ 
Prof. Dr. Murat HARPUTLUCU 

.....

.....

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarımda büyük bir özveriyle yanımda olup çalışmalarına katkıda bulunan tez hocam Prof. Dr. Mehmet YALNIZ ile Doç. Dr. Abdurrahman Şahin'e ve tez verilerini elde etmemde verdiği destek için Dr. Semih DALKILIÇ'a teşekkür ederim.

Klinikte geçirdiğim süre boyunca çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız sekreterlerimize, hemşire arkadaşlarımıza ve personel arkadaşlarımıza geçirdiğimiz güzel günler için teşekkür ederim.

Ayrıca bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan ve desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen annem, babam ve abime teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

İnterferon lambda (IFN- λ); enfeksiyonlarda ve otoimmün hastalıklarda, indüklenen genlerin oluşturduğu bir iletişim ağı aracılığıyla, immüniteyi modüle eder. IFN- λ 'lar, STAT fosforilasyon bağımlı sinyal kaskadını aktiveden, heterodimerik IFN- λ reseptörüne (IFNLR) bağlanarak etki etmektedir. Böylece IFN ile stimüle edilen yüzlerce gen indüklenir ve bu kompleks ileri besleme ve geri besleme döngüleri üzerinden çeşitli bağışıklık fonksiyonlarını modüle eder. Bu çalışma ile kronik Hepatit B virüs tanılı, Delta Hepatit tanılı ve HBV geçirmiş olan hastalarda IFN- λ 4 polimorfiziminin allel ve genotip sıklığının bulunması amaçlandı.

Bu çalışmaya; Fırat Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji kliniğine başvuran 92 HBV geçirmiş, 122 kronik Hepatit B ve 76 Delta Hepatit tanısı olan toplam 290 hasta alındı. Hastalardan başvuru anında 5 ml kan örneği EDTA'lı tüplere alındı, -80 derecede saklandı. Bu kanlardan IFN λ 4 rs12979860 ve rs11322783 polimorfizimleri çalışıldı ve her tanı grubu allel ve genotip sıklığı açısından birbirleriyle karşılaştırıldı.

Gruplar arası karşılaştırma sonucunda IFN λ 4 rs12979860 polimorfiziminin allel ve genotip sıklığının karşılaştırılmasında gruplar arası farklılık saptanmadı. IFN λ 4 rs11322783 polimorfizim analizi için DNA eldesi aşamasında kronik HBV hastaları ve HBV geçirmiş olan grupta IFN λ 4 rs12979860'nın allel ve genotip sıklığının karşılaştırılmasında, G/G allelinin HBV geçirmiş hastalarda kronik HBV hastalarına göre daha sık görüldüğü saptanmıştır [p=0,04; OR: 3,55 (1,29-9,74)]. Yine co-dominant allellerin birleştirilerek değerlendirilmesinde, benzer şekilde geçirilmiş grupta resesif allelin kronik HBV olan gruba göre daha sık olduğu görülmüştür [p=0,013; OR: 3,55 (1,29-9,74) 3,30 (1,26-8,68)]. Diğer gruplarda karşılaştırmada anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Bu çalışmada HBV geçirmiş hastalarda rs11322783 polimorfizimin daha sık olduğu saptandı. Bu polimorfizim, bulaşa maruz kalan bireylerde hastalığın kronikleşmeyi önlediğini düşünmemize neden olabilir. Literatürde bizim çalışmamıza benzer bir çalışma mevcut değildir. Bu sonuçların geniş hasta serilerinde konfirmasyonuna gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: HBV, DELTA, IFN λ 4, rs12979860, rs11322783

ABSTARCT

FREQUENCY OF INTERFERON LAMBDA FOUR POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH WHOM DIAGNOSED CHRONIC HEPATITIS B AND DELTA HEPATITIS

Interferon lambda (IFN- λ); modulate immunity in infections and autoimmune diseases through a network of induced genes. IFN- λ 's act by binding to the heterodimeric IFN- λ receptor (IFNLR), which activates the STAT phosphorylation-dependent signal cascade. Thus, hundreds of IFN-stimulated genes are induced and this complex modulates various immune functions through feed forward and feedback cycles. The aim of this study was to determine the allele and genotype frequency of IFN- λ 4 polymorphism in patients with chronic Hepatitis B viruse, Delta Hepatitis and inactive HBV.

In this study; A total of 290 patients with 92 inactive HBV, 122 chronic Hepatitis B and 76 Delta Hepatitis were admitted to the Gastroenterology Clinic of Firat University Hospital. At the time of admission, 5 ml blood samples were taken into EDTA tubes, stored at -80 degrees. IFN λ 4 rs12979860 and rs11322783 polymorphisms were studied and each diagnostic group was compared with respect to allele and genotype frequency.

As a result of the comparison between the groups, no difference was found between the allele and genotype frequencies of IFN λ 4 rs12979860 polymorphism. In the comparison of the allele and genotype frequencies of IFN λ 4 rs12979860 in the chronic HBV patients and the HBV inactive group, the G/G allele was found to be more common in patients with HBV inactive than chronic HBV patients [$p = 0.04$; OR: 3,55 (1,29-9,74)]. Similarly, in the evaluation of co-dominant alleles in the similar group the recessive allele was more frequent than the group with chronic HBV [$p = 0.013$; OR: 3.55 (1.29-9,74) 3,30 (1,26-8,68)]. There was no significant difference between the other groups.

In this study, rs11322783 polymorphism was found to be more frequent in patients with inactive HBV. This polymorphism, may cause us to think that the disease prevents chronicity in individuals exposed to infection. There is no study similar to our study in the literature. Confirmation of these results in large patient series is needed.

Keywords: HBV, DELTA, IFN λ 4, rs12979860, rs11322783

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTARCT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu	1
1.1.1. Tanım	1
1.1.2. Virolojik Özellikler	1
1.1.3. Genotip	3
1.1.4. Replikasyon	4
1.1.5. HBV Patogenezi	6
1.1.6. Epidemiyoloji	7
1.1.7. Bulaş Yolu	8
1.1.8. Tanı	9
1.1.8.1. Serolojik Testler	9
1.1.8.2. Karaciğer Biyopsisi	11
1.1.9. Klinik	12
1.1.9.1. Kronik Hepatit B enfeksiyonunun evreleri	12
1.1.10. Tedavi	13
1.1.11. Tedavi Yanıtları	14
1.2. Hepatit D Virüsü	15
1.2.1. Tanım	15
1.2.2. Viroloji	16
1.2.4. Patogenez	18
1.2.5. Genotip	19
1.2.6. Epidemiyoloji	20
1.2.7. Tanı ve Klinik	21

1.2.8. Tedavi	23
1.3. İnterferon Lambda	24
1.3.1. Tanım	24
1.3.2. İnterferon- λ Ekspresyonu ve Sinyal Yolakları	25
1.3.4. Patojenlere Karşı Koymada IFN λ Duyarlılığı	26
1.3.4.1. İnterferon Lambda Reseptör Ekspresyonu	26
2. GEREÇ ve YÖNTEM	28
2.1. Çalışmadaki Hasta sayısı	28
2.2. Laboratuvar İncelemeleri	28
2.2.1. Genomik DNA izalasyonu	28
2.2.2. Qubit Florometre Ölçümü	29
2.2.3. Agaroz Jel Elektroforezi	29
2.2.4. DNA Konsantrasyon Hesaplaması	29
2.2.5. Real Time PCR Reaksiyonu	30
2.3. İstatistiksel Analiz	30
3. BULGULAR	31
3.1. HBV Geçirmiş Hastalar ile Kronik Hepatit B Tanılı Hastaların Klinik Demografik ve Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması	31
3.2. Delta Hepatit Tanılı Hastalar ile Kronik Hepatit B Tanılı Hastaların Klinik Demografik ve Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması	32
3.3. HBV Geçirmiş Hastalar ile Delta Hepatit Tanılı Hastaların Klinik Demografik ve Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması	34
3.4. HBV Geçirmiş Hastalar ile Kronik Hepatit B Tanılı Hastaların IFN λ 4 Rs12979860 Polimorfizim Analizi Karşılaştırılması	36
3.5. Kronik HBV Tanılı Hastalar ile Delta Hepatit Tanılı Hastaların IFN λ 4 Rs12979860 Polimorfizim Analizi Karşılaştırılması	36
3.6. HBV Geçirmiş Hastalar ile Delta Hepatit Tanılı Hastaların IFN λ 4 Rs12979860 Polimorfizim Analizi Karşılaştırılması	36
3.7. HBV Geçirmiş Hastalar ile Kronik HBV Tanılı Hastaların IFN λ 4 Rs11322783 Polimorfizim Analizi Karşılaştırılması	37
3.8. Kronik HBV Tanılı Hastalar ile Delta Hepatit Tanılı Hastaların IFN λ 4 Rs11322783 Polimorfizim Analizi Karşılaştırılması	38

3.9. HBV Geçirmiş Hastalar ile Delta Hepatit Tanılı Hastaların IFNλ4 Rs11322783 Polimorfizim Analizi Karşılaştırılması	38
4. TARTIŞMA	39
5. KAYNAKLAR	45
6. ÖZGEÇMİŞ	60



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hepatit B genotipleri	4
Tablo 2. Modifiye histolojik aktivite indeksi	11
Tablo 3. HBV geçirmiş hastalar ile kronik Hepatit B tanılı hastaların klinik demografik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması	32
Tablo 4. Delta Hepatit tanılı hastalar ile kronik Hepatit B tanılı hastaların klinik demografik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması	33
Tablo 5. HBV geçirmiş hastalar ile Delta Hepatit tanılı hastaların klinik demografik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması	35
Tablo 6. HBV geçirmiş hastalar ile kronik Hepatit B tanılı hastaların IFN λ 4 Rs12979860 polimorfizim analizi karşılaştırılması	36
Tablo 7. Kronik HBV tanılı hastalar ile Delta Hepatit tanılı hastaların IFN λ 4 Rs12979860 polimorfizim analizi karşılaştırılması	36
Tablo 8. HBV geçirmiş hastalar ile Delta Hepatit tanılı hastaların IFN λ 4 Rs12979860 polimorfizim analizi karşılaştırılması	37
Tablo 9. HBV geçirmiş hastalar ile kronik HBV tanılı hastaların IFN λ 4 Rs11322783 polimorfizim analizi karşılaştırılması	37

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hepatit B virüs yapısı	2
Şekil 2. Hepatit B virüsü partikül yapısı	2
Şekil 3. HBV genom yapısı	3
Şekil 4. Hepatit B virüsü replikasyonu	6
Şekil 5. Hepatit D virüs yapısı	17
Şekil 6. Hepatit D RNA sentezi	18



KISALTMALAR LİSTESİ

ADV	: Adefovir dipivoksil
AFP	: Alfa feto protein
AHB	: Akut Hepatit B
AHD	: Akut Hepatit D
ALB	: Albumin
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
CCCDNA	: Halkasal DNA
CMV	: Sitomegalovirüs
CR	: Kreatinin
DB	: Direkt bilirubin
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
EDTA	: Etilen diamin tetra asetik asit
ETV	: Entekavir
GGT	: Gama glutamil transferaz
HAİ	: Histolojik aktivite indeksi
HB	: Hemoglobin
HbcAg	: Hepatit B kor antijeni
HBeAG	: Hepatit B early antijeni
HBsAG	: Hepatit B yüzey antijeni
HBV	: Hepatit B virüs
HCC	: Hepatosellüler karsinoma
HCV	: Hepatit C virüs
HDAg	: Delta antijeni
HDV	: Hepatit D virüs
HIV	: Human immunodeficiency virus
IFN	: İnterferon
IFNLR	: İnterferon lamda reseptörü
ILN	: İnterlökin
INR	: Uluslar arası normalleştirme oranı (International Normalized Ratio)
ISG	: İnterferon ile stimüle edilen gen

KHB	: Kronik Hepatit B
KHD	: Kronik Hepatit D
LAM	: Lamuvidin
LDH	: Laktat dehidrogenaz
NPC	: Nükleer por kompleks
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PEGIFN	: Pegile interferon
PGRNA	: Pregenom RNA
PLT	: Trombosit
PTZ	: Protrombin zamanı
RNA	: Ribo nükleik asit
SNP	: Tekli nükleotid polimorfizimi
TAF	: Tenefovir alafenamid
TB	: Total Bilirübin
TDV	: Tenofovir Dısoproksıl Fumarat
TEL	: Telbivudin
TH	: Yardımcı T hücreleri

1. GİRİŞ

1.1. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu

1.1.1. Tanım

Hepatit B virüsü (HBV) 350 milyon insandan fazlasını etkileyen siroz, hepatosellüler karsinoma, kronik hepatit gibi sağlık sorunlarına ve yaklaşık senede 1 milyon ölüme neden olan bir virüstür. Dünya çapında 2 milyar insanın bu virüsle karşılaştığı ve 400 milyona yakın insanın kronik HBV ile enfekte olduğu düşünülmektedir (1).

Hepatitler üzerine araştırma yapan Blumberg ve arkadaşları daha sonra tanımlanacak Hepatit B antijenini 1965 yılında Avustralya antijeni olarak tanımlanmış olup; bu gelişmeden birkaç yıl sonra Avusturalya antijeni günümüzce geçerliliğini koruyan Hepatit B virüs yüzey antijeni (HBsAg) olarak isimlendirilmiştir (2).

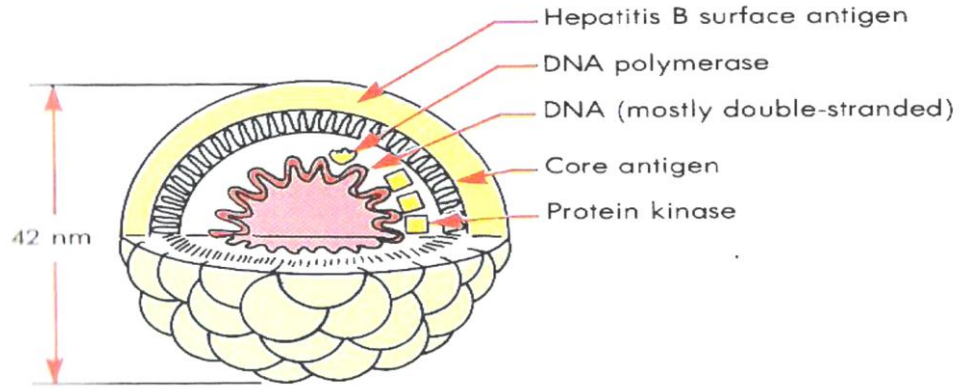
Bu keşiften bir süre sonra 1970 senesinde Dane ve arkadaşları elektron mikroskopuyla Dane partikülünü tanımlamış oldu ve HBV ilk kez görsel olarak saptanmış oldu (3). İlerleyen yıllarda global enfeksiyon ve çeşitli klinik sorunlara neden olduğundan dolayı HBV ile mücadele için çeşitli çalışmalar aşı ve ilaç tedavileri geliştirilmek zorunda kalınmıştır (4).

1.1.2. Virolojik Özellikler

Hepadnaviridae ailesine ait olan zarflı ve kısmi çift sarmallı DNA virüsü olup karaciğere yerleşir ve burada replike olur. Ayrıca diğer virüslerden farklı olarak kanda komplet ve inkomplet virüs partikülleri şeklinde bulunur.

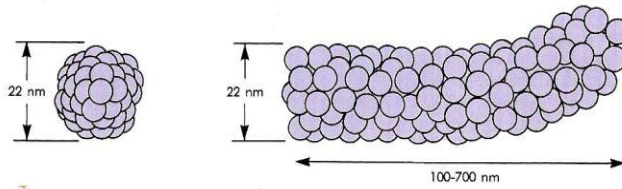
Zarflı bir virüs kategorisinde yer almasına rağmen diğer zarflı virüslerin aksine alkole, ısıya, düşük pH ya karşı dirençlidir. Oda ısısında 7 güne kadar canlı kalabilir ve bu avantajlarından ötürü sık bulaşa neden olmaktadır (5). Ayrıca DNA virüslerinin aksine RNA üzerinden replike olabilmesine olanak sağlayan revers transkriptaz enzimi kodlayabilir (6).

Komplet virüs parikülleri; 42 nm çapında küresel biçimdedir. En dış bölgesinde Hbs Ag kılıfı bulunur ve bu kılıfın altında Hepatit B kor antijeni mevcuttur. En iç kısımda ise DNA'dan oluşan genomik yapı vardır. İç kısımda ise Hepatit B early antijeni vardır ve virüsün DNA polimerazı ile protein kinaz enzimleri bulunmaktadır.



Şekil 1. Hepatit B virüs yapısı

İnkomplet virüs partikülleri ise nükleokapsit içermeyen yüzey antijenleri olarak adlandırılan HbsAg'dir. Kanda yüksek miktarda bulunur iplik ve küre biçiminde olabilir. Hastalık yapamaz vücuda penetre olduğunda antikor yapar.



Şekil 2. Hepatit B virüsü partikül yapısı

Genetik bilginin tamamı komplet iplikçik üzerinde olup bu iplikçik dört tane açık okuma çerçevesine (open reading frame: ORF) sahiptir. Bunlar; S, C, P ve X gen bölgeleridir. Genomdaki nükleotid dizilerinin yarısı, birden fazla mRNA sentezi için kullanılır. Ayrıca aynı ORF içerisinde birden fazla başlangıç kodonu bulunur. Bu şekilde birbiri ile ilişkili, birden fazla protein sentezi sağlanır (7, 8).

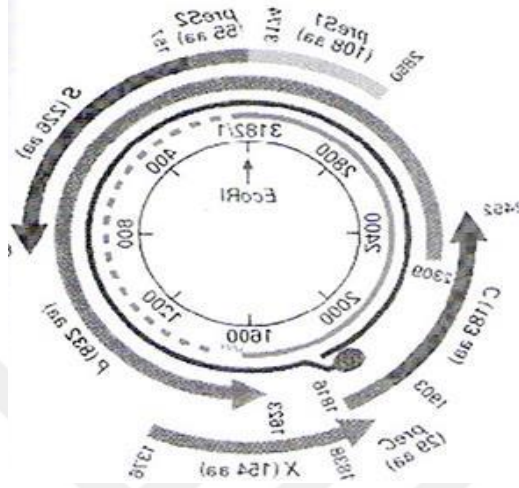
S geni; pre s1 ve pre s2 ve s bölgelerinden oluşur ve HbsAg'yi kodlar. HbsAg serolojik göstergenin temelidir. C geni kor partikülü içindeki Hepatit B çekirdek antijeni HbcAg yi kodlar. Kodlama işlemi pre kordan başlar ise HbeAg kodlanır.

Hepatit B kor antijeni hücre içi bir antijen olup serumda saptanamayıp hepatositlerin enfekte olan alanlarından salınır ve sadece karaciğerde düzeyi saptanabilir. Enfeksiyon sırasında serumda sadece Anti Hepatit B kor antikor saptanabilir.

Hepatit B early antijeni salınımı ise hücre düzeyinde prekor dizisinde translasyon başladığında başlar. Hepatit B early antijeni karboksi terminalinin bir parçasından kodlanarak ekstrasellüler bölgeye salınımı yapılır. Bu antijen virüs replikasyonu ve enfektivitesinin yüksek derecede olduğuna işaret eder. Genel olarak

serumda bulunması HBV DNA düzeyinin yüksek olması ile bağlantılıdır. HBeAg'nin pozitif olması gebelerde anneden bebeğine olan hastalık geçiş oranını artırır.

P geni; DNA polimeraz enzimini kodlar revers transkriptaz özelliğide vardır. X geni kapsit proteinlerini kodlar ve karsinojen kofaktördür. Ayrıca HBV replikasyonunu başlatmada ve viral transkripsiyonda rol alır (5, 6, 9).



Şekil 3. HBV genom yapısı

1.1.3. Genotip

Hepatit B virüsünün A dan J'ye kadar 10 tane genotipi mevcuttur. A tipi genotip Afrika Kuzey ve Batı Avrupa'da; B tipi genotip Tayvan ve Vietnam'da; C tipi genotip Çin, Japonya, Kore'de; D tipi genotip Hindistan, Afrika ve Akdeniz ülkelerinde; E tipi genotip Batı Afrika'da; F tipi genotip Orta ve Güney Amerika'da; G tipi genotip Fransa, Almanya, Amerika'da; H tipi genotip Orta Amerika'da; I tipi genotip Vietnam bölgesinde; J tipi genotip Japonya'da saptanmıştır. Türkiye'de genotipler ise D tipi genotiplerdir (10, 11).

Tablo 1. Hepatit B genotipleri

Genotip	Dünyada Dağılımı
A1	Sahra Altı Afrika, Hindistan, Brezilya, Arjantin
A2	Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri, Kuzey Kutbu, Avustralya
A3	Batı Afrika
B1	Japonya Doğu Asya
B6	Alaska, Kuzey Kanada, Grönland
C1-5	Çin, Kore, Güneydoğu Asya, Japonya, Güney Pasifik Adaları, Avustralya
D1	Rusya, Ortadoğu, Akdeniz, Moğolistan, Kuzey Afrika, Avrupa, Hindistan, Kuzey Kutbu, Güney Amerika
E	Batı ve Orta Afrika
F	Alaska, Orta Amerika, Güney Amerika, Bolivya
F2-3	Orta Amerika, Amazon Bölgeleri
F4	Arjantin
G	Avrupa, Amerika
H	Orta Amerika, Amazon Bölgeleri
I	Vietnam ve Laos
J	Ryukyu Adaları (Japonya)

1.1.4. Replikasyon

Hepatit B virüsünün replikasyon kapasitesi yüksektir. Her gün hastada mevcut olan virüslerin yaklaşık yüzde ellisi tekrar oluşur. Plazma yarı ömrü dört saattir ve hepatositte replikasyon iki güne kadar sürebilir (12). Enfekte hepatositlerin yarı ömrü de on ile yüz gün arasında değişebilmektedir (13).

Genom replikasyonu, pregenom olarak isimlendirilen RNA (pgRNA) aracısından revers transkripsiyonla gevşek sirküler DNA sentezlenmesi ile olur. Viral giriş, hepatoselüler tropizm ve tür özgüllüğünde önemli bir rol almaktadır. Viral giriş, konağın koruyucu immün yanıt için geliştirdiği nötralizan antikorların ve aşı geliştirilmesinin ana hedefidir (13, 14). Olgun dane partikülünün dış zarında yer alan hepatosit spesifik preS1 reseptörünün hepatosit membranına geri dönüşümlü olarak bağlanması ile replikasyon başlar (15).

L proteininin pre-S1 domaini HBV girişinde primer belirleyici faktördür. Esas olarak karaciğerde sentezlenen sodyum taurokolat kotransport polipeptidi'nin, HBV'nin L proteini ile etkileşime girerek HBV giriş reseptörü olarak görev yaptığı gösterilmiştir. Bu reseptör sayesinde virüs geri dönüşümsüz olarak bağlanır (15, 16).

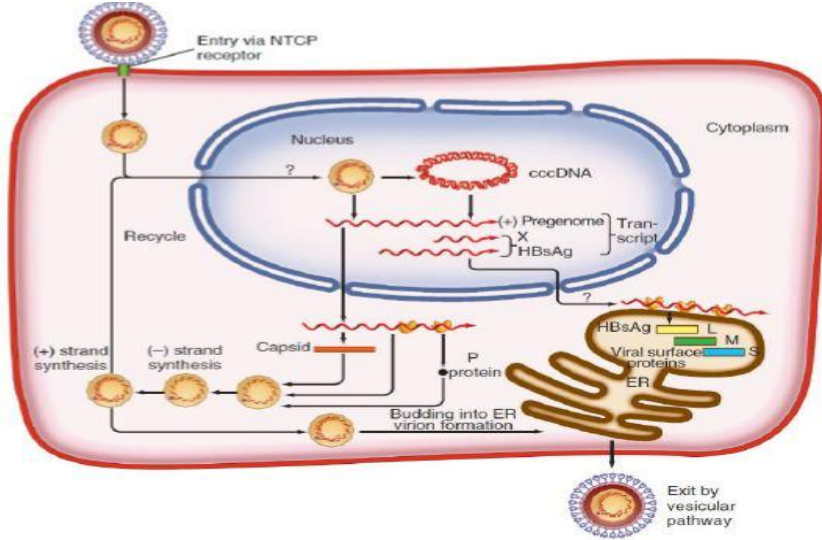
Bağlandıktan sonra Dane partikülü füzyon ile sitoplazmaya girer zarf ve HbsAg den ayrılır. Polimeraza kovalent bağlı nükleokapsit sitoplazmaya salınır.

Sitoplazmada mikrotübüller ile taşınma gerçekleşir. Kapsit ve rcDNA nükleusa nükleer por kompleks (NPC) ile taşınır (15). Genom sitoplazmaya salınır. Viral DNA'nın gevşek sirküler formu, viral polimerazın kısmen çift iplikçikli DNA'yı tamir ederek kovalent kapalı sirküler DNA'yı oluşturduğu çekirdeğe taşınır. Viral polimeraz rcDNA pozitif zincirini tamamlar. Negatif zincirin 5' ucunda bulunan polimeraz, pozitif zincir sentezi için kullanılır. Kısa RNA; primer DNA pozitif iplikçik sentezi için kullanılır. Hem polimeraz, hem de kısa RNA primer proteinazlar gibi konakçı hücrel enzimler yoluyla çıkarılır. Pozitif zincir tamamlandıktan sonra her iki zincir 3' ve 5' uçundan birbirine bağlanarak kovalent bağlarla kaplanmış halkasal DNA (cccDNA)'ya dönüşür (14, 15).

Her bir enfekte olmuş hücre 1-50 arası cccDNA molekülü içermektedir. HBV yaşam döngüsünün replikatif bir ara ürünü olan cccDNA, HBV enfeksiyonunun persistansı açısından çok önemlidir (17). Çekirdekte, cccDNA'nın negatif ipliğinden hücrel RNA polimeraz II enzimi kullanılarak mRNA'lar sentezlenir (18). Transkripsiyon sonucu oluşan mRNA'lar çekirdek proteinlerinin nükleokapsid içine işlendiği, viral proteinlerin translasyonunun ve genom replikasyonunun gerçekleştiği sitoplazmaya taşınırlar. Replikasyon kor partikülü tarafından pregenomik RNA'nın (pgRNA) enkapsidasyonunu gerektirir. Pregenomik RNA'nın 5' ucuna viral polimerazın bağlanmasıyla viral nükleokapsid oluşturulması için kor proteini ile enkapsidasyon başlar (15).

Viral nükleokapsidler ya cccDNA amplifikasyonu için çekirdeğe tekrar taşınarak, cccDNA havuzunu doldururlar ya da endoplazmik retikuluma taşınarak orada yüzey proteinleri taşıyan lipid membran kazanır, golgi aygıtına taşınır ve olgun Dane partikülü olarak hepatositlerden salınırlar (15, 17).

Virüsün DNA yapısı, RNA ara kademesi üzerinden replike olmasına rağmen replikasyon için HBV DNA'nın konak DNA'sına entegrasyonuna gerek yoktur (17).



Şekil 4. Hepatit B virüsü replikasyonu

1.1.5. HBV Patogenezi

İndirek olarak sitopatik etki gösteren bir virüstür. İmmün yanıt sonrasında enfekte hepatositler arasında reaksiyon gelişmesi sonrasında karaciğer hasarı gerçekleşir. Virüsün ana hedefi hepatositlerdir. Bazı çalışmalarda; lenfoid yapı, safra kanal epiteli, pankreas ve böbrek hücrelerinde de replike olduğu görülmüştür.

Hepatit B'nin karaciğerde yaptığı zararın ana nedeni konağın immün sistem yanıtıdır. Konağın gerçekleştirdiği immün yanıt hepatosit yıkımına neden olur. Bunun sonucu kan akımında yavaşlamaya skarlaşmaya ve safra akımında tıkanmaya neden olur fakat virüs yine yok edilemez. Bir taraftan hasar büyümeye devam ederken bir taraftan hepatosit hasarı devam eder. Ayrıca alkol, hepatotoksik ilaçlar ve başka karaciğer hasarına yol açabilecek maddeler yeni oluşacak hepatositlerin oluşma hızını yavaşlatabilir ve bu hasarın daha da derinleşmesine sebebiyet verebilir (19).

Akut HBV enfeksiyonunda güçlü poliklonal hücresel yanıt hastalık seyrini etkilemede önemlidir. Etkin immün cevabın başlayabilmesi için Tip 1 interferon salınımı gereklidir. Bunların etkisi ile HBV DNA düzeyleri düşürüldükten sonra doğal ve özgül immün yanıt hücreleri karaciğere göç eder ve bunu izleyerek hepatit gelişir. CD8+T lenfositlerin enfekte hepatositleri temizlemesi alanin amino transferaz (ALT) yükselmesi ile beraber görülür. Bunu izleyen dönemde antikor yanıtı gelişir, bellek hücreleri oluşarak reenfeksiyon ve reaktivasyon önlenir. Akut yanıt cevabı yetersiz düzeyde olursa enfeksiyon kronikleşir (20).

Oluşan patolojik tablo 4 evrede incelenir. Bunlar portal inflamasyon, interface hepatit, lobüler hepatit ve fibrozistir.

Portal inflamasyon; CD4 T hücrelerinin oluşturduğu ve yer yer plazma hücreleri de içeren yoğun mononükleer hücre infiltrasyonudur. İnterface hepatit; lenfositik infiltrasyon ile birlikte portal ve parankimal alana ait bağ doku sınırında hepatosit hücrelerinin progresif hasarı vardır ve bu evrede hepatosit apoptozisi meydana gelir. Lobüler hepatit ya da konfluent nekroz; santral vene komşu alanlarda inflamasyon ile köprüleşme nekrozları oluşur. Fibrozis evresinde ise portal stromanın artışı ile kronik vakalarda skar veya bağ doku oluşumu artmaktadır. Oluşan skar komşu portal saha ve santral ven arasında kalan bölgede veya diğer santral vene doğru uzanım yaparak süreklilik arz edebilir (21).

1.1.6. Epidemiyoloji

Her yıl yaklaşık 500.000 insan HBV ye bağlı hastalıklardan ötürü yaşamını yitirmektedir (22). Ayrıca kronik hepatit B hastalarının ortalama yüzde otuzunda ciddi sekeller saptanabilmektedir (23).

Dünya çapında HbsAg taşıyıcılığının prevelansı bölgelere göre değişmektedir. Yüzde 8 üzeri prevelans ile Asya'da en yüksek oran görünmektedir. Akdeniz ülkelerinde ve orta asyada yüzde 2-7 arası prevelans ile orta oranda ve yüzde 2 den düşük oranla Amerika, Kanada ve Avrupa'da en az oranda görülmektedir (24).

Hepatit B virüsü prevelansının yüksek olduğu bölgelerde doğum sırasında ve pediatrik yaş çağında virüs bulaş ihtimali yüksek olduğu için hastalarda yüksek oranda saptanmaktadır. Avrupa hastalık kontrol önleme merkezi yaptığı çalışmalarda aşı ve bilinçlendirme çalışmaları sonucunda hastalık prevelansında ciddi bir düşme yaşandığını fakat sürekli ve kontrolsüz göçlerden ötürü istenilen azalmanın tam olarak elde edilemediğini saptamıştır (25).

Ülkemiz de HBV saptanma sıklığında orta endemisite bölgesinde yer almakta olup ortalama 3 milyon HBV ile enfekte insan olduğu düşünülmektedir (26). Endeminin derecesi ile enfeksiyonun bulaş şekli yakın ilişkilidir. Ortadoğu ile Akdeniz ülkelerinde ve ülkemizde horizontal geçiş daha sık görülmektedir. Özellikle gebelerde HbsAg prevelansı düşük oranda olduğu için vertikal geçişin daha az sıklıkla görüldüğü düşünülmektedir. Ülkemizde HBV bulaşı daha sık oranda pediatrik ve adolesan

dönemde gerçekleşmektedir. Bu bulgu bize bilinçlendirmenin ve aşılamanın önemini göstermektedir (27).

Avrupa hastalık kontrol ve önleme merkezinin 2010 senesinde yayınladığı Türkiye raporunda toplumda prevelans yüzde 2-8 arası saptanmıştır. Bu oran sirotik hastalarda yüzde 64'e kadar çıkabilirken; hepatosellüler karsinoma (HCC) tanılı hastalarda yüzde 54 e kadar çıktığı görülmüştür. Rapor sonucuna göre Türkiye geçiş bölgesinde yer alan bir ülke olduğu için HBV prevelansı Avrupa ülkelerine göre yüksek saptanmaktadır (28).

Ülkemizde yapılan çalışmalar sonucunda Hepatit B prevelansının batıdan doğuya doğru gittikçe arttığı saptanmıştır. En yüksek oranda Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgesi görülmekteyken en az oran Ege ve Marmara bölgesindedir (29, 30).

Türk Kızılayı'nın kan merkezlerindeki örneklerden yaptığı bir istatistikte 1985 yılında HbsAg pozitifliği yüzde 6.7 iken 2012 de bu oran yüzde 0.6 ya kadar düşmüştür (31).

Ayrıca Türk Karaciğer Araştırma Derneği'nin yaptığı ve 5.471 insanın araştırıldığı bir çalışmada HbsAg pozitiflik oranı yüzde 4, anti Hbs pozitifliği yüzde 32, anti Hbc pozitiflik oranı yüzde 30.6 ve ayrıca HbsAg pozitif olan hastalarda da anti Hbe pozitifliği yüzde 92.1 olarak görülmüştür (32).

1.1.7. Bulaş Yolu

Avrupa kıtasında parenteral bulaşım sık görülürken; Afrika ve Uzak Doğu'da geri kalmış ülkelerde maternal ve cinsel bulaşım daha sık görülmektedir (33, 34). Kan yolu bulaşı, cinsel bulaş, horizontal bulaş, vertikal bulaş olarak dört türlü bulaş yolu vardır.

Kan yolu bulaşı; bütünlük kaybı yaşayan deriye HBV ile enfekte olan bireyin kan ve vücut sıvılarının teması ile mevcut ise bulaş açısından risk yüksektir. Ayrıca kan transfüzyonu, enfekte kişinin diş fırçası ile tıraş bıçağı gibi aletlerin kullanılması ile hemodiyaliz sırasında steril olmayan iğnelerin kullanılması da risk yaratır (35).

Cinsel bulaş; HBV virüsü genital sekresyonlarda kandan daha az bulunmasına rağmen mukozal giriş kapılarından kolayca penetre olabildiği için cinsel yolla bulaşabilir (36). Mukoza hasarı olan homoseksüel erkeklerde travmatik ilişkilerde de bulaş riski yüksektir (37).

Horizontal bulaş; kan bulaşmış sekresyonlar ile mukoza bütünlüğü bozulan cildin sık teması sonucu görülür. Aile içinde ve arkadaşlar arasında yakın temaslarda cilt sıyrıklarında ısırıklar ile bulaş olabileceği saptanmıştır (38). Ülkemizde en sık görülen bulaş yolu horizontal ve vertikal bulaş olup bu bulaş sonucu kronikleşme oranı yüzde 15'e kadar çıkabilmektedir (26).

Vertikal bulaş; sıklıkla doğum sırasında bebek vajinal kanaldan geçerken bebeğin kan ve sekresyonları yutmasıyla görülür. Sezeryan esnasında maternal kan ile temas yada plasenta hasarı sonrası maternal ve fetal kanın birbirine karışması veya doğum sonrası deri ve mukoza hasarı sonucu enfekte sıvılarla temas ile de bulaş görülebilir (39).

Hepatit B early antijeni negatif olan annelerde bulaş oranı yüzde 25 iken; pozitif olan annelerde bulaş yüzde 90'dır. Ayrıca annedeki yüksek HBV DNA titresini bulaş oranıyla doğru orantılıdır (40).

Bebeklerde doğum sonrası immunglobin profilaksisi ve aşı sonrası bulaş oranı yüzde 5'lere kadar düşebilmektedir (41). Bebeklerde emzirme ile bulaş saptanmamıştır fakat yine de meme ucu çatlağı olan annelerin emzirmediği kaçınılması gerekmektedir (42).

1.1.8. Tanı

Hepatit B virüsüne ait antijenlerin ve antikorların hasta serumunda gösterilmesi ile tanı konur. Ayrıca karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme de tanıyı kuvvetlendirir. Tanıda klinik, biyokimyasal, serolojik ve histolojik bulgular kullanılır (43).

1.1.8.1. Serolojik Testler

Serumda beliren ilk viral belirteçler HbsAg ve HbeAg'dir. Ardından da HBV DNA saptanır ve Anti Hbc yükselir. Klinik ise HbsAg'nin saptanmasından 4-10 hafta sonra belirgin olur (44).

Primer öncelikli tetkik edilmesi gereken belirteç HbsAg'dir. Virüsün yüzey antijenidir. Altı ayı geçen serum pozitifliği kronikleşmeyi gösterir ve enfeksiyonlarda ilk beliren antijendir. HBV ile karşılaştıktan ortalama dört hafta sonra serumda saptanabilir. Akut veya kronik enfeksiyonda pozitif saptanır. Ayrım yapmak için Anti HBV IgM tetkik edilmelidir (45).

İyileşmeyi ve bağışıklığı gösteren belirteç Anti Hbs'dir. Hayat boyu saptanabilir, fakat Hepatit B enfeksiyonu olup kür olan hastaların yüzde 10-15'inde pozitiflik gelişmeyebilir (43). Aşılanmadan sonra Anti HbS oluşur bu durumda Anti Hbc negatiftir ve bağışıklık izlemi için Anti Hbs bakılır. 10 IU/L ve üzeri düzey koruyucudur (46).

Hepatit B early antijeni; HbsAg ile hemen hemen aynı periyotta saptanır. Fakat HbsAg'den daha önce kaybolur. Enfektivite ve replikasyon derecesiyle paralellik gösterir. HbeAg pozitif olan hastaların bulaşıcılığı yüksektir. On hafta içinde kaybolmaması kronikleşmeyi gösterir (43).

Hepatit B early antikor; HbeAg klirensini takiben 1-2 hafta sonra saptanabilir. Bazı hastalarda kısa süreli olsada HbeAg pozitifliği ve Anti Hbe pozitifliği beraber saptanabilir. HbeAg kaybı ve Anti Hbe pozitifleşmesi hastalığın iyileştiğini göstermektedir. Hastaların yüzde 30'unda 6 ay içinde ölçülemeyecek seviyeye gelir ama yüzde 70'inde 4-6 sene devam edebilir (43).

Akut enfeksiyonun belirteci Anti Hbc IgM'dir. 3-12 ay boyunca serumda saptanabilir. HbsAg pozitifleştikten 1-4 hafta sonra saptanır. Bazı durumlarda akut enfeksiyonun tek belirtecidir. Bu dönemde HbsAg ve HbeAg saptanamaz fakat antikorlar henüz saptanabilen seviyede olamayabilir. Bu döneme pencere dönemi denir ortalama 2-8 hafta sürebilir. Anti Hbc IgM 6 ay içerisinde genelde kaybolur. Ayrıca kronik Hepatit B'nin alevlenmesi sırasında da tekrar artarak saptanabilir (43, 47).

Kişinin HBV ile karşılaşmış olduğunu gösteren bir belirteç Anti Hbc IgG'dir ve hayat boyu saptanabilir düzeyde kalır. Yapılan bir çalışmada Anti Hbc IgG aviditesi ölçülerek akut ile kronik HBV farkının belirlenebileceği görülmüştür. Anti Hbc IgG aviditesi HbeAg kaybolması ile paralel olarak artmaktadır (47, 48).

Hepatit B Virüs DNA'sı; HbsAg den 3 hafta önce saptanabilir. Okült HBV enfeksiyonunda viral replikasyonun gösterilmesinde önemli bir yeri vardır. Enfeksiyonun erken tanısında önemli bir yeri vardır. Tedavinin izlenmesinde önemli bir belirteçtir ve serumda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi ile belirlenir (48).

1.1.8.2. Karaciğer Biyopsisi

Biyopsi, tanıda ve hepatosit hasarının gösterilmesinde altın standarttır. HbsAg altı aydan fazla pozitif ve serum HBV DNA düzeyi 2000 IU/ML den yüksek ve devamlı aralıklı ALT yüksekliği mevcutsa karaciğer biyopsisi yapılması gerekir (49). Karaciğer biyopsisi sonucunda fibrozis ve aktivite derecesini saptamak için modifiye histolojik aktivite indeksi kullanılır (50).

Tablo 2. Modifiye histolojik aktivite indeksi

Modifiye HAI derecelendirmesi	Skor
Nekroinflamatuvar skorlar	
A. Periportal veya periseptal interface hepatit (piecemeal nekroz)	
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/Orta (lokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta (trakt ya da septaların %50'den azında)	3
Şiddetli (trakt ya da septaların %50'den fazlasında)	4
B. Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Zon 3 nekroz (bazı alanlarda)	2
Zon 3 nekroz (çoğu alanda)	3
Zon 3 nekroz + seyrek portal-santral (P-C) köprüleşme	4
Zon 3 nekroz + çok sayıda portal-santral (P-C) köprüleşme	5
Panasiner veya multiasiner nekroz	6
C. Fokal litik nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyon	
Yok	0
1 veya daha az odak (x100'lük her büyütmede)	1
2-4 odak (x100'lük her büyütmede)	2
5-10 odak (x100'lük her büyütmede)	3
10'dan fazla odak (x100'lük her büyütmede)	4
D. Portal inflamasyon	
Yok	0
Hafif (bazı veya tüm portal alanlarda)	1
Orta (bazı veya tüm portal alanlarda)	2
Orta/Belirgin (tüm portal alanlarda)	3
Belirgin (tüm portal alanlarda)	4
Modifiye histolojik aktivite indeksi evrelendirmesi:	
Yapısal değişiklikler, fibrozis ve siroz	
Değişiklik	Skor
Fibrozis yok	0
Birkaç portal alanda fibröz genişleme ve kısa fibröz septa	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve kısa fibröz septa	2
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve seyrek portal-portal köprüleşme	3
Portal alanlarda fibröz genişleme ve belirgin köprüleşme	4
Belirgin köprüleşme ile seyrek nodül (inkomplet siroz)	5
Siroz (olası veya kesin)	6

1.1.9. Klinik

Hastalığın klinik belirtileri farklı bulgular verebilmektedir. Alınan virüs miktarına ve bireyin immünite durumuna bağlı olarak 45-180 gün arası bir inkübasyon süresi vardır (51). Bireylerin yüzde 50'sine yakınında sarılık görülür ayrıca grip benzeri semptomlar halsizlik, yorgunluk, bulantı, kusma, iştahsızlık görülebilir. Hepatomegali her zaman olmayabilir (52).

Kronik HBV ise genelde asemptomatik seyreder. En sık başvuru nedeni yorgunluk ve halsizliktir. Kronik hastalarda siroz ve hepatosellüler karsinoma (HCC) gelişme ihtimali artmış olup özellikle yaşa göre değişim gösterebilir (53). Çocuk ve bebeklerde Kronik HBV enfeksiyonu sonucu siroz ve hepatosellüler karsinoma görülme oranı yetişkinlere göre daha yüksektir. Kronik hastaların yüzde 7-20'sinde HbeAg negatifleşmesi görülebilir. Fakat HbsAg negatifleşme ihtimali ise çok nadirdir (51).

1.1.9.1. Kronik Hepatit B enfeksiyonunun evreleri

İmmün tolerans evresi; HbeAg pozitifliği, yüksek HBV DNA düzeyi, normal transaminaz düzeyleri, karaciğerde minimal değişiklikler ile karakterizedir (54, 55). Genelde doğumda ve çocuklukta alınan enfeksiyonlarda görülmektedir. Nadiren yetişkin bireylerde ve adölesan dönemde de görülebilir.

Yetişkinlerde bu faz ya hiç olmaz ya da 1-4 ay gibi kısa bir süre olabilir. Bebek ve çocuklarda ise bu faz 15-30 yıl sürebilmektedir. Bu dönemde bulaştırmıcılık yüksektir. Vakaların çoğunda yıllar sonra immün tolerans dönemi sona ererek immün sistem uyarılır ve hastada immünlirens dönemi başlar (56).

İmmün klirens fazı (HBeAg pozitif kronik HBV, immün reaktif faz); HbeAg varlığı, yüksek HBV DNA düzeyleri, transaminaz yüksekliği ve karaciğerde aktif inflamasyon ve baze fibrozis ile görülen fazdır. İmmün tolerans evresinden bu evreye geçiş süreci genelde hayatın 2. veya 3. dekadına denk gelir. İmmün yanıt gelişimi sonucunda hepatosellüler hasar oluşmaya başlar. Bazı bireylerde hastalık belirti vermezken bazılarında akut hepatit tablosu hatta fulminan hepatit tablosu bile görülebilir (57).

İnaktif HBsAg taşıyıcılığı (immün kontrol fazı); Anti Hbe serokonversiyonunun saptandığı evredir. HBV DNA düzeyi ise azalmıştır. Hastalara

inaktif HBV taşıyıcısı denilebilmesi için ALT seviyesi normal aralıklarda ve HBV DNA miktarı 2000 IU/ML altında saptanmalıdır (58). Bu evre ömür boyu devam edebilir fakat spontan olarak veya immün suprese durumlarda HBV reaktivasyonu oluşabilir ve bu durumda HBV DNA düzeyi artış gösterirken ALT seviyesi yükselir. Yüzde 1-3 oranında hastalarda spontan serokonversiyon görülebilir. Hastalar düzenli olarak 3-6 ayda bir rutin kontrol edilmelidir (59).

Reaktivasyon fazı (HbeAg negatif kronik Hepatit B); karaciğer fonksiyon testlerinde ve HBV DNA da yükselme ile HbeAg negatifliği ile Anti Hbe pozitifliğinin saptandığı fazdır. Karaciğer histolojisinde fibrozis ve inflamasyon mevcuttur. Bu fazda düşük oranda spontan remisyon görülür (60).

Hepatit B yüzey antijeni negatif faz; bu fazda Anti Hbc IgG pozitifliği mevcuttur. Anti Hbs serumda saptanabilir veya negatif olabilir. Bu evre okült HBV enfeksiyonu olarak da bilinir. ALT değeri normaldir. İmmün suprese hastalarda reaktivasyon görülebilir (60).

1.1.10. Tedavi

Hepatit B virüs DNA pozitifliği olan dekompanze ve kompanze sirozlu hastalarda ALT seviyelerinden bağımsız tedavi endikasyonu vardır. HBV DNA 2000'in üzerinde ve ALT yüksekliği olan karaciğer biyopsisinde en az orta derecede nekroz veya fibrozis saptanan tüm hastalar tedavi edilmelidir. Tedavinin amacı hastaların siroz ve hepatosellüler karinoma gibi mortal hastalıklara ilerlemesini önlemektir (61). Nihai hedefte; HBV DNA supresyonu, ALT değerlerinde düzelme, HbeAg kaybı ve karaciğer histolojisinde normalleşme bulunmaktadır.

Kronik HBV tedavisi nükleotid analogları ile konvansiyonel veya pegile interferon olmak üzere 2 çeşittir

Lamivudin (LAM), adefovir dipivoksil (ADV), telbivudin (TBV), entekavir (ETV), tenofovir disoproksil fuamarat (TDF) ve tenefovir alafenamid (TAF) nükleotid analogları grubuna ait olup viral DNA polimereazı inhibe eder ve replikasyonu baskılar (60). Hastalar genellikle uzun bir zaman ilaç tedavisi almakta olup tedavinin kesilmesi virolojik yanıtın sürmesini önlemektedir (60).

Pegile interferonlar ise nükleozid analoglarına kıyasla antiviral yanıt tedaviden sonra daha uzun süren, ayrıca antiviral ve immün stimülatör etkisi olan bir maddedir.

Tedavi süresi sınırlıdır. HbeAg ile HbsAg serokonversiyonu daha yüksek oranda gerçekleşmektedir (62). Aktif enfeksiyonu olan ve yüksek HBV DNA düzeyi ile yüksek ALT düzeyi olan genç hastalarda kullanımı önerilmektedir.

Hepatit B early antijeni pozitif hastalarda en az 6 ay; HbeAg negatif hastalarda 12 ay kullanmak gerekmektedir (7). Dekompanze sirozda kullanılmamaktadır. En sık grip benzeri semptom görülürken ciddi hematolojik ve immunolojik yan etkileri de olabilmektedir (7, 60).

Adefovir; 10 mg/gün dozunda kullanılır. En az potent etkiye sahip olan ilaçtır. Nefrotoksisite etkisi mevcuttur. Nadiren kullanılmaktadır (31). Lamivudin; 100 mg/gün dozunda kullanılır. Böbrek fonksiyonlarında bozulma olan hastalarda doz ayarlaması gerekebilir (63). Revers transkriptaz enzimini bloke eder ve DNA sentezini durdurur. İlaça kolay direnç gelişebildiğinden günümüzde nadiren kullanılmaktadır (64). Telbivudin; günde 600 mg dozunda kullanılır. Potent etkili olmasına rağmen yüksek direnç oranı mevcut olduğu için ilk tedavi seçeneği değildir. Böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk olanlarda doz ayarlaması gerekir. Miyopati ve asemptomatik kreatin kinaz yüksekliği görülebilir (63, 65). Entekavir; günlük 0.5 mg dozunda kullanılır. Hbv polimerazı inhibe eden bir ilaçtır. En potent ilaçlardan biridir. Lamivudin dirençli HBV enfeksiyonu haricindeki HBV enfeksiyonlarında ilk tedavi seçeneklerinden biridir (63). Dekompanse siroz hastalarında güvenle kullanılan ve tercih edilen bir moleküldür. Yalnız laktik asidoz riski açısından hastalar takip edilmelidir (66, 67). Tenofovir disproksil fumarat; 300 mg gün dozunda kullanılır. Lamivudin dirençli olgular dahil kronik HBV hastalarında ilk öncelikli moleküldür. Potent bir ajandır. Renal yetmezlikte doz ayarlaması gereklidir. Baş ağrısı, nazofarenjit ve nefrotoksisite yapabilir (67, 68). Tenofovir alafenamid; 25 mg gün dozunda kullanılır. TDF'ye eşdeğer bir Anti HBV aktivitesine sahiptir. Nefrotoksik ve kemik toksisitesi etkisi daha azdır. Daha düşük serum konsantrasyonu ve yüksek hücre içi konsantrasyonu nedeniyle TDF'ye göre daha yüksek güvenlik profiline sahiptir (43, 68).

1.1.11. Tedavi Yanıtları

Serolojik, virolojik, biyokimyasal ve histolojik yanıt olarak sınıflandırılır. Serolojik yanıt; HbeAg veya HbsAg'nin kaybı veya serokonversiyonunu,

biyokimyasal yanıt; ALT değerlerinin normal aralığa gelmesini, histolojik yanıt; fibrozis skorunda kötüleşme olmaksızın nekroz skorunda en az 2 derece azalma olmasını, virolojik yanıt; HBV DNA seviyesinin tamamen bitmesini ifade eder (69, 70).

Hastaların bir kısmında tedavi süresince veya tedavi sonrasında tedaviye yanıtızsızlık görülebilir. Primer yanıtızsızlık; tedavisi devam eden hastada 12. hafta ve sonrasında HBV DNA seviyesinde 1 log IU/ML den daha az düşme olmasıdır. Kısmi virolojik yanıt; tedavisi süren hastada tedavinin 12. ayında ve sonrasında HBV DNA'nın 1 log IU/ml den fazla düşmeye rağmen halen saptanabilmesidir. Virolojik kırılma ise tedavi altında saptanan en düşük HBV DNA düzeyinde 1 log IU/ML den fazla artış saptanmasıdır. Tedavinin sonlandırıldığı hastalarda en erken 12 ay sonra HBV DNA 2000'nin altında saptanırsa bu tedavisiz sürdürülebilir virolojik yanıt olarak sınıflandırılır (60).

1.2. Hepatit D Virüsü

1.2.1. Tanım

1977 yılında Rizzetto ve arkadaşları (71) tarafından keşfedilen Hepatit D virüsü (HDV); tek başına enfektif etki gösteremeyen, etki gösterebilmesi için HBV'ye ihtiyaç duyan bir patojendir. Yaşam siklusu üç aşamadan meydana gelir. Bunlar HbsAg ile birleşip hepatosite girme ve hepatosit içinde nükleusta genom oluşumu ile sitoplazmada HbsAg ile tekrar birleşip kana geçmektir.

Hepatit D virüsünün akut enfeksiyonu; koenfeksiyon ve süperenfeksiyon olmak üzere iki biçimde gelişir. Koenfeksiyon görülen hastalarda yüzde 10 civarı kronikleşme oranı varken, süperenfeksiyonda bu oran yüzde 90'lara çıkmaktadır ve kronikleşen hastaların yaklaşık yüzde 50'si ilerde sirotik seyretmektedir (72).

Başlıca bulaş yolu HBV ile benzerlik gösterir. Başlıca parenteral bulaşır (73, 74). Batıda özellikle HbsAg pozitif ilaç bağımlılarında daha sık görülürken; doğuda cinsel bulaş daha fazla görülmektedir (75, 76).

Dünyada yüksek bir mortalite ve morbidite oranına sahip olup yaklaşık 20 milyon kişinin delta virüsüyle enfekte olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde de ciddi bir sağlık sorunu olmakla beraber en sık Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesinde hastalık görülmektedir (77, 78).

Siroz ile birlikte hepatosellüler karsinomaya da yol açmaktadır. HDV enfeksiyonu nedeniyle takip edilen insanların yaklaşık yüzde 42'sinde hepatosellüler karsinom görülebilmektedir (79).

Kronik delta enfeksiyonunda interferonlar kullanılmakta iken akut hepatik yetmezlik görünen hastalarda karaciğer transplantasyonu tek tedavi seçeneğidir. Kronik enfeksiyon için geliştirilmekte olan yeni tedavi seçenekleri de mevcuttur (80, 81).

Delta antijenlerinde; etilen diamin tetra asetik asit (EDTA), deterjanlar, eter, nükleazlar, glikozidazlar ve asitler ile karşılaştıktan sonra herhangi bir aktivite azalması görülmez. Ancak alkaliler, tiyosiyanat, guanidin hidroklorid, triklorasetik asit ve proteolitik enzimler ile kısmen veya tamamen aktivite kaybı görülür (82).

1.2.2. Viroloji

Değişen düzensiz sferik yapıda 36-43 nm büyüklüğünde RNA ve delta antijeni içeren nükleokapside sahip olan küçük bir virüstür (83). Viral genom 1.7 kb'lık tek iplikçikli, sirküler, negatif polariteli RNA'dır. HDV genomu yapısal olarak iki bölüme ayrılır. Bunlardan biri 600-980 nükleotid içeren, viroidi andıran, genomik ve antigenomik RNA iplikçiğinde bulunan ve ribozim aktivitesi gösteren bölümdür.

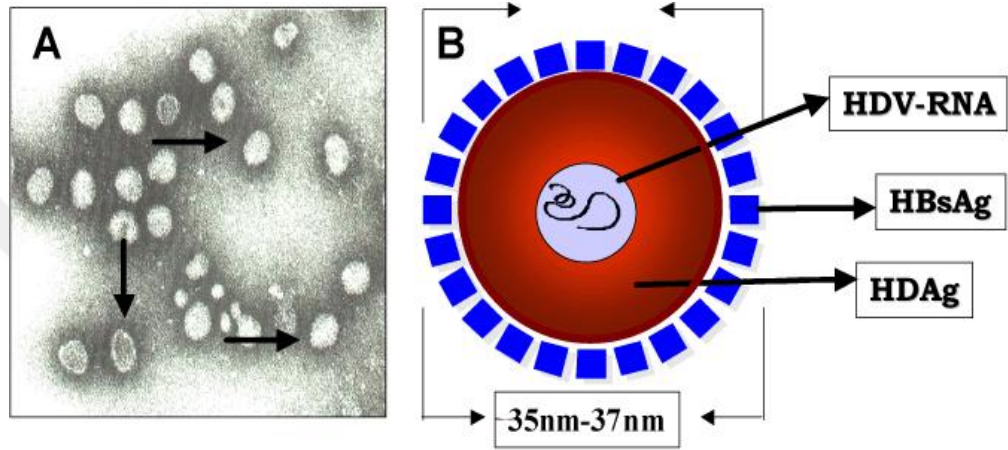
Genomun diğer 3/4 'lük kısmı 800 nt uzunlukta olan, Hepatit D antijeni (HDAg) için 'open reading frame' olan ve yalnızca antigenomik iplikçikte bulunan kısımdır. Bu yapısından dolayı HDV genomu rekombinant bir molekül olarak adlandırılabilir (84).

Delta antijeni (HDAg) virüsün kodladığı tek protein olup, büyük ve küçük olmak üzere iki formda bulunur ve ikozahedral simetriye sahiptir. Büyük HDAg 27 kD, küçük HDAg 24 kD ağırlıkta olup, karboksiterminal ucundaki 19 aminoasitten dolayı büyüklük farkı oluşturmuştur (82).

Küçük HDAg replikasyonu ilerletirken büyük HDAg replikasyonu geriletir. Ayrıca HbsAg ile beraber virüsün meydana gelebilmesi için büyük HDAg gerekmektedir. HBV'nin pre-S ve S antijenlerinde oluşan protein yapıdaki bir zarf viral genom ve HDAg'yi sarmalar. Zarf HDV RNA-HDAg kompleksini korur. Zarfın HDV'nin replikasyonu ile ilişkisi direk görülmemekte olup dolaylı olarak görülmektedir. Tam uzunluktaki HDV RNA'nın sekans analizi ile izole edilen suşlar

incelendiğinde %39 oranında değişkenlik saptanmıştır. Buna göre genotipik sınıflandırma öngörülebilir (82).

Genotipler incelendiğinde dünyanın pek çok bölgesine tip 1 genotip görülmektedir. En sık Akdeniz ülkeleri, Avrupa ve Kuzey Amerika’da görülür (85). Uzak Doğu ve Rusya’da tip 2 ve tip 4 genotip görülmekte olup; tip 1’e göre kliniği daha hafif seyirlidir (86, 87). Güney Amerika’da tip 3 genotip görülmektedir ve en şiddetli hepatik hasara neden olduğu görülen genotiptir (88). Genotip 5, 6, 7, 8 ise son dönemlerde Afrika kıtasında izole edilmiştir (89).



Şekil 5. Hepatit D virüs yapısı

1.2.3. Replikasyon

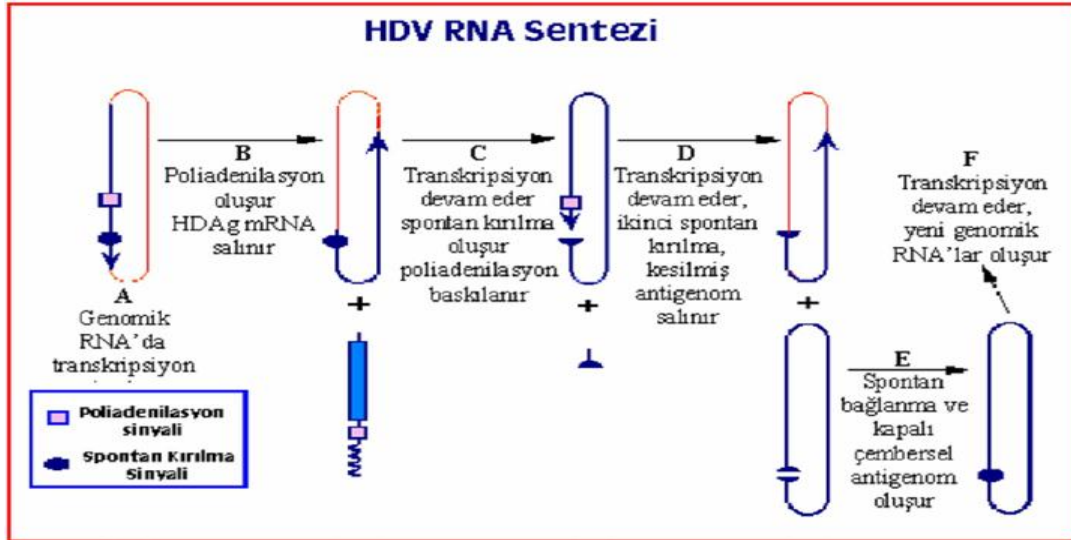
Hepatosit yüzeyindeki spesifik reseptörüne bağlanabilmesi için HBV’nin PreS1 proteini lazım olmaktadır. Sadece karaciğerde replikasyon yapabilir ve konağın RNA polimeraz 2 enzimine ihtiyaç duyar. Virüs; bağlantıdan sonra hücreye girer ve zarf soyulur.

Sitoplazmada serbest hale gelen RNA, nükleusa replikasyonu başlatmak için geçer. Negatif polarize viral genom yardımıyla mRNA oluşturulur ve bu mRNAdan da viral genom ile delta antijeni sentezi meydana gelir.

Viral RNA; replikasyon öncesi çemberleşir ve bazıları çomak şeklini alır. Bu çomak üzerinde replikasyonu başlatma, bitirme ve poliadenilasyon sinyali veren özgül bölgeler bulunmaktadır. Aynı zamanda ribozom gibi fonksiyon görebilen viral genom, replikasyonu başlatma bölgesinde kendi üzerinde katlanarak dört kollu bir yapı oluşturmuştur. Bu kollardan biri enzim, biri substrat bağlanma bölgesi olarak fonksiyon görerek replikasyonu sağlar.

Replikasyon, poliadenilasyon bölgesine geldiğinde, sentezlenen zincir poliadenil kuyruğu kazanır ve sentez devam ederken ayrılır. Oluşan poliadenil, 800 bazlık mRNA delta antijenin sentezlenmesine neden olur. Delta antijenini kodlayan mRNA ayrıldıktan sonra sentez devam eder ve 1.7 kb'lık bir zincir oluşturulur. Bu antigenom olarak da adlandırılan (+) iplikçiktir. Antigenom sentezi ayrılma noktasında sonlanır ve iki ucundan kapanarak çembersel yapı oluşur. Antigenom bu haliyle viral genom için kalıp olarak kullanılabilir. Viral genomun sentezi konak hücre çekirdeğinde ve konağa ait DNA bağımlı RNA polimeraz enzimi yardımı ile gerçekleşir. Bu sırada replikasyon döngüsü devam ederek yeni mRNA ve antigenom sentezi yapılır. Bunlar, aynı kodondan sentezlenmeye başlayan 195 aminoasitlik küçük HDag ve 214 aminoasitlik büyük HDag'dir. Her iki protein de glikolize olmaz. Küçük HDag genomik RNA'nın çekirdeğe taşınması ve yıkılmasının önlenmesinde fonksiyon görmektedir.

Büyük HDag ise virüsün oluşması, salınması için önemli olup ayrıca replikasyonu bastırmaktadır. Viral genom böylece çekirdekte sentezlendikten sonra küçük HDag ile birlikte paketlenir, golgi organelinden geçerek kılıfını (HbsAg) alır ve hücreden salınır. Ürettiği hücreye sitopatik ve sitotoksik etki yapmaz (90).



Şekil 6. Hepatit D RNA sentezi

1.2.4. Patogenez

Hepatit D virüsünün viral patojenitesi tamamen aydınlatılamamıştır. Diğer hepatit virüsleri gibi sitotoksik etkili olduğu düşünülmektedir. HDV'nin direkt

sitopatik etkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır (91). Bununla birlikte, HDV ile enfekte insanların hepatositlerinde, transgenik fare modellerinde ve sadece HDAg ekspresse eden dokularda HDV varlığına rağmen karaciğer hasarının izlenmediği yani sitopatik olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (92, 93).

Kronik HDV ile enfekte olan hastalarda yapılan hepatik biyopsilerde hepatositlerin çevresinde inflamatuvar hücreler görülmüş olup çeşitli otoantikorların da saptanması immunopatogenezi desteklemektedir. Viruse yanıt olarak oluşan otoantikorlar kronik dönemde yüksek düzeyde iken akut dönemde düşük düzeyde saptanır. Bu; otoantikorların virüse karşı etkisiz olduğunu gösterir. Yapılan çalışmalarda HDV'li hastaların periferik kanlarında enfeksiyon aktivitesinin azalması ile ilgili olarak HDV antijenine spesifik T hücre (CD4+ ve CD8+) cevabı görülmüş ve delta antijenine spesifik CD4+ T helper cevabının karaciğer hasarının artmasında ve viral klirenste etkili olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak bunların akut hastalık döneminde gösterilememesi nedeniyle konak immün sisteminin (CD4+ ve CD8+ T lenfositler) karaciğer hasarında önemli bir rolü olduğu olası görülmemektedir (94).

Hepatit D virüsünün patogenezinde konağın immün cevabı ile virüsün kendi genotipi ve HDAg tipi ile konağın immün yanıtı ana rol aldığı düşünülmektedir. Kronik HDV hastaları incelendiğinde hastaların çoğunda Anti Hbe pozitif ile düşük de olsa HBV DNA pozitifliği saptanmıştır (95,96). Ayrıca HDV'nin yapısında akut enfeksiyon döneminde B ve T hücre etkisiyle viral yapıda immün sistemden kaçmayı sağlayan bazı mutasyonlar da saptanmıştır ve kronik HDV'li hastalarda ölçülen HBV DNA ile ALT seviyeleri arasında bir korelasyon saptanmayıp mevcut hepatik hasarın başlıca nedeninin HDV olduğu düşünülmüştür (97, 98).

1.2.5. Genotip

Bugüne kadar 8 HDV genotipi tanımlanmıştır. Genotip 5, 6, 7 ve 8 Afrika'dan izole edilmiştir (75). Genotip 1 en sık görülen tiptir ve tüm dünyada yaygındır (85). En sık görüldüğü yerler Akdeniz ülkeleri, Afrika, Avrupa ve Kuzey Amerika'dır. Genotip 2 ve 4 sıklıkla Uzak Doğu ve Rusya'nın bazı bölgelerinde görülmektedir ve genotip 1 ile karşılaştırıldığında daha hafif hastalık seyriyle ilişkidir (87). Bununla birlikte genotip 4 varyant şiddetli karaciğer hastalığı ile ilişkili olabilir. Genotip 3 en şiddetli karaciğer hastalığının nedenidir ve özellikle Kolombiya, Venezuela, Peru ve

Ekvator gibi Güney Amerika'nın kuzey ülkelerinde şiddetli ve fulminan olgulardan sorumludur (88, 99).

1.2.6. Epidemiyoloji

Dünyada HBV ile enfekte olan insanların yaklaşık yüzde 5'inin HDV ile enfekte olduğu düşünülmektedir. Tüm dünyada saptanabilmesine rağmen HDV enfeksiyonunun görülme sıklığı ülkelere ve bölgelere göre değişiklik gösterir. Özellikle Güney Avrupa, Balkanlar, Akdeniz, Ortadoğu, Orta Afrika Amazon Havzası ve Latin Amerika ülkelerinde endemiktir. Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika bölgelerinde ise çok nadir görülmektedir (100, 101).

Özellikle Avrupa kıtasında ve ülkemizde günümüzde vaka sayısında ciddi bir düşme görülmektedir. Bunda HBV'ye karşı aşılama çalışmaları, kan ve kan ürünlerinin sistematik olarak taranması, sosyo-ekonomik koşulların gelişmesi ve bireylerin enfeksiyonlara karşı korunma bilincinin gelişmesi düşünülebilir. HBV; HDV ye göre daha sık görülmektedir fakat birlikte meydana getirdikleri hastalık tablosu daha ağır olduğu için HDV halen önemini ve ciddiyetini korumaktadır (102).

Hepatit B virüsü enfeksiyonuna bağlı olarak HDV açısından dünya dört endemik bölgeye bölünmüştür. Çok düşük endemisiteli bölgeler; asemptomatik HBV taşıyıcılığının % 0-2 ve kronik hepatit B'nin %10'un altında olduğu bölgeler; Güney Afrika, Alaska ve Japonya. Düşük endemisiteli bölgeler; asemptomatik HBV taşıyıcılığının % 3-9 ve kronik Hepatit B veya sirozluların % 10-25 arasında olduğu bölgeler; ABD, Kanada, Arjantin, Avustralya, Avrupa'nın büyük bölümü, İran ve Suudi Arabistan. Orta endemisiteli bölgeler; asemptomatik HBV taşıyıcılığının %10-19 ve kronik Hepatit B'nin %30-60 arasında olduğu bölgeler; Türkiye, Mısır, Kazakistan, Türkmenistan ve Özbekistan. Yüksek endemisiteli bölgeler; asemptomatik HBV taşıyıcılığının %20 ve kronik Hepatit B'nin %60'ın üzerinde olduğu bölgeler; Ortadoğu, Afrika ve Amazon Havzası olarak sınıflandırılmıştır (102, 103).

Ülkemizdeki Anti HDV prevalansının, inaktif HBV taşıyıcılarında %1.05-5.2, akut Hepatit B'de %6.35-22 ve kronik karaciğer hastalığı olanlarda %31.1-58 arasında değiştiği ve 1995 sonrası dönemde olgu sayısında azalma olduğu bildirilmiştir (103).

Bununla birlikte Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde Anti HDV sıklıkları batı bölgelerine oranla daha yüksektir (104).

Hepatit B yüzey antijeni pozitif 7366 hastanın tarandığı çok merkezli bir araştırmanın sonucuna göre, ülkemizde erkek cinsiyet, beş yıldan uzun süreli inaktif HBV taşıyıcılığı, ailede en az bir HbsAg pozitifliği olması ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde yaşama, HDV açısından risk faktörleri olarak belirlenmiştir (105).

1.2.7. Tanı ve Klinik

Hepatit D virüsünün karaciğer hasarını nasıl oluşturduğu tam olarak aydınlatılamamıştır. Diğer viral hepatitlerde olduğu gibi burada da immün mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir. Delta hepatiti olan bireylerin karaciğer doku örneklerinde mononükleer hücre infiltrasyonu gözlenmesi ve transgenik farelerde hepatit delta antijeni izoformlarının eksprese edilmesiyle karaciğer hasarının görülmemesi bu görüşü desteklemektedir (106, 107). Bunun yanı sıra karaciğerde mikrovasküler steatoz, vakuolizasyon ve fokal hepatosit nekrozuna karşın bu bölgede parankimal mononükleer inflamatuvar hücrelerin daha az saptanması, HDV'nin sitopatik etkisinin de olabileceğini göstermektedir (104, 108).

Hastalığın ağırlığını, virüse ait genetik farklılıklar ve konağa ait faktörler belirlemektedir. Seyri asemptomatik infeksiyondan fulminan hepatite kadar geniş bir yelpazede değişebilmektedir. HBV ve HDV'nin aynı anda bulaşıyla koinfeksiyon, HbsAg pozitif insanın sonradan HDV ile infekte olmasıyla süperinfeksiyon tablosu oluşur. Bu iki form hastalığın doğal seyrini direkt olarak belirlemektedir. Bu formların dışında nadiren kronik hepatit D sebebiyle karaciğer transplantasyonu olanlarda yüksek düzeyde bir HBV replikasyonu ve karaciğer hasarı olmaksızın da HDV reinfeksiyonu oluşabilir. Bu enfeksiyon yüksek düzeyde bir HBV enfeksiyonu ortaya çıkmadıkça sessiz bir biçimde seyreder (92, 109).

Akut hepatit D (AHD); koinfeksiyon ya da süperinfeksiyon biçiminde görülebilir. Koinfeksiyonla gelişen AHD'de serum aminotransferaz aktivitesi bifazik olup histopatolojik olarak akut Hepatit B (AHB)'den farklılık gösterir (72). Klinik olarak hafif düzeyden fulminan hepatit seviyesine kadar bir aralıkta görülebilir, genellikle kendini sınırlar nadiren kronikleşir. Kuluçka süresi 3-7 hafta arasındadır. Hepatit B virüsünün aktif replikasyonu ile artmış alanin aminotransferaz ve aspartat

aminotransferaz düzeyleri sonrasında ikincil alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) yükselmesi genellikle HDV ile ilişkilidir.

Koenfeksiyonun kronikleşmesi için önce HBV enfeksiyonunun kronikleşmesi gerekmekte olup bu olasılık %10'dan azdır ve tek başına AHB geliştiği zaman görüldüğü kadardır (110).

İnaktif HBV taşıyıcılarında görülen süperenfeksiyon formunda önceden var olan HbsAg, HDV için biyolojik substrat olarak rol alır. Klinik olarak aktif HDV enfeksiyonuyla beraber HBV'nin baskılanma fazının olduğu akut dönemde hastalık ciddi bir enfeksiyon tablosuyla seyrederek ve %70-90 oranında kronik bir durum meydana gelir (111).

Kronik Hepatit D (KHD), çoğunlukla süperenfeksiyon sonucunda gelişir. Genelde hastalar asemptomatik yada spesifik olmayan şikayetlere sahip olurlar. Bunun yanında hastalar portal hipertansiyon, asit, ensefalopati gibi siroz bulgularıyla da başvurabilirler. Hastalığın ciddiyetini ALT, AST yükselmesi ve splenomegali varlığı belirlerken, viremi düzeyinin bir etkisi saptanmamıştır (95, 112).

Hepatit D virüsünün enfeksiyonunun tanısında; prognozları farklı olduğundan koenfeksiyonla süperenfeksiyonu ayırt etmek gerekir. Klinik olarak birbirinden kolaylıkla ayıramayan bu iki HDV enfeksiyonu tipinde laboratuvar testlerinin önemi büyüktür. HDV enfeksiyonunun serolojik tanısında HBV göstergeleri belirleyicidir (113).

Koenfeksiyon durumunda HBV ve HDV bulaşması genellikle birlikte ya da çok kısa bir arayla olmuştur ve klinik tablo tek başına AHB'de olduğu gibidir. HbsAg pozitifliğiyle başvuran hastada HDV koenfeksiyonunu doğrulamak için uzun süreli izlem gerekir (93). Semptomların başlangıcından sonraki 1-10 gün içerisinde serumda HDAg ve HDV RNA, 14-21 gün sonra da anti-HDV IgM saptanır. Anti-HDV IgM 2-4 hafta içinde kaybolur ve anti-HDV IgG antikorları ortaya çıkar. Anti-HDV IgG düşük titrede 6 ay süreyle pozitifliğini sürdürür. IgM antikorlarının kaybolması rezolüsyonu gösterirken, persistansı kronikleşmeye gidişin göstergesidir. Standart testlerde anti HDV IgG ve IgM antikorları ölçülmektedir. Bu dönem aynı zamanda antiHbc IgM antikorlarının gösterildiği dönemdir. HbsAg ve HBV DNA pozitifliğinin de saptanması beklenmekle birlikte, hastaların çoğunda HDV'nin HBV replikasyonunu baskılaması nedeniyle belirlenemez ve anti Hbc IgM, HBV

enfeksiyonunu gösteren tek gösterge olabilir. Sıklıkla önce AHB'ye bağlı, ardından da AHD'ye bağlı ikinci transaminaz yükselmesi görülür. Karaciğer dokusunda immün peroksidaz boyamasıyla HDAg'nin gösterilmesi altın standarttır (81, 93, 98, 114).

Kronik Hepatit B tanısı olan bir hastada ALT üst sınırın 10 katı ve üzerindeyse anti HDV araştırılmalı ve pozitifliği durumunda süperenfeksiyon düşünülmelidir. Süperenfeksiyonda HDAg ve HDV RNA serumda saptanabilir. Ancak HDAg'nin serumda erken dönemde kaybolması nedeniyle negatif sonuçlarda testin yinelenmesi gerekebilir. ALT'de bifazik seyir genelde görülmez. AHD süperenfeksiyonunda hasta inaktif HBV taşıyıcısı ise HBV DNA negatiftir. Hasta KHB ise HDV'nin etkisiyle zaman içinde HBV DNA baskılanır. Her iki durumda da HDV'nin alınmasından sonra HDV RNA pozitifleşir ve tipik AHD tablosu görülür (114, 115).

1.2.8. Tedavi

Hepatit D tedavisinin amacı, gerek HDV'yi gerekse HBV'yi eradike etmek ya da uzun süreli olarak baskılamaktır. HDV enfeksiyonu için tedavi seçenekleri sınırlıdır (116). KHB'de kullanılan mevcut nükleotid analogları, HDV enfeksiyonunda etkili olmamaktadır. KHB'de önerilen doz ve sürelerde uygulanan IFN- α 'da KHD'de etkisizdir. Son çalışmalar, PegIFN ile tedavi edilmiş hastaların, %25-30'unda kalıcı virolojik yanıt elde edildiğini göstermiştir (116). Ancak en uygun IFN dozu ve tedavi süresi hakkında bir uzlaşma yoktur (117). Günümüzde kullanılan en etkili tedavi yöntemi PegIFN tedavisidir.

Pegile interferon (PegIFN); 1977'den beri kullanılan bir tedavi yöntemidir. Haftalık olarak ve subkutan olarak uygulanan pegile interferon alfa tedavisi hastaların bir kısmında tedavi edici olmaktadır. Ortalama olarak 48 hafta boyunca kullanılan bu tedavi otoimmün hastalıkları olan ve dekompanse sirozu olan hastalarda önerilmemektedir. 48 haftadan fazla kullanımın birçok çalışmada mortalite ve tedavi açısından bir fark yaratmadığı görülmüştür (118).

Rutin tedavide monoterapi olarak kullanılan bir antiviral henüz yoktur. HDV üzerine etki eden tek gösterge HBsAg titresidir; kalıcı yanıtla HBV viral yük arasında bir ilişki saptanmamıştır (118).

İnterferon ile kombinasyon tedavileri içinde lamivudin ve entekavir gibi nükleozid analogları HBV DNA replikasyonunu azaltmasına karşın HBsAg titresini ve

HDV RNA düzeyi üzerine etkili olmamıştır. ADV ve TDF gibi nükleotid analogları, HDV replikasyonu üzerine direkt olarak etki etmemesine karşın, HBsAg titresinde azalmaya neden olabileceği için virolojik yanıt oranını artırabilir (118, 119).

Tedavi sırasındaki izlemde, transaminazlara ayda bir, HDV RNA'ya ise altı ayda bir bakılmalıdır. Erken virolojik yanıt, kalıcı virolojik yanıtın habercisi olabilir (120). Ayrıca HDV tedavi sürecinin HbsAg düzeyiyle de izlenmesi önerilmektedir. Çünkü başarılı IFN tedavisi hem HDV RNA hem de HbsAg düzeyindeki düşüşle ilgilidir. HDV RNA düzeyiyle HbsAg düzeyleri arasında bir korelasyon gözlenmiştir (120). Tedavinin kesilmesinden sonra nüks oranı %50-90 olarak bildirilmektedir. Birinci yılın sonunda biyokimyasal ve virolojik yanıt alınamayanlarda siroz ve son dönem karaciğer yetmezliğine gidiş hızlıdır (120).

1.3. İnterferon Lambda

1.3.1. Tanım

İnterferon lambdalar; enfeksiyonlarda ve otoimmün hastalıklarda indüklenen genlerin oluşturduğu bir iletişim ağı aracılığıyla, immüniteyi modüle ederler. IFN- λ 'lar, STAT fosforilasyon bağımlı sinyal kaskadını aktive eden, heterodimerik IFN- λ reseptörüne (IFNLR) bağlanarak etki etmektedir. Böylece IFN ile stimüle edilen yüzlerce gen indüklenir ve bu kompleks ileri besleme ve geri besleme döngüleri üzerinden çeşitli bağışıklık fonksiyonlarını modüle eder. İyi karakterize edilmiş olan IFN α sinyal kaskadı ile karşılaştırıldığında üç önemli fark olduğu görülmüştür. İlk olarak, IFNLR ekspresyonu her hücrede yapılmaz. Özellikle immün hücreler IFN- λ 'ların ekspresyon seviyelerinde ve IFN- λ 'lara karşı duyarlılıklarında önemli farklılıklar gösterir. İkinci olarak, IFN- λ 'ların IFNLR'ye bağlanma afiniteleri büyük farklılıklar göstermektedir ve IFN α 'nın kendi reseptörüne olan bağlanma afinitesi ile kıyaslandığında genel olarak daha düşüktür. Son olarak, IFN- λ sinyal kaskadında yer alan genler ile ilişkili bir dizi tekli nükleotid polimorfizimi (SNP) şeklinde genetik varyasyonlar tanımlanmış ve bu tekli nükleotid polimorfizimler Hepatit B ve C virüs enfeksiyonunun klinik seyri ve tedavi sonuçları ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte IFN- λ sinyalizasyonunun ve SNP varyasyonlarının klinik etkisi viral hepatitin çok daha ötesine uzanabilir. Yakın zamandaki yayınlar insan T-hücreli lösemi tip-1 virüsü, rotavirüs ve influenza virüsü gibi geniş bir viral enfeksiyon yelpazesinde, IFN- λ 'ların

önemli roller üstlendiğini göstermektedir. Viral ve bakteriyel enfeksiyonların kontrolünde rol oynayan immünolojik süreçler farklı olsa da, IFN- λ 'lar çeşitli seviyelerde rol alabilir. Ayrıca makrofaj ve dendritik hücre polarizasyonu üzerinden gerçekleşen adaptif immün fonksiyonların modülasyonu ve sonrasında gerçekleşen patojene spesifik T ve B hücrelerinin olgunlaşması, aktivasyonu ve proliferasyonu da enfeksiyon hastalıklarının sonuçları ile ilişkili önemli unsurlar olabilir (121).

1.3.2. İnterferon- λ Ekspresyonu ve Sinyal Yolakları

Enfeksiyöz hastalıkları olan hastalar sıklıkla bir dizi morbidite ve değişken mortalite ile ilişkili olan heterojen klinik seyirler göstermektedir. Bu durum konakçı patojen etkileşimlerinin karmaşık yönlerini kapsayan bir dizi etmene bağlıdır (121). İnterferonlar birçok viral, bakteriyel, mantar ve paraziter enfeksiyonun sonucunu belirleyen bu etkileşimlerde önemli bir rol oynamaktadır (122). Ayrıca IFN'ler tümör hücrelerinin proliferasyonunu azaltır (123). Otoimmünitede önemli immün regülatör işlevler gösterir (124). Bu geniş çaplı etkiler, yüzlerce IFN ile stimüle edilen genin (ISG) indüklenmesi ile açıklanmaktadır (125). ISG ekspresyonunu uyarabilen ve karmaşıklığı daha da artıran üç tip IFN tanımlanmıştır. Bunlar, çoğunlukla IFN- α ve IFN- β 'den oluşan tip I sadece IFN- γ 'dan oluşan tip II ve IFN- λ 'lardan oluşan tip III'tür (126, 127). Birçok hücre çeşitli IFN tiplerine rağmen, enflamatuvar bir süreç sırasında esas üreticiler özelleşmiş bağışıklık hücreleridir. Etkilenen hücrelerde tekli veya kombine IFN'ların meydana getirdiği sonuçlar çok heterojendir ve bu sonuçlar ISG ekspresyonunun farklı paternlerinden, hücre proliferasyonunun düzenlenmesine, HLA DR gibi hücre yüzeyi moleküllerinde değişikliklere ve monositlerin dendritik hücrelere olgunlaşmasına kadar değişiklik gösterir (128).

Dört adet IFN- λ ligandı tanımlanmıştır. Bunlar farklı hücre tipleri içinde her bir aile üyesinin çeşitli virüsler üzerinde antiviral etkilere sahip olduğu IFNL1-4'tür (126). IFNL1-3 yüksek amino asit dizisi homolojilerini paylaşırken; IFNL4, IFNL3'e yalnızca % 40,8'lik bir amino asit benzerliği olması ile diğerlerinden daha farklıdır (129). Tip 2 miyeloid dendritik hücreler, IFN- λ 'nın esas üreticileri olarak tanımlanmıştır. Enfeksiyöz hastalıklar ve bağışıklık fonksiyonu için genellikle bir model organizma olarak kullanılan farelerde, IFNL1 ve IFNL4 inaktif yalancı genler olarak bulunurken sadece IFNL2 ve IFNL3 fonksiyonel özelliktedir (130, 131).

Interferon lambda serbest kaldıktan sonra kendi heterodimerik IFN- λ reseptörüne bağlanır. IFNLR iki alt birimden oluşur. Birincisi; α -alt birim (IL28RA) ve ikincisi; β -alt birim (IL10RB) olarak adlandırılır (132). Yüksek sekans homolojilerine rağmen, farklı IFN- λ 'ların IFNLR'e bağlanma afiniteleri büyük farklılıklar gösterir. IL28RA'ya en yüksek bağlanma afinitesini IFNL1 gösterirken, en düşük bağlanma afinitesini IFNL3 gösterir (132). Reseptör alt birimlerinin dimerizasyonu Janus Kinaz 1 ve tirozin kinaz 2 'nin aktivasyonuna ve STAT-1 ve 2'nin fosforilasyonuna neden olur ki bu sonrasında yüzlerce ISG'nin indüklenmesi ile aşağı akış sinyalini indükler (127). IFN- α ve IFN- λ 'nın her ikisi de esas olarak sitokin sinyal 1 supresörü ve ubiquitin spesifik peptidaz 18 ile modüle edilen, karmaşık bir pozitif ve negatif feedback döngü mekanizması sergilemektedir (127).

1.3.4. Patojenlere Karşı Koymada IFN λ Duyarlılığı

Interferon lambdaların bulaşıcı hastalıklara karşı rolünü anlamak için iki husus çok önemlidir. Bunlar; enfekte hücrelerdeki ve dokulardaki IFNLR dağılımı ve IFN- λ 'ları ve IFNLR'yi kodlayan genlerindeki ve genlerin yakınındaki tekli nükleotid polimorfizmleridir. Her iki husus da insanlar ve fareler arasında önemli farklılıklar göstermektedir ve bu durum çalışmaları ve bulaşıcı hastalık modellerinden elde edilen sonuçları daha karmaşık hale getirmektedir (133).

1.3.4.1. İnterferon Lambda Reseptör Ekspresyonu

İnterferon lambda reseptörünün beta alt birimi birçok hücre tipinde eksprese edilirken, IL28RA alt biriminin ekspresyonu çok daha sınırlıdır (134). IL28RA; mRNA'nın ekspresyonu akciğerde, bağırsakta, karaciğer dokularında ve B hücreleri, nötrofiller, makrofajlar ve plazmasitoid dendritik hücreler gibi bağışıklık hücrelerinde tespit edilmiştir (135). IFN- λ 'nın hücreler ve dokular üzerindeki etkileri sıklıkla, ISG'lerin downstream ekspresyonu veya spesifik hücresel fenotiplerdeki değişiklikler gibi dolaylı belirteçler yoluyla in vitro olarak ölçülmektedir. Sinyal endüksiyonunun doğrudan en önemli ölçümü olan STAT fosforilasyonunun indüksiyonuna ilişkin veriler bazı hücre tipleri ve dokuları için hala yetersizdir. IFNLR ekspresyonu, transkripsiyon faktörleri ile regüle edilir ve enflamatuar bir süreç sırasında değişkenlik gösterebilir ki bu durum karmaşıklık seviyesine daha da katkıda bulunur. Primer hepatositler IFN- λ 'lara karşı nispeten daha düşük bir bazal duyarlılık gösterir, buna rağmen IFN- α

tedavisi uygulandığında IL28RA mRNA seviyelerinde belirgin bir artış gözlenmektedir (136, 137).

İnsanlarda hangi bağışıklık hücrelerinin ve alt gruplarının IFN-λ'lara karşı duyarlı olduğunu anlamak, dokunun yerleşik olan hücre türleri gibi incelenmesi zor olan hücre tipleri ve düşük hedef hücre dansiteleri nedeniyle deneysel ve teknik olarak zorlayıcı olabilir. Bunun aksine IFN-λ'lara verilen yanıtları araştırmak için periferik kandaki mononükleer hücrelere erişmek nispeten daha kolaydır.

Bu nedenle çoğu literatür hepatositlere ve kandaki immün hücrelere odaklanmıştır. IFN-λ'ların, spesifik IFNLR'nin yüzey ekspresyonu yoluyla T hücreleri üzerindeki doğrudan etkisi, devam eden tartışmaların konusudur (138, 139).



2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Çalışmadaki Hasta sayısı

Bu çalışmaya; Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji kliniğine başvuran 92 HBV geçirmiş, 122 kronik Hepatit B ve 76 Delta Hepatit tanısı olan toplamda 290 hasta alındı. Hastaların tamamının yazılı onamı alındı. On sekiz yaş altında olan bireyler, gebeler ve çalışmaya katılmak istemeyen bireyler alınmadı. Çalışmaya katılanların tam kan sayımı, biyokimyasal parametreleri, koagülasyon parametreleri çalışıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, biyopsi fibrozis skorları, histolojik aktivite endeksleri ve kullandığı ilaçlar sorgulandı. Hastalardan başvuru anında alınan 5 ml kan örneği EDTA'lı tüplere alındı ve -80 derecede saklandı ve bu kanlardan polimorfizimler çalışıldı.

2.2. Laboratuvar İncelemeleri

2.2.1. Genomik DNA izolasyonu

Toplanan örneklerden genomik DNA izolasyonu İnvitrogen Purelink Genomik DNA izolasyon kiti kullanılarak aşağıdaki protokol ile yapıldı. Su banyosu 55°C'ye ayarlandı. Steril bir mikrosantrifüj tüpü içerisine 200 µl taze veya donmuş kan örneği eklendi. Üzerine 20 µl proteinaz K ilave edildi ve pipetaj yapıldı. Bunun üzerine 20 µl RNA ase ilave edilip, vorteksle hafifçe karıştırılıp ve oda ısısında 2 dakika inkübe edildi. Üzerine 200 µl Genomik liziz Binding Buffer ilave edilip, vorteksle karıştırıldı ve homojen bir karışım elde edildi. Daha sonra bu karışım 55°C'de 10 dakika inkübe edilip inkübasyondan sonra karışım üzerine 200 µl %100'lük Etanol eklendi ve 5 saniye vorteksle karıştırıldı. Kitin içerisinde 1 adet spin colon alındı ve elimizde bulunan yaklaşık 640 µl'lik karışımın hepsi spin colona eklendi. Spin colon 10.000 rpm'de 1dk santrifüj edildi ve santrifüjden sonra toplama tüpü atıldı. Spin colona yerleştirilip colon üzerine 500 µl yıkama tamponu 1 eklendi. Oda ısısında 10.000 rpm'de 1 dk santrifüj yapıldı. Alta geçen kısım ve toplama tüpü atıldı. Colon üzerine 500 µl yıkama tamponu 2 eklendi ve maksimum hızda santrifüj edildi. Altta geçen kısım ve toplama tüpü atıldı. Spin colon 1 ml'lik ependorf tüp içerisine yerleştirilip, bunun üzerine 50 µl elution buffer ilave edildi. Oda ısısında 1 dakika inkübe edildi ve ardından maksimum hızda 1dk santrifüj yapıldı.

2.2.2. Qubit Florometre Ölçümü

İzole edilen genomik DNA örneklerinin kalite kontrol ve miktar ölçümleri için Qubit Florometre ölçümü aşağıdaki protokol ile yapıldı. Standartlar için 2 test tüpü ve örnek sayısı kadar tüp hazırlandı. İnce duvarlı, berrak 0.5 mL'lik PCR tüpü kullanıldı. Tüpler etiketlendi. Qubit Buffer'dan her tüp için 200 µl olacak şekilde alınıp stok tüpüne eklendi ve bunun üzerine her tüp için 1µl olacak şekilde Qubit DNA Reagent ekleyerek qubit çalışma solüsyonu hazırlandı ve stok tüpü hafifçe vortekslendi. Ardından çalışma solüsyonunu standart 1 ve standart 2 tüplerine 190 µl, örnek tüplerine 198 µl olacak şekilde dağıtıldı. Standart 1 tüpüne standart 1 solüsyonundan 10 µl, standart 2 tüpüne standart 2 solüsyonundan 10 µl, örnek tüplerine ise örneklerden 2 µl eklendi. Son hacim 200 µl oldu. Tüm tüpler 2-3 sn vorteksle karıştırıldı ve 2 dakika oda ısısında inkübe edildi. Ardından standartları sırasıyla Qubit florometre cihazına yerleştirilip ölçümleri yapıldı.

2.2.3. Agaroz Jel Elektroforezi

İzole edilen ve ölçümü yapılan DNA örneklerini görüntülemek için agaroz jel elektroforezi yöntemi kullanıldı. DNA örnekleri bu protokole göre görüntülendi. 1 gram agaroz tartılıp 100 ml Tris Borik asit EDTA tamponu ile kaynatıldı. Kaynatılan %1'lik agaroz jele 4 µl Red Safe boyası eklendi ve karıştırılıp elektroforez tankına döküldü. Jel donduktan sonra 2 µl yükleme boyası ile boyanan 4 µl DNA örneği elektroforez jeline yüklendi. Ladder olarak 1 kb DNA ladder kullanıldı. Elektroforez 30 dakika 120 voltta çalıştırılıp ardından jel bio rad görüntüleme cihazı ile görüntülendi.

2.2.4. DNA Konsantrasyon Hesaplaması

Real time PCR reaksiyonu kurulmadan önce DNA konsantrasyon ayarı yapıldı. DNA örnekleri Qubit ölçümleri sonucunda ölçülen miktarları kullanılarak 11,25 µl'de 20 ng DNA örneği olacak şekilde nükleaz içermeyen distile su ile seyrelterek ayarlandı ve -20 C°de muhafaza edildi.

2.2.5. Real Time PCR Reaksiyonu

Konsantrasyonları ayarlanan DNA örnekleri belirlenen protokol ile Real-Time PCR reaksiyonu yapıldı. Reaksiyon karışımı kontrol gurupları dahil edilerek her kuyu için 12,5 µl 2x Genotyping Master Mix ve 1,25 µl 20x Genotyping Assay ile stok reaksiyon karışımı hazırlandı. Reaksiyon karışımı reaksiyon plakasına her kuyuya 13,75 µl olacak şekilde dağıtılıp üzerine daha önceden hazırlanan 11,25 µl DNA örnekleri eklendi ve son hacim 25 µl olması sağlandı ve reaksiyon plakasının üzeri sealing fim ile mühürlendi. Reaksiyon plakası Real-Time PCR cihazına yerleştirilip aşağıdaki amplifikasyon protokolü ile reaksiyon gerçekleştirildi.

Enzim aktivasyonu için 95°C'de 10 dakika

Denatürasyon için 95°C'de 15 saniye

Annealing için 60°C'de 1 dakika

40 Döngü

2.3. İstatistiksel Analiz

İstatistik analizler SPSS 22.00 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar kategorik değişkenler için sayı (yüzde), normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma ve normal dağılım göstermeyen değişkenler için ortanca $\pm$ interquantil range (IQR) şeklinde sunuldu. Grup oranlarının karşılaştırılmasında ki kare ve Fisher's exact test kullanıldı. Grup ortalamalarının karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenler için Student t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U ile Wilcoxon işaret testleri kullanıldı. IFN- λ 4 ve IFN- λ 4 polimorfizm allellerinin delta hepatiti ve kronik hepatit B hastalarında bulaş açısından değerlendirmede ve HBV geçirmiş hasta grubu ile delta hepatiti ve kronik hepatit B hasta grupları arasında ilişkisinin değerlendirilmesinde odd ratio (OR) ve güven aralığının hesaplanmasında SNP Stat programı kullanılarak Hardy Weinberg equilibrium ile lojistik regresyon analizi uygulandı. $P < 0,05$ istatistik olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Bu çalışmaya; 92 HBV geçirmiş, 122 kronik Hepatit B ve 76 Delta Hepatit tanısı olan toplamda 290 hasta dahil edildi. HBV geçirmiş hastalar ile kronik Hepatit B tanılı hastalar; kronik Hepatit B tanılı hastalar ile Delta Hepatit tanılı hastalar ayrıca HBV geçirmiş hastalar ile Delta Hepatit tanılı hastaların klinik, demografik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı ve polimorfizm analizleri yapıldı.

3.1. HBV Geçirmiş Hastalar ile Kronik Hepatit B Tanılı Hastaların Klinik Demografik ve Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması

Hepatit B virüsü geçirmiş hastalar ile kronik Hepatit B tanılı hastaların yaşları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($66,2 \pm 14,2$ ye karşı $47,1 \pm 12,6$ $p < 0,01$). Cinsiyet yönünden yapılan değerlendirmede HBV geçirmiş hastaların 51'i (%55) erkek cinsiyette iken kronik Hepatit B tanılı hastaların 69'u (%56) erkek cinsiyetteydi ve cinsiyet bakımından anlamlı farklılık izlenmedi ($p = 0,87$).

Kronik Hepatit B tanılı hastaların 98'i (%80) ilaç tedavisi almaktaydı. Bunların 6'sı (%6) LAM, 5'i (%5) TEL, 31'i (%32) ETV, 56'sı (%57) TDV kullanırken IFN tedavisi alan hasta sayısı sıfırdı.

Kronik Hepatit B tanılı hastaların 17'sinde (%14) HBE pozitifliği varken; 94'ünde (%77) Anti-HBE pozitifliği saptanmıştı.

Hepatit B virüsü geçirmiş hastalar ile kronik Hepatit B tanılı hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılmasında kullanılan parametrelerden hemoglobin, GGT, ALP, LDH, Total Protein, Albumin, Üre, INR, aPTT ve Direk Bilirubin değerlerinde anlamlı farklılık saptandı (tüm parametreler için $p < 0,01$).

Hepatit B virüsü geçirmiş hastalar ile kronik Hepatit B tanılı hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3. HBV geçirmiş hastalar ile kronik Hepatit B tanılı hastaların klinik demografik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	HBV Geçirmiş (n=92)	Kronik HBV (n=122)	P
Yaş	66,2±14,2	47,1±12,6	<0,01
Cinsiyet, erkek (%)	51 (%55)	69 (%56)	0,87
HAİ		6 (3)	
Fibrozis		2 (1)	
İlaç Kullanımı		98(%80)	
IFN		0	
LAM		6(%6)	
TEL		5(%5)	
ETV		31(%32)	
TDV		56(%57)	
HBE, n (%)		17 (%14)	
ANTİ HBE, n (%)		94 (%77)	
Lökosit	6525 ± 2945	6320 ± 2530	0,45
HB	11,9 ± 2,4	14,3 ± 2,7	<0,01
PLT	225000 ± 147000	237000 ± 75000	0,87
ALT	22,5 ± 29	21 ± 14	0,81
AST	25,5 ± 23	22 ± 12	0,08
GGT	48 ± 111	16 ± 19	<0,01
ALP	81,5 ± 71	73 ± 32	<0,01
LDH	212 ± 110	198 ± 42	<0,01
TPr	6,4±1,1	7,3±0,6	<0,01
Alb	3,6±0,6	4,3±0,4	<0,01
ÜRE	34 ± 24	29 ± 10	<0,01
Cr	0,76 ±0,37	0,76 ± 0,26	0,71
INR	1,1±0,2	1,0±0,1	<0,01
aPTT	26 ± 5	23±7	<0,01
TB	0,6 ± 0,7	0,6 ± 0,4	0,90
DB	0,3 ± 0,3	0,2 ± 0,2	<0,01
AFP		3,1 (0,1-19,7)	

3.2. Delta Hepatit Tanılı Hastalar ile Kronik Hepatit B Tanılı Hastaların Klinik Demografik ve Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması

Delta Hepatit tanılı hastalar ile kronik Hepatit B tanılı hastaların yaşları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (56,0±13,4'e karşı 47,1±12,6 p<0,01). Cinsiyet yönünden yapılan değerlendirmede Delta hepatit tanılı hastaların 44'ü (%58) erkek cinsiyette iken kronik Hepatit B tanılı hastaların 69'u (%56) erkek cinsiyetteydi ve cinsiyet bakımından anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,85).

Kronik Hepatit B tanılı hastaların 98'i (%80) ilaç tedavisi almaktaydı. Bunların 6'sı (%6) LAM, 5'i (%5) TEL, 31'i (%32) ETV, 56'sı (%57) TDV kullanırken IFN tedavisi alan hasta sayısı sıfırdı.

Delta Hepatit tanılı hastaların 58'i (%76) ilaç tedavisi almaktaydı. Bunların 1'i (%2) LAM, 2'si (%3) TEL, 8'i (%14) ETV, 22'si (%38) TDV, 25'i (%43) IFN tedavisi almaktaydı.

Kronik Hepatit B tanılı hastaların 17'sinde (%14) HBE pozitifliği varken; 94'ünde (%77) Anti-HBE pozitifliği saptanmıştı. Delta Hepatit tanılı hastaların 5'inde (%7) HBE pozitifliği varken; 48'inde (%63) Anti-HBE pozitifliği saptanmıştı. Delta Hepatit tanılı hastalar ile kronik Hepatit B tanılı hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılmasında kullanılan parametrelerden Lökosit, hemoglobin, platelet, ALT, AST, GGT, LDH, Albumin, Üre, INR, aPTT, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin ve AFP değerlerinde anlamlı farklılık saptandı (tüm parametreler için $p<0,01$).

Delta Hepatit tanılı hastalar ile kronik Hepatit B tanılı hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 4. Delta Hepatit tanılı hastalar ile kronik Hepatit B tanılı hastaların klinik demografik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	Delta Hepatit (n=76)	Kronik HBV (n=122)	P
Yaş	56,0± 13,4	47,1±12,6	<0,01
Cinsiyet, erkek (%)	44 (%58)	69 (%56)	0,85
HAİ	8 (4)	6 (3)	
Fibrozis	2(1)	2(1)	
İlaç kullanımı	58(%76)	98(%80)	
IFN	25(%43)	0	
LAM	1(%2)	6(%6)	
TEL	2(%3)	5(%5)	
ETV	8(%14)	31(%32)	
TDV	22(%38)	56(%37)	
HBE, n (%)	5 (%7)	17 (%14)	
ANTI HBE, n (%)	48 (%63)	94 (%77)	
Lökosit	5125 ± 2985	6320 ± 2530	<0,01
HB	12,9 ± 2,5	14,3 ± 2,7	<0,01
PLT	142500 ± 121000	237000 ± 75000	<0,01
ALT	38 ± 55	21 ± 14	<0,01
AST	40 ± 38	22 ± 12	<0,01
GGT	31 ± 71	16 ± 19	<0,01
ALP	77 ± 45	73 ± 32	0,27
LDH	211± 73	198 ± 42	<0,01
TPr	7,2±0,8	7,3±0,6	0,20
Alb	3,9±0,6	4,3±0,4	<0,01
ÜRE	35 ± 16	29 ± 10	<0,01
Cr	0,79 ± 0,26	0,76 ± 0,26	0,97
INR	1,1 ± 0,3	1,0±0,1	<0,01
aPTT	27±7	23±7	<0,01
TB	0,8 ± 0,8	0,6 ± 0,4	<0,01
DB	0,3 ± 0,2	0,2 ± 0,2	<0,01
AFP	4,3 (4,6)	3,1 (0,1-19,7)	<0,01

3.3. HBV Geçirmiş Hastalar ile Delta Hepatit Tanılı Hastaların Klinik Demografik ve Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması

Hepatit B virüsü geçirmiş hastalar ile Delta Hepatit tanılı hastaların yaşları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($66,2 \pm 14,2$ ye karşı $56,0 \pm 13,4$, $p < 0,01$). Cinsiyet yönünden yapılan değerlendirmede HBV geçirmiş hastaların 51'i (%55) erkek cinsiyette iken Delta Hepatit tanılı hastaların 44'ü (%58) erkek cinsiyetteydi ve cinsiyet bakımından anlamlı farklılık izlenmedi ($p = 0,75$).

Kronik Hepatit B tanılı hastaların 98'i (%80) ilaç tedavisi almaktaydı. Bunların 6'sı (%6) LAM, 5'i (%5) TEL, 31'i (%32) ETV, 56'sı (%57) TDV kullanırken IFN tedavisi alan hasta sayısı sıfırdı.

Delta Hepatit tanılı hastaların 58'i (%76) ilaç tedavisi almaktaydı. Bunların 1'i (%2) LAM, 2'si (%3) TEL, 8'i (%14) ETV, 22'si (%38) TDV, 25'i (%43) IFN tedavisi almaktaydı. Kronik Hepatit B tanılı hastaların 17'sinde (%14) HBE pozitifliği varken; 94'ünde (%77) Anti-HBE pozitifliği saptanmıştı.

Delta Hepatit tanılı hastaların 5'inde (%7) HBE pozitifliği varken; 48'inde (%63) Anti-HBE pozitifliği saptanmıştı.

Hepatit B virüs enfeksiyonu geçirmiş hastalar ile Delta Hepatit tanılı hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılmasında kullanılan parametrelerden lökosit, PLT, ALT, AST, Total Protein değerlerinde anlamlı farklılık saptandı (tüm parametreler için $p < 0,01$).

HBV geçirmiş hastalar ile Delta Hepatit tanılı hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5. HBV geçirmiş hastalar ile Delta Hepatit tanılı hastaların klinik demografik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	HBV Geçirmiş (n=92)	Delta Hepatit (n=76)	P
Yaş	66,2±14,2	56,0± 13,4	<0,01
Cinsiyet, erkek (%)	51 (%55)	44 (%58)	0,75
HAİ		8(4)	
Fibrozis		2(1)	
İlaç kullanımı		58(%76)	
IFN		25(%43)	
LAM		1(%2)	
TEL		2(%3)	
ETV		8(%14)	
TDV		22(%38)	
HBE, n (%)		5 (%7)	
ANTİ HBE, n (%)		48 (%63)	
Lökosit	6525 ± 2945	5125 ± 2985	<0,01
HB	11,9 ± 2,4	12,9 ± 2,5	0,56
PLT	225000 ± 147000	142500 ± 121000	<0,01
ALT	22,5 ± 29	38 ± 55	<0,01
AST	25,5 ± 23	40 ± 38	<0,01
GGT	48 ± 111	31 ± 71	0,16
ALP	81,5 ± 71	77 ± 45	0,09
LDH	212 ± 110	211± 73	0,72
TPr	6,4±1,1	7,2±0,8	<0,01
Alb	3,6±0,6	3,9±0,6	0,03
ÜRE	34 ± 24	35 ± 16	0,54
Cr	0,76 ±0,37	0,79 ± 0,26	0,75
INR	1,1±0,2	1,1 ± 0,3	0,05
aPTT	26±5	27±7	0,05
TB	0,6 ± 0,7	0,8 ± 0,8	0,02
DB	0,3 ± 0,3	0,3 ± 0,2	0,77
AFP		4,3 (4,6)	

Çalışma için alınan örneklerde izole edilen DNA'ların kalitesi çalışma için elverişli olmadığından IFNλ4 rs12979860 polimorfizminin değerlendirmesi kronik HBV grubunda 128, HBV geçirmiş olan grupta 81 ve HDV grubunda 74 olgunun örneklerinden elde edilen sonuçlara göre analiz edilmiştir. HBV geçirmiş olan grupta 10 hastanın örneği ve Delta Hepatit tanılı hasta grubunda 3 hastanın örneği analiz dışı bırakılmıştır. Benzer şekilde, örneklerde izole edilen DNA'ların kalitesi çalışma için elverişli olmadığından IFNλ4 rs11322783 polimorfizminin değerlendirmesi kronik HBV grubunda 128, HBV geçirmiş olan grupta 81 ve Delta Hepatit tanılı hasta grubunda 74 olgunun örneklerinden elde edilen sonuçlara göre analiz edilmiştir. HBV geçirmiş olan grupta 10 hastanın örneği ve Delta Hepatit tanılı hasta grubunda 3 hastanın örneği analiz dışı bırakılmıştır.

3.4. HBV Geçirmiş Hastalar ile Kronik Hepatit B Tanılı Hastaların IFNλ4 Rs12979860 Polimorfizim Analizi Karşılaştırılması

İnterferon lambda dört rs12979860 polimorfizim analizi için DNA eldesi aşamasında kronik HBV hastaları ve HBV geçirmiş olan grupta IFNλ4 rs12979860'nın allel ve genotip sıklığının karşılaştırılmasında gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,65).

Tablo 6. HBV geçirmiş hastalar ile kronik Hepatit B tanılı hastaların IFNλ4 Rs12979860 polimorfizim analizi karşılaştırılması

Genotip	Kronik HBV (%) (N=128)	HBV geçirmiş (%) (N=81)	P	OR (%95 CI)
C/C	63 (%49)	37 (%46)	0,65	1,00
C/T	58 (%45)	35 (%43)		1,09 (0,60-1,97)
T/T	7 (%5)	9 (%11)		1,59 (0,49 -5,10)
C	184 (%72)	109 (%67)		
T	72 (%28)	53 (%33)		

3.5. Kronik HBV Tanılı Hastalar ile Delta Hepatit Tanılı Hastaların IFNλ4 Rs12979860 Polimorfizim Analizi Karşılaştırılması

İnterferon lambda dört rs12979860 polimorfizim analizi için DNA eldesi aşamasında kronik HBV tanılı hastalar ile Delta Hepatit tanılı hastaların arasında IFNλ4 rs12979860'nın allel ve genotip sıklığının karşılaştırılmasında gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,34).

Tablo 7. Kronik HBV tanılı hastalar ile Delta Hepatit tanılı hastaların IFNλ4 Rs12979860 polimorfizim analizi karşılaştırılması

Genotip	Kronik HBV (%) (N=128)	Delta Hepatit (%) (N=74)	P	OR (%95 CI)
C/C	63 (%49)	34 (%46)	0,34	1,00
C/T	58 (%45)	34 (%46)		1,03 (0,57-1,84)
T/T	7 (%5)	6 (%8)		2,19 (0,75 -6,37)
C	184 (%72)	102 (%69)		
T	72 (%28)	46 (%31)		

3.6. HBV Geçirmiş Hastalar ile Delta Hepatit Tanılı Hastaların IFNλ4 Rs12979860 Polimorfizim Analizi Karşılaştırılması

İnterferon lambda dört rs12979860 polimorfizim analizi için DNA eldesi aşamasında HBV geçirmiş hastalar ile Delta Hepatit tanılı hastaların arasında IFNλ4

rs12979860'nın allel ve genotip sıklığının karşılaştırılmasında gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,81).

Tablo 8. HBV geçirmiş hastalar ile Delta Hepatit tanılı hastaların IFNλ4 Rs12979860 polimorfizim analizi karşılaştırılması

Genotip	HBV Geçirmiş (%) (N=81)	Delta Hepatit (%) (N=74)	P	OR (%95 CI)
C/C	37 (%46)	34 (%46)	0,81	1,00
C/T	35 (%43)	34 (%46)		1,06 (0,54-2,05)
T/T	9 (%11)	6 (%8)		0,73 (0,23 -2,25)
C	109 (%67)	102 (%69)		
T	53 (%33)	46 (%31)		

3.7. HBV Geçirmiş Hastalar ile Kronik HBV Tanılı Hastaların IFNλ4 Rs11322783 Polimorfizim Analizi Karşılaştırılması

İnterferon lambda dört rs11322783 polimorfizim analizi için DNA eldesi aşamasında kronik HBV hastaları ve HBV geçirmiş olan grupta IFNλ4 rs12979860'nın allel ve genotip sıklığının karşılaştırılmasında, G/G allelinin HBV geçirmiş hastalarda kronik HBV hastalarına göre daha sık görüldüğü saptanmıştır (p=0,04;OR: 3,55 (1,29-9,74). Yine co-dominant allellerin birleştirilerek değerlendirilmesinde, benzer şekilde geçirilmiş grupta resesif allelin kronik HBV olan gruba göre daha sık olduğu görülmüştür [p=0,013; OR: 3,55 (1,29-9,74) 3,30 (1,26-8,68)].

Tablo 9. HBV geçirmiş hastalar ile kronik HBV tanılı hastaların IFNλ4 Rs11322783 polimorfizim analizi karşılaştırılması

Genotip	Kronik HBV (%) (N=128)	HBV Geçirmiş (%) (N=81)	P	OR (%95 CI)
T/T	63 (%49)	33 (%41)	0,04	1,00
T/G	58 (%45)	35 (%43)		1,15 (0,64 -2,09)
G/G	7 (%5)	13 (%16)		3,55 (1,29-9,74)
T/T - T/G	121 (%95)	68 (%84)		1,00
G/G	7 (%5)	13 (%16)	0,013	3,30 (1,26-8,68)
T	184 (%72)	101 (%62)		
G	72 (%28)	61 (%38)		

3.8. Kronik HBV Tanılı Hastalar ile Delta Hepatit Tanılı Hastaların IFNλ4 Rs11322783 Polimorfizim Analizi Karşılaştırılması

İnterferon lambda dört rs11322783 polimorfizm analizi için DNA eldesi aşamasında Kronik HBV tanılı hastalar ile Delta Hepatit tanılı hastalar arasında IFNλ4 rs11322783'nin allel ve genotip sıklığının karşılaştırılmasında gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,87).

Tablo 10. Kronik HBV tanılı hastalar ile Delta Hepatit tanılı hastaların IFNλ4 Rs11322783 polimorfizim analizi karşılaştırılması

Genotip	Kronik HBV (%) (N=128)	Delta Hepatit (%) (N=74)	P	OR (%95 CI)
T/T	63 (%49)	34 (%46)	0,87	1,00
T/G	58 (%45)	35 (%47)		1,12 (0,62-2,02)
G/G	7 (%5)	5 (%7)		1,32 (0,39 -4,49)
T	184 (%72)	103 (%70)		
G	72 (%28)	45 (%30)		

3.9. HBV Geçirmiş Hastalar ile Delta Hepatit Tanılı Hastaların IFNλ4 Rs11322783 Polimorfizim Analizi Karşılaştırılması

İnterferon lamda dört rs11322783 polimorfizm analizi için DNA eldesi aşamasında HBV geçirmiş hastalar ile Delta Hepatit tanılı hastaların arasında IFNλ4 rs11322783'nin allel ve genotip sıklığının karşılaştırılmasında gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,18).

Tablo 11. HBV geçirmiş hastalar ile Delta Hepatit tanılı hastaların IFNλ4 Rs11322783 polimorfizim analizi karşılaştırılması

Genotip	HBV Geçirmiş (%) (N=81)	Delta Hepatit (%) (N=74)	P	OR (%95 CI)
T/T	33 (%41)	34 (%46)	0,18	1,00
T/G	35 (%43)	35 (%47)		0,97 (0,50-1,90)
G/G	13 (%16)	5 (%7)		0,37 (0,12-1,16)
T	101 (%62)	103 (%70)		
G	61 (%38)	45 (%30)		

4. TARTIŞMA

Hepatit B virüsü 350 milyon insandan fazlasını etkileyen siroz, hepatosellüler karsinoma, kronik hepatit gibi sağlık sorunlarına ve yaklaşık senede 1 milyon ölüme neden olan bir virüstür. Dünya çapında 2 milyar insanın bu virüsle karşılaştığı ve 400 milyona yakın insanın kronik HBV ile enfekte olduğu düşünülmektedir (1). 1977 yılında Rizzetto ve ark. (71) tarafından keşfedilen HDV; tek başına enfektif etki gösteremeyen, etki gösterebilmesi için HBV'ye ihtiyaç duyan bir patojendir. HDV'nin akut enfeksiyonu; koenfeksiyon ve superenfeksiyon olmak üzere iki biçimde gelişir. Koenfeksiyon görülen hastalarda yüzde 10 civarı kronikleşme oranı varken superenfeksiyonda bu oran yüzde 90'lara çıkmaktadır ve kronikleşen hastaların yaklaşık yüzde 50'si ilerde sirotik seyredebilir (72).

İnterferon lamdalar; enfeksiyonlarda ve otoimmün hastalıklarda, indüklenen genlerin oluşturduğu bir iletişim ağı aracılığıyla, immüniteyi modüle ederler. STAT fosforilasyon bağımlı sinyal kaskadını aktive eden, heterodimerik IFNLR'ye bağlanarak etki etmektedir. Böylece IFN ile stimüle edilen yüzlerce gen indüklenir ve bu kompleks ileri besleme ve geri besleme döngüleri üzerinden çeşitli bağışıklık fonksiyonlarını modüle eder (121). Ülkemizde ve dünyada sıklıkla görülen bu iki virüsden kaynaklanan hastalıklardan ötürü artan morbidite ve mortaliteyi azaltmak için geniş çaplı araştırmalar devam etmektedir. Bu çalışmada HBV geçirmiş, kronik HBV ve Delta hepatit tanımlı hastalarda IFNλ4 rs12979860 ve rs11322783 polimorfizimlerinin bu hastalıkların tanısında seyrinde ve tedavisinde rollerinin olup olmadığının ortaya konulması hedeflendi.

Literatürde HBV ile HCV üzerine çok sayıda çalışma mevcut iken Delta hepatit ve HBV geçirmiş hastalar üzerine yapılan bir çalışma mevcut değildir. Bu SNP'ler den klinik pratikte en çok kullanılanı IL28RA'yı kodlayan gende tanımlanmıştır (140, 141). Rs10903035 SNP, potansiyel bir mikroRNA bağlanma bölgesi olduğu düşünülen IL28RA mRNA dizisinin 3'UTR'si içinde yer alır. Bu özel SNP; Hepatit C virüsüne karşı IFN- α tedavisinin başarısızlığı için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (142). Ayrıca bu SNP, HIV ve HCV ile ko-enfekte olan hastalarda insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir. Bu gendeki bir başka SNP olan rs4649203, birbirinden bağımsız dört popülasyonda sedef hastalığı riski ile ve sistemik lupus eritematozus gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (141, 143). Bu gözlemler, IL28RA'nın

bulaşıcı ve otoimmün hastalıklar üzerinde önemli bir etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Interferon lambda ligandlarının ekspresyonu, çerçeve kayması mutasyonlarının yanı sıra, hem transkripsiyon faktörü bağlama bölgelerindeki hem de promotör bölgesinin metilasyon bölgelerindeki SNP'ler tarafından modüle edilmektedir (141). IFNL 3/4 lokusundaki SNP'lerin klinik etkisi ilk başlarda kronik HCV'li hastalardaki IFN- α tedavisi sonuçları bağlamında gözlemlenmiştir (141). Çalışmaların çoğu SNP'lerin rs12979860 (CT/TT) ve rs8099917'nin (TG/GG) minör alellerinin kronik HCV enfeksiyonu sırasında karaciğer biyopsilerinde serumda gözlemlenen azalmış IFNL3 ekspresyonu ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır. Bununla birlikte hepatositlerdeki rs12979860'ın TT alelinin daha yüksek IFNL1 ve IFNL3 düzeylerini ekspresse ettiği de gösterilmiştir(141). Rs12979860 SNP'leri IFNL3/L4 ekspresyonu ile spesifik olarak ilişkilendirilmiş olsa da bu SNP'ler diğer IFN- λ genlerinin ekspresyonunu da etkileyebilir (144). Bizim çalışmamızda rs12979860'nın allel ve genotip sıklığının karşılaştırılmasında gruplar arası farklılık saptanmadı. Bu durum hasta sayısının yetersiz ve orantısız olmasından kaynaklanıyor olabilir. Özellikle Delta hepatit tanılı hastaların sayısının az olması bu sonucun çıkmasının nedenlerinden biri olarak düşünüldü.

Yine kronik HBV ve Kronik HCV tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada rs12979860 CC ve rs8099917 TT genotipine sahip olan hastalarda HCC tanısının daha az sıklıkla konulduğu ve bu polimorfizimin koruyucu olduğu belirtilmiştir (145).

Yine Ss469415590 SNP'nin IFNL4'ün ekspresyonu üzerindeki etkisi, aksine çok daha iyi tanımlanmıştır. Delta-G polimorfizmi bağlamında bir frameshift mutasyonu; IFNL4'ün beyaz insanların yaklaşık % 40'ında fonksiyonel olarak eksprese edilen ve alternatif okuma çerçevesi içeren bir gen üretmektedir (146). IFNL4'ün 70 rezidüsünde bir amino asitin değişmesi, ISG ekspresyon düzeylerinde oluşan bir azalma yoluyla antiviral aktiviteyi azaltır (147).

Interferon lambda'ların ikili rolü olan, doğrudan antiviral etkileri ve T ve B hücre aktivasyonu ve modülasyonu üzerindeki daha uzun süreli immüno modülatör etkileri, bulaşıcı hastalıkların farklı tipleri ile olası çoklu etkileşimlere yol açabilir. IFN'ler hücreleri viral enfeksiyonlara karşı korur. Bunun üzerine her virüs IFN sinyalini ve etkilerini engellemek için spesifik yollar geliştirmiştir (148). Her ne kadar

fare çalışmalarından elde edilen bu sonuçlar çok önemli olsa da, insan sonuçlarına göre bir dizi önemli farklılıklar olduğu da kaydedilmiştir. İnsan hepatositlerini kullanan bir insan kimerik fare modelinde, insan ve farelerin hepatositlerinin IFN- λ 'lara karşı verdikleri yanıt oranları oldukça farklı saptanmış olup özellikle farelerde hepatositler IFN- λ 'ya cevap vermemiştir (133). Buna ek olarak, IFNLR'nin immün hücrelerdeki ekspresyonunun çarpıcı şekilde farklı olduğu görünmektedir. İnsanlardaki B hücreleri IFN- λ 'lara yanıt verirken, farelerdeki B-hücrelerinde IFN- λ 'ların yanıtsız olduğu görülmüştür (149).

Klinik senaryolar içinde IFN- λ 'ların etkisi üzerine yapılan çalışmalar, HCV'nin spontan klerensi ile IFNL3/L4 SNP'lerin arasındaki güçlü ilişki ve IFN- α tedavisi yanıtı ağırlıklıdır. Bir çalışmada; IFNL3/L4 sinyalizasyonundaki SNP'ler ile CMV replikasyonu arasındaki ilişki araştırılmıştır. Rs8099917 GG aleli olan transplant alıcıları önemli ölçüde daha az sitomegalovirüs (CMV) primer replikasyonu sergilemektedir. Bu SNP, enfeksiyonda azalmış ISG ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir (150). Buna karşılık, rs368234815 Δ G SNP'si HIV ile enfekte olmuş hastalarda CMV retinitisi için daha yüksek bir risk göstermektedir ve transplant grubunda rs368234815 Δ G SNP'si, özellikle seropozitif donörlerden greft alan hastalarda, CMV replikasyonun ve hastalığının riskindeki artış ile ilişkilendirilmiştir (151). Bu sonuçlar IFN- λ 'ların, akut veya kronik enfeksiyon senaryolarında ve viral reaktivasyonda farklı rolleri olduğunu vurgulamaktadır.

Bir dokunun sitokin mikro ortamı, belirli bir enfeksiyon ajanının kolonize olabilme hızı üzerinde bir tesire sahip olabilir ve ayrıca enfeksiyonların sıklığını etkileyebilir. Bir çalışmada IFN- λ 'ların influenza enfeksiyonu sırasında lokal mikrobiyotada önemli değişikliklere yol açabileceğini gösterilmiştir. Araştırmacılar influenza enfeksiyonu fare modelinde, fonksiyonel IL28 sinyaliye sahip olan farelerin solunum mikrobiyotalarında daha yoğun değişiklikler gösterdiklerini ve sonrasında IL28RA farelere kıyasla Staphylococcus aureus ile daha yüksek kolonizasyon oranları sergilediklerini gözlemlemişlerdir (152). Bu önemli bulgular insan kohortunda da teyit edilmelidir. Çünkü S. aureus, influenza enfeksiyonundan sonra önemli bir bakteriyel süperenfeksiyon nedenidir. Ek olarak, antibiyotik tedavisi gibi yaygın klinik senaryolarda mikrobiyota değişiklikleri, IFN- λ 'lar ve genotipleri tarafından modüle edilebilir.

Nötrofillerin işlevleri bakteriyel enfeksiyonların temizlenmesinde ve yara onarımında çok önemlidir (153). IFN-λ'ların etkilerinin ana hedefi nötrofiller olabilir. Kollajen ile tetiklenmiş bir artrit modelinde yapılan araştırmada, IFNL1'in, IL17-üreten Th17 hücrelerinin sayısını azaltarak ve inflamatuvar süreci genişletmede önemli rol oynayan IL-1b eksprese eden nötrofillerin göçünü azaltarak anti inflamatuvar işlev gösterdiğini kanıtlamıştır. Bu bulgular; bakteriyel enfeksiyon bölgelerine olan nötrofil göçünde IFN-λ'ların önemli bir modülatör olarak rol aldığını göstermiştir (154).

Interferon lambda'ların paraziter ve fungal hastalıklardaki rolü henüz araştırılmamıştır. Her ne kadar biraz spekülatif de olsa, özellikle helmint enfeksiyonlarının oluşum sürecinde IFN-λ sistemindeki tekli nükleotid polimorfizimlerinin etkili olduğu söylenebilir (155).

Başka bir çalışmada 221 tane AIDS ile ilişkili kaposi sarkomu tanılı hastada IFN-λ4 rs12980275 ve rs8099917 polimorfizimleri bakılmış ve bu iki polimorfizimin kaposi sarkomu tanısı alan hastalarda daha çok saptandığı görülmüştür (156).

Literatürde yer alan HCV hastalarıyla yapılan diğer bir çalışmada rs12979860 polimorfizimin HCV tanılı hastalarda tedaviye yanıtın daha zor olduğu gösterilmiştir (157). Bizim çalışmamızda ise Kronik HBV tanılı hastalarda bu polimorfizimin daha sık olduğunu saptadık. Bu durum, HBV ile karşılaşan bireylerden bu polimorfizmi taşıyanlarda, virüsün immün sistem tarafından tümüyle ortadan kaldırılmasında yetersizlik ve kronikleşme ile ilişkili olabilir.

Bizim çalışmamızda Delta hepatit tanılı hastalarda IFN-λ4 rs12979860 polimorfizimi sıklığı açısından bir farklılık saptayamadık. Literatürde bizim çalışmamıza benzer sonuçlar görülmektedir (158).

Delta Hepatit tanılı 47 hastanın rs12979860 polimorfiziminin tedaviye yanıt ve relaps açısından değerlendirildiği bir çalışmada hastaların CC TT CT genotip sıklığı karşılaştırılmış olup hastalar arasında polimorfizim açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (159). Bizim çalışmamızda Delta hepatit tanılı hastalardan sık olarak C alleli saptanmış olup iki grupta karşılaştırmamızda anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Kronik HBV tanılı 365 ve 410 HBV geçirmiş hasta üzerinde yapılan bir çalışmada iki grup arasında rs12979860 polimorfizimi açısından anlamlı farklılık saptanmış olup bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu sonuç saptanmamıştır (160).

İtalya’da yapılan bir çalışmada alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı olan hastalarda IFN λ 4 rs11322783 TT genotipine sahip bireylerde karaciğer biyopsilerinde daha fazla hasar saptanmıştır (161). İki çalışmanın sonuçları göz önüne alındığında TT genotipine sahip bireylerde karaciğer hasarının daha belirgin olduğu görülmektedir.

Bizim çalışmamızda Kronik HBV tanılı hastalar ile HBV geçirmiş hastalarda IFN λ 4 rs11322783 polimorfizim analizi yapıldığında G/G alleli HBV geçirmiş grupta daha sık saptanmış olup literatürde çalışmamızla uyumlu bilgiler mevcut değildir (162).

Prostat kanseri tanısı olan hastalar ile ABD’de yapılan bir çalışmada; hastalarda sağlıklı gruba kıyasla rs11322783 TT Polimorfiziminin daha sık olduğu görülmüştür (163).

Çalışmamızda HBV geçirmiş, Delta hepatit tanılı ve Kronik HBV tanılı hastalarda yaptığımız IFN- λ 4 rs12979860 polimorfizim analizinde gruplar arasında allel ve genotip sıklığının karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmadı. Literatürde bu üç grubu kıyaslayan bir çalışma yoktur.

Interferon lambda dört rs11322783 polimorfizim analizinde ise HBV geçirmiş hastalar ile Kronik HBV tanılı hastaların allel ve genotip sıklığı karşılaştırıldığında G/G allelinin geçirmiş grupta daha sık görüldüğü fark edilmiştir; ayrıca co dominant allelleri birleştirdiğimizde yine geçirilmiş grupta resesif allelin Kronik HBV grubuna göre daha sık olduğu saptanmıştır. Diğer gruplarda ise anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürde buna benzer bir çalışma saptanmamıştır. Hasta sayısının yetersiz olması kısıtlı sonuçlara ulaşmamıza neden olmuş olabilir.

Sonuç olarak; IFN- λ 'ların ve bunların SNP'ler yoluyla modülasyonunun, bulaşıcı hastalıkların geniş bir yelpazesi için önemli roller oynayan faktörler olduğu giderek artan biçimde kabul görmektedir. Her ne kadar literatürde HCV ile ilgili araştırmalar çoğunlukta olsa da, özellikle fare modellerinde yapılan çalışmalar viral, respiratuar ve gastrointestinal enfeksiyonlarda önemli roller oynadığını göstermiştir. Bakteriyel kolonizasyon ve bakteriyel enfeksiyonlar da ayrıca IFN- λ 'lar tarafından modüle edilebilir. IFN'lerdeki ve çok sayıda SNP'deki önemli çeşitlilik ele alınması zor bir karmaşıklık sorununa neden olmaktadır.

Bu alışmada; IFN-λ4 rs11322783 ve rs12979860 polimorfiziminin Delta Hepatit, HBV geçirmiş ve kronik HBV tanılı hastalarda görülme sıklığı araştırıldı ve sonuç olarak HBV geçirmiş hastalarda rs11322783 polimorfizimin daha sık olduğu saptandı. Bu polimorfizim bulaşa maruz kalan bireylerde hastalığın kronikleşmeyi önlediğini düşünmemize neden olabilir. Literatürde bizim çalışmamıza benzer bir çalışma mevcut değildir. Bu sonuçların geniş hasta serilerinde konfirmasyonuna gereksinim vardır.



5. KAYNAKLAR

1. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *New Eng J Med* 1997; 337(24): 1733-1745.
2. Gerlich WH. Medical virology of hepatitis B: how it began and where we are now. *Virol Journal* 2013; 10(1): 239-244.
3. Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 1882-1904.
4. Bilgiç A, Özacar T. Hepatit B virus, Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi* 2002; 2: 1350-1370.
5. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000; 64(1): 51-68.
6. Beck J, Nassal M. Hepatitis B virus replication. *WJG* 2007; 13(1): 48-50.
7. Koziel MJ, Siddiqui A. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus. *Mandell, Douglas and Bennett's Principle and Practice of Infectious Disease* 2005; 2: 2059-2086.
8. Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. *İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi*, 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1340-1350.
9. Lee JM, Ahn SH. Quantification of HBsAg: basic virology for clinical practice. *World J Gastroenterol* 2011; 17(3): 283-288.
10. Croagh CM, Desmond PV, Bell SJ. Genotypes and viral variants in chronic hepatitis B: A review of epidemiology and clinical relevance. *World J Hepatol* 2015; 7(3): 289-293.
11. Wai CT, Chu CJ, Hussain M, Lok AS. HBV genotype B is associated with better response to interferon therapy in HBeAg (+) chronic hepatitis than genotype C. *Hepatolog* 2002; 36(6): 1425-1430.
12. Murray JM, Purcell RH, Wieland SF. The half-life of hepatitis B virions. *Hepatology* 2006; 44(5): 1117-1121.
13. Sheldon J, Rodes B, Zoulim F, Bartholomeusz A, Soriano V. Mutations affecting the replication capacity of the hepatitis B virus. *J Viral Hepatit* 2006; 13(7): 427-434.

14. İnan N, Tabak F. Hepatitis B virus. *BiolLife Cycle* 2015; 21: 1-7.
15. Doo EC, Ghany MG. Hepatitis B virology for clinicians. *Clin Liver Dis* 2010; 14(3): 397-408.
16. Yan H, Zhong G, Xu G, He W, Jing Z, Gao Z, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *eLife* 2012;1: e00049.
17. Grimm D, Thimme R, Blum HE. HBV life cycle and novel drug targets. *Hepatol Int* 2011; 5(2): 644-653.
18. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). *İnfeksiyon hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Birinci Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2002: 1340-1350.*
19. Liaw Y, Tsai S. Pathogenesis and clinical significance of acute exacerbations and remissions in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Viral Hep Rev* 1997; 3(1): 143-154.
20. Guidotti LG, Chisari FV. Cytokine-mediated control of viral infections. *Virol* 2000; 273(2): 221-227.
21. Ishak KG. Pathologic features of chronic hepatitis: a review and update. *Am J Clin Pathol* 2000; 113(1): 40-55.
22. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11(2): 97-107.
23. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50(3): 661-662.
24. Kowdley KV, Wang CC, Welch S, Roberts H, Brosgart CL. Prevalence of chronic hepatitis B among foreign-born persons living in the United States by country of origin. *Hepatol* 2012; 56(2): 422-433.
25. Pungpapong S, Kim WR, Poterucha JJ, editors. Natural history of hepatitis B virus infection: an update for clinicians. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(8): 967-975 .

26. Akarca US. Chronic hepatitis B a guideline to diagnosis, approach, management, and follow-up 2007 Turkish association for the study of liver. Turkish Journal Gastroenterol 2008; 19(4): 207-230.
27. Ay P, Torunoglu M, Com S, Çipil Z, Mollahaliloğlu S, Erkoç Y, et al. Trends of hepatitis B notification rates in Turkey, 1990 to 2012. Eurosurveillance 2013; 18(47): 636-640.
28. Van de Laar M, Veldhuijzen I, Hahn S. Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. ECDC 2010; 26: 56-58.
29. Toy M, Önder FO, Wörmann T, Bozdayı AM, Schalm SW, Borsboom GJ, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. BMC Infec Dis 2011; 11(1): 337-341.
30. Tosun S. Viral hepatitlerin ülkemizdeki değişen epidemiyolojisi. Ankem Derg 2013; 27(2): 128-134.
31. Akhan S, Aynioğlu A, Çağatay A, Gönen İ, Günel Ö, Kaynar T, et al. Kronik hepatit B virüsü infeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu. Klimik Derg 2014; 27: 2-18.
32. Karaaslan H, Yurdaydin C. Viral hepatitis at the Black Sea region: the problem of viral hepatitis in Turkey revisited. The Turkish Journal of Gastroenterol 2009; 20(1): 1-4.
33. Curry M, Chopra S. Acute viral hepatitis. Principles and practice of infectious diseases Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone 2005: 1426-1441.
34. Kaygusuz TÖ. Kronik Hemodiyaliz hastalarında HBsAg ve anti-HBs seroprevalansı. F.Ü. Sağlık Bilimleri Dergisi 2007; 21(2): 55-57.
35. Hughes R. Drug injectors and the cleaning of needles and syringes. Eur Addict Res 2000; 6(1): 20-30.
36. Alter MJ, Margolis HS. The emergence of hepatitis B as a sexually transmitted disease. The Med Clin North Am 1990; 74(6): 1529-1541.

37. Alter MJ, Ahtone J, Weisfuse I, Starko K, Vacalis TD, Maynard JE. Hepatitis B virus transmission between heterosexuals. *JAMA* 1986; 256(10): 1307-1310.
38. Degertekin H, Gunes G. Horizontal transmission of hepatitis B virus in Turkey. *Public Health* 2008; 122(12): 1315-1317.
39. Zhang R, Wang M, Chen Q, Xiu X, Ren K, Qiu L, et al. Study on the risk factors related vertical transmission of HBV positive couples to their infant. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2012; 33(12): 1283-1287.
40. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *Eng J Med* 1975; 292(15): 771-774.
41. Wong F, Pai R, Van Schalkwyk J, Yoshida EM. Hepatitis B in pregnancy: a concise review of neonatal vertical transmission and antiviral prophylaxis. *Ann Hepatol* 2014; 13(2): 187-195.
42. Beasley RP, Shiao I-S, Stevens C, Meng H-C. Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet* 1975; 306: 740-741.
43. Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatol* 2009; 49: 13-21.
44. Ocana S, Casas ML, Buhigas I, Lledo JL. Diagnostic strategy for occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2011; 17(12): 1553-1558.
45. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. *Yenen OŞ Akut Viral Hepatitler 2nci Baskı*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002: 820-834.
46. Araujo NM, Waizbort R, Kay A. Hepatitis B virus infection from an evolutionary point of view: how viral, host, and environmental factors shape genotypes and subgenotypes. *Infec Gen* 2011; 11(6): 1199-1207.
47. Liver EAFTSOT. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57(1): 167-185.
48. Rodella A, Galli C, Terlenghi L, Perandin F, Bonfanti C, Manca N. Quantitative analysis of HBsAg, IgM anti-HBc and anti-HBc avidity in acute and chronic hepatitis B. *J Clin Virol* 2006; 37(3): 206-212.

49. Von Seth M, Hillered L, Otterbeck A, Hanslin K, Larsson A, Sjölin J. Association of Health Investigations. 37th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine (part 3 of 3): Brussels, Belgium. 21-24 March 2017
50. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol 1995; 22(6): 696-699.
51. Bilgiç A, Özacar T. Hepatit B virusu. Enfeksiyon Hastalıkları Mikrobiyolojisi 2002: 1370-1377.
52. Birengel S, hepatit B’de TEK. epidemiyolojik, virolojik, fizyopatolojik ve klinik özellikler, tanımlamalar. Koksall İ, Leblebicioğlu H (editörler) Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2007: 11-22.
53. Terrault N, Wright T. Viral hepatitis A Through G. Sleisenger and Fordtran: Gastrointestinal and liver disease. Pathophysiology/Diagnosis/Management, 6.th Edition Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (eds). W.B. Saunders Company, 1998:1123-1170
54. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. Hepatol 2007; 45(4): 1056-1075.
55. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatol 2007; 45(2): 507-539.
56. Liaw Y-F, Chu C-M. Hepatitis B virus infection. Lancet 2009; 373: 582-592.
57. Kantarçeken B. Kronik hepatit B–doğal seyir. Tabak F, Balık İ (eds.). Viral Hepatit Kitabı Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, 2009: 3-22.
58. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV (eds). Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: natural history and treatment. Seminars in Liver Disease; Seventh ed, New York: Thieme Medical Publishers, Inc, 2006: 333-335
59. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M, Akremi R, Pham BN, Ollivier S, et al. Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. J Hepatol 2002; 36(4): 543-546.
60. Liver EAFTSOT. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017; 67(2): 370-398.

61. Reller LB, Weinstein MP, Procop GW, Wilson M. Infectious disease pathology. Clin Inf Dis 2001; 32(11): 1589-1601.
62. You CR, Lee SW, Jang JW, Yoon SK. Update on hepatitis B virus infection. WJG 2014; 20(37): 13293.
63. Thio CL, Hawkins C. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases: Elsevier Inc, 2014: 1815-1839.
64. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. Lancet Infect Dis 2002; 2(7): 395-403.
65. Ambang T, Tan JS, Ong S, Wong KT, Goh KJ. Clinicopathological features of Telbivudine-associated myopathy. PloS One 2016; 11(9): e0162760.
66. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology 2016; 63(1): 261-283.
67. Kayaaslan B, Guner R. Adverse effects of oral antiviral therapy in chronic hepatitis B. World J Hepatol 2017; 9(5): 227-231.
68. Guan R, Lui HF. Treatment of hepatitis B in decompensated liver cirrhosis. Int J Hepatol 2011; 201: 111-15.
69. Sarin S, Kumar M, Lau G, Abbas Z, Chan H, Chen C, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. Hepatol Int 2016; 10(1): 91-98.
70. Mıstık R, Balık İ. Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Viral Hepatit 2003; 1: 10-55.
71. Rizzetto M, Canese MG, Arico S, Crivelli O, Trepo C, Bonino F, et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. Gut 1977; 18(12): 997-1003.
72. Hsieh TH, Liu CJ, Chen D-S, Chen PJ. Natural course and treatment of hepatitis D virus infection. Journal of the Formosan Medical Association 2006; 105(11): 869-881.

73. Wu JC, Chen CM, Sheen IJ, Lee SD, Tzeng HM, Choo KB. Evidence of transmission of hepatitis D virus to spouses from sequence analysis of the viral genome. *Hepatology* 1995; 22(6): 1656-1660.
74. Niro GA, Casey JL, Gravinese E, Garrubba M, Conoscitore P, Sagnelli E, et al. Intrafamilial transmission of hepatitis delta virus: molecular evidence. *J Hepatol* 1999; 30(4): 564-569.
75. Radjef N, Gordien E, Ivaniushina V, Gault E, Anaïs P, Drugan T, et al. Molecular phylogenetic analyses indicate a wide and ancient radiation of African hepatitis delta virus, suggesting a deltavirus genus of at least seven major clades. *J Virol* 2004; 78(5): 2537-2544.
76. Gaeta GB, Stroffolini T, Chiaramonte M, Ascione T, Stornaiuolo G, Lobello S, et al. Chronic hepatitis D: a vanishing Disease? An Italian multicenter study. *Hepatology* 2000; 32(4): 824-827.
77. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. *Gut* 2000; 46(3): 420-426.
78. Sagnelli E, Felaco F, Filippini P, Pasquale G, Peinetti P, Buonagurio E, et al. Influence of HDV infection on clinical, biochemical and histological presentation of HBsAg positive chronic hepatitis. *Liver* 1989; 9(4): 229-234.
79. Gourari S, Brichler S, Le Gal F, Abdou Chekaraou M, Beloufa MA, Khelifa R, et al. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus subtypes circulating in Algeria and seroprevalence of HDV infection. *J Med Virol* 2019; 91(1): 72-80.
80. Niro GA, Rosina F, Rizzetto M. Treatment of hepatitis D. *J Viral Hepat* 2005; 12(1): 2-9.
81. Nouredin M, Gish R. Hepatitis delta: epidemiology, diagnosis and management 36 years after discovery. *Curr Gastroenterol Rep* 2014; 16(1): 365-370.
82. Blitz L, Pujol FH, Swenson PD, Porto L, Atencio R, Araujo M, et al. Antigenic diversity of hepatitis B virus strains of genotype F in Amerindians and other population groups from Venezuela. *J Clin Microbiol* 1998; 36(3): 648-651.

83. Berktaş M, Parlak M, Çıkman A, Yüce M, Yaman G. HBV DNA pozitif olgularda HDV RNA sıklığı. *Viral Hepatit Dergisi* 2012; 18(1): 34-36.
84. Puigvehí M, Moctezuma-Velázquez C, Villanueva A, Llovet JM. The oncogenic role of hepatitis delta virus in hepatocellular carcinoma. *J HEP Reports* 2019; 1: 120-130.
85. Makuwa M, Caron M, Souquière S, Malonga Mouelet G, Mahé A, Kazanji M. Prevalence and genetic diversity of hepatitis B and delta viruses in pregnant women in Gabon: molecular evidence that hepatitis delta virus clade 8 originates from and is endemic in central Africa. *J Clin Microbiol* 2008; 46(2): 754-756.
86. Shakil AO, Hadziyannis S, Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM, Gerin JL, Casey JL. Geographic distribution and genetic variability of hepatitis delta virus genotype I. *Virology* 1997; 234(1): 160-167.
87. Wu JC, Chen T, Huo T, Lee S, Choo K, Chen C. Genotyping of hepatitis D virus by restriction-fragment length polymorphism and relation to outcome of hepatitis D. *Lancet* 1995; 346: 939-941.
88. Watanabe H, Nagayama K, Enomoto N, Chinzei R, Yamashiro T, Izumi N, et al. Chronic hepatitis delta virus infection with genotype IIb variant is correlated with progressive liver disease. *J Gen Virol* 2003; 84(12): 3275-3289.
89. Smedile A, Rizzetto M, Gerin J. Advances in hepatitis D virus biology and disease. *Progin Liver Dis* 1994; 12: 157-175.
90. Sureau C, Negro F. The hepatitis delta virus: Replication and pathogenesis. *J Hepatol* 2016; 64(1): 102-116.
91. Negro F. Hepatitis D virus coinfection and superinfection. *Cold Spring Harbor Med* 2014; 4(11): a021550.
92. Ottobrelli A, Marzano A, Smedile A, Recchia S, Salizzoni M, Cornu C, et al. Patterns of hepatitis delta virus reinfection and disease in liver transplantation. *Gastroenterol* 1991; 101(6): 1649-1655.
93. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *The Lancet* 2011; 378: 73-85.

94. Huang YH, Tao MH, Hu CP, Syu WJ, Wu JC. Identification of novel HLA-A 0201restricted CD8⁺ T-cell epitopes on hepatitis delta virus. *J Gen Virol* 2004; 85(10): 3089-3098.
95. Sakugawa H, Nakasone H, Nakayoshi T, Kawakami Y, Yamashiro T, Maeshiro T, et al. Hepatitis B virus concentrations in serum determined by sensitive quantitative assays in patients with established chronic hepatitis delta virus infection. *J Med Virol* 2001; 65(3): 478-484.
96. Da BL, Heller T, Koh C. Hepatitis D infection: from initial discovery to current investigational therapies. *Gastroenterol Rep* 2019; 7(4): 231-245.
97. Wu JC, Chiang TY, Shiue WK, Wang SY, Sheen IJ, Huang YH, et al. Recombination of hepatitis D virus RNA sequences and its implications. *Mol Biol* 1999; 16(11): 1622-1632.
98. Botelho Souza LF, Vasconcelos MPA, dos Santos AdO, Salcedo JMV, Vieira DS. Hepatitis delta: virological and clinical aspects. *Virolog J* 2017; 14(1): 177-181.
99. Komas NP, Ghosh S, Abdou-Chekaraou M, Pradat P, Al Hawajri N, Manirakiza A, et al. Hepatitis B and hepatitis D virus infections in the Central African Republic, twenty-five years after a fulminant hepatitis outbreak, indicate continuing spread in asymptomatic young adults. *PLoS* 2018; 12(4): e0006377.
100. Niro GA, Fontana R, Ippolito AM, Andriulli A. Epidemiology and diagnosis of hepatitis D virus. *Fut Virolog* 2012; 7(7): 709-717.
101. Goyal A, Murray JM. The impact of vaccination and antiviral therapy on hepatitis B and hepatitis D epidemiology. *PloS One* 2014; 9(10): e110143.
102. Pascarella S, Negro F. Hepatitis D virus: an update. *Liver Int* 2011; 31(1): 7-21.
103. Değertekin H, Yalcin K, Yakut M. The prevalence of hepatitis delta virus infection in acute and chronic liver diseases in Turkey: an analysis of clinical studies. *The Turkish journal of gastroenterology: Turkish Society of Gastroenterology* 2006; 17(1): 25-34.

104. Ayaz C, Yardımcı C, Çandır N, Ersöz G, Şanlıdağ T, Tıǧlı A, et al. Kronik Hepatit D virüsü infeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu. *Klinik Dergisi* 2014; 27:144-152.
105. Ayaz C, Tekin Koruk S, Yalçı A. Epidemiology and risk factors of hepatitis delta infection in Turkey. *J Pure App Microbiol* 2013; 7(4): 2809-2813.
106. Romeo R, Petruzzello A, Pecheur EI, Facchetti F, Perbellini R, Galmozzi E, et al. Hepatitis delta virus and hepatocellular carcinoma: an update. *Epidemiol & Infect* 2018; 146(13): 1612-1618.
107. Guilhot S, Huang S, Xia YP, La Monica N, Lai M, Chisari FV. Expression of the hepatitis delta virus large and small antigens in transgenic mice. *J Virol* 1994; 68(2): 1052-1058.
108. Koff R. Hepatitis B virus and Hepatitis D virus in: Gorbach SL, Bartlett JG (eds). Blacklow NR. *Infectious Disease*. Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 765-779.
109. Alfaiate D, Deny P, Durantel D. Hepatitis delta virus: From biological and medical aspects to current and investigational therapeutic options. *Antiviral Res* 2015; 122: 112-129.
110. Masood U, John S. Hepatitis D. *Stat Pearls*: Stat Pearls Publishing, 2018:436-470
111. Wu JC, Chen TZ, Huang YS, Yen FS, Ting LT, Sheng WY, et al. Natural history of hepatitis D viral superinfection: significance of viremia detected by polymerase chain reaction. *Gastroenterology* 1995; 108(3): 796-802.
112. Zachou K, Yurdaydin C, Drebbler U, Dalekos GN, Erhardt A, Cakaloglu Y, et al. Quantitative HBsAg and HDV-RNA levels in chronic delta hepatitis. *Liver Int* 2010; 30(3): 430-437.
113. Taylor JM. Hepatitis delta virus. *Virology* 2006; 344(1): 71-76.
114. Scarponi CFDO, Silva RDND, Souza Filho JAD, Guerra MRL, Pedrosa MAF, Mol MPG. Hepatitis delta prevalence in South America: a systematic review and meta-analysis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2019; 52: 125-131.

115. Puigvehí M, Moctezuma-Velázquez C, Villanueva A, Llovet JM. The oncogenic role of hepatitis delta virus in hepatocellular carcinoma. *J HEP Reports* 2019; 1(2): 120-130.
116. Heidrich B, Manns MP, Wedemeyer H. Treatment options for hepatitis delta virus infection. *Curr Infect Dis Rep* 2013; 15(1): 31-38.
117. Gunsar F, Akarca US, Ersoz G, Kobak AC, Karasu Z, Yuce G, et al. Two-year interferon therapy with or without ribavirin in chronic delta hepatitis. *Antiviral Therapy* 2005; 10(6): 721-725.
118. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, Erhardt A, Çakaloğlu Y, Değertekin H, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *New Eng J Med* 2011; 364(4): 322-331.
119. Beilstein F, Blanchet M, Vaillant A, Sureau C. Nucleic acid polymers are active against hepatitis delta virus infection in vitro. *J Virol* 2018; 92(4): e01416-01417.
120. Erhardt A, Gerlich W, Starke C, Wend U, Donner A, Sagir A, et al. Treatment of chronic hepatitis delta with pegylated interferon- α 2b. *Liver Int* 2006; 26(7): 805-810.
121. Syedbasha M, Egli A. Interferon lambda: modulating immunity in infectious diseases. *Front Immunol* 2017; 8: 119-125.
122. Coomes SM, Pelly VS, Kannan Y, Okoye IS, Czieso S, Entwistle LJ, et al. IFN γ and IL-12 restrict Th2 responses during Helminth/Plasmodium co-infection and promote IFN γ from Th2 Cells. *PLoS Pathogens* 2015; 11(7): e1004994.
123. Galluzzi L, Buqué A, Kepp O, Zitvogel L, Kroemer G. Immunogenic cell death in cancer and infectious disease. *Nat Rev Immunol* 2017; 17(2): 97-99.
124. Teijaro JR. Type I interferons in viral control and immune regulation. *Current Opinion in Virology* 2016; 16: 31-40.
125. Platanias LC. Mechanisms of type-I-and type-II-interferon-mediated signalling. *Nat Rev Immunol* 2005; 5(5): 375-380.

126. Kotenko SV, Gallagher G, Baurin VV, Lewis-Antes A, Shen M, Shah NK, et al. IFN- λ s mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nat Immunol* 2003; 4(1): 69-75.
127. Egli A, Santer DM, O'Shea D, Tyrrell DL, Houghton M. The impact of the interferon-lambda family on the innate and adaptive immune response to viral infections. *Emerging Microbes & Infections* 2014; 3(1): 1-12.
128. Pantel A, Teixeira A, Haddad E, Wood EG, Steinman RM, Longhi MP. Direct type I IFN but not MDA5/TLR3 activation of dendritic cells is required for maturation and metabolic shift to glycolysis after poly IC stimulation. *PLoS Biol* 2014; 12(1): e1001759.
129. Miknis ZJ, Magracheva E, Li W, Zdanov A, Kotenko SV, Wlodawer A. Crystal structure of human interferon- λ 1 in complex with its high-affinity receptor interferon- λ R1. *J Mol Biol* 2010; 404(4): 650-664.
130. Nizzoli G, Krietsch J, Weick A, Steinfeldt S, Facciotti F, Gruarin P, et al. Human CD1c⁺ dendritic cells secrete high levels of IL-12 and potently prime cytotoxic T-cell responses. *Blood* 2013; 122(6): 932-942.
131. Donnelly RP, Kotenko SV. Interferon-lambda: a new addition to an old family. *J Interferon & Cytokine Res* 2010; 30(8): 555-564.
132. Gad HH, Dellgren C, Hamming OJ, Vends S, Paludan SR, Hartmann R. Interferon- λ is functionally an interferon but structurally related to the interleukin-10 family. *J Biol Chem* 2009; 284(31): 20869-20875.
133. Hermant P, Demarez C, Mahlaköiv T, Staeheli P, Meuleman P, Michiels T. Human but not mouse hepatocytes respond to interferon-lambda in vivo. *PloS One* 2014; 9(1): e87906.
134. Yoon S-i, Jones BC, Logsdon NJ, Harris BD, Deshpande A, Radaeva S, et al. Structure and mechanism of receptor sharing by the IL-10R2 common chain. *Structure* 2010; 18(5): 638-648.
135. Maher SG, Sheikh F, Scarzello AJ, Romero-Weaver AL, Baker DP, Donnelly RP, et al. IFN- α and IFN- λ differ in their antiproliferative effects and duration of JAK/STAT signaling activity. *Cancer Biol & Therapy* 2008; 7(7): 1109-1115.

136. Liu BS, Janssen HL, Boonstra A. IL-29 and IFN α differ in their ability to modulate IL-12 production by TLR-activated human macrophages and exhibit differential regulation of the IFN γ receptor expression. *Blood* 2011; 117(8): 2385-2395.
137. Duong FH, Trincucci G, Boldanova T, Calabrese D, Campana B, Krol I, et al. IFN- λ receptor 1 expression is induced in chronic hepatitis C and correlates with the IFN- λ 3 genotype and with nonresponsiveness to IFN- α therapies. *J Exp Med* 2014; 211(5): 857-868.
138. Witte K, Witte E, Sabat R, Wolk K. IL-28A, IL-28B, and IL-29: promising cytokines with type I interferon-like properties. *Cytokine & Growth Factor Rev* 2010; 21(4): 237-251.
139. Jordan W, Eskdale J, Srinivas S, Pekarek V, Kelner D, Rodia M, et al. Human interferon lambda-1 (IFN- λ 1/IL-29) modulates the Th1/Th2 response. *Genes and Immun* 2007; 8(3): 254-258.
140. Jiménez-Sousa M, Berenguer J, Fernández-Rodríguez A, Micheloud D, Guzmán-Fulgencio M, Miralles P, et al. IL 28 RA polymorphism (rs10903035) is associated with insulin resistance in HIV/HCV-coinfected patients. *J Viral Hepat* 2014; 21(3): 189-197.
141. Li Y, Cheng H, Zuo XB, Sheng YJ, Zhou FS, Tang XF, et al. Association analyses identifying two common susceptibility loci shared by psoriasis and systemic lupus erythematosus in the Chinese Han population. *J Med Gen* 2013; 50(12): 812-818.
142. Urban TJ, Thompson AJ, Bradrick SS, Fellay J, Schuppan D, Cronin KD, et al. IL28B genotype is associated with differential expression of intrahepatic interferon-stimulated genes in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010; 52(6): 1888-1896.
143. Strange A, Capon F, Spencer CC, Knight J, Weale ME, Allen MH, et al. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nature Genetics* 2010; 42(11): 985-990.
144. Langhans B, Kupfer B, Braunschweiger I, Arndt S, Schulte W, Nischalke HD, et al. Interferon-lambda serum levels in hepatitis C. *J Hepatol* 2011; 54(5): 859-865.

145. Qin S, Wang J, Zhou C, Xu Y, Zhang Y, Wang X, et al. The influence of interleukin 28B polymorphisms on the risk of hepatocellular carcinoma among patients with HBV or HCV infection: An updated meta-analysis. *Medicine* 2019; 98(38): e17275.
146. Prokunina Olsson L, Muchmore B, Tang W, Pfeiffer RM, Park H, Dickensheets H, et al. A variant upstream of IFNL3 (IL28B) creating a new interferon gene IFNL4 is associated with impaired clearance of hepatitis C virus. *Nature Genetics* 2013; 45(2): 164-170.
147. Terczyńska Dyla E, Bibert S, Duong FH, Krol I, Jørgensen S, Collinet E, et al. Reduced IFN λ 4 activity is associated with improved HCV clearance and reduced expression of interferon-stimulated genes. *Nature Commun* 2014; 5: 5699-5702
148. Fensterl V, Chattopadhyay S, Sen GC. No love lost between viruses and interferons. *Ann Rev Virol* 2015; 2: 549-572.
149. Misumi I, Whitmire JK. IFN- λ exerts opposing effects on T cell responses depending on the chronicity of the virus infection. *J Immunol* 2014; 192(8): 3596-3606.
150. Egli A, Levin A, Santer DM, Joyce M, O'Shea D, Thomas BS, et al. Immunomodulatory function of interleukin 28B during primary infection with cytomegalovirus. *J Infect Dis* 2014; 210(5): 717-727.
151. Manuel O, Wójtowicz A, Bibert S, Mueller NJ, Van Delden C, Hirsch HH, et al. Influence of IFNL3/4 polymorphisms on the incidence of cytomegalovirus infection after solid-organ transplantation. *J Infect Dis* 2014; 211(6): 906-914.
152. Planet PJ, Parker D, Cohen TS, Smith H, Leon JD, Ryan C, et al. Lambda interferon restructures the nasal microbiome and increases susceptibility to *Staphylococcus aureus* superinfection. *M Bio* 2016; 7(1): e01939.
153. De Oliveira S, Rosowski EE, Huttenlocher A. Neutrophil migration in infection and wound repair: going forward in reverse. *Nat Rev Immunol* 2016; 16(6): 378-385.
154. Blazek K, Eames HL, Weiss M, Byrne AJ, Perocheau D, Pease JE, et al. IFN- λ resolves inflammation via suppression of neutrophil infiltration and IL-1 β production. *J Exp Med* 2015; 212(6): 845-853.

155. Spellberg B, Edwards Jr JE. Type 1 Type 2 immunity in infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2001; 32(1): 76-102.
156. Bibert S, Wójtowicz A, Taffé P, Tarr PE, Bernasconi E, Furrer H, et al. Interferon lambda 3/4 polymorphisms are associated with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *AIDS* 2018; 32(18): 2759-2765.
157. Ansari MA, Aranday-Cortes E, Ip CL, da Silva Filipe A, Hin LS, Bamford CG, et al. Interferon lambda 4 impacts broadly on hepatitis C virus diversity. *BioRxiv* 2018; 110: 151-158.
158. Batsuuri Z, Bat-Ulzii P, Enkhbat A, Dashdorj N, Chimed G, Perenlei E, et al., editors. Analysis of interleukin 28B rs12979860 polymorphism relationship with spontaneous clearance of hepatitis D virus infection in Mongolian population. *J Hepatol* 2019; 70(1): e253.
159. Ispiroglu M, Bahcecioglu IH, Demirel U, Yalniz M. Impact of interleukin 28B rs12979860 C/T polymorphism on severity of disease and response to treatment in hepatitis delta. *J Infect Develop Count* 2017; 11(01): 58-64.
160. He D, Tao S, Guo S, Li M, Zeng X, Tan Z, et al. Polymorphisms of IL28B is Associated with HBeAg Seroconversion in Nature History of HBV Infection. *J Hepatol* 2016; 64(2): 358-365.
161. Galmozzi E, D'Ambrosio R. Nonalcoholic fatty liver disease: is the IFNL4 rs368234815 variant protective from liver damage? *Hepatobiliary Surg Nutr* 2018; 7(3): 209-211.
162. Galmozzi E, Facchetti F, Grossi G, Loglio A, Viganò M, Lunghi G, et al. IFNL 4 rs368234815 and rs117648444 variants predict off treatment HB sAg seroclearance in IFN-treated HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. *Liver Int* 2018; 38(3): 417-423.
163. Tang W, Wallace TA, Yi M, Magi-Galluzzi C, Dorsey TH, Onabajo OO, et al. IFNL4-ΔG allele is associated with an interferon signature in tumors and survival of African-American men with prostate cancer. *Clin Canc Res* 2018; 24(21): 5471-5481.

6. ÖZGEÇMİŞ

1990 yılında İstanbul'da doğdum. İlköğretimimi Sakarya ve Ankara'da tamamladım. 2004-2008 yılları arasında Ankara Ümitköy Anadolu Lisesi'nde lise eğitimimi tamamladım. 2009-2015 yılları arasında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde üniversite eğitimimi tamamladım. Mezun olduktan sonra 6 ay boyunca Kars Devlet Hastanesi acil servisinde pratisyen hekim olarak görev yaptım. Nisan 2016 tarihinden itibaren Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

