

Aydın'da Kronik Hepatit C Enfeksiyonlu Hastalarda IL28B (rs12979860) Polimorfizminin Dağılımı ve Tedavi Yanıtına Etkisi[§]

Neriman AYDIN*, Rifat BÜLBÜL*, Adil COŞKUN**, Serkan ÖNCÜ***, Sevin KIRDAR*

*Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın

**Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Aydın

***Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın

ÖZ

Amaç: Hepatit C virus enfeksiyonları yüksek oranda kronikleşmekte ve kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalar ikili veya üçlü antiviral ilaç kombinasyonu ile tedavi edilmektedir. Ancak kronik HCV enfeksiyonlarının tedavisinde hastaların tedaviye verdiği yanıtı etkileyen birçok faktör tanımlanmıştır. Bunlardan biri, tedavi sonunda oluşan kalıcı virolojik yanıt (KVC) ile IL-28B polimorfizmi arasındaki ilişkidir. Bu çalışmada, antiviral tedavi uygulanan kronik HCV hastalarında IL-28B (rs12979860) polimorfizmindeki dağılım ve kalıcı virolojik yanıt arasındaki ilişkinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya peginterferon-ribavirin tedavisi alan kronik HCV enfeksiyonu olan hastalar alınmıştır. Tedavinin 12. haftasında, tedavi bitiminde ve altı ay sonraki kontrollerde HCV RNA araştırılarak, erken ve kalıcı virolojik yanıt belirlenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen 41 hastanın, 18'i (%43.9) erkek, 23'ü (%56.1) kadındır. Hastalarda IL28B SNP varyantı olan rs12979860'in %12.2'si CC genotipi, %19.5'i TT genotipi, %68.3'ü TC genotipi olarak tanımlanmıştır. Erken virolojik yanıt CC genotipi taşıyan hastalarda %80, TT genotipinde %75, TC genotipinde %82.1 olarak bulunmuş ve erken virolojik yanıt açısından IL-28B genotipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hastalarda kalıcı virolojik yanıt ise CC genotipi taşıyan hastalarda %100 iken, TT ve TC genotiplerinde sırasıyla % 62.5 ve % 46.4 olarak bulunmuştur. Kalıcı virolojik yanıt CC genotipi bulunan hastalarda diğer genotiplere göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek oranda bulunmuştur ($p=0.035$).

Sonuç: Bu sonuçlara göre, IL28B (rs12979860) CC genotipleri taşıyan kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda yüksek oranda KVC alınmaktadır. Ancak bölgemizde kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda CC genotipleri düşük oranda taşınmakta, KVC'ın daha düşük oranda olduğu diğer genotipler ise yaygın bulunmaktadır. Bu nedenlerden dolayı, bölgemizde kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda tedavinin planlanmasında ve takibinde IL28B (rs12979860) CC genotiplerin düşük oranda olduğunun dikkate alınmasının yararlı olacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik HCV enfeksiyonu, IL28B polimorfizmi, peginterferon-ribavirin tedavisi

ABSTRACT

The Distribution of IL28B Polymorphism (rs12979860) and its Effect on the Response to Treatment in Patients with Chronic Hepatitis C Virus in Aydın Province

Objective: Hepatitis C virus (HCV) infections have become increasingly chronic and the patients with chronic hepatitis C infections are given dual or triple antiviral drug combinations. However many factors are described affecting the response of the patients to treatment. One of them is the relationship between sustained virological response to treatment and IL-28B polymorphism. In this study, we aimed to investigate the relationship between the distribution of IL-28B (rs12979860) polymorphism.

Material and Methods: This study was conducted with chronic HCV patients undergoing peginterferon-ribavirin treatment. HCV RNA was investigated at the 12th week of the treatment, at the end, and at 6th month after treatment to determine early and persistent virological responses.

Results: The study included 41 patients, of whom 18 (43.9%) were male and 23 (56.1%) were female. In the study; the IL-28B SNP variant that is rs12979860 was found to be C/C genotype in 12.2%; T/T genotype in 19.5% and T/C genotype in 68.3% of the patients. Early virologic response was found to be 80% in C/C, 75% in T/T, and 82.1% in T/C genotype patients and no statistically significant difference was found between IL-28B genotypes in terms of early virologic response. Sustained virologic response was found as 100%, 62.5% and 46.4% in the C/C, T/T and T/C genotypes, respectively and it was found to be statistically significantly higher in C/C genotypes ($p=0.035$) relative to others.

Conclusion: We concluded that the chronic Hepatitis C patients with IL-28B SNP (rs12979860) C/C genotype have a relatively higher rate of SVR. However, in our region, C/C genotype is detected at a relatively lower rate in patients with chronic HCV and other genotypes with lower SVR are more common. Therefore, in the planning and follow-up of the treatment of patients with chronic HCV, consideration of the relatively lower rate of IL-28B rs12979860 C/C genotype in our region infection is thought to be useful.

Keywords: Chronic HCV infection, IL28B polymorphism, peginterferon-ribavirin treatment

Alındığı tarih: 12.09.2017

Kabul tarihi: 30.10.2017

Yazışma adresi: Neriman Aydın, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın

e-posta: nerimanaydin@yahoo.com

[§]Bu çalışma, HCV 2015 Symposium - 22nd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses (9-13 Ekim 2015, Strasbourg, Fransa) ve "3.Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi (18-2 Kasım 2015, Antalya)"nde poster olarak sunulmuştur.

[§]Bu araştırma Bilimsel Araştırma Projesi kapsamında Adnan Menderes Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından TPF-14003 sayılı ile desteklenmiştir.

GİRİŞ

Hepatit C virüsü (HCV) karaciğerde yol açtığı klinik tablolarla, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir⁽¹⁾. Dünyada yaklaşık 200 milyon kişi kronik HCV hastasıdır ve her yıl 4 milyon kişiye HCV bulaştığı tahmin edilmektedir⁽²⁾. HCV prevalansı coğrafik bölgeler arasında farklılık göstermekte olup, en yaygın olduğu bölgelerin başında Mısır gelmektedir⁽³⁾. Orta Avrupa’da prevalans %0.2-1 arasında değişirken, Doğu Avrupa’da bu oran %4-6’ya çıkmaktadır⁽⁴⁾. Ülkemizde HCV prevalansı ise %0.4-1 arasında değişmektedir⁽⁵⁾.

Kronik HCV enfeksiyonlu hastalara uygulanan tedaviler arasında pegile-interferon (PEG-IFN)/ribavirin ikili veya bunlara proteaz inhibitörlerinin eklendiği üçlü tedavi protokolleri bulunmaktadır. Bunlar arasında pegIFN- α , ribavirin kombinasyon tedavisi alan hastaların yarısından fazlasında başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir. Tedavinin başarısı 12. hafta, tedavinin bitimi ve altı ay sonra yapılan kontrollerde HCV RNA seviyelerine göre değerlendirilmektedir⁽⁶⁻⁸⁾. Kronik HCV enfeksiyonlarında tedavi başarısını etkileyen faktörler arasında yaş, cinsiyet, ırk/etnisite, kilo, insulin direnci, yağlı karaciğer hastalığı, kolesterol seviyesi, depresyon, alkol kullanımı, gen mutasyonları bağlı gelişen polimorfizm gibi konağa ait pek çok faktörün rol oynadığı gösterilmiştir⁽⁹⁾. İnsanlarda “Genom-wide Association” (GWA) çalışmalarıyla hepatit C tedavisi yanıtı ile tek nükleotid mutasyonuna bağlı polimorfizmler (SNP) arasında ilişki bulunmuştur⁽¹⁰⁾.

IL28B, 19q13 kromozomu üzerinde kodlanmaktadır ve kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda ilaç tedavisiyle alınan kalıcı virolojik yanıtı etkileyen faktörlerden biridir. Bu hastalarda tedaviye verilen yanıt ile *IL28B*’nin SNP varyantları arasında en güçlü ilişki rs12979860 varyantında görülmekte ve bunu rs8099917 varyantı takip

etmektedir^(11,12). Bu nedenle *IL28B* polimorfizminin belirlenmesi, HCV enfeksiyonlarının tedavisini planlama ve tedavi protokolünün seçilmesinde etkili olabilmektedir. Bu çalışmada, Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi’nde takip edilmekte olan kronik HCV hastalarında antiviral tedaviye erken ve kalıcı viral yanıt ile *IL-28B* (rs12979860) polimorfizmi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’nda, gastroenteroloji ve enfeksiyon hastalıkları kliniklerinde Şubat 2014-Ocak 2015 tarihleri arasında takip edilen peg interferon-ribavirin tedavisi alan kronik HCV enfeksiyonlu hastaların örneklerinde yapılmıştır. Araştırma için Adnan Menderes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan (2013/267) izin alınmıştır.

Çalışma gurubunu, kronik hepatit C standart tedavi protokollere bağlı olarak 24 ve 48 hafta olarak peg interferon-ribavirin tedavisi uygulanmış hastalar oluşturmaktadır. Çalışmaya 41 kronik HCV enfeksiyonlu hasta dâhil edilmiştir. Hastalar 22-79 yaş arasında olup, yaş ortalaması 55.5±12 yıl ve hastaların 18’i (%43.9) erkek, 23’ü (%56.1) kadındır. Hastaların HCV-RNA düzeyleri ve HCV genotipleri 12, 24, 48. hafta ve tedavi sonrası 6. ayda yapılan rutin takipleri sırasında yapılan tetkik sonuçlarının geriye dönük incelenmesi ile elde edilmiştir. Tedavinin 12. haftasında HCV RNA negatif veya ≥ 2 log₁₀ (100 kat) azalma olması erken virolojik yanıt, tedavi bitiminde ve altı ay sonraki kontrollerde HCV RNA negatif olması kalıcı virolojik yanıt olarak kabul edilmiştir.

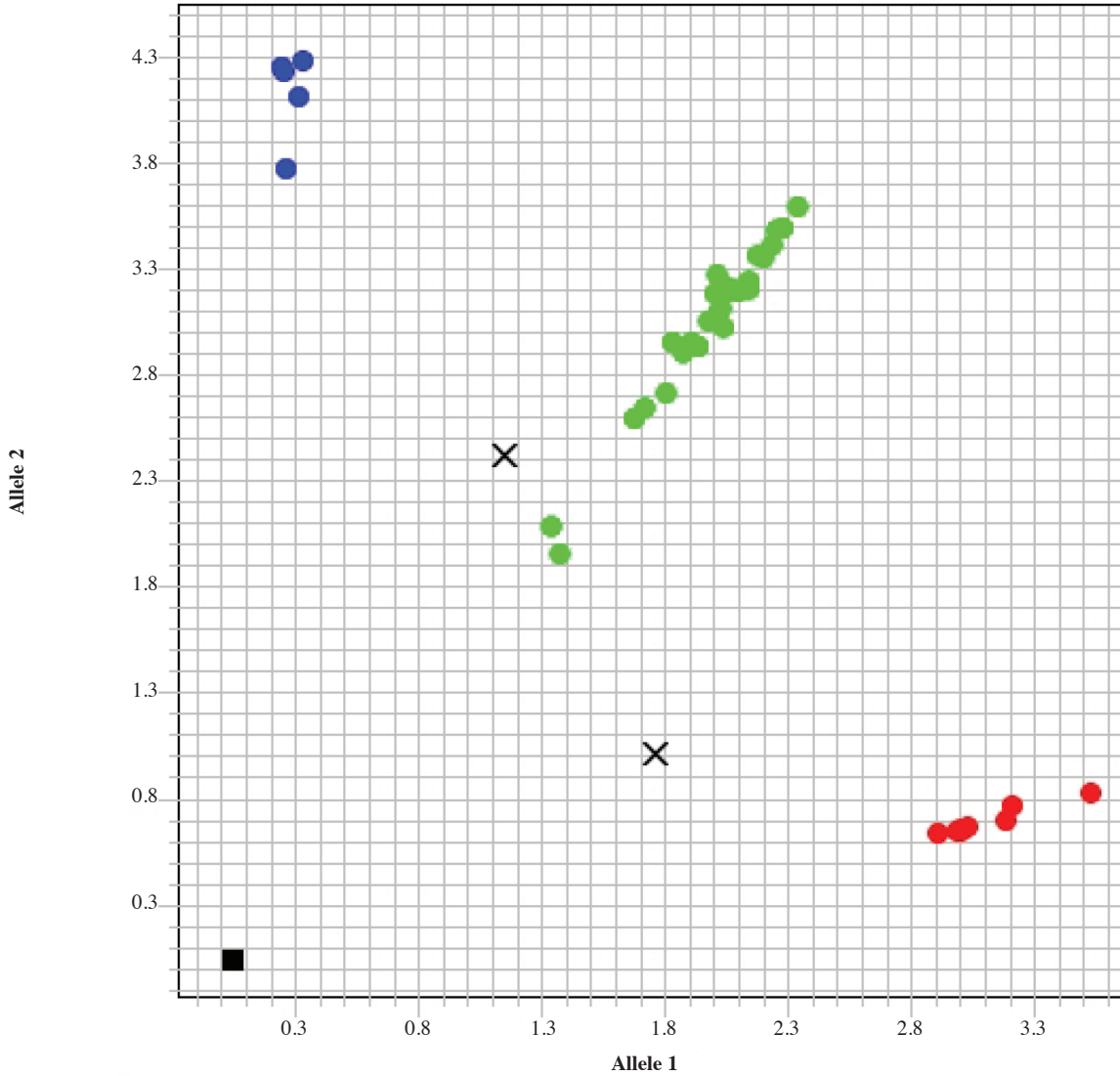
Kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda *IL28B* SNP varyant analizi için, kan örneklerinden önce PureLink® Genomic DNA Mini Kits

(Invitrogen, Calsbord CA, ABD) kitleri ile genomik DNA ekstraksiyonu yapıldı. Ekstrakte edilen DNA'ların miktarı ve saflığı ölçüldü. *IL28B* (rs12979860) analizi TaqMan® SNP Genotyping Assays (Applied biosystems, ABD) kitleri ile gerçek zamanlı PZR yöntemi ile The Applied

Biosystems® StepOne™ (Applied Biosystems, ABD) cihazı ile yapıldı (Şekil 1).

Araştırmada elde edilen veriler SPSS 18.0 (Chicago, IL, ABD) paket programı ile istatistiksel açıdan değerlendirildi.

Allelic Discrimination Plot (SNP Assay: SNP Assay 1)



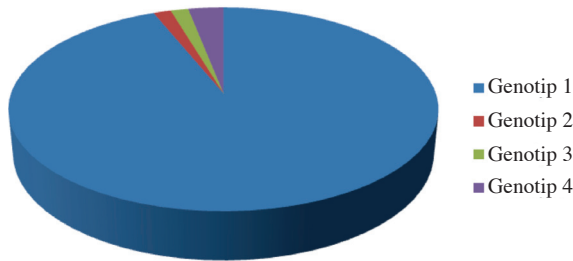
Legend

- Homozygous Allele 1/Allele 1
- Homozygous Allele 2/Allele 2
- Homozygous Allele 1/Allele 2
- X Undetermined

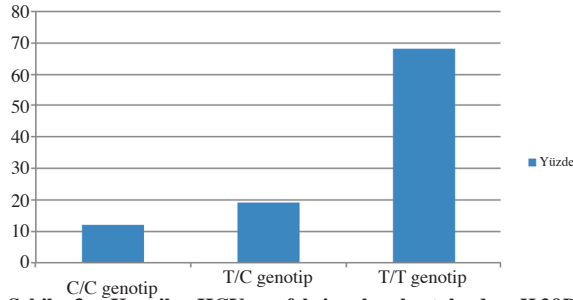
Şekil 1. The Applied Biosystems® StepOne™ (Applied biosystems/ABD) gerçek zamanlı PZR cihazında *IL28B* SNP varyantı olan rs12979860'in genotiplerinin sonuç grafiği (Allel 1/Allel 1: TT genotipi; Allel 2/Allel 2: CC genotipi)

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 41 hastanın 37'sinde (%90.2) HCV genotip 1, 1'i (%2.4) genotip 2, 1'i (%2.4) genotip 3 ve 2'si genotip 4 (%4.9) saptanmıştır (Şekil 2, Tablo 1). Kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda *IL28B* SNP varyantı olan rs12979860'in CC genotipi %12.2, TT

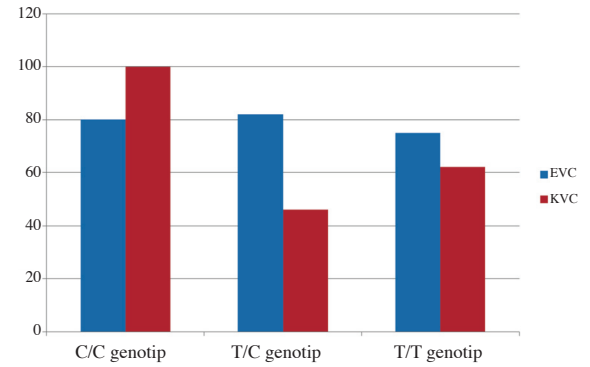


Şekil 2. Kronik HCV enfeksiyonlu hastaların HCV genotiplerinin dağılımı.



Şekil 3. Kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda *IL28B* (rs12979860) genotiplerinin dağılımı.

genotipi %19.5, TC genotipi %68.3, tanımlanamayan %4.6 olarak bulunmuştur (Şekil 3). Hastalarda erken virolojik yanıt CC genotipinde %80, TT genotipinde %75, TC genotipinde %82.1 olarak bulunmuştur. Erken virolojik yanıt açısından *IL-28B* genotipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Tedavinin 48. haftasından sonra değerlendirilen kalıcı virolojik yanıt CC genotipinde %100 iken TT ve TC genotiplerinde sırasıyla %62.5 ve %46.4 olarak bulunmuştur. CC genotipi bulunan kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda kalıcı virolojik yanıt diğer genotiplere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda ($p = 0.035$) daha yüksek bulunmuştur (Şekil 4, Tablo 1).



Şekil 4. Kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda EVC ve KVC yüzdelerinin *IL28B* (rs12979860) genotiplerine göre dağılımı (EVC: Erken virolojik yanıt; KVC: Kalıcı virolojik yanıt).

Tablo 1. Kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda peginterferon-ribavirin tedavisine yanıtın, HCV ve *IL28B* (rs12979860) genotiplerine dağılımı.

Hasta no	Hasta		Peginterferon-ribavirin tedavisine virolojik yanıt		HCV genotipi	<i>IL28B</i> (rs12979860) genotipi
	Sayı	%	Erken	Kalıcı		
2, 3, 7, 11, 13, 20, 23, 24, 38, 40	10	24.4	+	*	1	TC
8, 10, 12, 14, 22, 30, 39	7	17.1	+	**	1	TC
5, 18, 19, 32, 37	5	12.2	+	+	1	TT
6, 21, 25, 31	4	9.8	+	+	1	CC
9, 15, 17, 35	4	9.8	-	-	1	TC
27	1	2.4	-	-	1	TT
28	1	2.4	+	-	1	TT
41	1	2.4	-	+	1	CC
1, 16	2	4.9	+	-	1b	TC
4	1	2.4	+	+	1b	TC
29	1	2.4	-	-	1b	TC
33	1	2.4	-	-	2	TT
36	1	2.4	+	-	3	TC
26	1	2.4	+	+	4	TC
32	1	2.4	+	+	4	TT

*+: tedaviye yanıt var. ** -: tedaviye yanıt yok

TARTIŞMA

Kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda *IL28B* SNP varyantı tedavi başarısını etkileyen faktörlerden biri olarak bildirilmektedir. *IL28B*'nin (rs12979860) CC genotipleri kronik HCV enfeksiyonlarında kalıcı virolojik yanıtla en güçlü ilişkiye sahip genotip olduğu gösterilmiştir⁽⁸⁻¹⁰⁾. Bu çalışmada, toplam 41 hastanın *IL28B* (rs12979860) genotipleri araştırılmıştır ve yalnızca %12.5'inde CC genotipi bulunmuştur (Şekil 3). Kalıcı virolojik yanıt CC genotipinde %100 iken, TT ve TC genotiplerinde sırasıyla %62.5 ve %46.4 oranında gerçekleşmiştir (Şekil 4). Bu sonuçlar, yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu ile benzerlik göstermektedir. Dünyada *IL28B* SNP rs12979860 CC genotipi ile KVC gelişimi arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma yapılmıştır⁽¹³⁻²⁵⁾. Bazı çalışmalarda ise, *IL28B* (rs12979860) genotipi ile KVC gelişimi arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir^(26,27). Çalışmamızda, *IL28B* (rs12979860) CC genotipi taşıyan kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda yüksek oranda KVC belirlenmiştir. Ancak bölgede bu genotipi taşıyan hastaların oranının az olması ve diğer genotiplerin yüksek oranda taşınması KVC açısından bir sorun oluşturacağını düşündürmektedir. Sonuç olarak, TC genotipini taşıyan hastalarda KVC %46 oranına kadar düşmektedir. Bu bulgular, kronik HCV enfeksiyonlu hastalardaki *IL28B* (rs12979860) genotipinin belirlenmesinin, KVC için bir öngörü oluşturacağını ve tedavinin ikili veya üçlü kombinasyon olarak seçiminde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

HCV prognozunu belirleyen en önemli faktörlerden biri de HCV genotipidir. Genotip 1 en yaygın görülen ve tedaviye en dirençli genotip olarak bilinmektedir⁽²⁸⁾. Bu çalışmada, çok yüksek sıklıkta (%90.2) HCV genotip 1 tanımlanmıştır (Şekil 1, Tablo 1). Ülkemizin hem doğusu ve hem batısında yapılan çalışmalarda da genotip 1 yaygın olarak bulunmaktadır^(5,29-31). Ancak

dünyada bazı coğrafi bölgelere göre HCV genotiplerinin dağılımında farklılıklar görülebilir⁽³²⁾. Avusturya'da çoğunluğunu HCV genotip 1 ve genotip 4 ile enfekte kronik HCV hastaların oluşturduğu bir grup ile yapılan çalışmada, *IL28B* SNP rs12979860 CC genotipi taşıyanların %85'inde KVC geliştiği gözlenmiştir⁽¹⁴⁾. HCV genotip 2 / genotip 3 ile enfekte 268 kronik HCV hastasında yapılan bir başka çalışmada, *IL28B* SNP rs12979860 CC genotipi taşıyanların %82'sinde KVC geliştiği ve bu genotipi taşımayanlarla arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bildirilmiştir⁽¹⁵⁾. Pakistan da HCV genotip 3 ile enfekte hastalarda yapılan bir çalışmada, *IL28B* SNP rs12979860 CC genotipi taşıyanların %84.2'sinde KVC geliştiği gözlenmiştir⁽¹⁶⁾. HCV genotiplerinin bilinmesi enfeksiyonun tedavisinde uygun yaklaşımın belirlenmesi açısından önemli olmaktadır. Hastalarda HCV genotip 1 tanımlanması durumunda tedavi süresi 48 hafta, yüksek dozda pegIFN/ribavirin ikili kombinasyon tedavisi önerilmektedir⁽³³⁾. Çalışmamızda, HCV genotipleri ile *IL28B* (rs12979860) genotipleri arasında bir ilişki gösterilememiştir. Bu durum hastaların büyük çoğunluğunda HCV genotip 1 bulunması ve diğer genotiplerin az sayıda olmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (Tablo 1).

Kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda *IL28B* (rs12979860) CC genotipine rastlanma oranları ırka bağlı değiştiği görülmektedir. Afrikalılarda bu genotip %23-50 oranında iken, Doğu Asya'da %90-100 olarak bildirilmektedir⁽¹⁹⁾. Ülkemizde Trakya bölgesinde kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda yapılan bir çalışmada, *IL28B* (rs12979860) CC genotip sıklığı %50 bulunmuştur⁽³⁴⁾. Çalışmamızda, toplam 41 hastanın %12.5'inde *IL28B* (rs12979860) CC genotipi bulunmuştur. *IL28B* (rs12979860) CC genotipinin düşük bulunmasının bölgesel farklılık ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Ülkemizde ve dünyada HCV enfeksiyon epide-

miyolojisi ile ilgili yapılan birçok çalışma bulunmaktadır. Hastalığın prognozunu etkileyen faktörler arasında yaş ve cinsiyetinde olduğu bildirilmiştir. İleri yaş ve erkek cinsiyetine sahip hastalarda tedaviye yanıtlarının, hastalık prognozlarının kötü olduğu gösterilmiştir^(2,35-38). Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, HCV enfeksiyonunun genellikle 54 yaş ve üstünde belirlendiği görülmüştür⁽⁶⁾. Çalışmamızda, kronik HCV enfeksiyonlu hastalar 22-79 yaş arasında ve yaş ortalaması 55.5±12 olarak bulundu. Hastalar kırk yaş sınır alınarak ikiye ayrılarak değerlendirilmiş, hasta grupları arasında prognoz açısından bir fark görülmemiştir. Ancak çalışmaya alınan hastaların %92.3'ünün kırk yaş üzerinde olması nedeniyle, HCV enfeksiyon prognozu ile ileri yaş arasında anlamlı bir ilişkinin saptanamadığı düşünülmektedir. Çalışmamızda cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da kadın cinsiyet oranı daha yüksektir.

Sonuç olarak, *IL28B* (rs12979860) CC genotipleri taşıyan kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda yüksek oranda kalıcı virolojik yanıt alınmaktadır. Ancak bölgemizde kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda bu genotipler düşük oranda taşınmakta ve yaygın olarak bulunan TT ve TC genotiplerinde ise KVC daha düşük oranlarda bulunmaktadır. Bu nedenlerden dolayı, bölgemizde kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda tedavinin planlanmasında ve takibinde *IL28B* (rs12979860) CC genotiplerin düşük oranda olduğunun dikkate alınmasının yararlı olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Abacıoğlu H, Öktem M A. Hepatit C virüsü. Us A D, Ergünay K (Ed.). Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji. 1. Baskı. Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi. 2012:336-37.
2. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. J Hepatol. 2014;61(Suppl 1):S58-68. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.07.012>
3. Mohamoud YA, Mumtaz GR, Riome S, Miller D, Abu-Raddad LJ. The epidemiology of hepatitis C virus in Egypt: a systematic review and data synthesis. BMC Infect Dis. 2013;288. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-288>
4. Esteban JI, Saulea S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. J Hepatol. 2008;48(1):148-62. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.07.033>
5. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clin Microbiol Infect. 2015;21(11):1020-6. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.06.028>
6. Aygen B, Keten D, Akalin H, et al. Kronik Hepatit C Virüsü Enfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği viral hepatit çalışma grubu uzlaşma raporu. Klimik Derg. 2014;27(Özel Sayı):ö19-39. <https://doi.org/10.5152/kd.2014.27>
7. Akıncı E, Kayaarslan B Ü, Tanrıci Başbuğ A, Eren S, Öngürü P, Bodur H. Genotip 1b kronik hepatit C hastalarında kalıcı virolojik yanıtın değerlendirilmesi. Viral Hepatit Derg. 2013;19(2):80-4. <https://doi.org/10.4274/Vhd.68077>
8. Strader DB, Seeff LB. A brief history of the treatment of viral hepatitis C. CLD. 2012;1(1):6-11.
9. Asselah T, Estrabaud E, Bieche I, et al. Hepatitis C: viral and host factors associated with non-response to pegylated interferon plus ribavirin. Liver Int. 2010;30(9):1259-69. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2010.02283.x>
10. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al. Genome-wide association of *IL28B* with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Nat Genet. 2009;41(10):1105-9. <https://doi.org/10.1038/ng.449>
11. Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, et al. *IL28B* is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. Nat Genet. 2009;41(10):1100-4. <https://doi.org/10.1038/ng.447>
12. Ersöz G. Hepatit C enfeksiyonu tedavisinde konakla ilgili faktörler, *IL28B* polimorfizmi. ANKEM Derg. 2012;26(Ek 2):E144-9.
13. Montes-Cano MA, García-Lozano JR, Abad-Molina C, et al. Interleukin-28B genetic variants and hepatitis virus infection by different viral genotypes. Hepatology. 2010;52(1):33-7. <https://doi.org/10.1002/hep.23624>
14. Stattermayer A F, Stauber R, Hofer H, et al. Impact of *IL28B* genotype on the early and sustained virologic response in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9(4):344-50. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.07.019>
15. Mangia A Thompson AJ, Santoro R, et al. An *IL28B* polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 2 or 3 patients who do not achieve a rapid virologic response. Gastroenterology. 2010;139(3):821-7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.05.079>
16. Aziz H, Raza A, Ali K, Khattak JZ, Irfan J, Gill ML. Polymorphism of the *IL28B* gene (rs8099917, rs12979860) and virological response of Pakistani hepatitis C virus genotype 3 patients to pegylated interferon therapy. Int J Infect Dis. 2015;30:91-7.

- <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.09.021>
17. Thompson AJ, Muir AJ, Sulikowski MS, et al. *Interleukin-28B* polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology*. 2010;139(1):120-9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.04.013>
 18. McCarthy JJ, Li JH, Thompson A, et al. Replicated association between an *IL28B* gene variant and a sustained response to pegylated interferon and ribavirin. *Gastroenterology*. 2010;138(7):2307-14. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.02.009>
 19. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, et al. Genetic variation in *IL28B* and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*. 2009;461(7265):798-801. <https://doi.org/10.1038/nature08463>
 20. Halfon P, Bourliere M, Ouzan D, et al. A single *IL28B* genotype SNP rs12979860 determination predicts treatment response in patients with chronic hepatitis C genotype 1 virus. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(10):931-5. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e328349d0ef>
 21. Calisti G, Tavares A, Macartney MJ, et al. *IL28B* genotype predicts response to chronic hepatitis C triple therapy with telaprevir or boceprevir in treatment naïve and treatment-experienced patients other than prior partial- and null- responders. *Springerplus*. 2015;4:357. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1137-x>
 22. Silva ÁMC, Aires RS, Silva SM, et al. Association between the *IL28b* rs12979860 polymorphism and therapy response in patients infected with genotype 1 of hepatitis C virus in Central Brazil. *Rev Pathol Trop*. 2016;45(2):152-60. <https://doi.org/10.5216/rpt.v45i2.42013>
 23. Scott J, Holte S, Urban T, et al. *IL28B* Genotype effects during early treatment with peginterferon and ribavirin in difficult-to-treat hepatitis C virus infection. *J Infect Dis*. 2011;204(3):419-25. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir264>
 24. Lin CY, Chen JY, Lin TN, et al. *IL28B* SNP rs12979860 is a critical predictor for on-treatment and sustained virologic response in patients with hepatitis C virus genotype-1 infection. *PLoS One*. 2011;6(3):e18322. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018322>
 25. Jiménez-Sousa MA, Fernández-Rodríguez A, Guzmán-Fulgencio M, Álvarez MG, Resino S. Meta-analysis: implications of *interleukin-28B* polymorphisms in spontaneous and treatment-related clearance for patients with hepatitis C. *BMC Med*. 2013;11:6.
 26. Heo NY, Lim YS, Lee W, et al. No association between the *IL28B* SNP and response to peginterferon plus ribavirin combination treatment in Korean chronic hepatitis C patients. *Clin Mol Hepatol*. 2014;20(2):177-84. <https://doi.org/10.3350/cmh.2014.20.2.177>
 27. Moghaddam A, Melum E, Reinton N, et al. *IL28B* genetic variation and treatment response in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection. *Hepatology*. 2011;53(3):746-54. <https://doi.org/10.1002/hep.24154>
 28. WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. World Health Organization. 2014:25-7.
 29. Altuğlu İ, Soyler İ, Özacar T, Erensoy S. Distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with chronic hepatitis C infection in Western Turkey. *Int J Infect Dis*. 2008;12(3):239-44. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2007.07.003>
 30. İba Yılmaz S, Erol S, Özbek A, Parlak M. Distribution of viral genotypes and extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C in Eastern Turkey. *Turk J Med Sci*. 2015;45(1):70-5. <https://doi.org/10.3906/sag-1311-52>
 31. Barut HŞ, Günel Ö. Dünyada ve ülkemizde hepatit C epidemiyolojisi. *Klimik Derg*. 2009;22(2):38-43
 32. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;61(Suppl 1):S45-57. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.07.027>
 33. Türkiye kronik viral hepatit tanı ve tedavi rehberi 2015. <http://www.vhsd.org.tr/files/download/p1be358ft11gnhhgqoscrunh8b4.pdf> (Erişim:Eylül 2017).
 34. Taheri S, Aygen B, Korkmaz K, Yıldız O, Zararsız G, Canatan H. Characterization of the *Interleukin-28B* gene rs12979860 C/T polymorphism in Turkish chronic hepatitis C patients and healthy individuals. *Balkan Med J*. 2015;32(2):147-55. <https://doi.org/10.5152/balkanmedj.2015.15156>
 35. Chen SL, Morgan RT. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci*. 2006;3(2):47-52. <https://doi.org/10.7150/ijms.3.47>
 36. de Torres M, Poynard T. Risk factors for liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Ann Hepatol*. 2003;2(1):5-11.
 37. Marcus EL, Kaspa R. Chronic hepatitis C virus infection in older adults. *Clin Infect Dis*. 2005;41(11):1606-12. <https://doi.org/10.1086/497597>
 38. Horiike N, Masumoto T, Nakanishi K, et al. Interferon therapy for patients more than 60 years of age with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*. 1995;10(3):246-9. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.1995.tb01088.x>