



Hepatit C enfeksiyonunun prognozunda HLA-DRB1*13 alleli taşımak risk faktörü mü?

Neriman Aydın*, **Rifat Bülbul***, **Adil Coşkun****, **Sevin Kırdar***,
Serkan Öncü***, **Yahya Kılınc******

*Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

**Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı

***Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

****Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Doku Tiplendirme Laboratuvarı

HEPATİT C VİRUSU

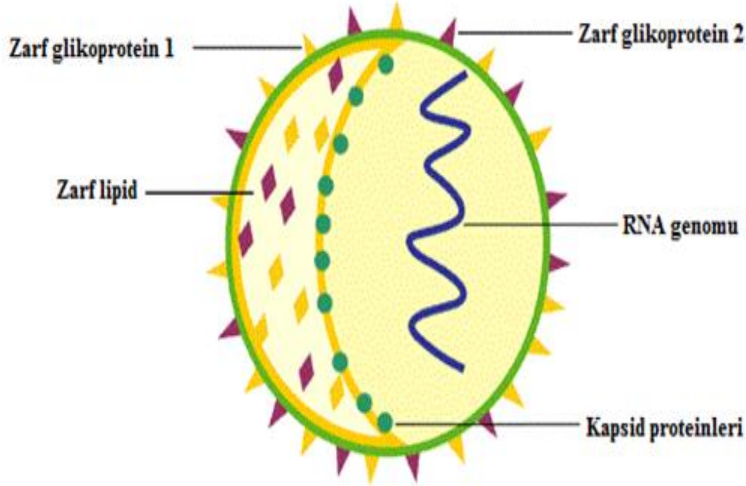
- **Non-A/non-B hepatit**

- 1989

- *Flaviviridae* ailesi

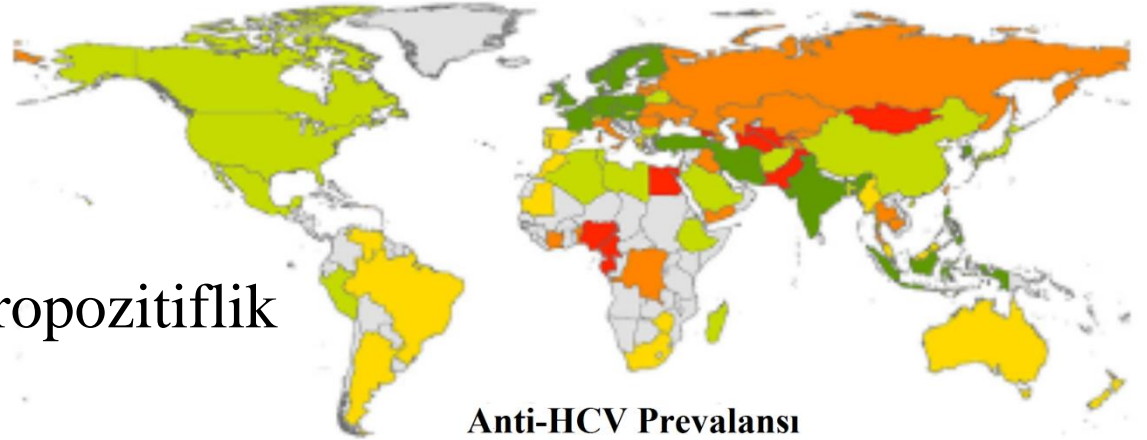
- *Hepacivirus* cinsi RNA virüsü

- Küre şeklinde, 50 nm büyüklüğünde
- Genomu
 - 9600 nükleotid, pozitif yönelimli
- Kapsidle çevrili
- Tek zincirli



Epide miyoloji

Tüm dünyada , HCV seropozitif 184 milyon kiři (DSÖ 2013 raporu)



- Kan donörlerinde seropozitiflik
 - Mısır %16,8
 - ABD % 0.4
 - Hindistan % 0,36
 - **TÜRKİYE % 0,03**

Anti-HCV Prevalansı



ABD' de 1980'de 2009' a yeni vaka sayısında 10 kat AZALMA !!!

(Global policy report on the prevention and control of viral hepatitis, WHO.2013)

(HEPATOLOGY 2000; 31(3):759-62)

(Indian J Med Res 2013;138:125-28)

([Cent Eur J Public Health](#). 2011;19(4):217-21)

(Annals of Internal Medicine. 2013;159(5):349-58)

(Journal of Hepatology 2014 ; 61: 45–57)

(Viral Hepatit 2013, İstanbul Medikal Yayıncılık. 2013;83-112)

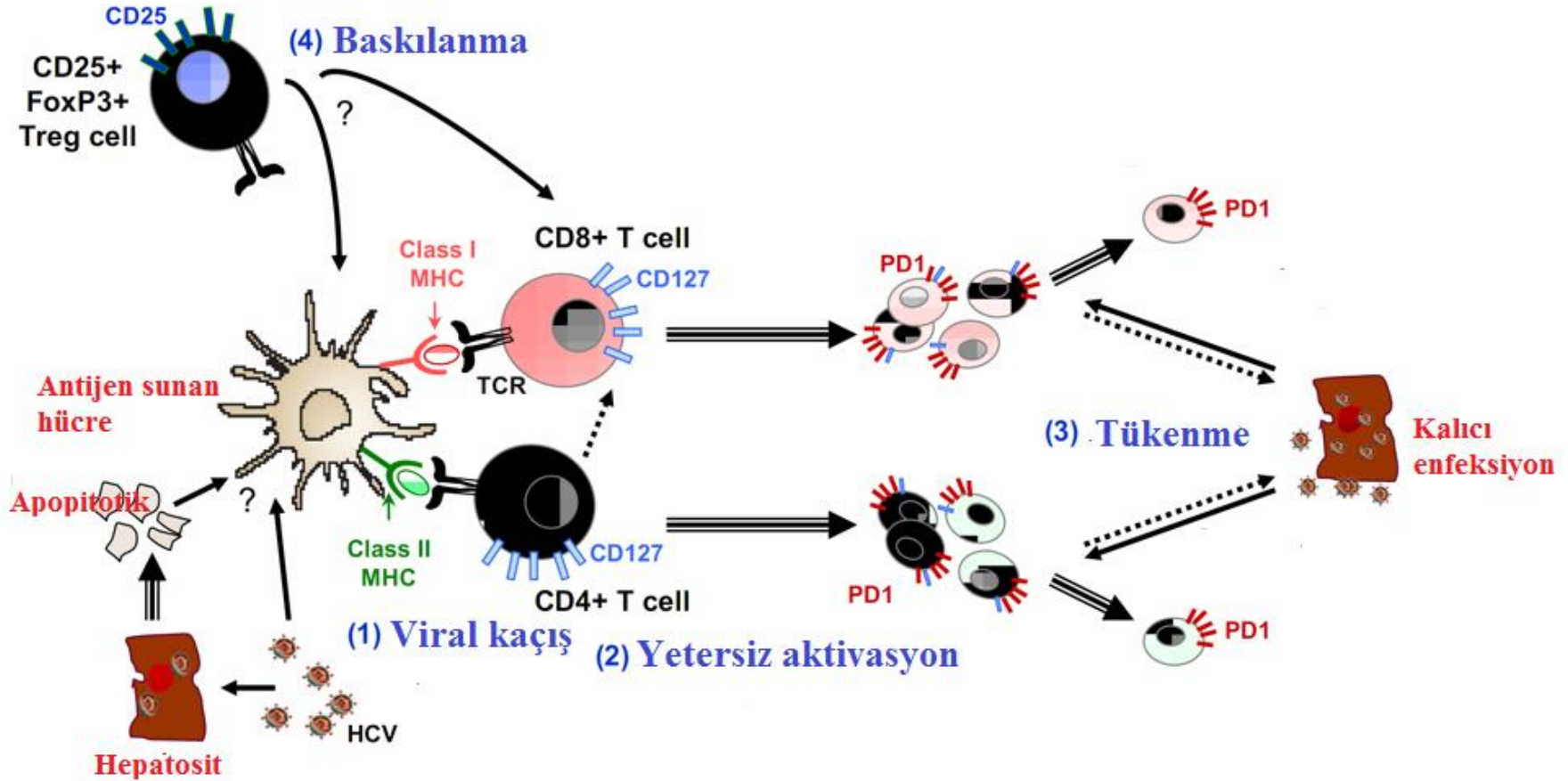
Hastalığın prognozunu etkileyen faktörler

- Virüse ait
 - Genotip
 - Viral yük
- Hastaya ait
 - Yaş
 - Cinsiyet, ırk
 - Alkol, tütün kullanımı
 - HIV, HBV ile beraber enfeksiyon
 - İnsülin direnci, kilo
 - Kolesterol seviyesi
 - IL28B polimorfizm



HLA Sınıf 1/2 Allelleri??

Kronik HCV enfeksiyonu, T hücre ilişkisi



HLA Antijenlerinin Sınıflandırılması

- Sınıf I Antijenler
 - HLA-A, -B, -C
 - HLA-E, -F, -G, -H, -J, -K, -L
- **Sınıf II Antijenler**
 - **HLA-DR, -DQ, -DP**
- Sınıf III Antijenler
 - Properdin faktör B (BF), C2, C4A, C4B, TNF

HLA pleomorfizmi / HCV ilişkisi

- **T hücresinin antijeni tanıması**
 - Bağışık yanıtın yönü
 - HLA molekülü belirleyici
- **HLA molekülü viral peptidleri bağlar**
 - Bağışık yanıtta anahtar rol
 - **Kapasite farkı ???**



Gereç ve Yöntem

- Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
 - 65 hasta- Kronik HCV enfeksiyonu
 - Şubat 2014- Ocak 2015



- Dışlama kriteri
 - Kronik HBV/ HIV enfekte olanlar

Hasta grupları

- **Tedaviye yanıt veren:**
 - Viral yükte $\geq 2 \log_{10}$ kadar düşme
- **Spontan düzelen**
 - Tedavisiz viral yükü düşen
- **Tedaviye yanıt vermeyen/nüks eden**
 - Viral yükte $< 2 \log_{10}$ düşme veya tekrar yükselme

Analizler



*Anti- HCV

Nanbase C-96 V 4.0 (General Biologicals Corporation)

Triturus sistem (Grifols, Spain)



Genotiplendirme

Ekstraksiyon: Amplicor HCV specimen preparation kit

Amplifikasyon: Amplicor HCV amplification kit

Hibridizasyon: Linear array detection kit (Roche)

*HCV- RNA

- Ekstraksiyon: Amplicor ekstraksiyon kit
- COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative

HLA analizi



- DNA ekstrasyonu

- QIAamp DNA Blood Mini Kit

- (QIAGEN GmbH ,Hilden, Germany)

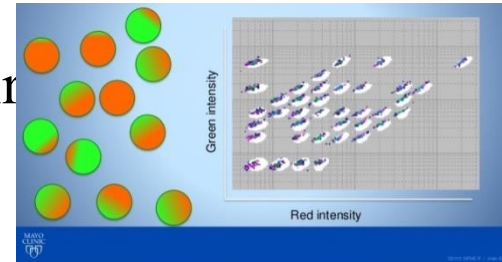
- HLA-DRB1 alellerin analizi

- LIFECODES HLA-DRB1 eRES Typing Kit

- (Immucor Transplant Diagnostics, Inc, Stamford, USA)

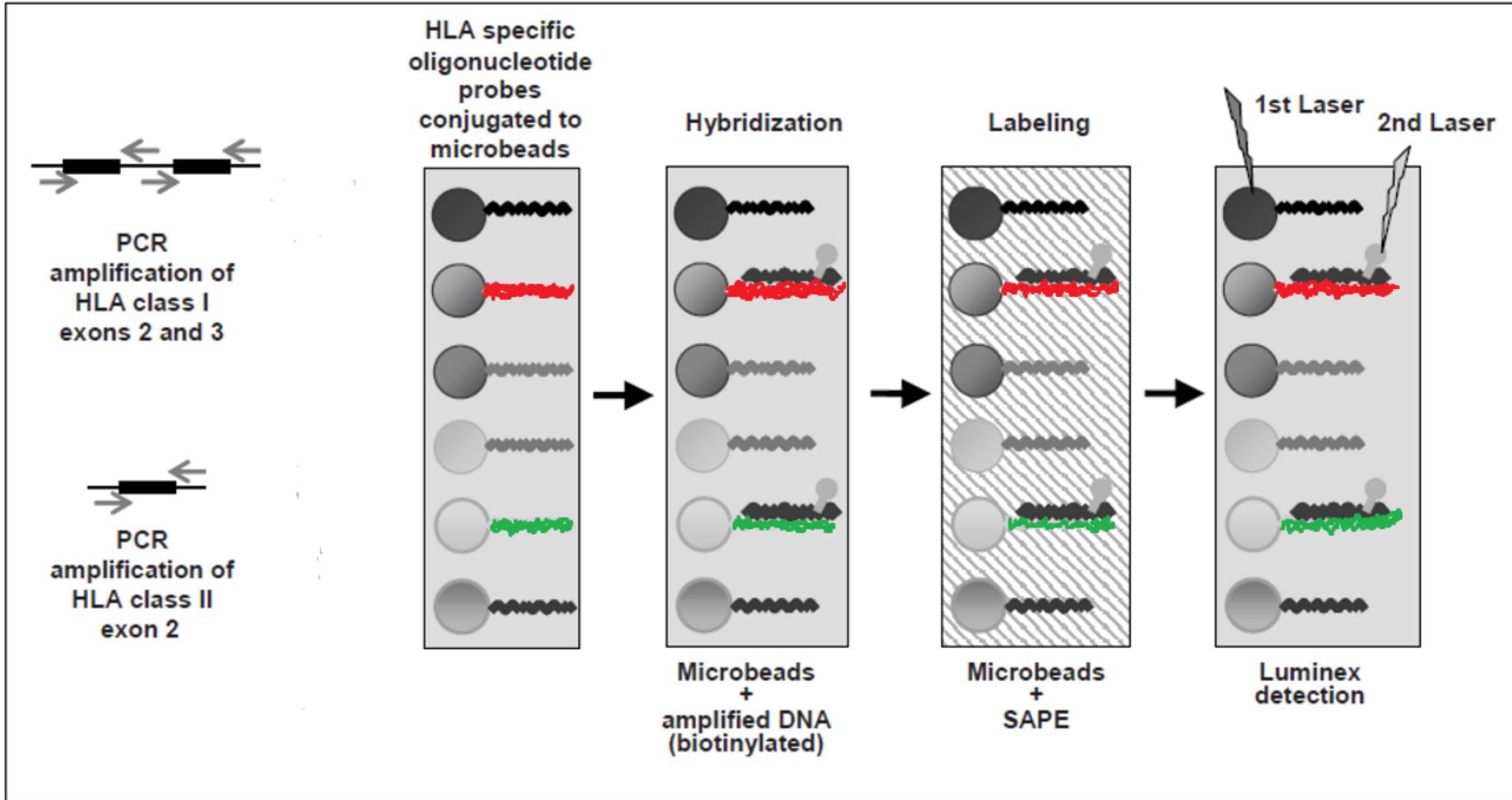
- Sekansa spesifik oligonükleotid (SSO)

- Luminex yöntemi kullanılarak yapılmıştır



- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Doku Tiplendirme Laboratuvarı

Luminex yöntemi

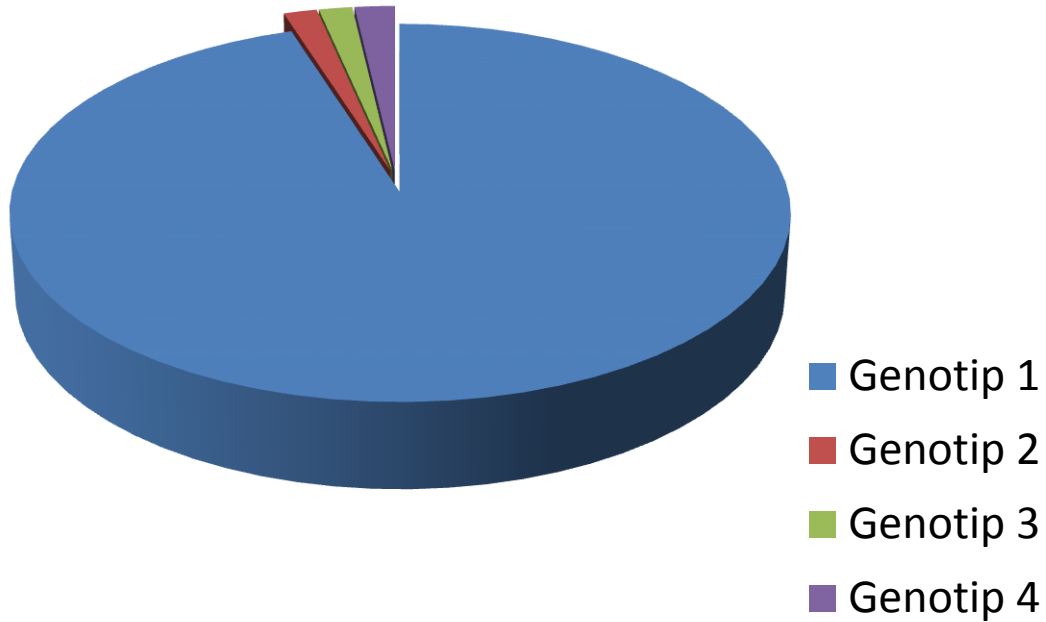




Bulgular

- **Yaş ortalaması $56,5 \pm 12,9$**
 - Yaş aralığı 22-79 yaş
- **Hastaların cinsiyetlere göre dağılımı**
 - Erkek %43,1 (28)
 - Kadın %56,9 (37)

HCV genotip dağılımı



– Genotip 1

- 61 (% 94)

– Genotip 2

- 1 (% 1.5)

– Genotip 3

- 1 (% 1.5)

– Genotip 4

- 2 (% 3)

– Tedaviye yanıt veren

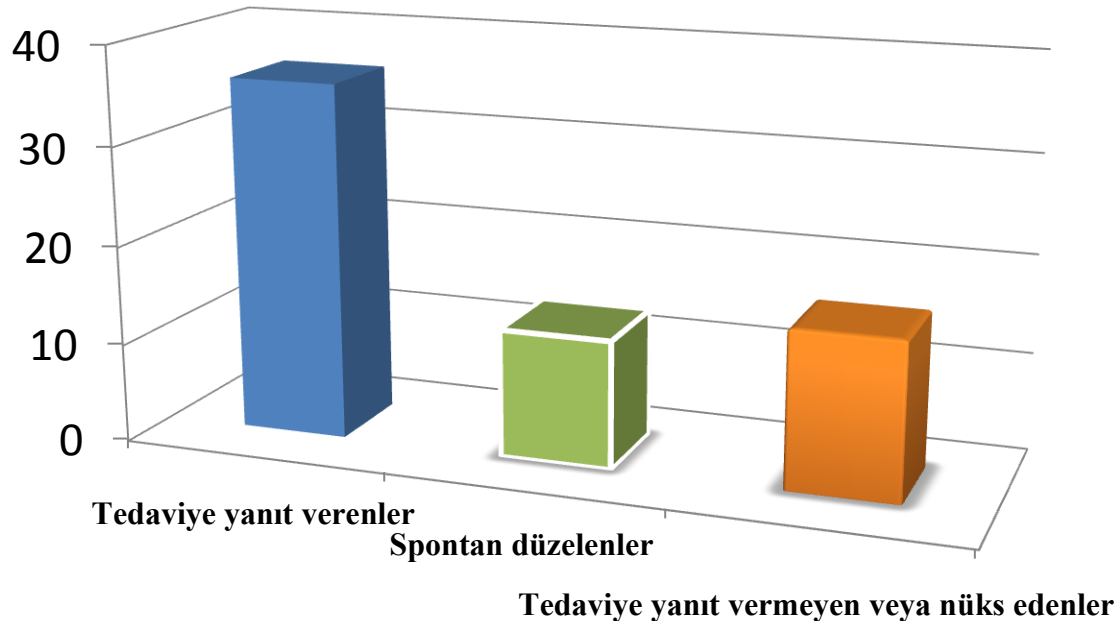
- 36 (%55,4)

– Spontan düzelen

- 13 (%20)

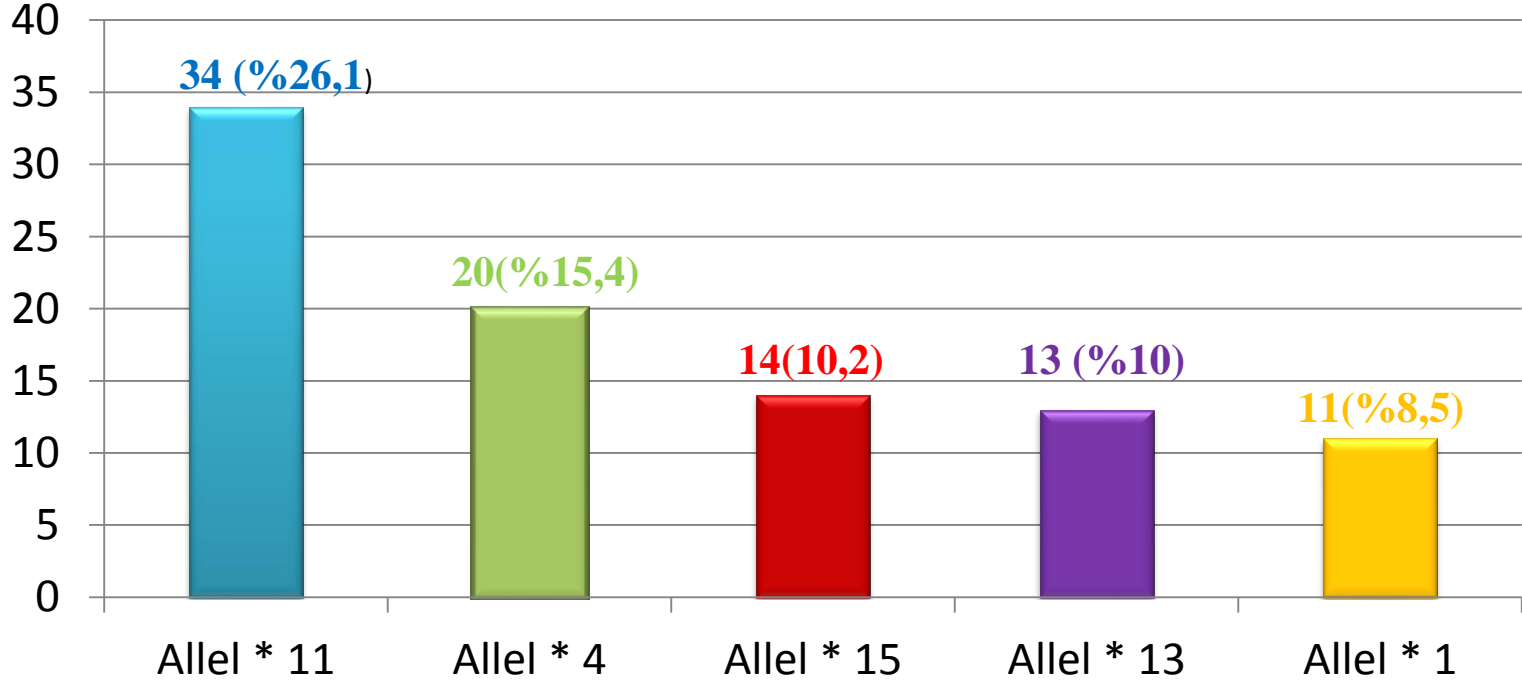
– Tedaviye yanıt vermeyen veya nüks eden

- 16 (% 24,6)



En sık bulunan HLA-DRB1 alleleri

HLA DRB1 Alleleri



- **Daha düşük oranda**
 - *3, 10, 14, 16, 7, 8 alleleri
- **Hiç rastlanmayanlar**
 - * 2, 5, 6, 12 alleleri

Luminex100 IS Software

File Tools Help

Single Step

Home Run Batch Maintenance Diagnostics Acq Detail Luminex100 Integrated System 2.3

Batch Name: 250815 DR RFAT HOCAA Batch Description: 250815 DR RFAT HOCAA

XYP Htr Temp

35.0 °C

DD Temp

36.4 °C

Sheath 7.1 PSI

Turn On

Eject/Retract

Start Plate

Cancel Cmd

Cancel All

Eject/Retract

Resume

Pause

Cmd No	Command	Plate Loc	Cmd Status
1	Acquire 250815-45	A1, Plate1	Succeeded (23 sec)
2	Acquire 250815-46	B1, Plate1	Succeeded (24 sec)
3	Acquire 250815-47	C1, Plate1	Succeeded (22 sec)
4	Acquire 250815-48	D1, Plate1	Succeeded (22 sec)
5	Acquire 250815-49	E1, Plate1	Succeeded (22 sec)
6	Acquire 250815-50	F1, Plate1	Succeeded (19 sec)
7	Acquire 250815-54	G1, Plate1	Succeeded (22 sec)
8	Acquire 250815-55	H1, Plate1	Succeeded (21 sec)
9	Acquire 250815-56	A2, Plate1	Succeeded (23 sec)
10	Acquire 250815-57	B2, Plate1	Running
11	Acquire 250815-58	C2, Plate1	Pending
12	Acquire 250815-59	D2, Plate1	Pending
13	Acquire 250815-60	E2, Plate1	Pending
14	Acquire 250815-61	F2, Plate1	Pending
15	Acquire 250815-62	G2, Plate1	Pending
16	Acquire 250815-63	H2, Plate1	Pending
17	Acquire 250815-64	A3, Plate1	Pending
18	Acquire 250815-65	B3, Plate1	Pending

Command State: Busy Device Status: Busy Device Activity: Collecting Data Laser Status: Warned Up Total Events/Sec: 0 Region Events/Sec: 0

12:25 PM

Luminex100 IS Software

File Tools Help

Single Step

Home Run Batch Maintenance Diagnostics Acq Detail Luminex100 Integrated System 2.3

Batch Name: 250815 DR RFAT HOCAA Batch Description: 250815 DR RFAT HOCAA

Autosize Statistic: Median

Loc	Sample	CON (2)	Probe 001 (3)	Probe 002 (4)	Probe 004 (6)	Probe 005 (7)	Probe 006 (8)	Probe 007 (9)	Probe 008 (11)	Probe 009 (12)	Probe 010 (13)	Probe 013 (14)	Probe 014 (15)	Probe 015 (17)	Probe 016 (18)
F1, Plate1	Acquire 250815-50	3534.00	13.00	27.00	2978.00	2254.00	13.00	2746.00	18.50	99.50	204.00	3020.50	199.00	95.00	29.50
S1, Plate1	Acquire 250815-54	2671.00	14.00	1698.00	49.00	10.00	12.50	2377.00	19.00	45.00	24.00	18.00	57.00	3022.00	62.00
H1, Plate1	Acquire 250815-55	3549.00	2611.00	44.00	2172.00	48.50	27.00	42.00	17.00	144.00	43.00	0.00	86.50	843.00	24.00
A2, Plate1	Acquire 250815-56	5197.00	22.00	46.50	2978.00	3402.00	23.00	3478.00	24.50	192.00	29.50	31.50	62.00	62.00	32.00
B2, Plate1	Acquire 250815-57	4767.00	6.00	37.50	2952.50	3509.00	22.50	3471.00	5.00	277.00	27.00	20.00	139.50	191.00	22.00
C2, Plate1	Acquire 250815-58	4965.50	1016.00	35.00	26.00	3207.00	16.00	2662.00	16.50	134.00	96.00	54.00	53.00	37.50	19.50
D2, Plate1	Acquire 250815-59	4367.00	13.00	27.00	22.00	24.00	8.00	2424.00	2.00	53.00	13.00	3229.00	50.00	3699.00	95.00
E2, Plate1	Acquire 250815-60	4512.00	53.50	29.00	35.00	3156.50	26.00	3157.00	19.00	134.00	70.00	43.00	50.00	68.50	13.00
F2, Plate1	Acquire 250815-61														
G2, Plate1	Acquire 250815-62														

Show Bead: Lab

Doublet Discriminator

Classification 2

Classification 1

Command State: Busy Device Status: Busy Device Activity: Collecting Data Laser Status: Warned Up Total Events/Sec: 1621 Region Events/Sec: 988

12:37 PM

Hastalarda HLA-DRB1 allellerinin dağılımı ve prognozla ilişkisi

	Tedaviye yanıtız veya nüks		Spontan düzelen		Tedaviye yanıt veren		Toplam		<i>p</i>
	n	%	n	%	n	%	n	%	
HLA DR B1 *1	4	12,5	3	11,53	4	5,55	11	8,46	0,182
HLA DR B1 *3	0	0	2	7,69	5	6,94	7	5,38	0,275
HLA DR B1 *4	3	9,37	4	15,38	13	18,05	20	15,38	0,774
HLA DR B1 *7	2	6,25	1	3,84	2	2,77	5	3,84	0,686
HLA DR B1 *8	0	0	2	7,69	3	4,16	5	3,84	0,296
HLA DR B1 *9	0	0	0	0	3	4,16	3	2,30	0,282
HLA DR B1 *10	2	6,25	1	3,84	3	4,16	6	4,61	0,357
HLA DR B1 *11	5	15,62	8	30,76	21	29,16	34	26,15	0,424
HLA DR B1 *13	10	31,25	1	3,84	2	2,72	13	10	0,002
HLA DR B1 *14	1	3,12	1	3,84	4	5,55	6	4,61	0,927
HLA DR B1 *15	3	9,37	2	7,69	9	12,5	14	10,76	0,733
HLA DR B1 *16	2	6,25	1	3,84	3	4,16	6	4,61	0,871
	32	100	26	100	72	100	130	100	



Tartışma ve Sonuç

Hemodiyaliz Hastalarında HLA II Genlerinin Kronik C Hepatitinin İnterferon ile Tedavisinde Yanıtta Etkisi

Dinç Dinçer¹, Fatih Beşışık¹, Fatma Oğuz², Mehmet Ş. Sever³, Sabahattin Kaymakoğlu¹, Yılmaz Çakaloğlu¹, Kadir Demir¹, Salih Türkoğlu⁴, Mahmut Çarin², Atilla Ökten¹

- İstanbul
- Hemodiyalize giren, 22 Kronik HCV hastası
 - Haftada üç kez üç milyon ünite IFN-a 2b/ 6 ay
 - HCV-RNA
 - Pozitif (8 hasta)
 - Negatif (14 hasta)

HLA-DRB1*13 aleli

Tedaviye cevapsız olgularda %50

Tedaviye cevap veren olgularda % 7

(p < 0.05)

Long-term follow-up of the hepatitis C HENCORE cohort: response to therapy and occurrence of liver-related complications

P. Pradat,¹ H. L. Tillmann,² S. Sauleda,³ J.-H. Braconier,⁴ G. Saracco,⁵ M. Thursz,⁶ R. Goldin,⁶ R. Winkler,⁷ A. Alberti,⁸ J.-I. Esteban,³ S. Hadziyannis,⁹ M. Rizzetto,⁵ H. Thomas,⁶ M. P. Manns¹⁰ and C. Trepo¹ for the HENCORE group ¹Hospices Civils de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France; ²Medical Clinic and Policlinic II, University Leipzig, Leipzig, Germany; ³Hospital General Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; ⁴University Hospital of Lund, Lund, Sweden; ⁵Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista di Torino, Torino, Italy; ⁶Imperial College School of Medicine at St. Mary's Hospital, London, UK; ⁷Global Medical Affairs, Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ, USA; ⁸Università di Padova, Padova, Italy; ⁹Henry Dunant Hospital, Athens, Greece; and ¹⁰Medizinische Hochschule, Hannover, Germany

Received July 2006; accepted for publication October 2006

- Batı Avrupa
 - Sekiz merkez (1996-1997)
 - 1641 hasta
 - 5-7 yıl
 - Epidemiyolojik, hastalık seyri, immüno genetik
 - HLA analizi
 - Sekansa-spesifik primer (48 tane)

**HCV enfeksiyonununun karaciğer komplikasyonları
(Siroz, hepatoselüler karsinom, ölüm)**

DRB1*1301 aleli ile ilişkilidir.

Clinical Study

**Human Leukocyte Antigen Class II Alleles
(DQB1 and DRB1) as Predictors for Response to Interferon
Therapy in HCV Genotype 4**

Olfat Shaker,¹ Heba Bassiony,² Maissa El Raziky,³ Samer S. El-Kamary,⁴ Gamal Esmat,³
Akmal M. El-Ghor,² and Mona M. Mohamed²

- Mısır Kahire Üniversitesi
 - 2009-2011 yılları
 - 52 Sağlıklı gönüllü
 - 62 Kronik HCV hastası
 - Tüm hastalar genotip 4

HLA-DRB1*13 aleli tedaviye yanıt verenlerde, tedaviye yanıtı olmayanlara göre daha yüksek oranda

(P: 0.014)

Sonuç

*** Kronik HCV enfeksiyonunda HLA-DRB1*13 kötü prognoz ve tedaviye yanıt vermeme ilişkili bulunmuştur**

– (p< 0,002)

*** HCV enfeksiyonu olan hastalarda hastalığın seyrinin öngörüsü için HLA-DRB1 allellerinin belirlenmesi yararlı olabilir**

TEŞEKKÜRLER...