

**T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KRONİK HEPATİT B VE HEPATİT C HASTALARINDA  
IL-28B GEN POLİMORFİZMİ VE SERUM IL-28B DÜZEYİ**

**Dr. Hüma ÇAMDERE**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**KONYA, 2025**



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT B VE HEPATİT C HASTALARINDA  
IL-28B GEN POLİMORFİZMİ VE SERUM IL-28B DÜZEYİ**

**Dr. Hüma ÇAMDERE**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Mehmet ÖZDEMİR**

Bu araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 24TU18025 proje numarası ile desteklenmiştir.

**KONYA, 2025**

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması, yürütülmesi ve sonuçlandırılması sürecinde bilgi, deneyim ve yönlendirmeleriyle bana yol gösteren değerli danışmanım Prof. Dr. Mehmet ÖZDEMİR'e,

Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgilerini ve emeğini esirgemeyen, eğitim hayatıma çok değerli katkıları Prof. Dr. Bahadır FEYZİOĞLU, Prof. Dr. Metin DOĞAN, Doç. Dr. Fatma ESENKAYA TAŞBENT ve Dr. Öğr. Üyesi Selin UĞRAKLI hocalarıma,

Çalışmamın istatistiksel analizlerinde değerli katkılarından dolayı Özlem ARIK'a,

Tezimi 24TU18025 no'lu proje ile destekleyen Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne,

Asistanlık süreci boyunca birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, mikrobiyoloji laboratuvarımızın tüm teknisyen ve personeline en içten dileklerle teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde sonsuz emekleri olan, sevgilerini ve desteklerini her zaman hissettiğim annem Ayşe GÖKMEN ve babam Hasan GÖKMEN'e,

Sabrı, anlayışı ve desteğiyle her zaman yanımda olan eşim Abdullah ÇAMDERE'ye,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Hüma ÇAMDERE**

**2025**

## ÖZET

### KRONİK HEPATİT B VE HEPATİT C HASTALARINDA IL-28B GEN POLİMORFİZMİ VE SERUM IL-28B DÜZEYİ

DR. HÜMA ÇAMDERE  
TIPTA UZMANLIK TEZİ  
KONYA, 2025

**Amaç:** Hepatit B virüs (HBV) ve hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonları, dünya genelinde siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) gelişiminin en önemli nedenlerinden olup, ciddi bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Konağın genetik yapısı ve immün yanıtı bu enfeksiyonların seyrinde belirleyici rol oynamaktadır. Tip III interferon ailesinin bir üyesi olan İnterlökin-28B (IL-28B), antiviral savunmada görev alır ve HCV enfeksiyonunun klinik seyrini etkilediği bilinmektedir. Bu çalışmada, IL-28B geninde tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) ile serum IL-28B düzeylerinin HBV ve HCV enfeksiyonlarının klinik seyri üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmaya, kronik HBV enfeksiyonlu 80 hasta (yüksek/düşük viral yüklü alt gruplar), kronik HCV enfeksiyonlu 40 hasta, HBV'ye bağışıklık kazanmış 40 kişi ve 40 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Gen polimorfizmleri Real-Time PCR (RT-PCR) yöntemiyle, serum IL-28B düzeyleri ise ELISA yöntemiyle belirlenmiştir. Veriler, gruplar arası ve grup içi karşılaştırmalarda ki-kare ve Mann-Whitney U testleri ile analiz edilmiştir.

**Bulgular:** İncelenen SNP'ler arasında yalnızca rs12980275 genotip dağılımında, kronik HCV hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,042$ ). Kronik HCV grubunda A/G heterozigot genotipi (%60,0) daha sık gözlenmiştir. Kronik HBV hastaları ile diğer gruplar arasında incelenen SNP'lerde anlamlı fark bulunmamıştır. Kronik HBV hastalarında serum IL-28B düzeyleri kronik HCV hastalarına, kontrol ve bağışıklık kazanmış gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

**Sonuç:** IL-28B gen polimorfizmlerinin HBV enfeksiyonuna duyarlılıkta belirgin bir rolü bulunmazken, kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda serum IL-28B düzeylerinin düşüklüğü dikkat çekmektedir. Bu bulgu, virüsün konak immün yanıtını baskıladığını ve Tip III interferon yanıtındaki yetersizliğin enfeksiyonun kalıcılığında rol oynayabileceğini göstermektedir. Elde edilen sonuçlar, IL-28B'nin HBV ve HCV enfeksiyonlarının patogeneğinde önemli bir immün düzenleyici ve olası prognostik biyobelirteç olabileceğini desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Hepatit B Virüs, Hepatit C Virüs, İnterlökin-28B, Tek Nükleotid Polimorfizmi

## ABSTRACT

### IL-28B GENE POLYMORPHISM AND SERUM IL-28B LEVEL IN CHRONIC HEPATITIS B AND HEPATITIS C PATIENTS

DR. HÜMA ÇAMDERE

THESIS OF MEDICAL SPECIALTY

KONYA, 2025

**Objective:** Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections are among the most important causes of cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC) development worldwide, posing a serious public health problem. The host's genetic background and immune response play a crucial role in the course of these infections. Interleukin-28B (IL-28B), a member of the type III interferon family, is involved in antiviral defense and is known to affect the clinical course of HCV infection. This study aimed to investigate the effects of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the IL-28B gene and serum IL-28B levels on the clinical course of HBV and HCV infections.

**Methods:** The study included 80 patients with chronic HBV infection (subgroups with high/low viral loads), 40 patients with chronic HCV infection, 40 individuals immune to HBV, and 40 healthy controls. Gene polymorphisms were determined by Real-Time PCR (RT-PCR) method, and serum IL-28B levels were determined by ELISA method. Data were analysed using chi-square and Mann-Whitney U tests for inter-group and intra-group comparisons.

**Results:** Among the examined SNPs, a significant difference in the rs12980275 genotype distribution was found only between chronic HCV patients and the control group ( $p=0.042$ ). The A/G heterozygous genotype (60.0%) was observed more frequently in the chronic HCV group. No significant difference was found in the examined SNPs between chronic HBV patients and the other groups. Serum IL-28B levels in chronic HBV patients were found to be significantly lower compared to chronic HCV patients, the control group, and the immune group.

**Conclusion:** While IL-28B gene polymorphisms do not have a prominent role in susceptibility to HBV infection, the low serum IL-28B levels in patients with chronic HBV infection are noteworthy. This finding suggests that the virus suppresses the host immune response and that an inadequacy in the Type III interferon response may play a role in the persistence of the infection. The results obtained support the idea that IL-28B may be an important immune regulator and a possible prognostic biomarker in the pathogenesis of HBV and HCV infections.

**Keywords:** Hepatitis B Virus, Hepatitis C Virus, Interleukin-28B, Single Nucleotide Polymorphism.

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	iii
<b>ÖZET</b> .....	iv
<b>ABSTRACT</b> .....	v
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	vi
<b>TABLOLAR</b> .....	ix
<b>ŞEKİLLER</b> .....	x
<b>RESİMLER</b> .....	xi
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	xii
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	4
2.1 Hepatit B.....	4
2.1.1 Virüsün Yapısı .....	4
2.1.2 Viral Genomun Yapısı.....	4
2.1.3 Viral Replikasyon .....	5
2.1.4 Epidemiyoloji .....	6
2.1.5 Patogenez .....	7
2.1.6 Bulaş Yolları .....	8
2.1.7 Klinik Bulgular.....	9
2.1.7.1 Akut Enfeksiyon .....	10
2.1.7.2 Kronik Enfeksiyon .....	11
2.1.8 Tanı .....	14
2.1.8.1 Serolojik Testler.....	14
2.1.8.2 Moleküler Testler .....	16
2.1.8.3 Biyokimyasal Testler.....	16
2.1.8.4 Histopatolojik Değerlendirme .....	17
2.2 Hepatit C.....	17
2.2.1 Virüs ve Genom Yapısı .....	17
2.2.2 Dünya’da ve Türkiye’de HCV Enfeksiyonu.....	19
2.2.3 Bulaş Yolları .....	21
2.2.4 Klinik Bulgular.....	22
2.2.4.1 Akut Enfeksiyon .....	23
2.2.4.2 Kronik Enfeksiyon .....	24

2.2.5	Tanı .....	24
2.2.5.1	HCV Antikor Testi .....	24
2.2.5.2	HCV Kor Antijeni Testi.....	25
2.2.5.3	Nükleik Asit Testleri .....	25
2.2.5.4	Viral Genotip Tayini.....	26
2.2.5.5	Biyokimyasal Testler.....	26
2.2.5.6	Karaciğer Biyopsisi.....	27
2.2.5.7	İnvazif Olmayan Testler .....	27
2.3	İnterlökin-28B.....	28
2.3.1	IL-28B Polimorfizmi ve Hepatit C İlişkisi .....	29
2.3.2	IL-28B Polimorfizmi ve Hepatit B İlişkisi .....	31
<b>3.</b>	<b>GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>33</b>
3.1	Hasta Seçimi .....	33
3.2	Çalışmada Kullanılan Kimyasal Malzemeler, Alet ve Gereçler .....	33
3.3	Çalışmada Kullanılan Kitler .....	34
3.4	HBV DNA ve HCV RNA Tespiti ve Kantitasyonu .....	34
3.5	IL-28B Gen Polimorfizminin Belirlenmesi .....	35
3.5.1	Genomik DNA İzolasyonu .....	35
3.5.2	rs12980275, rs12979860 ve rs8099917 SNP'lerinin RT-PCR Yöntemi ile Belirlenmesi .....	36
3.5.2.1	Yöntemin Esasları.....	36
3.5.2.2	RT-PCR Reaksiyonu Hazırlanması ve Çalışılması.....	37
3.6	ELISA Yöntemi ile IL-28B Sitokin Düzeyinin Belirlenmesi .....	38
3.6.1	Reaktiflerin Hazırlanması .....	38
3.6.2	ELISA Aşamaları.....	39
3.7	İstatistiksel Analiz.....	40
<b>4.</b>	<b>BULGULAR.....</b>	<b>41</b>
4.1	IL-28B Gen Polimorfizmleri (rs12980275, rs12979860, rs8099917) ve IL-28B Serum Düzeylerinin Karşılaştırılması .....	41
4.1.1	Kontrol grubu ve viral hepatitli hastalar .....	41
4.1.2	Kontrol grubu ve kronik HCV enfeksiyonlu hastalar .....	43
4.1.3	Kronik HCV ve kronik HBV enfeksiyonlu hastalar .....	45
4.1.4	Kontrol grubu ve kronik HBV enfeksiyonlu hastalar .....	46
4.1.5	Yüksek viral yüklü kronik HBV ve düşük viral yüklü kronik HBV enfeksiyonlu hastalar.....	48

4.1.6	Kronik HBV enfeksiyonlu hastalar ve HBV enfeksiyonuna başışıklık kazanmış kişiler .....	50
4.1.7	Kontrol grubu ile HBV enfeksiyonuna başışıklık kazanmış kişiler	51
<b>5.</b>	<b>TARTIşMA .....</b>	<b>54</b>
<b>6.</b>	<b>SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>59</b>
<b>7.</b>	<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>60</b>

## TABLULAR

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. KHB enfeksiyonunda tanı testleri .....	14
Tablo 2.2. KHB enfeksiyonunun doğal seyri ve fazları.....	15
Tablo 3.1. RT-PCR mikst içeriği .....	37
Tablo 3.2. RT-PCR ısısı protokolü .....	37
Tablo 3.3. rs12979860, rs8099917 ve rs12980275 SNP'lerinin verileri .....	38
Tablo 3.4. Standart çözelti seyreltme şeması.....	39
Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen grupların demografik özellikleri .....	41
Tablo 4.2. Kontrol grubu ile viral hepatitli hastalar arasında polimorfizmlerin genotip dağılımları .....	42
Tablo 4.3. Kontrol grubu ile viral hepatitli hastaların serum IL-28B düzeyleri .....	43
Tablo 4.4. Kontrol grubu ile kronik HCV enfeksiyonlu hastalar arasında polimorfizmlerin genotip dağılımları.....	43
Tablo 4.5. Kontrol grubu ile kronik HCV enfeksiyonlu hastaların serum IL-28B düzeyleri.....	44
Tablo 4.6. Kronik HCV enfeksiyonlu hastalar ile kronik HBV enfeksiyonlu hastalar arasında polimorfizmlerin genotip dağılımları .....	45
Tablo 4.7. Kronik HCV enfeksiyonlu hastalar ile kronik HBV enfeksiyonlu hastaların serum IL-28B düzeyleri .....	46
Tablo 4.8. Kontrol grubu ile kronik HBV enfeksiyonlu hastalar arasında polimorfizmlerin genotip dağılımları.....	47
Tablo 4.9. Kontrol grubu ile kronik HBV enfeksiyonlu hastaların serum IL-28B düzeyleri.....	48
Tablo 4.10. Yüksek viral yüklü kronik HBV ile düşük viral yüklü kronik HBV enfeksiyonlu hastalar arasında polimorfizmlerin genotip dağılımları.....	48
Tablo 4.11. Yüksek viral yüklü kronik HBV ile düşük viral yüklü kronik HBV enfeksiyonlu hastaların serum IL-28B düzeyleri.....	49
Tablo 4.12. Kronik HBV enfeksiyonlu hastalar ile HBV enfeksiyonuna bağışıklık kazanmış kişiler arasında polimorfizmlerin genotip dağılımları.....	50
Tablo 4.13. Kronik HBV enfeksiyonlu hastalar ile HBV enfeksiyonuna bağışıklık kazanmış kişilerin serum IL-28B düzeyleri.....	51
Tablo 4.14. Kontrol grubu ile HBV enfeksiyonuna bağışıklık kazanmış kişiler arasında polimorfizmlerin genotip dağılımları .....	52
Tablo 4.15. Kontrol grubu ile HBV enfeksiyonuna bağışıklık kazanmış kişilerin serum IL-28B düzeyleri .....	53

## ŞEKİLLER

	<b><u>Sayfa No</u></b>
Şekil 2.1. Dünya genelinde HBV enfeksiyonu prevalansı .....	7
Şekil 2.2. HBV enfeksiyonunun doğal seyri .....	10
Şekil 2.3. Dünya genelinde HCV enfeksiyonu prevalansı .....	20
Şekil 2.4. HCV enfeksiyonunun doğal seyri .....	23
Şekil 4.1. Kontrol grubu ile viral hepatitli hastalar arasında polimorfizmlerin genotip dağılımları .....	42
Şekil 4.2. Kontrol grubu ile kronik HCV enfeksiyonlu hastalar arasında polimorfizmlerin genotip dağılımları.....	44
Şekil 4.3. Kronik HCV enfeksiyonlu hastalar ile kronik HBV enfeksiyonlu hastalar arasında polimorfizmlerin genotip dağılımları.....	46
Şekil 4.4. Kontrol grubu ile kronik HBV enfeksiyonlu hastalar arasında polimorfizmlerin genotip dağılımları.....	47
Şekil 4.5. Yüksek viral yüklü kronik HBV ile düşük viral yüklü kronik HBV enfeksiyonlu hastalar arasında polimorfizmlerin genotip dağılımları.....	49
Şekil 4.6. Kronik HBV enfeksiyonlu hastalar ile HBV enfeksiyonuna bağışıklık kazanmış kişiler arasında polimorfizmlerin genotip dağılımları.....	51
Şekil 4.7. Kontrol grubu ile HBV enfeksiyonuna bağışıklık kazanmış kişiler arasında polimorfizmlerin genotip dağılımları.....	52

## RESİMLER

### Sayfa No

Resim 3.1. DNA izolasyonunda kullanılan kit içeriği.....36

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>AASLD</b>	: American Association for the Study of Liver Diseases
<b>ALT</b>	: Alanin aminotransferaz
<b>AST</b>	: Aspartat aminotransferaz
<b>cccDNA</b>	: Kovalent kapalı dairesel DNA
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>EIA</b>	: Enzim İmmünoassay
<b>GWAS</b>	: Genome Wide Association Studies
<b>HBcAg</b>	: Hepatit B kor antijeni
<b>HBeAg</b>	: Hepatit B e (erken;early) antijeni
<b>HBsAg</b>	: Hepatit B yüzey (surface) antijeni
<b>HBV</b>	: Hepatit B virüs
<b>HCC</b>	: Hepatoselüler karsinom
<b>HCV</b>	: Hepatit C virüs
<b>HIV</b>	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
<b>HRP</b>	: Horse Radish Peroxidase
<b>IFNAR</b>	: Interferon $\alpha$ reseptör kompleksi
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	: İnterferon-gamma
<b>IFN-<math>\lambda</math>3</b>	: İnterferon lambda 3
<b>IL-28B</b>	: İnterlökin-28B
<b>IRF</b>	: Interferon Response Factor
<b>ISG</b>	: Interferon stimulated genes
<b>IU/ml</b>	: İnternasyonel Ünite/mililitre
<b>kb</b>	: Kilobaz
<b>KHB</b>	: Kronik hepatit B
<b>MSM</b>	: Erkeklerle seks yapan erkekler
<b>NAT</b>	: Nükleik asit testi
<b>NFQ</b>	: Non-fluorescent quencher
<b>NSP</b>	: Yapısal olmayan protein
<b>NTCP</b>	: İnsan sodyum taurokolat ko-transporter polipeptidi
<b>ORF</b>	: Açık okuma çerçevesi
<b>PCR</b>	: Polimeraz zincir reaksiyonu

<b>pgRNA</b>	: Pregenomik RNA
<b>PT</b>	: Protrombin zamanı
<b>rcDNA</b>	: Gevşek dairesel DNA (relaxed circular DNA)
<b>RIG-1</b>	: Retinoik asit indüklenabilir gen-1
<b>RNA</b>	: Ribonükleik asit
<b>RT-PCR</b>	: Real Time PCR
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for Social Sciences
<b>SVR</b>	: Kalıcı virolojik yanıt
<b>TLR</b>	: Toll-like reseptör
<b>TNP=SNP</b>	: Tek nükleotid polimorfizm (Single nucleotide polymorphism)
<b>UTR</b>	: Untranslated region

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüs (HBV) ve hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonları, dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Bu enfeksiyonlar, kronikleşme riski taşıdıkları ve karaciğer sirozu ile hepatoselüler karsinom (HCC) gibi ciddi komplikasyonlara yol açabildikleri için dikkatle izlenmektedir (Schädler ve Hildt, 2009; X. Zhang ve ark., 2013).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2022 yılında kronik hepatit B ile yaşayan kişi sayısını 254 milyon, yıllık yeni olgu sayısını 1,2 milyon ve HBV'ye sekonder gelişen siroz ve karaciğer karsinomu nedeniyle olan ölüm sayısını 1,1 milyon olarak bildirmiştir (WHO, 2024). Ülkeler HBV enfeksiyonu taşıyıcılık oranlarına göre DSÖ tarafından düşük (<%2), orta (%2-8) ve yüksek (>%8) olarak endemik bölgelere ayrılmıştır (Thomas ve Zoulim, 2012). Ülkemiz HBV yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliği bölgeler arası farklılık göstermekle beraber ortalama olarak %4'tür ve hepatit B açısından orta endemik bölgeler arasında yer almaktadır (Ozaras ve ark., 2015).

DSÖ'nün 2022 yılı verilerine göre, küresel çapta yaklaşık 50 milyon kişinin kronik HCV enfeksiyonu taşıdığı tahmin edilmektedir. Her yıl yaklaşık bir milyon yeni olgu tanı almaktadır ve hepatit C'ye bağlı siroz ile HCC gibi komplikasyonlar nedeniyle yıllık ölüm sayısı 242 bin civarında bildirilmektedir (WHO, 2024).

Türkiye'de HCV enfeksiyonuna ilişkin epidemiyolojik veriler, büyük ölçüde kan donörleri ve toplum tabanlı tarama çalışmaları üzerinden elde edilmiştir. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği tarafından 2008-2011 yılları arasında yürütülen çok merkezli bir çalışmada, ülke genelinde anti-HCV pozitiflik oranı %0,95 olarak bildirilmiştir. Benzer dönemde Viral Hepatitle Savaşım Derneği tarafından gerçekleştirilen saha çalışmaları ise anti-HCV seroprevalansını %0,4 ile %0,7 arasında saptamıştır. HCV açısından yüksek riskli gruplar arasında özellikle renal replasman tedavisi uygulanan bireyler dikkat çekmektedir. Nefroloji ve Transplantasyon Derneği'nin raporuna göre, hemodiyaliz hastalarında anti-HCV seropozitiflik oranı %8,5, böbrek nakli yapılmış hastalarda %8,4, periton diyalizi uygulanan hastalarda ise %4,5 olarak kaydedilmiştir. Bu hasta grupları, hem yüksek bulaş riski hem de HCV'nin kronikleşme eğilimi nedeniyle önemli bir rezervuar oluşturmaktadır (Tosun, 2013).

Akut HBV enfeksiyonu geçiren bireylerin yaklaşık %5–10'unda enfeksiyon kronik forma ilerlemektedir. Kronikleşen olguların yaklaşık üçte birinde kronik aktif

hepatit gelişmekte olup, bu durum karaciğer dokusunda sürekli hasara, fibrozis oluşumuna, karaciğer yetmezliğine, siroz ve nihayetinde HCC gelişimine yol açabilmektedir. Buna karşılık, kronik enfeksiyonlu bireylerin üçte ikisinde belirgin bir klinik tablo oluşmaksızın, hastalık daha stabil bir seyir izlemekte ve bireyler virüsle birlikte yaşamlarını ciddi komplikasyonlar olmaksızın sürdürebilmektedir (Terrault ve ark., 2018).

Akut HCV enfeksiyonu ise çoğunlukla asemptomatik seyretmektedir. Bu bireylerin yaklaşık %20'si kendiliğinden iyileşirken, %80'inde enfeksiyon kalıcı hale gelerek kronikleşmektedir. Kronik dönemde spontan viral eliminasyon nadirdir. Uzun vadede, enfekte bireylerin yaklaşık %20'sinde 10–40 yıl içerisinde siroz gelişebilmektedir. Ayrıca, bu hastalarda karaciğer yetmezliği ve HCC gelişme riski %1–4 oranında artış göstermektedir (Thomas, 2019).

Hepatitli bireylerde hastalığın seyrinin akut ya da kronik bir forma evrilmesinde yalnızca virolojik ve immünolojik faktörler değil, aynı zamanda konağa özgü unsurlar da belirleyici rol oynamaktadır. Özellikle HBV ve HCV enfeksiyonlarının bazı bireylerde bağışıklık sistemi tarafından tamamen ortadan kaldırılabilirken, bazı bireylerde kronik enfeksiyona dönüşmesi dikkat çekicidir. Bu farklılığın nedenlerinin anlaşılması, enfeksiyonun kronikleşmesini önleyici stratejilerin geliştirilmesi açısından oldukça değerlidir. Dolayısıyla HBV ve HCV enfeksiyonlarının kronikleşmeden kontrol altına alınabilmesi için, bu süreci etkileyen faktörlerin ayrıntılı şekilde belirlenmesi kritik bir öneme sahiptir (Moudi ve ark., 2016).

İnsan genom analizine göre DNA dizilerinin yaklaşık %99,9'u bireyler arasında ortaktır; kalan %0,1'lik kısım ise genetik çeşitliliğin temelini oluşturan polimorfik bölgelerden oluşur. Bu bölgelerdeki en yaygın varyasyon tipi, genetik dizide tek bir nükleotidlik farklılık gösteren tek nükleotid polimorfizmidir (TNP= Single Nucleotide Polymorphism=SNP). SNP'ler doğrudan hastalıklara yol açmasalar da bireylerin hastalıklara yatkınlıklarını, hastalıkların şiddetini, seyirlerini ve tedaviye yanıtlarını önemli ölçüde etkileyebilmektedir (Ekmekçi ve ark., 2008).

Bağışıklık sistemi yanıtının oluşmasında kritik görev üstlenen sitokinler, özellikle doğal ve kazanılmış immün yanıt süreçlerinde rol oynar. Sitokin genlerinde meydana gelen alelik değişiklikler, bu moleküllerin üretim düzeylerini ve fonksiyonlarını etkileyerek viral enfeksiyonlara karşı verilen immün yanıtı

değiştirebilir. Bu farklılıklar; enfeksiyonun ilerlemesi, kronikleşmesi ve tedaviye verilecek yanıt üzerinde belirleyici olabilir (Moudi ve ark., 2016).

Son dönemde yapılan araştırmalarda, HBV ve HCV enfeksiyonlarının seyrini etkileyen konak genetik faktörleri, özellikle de sitokin genlerindeki SNP'ler, giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Bu bağlamda yapılan çalışmalarda, enfeksiyonun kendiliğinden elimine edilmesi ya da antiviral tedaviye verilen yanıtla ilişkilendirilebilecek çeşitli polimorfizmler saptanmıştır (Cheng ve ark., 2017; Li ve ark., 2011; Zhang ve ark., 2016).

Bu çalışmanın amacı, bölgemizdeki Türk toplumunda interlökin-28B (IL-28B) gen polimorfizminin HBV ve HCV enfeksiyonlarının klinik seyri üzerindeki etkisini değerlendirmek ve IL-28B plazma düzeyleri ile bu viral enfeksiyonlar arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Bu çalışma kapsamında elde edilecek verilerle, IL-28B gen bölgesindeki varyasyonların HBV ve HCV enfeksiyonlarının kronikleşmesi üzerindeki etkisinin ortaya konulması hedeflenmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Hepatit B

#### 2.1.1 Virüsün Yapısı

HBV, *Hepadnaviridae* ailesinin üyesidir. *Orthohepadnavirüs* genusunda yer alır. 42 nm boyutunda, ikozahedral nükleokapsit kor yapısına sahip zarflı bir viriondur (Caballero ve ark., 2018). Zarf, konak hücreden alınan lipitlerle oluşur (Seigneuret ve ark., 2025) Zarf yapısında bağışıklama ve laboratuvar tanısı için önemli bir protein olan HBsAg bulunmaktadır (Mahoney, 1999).

#### 2.1.2 Viral Genomun Yapısı

HBV'nin genomu, yaklaşık 3.2 kilobaz (kb) uzunluğunda, kısmen çift sarmallı ve dairesel yapıda bir DNA molekülüdür (Seeger ve Mason, 2015). 240 viral kapsid proteini bir araya gelerek nükleokapsid yapısını oluşturur (Niklasch ve ark., 2021). HBV'nin genomu, gevşek dairesel DNA (relaxed circular DNA; rcDNA) yapısında olup, birbirine hidrojen bağlarıyla tutunan pozitif ve negatif polariteli iki iplikçikten oluşur (Divrikli, 2006). Bu iki iplik arasındaki en belirgin fark, pozitif ipliğin uzunluğunun negatif ipliğe göre daha kısa ve değişken olmasıdır (Cheng ve ark., 2017). Negatif iplik tam bir halkasal yapı oluştururken, pozitif iplik daireselliğini tamamlamaz. Negatif ipliğin 5' ucuna kovalent olarak bağlı bir viral polimeraz enzimi, pozitif ipliğin 5' ucuna ise yaklaşık 18 nükleotid uzunluğunda, pregenomik RNA'dan (pgRNA) türeyen bir RNA oligonükleotidi bağlanmıştır. Ayrıca negatif ipliğin 5' ve 3' uçları arasında kısa bir boşluk bulunur. Bu yapısal özellikler, HBV genomuna özgü asimetric bir konformasyon kazandırır. Replikasyon süreci sırasında rcDNA, çekirdekte kovalent kapalı dairesel DNA (cccDNA) formuna dönüştürülürken, yeni oluşan viral kapsidlerin içinde genom, polimeraz enzimi ile pgRNA formunda yer alır (Beck ve Nassal, 2007; Zhang ve Cao, 2011).

HBV genomu, dört ana açık okuma çerçevesi (ORF) aracılığıyla çeşitli yapısal ve fonksiyonel proteinler kodlar. Surface (S) geni, üç farklı formda (L-HBs, M-HBs, S-HBs) HBsAg üretir ve bu proteinler viral zarfın oluşumunda görev alır (Le Seyec ve ark., 1999). Core (C) geni, HBV çekirdek antijeni (HBcAg) ile e antijeninin (HBeAg) üretiminden sorumludur. Çekirdek proteini olan HBcAg, viral DNA ve DNA polimerazı çevreleyen ve koruyan nükleokapsid yapısını oluşturarak hepatit B virüsünün çekirdek

kompleksini meydana getirir. (Özacar ve Sayiner, 2017). Polimeraz (P) geni, DNA polimeraz enzimini kodlayarak replikasyon sürecinde hem RNA'ya bağlı DNA polimeraz hem de DNA'ya bağlı DNA polimeraz aktiviteleri gösterir. X geni ise HBx proteini aracılığıyla viral transkripsiyonun düzenlenmesi ve konak hücredeki sinyal iletim yollarının modülasyonu gibi işlevleri yürütür. Bu proteinlerin her biri, HBV'nin hücre içi yaşam döngüsünde ve kronik enfeksiyon gelişiminde kritik roller üstlenmektedir (Seeger ve Mason, 2015).

### 2.1.3 Viral Replikasyon

HBV, enfeksiyon sürecini konak hücre olan hepatositlere girişle başlatır. Bu giriş, öncelikle viral zarf proteinlerinin insan sodyum taurokolat ko-transporter polipeptidi (NTCP) reseptörü ile etkileşimi yoluyla gerçekleşir. Hücre içine alındıktan sonra, HBV çekirdek yapısı sitoplazmaya bırakılır ve daha sonra nükleusa taşınarak burada cccDNA formuna dönüştürülür. Bu cccDNA, hem pgRNA hem de çeşitli yapısal ve fonksiyonel proteinleri kodlayan mRNA türlerinin sentezinde şablon olarak görev yapar. Ayrıca, HBV genomunun çoğaltılmasında görev alan bir transkripsiyon ve ardından ters transkripsiyon mekanizmasını da destekler (Seeger ve Mason, 2015).

cccDNA'nın nükleusta uzun süre varlığını sürdürebilmesi, enfeksiyonun kalıcılığında ve fonksiyonel iyileşmenin sağlanamamasında temel bir etkidir. Bu kalıcılık aynı zamanda tedavi kesildikten sonra enfeksiyonun yeniden alevlenmesine zemin hazırlar. pgRNA, yalnızca protein sentezi için bir mesajcı RNA görevi görmez; aynı zamanda polimeraz enzimi aracılığıyla çekirdek partiküllerinde ters transkripsiyon şablonu olarak da işlev görerek yeni viral DNA sentezinin temelini oluşturur (Chen ve ark., 2020).

HBV'nin replikasyon sürecinde, viral polimeraz enzimi, genomun daha kısa olan pozitif iplikçığının 5' ucuna bağlanarak bu ipliği tamamlar. Bu işlem sonrası, polimeraz enzimi, pozitif ipliğe bağlı olan kısa RNA parçasını ve negatif ipliğin ucunda yer alan yaklaşık sekiz nükleotidlik fazla diziyi uzaklaştırır. Her iki DNA ipliği, uçlarındaki kovalent bağlar aracılığıyla birleştirilerek çift sarmallı, cccDNA formunu oluşturur (Seeger ve Mason, 2015).

Elde edilen cccDNA, viral RNA transkripsiyonu için şablon görevi görür. Bu süreçte, genomdan daha uzun olan pgRNA ile birlikte daha kısa subgenomik RNA'lar sentezlenir (Beck ve Nassal, 2007). pgRNA, hem translasyon hem de ters transkripsiyon

süreçlerinde işlev görerek viral çoğalmanın temel bileşenlerinden biri olur. Translasyon sonucunda pgRNA, HBV'nin çekirdek proteinlerini ve viral polimeraz enzimini kodlarken; subgenomik RNA'lar ise zarf proteinlerinin yanı sıra X proteininin sentezinden sorumludur (Özacar ve Sayiner, 2017; Urban ve ark., 2010)

Transkripsiyon sonucunda elde edilen pozitif iplikçikli RNA, kalıp olarak kullanılarak yeni viral DNA'nın negatif ipliği sentezlenir. Ardından, bu negatif iplik, pozitif iplik için kalıp işlevi görerek viral genomun tamamlanmasını sağlar. Tüm bu işlemler hem RNA'dan hem de DNA'dan DNA sentezleyebilen viral ters transkriptaz enzimi tarafından gerçekleştirilir. Son aşamada, sentezlenen viral DNA ve proteinler, konak hücre zarından tomurcuklanarak zar proteinlerini içeren olgun HBV partikülleri halinde salınır (Okonkwo ve ark., 2024).

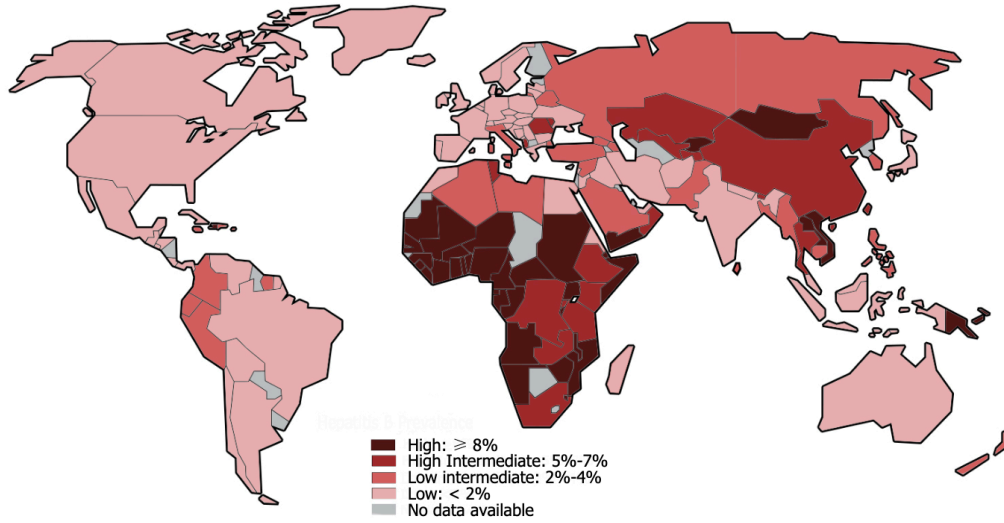
#### 2.1.4 Epidemiyoloji

Dünya genelinde yaklaşık iki milyar insanın HBV ile enfekte olduğuna dair kanıt bulunduğu, yaklaşık 245 milyon kişinin ise kronik taşıyıcı (yani HBsAg pozitif) olduğu tahmin edilmektedir (Ott ve ark., 2012; Schweitzer ve ark., 2015). En yüksek enfeksiyon oranı Batı Pasifik bölgesindedir (96,8 milyon), bunu sırasıyla Afrika (64,7 milyon), Güneydoğu Asya (61,4 milyon), Doğu Akdeniz (15,1 milyon), Avrupa (10,6 milyon) ve Amerika kıtası (5 milyon) takip etmektedir (WHO, 2024).

Beş yaş altı çocuklar arasında kronik HBV prevalansı 2020 yılında %0,9 olarak rapor edilmiştir (WHO, 2024). Bu düşük oran, küresel hepatit B aşısı programının etkinliğini yansıtmaktadır. Bununla birlikte, HBV enfeksiyonunun çocuklar arasında tamamen ortadan kaldırılabilmesi için özellikle doğumda uygulanan hepatit B aşısının kapsamının artırılmasına ihtiyaç vardır (Schillie ve ark., 2018).

HBV enfeksiyonu, dünya genelinde farklı coğrafi bölgelerde taşıyıcılık oranlarına göre üç temel endemisite kategorisinde sınıflandırılmaktadır. **Yüksek endemisite oranı (%8'in üzerinde)** gözlenen bölgeler arasında Orta Asya, Güney Asya, Sahra Altı Afrika ve Amazon havzası yer almaktadır. Türkiye'nin de dâhil olduğu Orta Doğu, Doğu Avrupa ve Akdeniz bölgesi ise **orta endemisite düzeyinde (%2-8)** değerlendirilmektedir. **Düşük endemisite oranına (%2'nin altında)** sahip bölgeler Amerika Birleşik Devletleri, Kuzey Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelanda olarak bilinmektedir (Thomas ve Zoulim, 2012).

Dünyanın farklı bölgelerinde kronik HBV enfeksiyonu prevalansının geniş bir yelpazede değişmesinin temel nedeni enfeksiyonun edinildiği yaştır. Bu yaş, kronikleşme riskiyle ters orantılıdır. Akut HBV enfeksiyonunun kronikleşme oranı perinatal yolla bulaşan enfeksiyonlarda yaklaşık %90'dır; bir ile beş yaş arasında edinilen enfeksiyonlarda %20–50 arasında değişirken, yetişkinlerde bu oran %5'in altındadır (Stevens ve ark., 1975; Tassopoulos ve ark., 1987).



Şekil 2.1. Dünya genelinde HBV enfeksiyonu prevalansı (Jefferies ve ark., 2018)

### 2.1.5 Patogenez

Yapılan çalışmalar, HBV'nin hepatositler üzerine doğrudan sitotoksik etkisinin olmadığını göstermektedir (Thio ve Hawkins, 2015). HBV'ye bağlı karaciğer hasarının patogenezinde en önemli rolü bağışıklık sistemine ait mekanizmalar oynar (Durantel ve Zoulim, 2016). Bu durum, karaciğer fonksiyon testleri ve histopatolojik incelemeleri normal olan asemptomatik taşıyıcı bireylerin klinik verileriyle desteklenmektedir. Bağışıklık sistemi sağlam olan bireylerin %95'inden fazlasında, viral yükte azalma ve uzun süreli humoral ile hücresel bağışıklık yanıtlarının gelişimiyle kendini sınırlayan akut hepatit tablosu ortaya çıkmaktadır (Thio ve Hawkins, 2015).

**Bağışıklık Aracılı Karaciğer Hasarı:** HBV'nin başlıca hedefi hepatositlerdir. Ancak HBV, diğer hepatotropik virüslerden farklı olarak, doğrudan sitopatik değildir. Karaciğer hasarı büyük ölçüde konak bağışıklık sisteminin virüsle enfekte hücreleri tanıyıp yok etme çabası sırasında meydana gelir (Bertoletti ve Ferrari, 2016; Rehmann ve Nascimbeni, 2005). Enfeksiyonun erken evresinde doğal bağışıklık hücreleri (özellikle doğal öldürücü [NK] hücreler) aktive olur. Bu hücreler enfekte hepatositleri

doğrudan öldürebilir ve sitokinler salgılayarak adaptif bağışıklığı uyarır (Dunn ve ark., 2009).

HBV'ye özgü CD8+ sitotoksik T lenfositleri, enfekte hücreleri doğrudan lizis yoluyla yok eder. Ayrıca, sitokin (örneğin interferon-gamma, TNF- $\alpha$ ) salgılayarak HBV replikasyonunu baskılayan sitolitik olmayan bir mekanizmayla da etkilidirler (Bertoletti ve Kennedy, 2015).

Anti-HBs (HBV yüzey antijenine karşı gelişen antikor) başta olmak üzere çeşitli antikorlar, serbest virüs partiküllerini nötralize eder. B hücrelerinin etkisi özellikle akut enfeksiyondan sonra virüsün temizlenmesinde önemlidir. Ayrıca, immün baskılanmış bireylerde HBV reaktivasyonu riskinin artması, B hücrelerinin bağışıklık kontrolündeki rolünü destekler (Osmani ve Boonstra, 2023).

**Doğrudan Sitotoksik Etki:** HBV genellikle sitopatik değildir. Ancak bazı durumlarda, örneğin fibrozan kolestatik hepatit gibi özel klinik tablolar sırasında, yüksek viral yük nedeniyle doğrudan hepatosit hasarı görülebilir. Bu durum genellikle bağışıklık baskılanmış bireylerde veya karaciğer nakli sonrası HBV rekürrensinde gözlenir (McMahon, 2009).

**Viral Mutasyonların Rolü:** HBV'nin genomunda özellikle precore ve basal core promoter bölgesindeki mutasyonlar, hastalığın gidişatını etkileyebilir. Daha az bağışıklık yanıtı nedeniyle daha aktif bir hastalık seyrine yol açabilir (Lok ve ark., 2016). Bazı mutant virüsler, konak bağışıklık sisteminden kaçarak kronikleşmeyi kolaylaştırabilir. Ayrıca bu mutant formlar, tedaviye direnç gelişimi açısından da önemlidir (Zhang ve Ding, 2015).

### 2.1.6 Bulaş Yolları

HBV bulaşının baskın şekli, coğrafi bölgelere göre farklılık gösterir. Yüksek prevalanslı bölgelerde, başlıca bulaş şekli vertikal geçiştir. Orta prevalanslı bölgelerde, özellikle erken çocukluk dönemindeki yatay bulaş vakaların çoğunu oluşturur. Düşük prevalanslı bölgelerde ise korunmasız cinsel ilişki ve enjeksiyon ilaç kullanımı başlıca bulaş yollarıdır (Hou ve ark., 2005).

**Vertikal Bulaş:** HBsAg pozitif annelerden doğan bebeklerde enfeksiyon oranı, doğumda HBV immün globulin ve aşı yapılmazsa %90'a kadar çıkabilir. Bulaş rahim içi, doğum sırasında veya doğumdan sonra olabilir; çoğu bulaş doğum sırasında

gerçekleşir. Doğumdan sonraki 12 saat içinde yapılan pasif ve aktif immünizasyon, bulaş riskini %95'ten fazla azaltır. Ancak önlemler alınsa bile bulaş görülebilir. HBeAg pozitif annelerde ve/veya yüksek viral yük taşıyanlarda risk daha fazladır. Annenin doğum öncesi antiviral tedavisi bulaş riskini azaltır (Schillie ve ark., 2015).

**Emzirme:** Emzirmenin bulaş riskini artırdığına dair bir bulgu yoktur (Hill ve ark., 2002).

**Cinsel Yolla Bulaş:** Cinsel ilişki, HBV bulaşının yaygın yollarındandır. ABD'de akut HBV vakalarının %35'inde cinsel temas temel risk faktörü olarak bildirilmiştir. Özellikle HBV aşısı olmayan, çoklu partneri olanlar ve erkeklerle seks yapan erkekler (MSM) risk altındadır. Ancak 2006-2011 yılları arasında ve sonrasında enjeksiyonla ilaç kullanımı daha baskın bulaş yolu olmuştur (Iqbal ve ark., 2015).

**Kan Transfüzyonu:** Transfüzyon yoluyla HBV bulaş riski, ülkenin HBV prevalansına göre değişir. Düşük prevalanslı ülkelerde kan bağışi ile ilişkili risk, her bir milyon bağışta yaklaşık 1-1,4 vaka olarak bildirilirken, yüksek prevalanslı ülkelerde bu riskin 16-100 vaka düzeyine ulaştığı bildirilmektedir (Candotti ve Laperche, 2018).

DSÖ HBsAg ve anti-HBc ile yapılan çiftli taramayı önermektedir. Anti-HBc, HBsAg pozitifliği tespit edilmeyen pencere fazında tespit edilebilir. Çiftli tarama bulaş riskini önemli ölçüde azaltır (WHO, 2012).

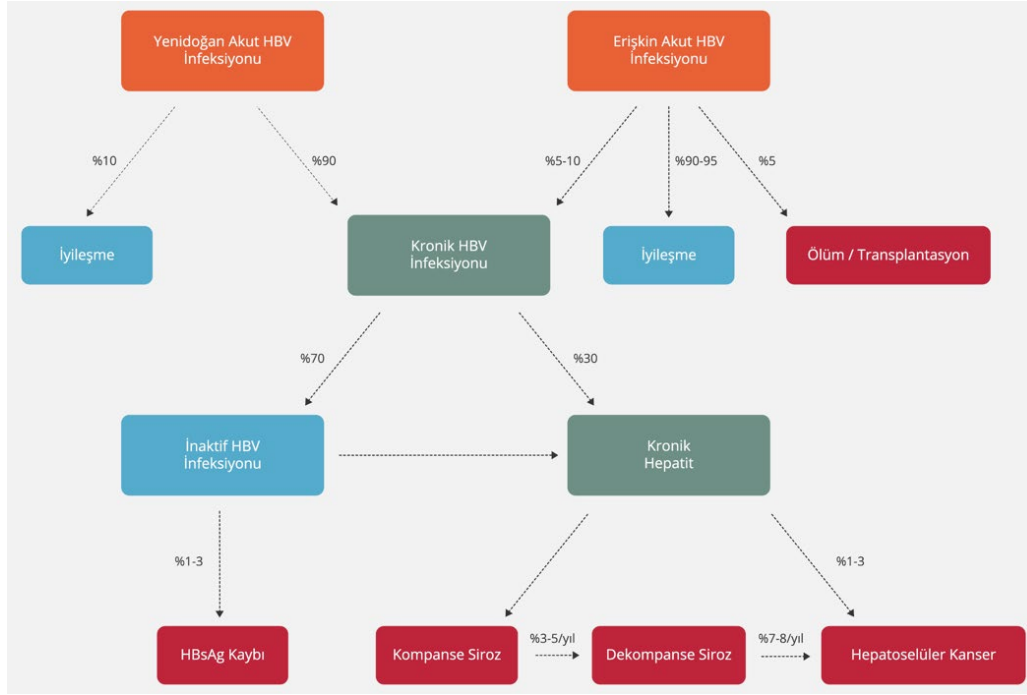
**Perkütan Yolla Bulaş:** Genellikle enjeksiyon bağımlılarında iğne ve şırınga paylaşımı ile gerçekleşir. Enfeksiyon riski, kullanım süresi, enjeksiyon sıklığı ve paylaşılan ekipman sayısı ile artar. Ayrıca dövme, piercing ve akupunktur gibi uygulamalar da bulaş riski taşır (Nelson ve ark., 2011).

Hasta-hasta, hasta-sağlık çalışanı arasında bulaş, kontamine aletler veya iğne yaralanmaları yoluyla olur. HBV aşısı, evrensel önlemler ve maruz kalma sonrası profilaksi sayesinde sağlık çalışanlarında bulaş önemli ölçüde azalmıştır. Ancak bazı durumlarda, HBV pozitif sağlık çalışanından hastaya bulaş bildirilmiştir. Risk, sağlık çalışanının HBeAg pozitifliği ve HBV DNA düzeyi ile artar (Williams ve ark., 2004).

### 2.1.7 Klinik Bulgular

HBV enfeksiyonu, akut ve kronik evrelerinde heterojen klinik tablolarla seyredebilir. Akut enfeksiyon, asemptomatik ya da anikterik hepatit şeklinde hafif seyredildiği gibi, ikterik hepatit ya da nadiren fulminan hepatit formunda ağır klinik

bulgularla da kendini gösterebilir. Kronik HBV enfeksiyonu ise, inaktif taşıyıcılıktan başlayarak ilerleyici karaciğer hasarı, siroz ve HCC gibi ciddi komplikasyonlara kadar değişen spektrumda izlenebilir. Her iki fazda da immünolojik mekanizmaların aracılık ettiği çeşitli ekstrahepatik komplikasyonlar gelişebilmektedir (Terrault ve ark., 2018). Enfeksiyonun klinik seyri Şekil 2.2’de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. HBV enfeksiyonunun doğal seyri (Demirtürk ve ark., 2023)

### 2.1.7.1 Akut Enfeksiyon

HBV enfeksiyonunda inkübasyon süresi genellikle 1 ila 4 ay arasında değişmektedir. Bu sürecin sonunda enfekte bireylerin yaklaşık üçte ikisinde belirgin bir klinik semptom gözlenmemekte olup, enfeksiyon sıklıkla subklinik veya anikterik formda seyretmektedir. Özellikle immün sistemi henüz olgunlaşmamış olan bebeklik ve erken çocukluk döneminde bu formun görülme sıklığı daha fazladır (Terrault ve ark., 2018).

Semptomatik akut hepatit gelişme olasılığı yaşla birlikte artmaktadır. Bir yaşından küçük çocuklarda semptomatik hepatit nadiren gelişirken, 5 yaş altındaki çocukların yalnızca %10’unda semptomatik seyir gözlenmektedir. Buna karşın, erişkinlerde bu oran %30 ila %80 arasında değişmektedir (L. Zhang ve ark., 2013).

Klinik semptomlar ve sarılık genellikle 1–3 ay içerisinde gerilemektedir. Laboratuvar bulguları arasında serum alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeylerinde belirgin artış dikkat çeker; ALT düzeyleri tipik

olarak AST'den yüksektir ve bu enzim düzeyleri sıklıkla 1000–2000 IU/L'ye kadar ulaşabilir. Hastalığın prognozunu değerlendirmede en güvenilir parametrelerden biri protrombin zamanı (PT) olup, uzamış PT karaciğer fonksiyonlarının ciddi şekilde bozulduğunu ve karaciğer yetmezliği riskini işaret eder (Terrault ve ark., 2018).

Serolojik değerlendirmede enfeksiyonun akut evresinde ilk olarak anti-HBc IgM antikorları saptanır; zamanla anti-HBc IgG'ye dönüşüm gerçekleşir. Aynı dönemde serumda HBsAg, HBeAg ve HBV DNA pozitifliği gözlenir. Viral klirens ve bağışıklık gelişimi ile HBV DNA, HBeAg ve HBsAg düzeyleri azalırken; anti-HBe ve anti-HBs antikorlarının oluşumu bağışıklık kazanıldığını gösterir (Terrault ve ark., 2018).

### **2.1.7.2 Kronik Enfeksiyon**

Akut hepatit B enfeksiyonu sonrasında, HBsAg'nin 6 aydan uzun süre pozitif olarak kalması, enfeksiyonun kronik forma dönüştüğünü göstermektedir. HBV enfeksiyonu geçiren kişilerin yaklaşık %5–10'unda enfeksiyon kronikleşmektedir. Kronikleşen olguların yaklaşık üçte birinde kronik aktif hepatit gelişmekte olup, bu tablo zamanla karaciğer hücre hasarı, fibrozis, siroz, karaciğer yetmezliği ve HCC gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Buna karşın, kronik enfekte bireylerin kalan üçte ikisinde hastalık genellikle düşük düzeyde viral replikasyonla seyreden inaktif taşıyıcılık şeklinde devam eder ve daha iyi klinik prognoz ile karakterizedir (Lok ve ark., 2016).

Kronikleşme riskini artıran immünolojik mekanizmalar arasında interferon (IFN) yanıtının yetersizliği, antijen sunumundaki defektler, CD4+ T lenfositlerin etkinliğinde azalma ve HBV'ye özgü CD8+ sitotoksik T hücrelerinin periferik kanda veya hedef dokularda düşük seviyelerde bulunması yer almaktadır (Thio ve Hawkins, 2015).

Kronik hepatit B genellikle asemptomatik seyreder. Semptomlar çoğunlukla özgül olmayan yorgunluk, halsizlik gibi bulgularla sınırlıdır. Hepatoselüler karsinom ya da siroz gelişmediği sürece, bulantı, iştahsızlık, sağ üst kadranda hassasiyet, miyalji ve artralji gibi semptomlara nadiren rastlanır (Terrault ve ark., 2018).

Kronik hepatit B enfeksiyonunda klinik semptomların şiddeti, genellikle serum AST düzeyleri, karaciğer biyopsi bulguları veya histolojik aktivite ile doğrudan korelasyon göstermez. HBsAg pozitifliği genellikle HBeAg ve HBV DNA pozitifliği ile birlikte bulunur ve bu durum viral replikasyonun devam ettiğine işaret eder. Siroz gelişimini düşündüren parametreler arasında trombositopeni, karaciğer fonksiyon

bozuklukları, hipoalbüminemi ve hiperbilirubinemi sayılabilir. HBV ile ilişkili kompanse siroz vakalarının yaklaşık %2–5’inde zamanla dekompanse siroza ilerleme görülmektedir. Dekompansasyonun klinik göstergeleri arasında asit birikimi, ikter, hepatik ensefalopati ve özofagus varislerinden kaynaklanan gastrointestinal kanamalar yer almaktadır (Terrault ve ark., 2018).

Kronik hepatit B enfeksiyonu dört farklı evrede gelişmektedir.

**İmmün tolerans fazı**, özellikle HBV’ye perinatal dönemde maruz kalan bireylerde gözlenen, konak immün sisteminin virüse karşı anlamlı bir immün yanıt geliştirmedeği dönemdir. Bu evrede, yüksek düzeyde viral replikasyon söz konusudur ve buna bağlı olarak HBV DNA düzeyi oldukça yüksektir. HBeAg pozitifliği bu dönemde tipiktir ve virüsün aktif çoğaldığını gösterir. İmmün yanıtla bağlı karaciğer hasarı gelişmez. Bu yüzden ALT ve AST düzeyleri ya normal aralıkta kalır ya da hafif yükselme gösterir, minimal histopatolojik değişiklikler gözlenir. Ancak bu fazın süresi bireyden bireye değişebilir ve yaşla birlikte immün yanıtın gelişmesiyle bir sonraki faza geçiş olabilir (Altındış ve Tabak, 2015).

**İmmün klirens fazı**, konak immün sisteminin HBV’ye karşı etkin bir yanıt geliştirdiği evredir. Bu dönemde, immün yanıtın etkisiyle viral replikasyon baskılanır ve HBV DNA düzeylerinde belirgin bir azalma gözlenir. Buna karşın, immün aracılı hepatoselüler hasara bağlı olarak ALT seviyelerinde alevlenmeler meydana gelebilir. Bu fazın klinik seyri bireyler arasında değişkenlik gösterebilir. Hastaların bir kısmında, süregelen inflamasyon ve nekroinflamatuvar süreçlerin etkisiyle fibrozis gelişimi hızlanarak siroz gelişebilir. Ancak büyük çoğunluğunda HBeAg kaybı ve anti-HBe serokonversiyonu ile birlikte viral replikasyon azalır ve hastalık inaktif taşıyıcılık fazına geçer (Altındış ve Tabak, 2015).

**İnaktif taşıyıcılık evresi**, immün klirens fazının tamamlanmasını takiben gelişen ve HBV replikasyonunun baskılandığı bir dönemdir. Bu evrede, HBV DNA düzeyleri genellikle düşük düzeyde pozitif ya da saptanamaz hale gelir. Eğer önceki immün yanıt fazında ciddi bir karaciğer hasarı oluşmamışsa, virolojik baskılanmaya bağlı olarak karaciğer histolojisinde iyileşme görülür ve ALT düzeyleri normal aralıklara geriler. Böylelikle, klinik olarak asemptomatik inaktif taşıyıcılık durumu ortaya çıkar.

Türkiye'de 1998 yılından itibaren hepatit B aşısının ulusal çocukluk çağı bağışıklama programına dahil edilmesi ve yaşam koşullarında iyileşmeler sayesinde, HBsAg taşıyıcılığı oranı %5 seviyelerinden %3-4 aralığına kadar gerilemiştir.

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) 2009 kılavuzuna göre, inaktif HBV taşıyıcılığı tanısı şu kriterlere dayanılarak konulmaktadır:

- HBsAg pozitifliğinin 6 aydan uzun süredir devam etmesi,
- HBeAg negatifliği ve anti-HBe pozitifliği,
- Serum HBV DNA düzeyinin <2000 IU/mL olması,
- ALT ve AST düzeylerinin sürekli olarak normal sınırlarda seyretmesi,
- Karaciğer biyopsisinde anlamlı hepatit bulgularının bulunmaması.

Bu dönemdeki hastalar genellikle asemptomatik olup, düzenli klinik ve laboratuvar izlemleri ile takip edilmeleri önerilir (Altındış ve Tabak, 2015).

**Reaktivasyon fazı**, inaktif taşıyıcılık döneminde izlenen bazı hastalarda viral replikasyonun yeniden başlamasıyla ortaya çıkmaktadır. Bu durum, sıklıkla HBeAg negatif kronik hepatit B tablosunun gelişimiyle sonuçlanır. Bu evrede, HBV DNA düzeyleri genellikle immün tolerans ve immün klirens fazlarına kıyasla daha düşüktür, ancak yine de virüs replikasyonu açısından anlamlı kabul edilmektedir.

ALT düzeyleri dönemsel dalgalanmalar gösterir ve bu biyokimyasal aktivite çoğunlukla karaciğer histolojisinde ilerleyici inflamasyon ve fibrozis ile ilişkilidir. Reaktivasyon, kendiliğinden olabileceği gibi immünsüpresyon, kemoterapi veya biyolojik ajan kullanımı gibi bağışıklık sistemini zayıflatan durumlar sonrasında da tetiklenebilir. Bu nedenle, reaktivasyon riski taşıyan bireylerin klinik ve laboratuvar parametreleri açısından yakın izlem altında tutulmaları büyük önem taşımaktadır (Sarin ve ark., 2016).

**İyileşme dönemi**, serumda HBsAg'nin kendiliğinden negatifleşmesi ile karakterizedir ve genellikle ileri yaşlarda edinilen HBV enfeksiyonlarından sonra daha sık gözlemlenir. HBsAg kaybının ilk 10 yılı içinde, bazı bireylerde düşük düzeyde HBV DNA varlığı saptanabilir. Bu durum, tam virolojik eliminasyonun her zaman gerçekleşmeyebileceğini göstermektedir (Lok ve ark., 2016).

## 2.1.8 Tanı

HBV enfeksiyonunun tanısında; biyokimyasal, serolojik ve moleküler testlerden yararlanılmaktadır. Serolojik testler, enfeksiyona yanıt olarak gelişen viral antijenlerin ve bu antijenlere karşı oluşan spesifik antikorların saptanmasına dayanır. Tanının doğrulanması, enfeksiyonun evresinin belirlenmesi ve tedaviye yön verilmesi amacıyla; HBV DNA varlığının tespiti, viral yükün kantitatif ölçümü ve viral genotipin belirlenmesi için moleküler tanı yöntemleri uygulanmaktadır (Song ve Kim, 2016). HBV enfeksiyonu tanısında kullanılan serolojik testler ve klinik yorumlaması Tablo 2.1’de gösterilmiştir.

**Tablo 2.1.** KHB enfeksiyonunda tanı testleri (Demirtürk ve ark., 2023)

HBsAg	HBeAg	Anti-HBcIgM	Total Anti-HBc	Anti-HBs	Anti-HBe	HBV DNA	ALT	YORUM
+	+	-	+	-	-	+++ Serum HBV DNA >1 milyon İÜ/ml	Normal veya hafif yüksek	İmmün Tolerans Faz (HBeAg pozitif KHB enfeksiyonu)
+	+	-	+	-	-	+++ Serum HBV DNA >20 000 İÜ/ml	Devamlı Yüksek	İmmün Aktif Faz Hepatiti (HBeAg pozitif KHB)
+	-	-	+	-	+	++ Serum HBVDNA >2000 İÜ/ml	Yüksek	İmmün Aktif Hepatiti (HBeAg negatif KHB)
+	-	-	+	-	+	-/++ Serum HBV DNA <2000 İÜ/ml	Normal	İnaktif Hepatit B Taşıyıcısı (HBeAg negatif KHB enfeksiyonu)
-	-	-	+/-	+/-	+/-	+ KC/Serum	Normal	Okült HBV enfeksiyonu
+	+/-	+/-	+	-	+/-	+	Yüksek	KHB (Alevlenme)

### 2.1.8.1 Serolojik Testler

**HBsAg:** HBV’nin yüzeyinde yer alan bir glikoproteindir. Hem akut hem de kronik HBV enfeksiyonlarının tanısında önemli bir serolojik belirteçtir. Enfeksiyona maruz kalımdan yaklaşık 1 ila 10 hafta içinde serumda tespit edilebilir. HBsAg, HBV enfeksiyonu sırasında hastanın serumunda ilk saptanan antijendir (Wang ve ark., 2019). Akut enfeksiyonlarda genellikle 4–6 ay içerisinde kaybolur. HBsAg'nin altı aydan uzun süre pozitif olarak saptanması, kronik HBV enfeksiyonunun varlığına işaret eder. Ancak, HBsAg'nin tek başına varlığı akut ya da kronik enfeksiyon ayrımını netleştirmez; anti-HBc IgM düzeyi ile değerlendirilmesi gereklidir (Parikh ve ark., 2023).

**Anti-HBs:** HBsAg'ye karşı gelişen bu antikor, enfeksiyon sonrası iyileşen bireylerde ya da aşılama ile bağışıklık kazananlarda oluşur. Anti-HBs pozitifliği, HBV'ye karşı koruyucu bağışıklığın geliştiğini gösterir. HBsAg kaybını takiben

anti-HBs gelişimi serokonversiyon olarak adlandırılır. Anti-HBs titresi  $\geq 10$  mIU/mL olan bireyler genellikle koruyucu bağışıklık kazanmış kabul edilir (Sarin ve ark., 2016).

**Anti-HBc IgM:** Hepatit B çekirdek antijenine karşı gelişen IgM sınıfı antikorların saptanması, akut HBV enfeksiyonunun önemli bir göstergesidir. Bu antikor, enfeksiyonun erken döneminde, genellikle HBsAg'nin ortaya çıkmasından 1-2 hafta sonra tespit edilir. Anti-HBc IgM düzeyleri çoğunlukla 3-6 ay içerisinde azalır ve saptanamaz hale gelir. Bununla birlikte, pencere dönemi olarak adlandırılan, HBsAg ve Anti-HBs antikorlarının serolojik olarak negatif olduğu evrede Anti-HBc IgM pozitifliği, enfeksiyonun varlığını gösterebilecek tek serolojik belirteçtir. Ayrıca, kronik hepatit B enfeksiyonu bulunan bireylerde viral reaktivasyon veya akut alevlenme durumlarında düşük titrelerde de olsa Anti-HBc IgM pozitifliği gözlenebilmektedir (Kumar ve ark., 2023).

**Anti-HBc IgG:** HBV ile karşılaşmanın veya geçirilmiş bir HBV enfeksiyonunun göstergesi olarak kabul edilen Anti-HBc IgG, ömür boyu pozitif kalma eğilimindedir. Bu antikoronun HBsAg negatif iken pozitif bulunması kişinin daha önce HBV enfeksiyonu geçirdiğini düşündürür. Hepatit B aşılması sonrası Anti-HBc IgG negatif olarak saptanır, çünkü aşılama sadece yüzey antijenine karşı bağışıklık geliştirmektedir (Kumar ve ark., 2023).

**HBeAg:** HBV'nin replikasyon kapasitesini gösteren bir belirteçtir. Genellikle yüksek HBV DNA düzeyleri ve bulaşıcılıkla ilişkilidir. Akut enfeksiyonun erken döneminde pozitifleşir. Kronik enfeksiyonda HBeAg pozitifliği, virüsün aktif replikasyonunun ve karaciğerde hasarın sürdüğünü gösterir. HBeAg'nin kaybı ve yerine anti-HBe oluşumu genellikle viral replikasyonun baskılandığını ve hastalığın inaktif faza geçtiğini düşündürür (Sarin ve ark., 2016). HBeAg pozitif veya negatif oluşuna göre enfeksiyonun durumu Tablo 2.2' de gösterilmiştir.

**Tablo 2.2.** KHB enfeksiyonunun doğal seyrinin fazları (Demirtürk ve ark., 2023)

	HBeAg Pozitif		HBeAg Negatif	
	Kronik İnfeksiyon	Kronik Hepatit	Kronik İnfeksiyon	Kronik Hepatit
HBsAg	Yüksek	Yüksek/ Orta	Düşük	Orta
HBeAg	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif
HBV DNA	$>10^7$ İÜ/ml	$10^4$ - $10^7$ İÜ/ml	$<2000$ İÜ/ml	$>2000$ İÜ/ml
ALT	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek
Karaciğer Hastalığı	Yok/Minimal	Orta/ Ciddi	Yok	Orta/Ciddi
Eski Terminoloji	İmmüntolerans	İmmün Reaktif HBeAg Pozitif	İnaktif Taşıyıcılık	HBeAg Negatif Kronik Hepatit

**Anti-HBe:** HBeAg'ye karşı gelişen antikordur. HBeAg'nin kaybıyla birlikte ortaya çıkar ve genellikle viral replikasyonun azaldığı, bulaşıcılığın düştüğü ve daha iyi prognozlu bir evreye geçildiğini gösterir. Ancak bazı mutant HBV suşlarında HBeAg negatif olmasına rağmen replikasyon devam edebilir (pre-core ve core-promoter mutasyonları) (Sarin ve ark., 2016).

#### **2.1.8.2 Moleküler Testler**

HBV'nin saptanmasından, genotiplendirme ve antiviral direnç mutasyonlarının belirlenmesine kadar geniş bir yelpazede moleküler testler yüksek doğrulukla kullanılmaktadır. Özellikle viral yükün kantitatif olarak ölçülebilmesi, HBV enfeksiyonlarının tedavi süreçlerinin izlenmesi ve yönetilmesinde önemli avantajlar sağlamıştır.

HBV DNA, akut enfeksiyonlarda HBsAg tespitinden yaklaşık üç hafta kadar önce serumda pozitif hale gelebilmektedir. HBV DNA düzeyinin belirlenmesi amacıyla hedef amplifikasyon ve sinyal amplifikasyonuna dayanan farklı moleküler test yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemler arasında en yaygın ve güvenilir olanı ise polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) temelli tekniklerdir (Song ve Kim, 2016).

Günümüzde kantitatif ve yüksek duyarlılığa sahip Real Time PCR (RT-PCR) sistemleri ile HBV DNA düzeyleri  $20-10^8$  IU/ml aralığında hassas şekilde ölçülebilmektedir. Kantitatif HBV DNA ölçümü; HBV enfeksiyonunun tanısında, kronik hepatit B (KHB) olgularının evrelendirilmesi ve tedavi kararının verilmesinde, tedaviye verilen yanıtın izlenmesinde ve antiviral direnç gelişiminin takibinde klinik açıdan kritik önem taşır. Ayrıca, serolojik testlerle tespit edilemeyen mutant suşların tanısında, gizli HBV enfeksiyonlarının saptanmasında ve riskli temas sonrası erken dönemde enfeksiyonun belirlenmesinde de HBV DNA tespiti önemli bir tanı aracıdır (Altındış ve Tabak, 2015).

#### **2.1.8.3 Biyokimyasal Testler**

Viral hepatitlerin tanı ve izleminde sıkça başvurulanan temel biyokimyasal parametrelerden biri olan ALT, hepatositlerde yoğun olarak bulunan bir enzimdir. Serumda ALT seviyesinin artışı, karaciğer dokusunda gelişen nekroz ve inflamasyonun dolaylı bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Serum ALT düzeylerinde gözlenen

aralıklı yükselmeler veya dalgalanmalar, hepatik inflamasyonun devam ettiğini işaret eden önemli biyokimyasal bulgular arasında yer almaktadır (Tabak ve ark., 2017).

Akut hepatit olgularında, klinik semptomların ortaya çıkmasından kısa bir süre önce ALT ve AST enzim düzeylerinde yükselmeler gözlenmeye başlar. Genellikle hastalığın yaklaşık 12. gününde, bu enzimlerin serum düzeyleri normal referans aralıklarının 20 ila 50 katına kadar ulaşabilir. ALT ve AST değerlerindeki bu yüksekliğin altı aydan uzun süre devam etmesi, enfeksiyonun kronikleşme olasılığına işaret edebilir (Altındış ve Tabak, 2015). Akut dönemlerde çoğunlukla ALT düzeyleri AST'ye kıyasla daha yüksek bulunur ve bu oran 1'in üzerinde tespit edilir. Ancak hastalık ilerleyip karaciğer fibrozisi ve siroz geliştiğinde, bu oran tersine döner; AST düzeyleri ALT'nin üzerine çıkmaya başlar, bu da hastalığın ilerlemiş evresinin laboratuvar yansıması olarak değerlendirilir (Botros ve Sikaris, 2013).

#### **2.1.8.4 Histopatolojik Değerlendirme**

Karaciğer biyopsisi, patolojik açıdan nekroinflamasyon ve fibrozisin değerlendirilmesinde halen referans yöntem olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, karaciğer sertliğini noninvaziv olarak ölçen radyolojik yöntemler, özellikle fibrozis evrelemesi açısından önemli bir alternatif sunmaktadır. Bu yöntemler arasında en sık kullanılanı transient elastografi iken, MR elastografi de benzer amaçlarla kullanılmaktadır ve her ikisi de fibrozisin hassas şekilde tespitinde yüksek doğruluk oranlarına sahiptir. İnvaziv olmayan serum biyobelirteçleri de fibrozis ve nekroinflamasyonun değerlendirilmesinde yardımcı olmaktadır. Bunlar arasında APRI (Aspartat Aminotransferaz/Trombosit Oranı) ve FIB-4 (fibrosis index based on the four factors) gibi testler, daha sınırlı duyarlılık ve özgüllüğe sahip olsalar da orta düzeyde tanısal doğruluk sunarak klinik pratikte sıkça kullanılmaktadır (Xiao ve ark., 2015).

## **2.2 Hepatit C**

### **2.2.1 Virüs ve Genom Yapısı**

HCV zarflı, tek sarmallı pozitif polariteli RNA genomuna sahip bir virüs olup, *Flaviviridae* ailesi ve *Hepacivirus* cinsi içinde sınıflandırılır. *Hepacivirus* cinsinin tek üyesidir. Başlıca hepatositleri enfekte ederek karaciğerde akut ve kronik seyirli enfeksiyonlara neden olur. Enfeksiyonun kronikleşmesiyle birlikte zamanla fibrozis, siroz ve HCC gibi ciddi karaciğer patolojileri gelişebilir (Lindenbach ve Rice, 2005).

Virial partikülün çapı yaklaşık 50–60 nanometre civarındadır ve dış yüzeyi lipid çift tabakalı bir zarftan oluşur. Bu zarf üzerinde yer alan E1 ve E2 glikoproteinleri, virüsün konak hücre reseptörlerine (özellikle CD81, SR-B1, Claudin-1 ve Occludin) bağlanmasını sağlar. Bu bağlanma, virüsün endositoz yoluyla hepatosit içine alınmasında kritik rol oynar. Zarfın altında yer alan core proteini, virüsün genomunu çevreleyen nükleokapsidi oluşturur (Moradpour ve ark., 2007).

HCV'nin genomu yaklaşık 9600 nükleotid uzunluğundadır ve tek açık okuma çerçevesi (ORF) içerir. Bu ORF, enfekte konak hücrede tek bir poliprotein olarak çevrilir ve daha sonra hem konak hem de viral proteazlar tarafından 10 farklı yapısal ve yapısal olmayan proteine ayrılır (Simmonds, 2004).

### ***Yapısal proteinler***

**Core (C) proteini:** Nükleokapsid oluşumundan sorumludur.

**E1 ve E2 glikoproteinleri:** Konak hücreye tutunmayı ve giriş işlemlerini sağlar. Bu proteinler aynı zamanda HCV'nin bağışıklık sisteminden kaçmasında rol oynayan glikozilasyon bölgeleri içerir (Lindenbach ve Rice, 2005).

### ***Yapısal olmayan (NS) proteinler***

**p7:** İyon kanalı görevi üstlenerek virüsün olgunlaşmasını sağlar.

**NS2:** NS3 ile birlikte poliprotein işlenmesinde rol oynar.

**NS3:** Helikaz ve serin proteaz aktivitelerine sahip olup replikasyon kompleksinin temel bileşenidir.

**NS4A:** NS3 proteininin kofaktörüdür.

**NS4B ve NS5A:** Viral RNA replikasyonu için gerekli membran yapılarını oluşturur ve interferon sinyallerine karşı direnç mekanizmalarında rol alır.

**NS5B:** RNA-bağımlı RNA polimeraz olup, viral RNA'nın çoğaltılmasından doğrudan sorumludur (Moradpour ve ark., 2007).

Genomun uç kısımlarında bulunan herhangi bir proteini kodlamayan (untranslated region: UTR) 5' ve 3' bölgeleri, replikasyon ve translasyonun düzenlenmesinde kritik işlev görür. Özellikle 5'UTR bölgesi, ribozom tanıma sinyalleri içerdiğinden HCV'nin translasyon verimliliğini belirler (Pawlotsky, 2006).

HCV, RNA virüslerine özgü yüksek mutasyon oranı nedeniyle oldukça değişkendir. Bu değişkenlik sonucunda HCV, genetik olarak farklılık gösteren yedi ana genotipe (1–7) ve bunların birçok alt tipine ayrılmıştır (Sallam ve Khalil, 2024). Genotipler hem tedaviye yanıt hem de coğrafi dağılım açısından önemlidir. Genotip 1 dünya genelinde en yaygın görülen tip olup, özellikle genotip 1b, Türkiye dahil olmak üzere Avrupa ve Asya’da daha siktir ve tedaviye dirençli seyredebilir. Genotip 3, karaciğer steatozu ve HCC riskiyle ilişkilendirilmiştir (WHO, 2024).

### 2.2.2 Dünya’da ve Türkiye’de HCV Enfeksiyonu

DSÖ’nün 2024 verilerine göre, dünya genelinde yaklaşık 50 milyon kişi kronik HCV enfeksiyonu taşımakta ve her yıl yaklaşık 1 milyon yeni enfeksiyon gelişmektedir. DSÖ verilerine göre, 2022 yılında hepatit C nedeniyle yaklaşık 242.000 kişinin öldüğü, bunların çoğunun siroz ve HCC’den kaynaklandığı tahmin ediliyor (WHO, 2024). Enfeksiyonun en yaygın bulaşma yolları, enjektabl madde kullanımı, kan transfüzyonu (özellikle 1992 öncesi), invaziv sağlık uygulamaları ve diyaliz gibi kanla temas riskinin yüksek olduğu tıbbi işlemlerdir (Gower ve ark., 2014). Günümüzde ise enjektabl madde kullanımı genç popülasyonda görülen yeni enfeksiyonlar için önemli bir nedendir (Spearman ve ark., 2019).

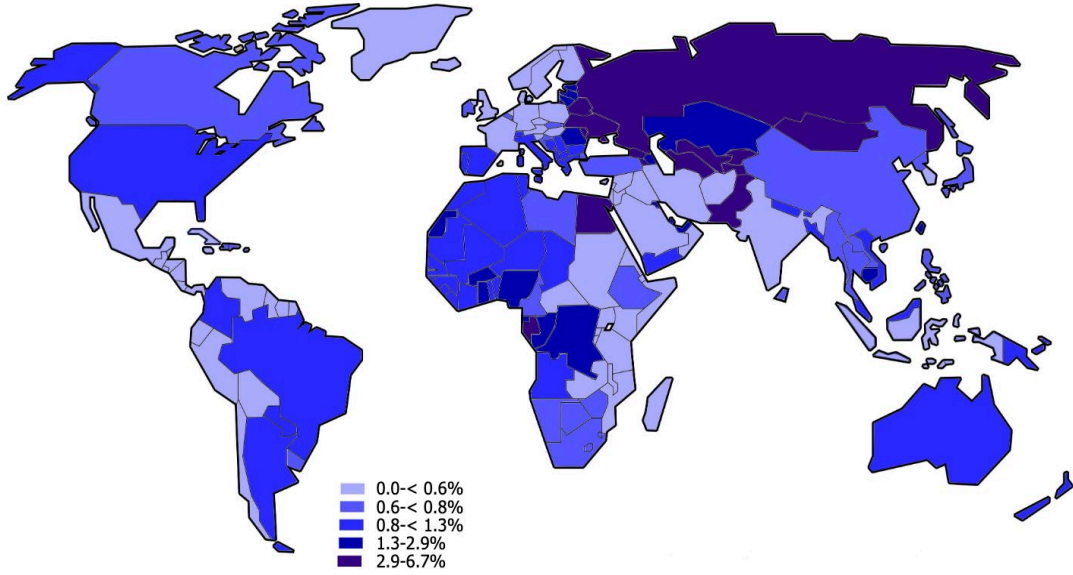
HCV enfeksiyonunun küresel prevalansı ülkeler ve bölgeler arasında belirgin farklılıklar göstermektedir. HCV, dünya genelinde neredeyse tüm ülkelerde görülmele birlikte, bölgesel dağılım açısından ciddi düzeyde heterojenite mevcuttur. DSÖ 2023 yılı verilerine göre, en yüksek prevalans oranları Doğu Akdeniz Bölgesi (%2,3) ve Avrupa Bölgesi (%1,5) olarak bildirilmiştir. Coğrafi dağılıma göre;

**Yüksek prevalanslı bölgeler (> %3,5):** Doğu ve Orta Asya ile Kuzey Afrika ve Orta Doğu ülkeleri bu grupta yer almakta; bu bölgelerde HCV enfeksiyonu toplum sağlığı açısından daha büyük bir tehdit oluşturmaktadır.

**Orta prevalanslı bölgeler (%1,5–3,5):** Güney ve Güneydoğu Asya, Sahra Altı Afrika, Orta ve Güney Amerika, Karayipler, Avustralya ve Avrupa’nın büyük kısmı bu kategoride sınıflandırılmaktadır.

**Düşük prevalanslı bölgeler (<%1,5):** Asya-Pasifik ülkeleri, Tropikal Latin Amerika ve Kuzey Amerika düşük HCV prevalansına sahip bölgeler arasında yer almaktadır.

Bu coğrafi farklılıklar, sağlık altyapısı, kan ve kan ürünlerinin güvenliği, halk sağlığı politikaları ve HCV'ye yönelik farkındalık düzeyi gibi pek çok faktörle ilişkilidir (Mohd Hanafiah ve ark., 2013).



**Şekil 2.3.** Dünya genelinde HCV enfeksiyonu prevalansı (Jefferies ve ark., 2018)

Türkiye’de HCV prevalansı ile ilgili veriler kan merkezi ve toplum taramalarından edinilmiştir. Ülke genelinde Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği’nin 2008-2011 yılları arasında yaptıkları çalışmada anti-HCV pozitifliği %0,95 olarak bulunmuştur. Viral Hepatit Savaşım Derneği’nin saha çalışmasında anti-HCV pozitiflikleri 2008-2011 yılları arasında %0,4-0,7 olarak tespit edilmiştir. Hemodiyaliz hastaları, böbrek transplantasyonlu hastalar ve periton diyalizi yapılan hastalar anti-HCV pozitifliğinin en yüksek olduğu gruptur. Hepatit C açısından önemli bir risk grubu ve rezervuar olan bu hastalarda Nefroloji ve Transplantasyon Derneğinin çalışma raporuna göre anti-HCV pozitifliği hemodiyaliz hastalarında %8,5, böbrek transplantasyonlu hastalarda %8,4 ve periton diyalizi yapılan hastalarda %4,5 olarak saptanmıştır (Tosun, 2013).

Sağlık Bakanlığı, “Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı (2018–2023)” çerçevesinde farkındalık, erken tanı ve tedavi oranlarını artırmaya yönelik çalışmalar yürütmektedir. Ayrıca HCV tarama testleri, kan bankaları ve sağlık kuruluşlarında yaygın olarak uygulanmakta; böylece bulaşın önüne geçilmeye çalışılmaktadır.

### 2.2.3 Bulaş Yolları

HCV'nin bulaşması, enfeksiyöz viral partiküllerin çoğalabildiği duyarlı hücrelerle doğrudan teması gerektirir. Viral RNA; kan, tükürük, gözyaşı, semen, beyin omurilik sıvısı ve asit sıvısı dahil olmak üzere çeşitli vücut sıvılarında saptanabilmektedir (Naggie ve Wyles, 2019). Ancak bulaşma esas olarak parenteral yolla, özellikle kanla doğrudan maruziyet ile gerçekleşir. Kan transfüzyonu, damar içi madde kullanımı ve sağlık hizmetleri ile ilişkili invaziv işlemler en önemli bulaşma yollarıdır. Bulaşma yolları ülkeler arasında, hatta aynı ülke içinde zamanla değişiklik gösterebilir (Spearman ve ark., 2019).

EIA (Enzim İmmünoassay) testlerinin geliştirilmesinden önce, anti-HCV negatif alıcılara yapılan transfüzyonlarda virüs bulaşma oranı %90'ın üzerindeydi. 1960'lar ve 1970'lerde yapılan retrospektif çalışmalar, ABD'de transfüzyon alan bireylerin yaklaşık %25'inin HCV ile enfekte olduğunu göstermiştir (Grady ve Chalmers, 1964; Tobler ve Busch, 1997). Bu dönemde HCV enfeksiyonlarının yaklaşık %17'si transfüzyonla ilişkili bulunmuştur. Kontamine immün globülin veya diğer kan ürünlerinin intravenöz uygulanması da bulaşma neden olabilir (Naggie ve Wyles, 2019). HCV ile enfekte donörlerden yapılan organ nakilleri, alıcının seronegatif olması durumunda hemen her zaman enfeksiyonla sonuçlanmaktadır. Seropozitif alıcılarda ise farklı viral suşlarla süperenfeksiyon gelişebilir (Naggie ve Wyles, 2019).

Nazokomiyal bulaş, kaynakların sınırlı olduğu düşük ve orta gelirli ülkelerde hâlen önemli bir sorun oluşturmaktadır. Güvenli olmayan tıbbi uygulamalar (sterilizasyon eksiklikleri, enjeksiyon materyallerinin yeniden kullanımı ve yetersiz hijyen uygulamaları) Mısır, Hindistan ve bazı Asya ülkelerindeki yüksek HCV prevalansının başlıca nedenleri arasında yer alır (Naggie ve Wyles, 2019; Spearman ve ark., 2019). Hemodiyaliz üniteleri, el hijyenine yeterince dikkat edilmemesi ve çevresel kontaminasyon nedeniyle nazokomiyal bulaş açısından özel bir risk taşır. Evrensel önlemlere tam uyum, bu riski ciddi ölçüde azaltmaktadır (Naggie ve Wyles, 2019).

Sağlık çalışanları arasında HCV bulaşı riski düşük olmakla birlikte, kazara iğne batmaları bu grupta %1-2 oranında bulaşla sonuçlanabilir. Konjonktival temasla bulaş bildirilmiş olsa da nadirdir (Sartori ve ark., 1993). Sağlık personelinde HCV prevalansı genel popülasyona benzer veya daha düşük seviyelerdedir (Naggie ve Wyles, 2019).

Günümüzde HCV enfeksiyonunun en yaygın bulaş yolu, özellikle gelişmiş ülkelerde, damar içi madde kullanımınıdır. Pakistan, Gürcistan ve Hindistan gibi bazı ülkelerde hem iatrojenik uygulamalar hem de madde kullanımı bu enfeksiyonun temel kaynaklarıdır (Naggie ve Wyles, 2019). Küresel ölçekte, damar içi madde kullanan yaklaşık 10 milyon kişinin HCV ile enfekte olduğu ve bu popülasyonda %67 oranında HCV prevalansı olduğu bildirilmektedir (Nelson ve ark., 2011). HCV, HIV'e kıyasla enjeksiyon başına 10 kata kadar daha bulaşıcıdır; HCV için bu oran %3-10 iken HIV için %0,3'tür (Wicker ve ark., 2008).

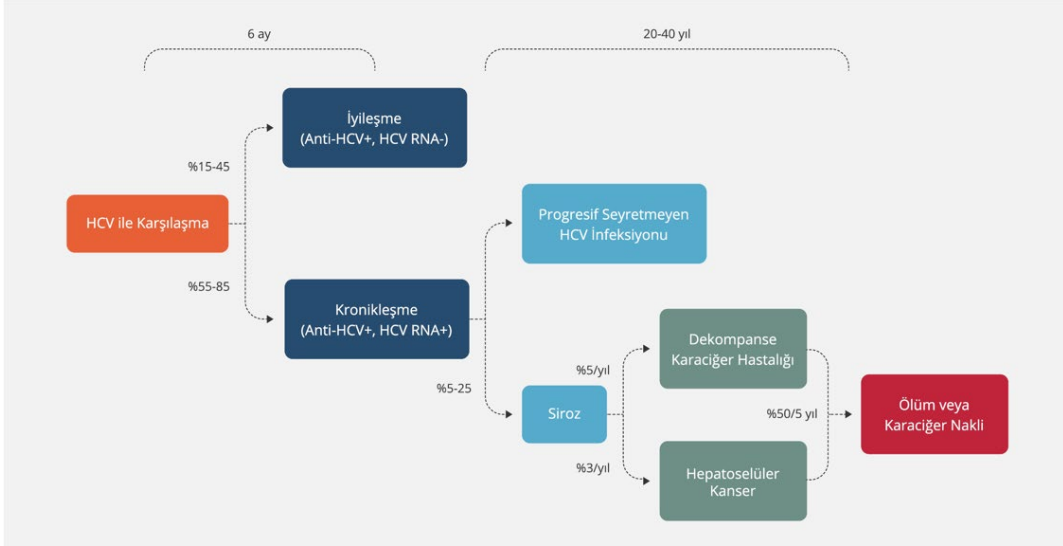
HCV'nin cinsel yolla bulaşma riski düşük olmakla birlikte, özellikle HIV-pozitif MSM'de risk artmaktadır. Prezervatif kullanılmayan cinsel ilişki, ülseratif cinsel yolla bulaşan hastalıklar, travmatik seks gibi davranışsal ve biyolojik faktörler bulaş riskini artırır. HIV-negatif MSM'de ise damar içi madde kullanımı en önemli risk faktörüdür. Tek eşli heteroseksüel çiftlerde HCV bulaşı nadir olup, bulaş oranı genotip uyumuna bağlı olarak %0,6 civarındadır (Naggie ve Wyles, 2019).

Anneden bebeğe HCV bulaşı da nadir olup, çalışmalarda perinatal geçiş oranı %0-4 arasında bildirilmiştir. Monoinfekte annelerde bulaş oranı %6 iken, HIV-HCV koenfeksiyonu olan annelerde bu oran %11'e kadar çıkabilmektedir. Doğum şekli bulaş oranını anlamlı ölçüde etkilemez (Benova ve ark., 2014; McIntyre ve ark., 2006; Naggie ve Wyles, 2019).

Bunun dışında; dövme, geleneksel cilt kazıma uygulamaları, hemodiyaliz üniteleri ve hapisane koşulları da bulaş açısından önemli risk faktörleri arasında yer alır. Özellikle yetersiz sterilizasyon uygulamaları ve yüksek riskli davranışlar bulaşma olasılığını artırır (Naggie ve Wyles, 2019; Spearman ve ark., 2019).

#### **2.2.4 Klinik Bulgular**

HCV ile enfekte bireylerin yaklaşık %55-85'inde enfeksiyon kronik hepatite dönüşmektedir. Kronik enfeksiyon gelişenlerde siroz ve karaciğer yetmezliği riski %2-5 civarındadır. Dekompanse karaciğer hastalığı olan bireylerin %15-20'si, bu durumun ortaya çıkmasını izleyen ilk yıl içinde yaşamını kaybetmektedir. Enfeksiyonun doğal seyri Şekil 2.4'de gösterilmiştir (Bilgehan ve ark., 2023).



**Şekil 2.4.** HCV enfeksiyonunun doğal seyri (Bilgehan ve ark., 2023)

### 2.2.4.1 Akut Enfeksiyon

Yeni gelişmiş HCV enfeksiyonları genellikle belirti göstermeden, anikterik seyreder. Belirti veren vakalarda da şikâyetler çoğunlukla özgül değildir ve hastaların sadece %20-30'unda görülür. Bu belirtiler arasında yorgunluk, iştahsızlık, halsizlik ve nadiren sarılık yer alır. Sarılık vakaların yalnızca %15-20'sinde gözlenmektedir (Kanda ve ark., 2004). Semptomlar, virüsle temastan sonraki 2 ila 26 hafta arasında gelişir ve akut enfeksiyon süreci genellikle 2 ila 12 hafta sürer. HCV'ye karşı antikorlar genellikle enfeksiyondan sonraki 12 hafta içinde ortaya çıkar. HCV RNA ise serokonversiyondan daha önce pozitifleşebilir. Şüpheli temas sonrası HCV RNA pozitifliği, akut enfeksiyon tanısı koymak için kullanılabilir (Spearman ve ark., 2019).

Fulminan hepatit oldukça nadirdir (<%1), ancak eş zamanlı kronik HBV enfeksiyonu, HIV ile koenfeksiyon veya immün sistemi baskılayan durumlar, bu ağır tablonun gelişme riskini artırmaktadır (Spearman ve ark., 2019).

Akut HCV enfeksiyonunu takiben vücudun virüsü temizleme olasılığı bazı faktörlere bağlıdır. Bu faktörler arasında; IL-28B genetik varyantı, kadın cinsiyet, yüksek ALT düzeyleri, sarılık varlığı, HCV RNA düzeylerinde erken düşüş ve kandaki yüksek interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) kaynaklı protein-10 seviyesi sayılabilir. Bulaşmadan sonraki 12. haftada HCV RNA'nın hâlâ tespit ediliyor olması, enfeksiyonun kronikleştğine işaret eder ve bu durum, özellikle riskli gruplarda tedavi gereksinimini ortaya koyar (Spearman ve ark., 2019).

### **2.2.4.2 Kronik Enfeksiyon**

HCV ile enfekte olan bireylerin %55-85'inde enfeksiyon kronikleşmektedir. Kronik HCV enfeksiyonu olanların %10-20'sinde, 20 ila 30 yıl içinde dekompanse siroz ve HCC gibi ciddi karaciğer komplikasyonları gelişebilir. Enfeksiyonun ilerleme hızı; enfeksiyonun ileri yaşta edinilmesi, erkek olmak, obezite, yoğun alkol tüketimi, HIV ile koenfeksiyon ve immünsupresyon gibi durumlarla artmaktadır. HCC gelişme riski, fibrozisi olmayan bireylerde %1 düzeyindeyken, sirozu olanlarda bu oran %13'e çıkmaktadır. Ayrıca HBV koenfeksiyonu, tip 2 diyabet, karaciğer yağlanması, HCV genotip 3, ileri yaş, düşük trombosit sayısı, aşırı alkol tüketimi, erkek cinsiyet ve bazı genetik özellikler HCC gelişme olasılığını artıran faktörler arasında yer almaktadır (Spearman ve ark., 2019).

Kronik HCV hastaları, genel popülasyona kıyasla daha düşük yaşam kalitesine sahiptir. Bu bireylerin yaklaşık %75'inde bağışıklık sistemi ya da inflamatuvar süreçlerle ilişkili ekstrahepatik belirtiler ortaya çıkar. Bu belirtiler arasında mikst kriyoglobülinemi vaskülit, aterosklerotik kalp-damar hastalıkları, tip 1 membranoproliferatif glomerülonefrit, fokal segmental glomerüloskleroz, interstisyel nefrit, tip 2 diyabet, hodgkin dışı lenfoma, hepatosplenik T-hücreli lenfoma, porfiriya kutanea tarda, liken planus, Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, Mooren ülserleri, Sjögren sendromu yer alır (Spearman ve ark., 2019).

### **2.2.5 Tanı**

#### **2.2.5.1 HCV Antikor Testi**

Anti-HCV tespiti, HCV enfeksiyonunun tanısında en sık kullanılan serolojik yöntemlerden biridir. Bu antikor, enfeksiyonun alınmasından sonraki 4–10 hafta içinde pozitifleşir; ancak bu durum bağışıklık geliştiği anlamına gelmeyip, yalnızca virüsle karşılaşıldığını gösterir (Fourati ve ark., 2018).

Anti-HCV antikorlarının saptanmasında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe (> %99) sahip olan EIA testleri referans yöntem olarak kabul edilmektedir. Günümüzde ikinci ve üçüncü nesil EIA testleri yaygın biçimde kullanılmaktadır. Özellikle üçüncü nesil testler, HCV'nin yapısal (örneğin nükleokapsid) ve yapısal olmayan proteinlerine (örneğin NS3, NS4, NS5) karşı antijenleri içermektedir. Sağlıklı immün yanıtı olan bireylerde bu testlerin duyarlılığı %95–99 arasında değişmektedir (Fourati ve ark.,

2018; Kamili ve ark., 2012). Ancak bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde (örneğin HIV/HBV koenfeksiyonu olanlar, hemodiyaliz hastaları veya erken enfeksiyon dönemi) bu testlerin güvenilirliği azalabilmekte ve yanlış negatif sonuçlar görülebilmektedir. Bu gibi durumlarda HCV RNA testi ile doğrulama yapılması önerilir (Fourati ve ark., 2018; Pawlotsky ve ark., 2020). Bu antikor testleri yalnızca tarama amaçlıdır ve enfeksiyonun akut mu kronik mi olduğunu, ya da kişinin spontan iyileşip iyileşmediğini göstermez. Tedavi edilen veya kendiliğinden iyileşen kişilerde anti-HCV antikorları yıllarca pozitif kalabilmektedir. Öte yandan, önceki enfeksiyonun iyileşmesini takiben bazı bireylerde antikor seviyeleri tespit edilebilir düzeylerin altına düşebilir (Fourati ve ark., 2018).

Otoimmün hastalıklar, multipl miyelom, romatoid artrit gibi durumlar ve bazı aşılama yalancı pozitif sonuçlara neden olabilir. Özellikle enfeksiyon riski düşük bireylerde saptanan anti-HCV pozitifliklerinde HCV RNA ile doğrulama yapılması önemlidir (Colin ve ark., 2001). Tarama stratejileri, toplumdaki epidemiyolojik verilere göre şekillendirilmelidir; ancak risk altındaki gruplar tarama açısından mutlaka değerlendirilmelidir (Pawlotsky ve ark., 2020).

#### **2.2.5.2 HCV Kor Antijeni Testi**

HCV kor antijeni, viral partikülün bir bileşeni olup, özgül monoklonal antikorlar kullanılarak tespit edilebilmektedir (Freiman ve ark., 2016; Khan ve ark., 2017). DSÖ, nükleik asit testlerinin bulunmadığı düşük kaynaklı bölgelerde bu testleri viremi tespiti için alternatif olarak önermektedir (WHO, 2017). Her ne kadar duyarlılığı HCV RNA testlerine göre daha düşük olsa bile testin uygulanabilirliği, düşük maliyeti ve genotip bağımsız kullanımı gibi avantajları vardır. HCV enfeksiyonunun erken döneminde, antikorlar saptanmadan yaklaşık 30–40 gün önce kor antijenleri pozitifleşebilir. Bazı durumlarda HCV RNA'dan sadece birkaç gün sonra pozitifleştiği de bildirilmektedir (Freiman ve ark., 2016; Khan ve ark., 2017; Pawlotsky ve ark., 2020).

#### **2.2.5.3 Nükleik Asit Testleri**

HCV RNA'nın nükleik asit testleri (NAT) ile tespiti hem akut hem de kronik enfeksiyonun tanısında, tedavi yanıtının izlenmesinde ve bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlarda oldukça değerlidir (WHO, 2017). Altın standart olarak kabul edilen HCV RNA testleri; RT-PCR veya transkripsiyon aracılı amplifikasyon

teknikleriyle gerçekleştirilir (Vermehren ve ark., 2008). Test sonuçlarının uluslararası standartlara göre IU/ml (İnternasyonel Ünite/mililitre) cinsinden raporlanması önerilmektedir (Greenman ve ark., 2015).

HCV RNA, virüsle temastan sonraki günlerde serumda saptanabilir hâle gelebilir; bu durum genellikle alınan viral yük miktarına ve bireyin bağışıklık yanıtına bağlıdır. Ancak temas sonrası sürekli negatif sonuçlar alınması enfeksiyonun dışlandığını kesin olarak göstermez. Nadiren de olsa serumda saptanamayan HCV RNA, karaciğerde bulunabilir (Haydon ve ark., 1998; Wang ve ark., 2002). NAT yöntemleri kalitatif ve kantitatif olarak sınıflandırılır. Kantitatif testler, viral yükü belirlemek ve tedavi sürecini izlemek için kullanılırken; kalitatif testler enfeksiyonun varlığını saptamak için uygundur. Modern kantitatif testlerin çoğu 10–15 IU/ml alt sınırla oldukça duyarlıdır (Greenman ve ark., 2015; Vermehren ve ark., 2008). Bazı kalitatif testler daha düşük seviyelerde (örneğin <10 IU/ml) bile RNA tespiti yapabilir (Greenman ve ark., 2015).

#### **2.2.5.4 Viral Genotip Tayini**

Kronik hepatit C tanısı alan bireylerde uygulanacak tedavi protokolü, HCV genotipine bağlı olarak değişebilir. Pangenotipik antiviral ilaçların kullanılabilirdiği durumlarda genotip tayini zorunlu olmasa da tedavi başarısızlığı öyküsü olanlarda ve sirozlu hastalarda genotip analizi önerilmektedir. Genotip bilgisi, özellikle tedaviye dirençli alt tiplerle enfeksiyon durumlarında, tedavi süresi ve yanıt tahmini açısından önem arz eder (Messina ve ark., 2015; Pawlotsky ve ark., 2020)

#### **2.2.5.5 Biyokimyasal Testler**

Karaciğer fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan biyokimyasal testler, karaciğer hücre harabiyetine dolaylı kanıt sunar. ALT, AST, trombosit sayısı, pıhtılaşma testleri, gamma-glutamil transferaz, total bilirubin ve bazı globülinler bu kapsamda yer alır. Transaminazların yüksek olması genellikle inflamasyonu gösterse de normal düzeyler karaciğer hasarının olmadığını garanti etmez (Zarski ve ark., 2012).

Yakın zamanda edinilen enfeksiyonlarda aminotransferaz seviyeleri normalin 10–20 katı kadar artabilir, ancak bu durum tüm hastalarda gözlenmeyebilir (Maheshwari ve ark., 2008). Semptomatik bireylerde, bu enzimlerin artışı genellikle anti-HCV

pozitifliğinden önce gerçekleşir. Bununla birlikte bu enzim düzeyleri zaman içinde dalgalanabilir veya normale dönebilir. Bu nedenle normal değerler, enfeksiyonun sonlandığı anlamına gelmez. Bilirubin düzeyleri de akut enfeksiyonda yükselebilir (Corey ve ark., 2006).

#### **2.2.5.6 Karaciğer Biyopsisi**

Kronik HCV enfeksiyonlarında karaciğerdeki fibrozis derecesinin belirlenmesi açısından biyopsi önerilse de, invazif olması, örnekleme hatası ve komplikasyon riski gibi sınırlamaları vardır (Seeff ve ark., 2010). Bununla birlikte biyopsi, eşlik eden karaciğer hastalıklarının (örn. hemokromatoz, NASH, hepatik sarkoidoz) ayırıcı tanısında yararlı olabilir (Boursier ve ark., 2012). Uygun kaynaklar varsa, invazif olmayan yöntemlerle (biyobelirteç testleri ve elastografi) ön değerlendirme yapıldıktan sonra uyumsuz sonuçlarda biyopsi tercih edilmelidir (Boursier ve ark., 2012).

#### **2.2.5.7 İnvazif Olmayan Testler**

Son yıllarda karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde invazif olmayan testler ön plana çıkmıştır. Bu yöntemler daha az maliyetli, kolay uygulanabilir ve izleme açısından tekrarlanabilir avantajlara sahiptir. AST/ALT oranı, APRI skoru ve FIB-4 gibi göstergeler bu kapsamdadır. Ayrıca FibroSure® ve transient elastografi gibi ileri teknikler de kullanılmaktadır (Klibansky ve ark., 2012)

Yakın zamanda HCV ile teması olan (örn. damar içi madde kullanımı, parenteral maruziyet) ya da klinik belirti geliştiren kişilerde (sarılık, yüksek transaminaz düzeyleri) anti-HCV ve HCV RNA testlerinin birlikte yapılması önerilir. Diğer olası akut hepatit nedenleri de dışlanmalıdır. Akut enfeksiyonlarda HCV RNA düzeylerinde dalgalanma ve geçici negatiflik gözlenebilir; bu nedenle testlerin tekrarı önemlidir. On ikinci haftada HCV RNA pozitifliği devam eden hastalarda kronik enfeksiyon düşünülmelidir (Barreiro ve ark., 2013; McGovern ve ark., 2009).

Anti-HCV ve HCV RNA pozitifliği HCV enfeksiyonunu doğrular; ancak enfeksiyonun akut ya da kronik olduğunu tek başına göstermez. Bu testlerin son 6 ayda negatif olduğu belgelenmişse, akut enfeksiyon olasılığı kuvvetlidir. Spontan olarak temizlenmiş ya da tedaviyle bastırılmış enfeksiyon sonrası yeniden pozitifleşme, reenfeksiyon göstergesi olabilir. HCV RNA düzeylerinin zaman içinde tekrarlanarak

değerlendirilmesi, akut-kronik ayırımına yardımcı olur. Akut enfeksiyonda RNA seviyeleri daha fazla dalgalanma gösterirken, kronik enfeksiyonda sabit yüksek düzeyler görülür. Ayrıca aminotransferazların da akut fazda daha fazla dalgalanması tipiktir. Elastografi ve biyobelirteç testleri bu ayırımı ek bilgi sunabilir; ancak akut inflamasyon döneminde bu testlerin fibrozis skorlarını olduğundan yüksek gösterebileceği unutulmamalıdır (Barreiro ve ark., 2013; McGovern ve ark., 2009).

### 2.3 İnterlökin-28B

1957 yılında keşfedilen bağışıklık sistemiyle ilgili önemli roller üstlenen interferonlar ilk sitokin türlerinden biridir. Bu moleküller, antiviral savunma, immün düzenleme ve hücre çoğalmasının kontrolü gibi çeşitli işlevlerde yer alır. İnterferonlar üç ana gruba ayrılır. Her grup, sadece kendisine özgü olan spesifik hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterir ve bu sayede hedef hücrelerde farklı biyolojik yanıtlar oluşturur (Ank ve ark., 2006).

IL-28B, interferon lambda 3 (IFN- $\lambda$ 3) olarak da bilinen bir tip III interferon alt grubunu oluşturur ve interferon lambda ailesinin bir üyesidir. Bu sitokin grubu; IL-28A (IFN- $\lambda$ 2), IL-28B (IFN- $\lambda$ 3) ve IL-29 (IFN- $\lambda$ 1)'u içerir. Söz konusu interferonlar genellikle viral enfeksiyonlar veya bakteriyel etkileşimlere yanıt olarak, öncelikli olarak dendritik hücreler olmak üzere tüm çekirdekli hücrelerde sentezlenmektedir. Etkilerini IL-28R1 ile IL-10R2 alt birimlerinden oluşan özgül bir reseptör kompleksi aracılığıyla gösterirler (Ank ve Paludan, 2009)

IFN- $\lambda$ 3, IL-28B geni tarafından kodlanırken, aynı gen ailesinden olan IFN- $\lambda$ 1 IL-29 tarafından, IFN- $\lambda$ 2 ise IL-28A tarafından kodlanmaktadır. Bu genlerin üçü de 19. kromozom üzerinde, birbirine oldukça yakın lokasyonlarda yer almaktadır. Moleküler yapıları itibarıyla IL-10 süper ailesine benzemelerine rağmen, fonksiyonel açıdan tip I interferonlara yakın özellikler göstermekte ve antiviral savunmada önemli roller üstlenmektedirler (Onoguchi ve ark., 2007).

Hücreler viral tutunmayı, başta TLR-1 (Toll-like reseptörler) ve RIG-I (Retinoik asit indüklenebilir gen-1) gibi desen tanıma reseptörleri aracılığıyla algılar. Bu reseptörlerin aktive ettiği sinyal yolları sonucunda IRF-3 ve IRF-7 (Interferon Response Factor) transkripsiyon faktörleri devreye girer. IFN- $\lambda$ 2 ve IFN- $\lambda$ 3'ün ekspresyonu ağırlıklı olarak IRF-7'ye bağımlıdır, IFN- $\lambda$ 1 ile birlikte interferon- $\beta$ 'nın üretiminde hem IRF-3 hem de IRF-7 etkili olmaktadır (Kawai ve Akira, 2006).

Tip I (interferon- $\alpha/\beta$ ) ve tip III (interferon- $\lambda$ ) interferonlar, farklı reseptörlere bağlanmalarına rağmen benzer hücresel sinyal yollarını (JAK-STAT yolu) aktive eder. Bu yolun aktivasyonu, antiviral yanıtın önemli bir bileşeni olan interferonla uyarılan genlerin (interferon stimulated genes=ISG) transkripsiyonunu başlatır. Interferon- $\alpha/\beta$  interferon  $\alpha$  reseptör kompleksi (IFNAR) üzerinden, interferon- $\lambda$  ise IL-28R $\alpha$  ve IL-10R2 kompleksleri aracılığıyla etkisini gösterir (Gad ve ark., 2009).

Bu iki interferon türü arasındaki önemli farklılıklardan biri, reseptörlerin doku dağılımıdır. IFNAR neredeyse tüm dokularda bulunurken, IL-28R $\alpha$ /IL-10R2 kompleksi daha sınırlı bir dağılım gösterir ve özellikle hepatositler, epitel hücreleri ve plazmasitoid dendritik hücrelerde bulunur. Interferon- $\lambda$ 'nın başlıca kaynak hücreleri arasında dendritik hücreler, karaciğerdeki Kupffer hücreleri ve sinüzoidal endotelial hücreler yer alır (Li ve ark., 2009).

Spontan iyileşme ve tedavi yanıtı üzerinde etkili olan IL-28B gen varyasyonlarının, genin protein kodlayan bölgesinden çok, ona komşu sessiz bölgelerdeki polimorfizmlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ancak, tüm varyantların bu etkiyi göstermediği; sadece belirli genotiplerde bu ilişkinin anlamlı olduğu gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2011).

### **2.3.1 IL-28B Polimorfizmi ve Hepatit C İlişkisi**

Konağın genetik özelliklerinin, HCV enfeksiyonunun doğal seyri ve tedaviye yanıt üzerindeki etkisi uzun süredir araştırma konusu olmakla birlikte, bu alanda anlamlı ve nesnel bulgulara ulaşılması ancak son yıllarda mümkün olmuştur. Son dönemlerde yapılan genetik çalışmalar, özellikle HCV genotip 1 ile enfekte bireylerde, IL-28B genine komşu bölgede yer alan SNP'lerin tedaviye yanıtı etkileyebileceğini ortaya koymuştur. Saptanan bu SNP'lerin yalnızca tedavi başarısı üzerinde değil, aynı zamanda enfeksiyonun spontan eliminasyonu üzerinde de belirleyici rol oynayabileceğine dair bulgular elde edilmiştir (Özdemir, 2015).

HCV enfeksiyonunun seyri süresince konak faktörlerini incelemek amacıyla yürütülen genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (Genome Wide Association Studies=GWAS), antiviral tedavi yanıtı ile bağlantılı olabilecek çeşitli SNP'leri ortaya çıkarmıştır. Bu kapsamda, IL-28B geni ile en güçlü ilişkilendirilen SNP'ler rs12979860 ve rs8099917 olarak belirlenmiştir. Söz konusu SNP'ler, 19. kromozomda IL-28B geninin sırasıyla yaklaşık 3 kb ve 8 kb yukarısında lokalizedir (Duggal ve ark., 2013).

Kalıcı virolojik yanıt (SVR) ile bağlantılı olduğu belirlenen bu iki SNP dışında, altı farklı SNP daha tanımlanmıştır. Ancak, bu ek SNP'lerin etkisinin, rs12979860'ın varlığı durumunda anlamlılığını yitirdiği gözlenmiştir. Bu bulgular, söz konusu SNP'lerin bulunduğu IL-28B'ye ait genomik bölgelerin, interferon yanıtı ile doğrudan ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Clark ve ark., 2011).

**IL-28B Polimorfizmi ile Viral Yük İlişkisi:** IL-28B polimorfizminin HCV RNA düzeyi ve viral yük üzerindeki etkileri çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Özellikle tedaviye iyi yanıt verdiği bilinen rs12979860 C/C genotipine sahip bireylerde, başlangıçtaki viral yükün daha yüksek olduğu, ancak tedavi sürecinde bu bireylerde HCV RNA seviyesinde anlamlı bir azalma gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu bulgular, yüksek başlangıç viral yükünün, IL-28B genotipine sahip hastalarda tedaviye daha olumlu yanıtla ilişkili olabileceğini göstermektedir (Ge ve ark., 2009).

**Irksal Dağılım ve IL-28B Polimorfizmi:** Hepatit C tedavisine verilen yanıtın etnik kökenler arasında değişiklik gösterdiği bilinmektedir. Yapılan araştırmalar, rs12979860 C/C genotipinin daha sık gözlemlendiği toplumlarda tedavi başarısının da daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Örneğin, bu allel Asya kökenli bireylerde %95, Avrupa kökenlilerde %75 ve Afrika kökenli bireylerde %42 oranında saptanmıştır. Bu farklılıklar, özellikle Doğu Asyalı hastalarda yüksek tedavi yanıt oranlarının genetik temeline işaret etmektedir (Balagopal ve ark., 2010; Thompson ve ark., 2010).

**IL-28B Polimorfizmi ve Spontan Viral Klirens:** IL-28B polimorfizmi yalnızca tedavi yanıtını değil, aynı zamanda HCV enfeksiyonunun spontan olarak temizlenmesini de etkileyebilir. Araştırmalar, spontan viral klirens gelişen bireylerde rs12979860 C/C genotip sıklığının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Buna göre, C/C alleleline sahip olanlarda spontan klirens oranı %52 iken, C/T ve T/T genotiplilerde bu oranlar sırasıyla %26 ve %22 olarak bulunmuştur. Bu nedenle IL-28B polimorfizmi, HCV'nin doğal seyri üzerindeki en güçlü genetik belirleyicilerden biri olarak değerlendirilmektedir (Balagopal ve ark., 2010; Thomas ve ark., 2009).

**Genotip 1 Hastalarda Peginterferon/Ribavirin Tedavi Yanıtı:** Genotip 1 HCV enfeksiyonlu hastalarda uygulanan Peginterferon ve Ribavirin tedavisine verilen yanıt, IL-28B polimorfizmi ile yakından ilişkilidir. Özellikle rs12979860 C/C genotipine sahip bireylerde SVR oranlarının %70'lere ulaştığı çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir. Buna

karşın, C/T ve T/T genotipine sahip hastalarda bu oranlar belirgin şekilde daha düşüktür (Balagopal ve ark., 2010; Halfon ve ark., 2011).

**Genotip 2 ve 3 Hastalarda Tedavi Yanıtı:** IL-28B polimorfizminin tedavi yanıtı üzerindeki etkisi, genotip 2 ve 3 hastalarında genotip 1'e kıyasla daha sınırlıdır. Yapılan gözlemlerde, SVR ile IL-28B genotipi arasındaki anlamlı ilişki, yalnızca hızlı virolojik yanıt sağlanamayan hasta grubunda gözlenmiştir (Sarrazin ve ark., 2011).

**Üçlü Tedavi ve IL-28B Polimorfizmi:** Zor tedavi edilen hasta gruplarında (yüksek viral yük, siyah ırk, ileri fibrozis vb.), Peginterferon ve Ribavirin tedavisine proteaz inhibitörleri eklenmesi, SVR oranlarını artırmaktadır. Çalışmalarda, Telaprevir + Peginterferon/Ribavirin tedavisi uygulanan hastalarda rs12979860 C/C genotipine sahip bireylerde SVR oranı %83 olarak saptanırken, T/T genotiplilerde bu oran yalnızca %32 olmuştur. Bu durum, üçlü tedavi protokollerinde dahi IL-28B polimorfizminin belirleyici bir rol oynadığını göstermektedir (Akuta ve ark., 2010; Cooper ve ark., 2012).

**IL-28B rs12979860 ve Siroz/HCC İlişkisi:** Siroz ve HCC gelişimi açısından IL-28B polimorfizminin belirli genotipleriyle ilişki kurulmuştur. rs12979860 T/T genotipi, özellikle HCV'ye bağlı siroz ve HCC olgularında daha sık görülmektedir. Bu bulgu, T/T genotipinin, ileri evre karaciğer hastalığı gelişiminde risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir (Fabris ve ark., 2011).

### 2.3.2 IL-28B Polimorfizmi ve Hepatit B İlişkisi

2009 yılından itibaren IL-28B genetik varyantları ile HCV enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi ortaya koyan 380'den fazla yayın yapılmasına rağmen, HBV ile bu polimorfizmler arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar oldukça sınırlıdır. HCV ile IL-28B arasındaki bağlantının ortaya konmasının ardından, benzer bir ilişkinin HBV enfeksiyonları için de geçerli olabileceği düşünülerek bu alanda araştırmalar yapılmaya başlanmıştır.

IL-28B'nin hepatositlerde HBV replikasyonunu baskıladığına dair veriler, bu molekülü KHB hastalarında potansiyel bir yeni tedavi hedefi olarak öne çıkarmaktadır. IL-28B geninde yer alan bazı polimorfizmlerin, bu sitokinin işlevsel özelliklerini değiştirerek viral yükü ve karaciğer inflamasyonunu azalttığı, dolayısıyla enfeksiyonun ilerlemesini engelleyebileceği düşünülmektedir.

Mevcut literatürde bazı çalışmalar, IL-28B genindeki belirli SNP'ler ile kalıcı virolojik yanıt ve HBV klirensi arasında anlamlı ilişkiler bildirmiştir. Ancak diğer bazı araştırmalarda bu ilişki doğrulanamamıştır. Bazı bilim insanları, söz konusu polimorfizmlerin özellikle karaciğer nakli sonrasında gelişebilecek karaciğer fonksiyon bozuklukları ya da HBV rekürrensi için öngörücü belirteçler olabileceğini öne sürmektedir.

İlaveten, bazı çalışmalarda kronik HBV enfeksiyonunda IL-28B polimorfizminin IFN tedavisine yanıtın öngörülmesinde güvenilir bir belirleyici olabileceği gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu sonuçların genetik altyapı farklılıkları, etnik çeşitlilik, örneklem büyüklüğü, uygulanan tedavi protokolleri ve çalışılan hasta popülasyonlarının heterojenliği gibi faktörlerden etkilenebileceği belirtilmektedir (Moudi ve ark., 2016; Tunçbilek, 2014).

Diğer taraftan, IL-28B genetik varyantlarının kronik HBV enfeksiyonuna yatkınlık ve HCC gelişim riski üzerinde etkili olabileceği de ileri sürülmektedir (Kimkong ve ark., 2015). HBV gibi yaygın görülen enfeksiyonlarda hastalığın doğal seyrinin anlaşılması, aşı ve tedaviye verilen yanıtı etkileyen genetik belirleyicilerin tanımlanması, ayrıca yüksek riskli bireylerin erken evrede belirlenerek izlenmesi, halk sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır. (Tunçbilek, 2014).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul onayı alınarak gerçekleştirildi (Sayı:2024/5192). 24TU18025 proje numaralı çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklendi.

#### 3.1 Hasta Seçimi

Çalışmaya Ekim 2024 ile Mayıs 2025 ayları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran HBsAg pozitifliği en az 6 aydır devam eden, HBV DNA düzeyleri tedavi sınırının üzerinde (HBV DNA>2000 IU/ml) kronik HBV enfeksiyonu tanılı 80 hasta; en az 6 aydır anti-HCV ve HCV-RNA pozitifliği olan kronik HCV tanılı 40 hasta; HBV enfeksiyonu geçirerek bağışıklık geliştirmiş, HBsAg negatif, anti-HBs ve anti-HBc IgG antikorları pozitif 40 kişi; hepatit serolojik testlerinden HBsAg, anti-HCV ve anti-HBc IgG antikorları negatif olan herhangi bir karaciğer hastalığı, kronik veya bulaşıcı hastalığı olmayan 40 kişi kontrol grubu olarak seçildi. Kronik HBV enfeksiyonlu hastalar, HBV DNA düzeyine göre düşük viral yüklü (<10<sup>5</sup> IU/ml) 40 hasta ve yüksek viral yüklü (>10<sup>5</sup> IU/ml) 40 hasta olacak şekilde alt gruba ayrıldı. Kronik HBV enfeksiyonlu ve kronik HCV enfeksiyonlu hastalar birlikte viral hepatitli hasta grubu olarak değerlendirildi.

Hastaların laboratuvara ulaşan kan numunesinden, çalışılan test sonrası arta kalan serum ve tam kan örnekleri kullanıldı. Soğuk zincire uygun şekilde EDTA'lı tüp ile gönderilen periferik venöz kan örnekleri DNA izolasyonu ve ardından RT-PCR yöntemiyle SNP analizi yapılmak üzere, serum örnekleri ELISA yöntemiyle IL-28B sitokin düzeyini belirlemek üzere DNAaz ve RNAaz içermeyen steril tüplerde -80°C'de saklandı.

#### 3.2 Çalışmada Kullanılan Kimyasal Malzemeler, Alet ve Gereçler

- Ethanol Absolute (Isolab, Almanya)
- İsopropanol
- Bidistile su
- Santrifüj cihazı (Sigma k-15-1, Almanya)
- Etüv (Nüve EN 500, Türkiye)
- Isı bloğu

- -20 °C Derin dondurucu (Uğur Derin Dondurucu, Türkiye)
- -80 °C Derin dondurucu (Jouan, Danimarka)
- +4 °C Soğutucu (Bosch, Almanya)
- 1,5 ml ve 2 ml'lik mikrosantrifüj tüpleri (Isolab, Almanya)
- Otomatik ayarlanabilir pipetler (Eppendorf, Almanya)
- 96 kuyucuklu plak
- Magnesia® Nükleik Asit İzolasyon ve PCR Setup Robotu (Anatolia Geneworks, Türkiye)
- Montania 4896 Real-Time PCR cihazı (Anatolia Geneworks, Türkiye)
- LightCycler®96 RT-PCR cihazı (Roche, Almanya)
- Distile su cihazı (Milli pore, Fransa)
- APW-200 Plate otomatik yıkama cihazı (AllSheng, Çin)
- AMR-100 ELISA plate okuyucu (AllSheng, Çin)

### 3.3 Çalışmada Kullanılan Kitler

- Magnesia® 2448 Viral Nükleik Asit İzolasyon Kiti (Anatolia Geneworks, Türkiye)
- Bosphore HBV Quantification Kit (Anatolia Geneworks, Türkiye)
- Bosphore HCV Quantification Kit (Anatolia Geneworks, Türkiye)
- High Pure PCR Template Preparation Kit (Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Almanya)
- TaqMan® Universal Master Mix II (Thermo Fisher Scientific, ABD)
- TaqMan® SNP Primer Probe Assay (Thermo Fisher Scientific, ABD)
- Human Interleukin 28B ELISA Kit (Bioassay Technology Laboratory, Çin)

### 3.4 HBV DNA ve HCV RNA Tespiti ve Kantitasyonu

Hasta serum örneklerinden nükleik asit izolasyonu için Magnesia® 2448 Viral Nükleik Asit İzolasyon Kiti (Anatolia Geneworks, Türkiye) kullanıldı. HBV DNA kantifikasyonu için Bosphore HBV Quantification Kit (Anatolia Geneworks, Türkiye), HCV RNA kantifikasyonu için Bosphore HCV Quantification Kit (Anatolia Geneworks, Türkiye) kullanıldı. İzolasyon ve PCR hazırlık işlemleri tam otomatize Magnesia® Nükleik Asit İzolasyon ve PCR Setup Robotu (Anatolia Geneworks, Türkiye)

kullanılarak yapıldı. HBV DNA ve HCV RNA tespit ve kantitasyonu için Montania 4896 Real-Time PCR cihazı (Anatolia Geneworks, Türkiye) kullanıldı.

### **3.5 IL-28B Gen Polimorfizminin Belirlenmesi**

#### **3.5.1 Genomik DNA İzolasyonu**

Genomik DNA izolasyonu için -80 °C EDTA'lı tüplerde saklanan tam kan örnekleri oda sıcaklığına getirildi. High Pure PCR Template Preparation Kit (Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Almanya) ile üretici firma önerileri doğrultusunda genomik DNA izolasyonu aşağıdaki şekilde gerçekleştirildi.

1. Proteinaz K, inhibitör removal buffer ve wash buffer kit prospektüsünde verilen uygulama talimatına göre kullanıma hazır hale getirildi. (Liyofilize halde bulunan Proteinaz K 4,5 ml bidistile su ile çözdürüldü. İnhibitör removal buffer 20 ml ethanol absolute ile, wash buffer 80 ml ethanol absolute ile karıştırıldı.)
2. 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüplerine 200 µL tam kan örneği alındı üzerine 200 µL binding buffer, 40 µL proteinaz K eklendi ve karıştırıldı. Örnekler 15 dakika 56 °C'de inkübe edildi. (Binding buffer, numunedeki hedef DNA'nın kolona bağlanmasını sağlayan pH ve tuz koşullarını oluşturur. Proteinaz K, nükleik asitleri serbest bırakmak ve bozulmadan korumak için proteinleri sindiren yardımcı enzimdir.)
3. İnkübasyondan sonra örneklere 100 µL izopropanol eklendi ve karıştırıldı.
4. Karışım kit içerisinde çıkan filtrelili tüpe aktarıldı, 1 dakika 8000 g'de santrifüj edildi.
5. Toplama tüpüne geçen sıvı ve toplama tüpü atıldı. Filtre yeni toplama tüpüne aktarıldı.
6. Filtrelili tüpe 500 µL İnhibitor Removal Buffer eklendi, 1 dakika 8000 g'de santrifüj edildi. Filtre yeni toplama tüpüne aktarıldı. (İnhibitor Removal Buffer PCR veya enzim reaksiyonlarını engelleyebilecek maddeleri uzaklaştırır.)
7. Filtrelili tüpe 500 µL Wash Buffer eklendi, 1 dakika 8000 g'de santrifüj edildi. Filtre yeni toplama tüpüne aktarıldı. (Wash Buffer kolona bağlanan hedef molekül dışındaki maddeleri (protein, tuz, diğer nükleik asitler) uzaklaştırır.)
8. 7. adımdaki yıkama işlemi tekrarlandı, 1 dakika 8000 g'de santrifüj edildi. Toplama tüpüne geçen sıvı atıldı.

9. 10 sn 13000 g'de santrifüj edildi. Toplama tüpü atıldı. Filtreli tüp 1,5 ml'lik kapaklı mikrosantrifüj tüpüne yerleştirildi.
10. Filtreli tüpe +70 °C'de daha önceden ısıtılmış 200 µL Elution Buffer eklendi, 1 dakika 8000 g'de santrifüj edildi. Eklenen elüsyon tamponunun yardımı ile genomik DNA elde edildi. Mikrosantrifüj tüpleri SNP tespiti RT-PCR çalışılana kadar -20 °C'de bekletildi.



**Resim 3.1.** DNA izolasyonunda kullanılan kit içeriği

### 3.5.2 rs12980275, rs12979860 ve rs8099917 SNP'lerinin RT-PCR Yöntemi ile Belirlenmesi

#### 3.5.2.1 Yöntemin Esasları

TaqMan® SNP Genotiplendirme Testi, RT-PCR ile SNP'lerin tespit edilmesini sağlar. Bu yöntemde, PCR'ın uzama (extension) aşaması sırasında, Taq DNA polimeraz enziminin 5'→3' ekzonükleaz aktivitesinden yararlanır.

Her bir SNP için, hedef DNA bölgesine özgü iki farklı floresan işaretli TaqMan probu kullanılır. Bu problemlerden biri Allel 1'e (ör. VIC™ ile işaretli), diğeri Allel 2'ye (ör. FAM™ ile işaretli) özgüdür. Problemlerin 5' ucunda "reporter" boya (FAM™ veya VIC™), 3' ucunda ise non-fluorescent quencher (NFQ) bulunur. NFQ, reporter boyanın sinyalini baskılayarak arka plan floresansını önler.

PCR sırasında, prob hedef dizisine bağlandığında, uzama aşamasında Taq DNA polimeraz enzimi probu parçalar. Bu işlem sırasında reporter boya quencher'dan ayrılır

ve floresan sinyal açığa çıkar. Oluşan sinyal, her döngüde cihaz tarafından ölçülür. Proben bağlandığı allel tipine göre, cihaz FAM™ veya VIC™ kanalında sinyal tespit eder.

Amplifikasyon ilerledikçe probdan serbestleşen reporter boya miktarı artar ve floresan şiddeti doğrusal olarak yükselir. Elde edilen floresan verileri, örneğin ilgili SNP bölgesinde homozigot normal, homozigot mutant veya heterozigot olup olmadığını belirlemek için analiz edilir. Bu sayede çalışılan hasta ve kontrol gruplarının genotipleri ve allelik dağılımları hesaplanır.

### 3.5.2.2 RT-PCR Reaksiyonu Hazırlanması ve Çalışılması

Reaksiyonda kullanılacak bileşenler oda sıcaklığına getirildi. Bileşenler kit önerileri doğrultusunda Tablo 3.1’de belirtilen hacimlerde pipetleme tekniğine dikkat edilerek karıştırıldı. Numaralandırılmış 96 kuyucuklu PCR plâtelere hazırlandı. Genomik DNA hariç PCR reaksiyon karışımından her bir kuyucuğa 15 µL dağıtıldı. Ardından her kuyucuğa 5 µL genomik DNA örneği eklendi. Kuyucukların kapakları sıkıca kapatılarak reaksiyon için hazırlandı.

**Tablo 3.1.** RT-PCR miks içeriği

Bileşen	Miktar
Master miks	10 µL
SNP primer probe assay	1 µL
Nükleaz içermeyen su	4 µL
Genomik DNA	5 µL
<b>Toplam hacim</b>	<b>20 µL</b>

Hazırlanan örnekler, LightCycler®96 RT-PCR cihazına (Roche, Almanya) yerleştirildi ve Tablo 3.2’de belirtilen PCR döngü koşullarına göre amplifikasyon gerçekleştirildi.

**Tablo 3.2.** RT-PCR ısı protokolü

PCR aşamaları		Hedef ısı	Bekleme süresi
Polimeraz enzim aktivasyonu		95 °C	10 dakika
Amplifikasyon (40 döngü)	Denatürasyon	95 °C	5 saniye
	Primer bağlanması (Annealing)	60 °C	20 saniye
	Primer uzaması (Extension)	72 °C	10 saniye
Soğutma		40 °C	1 dakika

IL-28B genindeki rs12980275, rs12979860 ve rs8099917 SNP'lerin primer dizi, allel ve genotip bilgileri Tablo 3.3'te verildi. Analiz için VIC ve FAM kanallarında gözlenen piklere göre değerlendirme aşağıdaki şekilde yapıldı.

rs12980275 SNP analizi için: yalnızca VIC kanalında pik gözlenen örnekler homozigot A/A, yalnızca FAM kanalında pik gözlenen örnekler homozigot G/G, her iki kanalda da pik gözlenen örnekler heterozigot A/G olarak değerlendirildi.

rs12979860 SNP analizi için: yalnızca VIC kanalında pik gözlenen örnekler homozigot C/C, yalnızca FAM kanalında pik gözlenen örnekler homozigot T/T, her iki kanalda da pik gözlenen örnekler heterozigot C/T olarak değerlendirildi.

rs8099917 SNP analizi için: yalnızca VIC kanalında pik gözlenen örnekler homozigot G/G, yalnızca FAM kanalında pik gözlenen örnekler homozigot T/T, her iki kanalda da pik gözlenen örnekler heterozigot G/T olarak değerlendirildi.

**Tablo 3.3.** rs12979860, rs8099917 ve rs12980275 SNP'lerinin verileri

SNP	Dizi	Alleller	Genotipler	VIC	FAM
rs12980275	TGAGAGAAGTCAAATTCCTAGAAAC[A/G]GACGT GTCTAAATATTTGCCGGGGT	A/G	AA/AG/GG	A	G
rs12979860	TGAACCAGGGAGCTCCCCGAAGGCG[C/T]GAACC AGGGTTGAATTGCACTCCGC	C/T	CC/CT/TT	C	T
rs8099917	TTTTGTTTTCTTTCTGTGAGCAAT[G/T]TCACCCA AATTGGAACCATGCTGTA	G/T	GG/GT/TT	G	T

### 3.6 ELISA Yöntemi ile IL-28B Sitokin Düzeyinin Belirlenmesi

Human Interleukin 28B ELISA Kit (Bioassay Technology Laboratory, Çin) kullanılarak sandviç ELISA yöntemiyle çalışmaya alınan serum örneklerinde IL-28B konsantrasyonu araştırıldı.

#### 3.6.1 Reaktiflerin Hazırlanması

**Wash Buffer:** 20 ml %25'lik konsantre yıkama tamponu distile su ile 500 ml hacme gelene kadar seyreltilerek %1'lik konsantrasyonda yıkama tamponu elde edildi.

**Standartların Hazırlanması:** 240 ng/L derişimindeki standart solüsyondan 120 µl alındı. Bunun üzerine 120 µl standart dilüent eklendi. Hafifçe karıştırılıp 15 dakika beklendi. 120 ng/L derişimindeki standart stok solüsyon elde edildi (Standart No.5).

Standart stok solüsyondan standart dilüent ile 1:2 oranında seyreltme yapılarak 60 ng/L, 30 ng/L, 15 ng/L ve 7,5 ng/L'lik standartlar hazırlandı. Sıfır standart olarak standart dilüent kullanıldı (Tablo 3.4).

**Tablo 3.4.** Standart çözelti seyreltme şeması

Konsantrasyon	Standart No	Hazırlanma Yöntemi
120 ng/L	Standart No.5	120 µl standart solüsyon + 120 µl standart dilüent
60 ng/L	Standart No.4	120 µl standart No.5 + 120 µl standart dilüent
30 ng/L	Standart No.3	120 µl standart No.4 + 120 µl standart dilüent
15 ng/L	Standart No.2	120 µl standart No.3 + 120 µl standart dilüent
7,5 ng/L	Standart No.1	120 µl standart No.2 + 120 µl standart dilüent
0 ng/L	Sıfır standart	Standart dilüent

### 3.6.2 ELISA Aşamaları

- Kullanmadan önce tüm reaktifler ve serum örnekleri oda sıcaklığına getirildi.
- IL-28B'ye spesifik antikorlarla kaplı 96 kuyucuklu ELISA plateleri kullanıldı.
- Standart çalışma eğrisi oluşturabilmek için standart kuyucuklarına 50 µl standart çözeltiler dağıtıldı.
- Geri kalan kuyucuklara 40 µl serum örnekleri eklendi. Üzerlerine 10 µl anti IL-28B antikor eklendi (Standart kuyucuklarına antikor eklenmedi).
- Numune kuyucuklarına ve standart kuyucuklarına 50 µl streptavidin-HRP (Horse Radish Peroxidase) eklendi, karıştırıldı (Standart dilüentin olduğu kuyuya eklenmedi).
- Plate üzeri özel kapatıcı film ile kapatıldı, 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
- Plate üzerindeki koruyucu film kaldırıldı. Kuyucuklarda bulunan içerik atık kabına boşaltıldı.
- Plate yıkama cihazına yerleştirildi. Kuyucuklar 300 µl yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı. Plate emici kağıt üzerine vurularak kurulandı.
- Her kuyuya 50 µl substrat A çözeltisi ve ardından 50 µl substrat B çözeltisi eklendi. Plate yeniden koruyucu film ile kapatıldı ve karanlıkta 37°C'de 10 dakika inkübe edildi.
- Her kuyuya 50 µl stop solüsyonu eklendi.

- Kuyucuklarda oluşan absorbans değerleri, ELISA okuyucusunda 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçölerek değerlendirildi.

### 3.7 İstatistiksel Analiz

Çalışmaya ait verilerin istatistiksel analizleri IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) istatistik 31 programı aracılığıyla gerçekleştirildi. Verilerin değerlendirilmesinde; sayısal (niceliksel) veriler için ortalama, standart sapma, medyan, çeyrek değerler ve minimum-maksimum değer gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Kategorik (niteliksel) veriler için frekans (sıklık) ve yüzde değerlerinin yer aldığı frekans tablolarından yararlanıldı. Niceliksel verilerin normal dağılıma uygunluk sınaması Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile yapıldı. Levene testi ile varyans homojenliği varsayımı değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen verilerde Mann-Whitney U testi, normal dağılım gösteren verilerde bağımsız iki örneklem t testi kullanılarak bağımsız iki grup arasında ilgili değişken açısından fark olup olmadığı gösterildi. Grup değişkeninin niteliksel olmasının yanında ele alınan değişkenin de niteliksel veri yapısında olması ile iki kategorik değişkenin birbirine göre nasıl değişim gösterdiği ki-kare testleri ile değerlendirildi. Çubuk grafiklerinden yararlanılarak, gruplarda değişkenin kategorilerinin nasıl dağıldığı gösterildi. 0.95 güven düzeyi ile  $p < 0,05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen düşük viral yüke sahip hasta grubunda yaş dağılımı 24-71 arasında değişmekte olup yaş ortalaması  $51,47 \pm 11,81$  yıl (Ortalama  $\pm$  Standart Sapma), medyan yaş 53 yıl olarak tespit edildi. Yüksek viral yüke sahip hasta grubunda yaş dağılımı 27-83 arasında değişmekte olup yaş ortalaması  $52,77 \pm 15,29$  yıl, medyan yaş 54 yıl olarak tespit edildi. Kronik HCV'li hasta grubunda yaş dağılımı 24-87 arasında değişmekte olup yaş ortalaması  $53,67 \pm 20,56$  yıl, medyan yaş 53,5 yıl olarak tespit edildi. HBV'ye karşı bağışıklık geliştirmiş grubun yaş dağılımı 26-72 arasında değişmekte olup yaş ortalaması  $58,72 \pm 10,24$  yıl, medyan yaş 62 yıl olarak tespit edildi. Kontrol grubunun yaş dağılımı 27-63 arasında değişmekte olup yaş ortalaması  $44,32 \pm 9,52$  yıl, medyan yaş 44,5 yıl olarak tespit edildi. Çalışma grubumuzun demografik özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.** Çalışmaya dahil edilen grupların demografik özellikleri

	Kontrol n=40 (%)	HBV düşük viral yük n=40 (%)	HBV yüksek viral yük n=40 (%)	Kronik HCV n=40 (%)	Bağışık n=40 (%)
<b>Cinsiyet</b>					
Erkek	20 (50)	20 (50)	22 (55)	25 (62,5)	20 (50)
Kadın	20 (50)	20 (50)	18 (45)	15 (37,5)	20 (50)
<b>Yaş</b>	$44,32 \pm 9,52$	$51,47 \pm 11,81$	$52,77 \pm 15,29$	$53,67 \pm 20,56$	$58,72 \pm 10,24$

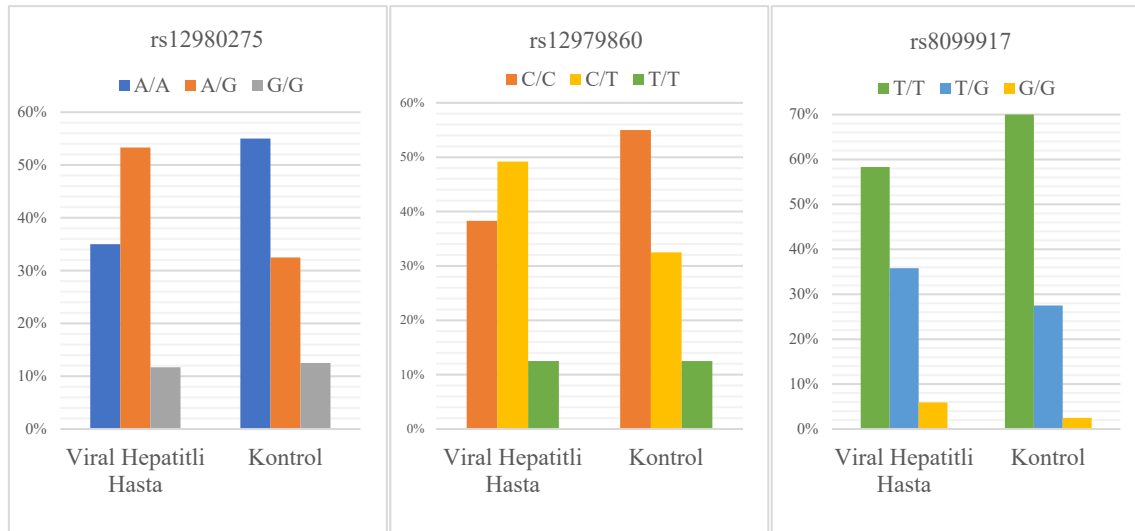
#### 4.1 IL-28B Gen Polimorfizmleri (rs12980275, rs12979860, rs8099917) ve IL-28B Serum Düzeylerinin Karşılaştırılması

##### 4.1.1 Kontrol grubu ve viral hepatitli hastalar

Kontrol grubu ile viral hepatitli hastalar arasında rs12980275, rs12979860 ve rs8099917 polimorfizmleri genotip dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Kontrol grubu ile viral hepatitli hastalar arasında IL-28B rs12980275, rs12979860 ve rs8099917 polimorfizmlerinin genotipleri arasındaki ilişkiye ait veriler Tablo 4.2'de, grafikleri Şekil 4.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.** Kontrol grubu ile viral hepatitli hastalar arasında polimorfizmlerin genotip dağılımları

rs12980275					
		Grup			Total
		Viral Hepatitli Hasta		Kontrol	
rs12980275	A/A	n (%)	42 (35,0)	22 (55,0)	64 (40,0)
	A/G	n (%)	64 (53,3)	13 (32,5)	77 (48,1)
	G/G	n (%)	14 (11,7)	5 (12,5)	19 (11,9)
Total		n (%)	120 (100,0)	40 (100,0)	160 (100,0)
Ki-Kare değeri:5,723; p-değeri:0,057					
rs12979860					
rs12979860	C/C	n (%)	46 (38,3)	22 (55,0)	68 (42,5)
	C/T	n (%)	59 (49,2)	13 (32,5)	72 (45,0)
	T/T	n (%)	15 (12,5)	5 (12,5)	20 (12,5)
Total		n (%)	120 (100,0)	40 (100,0)	160 (100,0)
Ki-Kare değeri:3,813; p-değeri:0,149					
rs8099917					
rs8099917	T/T	n (%)	70 (58,3)	28 (70,0)	98 (61,3)
	T/G	n (%)	43 (35,8)	11 (27,5)	54 (33,7)
	G/G	n (%)	7 (5,9)	1 (2,5)	8 (5,0)
Total		n (%)	120 (100,0)	40 (100,0)	160 (100,0)
Ki-Kare değeri:1,951; p-değeri:0,377					



**Şekil 4.1.** Kontrol grubu ile viral hepatitli hastalar arasında polimorfizmlerin genotip dağılımları

Kontrol grubu ile viral hepatitli hastalar arasında serum IL-28B düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ( $p < 0,001$ ). Viral hepatitli hasta grubunda ortalama ve medyan değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Kontrol grubu ile viral hepatitli hastaların serum IL-28B düzeyleri

			IL-28B Düzeyi		p-değeri
Viral Hepatitli Hasta	Ortalama±Standart Sapma		21,19±42,14		<0,001
	Minimum-Maksimum		2,94-260		
	Medyan		8,85		
	Çeyrek Değerler	Q1	5,59		
		Q2	8,85		
Q3		19,07			
Kontrol	Ortalama±Standart Sapma		53,98±65,59		
	Minimum-Maksimum		2,50-256,90		
	Medyan		26,25		
	Çeyrek Değerler	Q1	17,84		
		Q2	26,25		
Q3		55,62			

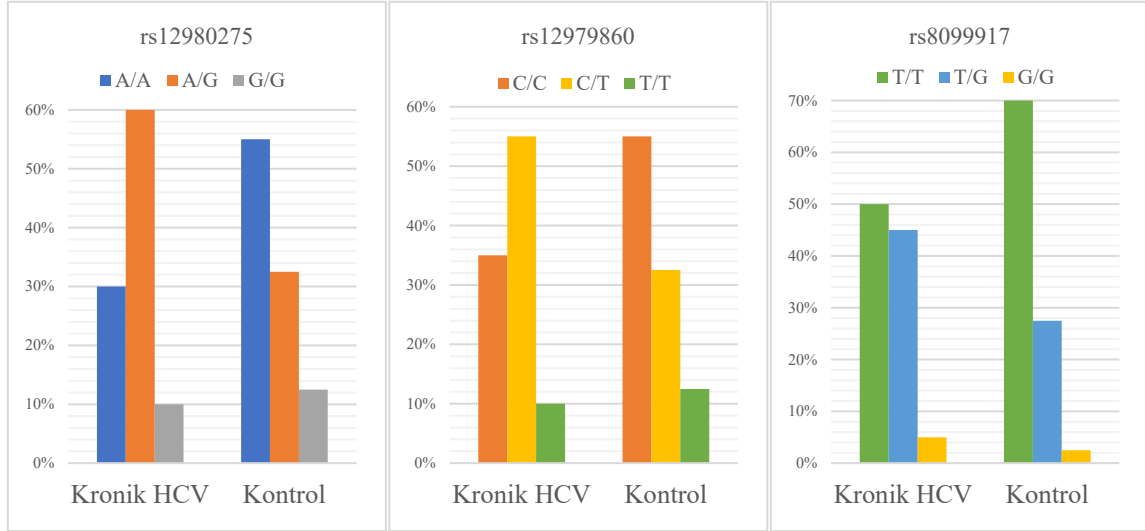
#### 4.1.2 Kontrol grubu ve kronik HCV enfeksiyonlu hastalar

Kontrol grubu ile kronik HCV enfeksiyonlu hastalar arasında IL-28B rs12980275 genotip dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ( $p=0,042$ ). Kronik HCV enfeksiyonlu hasta grubunda A/A baz çifti bulunanların oranı %30, kontrol grubunda %55'tir. Kronik HCV enfeksiyonlu hasta grubunda A/G baz çifti bulunanların oranı %60, kontrol grubunda %32,5'tur. rs12979860 ve rs8099917 polimorfizmleri genotip dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Kontrol grubu ile kronik HCV enfeksiyonlu hastalar arasında IL-28B rs12980275, rs12979860 ve rs8099917 polimorfizmlerinin genotipleri arasındaki ilişkiye ait veriler Tablo 4.4'te, grafikleri Şekil 4.2'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.4.** Kontrol grubu ile kronik HCV enfeksiyonlu hastalar arasında polimorfizmlerin genotip dağılımları

rs12980275						
				Grup		Total
				Kronik HCV	Kontrol	
rs12980275	A/A	n (%)	12 (30,0)	22 (55,0)	34 (42,5)	
	A/G	n (%)	24 (60,0)	13 (32,5)	37 (46,3)	
	G/G	n (%)	4 (10,0)	5 (12,5)	9 (11,3)	
Total		n (%)	40 (100,0)	40 (100,0)	80 (100,0)	
Ki-Kare değeri:6,323; p-değeri:0,042						
rs12979860						
rs12979860	C/C	n (%)	14 (35,0)	22 (55,0)	36 (45,0)	
	C/T	n (%)	22 (55,0)	13 (32,5)	35 (43,8)	
	T/T	n (%)	4 (10,0)	5 (12,5)	9 (11,3)	
Total		n (%)	40 (100,0)	40 (100,0)	80 (100,0)	
Ki-Kare değeri:4,203; p-değeri:0,122						

rs8099917					
rs8099917	T/T	n (%)	20 (50,0)	28 (70,0)	48 (60,0)
	T/G	n (%)	18 (45,0)	11 (27,5)	29 (36,3)
	G/G	n (%)	2 (5,0)	1 (2,5)	3 (3,8)
Total		n (%)	40 (100,0)	40 (100,0)	80 (100,0)
Ki-Kare değeri:3,356; p-değeri:0,187					



**Şekil 4.2.** Kontrol grubu ile kronik HCV enfeksiyonlu hastalar arasında polimorfizmlerin genotip dağılımları

Kontrol grubu ile kronik HCV enfeksiyonlu hastalar arasında serum IL-28B düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Kontrol grubu ile kronik HCV enfeksiyonlu hastaların serum IL-28B düzeyleri

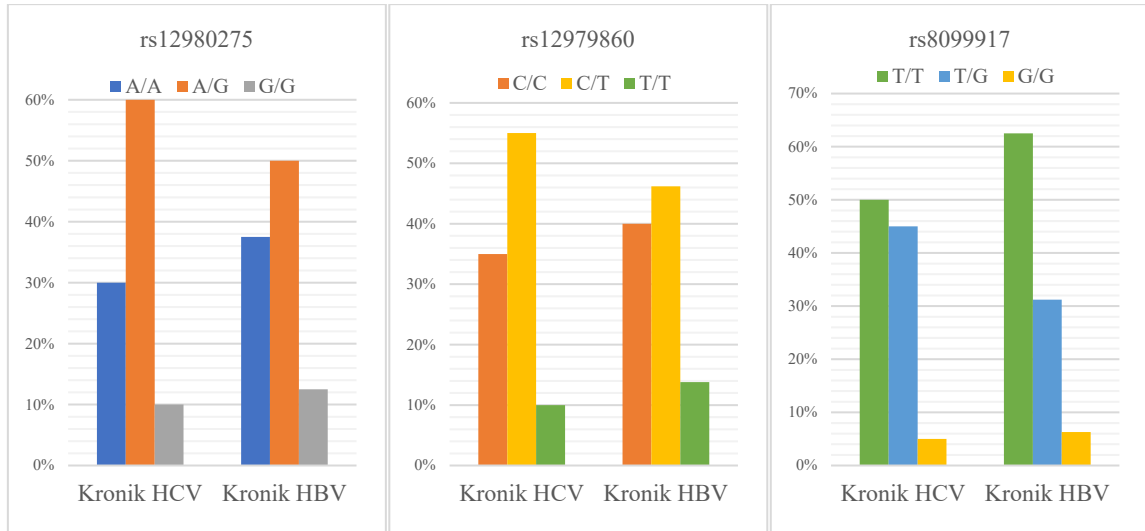
IL-28B Düzeyi			p-değeri	
Kronik HCV	Ortalama±Standart Sapma		47,05±64,73	0,627
	Minimum-Maksimum		11,25-260,00	
	Medyan		22,60	
	Çeyrek Değerler	Q1	18,62	
		Q2	22,60	
		Q3	32,68	
Kontrol	Ortalama±Standart Sapma		53,98±65,59	0,627
	Minimum-Maksimum		2,50-256,90	
	Medyan		26,25	
	Çeyrek Değerler	Q1	17,84	
		Q2	26,25	
		Q3	55,62	

### 4.1.3 Kronik HCV ve kronik HBV enfeksiyonlu hastalar

Kronik HCV enfeksiyonlu hastalar ile kronik HBV enfeksiyonlu hastalar arasında rs12980275, rs12979860 ve rs8099917 polimorfizmleri genotip dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Kronik HCV enfeksiyonlu hastalar ile kronik HBV enfeksiyonlu hastalar arasında IL-28B rs12980275, rs12979860 ve rs8099917 polimorfizmlerinin genotipleri arasındaki ilişkiye ait veriler Tablo 4.6'da, grafikleri Şekil 4.3'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.6.** Kronik HCV enfeksiyonlu hastalar ile kronik HBV enfeksiyonlu hastalar arasında polimorfizmlerin genotip dağılımları

<b>rs12980275</b>					
			Grup		Total
			Kronik HCV	Kronik HBV	
rs12980275	A/A	n (%)	12 (30,0)	30 (37,5)	42 (35,0)
	A/G	n (%)	24 (60,0)	40 (50,0)	64 (53,3)
	G/G	n (%)	4 (10,0)	10 (12,5)	14 (11,7)
Total		n (%)	40 (100,0)	80 (100,0)	120 (100,0)
Ki-Kare değeri:1,071; p-değeri:0,585					
<b>rs12979860</b>					
rs12979860	C/C	n (%)	14 (35,0)	32 (40,0)	46 (38,3)
	C/T	n (%)	22 (55,0)	37 (46,2)	59 (49,2)
	T/T	n (%)	4 (10,0)	11 (13,8)	15 (12,5)
Total		n (%)	40 (100,0)	80 (100,0)	120 (100,0)
Ki-Kare değeri:0,889; p-değeri:0,641					
<b>rs8099917</b>					
rs8099917	T/T	n (%)	20 (50,0)	50 (62,5)	70 (58,3)
	T/G	n (%)	18 (45,0)	25 (31,2)	43 (35,8)
	G/G	n (%)	2 (5,0)	5 (6,3)	7 (5,8)
Total		n (%)	40 (100,0)	80 (100,0)	120 (100,0)
Ki-Kare değeri:2,193; p-değeri:0,334					



**Şekil 4.3.** Kronik HCV enfeksiyonlu hastalar ile kronik HBV enfeksiyonlu hastalar arasında polimorfizmlerin genotip dağılımları

Kronik HCV enfeksiyonlu hastalar ile kronik HBV enfeksiyonlu hastalar arasında serum IL-28B düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ( $p < 0,001$ ). Kronik HCV enfeksiyonlu hasta grubunda ortalama ve medyan değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Kronik HCV enfeksiyonlu hastalar ile kronik HBV enfeksiyonlu hastaların serum IL-28B düzeyleri

			IL-28B Düzeyi		p-değeri
Kronik HCV	Ortalama±Standart Sapma		47,05±64,73		
	Minimum-Maksimum		11,25-260,00		
	Medyan		22,60		
	Çeyrek Değerler	Q1	18,62		
		Q2	22,60		
Q3		32,68			
Kronik HBV	Ortalama±Standart Sapma		8,27±9,92		<0,001
	Minimum-Maksimum		2,94-91,26		
	Medyan		6,84		
	Çeyrek Değerler	Q1	4,39		
		Q2	6,84		
Q3		8,93			

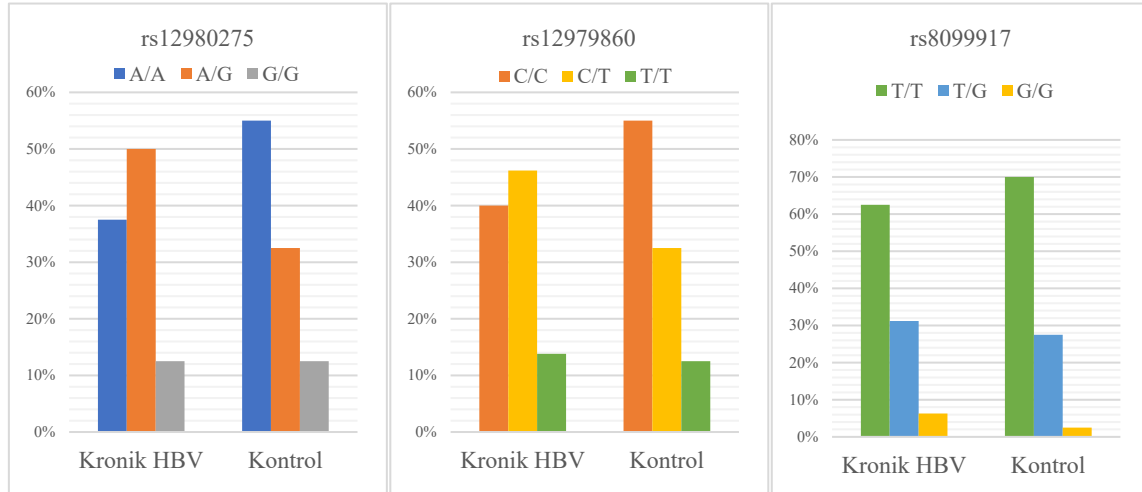
#### 4.1.4 Kontrol grubu ve kronik HBV enfeksiyonlu hastalar

Kontrol grubu ile kronik HBV enfeksiyonlu hastalar arasında rs12980275, rs12979860 ve rs8099917 polimorfizmleri genotip dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Kontrol grubu ile kronik HBV enfeksiyonlu hastalar arasında IL-

28B rs12980275, rs12979860 ve rs8099917 polimorfizmlerinin genotipleri arasındaki ilişkiye ait veriler Tablo 4.8’de, grafikleri Şekil 4.4’te gösterilmiştir.

**Tablo 4.8.** Kontrol grubu ile kronik HBV enfeksiyonlu hastalar arasında polimorfizmlerin genotip dağılımları

rs12980275					
		Grup		Total	
				Kronik HBV	Kontrol
rs12980275	A/A	n (%)	30(37,5)	22 (55,0)	52 (43,3)
	A/G	n (%)	40 (50,0)	13 (32,5)	53 (44,2)
	G/G	n (%)	10 (12,5)	5 (12,5)	15 (12,5)
Total		n (%)	80 (100,0)	40 (100,0)	120 (100,0)
Ki-Kare değeri:3,734; p-değeri:0,155					
rs12979860					
rs12979860	C/C	n (%)	32 (40,0)	22 (55,0)	54 (45,0)
	C/T	n (%)	37 (46,2)	13 (32,5)	50 (41,7)
	T/T	n (%)	11 (13,8)	5 (12,5)	16 (13,3)
Total		n (%)	80 (100,0)	40 (100,0)	120 (100,0)
Ki-Kare değeri:2,575; p-değeri:0,276					
rs8099917					
rs8099917	T/T	n (%)	50 (62,5)	28 (70,0)	78 (65,0)
	T/G	n (%)	25 (31,3)	11 (27,5)	36 (30,0)
	G/G	n (%)	5 (6,3)	1 (2,5)	6 (5,0)
Total		n (%)	80 (100,0)	40 (100,0)	120 (100,0)
Ki-Kare değeri:1,106; p-değeri:0,575					



**Şekil 4.4.** Kontrol grubu ile kronik HBV enfeksiyonlu hastalar arasında polimorfizmlerin genotip dağılımları

Kontrol grubu ile kronik HBV enfeksiyonlu hastalar arasında serum IL-28B düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ( $p < 0,001$ ). Kronik HBV enfeksiyonlu hasta grubunda ortalama ve medyan değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** Kontrol grubu ile kronik HBV enfeksiyonlu hastaların serum IL-28B düzeyleri

IL-28B Düzeyi				p-değeri
Kronik HBV	Ortalama±Standart Sapma		8,27±9,92	<b>&lt;0,001</b>
	Minimum-Maksimum		2,94-91,26	
	Medyan		6,84	
	Çeyrek Değerler	Q1	4,39	
		Q2	6,84	
Q3		8,93		
Kontrol	Ortalama±Standart Sapma		53,98±65,59	
	Minimum-Maksimum		2,50-256,90	
	Medyan		26,25	
	Çeyrek Değerler	Q1	17,84	
		Q2	26,25	
Q3		55,62		

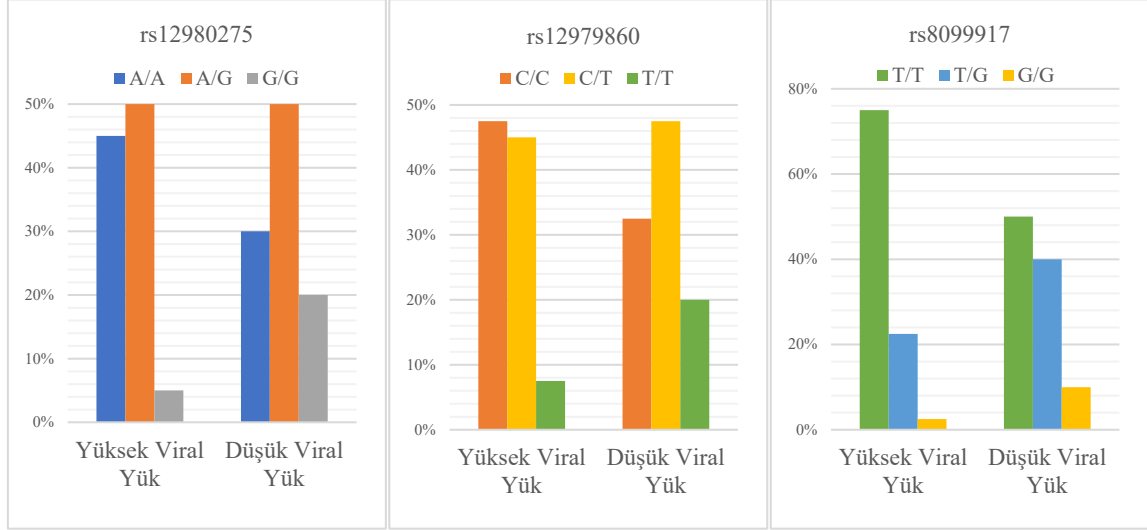
#### 4.1.5 Yüksek viral yüklü kronik HBV ve düşük viral yüklü kronik HBV enfeksiyonlu hastalar

Yüksek viral yüklü kronik HBV ile düşük viral yüklü kronik HBV enfeksiyonlu hastalar arasında rs12980275, rs12979860 ve rs8099917 polimorfizmleri genotip dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Yüksek viral yüklü kronik HBV ile düşük viral yüklü kronik HBV enfeksiyonlu hastalar arasında IL-28B rs12980275, rs12979860 ve rs8099917 polimorfizmlerinin genotipleri arasındaki ilişkiye ait veriler Tablo 4.10’da, grafikleri Şekil 4.5’te gösterilmiştir.

**Tablo 4.10.** Yüksek viral yüklü kronik HBV ile düşük viral yüklü kronik HBV enfeksiyonlu hastalar arasında polimorfizmlerin genotip dağılımları

rs12980275					
		Grup			Total
		Yüksek Viral Yük	Düşük Viral Yük		
rs12980275	A/A	n (%)	18 (45,0)	12 (30,0)	30 (37,5)
	A/G	n (%)	20 (50,0)	20 (50,0)	40 (50,0)
	G/G	n (%)	2 (5,0)	8 (20,0)	10 (12,5)
Total		n (%)	40 (100,0)	40 (100,0)	80 (100,0)
Ki-Kare değeri:4,800; p-değeri:0,091					
rs12979860					
rs12979860	C/C	n (%)	19 (47,5)	13 (32,5)	32 (40,0)
	C/T	n (%)	18 (45,0)	19 (47,5)	37 (46,3)
	T/T	n (%)	3 (7,5)	8 (20,0)	11 (13,8)
Total		n (%)	40 (100,0)	40 (100,0)	80 (100,0)
Ki-Kare değeri:3,425; p-değeri:0,180					

rs8099917					
rs8099917	T/T	n (%)	30 (75,0)	20 (50,0)	50 (62,5)
	T/G	n (%)	9 (22,5)	16 (40,0)	25 (31,3)
	G/G	n (%)	1 (2,5)	4 (10,0)	5 (6,3)
Total		n (%)	40 (100,0)	40 (100,0)	80 (100,0)
Ki-Kare değeri:5,760; p-değeri:0,056					



**Şekil 4.5.** Yüksek viral yüklü kronik HBV ile düşük viral yüklü kronik HBV enfeksiyonlu hastalar arasında polimorfizmlerin genotip dağılımları

Yüksek viral yüklü kronik HBV ile düşük viral yüklü kronik HBV enfeksiyonlu hastalar arasında serum IL-28B düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ( $p=0,018$ ). Yüksek viral yüklü kronik HBV enfeksiyonlu hasta grubunun ortalama ve standart sapma değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11.** Yüksek viral yüklü kronik HBV ile düşük viral yüklü kronik HBV enfeksiyonlu hastaların serum IL-28B düzeyleri

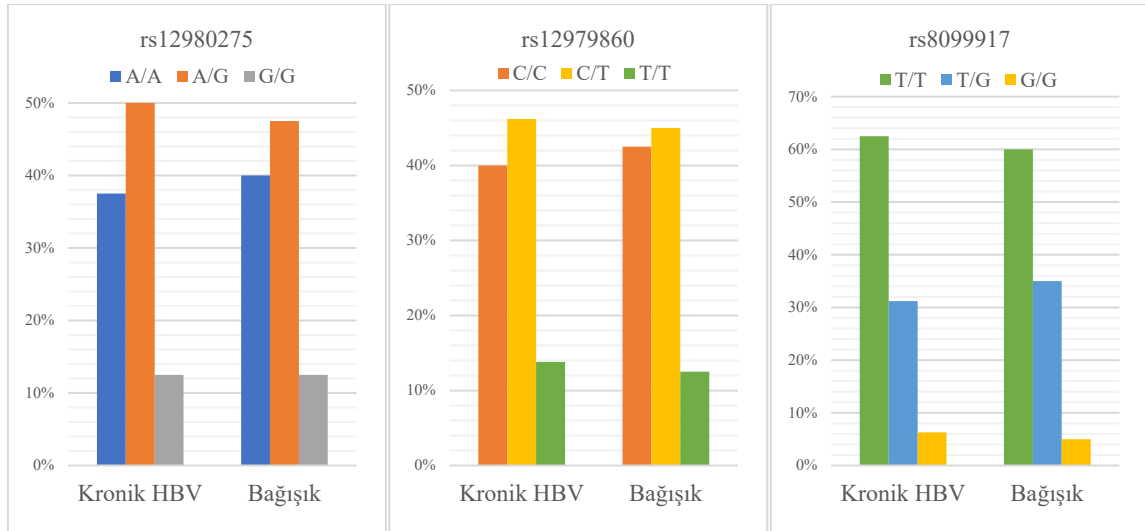
IL-28B Düzeyi			p-değeri
Yüksek Viral Yük	Ortalama±Standart Sapma		9,98±13,55
	Minimum-Maksimum		3,80-91,26
	Medyan		8,00
	Çeyrek Değerler	Q1	4,51
		Q2	8,00
Q3		11,35	
Düşük Viral Yük	Ortalama±Standart Sapma		6,55±3,10
	Minimum-Maksimum		2,94-15,25
	Medyan		6,50
	Çeyrek Değerler	Q1	4,03
		Q2	6,50
Q3		7,93	
			<b>0,018</b>

#### 4.1.6 Kronik HBV enfeksiyonlu hastalar ve HBV enfeksiyonuna bağışıklık kazanmış kişiler

Kronik HBV enfeksiyonlu hastalar ile HBV enfeksiyonuna bağışıklık kazanmış kişiler arasında rs12980275, rs12979860 ve rs8099917 polimorfizmleri genotip dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Kronik HBV enfeksiyonlu hastalar ile HBV enfeksiyonuna bağışıklık kazanmış kişiler arasında IL-28B rs12980275, rs12979860 ve rs8099917 polimorfizmlerinin genotipleri arasındaki ilişkiye ait veriler Tablo 4.12’de, grafikleri Şekil 4.6’da gösterilmiştir.

**Tablo 4.12.** Kronik HBV enfeksiyonlu hastalar ile HBV enfeksiyonuna bağışıklık kazanmış kişiler arasında polimorfizmlerin genotip dağılımları

<b>rs12980275</b>						
				Grup		Total
				Kronik HBV	Bağışık	
rs12980275	A/A	n (%)	30 (37,5)	16 (40,0)	46 (38,3)	
	A/G	n (%)	40 (50,0)	19 (47,5)	59 (49,2)	
	G/G	n (%)	10 (12,5)	5 (12,5)	15 (12,5)	
Total		n (%)	80 (100,0)	40 (100,0)	120 (100,0)	
Ki-Kare değeri:0,077; p-değeri:0,962						
<b>rs12979860</b>						
rs12979860	C/C	n (%)	32 (40,0)	17 (42,5)	49 (40,8)	
	C/T	n (%)	37 (46,2)	18 (45,0)	55 (45,8)	
	T/T	n (%)	11 (13,8)	5 (12,5)	16 (13,4)	
Total		n (%)	80 (100,0)	40 (100,0)	120 (100,0)	
Ki-Kare değeri:0,081; p-değeri:0,960						
<b>rs8099917</b>						
rs8099917	T/T	n (%)	50 (62,5)	24 (60,0)	74 (61,7)	
	T/G	n (%)	25 (31,3)	14 (35,0)	39 (32,5)	
	G/G	n (%)	5 (6,3)	2 (5,0)	7 (5,8)	
Total		n (%)	80 (100,0)	40 (100,0)	120 (100,0)	
Ki-Kare değeri:0,214; p-değeri:0,899						



**Şekil 4.6.** Kronik HBV enfeksiyonlu hastalar ile HBV enfeksiyonuna bağışıklık kazanmış kişiler arasında polimorfizmlerin genotip dağılımları

Kronik HBV enfeksiyonlu hastalar ile HBV enfeksiyonuna bağışıklık geliştirmiş kişiler arasında serum IL-28B düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ( $p < 0,001$ ). HBV enfeksiyonuna bağışıklık geliştirmişler grubunda ortalama ve medyan değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13.** Kronik HBV enfeksiyonlu hastalar ile HBV enfeksiyonuna bağışıklık kazanmış kişilerin serum IL-28B düzeyleri

IL-28B Düzeyi			p-değeri
Kronik HBV	Ortalama±Standart Sapma		8,27±9,92
	Minimum-Maksimum		2,94-91,26
	Medyan		6,84
	Çeyrek Değerler	Q1	4,39
		Q2	6,84
Q3		8,93	
Bağışık	Ortalama±Standart Sapma		33,62±34,61
	Minimum-Maksimum		7,00-138,48
	Medyan		20,77
	Çeyrek Değerler	Q1	14,05
		Q2	20,77
Q3		35,8803	
			<b>&lt;0,001</b>

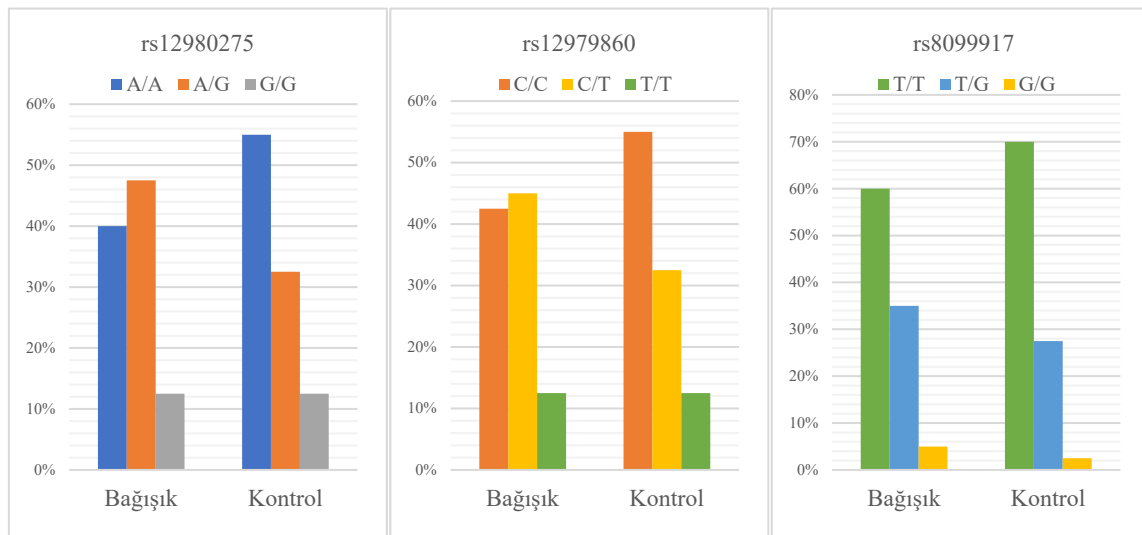
#### 4.1.7 Kontrol grubu ile HBV enfeksiyonuna bağışıklık kazanmış kişiler

Kontrol grubu ile HBV enfeksiyonuna bağışıklık kazanmış kişiler arasında rs12980275, rs12979860 ve rs8099917 polimorfizmleri genotip dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Kontrol grubu ile HBV enfeksiyonuna bağışıklık kazanmış kişiler arasında IL-28B rs12980275, rs12979860 ve rs8099917

polimorfizmlerinin genotipleri arasındaki ilişkiye ait veriler Tablo 4.14'te, grafikleri Şekil 4.7'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.14.** Kontrol grubu ile HBV enfeksiyonuna bağışıklık kazanmış kişiler arasında polimorfizmlerin genotip dağılımları

rs12980275					
		Grup		Total	
rs12980275	A/A	n (%)	16 (40,0)	22 (55,0)	38 (47,5)
	A/G	n (%)	19 (47,5)	13 (32,5)	32 (40,0)
	G/G	n (%)	5 (12,5)	5 (12,5)	10 (12,5)
Total		n (%)	40 (100,0)	40 (100,0)	80 (100,0)
Ki-Kare değeri:2,072; p-değeri:0,355					
rs12979860					
rs12979860	C/C	n (%)	17 (42,5)	22 (55,0)	39 (48,8)
	C/T	n (%)	18 (45,0)	13 (32,5)	31 (38,7)
	T/T	n (%)	5 (12,5)	5 (12,5)	10 (12,5)
Total		n (%)	40 (100,0)	40 (100,0)	80 (100,0)
Ki-Kare değeri:1,447; p-değeri:0,485					
rs8099917					
rs8099917	T/T	n (%)	24 (60,0)	28 (70,0)	52 (65,0)
	T/G	n (%)	14 (35,0)	11 (27,5)	25 (31,2)
	G/G	n (%)	2 (5,0)	1 (2,5)	3 (3,8)
Total		n (%)	40 (100,0)	40 (100,0)	80 (100,0)
Ki-Kare değeri:1,001; p-değeri:0,606					



**Şekil 4.7.** Kontrol grubu ile HBV enfeksiyonuna bağışıklık kazanmış kişiler arasında polimorfizmlerin genotip dağılımları

Kontrol grubu ile HBV enfeksiyonuna başışıklık geliştirmiş kişiler arasında serum IL-28B düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (Tablo 4.15).

**Tablo 4.15.** Kontrol grubu ile HBV enfeksiyonuna başışıklık kazanmış kişilerin serum IL-28B düzeyleri

IL-28B Düzeyi			p-değeri
Bağışık	Ortalama±Standart Sapma		33,62±34,61
	Minimum-Maksimum		7,00-138,48
	Medyan		20,77
	eyrek Değerler	Q1	14,0508
		Q2	20,7700
Q3		35,8803	
Kontrol	Ortalama±Standart Sapma		53,98±65,59
	Minimum-Maksimum		2,50-256,90
	Medyan		26,25
	eyrek Değerler	Q1	17,8485
		Q2	26,2585
Q3		55,6263	
			0,141

## 5. TARTIŞMA

HBV ve HCV enfeksiyonları, dünya genelinde siroz ve HCC gelişimine yol açarak önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Kronik HBV veya HCV enfeksiyonunun yol açtığı inflamasyonunun HCC gelişimine neden olduğu kabul edilmektedir (Al-Qahtani ve ark., 2015; Krishnamoorthy ve Mutimer, 2015). HCC, dünya genelinde en sık görülen beşinci kanser türü ve kanser kaynaklı ölümlerde üçüncü sırada yer almaktadır (Chang ve ark., 2015). HCC oluşumu ve ilerlemesi, çok sayıda genetik ve epigenetik olayın rol oynadığı karmaşık, çok aşamalı bir süreçtir (Estrabaud ve ark., 2012).

IL-28B, IFN- $\lambda$ 3 ailesinin bir üyesidir ve antiviral immün yanıtın düzenlenmesinde önemli rol oynar. Bu nedenle gen polimorfizmleri, konak yanıtının gücünü ve enfeksiyonun seyrini etkileyebilir. IL-28B gen polimorfizmlerinin HBV ve HCV enfeksiyonlarında viral klirens ve tedaviye yanıt ile ilişkisine yönelik yapılan çalışmalar vardır. Bu çalışmada, kronik HBV ve HCV hastaları ile kontrol gruplarında, IL-28B gen polimorfizmlerinin (rs12980275, rs12979860, rs8099917) ve serum IL-28B düzeylerinin dağılımı araştırılmıştır. Sonuçlarımız, özellikle serum IL-28B düzeylerinin, enfeksiyonun kronikleşmesiyle mücadele eden konağın immün yanıtı hakkında önemli bilgiler sunmaktadır.

HCV enfeksiyonunda konak genetik faktörlerinin, özellikle de IL-28B gen polimorfizmlerinin spontan viral klirens ve tedavi yanıtı üzerinde belirleyici rol oynadığı literatürde sıklıkla vurgulanmaktadır (Thomas ve ark., 2009). Çalışmamızda, spontan viral klirens ve kalıcı virolojik yanıt ile ilişkili olduğu bilinen rs12979860 ve rs8099917 gen polimorfizmlerinin genotip dağılımları açısından kronik HCV hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak, rs12980275 polimorfizminin genotip dağılımında kronik HCV hastaları ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0,042$ ). Kronik HCV grubunda A/G heterozigot genotipi (%60,0) yüksek oranda görülürken, A/A homozigot genotipi kontrol grubunda (%55,0) daha yaygındır. rs12980275 SNP'sinde gözlemlenen bu anlamlı fark, bölgemizdeki Türk popülasyonunda A/G heterozigot genotipinin kronik HCV enfeksiyonu gelişimi veya virüsün temizlenememesi açısından olası bir yatkınlık faktörü olabileceğini, A/A homozigot genotipinin ise enfeksiyona karşı potansiyel bir koruyucu etki gösterebileceğini düşündürmektedir.

Grzegorzewska ve arkadaşlarının (2021) yaptıkları çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi rs12980275 gen polimorfizminin HCV enfeksiyonunun spontan temizlenmesinde etkili olabileceği bulunmuştur. Yaptıkları çalışmada rs12980275 A/G genotipine sahip hastalarda HCV enfeksiyonunun spontan temizlenmesinin daha az olduğu, rs12980275 A/A genotipine sahip hastalarda HCV enfeksiyonunun spontan temizlenme oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Lee ve arkadaşlarının (2015) da yaptıkları çalışmada benzer şekilde rs12980275 gen polimorfizminin HCV enfeksiyonunun spontan temizlenmesinde önemli olabileceği bulunmuştur. Rao ve arkadaşları (2012) da yaptıkları çalışmada rs12980275 A/A genotipinin spontan viral klirenste A/G genotipine göre üstün olduğunu bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda ve yapılan diğer çalışmalarda elde edilen sonuçlar, rs12980275 gen polimorfizminin kronik HCV enfeksiyonunun seyrinde rs12979860 ve rs8099917 gibi diğer SNP'lerle birlikte karmaşık bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir.

Mısırlı 100 kronik HCV hastası ile yapılan bir çalışmada kronik HCV hastalarında IL-28B rs12979860 C/C, C/T ve T/T genotip dağılımı %22, %60 ve %18 olarak bulunmuştur (El-Gohary ve ark., 2022). Mısırlı 130 kronik HCV hastası ile yapılan bir başka çalışmada da C/C, C/T ve T/T genotip dağılımı %34,6, %42,3 ve %23,1 olarak bulunmuştur (Bakr ve ark., 2015). Yine Mısırlı hastalar ile yapılan bir çalışmada C/C, C/T ve T/T insidansı %25, %56, %19 olarak bulunmuştur (Khairy ve ark., 2013). Hendy ve arkadaşları (2011) da Mısırlı hastalar ile yaptıkları çalışmada C/C, C/T ve T/T genotiplerinin insidansını %39, %51 ve %10 olarak tespit etmişlerdir. Benzer sonuçlar yapılan birçok Mısır çalışmasında da rapor edilmiştir. İtalyan hastalarda yapılan bir çalışmada kronik HCV hastalarında C/C, C/T ve T/T insidansı %23, %63 ve %14 olarak bulunmuştur (De Nicola ve ark., 2012). Letonya'da IL-28 gen polimorfizmi üzerine yapılan bir çalışmada C/C, C/T ve T/T insidansı kronik HCV hastalarında %33, %53 ve %14 olarak bulunmuştur (Tolmane ve ark., 2012). İran'da yapılan bir çalışmada kronik HCV hastalarında C/C, C/T ve T/T insidansı %20, %67,3 ve %12,7 olarak bulunmuştur (Moghimi ve ark., 2019). Bu çalışmalarda kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda rs12979860 polimorfizminde en yaygın genotipin C/T olduğu görülmüştür. Bizim de çalışmamızda benzer şekilde kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda IL-28B rs12979860 C/C, C/T ve T/T genotip dağılımı %35, %55 ve %10 olarak bulundu. Kontrol grubunda dağılım ise %55, %32,5, %12,5 şeklinde idi. Bu

çalışmalardan ve bizim çalışmamızdan yola çıkarak rs12979860 C/C genotipinin kronik HCV enfeksiyonuna karşı koruyucu olabileceği düşünülebilir.

Kuralay ve arkadaşlarının (2021) yaptıkları çalışmada kronik HCV enfeksiyonlu hastalar ile kontrol grubu arasında IL-28B rs8099917 gen polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmuştur. Kronik HCV enfeksiyonlu hasta grubunda T/G genotipi, kontrol grubunda T/T genotipi baskın bulunmuştur. Yapılan birçok çalışmada da kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda IL-28B rs8099917 gen polimorfizminde T/G genotipi, kontrol grubunda T/T genotipi baskın bulunmuştur (El-Gohary ve ark., 2022; Kalantari ve ark., 2019; Sharafi ve ark., 2012). Bizim çalışmamızda da rs8099917 T/T genotipinin kontrol grubunda baskın olması (%70,0), T/G genotipinin HCV enfeksiyonlu hastalarda kontrol grubuna göre daha çok bulunması rs8099917 T/T genotipinin kronik HCV enfeksiyonuna karşı koruyucu olabileceğini düşündürülebilir.

Çalışmamızda HCV enfeksiyonuna karşı koruyucu olabilecek rs12979860 C/C genotipinin ve rs8099917 T/T genotipinin kontrol grubunda baskın bulunup istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamasının nedeni hasta ve kontrol grubumuzun sayısının diğer çalışmalara göre daha az olması olabilir.

IL-28B genetik varyantları ile HCV enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çok sayıda yayın yapılmasına rağmen, HBV ile bu polimorfizmler arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar oldukça sınırlıdır ve sonuçlar çelişkilidir. IL-28B rs12979860 ve rs8099917 polimorfizmlerinin HBV enfeksiyonunun spontan viral klirens, klinik ve histolojik sonuçları ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Bazı çalışmalarda IL-28B rs12979860 C/C ve rs8099917 T/T genotipleri, HBV ile ilişkili siroz ve HCC gibi ileri karaciğer hasarı riskinin azalması ve hastaların klinik seyri ve sonuçları üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle olumlu genotipler olarak bildirilmiştir (Qin ve ark., 2019). Bazı çalışmalarda ise IL-28B rs12979860 ve rs8099917 polimorfizmleri ile hastaların virolojik ve klinik sonuçları arasında bir ilişki olmadığı, HBV ile ilişkili siroz ve HCC geliştirme riski arasında bir korelasyon bulunmadığı bildirilmiştir (Zhao ve ark., 2020).

Çalışmamızda, kronik HBV enfeksiyonu olan hastalar ile kontrol ve bağışık gruplar arasında incelenen rs12980275, rs12979860 ve rs8099917 polimorfizmlerinin genotip dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çakal ve arkadaşları (2022) yaptıkları çalışmada HBV enfeksiyonunun kronikleşmesi,

tedaviye yanıt açısından IL-28B rs12979860 ve rs8099917 gen polimorfizmlerinin anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Demirtürk ve arkadaşlarının (2016) yaptığı çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde kronik HBV enfeksiyonlu ve enfeksiyonu geçirerek bağışıklık kazanmış kişiler arasında IL-28B rs12979860 gen polimorfizmi açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Zhao ve arkadaşları (2020) yaptıkları meta-analiz çalışmasında IL-28B rs12979860 ve rs8099917 gen polimorfizmlerinin HBV enfeksiyonunun kronikleşmesinde etken olmadığını belirtmişlerdir. Çin’de yapılan bir çalışmada HBV enfeksiyonunun kronikleşmesinde IL-28B rs12980275, rs12979860 ve rs8099917 polimorfizmlerinin genotip dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Li ve ark., 2011). İran’da kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda yapılan çalışmada rs12979860 ve rs8099917 polimorfizmlerinin genotip dağılımı kontrol grubuna göre istatistiksel fark göstermemiştir (Heidari ve ark., 2016).

Alandağ ve arkadaşları (2022) rs12979860 gen bölgesinin HBV enfeksiyonunun spontan klirensinde etkili olmadığını, ancak bizim çalışmamızdan farklı olarak rs12980275 gen bölgesinin enfeksiyonun kronikleşmesinde risk faktörü olabileceğini bildirmiştir. Kuralay ve arkadaşları (2021) ise rs8099917 gen bölgesinin HBV enfeksiyonunun kronikleşmesinde etkili olmadığını, buna karşın rs12979860 ve rs12980275 gen bölgelerinin etkili olabileceğini belirtmişlerdir. Al-Qahtani ve arkadaşları (2015) da benzer şekilde, rs12979860 ve rs12980275 gen polimorfizmlerinin kronikleşmede rol oynayabileceğini belirtmiştir.

Çalışmamızda ayrıca kronik HCV, HBV enfeksiyonlu hastalar, enfeksiyonu geçirerek bağışıklık kazanmış kişiler ve kontrol grupları IL-28B plazma düzeyleri açısından değerlendirilmiş ve kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda IL-28B plazma düzeyi istatistiksel olarak diğer gruplara göre daha düşük belirlenmiştir. IL-28B düzeylerindeki düşüklük, kronik HBV enfeksiyonunda interferon yanıtının baskılanmasıyla ilişkili olabilir. Düşük IL-28B düzeyleri, viral replikasyonu sınırlayan antiviral yanıtın zayıfladığını ve kronikleşme eğiliminin arttığını düşündürmektedir. HBV enfeksiyonunu geçirerek bağışıklık kazanmış kişiler ve kronik HCV enfeksiyonlu hastaların serum IL-28B düzeyleri kontrol grubu ile benzer bulunmuştur.

Li ve arkadaşları (2011) yaptıkları çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi IL-28B plazma düzeyinin kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda, HBV enfeksiyonuna karşı bağışıklık geliştirmiş ve sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin düşük olduğunu bulmuşlardır. Benzer şekilde Shi ve arkadaşları (2015) da yaptıkları çalışmada bizim

çalışmamızda olduğu gibi kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda düşük serum IL-28B düzeyleri bulunmuşlardır. Bu bulgular, HBV enfeksiyonunun kronikleşmesinde, konağın Tip III interferon yolundaki yetersizliğin veya virüsün immün yanıtı başarılı bir şekilde baskılamasının kilit bir konak faktörü olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda, yüksek HBV DNA replikasyonuna sahip hastalarda düşük HBV DNA replikasyonuna sahip hastalara göre daha yüksek serum IL-28B plazma düzeyi bulunmuştur. Bu sonuç, Li ve arkadaşlarının (2011) düşük HBV DNA replikasyonuna sahip hastalarda daha yüksek serum IL-28B düzeyi bulduğu çalışmayla çelişmektedir. Bizim çalışmamızdaki yüksek viral yüklü hasta grubunda immün reaktif fazda bulunan hasta sayısının oransal olarak yüksek olması, serum IL-28B düzeyini bu grupta anlamlı derecede yüksek bulmamıza neden olan faktör olabilir.

Kronik HCV enfeksiyonlu hastaların serum IL-28B düzeyleri, kronik HBV enfeksiyonlu hastalardan anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Enfeksiyonu geçirerek bağışıklık kazanmış kişiler ve kronik HCV enfeksiyonlu hastaların serum IL-28B düzeyleri, sağlıklı kontrol grubu ile benzer bulunmuştur. Bu veriler, HBV'nin kronikleşme sürecinde IL-28B yanıtını daha etkili baskıladığını göstermektedir.

Elde ettiğimiz bulgular, IL-28B gen polimorfizmlerinin özellikle HCV enfeksiyonunun kronikleşmesinde önemli bir rol oynayabileceğini, ancak HBV enfeksiyonunda bu ilişkinin olmadığını göstermektedir. Daha geniş örneklemler, farklı popülasyonlarda yapılacak çalışmalar bu genetik varyasyonların klinik önemini netleştirecektir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, kronik HBV ve HCV enfeksiyonlarında IL-28B gen polimorfizmleri (rs12980275, rs12979860, rs8099917) dağılımını ve serum IL-28B düzeylerini inceleyerek, bu genetik varyasyonların enfeksiyonun kronikleşmesi üzerindeki olası etkilerini değerlendirmiştir. Elde edilen bulgular, IL-28B genetik varyasyonlarının, HCV enfeksiyonunun seyrinde konağın antiviral immün yanıtı üzerinde belirleyici bir role sahip olabileceğini göstermektedir.

Kronik HCV enfeksiyonlu olgularda rs12980275 gen bölgesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış, A/G heterozigot genotipinin kronik enfeksiyon ile ilişkili olabileceği belirlenmiştir. rs12979860 ve rs8099917 gen bölgelerinde anlamlı fark saptanmamış olsa da kontrol grubunda koruyucu genotiplerin (C/C ve T/T) daha yüksek oranda bulunması, literatürde bildirilen genotip dağılımları ile uyumludur. Bu sonuçlar, bölgemizdeki Türk popülasyonunda IL-28B rs12980275, rs12979860, rs8099917 gen polimorfizmlerindeki varyasyonlarının HCV enfeksiyonunun kronikleşmesinde etkili olabileceğini desteklemektedir.

Kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda ise IL-28B gen polimorfizmleri açısından anlamlı fark saptanmamış, ancak serum IL-28B düzeylerinin kontrol grubuna göre belirgin şekilde düşük olduğu görülmüştür. Bu durum, kronik HBV enfeksiyonunda interferon aracılı antiviral yanıtın baskılanabileceğini düşündürmektedir.

IL-28B gen polimorfizmlerinin HBV ve HCV enfeksiyonunun seyrine etkisinin değerlendirilebilmesi için daha geniş ve heterojen örneklem grupları ile çalışmalar yapılmalıdır. Uzun dönemli takip çalışmalarının yapılması enfeksiyonun seyrine IL-28B polimorfizmlerinin etkisini değerlendirmek için fırsat oluşturur. Farklı etnik köken ve coğrafi bölgelerdeki popülasyonları kapsayan çok merkezli çalışmalar, IL-28B polimorfizmlerinin klinik sonuçlar üzerindeki etkilerini daha iyi ortaya koyabilir.

## 7. KAYNAKLAR

- Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, et al. Amino acid substitution in hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to telaprevir with peginterferon and ribavirin. *Hepatology*. 2010;52(2):421-9. doi:10.1002/hep.23690.
- Al-Qahtani A, Al-Anazi M, Abdo AA, Sanai FM, Al-Hamoudi W, Alswat KA, et al. Correlation between genetic variations and serum level of interleukin 28B with virus genotypes and disease progression in chronic hepatitis C virus infection. *J Immunol Res*. 2015;2015:768470. doi:10.1155/2015/768470.
- Alandağ C, Demirel U, Kargün K. Relationship between Interleukin-28B gene polymorphism and chronic hepatitis B infection. *Medical Records*. 2022;4(2):160-5.
- Altındış M, Tabak F. Hepatit B. In: *Hepatit mikrobiyolojisi*. İstanbul:İstanbul Tıp Kitabevi; 2015.
- Ank N, Paludan SR. Type III IFNs: new layers of complexity in innate antiviral immunity. *Biofactors*. 2009;35(1):82-7. doi:10.1002/biof.19.
- Ank N, West H, Paludan SR. IFN-lambda: novel antiviral cytokines. *J Interferon Cytokine Res*. 2006;26(6):373-9. doi:10.1089/jir.2006.26.373.
- Bakr A, Ghoneim E, Sayed M, El-Mottaleb T, Sabawy M, Awad S. Interleukin 28B polymorphism as a predictor of response to interferon therapy in hepatitis C virus patients. *Menoufia Medical Journal*. 2015;28(3):670-70.
- Balagopal A, Thomas DL, Thio CL. IL28B and the control of hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*. 2010;139(6):1865-76. doi:10.1053/j.gastro.2010.10.004.
- Barreiro P, Labarga P, Fernández-Montero JV, Poveda E, de Mendoza C, Sánchez C, et al. Longitudinal changes in viral RNA concentration in patients with chronic hepatitis C and/or HIV infection in the absence of antiviral therapy. *Journal of Clinical Virology*. 2013;58(2):391-95. doi:10.1016/j.jcv.2013.06.031.
- Beck J, Nassal M. Hepatitis B virus replication. *World J Gastroenterol*. 2007;13(1):48-64. doi:10.3748/wjg.v13.i1.48.
- Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014;59(6):765-73. doi:10.1093/cid/ciu447.
- Bertoletti A, Ferrari C. Adaptive immunity in HBV infection. *J Hepatol*. 2016;64(1 Suppl):S71-s83. doi:10.1016/j.jhep.2016.01.026.
- Bertoletti A, Kennedy PT. The immune tolerant phase of chronic HBV infection: new perspectives on an old concept. *Cell Mol Immunol*. 2015;12(3):258-63. doi:10.1038/cmi.2014.79.
- Bilgehan A, Gürbüz Y, Çetinkaya R, Çınar G, Kayabaş Ü, Örmən B, et al. Management of chronic hepatitis C virus infection: A consensus report of the study group for viral hepatitis of the Turkish society of clinical microbiology and infectious diseases-2023 Update. *Klinik Dergisi*. 2023;36(1):43-75.
- Botros M, Sikaris KA. The de ritis ratio: the test of time. *Clin Biochem Rev*. 2013;34(3):117-30.

- Boursier J, de Ledinghen V, Zarski JP, Fouchard–Hubert I, Gallois Y, Oberti F, et al. Comparison of eight diagnostic algorithms for liver fibrosis in hepatitis C: new algorithms are more precise and entirely noninvasive. *Hepatology*. 2012;55(1):58-67. doi:10.1002/hep.24654.
- Caballero A, Tabernero D, Buti M, Rodriguez-Frias F. Hepatitis B virus: The challenge of an ancient virus with multiple faces and a remarkable replication strategy. *Antiviral Research*. 2018;158:34-44. doi:10.1016/j.antiviral.2018.07.019.
- Cakal B, Cavus B, Atasoy A, Altunok D, Poda M, Bulakci M, et al. The effects of IL28B rs12979860 and rs8099917 polymorphism on hepatitis B infection. *North Clin Istanbul*. 2022;9(5):439-44. doi:10.14744/nci.2022.37542.
- Candotti D, Laperche S. Hepatitis B virus blood screening: need for reappraisal of blood safety measures? *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:29. doi:10.3389/fmed.2018.00029.
- Chang KC, Tseng PL, Wu YY, Hung HC, Huang CM, Lu SN, et al. A polymorphism in interferon L3 is an independent risk factor for development of hepatocellular carcinoma after treatment of hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):1017-24. doi:10.1016/j.cgh.2014.10.035.
- Chen CY, Winer BY, Chavez D, Guerra B, Brasky KM, Eng S, et al. Woolly monkey-HBV infection in squirrel monkeys as a surrogate nonhuman primate model of HBV infection. *Hepatol Commun*. 2020;4(3):371-86. doi:10.1002/hep4.1471.
- Cheng CH, Lin CC, Chen HL, Lin IT, Wu CH, Lee YK, et al. High frequencies of a favorable IL-28B rs8099917 polymorphism and the clinical implications in patients with HCV in one multiracial area of Taiwan. *Kaohsiung Journal of Medical Science*. 2017;33(i10):510-15. doi:10.1016/j.kjms.2017.06.005.
- Clark PJ, Thompson AJ, McHutchison JG. IL28B genomic-based treatment paradigms for patients with chronic hepatitis C infection: the future of personalized HCV therapies. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(1):38-45. doi:10.1038/ajg.2010.370.
- Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J Viral Hepat*. 2001;8(2):87-95. doi:10.1046/j.1365-2893.2001.00280.x.
- Cooper CL, Druyts E, Thorlund K, Nachega JB, El Khoury AC, O'Regan C, et al. Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection: an indirect comparison meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag*. 2012;8:105-30. doi:10.2147/tcrm.S29830.
- Corey KE, Ross AS, Wurcel A, Schulze zur Wiesch J, Kim AY, Lauer GM, et al. Outcomes and treatment of acute hepatitis C virus infection in a united states population. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006;4(10):1278-82. doi:10.1016/j.cgh.2006.06.026.
- De Nicola S, Aghemo A, Rumi MG, Galmozzi E, Valenti L, Soffredini R, et al. Interleukin 28B polymorphism predicts pegylated interferon plus ribavirin treatment outcome in chronic hepatitis C genotype 4. *Hepatology*. 2012;55(2):336-42. doi:10.1002/hep.24683.

- Demirtürk N, Aykın N, Çevik F, Koca B, Doğan N, Köken T. HBV enfeksiyonun doğal seyrine IL-28B gen polimorfizminin etkisi. Mikrobiyoloji bulteni. 2016;50(1):147-51.
- Demirtürk N, Köse A, Ural O, Asan A, Barut Ş, Sümer Ş, et al. Management of chronic hepatitis B infection: a consensus report of the study group for viral hepatitis of the Turkish society of clinical microbiology and infectious diseases-2023 update. Klimik Dergisi. 2023;36(1):1-22.
- Divrikli D. İstanbul ilinde çocukluk çağında hepatit B seroprevalansı ve kronik hepatit B insidansı [Thesis of Medical Speciality]. İstanbul: İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2006.
- Duggal P, Thio CL, Wojcik GL, Goedert JJ, Mangia A, Latanich R, et al. Genome-wide association study of spontaneous resolution of hepatitis C virus infection: data from multiple cohorts. Ann Intern Med. 2013;158(4):235-45. doi:10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00003.
- Dunn C, Peppas D, Khanna P, Nebbia G, Jones M, Brendish N, et al. Temporal analysis of early immune responses in patients with acute hepatitis B virus infection. Gastroenterology. 2009;137(4):1289-300. doi:10.1053/j.gastro.2009.06.054.
- Durantel D, Zoulim F. New antiviral targets for innovative treatment concepts for hepatitis B virus and hepatitis delta virus. J Hepatol. 2016;64(1 Suppl):S117-s31. doi:10.1016/j.jhep.2016.02.016.
- Ekmekçi A, Konaç E, Önen iH. Gen Polimorfizmi ve Kansere Yatkınlık [derleme]. Marmara Medical Journal. 2008;21(3):282-95.
- El-Gohary Y, Halfawi K, Hassan M, Abdelmageed W. Molecular characterization of interleukin in chronic hcv. Journal of Productivity and Development. 2022;27(1):125-39.
- Estrabaud E, Vidaud M, Marcellin P, Asselah T. Genomics and HCV infection: progression of fibrosis and treatment response. J Hepatol. 2012;57(5):1110-25. doi:10.1016/j.jhep.2012.05.016.
- Fabris C, Falletti E, Cussigh A, Bitetto D, Fontanini E, Bignulin S, et al. IL-28B rs12979860 C/T allele distribution in patients with liver cirrhosis: role in the course of chronic viral hepatitis and the development of HCC. J Hepatol. 2011;54(4):716-22. doi:10.1016/j.jhep.2010.07.019.
- Fourati S, Feld JJ, Chevaliez S, Luhmann N. Approaches for simplified HCV diagnostic algorithms. J Int AIDS Soc. 2018;21 Suppl 2(Suppl Suppl 2):e25058. doi:10.1002/jia2.25058.
- Freiman JM, Tran TM, Schumacher SG, White LF, Ongarello S, Cohn J, et al. Hepatitis C core antigen testing for diagnosis of hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2016;165(5):345-55. doi:10.7326/m16-0065.
- Gad HH, Dellgren C, Hamming OJ, Vends S, Paludan SR, Hartmann R. Interferon-lambda is functionally an interferon but structurally related to the interleukin-10 family. J Biol Chem. 2009;284(31):20869-75. doi:10.1074/jbc.M109.002923.
- Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. Nature. 2009;461(7262):399-401. doi:10.1038/nature08309.

- Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*. 2014;61(1):S45-S57. doi:10.1016/j.jhep.2014.07.027.
- Grady GF, Chalmers TC. Risk of post-transfusion viral hepatitis. *New England Journal of Medicine*. 1964;271(7):337-42. doi:doi:10.1056/NEJM196408132710702.
- Greenman J, Roberts T, Cohn J, Messac L. Dried blood spot in the genotyping, quantification and storage of HCV RNA: a systematic literature review. *J Viral Hepat*. 2015;22(4):353-61. doi:10.1111/jvh.12345.
- Grzegorzewska AE, Mostowska A, Świdarska MK, Marcinkowski W, Stolarek I, Figlerowicz M, et al. Polymorphism rs368234815 of interferon lambda 4 gene and spontaneous clearance of hepatitis C virus in haemodialysis patients: a case-control study. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):102. doi:10.1186/s12879-021-05777-6.
- Halfon P, Bourliere M, Ouzan D, Maor Y, Renou C, Wartelle C, 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. doi:10.1097/MEG.0b013e328349d0ef.
- Haydon GH, Jarvis LM, Blair CS, Simmonds P, Harrison DJ, Simpson KJ, et al. Clinical significance of intrahepatic hepatitis C virus levels in patients with chronic HCV infection. *Gut*. 1998;42(4):570. doi:10.1136/gut.42.4.570.
- Heidari Z, Moudi B, Mahmoudzadeh-Sagheb H, Hashemi M. The correlation between interferon lambda 3 gene polymorphisms and susceptibility to hepatitis B virus infection. *Hepat Mon*. 2016;16(3):e34266. doi:10.5812/hepatmon.34266.
- Hendy O, Rady M, Elsabaawy M. Role of IL28B gene polymorphisms in response to the standard of care treatment in Egyptian patients with chronic HCV genotype four. *Life Science Journal*. 2011;8(4).
- Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, Alexander JM, Sercely B, Wendel GD. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol*. 2002;99(6):1049-52. doi:10.1016/s0029-7844(02)02000-8.
- Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. *Int J Med Sci*. 2005;2(1):50-57. doi:10.7150/ijms.2.50.
- Iqbal K, Klevens RM, Kainer MA, Baumgartner J, Gerard K, Poissant T, et al. Epidemiology of acute hepatitis B in the United States from population-based surveillance, 2006-2011. *Clin Infect Dis*. 2015;61(4):584-92. doi:10.1093/cid/civ332.
- Jefferies M, Rauff B, Rashid H, Lam T, Rafiq S. Update on global epidemiology of viral hepatitis and preventive strategies. *World J Clin Cases*. 2018;6(13):589-99. doi:10.12998/wjcc.v6.i13.589.
- Kalantari H, Bagherpour B, Tavakoli T, Khodadoostan M, Hejazi SM, Saadatmand A. The interleukin 28B gene polymorphism, rs8099917, in patients with chronic hepatitis C and response to the treatment with pegylated interferon and ribavirin. *J Res Med Sci*. 2019;24:12. doi:10.4103/jrms.JRMS\_621\_18.
- Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, Hayden TM. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;55(suppl\_1):S43-S48. doi:10.1093/cid/cis368.

- Kanda T, Yokosuka O, Imazeki F, Saisho H. Acute hepatitis C virus infection, 1986-2001: a rare cause of fulminant hepatitis in Chiba, Japan. *Hepatogastroenterology*. 2004;51(56):556-8.
- Kawai T, Akira S. Innate immune recognition of viral infection. *Nat Immunol*. 2006;7(2):131-7. doi:10.1038/ni1303.
- Khairy M, Fouad R, Mabrouk M, El-Akel W, Awad AB, Salama R, et al. The impact of interleukin 28b gene polymorphism on the virological response to combined pegylated interferon and ribavirin therapy in chronic HCV genotype 4 infected egyptian patients using data mining analysis. *Hepatitis Monthly*. 2013;13(7):e10509.
- Khan H, Hill A, Main J, Brown A, Cooke G. Can hepatitis C virus antigen testing replace ribonucleic acid polymearse chain reaction analysis for detecting hepatitis C virus? A systematic review. *Open Forum Infectious Diseases*. 2017;4(2). doi:10.1093/ofid/ofw252.
- Kimkong I, Chankaew J, Kunanopparat A, Hirankarn N, Tangkijvanich P. Gene polymorphisms of interleukin 28B and the risk to chronic hepatitis B virus infection in Thai. *Tissue Antigens*. 2015;85(3):177-81. doi:10.1111/tan.12517.
- Klibansky DA, Mehta SH, Curry M, Nasser I, Challies T, Afdhal NH. Transient elastography for predicting clinical outcomes in patients with chronic liver disease. *J Viral Hepat*. 2012;19(2):e184-93. doi:10.1111/j.1365-2893.2011.01493.x.
- Krishnamoorthy TL, Mutimer D. Hepatitis B: encouraging the use of interferon. *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28(6):557-62. doi:10.1097/qco.000000000000209.
- Kumar M, Pahuja S, Khare P, Kumar A. Current challenges and future perspectives of diagnosis of hepatitis B virus. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(3). doi:10.3390/diagnostics13030368.
- Kuralay Z, Tuğ E, Fidan I. Investigation of the relationship between IL28B polymorphisms and plasma IL28B levels in patients with chronic hepatitis B or C. *Mikrobiyoloji bulteni*. 2021;55(3).
- Le Seyec J, Chouteau P, Cannie I, Guguen-Guillouzo C, Gripon P. Infection process of the hepatitis B virus depends on the presence of a defined sequence in the pre-S1 domain. *Journal of Virology*. 1999;73(3):2052-57. doi:10.1128/jvi.73.3.2052-2057.1999.
- Lee MH, Yang HI, Lu SN, Lin YJ, Jen CL, Wong KH, et al. Polymorphisms near the IFNL3 Gene Associated with HCV RNA Spontaneous Clearance and Hepatocellular Carcinoma Risk. *Sci Rep*. 2015;5:17030. doi:10.1038/srep17030.
- Li M, Liu X, Zhou Y, Su SB. Interferon-lambdas: the modulators of antiviral, antitumor, and immune responses. *J Leukoc Biol*. 2009;86(1):23-32. doi:10.1189/jlb.1208761.
- Li W, Jiang Y, Jin Q, Shi X, Jin J, Gao Y, et al. Expression and gene polymorphisms of interleukin 28B and hepatitis B virus infection in a Chinese Han population. *Liver International*. 2011;31(8):1118-26. doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02507.x.

- Lindenbach BD, Rice CM. Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. *Nature*. 2005;436(7053):933-38. doi:10.1038/nature04077.
- Lok AS, McMahon BJ, Brown RS, Jr., Wong JB, Ahmed AT, Farah W, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2016;63(1):284-306. doi:10.1002/hep.28280.
- Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ. Acute hepatitis C. *The Lancet*. 2008;372(9635):321-32. doi:10.1016/S0140-6736(08)61116-2.
- Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clinical Microbiology Reviews*. 1999;12(2):351-66. doi:10.1128/cmr.12.2.351.
- McGovern BH, Birch CE, Bowen MJ, Reyor LL, Nagami EH, Chung RT, et al. Improving the diagnosis of acute hepatitis C virus infection with expanded viral load criteria. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;49(7):1051-60. doi:10.1086/605561.
- McIntyre PG, Tosh K, McGuire W. Caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to infant hepatitis C virus transmission. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006;10.1002/14651858.CD005546.pub2(4). doi:10.1002/14651858.CD005546.pub2.
- McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2009;49(5 Suppl):S45-55. doi:10.1002/hep.22898.
- Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015;61(1).
- Moghimi M, Tavakoli F, Doosti M, Ahmadi-Vasmehjani A, Akhondi-Meybodi M. Correlation between interleukin-28 gene polymorphism with interleukin-28 cytokine levels and viral genotypes among HCV patients in Yazd, Iran. *BMC Research Notes*. 2019;12(1):626. doi:10.1186/s13104-019-4651-z.
- Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman A, Wiersma S. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57(4):1333-42. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2013;57. doi:10.1002/hep.26141.
- Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nature Reviews Microbiology*. 2007;5(6):453-63. doi:10.1038/nrmicro1645.
- Moudi B, Heidari Z, Mahmoudzadeh-Sagheb H. Impact of host gene polymorphisms on susceptibility to chronic hepatitis B virus infection. *Infection, Genetics and Evolution*. 2016;44:94-105. doi:10.1016/j.meegid.2016.06.043.
- Naggie S, Wyles D. Management of hepatitis C. In: Mandell G, Bennett J, Dolin R editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia:Churchill Livingstone Elsevier; 2019. p. 2040-71.
- Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet*. 2011;378(9791):571-83. doi:10.1016/s0140-6736(11)61097-0.

- Niklasch M, Zimmermann P, Nassal M. The hepatitis B virus nucleocapsid-dynamic compartment for infectious virus production and new antiviral target. *Biomedicines*. 2021;9(11). doi:10.3390/biomedicines9111577.
- Okonkwo P, Okafor K, Lamido S, Bamisaiye T, Lagasi E. Perception of medical students towards hepatitis B virus infection and hepatitis B vaccination in a private tertiary hospital in Jos North Local Government, Plateau State, Nigeria. *Open Journal of Preventive Medicine*. 2024;14:39-48. doi:10.4236/ojpm.2024.142004.
- Onoguchi K, Yoneyama M, Takemura A, Akira S, Taniguchi T, Namiki H, et al. Viral infections activate types I and III interferon genes through a common mechanism. *J Biol Chem*. 2007;282(10):7576-81. doi:10.1074/jbc.M608618200.
- Osmani Z, Boonstra A. Recent insights into the role of B cells in chronic hepatitis B and C infections. *Pathogens*. 2023;12(6). doi:10.3390/pathogens12060815.
- Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 2012;30(12):2212-9. doi:10.1016/j.vaccine.2011.12.116.
- Ozaras R, Inanc Balkan I, Yemisen M, Tabak F. Epidemiology of HBV subgenotypes D. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2015;39(1):28-37. doi:10.1016/j.clinre.2014.06.005.
- Özacar T, Sayiner A. Hepatit B Virüsü. In: Wilke Topcu A, Söyletir G, Doğanay M editors. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017. p. 1670-86.
- Özdemir M. Hepatit C’de prediktör laboratuvar testleri. In: Altındış M, Tabak F editors. *Hepatit Mikrobiyolojisi*. İstanbul:İstanbul Tıp Kitabevi; 2015. p. 177-81.
- Parikh ND, Tayob N, Singal AG. Blood-based biomarkers for hepatocellular carcinoma screening: Approaching the end of the ultrasound era? *J Hepatol*. 2023;78(1):207-16. doi:10.1016/j.jhep.2022.08.036.
- Pawlotsky J-M, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series☆. *Journal of Hepatology*. 2020;73(5):1170-218. doi:10.1016/j.jhep.2020.08.018.
- Pawlotsky JM. Hepatitis C virus population dynamics during infection. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2006;299:261-84. doi:10.1007/3-540-26397-7\_9.
- 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 (Baltimore)*. 2019;98(38):e17275. doi:10.1097/md.00000000000017275.
- Rao HY, Sun DG, Jiang D, Yang RF, Guo F, Wang JH, et al. IL28B genetic variants and gender are associated with spontaneous clearance of hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat*. 2012;19(3):173-81. doi:10.1111/j.1365-2893.2011.01497.x.
- Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(3):215-29. doi:10.1038/nri1573.

- Sallam M, Khalil R. Contemporary Insights into Hepatitis C Virus: A Comprehensive Review. *Microorganisms*. 2024;12(6):1035. <https://www.mdpi.com/2076-2607/12/6/1035>
- Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*. 2016;10(1):1-98. doi:10.1007/s12072-015-9675-4.
- Sarrazin C, Susser S, Doehring A, Lange CM, Müller T, Schlecker C, et al. Importance of IL28B gene polymorphisms in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients. *J Hepatol*. 2011;54(3):415-21. doi:10.1016/j.jhep.2010.07.041.
- Sartori M, La TG, M. A, A. M, C. N, and Verzetti G. Transmission of hepatitis C via blood splash into conjunctiva. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 1993;25(2):270-71. doi:10.3109/00365549309008497.
- Schädler S, Hildt E. HBV life cycle: entry and morphogenesis. *Viruses*. 2009;1(2):185-209. doi:10.3390/v1020185.
- Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A, Haber P, Ward JW, et al. Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: Recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Recomm Rep*. 2018;67(1):1-31. doi:10.15585/mmwr.rr6701a1.
- Schillie S, Walker T, Veselsky S, Crowley S, Dusek C, Lazaroff J, et al. Outcomes of infants born to women infected with hepatitis B. *Pediatrics*. 2015;135(5):e1141-7. doi:10.1542/peds.2014-3213.
- Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015;386(10003):1546-55. doi:10.1016/s0140-6736(15)61412-x.
- Seeff LB, Everson GT, Morgan TR, Curto TM, Lee WM, Ghany MG, et al. Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2010;8(10):877-83. doi:10.1016/j.cgh.2010.03.025.
- Seeger C, Mason WS. Molecular biology of hepatitis B virus infection. *Virology*. 2015;479-480:672-86. doi:10.1016/j.virol.2015.02.031.
- Seigneuré F, Eymieux S, Sarabia-Vega V, Lemoine R, Burlaud-Gaillard J, Raynal P, et al. The HBV large envelope protein initiates virion assembly by recruiting capsids at membrane rich domains related to late endosome. *Cell Mol Life Sci*. 2025;82(1):128. doi:10.1007/s00018-025-05574-3.
- Sharafi H, Pouryasian A, Alavian SM, Behnava B, Keshvari M, Salimi S, et al. Distribution of IL28B genotypes in Iranian patients with chronic hepatitis C and healthy individuals. *Hepat Mon*. 2012;12(12):e8387. doi:10.5812/hepatmon.8387.
- Shi X, Chi X, Pan Y, Gao Y, Li W, Yang C, et al. IL28B is associated with outcomes of chronic HBV infection. *Yonsei Med J*. 2015;56(3):625-33. doi:10.3349/ymj.2015.56.3.625.
- Simmonds P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus--15 years on. *J Gen Virol*. 2004;85(Pt 11):3173-88. doi:10.1099/vir.0.80401-0.

- Song JE, Kim DY. Diagnosis of hepatitis B. *Ann Transl Med.* 2016;4(18):338. doi:10.21037/atm.2016.09.11.
- Spearman CW, Dusheiko GM, Hellard M, Sonderup M. Hepatitis C. *The Lancet.* 2019;394(10207):1451-66. doi:10.1016/S0140-6736(19)32320-7.
- Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med.* 1975;292(15):771-4. doi:10.1056/nejm197504102921503.
- Tabak F, Yurdaydın C, Kaymakoğlu S, Akarsu M, Akıncı EG, Akkız H, et al. Diagnosis, management and treatment of hepatitis B virus infection: Turkey 2017 Clinical Practice Guidelines. *Turk J Gastroenterol.* 2017;28(Suppl 2):73-83. doi:10.5152/tjg.2017.19.
- Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, Roumeliotou-Karayannis A, Gerin JL, Purcell RH. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. *Gastroenterology.* 1987;92(6):1844-50. doi:10.1016/0016-5085(87)90614-7.
- Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018;67(4):1560-99. doi:10.1002/hep.29800.
- Thio C, Hawkins C. Hepatitis B virüs and hepatitis delta virüs. In: Bennett J, Dolin R, Blaser M editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* Philadelphia:Elsevier; 2015. p. 1815-39. .
- Thomas D, Zoulim F. New challenges in viral hepatitis. *Gut.* 2012;61 Suppl 1:i1-5. doi:10.1136/gutjnl-2012-302122.
- Thomas DL. Global Elimination of Chronic Hepatitis. *N Engl J Med.* 2019;380(21):2041-50. doi:10.1056/NEJMra1810477.
- Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O'Huigin C, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature.* 2009;461(7265):798-801. doi:10.1038/nature08463.
- Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, 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.e18. doi:10.1053/j.gastro.2010.04.013.
- Tobler LH, Busch MP. History of posttransfusion hepatitis. *Clin Chem.* 1997;43(8 Pt 2):1487-93.
- Tolmane I, Rozentale B, Keiss J, Ivancenکو L, Subnikova N, Reinholde Z, et al. Interleukin 28B gene polymorphism and association with chronic hepatitis C therapy results in Latvia. *Hepat Res Treat.* 2012;2012:324090. doi:10.1155/2012/324090.
- Tosun S. Viral hepatitlerin ülkemizdeki değişen epidemiyolojisi. *Ankem Dergisi.* 2013;27(2):128-34.
- Tunçbilek S. Relationship between cytokine gene polymorphisms and chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol.* 2014;20(20):6226-35. doi:10.3748/wjg.v20.i20.6226.

- Urban S, Schulze A, Dandri M, Petersen J. The replication cycle of hepatitis B virus. *J Hepatol.* 2010;52(2):282-4. doi:10.1016/j.jhep.2009.10.031.
- Vermehren J, Kau A, Gärtner Barbara C, Göbel R, Zeuzem S, Sarrazin C. Differences between two Real-Time PCR-based hepatitis C virus (HCV) assays (RealTime HCV and Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan) and one signal amplification assay (Versant HCV RNA 3.0) for RNA detection and quantification. *Journal of Clinical Microbiology.* 2008;46(12):3880-91. doi:10.1128/jcm.00755-08.
- Wang TY, Kuo HT, Chen LC, Chen YT, Lin CN, Lee MM. Use of polymerase chain reaction for early detection and management of hepatitis C virus infection after needlestick injury. *Ann Clin Lab Sci.* 2002;32(2):137-41.
- Wang X, Li MM, Niu Y, Zhang X, Yin JB, Zhao CJ, et al. Serum zonulin in HBV-associated chronic hepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. *Dis Markers.* 2019;2019:5945721. doi:10.1155/2019/5945721.
- WHO. “*Blood donor selection: guidelines on assessing donor suitability for blood donation*”. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548519>. (Erişim Tarihi: 13 mayıs 2025)
- WHO. “*Guidelines on hepatitis B and C testing*”. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549981>. (Erişim Tarihi: 21 Mayıs 2025)
- WHO. “*Hepatitis B*”. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>. (Erişim Tarihi: 7 Mayıs 2025)
- WHO. “*Hepatitis C*”. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> (Erişim Tarihi: 7 Mayıs 2025)
- Wicker S, Cinatl J, Berger A, Doerr HW, Gottschalk R, Rabenau HF. Determination of risk of infection with blood-borne pathogens following a needlestick injury in hospital workers. *The Annals of Occupational Hygiene.* 2008;52(7):615-22. doi:10.1093/annhyg/men044.
- Williams IT, Perz JF, Bell BP. Viral hepatitis transmission in ambulatory health care settings. *Clin Infect Dis.* 2004;38(11):1592-8. doi:10.1086/420935.
- Xiao G, Yang J, Yan L. Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: a systemic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2015;61(1):292-302. doi:10.1002/hep.27382.
- Zarski J-P, Sturm N, Guehot J, Paris A, Zafrani E-S, Asselah T, et al. Comparison of nine blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C: The ANRS HCEP-23 study. *Journal of Hepatology.* 2012;56(1):55-62. doi:10.1016/j.jhep.2011.05.024.
- Zhang L, Jilg N, Shao RX, Lin W, Fusco DN, Zhao H, et al. IL28B inhibits hepatitis C virus replication through the JAK-STAT pathway. *J Hepatol.* 2011;55(2):289-98. doi:10.1016/j.jhep.2010.11.019.
- Zhang L, Yan BY, Li MS, Song LZ, Lü JJ, Xu Q, et al. Preliminary analysis on the prevalence and causes of breakthrough hepatitis B virus infection among children in Shandong province, China. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2013;47(10):933-9.

- Zhang Q, Cao G. Genotypes, mutations, and viral load of hepatitis B virus and the risk of hepatocellular carcinoma: HBV properties and hepatocarcinogenesis. *Hepat Mon.* 2011;11(2):86-91.
- Zhang QX, Li SL, Yao YQ, Li TJ. Association between interleukin-21 gene polymorphisms (rs12508721) and HBV-related hepatocellular carcinoma. *Int J Immunogenet.* 2016;43(3):151-8. doi:10.1111/iji.12263.
- Zhang X, Ding HG. Key role of hepatitis B virus mutation in chronic hepatitis B development to hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol.* 2015;7(9):1282-6. doi:10.4254/wjh.v7.i9.1282.
- Zhang X, Hou J, Lu M. Regulation of hepatitis B virus replication by epigenetic mechanisms and microRNAs. *Front Genet.* 2013;4:202. doi:10.3389/fgene.2013.00202.
- Zhao J, Zhang X, Fang L, Pan H, Shi J. Association between IL28B Polymorphisms and Outcomes of Hepatitis B Virus Infection: A meta-analysis. *BMC Med Genet.* 2020;21(1):88. doi:10.1186/s12881-020-01026-w.