T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE ENFEKSİYON
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK HEPATİT C TANISI ALMIŞ HASTALARDA VİRAL GENOTİP TAYİNİ VE EKSTRAHEPATİK BULGULARLA İLİŞKİSİ

Dr. Sibel İBA YILMAZ

Tez Yöneticisi

Prof. Dr. Serpil EROL

Uzmanlık Tezi

ERZURUM- 2010

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **III**
TEŞEKKÜR ..... **IV**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **V**
TABLO LİSTESİ ..... **VI**
KISALTMA ve SİMGELER ..... **VII**
ÖZET ..... **IX**
ABSTRACT ..... **X**
1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Tarihçe 3
2.2. Etiyoloji 4
2.2.1. Hepatit C virusu 4
2.2.2. Qasispecies (türümsü) yapı 7
2.2.3. HCV genotipleri 8
2.3. Epidemiyoloji 12
2.4. Patogenez 13
2.5. Bulaş Yolları 14
2.5.1. Parenteral bulaş 15
2.5.1.1. Kan ve kan ürünleri transfüzyonu 15
2.5.1.2. Hemodiyaliz 16
2.5.1.3. Organ transplantasyonu 16
2.5.1.4. Nozokomiyal bulaş 16
2.5.1.5. İntravenöz ilaç bağımlılığı 17
2.5.2. Şüpheli Parenteral Bulaş 17
2.5.3. Nonparenteral bulaş 18
2.5.3.1. Anneden bebeğe geçiş 18
2.5.3.2. Cinsel yolla bulaş 18
2.5.3.3. İntrafamilyal bulaş 19
2.5.3.4. Diğer bulaş yolları 19
2.6. Hepatit C İnfeksiyonununda Klinik 20

2.6.1. Akut hepatit C 20
2.6.2. Kronik hepatit C 21
2.6.3. Hepatit C infeksiyonunun ekstrahepatik manifestasyonları 22
2.7. Hepatit C İnfeksiyonunda Tanı 25
2.7.1. Seroloji 25
2.7.2. Nükleik asit testleri 26
2.7.2.1. Kalitatif testler 26
2.7.2.2. Kantitatif testler 26
2.7.3. HCV genotip tayininde kullanılan testler 27
2.7.4. Karaciğer biyopsisi 28
2.7.5. Hepatit C infeksiyonunun tanısında testlerin değerlendirilmesi 29
2.8. Hepatit C İnfeksiyonunda Tedavi 29
2.8.1. Pegile-interferon ve ribavirin kombinasyon tedavisi 32
2.8.2. Kronik HCV tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkileri 33
2.9. Hepatit C Virus İnfeksiyonundan Korunma 34
2.9.1. Temas öncesi proflaksi 34
2.9.2. Temas sonrası proflaksi 35
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER 36
3.1. Örneklerin Alınması ve Değerlendirilmesi 36
3.1.1. Viral hepatit paneli 36
3.1.2. HCV RNA tespiti 37
3.1.3. Otoantikorların çalışılması 37
3.1.4. Kriyoglobulin çalışılması 37
3.1.5. Karaciğer biyopsisi 37
3.1.6. HCV genotip tayini 38
3.1.7. Serum örneklerinden RNA elde edilmesi: 38
3.1.8. İstatistiksel değerlendirme 39
4. BULGULAR 40
5. TARTIŞMA ve SONUÇ 43
KAYNAKLAR 58

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'nın 07.11.2008 tarih ve 293 sayılı yazısı ile 'Kronik Hepatit C Tanısı Almış Hastalarda Genotip Tayini ve Ekstrahepatik bulgularla ilişkisi' adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Sibel İba Yılmaz tarafından çalışılması uygun görülmüş, seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp fakültesi Etik Kurulu'nun 14.11.2008 tarih ve 6 no'lu toplantısında 38 karar no'su ile ve Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 26.11.2008 tarih 3 no'lu oturumunda 30 karar no'su ile onaylanmış ve tez çalışması olarak uygun görülmüştür.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyuca hoşgörü, emek ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr.Mehmet Parlak şahsında, sayın Prof. Dr. Serpil Erol, sayın Doç. Dr. Ayten Kadanalı, sayın Doç. Dr. Zülal Özkurt, sayın Doç. Dr. Mustafa Ertek, sayın Yrd. Doç. Dr. Kemalettin Özden olmak üzere tüm hocalarıma,

Tezimin hazırlanma sürecinde benimle birlikte yorulan, bilgi, deneyim, destek ve yardımlarını hiç esirgemeyen tez hocam Prof. Dr.Serpil Erol'a,

Laboratuar çalışmalarımda yardımlarını eksik etmeyen Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Ahmet Ayyıldız'a ve çalışmalarımı titizlikle yürüten, desteğini hep yanımda hissettiğim sayın Doç. Dr. Ahmet Özbek'e,

Servisimizde birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, kan toplama aşamasında büyük emeği geçen tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Hematoloji laboratuarı çalışanlarının tümüne ve tezimde emeği geçen herkese sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Beni bugünlere getiren, çalışmalarım sırasında her zaman özveri gösterip, sabır, destek ve yardımlarını esirgemeyen çok kıymetli anne ve babama,

Kız kardeşlerinin her türlü zor anında destek olan ve yol gösteren ağabeylerime ve eşlerine,

Tüm uzmanlık eğitimim süresince hiçbir fedakarlığı benden esirgemeyen sevgili eşim Sinan Yılmaz'a ve hayatımıza renk ve neşe katan biricik oğlum Batuhan Yılmaz'a en içten sevgilerimi sunarım.

Dr. Sibel İBA YILMAZ

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. HCV Genom Yapısı (18). 5
Şekil 2. HCV Replikasyonu (18). 7
Şekil 3. HCV genotipleri ve dünya genelinde dağılımı (18). 11
Şekil 4. Dünyada Hepatit C Virusu Sıklığı (27). 12
Şekil 5. Akut C Hepatitinin Tipik Seyri (6). 20

TABLO LİSTESİ

Tablo1. HCV'nin Genomik Heterojenitesinde Kullanılan Terminoloji (25). 9
Tablo 2. HCV İnfeksiyonu İçin Risk Yaratan Durumlar (27). 15
Tablo 3. HCV infeksiyonu ile birliktelik gösterebilen ekstrahepatik hastalıklar (62). 24
Tablo 4. Kronik Hepatit C İnfeksiyonunda Tedavinin Hedefleri (63). 30
Tablo 5. Kronik HCV İnfeksiyonunda Tedaviye Başlama Kriterleri (63). 30
Tablo 6. Kronik HCV İnfeksiyonunda İnterferon Tedavisine İyi Yanıt Kriterleri (63) 33
Tablo 7. Tedaviye bağlı hematolojik toksisitelerde peg-İFN ve ribavirin doz ayarlaması (64). 34
Tablo 8. Hastalarda Saptanan Ekstrahepatik Bulgular ve Cinsiyete Göre Dağılımı... 40
Tablo 9. Ekstrahepatik bulgusu olan ve olmayan hastaların yaş ortalamaları. 41
Tablo 10. Ekstrahepatik bulgusu olan ve olmayan hastalardaki ortalama ALT değerleri. 41
Tablo 11. Fibrozis Evrelerine Göre Ekstrahepatik Bulgusu Olan ve Olmayan Hastaların Dağılımı. 42
Tablo 12. Ekstrahepatik bulgusu olan ve olmayan hastaların HCV RNA değerleri..... 42
Tablo 13. Ülkemizde Kronik Hepatit C'li Hastalarda Yapılan Genotip Çalışmaları ... 49

KISALTMA ve SİMGELER

HCV : Hepatit C virusu
DSÖ **:** Dünya Sağlık Örgütü
Anti HCV **:** Hepatit C virusu antikoru
ORF **:** Open reading frame
RNA **:** Ribonükleik asit
ABD **:** Amerika Birleşik Devletleri
PAN **:** Poliarteritis nodoza
CMV **:** Cytomegalovirus
EBV **:** Ebstein Barr virus
NANB **:** Non A non B
NS **:** Non structural
NS **:** Helikaz
NS3 **:** Proteaz
NS5 **:** RNA polimeraz
TFA **:** Tubule forming agent
RT **:** Reverse transkriptaz
DNA **:** Deoksiribonükleik asit
HCC **:** Hepatosellüler karsinom
CDC **:** Centers For Disease Control
HVR **:** Hyper variable region
ALT **:** Alanin aminotransferaz
AST **:** Aspartat aminotransferaz
HBV **:** Hepatit B virusu
HIV **:** Human İmmunodeficiency Virus
EMK **:** Esansiyel mikst kriyoglobulinemi
PKT **:** Porfria Cutenea Tarda
DM **:** Diyabetes mellitus
PAN **:** Poliarteritis nodoza
RIBA **:** Rekombinant immunoblotting assay
SSCP **:** Single strand conformationel polymorphism

TGGE : Temperature gradient gel electroforezi
GSA : Heterodublex gel shift analizi
HCC : Hepatosellüler kanser
ANA : Antinükleer antikor
AMA : Antimikrozomal antikor
Anti LKM-1 : Anti karaciğer/böbrek antikoru
ASMA : Anti düz kas antikoru
ELISA : Enzyme linked immunosorbent assay
HBs Ag : Hepatit B yüzey antijeni
Anti HBs : Hepatit B yüzey antijenine karşı antikor
Anti HBe : İnfektif proteine karşı antikor
Anti HBc total : Hepatit B çekirdek antijenine karşı antikor
Anti HBc Ig M : Hepatit B çekirdek antijenine karşı Ig M tipi antikor
HBe Ag : İnfektivite proteini
Ig : İmmunglobulin
PCR : Polimeraz zincir reaksiyonu
RT-PCR : Real time polimeraz zincir reaksiyonu
TMA : Transkripsiyon temelli amplifikasyon
Peg-İFN : Pegile interferon
Log : Logaritma
SSPS : Statiscical Packages for Social
USG : Ultrasonografi
RdRp : RNA bağımlı RNA polimeraz
IU : İnternasyonel Ünite
^{o}C : Santigrat derece
ml : Mililitre
mg : Miligram
kg : Kilogram

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada amaç Doğu Anadolu Bölgesi'nde kronik hepatit C infeksiyonu olan hastalarda HCV'nin genotip dağılımını, ekstrahepatik bulgularını ve bu ekstrahepatik bulgularla genotip arasında ilişki olup olmadığını araştırmaktır. Bölgemizde bu konuda daha önce yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır ve bizim çalışmamız ilk olacaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Kasım 2008 ile Nisan 2010 dönemleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na başvuran, Erzurum ve civarında yaşayan anti HCV ve HCV RNA'sı pozitif tespit edilen kronik viral hepatit C tanısı almış hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 30 (%48.4)'u kadın, 32 (%51.6)'si erkekti. Anti HCV tayini ELISA 3 (DİAPRO DİAGNOSTİC, İtaly) metodu ile, kantitatif HCV RNA tespiti, ticari bir gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemiyle (QİAGEN®), genotip tayini ise DNA dizi analizi ile yapıldı. Hastaların tüm ekstrahepatik bulguları ilgili kliniklerle konsülte edilerek, gereken tetkikler yapılarak tanı konuldu ve kayıt altına alındı.

Bulgular: Çalışmaya alınan toplam 62 serum örneğinden 46 (%74.2) örnekte genotipleme başarılı olmuştur. 46 hastanın tamamı (%100) genotip 1b olarak tespit edilmiştir. Hastalarımızın toplam 23 (%37.1)'ünde çeşitli ekstrahepatik bulgular saptanmıştır. Hastaların %8.1 (n=5)'inde tip II diyabetes mellitus (DM), %4.8 (n=3)'inde pruritus, %4.8 (n=3)'inde artralji, %4.8 (n=3)'inde depresyon, %3.2 (n=2)'sinde kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), %3.2 (n=2)'sinde astım, %3.2 (n=2)'sinde artrit, %1.6 (n=1)'sında ANA pozitifliği, %1.6 (n=1)'sında anti LKM-1 pozitifliği, %1.6 (n=1)'sında hipotiroidi bulunmuştur. Ekstrahepatik bulguların fibrozisle, alanin aminotransferaz seviyesi (ALT) ile ilişkisi istatistiksel açıdan anlamlı bulunamamıştır, ancak kadın cinsiyette ve ileri yaşlarda daha sık görüldüğü tespit edilmiştir.

Sonuç: Hepatit C virusu (HCV) infeksiyonları, yüksek kronikleşme oranı, karaciğer yetmezliği, siroz ve hepatosellüler kanser oluşturması nedeniyle önem taşımaktadır. Genotip tayini antiviral tedavinin seçiminde ve klinik sürecin takibinde önemlidir. Bizim çalışmamızın sonucu ülkemizde yapılan çalışmalara benzer olup genotip 1b'nin baskın olduğu görülmüştür. HCV infeksiyonu çeşitli ekstrahepatik bulgularla birliktedir. Çalışmamızda en sık tip II DM birlikteliği saptanmıştır. Tüm hastalarımız HCV genotip 1b ile infekte olduğundan ekstrahepatik bulgular ile genotip arasındaki ilişki irdelenememiştir.

Anahtar kelimeler: Kronik hepatit C, hepatit C virusu, hepatit C genotipleri, ekstrahepatik bulgular, Erzurum.

ABSTRACT

Objective: In this study, the aim is to investigate the dispersion of HCV genotype, extrahepatic symtoms and relationship between this genotype and extrahepatic symtoms in the patients with chronic hepatitis C in the Eastern Anatolian region. There has not been any study done on this subject in this region before, and this will be the first one.

Material and methods: The patients included in this study live in and around Erzurum. The subjects consulted to Atatürk University the Department of Infections and Clinical Microbiology in the Faculty of Medicine, having anti HCV and positive HCV RNA, and chronic viral hepatitis C. 30 patients (%48.4) were women and 32 of them (%51.6) were men. Anti HCV was determined through ELISA III method, the quantitative HCV RNA was determined through a commercial real time polimerase chain reaction (RT PCR) (QİAGEN®), and genotype designation was determined through DNA series analysis. All of the extrahepatic symptoms of the patients were consulted to the related clinics, diagnosed and recorded.

Results: Out of 62 serous fluid samples**,** genotiping in 46 (%74.2) samples were successful. All 46 patients are diagnosed as genotype 1b. Certain extrahepatic symptoms are observed in 23 (%37.1) patients. In %8.1 (n=5) of the patients, tip II diabetes mellitus (DM) is observed, pruritus in %4.8 (n=3), artralgia in %4.8 (n=3), depression in %4.8 (n=3), choronic obstructive lung illness in %3.2 (n=2), asthma in %3.2 (n=2), arhtritis in %3.2 (n=2), pozitive ANA in %1.6 (n=1), pozitive anti LKM-1 in %1.6 (n=1), and hypotyroid in %1.6 (n=1). The relationship of extrahepatic symptoms with fibrosis, alanine transaminases is not found statistically significant, but it has been observed that it is commonly seen in females.

Conclusions: Hepatitis C infections are very important because of their high ratio of obstinacy, liver failure and hepatocellular cause to cancer they. Determining the genotype is significant in choosing the antiviral cure and tracing clinical process. The result of our study, which is similar to the studies made in our country, shows that genotype 1b is dominant. HCV infection comes with certain extrahepatic symptoms. As all of our patients are infected with HCV genotype 1b, the relationship between extrahepatic symptoms and genotype could not be examined.

Key words: Choronic hepatitis C, hepatitis C virus, hepatitis C genotypes, extrahepatic symptoms, Erzurum.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hepatit C virusu (HCV) karaciğer sirozu, karaciğer kanseri ve kronik hastalık kaynaklı ölümlerin majör nedenlerinden biridir (1). Günümüzde tüm dünyada 210 milyondan fazla insanın HCV ile kronik olarak infekte olduğu tahmin edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün raporuna göre 2001 yılındaki kronik karaciğer hastalığına bağlı ölümlerin 280.000'den fazlası HCV infeksiyonu ile ilişkilidir (2, 3).

Hepatit C virusu esas olarak kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, kontamine iğnelerin kullanılması ile parenteral yoldan bulaşır. 1990 yılından sonra transfüzyonda kullanılacak olan kanlarda HCV antikoru (anti HCV) bakılması nedeni ile günümüzde transfüzyonla ilişkili HCV infeksiyonu yok denecek kadar azalmıştır (4, 5).

Hepatit C virusu, Flaviviridae ailesi içerisinde, Hepaciviridae cinsi içinde yer almaktadır. Geniş bir open reading frame (ORF) içeren tek pozitif sarmallı ribonükleik asitten (RNA) oluşan bir genoma sahiptir. HCV izolatları genotipler ve subtipler şeklinde sınıflandırılmaktadır (6). Şu ana kadar 6 genotipi ve 80'den fazla subtipi tanımlanmıştır. Genotipler rakamlarla gösterilirken, subtipler küçük harflerle gösterilirler (1a, 1b vb gibi). Genotip dağılımı ülkelere göre farklılık göstermekte olup, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) hastaların %75'ini genotip 1 oluştururken geri kalanını genotip 2 ve 3 oluşturur. Japonya'da ise hastaların %70'i genotip 1b ile infekte iken geri kalanı 2a ile 2b ile infektedir (7). Avrupa ülkelerinde genotip 1b hastaların %47'sini oluştururken genotip 3 %24'ünü oluşturmaktadır (8, 9). Genotip 4 en sık Mısır, Ortadoğu ülkeleri ve Orta Afrika'da görülür (10). Türk toplumunda en sık görülen genotip 1b olup, çeşitli çalışmalarda oranı %71 ve % 95 arasında bildirilmektedir (10, 11). Ancak ülkemizde genotip dağılımı ile ilişkili yapılmış kapsamlı çalışmalar yoktur. Hepatit C virusu'nun bu yoğun genetik çeşitliliğine karşın, genotiplerle klinik özellikler, hastalığın şiddeti ve ekstrahepatik bulgular arasında kesin bir ilişki kurulamamıştır (6). Buna karşın genotipler arasında tedavi yanıtı, tedavi süresi ve kullanılan antiviral tedavinin dozu açısından önemli farklılıklar bulunduğu için her ülkenin kendi genotip dağılımını ortaya koyması önem taşımaktadır (10).

HCV infeksiyonuna eşlik eden kimi ekstrahepatik sendromlar bildirilmiştir.

Bunlar arasında mikst kriyoglobulinemi, liken planus, tip II diyabetes mellitus (DM), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), porfiria kutanea tarda, lokal lenfositik siyaladenitis, mooren ülserleri, vaskülitik nöropati, membranoglomerulonefrit, poliarteritis nodoza (PAN) ve pankreatit sayılabilir (6). Ancak HCV'ye ait genotipler ile ekstrahepatik bulgular arasındaki ilişkiyi irdeleyen kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı Doğu Anadolu Bölgesi'nde kronik hepatit C infeksiyonu olan hastalarda HCV'nin genotip dağılımını, ekstrahepatik bulguları ve bu ekstrahepatik bulgularla genotip arasında ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Hepatit A ve B viruslarının tanımlanması ve bu etkenlere karşı güvenilir serolojik testlerin geliştirilip, yaygın olarak kullanılmaya başlanmasından sonra 1970'li yıllarda genellikle posttransfüzyon hepatitlerin çoğundan sorumlu üçüncü bir tip infeksiyöz hepatit varlığı tanımlanmıştır. Transfüzyon sonrası gelişen bu hepatitlerin bilinen diğer viruslar [Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virusu (EBV)] dışında bir veya birden fazla etkenle ortaya çıkabileceği düşünülmüştür. Bilinen yöntemlerle uzun süre saptanamayan bu hepatotropik etkenlere non A non B (NANB) etkeni adı verilmiştir (12).

Non A non B etkeni enjekte edilerek hepatit oluşturulmuş şempanzelerin hepatosit sitoplazmalarında 150-200 nm. büyüklüğünde çift membranlı tübül benzeri çok sayıda oluşumlar gözlenmiş ve bunlara " tubule-forming agent (TFA)" adı verilmiştir (12). 1980 'li yıllarda TFA içeren infeksiyöz inokülümlerin kloroformla muamele edildikten sonra infeksiyöz özelliklerini kaybettikleri görülmüştür. Böylece non A non B virüsünün lipid zarflı bir virus olabileceği düşünülmüştür. Daha sonra yapılan çalışmalarda TFA'ların 80 nm'lik filtrelerden geçebildiği gösterilmiş ve bu virusların küçük, lipid zarf içeren Togaviridea, Hepadnaviridea, Flaviviridea ailesine ait ya da yeni bir virus olabileğini akla getirmiştir (13, 14, 15).

Etkenin izolasyon ve identifikasyon çalışmalarına ek olarak çeşitli yöntemlerle, muhtemel NANB etkenlerine ait antijen ve antikorların gösterilmesine çalışılmış ancak bu çalışmaların hiçbirinde başarılı olunamamıştır. Bu da NANB etkeninin diğer hepatotropik ajanlardan farklı olarak infektif titrelerinin düşük olmasına ve dolayısıyla uygun moleküler markırlarının belirlenememesine bağlanmıştır (16).

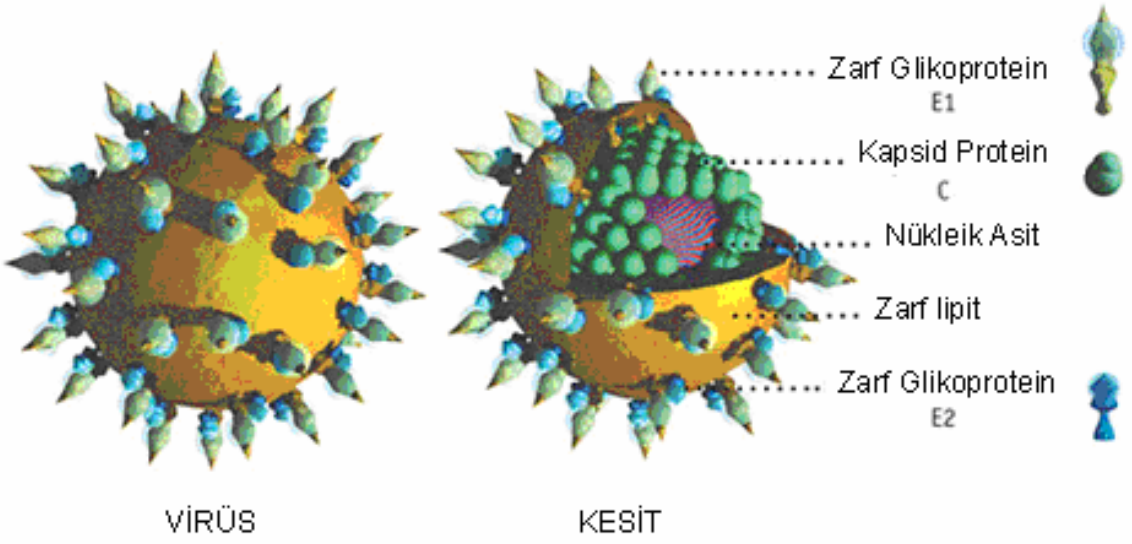
Klasik virolojik ve immünolojik yöntemlerle NANB ajanlarının belirlenememesi, araştırmacıları 80'li yılların ortalarından itibaren rekombinant moleküler teknoloji alanına yöneltmiştir. Bu yıllarda geliştirilen moleküler teknikler ile NANB etkenlerinin nükleik asidi hakkında önemli bulgular elde edilmiştir. Yüksek titreli TFA'lı serumlardan etken RNA'sı izole edilmiş ve random primerler kullanılarak

“reverse transcriptase (RT)” enzimi ile NANB’ye spesifik komplementer deoksiribonükleikasit (cDNA) elde edilmiştir. Bu cDNA molekülü “lambda gt 11” bakteriyofajına transfer edilerek Echerichia coli’de NANB’ye spesifik polipeptidler sentezlenmiştir. Bu polipeptidler kronik NANB’li şahısların serumları ile karşılaştırılarak reaksiyon veren 5-1-1 ve C81 klonların NANB etkeninin genomunundan türemiş olduğu ortaya konmuştur. Bu klonların nükleik sekansları belirlenmiş ve böylece bilinen hepatit viruslarından farklı yeni bir virus hepatit C virusu 1989 yılında tanımlanmıştır (4, 17).

2.2. Etiyoloji

2.2.1. Hepatit C virusu

Hepatit C virusu; sferik, zarflı, pozitif polariteli, tek zincirli bir RNA virusudur. Uzunluğu yaklaşık 9.6 k.b’dır. 3020 aminoasitlik büyük tek bir poliprotein kodlayan açık okuma bölgesi içerir. Bu bölge yüksek oranda korunan 5’ ve 3’ ucunda yer alan ve iki translasyon olmayan bölge arasında dalgalanır. 5’ ucundaki translasyon olmayan bölge (5’ UTR), 341 nükleotitidden oluşur ve iki adet çakışan fonksiyonel bölge içerir. 5’ ucundaki 125 nükleotidlik bölüm, viral replikaz tarafından muhtemelen RNA’ nın tanınmasını sağlar. Geri kalan bölümün rolü şu an bilinmemektedir. Yaklaşık 300 nükleotidden oluşan çakışan bölüm, internal ribozomal giriş bölgesi olarak hareket eder. 3’ ucundaki translasyon olmayan bölge ise oldukça değişkenlik gösteren 30-60 nükleotidden oluşur. Bunu çok 50-100 nükleotidden oluşan kısım takip eder. HCV’nin genomik yapısı şekil 1’de özetlenmiştir (17, 18).



Şekil 1. HCV Genom Yapısı (18).

Kodlanan poliprotein sonradan konak ve virus proteinazları tarafından kesilir, böylece virusa ait yapısal ve yapısal olmayan proteinler oluşur. Genler ise şu şekilde sıralanabilir: 5'-C-E_1-E_2-p7-NS2-NS4B-NS5A-NS5B-3'. Bunlardan son 5 tanesi (NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B) viral RNA replikaz kompleksi oluştururlar ve replikasyonda rol alırlar. P7 ve NS2 replikasyon için gerekli değillerdir, virusun bütünlenmesinde işlevleri vardır (17, 19).

Poliprotein N-terminal bölgesindeki ilk kodlanan C geni ürünü olan kor proteini (p22) çeşitli suşlar arasında benzerlik gösterir ve çok immunojeniktir. HCV ile infekte kişilerde bu proteine karşı antikor oluşur. P22'nin diğer işlevleri arasında, hepatit B virus (HBV) replikasyonunun baskılanması, hücre siklusunun düzenlenmesi ve protoonkogenlerin transkripsiyonunun düzenlenmesi, apopitozun indüklenmesi veya baskılanmasıdır (19).

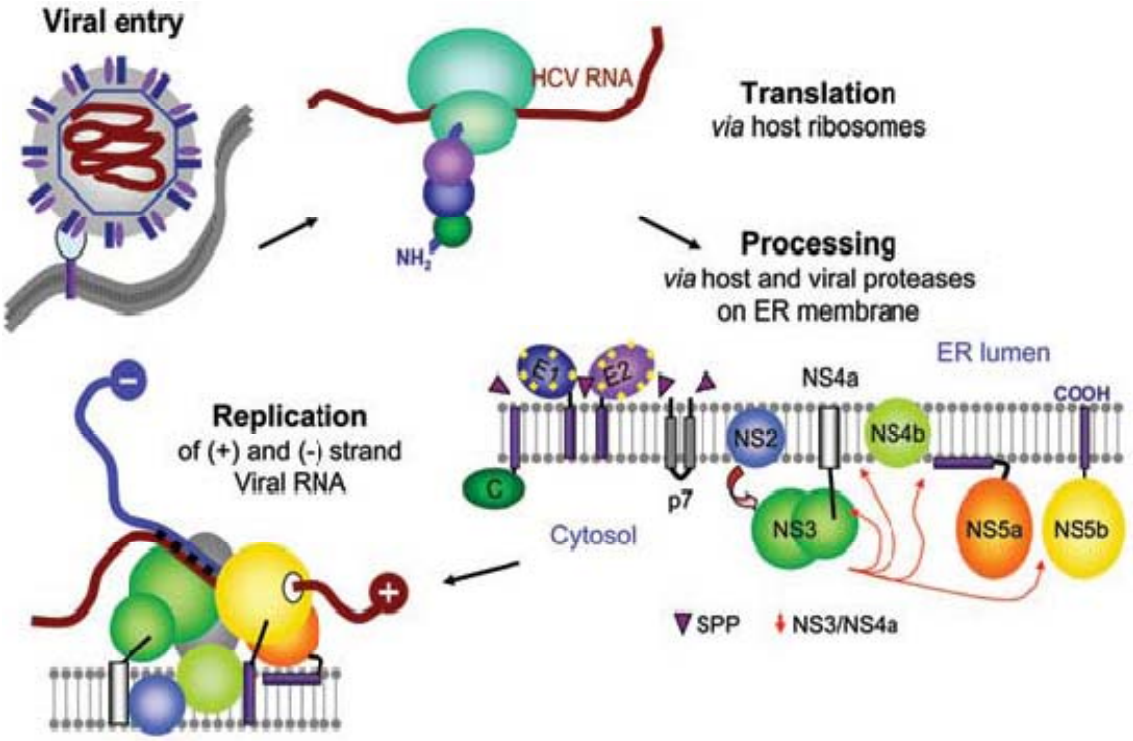
Kor proteinininden sonra gelen bölge, E_1 ve E_2 genleri, iki zayıf glikoprotein kodlarlar: gp35 ve gp70. Arada p7 proteininin oluşumuna yol açan bir kesilme olur. Bu protein hidrofobiktir ve membranla birliktedir. E_1 ve E_2 yoğun bir şekilde glikozillenmiştir. E_2 geninin kodladığı gp70'in ilk 30 aminoasitlik kısmı çok fazla genetik değişiklik göstermektedir ve bu bölge "hypervariable region 1" (HVR 1) olarak

adlandırılır. HVR 1 nötralize epitoplar taşır ve "immün seleksiyon" için bağışıklık sisteminin ağır baskısı altında olduğu düşünülmektedir (3, 19).

Hepatit C virusuna ait yapısal olmayan (nonstructual, NS) 6 adet protein saptanmıştır. NS2 ve NS 3 prekürsör poliproteinin proteazlarını kodlarlar. NS3 çok işlevli olup, helikaz aktivitesi de vardır. NS4A'nın ürünü NS3 proteaz için kofaktör olmaktadır. NS4B ve NS5A'nın işlevi henüz bilinmemektedir. NS5A'nın kısa bir bölümünün interferona direnci belirlediği ve bunun genotiple bağlantılı olduğu düşünülmektedir. NS5B 'nin ürünü olan p68-p70 ise RNA'ya bağımlı RNA polimeraz işlevi görmektedir (6, 19).

3'UTR bölgesi ise 27-54 nükleotid kapsar. HCV'nin farklı genotiplerinde değişmek üzere poly U ya da poly A ile sonlanmaktadır. Bu bölgenin virus replikasyonuna etkisi olmadığı düşünülmektedir. Poly U bölgesinden sonra da, çok iyi korunmuş 98 baz uzunluğunda, 3'-X dizisi bulunur. 3'X bölgesi, virusun replikasyonunda negatif RNA zincirinin sentezinin başlamasında rol oynayan bir, "replikaz tanıma bölgesi" olarak işlev görür (17, 19).

Hepatit C virus'unun viral yaşam siklusu hakkında bilinenler yetersizdir. Virus hücreye girerken CD_{81}, düşük dansiteli lipoprotein, C tipi lektinler CD-SGN ve L-SGN ile SR-BI gibi birden fazla reseptörle tekileşime girdiği düşünülmektedir. Tutunduktan sonra penetrasyon ve hücre içine alınması, lokal pH değişikliklerinin olması ile gerçekleşir. Bu pH değişiklikleri zarf proteinlerinin yapısını değiştirir ve endozomal membran füzyonu ile virus sitoplazmaya alınır ve mRNA olarak görev yapar. Poliprotein translasyonu gerçekleşir. Kor proteini; poliproteinin peptidaz ile ayrılmasından sonra sitoplazmada kalır. E_1 ve E_2 proteinleri endoplazmik retikulum (ER) lümenine salınır. Burada membrana bağlı glikozillenmiş halde bulunurlar. NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B'den oluşan replikaz kompleksi genomik RNA'nın 3' ucundaki spesifik yapı ve sekansları tanıyarak genomun negatif kopyasını sentezler. Oluşan çift zincirli RNA çok sayıda pozitif RNA kopyalanması için kalıp görevi görür. HCV'nin replikasyon basamakları şekil 2'te gösterilmiştir (17, 18).



Şekil 2. HCV Replikasyonu (18).

2.2.2. Qasispecies (türümsü) yapı

Hepatit C virusunun en önemli özelliklerinden birisi, yüksek genetik heterojenite göstermesidir. Yüksek heterojenlik, replikasyonda görev alan RNA bağımlı RNA polimeraz enziminin "proofreading" aktivitesinin (3'5' ekzonükleaz düzeltici okuma etkinliğinin) olmamasıyla açıklanmaktadır (20). Bu nedenle RNA sarmallarına yanlış girmiş bazları uzaklaştırıcı önemli bir onarım mekanizması çalışmamaktadır. Bu yüzden HCV sürekli mutasyona uğrar ve asla özdeş RNA genomlarının homojen bir topluluğu olarak invivo bulunmaz (21).

Genomun kısalığı, mutasyon oranının fazlalığı ve virus topluluğunun genişliği, infekte kişideki virus topluluğunun bir ya da daha fazla nükleotid farklılığından oluşan, birbirinden farklı virusların toplamı olmasına yol açmaktadır. HCV, genom yapısının bu özelliği sayesinde yaşadığı ortama olağanüstü bir adaptasyon sağlamaktadır. Her an bir başkasında çok az farklar taşıyan virus toplulukları diğerlerine göre avantajlı konuma geçebilmekte, böylece o belli grup çoğalarak infeksiyonu sürdürmede hakim olmakta ve

infeksiyonun sürekliliği sağlanmaktadır. Bunun tipik örneği tedavi ile oluşan direnç ya da bağışıklık sisteminden kaçıştır (22).

Zarf proteinlerini kodlayan bölge diğer bölgelere kıyasla daha fazla mutasyon oranına sahiptir. Hiper variable region (HVR) 1'in HCV'deki genetik mutasyonlar için en sıcak bölge olduğu saptanmıştır. HVR1, E_2 zarf proteininin N terminal aminoasitinden başlayan 27 aminoasit uzunluğundaki bölgedir. HVR1, yapısında olan önemli dizi değişikliği sayesinde tür ayırımında marker olarak kulanılmaktadır. HVR1 tüm genotiplerde bulunmasına rağmen, HVR2 yalnızca genotip 1b'de bulunur. HVR2, 7 aminoasit içermektedir ve E_2 zarf proteininin 91-97. pozisyonuna yerleşmiştir (23).

HVR1'deki mutasyon oranı serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi ile pozitif ilişkilidir. HVR1'deki türümsü yapıların durumu konağın immunolojik yanıtının derecesine bağlıdır. Konak immun yanıtı baskıladığında HVR1 mutasyon oranı düşer. Türümsü yapı, 5' UTR hariç HCV genomunun her bölgesine dağılmış durumdadır. HVR1, HCV genomunda türümsü yapı gösteren en karakteristik bölgedir (23).

Türümsü yapı interferon tedavisine yanıtı etkileyen bir faktördür. HVR1'deki türümsü kompleksliği ile tedaviye yanıt arasında ters ilişki mevcuttur. Türümsü kompleksliğin derecesi arttıkça interferon tedavisine yanıt azalır. Yani infeksiyonun başlangıcındaki türümsü kompleksliği, hastalığın son safhasına göre daha azdır. Buna paralel olarak akut HCV infeksiyonlarının interferon tedavisine yanıtı, kronik infeksiyonlardan daha iyidir (20).

Qasispecieslerin saptanması klonlama ve ardından DNA dizi analizi ile yapılabileceği gibi, daha basit yöntemler olan "heterodublex gel shift analizi" (GSA), "temperature gradient gel elektroforezi"(TGGE) ve "sigle-strand conformationel polymorfism" (SSCP) ile yapılabilmektedir (24).

2.2.3. HCV genotipleri

Filogenetik analizler HCV'nin 6 genotip ve 80'den fazla alttipinin olduğunu göstermektedir. Genotipler 1'den 6'ya kadar rakamla, alt tipler a,b,c gibi küçük harflerle ifade edilmektedir. Genotipler HCV 1a, HCV 1b, HCV 1c…. gibi küçük harflerle yazılır. HCV genotip sayısı ile ilgili çeşitli yayınlarda uyuşmazlık mevcuttur. Kimi

araştırmacılar 7'den 11'e kadar olan genotiplerin aynı grubun değişkenleri olarak kabul edilip, tip 6 adı altında tek bir genotipte toplanmasını önermektedir (25). Her genotip nükleotid seviyesinde en az %20, aminoasit seviyesinde %15'den fazla farklılık göstermektedir. Bu farklılıklara rağmen 5' translasyon olmayan bölge ile kor proteini kodlayan bölgede %90'dan fazla homoloji vardır. Aynı genotip içinde de bazı dizi değişiklikleri olmaktadır. Bu değişim nükleotid diziliminde %5-8, aminoasit bazında %4-5 kadardır (17).

Farklı farklı araştırmacılar kulandıkları metodun çeşitliliğine bağlı olarak, HCV genotipleri ile ilgili farklı sınıflandırmalar yapılmıştır. 2. Uluslararası HCV ve İlgili Viruslar Konferansında bu karmaşaya son vermek için, genotip ve subtip araştırmalarında kullanılmak üzere ortak bir terminoloji sunulmuştur. HCV'nin genomik heterojenitesi ile ilgili çalışmalarda kullanılan terminoloji Tablo 1'te sunulmuştur (25).

Tablo1. HCV'nin Genomik Heterojenitesinde Kullanılan Terminoloji (25).

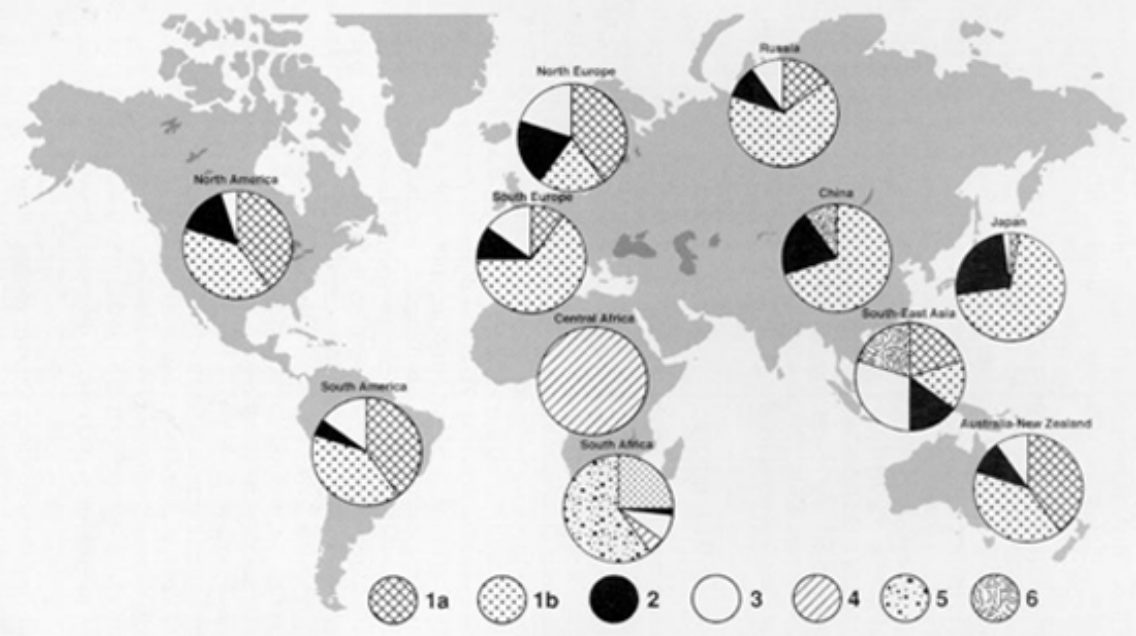
Terminoloji	**Tanım**	**% Nükleotid benzerliği**
Genotip	HCV'nin farklı izolatları arasındaki genetik heterojenite	65.7-68.9
Subtip	Herbir genotip içinde birbiri ile yakından ilişkili izolatlar	76.9-80.1
Quasispecies	Tek bir izolatta bulunan genetik değişkenlerin yapısı	90.8-99

Hepatit C virusu genotipi ile hastalığın klinik gidiş arasında tam bir bağlantı kurulamamış olmasına rağmen, genotiplerin epidemiyolojik belirteç olarak rolü nettir. Bununla birlikte genotiplerin HCV ile ilişkili karaciğer hastalığının ilerlemesinde ve interferon tedavisine yanıttaki rolü, epidemiyolojik marker olma görevinden daha önemli görünmektedir. Farklı kişilerden alınan HCV genotiplerinin moleküler analizi yoluyla HCV'nin horizontal ve cinsel yolla bulaşı araştırılabilir. Araştırmacılar HCV infeksiyonunun nüks etmesinde genotiplerin rolü olmadığını bildirmişlerdir. HCV için

aşı geliştirme çalışmalarında genotipler üzerinde önemle durulmaktadır. Ancak bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (15, 25).

Hepatit C genotiplerinin karaciğer hastalığının ilerleme hızına olan etkileşimleri bugün HCV infeksiyonları ile ilgili en tartışmalı konulardan birisidir. Bazı hastalarda virusun alımından sonra siroz ve hepatosellüler karsinom gibi ağır komplikasyonlar kısa sürede gelişirken bazılarında uzun yıllar sonra ortaya çıkmaktadır. Hastalığın ilerleme hızındaki bu farklılıkdan çeşitli konak faktörleri ve viral faktörler sorumlu olabilir. Bunda viral genotipin rolünü, bağımsız bir faktör olarak ortaya koymak güçtür. Bununla birlikte bazı çalışmalarda genotip 1b'nin daha ağır karaciğer hastalığı ile ve daha agresif bir gidişle ilişkili olduğunu ortaya koyan çalışmalar vardır. Karaciğer transplant alıcılarında ise genotip 1b'nin erken nüks ve daha ağır hepatite neden olduğu bilinmektedir (9, 25).

Hepatit C genotiplerinin dağılımı tüm Dünya'da bölgesel farklılıklar göstermektedir. Genotip 1b dünyadaki bütün izolatların %40-80'ninden sorumlu, hakim olan genotiptir. Genotip 1a ABD'de en yaygın tip olup, bunu 1b ve 2 izlemektedir. Bu subtipler Avrupa'da da baskındır. Batı Avrupa ve Güneydoğu Asya'da genotip 1b ve 1a en fazla görülen genotiptir. Genotip 2a yaygın olarak Kuzey İtalya'da, genotip 3 çoğunlukla Hindistan, Pakistan, Avusturalya ve İskoçya'da hakimdir. Ortadoğu ve Afrika'da genotip 4 predominanttır. Genotip 4a Mısır, genotip 5 Güney Afrika, genotip 6 Hong Kong'da yaygındır. Güney Afrika'da olguların %30-50'sinden genotip 5a, Hong Kong, Vietnam ve Macau'daki olguların 1/3'ünden genotip 6a sorumludur. Genotip 7-8-9 sadece Vietnam'lı hastalardan, genotip 10-11 ise Endonezya'lı hastalardan izole edilmiştir. Türkiye'de predominant olan HCV genotipi 1b'dir (%66.7-100). Bunu daha düşük oranda genotip 1a (%3.45-33.3) ve 4 (%3.7) izler (16). HCV genotiplerinin dünya genelinde dağılımı şekil 3'te görülmektedir (2, 10, 18).



Şekil 3. HCV genotipleri ve dünya genelinde dağılımı (18).

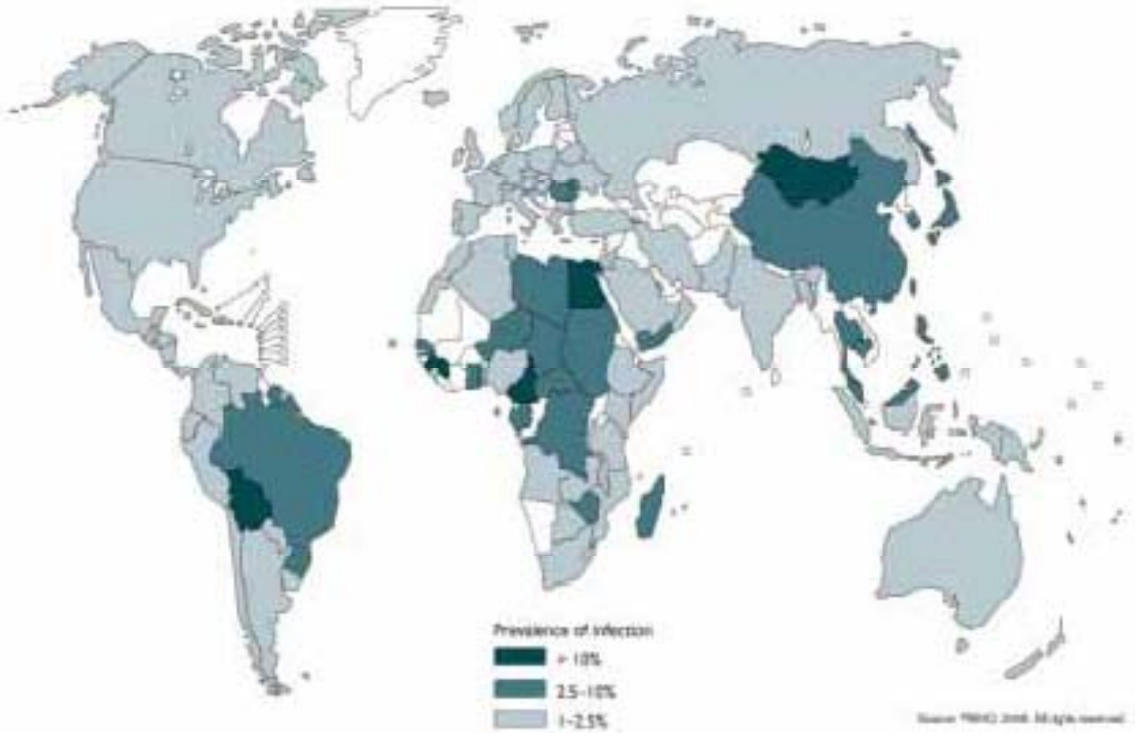
Bir toplumdaki HCV genotip dağılımı durağan olmayıp, çalışılan grup, infeksiyon alındığındaki yaş ve bulaş yoluna bağlı olarak değişmektedir. Bazı çalışmalarda Genotip 1b ile Batı Avrupa ve A.B.D'deki kan ürünleri tranfüzyonu arasında güçlü bir ilişki bulunduğu rapor edilmektedir. Zamanla kan ve kan ürünlerinin duyarlılığı yüksek testlerle taranması sonucunda genotip 1b ve 2 prevalansında nispi azalma tespit edilmiştir. Son yıllarda damar içi uyuşturucu kullanan kişi sayısının artmasına bağlı olarak bu grupta çok yaygın olarak görülen genotip 1a ve 3a'nın görülme sıklığı artmıştır (17).

Genotipler infeksiyonunun seyrinin öngörülmesini sağlamaz, ancak tedavi cevabına ve tedavi süresine karar verilmesine etkili olur. Genotip 1ve 4'ün interferon tedavisine daha dirençli oldukları saptanmıştır. Uzun süreli yanıt elde edilen hastalar genotipler açısından incelendiğinde genotip 2 ve 3 ile infekte hastalarda, genotip 1b ve 1a ile infekte olanlara göre HCV RNA'nın serum, karaciğer, mononükleer lökositlerden eradikasyonu belirgin bir şekilde daha fazla olmaktadır (19). Birinci (ELISA I) ve ikinci kuşak ELISA (ELISA II) testlerinin duyarlılığının farklı genotiplere bağlı olarak değişebildiğine ve genotip 2, 3, 5 gibi daha nadir görülen genotiplerin tanımlanmasında yetersiz kalabildiğine dair yayınlar vardır. Üçüncü kuşak ELISA (ELISA III) testleri daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir ve genotip faklılıklarından daha az etkilendiği bildirilmektedir (25, 42).

2.3. Epidemiyoloji

Hepatit C virusu infeksiyonu, oldukça yaygın, ciddi bir sağlık sorunudur. Dünyada HCV infeksiyonun sıklığı yaklaşık olarak %3 civarındadır (26). Akut hepatit, kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler kansere (HCC) neden olabilen HCV, tüm karaciğer hastalıklarının %25-40 kadarından sorumludur. Virusun replikasyon hızının 10^{11}-10^{12} viryon/gün gibi çok yüksek olması ve yarı ömrünün 2-3 saat sürmesi kronik karaciğer hastalığına yol açmasındaki önemli etkenlerdir (6).

Hepatit C virusu infeksiyonu dünyanın hemen her yerinde benzer bir prevalansa sahiptir, ancak Mısır'da farklı olarak genel populasyonun %10-30'u HCV ile infektedir. Japonya, Tayvan ve İtalya da yüksek prevalans gösteren ülkeler arasındadır. Avrupa ve Afrika'nın doğu bölgelerinde de infeksiyon prevalansı yüksektir (17). Dünyada HCV sıklığı şekil 4'deki haritada görülmektedir (27).



Şekil 4. Dünyada Hepatit C Virusu Sıklığı (27).

Centers for Disease Control (CDC) verilerine göre ABD'de 1980'lerde HCV ile infekte hasta sayısı 230.000 iken son yıllarda yaklaşık 36.000'e gerilemiştir. Bu gerilemenin primer olarak damar içi uyuşturucu kullananlardaki infeksiyonun azalması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (ortak iğne kullanımının engellenmesi sonucu). 1990 yılından sonra Kan bankalarında nakledilecek kanlarda HCV antikorlarının rutin taranmaya başlanması ile transfüzyon yolu ile HCV bulaşında belirgin bir azalma olmuştur. 1990 yılı öncesinde tüm olguların %10'undan transfüzyonlar sorumlu iken, bu oran 1995 yılı sonrasında %1'in altına inmiştir (28, 29, 30).

Ülkemizde genel populasyonda anti HCV pozitifliği ortalama %1-3 civarındadır (31). Araştırmalarda HCV prevalansı sosyoekonomik durum, bulunulan şehir ve risk durumuna göre değişmektedir. En yüksek oranlar (%14-83) hemodiyaliz hastalarında yapılan çalışmalardan bildirilmektedir (17). Yüksek risk grubunda olan sağlık çalışanlarında yapılan bir çalışmada anti HCV pozitifliği %0.3 olarak saptanmıştır (32). Erzurum ve çevresinde 2003 yılında yapılan bir çalışmada genel populasyonda hepatit C seroprevalansı %1.2 civarında bulunmuştur (33).

2.4. Patogenez

Çoğu infekte bireyde, immün sistemin efektif antiviral yanıt oluşturamaması nedeniyle HCV infeksiyonu yüksek oranda kronikleşme özeliğine sahiptir. Yapılan çalışmalara göre hastalığın akut fazı süresince infekte bireylerin en az %50-90'ı virusu dolaşımdan temizleyememektedir. İnfeksiyondan sonra immün sistemin virusu temizlemekteki başarısızlığın nedeni tam olarak bilinmemektedir (34, 35). Akut infeksiyonu semptomatik geçirenlerde HCV daha kolay temizlenmektedir. Bunun nedeninin hastalığı semptomatik geçiren kişilerde daha güçlü bir immun yanıt gelişmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Akut infeksiyonun yakalanması ve deneysel modellerin oluşturulmasındaki zorluklar nedeni ile viral temizlenmenin mekanizması tam açıklanamamaktadır (17).

Hepatit C virusunun zarf proteinlerinden E_2'nin, hepatosit ve lenfositlerin üzerindeki CD_{81} yüzey proteinine bağlandığı tespit edilmiştir. HCV, infekte konak hücreleri için sitopatik değildir. Virusla infekte hepatositler, konağın immun yanıtı başlatır ve bu yanıt infekte hepatositlerin temizlenmesine kadar devam eder. Hastalığın

kronikleşmesi HCV'ye yönelik T lenfosit cevabının minimal ya da hiç olmaması ile yakından ilişkilidir. Viral iyileşme büyük ölçüde geniş hücresel immun yanıt ile ilişkilidir. İyileşen hastalarda saptanabilir ölçüde CD_4 T hücre cevabı bulunurken, CD_8 T hücre cevabı yoktur. Aksine persistan infeksiyonu olanlarda da periferik kanda belirgin CD_8 T hücre cevabı bulunurken, CD_4 T hücre cevabı yoktur. Bu bireylerde sitotoksik T hücre cevabı ne kadar kuvvetli olursa, sirküle olan HCV RNA düzeyi o kadar düşük olmaktadır (17). CD_8 T hücrelerinde meydana gelen bu yetersizlik, infeksiyonun ilk evresinde IL 2 eksikliğine bağlanmıştır (36). HCV kor proteininin interferon gama ve IL 2 üretimini baskıladığı gösterilmiştir (37).

Humoral immun yanıtta ise HCV 'ye özgü antikorların ortaya çıkması değişkenlik gösterir. İnfeksiyondan sonra aylar içinde HCV'nin yapısal ve yapısal olmayan birçok proteinine karşı antikorlar kanda saptanmaktadır. HCV'ye spesifik antikorların kanda bulunması, viral iyileşme ile korele değildir. İnfeksiyon devam ederken, immun sistem sağlam olmasına rağmen bazı HCV antijenlerine karşı antikorlar kanda bulunmaktadır (38).

Ayrıca konağın sitokin üretme yeteneği, doğal öldürücü hücre aktivasyonu ve kişilerin HLA sistemindeki polimorfizm de kronikleşmeden sorumlu tutulmaktadır (36).

2.5. Bulaş Yolları

Hepatit C infeksiyonu için başlıca bulaş yolu infekte kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu ve perkütan yaralanmalarla olmaktadır. HCV infeksiyonu için risk oluşturan durumlar Tablo 2'de gösterilmiştir (27). Yeni vakaların %44'ünde hastalık öncesi 6 aylık sürede HCV için bir risk faktörünün belirlenemediği bildirilmektedir (1).

Tablo 2. HCV İnfeksiyonu İçin Risk Yaratan Durumlar (27).

- Kontamine kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu
- İntravenöz ilaç bağımlılığı
- Geçirilen cerrahi operasyonlar
- İnfekte bireyden yapılan organ transplantasyonu
- HCV hastası ile cinsel ya da aile içi temas
- Yüksek riskli cinsel davranışlar (çok eşlilik ve kondom kullanmamak)
- Uzun süreli hastanede yatış öyküsü
- HCV pozitif anne bebeği olmak
- Hemodiyaliz hastası olmak
- Kronik hepatit B hastası olmak
- Kronik alkol bağımlılığı
- Human İmmunodeficiency Virus (HIV) pozitifliği

2.5.1. Parenteral bulaş

Hepatit C bulaşında parenteral yol olguların 1/3-2/3'ünden sorumludur (27).

2.5.1.1. Kan ve kan ürünleri transfüzyonu

Kan bankalarında nakledilecek kan ve kan ürünlerinde anti HCV'nin taranmadığı dönemlerde tüm HCV olgularının %10'u transfüzyon ile oluşurken, 1990 yılı sonrası rutin taramaların başlaması ile bu oran %1'in altına düşmüştür (19). Talassemi veya hemofili hastaları gibi çok sayıda transfüzyon yapılanlarda HCV infeksiyonu sıklığı daha yüksektir (1). Günümüzde kan ürünleri ısı ve kimyasal (solvent deterjan) yöntemlerle çift viral inaktivasyon kullanılarak hazırlanmakta olup, bu yöntemle HCV bulaş riskinin en aza indirildiği bildirilmektedir. Tranfüzyon için uygun donörlerin seçilmesi, riskli kişilerin donör olarak alınmaması ve kan ürünlerinin HCV yönünden taranması gibi uygulamalarla günümüzde kan ürünleri ile HCV geçişi 100.000'de 1'e indirilmiştir. Bu düşük oranda bulaşın nedeni muhtemelen donörden anti HCV antikorları oluşmadan önceki dönemde kan alınmasıdır. 1999'da kullanıma sunulan nükleik asit teknolojisi ile antikor oluşumundan daha önce de kanda virusa ait

genetik materyal saptanabilmektedir. Bu yöntemle taranan kanlarla yapılan transfüzyonlarda HCV geçişi 5-10 kat daha azaltılabilmektedir (1, 27).

Tranfüzyon yolu ile bulaş riski kullanılan ürünün miktarı ve tipine de bağlıdır. Örneğin tam kan ile HCV bulaş riski daha yüksektir. Ancak intravenöz immunglobulin preparatları oldukça güvenlidir (39).

2.5.1.2. Hemodiyaliz

Hemodiyaliz ünitelerinde anti HCV pozitifliği ülkelere göre %4 ile %70 arasında değişmektedir. Diyaliz hastalarında HCV riski; kan transfüzyon sıklığı, diyaliz süresi, diyaliz tipi ve diyaliz ünitesindeki HCV infeksiyonunun prevalansı ile ilişkilidir. Hastaların izolasyonu, ayrı makine kullanımı ve diyalizin tek kullanımlık malzeme ile yapılması konusu tartışmalıdır. Yapılan bir çalışmada genel önlemler ciddi bir şekilde uygulandığında hemodiyaliz ünitesinde aynı makineyi paylaşan anti HCV negatif hastalarda serokonversiyon saptanmamıştır (1). CDC, HCV ile infekte diyaliz hastalarının makinelerinin ayrılmasını, hastaların izolasyonunu önermemektedir. Ancak genel önlemlere çok sıkı uyum, hijyene dikkat ve diyaliz makinelerinin titiz sterilizasyonun virusun yayılmasını önlemede yeterli olduğu kabul edilmektedir (40).

2.5.1.3. Organ transplantasyonu

Organ transplant alıcıları HCV infeksiyonu için ciddi risk taşırlar. Bu hastalarda infeksiyon transplanttan önce mevcut olan hastalığın nüksü, transplantasyon safhasında yapılan transfüzyon veya donörde var olan infeksiyonun bulaşı sonucu gelişmektedir.

Antikor testleri, immünsupresif organ alıcılarında HCV infeksiyonunun varlığını göstermekte yetersiz kalabilir. Bu hastalarda HCV RNA aramak daha değerlidir (27).

2.5.1.4. Nozokomiyal bulaş

Hastanede yatan hastalarda HCV infeksiyonu daha sık görülmektedir. Hepatit C infeksiyonu olan hastalarda daha önce hastanede kalma bir risk faktörü olarak bildirilmiştir. Bu oran hastanın kaldığı servise göre %2-20 arasında değişmektedir (1).

Nozokomiyal bulaş daha çok yetersiz dezenfeksiyon ve kontamine aletler yoluyla olmaktadır (2, 27).

Transfüzyon hikayesi veya HCV ile bilinen diğer parenteral bulaş öyküsü olmayan hastaların önemli bir kısmından nozokomiyal bulaş sorumlu olabilir. HCV RNA pozitif bir hastadan cerraha tek operasyonla bulaş riski %0.014 +/- 0.002 olarak bildirilmektedir. Diğer yandan bir çalışmada HCV RNA'sı pozitif olan ve on yıllık dönemde 5000 ameliyat yapan bir cerrahın 5 hastasını infekte ettiği bildirilmiştir (1).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda sağlık çalışanlarında anti HCV pozitiflik oranları normal populasyona göre önemli bir faklılık göstermemektedir. Sağlık çalışanlarının kontamine materyallerle perkütan yaralanmaları, infekte vücut sıvılarına perkütan veya mukozal olarak maruz kalmaları ile de %3-4 oranında HCV geçişi riski bulunmaktadır (2, 27). Kullanılan iğnenin tipi ile bulaş arasında yakın ilişki vardır. İçi delikli iğne veya kanül batması ile HCV bulaş riski daha fazladır (1, 2).

2.5.1.5. İntravenöz ilaç bağımlılığı

İntravenöz uyuşturucu bağımlılarında anti HCV pozitiflik oranları tüm coğrafi bölgelerde daha yüksektir. Damar içi uyuşturucu kullananların yaklaşık %80'i 6-12 ay içinde HCV ile infekte olmaktadır (41).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada 63 i.v uyuşturucu bağımlısının %31.7'sinde anti HCV pozitifliği saptanmıştır (2, 27).

2.5.2. Şüpheli Parenteral Bulaş

Uygun olarak steril edilmeyen ve tekrar kullanılan iğnelerle yapılan akapunktur, tatuaj, dövme gibi işlemler sırasında da HCV geçişi olabilmektedir (2).

2.5.3. Nonparenteral bulaş

2.5.3.1. Anneden bebeğe geçiş

Anti HCV pozitif anneden doğan bebeklerin yaklaşık %5'inde perinatal bulaş olabilir. Annede HIV koinfeksiyonu veya üçüncü trimestrde yüksek HCV viremisi varsa bu oran 2-4 kat artmaktadır. Bulaş riskinini artıran diğer faktörler i.v ilaç bağımlılığı ve HCV genotipidir. Annede HCV RNA negatifse risk sıfıra yakındır. Viral yükteki artışa paralel olarak bebeğe bulaş riski de artar. Doğum şekli HCV'nin perinatal bulaşını etkilemediğinden sezeryanla doğum önerilmemektedir. Anti HCV antikoru anneden bebeğe pasif olarak geçebildiği için yenidoğanlarda erken tanıda antikor testleri yanıltıcı olabileceğinden HCV RNA bakılması gereklidir. Anne sütünde HCV gösterilmesine karşın emzirme ile infeksiyon riskinin arttığını gösteren çalışma yoktur (1, 27).

2.5.3.2. Cinsel yolla bulaş

Prospektif çalışmalarda tek eşli cinsel partneri olanlarda HCV bulaş riskini göstermek zordur. Cinsel yolla ve ev içi temasla HCV bulaş riski oldukça düşüktür. Heteroseksüel ve erkek homoseksüeller arasında HCV seroprevalansı artmaktadır. Eğer indeks vaka HIV ile koinfekte ise partnere bulaş riski artmaktadır. Anti HCV pozitifliği ile ilgili diğer faktörler seks partner sayısının fazla olması, cinsel yolla bulaşan hastalık hikayesi ve kondom kullanımındaki eksikliktir. CDC tek eşli çiftlerde cinsel pratikte korunma önermemektedir (42).

Yapılan bir çalışmada heteroseksüel ve tek eşli 895 çift 10 yıl incelenmiş ve takipte 3 olguda HCV infeksiyonu gelişmiştir. Yapılan moleküler incelemelerde hastaların hiçbirisinin hastalığı eşlerinden almadığı saptanmıştır. Heteroseksüel ve tek eşli çiftlerde bulaş riski yaklaşık %0.1 civarındadır (43). Bu nedenle HCV pozitif eşlerin normal evlilik yaşamlarını devam ettirebilecekleri hususunda rahatlatılmaları gerekir (44).

Eşler arası nonseksüel bulaşın potansiyel mekanizması ise infeksiyöz kan ve vücut sıvılarının mukoza ile teması, diş fırçası, jilet gibi kişisel hijyen malzemelerinin ortak kullanılmasıdır (2, 27, 42).

2.5.3.3. İntrafamilyal bulaş

Birçok çalışmada HCV'nin aile içi bulaşının olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmaların ortak bulgusu indeks hasta ile temas süresi uzadıkça bulaşın artmasıdır (45). İspanya'da yapılan bir çalışmada HCV'li hastaların aile bireylerinde HCV infeksiyon sıklığı %4.9 oranında bulunmuştur (46). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise bu oran %0.4-2 arasında değişmektedir (47, 48).

2.5.3.4. Diğer bulaş yolları

Hepatit C virusu ile infekte hastaların yaklaşık %10'unda infeksiyon kaynağı ve risk belirlenememektedir. Diğer yandan sosyoekonomik durumu düşük olan bireylerde HCV görülme sıklığı artmaktadır (1).

Hepatit C virusu deriyi zedeleyen geleneksel tedavi teknikleri ile de bulaşabilir. Örneğin Mısır'da sık görülen bir hastalık olan şistozomiazisin tedavisinde yaygın olarak kullanılan antimon bileşiklerinin ortak kullanılan kontamine iğnelerle yapılmasına bağlı olarak, bu ülkede HCV infeksiyonu daha yaygın görülmektedir (1, 2).

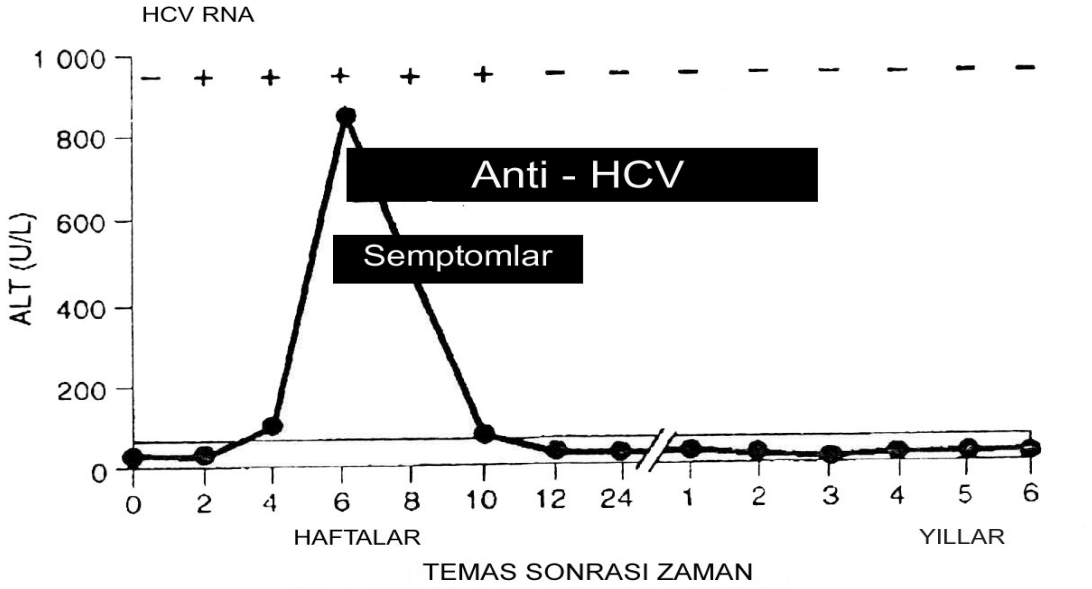
Hepatit C virusu RNA'sı ter, idrar, tükrük gibi birçok vücut sıvısında tespit edilmiştir. Ancak en yüksek oranda kanda bulunmaktadır. Diğer vücut sıvılarındaki HCV RNA çok düşük titrededir (49). Tükrük yolu ile bulaşma insan ısırmasının olduğu sadece 1 vakada bildirilmiştir (50). Vücut sıvıları HCV bulaşmasında araç olabilmekle beraber bu yolla bulaş riski oldukça düşüktür. Konjonktivaya kan ve serum sıçraması ile HCV bulaşının olduğuna dair vaka raporları olmasına karşın sağlam deri ve mukoz membranlar ile temasta infeksiyon gelişmediği kabul edilmektedir (42).

Hepatit C virus infeksiyonu için diğer bir riskli grup alkoliklerdir. Alkolik karaciğer hastalarında anti HCV pozitifliği %30 oranında bildirilmektedir (27). Bunun da alkoliklerin bulaş yönünden riskli yaşam tarzları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

2.6. Hepatit C İnfeksiyonununda Klinik

2.6.1. Akut hepatit C

Virusun inkübasyon süresi ortalama 6-8 haftadır (51). Kan ve kan ürünleri ile bulaşta virusun miktarı ile ilişkili olarak kuluçka süresi daha kısadır. Temastan sonraki bir iki gün içinde kanda HCV RNA saptanabilir. Takiben aspartat aminotransferaz (AST)-ALT enzimlerinde, bazı hastalarda bilirübin düzeylerinde yükselme olabilir. Akut hepatit C olgularının yaklaşık %75'i subklinik ve anikterik seyrettiği için çoğunlukla gözden kaçar. İnfeksiyonun 8-12. haftasında viremi pik yapar (28). Anti HCV antikorları temastan sonraki 20 ila 150 gün (ortalama 50 gün) sonra pozitifleşir. Akut HCV infeksiyonunun tipik seyri şekil 5'te gösterilmiştir (52, 6).



Şekil 5. Akut C Hepatitinin Tipik Seyri (6).

Semptomatik olarak seyreden akut HCV olgularında halsizlik, iştahsızlık, kas ağrısı, bulantı, kusma, sağ üst kadran ağrısı, idrar renginde koyulaşma olabilir. Klinik bulgular akut hepatit A ve B'ye göre daha hafiftir. İkter %20'den az olguda görülür. ALT'nin normale dönmesi hastanın virusdan temizlendiğini göstermez (29, 51).

Akut HCV infeksiyonu geçiren hastaların %15-25'i iyileşirken geri kalanında hastalık kronikleşir (5, 51). Akut HCV'de fulminant hepatit gelişimi çok nadirdir. Hastada HBV infeksiyonu olması fulminan hepatit gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (51, 52).

2.6.2. Kronik hepatit C

HCV ile infekte kişilerin %55-85'inde infeksiyon kronikleşmektedir. Kronik HCV tanısı alan hastalarda genellikle akut hepatit geçirme öyküsü ya da herhangi bir yakınma yoktur. Hastalık genellikle kan bağışı veya başka bir amaçla yapılan tetkikler sonucu tesadüfen farkedilir. Kronik hepatit C'de en sık bildirilen semptom yorguluktur (21). İştahsızlık, halsizlik, kaşıntı, eklem ağrısı, kilo kaybı, bulantı gibi semptomlar da görülebilir.

Serum ALT düzeyi genellikle normalin üç katını geçmez ve karakteristik olarak dalgalı seyir gösterir. Bilirübin normal sınırlardadır. Kronik hepatit C'nin ilginç özelliklerinden birisi otoimmun bir hastalık olmadan otoantikorların oluşmasıdır. Bazı hastalarda serumda, tip 2 otoimmün hepatitte görülen LKM 1 antikorları tespit edilebilir (21,51).

Kronik Hepatit C'nin istenmeyen en önemli sonucu hepatik fibrozis oluşması ve bunun sonucunda da siroz ve HCC gelişmesidir (29). Bu uzun süreli komplikasyonlar genellikle 20 yıldan uzun süren hastalıkta meydana gelir. Bununla birlikte hızlı ilerleyen olgular da vardır. Fibrozisin ilerlemesi infeksiyonun süresi, yaş, erkek cinsiyet, alkol kullanımı, HBV koinfeksiyonu ve düşük CD_4 sayısı gibi çeşitli faktörlerle ilgilidir. Obesite ve diyabet gibi metobolik bozukluklar da fibrozis oluşumunda etkili faktörlerdir (21, 28).

Kronik hepatit C'li hastaların karaciğer biyopsisinde çoğunlukla fibrozis hafif düzeydedir. Bazı hastalarda ise daha şiddetli karaciğer hasarı, nadiren de siroz bulguları tespit edilir. Beş yıldan daha uzun süre aminotransferazları normal seyreden hastalarda histolojik ilerlemenin olmadığı görülmüştür. Ancak hayatın bir döneminde yaklaşık hastaların dörtte birinde aminotransferazların yükseldiği ve histolojik hasarın ilerlediği

gösterilmiştir (42). Bu nedenle aminotransferaz düzeyi normal olsa da hastaların düzenli aralıklarla izlenmesi gerekir.

Kronik hepatit C'nin en iyi prognostik göstregesi karaciğer biyopsisidir. Hafif nekroz ve inflamasyonu, sınırlı fibrozisi olan hastaların prognozu oldukça iyidir. Bu vakaların siroza ilerleme oranları düşüktür. Bunun yanında orta ya da şiddetli nekroinflamasyonu veya fibrozisi olan hastalarda siroza ilerleme riski yüksektir. Kompanse siroz gelişen HCV olgularında 10 yıllık yaşam beklentisi ortalama %80 civarında, mortalite ise yılda %2-6 oranındadır. Bu hastaların yılda %4-5'inde dekompansayon, %1-4'ünde ise HCC gelişir (22, 51).

2.6.3. Hepatit C infeksiyonunun ekstrahepatik manifestasyonları

Hepatit C infeksiyonu sadece karaciğerle ilgili hastalıklara değil, hematolojik, dermatolojik, renal, otoimmun ve nörolojik bozukluklar gibi çok sayıda ekstrahepatik belirti ve bulgulara sebep olabilmektedir. HCV ile infekte hastaların yaklaşık %36'sında çeşitli ekstrahepatik sendromların görülebildiği çeşitli çalışmalarda raporlanmıştır (29). HCV infeksiyonunun seyri sırasında, virusun kendisinin veya konak immun yanıtının ekstrahepatik sendromların gelişiminde rolü olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmektedir. Ancak çoğu ekstrahepatik bulgunun mekanizması tam açıklanamamaktadır. HCV'nin karaciğer dışında çeşitli organlarda infeksiyon oluşturabileceği ve çoğalabileceği düşünülmektedir. HCV infeksiyonuna eşlik eden bu bulgular mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır (52). Çeşitli çalışmalarda HCV tedavisinde kullanılan antiviral tedavinin bu semptomları gerilettiği rapor edilmektedir.

Bu ekstrahepatik bulgulardan HCV ile en sık birlikteliği gösterilen esansiyel mikst kriyoglobulinemi (EMK) olduğu bildirilmiştir. HCV infeksiyonunda EMK prevalansı %13-54 oranında değişmektedir. Kriyoglobulinler soğukta presipite olan ve ısıtma ile tekrar eriyen immunglobulinlerdir. Lenfoproliferatif, otoimmun ve infeksiyon hastalıklarında kanda kriyoglobulin gösterilmiştir (53). Üç tip kriyoglobulin vardır: Tip 1 kriyoglobulinler monoklonaldir ve lenfoproliferatif, myeloproliferatif hastalıklarda görülürler. Tip 2 kriyoglobulin mikst monoklonal, monoklonal ve poliklonal kriyoglobulinlerdir. Lenfoproliferatif ve otoimmun hastalıklarda ayrıca bakteriyel ve viral infeksiyonlarda görülürler. Tip 3 kriyoglobulin ise mikst poliklonaldir,

lenfoproliferatif, otoimmun hastalıklarda yine bakteriyel ve viral infeksiyonlarda görülür. EMK kronik HCV'li hastaların %36-54'ünde görülmektedir. Bu kriyoglobulinlerin küçük ve orta çaplı damar duvarında depolanması sonucu halsizlik, güçsüzlük, artralji, sistemik vaskülit, glomerulonefrit, periferik nöropati, reynould fenomeni gibi bulgular oluştuğu bildirilmekle birlikte çoğunlukla asemptomatik seyrettiği raporlanmaktadır. EMK'ya bağlı bu bulguların antiviral tedavi ile gerilediği bildirilmektedir (54).

Non kriyoglobulinemik sistemik bir vaskülit olan PAN'ın hepatit C infeksiyonunda nadiren görüldüğü rapor edilmektedir ancak bu konuda net bir prevalans çalışması bulunmamaktadır. Porfria cutenea tarda (PKT) cilt bulguları ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozuklukla seyreder. PKT'lı hastaların %10-80'inde anti HCV pozitif bulunmaktadır (55).

Liken planus cilt ve mukozalarda gelişen inflamatuar bir hastalıktır. Liken planus ile HCV birlikteliği incelenirken bu ilişkinin coğrafyalara göre farklılık gösterdiği saptanmıştır. Örneğin Fransa'da liken planusu olan hastaların %4'ünde, Japonya'da %62'sinde anti HCV pozitifliği bildirilmiştir. Antiviral tedavi sonucunda HCV ile liken planus birlikteliğinde, liken planus vakalarında düzelme, daha önce varolan lezyonda kötüleşme ya da daha önce liken planusu olmayan hastalarda tedavi sırasında lezyon ortaya çıkması gibi sonuçlar bildirilmektedir (56). Çeşitli çalışmalarda HCV ile tip II DM arasındaki ilişki araştırılmıştır. Birkaç sene öncesine kadar literatür bilgileri ancak siroz evresinde glukoz metabolizma bozukluğuna işaret etmekte idi. Ancak son yıllarda ileri fibrozisi olan hastalar devre dışı bırakılarak yapılan çalışmalarda HCV ile DM arasında belirgin ilişki olduğu raporlanmaktadır. HCV infeksiyonunun seyrinde pankreas adacık hücrelerine ya da direk insüline karşı oluşmuş otoantikorların da DM'a neden olabileceği bazı yayınlarda bildirilmektedir (57). Trombositopeni ile HCV birlikteliği çeşitli çalışmalarda %2.6-41 arasında bildirilmekte olup, daha çok ileri evre fibrozisi olan olgularda rapor edilmektedir. Tiroid fonksiyon bozukluğu HCV'li hastaların %4.5-16'sında bildirilmektedir. Bu hastalarda tiroid spesifik otoantikorlarda da pozitiflik saptanabilmektedir (58).

Çeşitli çalışmalarda Sjögren sendromu ile HCV arasındaki ilişki de araştırılmıştır. Patogenez açık olmamakla beraber HCV'nin tükrük ve gözyaşı bezlerini

infekte ederek Sjögren sendromuna yol açtığı düşünülmektedir. Kronik HCV infeksiyonunda eşlik eden herhangi bir otoimmun hastalık olmaksızın serumda antinükleer antikor (ANA), anti düz kas antikoru (ASMA) ve daha az oranda, anti karaciğer/böbrek antikoru (anti LKM-1), antitiroid antikorları, antimikrozomal antikor (AMA) gibi otoantikorlar pozitif bulunabilmektedir (59). Ayrıca son yıllarda KOAH ve HCV birlikteliği üzerinde de durulmaktadır. Ülkemizde bu konuda yapılan ilk çalışmalardan biri Erol ve ark.'nın yaptığı araştırmadır. Bu çalışmada KOAH'lı hastalarda HCV görülme seroprevalansının arttığı ve aynı zamanda HCV'li hastalarda da KOAH riskinin arttığı rapor edilmiştir. KOAH'ın HCV'nin ekstrahepatik bulguları içinde yer alabileceği raporlanmıştır (60). Yukarıda belirtilenler dışında idiyopatik pulmoner fibrozis, pankreatit, perikardit, amiloidoz gibi bir dizi bulgunun HCV ile ilişkisi olduğu düşünülmüş ancak kesin bir birliktelik henüz saptanmamıştır. Bu konuda daha daha geniş kapsamlı ve çok merkezli araştırmalara ihtiyaç vardır (61). HCV infeksiyonu ile birliktelik gösterebilen ekstrahepatik hastalıklar Tablo 3'de gösterilmiştir (62).

Tablo 3. HCV infeksiyonu ile birliktelik gösterebilen ekstrahepatik hastalıklar (62).

HCV infeksiyonu ile güçlü beraberlik gösteren hastalıklar	**HCV infeksiyonu ile muhtemel beraberlik gösteren hastalıklar**	**HCV infeksiyonu ile şüpheli beraberlik gösteren hastalıklar**
• Esansiyel miks kriyoglobulinemi • Membranoproliferatif glomerunefrit • Poliarteritis nodoza • Sjögren sendromu • KOAH	• Porfria cutanea tarda • Non Hodgkin lenfoma • Otoimmun tyroidit • Tip 2 diyabet • Liken planus • İdiopatik pulmoner fibrozis • Otoimmun trombositopeni • Fibromyalji sendromu • Aplastik anemi	• Behçet hastalığı • Romatoid artrit • Moren tip korneal ülser • Hemolitik anemi • Panreatit • Guillian barre sendromu • Antifosfolipid antikor sendromu

2.7. Hepatit C İnfeksiyonunda Tanı

2.7.1. Seroloji

Hepatit C infeksiyonu için bugün kullanılan en pratik yöntem antikor aranmasıdır. Bu amaçla önceleri N3 bölgesinin bir kısmı ile NS4 bölgesinin hemen hepsini içeren C100-3 antijenine dayalı ELISA I testleri kullanılmıştır. Ancak bu testlerin akut ve kronik infeksiyonda duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür ve serokonversiyon süresi uzundur. Bu nedenle yerini ELISA II testlerine bırakmıştır. ELISA II testi, kor (c22-3) ve NS3 (c33c) ek rekombinant proteinleri içeren bir testtir ve serokonversiyon süresini 16 haftadan 10 haftaya düşürmektedir. 1997'de kan donörlerinin araştırılmasında ELİSA II testinin bir versiyonu olarak ELISA III kullanıma girmiştir. Bu testte, kor ve NS3 antijenleri yeniden düzenlenmiş ve NS5 bölgesine ait yeni bir antijen eklenmiştir. ELISA III testinin duyarlılığı daha fazladır ve serokonversiyon süresini daha da kısaltmıştır. Ancak halen sorunlar bitmiş sayılamaz: serokonversiyon oluşumu ELISA III ile yapılan testlerde de 3 ila 6 haftayı bulmaktadır. Bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde bu testler fazla işe yaramazlar ve düşük risk grubundan kan donörlerinde hala yalancı pozitiflik elde edilmektedir (17).

Özellikle düşük riskli gruplarda ELISA testleriyle yüksek oranda yanlış pozitiflik saptanan yerleri belirlemek için, HCV spesifik ve nonspesifik reaksiyonları birbirinden ayıran ve doğrulama testi olarak kullanılan "recombinant immunoblotting assay" testi (RIBA I) geliştirilmiştir. Bu testlerde de ELISA'da kullanılan antijenler kullanılmakta, farklı olarak her antijene karşı oluşmuş antikor ayrı ayrı saptanabilmektedir. Bu testlerde kullanılan antijenler rekombinant ya da sentetik antijenlerdir ve genellikle en az iki tanesine karşı pozitiflik testin doğrulanması için yeterlidir. Tek bir HCV antijen pozitifliği "indeterminate" (tanımsız) durumudur (19).

Hepatit C virusuna karşı oluşan immunglobuin M (Ig M) tipi antikorlarla ilgili de birçok çalışma yapılmıştır. Ancak HCV Ig M'ler HCV infeksiyonu sırasında yalnız akut dönemde değil, her evrede saptanabilmektedir. Bu nedenle akut infeksiyonun gösterilmesinde tanı değeri yoktur (17, 19).

2.7.2. Nükleik asit testleri

Kanda HCV RNA varlığı, aktif infeksiyonu tanımlar ve virusla karşılaşmadan 1-3 hafta sonra saptanabilir. Bir kez negatif çıkması aktif infeksiyonu ekarte ettirmez (18). HCV RNA miktarı HCV infeksiyonunun klinik seyri ve tedavinin takibinde önemlidir. Serumdaki HCV RNA'yı saptamak için hem kalitatif hem de kantitatif testler geliştirilmiştir (19, 42).

2.7.2.1. Kalitatif testler

Hepatit C viral RNA pozitifliğinin tespit edilmesi, HCV infeksiyounu göstermede güvenilir ve oldukça spesifik bir yoldur. Özellikle transaminazların normal olduğu durumlarda, HIV infeksiyonu gibi immünsupresyon varlığında, gebelerde ve antikorun henüz oluşmadığı akut hepatit C olgularında yararlıdır. Hepatit C virusuna ait HCV RNA saptanmasında polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) veya transkripsiyon temelli amplifikasyon (TMA) yöntemi kullanılabilir. Bu testin duyarlılığı %100 ve özgüllüğü > %98 bulunmuştur (51).

Viral RNA saptayan ticari bir real time-polimeraz zincir reaksiyon (RT-PCR) kiti olan amplicor HCV RNA testi birçok laboratuarda kullanılmaktadır. Bu testin yarı otomatik ve tam otomatik iki şekli vardır. Bu testlerin duyarlılık ve özgüllüğü %96 ve %100 bulunmuştur (19).

2.7.2.2. Kantitatif testler

Kandaki virus yükünü saptamaya yönelik testlerdir. Viral yük hastalığın şiddetini ve prognozu göstermede güvenli bir belirleyici değildir. Ancak viral yükün bilinmesi antiviral tedaviye cevabın izlenmesinde yaralıdır. Yüksek viral yükü olanlarda relaps daha yüksek oranda bildirilmektedir. Viral yük karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozisin şiddeti ile de korele değildir. Viral RNA özellikle kronik HCV infeksiyonunda hastalığın gidişi ve tedavinin takibinde önem kazanmıştır. Bu nedenle tedavi algoritması da bu testlerin sonuçlarına göre düzenlenmektedir. Bugün kantitatif yöntemler PCR ve PCR dışı yöntemler olarak kullanıma girmişlerdir. Hedef molekül

virusun RNA'sıdır. Tüm yöntemler çeşitli çoğaltma prensiplerini kullanmaktadır (19, 42).

Kanda HCV RNA düzeyi, ya sinyal amplifikasyon yöntemleri ile ya da hedef amplifikasyon yöntemleri ile kantitatif olarak ölçülmektedir. Sinyal amplifikasyon yöntemleri dallanmış DNA yöntemi (b DNA)'dir. Hedef amplifikasyon yöntemleri ise klasik PCR, RT-PCR ve TMA kullanılarak yapılır. Dallanmış DNA yönteminde hedef RNA'yı yakalmak için, solid faz oligonükleotid probları kullanılır. Bu işlemi dallanmış sekonder bDNA probunun hibridizasyonu takip eder. Dallanmış bDNA çoğaltma ürünleri, enzimle konjuge edilmiş üçüncü bir proba bağlanır. Ardından substrat eklendikten sonra hedef RNA'nın miktarı ile oluşan kemilüminisens orantılanır (17, 51).

Hedef amplifikasyon yöntemleri olan TMA ve PCR'de ise T7 RNA polimeraz bağlanma bölgesi içeren primerler kullanılır. Böylelikle RT İle cDNA sentezlenir ve T7 RNA polimeraz için örnek oluşturulur. Takiben çok sayıda kopya yapılabilir. RNA'nın bu çoğaltma ürünleri tekrar TMA siklusuna girer ve yeni siklus için örnek oluşturur. Yöntemler arasında dinamik farklılıktan dolayı, sonuçların internasyonel ünite (IU) olarak verilmesi önerilmektedir (17).

Hepatit C virus genotiplerinin belirlenmesinde referans metod, moleküler yöntemlerle genomun sekans analizidir. Bu teknik subtiplerin gerekli olduğu moleküler epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmalıdır. Günümüzde direkt sekans analizi ile genotip tayini yapan çeşitli ticari kitler kullanıma sunulmuştur (51).

Okült HCV infeksiyonunda transaminazlar yüksek olmasına rağmen serumda HCV RNA negatiftir. Böyle hastalarda karaciğer dokusunda ya da periferal mononükleer kan hücrelerinde HCV RNA pozitif bulunur (42, 51).

2.7.3. HCV genotip tayininde kullanılan testler

Genotip tayini aşağıdaki metodlarla yapılmaktadır;

- Direk sekans analizi
- Genotipe spesifik oligonükleotid problarına ters hibridizasyon
- Restriksiyon fragman uzunluk polimorfizm (RFLP).

Dizi analizi temelli yöntemler ancak belli laboratuvarlarda uygulanabilirler çünkü özel bir cihaz donamını gerektirirler. Genotiplemede bugün kullanılan ve en kesin sonucu veren yöntem genomun C, E_1 ya da NS5b bölgesinin PCR yöntemi çoğaltılarak dizi analizinin yapılmasıdır. Ancak prosedür karmaşıklığı nedeniyle HCV genotiplerinin belirlenmesinde daha basit yöntemler uygulanmaktadır. Bunlar; genotipe özgü primerlerle, kor ya da NS5 bölgeleri hedef alınarak yapılan PCR ile genotiplendirme, 5' UTR bölgesinin PCR ile çoğaltılması ve daha sonra restriksiyon enzimleri vasıtasıyla kesilmesi sonucu RFLP yöntemi ile genotiplendirmedir. Yine 5' UTR, C, E_1, NS3, NS5b genleri hedef alınarak yapılan ve tipe özgü problarla PCR sonrası ters hibridizasyonla genotiplendirme ve C,E_1 ya da NS4 bölgesi peptidleri ile yapılan serotiplendirmedir. Bugün genotiplendirmede en çok kullanılan yöntemlerden biri revers dot-blood hibridizasyon prensibine dayalı olan "line prob assay" dir. En basit ve en ucuz genotiplendirme yöntemi 5' UTR bölgesinden yapılan RFLP'dir. Ancak bu metodla subtipler belirlenememektedir (17, 51).

2.7.4. Karaciğer biyopsisi

Karaciğer biyopsisi kronik HCV infeksiyonu olan hastaların ilk değerlendirilmesinde önerilir. Karaciğerdeki fibrozis ve nekroinflamasyonun değerlendirilmesinde altın standarttır (51). Diğer hepatit etkenlerinin ayırt edilmesinde de önemlidir. Karaciğerdeki fibrozis ve nekroinflamasyon düzeyi çeşitli skorlama sistemleri ile derecelendirilmiştir. Fibrozis derecesinin belirlenmesi tedavi açısından önemlidir. ALT'si normal olan HCV ile infekte bireylerde karaciğer histolojisine bakılması önerilmektedir. Çünkü bu hastalarda ilerlemiş fibrozisin gelişebileceği gösterilmiştir (29, 42).

Ancak karaciğer biyopsisinin kullanımında bazı sınırlamalar vardır. En önemlileri, yeterli miktarda örnek alınamaması, karaciğerde farklı bölgelerde farklı histolojik özelliklerin görülmesi ve biyopsiye bağlı gelişen komplikasyonlardır. Bu nedenle karaciğerde fibrozis ve nekroinflamasyonu gösteren, biyopsiye alternatif noninvaziv yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır (51).

2.7.5. Hepatit C infeksiyonunun tanısında testlerin değerlendirilmesi

Hepatit C infeksiyonunda anti HCV pozitifliği ile tanı konur. Anti HCV pozitif serumlarda HCV RNA bakılarak infeksiyonun persistan olup olmadığı araştırılır. Anti HCV pozitif, viral yük negatif ise 6 ay sonra ALT ve HCV RNA tekrarlanır. Yine HCV RNA negatif, ALT normal ise HCV infeksiyonunun iyileştiği söylenebilir. Bu durum ayrıca yalancı ELİSA pozitifliği, yalancı HCV RNA negatifliği veya nadiren intermittant ya da düşük düzeyde viremi nedeniyle de olabilir. Agamaglobulinemi, immunsupresyonu olanlar ya da hemodiyaliz hastalarında anti HCV negatif iken HCV RNA pozitif olabileceğinden, hepatit bulguları varsa HCV RNA bakılmalıdır (51).

Günümüzde akut HCV infeksiyonu ile kronik HCV infeksiyonunu ayıracak güvenilir serolojik yöntem yoktur. Akut hepatit şüphesi olan olgularda ELISA ile anti HCV antikoru, PCR ile HCV RNA bakılmalıdır. İnfeksiyondan 1-2 hafta sonra HCV RNA, 4-10 hafta sonra anti HCV pozitifleşmektedir. Kesin akut HCV tanısı infeksiyöz bulaşın tam zamanının bilinmesi, bu dönemde gösterilemeyen HCV RNA'nın daha sonra gösteriliyor olması ve sonunda da anti HCV antikorlarının ortaya çıkmasıyla konulabilir (42, 51).

2.8. Hepatit C İnfeksiyonunda Tedavi

Hepatit C infeksiyonunda akut olgularda kronik döneme ilerlemeyi önleme açısından antiviral tedaviler denenmektedir. Ancak akut hepatit C'nin tanımı, klinik gidişi ve tanısı ile ilgili sorunlar tedavi açısından birçok karmaşaya neden olmaktadır. Çeşitli çalışmalarda değişen oranlarda akut hepatit C tedavisinde pegile-interferonların (peg IFN) virusun temizlenmesinde yararlı olduğu ve infeksiyonun kronikleşmesini önleyebileceği bildirilmektedir. Ancak tedavinin dozu ve süresi hakkında henüz bir uzlaşı oluşmamıştır (6). Kronik hepatit C infeksiyonunda tedavinin amacı, hepatit C infeksiyonuna bağlı ölümleri, dekompanse siroz ve hepatosellüler kanser gelişimini önleyebilmektir. Kronik hepatit C'de tedavinin hedefleri Tablo 4'te verilmiştir (63). Hepatit C tedavisinin ömrü uzattığına dair yapılmış prospektif randomize bir çalışma henüz yoktur. Buna rağmen günümüzde tüm hepatit C hastaları antiviral tedavi için aday olarak düşünülmektedir. İlk kez 1990 yılında "interferon monoterapisi" ile başlanılan tedavilerden sonra, 1998 yılında "interferon ve ribavirin kombine tedavisi"

yanıtı daha etkili bulunarak kombinasyon tedavisine geçilmiştir. Son 10 yıldır pegile-interferon ve ribavirin kombinasyon tedavisi kronik hepatit C için standart tedavi olarak uygulanmaktadır. Bu tedavi ile genotip 1 hastalarında %50-60, genotip 2 ve 3 hastalarında ise %80-90 tedavi yanıtlarına ulaşılmıştır (64).

Tablo 4. Kronik Hepatit C İnfeksiyonunda Tedavinin Hedefleri (63).

- Primer amaç HCV eradikasyonunun sağlamaktır.
- Hepatik inflamasyonu azaltmak
- Hepatosellüler kanser gelişme riskini azaltmak
- Karaciğer transplantasyonu gereksinimini azaltmak
- Ekstrahepatik bulguları önlemek
- Morbidite ve mortaliteyi azaltmak
- Yaşam kalitesini düzeltmek

Kronik HCV infeksiyonunda tedaviye başlamadan önce hastanın yaşı, genel sağlık durumu, siroz riski, kan değerleri, gebelik testi, daha önce tedavi alıp almadığı, cevap şansı değerlendirilmelidir. Yüksek ALT değerlerine sahip olan, anti HCV pozitif ve karaciğerde anlamlı nekroinflamatuar aktivite ve fibrozis olanlar tedavi edilmelidir. İleri fibrozisi olan ve kompanse siroz hastaları da tedaviye alınabilir, ancak yanıtları düşük oranlardadır. HCV RNA düzeyi ve genotip, tedaviye cevabı etkileyen en önemli iki faktördür. Kronik HCV infeksiyonunda tedaviye başlama kriterleri Tablo 5'te verilmiştir (63).

Tablo 5. Kronik HCV İnfeksiyonunda Tedaviye Başlama Kriterleri (63).

- 18 yaş ve üzerindekiler
- Belirlenebilir düzeyde HCV RNA'sı olanlar
- Karaciğer biyopsisinde fibrozis 2, nekroinflamasyon skarı 4 veya üzerinde bulunanlar
- Karaciğer hastalığı kompanse olanlar
- Hematolojik ve biyokimyasal değerleri tedaviye uygun olan hastalar
- Depresyon tanılı olanlardan hastalığı kontrol altında olanlar
- Tedaviye uyumun yeterli olacağı düşünülen hastalar

Tedavi yanıtı biyokimyasal (ALT'nin normale dönmesi), virolojik (HCV RNA'nın negatifleşmesi) ve histolojik (yapılan karaciğer biyopsisinde nekroinflamasyon skorunda en az 2 puanlık azalma veya fibroz skorunda belirgin iyileşme) olarak değerlendirilebilir. Takipte karaciğer biopsisi, invaziv olması nedeni ile rutin önerilmemektedir. Kronik HCV tedavisinde yanıt kriterleri şöyle özetlenebilir:

Hızlı virolojik yanıt: Tedavinin dördüncü haftasında HCV RNA'nın 50 IU/ml altına inmesidir.

Erken virolojik yanıt: Tedavinin onikinci haftasında HCV RNA'nın en az 2 logaritma (log_{10}) azalması veya negatifleşmesidir.

Yavaş virolojik yanıt: HCV RNA'nın onikinci haftada 2 log_{10} düşmesi, ancak yirmidördüncü haftada negatifleşmesidir.

Tedavi sonu yanıt: ALT düzeylerinin normal olması (biyokimyasal yanıt) ve HCV RNA'nın negatifleşmesidir (virolojik yanıt).

Kalıcı virolojik yanıt: Hem tedavi sonunda hem de yirmidört haftalık izlem sonunda HCV RNA'nın negatif devam etmesidir.

Yanıtsızlık: Tedavi süresince HCV RNA'nın pozitif kalmasıdır.

Kısmi yanıt: HCV RNA düzeyinde > 2log_{10} azalma olması ancak saptanamayan düzeylere inmemesidir.

Nüks: Tedavi sonu yanıt alınıp, tedavi kesildikten sonra HCV RNA'nın yeniden pozitifleşmesidir.

Tedavi altında alevlenme (breaktrough): Yanıtlı hastada tedavi devam ederken ALT yükselmesi ve HCV RNA'nın pozitifleşmesidir. Breaktrough fenomeni en sık tedavinin 4-5. aylarında görülür. Patogenezde bu hastaların yarısında saptanmış olan anti-İFN alfa antikorları suçlanmıştır (65).

2.8.1. Pegile-interferon ve ribavirin kombinasyon tedavisi

Kronik hepatit C'nin standart tedavisinde peg-İFN alfa ve ribavirinin kombine olarak uygulanmaktadır. Kronik renal yetmezlik gibi ribavirinin kontrendike olduğu durumlarda interferon monoterapisi uygulanır. Tedavi süresi ve yanıtı genotipe bağlı olarak değişmektedir (66). Genotip 1 ve 4 ile infekte kronik HCV 'li hastalarda tedavi şu şekilde olmalıdır:

- Hızlı virolojik yanıtlı hastalarda 24 haftalık tedavi önerilmektedir. Bu hastalarda 24 haftalık tedavi ile 48 haftalık tedavi arasında kalıcı virolojik yanıt oranları yönünden bir fark bulunmamıştır ve ortalama %90 kalıcı yanıt alınmaktadır (63).
- Erken virolojik yanıtı olanlarda önerilen tedavi süresi 48 haftadır. Onikinci haftada HCV RNA'sı > 2 $\log_{10}$ azalmış ancak negatifleşmemiş olan hastalarda 24. haftada HCV RNA bakılır ve sonuç negatif bulunursa tedavi 72 haftaya uzatılabilir. Bu hastalarda kalıcı viral yanıt oranı 72 haftalık tedavi ile yaklaşık %29, 48 haftalık tedavi ile %17'dir (63).
- Tedavinin 12. haftasında erken virolojik yanıt alınamayan veya 24. haftasında HCV RNA pozitif kalan olgularda kalıcı yanıt şansı %3 olup tedavi kesilmelidir (63).

İki tip pegile-interferon vardır: Peg-İFN alfa 2a ve peg-İFN alfa 2b. Peg-İFN alfa-2a 180 ug'lık sabit dozda, peg-İFN alfa-2b ise 1.5 ug/kg haftada bir subkutan kullanılır. Peg-İFN alfa-2a kullanılırken ribavirin, 75 kg altındaki hastalar için 1000 mg/gün, 75 kg üzerindeki kişiler için 1200-1400 mg/gün dozunda, günde iki kez oral yolla kullanılır. Peg-İFN alfa-2b ile ribavirin kombinasyonunda kiloya ayarlı doz şöyle olmalıdır: <65 kg için 800 mg/gün, 65-85 kg için 1000mg/gün, 85-105 kg için 1200 mg/gün ve >105 kg için 1400 mg/gün günde iki eşit doza bölünmüş şekilde oral yolla kullanılmaktadır. Genotip 2 ve 3 ile infekte kronik HCV'li hastalarda tedavi süresi 24 haftadır ve ribavirin, peg-İFN ile birlikte 800 mg/gün günde iki kez oral yolla kullanılmalıdır. Genotip 5 ile infekte hastaların tedavi yanıtlarının genotip 2 ve 3'e benzer olduğu düşünülmektedir (63). Genotip 6 ile infekte hastalarda tedaviye verilen cevap genotip 1 ile genotip 2/3'te gözlemlenen seviyelerin arasında yer almaktadır. Bu nedenle genotip 6 için optimum tedavi süresi henüz belli değildir ve halen bu konu üzerinde çalışılmaktadır (65). Kronik HCV infeksiyonunda interferon tedavisine iyi yanıt kriterleri Tablo 6'de verilmiştir (63).

Tablo 6. Kronik HCV İnfeksiyonunda İnterferon Tedavisine İyi Yanıt Kriterleri (63).

Tedavi öncesi dönem
• 40 yaş altında olmak • Kadın cinsiyet • Kısa hastalık süresi • Vücut ağırlığının 75 kilogram (kg)'dan az olması • GGT düşüklüğü • Karaciğer biyopsisinde fibrozisin hafif olması • Genotip 2 veya 3 ile infeksiyon • HCV RNA düzeyi <600.000 IU/ml olması
Tedavi dönemi
• Hızlı virolojik yanıt alınması • Erken virolojik yanıt alınması • Hastanın tedaviye uyumlu olması

2.8.2. Kronik HCV tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkileri

Pegile-interferon ve ribavirin ile kombine tedavi alan hastaların %75'inde, bu ilaçlardan birinin en az bir yan etkisi ortaya çıkmaktadır. Peg-İFN ilişkili yan etkiler; nötropeni, trombositopeni, tiroid fonksiyon bozuklukları, başağrısı, bulantı, kusma, hafif dereceli ateş, kilo kaybı, kulak çınlaması, irritabilite, konsantrasyon ve hafıza bozuklukları şeklinde sayılabilir. Grip benzeri tablo ve depresyon klasik interferon tedavisine göre peg-İFN tedavisinde daha az gelişmektedir. Yan etkiler özellikle tedavinin ilk haftalarında belirgin olmakta ve analjezikler, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, antidepresanlar ile kontrol altına alınabilmektedir. İnteferon kullanımı esnasında intihar, myokard infarktüsü ve sepsise bağlı olgu bildirileri de mevcuttur (64).

Ribavirin ilişkili yan etkiler; hemolitik anemi, halsizlik, kaşıntı, döküntüler, sinüzit, gut hastalığı ve terotejenite sayılabilir. Özellikle ribavirine bağlı gelişen doğumsal anomaliler nedeniyle bayan hastalar tedavi sırasında ve tedaviden 4 ay sonrasına kadar gebelikten korunmalıdır. Erkek hastalar da tedavi esnasında ve tedavi

bitiminden 7 ay sonrasına kadar eşlerini gebe bırakmama konusunda uyarılmalıdırlar (67).

Yan etkiler açısından hafif semptomatik olgularda hasta ve yakınları ile konuşularak etkin bir yanıt şansı elde edebilmek için, tedavi süresinin %80'i ve her iki ilacın da %80'er dozları uygulanmaya çalışılmalıdır. Orta derecede semptomatik olgularda tedavinin devamı veya sonlandırılmasına hasta bazında karar verilmelidir. Kontrol edilemeyen semptomlar varlığında tedavi sonlandırılmalıdır. İlaçlara bağlı hematolojik anormalliklerde ilaç dozlarında düzenlemeye gidilmesi önerilmektedir. Tedaviye bağlı hematolojik toksisitelerde peg-İFN ve ribavirin doz ayarlaması Tablo 7'de gösterilmiştir (66, 64).

Tablo 7. Tedaviye bağlı hematolojik toksisitelerde peg-İFN ve ribavirin doz ayarlaması (64).

Laboratuar değeri	Pegile-interferon alfa	Ribavirin
Hemoglobin < 10 g/dl <8.5 g/dl	…….. Tedaviyi sonlandır	Dozu 200 mg/gün azalt Tedaviyi sonlandır
Lökosit 1500/mm^3 1000/mm^3	Dozu %50 azalt Tedaviyi sonlandır	…… Tedaviyi sonlandır
Nötrofil 750/mm^3 500/mm^3	Dozu %50 azalt Tedaviyi sonlandır	…… Tedaviyi sonlandır
Trombosit 50.000/mm^3 25.000/mm^3	Dozu %50 azalt Tedaviyi sonlandır	…… Tedaviyi sonlandır

2.9. Hepatit C Virus İnfeksiyonundan Korunma

2.9.1. Temas öncesi proflaksi

HCV infeksiyonunu azaltmanın en önemli yolu kontamine kan ve kan ürünleri ile teması azaltmaktır. HCV'ye karşı etkili bir aşı henüz bulunmadığından sağlık personeli HCV ve diğer kanla bulaşan hastalıklar konusunda eğitilmeli, bu hastalıkların bulaş ve korunma yolları öğretilmelidir. El hijyeni, eldiven gibi koruyucu bariyer

kullanımı, iğne ve diğer keskin objelerin uygun kullanımı sağlanmalıdır. Ayrıca i.v uyuşturucu bağımlılığı olanların iğnelerini paylaşmamaları ve disposable iğne kullanmaları korunmada önemlidir. HCV ile infekte kişi ile aynı evde yaşayan bireyler, traş aletleri, diş fırçası, tırnak makası gibi kanla bulaş olasılığı olan kişisel malzemeleri ortak kullanmamaları konusunda uyarılmalıdır. Kan donörlerinin anti HCV için taranmasından sonra transfüzyona bağlı HCV infeksiyonu riskinde dramatik bir azalma olmuştur. Günümüzde kullanılan immunglobulin dekontaminasyon işlemleri ve rekombinant pıhtılaşma faktörlerinin kullanımı HCV infeksiyonun bu yolla bulaşını da elemine etmiştir (1, 29, 42).

2.9.2. Temas sonrası proflaksi

HCV ile infekte iğne sağlam kişiye battığında bulaşma riski %3 civarındadır. Bu gibi durumlarda bölge hemen temizlenmeli ve dekontamine edilmelidir. Eğer şüpheli kan göz, ağız veya buruna sıçramışsa bol su ile yıkayarak temizlenmelidir. Temas sonrası proflakside immunglobulin kullanımının yararı gösterilememiştir

Sonuç olarak günümüzde HCV ile temas sonrası kullanılacak spesifik bir immunglobulin ve aşı yoktur. Bu nedenle korunma, bulaşma kaynaklarına ve bulaş yollarına alınacak önlemlerle sınırlıdır (42).

3.GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya Kasım 2008 ile Nisan 2010 dönemleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na başvuran, anti HCV ve HCV RNA'sı pozitif tespit edilen ve biyokimyasal ve serolojik olarak 6 ay izlenip kronik viral hepatit C tanısı almış hastalar dahil edildi. Çalışma bu kriterlere uyan toplam 62 hastayı kapsamaktaydı. Tüm hastaların anamnezleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı ve sosyodemografik özellikleri saptandı.

3.1. Örneklerin Alınması ve Değerlendirilmesi

Kronik HCV tanısı ile takip edilen hastalarda takipleri esnasında istenilen kan tetkikleri için steril plastik enjektör yardımıyla 15 ml venöz kan alındı. 5 cc'si AST, ALT çalışılması için, 5cc'si tiroid hormonlarının çalışılması için vacutainer® tüpüne konularak biyokimya laboratuarına, 3cc'si PT, PTT düzeyleri çalışılması için vacuette® tüpüne konularak hematoloji laboratuarına, 2cc'si hemogram çalışılması içi vacutainer® tüpüne konularak hematoloji laboratuarına gönderildi. Hastaların hepsinden tam idrar tetkiki çalışıldı. Çıkan sonuçların tümü kaydedildi. Gereken hastalara periferik yayma, solunum fonksiyon testi yapıldı. Tüm hastalara batın ultrasonografi (USG) çektirildi ve bulgular kayıt altına alındı. Hastaların hepsinde açlık kan şekeri düzeylerine bakıldı. Ekstrahepatik bulgular ilgili kliniklerle konsülte edilerek tanılar doğrulandı ve kaydedildi.

3.1.1. Viral hepatit paneli

Viral hepatit markırlarının çalışılması için steril plastik enjektörle alınan 5cc kan vacutainer® tüpüne konularak mikrobiyololoji labaratuarına gönderildi. Tüm hastalarda hepatit B yüzey antijeni (HBs Ag), hepatit B yüzey antijenine karşı antikor (anti HBs), infektif proteine karşı antikor (anti HBe), hepatit B çekirdek antijenine karşı antikor (anti HBc total), hepatit B çekirdek antijenine karşı Ig M tipi antikor (anti HBc Ig M), infektivite proteini (HBe Ag), anti HIV antikorları, anti HCV antikorları ELISA 3 (DIAPRO DIAGNOSTIC, Italy) metodu ile çalışıldı.

3.1.2. HCV RNA tespiti

Anti HCV'si pozitif olan tüm hastalardan RT RCR metodu ile (Qiagen®, saptama limiti 2 copy/ml) metoduyla HCV RNA kantitatif olarak bakıldı. Bunun için steril koşullarda alınan 5 cc venöz kan vacutainer® tüplerine konularak mikrobiyoloji labaratuarına gönderildi.

3.1.3. Otoantikorların çalışılması

Uygun koşullarda alınan 3-4 cc kan örneği vacutainer® tüpü içerisinde mikrobiyoloji labaratuarına ANA, AMA, ASMA, anti LKM-1 çalışılmak üzere gönderildi. Otoantikorlara immunfloresan antikor testi ile bakıldı.

3.1.4. Kriyoglobulin çalışılması

Kriyoglobulin çalışması için her hastadan vacutainer® tüpüne 10 ml tam kan alındı ve hematoloji labaratuarına gönderildi. 37^{o}C benmaride 30 dakika bekletildikten sonra 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Boş bir tüpe 5 ml kadar serum aktarıldı. 4 ^{o}C'de 3 gün bekletildi. İlk gün 30 dakikada bir, sonraki günlerde günde bir kez serumlar kontrol edildi. Kriyopresipitat varlığı pozitif kabul edildi. Kalitatif kriyoglobulin tespiti yapıldı.

3.1.5. Karaciğer biyopsisi

Karaciğer biyopsisi yapılmadan önce hastalar bilgilendirildi ve onayları alındı. Biyopsiler Radyoloji veya İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde USG eşliğinde perkütan yolla lokal anestezi altında 16-G ve18-G iğnesi kullanılarak yapıldı. Alınan doku örneği %10'luk formalin içinde patoloji labaratuarına gönderildi. Gönderilen örneklerde fibrozisin değerlendirilmesi için Masson's trichrom ve Sweets retikülin boyası kullanıldı. Fibrozis ve nekroinflamatuvar aktivite Knodell sınıflamasına göre değerlendirildi.

3.1.6. HCV genotip tayini

Anti HCV ve HCV RNA pozitif hastalardan steril koşullarda alınan venöz kan örneklerine ait serumlar 3000 devir/ dk santrifüj işleminden sonra ayrılıp 2 ml'lik ependorf tüpüne alınarak çalışma yapılana kadar -20 derecede derin dondurucuda saklandı. DNA dizi analizi metodu ile genotip tespiti yapıldı.

3.1.7. Serum örneklerinden RNA elde edilmesi:

Örneklerden RNA'nın elde edilmesi için "kolon RNA izolasyon" yöntemi kullanıldı. Yöntem "Qiagen® Viral RNA mini kit" kullanılarak uygulandı. Çalışmaya alınan 62 hasta serumundan RNA eldesi, 2 set halinde, peş peşe ve aynı günde yapıldı. RNA elde edilmesi işlemi, üretici firma tarafından belirlenen protokole göre uygulandı. İşlemler ana hatlarıyla şöyleydi:

- Tüm serum örnekleri ve kit üreticisi tarafından belirtilen kimyasal maddeler, çalışmadan önce oda sıcaklığına getirildi,
- Serum örnekleri iyice homojenize edildikten sonra her bir örnekten 0.2 ml'lik bir kısım alınarak yeni bir ependorf tüpe aktarıldı ve eşit hacimde kit içeriğinde yer alan "parçalayıcı tampon + RNA carrier (1 mg/ml konsantrasyondan 0.015 ml)" çözeltisi konup, birbirleriyle iyice karışması sağlandı,
- Bu karışıma 1mg/ml konsantrasyonundaki proteinaz-K enziminden 0.02 ml ilave edilerek tekrar karışım iyice homojenize edildi ve parçalayıcı tampon çözeltisi ile proteinaz-K'nın optimum çalışma sıcaklığı olan 65^{o}C'da 20 dakika süreyle ısı bloğuna bırakıldı,
- Isı bloğundan çıkarılan örnekler bir süre oda sıcaklığında bekletildi ve üzerine 0.2 ml saf etanol ilave edilip bunlarında iyice karışması sağlandı.

Tüm bu işlemlerle karşımının içinde olacak şekilde elde ettiğimiz RNA havuzu, içi silika kaplı özel tüplere kondu. Santrifüj işleminin sonrasında karışımın içindeki RNA'lar silikaya bağlandı;

- Silikaya bağlı haldeki RNA molekülleri kit içeriğinde yer alan yıkama solüsyonlarıyla yıkandıktan sonra en son olarak yine kit içeriğinde yer alan DNA saklama solusyonuna aktarıldı.

DNA örneklerinde HCV varlığını ve var olanların da kantitatif olarak tesbitini sağlamak amacıyla RT-PCR ve onu takiben de Q-PCR yapıldı. Bu amaçla Qiagen® tarafından üretilen kitler, üretici firmanın direktifleri doğrultusunda kullanıldı. Her iki reaksiyon her bir örnek için 25 ml'lik hacimde ve tek seferde yapıldı. RT- ve Q-PCR amplifikasyonları için Rotor Gene cihazı kullanıldı. Her iki PCR için de toplam döngü sayısı 45 olarak ayarlandı. Sonuçları kantitatif olarak değerlendirebilmek için kullanılan standartlar, ml'de [10] ile [10^6] kopya virus RNA'sına eş değerdeydi ve ml'de 10, 10^2, 10^3, 10^4, 10^5 ve 10^6 kopya içerecek standartlar kullanıldı. Amplifikasyon sonrası pozitif olan ve ml'deki virus sayısı 1000 ve üzeri olan örnekler, Pyrosequencing için işleme alındı. Dizi analizi için uygun görülen örnekler, HCV genomuna ait 240 ve 180 baz çiftlik bölgeler için analiz edildi. Herbir bölgenin analizi için 2 ayrı PCR yapıldı. Toplam 50 ml hacimde, 240 ve 180 baz çiftlik bölgeleri çoğaltmak için yapılan PCR işlemi, 45 döngüden oluşuyordu. Bu amaçla yine Rotor Gene PCR cihazı kullanıldı. PCR sonrası elde edilen 240 ve 180 baz-çifti büyüklüğündeki bölgeler, üretici firma tarafından belirtilen kurallar doğrultusunda işleme alıdı. İlk olarak hibridizasyon temeline dayalı olan "PCR ürün saflaştırma" işlemi yapıldı. Saflaştırma işlemini takiben DNA zincirlerinden birine seferoz boncuk bağlandı. Pyrosequencin analizde önemli bir basamak olan bu aşama, analizi yapılacak veya da tipi tayin edilecek HCV genomuna ait diziyi işaretlemektedir. Seforoz boncuk ile işaretlenen tek zincir, dizi analiz sistemine verilerek sonuçlar alındı ve sonuçlar sistemin web sayfasından faydalanılarak değerlendirildi.

3.1.8. İstatistiksel değerlendirme

Çalışmaya alınan 62 hastanın analizleri Statiscical Packages for Social (SPSS) versiyon 18 programı (SPSS Inc, Chicago IL, US) ile t testi, Mann Whitney testleri ve Wilcoxon Signed Ranks test uygulanarak yapıldı. $p \leq 0.05$ ise anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 62 kronik hepatit C hastasının 32 (51.6)'si erkek, 30 (48.4)'u kadın idi. Kadınların yaş ortalaması 48.9, erkeklerin yaş ortalaması 50.5 olarak bulundu. 62 hastanın 30'unda karaciğer biyopsisi yapıldı, Knodell sınıflamasına göre karaciğer fibrozisi; olguların 4'ünde 0, 14'ünde 1, 12'sinde 3 olarak saptandı. Hastaların ortalama ALT değerleri 53.88±37.42 U/I olarak tespit edildi.

Anti HCV antikorları ve HCV RNA'sı pozitif olan 62 olgudan 46'sında (%74.2) HCV RNA genotip tespiti yapılabildi. 46 hastanın tamamında (%100) genotip 1b tespit edildi. Olguların tamamında HCV genotip 1b saptandığından genotiple yaş, cinsiyet, ALT ve AST düzeyleri arasında ilişkilendirme yapılamadı.

Toplam 23 (37.1) hastamızda çeşitli ekstrahepatik bulgular tespit ettik. Beş hastamızda DM (%8.1), üç hastamızda pruritus (%4.8), üç hastamızda artralji (%4.8), üç hastamızda depresyon (%4.8), iki hastamızda KOAH (%3.2), iki hastamızda astım (%3.2), iki hastamızda artrit (%3.2), bir hastamızda ANA pozitifliği (%1.6), bir hastamızda anti LKM-1pozitifliği (%1.6), bir hastamızda hipotiroidi (%1.6) saptandı. Hiçbir olguda kriyoglobulinemi saptanamadı. ASMA, AMA hiçbir olguda belirlenemedi.

Tablo 8. Hastalarda Saptanan Ekstrahepatik Bulgular ve Cinsiyete Göre Dağılımı.

Ekstrahepatik bulgular	**Kadın n:**	**Erkek n:**	**Toplam n:**
DM	3	2	5
Depresyon	2	1	3
Artralji	2	1	3
Pruritus	2	1	3
Astım	1	1	2
KOAH	1	1	2
Artrit	2	0	2
ANA pozitifliği	1	0	1
Anti LKM-1 pozitifliği	0	1	1
Hipotiroidi	1	0	1
Toplam	15	8	23

Olgularımızın tamamının HCV genotip 1b ile infekte olması ve diğer genotiplerin tespit edilememiş olması nedeni ile genotip ve ekstrahepatik bulgular arasındaki bağlantı irdelenememiştir.

Ekstrahepatik bulguların cinsiyete göre dağılımına bakıldığında, kadınların 15 (%65.2)'inde, erkeklerin 8 (%34.8)'inde ekstrahepatik bulgu görülmüştür. Kadınlarda ekstrahepatik bulgular daha fazla saptanmıştır (p=0.05.). Ekstrahepatik bulgular ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 8'de görülmektedir.

Tablo 9. Ekstrahepatik bulgusu olan ve olmayan hastaların yaş ortalamaları.

	Yaş Ortalaması	**Standart Sapması**	**P**
Ekstrahepatik bulgusu olmayan hastalar n: 39	**43,86**	**14,82**	**0,035**
Ekstrahepatik bulgusu olan hastaları n: 23	**53**	**8,22**	

Ekstrahepatik bulgusu olmayan hastaların yaşları ile ekstrahepatik bulgusu olan hastaların yaşları karşılaştırıldığında istatistikî açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur (p= 0,035.). Yani ekstrahepatik hastalıklar daha çok ileri yaşlarda HCV infeksiyonuna eşlik etmektedir. Ekstrahepatik bulgusu olan ve olmayan hastaların yaş ortalamaları ve standart sapmaları Tablo 9'da görülmektedir.

Tablo 10. Ekstrahepatik bulgusu olan ve olmayan hastalardaki ortalama ALT değerleri.

	Ortalama ALT	**Standart Sapması**	**P**
Ekstrahepatik bulgusu olmayan hastalar n: 39	52,68	37,99	0,789
Ekstrahepatik bulgusu olan hastalar n: 23	55,09	37,69	

Ekstrahepatik bulgusu olan ve olmayan HCV'li hastaların ALT değerleri arasında istatistikî açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (p= 0,789.). Tablo 10'da özetlendi.

Tablo 11. Fibrozis Evrelerine Göre Ekstrahepatik Bulgusu Olan ve Olmayan Hastaların Dağılımı.

Fibrozis	Ekstrahepatik bulgusu olanlar (%)	Ekstrahepatik bulgusu olmayanlar(%)	Toplam (%)
F0	3.3	10	13.3
F1	26.7	20	46.7
F3	20	20	40

Fibrozis evrelerine göre ekstrahepatik bulgusu olan ve olmayan hastaların dağılımı incelendiğinde ekstrahepatik bulgular ile fibrozis arasında anlamlı ilişki bulunmadığı görüldü (p=0.785.). Tablo 11'de özetlendi.

Tablo 12. Ekstrahepatik bulgusu olan ve olmayan hastaların HCV RNA değerleri

	Ortalaması	Standart sapması	p
Ekstrahepatik bulgusu olan hastaların HCV RNA değerleri	$1,3055x10^6$	$2,6355x10^6$	0,023
Ekstrahepatik bulgusu olmayan hastaların HCV RNA değerleri	$1,9042x10^8$	$8,51293x10^8$	

Yapılan istatistikler sonucu ekstrahepatik bulgusu olan hastaların HCV RNA değerleri ile ekstrahepatik bulgusu olmayan hastaların HCV RNA değerleri arasında istatistiki açıdan fark bulunmuştur (p=0,023.). Ekstrahepatik bulgunun eşlik ettiği HCV'li hastalarda HCV RNA değerleri anlamlı olarak daha düşük tespit edilmiştir (Tablo 12).

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Hepatit C virusu genomunun ilk kez 1991 yılında Choo tarafından tanımlanmasından sonra Dünya'nın çeşitli yerlerinden farklı HCV izolatları tanımlanmış ve dizi analizleri yapılmıştır. Yayınlanan farklı dizi analizlerinin karşılaştırılması sonucunda farklı HCV genotiplerinin olduğu ortaya çıkmıştır (25). HCV infeksiyonu ileri derecede dinamik bir süreç olarak işlemektedir ve virusun yarı ömrü sadece birkaç saattir. İnfekte bireyde hergün yaklaşık 10^{12} virionun üretildiği ve arıtıldığı tahmin edilmektedir. HCV genomu hata yapmaya eğilimli bir RNA replikaza sahiptir. HCV viral replikaz kompleksi içerisinde yer alan RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) enziminin hata düzeltme yeteneğinin olmayışı bu yüksek replikasyon yeteneği ile birlikte, HCV'nin genetik olarak çeşitlilik göstermesine neden olmaktadır. Yani infekte bir bireyde, belli bir anda genetik olarak heterojen bir HCV genom populasyonu bulunmaktadır (6).

Günümüzde HCV genotiplerinin klinik önemi halen tartışmalıdır. HCV genotipinin interferon tedavisine yanıtı etkileyen bağımsız bir faktör olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle HCV'li olgularda genotipin araştırılması tedaviye yanıtın, tedavi süresinin, tedavide kullanılan antiviral dozunun ayarlanmasında önemlidir. Ayrıca genotiplerin aşı geliştirme çalışmalarında, HCV epidemiyolojisinde ve karaciğer hasarının olası ilerleme hızını belirlemede de önemli olduğu düşünülmektedir (68).

Çalışmamıza alınan 62 hastanın sadece 46'sında (%74.2) HCV genotiplendirmesi yapılabildi. Genotiplendirmesi yapılan tüm olgular genotip 1b olarak tespit edildi. 16 hastanın serum örneklerinden genotip tespitinin yapılamamasının serum örneklerinin alınması, transferi, saklama işlemleri ve PCR incelemesi esnasında ayrıştırma işlemlerindeki hatalara bağlı olabileceği düşünüldü. Yapılan çalışmalarda örneklerin yaklaşık %11-12'sinde HCV genotipi saptanamadığı bildirilmektedir. Bizim çalışmamızdaki %25.8'lik oran bildirilen oranlara göre oldukça yüksektir. Ancak yapılan araştırmalarda bizim oranımıza yakın veya daha yüksek rakamlar da mevcuttur. Örneğin Kendal ve ark. olguların %44'ünde genotiplendirme yapamamışlardır (69).Yine Sönmez ve ark. %25.4 serum örneğinde HCV RNA tipini tespit edememişlerdir (70). Bunu serumların daha önceden birkaç kez başka çalışmalar için dondurulup çözdürülerek kullanılmaları ve transport sırasında olabilecek uygunsuz

koşullara bağlamışlardır. Birçok çalışmada çeşitli oranlarda genotip tesbit edilememesi kullanılan testlerin farklılığından da olabilir. Bizim genotip saptama metodumuzla aynı metodu kullanan bazı çalışmalarda genotip belirlenememe oranı %0-30.1 arasında değişmektedir. Sanlidağ olguların %1'inde, Mora %2.2'sinde, Olinger %30.1'inde genotip saptayamamışlardır (71, 72, 73). Afyon'dan Altındiş ve ark, Konya'dan Ural ve ark, Ankara'dan Aslan ve ark. DNA dizi analizi ile tüm olgularda genotip tespit edebilmişlerdir (74, 75, 76). Dolayısıyla yapılan çalışmalarda genotiplerin belirlenememesi kullanılan metoddan çok diğer faktörlerle ilişkilidir denebilir.

Türkiye'de hepatit C'li olgularda genotip dağılımı ile ilgili yapılan ilk çalışma Abacıoğlu ve ark. tarafından 1995 yılında İzmir bölgesinde yapılan çalışmadır (10). Araştırmada incelenen hasta grubu ağırlıklı olarak kronik renal yetersizliği olan olguları içermektedir. Bu çalışmada 89 olguda HCV genotipleri araştırılmış, olguların %75.3'ünde tip 1b, %19.1'inde 1a, %3.4'ünde tip 2, %2.2'sinde de tip 4 saptanmıştır. Bu çalışmada; yaş, cinsiyet, transfüzyon öyküsü, aminotransferaz düzeyleri ve karaciğer histolojisi ile HCV genotipi açısından önemli farklılık bulunamamıştır. Yine de genç olguların daha çok genotip 1a ile infekte olduğu, hemodiyaliz hastalarında ise baskın tipin genotip 1b olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda kronik renal yetmezlikli olgu olmamasına rağmen olguların tümü genotip 1b ile infekte bulundu. İzmir ve çevresinde bizim çalışmamıza benzer şekilde Altuğlu ve ark.'nın kronik HCV infeksiyonlu 345 hasta üzerinde 2008 yılında yaptıkları çalışmada olguların %87.2'si genotip 1b, %9.9'u genotip 1a, %0.9'u genotip 2, %1.4'ü genotip 3 ve %0.6'sı genotip 4 olarak saptamışlardır (68). Ülkemizde yapılmış en kapsamlı araştırmalardan biri olan bu çalışmada HCV genotip 1b prevalansında eski raporlara göre anlamlı azalma olmadığı bildirilmiştir. Nadir görülen genotip 1b dışı genotiplerin saptanmasını ise virusun olasılıkla diğer ülkelerden alınmış olmasına bağlanmıştır.

Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nden 1997 yılında Kendal ve Ark.'nın yaptığı araştırmada anti HCV ve HCV RNA'sı pozitif olan 28 olgunun genotip incelemesinde bizim bulgularımıza benzer şekilde tüm hastalarda genotip 1b saptanmıştır (69). Aynı bölgede Çil ve Ark.'nın 2005 yılında PZR yöntemi ile yaptıkları çalışmada anti HCV ve HCV RNA'sı pozitif 22 hastanın %22.7'sinde genotip 1a, genotip 1b %72.8, hastada genotip 3a %4.5 saptamışlardır (77). Yine aynı bölgede Özbek ve ark. tarafından yapılan çalışmada %87.8 genotip 1b, %4.1 genotip 1, %2.7 genotip 2, %2.7 genotip 3, %2.7 genotip 3a bulmuşlardır (78). Bölgede yapılan üç çalışma karşılaştırıldığında

geçen yıllar içinde bölgede HCV genotip dağılımının değiştiği gözlenmiştir. Bu bölgede Avrupa'dakine benzer şekilde genotip 1b'de azalma olurken genotip 1a ve 3a'nın ortaya çıktığı saptanmıştır. Çil ve ark.'nın çalışmasında olguların %59'u kronik renal yetmezlikli hastalar olup, hemodiyaliz hastalarında genotip 1b baskın olarak saptanmıştır (77). Bu üç çalışmada saptanan farklı sonuçlar genotiplendirmede kullanılan metodların faklılığından kaynaklanıyor olabilir.

Sönmez ark. 1996 yılında yaptıkları çok merkezli bir çalışmada 80 olguda RT PCR ile genotip dağılımını incelemişlerdir (70). Bu çalışmaya Malatya, Samsun, Konya ve Erzurum yörelerinden 20'şer hasta dahil edilmiştir. Olguların %69.5'inde genotip 1b, %5.1'inde genotip 1a+1b bulmuşlardır. Bu çalışmada olguların %25'inde genotip saptanamamıştır. Malatya kaynaklı 20 serumdan 19'unda HCV RNA pozitif bulunmuş, ve bunların 14'ünde genotip 1b tespit edilmiştir. Kalan 5 hastanın serumlarında tiplendirme yapılamamıştır. Samsun yöresine ait 18 HCV RNA pozitif serumdan 10'u genotip 1b, 2'si mikst (tip 1a+1b) bulunmuştur ve 6 serumda tiplendirme yapılamamıştır. Konya bölgesine ait 16 HCV RNA pozitif serum tespit edilmiş, genotiplendirmede 11 olgu genotip 1b, 1 olgu mikst (1a+1b) olarak rapor edilmiş, 4 olguda genotip saptanamamıştır. Sönmez ve ark. tarafından çalışmada da mikst infeksiyon sıklığını %5.1 bulmuşlardır. Yapılan çalışmalarda birden fazla HCV genotipi ile (mikst) infeksiyon sıklığı %2-9.7 arasında bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda olgularımızda mikst infeksiyon tespit edilememiştir. Erzurum'a ait 20 serum örneğinden sadece 6'sında genotiplendirme yapılabilmiştir. Bu düşük oranın, çalışmada kullanılan serumların daha önceden birkaç kez başka çalışmalar için dondurulup çözdürülerek kullanılmaları ve transport sırasındaki uygunsuz koşullardan kaynaklandığı rapor edilmiştir. Çalışma az sayıda olgu içerdiğinden, bu çalışmanın sonucunu bizim sonuçlarımızla karşılaştırarak bölgemizde genotip dağılımının yıllar içinde değişip değişmediğini belirlemek güçtür. Bunun için bölgemizde daha kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Konya bölgesinde 11 yıl sonra 2007 yılında Ural ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise 80 olguda genotip bakılmıştır (75). Genotiplendirmesi yapılan tüm HCV RNA'ların tamamı genotip 1b bulunmuştur. Ural ve ark.'nın bu çalışmasında ABI PRISM 310 Genetik Analizer aleti ile genotiplendirme yapılmıştır. Sönmez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bulunan mikst genotipe Ural ve ark. rastlamamıştır (70).

Çok merkezli olarak yapılan bir diğer çalışma Uzunalimioğlu ve ark. tarafından yayınlanmıştır (79). Bu çalışmada 365 kronik HCV hastasında okamoto yöntemi ile genotiplendirme yapılmış ve genotip 1b %84, genotip 1a %11, genotip 2 %3, genotip 3 %1 ve genotip 4 %1 oranında bulunmuştur. Bu çalışma ülkemizden yapılan en kapsamlı çalışma olup, bizim çalışmamızın aksine ağırlıklı olarak kronik renal yetersizliği olan olguları içermektedir. Ayrıca çalışma çok merkezli yapılmış olup olgu grubu heterojen bireyleri içermektedir. Bu nedenle çalışmada birden çok genotip saptanması şaşırtıcı değildir. Bizim çalışma grubumuz daha homojen olduğundan çalışmamızda tek tip genotip saptamış olabiliriz.

Tuncer ve ark. 1996 yılında Ankara'dan 58 olguda yaptıkları araştırmada; %72 genotip 1b, %21 genotip 1a, %5 genotip 2 ve %2 genotip 4 olarak bulunmuştur (80). HCV genotiplendirmesi Chiron RIBA 2 assay testi ile yapılmıştır. Bu çalışmada olguların çoğunu renal transplantlı hastalar ve hemodiyaliz hastaları oluşturmaktadır. Yine bu çalışmaya benzer bir çalışma 2005 yılında Coşkun Y. ve ark. tarafından anti HCV pozitif saptanan 23 hemodiyaliz hastası, 8 renal transplantlı hasta üzerinde yapılmıştır (81). Toplam 14 hastada genotiplendirme yapılabilmiştir. Hemodiyaliz hastalarının %75'ünde genotip 1b, %25'ünde genotip 1a, renal transplantlı hastaların %83.3'ünde genotip 1b, %16.7'sine genotip 1a saptanmıştır.

İstanbul ve çevresinde, Türkoğlu ve ark. 239 olguda Nested PCR ile HCV genotiplerini %70 tip 1b, %5.8 1a, %3.7 tip 2a, %4 tip 3a, %2.5 tip 4 bulmuş, %9 olguda genotip saptaması yapamamışlardır (82). Yine İstanbul ve çevresinde 2010 yılında yapılan bir başka çalışmada 52 hastada RT-PZR ile HCV genotip çalışılmıştır (83). Olguların %76.92'u genotip 1b, %9.6'sı genotip 3a, %5.7'si genotip 4e, %3.8'i genotip 2a/2c, %1.9'u genotip 1a, %1.9'u genotip 4 olarak saptamışlardır ve bulunan genotiplerin AST-ALT seviyesi ile anlamlı ilişkisi olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmada genotip 1b'nin genotip 2 ve 3'e oranla daha yaşlı olgularda etken olduğunu rapor etmişlerdir. Ülkemiz genelinde yaş ve genotip arasında ilişki kurulamadığı çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Bu yönüyle araştırma farlılık göstermektedir. Bu araştırmada tespit edilen genotip çeşitliliğinin İstanbul'un heterojen yapısından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Yarkın ve ark. 2000 yılında Adana ve çevresinde kronik hepatit C'li 74 olguda Nested RT PZR testi ile %82.2 genotip 1b, %14.5 genotip 1a, %3.3 genotip 2a

bulmuşlardır (84). Araştırma sonucunda HCV genotip 1b ile infekte olan veya olmayan vakaların yaş ortalaması, cinsiyet dağılımı, ALT ve AST ortalamaları arasında fark bulunamamıştır.

2002 yılında Erensoy ve ark. nükleik dizi analizi ile İzmir ve Antalya bölgesinden 24 kronik hepatit C, 7 renal transplant alıcısı,14 talassemi hastası olmak üzere toplam 50 olguda HCV genotiplemesi yapmışlardır (85). Çalışmada %60 tip 1b, %30 tip 1a bulunmuş ve %10 hastada da genotip saptanamamıştır. Genotip 1b oranı daha önceki çalışmalara göre daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada, ülkemizde yapılan araştırmaların sonuçlarının farklı olması kullanılan metodların çeşitliliğine bağlanmıştır.

Ankara bölgesinden 2002 yılında yapılan bir çalışmada 79 olguda %91 genotip 1b, %6.1 genotip 1a, %1.5 genotip 2a, %1.5 genotip 4c (11), Aslan ve ark. yine aynı bölgede RT –PCR testi ile 2004 yılında 39 olguda %89.8 genotip 1b, %10.2 tip 1a genotip dağılımı bulmuşlardır (76). Yine Ankara bölgesinden yapılan ancak farklı olarak hemodiyaliz hastalarının çoğunlukta olduğu Bozdayı ve ark.'nın 2003 yılında RFLP testi kullanarak yaptıkları çalışmada %77.8 genotip 1b, %22.2 genotip 1a tespit etmişlerdir (86). Birer yıl arayla yapılan bu çalışmaların sonuçları birbirine benzemektedir.

Afyon ve çevresinde 2008 yılında Altındiş ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada kan merkezine başvuran ya da rutin taramalarında hepatit saptanan bireylerden HCV RNA'sı pozitif 30 olguda, %63.3 genotip 1b, %20 genotip 1a, %13.3 genotip 4a, %3.3 genotip 1c saptanmıştır (74). Yine Altındiş ve ark. 2006 yılında Kuzey Kıbrıs'ta sağlıklı populasyonda ve Türk askerlerde yaptıkları HCV genotiplendirme çalışmasında %92.4 genotip 1b, %5.7 genotip 1a, %1 genotip 2 tespit etmişlerdir (87). Genotiplerin yaş, cinsiyet ve transfüzyon hikayesi ile ilişkisi bulunamamıştır.

Kayseri bölgesinden 2007 yılında yayınlanan 57 HCV olgusunun yer aldığı diğer bir çalışmada PCR metodu ile olguların %96.5 kadarı genotip 1b, %3.5 kadarı genotip 1a olarak bulunmuştur (88). Manisa ve çevresinde 100 olgu üzerinde, Sanlidağ ve ark. tarafından 2009 yılına ait bir DNA dizi analizi ile yapılan genotiplendirme çalışmasında; genotip 1b %90, genotip 4a %5, genotip 1a %2, genotip 2a %2 olarak tespit edilmiştir. %1 olguda tiplendirme yapılamamıştır (71).

Van yöresinden Özer TT ’in çalışmasında genotiplendirme yapılan 58 hastanın 2’sinde genotip belirlenememiştir (89). 58 hastadan %53.4’ü genotip 1b, %36.2’si genotip 1a, %1.7 subtip belirlenemeyen genotip 1, %1.7 genotip 3, %1.7 genotip 4, %1.7 genotip 1a/1b olarak saptanmıştır. Bu çalışmada genotip 1b oranı Türkiye’de yapılmış birçok çalışmaya göre oldukça düşüktür. Bizim bölgemize yakın bir bölge olmasına rağmen bizimkinden oldukça farklı bu sonuç ilginçtir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda az oranda da olsa görülen 1b dışı genotiplerin bazı araştırmalarda tespit edilememesi, kullanılan metoda ya da bölgesel farklılıklara bağlanmıştır.

Genel populasyonla, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda her zaman HCV genotip dağılımı paralel olmayabilir. Bazı ülkelerde genel populasyonda1b baskın iken, hemodiyaliz ve renal transplant alıcılarında genotip 1a baskındır (67). Ancak bizim ülkemiz için bu durum yapılan çalışmalarda görüldüğü gibi farklıdır. HCV ile infekte diyaliz hastalarında da baskın genotip tip 1b olup, bu toplumun diğer kesimlerindeki HCV ile infekte hastaların genotip profiline benzemektedir. Ülkemizde kronik hepatit C’li hastalarda yapılan genotip çalışmaları Tablo 13’de görülmektedir.

Ülkemiz genotip dağılımının farklılık gösterdiği Avrupa ve Orta Doğu ülkeleri arasında yer almaktadır. Orta Doğu ülkelerinde genotip 4 predominant bulunmuştur. Türkiye’de yapılan çalışmalarda genotip 1b %66.7-100 arasında olup birinci sıklıkla görülmektedir. İkinci sıklıkla görülen genotip ise %5.8-33.3 oranındaki genotip 1a’dır. Daha az sıklıkla 2a, 3a, 4 ve 4c bildirilmiştir. İlginç olarak ülkemizdeki genotip dağılımı açısından ABD ile benzer iken, Orta Doğu ülkeleri ile farklılık göstermektedir (90, 91).

Hepatosellüler karsinom ve kronik karaciğer hastalıklarının etiyopatogenezinde HCV’nin ihmal edilemeyecek yeri vardır. Literatürde genotip 1b’nin hepatosellüler karsinomlu ve sirozlu vakalarda yüksek oranda bulunduğu gösterilmiştir (25). Ancak bizim hastalarımız içinde hepatosellüler karsinomlu ve sirozlu vaka yoktu.

Yapılan bazı çalışmalarda, genotip 1b şiddetli karaciğer hastalığı ile ilişkili bulunmuştur (65). Çalışma grubumuzdaki hastaların, karaciğer biyopsilerinde hafif-şiddetli düzeyde histopatolojik bulgular mevcuttu. Bizim çalışmamızda tüm olgularımızın genotip 1b ile infekte olmasına rağmen çoğu hastada hafif fibrozis bulunması, hastaların HCV ile yakın zamanda karşılaşılmış olmasından kaynaklanabilir ki birçok hastamızda muhtemel bulaş yolu ve bulaş zamanı saptanamamıştır.

Tablo 13. Ülkemizde Kronik Hepatit C'li Hastalarda Yapılan Genotip Çalışmaları

Çalışma, Merkez	Olgu	Ağırlıklı Hasta Grubu	Kullanılan Metod	Genotipler						
				1a	1b	2	3	4	Belir-siz	Mikst
Abacıoğlu İzmir (10)	89	HD*	RIBA 2 assay	%19.1	%75.3	%3.4	-	%2.2	-	-
Çil Güney Doğu Anadolu (77)	22	KRY**	PCR	%22.7	%72.8	-	%4.5 3a	-	%10	-
Tuncer Ankara (80)	58	HD, RT***	RIBA 2 assay	%21	%72	%5	-	%2	%1	-
Coşkun Bursa (81)	31	HD, RT	RFLP	%21.4	%78.6	-	-	-	%45	-
Erensoy İzmir-Antalya (85)	50	Kronik HCV RT, HD	Dizi analizi	%30	%60	-	-	-	%10	-
Bozdayı Ankara (86)	36	HD	RFLP	%22.2	%77.8	-	-	-	%12.2	-
Altuğlu İzmir (68)	345	Genel populasyon	RFLP	%9.9	%87.2	%0.9	%1.4	%0.6	%2.9	
Kendal Güney D. Anadolu(69)	28	Genel populasyon	PCR	-	%100	-	-	-	%44	-
Sönmez Çok merkezli (70)	80	Genel populasyon	RT-PCR	-	%69.5	-	-	-	%25	%5.1
Uzunalimoğlu Çok merkezli (79)	365	Genel populasyon	PCR	%11	%84	%3	%1	%1	-	-
Türkoğlu İstanbul (82)	239	Genel populasyon	Nested PCR	%5.8	%70	%3.7 2a	%4 3a	%2.5	%9	-
Küçüköztaş İstanbul (83)	52	Genel populasyon	RT-PCR	%1.9	%76.9 2	-	%9.6 3a	%5.7 4e %1.9 4	-	%3.8 2a/2c
Yarkın Adana (84)	72	Genel populasyon	Nested RT-PCR	%14.5	%82.2	%3.3 2a	-	-	%16.3	-
Altındiş Afyon (74)	30	Genel populasyon	Dizi analizi	%20 1a, %3.3 1c	%63.3	-	-	%13.3 4a	-	-
Gökahmetoğlu Kayseri (88)	57	Genel populasyon	RFLP	%3.5	%96.5	-	-	-	-	-
Ural Konya (75)	80	Genel populasyon	Dizi analizi	-	%100	-	-	-	-	-
Aslan Ankara (76)	39	Genel populasyon	Dizi analizi	%10.2	%89.8	-	-	-	-	-
Berktaş Van (89)	58	Genel populasyon	LIPA	%36.2 1a, %1.71	%53.4	-	%1.7	%1.7	%3.4	%1.7 1a/1b
Yıldız Ankara (11)	79	?	Dizi analizi	%6.1	%91	%1.5 2a	-	%1.5 4c	-	-
Özbek Güney Doğu Anadolu (78)	74	?	Inno LIPA	%4.11	%87.8	%2.7	%2.7 3a, %2.7 3b	-	-	-
Sanlidağ Manisa (71)	100	?	Dizi analizi	%2	%90	%2 2a	-	%5 4a	%1	-

*HD: Hemodiyaliz **KRY: Kronik renal yetmezlik
***RT: Renal transplantasyon ?: Hasta grubu tanımlanmamış

Genotip 1b ve 2 ile infekte olguların genotip 1a, 3 ve 4'e göre daha ileri yaşlarda olduğu bilinmektedir (25). Hastalarımızdaki yaş ortalaması, erkeklerde 50.5, kadınlarda 48.9 idi. Ancak 20'li 30'lu yaşlarda olan az sayıda olgumuzda da HCV RNA genotip 1b bulunmuştur. Çalışmamızda tüm olgularımız genotip 1b ile infekte olduğu için biz yaş ile genotip arasındaki ilişkiyi araştıramadık. Ülkemizde yapılan birçok çalışmada da yaş ile genotip ilişkilendirilememiştir.

Yapılan çalışmalarda genotip ile AST-ALT düzeyleri ve cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır (83, 84, 87). Çalışma grubunun %51.6'sı erkek, %48.4'ü kadın olup, 29 hastada ALT düzeyi normal, 33 hastada yüksek saptanmıştır. Ancak bizim çalışmamızda tek bir genotip bulunduğu için cinsiyetle ve ALT düzeyleri ile arasındaki ilişkide incelenememiştir.

Türkiye 'de yaygın olarak görülen genotip 1b viruslarının ülkemize 1920-1930 yılları arasında girmiş olabileceği ve steril olmayan iğnelerle yapılan enjeksiyonların bu virusun yayılımına katkıda bulunduğu bir hipotez olarak öne sürülmüştür. Bu hipotezin devamında, tek kullanımlık enjektörlerin kullanılması ve verici kanlarının taranması ile birlikte tip 1b HCV infeksiyon sıklığının giderek azalmaya başlayacağı ve tip 1b dışı HCV infeksiyonlarında bir artış olabileceği ileri sürülmüştür (77). Son yıllarda Avrupa kaynaklı çalışmalarda genotip 1b, 2a ve 2c'de azalma saptanırken, genotip 1a, 3a ve 4a'da artış saptanmıştığı bildirilmektedir. Genotip 4a'daki bu artış Avrupa'da özellikle iv ilaç kullananım alışkanlığındaki artışa bağlanmaktadır (25). Daha önceden bahsedildiği gibi Kendal ve ark.'nın Güneydoğu Anadolu Bölgesinde yaptığı araştırmada olguların %100'ü genotip 1b olarak tespit edilmişken, aynı bölgede 8 yıl sonra Çil ve ark.'nın yaptığı çalışmada genotip 1a ve genotip 3a da ortaya çıkmıştır (69, 77). Ancak baskın olan genotip yine genotip 1b olarak tespit edilmiştir. Bu iki çalışmanın karşılaştırması sonucu aralarındaki süre kısa olmasına rağmen yukarıda anlatılan hipotezin doğruluğunu desteklemektedir.

Konya bölgesinden on bir yıl ara ile yapılan iki HCV genotiplendirmesi arasında ise yukarıda bahsedilen hipotezle uyumsuz bir sonuç ortaya çıkmıştır. Bu bölgede Sönmez ve ark. tarafından yapılan ilk çalışmada genotip 1b baskın olarak bulunmuş ancak olguların %5'inde genotip 1a tespit edilmiştir (70). Aynı bölgede 11 yıl sonra Ural ve ark. olguların %100'üde genotip 1b olarak saptamışlardır (75). Yani bölgede

genotip 1a bulunamamıştır. Bunun da çalışma gruplarının ve metodların farklılığından kaynaklandığı düşünülmüştür. Sönmez ve ark.'nın çalışmasında yer alan az sayıda olgu dışında bölgemizde genotip dağılımının yıllar içinde değiştiğini söyleyebilmek için önceden yapılmış yeterli bir çalışma yoktur.

HCV'nin genomik yapısı çok değişkendir. Genomik yapının kor bölgesinde çok az mutasyon olmasına karşın, diğer bölgelerde mutasyona yatkın genomik alanlar bulunmaktadır. Zamanla genom üzerinde oluşan mutasyonlar ile genomik yapılar arasında farklar oluşmaktadır. Farklı genotiplerinde, bu mutasyonlarla diğer genotiplerden oluştuğu düşünülmektedir. Tüm bu mutasyonların bir araya gelerek yeni bir genotip oluşturabilmesi için yıllar geçmesi gerekmektedir. Subtipler ise genotipler içinde daha az oranda oluşan mutasyonlara bağlı meydana gelmektedir (25). HCV genetik olarak gösterdiği bu çeşitliliğe karşın, tüm genotiplerle klinik özellikler, ekstrahepatik bulgular, klinik gidiş ve sonuçlar ya da hastalığın şiddeti arasında kesin bir ilişki kurulamamıştır.

Kendal ve ark. PCR metodu kullanarak Diyarbakır bölgesinde, Ural ve ark. da dizi analizi metodu kullanarak Konya bölgesinde bizim çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde, olguların tamamında genotip 1b tespit etmişlerdir (69, 75). Görünen şu ki yöntem ve bölge ne olursa olsun ülkemizde hastaların büyük çoğunluğu genotip 1b ile infektedir.

Hepatit C infeksiyonu ile ilgili yapılan araştırmalar, bazı immunolojik ve ekstrahepatik bulgu ya da semptomların bu infeksiyona eşlik ettiğini göstermiştir. Farklı çalışmalarda HCV'ye bağlı ekstrahepatik bulguların sıklığı %40-70 arasında değişmektedir. Kronik HCV infeksiyonlu hastalarda en sık rapor edilen ekstrahepatik bulgu EMK olup, prevalansı %3-54 arasında değişmektedir (92). Biz de olgularımızın %37.1'inde çeşitli ekstrahepatik bulgular tespit ettik. Bu bulgular; DM (%8.1), pruritus (%4.8), artralji (%4.8), depresyon (%4.8), KOAH (%3.2), astım (%3.2), artrit (%3.2), hipotiroidi(%1.6), anti LKM-1 (1.6) ve ANA pozitifliği (1.6) olarak sayılabilir. Bu ekstrahepatik bulguların ileri yaşlarda ve kadın hastalarda daha fazla görüldüğü, karaciğer fibrozisi ile arasında anlamlı ilişki olmadığı saptanmıştır. İlginç bir şekilde ekstrahepatik bulgu saptanan hastaların HCV RNA değerleri, ekstrahepatik tutulumu olmayan hastaların HCV RNA değerlerinden anlamlı olarak düşük bulundu. Daha

önceki çalışmalarda buna benzer rapor bir sonuç rapor eden bir çalışmaya rastlamadık. Dolayısıyla bu bulgunun daha geniş çalışmalarla irdelenmesi ve doğrulanması gerekmektedir.

Liakina ve ark. ile Donada ve ark. kronik HCV'li hastalarda, EMK prevalansının fibrozisin evresiyle açık birlikteliğinin olduğunu bildirmişlerdir. Fibrozis ilerledikçe kriyoglobulinemi görülme sıklığının da arttığını rapor etmişlerdir (93, 94). Ülkemizde yapılan çalışmalardan Kırış ve ark.'nın kronik hemodiyaliz programındaki 522 kronik hepatit C'li olgunun %32.6'sında kriyopresipitasyon saptanırken, anti HCV negatif 40 olgudan hiçbirinde kriyopresipitasyon saptanmamıştır (95). Bu araştırma HCV infeksiyonu ile kriyoglobulinemi arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Ancak yine de Avrupa oranlarına göre daha düşük oranda kriyoglobulinemi pozitifliği tespit edilmiştir. Kadiroğlu ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada da anti HCV pozitif olgularda %2.5 oranında EMK saptanmıştır (96). Bu düşük oran, ileri fibrozisi olan olgu sayılarının az olmasına bağlanmıştır. Küçükbaş ve ark.'nın 25 kronik hepatit C infeksiyonlu hastada 1996 yılında yapmış oldukları çalışmada olguların hiçbirinde EMK tespit edilememiştir (53). Bizim toplumumuzda HCV infeksiyonunun batılı toplumlarda olduğu gibi kriyoglobulinemik seyretmediği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda olgularımızın hiçbirinde EMK pozitifliği tespit edilememiştir. Bunun sebebi yayınlarda belirtildiği gibi EMK'nın fibrozisin evresiyle ilişkili olmasına bağlanabilir. Çünkü bizim ileri fibrozisli hasta sayımız azdı ve sirozlu hastamız yoktu. Ya da Küçükbaş ve ark.'nın belirttiği gibi gerçekten de bizim toplumumuzda kronik Hepatit C olguları Avrupa'daki gibi kriyoglobulinemi ile seyretmemektedir. Mikst kriyoglobulinemi saptanan hastalarda en sık görülen semptom ve bulgular ise; purpura, deri ülserleri, Raynoud fenomeni, sistemik vaskülit, glomerulonefrit ve nöropatilerdir (54). Biz de hastalarımızda kriyoglobulineminin bu bulgularından hiçbirisini bulamadık.

Hepatit C virusu infeksiyonu ile birlikte görüldüğü bildirilen MPGN gelişimi kriyoglobulinemik vaskülite bağlı ya da immunkompleksler aracılığı ile olmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde HCV infeksiyonu ile birlikte MPGN prevalansı %10-20 oranında bildirilmektedir (97). Ülkemizde Usalan ve ark. tarafından bildirilen, 20 yaşında HCV infeksiyonu olan ve MPGN tespit edilen bir olgu mevcuttur (98). Yine Dizer ve ark. tarafından 2003 yılında 32 yaşında bir erkek hastada HCV ve MPGN

birlikteliği rapor edilmiştir (99). Bizim olgularımız içerisinde glomerulonefrit tanısı alan hastamız yoktu.

Liken planus ve HCV birlikteliği üzerine pek çok yayın yapılmıştır ve liken planus tanılı hastalarda anti HCV pozitifliği sağlıklı populasyondan yüksek olduğu bildirilmiştir (56). Ülkemizden yapılan bildirilerden Harman M. ve ark.'nın çalışmasında toplam 128 liken planus'lu hasta ve 128 sağlıklı kontrol grubunda anti HCV bakılmış ve sonuçlar karşılaştırılmıştır (100). Liken planus grubunda anti HCV pozitiflik oranını %6.25, kontrol grubunda ise %0.78 bulmuşlardır. HCV ve liken planus birlikteliğinin tesadüf olarak açıklanamayacak kadar sık olduğunu bildirmişlerdir. Karavelioğlu D ve ark. tarafından 41 liken planus tanılı olguda %2.8 anti HCV pozitifliği saptanmıştır ve bu çalışma sonucunda HCV ile liken planus birlikteliği anlamlı olarak rapor edilmiştir (101). Bir başka çalışmada 54 liken planus ve 54 minör cilt hastalığı olan bireylerde yaptıkları çalışmada anti HCV pozitifliğini sırasıyla %12.9 ve %3.7 olarak bulmuşlardır (102). HCV ile infekte hastalarda genetik olarak liken planusa yatkınlık olabileceğini bildirmişlerdir. Liken planus ile HCV ilişkisini değerlendiren çalışmalarda bu ilişkinin coğrafi dağılımlara göre farklılıklar gösterdiği saptanmıştır. Fransa'da liken planusu olan hastaların %4'ünde, Japonya'da %62'sinde anti HCV pozitifliği bildirilmiştir (56). HCV ile liken planus arasındaki patogenetik ilişkinin mekanizması tam olarak aydınlatılmış değildir. Yapılan araştırmalarda liken planus ile HCV viral yükü ve genotipi arasıda bağlantı tespit edilememiştir (103, 104). Bizim hastalarımız arasında liken planus tanılı olgumuz bulunmamaktadır.

Kronik hepatit C hastalarında pruritus sıklığının arttığı bildirilmektedir. Soylu S ve ark. yaptığı çalışmada pruritus, anti HCV pozitif grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (105). Bir diğer çalışmada %10 oranında pruritus saptanmıştır (96). Cacaub ve ark. çalışmalarında %15 oranında pruritus bulmuşlardır (92). Biz olgularımızda %4.8 oranında pruritus tespit ettik.

Kronik hepatit C'ye tiroid fonksiyon bozuklukları ve otoimmun tiroidit eşlik edebilir. Aynı zamanda peg-İFN tedavisi verilen hastalarda da tiroid disfonksiyonu geliştiği bilinmektedir. İFN α ile ilişkili üç tip tiroid disfonksiyonu bilinmektedir. Bunlar otoimmun hipotiroidizm, destrüktif tiroidit ve Graves hipertiroidisi olarak

sayılabilir (106). Bu nedenle tedavi öncesi hastaların tiroid hormon düzeyleri mutlaka bilinmelidir. HCV ile yandaş bulgu olarak da en sık hipotiroidi görülmektedir. Cesur ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada kronik Hepatit C'li 30 hastanın %6.6'sında T_3, T_4 yüksekliği, %3.3 TSH düşüklüğü, %13.2 tiroid otoantikor pozitifliği raporlanmıştır (107). Ancak çalışmada hastaların daha önceki değerleri bilinmediğinden bulunan tiroid disfonksiyonlarının primer hastalıktan mı yoksa interferon tedavisinin yan etkisinden mi kaynaklandığını belirlemek mümkün olmamıştır. Yine tiroid otoantikorları ile HCV antikorları arasında çapraz reaksiyon olması ve buna bağlı yalancı pozitif sonuçların alınmış olabileceği bildirilmiştir. Kadiroğlu ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada %12.5 oranında düşük tiroksin seviyesi rapor edilmiştir (96). Yurt dışından yapılan bir başka çalışmada da HCV'li hastalarda düşük tiroksin düzeyini %10 oranında saptamışlardır (92). Bizim çalışmamızda tedaviye başlamadan önce %1.6 hastamızda T_3, T_4 düşüklüğü saptanmıştır. Çalışmamızda tiroid otoantikorlarına da rastlanmamıştır.

Kronik hepatit C ile tip II DM ve glukoz intoleransı arasında ilişki olduğuna dair çok sayıda yayın bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda bu birlikteliğin karaciğer hasarının ağırlığı ve ileri fibrozis ile ilişkisi olduğu bildirilirken bazı çalışmalarda da fibrozis derecesinden bağımsız olduğu rapor edilmektedir (108, 109). Ayrıca interferon tedavisinin glukoz intoleransı düzelttiğine dair ve diyabet tedavisinin de HCV infeksiyonunun ilerlemesini yavaşlattığı yönünde raporlar bulunmaktadır (110). Hatta bazı yayınlarda HCV infeksiyonlu hastalarda yandaş hastalıklar açısından tip II DM'nin ilk sırada yeraldığı bildirilmektedir (109, 111). Bizim olgularımızda da HCV ile en yüksek birliktelik gösteren bulgu tip II DM (%8.1) idi. Bu hastaların karaciğer biyopsilerinde üç hastanın fibrozisi 3, iki hastanın fibrozisi 1 olarak saptandı. Ülkemizden Kadiroğlu ve ark. tarafından yapılan bir bildiride %12.5 HCV ve DM birlikteliği saptanmıştır (96).

Poliartralji ve poliartritis kronik HCV infeksiyonuna eşlik eden ekstrahepatik bulgulardandır. Aydeniz ve ark. 36 kronik hepatit C hastasında %50 oranında artralji saptamış ve romatolojik bulguların viral yük ve fibrozis ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (112). Bir diğer çalışmada %25oranında artralji, %5 oranında artrit saptanmıştır (96). Bizim vakalarımızda %4.8 oranında artralji mevcut olup, %3.2 oranında da artrit bulgusuna rastlanmıştır.

Depresif bozukluk oranı kronik hepatit C'li olgularda normal populasyondan daha yüksek olduğu rapor edilmektedir. Yapılan bir çalışmada anti HCV pozitif 40 hastada %50 oranında depresyon tespit edilmiştir (96). Bizim çalışmamızda %4.8 oranında depresyon varlığı saptanmıştır.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda da anti HCV pozitifliğinin yüksek oranda olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmektedir. Kaynaklar Ancak HCV'li hastalarda mı KOAH gelişiyor yoksa KOAH'lı hastalar sık enjeksiyon ve yatarak tedavi almalarından dolayı mı HCV infeksiyonu oluşuyor şu an tam bilinmemektedir. Bu konuda geniş araştırma yapılması ve çıkan sonuçların doğrulanması gerekmektedir (113). Altındiş ve ark.'nın 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada KOAH'lı hastalarda %39.1oranında anti HCV pozitif bulunmuştur (113). Yaş ve cinsiyet ile seroloji arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bu çalışmada KOAH'lı hastalarda anti HCV pozitifliği normal populasyondan yüksek saptanmıştır. Erol ve ark.'nın 2009 yılında yapmış oldukları çalışmada KOAH'lı hastalarda %8.3 oranında anti HCV pozitifliği saptanmıştır (60). Kronik hepatit C'li hastalarda KOAH prevalansı da %17.6 olarak bildirilmiş ve bizim bölgemizde genel populasyonda saptanan HCV prevalansından anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (33, 60). Aynı çalışmada kronik hepatit C'li hastaların %14.7'sinde de astım varlığı rapor edilmiştir. Toplam %32.3 oranında HCV ile birlikte pulmoner hastalık varlığı saptanmıştır. Bizim araştırmamızda %3.2 oranında KOAH ve %3.2 oranında da astım tanısı almış toplam %6.4 akciğer hastalığı olan hastamız mevcuttu.

Son yıllarda hepatit C'nin hepatik ve ekstrahepatik otoimmun hastalıklarla ilişkisi üzerinde durulmaktadır. Türkiye'de bu konuda yapılan bir çalışmada kronik hepatit C'li hastalarda ANA pozitifliğini %16, AMA pozitifliğini %12.9, anti LKM-1 pozitifliğini %42.93 olarak bulmuşlardır (114). Çolak ve ark. 53 anti HCV pozitif hastada %1.8 ANA, %22.6 anti tyroid mikrozomal antikor müspetliği saptamışlardır (115). Montes Santiago ve ark. ANA, ASMA ve ANA+ASMA pozitifliğini sırasıyla %32.3, %60.2, %7.5 olarak saptamışlardır (116). Bizim çalışmamızda %1.6 oranında ANA pozitifliği, %1.6 oranında da anti LKM-1 pozitifliği saptanmıştır.

Ülkemizde Cesur ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada toplam %8.5 DM, %5.7 hipotiroidi, %2.8 hipertiroidi, %20 nodüler guatr, %5.7 Behçet Hastalığı, %5.7

romatoid artrit, %11.4 demir eksikliği anemisi tespit etmişlerdir (107). Yine Kadiroğlu ve ark. tarafından yayınlanan makalede %25 artralji, %10 parestezi, %12.5 periferik nötropati, %10 pruritus,%5 liken planus, %50 depresyon, %25 ANA pozitifliği, %2.5 ASMA pozitifliği, %7.5 oranında ANA, ASMA, AMA'nın birlikte pozitifliği bulunmuştur (96). Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmalarda parestezi, periferik nöropati, liken planus, romatoid artrit ve Behçet hastalığı saptanmıştır. Bizim tespit ettiğimiz KOAH ve astım ile HCV birlikteliğine her iki yayında da rastlanmamıştır.

Az sayıda çalışmada HCV infeksiyonu ile ilişkilendirilen nonhodgkin lenfoma, sjögren sendromu, amiloidoz, pankreatit gibi olgular bildirilmiştir (117, 118, 119, 120). Yenice ve ark. nonhodgkin lenfoma tanılı 84 hastada anti HCV pozitifliğini %7.1 olarak tespit etmiş ve HCV'nin B hücreli lenfoproliferatif hastalıklar gelişiminde bir rolü olabileceğini rapor etmişlerdir (121). Biz araştırmamızda NHL, sjögren sendromu, amiloidoz ve pankreatitli olgulara rastlamadık.

Nadir yapılmış çalışmalarda genotip ile ekstrahepatik bulgular arasındaki ilişki araştırılmıştır. Örneğin liken planus ile HCV birlikteliğinin coğrafi bölgelere göre değişmesinin, genotiplere ilgili olabileceği düşünülmüştür. Yapılan araştırmalarda genotip ile liken planus ve HCV birlikteliği arasında ilişki bulunamamıştır (103, 104). Hui ve ark. HCV infeksiyonu bulunan hastalarda diyabet gelişimi açısından risk faktörlerini araştırmışlardır. Sonuçta genotip 3'ün diyabet gelişimi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (122). Ayrıca yapılan bir çalışmada da genotip 2c'nin karpal tünel sendromu ve otoimmun tiroidit ile bağlantılı olabileceği rapor edilmiştir (123). Pawlotsky ve ark. ise yaptıkları çalışmada HCV ile infekte hastalarda ekstrahepatik bulguların görülmesi ile genotip arasında bağlantı kuramamışlardır (124). Biz tüm olgularımızın tek genotiple infekte olması nedeniyle ekstrahepatik bulgularla HCV genotip ilişkisini irdeleyemedik. Tabi bu konuda çok daha geniş kitleler üzerinde ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak HCV infeksiyonu ciddi bir sağlık problemi olup pek çok hepatik ve ekstrahepatik bulguya neden olmaktadır. Bu nedenle kriterleri uyan tüm HCV ile infekte bireyler tedavi edilmelidirler. HCV'nin antiviral tedavisi hem pahalıdır hem de pek çok yan etkisi vardır. Bu nedenle tedavi yanıtının öngörülerek tedaviye başlanması

önemlidir. Şu anki veriler HCV genotipinin interferon tedavisinde belirleyici konumda olduğunu göstermektedir. Genotip 1 ve 4 ile infekte hastaların genotip 2 ve 3'e göre interferon tedavisine daha az cevap verdiği bilinmektedir (65). Ülkemizde olduğu gibi bizim bölgemizde de dominant genotipin 1b olduğu göz önüne alındığında zor tedavi edilen bir viral genotip ile karşı karşıya olduğumuz anlaşılmaktadır. Bizim bölgemizde de ekstrahepatik bulgular tüm hepatit C'li hasta populasyonunda önemli bir yer tutmaktadır. Çalışmamızda, ekstrahepatik bulguların varlığı ile HCV genotipleri arasındaki ilişki, tek bir genotip saptamamız nedeniyle irdelenememiştir. Bu konuda bölgemizde yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Sünbül M. HCV infeksiyonunun epidemiyolojisi ve korunma. Tabak F, Balık İ, Tekelli E (editörler). Viral Hepatit. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2007: 208-219.

2. Barut HŞ, Günal Ö. Dünyada ve ülkemizde hepatit C epidemiyolojisi. Klimik Journal 2009; 2: 38-43.

3. Choo QL, Weiner AJ, Overby LR, Kuo G, Houghton M, Bradlay DW. Hepatitis C virus: The major causative agent of viral non A, non B hepatitis. Br Med Bul 1990; 46: 423-441.

4. Choo Q-L, Kuo G, Weiner A J, et al. İsolation of a cDNA clone derived rom a blood-borne non A, non B heatitis genome. Sciense 1989; 244: 359-362.

5. Akıncı A, Bodur H. HCV enfeksiyonunda klinik ve tanı. Tabak F, Balık İ, Tekelli E (editörler). Viral Hepatit. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2007: 220-225.

6. Yenen OŞ. Akut viral hepatitler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 1148-1189.

7. Yaginuma R, İkejima K, Okumura K, Kon K, Suzuki S, Takei Y ve ark. hepatic steatosis is a predictor of poor response to interferon α-2b and ribavirin combination therapy in japanase patient with chronic hepatitis C. Hepatology Research 2006; 35: 19-25.

8. Asselah T, Rubbia blandt L, Marcellin P, Negro F. Steatosis in chronic hepatitis C. Why does it really matter? Gut 2006;55: 125-130.

9. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. 2006. Sleienger and Fortran Gastrointestinal and Liver Disease. 1600 John F. Kenedy Blvd. Ste 180, Philadelphia, PA 19103-2899. Saunders Elsevier.

10. Abacıoğlu YH, Davidson F, Tuncer S, et al. The distrubition of hepatitis C virus genotype in turkish patients. Journal of Viral Hepatitis 1995;2: 297-301.

11. Yıldız E, Öztan A, Sar F, et al. Molecular characterization of a full genome Turkish hepatitis C virus 1b izolate (HCV -TR1): A predominant viral form in Turkey. Virus Genes 2002; 25: 169-77.

12. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Alter HJ, Holland PV. Tranfusion associated hepatitis nor due to viral hepatitis A or B. N Engl J Med 1975; 292: 767-770.

13. Plagemann PGW. Hepatitis C virus. Arch Virol 1991; 120: 165-180.

14. Bradley DW, Maynard JE. Etiology and natural history of posttransfusion and enterically-transmitted non A non B hepatitis. Semiology in Liver 1986; 6: 55-56.

15. Houghton M. Hepatitis C virus in fields virology third ed. Edited by Fields BN, Knipe DM, Howley PM, et al. Lippincott-raven Publisher. Philadelphia: Churchill Livingstone 1996; 1035-1058.

16. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non A non B hepatitis. Gastroenterology 1991; 101: 1117-1119.

17. Akhan S. Hepatit C virusu. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 1148-1189.

18. Çuhadar B. Anti HCV taraması yapılmış olan kan vericilerinde RT-PZR ile HCV RNA tarama çalışması. Ankara 2006; Ulusal Tez Merkezi, Tez No: 198827.

19. Tükoğlu S. Hepatit C virusu viroloji ve seroloji. Tabak F, Balık İ, Tekelli E (editörler). Viral Hepatit. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2007: 228-245.

20. Forn X, Purcell RH, Bukh J. Quasispecies in viral persistance and patogenesis of hepatitis C virus. Trends in Microbiology 1999; 7: 402-410.

21. Yenen OŞ. Hepatit C virusu. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2002: 1377-1400.

22. Türkoğlu S. Hepatit C virüsü. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2003; 186-198.

23. Kota N. Moleculer virology of hepatitis C virus. Acta Med Okayama 2001; 55: 133-159.

24. Lu M, Funsch B, Wiese M, Roggendorf M. Analysis of hepatitis C virus quasispecies population by temperature gradient gel electrophoresis. J Gene Virol 1995; 76: 881-887.

25. Nızar N. Zeın. Clinical significans of hepatitis C virus genotypes. Clin Microbiol Rew 2000; 223-235.

26. Lauer G, Walker BD. Hepatitis virus infection. N Engl J Med 2001; 362: 41-52.

27. Pullukçu H. Hepatit C epidemiyolojisi ve tanımlar. Arman D, Leblebicioğlu H (editörler). İnfeksiyon hastalıklarında tedavi dizisi 14. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2009; 9-15.

28. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. AASLD practice guideline. Hepatology 2004; 39: 1147-1171.

29. Thomas DL, Ray SC, Lemon SM. Hepatitis C in: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R. (eds.) principles and Practice of Infections diseases 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2005; 1950-1981.

30. Dienstag JL. Chronic viral hepatitis C in: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R. (eds.) principles and Practice of Infections diseases 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2005; 1441-1464.

31. Özaras R. Hepatit C'de güncel yaklaşımlar. Flora 2005; 10: 155-162.

32. Köse Ş, Sarıca A, Çevik FÇ, Cüce M. Yüksek risk grubunda olan sağlık çalışanlarında viral hepatit A, B, C seroprevalansı. Viral Hepatit Dergisi 2003; 8: 152-154.

33. Kölgelier S, Ertek M, Erol S, Taşyaran MA. Erzurum ve çevresinde hepatit C seroprevalansı. Viral Hepatit Dergisi 2003; 8: 166-170.

34. Lemon SM, Brown EA. Hepatitis C virus. C in: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R. (eds.) principles and Practice of Infections diseases 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 1995; 1474-1486.

35. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. N Eng J Med 1992; 327: 1899-1905.

36. Francavilla V, Accapezzato D, De Salvo M, et al. Subversion of effector CD $_{8}$+ T cell differentiation in acute hepatitis C virus infection: exploring the immunological mechanizms. Eur J Immunol 2004; 34: 427-437.

37. Kittlesen DJ, Chianese-Bullock KA, Yao ZQ, et al. Interaction between complement receptor gC1qR and hepatitis C virus core protein inhibits T lymhocyte proliferation. J Clin Invest 2000; 106: 1239-1249.

38. Takaki A, Wiese M, Maertens G, et al. Cellular immune responses persist and humoral responses decrease two decades after recovery from a single-source outbreak of hepatitis C. Nature Medicine 2000; 6: 578-582.

39. Türker M, Yaprak I, Öniz H ve ark. intravenöz immünglobulinler ve hepatit C bulaşı: 5 yıllık izlem. Mikrobiyol Bul 2001; 35: 573-579.

40. Chopra S. Epidemiology and transmission of hepatitis C virus infection. In: upToDate, Rose, BD (ed), UpToDate, Wellesley, MA, 2004.

41. Di Bislegcie AM. Hepatitis C. Lancet 1998; 351: 351-355.

42. Asian Pasific Association fort the study of the liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. Asian Pasific Association fort he Study of the Liver (APASL) Hepatitis C Working Party. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22: 615-633.

43. Vandelli C, Renzo F, Romano L, et al. Lack of evidence of sexual tranmission of hepatitis C among monogamaus couples: results of a 10 year prospective follow-up study. Am J Gastroenterol 2004; 99: 855-859.

44. Boonyarad V, Chutabutti A, Choeichareon S, et al. Intersupousal transmision of heatitis C in Thailand. J Gastroenterol 2003; 38: 1053-1059.

45. Akkız H. Epidemiyoloji ve korunma. Tekeli E, Balık İ (editörler). Viral Hepatit. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2003: 199-221.

46. Menedez SR, Garcia MR, Sanchez San Roman et al. Intrafamilyal spread of heatitis C virus. Infection 1991; 19: 341-1433.

47. Çakaloğlu Y. Heatit C virus infeksiyonu epidemiyolojisi. Kılıçturgay K (editörler). Viral Hepatit. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği 1994: 191-235.

48. Hafta A, Çolakoğlu S, Akkiz H ve ark. Çukurova bölgesinde çeşitli risk gruplarında anti HCV seroprevalansı. Viral Hepatit Dergisi 1996; 1: 46-49.

49. Liou TC, Chang TT, Young KC, et al. Detection of HCV RNA in saliva, urine, seminal fluid and ascites. Journal of Medikal Virology 1992; 37: 197-202.

50. Dushiko GM, Smith M, Scheuer PJ. Hepatitis C virus tranmitted by human bite. Lancet 1990; 336: 503-504.

51. Akıncı E, Bodur H. HCV enfeksiyonunda klinik ve tanı. Tabak F, Balık İ, Tekelli E (editörler). Viral Hepatit. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2007: 220-226.

52. Şentürk H. HCV enfeksiyonu. Tekeli E, Balık İ (editörler). Viral Hepatit. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2003: 222-225.

53. Küçükbaş R, Parlak E, Şaşmaz N, Oğuz P, Koşar Y. Kronik hepatit C ve kriyoglobulinemi. Gastroenteroji 1996; 7: 32.

54. Karataş Ö, Dıraçoğlu D, Ekmekçi A ve ark. Hepatit C virusa bağlı kriyoglobulinemik vaskülitli bir olgu. FTR Derg 2008; 54: 177-180.

55. Öztaş P, Muhterem P, Başak Y ve ark. Hepatit C virüs ile ilişkili deri hastalıkları. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007; 27: 136-138.

56. Ural H, Selçuk H. Kronik C hepatitinin bakılan ama görülmeyeni: Liken planus. Güncel. Tgv. Org. Tr. 2008; 146-150, giriş tarihi: 08.10.2010.

57. Serin E, Tahta M, Çolakoğlu S. Kronik karaciğer hastalığı ve diyabetes mellitus ilişkisi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1998; 23: 166-172.

58. Zarebska_Michaluk DA, Lebentejn DM. Advances in Medical Sci 2010; 55: 67-73.

59. Mert A, Kadıoğlu P, Tunç R ve ark. Hepatit C virüsü ve otoimmunite. T Klin J Gastroenterohepatol 1996; 7: 172-174.

60. Erol S, Sağlam L, Özbek A, Kadanalı A. Hepatitis C infection and chronic obstruktıve pulmonary disease. Hep Mon 2009; 9: 39-44.

61. Jason T, Nyingi K, Kenneth E. Et al. Extrahepatic replication of HCV. Hepatology 2006; 44: 15-22.

62. Ersöz G. Ekstrahepatik tutulumlar ve tedavisi. Mezuniyet sonrası eğitim toplantısı. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği 10. Yıl Toplantısı 2002; 201-215.

63. Aygen B, Şentürk H. Hepatit C enfeksiyonununda tanı ve tedavi. 2. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi Antalya 2007: 21-32.

64. Tahan V, Kalaycı C. Kronik hepatit C güncel tedavisi. Tabak F, Balık İ, Tekelli E (editörler). Viral Hepatit. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2007: 246-254.

65. Chuan –Mo Lee, Chao-Hung Hung, Sheng-Nan Lu, et al. Hepatitis C virus genotypes: clinical relevance and therapeutic ımplications. Chang Gung Med J Vol 2008; 31: 16-24.

66. Balık İ, Ertem G. Kronik hepatitler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 1189-1205.

67. Hızel K. Hepatit C'de tedavi kriterleri. Arman D, Leblebicioğlu H (editörler). İnfeksiyon Hastalıklarında Tedavi Dizisi 14. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2009; 17-22.

68. Altuğlu I, Soyler I, Özacar T, Erensoy S. Distribution of hepatitis C virus genotypes in patient with chronic hepatitis C infection in Western Turkey. Int J Infect Dis 2008; 12: 239-244.

69. Kendal Y, Değertekin H, Akkız H. HCV genotypes HCV related chronic hepatitis in Southeast Anatolia. Turk J Gastroenterol 1999; 10: 249-252.

70. Sönmez E, Taşyaran MA, Kızılkaya N, Korkut H, Tombul Z, Akçam Z. Hepatit C virüs ile infekte 59 hastada HCV genotiplerinin dağılımı: Çok merkezli bir çalışma. Flora 1996; 2: 92-95.

71. Sanlidağ T, Akçal S, Özbakkaloğlu B ve ark. Manisa bölgesinde hepatit C virusu genotip dağılımı. Mikrobiyol Bul 2009; 43: 613-618.

72. Mora MV, Romano CM, et al. Molecular charecterization, distribution and Dynamics of hepatitis C virus genotypes in blood donors in Colombia. J Med Virol 2010; 82: 1889-1898.

73. Olinger CM, Lazouskay NV, et al. Multiple genotypes and subtype of hepatitis B and C viruses in Belarus: similarites with Russie and Western Europe an influences. Clin Microbiol Infect 2008; 14: 575-581.

74. Kalaycı R, Altındiş M, Gülamber C ve ark. kronik hepatit B ve C'li hastalarda genotip dağılımı ve hepatit B olgularında direnç paterninin çalışılması. Mikrobiyol Bul 2010; 44: 237-243.

75. Ural O, Arslan U, Fındık D. Konya bölgesi'nde hepatit C virusu genotip dağılımı. Turkish journal of infection 2007; 21: 175-181.

76. Aslan N, Bozdayı M, Çetinkaya H, et al. The mutations in ISDR of NS5A gene are not associated with response to interferon treatment in Turkish patients with chronic hepatitis C virus genotype 1b infection. Turkish J of Gastroenterology 2004; 15: 21-26.

77. Çil T, Özekinci T, Göral V, Altıntaş A. Güneydoğu Anadolu bölgesi'nde hepatit C virüsü genotipleri. Turkiye Klinikleri J Med Sci 2007; 27: 496-500.

78. Özbek E, Özekinci T, Meşe S, Atmaca S. Hepatitis C virus genotypes are changing in the Southeast of Turkey. Biotechnol Eq 2009; 23: 1521-1523.

79. Uzunalimoğlu Ö, Mayumi M, Çetinkaya H, et al. Türkiye'de hepatit C virus genotipleri. 1. Ulusal Hepatoloji Kongresi Bildiri Özetleri Kitabı 1995;97: 19.

80. Tuncer S, Özkuyumcu C, Arıkan S.PCR ve hepatit C virus genotipi ile serolojik aktivite arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Viral Hepatit Dergisi 1996; 1: 10-18.

81. Coşkun Y,Sayan M, Helvacı S, et al. Anti HCV pozitif diyaliz hastaları ve renal transplant alıcılarında "restriction fragment length polymorphism (RFLP)" ile HCV genotiplendirmesi. Viral Hepatit Dergisi 2005; 10(1): 28-33.

82. Türkoğlu S, Bozacı M, Çakaloğlu Y. ikinci kuşak"core genotiplemesi" ile hepatit C virus genotiplerinin araştırılması. 3. Ulusal Hepatoloji Kongresi İstanbul; 1999: 41.

83. Küçüköztaş MF, Özgüneş N, Yazıcı S. Kronik hepatit C'li hastalarda hepatit C virusu (HCV) genotipleri ile ALT ve HCV RNA düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması. Mikrobiyol Bul 2010; 44: 111-115.

84. Yarkın F, Hafta A. Kronik hepatit C virus enfeksiyonu olanlarda hepatit C virus genotiplerinin dağılımı. Viral Hepatit Dergisi 2000; 3: 26-30.

85. Erensoy S, Göksel S, Akarca US, et al. Hepatit C virusun polimeraz zincir reaksiyonu ürünlerinin doğrudan dizi analizi ile genotiplendirilmesi. Flora 2002; 7: 104-111.

86. Bozdayı G, Verdi H, Rota S ve ark. Hemodiyaliz hastalarında hepatit C virus infeksiyon varlığının araştırılması ve HCV genotip dağılımının belirlenmesi. Mikrobiyol Bul 2002; 36: 291-294.

87. Altındiş M, Yilmaz S, Dikengil T ve ark. Seroprevalance and genotyping of hepatitis B, hepatitis C and HIV among healty population and turkish soldiers in Northern Cyprus. World J Gastroenterol 2006; 12: 6792-6796.

88. Gökahmetoğlu S, Bozdayı M, Özbakır Ö ve ark. Erciyes Üniversitesi'nde saptanan hepatit C virus genotipleri. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2007; 37(1): 35-38.

89. Türkan Toka Özer. Van yöresinde kronik HCV'li hastalarda HCV genotip dağılımı. Van 2010; Ulusal Tez Merkezi, Tez No: 248775.

90. Yoshioka K, Kakumu S, Wakita T, et al. Differences in hepatitis C virus genotypes in different countries. J Hepatol 1993; 17: 277-283.

91. Dusheiko E, Schmilouidz-Weiss H, Brown D, et al. Hepatitis C virus genotypes: An investigation of type spesific differences in geographic origin and disease. Hepatology 1994; 19: 13-17.

92. Cacaub P, Lunel F, Musset L, et al. Hepatitis C Virus and cryoglobulinemia. N Engl J Med 1993; 328: 1121-1122.

93. Liakina V, Speicene D, Irnius A, et al. Prevalance of cryoglobulinaemia in patients with chronic HCV infection. Med Sci Monit 2002; 8: CR31-6.

94. Donada C, Crucitti A, Donadon V, et al. Systemic manifestations and liver disease in patients with chronic hepatitis C type 2 or type 3 mixed criyoglobulinaemia. J Viral Hepatol 1998; 5: 179-185.

95. Kırış S, Direşkendi H, Özener Ç ve ark. kronik hemodiyaliz hastalarında kriyoglobulinemi prevalansı ve HCV infeksiyonu ile ilişkisi. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 1996; 3: 110-114.

96. Kadiroğlu AK, Göral V, Şit D ve ark. kronik hepatit C enfeksiyonunda ekstrahepatik bulguların prevalansının değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005; 25: 621-626.

97. Jason T, Kemmer N, et al. Extrahepatic replication of HCV: Insights into clinical manifestations and biological consequenses. Hepatology 2006; 44: 15-22.

98. Usalan C, Erdem Y, Altun B ve ark. Rapidly progressive glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. Clin Nephrol 1998; 49: 129-131.

99. Dizer U, beker CM, Yavuz I ve ark. Minimal change disease in patient receiving İFN-alpha therapy for chronic hepatitis C virus infection. J İnterferon Cytokine Res 2003; 23: 51-54.

100. Harman M, Akdeniz S, dursun M ve ark. Lichen planus and hepatitis C virus infection: an epidemiologic study. Int J Clin Pract 2004; 58: 1118-1119.

101. Karavelioğlu D, Kaytak ES, Bozkaya H ve ark. Lichen planus and HCV infection in Turkish patients. Türk J Gastroenterol 2004; 15: 133-136.

102. Erkek E, Bozdoğan O, Olut A. Hepatitis C virus infection prevalance in lichen planus: exemination of lesional and normal skin of hepatitis C virus infected patients with lichen planus fort he presence of hepatitis C virus RNA. Clin Exp Dermatol 2001; 26: 540-544.

103. Simmonds P et al. A proposed system fort he nomenclature of hepatitis C genotypes. Hepatology 1994; 19: 1321-1324.

104. Sanchez Perez J et al. Lichen planus and hepatitis C virus infection: a clinical virology study. Acta Derm Venerol 1998; 78: 305-306.

105. Soylu S, Gül U, Kiliç A. Cuteneous manifestations in patients positive for anti hepatitis C virus antibodies. Acta Derm Venerol 2007; 87: 49-53.

106. Elbüken G, Ünlühızarcı K. Endokrinolojik istenmeyen etkiler ve yaklaşım. Arman D, Leblebicioğlu H (editörler). İnfeksiyon Hastalıklarında Tedavi Dizisi 14. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2009; 65-70.

107. Cesur S, Akın K, Albayrak F ve ark. prevalance of extrahepatic illnesses in patients with chronic hepatitis B and hepatitis C retrospective study of 435 patients. Mikrobiyol Bul 2003; 37: 187-193.

108. Erol S, Çapoğlu İ, Yazgı H, Yılmaz Ö, Kadanalı A. Tip II diyabetes mellituslu hastalarda hepatit C virus infeksiyonu. Flora 2003; 8: 297-301.

109. Uzunalimoğlu Ö. C hepatiti: epidemiyoloji, klinik, patoloji ve tedavi. Kılıçturgay K (editör). Viral Hepatit. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği 1992; 137-142.

110. Hiroshi N, Philip R. Hepatit C infeksiyonu ve diyabet. J Of Diabetes and its Complications 2006; 2: 96-105.

111. Çevik MA, Bayraktar S, Erdinç Ş ve ark. Kronik hepatit C'li olgularda diyabetes mellitus prevalansı. Flora 1997; 1: 72-75.

112. Aydeniz A, Namiduru M, Karaoğlan I ve ark. Rheumatic manifestations of hepatitis B or C and their association with viral load and fibrosis of the liver. Rheumatol Int 2010; 30: 515-517.

113. Altındiş M, Orman A, Ünlü M ve ark. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan bireylerde hepatit C virüs enfeksiyonu sıklığı. Viral Hepatit Dergisi 2004; 9: 76-81.

114. Singan M, Eskioğlu E, Üstündağ Y ve ark. Anti HCV antikor pozitif hastaların ANA, AMA, anti LKM-1 antikor varlığı. Türkiye Tıp Dergisi Dahili Tıp Bilimleri 2001; 8: 161-165.

115. Çolak D, Gültekin M, Başustaoğlu A. Anti HCV pozitif olgularda otoantikorlar. Mikrobiyol Bul 1996; 30: 65-68.

116. Montes Santiago, Gambon Teza F, et al. Usefulness of autoantibodies in the study of autoimmune liver diseases and prevalence of autoimmune extrahepatic manifestations. An Med Interna 2000; 17: 343-346.

117. Ferri C, La Civita L, Zigneko AL, et al. Viruses and cancers: possible role of hepatitis C virus. Eur J Clin Invest 1997; 27: 711-718.

118. Madalinski K, Godzik P, et al. Anti HCV and HCV RNA in patients with the primary sjogren syndrome. Przegl Epidemiol 2009; 63: 299-304.

119. Erbagci Z, Erkiliç S, Tuncel AA ve ark. Diffuze biphazic cuteneous amyloidosis in an HCV seropositive patients: another extrahepatic manifestation of HCV infection. Int C Clin Pract 2005; 59: 983-985.

120. Amarapurkar DN, Amarapurkar AD. Ekstrahepatic manifestations of viral hepatitis. Ann Hepatol 2002; 1: 192-195.

121. Yenice N, Güllük F, Arican N ve ark. HCV prevalance in hogkin and nonhodgkin lymphoma cases. Türk J Gastroenterol 2003; 14: 173-176.

122. Hui J, Sud A, Farrel G, et al. Insulin rezistance is associated With Chronic hepatitis C infection and fibrosis progression. Gastroenterology 2003; 125: 1695-1704.

123. Gionotti C, Morozzi G, D'Alfonso S, et al. Viral genotype and HLA class 2 alleles influence on extra-hepatic manifestations of chronic HCV infection. Reumotismo 2008; 60: 192-8.(Abstract)

124. Pawlotsky JM, Simmonds P, Francoise MD, et al. Ekstrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C and hepatitis C serotypes. Amerikan Collage of Physicians 2004; 1-4.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ENFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM DALI ABAŞKANLIĞI

KRONİK HEPATİT C TANISI ALMIŞ HASTALARDA GENOTİP TAYİNİ VE EKSTRAHEPATİK BULGULARLA İLİŞKİSİ

Dr. Sibel İBA YILMAZ

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi :14.12.2004
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 25.11.2010
Uzmanlık Sınavı Tarihi : 25.11.2010
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Serpil EROL
Jüri üyesi : Prof. Dr. Mehmet PARLAK
Jüri üyesi : Prof. Dr. Osman AKTAŞ
Jüri üyesi : Doç. Dr. Zulal ÖZKURT
Jüri üyesi :Yrd. Doç. Dr. Kemalettin ÖZDEN
Jüri üyesi : Yrd. Doç. Dr. Hamidullah UYANIK

Prof. Dr. Mehmet PARLAK
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim dalı Başkanı

kasım-2010
ERZURUM