

40864

T. C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

**ELAZIĞ YÖRESİNDEKİ KAN DONÖRLERİNDE
HEPATİT C VİRUSU (HCV) ARAŞTIRMASI**

DOKTORA TEZİ

Adnan SEYREK

F. Ü. TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç . Dr. Mustafa YILMAZ

ELAZIĞ - 1994

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ.....	I
GİRİŞ.....	1
MATERYAL VE METOT.....	33
BULGULAR.....	34
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	35
ÖZET.....	43
SUMMARY.....	44
KAYNAKLAR.....	45
ÖZGEÇMİŞ.....	53
TEŞEKKÜR.....	54

ÖNSÖZ

Hepatit, genel olarak karaciğerin inflamasyonu olarak tanımlanır. İlaçlar, toksinler yada viruslar gibi çeşitli nedenlere bağlı oluşabilir. En sık karşılaşılan etkenler ise viruslardır. Bunların arasında Hepatit A-B-C-D ve E virusları, Cytomegalovirus (CMV), Herpes simplex (HSV), Coxsackie B ve Kızamıkçık virusları sayılabilir. Bunlardan HCV ve HEV virusları son yıllarda tanımlanmışlardır. HCV henüz kimsenin görüntüleyemediği bir virus olma özelliğini korumaktadır (1, 93).

Kan donörlerinin HBsAg yönünden taranmasından sonra ortaya çıkan transfüzyona bağlı hepatit (TBH) olgularının %95 'inden Non-A,Non-B Hepatit (NANBH) virusları sorumlu tutulmuştur (81). Ayrıca politransfüze hastaların NANBH için en yüksek riske sahip popülasyon olduğu tesbit edilmiştir.

Uzun yıllar Parenteral non-A,non-B virusu olarak adlandırılan bu etken 1988 yılında moleküler biyoloji teknikleri ile klonize edilmiş ve genomik ürünleriyle tesbit edilerek

Hepatit C Virus (HCV) adıyla tanımlanmıştır. Transfüzyonlara bağlı NANBH'nin önlenmesi için donör kanlarının bu yönden de taranması gerekliliği ortaya çıkmıştır (22,23,81,93,97).

Son epidemiyolojik çalışmalara göre dünyada yaklaşık 100 milyon kronik NANBH virus taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir. HCV'nin bulaşması primer olarak kan ve kan ürünleri, hemodiyaliz ve I.V. uyuşturucu kullanımı gibi paranteral yollarla olmaktadır (50,97,100).

Bu hastalıktan korunmada başlıca çare bulaşmanın önlenmesidir. Şimdiye kadar HCV'ye karşı bir aşı ve etkin bir tedavi yöntemi de geliştirilememiştir. Bu nedenle günümüzde Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Avrupa ülkeleri ve Japonya'da kan bankalarında zorunlu HCV taramaları yapılmaktadır. Bazı araştırmalarda zorunlu HCV taramaları sonucu TBH olgularında % 50 azalma sağlandığı kaydedilmektedir (3,61,97,107).

Ülkemizde çeşitli gruplarda yapılan araştırmalar ile HCV seroprevalansının önemli değerlerde olduğu tesbit edilmiştir (6,7,27,58). Bu çalışmada, bölgemizdeki HCV seroprevalansının tesbit edilerek öneminin vurgulanması, tüm kan ve kan ürünlerinde HCV aranmasının zorunlu hale getirilmesi için ilgililerin uyarılması amaçlanmıştır.

GİRİŞ

Eski Yunanlılar ve Romalılardan beri epidemik sarılıklar bilinmesine rağmen bu konudaki ilk tanımlama 1865'de büyük patoloji ustası Virchow tarafından "Kataral ikter" adı ile yapılmış ve bu isimle tıbbi literatüre dahil edilmiştir. Geçen uzun sessiz bir dönemden sonra 2. Dünya Savaşı sırasında hastalık Amerikan askeri birliklerinde epidemiyolojik bir problem olmuştur. Bu dönemde etyolojik olarak hemen hemen aynı klinik tabloyu gösteren birden fazla viral sarılık etkeninin (O tarihlerde iki) bulunduğu ve bunların arasında kesin immünolojik farklılıkların mevcut olduğu anlaşılmıştır (1,56, 96).

1940'lardan itibaren çapraz bağışıklık çalışmalarıyla iki tip viral hepatitin varlığı açıklanmış, 1960'lı ve 1970'li yıllarda ise bu iki tipe özgül antijenik yapılar belirlenmiştir. 1970'li yıllarda bu iki farklı hepatit tipinin viral ajanlarının tanımlanması sonucu enfeksiyöz hepatite "A hepatiti", serum hepatitinde "B hepatiti" adı verilmiştir. A hepatitinin etkeni olan Hepatit A Virus (HAV) Picornavirus ailesinin Enterovirus grubunda Poliovirusler içinde "Enterovirus tip 72" olarak sınıflandırılır. Zarfsız, küresel, 27-32 nm büyüklüğünde ve ikozahedral simetridir. Lineer tek zincirli RNA içerir. B hepatitinin etkeni olan Hepatit B virusu (HBV), Hepadnavirüs ailesinden çift sarmallı sarküler, 42nm büyüklüğünde bir DNA virusudur (1,56,96).

HBV'nün tanımlanmasından kısa bir süre sonra bir başka hepatit etkeni olarak Hepatit D virusu (HDV, Delta ajanı) tesbit edilmiştir. HDV üremek ve patojenite kazanabilmek için HBV'nin yardımcı fonksiyonlarına ihtiyaç duyar. Tek sarmallı sarküler defektli küçük bir RNA virusudur (1,97).

Gerek HAV gerekse HBV ile ilgili duyarlı serolojik testlerin geliştirilmesi ve yaygın olarak kullanılmaya başlanması özellikle transfüzyonla bulaşan hepatitlerde daha başka etkenlerin varlığı konusunda kuşkulara yol açmıştır. Çünkü birçok transfüzyona bağlı hepatit olgusunda serolojik testlerle HAV ve HBV'ne ait markerler tesbit edilememiştir. Aslında 1960'larda transfüzyonla bulaşan bazı hepatitlerin kuluçka sürelerinin bulunan iki hepatitin kuluçka sürelerinden farklı olduğu anlaşılmıştır. Zamanla yapılan epidemiyolojik, laboratuvar ve hayvan çalışmaları ile A ve B hepatiti dışında bir viral hepatit varlığı açıklanmış ve bilimsel yayınlarda "Non-A, Non-B Hepatiti" terimiyle yerini almaya başlamıştır. Prince ve ark. daha 1974'lerde bu hastalık için "Hepatit C" adını önermişlerse de son yıllara kadar non-A, non-B hepatiti ismi kullanılmamıştır (1,93,106).

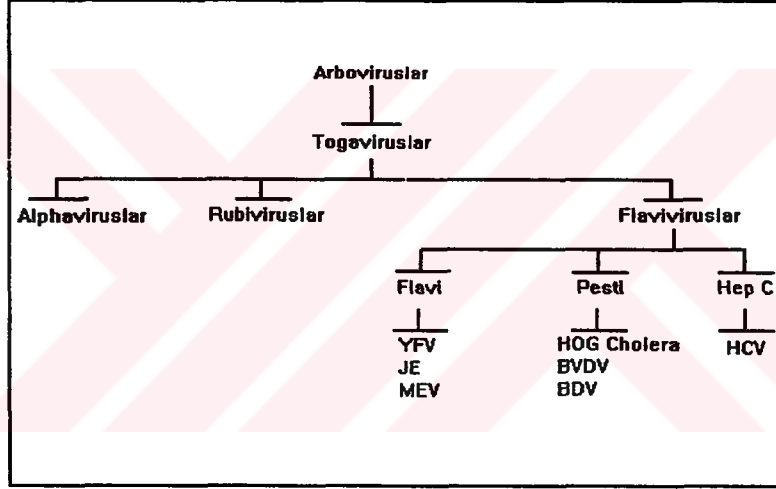
Tablo 1. Viral Hepatitlerin Tarihçesi

- * Hastalığın kataral ikter olarak tanımı (Virchow, 1865)
- * Avustralya antijeninin keşfi (Blumberg, 1963)
- * İnfeksiyöz hepatit ve serum hepatiti ile immünolojik çalışmalar (Krugman ve ark.,1967)
- * HAV'nün gösterilmesi (Feinstone, 1973)
- * NANBV kavramının getirilmesi (Prince, 1974)
- * HBV partikülünün (virion) gösterilmesi (Dane, 1970)
- * HDV'nin keşfi (Rizetto, 1977)
- * Plazma derive HBV aşısı (1981)
- * Rekombinan HBV aşısı (1986)
- * NANBV karakteristikleri (Bradley ve ark., 1985 ve Alter ve Prince, 1987)
- * HCV'nün klonlanması (Choo ve ark.,1988-1989)
- * HCV serolojisi (Kuo ve ark.,1989)

Yıllar boyunca NANB virus yada viruslarının akut veya kronik karaciğer hastalıklarına neden olabileceği düşünülmüş ancak tanıya yönelik kesin belirleyiciler bulunmadığından non-A,non-B hepatiti tanısı diğer nedenlerin ekarte edilmesiyle konulabilmiştir (56). Yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmalar non-A,non-B hepatitlerinden en az iki veya daha fazla virusun sorumlu olduğunu göstermiştir. Hastalığın bulaşma yollarına göre iki tipi tanımlanmış ve isimlendirilmiştir. Non-A,non-B hepatitlerinin bulaşma yollarını belirleyen çalışmalarda parenteral bulaşma yanında enterik yolla bulaşmanın önemli olduğu gözlenmiştir. Her iki yolla bulaşmanın oluşturduğu salgınların coğrafi farklılıkları, ortaya çıkan benzer klinik tablolar sonrası hastalığın sonuçlarının farklı olması ve karaciğer patolojisi incelemeleri sonucu non-A,non-B hepatitlerinin enazından üç ayrı tip etkenle oluştuğunu düşündürmüştür. Sonuç olarak parenteral yolla bulaşan non-A, non-B hepatitlerinin (PT-NANBH) kloroforma duyarlı ve dirençli olmak üzere iki ayrı tip virusla oluştuğu anlaşılmıştır. Enterik yolla bulaşan non-A,non-B hepatit (ET-NANBH) etkeninin ise muhtemelen Caliciviridae ailesinden bir virus olduğuna dair deliller elde edilmiştir. Bunlardan kloroforma duyarlı PT-NANBH etkeni Hepatit C Virus (HCV), enterik yolla bulaşan ET NANBH etkeni ise Hepatit E Virus (HEV) olarak isimlendirilmiştir. HEV, tek sarmallı lineer 27-34 nm büyüklüğünde küçük bir RNA virusudur. HCV, 30-60 nm büyüklüğünde zarflı (yada lipid bulunduran) pozisi-

tif sarmallı bir RNA virusu olarak tanımlanmış ve 10,000 nükleotidli bu virus Flaviviridae ailesi içinde değerlendirilmiştir. Her iki virusta klonlanmış ve moleküler özellikleri belirlenmiştir. Kloroforma duyarlı olan tip (HCV) hepatositlerde karakteristik stoplazmik değişikliklere yolaçmaktadır. Stoplazmada tubul oluşumuna yol açtığından bu etken "Tubule Forming Agent (TFA)" adıyla anılmıştır. Ayrıca endoplazmik retikulumda konvolüsyona ve yoğun retiküler inklüzyon cisimciklerinin oluşumunada yol açmaktadır. Kloroforma dirençli olarak tanımlanan tip,22-70 nm büyüklüğünde ve morfolojik olarak Picorna, Hepadna, Toga viruslara benzer yapıda olup hepatositlerde büyük patolojik değişikliklere yolaçmaz (1,50,96,106).

Tablo 2. HCV taksonomisi



KLİNİK

C virusu hepatiti klinik olarak B hepatitine çok benzer. Ancak C hepatitinde kronikleşme oranı B hepatitine kıyasla daha fazladır. Klinik olarak akut C hepatiti (ACH) ve kronik C hepatiti (KCH) şeklinde değerlendirilir (1,50,97,100).

Akut C Hepatiti (ACH):

İnkübasyon süresi 2-20 (ortalama 7-8) haftadır. Hepatit B'de ise bu süre ortalama 12 haftadır. Olguların çoğu asemptomatik olup akut olguların %25'i ikteriktir. Yorgunluk, bulantı, iştahsızlık, ateş ve ağrılı hepatomegali görülebilir. Bilirubin ve transaminazların artışı B hepatitine oranla daha hafif seyreder. Serum ALT düzeyleri dalgalanmalar gösterir, hastalık boyunca de-

vamlı yüksekte kalabilir. Önceki yıllarda NANBH tanısında serum ALT yükselmeleri önemli bir kriter olarak değerlendirilmiş isede, sonraki gözlemlerde ALT seviyelerinin böylesine değişken seyir içerisinde olması ve olguların ancak 1/4'ünde yüksek olarak gözlenmesi tanı değerini azaltmıştır (1,28,43,50,100,108).

ACH'de artrit, deri döküntüsü, menengoensefalit ve aplastik anemi gibi ekstrahepatik bulgular fazladır. Nadiren membranoproliferatif glomerulonefrit geliştiği bildirilmiştir. HCV mixed krioglobulinemia' da bir patojenik faktör olarak rol oynamaktadır (28,29,50,97).

Hepatit B enfeksiyonunda hospitalizasyon gereği hepatit C' ye göre daha fazladır. Hepatit C'de fulminant hepatit gelişme riskide hepatit B'den daha azdır. Fulminant hepatit vakalarının küçük bir kısmı kronik hepatit B taşıyıcılarında gelişen C hepatiti süperenfeksiyonuna bağlı olabilir (97, 100).

ACH' de serolojik tanının değeri sınırlıdır. Serumda anti-HCV antikorlarının tesbiti için gereken süre uzundur. Bu seronegatif dönemde hasta enfektifdir. Ancak bu dönemde Polymerase chain reaction (PCR) yöntemiyle HCV RNA'sını tesbit etme imkanı vardır (3,4,106).

Kronik C Hepatiti (KCH):

C hepatitinin kronikleşme eğilimi yüksektir (%50-70). Transfüzyon yolu ile hepatit C virusunu alanlarda kronik aktif hepatit (KAH) ve siroz insidansı sporadik C hepatitli hastalara göre daha yüksektir. KCH olgularının % 20-25' inde karaciğer sirozu gelişmekte, alkolizm veya HBV enfeksiyonunun birlikte olması siroz insidansınıda yükseltmektedir (28,50, 67,76, 100).

HCV enfeksiyonunun kronikleştigiine dair tanı koymak oldukça güçtür. HCV alımından sonra meydana gelen C hepatiti 1-2 yıla kadar uzayabildiği gibi, bir yıldan sonra kendiliğinden iyileşen olgular görülebilir. HCV enfeksiyonunun kronikleşmesi ile oluşan kronik karaciğer hastalığının seyri yavaştır (76,97).

KCH'de histopatolojik olarak portal kanalda lenfoid foliküller, lenfositik infiltrasyonla birlikte safra kanalı hasarı, mikro ve makroveziküler steatozis tanısız olmamakla birlikte görülebilecek olan karakteristik bulgularlardır. Elektron mikroskobunda virus olmayan nükleer partiküller ve stoplazmada tübüler yapılar tanımlanmıştır. Yaşlı hastalarda daha sıklıkla histopatolojik bulguların geliştiği gözlenmektedir (28,50).

HCV core antijenine karşı oluşan antikorların birlikte bulunduğu karaciğer biyopsilerinin immün boyanması bu viral proteinin, hepatosit stoplazmasında ve semende tesbit edilebilmesini sağlamıştır (10).

HCV enfeksiyonunun karaciğerde kimyasal ve histolojik değişikliklere yol açmadan birkaç yıl boyunca viremiyle seyrettiği ve böylece sağlıklı HCV taşıyıcılarının mevcut olabileceği bildirilmiştir (14,43).

Son yıllarda yapılan çalışmalar hepatoselüler karsinom (HCC) ile HCV arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Japonya'da yapılan çalışmalarda HBsAg prevalansındaki azalmaya rağmen HCC insidansında artış gözlenmektedir. Bu olgularda sadece HCV'nin serolojik markerlerinin tesbit edilmiş olması HCC'nin etyolojisinde HCV'nin önemli rol aldığı tezini desteklemektedir. HCV genomunun replikasyonunda ve viral nükleik asidin integrasyonunda intermediat DNA'nın olmayışı, siroz, karaciğer hücrelerinde rejenerasyon ile seyreden viral patolojinin mutajenik etki ve kofaktörlerle kanser gelişimine yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. Japonya'da HCC olgularının %60-85'inden HCV'nin sorumlu olduğu açıklanmıştır. HCV enfeksiyonlarında HCC gelişimi ileri yaşlarda ve siroz oluşumuyla orantılıdır. HCC oluşması için HCV alımından sonra 9-20 yıl geçmesi gerektiğine inanılmaktadır (3,7,15,32,110).

Tablo 3. AVH Etkenlerinin Önemli Özellikleri

	Hepatit A	Hepatit B	Hepatit C	Hepatit D	Hepatit E
Virus	Picornavirus	Hepadnavirus	Flavivirus	Plantivirus / Satelit	Calicivirus
Viral genom	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
Bulaşma yolu	Fekal-oral	Kan - vertikal seksüel (?)	Kan - vertikal seksüel	Kan	Fekal-oral
İnkübasyon dönemi	15 - 45 gün	30 - 180 gün	30 - 90 gün	30 - 60 gün	15 - 75 gün
Tanı	Anti-HAV IgG Anti-HAV IgM	HBsAg Anti-HBc IgM	Anti-HCV HCV RNA	Anti-HDV IgG Anti-HDV IgM HDV Antijeni	Anti-HEV
Kronikleşme	Yok	Var	Var	Var	Yok
Spesifik özellikler	Ig Profilaksisi etkili	Temas öncesi ve sonrası profilaksi hepatoselüler karsinoma ile ilişkili olarak yararlı	Genellikle asemptomatik posttransfüzyon hepatitlerin ana nedeni hepatoselüler karsinoma ile ilişkili	Viral hepatit B ile koenfeksiyon veya kronik hepatit B üzerine süper enfeksiyon	Hamilelerde mortalite yüksek. Geniş epidemiler kontamine su kaynakları ile ilişkili
İsrya dayanıklılık	60°C'ye dayanıklı 100°C' 20 dk. kaynatma	60°C 1saat 100°C 20 dk. kaynatma	60 °C 10 saat 100° C 5 dk. kaynatma		

Hemofiliklerde anti-HCV antikor pozitifliğinin hemofilinin tipi ile

ilişkili olmadığı ancak hemofilinin şiddeti ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Hepatit A ve B gibi hepatit viruslarının bir çoğu kemik iliğini enfekte etmektedir. HCV enfeksiyonu nadiren aplastik anemi gelişmesine neden olurken akut enfeksiyon esnasında genellikle kemikiliği depresyonu ile birlikte görülür (10,102).

Tablo 4. HBV ve HCV Hepatitlerinin Klinik Özellikleri

	HBV	%	HCV	%
Semptomatik	50		10-35	
- Sarılık	15 -20		25	
- ALT yüksekliği	50		25-50	
Aseptomatik	50		65-90	
Kronik Taşıyıcılık	10-15		50-78	
Hepatosit hasar mekanizması	Selüler immünite		Direkt sitopatik veya immünolojik	
Mortalita	1-2		1	

Otoimmün karaciğer hastalığında HCV'nin rolü:

Primer olarak genç kadınları etkileyen kronik hepatit, hipergammaglobulinemi ve serumda oto antikorların artması ile karakterizedir. 1950'de Waldenström tarafından tanımlanmış, günümüzde otoimmün kronik aktif hepatit veya lupoid hepatit olarak isimlendirilmektedir. Steroid tedavisine yanıt vermesine karşılık interferon kliniği kötüleştirir. Etyolojik ajan tam olarak bilinmemekle birlikte muhtemelen herhangi bir şekilde aktive edilen otoimmün mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir. Bu hastaların % 44'ünde serumda anti-HCV antikorlarının tesbit edilmiş olması HCV'nin otoimmün kronik aktif hepatit (CAH)'li hastalarda oto immün mekanizmayı aktive edici etken olduğunu düşündürmüştür. Bu hastalarda kesin tanı için PCR ile HCV RNA tayininin yapılması önerilmektedir (32, 100).

HCV'nin porfiria cutanea tarda (PCT) hastalığının gelişmesine yardımcı olduğunda tesbit edilmiştir. HCV enfeksiyonu nedeni ile intraselüler glutatyon konsantrasyonunun azalması anormal porfirin metabolizmasına neden olabilir. PCT'li hastalarda anti-HCV testlerinin yapılması ayrıca HCV enfeksiyonu ve aktif karaciğer hastalığı açısından interferon tedavisi yapılması önerilmektedir (47).

HCV'nin sitopatik etkisi üzerine ileri sürülen görüşler, HCV enfeksiyonu sırasında serum alanin amino transferaz (ALT) seviyelerinin yükselmiş olmasına dayandırılmaktaydı. Ancak HCV RNA'nın mevcut olduğu bir çok

Tablo – 5

Tip A, B, Non-A, Non-B Viral Hepatitlerinin Klinik ve Epidemiyolojik Özellikleri

Özellikler	Tip A	Tip B	Non A, Non B
Kuluçka süresi	2-7 hafta (ortalama 3-5 hafta)	4-20 hafta (ortalama 17-15 hafta)	2-20 hafta (Ortalama 5-9 hafta)
Yaş dağılımı	Çocuklar ve gençler	Her yaştaki insan	Her yaş insan
İnfeksiyon yolu	Genellikle fekal-oral	Parantral, seksüel	Genellikle parantral seksüel
Mevsimlerle ilgisi	Bütün yıl, fakat sonbaharda daha çok	Bütün yıl	Bütün yıl
Virusun bulunduğu yerler			
Kan	Sarılıktan 2 hafta önceden 1 hafta sonraya kadar	Aylar ve yıllarca	Aylar ve yıllarca
Dışkı	Sarılıktan 2 hafta önceden 2 hafta sonraya kadar	Bulunmaz	Muhtemelen bulunmaz
İdrar	Nadiren bulunur	Bulunmaz	Muhtemelen bulunmaz
Tükrük, meni	Tükürükte nadiren bulunur	Sıklıkla bulunur	Bulunur
Klinik ve Laboratuvar Özellikleri			
Başlangıç	Ani	Genellikle yavaş ve sinsi	Sinsi
Ateş (38°C'nin üzeri)	Genellikle sık görülür	Daha az oranda	Daha az oranda
Hastaneye kabul	Erken olarak	Geç olarak	Geç olarak
Sarılıklıların sarıksızlara oranı	Çocuklarda 1/12 Erişkinlerde 1/1	Yaklaşık 1/100	1/4
Ölüm oranı (sarılıklı vak'a)	Gençlerde %0,1-0,3 Yaşlılarda özellikle menopoz sonrası kadınlarda daha yüksek	%1'in üzerinde	%0,1
Transaminaz seviye süresi	2-6 hafta	2-6 ay hatta daha fazla	2-6 ay hatta daha fazla.
İmmunglobulinler(IgM)	Yükselir	Normal veya hafifçe yükselir.	Normal veya hafifçe yükselir.
Komplikasyonlar	Çok nadir, kronikleşmez	%5-10'unda kronikleşir.	%50-70'sinde kronikleşir.
Bağışıklık süresi	Muhtemelen hayat boyu	Muhtemelen hayat boyu	?
Gamma globulin profilaksisi	sarılığı önler	Eğer HBV'a karşı yeterli poteste ise sarılığı önler.	?

olguda serum ALT düzeyinin normal bulunması virusun etki tarzını immün bağlantılı olabileceğini de düşündürmüştür. Virusun etki tarzının sitopatik veya immünopatolojik olup olmadığı konusu henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (54,110).

Karaciğer biyopsisi örneklerinde HCV antijenleri immüno-kimyasal olarak gösterilmiş ayrıca HCV pozitif hepatositler lobüllerde dağılmış olarak bulunmuştur. Viremi ile lobuler inflamasyon arasındaki korrelasyon HCV'nin yüksek düzeyde viremiyle birlikte olan hastalardaki direkt sitopatik rolünü desteklemektedir. Öte yandan yüksek düzeydeki viremiyle birlikte HCV antijeninin henüz gösterilemediği alanlardaki safra kanalı lezyonları ve portal lenfoid agregatlar immün bağlantılı bir mekanizmayı düşündürmektedir. HCV viremi olarak gözlenen yüksek düzeyde HCV replikasyonu karaciğer hücrelerini hem direkt sitopatik hemde immünopatolojik mekanizma ile hasara uğratabilir (67).

HCV genomunun E2 HV (Hipervaryabl E2) bölgesinde lineer B cell epitopları bulunmaktadır. Bunlarda humoral immün cevaptan sorumludur. Bu bölgede mevcut olan yüksek değişebilirlik derecesi virus cinslerine "Escape mutant" larla özellikle kronik persisten enfeksiyonlara neden olan mekanizmayı sağlamaktadır (105).

Bazı hastalarda putative E1 ve E2 envelope glikoproteinlerine karşı antikörlerin varlığına rağmen persisten HCV viremi gözlenmiştir. Bu viremi, RNA genomunun hızlı mutasyonu ve muhtemel diğer mekanizmalar yoluyla humoral immün diyalogun kaybolmasına atfedilmiştir (21,60).

Lökositler seri hücreleri non-A,non-B hepatitin transmisyonunda kaynak olarak görev alabilirler. Kronik HCV enfeksiyonlu hastaların büyük bir kısmının periferik kan mononükleer hücrelerinde (PBMC) HCV RNA bulunmuştur. Keza viral core antijenide bu hastaların bir kısmının monositlerinin stoplazmalarında tesbit edilebilir. Monositlerin fagositoz veya enfeksiyon sonucu HCV almaları kronik HCV taşıyıcılarında gözlenen orta derecedeki immünolojik anormallikler için bir mekanizma olabilir (10).

Araştırmacılar virusun transkripsiyon gibi zorunlu replikatif basamaklarının nötralizan antikörlerle önlendiğini göstermişlerdir. Bu çalışmalarda mutant virüslere karşı konak immün cevabı sonucu gelişen escape mutant nötralizasyonunda tesbit edilmiştir (89).

HCV enfeksiyonuna karşı konak immün cevabının karakterinin tesbiti, immünomodulatör ajanların ve aşılarda geliştirilmesini sağlayacak önemli bir adımdır. Bu amaçla yapılan çalışmalarda HCV enfeksiyonunda bir çok

viral hastalığın kontrolünde önemli rol oynayan sitotoksik T lenfositleri (CTL) ile ilgili selüler immün cevaplar araştırılmıştır. HCV core ile expresse edilmiş rekombinant vaccinia virusuyla enfekte hedef hücreler kullanılarak yapılan çalışmalarda, CD8⁺ lenfositlerinde HCV-spesifik CTL aktivitesini gösteren genişleme tesbit edilmiştir. Bu aktivite periferik kanda bulunan CD8⁺ lenfositlerinde gözlenmemiştir (57).

Hedef hücre ile sensitize edilmiş sentetik HCV peptidleri ve sınırlı dilüsyonla elde edilmiş CTL klonları kullanılarak farklı HLA class-1-restricted epitop idantifiye edilmiştir. Bu epitopların iki tanesi "core" proteinin amino terminal kısmında bulunmakta, diğer iki epitop ise çok yüksek oranda değişken olan E2 envelope proteini içindedir. Bir çalışmada ileri derecede korunmuş olan "core" proteinin HCV'ye spesifik CTL için bir hedef olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca HCV-spesifik CTL'nin kronik hepatitli HCV ile enfekte şahıslarda hasarlı doku bölgesine lokalize oldukları anlaşılmıştır. Bu bulgular HCV'ye karşı selüler bir immünitenin mevcut olduğunu destekler (57).

Her ne kadar HCV spesifik CTL, kronik enfeksiyonlarda karaciğer hasarına aracılık edebilirse de HCV-spesifik CTL'nin bazı bireylerde ya vireminin temizlenmesinde ya da kronik hastalığa gidişi durdurmada katkısı olduğu görüşü hala geçerlidir. HCV-spesifik CTL ile tanımlanan epitopların identifikasyonu bunların hastalığın patogeneziindeki rolünün açığa çıkmasını kolaylaştıracak, aşı veya ilaçla korumanın gelişmesinde yararlı bilgiler sağlayacaktır (57).

HCV'nin Human immunodeficiency virus (HIV) ile birlikte bulunduğu he-mofiliak hastalarda yapılan çalışmalarda HIV-pozitif hastaların anti-HCV antikorlarının HIV-negatif olan hastalara kıyasla daha hızlı azalmaya eğilimli oldukları gözlenmiştir. Bu durumun HIV ile enfekte hastalardaki immün depresyona bağlı olduğu düşünülmektedir (102).

HIV ile enfekte olan ve olmayan hastaların HCV genom titresini ve PCR pozitiflik oranlarında önemli bir farklılık gözlenmemiştir. Sonuç olarak HIV-in HCV enfeksiyonu ile birlikte bulunmasının HCV'nin serolojik profilini modifiye edebildiği ancak HCV'nin viremi düzeyinde ayırt edilebilir bir etkiye neden olmadığı anlaşılmıştır (102). Bazı araştırmacılar kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda HCV süperenfeksiyonunun HBV taşıyıcılığını baskılayıp sonlandırdığını aynı zamanda devam eden hepatitisin etyolojisinde HBV'nin rolünü üstlendiğini tesbit etmişlerdir. Ayrıca HBV enfeksiyonlu hastalarda HCV'nin süperenfeksiyonu ile hepatit virus enfeksiyonunun

ağırlaştığı bir çok araştırmacı tarafından belirtilmiştir. HCV ile enfekte bireylere rekombinant hepatit B aşısı uygulaması sonrasında aşya karşı oluşan immün cevabın anti-HCV mevcudiyetinden etkilenmediği gözlenmiştir (36). HBsAg ve anti-HCV pozitif olan kronik aktif hepatitli bir hastada interferon tedavisi uygulanmış, bir ay sonra HCV RNA'nın tesbit edilemediği ve serum ALT düzeyinin normal olduğu, 4. ayda ise ALT düzeyinin normalin 5 katına çıktığı ve HCV RNA'nın tesbit edilememesine karşın HBV DNA'nın zayıf pozitif olduğu görülmüştür. 5. ayda HBV DNA kuvvetli pozitif bulunmuş ALT'nin yavaş yavaş normale döndüğü gözlenmiştir. Bu nedenle tedavi 6. ayda kesilmiştir (69,87, 103).

HCV ile enfekte hamile kadınlarda ve doğum sonrası onların çocuklarında yapılan araştırmalarda, HCV'nin anneden çocuğa geçtiği kanıtlanmıştır. Bu arada doğum esnasında çocuktan alınan kanda tesbit edilen virus genomunun E2 (Hipervarybl) bölgesinde sekans değişiklikleri gözlenmiştir. Doğumdan 24 saat sonra alınan kanda yapılan çalışmada, virusun anneden çocuğa geçtiğine dair açık deliller elde edilmiş, ancak çocukta bulunan baskın varyantın annede bulunan 9 baskın HCV sekanslarından farklı olduğu tesbit edilmiştir. Ayrıca çocukta bulunan bu baskın varyant anne kanda cPCR ile tesbit edilememiştir. Bu bulgular HCV genomuna ait bu sekansların değişime uğramış olmasına atfedilmektedir (105). Çocukta anneye ait hakim sekanslar tesbit edilebilir düzeyde bulunmadığından HCV'nin anneden çocuğa pasif geçişi desteklenmemiştir. Diğer çalışmalarda HCV RNA ile deneysel olarak enfekte edilen şempanzelerde inokülasyondan 3-4 gün sonrasına kadar HCV RNA'nın tesbit edilememesi ve destekleyici diğer verilerle birlikte HCV'nin anneden çocuğa geçişinin uterus içi dönemde olduğu düşünülmektedir. HIV ile enfekte olan ve olmayan anneler arasında HCV'nin anneden çocuğa geçişiyle ilgili olarak önemli bir fark gözlenmemiştir. Aynı şekilde HIV'in geçişinde HCV'nin birlikte bulunmasından etkilenmez (65,105).

HCV'nin Fiziko-kimyasal Özellikleri (1,50):

1- İnfektivitesi

- a) 1/1000 formalin solüsyonunda 37°C 'de 96 saatte
- b) 100°C'de 5 dakikada, 60°C'de 10 saatte
- c) %20 v/v CHCl₃ ile muamele sonucu ortadan kaldırılır.

2- Lipid bir zarfa sahiptir.

3- Çapı 30-60 nm kadardır.

HCV'nin Klonlanması:

Bilinen enfeksiyon etkenlerinin en küçüğünü bile elde etmeye yeterli dilüsyon ve yoğun ultrasantrifügasyonlardan sonra elde edilen materyalden total nükleik asit ekstraksiyonu esasına dayalı işlemlerdir. HCV'nin klonlanması ile ilgili çalışmalar 1980'lerde başlamıştır. Ekstrakte edilen nükleik asit kimyasal denatürasyon yöntemleri kullanılarak tek sarmallı hale getirilmiş, RNA ve DNA random primerleri kullanılarak revers transkripsiyona uğratılmıştır. Elde edilen cDNA λ gt 11 bakteriofaj vektörü içerisinde klonlanmış ve bu vektör cDNA dizilerinin immünolojik taramalarında kullanılmıştır. Araştırmacılar NANB virus ile enfekte insan ve şempanzelerin serumlarını kullanarak 106 klon taranması sonucu 5 pozitif klon belirlemişlerdir. Bu klonlardan birinin (5-1 -1) (birçok NANBH etkeni ile enfekte hastada varolan) dolaşan antikoları bağlayan bir antijeni kodladığı gösterilmiştir. Daha sonra geniş ikinci bir cDNA (clon 81) ekstrakte edilmiş, bunun enfekte şempanze DNA'sını hibridlemediği böylelikle ekstrakromozomal kökenli olduğu ve sadece enfekte şempanzelerde mevcut olan 10000 nükleotid içeren pozitif sarmallı bir RNA'dan türediği belirlenmiştir. Böylece 5-1-1 ve 81 klonlarının NANBH etkeninin genomundan türemiş olduğu gösterilmiştir (1,3,-22,23).

ABD' de yapılan bu çalışmalardan bağımsız olarak Japonya'da Arima ve arkadaşları farklı klonlar elde etmeyi başarmışlardır. PT-NANBH etkeni ile enfekte donörlerin plazmalarının (100 lt plazma) random primerlerle λ gt 11 fajında bir cDNA kütüphanesi oluşturulmuş ve akut yada kronik NANBH'li hastaların serum havuzlarıyla 100 milyondan fazla immünolojik tarama yapılmıştır. Elde edilen 12 klondan özellikle 3 tanesi ayrıntılı olarak incelenmiştir. Clon no 8'in muhtemelen virusun yüzey ve internal proteinlerini kısmen kodladığı, clon no 14 ve no 18'inde muhtemelen internal proteinlerin bir kısmını kodladığı sonucuna varılmıştır. Bu ilk klonlama çalışmalarından sonra benzer yöntemlerle dünyanın değişik bölgelerinde çok sayıda klonlar elde edilmiştir (3,22,23,66,106).

HCV'nin Genomik Yapısı:

Tek, geniş "open reading frame (ORF)" içeren 9400 nükleotidlik tek pozitif sarmallı bir RNA'dan ibarettir. ORF 3010 yada 3011 aminoasidlik geniş bir viral polipeptidi kodlar. HCV, yeni bir tip virus olarak görülmesine rağmen nükleotid sekansları ve hidropatisite profili flavivirus ve pestivirusların genetik ve polipeptid organizasyonuna benzemektedir. HCV genomu-

nun değişken bir bölgesi olan 5' ucundaki nükleotid sekansı pestiviruslardaki uygun bölge ile orta derecede homoloji gösterir. Diğer flavivirus ve Pestiviruslardan farklı tarafları olmasına rağmen aynı atasal köklere iştirak etmesi nedeniyle flavivirusların bir üyesi olarak sınıflandırılması uygun görülmektedir (1,22,23,92).

HCV poliproteininin 3 adet strüktürel ve 6 adet nonstrüktürel proteine parçalanabildiği açıklanmıştır (41,42).

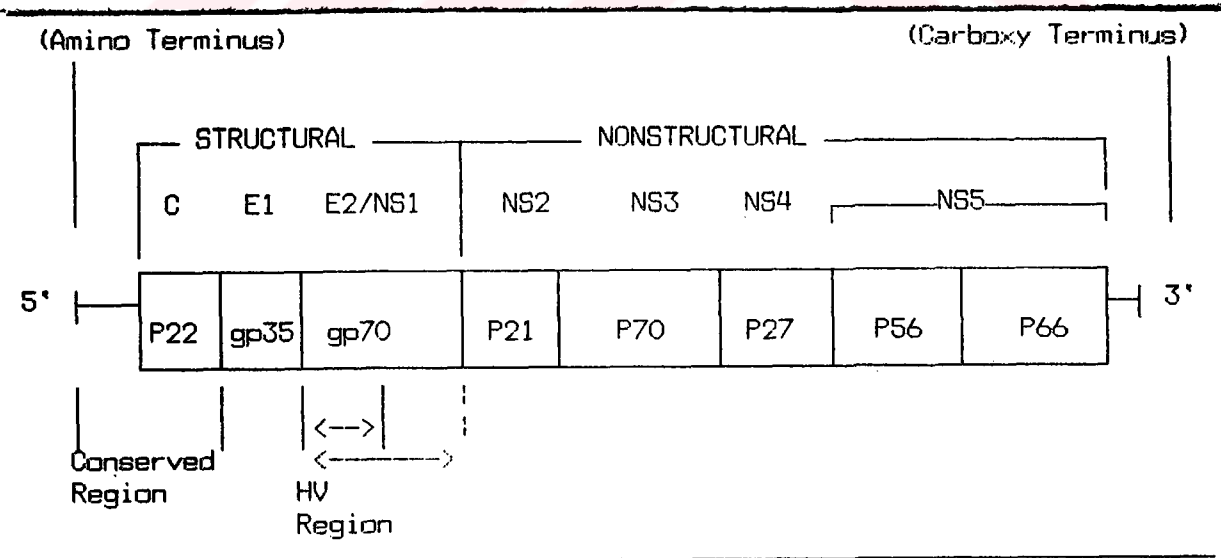
Strüktürel proteinler:

-Core(nükleocapsid): Virionla birlikte capsid proteini nükleocapsidi oluşturmak üzere genomik RNA ile complex durumdadır. 17-21 kD ağırlığında 191 aminoasid uzunluğundadır. Core proteininin carboxy terminusundaki E1 proteinin hidrofobik signal sekanslarını taşıdığına inanılmaktadır. Viral core proteini strüktürel ve enzimatik (serin proteinaz) olmak üzere iki ayrı fonksiyonel bölgeyi içermektedir (41,49,88).

- Envelope 1 - E1: Glikoprotein yapıdadır. 31-35 kD ağırlığında ve 192 a.a uzunluğundadır. N-linked glikozilasyonla yoğun bir şekilde modifiye olmuşlardır (41,42).

- Envelope 2 - E2/NS1: Glikoprotein yapıdadır. 70 kD ağırlığında ve 367 a.a uzunluğundadır (41,42,98).

Şekil 1. HCV Poliproteinini



Bazı çalışmalarda E1 ve E2/NS1 envelop glikoproteinlerinin farklı izolatları arasında önemli ölçüde değişiklik gösterdikleri tesbit edilmiştir. İzolat kümeleri arasındaki büyük homolojiye rağmen aşikar heterojenitenin varlığı iki HCV subtipinin mevcut olabileceğini düşündürmüştür. HCV1 ve HCV2 olarak tanımlanan bu tiplerden geniş envelop glikoproteininin (E2/NS1) amino terminalinde bu iki tip arasında bile hipervaryabl olan kısa bir saha idantifiye edilmiştir. Yaklaşık 26 a.a'lık bu saha 386-411 aminoasidleri arasındadır (60,83).

HCV genomu üzerine bir çok araştırma yapılmış ve yapılmaktadır. Fonksiyonel HCV gen ürünleri, geniş poliprotein prekürsörlerinin hem co-traslational hemde post-translational işlemleri ile oluşmaktadır. Poliproteinin aminoterminal (N- terminal) bölgesinde strüktürel proteinler yerleşmişken, carboxy terminal (C-terminal) bölgesinde nonstrüktürel proteinler yerleşmiştir (49,110).HCV polyproteini proteolitik olarak enaz 9 farklı ürüne ayrılmıştır(5'-C-E1-E2-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-3')(1,42,92,98).

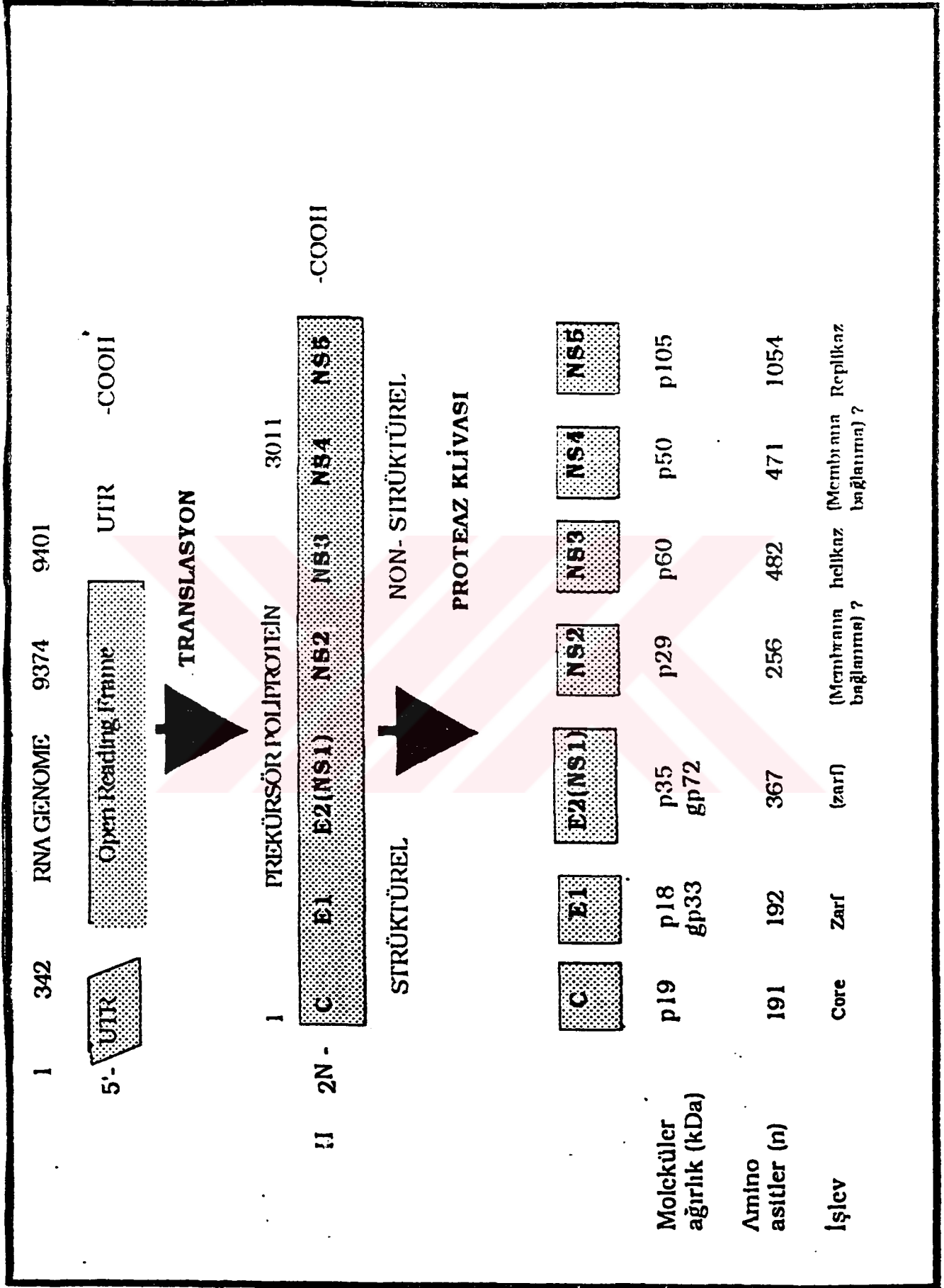
Strüktürel proteinler RNA genomunun enfeksiyöz ve dış çevrede stabil bir ünit halinde bulunmasını sağlarlar. Nonstrüktürel proteinler ise virus replikasyonunda görev alırlar (107).

HCV'nin E2 ve NS2 bölgeleriyle spesifik olarak reaksiyon veren 82-88 kDa. bir glukoprotein idantifiye edilmiş ve E2-NS2 olarak adlandırılmıştır. Ayrıca HCV2'nin 474-480 a.a arasında 7 aminoasid kadar ilave bir varyabl bölge idantifiye edilmiştir. Bazı viral dirençlilik hadiselerinin izahı ise bu hipervaryabl bölgeden kaynaklanan mutant formların çıkışı ile yapılmaktadır (83,60).

Farklı coğrafik bölgelerden alınmış 12 HCV izolatının karşılaştırılması sonucu; 5'UT (untranslated) bölgesinin nükleotid sekanslarının dikkat çekici şekilde korunmuş olduğu buna karşın bazı çalışmalarda bir kaç HCV izolatının 5'UT bölgesi nükleotid sekanslarının prototip HCV-I'den önemli ölçüde farklı olduğu gözlenmiştir. Ancak diğer tiplerle (II- III-IV) çok benzer oldukları belirlenmiştir. HCV'nin strüktürel bölgesi nonstrüktürel proteinlerden bağımsız olarak selüler proteazların aktivitesiyle oluşmaktadır. Serin proteinaz enzimi bunlardan birisidir (19).

Nonstrüktürel proteinler (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B):

Genomun bundan sonraki bölümü ise poliproteinin büyük bir kısmını teşkil eden nonstrüktürel proteinlere aittir. Nonstrüktürel proteinler enfekte hücreler içinde genom replikasyonunu modüle ederler.



Şekil 2 : HCV Genomunun şematik düzeni ve virüs proteinleri

E1 ile E2 ve E2/NS2 bölgeleri birbirlerine disülfid bağları ile bağlanmışlardır. Nonstrüktürel bölge serin proteinaz, RNA helikaz ve RNA-dependant-RNA polimeraz enzimleri ile bunların korunmuş aminoasid sekans motiflerini içerir. Bu sekans motifleri pestiviruslarla flaviviruslarda da benzer şekilde bulunmaktadır (41,42).

NS2 proteini ileri derecede hidrofobik olup hücre membranıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. 23 kD ağırlığındadır. NS3 proteini 70 kDa. olup, N-terminalinde serin proteinaz, C-terminal kısmında ise NTP az ve helikaz'ın karakteristik motiflerini içerir. Bu serin proteinaz diğer nonstrüktürel proteinlerin yapımından sorumludur. Helikaz ise muhtemelen HCV multiplikasyonu için gereklidir. NS4 proteini hidrofobik olup NS4A (8 kDa.) ve NS4B (27 kDa.) olarak iki kısma ayrılmıştır. NS5A proteini 58 kD ağırlığındadır. NS5B proteini ise 68 kD ağırlığındadır. NS5 proteinleri muhtemelen viral replikasyonda görev alan RNA-dependant-RNA polimeraz enzimini içerirler (41,49,78,92,98).

HCV Tipleri:

Yeni tekniklerin (PCR gibi) uygulamada yaygın olarak kullanılmasıyla çeşitli ülkelerden elde edilen HCV izolatları arasında genomun değişik bölgelerinde nükleotid, aminoasid sekansları bakımından önemli farklılıklar olduğu ortaya çıkmıştır (72).

Tablo 6. HCV genomu RNA sekanslarına göre genotiplendirmede temel alınan izolatlar

HCV I	HCV II	HCV III
HCV-1	HCV-J1	A, C, D, E klonları
HC-J1	HC-J4	
HCT 18	HCV-J	HCV-K2a
HCT 23	BK	HCV-K2b
Th	HCV-K1	
HCT 27		
EC 1		
Pt-1		

HCV'nin halihazırda farklı coğrafik bölgelere dağılmış 4 farklı tipinin olduğu kabul edilmektedir (94,95,110).

- Prototip I (PT1,HCV-I): Chiron Corporation tarafından tüm sekansları açıklanan orijinal USA izolatıdır. Western tip adıyla bilinir.

- HCV-II (K1): A.B.D dışında dünyada en çok bulunan tiptir. Takada tarafından açıklanan ve Japon izolatlarıyla uyum içinde olan tiptir. Dünyada yaygın olarak bulunması virusun ilkel tipi olduğunu düşündürmektedir (38,72).

- HCV-III (K2a)

- HCV-IV (K2b)

K2a ve K2b uzak doğu ülkelerinde çok bulunan tiplerdir. Bazı araştırmacılar (Houghton) K2a ve K2b tiplerini HCV-III içinde değerlendirmektedirler.

HCV-II ile prototip HCV-I'in farklı izolatları arasında çok az varyasyonlar mevcut olup %90 homoloji saptanır. Bunun yanında özellikle NS2 ve NS5 bölgesindeki nükleotid ve polipeptid sekanslarında önemli grup içi değişiklikler gözlenir. Bu farklı subgruplar arasında 5'UT uç ve nükleokapsid bölgesi oldukça yüksek oranda korunmuştur.HCV grupları arasındaki sekans değişikliklerine ilave olarak hemen tüm HCV izolatlarının E2/NS1 bölgesinin N-terminalinde belkide düşük immün seçiciliğe delalet edebilen önemli ölçüde sekans heterojenitesi mevcuttur. Bölgedeki sekans değişiklikleri hastalığın evolüsyonu sırasında oluşabilir ve kronikliğe ilerlemede önemli rol oynayabilir (72,110).

Tablo 7. HCV genotipleri prevalansı

Ülke	HCV genotipi					
	No	PT	K1	K2a	K2b	?
Japonya	121	1	94 (% 78)	20 (% 17)	6	0
Çin	18	0	8 (% 44)	9 (% 50)	1	0
ABD	10	7 (% 70)	1	0	1	1
Avrupa	19	8 (% 42)	10 (% 53)	0	0	1
Brezilya	14	5 (% 36)	5 (% 36)	0	0	4

Japon ve Çinli hastalardan alınan tüm HCV RNA (NS5) örnekleri mevcut HCV tiplerinden (I, II, III, IV) biriyle reaksiyon vermişlerdir. O halde uzak doğu ülkelerindeki HCV izolatlarının bu 4 tip ile sınırlı oldukları düşünülebilir. Batı ülkelerindeki hastalardan alınan bazı HCV RNA (NS5) örnekleri bu 4 tip virustan hiçbiriyle uyumlu reaksiyon vermemiş olması

Batı ülkelerinde henüz bilinmeyen başka subtiplerin mevcut oldukları şeklinde yorumlanmıştır (94).

Tablo 8. Farklı HCV izolatlarının kodladığı viral proteinler arasında aminoasid homolojileri

HCV grubu	C	E1	E2/NS1	NS2	NS3	NS4	NS5
I-I	98-100	94-100	NA	NA	NA	NA	99-100
I-II	97-98	77-79	78-81	75-77	91-92	90-93	84-88
I-III	NA	NA	NA	NA	86	76-80	71-74
II-II	98-100	92-100	89-100	93-100	94-100	97-100	95-100
II-III	NA	NA	NA	NA	84	76	74-75
III-III	NA	NA	NA	NA	NA	91-100	89-100

NA: Karşılaştırma yapılacak sekanslar elde edilmemiştir. Kullanılan aminoasid koordinatları şunlardır: **C:1-191, E1:192-383, E2/NS1:384-750, NS2:751-1006, NS3:1007-1488, NS4:1489-1959, NS5:1960-3010/3011**

HCV'nin genomik varyasyonu taksonomisinden daha karmaşıktır. Çünkü hafif heterojenite bile virusun biyolojik davranışlarında dramatik farklılıklara neden olabilir. Özellikle genomik replikasyonu yöneten kısımdaki HCV heterojenitesi hastalığın tabii seyrinde, tedaviye cevabında ve enfektivitesinde farklılıklara yol açmaktadır. Viral zarda farklılaşma ile sonuçlanan nükleotid değişiklikleri koruyucu konak immün cevabının gelişmesini bozabilir, bu şekilde benzer hastalarda farklı HCV enfeksiyonları gelişebilir. Rekürrent HCV enfeksiyonlarına karşı koruyuculuğun kaybolması olayı şempanzelerde gözlenmiştir. Talasemili politransfüze çocuklarda ve şempanzelerde yapılan bazı çalışmalarda HCV reenfeksiyonlarının primer enfeksiyonun reaktivasyonu veya yeni HCV enfeksiyonları şeklinde geliştiği gözlenmiştir. Daha önce geçirilen HCV enfeksiyonunun koruyucu immüniteyi güçlendirmede başarısız olduğu belirlenmiş olup bu durumun HCV'ye karşı etkili aşı geliştirilmesinde güçleştirdiği açıklanmıştır (64). Zar değişiklikleri etkili aşı geliştirilmesinde güçleştirmektedir. Benzer sorunlar Influenzada da çok miktarda görüldüğü gibi diğer virüslere karşı da aşı geliştirilmesini engellemiştir (94).

Japonya'da interferon tedavisine cevap veren HCV-II ile enfekte hastalarda tedavinin kesilmesinden sonra A.B.D ve Avrupa'da tedavi edilen hastalara göre daha az relaps gözlenmiştir. Öte yandan HCV-K2 ile enfekte hastaların interferon tedavisine HCV-K1 ile enfekte hastalara kıyasla daha iyi cevap verdikleri uzun süreli gözlemlerle doğrulanmıştır (38, 94).

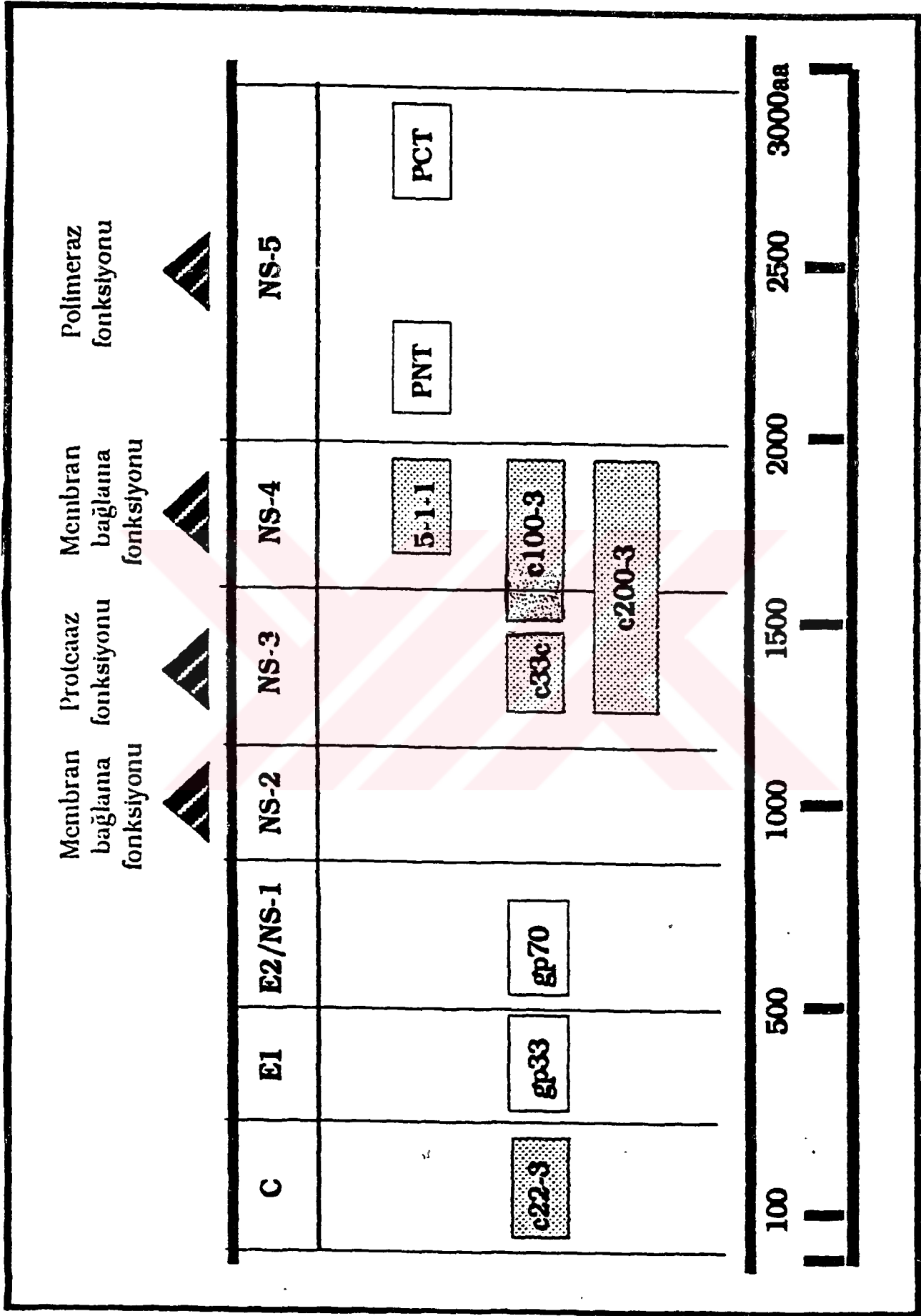
Alkolik olan ve olmayan HCC'li hastalarda yapılan araştırmalarda büyük oranda HCV-K1 tipinin tesbit edilmiş olması bu virus genotipinin kanse-
rin gelişmesi ile ilgili olduğunu düşündürmektedir (94).

Moleküler viroloji bilimindeki ilerlemeler viral hepatitli hastalarda gözlediğimiz bir kısım klinik farklılıkları anlamayı mümkün hale getirmiştir. Genomik değişikliklerin işe karışması yeni anlaşılır olmaktadır. Farklı HCV suşları arasındaki genetik heterojenite "primer" ve "template" uygunsuzluğu nedeniyle cDNA PCR deneylerinde yanlış negatifliğe yol açabilmektedir (8,106).

SEROLOJİ

Mayıs 1988'de A.B.D' de Chiron Corporation araştırma merkezinde Houghton ve arkadaşları rekombinant DNA teknolojisi ile moleküler biyoloji teknikleri kullanarak NANBH'den sorumlu etkeni identifiye etmişler, böylece virusa özgü antijenleri üretmek ve spesifik anti-HCV antikörlerinin taranması için bir ELISA tekniği geliştirmek mümkün olmuştur. Bu amaçla NANBH geçirmekte olan bir hastanın serumu ile şempanzeler enfekte edilmiş; daha sonra enfektif olan şempanze serumlarının ultrasantrifasyonu ile serumdaki nükleik asitler çöktürülmüş; elde edilen RNA molekleri kalıp olarak kullanılarak, komplementer DNA (cDNA) molekleri hazırlanmış; bunlar gt 11 bakteriofajına sokulmuş ve daha sonra Escherichia coli (E.coli) bakterilerinde HCV proteinleri sentezlettirilmiştir. Bir milyondan fazla klonun NANBH'li hasta serumları ile karşılaştırılmasını takiben, ilerinden sadece bir tanesinin ürünü olan proteinin hasta serumları ile reaksiyon verdiği saptanmış ve bu molekülün virusa özgü bir protein olduğu kabul edilmiştir (28).

Bu poliproteinin 5-1-1 klonunun kodladığı bölge, antikrların tesbiti için geliştirilecek test sistemine esas alınmıştır. alışmalar sırasında çakışan klonlar olan 5-1-1, 81, 36 ve 32'den yararlanılarak HCV ORF'nin 363 aminoasidlik bir bölümü elde edilmiş ve bu parçaya c100 adı verilmiştir. Bu parça HCV poliproteinin nonstrüktürel bölgesi içinde yer alır. Daha sonra c100, insan süperoksid dismutaz enzimini kodlayan insan geni ile füzyona sokularak rekombinant maya içerisinde "expresse" edilmiştir. İnsan süperoksid dismutaz (SOD) ile füzyon, expression'u kolaylaştırmaktadır. Bu füzyon polipeptid antijene c100-3 adı verilmiş olup, antijen 154 a.a insan SOD, 363 a.a HCV ORF ve 10 a.a birleştirici DNA içermektedir. Yoğun pri-fikasyon sonrasında elde edilen c100-3 ile kaplanmış mikrotitre plaklarında (I125) ile işaretili koyun anti-human immunglobulini kullanılarak prototip bir radyoimmnassay (RIA) testi geliştirilmiştir.



Şekil 3 : HCV genomu ve rekombinan antijenler.

Bu deneylerde kanların şempanzelerde enfeksiyöz olduğu kanıtlanmış, kronik PT-NANBH'li hastaların serum yada plazmaları kullanılmıştır. Ayrıca bu hastalardan sorumlu olduğu düşünülen kan donörlerindedeki anti-HCV antikoru tesbit edilmiş ve ELISA formatında ticari kitler geliştirilmiştir (3,22,23,50,106,110).

Anti-HCV Antikor Testleri:

Birinci kuşak ELISA testleri:

1989 yılında Chiron Corporation (Emeryville, California, USA) lisansı altında Abbott Laboratories ve Ortho Diagnostics firmaları tarafından üretilmiş ve ticarete sunulmuştur. Bu testler NS3 ve NS4 bölgeleri içerisinde bulunan c100-3 antijenine karşı antikoru tesbit etmekteydi. Bu füzyon proteinini (c100-3) antijen olarak kullanan ilk çalışmalar da HCV'nin NANBH' in başlıca etkeni olduğu kanıtlanmıştır. Ancak bunlar ve izleyen çalışmalar bu testlerde bazı yetersizlikleri ortaya çıkarmıştır. Görülen başlıca sorunlar: yetersiz duyarlılık ve yanlış pozitiflik şeklindeydi. Alkolik karaciğer hastalıkları ve otoimmün kronik aktif hepatitlerde yanlış pozitiflikler ortaya çıkmaktaydı. Yine birinci kuşak ELISA testlerinde insan SOD enzimine karşı antikoru ve romatoid faktörün yanlış pozitifliklere neden olabileceği belirtilmiştir. Günümüzde birinci kuşak ELISA testleri bu nedenlerle kullanımdan kaldırılmıştır (20,35,106,110).

İkinci kuşak ELISA testleri:

Yapılan çalışmalarda nükleocapsid (core) bölgesinde 22 kDa. (c22c), nonstrüktürel NS3 bölgesinde ise 33 kDa. (c33c) rekombinant peptidlerin belirlediği antikoruyla duyarlılığın belirgin derecede arttığı gösterilmiştir. c33c antijeninin HCV RNA pozitifliği ile yüksek oranda (% 85) uyum gösterdiği ve HCV çoğalmasının bir göstergesi olduğu bildirilmiştir (20, 78,85,108).

Tablo 9. Anti-HCV Antikor Testlerinde Kullanılan HCV Proteinleri/Genomik Bölgeler

Test	Protein/Kodlayan Bölge
Tarama Testleri	
1.kuşak ELISA	c100-3/NS3/NS4
2.kuşak ELISA	c200/NS3/NS4(c33c/NS3+c100-3/NS4) c22
3.kuşak ELISA	c/NS3/NS5
Doğrulama Testleri	
1.kuşak RIBA	c100-3/NS3/NS4 5-1-1/NS4
2.kuşak RIBA (4 antijen)	(5-1-1) + (c100-3/NS3/NS4) c33c/NS3 c22-3/C(S1)

İkinci kuşak ELISA testlerinde birinci kuşaktakilerde bulunan c100-3 antijenine ilave olarak c22c ve c33c antijenleride bulunmaktadır. c33c antijeni ile c100-3 antijenine birlikte olarak c200 adıda verilmektedir.

İkinci kuşak ELISA testlerinde birinci kuşak testlere göre daha fazla gerçek pozitiflik tesbit etme imkanına ilave olarak %75 olguda daha erken serokonversiyon belirlenmiştir. İkinci kuşak ELISA testleride 1991 yılından beri Abbott Laboratories ve Ortho Diagnostics firmaları tarafından üretilmiş ve ticarete sunulmuştur. Ayrıca Sanofi Diagnostics Pasteur firmasıda genomun nükleokapsid bölgesinden türetilen NC 450 ve NS3 bölgesinden elde edilen 409-1-1 adı verilen rekombinant moleküller kullanılarak duyarlılığı ve özgüllüğü dahada yüksek olan bir ikinci kuşak ELISA testi geliştirmişlerdir. Bu testler önceleri NANB hepatitine atfedilen PTH'ların insidansını dramatik olarak azaltmıştır. 409-1-1 rekombinant antijeni genomun NS3 3' bölgesine, c33u rekombinant antijeni ise NS3 5' bölgesine karşılık gelmektedir (3,35, 39,71, 106,107).

1992 yılında Japonya'da araştırmacılar HCV genomundan türetilen C11 ve C7 antijenlerinin kullanıldığı bir ELISA sistemi geliştirmişlerdir. Imu-check HCV Ab adı verilen bu sistemde HCV antikorlarının erken safhada tesbiti mümkün olup akut hepatitli hastaların takibi ve kan donörlerinin taranması ile ilgili konularda artmış duyarlılığa sahip olduğu bildirilmektedir (80).

İkinci kuşak ELISA testleri ile anti-HCV antikoru transfüzyondan sonraki 30-130 gün arasında, hepatitin başlangıcından itibaren ise 15-60 gün içinde serumda tesbit edilebilmektedir. HCV'ye karşı gelişen antikor cevabının sıklıkla en erken olarak core sentetik peptidlerine karşı olduğu gözlenmiştir (24,85,108). Bugünkü mevcut yöntemlerle anti-HCV antikoru serolojik olarak tesbit edilebilecek düzeye gelinceye kadar potansiyel olarak enfektif olunan bir seronegatif pencere dönemi bulunduğu bilinmektedir (71,106).

PTH'lı bir çok hastada HCV antikorularının serolojik olarak genomun E1, E2/NS1 ve NS5 bölgelerine karşı geliştirilen sentetik peptidlere göre core ve NS3/NS4 sentetik peptidlerine karşı daha erken geliştiği tesbit edilmiştir. Yani core ve NS3/NS4 sentetik peptidleri kullanıldığında daha erken pozitif reaksiyon gözlenebilmektedir (20,71,85).

Üçüncü kuşak ELISA testleri:

İkinci kuşağa ilave olarak RNA polimerazı kodlayan NS5 bölgesinden antijen içerir. Bazı çalışmalarda birinci ve ikinci jenerasyon ELISA testleriyle negatif olarak değerlendirilen ancak üçüncü jenerasyon ELISA testleriyle pozitif olarak sonuç veren olgular rapor edilmiştir. 1993 yılında uygulamaya giren bu testin duyarlılığının ikinci jenerasyon ELISA testlerinden daha fazla olduğu belirlenmiştir (30,40, 106).

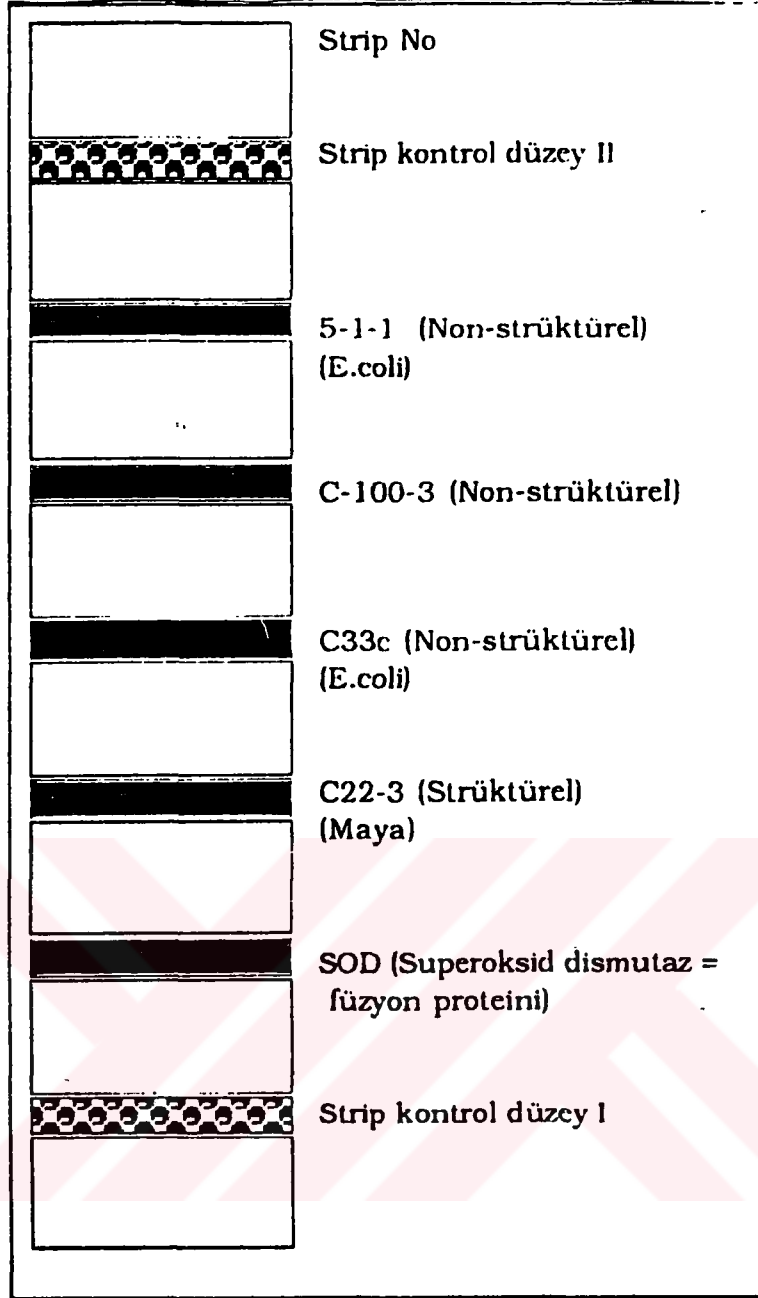
Destekleyici-Doğrulayıcı Testler:

RIBA-1 (Birinci kuşak RIBA):

Bu test rekombinant immün blot assay (RIBA) formatında olup mayalardan rekombine edilmiş HCV c100-3 antijeni ile E.coli'lerde rekombine edilerek üretilmiş HCV 5-1-1 antijenlerini içerir. Test birinci kuşak ELISA ile aynı antijenleri kullandığından bugün doğrulama deneyi olarak kabul edilmemektedir (106).

RIBA-2 (İkinci kuşak RIBA):

Birinci kuşak RIBA testine immünojenik iki HCV antijeni daha ilave edilmiştir (c22-3 ve c33c). Bu test sistemi ile duyarlılık artmış, anti-HCV ELISA pozitif olanlar arasında enfeksiyözitenin belirlenmesi olanağı doğmuştur. Antijenler ve karşıt geldikleri bölgeler şu şekildedir:



Antijen Yanıt Düzeyi	Değerlendirme
Görünür bant yok	-
< control düzeyi I	±
= control düzeyi II	1+
>düzye I, < düzey II	2+
=Düzye II	3+
> Düzey II	4+

YORUM	
Bant yok \geq 1+	NEGATİF
Yalnız SOD \geq 1+	NEGATİF
Herhangi iki bant \geq 1+	POZİTİF
Herhangi bir bant \geq 1+	BELİRSİZ
SOD Bandı \geq 1+ <u>VE</u> Diğer bantlar \geq 1+	BELİRSİZ

Şekil 4 İkinci kuşak RIBA

c22-3 -----> Virus core
 c33c -----> NS3 bölgesi
 c100-3 -----> NS3/NS4 bölgesi
 5-1-1 -----> NS4 bölgesi

Sadece bir antijene karşı pozitif reaktivitenin ölçüldüğü testlerde indeterminate (belirsiz) sonuç elde edilir. PCR ile karşılaştırmalı deneylerde c22-3 ile c33c antijenlerine karşı reaktivitenin diğer iki antijenden belirgin olarak fazla olduğu gözlenmiş ve c33c ile c22-3 antijenine reaktif olan indeterminate sonuçların PCR ile yüksek oranda pozitiflik verdiği gözlenirken, c100-3 ve 5-1-1 antijenlerine reaktif indeterminate sonuçlar PCR ile negatif olarak değerlendirilmiştir (70,78,85,106,108).

Birinci ve ikinci kuşak nötralizasyon testleri:

Serumdaki antikörlerin önce antijenle nötralize edilmesi ve daha sonra normal ELISA test işlemlerine tabi tutulması esasına dayanır (8,39,106).

LIATEK HCV:

Western blot tekniğinin geliştirilmiş modifiye bir şeklidir. Bu testte 10 bant bulunmaktadır. Diğer testlerden farklı olarak genomun NS5 bölgesinden üretilmiş HCV antijeni içerir. Ayrıca nükleocapsid bölgesinden elde edilen 4 ayrı antijenik bant bulunur. Yapılan çalışmalarda LIATEK HCV test sonuçları ile PCR sonuçları arasında yüksek oranda uyumluluk olduğu gözlenmiştir. Özellikle "core" epitoplarına karşı antikörlerin donör popülasyonunda immun blot tekniği ile tesbiti büyük oranda virus taşıyıcılığı ile birlikte (8,106).

MATRIX HCV:

Bu test yarı otomatize dot blot esasına dayanır. Burada kullanılan antijenler; mayadan elde edilen c100-3, E.coli'den elde edilen c100-3, E.coli'den elde edilen c33c ve yine E. coli'den elde edilen core antijenleridir (24,106).

Polymerase Chain Reaction (PCR) testi:

HCV enfeksiyonunun kesin laboratuvar tanısını koymak için bir yandan daha duyarlı ve özgül testlerin geliştirilmesine çalışılırken bir yandanda araştırmacılar virus RNA'sını tesbit yöntemlerini geliştirmişlerdir. İmmünojenik yöntemlerle HCV antijenlerinin tesbit edilememesi muhtemelen se-

rumda bulunan düşük titresine (1 ml'de 10^2-10^4 HCV partikülü) bağlanmıştır.

Buna rağmen virus RNA'sı amplifikasyon yöntemleriyle tesbit edilmeye çalışılmıştır. HCV bir RNA virusu olduğundan PCR işlemi öncesinde cDNA'nın elde edilmesi için bir revers transkripsiyon aşaması gerekmektedir.

NS3/NS4 bölgesinin primerleri kullanılarak yapılan cDNA PCR deneylerinin 5'UTR (untranslated terminal region) primerleri kullanılarak yapılan cDNA PCR deneylerine göre 10-100 kat daha az duyarlı oldukları gözlenmiştir. 5'UTR bölgesi ileri derecede korunmuş bir bölgedir. NS3 bölgesindeki farklı izolatlar arasındaki nükleotid sekans değişikliklerinin yanlış negatifliklere yol açabileceği bildirilmiştir (25,71, 106).

PCR deneyinde görülen yanlış pozitifliklerin önlenmesi için kontaminasyon riskinin en aza indirgenmesi gerekir. Serumların yeterince dondurulmamasında yanlış negatifliklere neden olabilir. Serumların kan alındıktan sonraki 2 saat içerisinde sıvı nitrojen (N₂) içerisinde dondurulup -70°C/-80°C 'de saklanması gerekmektedir (106).

Yapılan bazı çalışmalarda; oda sıcaklığında saklanan tam kan ve serum örneklerinde 14 gün içinde hızlı bir şekilde HCV RNA ürün miktarında azalma olduğu (3-4 log units) gözlenmiştir. +4°C'de saklanan tam EDTA'lı kanın HCV RNA miktarındaki azalma oda sıcaklığında saklanan kandan daha fazla olmuştur. Ancak +4°C'de saklanan serum örneklerinde HCV RNA ürün kaybı çok az düzeyde olmuştur. Bir başka grup araştırmacının yapmış olduğu çalışmada; oda sıcaklığında saklanan serumlardaki HCV RNA ürün miktarında minimal düzeyde bir kayıp gözlenmiştir. +4°C'de saklanan tam kanlarda HCV RNA ürün miktarında meydana gelen hızlı azalmaya neden olarak; Taq polimerazın major inhibitörü olan eritrositlerdeki "heme" molekülü gösterilmiştir. Tam kandaki eritrositlerin lizisinin HCV-cDNA-PCR'ın görülmesini olumsuz yönde etkilediği bildirilmektedir. Keza granülositlerin lizisini müteakiben proteaz ve nükleaz salınması aktive olur ve böylece viral partikülün enzimatik olarak sindirilmesiyle sonuçlanabilir. Granülositlerin lizisi oda sıcaklığına göre +4°C'de daha fazla olduğundan HCV-cDNA-PCR miktarındaki azalma olayında en büyük rolü granülosit lizisinin oynadığı düşünülmektedir (25).

HCV'nin serumda bulunmasına ve hastanın enfektif olmasına rağmen anti-HCV antikorları HCV enfeksiyonunun akut döneminde görülmeyebilirler. Akut NANBH' de HCV antikorlarının tesbit edilemediği ancak bireyin enfektif olduğu bir pencere dönemi mevcuttur. ELISA, RIBA ve diğer antikor

tesbiti esasına dayalı testlerle tesbit edilen pozitif sonuçlar devam etmekte olan veya iyileşmiş bir enfeksiyonu ayırt etmekte yetersiz kalmaktadırlar (3,16,43,106).

Çeşitli çalışmalarda; transfüzyondan sonra serokonversiyonun ortaya çıkışının 15 gün ile 52 hafta arasında değiştiği anlaşılmıştır. Antikorların enfeksiyonu geçirenlerde 4 yıl içinde kaybolduğu, kronik NANBH'li olgularda ise 6,5 yıldan fazla süre ile tesbit edilebildiği bildirilmektedir. Bazı araştırmacılar HCV core-matrix proteinine karşı başlıca lineer determinantlara yönelik ve kısa sentetik peptidlerle kolayca çoğaltılabilen insan antikorları tesbit etmişlerdir. Keza bu antikorların HCV ile enfekte bireylerin % 90'ından fazlasında gelişmiş olduğu gözlenmiştir (85,97).

Bazı çalışmalarda ikinci jenerasyon ELISA ile ikinci jenerasyon RIBA ve 3.jenerasyon ELISA deneyleri HCV'nin tanısında yetersiz bulunmuşlardır. İkinci jenerasyon ELISA ile pozitif bulunan bazı serum örneklerinde PCR işlemi ile HCV RNA tesbit edilememiştir. Yine ikinci jenerasyon RIBA testi ile negatif veya indeterminate olarak değerlendirilen bazı diyaliz hastalarının serum örneklerinde PCR işlemi ile HCV RNA pozitif bulunmuştur. Hatta bazı serum örnekleri ikinci jenerasyon ELISA ve PCR işlemi ile HVC RNA pozitif olarak bulunmuşken ikinci jenerasyon RIBA ile negatif olarak değerlendirilmiştir (16,40,78).

Tüm bu şüphe oluşturan olumsuzluklara rağmen bir çok çalışmada; ikinci jenerasyon ELISA ile ikinci jenerasyon RIBA sonuçlarının PCR işlemi sonuçlarıyla büyük ölçüde uyumlu oldukları gözlenmiştir. Bu nedenle ikinci jenerasyon ELISA ve ikinci jenerasyon RIBA testleri HCV enfeksiyonu tanısında hala geçerliliklerini korumaktadırlar (8,71).

c100-3 antijeni içeren IgG anti-HCV deneylerine rekombinant HCV core ve NS3 polipeptid antijenleri dahil edilirse PT-NANBH hastalarındaki HCV'ye karşı oluşan IgG antikorlarının tesbiti ile hepatitin başlangıcı arasındaki süre ortadan kaldırılabılır. Aynı çalışmalarda IgM anti-HCV antikorlarının pasif transferle aktarılamayacağı bunun yanında IgG anti-HCV antikorlarının aktarılabilceği ve pasif transferle oluşan IgG anti-HCV antikor pozitifliğinin 0-14 haftalar arasında gözlenebileceği açıklanmıştır. Bu arada IgM anti-HCV core antikorlarının HCV enfeksiyonu tanısında yararlı bir akut faz belirleyicisi oldukları anlaşılmıştır (24).

Tablo 10. HCV Enfeksiyonunun Serolojik Tanısı

Anti-jenler	Elde edildiği yer	I. Jen. ELISA	II. Jen. ELISA	III. Jen. ELISA	RIBA	PCR	MATRIX HCV	LIATEK HCV
c100-3 5-1-1 Virusun yapısal olmayan protein- lerine ait (NS4)	Mayalar ve Bakteriler	+		Sentetik HCV peptidleri	+	-	+	
c22-3 c33c Sentetik anti-jenler			+	+	+			+
c-DNA						+		
c22-3 c100-3 c33c Sentetik (UBI United Biomedical HCV-ELISA kitleri)			+	+				
c11 c7 Recombinant Anti-jenler (Imuheck HCV Ab)			+	+				
NS5 Bölgesinden Anti-jenler				+				+

Genellikle HCV enfeksiyonlarında serum transaminazlarının (ALT) yükselmiş oldukları görüldüğünden, ALT'si yüksek bulunan donörlerin HCV yönünden araştırılmaları önerilmektedir. Buna rağmen birçok araştırmada aktif HCV enfeksiyonlu hastaların önemli bir kısmının ALT seviyelerinin ve karaciğer histolojik yapısının normal bulunması bir kısım olguda hepatitin biyokimyasal ve histopatolojik kanıtlarının tesbit edilemeyeceğini göstermektedir (6,43,71,106,108).

Serumda veya karaciğerde HCV RNA'nın PCR tekniği ile gösterilmesi viremi ve enfeksiyöziteyi belirleyen en iyi yöntem olarak değerlendirilmektedir. Henüz hiç kimse tarafından görülmemiş bir virus olan HCV dolaylı bazı genomik izleriyle keşfedilmiş, bazı klinik tabloların aydınlatılmasında yararlı olmuştur. HCV'nin değişken doğasının tümüyle açıklanması daha iyi tanı ve tedavi imkanı sağlaması yanında, epidemiyolojik özelliklerinin tümüyle belirlenmesini ve aşı geliştirme çalışmalarının hızlanmasında kolaylaştıracaktır. Bugünkü verilerin ışığında ve genel uygulama açısından serolojik tanıda destekleyici/doğrulayıcı testler yardımıyla ikinci kuşak ELISA yönteminin başarılı olduğu ancak en iyi standartın HCV RNA'nın tesbiti esasına dayalı PCR yöntemlerinin olduğu açıklanmıştır (43,106).

EPİDEMİYOLOJİ

Günümüzde yeryüzünde yaklaşık 500 milyon insanın HCV enfeksiyonundan etkilendiği, yaklaşık 100 milyon kronik HCV taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir. Yapılan çalışmalarda Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da prevalans hızının düşük, Güney Avrupa ve Asya'da hafifçe yüksek, Afrika'da ise oldukça yüksek olduğu tesbit edilmiştir (4,97,100,107).

Batı ülkelerinde HBV enfeksiyonu endemik olmadığından HCV Batı'da kronik karaciğer hastalığının en önemli etkenidir. Buna karşın ülkemizde HBV nedenli enfeksiyonlar daha çok görülmektedir. Türkiye'de değişik çalışmalarda B virusuna bağlı kronik karaciğer hastalıklarında erkek/kadın oranı 4/1-6/1 arasında iken kronik C hepatiti hastalığında bu oran 2/1 olarak tesbit edilmiştir (100).

Kan donörlerinde ve normal popülasyondaki anti-HCV pozitifliği hemen bütün ülkelerde %0,2-2 arasında değişmektedir. Afrika'nın bazı ülkelerinde bu oran %5'lere kadar çıkmakta isede bu sonuçlar çoğunlukla doğrulama testleriyle desteklenmediğinden tartışmaya açıktır (50,100,109).

Türkiye'de yapılan prevalans belirleme çalışmalarında kan donörlerinde ve sağlık personelinde anti-HCV pozitiflik oranı %0,3-1,8 arasında

değişmektedir (7,27,32,44,106). İntravenöz uyuşturucu kullananlarda anti-HCV pozitifliği % 48-81, homoseksüellerde ise % 5 olarak bildirilmiştir (6). Talasemi hastalarında İtalya'da %65, Türkiye'de %9 civarında anti-HCV pozitifliği gözlenmiştir. Bu oran hemofiliaklarda %50-90, dializ hastalarında %20-40, fahişelerde %5-10 olarak tesbit edilmiştir (7,31,100). Gelişmiş ülkelerdeki kronik karaciğer hastalarında anti-HCV pozitifliği %60 iken ülkemizde %20-60 arasında değiştiği belirlenmiştir (44,76). Kriptojenik sirozlarda HCV oranı pek çok ülkede %60-95 arasında bulunurken ülkemizde %24-76 arasında bulunmuştur. Akut viral hepatitlerden %20-40, post transfüzyonel hepatitlerden (PTH) ise %85-95 oranında HCV' nin sorumlu olduğu bildirilmektedir (7,33,55,68,84,90,97,99,100).

HCV'nin Bulaşma Yolları:

- Kan transfüzyonu
- Kan ürünleri
- Perinatal
- İntrafilyal
- Hemodiyaliz
- Ortak enjektör kullanımı
- Dövme
- İğne batması ve kesikli yaralar
- Cinsel ilişki
- Tükürük (ısırık) yoluyla
- Organ transplantasyonu

Şimdiye kadar yapılan araştırmalarda HCV bulaşımında kan transfüzyonlarının en fazla görülen bulaşma yolu olduğu ortaya çıkmıştır. HCV enfeksiyonlu hastaların büyük çoğunluğunun geçmişte kan ve kan ürünlerine parenteral olarak maruz kalmış oldukları tesbit edilmiş ve PTH'lerin %90-95'inden HCV' nin sorumlu olduğu belirlenmiştir (7,50,51,84,100).

Hemodiyaliz servislerinde yapılan çalışmalar sonucu diyaliz hastalarında HCV prevalansı oldukça yüksek bulunmuştur. I.V uyuşturucu bağımlılarında görülen ortak enjektör kullanımının bu grupta HCV bulaşma riskini artırmış olduğu bildirilmektedir (2, 5, 7, 16, 27, 31, 33, 45, 55, 58, 68, 75, 77, 81, 84, 90, 99, 101, 107). Böbrek transplantasyonları sonrasında bazı alıcı bireylerde HCV enfeksiyonu geliştiği gözlenmiştir (34). Anti-HCV pozitif bireylerde karaciğer transplantasyonundan sonra HCV pozitifliğinin devam ettiği ve rekürrent HCV hepatitinin olduğu tesbit edilmiştir (9).

HCV enfeksiyonlu annelerden doğan çocuklarda yapılan araştırmalarda; anneden çocuğa HCV'nin geçebildiği kanıtlanmış ancak bu geçişin uterus içi dönemde olduğuna dair bazı deliller elde edilmesine rağmen geçişin şekli ve dönemi hakkındaki bilgiler kesinlik kazanmamıştır. Geçişin perinatal olduğu bildirilmektedir (65,105).

Tükürükte HCV RNA'nın tesbit edilmesi ısıklık yoluyla HCV'nin bulaşabileceğini düşündürmüştür (46,74). Anneden çocuğa HCV geçişinde tükürüğün muhtemel bir kaynak oluşturabileceği düşünülürken HCV pozitif annelerin sütünde HCV RNA'nın tesbit edilmemiş olması bu yolla geçişin söz konusu olmayacağını ifade etmektedir. Ancak anne sütünün HCV ile kontamine olması halinde HCV'nin geçişi mümkün görülmektedir (50,51,74).

Fahişelerde ve homoseksüellerde HCV insidansının yüksek bulunması ile HCV pozitif bireylerin eşleri ve çocukları arasında yapılan araştırmalar sonucu HCV'nin cinsel ilişki ile ve intrafamilyal olarak bulaşabildiği gösterilmiştir. Ortak traş makinası ve diş fırçası kullananlarda düşük oranda da olsa geçiş olabileceği açıklanmıştır. HCV ile enfekte hemofiliak erkeklerin kadın partnerleri için önemli oranda riskin mevcut olduğu (%2,7) bunun yanında HCV'nin seksüel geçişinin HIV'e göre muhtemelen daha az oranda olduğu düşünülmektedir (12,13,17,18,31,33,48,50,51,53,62,63,73,86,90, 101, 107). Eldeki bilgiler ışığında yüksek risk grupları şöyle sıralanabilir (46, 101,107):

- Çok sayıda transfüzyon yapılanlar
- Hemofiliaklar
- Hemodiyaliz hastaları
- I.V uyuşturucu bağımlıları
- HCV-pozitif bireylerin aile fertleri
- Sağlık personeli

KORUNMA

C hepatitinde etkin bir tedavi ve geliştirilmiş aşı yöntemleri mevcut olmadığından hastalığın bulaşmasını en aza indireyecek tedbirlerin alınması gerekmektedir.

Kesin endikasyon olmadıkça kan verilmesinden kaçınılmalı ve mümkünse tercih otolog bağış yönünde kullanılmalıdır.

Kan donörlerinde yapılmakta olan HBV ve HIV testlerinin yanı sıra HCV'ye yönelik testlerde yapılmalıdır A.B.D, Avrupa ve Japonya'da zorunlu hale getirilen bu uygulama HCV'ye bağlı PTH insidansını önemli ölçüde (%50 civarında) düşürmüştür. Bu uygulama ile Japonya'da HCV insidansının %4,9'

dan %1,9'a düştüğü gözlenmiştir (3,50,97,100).Profesyonel olarak para karşılığı kan veren donörlerin yerine periyodik olarak gönüllü bir şekilde kan veren şahıslardan kan temini önerilmektedir. Kan ve kan ürünlerine ısı, lipid çözücü/deterjanlar ve fotoşimik inaktivasyonlar gibi prosedürler uygulanabilir (32, 50,97,100). Çok eşli cinsel ilişkiden kaçınılması ve kondom kullanılması önerilebilir. HIV ve HBV enfeksiyonlarında uygulanan korunma ilkeleri HCV enfeksiyonu içinde geçerlidir (18,51, 61).

Aşı çalışmaları araştırma safhasındadır. Aşı geliştirme çalışmalarındaki problemler; viral gruplar arasındaki sekans değişiklikleri ve virusun E2/NS1 bölgesinin N-terminalindeki izolatlar arasında önemli sekans heterojenitesi şeklinde gözlenirler. Virus henüz invitro olarak üretilmemiştir. Bununla birlikte aşı geliştirme çalışmaları için flavivirus ve pestiviruslara karşı uygulanan aşı hazırlama tekniklerinden yararlanılabileceği ileri sürülmüştür (3,32, 97,100,110).

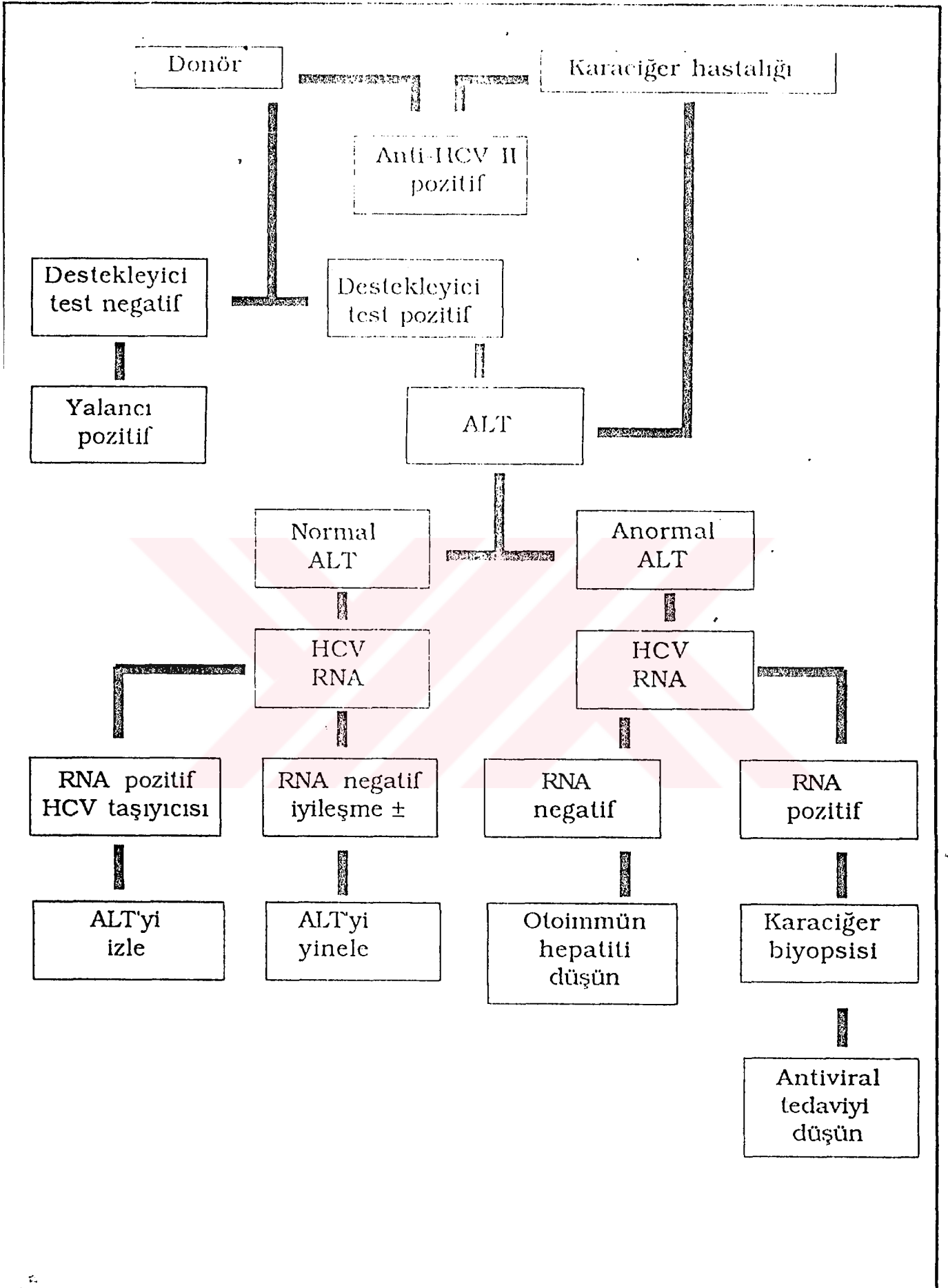
TEDAVİ

Akut viral C hepatitinde ilaçla tedavinin değeri sınırlıdır. Kronikleşme eğilimi yüksek olduğundan antiviral tedavi denenmiş ve kronikleşmenin bir miktar engellendiği gözlenmiştir. Kronik C hepatitinde antiviral tedavinin amacı sirozu önlemeye yöneliktir. Bu amaçla potansiyel bir antiviral ajan olarak rekombinant alfa-2 interferon denenmiştir. Bazı çalışmalarda alfa interferon tedavisinin karaciğer enzimlerinde düşme ile portal inflamasyonda ve hepatosit nekrozunda düzelme sağladığı gözlenmiştir. Randomize kontrollü çalışmalarda 6 ay süre ile haftada 3 kez 3 MU dozdaki alfa interferon tedavisi ile kronik C hepatitli hastaların %20'sinde uzun süreli remisyon sağlanmıştır (11,38,100,107).

Alfa interferon ile oluşan olumlu yanıt genellikle tedavinin başlangıcından itibaren 3 ay içinde serumda transaminazların normal değerlere inmesi ve HCV RNA'nın kaybolmasıyla açıklanır. Tedaviden 6-12 ay sonra yapılan biyopsilerde karaciğer inflamasyon ve nekrozunda gerileme saptanır. Ancak böyle bir yanıt hastaların % 40-50'sinde gözlenebilirken bunlarında sadece yarısında yanıt kalıcı karakter gösterir (32, 37,79).

Kronik C hepatitli hastalara günde 450-600 mg ursadeoksikolik asid uygulanmış ve yüksek ALT düzeyleri üzerine olumlu etki ettiği gözlenmiştir. Böylece özellikle interferon tedavisine cevap vermeyen hastalarda ursadeoksikolik asidin alternatif bir tedavi yöntemi olabileceği bildirilmiştir (82, 107).

Ayrıca hastanın istirahati ve uygun beslenmesinin sağlanması şeklinde destekleyici tedavilerde önerilmektedir (107)



Şekil 5 : HCV enfeksiyonu kuşkusunda izlenecek yol için öneri şema

M A T E R Y A L V E M E T O T

Bu çalışma, Elazığ Devlet Hastanesi, Elazığ Kızılay Kan Merkezi ve F.Ü. Araştırma ve Uygulama Hastanesine baş vuran değişik yaş ve meslek grubundan 400 donörde gerçekleştirildi. Kanları alınan bireylerin yaş, cinsiyet ve meslekleri hazırlanan Ek 1 formlarına diğer bilgilerle birlikte kendilerine sorularak işlendi. Hastalardan alınan 5ml civarındaki kan örneklerinin santrifüj edilmesiyle elde edilen serum örnekleri çalışmanın yapılacağı zamana kadar deep - freeze (-20 °C) de saklandı. Test kiti olarak "Abbott HCV EIA 2nd Generation Recombinant" antijenleri kullanıldı.

Çalışmaların yapılacağı gün serum örnekleri enaz 1/2 saat önce çıkarılarak çözülmesi sağlandı. Test serumları ilgili kit çalışma prosedürü (Abbott Diagnostics 2 nd Generation HCV EIA) takip edilerek Makro-ELISA sistemiyle gerçekleştirildi (492 nm). Ayrıca pozitif bulunan hastaların serum ALT düzeyleri otoanalizör yardımıyla ölçüldü. Şüpheli olgularda test tekrarlandı, elde edilen ölçümler değerlendirilip sonuçlar tartışıldı.

BULGULAR

Abbott HCV Makro-ELISA kitleri kullanılarak incelenen değişik yaş ve cinsiyette 400 hastanın 4'ünde (%1) Anti-HCV sero pozitifliği saptandı. Çalışmalarda pozitif bulunan hastaların hiçbiri belirleyici risk gruplarına dahil değildi. Anti-HCV sero pozitifliği saptanan hastaların serum ALT düzeylerinin llmesi sonucunda; hepsinin serum ALT düzeyleri normal bulundu. Çalışmalarda şüpheli değerlendirilen 8 hasta serum örneğinde tekrar Anti-HCV deneyi yapılması sonucunda farklı bulgular elde edilmedi.

Anti-HCV pozitifliği saptanan serum örneklerinde doğrulama deneyleri yapılamadı.

Tablo 10. Araştırma Sonuçları

İncelenen serum rneği sayısı	Pozitif sayı %	Negatif sayı %
400	4 1	396 99

Anti-HCV pozitif bireyler erkek olup 26,30,35 ve 60 yaşındaydılar. Hiçbirine geçmişte kan transfüzyonu yapılmamıştı. 60 yaşındaki birey 10 yıl önce operasyon geçirmiş olduğunu diğerleri ise sadece çeşitli nedenlerle hastanede tedavi olduklarını beyan etmişlerdir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

HCV son yıllarda tanımlanan bir virus olup; gerek klinik seyri, patolojisi ve gerekse epidemiyolojisi hakkında çalışmalar günümüzde de devam etmektedir. HCV'nin neden olduğu Hepatit C hastalığı (PT-NANBH) kronik-leşme eğilimi ve hepatocellüler karsinoma gelişine riski yüksek olduğundan üzerinde en çok çalışma yapılan konulardan biridir. Biz bu çalışmamızda; Elazığ yöresinde ilk defa kan donörlerinde anti-HCV antikorlarını araştırdık. Çalışmalar sonucunda donörlerde %1 anti-HCV pozitifliğisaptandı. Elde edilen bulgular dünyada ve ülkemizin değişik yörelerinde yapılan çalışmalarla karşılaştırıldı.

Balık ve arkadaşları (1990) Ankara'da Abbott Anti-HCV EIA kitlerini kullanarak; sağlıklı donörlerde %0,78 hemodializ hastalarında % 18.6 talasemi`lilerde % 9.6 seropozitiflik bildirmişlerdir (Tablo 11) (7).

Tablo 11. Balık ve ark. çalışması

Gruplar		No	Anti-HCV pozitif [%]	
Sağlıklı Bireyler	Donörler	127	1	[0,78]
	Lab.Personeli	12	0	
Riskli Politransfüze Hastalar	Hemodiyaliz	59	11	[18,6]
	Hemofili	5	2	
	Talasemi	31	3	[9,6]
	Onkoloji	39	0	
Kardiak operas.	6	0		
NANBH	Akut	6	3	
	Kronik	5	4	

Gürakar ve arkadaşları (1990) İstanbul Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesinde yaptıkları çalışmada 22 kan donörü ile 46 sağlıklı hastane personeline anti-HCV antikorunu bulunmazken 23 karaciğer hastasının (kronik hepatit, siroz) 8(%33) 'inde anti-HCV antikorunu tespit etmişlerdir (44).

Başdur ve arkadaşları (1991) İstanbul Çapa Kızılay Kan Merkezinde ELISA yöntemiyle 1284 kan donöründe yaptıkları çalışmada, Anti-HCV antikor pozitifliğini % 0.3 olarak saptamışlardır (6).

Tekeli ve arkadaşları (1991) Ankara'da Anti-HCV ELISA testi ile yaptıkları çalışmada; kan donörlerinde % 0.8, fahişelerde % 7.5, kronik NANBH'li hastalarda ise % 60 anti-HCV pozitifliği gözlemişlerdir (97).

Köksal ve arkadaşları (1991) Trabzon'da ELISA yöntemiyle yaptıkları çalışmada; kan donörlerinde anti-HCV pozitifliği gözlememişler, bunun yanında kronik dializ hastalarında % 51.2. sağlık personeline ise % 1.5 oranında anti-HCV antikor pozitifliği tespit etmişlerdir (58).

Keskin ve arkadaşları (1991) İstanbul GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesinde 46 hemodializ hastasında ELISA (Abbott HCV) yöntemiyle yaptıkları çalışmada % 53,2 anti-HCV antikor pozitifliği gözlemişlerdir (55).

Doğanay ve arkadaşları (1992) Kayseride değişik gruplarda toplanan 383 serum örneğinde, anti-HCV (Ortho, Recombinant C 100-3) ELISA yöntemiyle yaptıkları çalışmada şu sonuçları elde etmişlerdir (Tablo 12) (27).

Tablo 12. Doğanay ve ark. çalışması

Gruplar	Sayı	Anti-HCV pozitif[%]
Kan Donörleri	110	2 (1,8)
Kr. Hemodiyaliz Hast.	37	12 (32,4)
Kanserli Hastaları	76	3 (3,9)
Kan Hastaları	19	1 (5,2)
Kr. Viral Hep. ve Siroz	13	3 (23,0)
Kr. HBsAg Taşıyıcıları	5	0 (0,0)
Akut B Hepatiti	34	1 (2,9)
Akut A Hepatiti	5	0 (0,0)
Sağlık Personeli	36	3 (8,3)

Pamukçu ve arkadaşları (1992) Antalya'da 75 Hemodializ hastasından II. Jenerasyon ELISA (Abbott Laboratories) yöntemiyle yaptıkları çalışmada anti-HCV antikor pozitifliğinin % 32.7 olarak tespit etmişlerdir. Kontrol grubu olarak çalıştıkları 100 kan donöründe anti-HCV pozitifliği gözlememişlerdir (77).

Kaymakoglu ve arkadaşlarının (1992) İstanbul'da II. jenerasyon ELISA ve doğrulayıcı test olarak II. jenerasyon RIBA yöntemi kullanarak yaptıkları çalışmada; HCV pozitif olan 43 kronik karaciğer hastasının 92 aile bireyinde anti-HCV antikorunu araştırmışlar ve eşlerde % 7.7, toplam aile bireylerinde ise % 3.3 anti-HCV pozitifliği bildirmişlerdir (62).

Durmaz ve arkadaşları (1992) Malatya yöresinde değişik gruplarda HCV nin strüktürel ve nonstrüktürel bölgesi ile mixtüre edilmiş sentetik HCV peptidlerinden ibaret olan "UBI HCV EIA" kitleriyle yaptıkları çalışmalarda aşağıdaki bulguları bildirmişlerdir (Tablo 13) (31).

Tablo 13. Durmaz ve ark. çalışması

Gruplar	Anti-HCV (+)	
	Sayı	%
Hemodiyaliz Hastaları	12/22	54,5
Fahişeler	4/39	10,3
Poliklinik Hastaları (Hepatiti olmayan)	4/610	0,65

Turgut ve arkadaşları 1992 yılında Diyarbakır'da anti-HCV EIA (Abbott Laboratories) kitleri kullanarak yaptıkları çalışmada; 30 hemodiyaliz hastasının 9 (% 30) unda anti-HCV pozitifliği tesbit ederlerken 64 kan donöründe anti-HCV antikorü gözlememişlerdir (99)

Leblebicioğlu ve arkadaşları 1993 yılında Samsun'da 100 kan donöründe ve 43 hemodiyaliz hastasında anti-HCV (Abbott HCV EIA 2nd Generation) ELISA yöntemiyle antikor araştırmışlar; kan donörlerinde % 1, hemodiyaliz hastalarında ise % 79.1 oranında anti-HCV antikor pozitifliği bildirmişlerdir (68).

Özyılkan ve arkadaşları 1993 yılında Ankara'da 190 kronik karaciğer hastasında II.jenerasyon ELISA (Abbott Laboratories) yöntemiyle yaptıkları çalışmada olgunların % 35.7 sinde anti-HCV antikorü pozitif bulunmuştur (76).

Yenen ve arkadaşları 1993 yılında İstanbul'da anti-HCV prevalans çalışmasında şu sonuçları elde etmişlerdir (107):

Tablo 14. Yenen ve ark. çalışması

Test edilen gruplar	Anti-HCV pozitif	
	sayı	%
Kan donörleri	4/1661	0.24
İ.V. uyuşturucu bağımlıları	64/111	57.65
Kriptojenik kronik karaciğer hastaları	38/88	43.18
Diyaliz hastaları	128/383	33.42
Fahişeler	11/202	5.44
Erkek eşcinseller	0/57	-
Hastane personeli	2/366	0.54

Bizim elde ettiğimiz % 1 sonucu diğer yayınlarda kan donörleri veya sağlıklı bireyler için bildirilen oranlarla uyum göstermektedir.

Risk faktörlerinin yüksekliği yanında HCV'nin çok ağır klinik tablolara neden olabilmesinin HCV'nin önemini vurgulamak açısından yeterli olduğu kanısındayım.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda donör popülasyonunda en yüksek Anti-HCV pozitiflik oranı % 1,8 ile Doğanay ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada gözlenmiştir. Bu durum çalışılan donör sayısının az olmasına atfedilebilir. Zira diğer Anti - HCV pozitifliği saptanmayan bazı çalışmalarda da çalışılan donör sayısının az olduğu görülmektedir. Küçük gruplarda yapılan çalışmalar bazen gerçek oranları yansıtmayabilmektedirler. Öte yandan İstanbul'da büyük gruplarda yapılan çalışmalarda Anti - HCV pozitiflik oranının % 1'in altında düştüğü anlaşılmaktadır.

Bizimle aynı (Second Generation ELISA) yöntemi kullanan araştırmacı gruplarda (% 0.24 - % 1.8) benzer sonuçlar elde etmişlerdir.

İnceleme yapılan grupların tümünde sırasıyla; hemofiliaklar, intravenöz uyuşturucu kullananlar, kronik karaciğer hastaları, hemodiyaliz hastaları ve fahişeler en yüksek risk gruplarını oluşturmaktadırlar.

Janot C ve arkadaşları 1989 yılında Fransa'da anti-HCV antikor ELISA testleriyle (Ortho Diagnostic U.S.A.) yaptıkları çalışmada kan donörlerinde anti-HCV antikor prevalansını % 0.68 olarak bulmuşlardır (52).

Kuhnl P. ve arkadaşları 1989 yılında Almanya'da kan donörlerinde anti-HCV antikor prevalansını anti-HCV EIA ile çalışarak 3123 donörün 13'ünde (% 0.42) pozitif olarak tesbit etmişlerdir (59).

Sirchia G. ve ark 1989 yılında İtalya'da kan donörlerinde anti-HCV ELISA sistemiyle (Ortho Diagnostic USA) anti-HCV antikor prevalansını % 0.87 olarak bulmuşlardır (91).

Esteban W. ve arkadaşları 1989 yılında İspanya'da risk gruplarında ve donörlerde mayadan elde edilen rekombinant HCV polipeptidlerinin kullanıldığı Radyoimmünassay yöntemiyle anti-HCV antikorunu aramışlar ve şu sonuçları elde etmişlerdir (Tablo 16) (33).

Tablo 15. Ülkemizde yapılan çalışmalarda anti - HCV pozitifliğinin gruplara göre dağılımı (% olarak)

GRUPLAR	Balık	Badur	Ki.İsal	Doğanay	Durmaz	Turgut	Gürakar	Tekeli	Özyılkan	Pamukçu	Keskin	L. cıoğlu	U. alimoğlu	Yenen
Kan Donörleri	0.8	0.3	0.0	1.8	0.65	0.0	0.0	0.8				1.0	0.7	0.24
Kronik Diyaliz Has.	18.6	34.7	51.2	32.4	54.5	30.0			35.7	32.7	53.2	79.0		33.42
Kanserli Hastalar				3.9										
Kan Hastaları	9.6	6.3		5.2										
Kronik HBs Ag Taşıyıcılar		8.9		0.0										9.0
Kronik Hepatit ve Siroz		33.6		23.0			33.0	60.0				35.7	76.0	43.18
Sağlık Personeli	0.0	1.6	1.5	8.3			0.0							0.54
Fahişeler					103			7.5						5.44

Tablo 16. Esteban ve ark. çalışması

Gruplar	Test Edilen Olgu Sayısı	Anti-HCV Pozitif (%)
Grup I		
Post-Transfüz NANBH	54	46 (85)
Kronik NANBH	8	5 (62)
I.V. drug alışkanları	83	59 (70)
Hemofiliak	97	62 (64)
Hemodializ hastaları	42	8 (20)
Homoseksüel erkek	22	2 (8)
I.V. drug alışkanları ile ilişkisi olan kadın (Female contacts of drug abusers)	18	1 (6)
Grup II		
Otoimmün kronik aktif hepatit	34	15 (44)
Primer bilier siroz alkolik ve kriptojenik siroz	26	10 (38)
Grup III		
Sağlıklı hamile kadınlar	241	3 (1.2)
Kan donörleri	49	0

1990 yılında SHOU-DONG LEE ve arkadaşlarının Taiwan'da rekombinant HCV antijen polipeptidi (C 100-3) kullanarak ELISA (Ortho HCV Antibody ELISA Test System) yöntemiyle değişik gruplarda anti-HCV antikorü prevalansını araştırmışlardır (Tablo 17)(90).

Tablo 17. SHOU-DONG LEE ve Ark. Çalışması

Gruplar	Sayı	Anti-HCV pozitif	%
İlaç alışkanları (intravenöz)	115	61	53
Non - intravenöz	37	2	5
Fahişeler	196	14	7
Hemodiyaliz Hastaları	96	33	34
Hemofililer			
(Anti-HCV Pozitif)	9	9	100
Homoseksüeller	26	3	12
Anti-HCV pozitif bireylerin eşleri	34	2	6

Van Der Poel C. ve arkadaşları 1991 yılında Amsterdam (Hollanda) da 35935 kan donöründe anti-HCV C 100 ELISA testi ile yaptıkları çalışmada 132 kan donöründe anti HCV antikoru saptamışlardır (101).

Ancak daha sonra II. Jenerasyon RIBA ile bunların 12 sinde anti-HCV pozitifliği doğrulanmıştır. PCR ile yapılan deneyde ise 11 kan donöründe HCV RNA bulunabilmiştir. Sonuç olarak Amsterdam'da kan donörlerinde HCV enfeksiyon prevalansı % 0.04 olarak tesbit edilmiştir (101).

Dawson G.İ. ve arkadaşları A.B.D. de (1991) Enzym Immun Assay (EIA) (c100-3 rekombinant antijeni içeren) yöntemi ile 6118 gönüllü donörün 6096 sıندان elde edilen serum örneğinde anti-HCV antikoru araştırmışlardır. (Bu şahısların HCV ye maruz kalma yönünden düşük riske sahip oldukları hesaplanmıştır). 6069 serum örneğinde anti-HCV negatif bulunmuştur Pozitif reaksiyon veren 47 serum örneğinin 22 tanesi doğrulayıcı testlerle HCV c100-3 antijenine karşı antikor içerdikleri tesbit edilmiştir. Böylece gönüllü kan donörleri arasında anti-HCV prevalansı % 0.36 (6118 örnekten 22 adet) olarak belirlenmiştir.

Aynı grup tarafından ticari plazma donörleri arasında yapılan bir araştırmada ise 3718 örnekten 390 tanesinde anti-HCV pozitifliği gözlenirken, bunlardan 375 tanesinin doğrulayıcı testlerle pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Ticari plazma donörleri arasında anti-HCV prevalansı % 10,08 (3718 örnekten 375) olarak bildirilmiştir (26).

Polywka S. ve Laufs R. (1991) Almanya'da değişik gruplarda anti HCV ELISA (Recombinant HCV c100-3 antijen, Ortho) tekniği ile yaptıkları çalışmada tablo 18'deki sonuçları elde etmişlerdir (Tablo 18)(84)

Tablo 18. Polywka S. ve Laufs R. çalışması

	Sayı	Anti HCV (+)	%
Hemodializ hastaları	331	41	12,4
I.V. ilaç alışkanları	46	26	56,5
Hemofiliaklar	26	17	65,4
Geçmişte kan transfüzyonu yapılan NANBH hastaları	108	42	38,4
Yoğun bakım çalışanları	217	6	2,8
Kan donörleri	500	2	0,4

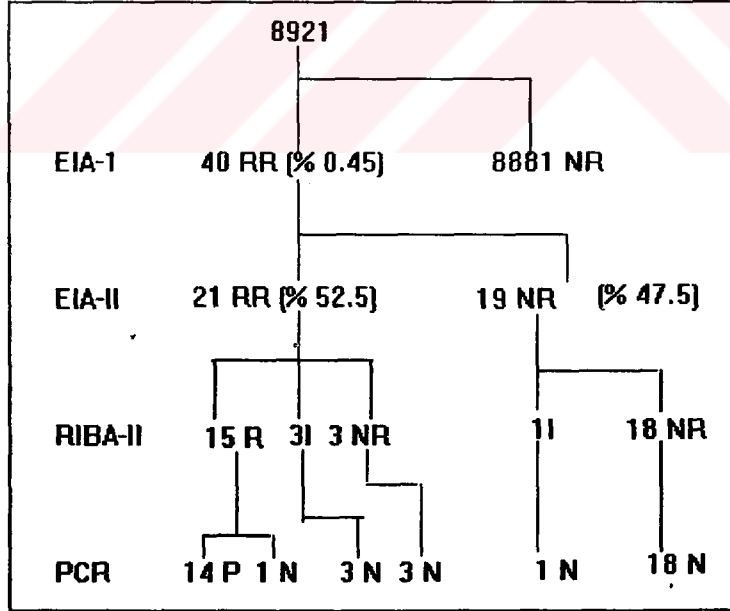
Ayoola E.A. ve ark. (1991) Suudi Arabistan'ın Riyad şehrinde Kral Halid Üniversitesinde HCV ELISA (Ortho Diagnostics System, Rariton, New Jersey) tekniği ile yaptıkları çalışmada tablo 19'daki sonuçları elde etmişlerdir (Tablo 19)(5).

Tablo 19. Ayoola E.A. ve ark. çalışması

	Sayı	Anti HCV (+)	%
Hemodializ hast.	74	31	41,9
Asemptomatik kan donörleri	488	19	3,9
Endoskopi yapılan hastalar	100	2	2

1993 yılında yine A.B.D. de ZHANG ve arkadaşlarının 8921 gönüllü kan donöründe karşılaştırmalı testlerle HCV araştırmışlar ve aşağıdaki sonuçları elde etmişlerdir (Tablo 20) (109).

Tablo 20. ZHANG ve Ark. çalışması



RR (Repeatiy reaktive)

NR (Non reaktive)

I (İndeterminate)

P (Positive)

N (Negative)

Yurt dışında yapılan değişik çalışmalarda görüleceği gibi donörlerde verilen HCVseropozitiflik oranları bizim bulduğumuz oranlarla büyük yakınlık ve uyum göstermektedir. Farklı risk gruplarında yapılan çalışmalarda ise farklı sonuçlar alınmıştır

Sonuç olarak HCV;

1- Yurtdışı ve yurtiçi yayınlardanda anlaşılacağı gibi post transfüzyonel hepatit olgularının % 90-95 inden HCV sorumludur.

2- Olgularda kronik hepatit ve hepatik karsinoma gelişme riski en yüksek olan hepatit etkenidir.

3- Hemofiliaklar, intravenöz uyuşturucu kullananlar, hemodiyaliz hastaları ve kronik karaciğer hastaları en yüksek risk gruplarını oluştururlar.

Bazı yabancı ve yerli araştırmalarda değinildiği gibi sadece donör kanlarının HCV yönünden araştırılması ile dahi post-transfüzyonel hepatit olgularının % 50 oranında azalacağı ve Ülkemizde de bir an önce tüm kan merkezlerinde rutin HCV testlerinin yapılmasının gerekli olduğu inancındayız.

Ö Z E T

HBV'ye ait labaratuvar testlerinin geliştirilmesini izleyen dönemlerde kan ve kan ürünleri transfüzyonlarından sonra oluşan hepatitlerin (PTH) % 90-95 inin başka virus ya da viruslarla olabileceği görüşü ağırlık kazanmıştır. Uzun yıllar HAV ve HBV etkenlerinin tespit edilemediği hepatitler non-A,non-B hepatiti (NANBH) adıyla anılmış, yoğun araştırmalardan sonra 1988 yılında klonlama teknikleriyle genomik yapısı tanımlanan ve parenteral tipte non-A,non-B hepatitine neden olan virusa Hepatit C virusu (HCV) ismi verilmiştir. 1989 yılında virusa karşı oluşan antikorları tespit edebilen serolojik testler (I. jen ELISA) geliştirilmiş, izleyen yıllarda bu testler daha da geliştirilerek duyarlılığı daha fazla arttırılmış olan II.ve III. Jenerasyon ELISA (1991) testleri ile doğrulama yöntemleri (RİBA, LIATEK) ve HCV RNA nı direkt olarak gösterebilen PCR yöntemleri kullanım alanına girmiştir.

HCV, küçük (yaklaşık 10 kb, 30-60 mm. büyüklüğünde) zarflı, pozitif tek sarmallı bir RNA virusudur. Genomik organizasyonu, hidropatisite profili ve diğer bazı özellikleri nedeniyle flaviviridae ailesi içinde değerlendirilmektedir. Günümüzde HCV'nin en azından 5 ayrı genomik varyantının bulunduğu bilinmektedir. Bu farklılıkların korunma ve tedavi açısından değişik sonuçlara yol açabileceği düşünülmektedir.

HCV'nin post transfüzyonel hepatit, siroz, hepatocellüler karsinoma gelişmesinde önemli rol oynaması ve epidemiyolojik karakteri, bu virusla ilgili çalışmaların yoğunlaşmasına neden olmuştur.

Biz bu çalışmamızda II.jenerasyon ELISA (Abbott HCV EIA) test kitlerini kullanarak 400 kan donöründe anti-HCV antikor insidansını araştırdık. Olguların %1 inde anti-HCV seropozitifliği saptadık. Elde edilen bulgular yurt içi ve yurt dışındaki araştırma sonuçları ile karşılaştırılarak tartışıldı. Bu çalışmada elde edilen sonuçların diğer araştırma sonuçlarıyla uyum içinde oldukları gözlemlendi.

HCV'nin parenteral olarak bulaşması, özellikle kan ve kan ürünleriyle bulaşmanın yüksek düzeyde gerçekleşmesi kan donörlerinde HCV prevalansını tanımlamayı ve bulaşmanın önlenmesine dair tedbirlerin alınmasını zorunlu kılmaktadır. Bu tedbirler arasında;

- Zorunlu olmadıkça kan transfüzyonu yapılmaması.
- Gönüllü kan donörlerine ait bağışların tercih edilmesi.
- Tüm kan merkezlerinde HCV testlerinin rutin olarak uygulanması sayılabilir.

S U M M A R Y

After the development of laboratory testing methods for HBV, it became obvious that only 5-10% post-transfusional hepatitis are caused by HBV. The rest of PTH are probably induced by other virological agents.

It has been customary to classify hepatitis cases from where Hepatitis A or hepatitis B viruses were not isolated, as non-A, non-B hepatitis (NANBH). In 1988, a virus causing parenteral non-A, non-B hepatitis was characterized with molecular techniques and named as HCV. First generation ELISA test designed to detect anti-HCV antibodies in sera were developed in 1989. Later first generation ELISAs were made more sensitive by including other viral proteins in assay system.

ELISA results are confirmed with immunoblotting methods. In recent years reverse transcription polymerase chain reaction assays are utilized to demonstrate viral RNA in patients serum directly.

HCV is a small (30-60 nm. 10 k.b) envelopped virus. Viral genom is a single stranded RNA molecule.

HCV is considered in flaviviridea family since genomic organization and hydrophaticity profile of the virus closely resemble to those in this family. The presence of 5 different serological subtypes in HCV are reported.

HCV is an important aetiological agent for PTH, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. These features have intensified investigations on this virus. In this study, anti-HCV antibodies in donated blood samples were investigated. For this purpose, 400 blood samples were tested with second generation anti-HCV ELISA. (Abbott HCV EIA) According to our results 1% of the samples have anti-HCV antibodies. The results of the study were in agreement with the other studies published.

Since HCV is transmitted through blood and products, there are several measures to be taken by the blood products in order to prevent HCV transmission. These measures are as follows.

- Unless required blood transfusion should be omitted.
- Blood from volunteer donors should be preferred.
- All the blood samples should be screened for HCV antibodies.

KAYNAKLAR

- 1- - Akan E. Hepatit Virusları, 411-444 Genel ve Özel Viroloji 2.basım. Türkiye Klinikleri Yayınevi
- 2- - Alfurayh O. et al.(1992).Hepatitis C Virus Infection in Chronic Hemodialysis Patients,a Clinicopathologic Study. Nephrology Dialysis Transplantation. (1992 European D F.)
- 3- - Alter H.J. (1991). Descartes Before the Horse :I Clone, Therefore I AM : the Hepatitis Medicine, Vol.115 No.8: 644-649 (Dialysis and Transplant Association European Renal Association): 327-332.
- 4- - Alter M.J., Sampliner R.E (1989). Hepatitis C. The New England Journal of Medicine. Vol.321. No.22: 1538-1539.
- 5- - Ayoola E.A et al. (1991).Prevalance and Significance of Antibodies to Hepatitis C Virus among Saudi Hemodialysis Patients.Journal of Medical Virology.35 : 155-159.
- 6- - Badur S. (1991) Posttransfüzyon Hepatiti Sorunu. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi. 210 (2) : 234-242.
- 7- - Balık İ.ve ark .(1990). Çeşitli Gruplarda Hepatit C Virus Antikorları Prevalansı. The Turkish Journal of Gastroenterohepatology. Vol 1. No 1: 55-58.
- 8- - Beenhouwer De. H. et al.(1992).Confirmation of Hepati tis C Virus Positive Blood Donors by Immunblotting and Polymerase Chain Reaction. Vox, Song. 63: 198-203.
- 9- - Belli L. S. et al. (1993). Reccurent HCV Hepatitis After Liver Transplantation. Lancet. Vol 341: 378-79.
- 10- - Boufford P. et al.(1992).Hepatitis C Virus is Detected in a Monocyte / Macrophage Subpopulation of Peripheral Blood Mononuclear Cell of Infected Patients. The journal of infectious Disease. 166: 1276-80.
- 11- - Boyer N. et al. (1992). Recombinant Interferon- α For Chronic Hepatitis C in Patients Positive For Antibody to Human Immunodeficiency Virus.The Journal Infectious Disease. 165: 723-726.
- 12- - Bresters D. et al.(1993).Sexual Transmission of Hepatitis C Virus. Lancet, Vol. 342: 210-211.
- 13- - Brettler D. B. et al.(1992).The Low Risk of Hepatitis C Virus Transmission among Sexual Partners of Hepatitis C - Infected Hemophilic Males: An International,Multicenter Study. Blood. Vol 80. No. 2: 540-543.
- 14- - Brillanti S. et al.(1993).Persistent Hepatitis C Viremia Without Liver

- Disease. *Lancet*. Vol 341: 464-465.
- 15- - Bruix J. et al.(1989).Prevalance of Antibodies to Hepatitis C Virus in Spanish Patients with Hepatocellüler Carcinoma and Hepatic Cirrhosis. *Lancet* 2: 1004.
 - 16- - Bukh J. et al.(1993). High Prevalance of Hepatitis C Virus (HCV) RNA in Dialysis Patients: Failure of Commercially Available Antibody Tests to Identify a Significant Number of Patients with HCV Infection. *The Journal of Infectious Disease*. 168: 1343-8.
 - 17- - Colombo G. et al. (1991).Transmission of Anti-HCV Within the Household of Hemodialysis Patient. *Lancet*. Vol. 338: 1466.
 - 18- - Chan S.W. et al.(1993).Heterosexual Transmission of Hepatitis C Virus *Lancet*. Vol. 342: 933.
 - 19- - Chaou H.L. et al.(1992). İdentification of Hepatitis C Viruses with a Nonconserved Sequence of the 5' Untranslated Region *Journal of Clinical Microbiology*. Vol.30. No.6: 1602-1604.
 - 20- - Chaudhary R.K. et al. (1991). Evaluation of Hepatitis C Virus Kits. *Journal of Clinical Microbiology*. Vol. 29. No.33: 2616-2617.
 - 21- - Chien D.Y. et al.(1993). Persistence of HCV Despite Antibodies to both Putative Envelope Glycoproteins *Lancet*. Vol. 342: 933.
 - 22- - Choo Q-L et al.(1989).Isolation of a cDNA Clone Derived from a Blood Borne Non-A, Non-B Viral Hepatitis Genome. *Science*. 244: 359-364
 - 23- - Choo Q-L et al.(1989). An Assay for Circulating Antibodies to a Major Etiologic Virus of Human Non-A, Non-B Hepatitis. *Science* 244: 362-364.
 - 24- - Clemens J.M et al.(1992). Ig M Antibody response in Acute Hepatitis C Viral Infection. *Blood*. Vol. 79,No.1: 169-172.
 - 25- - Cuypers H.T.M. et al.(1992).Storage Conditions of Blood Samples and Primer Selection Affect the Yield of cDNA Polymerase Chain Reaction Products of Hepatitis C Virus.*Journal of Clinical Microbiology*. Vol.30, No.1: 3220-3224.
 - 26- - Dawson G.J. et al.(1991).Detection Antibodies to Hepatitis C Virus in U.S. Blood Donors.*Journal of Clinical Microbiology*. Vol.29, No.3 : 551 - 556.
 - 27- - Doğanay M. ve ark.(1993). Değişik Gruplarda HbsAg, Anti-HCV ve Anti-HDV, Pozitifliğinin Karşılaştırması. *Mikrobiyoloji Bülteni*. 27 : 107-112.

- 28- - Dolan P.J. et al.(1991). Hepatitis C: Prevention and Treatment. American Family Physician. Vol.43 No.4:1347- 1360.
- 29- - Doutrelepont J.M. et al.(1993). Hepatitis C Infection and Membranoproliferative Glomerulonephritis. Lancet. Vol.341:317.
- 30- - Dow B.C. et al.(1994). Testing of Blood Donations for Hepatitis C Virus.Lancet. Vol.343: 477-478.
- 31- - Durmaz R. ve ark.(1992).Anti-HCV Positivity among Different Risk Groups in Malatya. İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection) 6(4) : 247-249.
- 32- - Durupınar B. (1993).Non-A, Non-B/C Hepatiti. Mikrobiyoloji Bülteni 27: 2259-265.
- 33- - Esteban J.İ et al.(1989). Hepatitis C Virus Antibodies among Risk Groups in Spain Lancet, II: 294-6.
- 34- - Fabrizi F. et al.(1992). Hepatitis C Virus Infection Kidney Graft Recipient. Nephrology Dialysis Transplantation. 7: 274.
- 35- - Farci P. et al.(1992).The Natural History of Infection with Hepatitis C Virus (HCV) in Chimpanzees Comparison of Serologic Responses Measured with First-and Second Generation Assays and Relationship to HCV Viremia. The journal of Infectious Disease. 165 : 1006-11.
- 36- - Gargot D. et al.(1994).Recombinant Hepatitis B Vaccine Immunogenicity in Presence of Hepatitis C Virus Seropositivity. Lancet. Vol. 343 : 352.
- 37- - Balık İ. Tekeli E . (1991). Kronik Viral Hepatitlerde İnterferon Tedavisi. Klinik seriler 2: 150-153
- 38- - Gerolami V. et al.(1993).Hepatitis C Virus Genotypes in Chronic Hepatitis and Response to Interferon- α Therapy The Journal Infectious Disease, 168 : 1328-9.
- 39- - Gish R.G et al.(1993). Variation in Antibody Reactivity to the Hepatitis C Virus by Comparative Immunoscreening and Enzyme Immunoassay. Viral Immunology. Vol.6 No.1: 49-54.
- 40- - Gaffin E. et al. (1994). Significance of N53 and NS5 Antigens in Screening for HCV Antibody. Lancet, Vol. 343: 853-854.
- 41- - Grakou A. et al.(1993). Expression and Identification of Hepatitis C Virus Polyprotein Cleavage Products. Journal of Virology 67.3: 1385-1395.
- 42- - Grakou A. et al.(1993).Characterisation of the Hepatitis C Virus Encoded Serine Proteinase: Dissemination of Proteinase-Dependent

- Polyprotein Cleavage Sites. *Journal of Virology*. 67.5:2832-2843.
- 43- - Gretch D. et al.(1992).Use of Aminotransferase, Hepatitis C Antibody and Hepatitis C Polymerase Chain Reaction RNA Assays to Establish the Diagnosis of Hepatitis C Virus Infection in a Diagnostic Virology. Laboratory. *The Journal of Infectious Disease*. 168.1343-1348.
- 44- - Gürakar. M ve ark.(1990). Türkiye'de HCV İnfeksiyonu 4. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi. 18-20 Eylül (1990). Diyarbakır.
- 45- - Hardy M. M. et al (1992).Antibody to Hepatitis C Virus Increases with Time on Hemodialysis. *Clinical Nephrology*. Vol. 38 No.1. 44-48.
- 46- - Herbert A.M. et al.(1992).Occupationally Acquired Hepatitis C. Virus Infection. *Lancet*. Vol. 339: 304.
- 47- - Herrero C. et al.(1993).Is Hepatitis C Virus Infection a Trigger of Porphyria Cutanea Tarda ? *Lancet*. Vol.341:788-789.
- 48- - Hess G. et al (1989). Hepatitis C Virus and Sexualtransmission. *Lancet*. 2 : 987
- 49- - Hijikata M. et al.(1993). Two Distinct Proteinase Activities Required for the Processing of a Putative Nonstructural Precursor and Protein of Hepatitis C Virus.*Journal of Virology*.Vol. 67. No. 8. 4665 -4675.
- 50- - Hollinger F. B. (1990). Non - A , Non - B Hepatitis Viruses. 2239 - 2262B.N.Fields et al.*Virology*. Second Edition. Raven Press, Ltd., New York.
- 51- - Hollinger F. B. et al. (1992). Community - Acquired Hepatitis C Virus Infection.*Gastroenterology*. Vol.102. No.4:1426-1428.
- 52- - Janot C. et al.(1989).Antibodies to Hepatitis C Virus in French Blood Donors.*Lancet*. 2 : 796.
- 53- - Jia H.K. et al. (1992). Intrafamilial Transmission of Hepatitis C Virus: The Important Role of Infections Between Spouses. *The Journal of Infectious Disease* 166 : 900-3.
- 54- - Kagawa T.et al.(1993).Is Hepatitis C Virus Cytopathic? *Lancet*. Vol. 341: 316-317.
- 55- - Keskin K ve ark.(1991). Hemodializ Merkezlerinde Anti-HCV Pozitifliği Sorunu. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 21 (2) : 118-122.
- 56- - Kılıçturgay K.(1993). Türkiye'de Viral Hepatitler: Genel Durum.*Medical Magazin*. 91: 9- 15.
- 57- - Koziel M.J. et al. (1993). Hepatitis C Virus (HCV) Specific Cytotoxic

- T Lymphocytes Recognize Epitopes in the Core and Envelope Proteins of HCV. *Journal of Virology*. Vol. 67, No. 12: 7522-7532.
- 58- - Köksal İ. ve ark.(1991).Hepatitis C Antibodies among Risk Groups in Turkey. *Infection*. 19: 228-9.
- 59- - Kuhl P. et al.(1989). Antibodies to Hepatitis C Virus in German Blood Donors. *Lancet*. 2 : 324-325.
- 60- - Kumar U. et al.(1993). Sequence Variation in the Large Envelope Glycoprotein (E2 / NS1) of Hepatitis C Virus During Chronic Infection. *The Journal of Infectious Disease*. 167: 726-730.
- 61- - Kurt H. (1991). Viral Hepatit'ten Korunma İlkeleri ve Immunprofilaksi. *Klinik Seriler*. 2. 4: 154-160.
- 62- - Kaymakoğlu S.(1992).Hepatitis C Virusunun Aile İçi Bulaşması. *Klinik Dergiler*. 5. 3: 180-182.
- 63- - Kamitsukasa H. et al.(1989).Intrafamilial Transmission of Hepatitis C Virus. *Lancet*. 2: 987.
- 64- - Lai M. E. et al. (1994). Hepatitis C Virus in Multiple Episodes of Acute Hepatitis in Polytransfused Thalassemic Children. *Lancet*. Vol. 343: 388-389.
- 65- - Lam J. P. H. et al.(1993).Infrequent Vertical Transmission of Hepatitis C Virus.*The Journal of Infectious Disease*. 167: 572-576.
- 66- - *Lancet* (1989) : Will the Real Hepatitis C Stand Up? *Lancet*. Aug 5: 307-308.
- 67- - Lau J. Y. M. et al.(1993).Significance of Serum Hepatitis C Virus RNA Levels in Chronic Hepatitis C.*Lancet*. Vol. 341: 1501-1504.
- 68- - Leblebicioğlu H. ve ark . (1993). Hemodiyaliz Hastalarında Hepatitis Belirleyicilerinin Araştırılması.*Mikrobiyoloji Bülteni*. 27: 321-326.
- 69- - Liaw Y. F.(1991).Acute Hepatitis C Virus Superinfection Followed by Spontaneous. HBe Ag Seroconversion and HBs Ag Elimination *Infection*. 19. No. 4: 250-251.
- 70- - Li X. M. et al.(1993).Indeterminate Hepatitis C. *Lancet*. Vol. 341: 835.
- 71- - Lisa R. M. HCV Detection in Different NANB Patient Groups. *Instituto of Hygiene*. Milano, Italy.
- 72- - McOmish F. et al.(1992). Detection of Three Types of Hepatitis C Virus in Blood Donors: Investigation of Type-Specific Differences in Serologic Reactivity and Rate of Alanine Aminotransferase Abnormalities.*Transfusion*. Vol. 33. No. 1: 7-13.
- 73- - Nishiguchi S. et al.(1992).Familial Clustering of HCV . *Lancet*. Vol.

- 339: 1486.
- 74- - Ogasawara S. et al. (1993). Hepatitis C Virus RNA in Saliva and Breastmilk of Hepatitis C Carrier Mothers. *Lancet*. Vol. 341: 561.
- 75- - Oguchi H. et al. (1992). Hepatitis Virus Infection (HBV and HCV) in Eleven Japanese Hemodialysis Units. *Clinical Nephrology*. Vol. 38. No. 1: 36-43
- 76- - Özyılkan E. ve ark. (1993). Virusa Bağlı Kronik Karaciğer Hastalıklarında HBV Yüzey Antijeni, Anti-HBV ve Anti-HCV Antikor Sıklığı. *Mikrobiyoloji Bülteni*. 27: 308-313.
- 77- - Pamukçu M. ve ark. (1992). The Prevalance of Hepatitis C Virus Antibodies in Patients. *Infeksiyon Dergisi*. (Turkish Journal of Infection) 6 (3): 163-166.
- 78- - Peignoux M. M. et al. (1992). Reactivity to c 33 c Antigen as a Marker of Hepatitis C Virus Multiplication. *The Journal Infectious Disease*. 165: 595.
- 79- - Picciotto A. et al. (1994). Virological and Biochemical Responses to Interferon- α in Chronic Hepatitis C *Lancet*. Vol. 343: 54-55.
- 80- - Saito M. et al. (1992). Performance of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay System for Antibodies to Hepatitis C Virus with Two New Antigens (c11/c7). *Clin Chem*. 38(12): 2434-9
- 81- - Prince M. A. et al. (1993). Patterns and Prevalance of Hepatitis C Virus Infection in Posttransfusion Non-A, Non-B Hepatitis. *The Journal of Infectious Disease*. 167: 1296-1301.
- 82- - Puoti C. et al. (1993). Ursodeoxycholic Acid and Chronic Hepatitis C Infection. *Lancet*. Vol. 341: 1413-1414.
- 83- - Weiner A.J. et al. (1991). Variable and Hypervariable Domains Are Found in the Regions of HCV Corresponding to the Flavivirus Envelope and NS1 Proteins and the Pestivirus Envelope Glycoproteins *Virology* 180:842-848
- 84- - Polywka S. Laufs R. (1991). Hepatitis C Virus Antibodies among Different Groups at Risk and Patients. With Suspected Non-A, Non-B Hepatitis. *Infection*. 19. No.2:81-82.
- 85- - Sallberg M. et al. (1992). Immun Dominant Regions within the Hepatitis C Virus Core and Putative Matrix Proteins. *Journal of Clinical Microbiology*. Vol.30, No. 8:1989-1994.
- 86- - Scaruggi F. A. et al. (1993). Intrafamilial and Sexual Transmission of Hepatitis C Virus. *Lancet*. Vol. 342 :1300-1301.

- 87- - Sheen L. S. et al.(1992). Role of Hepatitis C Virus Infection in Spontaneous Hepatitis B Surface Antigen Clearance During Chronic Hepatitis B Virus Infection. *The Journal of Infectious Disease*. 165: 831-4.
- 88- - Shih Y. L. et al.(1994). Comparative studies of the Core Gene Products of Two Different Hepatitis C Virus Isolates: Two Alternative Forms Determined by a Single Amino Acid Substitution. *Virology*. 199: 124-131.
- 89- - Shimizu Y. K. et al. (1994). Neutralizing Antibodies Against Hepatitis C Virus and the Emergence of Neutralizing Escape Mutant Viruses. *Journal of Virology*. Vol. 68. No. 3: 1494 - 1500
- 90- - Shou D. L. et al. (1991). Seroepidemiology of Hepatitis C Virus Infection in Taiwan. *Hepatology*. Vol. 13. No.5: 830-833.
- 91- - Sirchia G. et al.(1989).Antibodies to Hepatitis C Virus in Italian Blood Donors. *Lancet*. 2: 797.
- 92- - Suzich J. A. et al. (1993).Hepatitis C virus NS 3 Protein Polynucleotide-Stimulated Nucleoside Triphosphatase and Comparison with the Related Pestivirus and Flavivirus Enzymes. *Journal of Virology*. Vol.67. No.10: 6152-6158.
- 93- - Shirachi R. et al.(1974).Hepatitis "C" Antigen in Non-A, Non-B Post-Transfusion Hepatitis. *Lancet*. 8095:853- 856.
- 94- - Takada N. (1992). Genomic Variation Hepatitis C Virus:Clues to Clinical Variation? *Gastroenterology*.Vol.103. No. 1: 344-347.
- 95- - Takada N. et al. (1992). HCV Genotypes in Different Countries. *Lancet*. 339: 808.
- 96- - Tekeli E. Onul M. (1990).Non-A,Non-B Hepatitleri (Hepatit C ve E).Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. (Prof. Behiç Onul Özel sayısı): 71-78.
- 97- - Tekeli E. (1991). Hepatit C. (Parenteral Non-A, Non-B Hepatit) Klinik Seriler. 2. 4: 146-149.
- 98- - Tomei L. et al.(1993).NS 3 is a Serine Protease Required For Processing of Hepatitis C Virus Polyprotein. *Journal of Virology*. Vol. 67. No. 7: 4017-4026.
- 99- - Turgut H. ve ark.(1992).Akut Viral Hepatit Olgularının Etyolojik ve Epidemiyolojik Özellikleri. *İnfeksiyon Dergisi*. 6. 4: 243-245.
- 100- - Uzunlumoğlu Ö. (1992). C Hepatiti: Epidemiyolojik, Klinik, Patoloji ve Tedavi: 133-142.Ed: K.Kılıçturgay. *Viral Hepatit 92. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını*.

- 101- - Van Der Poel C.(1991).Risk Factors in Hepatitis C Virus Infected Blood Donors.Transfusion. 31 (8):777-779.
- 102- - Vatteroni M. et al.(1994).Hepatitis C Virus Serological and Ppolymerase Chain Reactions in Human Immundeficiency Virus Positive and Negative Patients.Clinical and Diagnostic Virology. 2: 7-16.
- 103- - Villa E.et al(1993).Reactivation of Hepatitis B Virus Infection Induced by Interferon (IFN) in HBs Ag-Positive, Anti-HCV Positive Patients. Lancet. Vol.341:1413.
- 104- - Wang JT.et al.(1992). Hepatits C Virus RNA in Saliva of Patients with Post Transfusion Hepatitis and Low Efficiency of Transmission Hepatitis among Spouses. Journal Medical Virology. 36: 28.
- 105- - Weiner A. J. et al.(1993).A Unique. Predominant Hepatitis C Virus Variant Found in An Infant Born to a Mother with Multiple Variants. Journal of Virology. Vol. 67. No. 7: 4365-4368.
- 106- - Yenen O. Ş.(1992). C Hepatiti. Viroloji ve Serolojik Tam.Ed. K. Kılıçturgay. Viral Hepatit 92.Viral Hepatitle Savaşım Derneği.
- 107- - Yenen O. Ş.(1993).Hepatit C Virusu Enfeksiyonu.Medical Magazin 91: 17-19.
- 108- - Yun Z.B.(1993). Detection of Hepatitis C Virus (HCV) RNA by PCR Related to HCV Antibodies in Serum and Liver Histology in Swedish Blood Donors. Journal of Medical virology. 39: 57-61.
- 109- - Zhang H. Y. et al.(1993). Hepatitis C Virus in Blood Samples from Volunteer Donors. Journal of Clinical Microbiology. Vol. 31, No. 3: 606-609.
- 110- -:Zuckerman A. J.Perspectives in Hepatitis C. Royal Free Hospital Scho- of of Medicine Hampstead.London. United Kingdom.

ÖZGEÇMİŞ

1959 yılında Mazgirt'te doğdum. İlk ve orta tahsilimi Mazgirt'te, lise tahsilimi Elazığ'da yaptım. 1976 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne girdim. 1983 yılında mezun oldum. Sağlık Bakanlığı'na bağlı olarak değişik Sağlık Ocaklarında Tabip olarak görev yaptım. 1986-1987 yıllarında askerlik görevimi ifâ ettim. Daha sonra yine Sağlık Bakanlığı bünyesinde Sağlık Ocağı Tabibi olarak görevime devam ettim. 1991-1992 bahar döneminde Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü Mikrobiyoloji (Tıp Programı) Doktora sınavını kazandım. Halen aynı Anabilim dalında Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktayım.

TEŞEKKÜR

Tezin hazırlanmasında yakın ilgilerini esirgemeyen Danışman Hocam Doc.Dr. Mustafa YILMAZ' a , Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nın bütün elemanlarına , Hastanemiz Kan Merkezi ile Kızılay ve Devlet Hastanesi Kan Merkezi Personeline teşekkür ederim .



Adı Soyadı	Yaşı - Cinsiyeti	Kaç Defa Kan verdiği	Kaç Defa Kan aldığı	Mesleği	Adresi