

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DOĞU KARADENİZ BÖLGESİ'NDE KRONİK HEPATİT C HASTALARININ
GENOTİPLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Esra GÖKMEN

TRABZON-2011

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DOĞU KARADENİZ BÖLGESİ'NDE KRONİK HEPATİT C HASTALARININ
GENOTİPLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**AN EVALUATION OF THE GENOTYPES OF PATIENTS WITH CHRONIC
HEPATITIS C IN THE EASTERN BLACK SEA REGION**

Uzmanlık Tezi

Dr. Esra GÖKMEN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Doğan Yusuf UZUN

TRABZON-2011

İÇİNDEKİLER

ŞEKİLLER LİSTESİ	I
TABLolar LİSTESİ	II
KISALTMA ve SİMGELER	III
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 HEPATİT C VİRÜSÜNÜN GENOMİK YAPISI	3
2.1.1. HCV'nin "Translasyon olmayan" bölgeleri	4
- HCV' nin 5' UTR bölgesi.....	4
- HCV'nin 3'UTR bölgesi.....	4
2. 1. 2. HCV'nin "Protein Kodlayan" bölgesi	5
- Yapısal Proteinler	5
- Yapısal Olmayan Proteinler	5
2. 1. 3. HCV'nin Replikasyonu	6
2. 1. 4 HCV'nin Değişkenliği.....	7
2.2 HCV GENOTİPLERİ VE SUBTİPLERİ”	7
2. 2. 1. HCV Genotiplerinin Coğrafi Dağılımı.....	10
2. 2. 2. HCV Genotiplerinin Epidemiyolojik Değerlendirilmesi	11
2. 2. 3. HCV Genotip Tayini	11
- Moleküler Genotipleme	11
- Serolojik Genotipleme	12
2. 2. 4. HCV Genotiplerinin Klinik Önemi	13
2. 3 EPİDEMİYOLOJİ.....	13
2. 3. 1 Dünyada HCV Sıklığı.....	13
2. 3. 2 Türkiye’de HCV Sıklığı.....	15
2. 4 BULAŞMA YOLLARI.....	16
2. 4. 1. Parenteral Bulaşma	17
-Kan ve Kan Ürünleri Transfüzyonu Ve İyatrojenik Temas	17
- Hemodiyaliz	18
- Organ Transplantasyonu	18
- Nozokomiyal Bulaşma	19

- İntervenöz Uyuşturucu Kullanımı.....	19
2. 4. 2. Non-parenteral Bulaşma	20
- Perinatal Geçiş	20
- Cinsel Yolla Bulaşma.....	20
- Aile İçi Bulaşma.....	20
2. 4. 3. Diğer Bulaşma Yolları.....	20
2. 5. HCV İNFEKSİYONUN KLİNİĞİ.....	21
2. 5. 1. Akut Hepatit C.....	21
2. 5. 2. Kronik Hepatit C	22
2. 5. 3. HCV Enfeksiyonunda İnterhepatik Komplikasyonlar.....	22
- Hepatosellüler Karsinom (HCC).....	22
-Karaciğer Sirozu (KC-S	22
2. 5. 4. HCV Enfeksiyonunda Ekstrahepatik Komplikasyonlar	23
2. 6. TANIDA KULLANILAN TESTLER	25
2. 6. 1. Serolojik Testler	25
2. 6. 2. Moleküler Testler	25
2. 6. 3 Testlerin Değerlendirilmesi	26
2. 7. KORUNMA	27
2.8. TEDAVİ	27
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	28
3. 1. Hasta Gurubu.....	28
3. 2. Laboratuar Testleri	28
3. 2. 1. Anti-HCV Tespiti	28
3. 2. 2. HCV RNA Tespiti	28
3. 2. 3. HCV Genotip Tayini.....	29
3. 3. İstatistiksel Değerlendirme.....	29
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	40
6. ÖZET	55
7. ABSTRACT	57
8. KAYNAKLAR	59

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. HCV Genom Yapısı	3
Şekil 2. Hepatit C Virüsünün Genom Organizasyonu ve Kodladığı Proteinler.....	3
Şekil 3. HCV Replikasyon Basamakları	6
Şekil 4. HCV Genotipleri ve Dünya Genelinde Dağılımı	10
Şekil 5. 2007 Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünyada Hepatit C Virusu Sıklığı	14
Şekil 6. Akut Hepatit C' nin Seyri	21
Şekil 7. Doğu Karadeniz bölgesinde HCV Genotip Dağılımı	35
Şekil 8. Doğu Karadeniz Bölgesinde HCV Genotiplerinin Cinsine Göre Dağılımı	36
Şekil 9. Doğu Karadeniz Bölgesinde HCV Genotiplerinin Yaş Gruplarına Göre dağılımı.....	37
Şekil 10. Doğu Karadeniz Bölgesi'nde HCV Genotiplerinin İllere Göre Dağılımı	37
Şekil 11. Türkiye'de Bölgelere Göre HCV Genotip Dağılımı.....	48

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. HCV Genomunun Kodladığı Proteinler ve Fonksiyonları	4
Tablo 2. HCV genotipleri İçin Sınıflandırma Sistemleri.....	8
Tablo 3. HCV'nin Genomik Heterojenitesinde Kullanılan Terminoloji	9
Tablo 4. HCV Subtiplerinin Nükleotid Dizileri Arasındaki Benzerlik	9
Tablo 5. Ülkemizde Çeşitli Gruplarda Anti-HCV Seroprevalansı	17
Tablo 6. Kronik Hepatit C Enfeksiyonuna Bağlı Ekstrahepatik Komplikasyonlar.....	23
Tablo 7. HCV Enfeksiyonu Tanı ve Takibinde Kullanılan Testler	26
Tablo 8. Hastaların Demografik Özellikleri	31
Tablo 9. Hastaların Olası Risk Faktörleri	32
Tablo 10. Olası Risk Faktörlerinin Cinsiyete Göre Değerlendirilmesi	32
Tablo 11. Hastaların Laboratuvar Bulguları	33
Tablo 12. Hastalarda Kronik HCV Enfeksiyonuna Bağlı İntrahepatik Komplikasyonlar	33
Tablo 13. Hastalarda Kronik HCV Enfeksiyonuna Bağlı Ekstrahepatik Komplikasyonlar..	33
Tablo 14. Kronik HCV Enfeksiyonuna Eşlik Eden Hastalıklar	34
Tablo 15. Yaş Gruplarına Göre HCV RNA'nın Değerlendirilmesi	34
Tablo 16. Ekstrahepatik Komplikasyonu Olan ve Olmayan Hastaların Cinsiyet, Yaş Grubu ve HCV RNA Değerlerinin Karşılaştırılması.....	35
Tablo 17. Hastalarda Genotip Dağılımına Göre Tespit Edilen İntrahepatik Komplikasyonlar.....	38
Tablo 18. Hastalarda Genotip Dağılımına Göre Tespit Edilen Ekstrahepatik Komplikasyonlar.....	38
Tablo 19. Hastalarda Genotip Dağılımına Göre Tespit Edilen Olası Risk Faktörleri	39
Tablo 20. Ülkemizde Kronik Hepatit C'li Hastalarda Yapılan Genotip Çalışmaları	46

III

KISALTMA VE SİMGELER

HCV	: Hepatit C virusu
Anti-HCV	: Hepatit C virusu antikorunu
RNA	: Ribonükleik asit
HCV RNA	: Hepatit C virusu ribonükleik asiti
UTR	: Translasyon Olmayan Bölgeler - Untranslated Region
ORF	: Open Reading Frame
HVR	:Hypervariable Region
ISDR	: Interferon Sensitivity Determining Region
NS	: Non structural (yapısal olmayan)
IRES	: Internal Ribosome Entry Site - İç Ribozom Giriş Bölgesi
NS5B	: RNA'ya bağımlı RNA polimeraz
GSA	:Heteroduplex gel shift" analizi
TGGE	: Temperature gradient gel" elektroforezi
SSCP	: Single-strand conformationel polymorphism
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
İV	: İntravenöz
HCC	:Hepatosellüler Karsinom
KC-S	: Karaciğer Sirozu
DM	: Diyabetes mellitus
RIBA	: Rekombinant immunoblot assay
ELISA	: Enzyme linked immunosorbent assay
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
EIA	: Enzyme immunoassay
Peg-İFN	: Peginterferon
İFNα	: İnterferon α

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hepatit C virüsü (HCV) bütün dünyada hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinomun en önemli etkenlerinden biridir (1). HCV enfeksiyonlarının çoğu asemptomatik seyrederek, % 70- % 85'inde kronik hepatit gelişir ve bu hastaların yaklaşık % 20'sinde siroz görülür (2). Sirozlu hastalarda hepatoselüler karsinoma gelişme riski her yıl için % 1.5 olarak bildirilmektedir (3).

HCV'nin nükleik asit dizi analizine göre en az 6 major genotipi ve 100' den fazla subtipi olduğu saptanmıştır. Farklı genotipler arasında yaklaşık %35 varyasyon bulunur (4, 5). Genotip tayininde Okamoto ve Simmonds'un önerdiği sınıflandırmalar yaygın olarak kullanılmaktadır. 1993 yılından itibaren sık kullanılan Simmonds sınıflandırmasında 1a-c, 2a-c , 3a-b, 4a, 5a, 6a genotipleri tanımlanmıştır. Bunlardan 1a, 1b, 2a, 2b, 3a tüm dünyada yaygın şekilde görülürken genotip 4a, 5a, 6a sadece bazı bölgelerde görülmektedir (6). Avrupa, Amerika ve Japonya'da genotip 1 ve 2 en yaygın tiplerdir. Genotip 3 Güneydoğu Asya'da, genotip 4 Ortadoğu, Mısır ve Orta Afrika'da, genotip 5 Güney Afrika ve tip 6 Asya'da en sık rastlanan genotiplerdir. Ülkemizin de içinde bulunduğu Akdeniz ülkelerinde en baskın genotipin 1b olduğu bilinmektedir (7, 8). Bazı araştırmacılar HCV genotip 1b ile enfekte hastalarda siroz ve hepatoselüler karsinom gelişme riskinin yüksek olduğunu ileri sürmektedir (9, 10). Bu nedenle genotip 1b ayrı bir özelliği sahiptir.

HCV genotipi ile tedaviye yanıt ve hastalığın ilerlemesi arasında doğrudan bir ilişki vardır; genotip 1b ve 4 ile enfekte hastalarda anti-viral tedaviye kalıcı cevap oranının daha düşük, genotip 2 ve 3 ile enfekte olan hastalarda ise tedaviye kalıcı cevabın daha yüksek olduğu gösterilmiştir (6). Ayrıca, HCV genotip tayini tedaviye cevabın değerlendirilmesinde olduğu gibi tedavi süresini belirlemede de faydalıdır (3, 11).

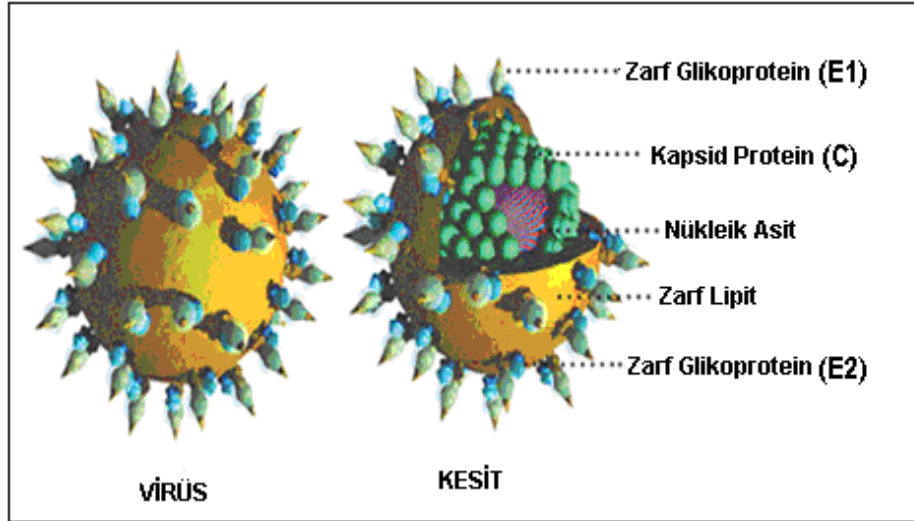
Bu çalışmanın amacı; Doğu Karadeniz Bölgesi için ileri merkez özelliği taşıyan Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesinde Dahiliye Kliniğine başvuran kronik hepatit C hastalarının genotip dağılımını saptamak, genotip dağılımı ile intrahepatik, ekstrahepatik komplikasyonlar ve kronik hepatit C risk faktörleri arasındaki ilişkileri değerlendirmektir. Böylece bölgemizdeki baskın kronik hepatit C genotipleri saptanarak tedavilerin daha maliyet-etkin bir şekilde yapılabilmesi sağlanacaktır. Bu konu ile ilgili bölgemizde yapılan ilk çalışma olması nedeniyle elde edilecek sonuçlar referans özelliği taşıyacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Hepatit C Virüsü (HCV) enfeksiyonu, kronik hepatit, karaciğer sirozu ve karaciğer kanserine yol açan önemli bir sağlık sorunudur (12). Yıllar önce hepatit A ve B virüsünden farklı bir virusun hepatit yaptığına dair epidemiyolojik veriler saptanmış olup bu hastalığa non-A non-B viral hepatit adı verilmişti. Bu virüs ilk kez araştırmacılar tarafından, 1989 yılında moleküler biyolojik yöntemlerle klonlanarak tesbit edilmiş hepatit C virüsü (HCV) olarak tanımlanmıştır. Hepatit C virüsü küremsi, kılıflı, ve yaklaşık 50 nm büyüklüğünde bir RNA virusüdür (13, 14). Genom özellikleri en çok flavivirüslere benzeyen HCV, flaviviridae ailesi içerisinde Hepacivirus adıyla ayrı bir cins olarak sınıflandırılmıştır (15). Bugüne kadar HCV'nin genomik yapısı, gen ürünleri, genotipleri başarıyla tanımlanmıştır; ancak hücre kültüründe üretilmeyişi serumda düşük titrelerde bulunmasından dolayı, virüsün özellikleri henüz ayrıntılı olarak bilinmemektedir. Bu durum virüs ile ilgili her türlü bilginin genomdan yola çıkılarak elde edilmesi sonucunu doğurmuştur. Dolayısıyla tanıda kullanılan testlerin geliştirilmesi ve virüsün temel özelliklerinin anlaşılması genom özellikleri ile sınırlı kalmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarla HCV'in genomik yapısında, değişik derecelerde farklılıklar saptanmıştır. Virüsün nükleik asit yapısındaki bu farklılıklar nedeniyle HCV'de 6 farklı genotip belirlenmiştir. Ancak virüsün biyolojik özelliklerinin tam olarak tanımlanamaması, virüsün epidemiyolojisi, tedavisinde antivirallerin etkisi ve tedavide direncin gelişmesi; hatta HCV aşısı geliştirilmesi konusundaki çalışmaların sınırlı kalmasına yol açmıştır (16).

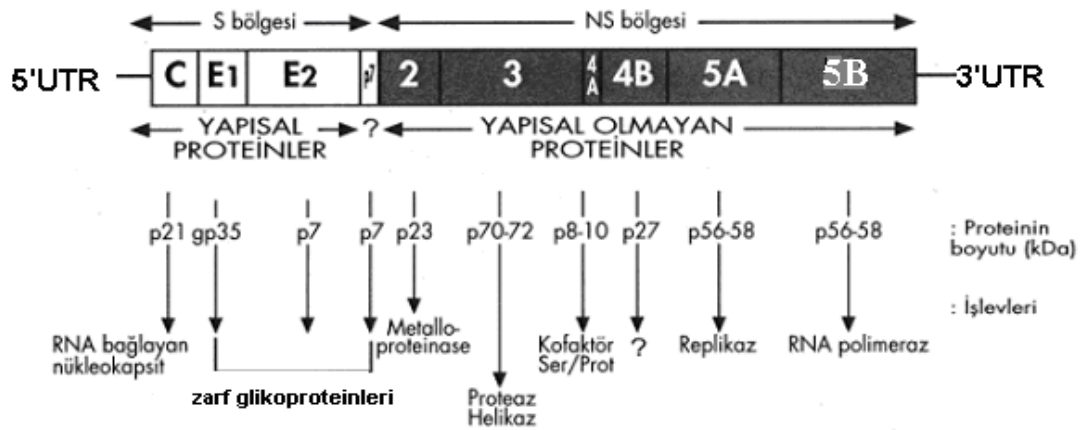
2. 1. HEPATİT C VİRÜSÜNÜN GENOMİK YAPISI

HCV genomu, lipid zarf, zarf glikoproteini 1 (Envelope glycoprotein 1 - E1), zarf glikoproteini 2 (Envelope glycoprotein 2 - E2), kapsid proteini (Capsid protein-C) ve nükleik asitten oluşur. Lipid zarf, membran bütünlüğünün korunmasını sağlar ve zarf glikoproteini 1 (E1), zarf glikoproteini 2'nin (E2) sentezinde görevlidir. E1 virüsün hücreye bağlanmasında, E2 virüsün konak hücreye girişinde görevlidir. Kapsid proteini lipid zarf içinde bulunur ve viral kapsidin oluşturulmasında rol alır. Nükleik asit ise hepatit C virüsünün kalıtsal özelliklerini taşımaktadır. HCV'nin genomik yapısı şekil 1'de gösterilmiştir (17).



Şekil 1. HCV Genom Yapısı

HCV'nin genomu tek zincirli pozitif kutuplu bir RNA molekülüdür. Yaklaşık 9500 baz uzunluğundadır. HCV genomu, 5' ve 3' uçlarında "Translasyon Olmayan Bölgeler - Untranslated Region (UTR)" (5'UTR, 3'UTR) ile "Protein Kodlayan Bölgeler - Open Reading Frame (ORF)" den oluşmaktadır. 5'UTR bölgesi virüsün translasyonunun başlatılmasından, 3'UTR bölgesi genomun replikasyonundan sorumludur. ORF bölgesi ise genomun büyük bir kısmını kapsamakta ve yaklaşık 3010 aminoasit uzunluğunda bir poliprotein kodlamaktadır. Bu poliproteinin parçalanmasıyla 10 adet protein oluşmaktadır. Bunlar HCV genomunun 5' ucundan 3' ucuna doğru sırasıyla kapsid proteini (C), zarf glikoproteinleri (E1, E2), p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B'dir (şekil 2) (18). Bu proteinlerden C, E1, E2 ve p7 "yapısal proteinler"dir (Structural-S). NS2, NS3, NS4A, NS4B ve NS5A ise "yapısal olmayan proteinler"dir (Non Structural- NS). Bu proteinlerden NS2 ve NS3 proteaz aktivitesi göstermektedir. NS4A, NS3'ün kofaktörüdür. NS4B viral replikasyonda görev almaktadır. NS5A viral replikasyonun düzenlenmesinde rol oynamaktadır. NS5B ise RNA'ya bağlı RNA polimeraz görevi yapmaktadır (tablo 1) (19).



Şekil 2. Hepatit C Virüsünün Genom Organizasyonu ve Kodladığı Proteinler

Tablo 1. HCV Genomunun Kodladığı Proteinler ve Fonksiyonları

Amioasit	Protein	İşlev
1-191	C	Nükleokapsid
192-383	E1	Zarf Glikopeptid
384-746	E2	Zarf Glikopeptid
747-809	P7	Viriopirin
810-1026	NS2	NS2/3 otoproteaz
1027-1657	NS3	Serin Proteaz, RNA Helikaz
1658-1711	NS4A	NS3 Ser -Proteaz kofaktör
1712-1972	NS4B	İntraselüler membran vezikülleri
1972-2420	NS5A	ISDR (interferon direnci)
2420-3010	NS5B	RNA bağımlı RNA Polimeraz

2. 1. 1. HCV'nin " Translasyon Olmayan" bölgeleri

- HCV' nin 5' UTR bölgesi

5'UTR bölgesi, genomun 5' ucunda bulunan kodlanmayan bölge olup 341 nükleotid uzunluğundadır (şekil 2). HCV suşları arasında 5'UTR bölgesi benzerlik göstermektedir. HCV enfeksiyonunun saptanmasında, 5'UTR bölgesinin benzerlik özelliği önemlidir (20). Başka bir deyişle, bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğunda ve halen kullanılan rutin tanı kitlerinin hepsinde hedef bölge 5'UTR olmuştur. Bu bölge, HCV proteinlerinin translasyonu için gereken işlevleri yapmaktadır. 5'UTR bölgesinin, ORF'nin başlama kodonunun hemen proksimalinde yer alan, ribozomlara doğrudan bağlanmayı sağlayan bir bölgesi vardır ve bu bölge konağın translasyonel mekanizmasının dinamik işleticisi olarak görev yapar (21). Ayrıca 5'UTR bölgesinin ribozomların 40S alt ünitesine bağımsız olarak bağlanarak translasyonu başlattığı bilinmektedir ve bu sayede gelecekteki antiviral tedavilerin geliştirilmesinde önemli rol oynayacağı düşünülmektedir (22).

- HCV' nin 3'UTR bölgesi

3'UTR bölgesi yaklaşık 54 nükleotidi kapsamaktadır. Bu bölgenin virüs replikasyonunda, negatif RNA zincirinin sentezinin başlamasında rol oynayan bir "Replikaz Tanıma Bölgesi" olarak işlev gördüğü sanılmaktadır. Replikasyon sırasında bu bölge "Yapısal Olmayan Proteinler"den NS3 ve NS5A ile etkileşmektedir (şekil 2) (23).

2. 1. 2. HCV'nin "Protein Kodlayan" bölgesi

HCV'nin "Protein Kodlayan" bölgesi, virüs ve konak proteaz enzimleri tarafından kesilerek işlevsel olarak farklı proteinler oluşturan büyük tek bir polipeptid protein kodlamaktadır. Poliproteinin 5' ucundan itibaren yaklaşık dörtte birlik bölümü "yapısal proteinler"i, kalan kısım ise "yapısal olmayan proteinler"i oluşturur (şekil 2) (18, 24).

- Yapısal Proteinler

Yapısal proteinler'den poliproteinin 5' ucundan ilk kodlanan C geninin ürünü olan p22, yüksek immünojenik özelliğe sahip bir kor proteindir (25). HCV ile enfekte kişilerde p22 proteine karşı spesifik antikor bulunur. p22 proteinin HCV replikasyonunun baskılanması, hücre siklusunun ve hücresel protoonkogenlerin transkripsiyonunun düzenlenmesi, apoptozun indüksiyonu gibi görevlerinin olduğu düşünülmektedir. HCV genomunda C geninden sonra gelen E1 ve E2 genleri, iki zarf glikoproteini kodlarlar (gp35, gp70) (26). Zarf glikoproteinleri virüsün konak hücreye girişinde, bağlanmasında ve konak hücre membranı ile birleşmesi sırasında gereklidir. E2 geninin kodladığı gp70'in ilk 30 aminoasitlik bölgesinin genetik değişkenliği yüksektir ve bu bölge "Hypervariable Region 1" (HVR1) olarak adlandırılır. HVR1 bölgesi, B lenfosit hücresi için antijen bağlanma kısmına sahiptir. Bu antijen bağlanma kısmına karşı antikor oluşmakta, HVR1 bölgesinde meydana gelen küçük mutasyonlar ile konak savunmasından kaçış olmakta ve sonuç olarak kronik hepatit oluşmaktadır (24).

- Yapısal Olmayan Proteinler

Yapısal olmayan proteinlerden NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B "viral RNA replikaz kompleks" adı verilen enzim kompleksidir ve replikasyonda rol alır (şekil 2). NS2 ve NS3, poliprotein öncül molekülünün yapısal olmayan bölgelerinin oluşumunda rol oynayan proteinlerin parçalanarak ayrılmasını sağlayan otoproteazları kodlarlar. Ayrıca NS3'ün işlevlerinin arasında serin proteaz ve helikaz aktivitesi de bulunmaktadır (19). NS4B ürününün işlevi henüz bilinmemekle birlikte, NS5A'nın fosforilasyonunun düzenlenmesinde ve intraselüler membran veziküllerin oluşumunda rol aldığı düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda, NS5A'nın kısa bir bölgesindeki gen polimorfizminin interferona duyarlılığı belirlediği (Interferon Sensitivity Determining Region: ISDR) ve bunun genotiplerle bağlantılı olduğu saptanmıştır (19, 27). NS5B ürünü olan enzim ise, replikasyondaki en önemli enzimdir (28).

2. 1. 3. HCV'nin Replikasyonu

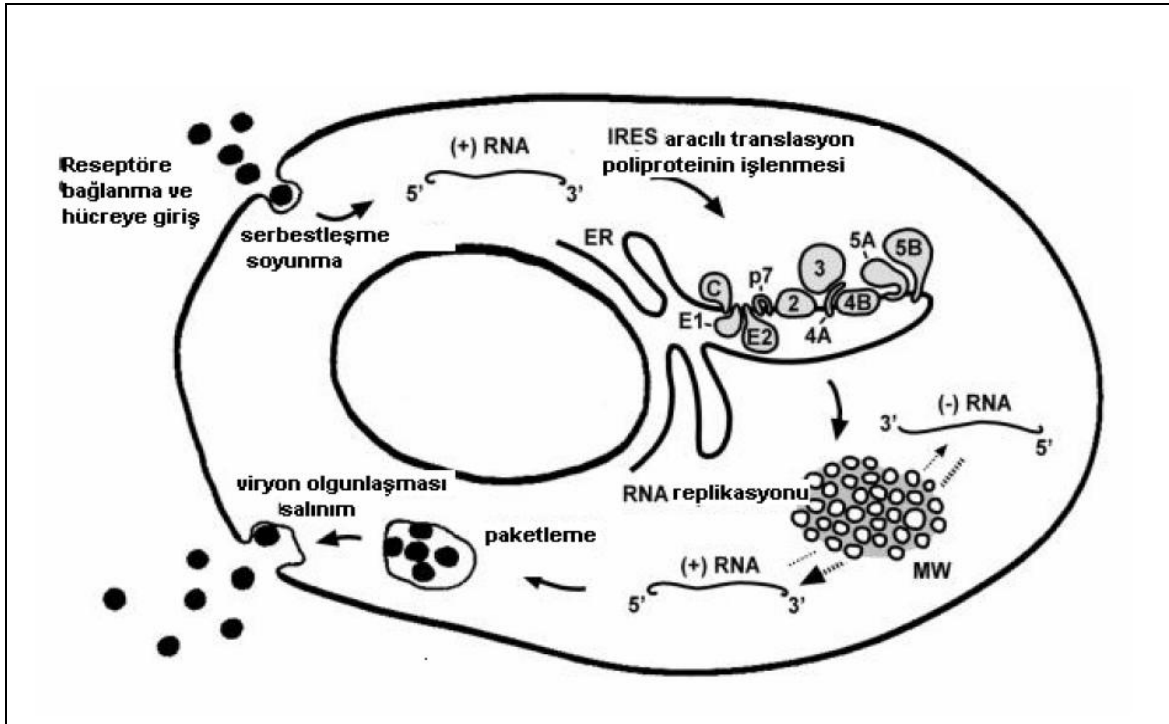
HCV'nin nasıl replike olduğu günümüzde henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak virüsün hücreye, bir hücre yüzey molekülüne bağlanarak girdiği ve bu molekülün de virüs genomunda S bölgesindeki E2'ye bağlandığı düşünülmektedir. Bu hücre yüzey molekülünün CD81 molekülü olduğu sanılmaktadır. HCV'nin yapısal olmayan proteinlerinin membran bağlantısının belirleyicileri olduğu düşünülmektedir (29).

Hücre kültürü modellerinde in vitro HCV replikasyonunun sağlanması bilimsel çalışmaların gelişmesinde önemli bir başlangıç olmuştur (30).

HCV'nin replikasyon basamakları; (şekil 3)

- Virüsün bağlanması ve hücre içine girmesi,
- Viral RNA'nın sitoplazmada serbest kalması ve viral RNA genomunun ayrılması
- 5'NTR'deki IRES (Internal Ribosome Entry Site - İç Ribozom Giriş Bölgesi) ile ilişkili translasyon gelişmesi ve hücresel ve viral proteazlarla poliproteininin işlenmesi
- RNA'nın replikasyonu
- Viral partiküllerin paketlenmesi
- Virion'un maturasyonu ve konak hücreden hücre dışına salınımı (31).

Bu basamaklardan herbiri geliştirilen ve gelecekte geliştirilecek olan antiviral tedaviler için bir hedef oluşturmaktadır.



Şekil 3. HCV Replikasyon Basamakları

2. 1. 4 HCV'nin Değişkenliği

HCV'nin genomik yapısı çok değişkendir. Bunun nedeni, RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (NS5B) enziminin "proofreading" (düzeltici okuma) aktivitesinin olmamasıdır. Genomik yapının kor bölgesinde çok az mutasyon olmasına karşın, diğer bölgelerde mutasyona yatkın genomik alanlar bulunmaktadır. Zamanla genom üzerinde oluşan mutasyonlar sonucu genomik yapılar arasında farklılıklar oluşmaktadır. Yeni oluşan genotiplerin de, bu mutasyonların etkisiyle diğer genotiplerden meydana geldiği düşünülmektedir. Tüm bu mutasyonların bir araya gelerek yeni bir genotip oluşturabilmesi için yıllar geçmesi gerekmektedir. Subtipler ise genotipler içinde daha az oranda oluşan mutasyonlara bağlı olarak meydana gelmektedir (32).

HCV'nin kandaki yarı ömrünün yaklaşık 2.5 saat olduğu, kronik olarak enfekte olan bir kişide her gün, 1.0×10^{12} virüs olduğu bilinmektedir (33). HCV genomu değişkenlik özelliği sayesinde yaşadığı ortama adaptasyon sağlamaktadır. Mutasyona uğrayan virüs, diğer virüslere göre avantajlı duruma geçmekte, böylece mutant virüs çoğalarak enfeksiyonun sürekliliğini sağlamaktadır. Bunun sonucu olarak, bağışıklık sisteminden kaçış sağlanmakta ve tedaviye direnç gelişmektedir (34). On yıldan fazla HCV enfeksiyonunu sürdüren suşlarda virüsün genomunun ortalama nükleotid başına mutasyon hızı yılda 1.92×10^{-3} olarak tesbit edilmiştir (33). Burada en hızlı değişen bölgelerin E1 ve E2 bölgeleri olduğu saptanmıştır (35). Enfekte kişideki birbirinden farklı HCV virüs topluluklarının herbiri "quasispecies" olarak adlandırılmaktadır (36). HVR1 bölgesinin yapısındaki quasispecies'lerin fazlalığı interferona yanıtızlıkta büyük önem taşımaktadır. Quasispecies'lerin saptanması klonlama ve ardından sekanslama (DNA dizi analizi) ile yapılabileceği gibi, daha basit yöntemler olan "heteroduplex gel shift" analizi (GSA), "temperature gradient gel" elektroforezi (TGGE) ve "single-strand conformationel polymorphism" (SSCP) ile de yapılabilmektedir (35). HVR1 bölgesindeki dizi değişikliği, HCV'nin tür ayrımında kullanılmaktadır. HVR1 bölgesi bütün genotiplerde bulunmasına rağmen HVR2 bölgesi yalnızca genotip 1b'de bulunur. HVR2 bölgesi yedi aminoasit içermektedir ve E2 zarf proteininin 91-97. pozisyonuna yerleşmiştir (37).

2.2 HCV GENOTİPLERİ VE SUBTİPLERİ

Choo ve arkadaşları tarafından 1991'de HCV genomu belirlendikten sonra dünyanın farklı bölgelerinde birçok HCV tipleri elde edilmiş ve sıralanmıştır (38, 39). Genom dizileri belirlenmiş HCV suşları incelendiğinde, virüsün genomu boyunca hemen hemen tüm bölgeleri kapsayan, DNA ya da protein dizisinde benzerlikleri göze çarpmış ve bunlar grup ve

subgruplar halinde sınıflandırmıştır. Bu sınıflandırma genotiplerin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Genel olarak kabul gören bir sınıflandırmaya göre genotiplerin ana tipleri sayı (1, 2, 3 ..) ile, subtipleri ise küçük latin harfleri (a, b, c,...) ile gösterilmektedir (örneğin; 1a, 1b, 2a...gibi). Günümüzde kimi araştırmacılara göre 6, kimisine göre ise 11 tane HCV genotipi bulunmaktadır; bazı araştırmacılar 7'den 11'e kadar olan genotiplerin aynı grubun değişkenleri olarak kabul edilmesini ve tip 6 adı altında tek bir genotipte toplanmasını önermektedir (32). Farklı araştırmacılar ise HCV türleri için kendi sınıflandırma sistemlerini geliştirip kullandıkları için karmaşık bir literatür ortaya çıkmıştır (Tablo 2) (40).

Tablo 2. HCV genotipleri için sınıflandırma sistemleri

Okamoto et al	Enomoto et al	Simmons et al	Cha et al	Consensus (simmons et al letter)	Örnek isolatlar
I	PT	1a	I	1a	HCV-1,HCV II
II	K1	1b	II	1b 1c	HCV-J, HCV-JT, HCV-BK HC-G9, YS-117
III	K2a	2a	III	2a	HC-J6, HC-J5, HCV-K2a
IV	K2b	2b	III	2b 2c	HC-J8, HC-J7, HCV-K2b S83, T983
V		3	IV	3a	HCVK3a, T-1, T-7
VI			IV	3b	HCV-TR, T-9, T-10
				4a	Z4, Z8, Z5, Syr1, Syr2, N5, Cam600, Z1, N1, N2, DK13
			V	5a	SA-1, SA-7
				6a	KH-2

Genotip tayininde Okamoto ve Simmonds'un önerdiği sınıflandırmalar günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Simmonds sınıflandırmasında sırasıyla 1a-c, 2a-c, 3a-b, 4a, 5a, 6a genotipleri ve 80'den fazla subtip tanımlanmıştır. Ancak 1994 yılında "2. Uluslararası Hepatit C Virüs ve Genotipleri ile İlgili Konferans"ında HCV genotipleri ve subtipleri için ortak bir terminoloji sistemi önerilmiştir (40). HCV'nin genomik heterojenitesi ile ilgili çalışmalarda kullanılan ortak terminoloji sistemi Tablo 3'de sunulmuştur (32).

Tablo 3. HCV'nin genomik heterojenitesinde kullanılan terminoloji

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

Her genotip, nükleotid seviyesinde en az % 20, aminoasit seviyesinde % 15'den fazla farklılık göstermektedir. Bu farklılıklara rağmen "5' Translasyon Olmayan Bölge" ile "Kor Proteini Kodlayan Bölge"de % 90'dan fazla benzerlik vardır. Aynı genotip içinde de bazı dizi değişiklikleri olmaktadır. Bu değişim nükleotid diziliminde % 5-8, aminoasit bazında % 4-5 kadardır (41). Farklı genotipler arasındaki dizi benzerliği % 5 -72 arasında değişebilmektedir. Subgruplarda ise bu oran % 75 ile % 86 değişiklik göstermektedir (Tablo 4) (19) .

Tablo 4. HCV subtiplerinin nükleotid dizileri arasındaki benzerlik*

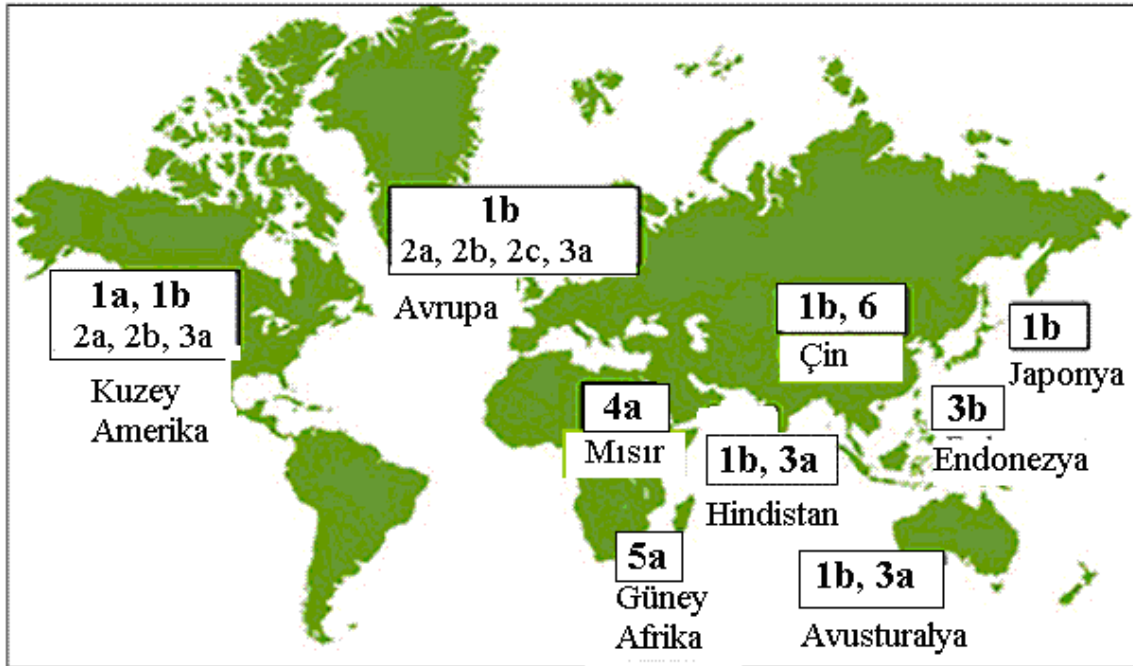
subtip	1a	1b	1c	2a	2b	2c	3a	3b	4a	5a	6a
1a	100	81	85	65	66	63	67	66	68	69	64
1b		100	77	64	67	64	67	71	64	70	65
1c			100	68	70	67	65	70	64	61	61
2a				100	82	77	67	67	66	66	68
2b					100	81	64	69	65	67	66
2c						100	64	65	65	66	65
3a							100	79	65	67	64
3b								100	66	68	61
4a									100	66	66
5a										100	68
6a											100

*Veriler % olarak verilmiştir

Aynı türden genotipler kendi aralarında % 91 - 99 gibi bir dizi benzerliği göstermektedirler. Genotiplerin toplumlarda dağılımı ise risk grupları, yaş gibi faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir (42).

2. 2. 1. HCV Genotiplerinin Coğrafi Dağılımı

Hepatit C genotiplerinin dağılımı tüm dünyada bölgesel farklılıklar göstermektedir. Genotip 1b dünyadaki tüm tiplerin % 40-80'ninden sorumlu olan genotiptir. Genotip 1a ABD'de en yaygın genotip olup, bunu 1b ve genotip 2 izlemektedir. Bu subtipler Avrupa'da da baskındır. Batı Avrupa ve Güneydoğu Asya'da genotip 1b ve 1a en fazla görülen genotiplerdir. Genotip 2a yaygın olarak Kuzey İtalya'da, genotip 3 çoğunlukla Hindistan, Pakistan, Avustralya ve İskoçya'da hakimdir. Ortadoğu ve Afrika'da genotip 4 predominanttır. Genotip 4a Mısır, genotip 5 Güney Afrika, genotip 6 Hong Kong'da yaygındır. Güney Afrika'da olguların % 30-50'sinden genotip 5a, Hong Kong, Vietnam ve Macau'daki olguların 1/3'ünden genotip 6a sorumludur. Genotip 7, 8 ve 9 sadece Vietnam'lı hastalarda, genotip 10-11 ise Endonezya'lı hastalardan izole edilmiştir (43, 44). Türkiye genelinde yapılan çalışmalarda predominant HCV genotipinin 1b olduğu bildirilmiştir (% 66.7 -100) (45, 46). Bunu daha düşük oranda genotip 1a (% 3.45 - 33.3) ve genotip 4 (% 3.7) izlemektedir (47).



Şekil 4. HCV genotipleri ve dünya genelinde dağılımı (48)

HCV genotiplerinin coğrafi dağılımı ve çeşitliliği HCV'nin tarihsel kökeniyle ilgili bilgiler vermektedir. Afrika ve Güneydoğu Asya gibi dünyanın bazı bölgelerinde, HCV genotiplerinin sayısız subtiplerinin varlığı, HCV'nin bu bölgelerde uzun süredir endemik olmasına bağlıdır. ABD ve Avrupa'da ise subtiplerin sınırlı sayıda olması, HCV'nin endemik enfeksiyon alanlarından bu bölgelere yayılmasının yakın zamanda olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (49).

2. 2. 2. HCV Genotiplerinin Epidemiyolojik Değerlendirilmesi

Bir toplumdaki HCV genotip dağılımı, çalışılan gruba, enfeksiyon alındığındaki yaşa ve bulaşma yoluna bağlı olarak değişmektedir. Genotip 1b ile kan ürünleri tranfüzyonu arasında güçlü bir ilişki olduğunu bildiren çalışmalar vardır (50, 51). Günümüzde kan ve kan ürünlerinin duyarlılığı yüksek testlerle taranması sonucunda genotip 1b ve genotip 2 prevalansında azalma olduğu saptanmıştır. Genotip 1a ve 3a intravenöz ilaç kullanımı ile yakından ilişkilidir. Son yıllarda damar yoluyla uyuşturucu kullanan kişi sayısının artmasına bağlı olarak genotip 1a ve 3a'nın görülme sıklığında artış olduğu tesbit edilmiştir (41).

2. 2. 3. HCV Genotip Tayini

HCV genotip tayininde moleküler ve serolojik yöntemler kullanılmaktadır. Günümüzde HCV genotiplerinin belirlenmesinde en kesin sonucu veren yöntem; genomun C, E1 ya da NS5b bölgesinin PCR yöntemi ile çoğaltılarak dizi analizinin yapılması esasına dayanmaktadır (52).

- Moleküler genotipleme

Moleküler genotiplemede çok çeşitli yöntemler söz konusudur. Bunlardan birisi, genotipe özgü primerler yapılarak kor ya da NS5 bölgeleri hedef alınarak yapılan PCR ile genotiplendirilmedir. Diğer bir yöntem, 5' UTR bölgesinin PCR ile çoğaltılması ve daha sonra restriksiyon enzimleri ile ayrılması ile yapılan RFLP ile genotiplendirilmedir. Ayrıca 5' UTR, C, E1, NS3 ya da NS5b genleri hedef alınarak yapılan ve tipe özgü problemlerle PCR sonrası revers hibridizasyonla yapılan genotiplendirme yöntemi de uygulanmaktadır. Son olarak C, E1, ya da NS4 bölgesi peptidleri ile yapılan serotiplendirme söz konusudur. Ancak revers hibridizasyonla genotiplendirme, işlemin karmaşıklığı nedeniyle pratik değildir ve özel laboratuvarlarda uygulanabilmektedir. Ayrıca radyoaktif izotoplar gerektirmeyen otomatik sıralama yöntemleri geliştirildikten sonra bile, sadece birkaç laboratuvar bu işlemi

gerçekleştirebilmektedir. Bu yüzden HCV genotip tayininde günümüzde sadece pratik yöntemler uygulanmaktadır.

En basit uygulanan ve ucuz olan genotipleme yöntemi 5'UTR bölgesinden yapılan RFLP'dir. Bu yöntemin dezavantajı her subtipin saptanamamasıdır. Genotiplerle korelasyonu oldukça iyi olan ve en kolay uygulanan genotipleme yöntemi spesifik antikorlarla yapılan serotipleme yöntemidir. Piyasada ticari kitleri mevcut olmakla birlikte bu yöntemle henüz subtiplerin ayırımı yapılamamaktadır (52).

Günümüzde HCV genotiplerinin saptanmasında en çok kullanılan test revers dot-blot hibridizasyon prensibine dayalı olan "line probe assay" yöntemidir. Bu amaçla VERSANTTM HCV Genotype Assay ve Inno-LiPA HCV II kitleri geliştirilmiştir. Bu yöntem HCV'nin birçok genotipini subtipleri ile birlikte kolayca saptama imkanını sağlamaktadır. Diğer testler ise; genomun 5' NC bölgesinin dizi analizinin yapılması ile sonuç veren "Trugene TM HCV5'NC Genotyping" (BAYER Corporation) ve genotipe özgü primerlerle yapılan "HCV Geno ASR" (Abbott Diagnostic) yöntemleridir (53).

- Serolojik genotipleme

Günümüzde, araştırmacılar HCV'nin serolojik genotiplemesi için dolaylı marker olarak kullanılabilen genotip-spesifik antikorlar tespit etmişlerdir (40, 54, 55). Serolojik genotipleme geniş epidemiyolojik çalışmalar için birçok avantaja sahiptir. Bu avantajlar, kontaminasyon riskinin düşük olması ve testin basitliğinden kaynaklanır. Ancak, serolojik tiplemenin özgüllük ve duyarlılığı az olup, bu da yararlılığını sınırlandırmaktadır. Son 3-4 yıl içinde ticari olarak uygun iki serolojik genotipleme ortaya konulmuştur. İlki RIBA SIA Chiron Şirketi tarafından üretilmiş olup ve NS4 bölgesinden alınan beş farklı serotipin spesifik peptid dizilerini ve genotip 1, 2 için HCV genomlarının çekirdek bölgesinden alınan iki serotipin spesifik peptid dizilerini içerir (56). İkinci serolojik genotipleme testi ise Murex-Abbott şirketi tarafından üretilmiş olan "Murex HCV serotipleme enzim immün testi"dir. Bu test genotip 1den 6 ya kadar olup genotipler için genomların NS4 bölgesi tarafından kodlanan epitoplara yöneltilen genotip-spesifik antikorların belirlenmesine dayalı bir yöntemdir. Ancak bu yöntemin maliyeti yüksektir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, serolojik genotipleme ve moleküler genotipleme testleri ile benzer sonuçlar alınmasına rağmen HCV genotiplerin dağılımına dayalı bu analizlerin güvenilirliklerinin değişken olduğu bildirilmiştir.

Bütün subtipleri ve eğer varsa yeni sıralamaları belirlemek için sıralamanın ardından mutlaka PCR amplifikasyonu yapılmalıdır. Ancak, tedavideki amaç sıklıkla genotip 1 ile

enfekte hastaları diğer genotiplerle enfekte olanlardan ayırmak olduğundan bu da bahsedilen yöntemlerden biri ile yapılabilmektedir (57).

2. 2. 4. HCV Genotiplerinin Klinik Önemi

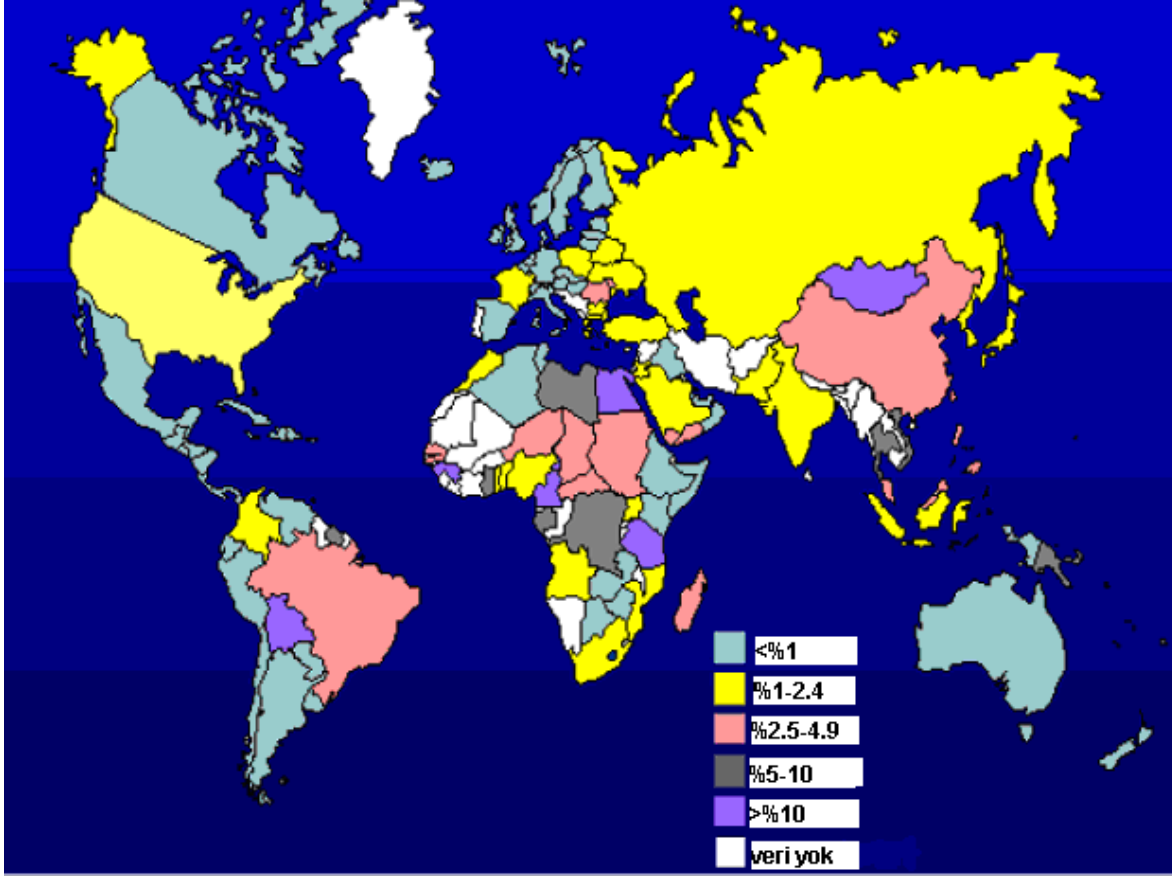
HCV genotiplerinin saptanması kliniğin pratik uygulamasında oldukça önemlidir. HCV genotipinin belirlenmesi prognozu, tedavi endikasyonunu, tedavi doz ve süresini belirlemektedir. HCV genotip 1, özellikle genotip 1b enfeksiyonlarında kronik aktif hepatit, siroz gelişim riskinin daha yüksek olduğu ve interferon tedavisine yanıtın genotip 2 ve genotip 3'e göre daha düşük olduğu bilinmektedir (58, 59). Genotip 1b, 4 ve 5 ile enfekte hastaların tedavi başarısı düşük iken, genotip 2 ve 3 ile enfekte olan hastaların tedavi başarısı oldukça yüksektir (60). Bu nedenle genotip 1 ve genotip 4 ancak yüksek ribavirin dozu ile 1 yıl süreyle tedavi edilebilirken, genotip 2 ve genotip 3'de 6 aylık düşük ribavirin dozu ile tedaviye cevap sağlanabilmektedir (61).

2. 3 EPİDEMİYOLOJİ

Tüm dünyada yaygın olarak görülen Hepatit C virusu enfeksiyonu prevalansı kıtalar, ülkeler ve aynı ülkede bölgeler arasında farklılıklar göstermektedir. Akut hepatit, kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler kansere (HCC) neden olabilen HCV, tüm karaciğer hastalıklarının % 25-40' ından sorumludur.

2. 3. 1 Dünyada HCV Sıklığı

Dünyada yaklaşık 170 milyon kişi HCV ile enfektedir (63). Dünyada HCV sıklığı ortalama % 3 civarındadır (62).Kuzey Avrupa'da HCV prevalansı % 1'den azdır. En düşük prevalans İngiltere ve İskandinav ülkelerinden (% 1'in altında) bildirilmiştir (62, 64). Nüfusu büyük ve gelişmiş ülkelerde prevalans düşüktür. Örneğin; Almanya'da prevalans % 0.6, Kanada'da % 0.8, Fransa'da % 1.1, Avustralya'da % 1.1, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) %1.8, Japonya'da % 1.5-2.3 ve İtalya'da % 2.2'dir. Asya ve Afrika'da ise prevalans %20'dir. Ülkemiz dünya haritasında prevalansı % 1-1.9 arasında olan ülkeler içindedir (65, 66). Gelişmekte olan ülkeler arasında prevalans oranları yönünden önemli farklılıklar vardır; örneğin dünya nüfusunun beşte birini barındıran Çin'de prevalans % 3.2, bir diğer kalabalık ülke olan Hindistan'da % 0.9'dur. 70 milyonluk bir ülke olan Mısır'da ise prevalans yaklaşık % 15-20'dir (65). Tüm dünyada HCV sıklığı şekil 5'deki haritada görülmektedir (55).



Şekil 5. 2007 Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünyada Hepatit C Virusü Sıklığı

Akut HCV enfeksiyonunun genellikle asemptomatik seyretmesi, akut enfeksiyonu kronik enfeksiyondan ya da geçirilmiş enfeksiyondan ayıran basit testlerin olmaması ve birçok ülkenin akut hastalık vakalarını sistematik olarak toplayıp değerlendirmemesi nedenleriyle HCV enfeksiyonunun insidansının belirlenmesinde zorluklar yaşanmaktadır. II. Dünya Savaşı'ndan sonra bütün dünyada, enjeksiyonlar, kan ürünleri kullanımı ve intravenöz uyuşturucu kullanımı yaygınlaşmış ve buna bağlı olarak HCV'nin bulaşma sıklığı artmıştır. ABD'de 1965 öncesi HCV enfeksiyonu insidansı düşükken, 1965'ten 1980'e kadar tedricen artmıştır. 1989'dan itibaren ise HCV enfeksiyonu insidansı önemli oranda düşüş göstermiştir. Hem ABD hem de İtalya'da enfeksiyonu yeni kazananların çoğu genç yetişkindir (30 - 35yaş). Fransa'da ise, 1980'li yıllarda HCV enfeksiyonu insidansında artış olmuştur. Yine Avustralya'da 1961'den 2001'e kadar insidanda devamlı bir artış gözlenmiştir. (62, 63, 65).

HCV enfeksiyonu prevalansı coğrafyaya ve zamana göre farklılıklar gösterir. ABD, Avustralya, İspanya, İtalya ve Japonya gibi ülkeler ile Türkiye ortalama HCV prevalans oranları yönünden dünya haritasında aynı dilimde (% 1 - 1.9) yer almalarına karşın yaşa özgü

HCV prevalansı yönünden oldukça farklıdır. ABD’de en yüksek prevalans, 30 - 49 yaşları arasındadır. 20 yaşın altındaki ve 50 yaşın üstündeki gruplarda prevalans ortalamanın altındadır. Bu durum, HCV enfeksiyonunun bulaşma sıklığının son 30 – 40 yılda aynen Avustralya’da da olduğu gibi özellikle genç erişkinlerde gerçekleştiğini ortaya koymaktadır. ABD, Avustralya Kuzey ve Batı Avrupa ülkelerinde çeşitli risk faktörlerine bağlı olarak, HCV enfeksiyonunun prevalansı yönünden büyük değişiklikler söz konusudur (62).

Kronik karaciğer hastalığı, enfeksiyondan yıllar sonra geliştiği için geçmişteki HCV enfeksiyonu insidansı gelecekteki HCV’ye bağlı komplikasyonların ağırlığını belirlemektedir. ABD gibi yakın geçmişte insidans artışının yaşandığı ülkelerde, enfekte olan hastalar henüz komplikasyon evresine ulaşmadığı için HCV’ye bağlı kronik karaciğer hastalığı tüm boyutuyla ortaya çıkmamıştır. Öte yandan Japonya ve İtalya gibi HCV enfeksiyonlarının çoğunun uzak geçmişte olduğu ülkelerde ise şu an karaciğer hastalığı sorununu tüm boyutuyla yaşamaktadır. Bu tür ülkelerde HCV enfeksiyonu gençlerde hız kazanmaya devam ederse gelecekte de HCV enfeksiyonu kronik karaciğer hastalığının en önemli etkenlerinden biri olmaya devam edecektir (62, 67).

2. 3. 2 Türkiye’de HCV Sıklığı

Ülkemizde kronik hepatitlerin etyolojisinde HCV’nin rolü son yıllarda giderek artmaktadır. Ökten’in yaptığı çalışmaya göre kronik hepatitin etyolojisinde hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu halen önemini korumakla beraber son 10 yılda HCV’nin katkısı % 23’ten % 38.1’e çıkmıştır (68). Benzer şekilde sirozların etyolojisinde HBV oranı % 56.6’dan % 45.9’a inerken, HCV’nin katkısı % 25.2’den % 45.9’a yükselmiştir. Kuşkusuz burada HCV tanı testlerinin gelişmiş olmasının önemi büyüktür (69).

Ülkemizde 2000-2006 yılları arasında farklı merkezlerdeki donör taramalarından elde edilen anti-HCV pozitiflik oranı ortalama % 0.54’tür (70). Bu verilere bakıldığında donörlerde anti-HCV pozitiflik oranı % 1’in üzerinde olan iller Afyon, Düzce, Erzurum, Manisa ve Samsun’dur. 1990’lı yılların verisiyle 2000’li yıllarda elde edilen veriler karşılaştırıldığında donörlerdeki prevalans oranında anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmektedir (71). Ülkemizde genel popülasyonda yapılan çalışmalarda ise, anti-HCV pozitiflik oranı daha yüksek çıkmaktadır. Erişkinlerde 2000 yılından sonra yapılmış bir çalışmada toplam 16160 kişideki anti-HCV pozitifliği % 1.15 olarak saptanmıştır (14). Erişkinlerde prevalans oranlarının yüksek olduğu illere bakıldığında, Afyon’da % 1.03 - 1.75, Erzurum’da % 1.2, İzmir’de % 1.3 ve Tokat’ta % 2.1 olduğu görülmektedir (70, 72).

Türkiye, İspanya, İtalya, Japonya ve Çin gibi ülkelerde yaş ilerledikçe prevalans tedrici olarak artmaktadır (73). Türkiye'nin de dahil olduğu ülkelerde anti-HCV pozitif olanların büyük kısmı 50 yaşın üzerindedir (70, 74). Karadeniz Bölgesi'nde Tokat il merkezinde yapılan çalışmada, 12 şehir merkezinden ve 58 kırsal yerleşim yerinden 1095 sağlıklı kişi anti-HCV pozitifliği yönünden incelenmiş, genel prevalans % 2.1 bulunmuş ve yaşa özgü prevalansın 40'lı yaşlardan sonra artmaya başladığı, 50-59 yaş grubunda % 4.2, 60-69 yaş grubunda %3.4 ve 70-79 yaş grubunda ise % 7.1 ile en yüksek değere çıktığı saptanmıştır (72).

2.4 BULAŞMA YOLLARI

HCV bulaşı ile ilişkili başlıca risk faktörleri şunlardır:

- Kontamine kan ve kan ürünleri transfüzyonu,
- Geçirilen cerrahi operasyonlar,
- Enfekte donörden solid organ transplantasyonu,
- İntravenöz uyuşturucu kullanımı,
- Güvenli olmayan terapötik enjeksiyonlar,
- İğne batması gibi mesleki perkütan temaslar,
- Enfekte anneden bebeğine bulaş,
- Hemodiyaliz hastası,
- HIV pozitif hasta,
- Enfekte partnerle ve çoklu partnerle cinsel ilişki

Bunlar arasında en önemlileri, taraması yapılmayan donörden kan transfüzyonu, intravenöz uyuşturucu kullanımı ve güvenli olmayan terapötik enjeksiyondur (62, 63). Ülkemizde ise HCV bulaşının en sık nedeni tıbbi işlemler sırasında sterilizasyon ve dezenfeksiyona dikkat edilmemesidir. Ülkemizde çeşitli gruplarda anti-HCV sıklığı Tablo 2'de verilmiştir (75).

Tablo 5. Ülkemizde çeşitli gruplarda anti-HCV seroprevalansı

Risk faktörleri	Çalışılan örnek sayısı	Anti-HCV sıklığı(%)	Kaynak
Sağlıklı popülasyon	568	1.2	(76)
Kan donörleri	19644	0.16	(77)
Sağlık çalışanları	199	1	(78)
Kan donörleri	1116	1.52	(79)
Kan donörleri	58320	0.62	(80)
Hemodiyaliz hastaları	59	6.8	(54)
Doğurganlık yaş grubu kadınlar	1000	1.3	(81)
Kan donörleri	12954	0.05	(82)
Hemodiyaliz hastaları	64	51.6	(83)
Sağlıklı popülasyon	9882	2.6	(84)
Tip 2 DM hastaları	327	7.1	(65)
Berberler	93	2.2	(86)
Kan donörleri	1874	0.8	(87)
Sağlık çalışanlar	496	0.2	(88)
Diş hekimliği çalışanları	87	1.4	(89)

2. 4. 1 Parenteral Bulaşma

-Kan ve kan ürünleri transfüzyonu ve iyatrojenik temas

HCV tanı testleri kullanıma girmeden önce transfüzyona bağlı olarak gelişen HCV enfeksiyonu bütün dünyada önemli bir sorun idi. Günümüzde enfeksiyöz kan vericilerinin tarama testi ile ayırt edilmesi sonucu, HCV enfeksiyonu kan transfüzyonu ile nadir olarak bulaşmaktadır. Günümüzde kan transfüzyonuna bağlı HCV enfeksiyonu bulaşma riski % 0.1 - % 0.01 arasında değişmektedir. Ancak HCV enfeksiyonu için tarama testi yapılmayan ülkelerde kan transfüzyonu halen en önemli enfeksiyon kaynağıdır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre gelişmekte olan ülkelere kan bankalarındaki donör kanlarının % 43'ü, HCV veya diğer kan yoluyla bulaşan hastalıklar açısından uygun şekilde test

edilmemektedir (56, 90). Ülkemizde 1996'dan itibaren anti-HCV testi tüm kan bankalarında zorunlu hale getirilmiştir. Yapılan bir çalışmada İstanbul'daki kan bankalarının 17 yıllık verileri değerlendirilmiş ve HCV pozitifliği oranı % 0.5 olarak tespit edilmiştir (91).

HCV'nin bulaşmasındaki bir diğer önemli risk faktörü ise güvenli olmayan terapötik enjeksiyonlardır. Dünyada kontamine enjeksiyona bağlı yılda yaklaşık 2 milyon yeni HCV enfeksiyonunun geliştiği ve bunun tüm HCV enfeksiyonlarının % 40'ını teşkil ettiği bildirilmiştir (92). Birçok gelişmekte olan ülkede steril şırınga temininde sorunlar olabilmektedir. Bu ülkelerdeki uygulamalar sağlık kurumları dışında profesyonel olmayan kişilerce yapılmakta ve ağızdan verilebilecek ilaçlar çoğunlukla enjeksiyon yoluyla verilmektedir (62). Örneğin Mısır'da 1960-1987 yılları arasında ulusal şistozomiyazis tedavisi kampanyası sırasında cam şırıngaların defalarca kullanımı sonucunda çok büyük bir HCV epidemisi yaşanmıştır (64).

- Hemodiyaliz

Hemodiyaliz ünitelerinde anti-HCV pozitifliği, % 4 - 70 arasında değişir ve ortalama % 20 oranında enfeksiyon sıklığına rastlanmaktadır (93). Hemodiyaliz ünitelerinde anti-HCV pozitifliği, Kuzey Amerika'da % 8- 39, Avrupa'da % 1- 54, Asya'da % 17- 51, Avustralya'da % 1- 10 ve Suudi Arabistan'da % 90 olarak bildirilmiştir (94). Diyaliz ünitelerinde HCV enfeksiyonu görülme sıklığı enfeksiyon kontrol önlemlerinin yeterli olmamasından kaynaklanmaktadır. Ancak alınan tedbirlerle son yıllarda diyaliz hastalarında HCV enfeksiyonunun insidans ve prevalansı gittikçe azalmaktadır. Diyaliz hastalarında HCV enfeksiyonu görülme riski; kan transfüzyon sıklığı, diyaliz süresi, diyaliz tipi ve diyaliz ünitesindeki HCV enfeksiyonunun prevalansı ile ilişkilidir Ülkemizdeki hemodiyaliz ünitelerinde HCV enfeksiyonu bulaşması en önemli sorunlardan biridir. Viral Hepatitle Savaşım Derneği'nin epidemiyolojik analiz sonuçlarına göre, Türkiye'de hemodiyaliz hastalarında anti-HCV pozitifliği % 41.5, Türk Nefroloji Derneği verilerine göre ise bu oran % 21.3'tür (95).

- Organ transplantasyonu

Organ transplant alıcıları HCV enfeksiyonu için ciddi risk taşımaktadırlar. Bu hastalarda HCV enfeksiyonu, transplantasyondan önce mevcut olan hastalığın nüksü, transplantasyon sırasında yapılan transfüzyon veya donörde var olan enfeksiyon sonucu gelişebilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda HCV ile enfekte donörden böbrek, karaciğer ve

kalp nakli yapılan hastalarda transplantasyondan sonra % 90 - 100'ünde HCV enfeksiyonu geliştiği bildirilmiştir.

- Nozokomiyal bulaşma

HCV enfeksiyonlu hastalarda hospitalizasyon öyküsünün olması epidemiyolojik bir risk faktörüdür. Nozokomial HCV bulaşması, genellikle enfeksiyon kontrol uygulamalarındaki aksaklıklardan kaynaklanmaktadır. HCV, enfekte hastalardan sağlık çalışanlarına iğne batması sonucunda % 3 - 8 oranında bulaşmaktadır. İğne çapının artması ve yaranın derinliği ile orantılı olarak bulaşma ihtimali de artmaktadır. Enfekte kanın mukozaya ya da bütünlüğü bozulmuş deriye teması sonrası enfeksiyon gelişimi ise nadir görülmektedir (96, 97). Ayrıca HCV enfeksiyonu konjktivaya kan sıçraması ile de bulaşabilir. Sağlık çalışanlarında kan donörlerine kıyasla daha yüksek anti-HCV prevalansı saptanmıştır (70). ABD'de sağlık çalışanlarının genelinde bildirilen anti-HCV prevalans oran % 1.4 iken, diyaliz ünitesinde çalışanlarda %2, ilaç bağımlılarının tedavi edildikleri kliniklerde çalışanlarda % 10, ve cerrahlar arasında ise % 0.9'dur (98). Diş hekimleri HCV enfeksiyonu bulaşıcılığı açısından diğer sağlık çalışanlarına oranla daha yüksek risk taşımaktadırlar. Diş hekimleri arasında anti-HCV prevalansı, ABD'de % 2 iken, İtalya'da % 6'dır. Ülkemizde sağlık çalışanları arasında anti-HCV prevalansı ortalama % 0.7'dir (99).

- İntravenöz uyuşturucu kullanımı

Intravenöz (İV) uyuşturucu kullanımı, ABD'de son 40 yıldır HCV enfeksiyonunun en önemli bulaşma yoludur; ayrıca Batı, Kuzey ve Güney Avrupa bölgesi ülkelerinde de yeni kazanılan enfeksiyonların büyük kısmının sebebi İV uyuşturucu kullanımındır. Amerika'da akut enfeksiyonların % 68'i İV uyuşturucu kullanımı sonucu oluşmaktadır (100). Yine ABD'de 1999 - 2002 yılları arasında yapılan bir çalışmaya göre İV uyuşturucu kullanımı hastaların yaklaşık yarısında HCV enfeksiyonunun bulaşmasından sorumludur (101). Ayrıca beş yıl veya daha kısa süredir İV uyuşturucu kullananlarda HCV seroprevalansının % 20-46 arasında olduğu yapılan son çalışmalarda bildirilmektedir (102). HCV bulaşması için, diğer kan yoluyla bulaşan virüslere oranla daha az kişiyle uyuşturucu paylaşımı bile yeterli olmaktadır (65, 103). Ülkemizde bu yolla HCV geçişi ise çok nadirdir ve yapılan bir çalışmada kronik hepatit C hastalarında İV uyuşturucu kullanım oranı % 3.1 bulunmuştur (104).

2. 4. 2. Non-parenteral Bulaşma

- Perinatal geçiş

HCV'nin perinatal geçiş oranı % 4 - 7 arasındadır. Bulaşma sadece doğum sırasında anne kanında HCV RNA pozitif ise gerçekleşmektedir (7, 8). İnsan immün yetmezlik virusu (HIV) ve HCV koinfeksiyonu olan annelerin çocuklarında HCV bulaşması daha sık olmaktadır. Bu annelerde, immün süpresyon nedeniyle HCV RNA düzeyinin yüksek olması perinatal geçişi artırmaktadır (62, 105).

- Cinsel yolla bulaşma

HCV cinsel yollarda bulaşabilmektedir, ancak bunun hangi oranda olduğu bilinmemektedir. HIV seropozitifliği olan, 28 yaşından büyük, 24'ten daha fazla cinsel partner değiştiren, başka cinsel yolla bulaşan hastalıkları bulunan ve sigara içen kişilerde cinsel yolla HCV enfeksiyonu bulaşma riski yüksek olmaktadır (106).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, kronik hepatit C hastalarında birçok partner ile cinsel ilişki oranı, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak cinsel yolla bulaşma riski olarak hepatit C bulaşması konusunda düşük risk grubunda olduğu saptanmıştır. Tek eşlilikte HCV bulaşma riski çok düşük olup % 0 - 0.6'dır. Kronik hepatit C hastaların partnerlerine cinsel ilişki ile HCV bulaştırma riski akut hepatit C enfeksiyonu olan hasta grubuna göre oldukça düşüktür (104, 107, 108, 109).

- Aile içi bulaşma

Aile içi bulaşma özellikle virüsün endemik olduğu bölgelerde sıktır. Aile içi bulaşma özellikle hastadaki enfeksiyonun ve aile içi temasın süresi ile ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada, HCV pozitif hemodiyaliz hastalarının aile üyeleri arasında HCV sıklığı % 7 bulunmuştur (110).

2. 4. 3. Diğer Bulaşma Yolları

Kozmetik işlemler (tatuaj, piercing), intranasal uyuşturucu kullanımı, sünnet, akupunktur gibi dini veya kültürel uygulamalarla da HCV bulaşabilir.

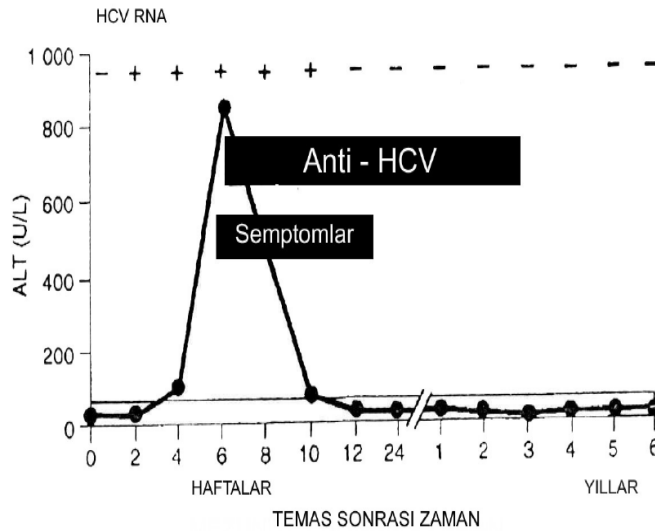
Ülkemizde Yıldırım ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; HCV enfeksiyonu bulaşmasında diğer risk faktörleri yanında sünnet, tatuaj, akupunktur, diş fırçası ve jiletin

ortak kullanımı gibi risk faktörleri de araştırılmış, ancak kontrol grubu ile arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (107). Fakat, bu konuda yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2. 5. HCV İNFEKSİYONUN KLİNİĞİ

2. 5. 1. Akut Hepatit C

HCV enfeksiyonunun akut dönemde tanımlanması oldukça güçtür. Bunun en önemli nedeni, akut hepatit C olgularının çoğunlukla anikterik veya subikterik seyretmesidir. İkterik olguların bile bir kısmında akut hepatit C tanısı konulamamaktadır; çünkü tanıda kullanılan anti-HCV antikörlerinin saptanabilir düzeye ulaşması, genellikle bu hastalarda ikter tablosunun başlamasından sonra olmaktadır. Bu dönemde tanı, serumda HCV RNA'nın saptanması ile mümkündür. HCV enfeksiyonunun inkübasyon süresi ortalama 6 - 8 haftadır, ancak kan ve kan ürünleri ile bulaşma söz konusu olduğunda virüsün miktarı ile ilişkili olarak inkübasyon süresi daha da kısalmaktadır. Enfeksiyonun ilk 8 - 12. haftasında viremi pik yapmaktadır. Anti-HCV antikörleri virüs alındıktan 20-150 gün (ortalama 50 gün) sonra pozitifleşmekte ve ALT yükselmesi ise genellikle 4. haftadan sonra olmaktadır (şekil 6) (112). Temastan sonra, genellikle karaciğer enzimlerinin yükselmesinden 1 - 4 hafta önce, kanda HCV RNA pozitifleşir. Fulminant hepatit gelişimi ise çok nadirdir. Hastada kronik hepatit B enfeksiyonu olması fulminant hepatit için önemli bir risk faktörüdür. Akut hepatit C geçiren hastaların % 25'i iyileşirken, geri kalanında hastalık kronikleşmektedir (111, 112).



Şekil 6. Akut hepatit C'nin seyri

2. 5. 2. Kronik Hepatit C

Kronik hepatit C, akut hepatit C'den sonra en az 6 ay kanda HCV-RNA pozitifliğinin devam etmesi olarak tanımlanır. HCV ile enfekte kişilerin % 55 - 85'inde HCV enfeksiyonu kronikleşmektedir (113). Çocukluk çağında ya da genç erişkinlik döneminde enfekte olan kişilerde HCV klirensi yaşlılara göre daha yüksektir. Hastalık dekompanse siroz veya hepatosellüler karsinoma (HCC) aşamasına gelmemişse, kronik hepatit C tanısı konulan hastaların çoğu asemptomatik olup; çeşitli nedenlerle yapılan tetkiklerde veya kan bağışi esnasında yapılan antikor testi ile kronik hepatit C tanısı konulmaktadır. Bu hastalarda HCV RNA düzeyi sabit seyrederken serum ALT düzeyleri semptomlardan bağımsız olarak dalgalanmalar gösterir. Bu nedenle ALT düzeyinin normal olması karaciğer hasarının olmadığını göstermemekte ve hastaların izlenmesi gerekmektedir (114).

Kronik HCV enfeksiyonu karaciğer sirozu ve HCC'ye ilerleyebilir. Kronik hepatit C'nin en iyi prognostik göstergesi karaciğer histolojisidir. Histolojik tetkikinde, hafif nekroz ve inflamasyonu, sınırlı fibrozisi olan hastaların prognozu oldukça iyidir ve siroza ilerleme oranları düşüktür. Bunun yanında karaciğer patolojik tetkikinde, orta ya da şiddetli nekroinflamasyonu veya fibrozisi olan hastalarda 10-20 yıl sonra siroza ilerleme ihtimali yüksektir. Kompanse siroz gelişen HCV olgularında 10 yıllık yaşam oranı %80 dolayında, mortalite riski ise yılda % 2 – 6'dır. Bu hastaların yılda % 4-5'inde dekompanseasyon, % 1 - 4'ünde ise HCC gelişmektedir (115).

2. 5. 3. HCV Enfeksiyonunda İntrahepatik Komplikasyonlar

-Karaciğer Sirozu (KC-S)

Kronik hepatit C hastalarının çoğunda ilerleyici karaciğer hasarının ortaya çıkışı sinsidir. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde 15-20 yıl içinde, 1/3'ünde 20-30 yıl içinde ve 1/3'ünde ise 30 yıldan sonra siroz gelişir. Karaciğer sirozunun kompanse ve dekompanse olmak üzere iki dönemi vardır. Kompanse sirozda mortalite düşük iken, dekompanse sirozda mortalite yüksektir ve ortalama yaşam süresi 2 yıldır (2). Normal alanin-aminotransferaz (ALT)'lı hastalarda, hastalığın siroza ilerleme hızı yavaştır. Karaciğer sirozunun gelişmesine katkıda bulunan birçok faktör vardır. Bunlar, HCV enfeksiyonun ileri yaşta alınması (>40 yaş), kronik alkol kullanımı (erkeklerde >30 gr/gün, kadınlarda >20 gr/gün), HIV veya HBV koenfeksiyonu, erkek cinsiyet, karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozisin derecesidir. Irk, şişmanlık, karaciğer yağlanması, diyabetes mellitus, immün yetmezlik KC-S gelişmesine katkıda bulunan diğer faktörlerdir (117).

- Hepatosellüler Karsinom (HCC)

HCC, kronik hepatit C'nin geç bir komplikasyonu olup genellikle sirozu olan hastalarda ortaya çıkmaktadır. Sirozlu hastaların yaklaşık % 25'inde 5 yıl içinde özefagus varisi, asit, hepatik ensefalopati ile karakterize son dönem karaciğer hastalığı ve hepatosellüler karsinom gelişmektedir. Siroz oluştuktan sonra HCC'ye ilerleme hızı yılda % 1-4'tür. HCC riski yaşla birlikte anlamlı olarak artmaktadır. HCV enfeksiyonu ileri yaşta kazanılırsa HCC daha kısa sürede gelişmektedir. HCC dünyada kanser ile ilişkili mortalitede 3. sırada yer almaktadır, bu nedenle kronik HCV enfeksiyonu ya da sirozu olan kişilerde her 6 ayda bir USG ve alfa-fetoprotein (AFP) bakılarak HCC yönünden takip edilmelidir (74, 116).

2. 5. 4. HCV Enfeksiyonunda Ekstrahepatik Komplikasyonlar

HCV enfeksiyonu sadece karaciğerle ilgili hastalıklara değil, hematolojik, dermatolojik, renal, otoimmün ve nörolojik bozukluklar gibi çok sayıda ekstrahepatik klinik belirti ve bulgulara da sebep olabilmektedir (Tablo 6) (118).

Tablo 6. Kronik hepatit C enfeksiyonuna bağlı ekstrahepatik komplikasyonlar

Otoimmün hastalıklar	<ul style="list-style-type: none">- İdiyopatik trombositopenik purpura- Miyastenia gravis, otoimmün hepatit- Sjögren sendromu, sarkoidoz- Artrit, sialadenit- Otoimmün tiroidit, otoimmün hemolitik anemi- Diyabetes mellitus
Dermatolojik hastalıklar	<ul style="list-style-type: none">- Liken planus, lökostatoklastik vaskülit- Porfiria cutanea tarda, nekrotik akral eritem
Hematolojik hastalıklar	<ul style="list-style-type: none">- Aplastik anemi- Esansiyel mikst kriyoglobulinemi (tip 3)- Monoklonal gamapati- Non-Hodgkin lenfoma
Diğerleri	<ul style="list-style-type: none">- Membranoproliferatif glomerülonefrit- Sklerit- Üveit- İdiyopatik pulmoner fibrozis- Periferik nöropati- Miyokardit, kardiyomiyopati- Poliarteritis nodosa

HCV enfeksiyonunun ekstrahepatik komplikasyonlarının çoğu, HCV enfeksiyonu ile immun sistemin etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. HCV, B lenfositlere, monositlere ve polimorfonükleer hücrelere eğilim göstermektedir. Dolayısıyla gelişen hümoral ve hücrel immun cevaplar HCV enfeksiyonuna bağlı ekstrahepatik komplikasyonlara neden olmaktadır (118). Ekstrahepatik komplikasyonların gelişiminde, virüsün kendisinin veya konak immun yanıtının rolü olduğu düşünülmektedir (119). Ancak çoğu ekstrahepatik komplikasyonun mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. HCV enfeksiyonuna eşlik eden bu komplikasyonların mortalite ve morbiditeyi artırdığı bilinmektedir (120). Yapılan çalışmalarda HCV tedavisinde kullanılan antiviral ajanların ekstrahepatik komplikasyonları azalttığı bildirilmiştir.

Bu ekstrahepatik komplikasyonlardan en sık görüleni "mikst kriyoglobulinemi"dir (121). Mikst kriyoglobulinemi kronik HCV'li hastaların %36-54'ünde görülür ve çoğunlukla asemptomatik seyretmektedir. Ancak kriyoglobulinlerin küçük ve orta çaplı damar duvarında depolanması sonucu halsizlik, güçsüzlük, artralji, sistemik vaskülit, glomerulonefrit ve periferik nöropatiye neden olabilmektedir. Mikst kriyoglobulinemiye bağlı bu bulguların antiviral tedavi ile gerilediği bilinmektedir (122).

Birkaç sene öncesine kadar literatür bilgileri siroz evresinde DM geliştiğine işaret etmekteydi. Ancak son yıllarda siroz hastalarını çalışma dışı bırakarak yapılan araştırmalarda, HCV ile DM arasında belirgin ilişki olduğu ve HCV enfeksiyonunun seyrinde pankreas adacık hücrelerine veya direkt insüline karşı oluşmuş otoantikörlerin DM'ye neden olabileceği bildirilmiştir (123). "Trombositopeni" ile HCV birlikteliği % 2.6 - 41 arasında bildirilmiş olup, daha çok ileri evre fibrozisi olan olgularda rapor edilmiştir (124).

Kronik HCV enfeksiyonuna ekstrahepatik komplikasyon olarak hipotroidi veya otoimmün tiroidit eşlik edebilir (125). HCV ile enfekte hastaların % 4.5 - 16'sında tiroid fonksiyon bozukluğu görülmektedir ve bunların büyük bir kısmını hipotroidi ve otoimmün tiroidit oluşturmaktadır. Kronik hepatit C enfeksiyonunda, hepatit C virüsünün tetiklediği artmış interferon üretiminin tiroid bezinde immün değişikliklere neden olduğu ve buna bağlı olarak otoimmün tiroidit geliştiği düşünülmektedir. Ayrıca, HCV enfeksiyonunun seyrinde tiroid dokusuna karşı oluşmuş antikorların otoimmün tiroidite neden olabileceği bildirilmiştir. Kronik hepatit C hastalarında interferon tedavisi otoimmün tiroid hastalığı riskini artırmakta, özellikle antitiroid antikorlarının mevcut olduğu hastalarda klinik olarak tiroid disfonksiyonuna yol açabilmektedir (126).

2. 6. TANIDA KULLANILAN TESTLER

HCV enfeksiyonunun tanısında kullanılan testler serolojik testler ve moleküler testler olmak üzere iki ana grupta incelenebilir.

2. 6. 1. Serolojik Testler:

HCV enfeksiyonu tanısı için bugün kullanılan en pratik yöntem antikor testidir. Bu amaçla bugüne dek üç kuşak ELISA testi kullanılmıştır. Üçüncü kuşak testlerde (EIA-3) NS5'ten bir rekombinant protein eklenmiştir. EIA-3 testi ile EIA-2'ye göre serokonversiyon daha kısa sürede saptanmaktadır (127). Üçüncü kuşak EIA testlerinin duyarlılık ve özgüllüğü ikinci kuşak testlerden daha yüksek olup % 97 - 99'dur. Virüsün konakçıya bulaşmasından 4 - 10 hafta sonra kanda antikorlar tespit edilebilmektedir.

İmmünsüpresif kişilerde, HIV enfeksiyonu olanlarda, hemodiyaliz hastalarında ve HCV ile ilişkili esansiyel mikst kriyoglobulinemisi olanlarda kanda antikor saptanamayabilir. Bunun yanında özellikle düşük riskli popülasyonlarda, ELISA ile yüksek oranda yanlış pozitiflik saptanabildiği için doğrulama testlerine ihtiyaç duyulmuştur. Bunlardan en çok bilineni RIBA (rekombinant immunoblot assay) testidir.

Tedavi uygulanan hastalarda tedavi cevabı ne olursa olsun HCV antikorları kaybolmamaktadır ve bu nedenle testin tekrarlanmasına gerek yoktur (128, 129). HCV enfeksiyonunda pencere dönemi oldukça uzundur ve mevcut tarama testleri (anti-HCV) her ne kadar geliştirilmiş olsa da, bu dönemde kısılma sağlanamamıştır. ELISA ile anti-HCV testi yapılması gereken kişiler; HCV ile enfekte anneden doğan bebekler (doğumdan 18 ay sonra), HCV pozitif kan ile perkütan veya mukozal teması olan sağlık çalışanları, tarama testleri kullanıma girmeden önce kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılanlar, hemofili gibi kan ve kan ürünlerini sürekli kullanan hastalardır. Ayrıca HIV veya HBV enfeksiyonu olanlar, hemodiyaliz hastaları, kan, organ veya doku vericileri; organ transplantasyonu yapılanlar, başka bir nedenle açıklanamayan transaminaz yüksekliği olanlar ve damar içi ilaç kullanım alışkanlığı olanlardır (130).

2. 6. 2. Moleküler Testler:

Anti-HCV pozitif serumlarda PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) ile HCV RNA bakılarak enfeksiyonun persistan olup olmadığı araştırılır. HCV RNA tayini HCV enfeksiyonu tanısında en duyarlı yöntemdir ve altın standart olarak kabul edilmektedir (131).

Tablo 7. HCV Enfeksiyonu Tanı ve Takibinde Kullanılan Testler (53, 132)

Test	Amaç	Yorum
Anti-HCV (Hepatit C virüs antikor) EIA (Enzyme immunoassay) RIBA (Recombinant immunoblot assay)	-İnfeksiyon olduğunu gösterir, ancak akut, kronik ya da iyileşmiş olup olmadığını göstermez. - Tüm EIA pozitiflikleri RIBA ya da RT-PCR ile doğrulanmalıdır.	-Duyarlılık % 97'den fazladır. - Düşük prevalanslı topluluklarda EIA'in yalancı pozitiflik oranı çok yüksektir. - Serokonversiyon geç oluşabilir ve erken yapılan test sonuç vermeyebilir.
HCV RNA 1. Kalitatif testler (RT-PCR) 2. Kantitatif testler (RT-PCR ya da branched DNA testleri)	-Virüs bulaşmadan sonraki 1-2 hafta içerisinde saptanır. - Tedavi altındaki hastaların takibinde kullanılır. - HCV-RNA miktarını saptarlar.	- Örneğin alınması, transportu ve islenmesi ile ilgili yanlış pozitif ve negatif sonuçlar elde edilebilir. - Kalitatif HCV-RNA'dan daha az duyarlıdır. Tedavi başlangıcında bakılır. 2 log düşme erken virolojik yanıt için anlamlıdır.
Genotiplendirme	-HCV'nin genetik farklılıklarını saptar: 6 genotip, 80'den fazla alttipi belirlerler. - Tedavinin süresi belirler.	-Genotip 1 (1a, özellikle 1b alttipi) Türkiye' de en sık rastlanan genotiptir ve varolan tedavilere düşük yanıt gösterir.

2. 6. 3 Testlerin değerlendirilmesi

Hepatit C enfeksiyonunda tanı anti-HCV pozitifliği ile konur. Anti-HCV pozitif serumlarda HCV RNA bakılarak enfeksiyonun persistan olup olmadığı araştırılır. Anti-HCV pozitif, viral yük negatif ise, 6 ay sonra ALT ve HCV RNA'ya tekrar bakılmalıdır. Yine HCV RNA negatif, ALT normal ise HCV enfeksiyonunun iyileştiği söylenebilir. Ayrıca bu durum yalancı ELISA pozitifliği, yalancı HCV RNA negatifliği veya nadiren intermitan ya da düşük düzeyde viremi nedeniyle de olabilir. Agamaglobulinemi veya immunsupresyonu olan hastalarda ya da hemodiyaliz olgularında anti-HCV negatif iken HCV RNA pozitif olabileceğinden, bu hastalarda hepatit bulguları varsa HCV RNA bakılmalıdır (133).

Günümüzde akut HCV enfeksiyonu ile kronik HCV enfeksiyonunu ayıracak güvenilir bir serolojik yöntem yoktur. Akut hepatit şüphesi olan olgularda ELISA ile anti-HCV antikor, PCR ile HCV RNA bakılmalıdır. Enfeksiyondan 1 - 2 hafta sonra HCV RNA, 4-10

hafta sonra anti-HCV pozitifleşmektedir. Kesin akut HCV tanısı enfeksiyöz bulaşmanın tam zamanının bilinmesi, bu dönemde gösterilemeyen HCV RNA'nın daha sonra tesbit edilebilmesi böylece anti-HCV antikorlarının ortaya çıkması ile konulabilir (133, 134).

2.7. KORUNMA

HCV'ye karşı etkili bir aşı henüz geliştirilememiştir. Kan donörlerinin taranması (ikinci ve üçüncü kuşak EIA testleri ile) bulaşmayı büyük ölçüde engellemekle birlikte, nadiren enfeksiyonun seyri sırasındaki antikorların saptanamaması nedeniyle yine de bulaşma olabilmektedir. Bununla birlikte enfekte kan ile temasa neden olabilecek dövme, ortak traş makinesi ve tırnak makası kullanımı gibi diğer girişimlerin kaçınılması ve cerrahi girişimlerde sterilizasyona dikkat edilmesi bulaşmayı önemli ölçüde azaltmaktadır (1, 135).

2.8. TEDAVİ

Kronik hepatit C enfeksiyonunun tedavisinde amaç; kronik hepatitten siroza ilerlemeyi geciktirmek, hepatoselüler karsinom gelişme riskini azaltmak, karaciğer transplantasyonu gereksinimini azaltmak, ekstrahepatik komplikasyonları engellemek ve sonuçta HCV enfeksiyonuna bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır. Kronik hepatit C enfeksiyonunun tedavisine 1990 yılında "interferon monoterapisi" ile başlanmıştır. 1998 yılında "interferon ve ribavirin kombine tedavisi"nin yanıtı daha etkili bulunarak kombinasyon tedavisine geçilmiştir. Günümüzde "peginterferon ve ribavirin kombinasyon tedavisi" kronik hepatit C enfeksiyonu için standart tedavi olarak uygulanmaktadır. (58). Tedavi süresi ve tedavi yanıtı genotipe bağlı olarak değişmektedir. Genotip 1 ve 4 ile enfekte hastaların tedavi süresi 1 yıl iken, genotip 2 ve 3 ile enfekte hastaların tedavi süresi 6 aydır. Peginterferon ve ribavirin kombinasyon tedavisine yanıt, genotip 1 ve 4 ile enfekte hastalarda %50, genotip 2 ve 3 ile enfekte hastalarda ise %80 - 90'dır (59). Genotip 1 ile enfekte hastalarda boceprevir ve teleprevir kullanıma giren yeni antiviral ajanlardır. Daha önce tedavi görmemiş veya 1 yıllık peginterferon ve ribavirin tedavisine cevap vermeyen genotip 1 ile enfekte hastalarda "peginterferon, ribavirin ve boceprevir kombinasyon tedavisi" önerilmektedir. Bu tedavi ile hastaların %60'ında tedaviden 24 hafta sonra enfeksiyon izine rastlanmadığı gösterilmiştir. Telaprevirin ise mevcut ikili tedavi ile birlikte kullanıldığında, başarı oranını % 79'a çıkardığı tedavi süresini de % 50 oranında azaltarak 24 haftaya indirebildiği gösterilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Ocak 2008 - Ekim 2009 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran Trabzon ve çevre illerde yaşayan anti-HCV ve HCV RNA'sı pozitif olup kronik Hepatit C enfeksiyonu tanısı konmuş hastalar alındı. Çalışma retrospektif olarak planlandı. Hastalarla ilgili veriler hasta kayıt dosyalarından elde edildi. Çalışma öncesi Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındı.

3. 1. Hasta Gurubu

Çalışmaya en az altı aydır anti-HCV ve HCV RNA'sı pozitif olup kronik Hepatit C enfeksiyonu tanısı konmuş 144 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi ve hastaların cinsiyet durumu, ikamet yeri, hastalık süresi ve eşlik eden hastalıkları belirlendi. Hepatit C enfeksiyonunun bulaşmasındaki olası risk faktörleri hastaların vermiş olduğu hikayeye göre tesbit edildi. Olası risk faktörleri cinsiyete ve genotiplere göre değerlendirildi. Hastaların hepatit C enfeksiyonuna bağlı komplikasyonları belirlendi ve intrahepatik ve ekstrahepatik komplikasyonlar olarak gruplandırıldı. Hastaların kliniğimize ilk başvuru anındaki ALT, AST, hemogram, protrombin zamanı ve HCV RNA değerleri alındı. Hastaların tesbit edilen genotiplerine göre Doğu Karadeniz Bölgesi'nde HCV genotip dağılımı belirlendi. HCV genotiplerinin, illere, cinsiyete, yaş gruplarına göre dağılımı tesbit edildi. Hastaların genotip dağılımına göre, intrahepatik ve ekstrahepatik komplikasyonları ve olası risk faktörleri belirlendi.

3. 2. Laboratuvar Testleri

3. 2. 1. Anti-HCV tespiti

Bu çalışmada Anti-HCV antikor varlığı, Architect (Abbott, ABD) sistemi kullanılarak makroelisa yöntemiyle araştırılmıştır. Anti-HCV antikorunu belirlemek amacıyla rekombinan DNA tekniği ile üretilmiş olan virüsün 363 aminoasit içeren polipeptid yapıdaki antijeni kullanılmıştır. Bu antijenle kaplanmış polystyrene, hasta serumu ve enzim işaretli Ig G ile reaksiyona sokulmuştur. Saptanan Anti- HCV değerleri kantitatif olarak verilmiştir.

3. 2. 2. HCV RNA tespiti

HCV RNA viral titresinin belirlenmesi amacıyla önce RNA izole edilmiştir. Bu amaçla 200µl plazma örnek yükleme tüplerine aktarılmıştır. Tüpler m2000sp (Abbott, ABD) izolasyon cihazının örnek yükleme bölümüne yerleştirilmiştir. Nükleik asit izolasyonu, Abbott m2000sp yazılımı eşliğinde izolasyon kitleri (Promega, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İzole nükleik asitlerin ve amplifikasyon solüsyonlarının (Abbott, ABD) karıştırılması işlemi aynı platform üzerinde, 8°C'de toplam 100µl hacimde olacak şekilde cihazın 96 "kuyucuk"tan oluşan optik reaksiyon yüzeyinde otomatik olarak yapılmıştır. Takiben, amplifikasyon karışımı ve izole nükleik asitlerin yüklendiği bu yüzey HCV RNA saptanması ve kantitasyonu için m2000rt (Abbott, ABD) real-time PCR cihazına yerleştirilmiştir. İnternal ve eksternal kontroller eşliğinde amplifikasyon sürecinin sonunda, kontrollere ve hepatit C virusuna ait amplifikasyon eğrileri elde edilmiştir. Sonuçta "m2000rt yazılımı" ile elde edilen eğrilerden kantitasyon değerleri uluslararası mililitrelik ünite (international unit/ml, IU/ml) olarak hesaplanmıştır.

3. 2. 3. HCV genotip tayini

HCV genotiplendirme, PCR sonrası LIPA (Line Probe Assay) (AB Analitica HCV-PM BIO, İtalya) yöntemiyle araştırılmıştır. Bu amaçla HCV RNA pozitif hastalara ait 400µl plazma, pipet ve pipet tutucu kullanılarak RNA taşıyıcı içeren "Molekül Biorobot EZ1" (QIAGEN, Almanya) adlı nükleik asit izolasyon cihazına yüklenmiştir. Ayrıca 1.5ml'lik bir tüp izole edilen nükleik asidin alınması için kullanılmıştır. Her örnek için bir reaktif kartuş uygun bölmeye yerleştirilmiştir. Daha sonra cihazda manyetik boncuklara nükleik asitlerin bağlanması ile izolasyon gerçekleştirilmiştir. HCV RNA'sının cDNA'ya dönüştürülmesi işlemi, RT Mix ve AMV enzimi kullanılarak 41°C'de 60dk'da yapıldı. HCV cDNA'sı "nested PCR" yöntemiyle amplifiye edilmiştir. Elde edilen ürünler "DEN solution" kullanılarak denature edilmiştir. Denatüre ürünler, üzerinde HCV genotipleri ve HCV türüne özgül gen parçaları takılmış "stripler"e hibridize edilmiştir. Streptavidin-alkalen fosfataz bağlı onjugat ve NBT/BCIB substratın, kit protokolüne göre ekleme, inkübasyon ve yıkama aşamalarından sonra bantlar oluştu. "Stop solüsyonu" ile reaksiyon durdurulmuş ve "stripler" üzerindeki bantlar "skala-ölçek" ile kıyaslanarak örnekteki virusun genotipi belirlenmiştir.

3. 3. İstatistiksel Değerlendirme

Hastaların laboratuvar değerleri aritmetik ortalama \pm standart sapma ($X \pm SS$) olarak verildi. Hastaların demografik özellikleri, intrahepatik ve ekstrahepatik komplikasyonları ve eşlik eden hastalıkları sayı ve yüzde olarak saptandı. Olası risk faktörlerinin cinsiyete göre istatistiksel karşılaştırılmasında ve yaş gruplarının HCV RNA değerlerine göre istatistiksel karşılaştırılmasında Student-t testi kullanıldı. İtrahepatik komplikasyonları olan ve olmayan hastaların cinsiyet, yaş grubu ve HCV RNA değerlerinin istatistiksel karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde $P < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 144 hastanın, 73'ü (% 50.7) kadın, 71'i (% 49.3) erkek idi. Kadınların yaş ortalaması 57.42, erkeklerin yaş ortalaması 58.03 olarak saptandı. Kadınların ortalama hastalık süresi 47.37 ay, erkeklerin ortalama hastalık süresi 69.36 ay idi. Hastaların 80'i (%55.5) Trabzon, 27'si (%18.7) Rize, 23'ü (%16) Giresun, 3'ü (%2.1) Artvin, 2'si (%1.4) Bayburt, 4'ü (% 2.8) Gümüşhane ve 5'i (%3.5) Ordu'da olduğu tesbit edildi.

Hasta yaş gruplarının cinsiyete göre dağılımına bakıldığında 50 yaşın altındaki grubunun % 54.3'ü kadın, %45.7'si erkek; 50 - 59 yaş grubunun % 59'u kadın, % 41'i erkek; 60 yaş ve üstü grubun ise % 44.3'ü kadın, % 55.7'si erkek idi (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların Demografik Özellikleri

Demografik ve klinik özellikler					
Çalışmaya alınan kişi sayısı	n(%)	toplam	144		
		Erkek	71 (49.3)		
		Kadın	73 (50.7)		
Yaş (yıl)		Erkek	58.03		
		Kadın	57.42		
Hastalık süresi (ay)		Erkek	47.37		
		Kadın	69.36		
Yaş gruplarına göre dağılım	n(%)	<50	50-59	≥60	
		Erkek	16 (45.7)	16 (41)	39 (55.7)
		Kadın	19 (54.3)	23 (59)	31 (44.3)
		Toplam	35(24.3)	39(24.1)	70(48.6)

Çalışmaya katılan hastalar olası risk faktörlerine göre değerlendirildiğinde; 9’unda kan transfüzyonu, 71’inde cerrahi operasyon öyküsü, 37’sında diş tedavisi öyküsü, 7’sinde hemodiyaliz öyküsü, 3’ünde şüpheli cinsel temas öyküsü ve 1’inde ise hepatit C ile enfekte aile bireyi öyküsü mevcuttu. Hastaların 16’sında risk faktörü belirlenemedi (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların Olası Risk Faktörleri

Olası risk faktörleri	n(%)
Kan transfüzyonu	9 (6.3)
Cerrahi operasyon	71 (49.3)
Diş tedavisi	37 (25.4)
Hemodiyaliz	7 (4.9)
Aile öyküsü	1 (0.7)
Cinsel temas	3 (2.1)
Nedeni bilinmeyen	16(11.3)

Hastalar risk faktörleri yönünden istatistiksel olarak değerlendirildi. Hastalarda tesbit edilen olası risk faktörleri cinsiyetlerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Olası Risk Faktörlerinin Cinsiyete Göre Değerlendirilmesi

Olası risk faktörleri	Erkek (%)	Bayan (%)	p	
Kan transfüzyonu	2 (2.8)	7 (9.6)	0.166	AD
Cerrahi operasyon	37 (52.1)	34 (46.6)	0.739	AD
Diş tedavisi	16 (22.5)	21 (28.7)	0.631	AD
Hemodiyaliz	1 (1.4)	6 (8.2)	0.116	AD
Aile öyküsü	1 (1.4)	0 (0)	0.493	AD
Cinsel temas	2 (2.8)	1 (1.4)	0.617	AD
Nedeni bilinmeyen	12 (17)	4 (5.5)	0.055	AD

$P < 0.05$ anlamlı, AD: Anlamlı Değil

Çalışmaya alınan hastaların ALT ortalaması 59.54 ± 6.3 Ü/L, AST ortalaması 58.13 ± 5.5 Ü/L, albümin ortalaması 3.94 ± 0.71 gr/dl idi. Hastaların hemogram tetkiklerinde, beyaz küre sayısı 6610 ± 50 , hemoglobin değeri 12.84 ± 2.1 gr/dl, ortalama trombosit sayısı

187.6 x 10³ ± 89, ortalama protrombin zamanı 14.3 ± 2.2 sn olarak tesbit edildi. Ayrıca bu hastalarda HCV RNA ortalaması 23x10⁵ ± 79 İU/mL olarak saptandı (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar değerleri	ortalama±SD
ALT (İU/L)	59.54±6.3
AST (İU/L)	58.13±5.5
Albümin (gr/dl)	3.94±0.71
Beyaz küre (x10 ³ /mm ³)	6.61±5.04
Hemoglobin (gr/dl)	12.84±2.1
Trombosit (x10 ³ /mm ³)	187.6±89.5
Protrombin zamanı (sn)	14.3±2.2
HCV RNA (İU/ml)	23x10 ⁵ ± 79

Toplam 29 hastada kronik hepatit C enfeksiyonuna bağlı intrahepatik komplikasyonlar tespit edildi. Bu hastaların 22'sinde (%15.27) karaciğer sirozu, 7'sinde (% 4.9) hepatoselüler karsinom saptandı (Tablo 12).

Tablo 12. Hastalarda Kronik HCV Enfeksiyonuna Bağlı İntrahepatik Komplikasyonlar

Intrahepatik komplikasyonlar	n(%)
HCC	7 (4.9)
KC-S	22 (15.6)

Toplam 15 (%10.4) hastada ekstrahepatik komplikasyonlar tespit edildi. Bu hastaların 7'sinde (% 4.86) diyabetes mellitus, 4'ünde (% 2.8) otoimmün troidit, 4'ünde (% 2.8) Nonhodgkin lenfoma mevcuttu (Tablo 13).

Tablo 13. Hastalarda Kronik HCV Enfeksiyonuna Bağlı Ekstrahepatik Komplikasyonlar

Ekstrahepatik Komplikasyon	n(%)
DM	7 (4.86)
Otoimmün troidit	4 (2.8)
NHL	4 (2.8)

Hastalar kronik HCV enfeksiyonu yanında eşlik eden diğer hastalıklar yönünden değerlendirildi. Hastaların 27'sinde (% 19) hipertansiyon, 5'inde (% 3.5) solid organ malignitesi, 1'inde (% 1.4) kronik hepatit B enfeksiyonu, olarak saptandı (Tablo 14).

Tablo 14. Kronik HCV Enfeksiyonuna Eşlik Eden Hastalıklar

Eşlik eden hastalıklar	n(%)
Hipertansiyon	27 (19)
Solid organ malignitesi	5 (3.5)
HBV	1 (1.4)

Hastalar yaş gruplarına göre HCV RNA değerleri yönünden karşılaştırıldığında HCV RNA yükü ile yaş grupları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Yaş gruplarına göre HCV RNA yükü

Yaş grupları	<50	50-59	≥ 60	p
HCV RNA	$22 \times 10^5 \pm 61$	$36 \times 10^5 \pm 13$	$16 \times 10^5 \pm 40$	0.476

$P<0.05$

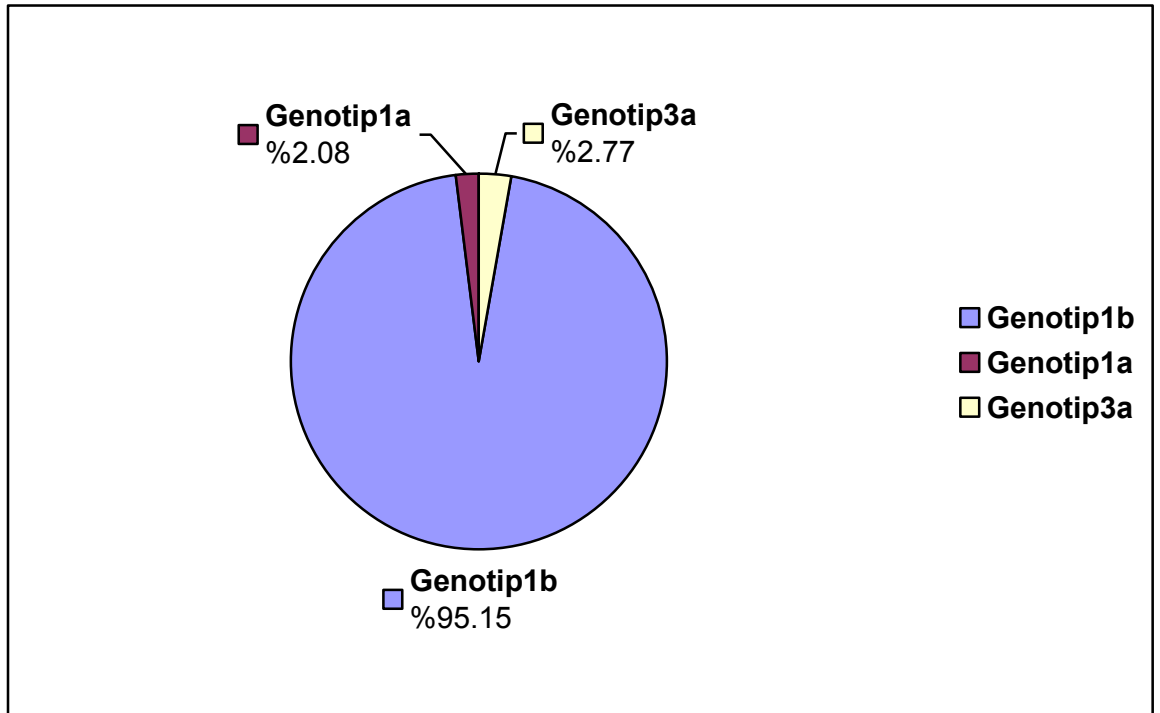
Ekstrahepatik komplikasyonu olan hastalar ile ekstrahepatik komplikasyonu olmayan hastaların cinsiyet , yaş grupları ve HCV RNA değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 16).

Tablo 16 Ekstrahepatik komplikasyonu olan ve olmayan hastaların cinsiyet, yaş grubu ve HCV RNA değerlerinin karşılaştırılması

Hastaların özellikleri	Ekstrahepatik komplikasyonu olanlar	Ekstrahepatik komplikasyonu olmayanlar	p	
Cinsiyet n(%)				
Erkek	6 (7.4)	62 (92.6)	0.533	AD*
Kadın	9 (10.8)	60 (89.2)		
Yaş grupları n(%)				
<50	1 (2.9)	34 (97.1)	0.054	AD*
50-59	4 (20.6)	35 (79.4)	0.053	AD*
≥60	10 (18.6)	60 (81.4)	0.065	AD*
HCV RNA	17 x10 ⁵ ±34	24 x10 ⁵ ±84	0.707	AD*

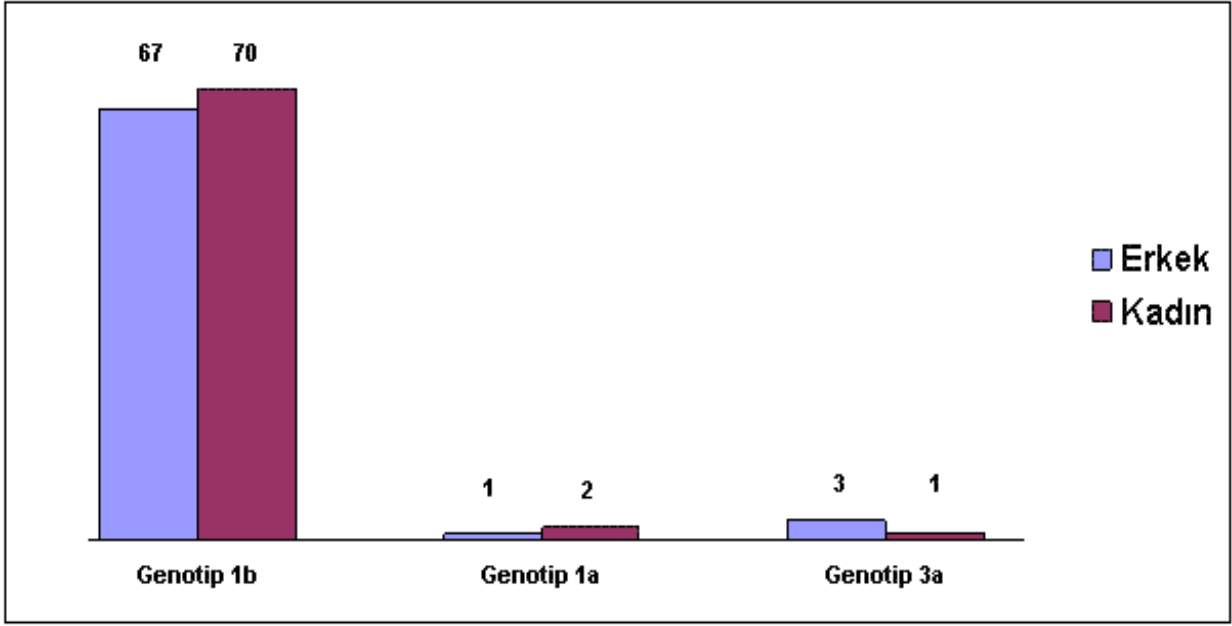
P<0.05 *AD: Anlamli Değil

Çalışmaya alınan hastalar genotip dağılımı yönünden değerlendirildi. Kronik HCV enfeksiyonu tanısı konulan ve HCV RNA pozitif bulunarak genotiplendirme yapılan 144 hastanın 137'inde (% 95.15) genotip 1b, 3 (%2.08) hastada genotip 1a, 4 (% 2.77) hastada genotip 3a tesbit edildi (Şekil 7).



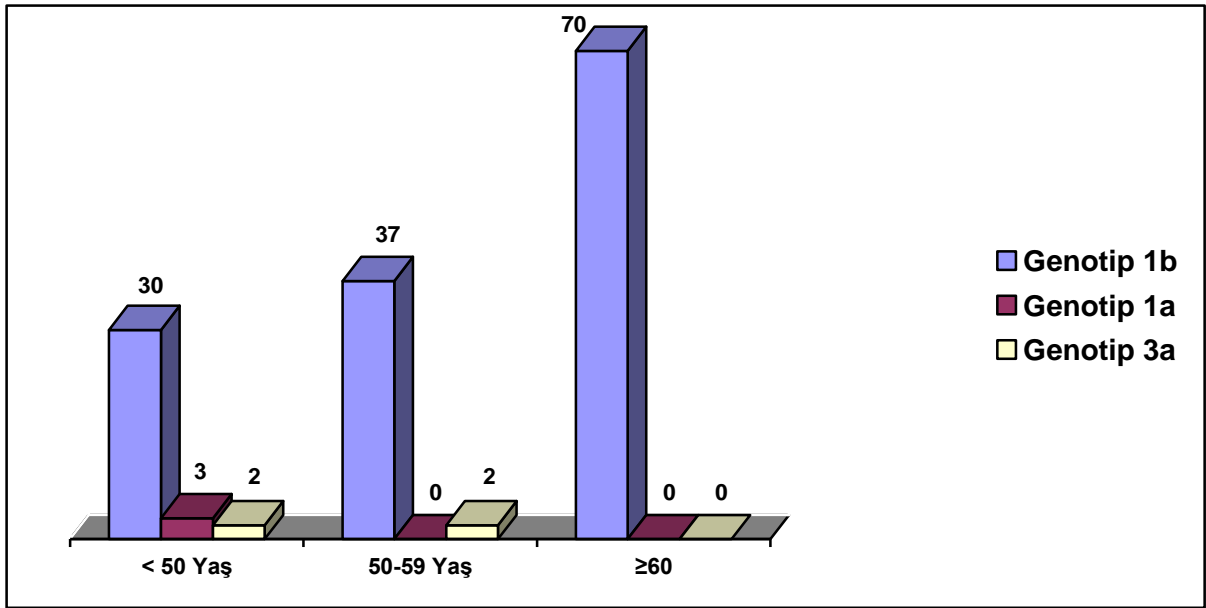
Şekil 7. Doğu Karadeniz bölgesinde HCV genotip dağılımı

Genotipleri değerlendirilen hastaların cinsiyete göre dağılımına bakıldığında; genotip 1b tesbit edilen hastaların 67'si (% 49) erkek, 70'i (% 51) kadın; genotip 1a saptanan hastaların 1'i (% 33) erkek, 2'si (% 67) kadın; genotip 3a tesbit edilen hastaların 3' (% 75) erkek, 1'i (% 25) kadın idi. Hasta genotiplerinin cinsiyete göre dağılımını Şekil 8'de gösterilmiştir.



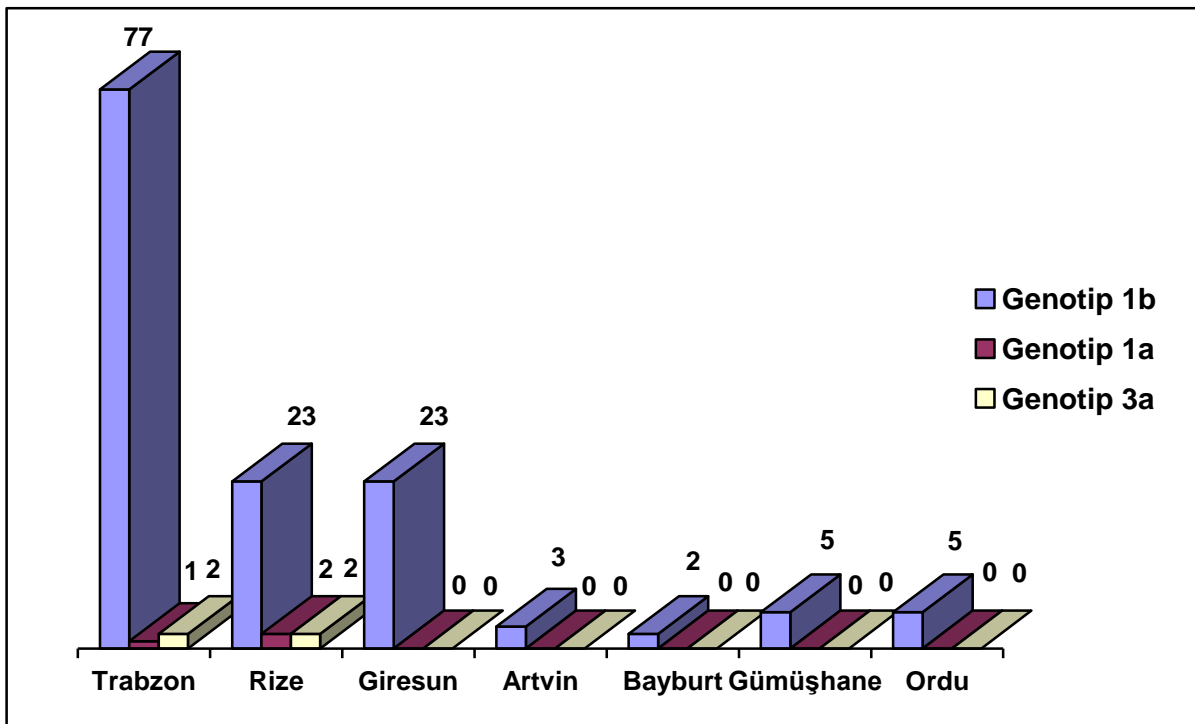
Şekil 8. Doğu Karadeniz bölgesinde HCV genotiplerinin cinse göre dağılımını (n)

Genotipleri değerlendirilen hastaların yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında; 50 yaş altı olan hastaların 30'u genotip 1b, 3' genotip 1a ve 2'si genotip 3a olduğu tesbit edildi. Yaş gurubu 50 - 59 yaş arası olan hastaların, 37'si genotip 1b ve 2'si genotip 3a olarak saptandı. 60 yaş ve üstü hastaların, 70'inde ise genotip 1b tesbit edildi. Yaş gruplarına göre genotip dağılımını Şekil 9'de gösterilmiştir.



Şekil 9. Doğu Karadeniz Bölgesinde HCV genotiplerinin yaş gruplarına göre dağılımı (n)

Hastaların illere göre genotip dağılımına bakıldığında; genotip 1b'li hastaların 77'si Trabzon'da, 23'ü Rize'de, 23'ü Giresun'da, 3'ü Artvin'de, 2'si Bayburt'ta, 5'i Gümüşhane'de, 5'i Ordu'da yaşamakta idi. Genotip 1a'lı hastaların 1'i Trabzon'da, 2'si Rize'de yaşamakta idi. Genotip 3a'lı hastaların 2'si Trabzon'da, 2'si Rize'de yaşamakta olduğu saptandı. Doğu Karadeniz Bölgesi'nde illere göre genotiplerin dağılım grafiği şekil 10'da gösterilmiştir.



Şekil 10. Doğu Karadeniz Bölgesi'nde HCV genotiplerinin illere göre dağılımı (n)

Hasta genotiplerinin intrahepatik komplikasyonlara göre değerlendirilmesinde genotip 1b'li 137 hastanın; 21'inde (% 15.5) karaciğer sirozu, 7'sinde (% 5) hepatoselüler karsinom tesbit saptandı. Genotip 3a'lı 4 hastanın 1'inde karaciğer sirozu tesbit edildi. Genotip 1a'lı hastalarda ise kronik hepatit C enfeksiyonuna bağlı herhangi bir intrahepatik komplikasyon tesbit edilmedi (Tablo 17).

Tablo 17. Hastalarda Genotip Dağılımına Göre Tesbit Edilen İntrahepatik Komplikasyonlar

İntrahepatik komplikasyonlar	Genotip 1a n(%)	Genotip 1b n (%)	Genotip 3a n (%)
Hasta sayısı	3	137	4
HCC	0 (0)	7 (5)	0 (0)
KC-S	0 (0)	21 (15.5)	1 (25)

Hasta genotiplerinin ekstrahepatik komplikasyonlar yönünden değerlendirilmesinde ise genotip 1b'li hastaların 6'sında (% 4.4) diabetes mellitus, 4'ünde (% 2.9) otoimmün tiroidit, 3'ünde (% 2) nonhodgkin lenfoma saptandı. Genotip 3a'lı 1 hastada diabetes mellitus, 1 hastada nonhodgkin lenfoma tesbit edildi. Genotip 1a'lı hastalarda ekstrahepatik komplikasyona rastlanmadı.

Tablo 18. Hastalarda Genotip Dağılımına Göre Tesbit Edilen Ekstrahepatik Komplikasyonlar

Ekstrahepatik komplikasyonlar	Genotip 1a n (%)	Genotip 1b n (%)	Genotip 3a n (%)
Hasta sayısı	3	137	4
Diabetes mellitus	0 (0)	6 (4.4)	1 (25)
Otoimmün tiroidit	0 (0)	4 (2.9)	0 (0)
Nonhodgkin lenfoma	0 (0)	3 (2)	1 (25)

Hastaların genotiplerine göre risk faktörleri değerlendirildiğinde; genotip 1b'li hastaların 68'inde (% 49.6) cerrahi operasyon öyküsü, 37'sinde (% 27) dış tedavisi öyküsü, 9'unda (% 6.57) kan transfüzyonu öyküsü tesbit edildi. Ayrıca hastaların 5'inde (% 3.63) hemodiyaliz, 3'ünde (% 2.2) HCV ile enfekte aile bireyi öyküsü mevcut olup, 15'inde

(% 10.9) olası risk faktörü saptanmadı. Genotip 1a tesbit edilen 3 hastanın 2'sinde (% 66.6) hemodiyaliz öyküsü, 1'inde (% 33.4) HCV ile enfekte aile bireyi öyküsü mevcuttu. Genotip 3a tesbit edilen 4 hastanın 3'ünde (% 75) cerrahi operasyon öyküsü mevcut iken, 1'inde (%25) olası risk faktörü tesbit edilmedi (Tablo 19).

Tablo 19. Hastalarda Genotip Dağılımına Göre Tesbit Edilen Olası Risk Faktörleri

Olası risk faktörleri	Genotip 1a n (%)	Genotip 1b n (%)	Genotip 3a n (%)
Hasta sayısı	3	137	4
Kan transfüzyonu	0 (0)	9 (6.57)	0 (0)
Cerrahi operasyon	0 (0)	68 (49.6)	3 (75)
Diş tedavisi	(0)	37 (27)	(0)
Hemodiyaliz	2 (66.6)	5 (3.64)	(0)
Aile öyküsü	1 (33.4)	0 (0)	(0)
Cinsel temas	(0)	3 (2.19)	(0)
Nedeni bilinmeyen	(0)	15 (10.9)	1 (25)

5. TARTIŞMA

HCV enfeksiyonu en sık görülen karaciğer hastalıklarının başında gelmekte olup önemli morbidite ve mortalite nedenidir (136). HCV enfeksiyonunun prevalansı, bölgeler arası farklılıklar göstermektedir. ABD, Avustralya, İspanya, İtalya ve Japonya gibi ülkeler ve Türkiye HCV enfeksiyonu prevalansı yönünden dünya üzerinde aynı sıklıkta (% 1.0 - 1.9) görülmelerine karşın, yaş grupları arasındaki prevalansları farklıdır (137, 138). ABD’de HCV prevalansı 30 - 49 yaş arası bireylerde en yüksek seviyede iken, 20 yaşın altındaki ve 50 yaşın üstündeki gruplarda prevalans ortalamanın altındadır. Bu da Avustralya’dakine benzer şekilde, bulaşmanın daha çok son 20 - 40 yıl içinde ve çoğunlukla genç yaşlarda olduğuna işaret etmektedir (139, 140). Tayvan’da ve Japonya’da gerçekleştirilen kohort çalışmalarına göre HCV enfeksiyonunun kazanılma yaşı Tayvan’da ortalama 50 yaş iken, Japonya’da 40 yaş üzeridir (62).

Yaş grupları arasındaki prevalans, Türkiye, İspanya, İtalya ve Çin gibi ülkelerde ise yaş ilerledikçe tedrici olarak artmaktadır. Bu ülkelerde ve bizim ülkemizde anti-HCV pozitif olan hastaların büyük kısmı 50 yaşın üzerindedir (74). Ülkemizde 2008 yılında Yıldırım ve ark.’nın yapmış oldukları çalışmada, 12 şehir merkezinden ve 58 kırsal yerleşim yerinden 1095 sağlıklı kişi anti-HCV pozitifliği yönünden incelenmiş, yaşa özgü anti-HCV prevalansının 40’lı yaşlardan sonra artmaya başladığı, 50 - 59 yaş grubunda % 4.2, 60 - 69 yaş grubunda % 3.4 ve 70 - 79 yaş grubunda ise % 7.1 ile en yüksek değere çıktığı saptanmıştır (72). Yine Karadeniz Bölgesi’nde Tokat ilinde 97 anti-HCV pozitif hasta ile yapılan bir çalışmada, anti-HCV pozitif olanların yaklaşık %80’inin 50 yaş üzerinde olduğu saptanmıştır (141).

2003 yılında Ankara bölgesinde Kurt ve ark. tarafından yapılan çalışmada, yaş grupları arasındaki prevalansın 50’li yaşlardan sonra artmaya başladığı bildirilmiştir (142). 2006 yılında Karaca ve arkadaşlarının 320 hastayı dahil ettikleri çalışmada, 50 yaşından sonra hasta sayısının giderek arttığı tesbit edilmiştir (91). 2010 yılında İstanbul bölgesinde Küçüköztaş ve ark.’nın 115 kronik hepatit C hastasında yaptıkları çalışmada, yaş ortalaması 51 olarak tesbit edilmiş ve 40 yaşından sonra prevalansın arttığı saptanmıştır (143). Bizim çalışmamızda da HCV enfeksiyonunun yaşa özgü prevalansının ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla benzer olduğu, hastalarımızın % 24.3’ünün <50 yaş grubunda, % 27.1’inin 50 - 59 yaş grubunda ve % 48.6’sının ise 60 yaş üstündeki gruba olduğu ve 50 yaşından sonra hasta sayısında artış görüldüğü saptandı (tablo 8). Bizim çalışmamızdaki sonuçlar ve

ülkemizde yapılan diğer çalışmalar karşılaştırıldığında HCV ile enfekte olan hastaların çoğunun 50 yaşın üzerinde olması, HCV enfeksiyonunun büyük kısmının 40 - 60 yıl önce kazanıldığını düşündürmektedir.

HCV enfeksiyonunun bulaşmasındaki başlıca risk faktörleri; enfekte kan veya kan ürünlerinin transfüzyonu, perkütan yaralanmalar ve tıbbi işlemler sırasında sterilizasyona dikkat edilmemesidir (144). ABD Hastalık Kontrol Önleme Merkezi [Centers for Disease Control and Prevention-CDC] verilerine göre, ABD’de yeni kazanılan HCV enfeksiyonlarının % 68’inde IV ilaç kullanımı, % 18’inde enfekte kişiyle veya çoklu partner ile cinsel ilişki, % 4’ünde ise mesleki temas risk faktörü olarak tesbit edilmiştir. Ayrıca, nozokomiyal, iyatrogenik veya perinatal bulaşmanın akut hepatit C hastalarının ancak % 1’inde gerçekleştiği ve % 9’unda ise herhangi bir risk faktörü belirlenemediği bildirilmiştir (145). ABD’de yapılan bir başka geniş çaplı çalışmada, IV ilaç kullanımı ve çoklu partner ile cinsel ilişki yanında 1992 öncesi kan transfüzyonunun da önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (139). Almanya’da 2008 yılında 10.000 hasta ile yapılan bir çalışmada, HCV enfeksiyonunun bulaşmasında İV ilaç kullanımı % 45.5 oranında tesbit edilmiş ve en sık bulaşma yolu olarak bildirilmiştir (146). İtalya’da 2008 yılında yapılan bir çalışmada, HCV pozitif partner ile cinsel temas % 29.6, İV ilaç kullanımı % 27.8, 15 yıl öncesine ait kan transfüzyonu öyküsü % 27.6 ve diş tedavisi öyküsü % 8.9 oranında tesbit edilmiştir (147). Fransa’da yapılan başka bir çalışmada, risk faktörü olarak hastaların % 88’inde cerrahi operasyon öyküsü, % 51’inde piercing, % 43’ünde endoskopi öyküsü, % 35’inde 13 yıl öncesine ait kan transfüzyonu öyküsü, % 29’unda 10’dan fazla cinsel partner, % 26’sında İV ilaç kullanımı, % 28’inde ise nazal uyuşturucu kullanımı tesbit edilmiştir (51). Yine Avrupa’dan yapılan çeşitli çalışmalarda, kan transfüzyonu ve IV ilaç kullanımı yanında hastaneye yatış, abortus (medikal veya paramedikal), dental işlemler, alkol alışkanlığı, gastrointestinal endoskopi, yara bakımı, intravenöz veya intramusküler enjeksiyon gibi hastane dışı tedavi uygulamalarının HCV geçişinde önemli rolü olduğu bildirilmektedir (148, 149). Gelişmekte olan ülkelerde ise HCV geçişinde, güvenli olmayan terapötik enjeksiyonların önemli yeri olduğu bildirilmektedir (137, 138).

Ülkemizde HCV enfeksiyonu en çok perkütan yolla bulaşmaktadır. 2006 yılında İstanbul ve çevresinde Karaca ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 320 HCV hastasının % 98’inde cerrahi girişim ve % 39.7’sinde kan transfüzyonu öyküsü olduğunu bildirmişler ve bunları dental işlemler (% 27.5), abortus (% 21.2), uzun süreli hospitalizasyon (% 11.6) ve İV uyuşturucu kullanımı (%3.1) gibi risk faktörlerinin izlediğini belirlemiştirler (91). 2005

yılında Yıldırım ve arkadaşlarının İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran 151 HCV pozitif hastada yapmış olduğu çalışmada en önemli bulaş yollarının, küçük ve büyük cerrahi girişimler, kan transfüzyonu, birden fazla cinsel partneri olma, sık diş tedavisi ve diş çekirme olduğu bildirilmiştir (150). Yine İstanbul bölgesinde 2010 yılında Keskin ve ark.'nın 108 kronik HCV enfeksiyonu bulunan hastada yaptıkları çalışmada, hastaların % 38.8'inde kan transfüzyonu öyküsü, % 16.6'sında cerrahi girişimi, % 15.7'sinde diş tedavisi, % 12.9'unda hemodiyaliz öyküsü, % 4.6'sında HCV ile enfekte aile bireyi öyküsü, % 2.7'sinde İV. uyuşturucu kullanımı tesbit etmişlerdir (151). 2003 yılında Erden ve arkadaşları, 2009 yılında Akçam ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmalarda HCV bulaşında başlıca risk faktörlerinin, cerrahi işlem, diş tedavisi ve hastanede yatma öyküsü olduğunu bildirmişlerdir (152, 153). Bizim çalışmamızda ise, hastaların % 49.3'ünde cerrahi operasyon öyküsü, % 25.4'ünde diş tedavisi öyküsü, % 4.9'unda hemodiyaliz öyküsü, % 2.1'inde şüpheli cinsel temas, % 0.7'sinde HCV ile enfekte aile bireyi öyküsü mevcuttu (tablo 8). Çalışmamızda operasyon ve diş tedavisi öyküsünün ilk iki sırayı alması, cerrahların ve diş hekimlerinin tıbbi işlemler sırasında sterilizasyon ve dezenfeksiyona daha çok dikkat etmeleri gerektiğini göstermektedir. Hastalarımızın % 11.3'ünde ise muhtemel bulaşma yolu bulunamadı. Bunların toplumdan kazanılmış HCV enfeksiyonu olabileceği düşünüldü. Sonuç olarak bizim çalışmamızla diğer çalışmalar arasında risk faktörlerinin sıklıkları farklıdır. Bunun nedeni, çalışılan hasta gruplarının farklı bölgelere mensup olmaları olabilir.

HCV yukarıda bahsedilenler dışında birçok yolla da bulaşabilir. Bunlar arasında; kozmetik işlemler (tatuaj, piercing), intranazal uyuşturucu kullanımı, sünnet, akupunktur gibi dini veya kültürel uygulamalar sayılabilir. Fransa'da yapılan bir çalışmada, kan transfüzyonu öyküsü ve İV ilaç alışkanlığı olmayan HCV seropozitif hastalar risk faktörleri yönünden değerlendirilmiş. Hastaneye yatma, düşük/küretaj, gastrointestinal endoskopi, hastane dışında yapılan tedavi uygulamaları (yara bakımı, intramüsküler veya intravenöz injeksiyon, akupunktur ve variköz ven skleroterapisi vb.), intranazal kokain kullanımı, temas sporları, estetik amaçlı tedaviler ve profesyonel manikür / pedikür, HCV riskini artıran faktörler olarak belirlenmiştir (154). Ancak ABD'de hepatit C vakaları üzerinde gerçekleştirilen vaka kontrol çalışmalarında, tatuaj, piercing ve akupunktur ile HCV arasında bir ilişki bulunamamıştır (65, 100). Buna karşın İngiltere ve Avustralya'da kan donörleri üzerinde yapılan kesitsel çalışmalarda, tatuajın anti HCV seropozitifliğini artırdığı saptanırken piercing ve akupunktur ile HCV arasında böyle bir ilişki gösterilememiştir (65, 93). Tayvan'dan bir çalışmada ise, akupunkturun HCV ile ilişkili olduğu fakat tatuajın ise olmadığı bulunmuştur (155). Ülkemizden Yıldırım ve arkadaşlarının çalışmasında, diğer risk faktörleri yanında sünnet,

tatuaj, akupunktur, diş fırçası ve jiletin ortak kullanımı gibi risk faktörleri de araştırılmış, fakat kontrol grubundan daha yüksek bulunmamıştır (107). Bizim çalışmamızda ise, dövme, piercing, akaunktur, sünnet, iatrojenik infeksiyonlar, perinatal geçiş, mesleki bulaşma ve damar içi ilaç kullanımı gibi risk faktörlerinin hiçbiri saptanmadı. Ancak bu konuda yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalarda farklı sonuçlar bulunabileceği de unutulmamalıdır.

Risk faktörlerine göre cinsiyet dağılımı konusunda birçok çalışma mevcuttur. 2008 yılında Barut ve arkadaşlarının 97 HCV pozitif hastada yapmış oldukları çalışmada risk faktörlerine göre cinsiyet dağılımı karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı bildirilmiştir (141). 2009 yılında Başkol ve ark'larının 108 hasta ile yaptıkları çalışmada, risk faktörleri ile cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmamıştır (156) Bizim çalışmamızda da bu iki çalışmayla benzer şekilde risk faktörlerine göre cinsiyet dağılımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (tablo 10). Bizim çalışmamızın ve yapılan diğer çalışmaların sonucuna göre, HCV enfeksiyonunun bulaşmasında risk faktörlerinin cinsiyete göre değişmediği söylenebilir.

Kronik HCV enfeksiyonuna HT, kronik HBV enfeksiyonu ve solid organ kanseri gibi birçok hastalık eşlik etmektedir. Bazı çalışmalarda, HCV enfeksiyonunun solid organ kanseri olan hastalarda normal populasyona göre daha çok görüldüğü tesbit edilmiştir. Örneğin; 2005 yılında Sayılır ve arkadaşlarının İzmir'de 158 solid organ kanserli hastada yaptıkları çalışmada, hastaların % 3.1'inde HCV enfeksiyonuna rastlamış ve bu oranı sağlıklı erişkinlere kıyasla daha yüksek bulmuşlardır (157). Bizim çalışmamızda HCV ile enfekte hastaların % 3.5'inde solid organ kanseri mevcuttu. Solid organ kanseri bulunan hastalarda, birincil hastalık ve kemoterapi nedeniyle bağışıklık sisteminde zayıflama meydana gelmektedir. Ayrıca sık uygulanan damar içi girişimler ve sık kan transfüzyonları, enfeksiyon etkenlere olan duyarlılığı artırmaktadır. Kanser nedeniyle kemoterapi alan hastalarda, yeni gelişen bir hepatit tablosu kemoterapiye uzun süre ara verilmesine, birincil hastalığın tedavisinin aksamasına ve sonuçta kanserin kontrol altına alınmasında güçlüklerle yol açmaktadır. Ayrıca hepatit B ve/veya hepatit C enfeksiyonu bulunan hastalar, kemoterapi esnasında ölümcül alevlenme riski taşımaktadırlar. Bu nedenle kanser tanısı konulduğu anda hastaların hepatit HBV ve HCV açısından taranması önemlidir.

Günümüzde HCV genotiplerinin klinik önemi giderek artmaktadır. HCV genotipinin, interferon tedavisine yanıtı etkileyen bağımsız bir faktör olduğu kabul edilmektedir. Bu

nedenle HCV'li olgularda genotipin araştırılması tedaviye yanıtın, tedavi süresinin, tedavide kullanılan antiviral ilaç dozunun ayarlanmasında önemlidir. Ayrıca genotiplerin, HCV epidemiyolojisinde, karaciğer hasarının olası ilerleme hızını belirlemede ve aşı geliştirme çalışmalarında da önemli olduğu düşünülmektedir (158).

HCV genotiplerinin dünya üzerindeki dağılımı ülkelere göre farklılıklar göstermektedir. Örneğin; ABD'de 179 hasta ile yapılan bir çalışmada, hastaların % 58'i genotip 1a, % 21'i genotip 1b, % 2'si genotip 2a, % 23'ü genotip 2b, % 8'i genotip 3a, % 1'i genotip 4a olarak saptanmıştır (159). Almanya'da 2003 - 2005 yıllarında 9455 hasta ile yapılan büyük bir kohort çalışmasında, hastaların % 61.7'si genotip 1b, % 6.9'u genotip 2, % 28'i genotip 3, % 3.2'si genotip 4 olarak tesbit edilmiştir (146). Yunanistan'da 2011 yılında yayınlanan ve 2817 hasta ile yapılan HEPNET kohort çalışmasında, hastaların % 47'sinde genotip 1, % 27'sinde genotip 3, % 15.2'sinde genotip 4, % 8.3'ünde genotip 2 saptanmıştır (160). Rusya'da 2005 yılında 562 hasta ile yapılan çalışmada, hastaların % 55.7'si genotip 1, % 8.2'si genotip 2, % 35.1'i genotip 3 olarak saptanmıştır (161). İran'da 2000 - 2005 yılları arasında 116 hasta ile yapılan çalışmada, hastaların % 61.2'sinde genotip 1a, % 13.8'inde genotip 1b, % 25'inde genotip 3a tesbit edilmiştir (162). İngiltere'de 2002 - 2007 yılları arasında 18440 hastanın verileri toplanarak yapılan bir çalışmada, hastaların % 45'i genotip 1, % 10'u genotip 2, % 40'ı genotip 3 ve % 5'i genotip 4 olarak saptanmıştır (163).

Ülkemizde HCV genotip prevalansını gösterecek geniş katılımlı bir çalışma bulunmamaktadır, ancak bölgesel küçük sayıda hasta gruplarıyla yapılmış çalışmalar mevcuttur. Ülkemizde kronik HCV'li hastalarda yapılan genotip çalışmaları tablo 20'da verilmiştir.

Ege Bölgesi'nde, HCV ile enfekte hastalarda genotip dağılımı ile ilgili çalışma Abacıoğlu ve ark. tarafından 1995 yılında yapılmıştır (45). Bu çalışma Türkiye'de HCV genotip dağılımı ile ilgili yapılan ilk çalışmadır. Araştırmaya dahi edilen hastaların çoğu kronik böbrek yetersizliği hastasıdır. Bu çalışmada Türkiye'de 89 hastada HCV genotipleri araştırılmış, hastaların % 75.3'ünde genotip 1b, % 19.1'inde 1a, % 3.4'ünde genotip 2, % 2.2'sinde de genotip 4 saptanmıştır. Aynı bölgede 2002 yılında Erensoy ve arkadaşları nükleik dizi analizi ile 50 olguda HCV genotipleme yapmışlardır. Çalışmada, hastaların % 60'ında genotip 1b, % 30'unda genotip 1a bulunmuş ve % 10 hastada da genotip saptanamamıştır. Genotip 1b oranı Abacıoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada, ülkemizde yapılan araştırmaların sonuçlarının farklı olması kullanılan metodların çeşitliliğine bağlanmıştır (46).

Tablo 20. Ülkemizde Kronik Hepatit C'li Hastalarda Yapılan Genotip Çalışmaları

Çalışma, Merkez	Tarih	Hasta Sayısı	Hasta Grubu	Kullanılan Metod	Genotipler						
					1a	1b	2	3	4	Belirsiz ^{&} mix [#]	
Abacıoğlu İzmir (45)	1995	89	HD*	RIBA 2 assay	%19.1	%75.3	%3.4	-	%2.2	-	-
Uzunlifoğlu Çok merkezli (164)	1995	365	Genel populasyon	PCR	%11	%84	%3	%1	%1	-	-
Sönmez Çok merkezli (165)	1996	80	Genel populasyon	RT-PCR	-	%69.5	-	-	-	%25	%5.1 1a/1b
Tuncer Ankara (166)	1996	58	HD,RT***	RIBA 2 assay	%21	%72	%5	-	%2	%1	-
Türkoğlu İstanbul (167)	1999	239	Genel populasyon	Nested PCR	%5.8	%70	%3.7 (2a)	%4 (3a)	%2.5	%9	-
Kendal Güney D. Anadolu(168)	1999	28	Genel populasyon	PCR	-	%100	-	-	-	%44	-
Yarkin Adana (169)	2000	72	Genel populasyon	Nested RT-PCR	%14.5	%82.2	%3.3 (2a)	-	-	%16	-
Erensoy İzmir-Antalya (46)	2002	50	RT,HD*	Dizi analizi	%30	%60	-	-	-	%10	-
Bozdayı Ankara (170)	2002	36	HD*	RFLP	%22.2	%77.8	-	-	-	%12	-
Yıldız Ankara (171)	2002	79	?	Dizi analizi	%6.1	%91	%1.5 (2a)	-	%1.5 (4c)	-	-
Aslan Ankara (172)	2004	39	Genel populasyon	Dizi analizi	%10.2	%89.8	-	-	-	-	-
Coşkun Bursa (173)	2005	31	HD*, RT	RFLP	%21.4	%78.6	-	-	-	%45	-
Ural Konya (174)	2007	80	Genel populasyon	Dizi analizi	-	%100	-	-	-	-	-
Gökahmetoğlu Kayseri (175)	2007	57	Genel populasyon	RFLP	%3.5	%96.5	-	-	-	-	-
Çil Güney Doğu Anadolu (176)	2007	22	KBY**	PCR	%22.7	%72.8	-	%4.5 (3a)	-	%10	-
Altuğlu İzmir (158)	2008	345	Genel populasyon	RFLP	%9.9	%87.2	%0.9	%1.4	%0.6	%2.9	-
Özbek Güney Doğu Anadolu (177)	2009	74	?	Inno LIPA	%4.11	%87.8	%2.7	%2.7 (3a)	-	-	-
Sanlıdağ Manisa (178)	2009	100	?	Dizi analizi	%2	%90	%2 (2a)	-	%5.4a	%1	-
Küçüköztaş İstanbul (141)	2010	52	Genel populasyon	RT-PCR	%1.9	%76.9	-	%9.6 (3a)	%5.7 (4e)	-	%3.8 2a/2c
Altındış Afyon (179)	2010	30	Genel populasyon	Dizi analizi	%20 (1a)	%63.3	-	-	%13.3 (4a)	-	-
Berктаş Van (157)	2010	58	Genel populasyon	LIPA	%36.2 (1c)	%53.4	-	%1.7	%1.7	%3.4	%1.7 1a/1b

*HD: Hemodiyaliz

***RT: Renal transplantasyon

**KBY: Kronik böbrek yetmezliği

?: Hasta grubu tanımlanmamış

&Belirsiz: Genotiplendirme yapılamamış

Mix: Subtip ayırımı yapılamamış

Yine İzmir ve çevresinde 2008 yılında Altuğlu ve ark.'nın kronik HCV infeksiyonlu 345 hasta ile yaptıkları çalışmada, hastaların % 87.2'si genotip 1b, %9.9'u genotip 1a, % 0.9'u genotip 2, % 1.4'ü genotip 3 ve % 0.6'sı genotip 4 olarak saptamışlardır (158). Ülkemizde yapılmış en kapsamlı araştırmalardan biri olan bu çalışmada, HCV genotip 1b prevalansında aynı bölgede 1995 yılında yapılan çalışmaya göre anlamlı azalma olmadığı bildirilmiştir. Nadir görölen genotip 1b dışı genotiplerin saptanmasını ise virusun olasılıkla diğer ölkelerden alınmış olmasına bağlanmıştır. Manisa ve çevresinde Sanlıdağ ve ark.'nın 2009 yılında 100 hasta ile yaptđđ çalışmada ise; genotip 1b % 90, genotip 4a % 5, genotip 1a % 2, genotip 2a % 2 olarak tespit edilmiştir. %1 hastada genotiplendirme yapılamamıştır (178).

Marmara Bölgesi'nden Türkoğlu ve ark.'nın İstanbul ve çevresinde 239 hasta ile yaptıkları çalışmada, hastaların % 70'inde genotip 1b, % 5.8'inde genotip 1a, % 3.7'sinde genotip 2a, % 4'ünde genotip 3a, % 2.5'inde genotip 4 saptanmıştır ve % 9 hastada ise genotiplendirme yapılamamışdır (167). Yine İstanbul bölgesinde 2010 yılında Küçüköztaş ve arkadaşlarının 52 hastada yaptđđ bir başka çalışmada, hastaların % 76.92'u genotip 1b, % 9.6'sı genotip 3a, % 5.7'si genotip 4e, % 3.8'i genotip 2a / 2c, % 1.9'u genotip 1a, % 1.9'u genotip 4 olarak saptamışlardır. Bu araştırmada tespit edilen genotip çeşitliliğini İstanbul'un heterojen yapısına bağlamışlardır (143).

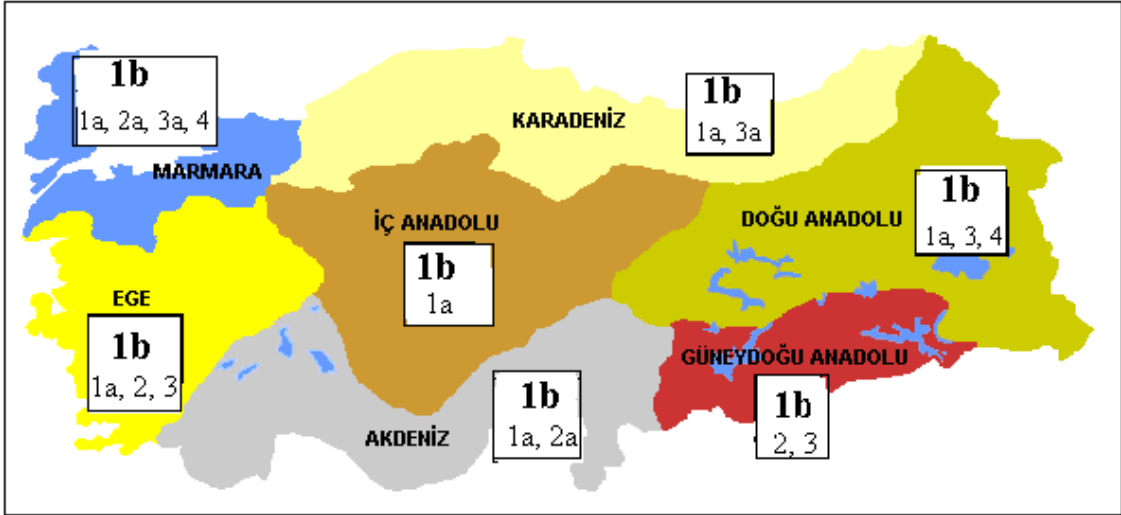
Akdeniz Bölgesi'nde 2000 yılında Yarkın ve arkadaşlarının Adana ve çevresinde 74 hasta ile yaptıkları çalışmada, hastaların % 82.2'sinde genotip 1b, % 14.5'inde genotip 1a, % 3.3'ünde genotip 2a saptamışlardır (169).

İç Anadolu Bölgesi'nde Abacıoğlu ve arkadaşları tarafından 2002 yılında Ankara'da yapılan çalışmada, 79 hastanın % 91'inde genotip 1b, % 6.1'inde genotip 1a, % 1.5'inde genotip 2a, % 1.5'inde genotip 4c saptamışlardır (171). Aynı bölgede 2003 yılında Bozdayı ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, hastaların % 77.8'inde genotip 1b, % 22.2'sinde genotip 1a tespit etmişlerdir (170). Yine Ankara bölgesinde 2004 yılında Aslan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, 39 hastanın % 89.8'inde genotip 1b, % 10.2'sinde genotip 1a saptamışlardır (172). Birer yıl arayla yapılan bu çalışmaların sonuçları birbirine benzemektedir. Gökahmetoğlu ve arkadaşlarının 2007 yılında Kayseri bölgesinde yaptıkları çalışmada ise, 57 hastanın % 96.5'inde genotip 1b, % 3.5'inde genotip 1a tesbit etmişlerdir (175).

Doğu Anadolu Bölgesi'nde 2010 yılında Bektaş ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada, genotiplendirme yapılan 58 hastadan, % 53.4'ü genotip 1b, % 36.2'si genotip 1a, % 1.7'si subtip belirlenemeyen genotip 1, % 1.7'si genotip 3, % 1.7'si genotip 4, % 1.7'si genotip 1a/1b olarak saptanmıştır. Hastanın 2'sinde genotiplendirme yapılamamıştır (157). Bu çalışmada genotip 1b oranı Türkiye'de yapılmış birçok çalışmaya göre oldukça düşüktür. Ülkemizde yapılan çalışmalarda az oranda da olsa görülen 1b dışı genotiplerin bazı araştırmalarda tespit edilememesi, kullanılan metoda ya da bölgesel farklılıklara bağlanmıştır.

Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde 1997 yılında Kendal ve ark.'nın yaptığı çalışmada, 28 hastada HCV genotipleri araştırılmış. Hastaların tamamında genotip 1b saptanmıştır (168). Aynı bölgede 2007 yılında Çil ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, anti HCV ve HCV RNA'sı pozitif 22 hastanın % 22.7'sinde genotip 1a, % 72.8'inde genotip 1b ve % 4.5'inde genotip 3a saptamışlardır. Bu çalışmada hastaların % 59'u KBY'li hastalar olup, hemodiyaliz hastalarında genotip 1b baskın olarak saptanmıştır (1176). Yine aynı bölgede 2009 yılında Özbek ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise, hastaların % 87.8'inde genotip 1b, % 4.1'inde genotip 1, % 2.7'sinde genotip 2, % 2.7'sinde genotip 3, % 2.7'sinde genotip 3a saptamışlardır (177). Bu üç çalışma karşılaştırıldığında geçen yıllar içinde Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde HCV genotip dağılımının değiştiği gözlenmiştir. Bu bölgede Avrupa'daki çalışmalara benzer şekilde genotip 1b'de azalma olurken genotip 1a ve 3a'nın ortaya çıktığı saptanmıştır (179). Ancak bu üç çalışmada saptanan farklı sonuçlar genotiplendirmede kullanılan metodların farklılığından kaynaklanıyor olabilir.

Karadeniz Bölgesi'nde Aktaş ve ark.'nın Zonguldak ve çevresinde 44 hasta ile yapmış oldukları çalışmada, hastaların % 11.4'ünde genotiplendirme yapılamamış olup, genotiplendirme yapılan hastaların % 97.4'ünde genotip 1b, % 2.6'sında genotip 1a saptanmıştır (180). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde 144 hastanın, % 95.15'inde genotip 1b, % 2.08'inde genotip 1a tesbit edilmiştir. Ancak çalışmamızda Aktaş ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmadan farklı olarak hastaların % 2.77'sinde genotip 3a tesbit edilmiştir. Türkiye'de bölgelere göre genotip dağılımı şekil 11'de gösterilmiştir.



Şekil 11. Türkiye’de bölgelere göre HCV genotip dağılımı

Çok merkezli olarak Uzunalimoğlu ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, 365 kronik HCV hastasında Okamoto yöntemi ile genotiplendirme yapılmıştır. Hastaların % 84’ünde genotip 1b, % 11’inde genotip 1a, % 3’ünde genotip 2, % 1’inde genotip 3 ve % 1’inde genotip 4 saptanmıştır (164). Bu çalışma ülkemizden yapılan en kapsamlı çalışma olup, bizim çalışmamızdan farklı olarak ağırlıklı olarak KBY’li olan olguları içermektedir. Ayrıca çalışma çok merkezli yapılmış olduğu için hasta grupları heterojendir. Bu nedenle çalışmada birden çok genotip saptanmış olabilir.

Çok merkezli olarak yapılan bir diğer çalışmada, Sönmez arkadaşları Malatya, Samsun ve Konya yörelerinde toplam 80 hastada genotip dağılımı incelemiştir (165). Hastaların % 69.5’inde genotip 1b, % 5.1’inde genotip (1a+1b) bulmuşlardır. Bu çalışmada hastaların % 25’inde genotip saptanamamıştır. Konya bölgesinde Ural ve ark. tarafından 2007 yılında yapılan araştırmada ise 80 hastanın genotipine bakılmıştır (174). Genotiplendirmesi yapılan tüm HCV-RNA’ların tamamı genotip 1b bulunmuştur. Sönmez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bulunan mikst genotipe Ural ve ark. rastlamamıştır (165). Bu iki çalışma arasındaki uyumsuzluğun, çalışmalardaki gruplarının ve metodların farklılığına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde mikst genotipe rastlanmamıştır.

Genotip dağılımı Avrupa ve Orta Doğu ülkelerinde olduğu gibi ülkemizde de bölgeler arasında farklılıklar göstermektedir. Orta Doğu ülkelerinde baskın genotip, genotip 4 iken Avrupa genotip 1b ve ABD’de genotip 1a’dır. Türkiye’de yapılan çalışmalarda ise genotip 1b % 66.7 - 100 arasında olup en sık görülen genotiptir. İkinci sırada görülen genotip ise % 5.8 -33.3 oranındaki genotip 1a’dır. Daha az sıklıkla 2a, 3a, 4 ve 4c bildirilmiştir. Bizim

çalışmamızda, genotip 1b %95.1 ile birinci sırada, genotip 3a % 2.8 ile ikinci sırada ve genotip 1a % 2.1 ile üçüncü sırada idi (şekil 6). İlginç olarak ülkemizdeki genotip dağılımı Avrupa ile benzer iken, komşusu olan Orta Doğu ülkeleri ile farklılık göstermektedir (181, 182).

Türkiye’de yaygın olarak görülen genotip 1b’nin ülkemize 1920 - 1930 yılları arasında girmiş olabileceği ve steril olmayan iğnelerle yapılan enjeksiyonların bu virusun yayılımına katkıda bulunduğu bir hipotez olarak öne sürülmüştür (69). Bu hipotezin devamında, tek kullanımlık enjektörlerin kullanılması ve verici kanlarının taranması ile birlikte genotip 1b HCV enfeksiyon sıklığının giderek azalmaya başlayacağı ve genotip 1b dışı HCV enfeksiyonlarında bir artış olabileceği ileri sürülmüştür (176). Son yıllarda Avrupa kaynaklı çalışmalarda genotip 1b, 2a ve 2c’de azalma saptanırken, genotip 1a, 3a ve 4a’da artış saptandığı bildirilmektedir. Genotip 4a’daki bu artış Avrupa’da özellikle İV ilaç kullanım alışkanlığındaki artışa bağlanmaktadır (32). Daha önceden bahsedildiği gibi Kendal ve ark.’nın Güneydoğu Anadolu Bölgesinde yaptığı araştırmada olguların %100’ü genotip 1b olarak tespit edilmişken, aynı bölgede 8 yıl sonra Çil ve ark.’nın yaptığı çalışmada genotip 1a ve genotip 3a da ortaya çıkmıştır (168, 176). Ancak baskın olan genotip yine genotip 1b olarak tespit edilmiştir. Bu iki çalışmanın karşılaştırması sonucu aralarındaki süre kısa olmasına rağmen yukarıda anlatılan hipotezin doğruluğunu desteklemektedir. Bizim çalışmamızda da baskın genotipin 1b olmasına karşın genotip 1a ve genotip 3a’da tesbit edilmiştir. Ne yazık ki, bizim bölgemizde daha önce genotip dağılımı ile ilgili bir çalışma yapılmadığı için genotip dağılımında yıllar içinde bir değişiklik olup olmadığı bilinmemektedir.

Ülkemizde HCV ile enfekte diyaliz hastalarında da baskın genotip 1b olup, toplumun diğer kesimlerindeki HCV ile enfekte hastaların genotip profiline benzemektedir. Tuncer ve arkadaşlarının Ankara’da 58 hastayla yaptıkları çalışmada, hastaların %72’si genotip 1b, % 21’i genotip 1a, % 5’i genotip 2 ve % 2’si genotip 4 olarak saptanmıştır (165). Bu çalışmada hastaların çoğunu renal transplantlı hastalar ve hemodiyaliz hastaları oluşturmaktadır. Bu çalışmaya benzer bir çalışma, 2005 yılında Coşkun ve ark. tarafından anti HCV’si pozitif saptanan 23 hemodiyaliz hastası, 8 renal transplantlı hasta üzerinde yapılmıştır. Toplam 14 hastada genotiplendirme yapılabilmektedir. Hemodiyaliz hastalarının % 75’inde genotip 1b, % 25’inde genotip 1a saptanmıştır. Renal transplantlı hastaların % 83.3’ünde genotip 1b, % 16.7’sinde genotip 1a saptanmıştır (173). Yine aynı bölgede 2006 yılında Selçuk ve arkadaşlarının HCV-RNA pozitif olan toplam 130 hemodiyaliz hastasında yaptıkları çalışmada, 121 (% 93.19) hastada genotip 1 bulunmuştur. Genotip dağılımlarına

göre 89 hastada (% 68.5) genotip 1b, 32 hastada (% 24.6) genotip 1a ve 9 hastada (% 7) genotip 4 saptamışlardır (166). Genel populasyon ile son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar arasında her zaman HCV genotip dağılımı paralel olmayabilir. Bazı ülkelerde genel populasyonda genotip 1b baskın iken, hemodiyaliz ve renal transplant alıcılarında genotip 1a baskındır (183). Ancak bizim ülkemiz için bu durum yapılan çalışmalarda da görüldüğü gibi farklıdır. Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer şekilde, 7 hemodiyaliz hastasının, 5'inde (% 71.4) genotip 1b, 2'sinde (% 28.6) genotip 1a saptandı. Genotip 1a saptanan 2 hastamızda aynı hemodiyaliz merkezinde diyalize girmekteydi. Bu nedenle, bu hastalara HCV enfeksiyonunun hemodiyaliz merkezinde bulaşmış olabileceği düşünülmüştür.

Genotip 1b ve 2 ile enfekte olguların genotip 1a, 3 ve 4'e göre daha ileri yaşlarda olduğu bilinmektedir (32). ABD'de 179 hasta ile yapılan çalışmada, genotip 1a'lı hastaların yaş ortalaması 40, genotip 1b'li hastaların yaş ortalaması 49, genotip 2'li hastaların 38, genotip 3a'lı hastaların 46 ve genotip 4a'lı hastaların 40 olarak saptanmıştır (159). Belçika'da 1991 – 2006 yılları arasında 802 hasta ile yapılan çalışmada, genotip 1, 2 ve 4 tesbit edilen hastalar 40 yaş ve üzeri olup, genotip 3'lü hastalar 40 yaş ve altı olarak saptanmıştır (184). Avusturya'da 1992 - 2006 yılları arasında 1239 hastada yapılan çalışmada, genotip 1'li hastaların yaş ortalaması 48.2, genotip 3'lü hastaların yaş ortalaması 37.7 olarak saptanmıştır (185). Ülkemizde ise Zonguldak bölgesinde Aktaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada genotip 1b'li hastaların yaş ortalaması 60 olarak saptanmıştır (179). 2010 yılında İstanbul bölgesinde Küçüköztaş ve ark'nın 52 hasta ile yapmış olduğu çalışmada, genotip 1 ile enfekte hastaların yaş ortalaması 51.4, genotip 2 ve 3 ile enfekte hastaların yaş ortalaması ise 37.8 olarak saptanmıştır (143). Kendal ve ark'larının yaptığı çalışmada, genotip 1b'li hastaların yaş ortalaması 41 olarak saptanmıştır (168). 2007 yılında Güneydoğu Anadolu bölgesinde yapılan çalışmada, genotip 1a ile enfete hastaların yaş ortalaması 41, genotip 1b ile enfekte olan hastaların yaş ortalaması 43.4, genotip 3a ile enfekte olan hastaların yaş ortalaması 33 olarak saptanmıştır (176). Bizim çalışmamızda genotip 1a'lı hastaların yaş ortalaması 26.3, genotip 1b'li hastaların yaş ortalaması 57.7, genotip 3a'lı hastaların yaş ortalaması 46.2 olup literatürlerle uyumlu idi.

İntrahepatik komplikasyonlardan hepatosellüler karsinom ve kronik karaciğer hastalıklarının etyopatogenezinde HCV'nin yeri önemlidir. Literatürde hepatosellüler karsinom ve sirozun diğer genotiplere göre genotip 1 ile enfekte olan hastalarda daha yüksek oranda bulunduğu gösterilmiştir (32). 2000 yılında İsviçre'de yapılan bir çalışmada, genotip 1 ile enfekte olan hastalarda hepatosellüler karsinom diğer genotiplere göre yüksek bulunmuştur (186). Bizim çalışmamızda, genotip 1b'li hastaların % 15.5'inde siroz, % 5'inde de HCC tesbit

edilmiştir (tablo 16). Genotip 1b dışındaki genotiplerle enfekte olan hastalarımızda hepatoselüler karsinom tesbit edilmemiş olup literatürler ile uyumlu idi.

Ekstrahepatik komplikasyonlar ve bazı immunolojik bulgu ya da semptomların HCV enfeksiyona eşlik ettiği yapılan araştırmalar ile göstermiştir. Farklı çalışmalarda HCV'ye bağlı ekstrahepatik bulguların sıklığı % 40 - 70 arasında değişmektedir (119). Bizim çalışmamızda ise ekstrahepatik komplikasyonlar % 10.4 olarak tesbit edilmiş olup bunların, % 4.86'ünü DM, % 2.8'ini otoimmün tiroit ve %2.8'ini nonhodgkin lenfoma oluşturmaktadır (tablo 13).

Erzurum bölgesinde 2010 yılında yapılan bir çalışmada, ekstrahepatik komplikasyonların ileri yaş ve kadın hastalarda daha fazla olduğu tesbit edilmiştir (187). Bizim çalışmamızda ise ekstrahepatik komplikasyonu olan grupla, olmayan grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark olmadığı tesbit edilmiştir.

Kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda en sık rastlanan ekstrahepatik komplikasyon esansiyel mikst kriyoglobulinemi olup prevalansı % 3-54 arasında değişmektedir (119). Küçükbaş ve ark.'nın 25 kronik HCV enfeksiyonlu hastada yapmış oldukları çalışmada, olguların hiçbirinde esansiyel mikst kriyoglobulinemi tespit edilememiştir (121). Bizim olgularımız içerisinde de Küçükbaş ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmaya benzer şekilde esansiyel mikst kriyoglobulinemi tanısı alan hasta saptanmadı. Bunun nedeni, HCV enfeksiyonuna bağlı ekstrahepatik komplikasyonların ülkeler arasında farklılıklar göstermesi olabilir. Ancak bu konuda ülkemizde daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

HCV enfeksiyonunun ekstrahepatik komplikasyonlarından biri de membranoproliferatif glomerulonefrittir (MPGN). HCV enfeksiyonunda MPGN gelişimi, kriyoglobulinemik vaskülitte bağlı ya da immunkompleksler aracılığı ile olmaktadır. ABD'de HCV enfeksiyonu ile birlikte MPGN prevalansı % 10-20 oranında bildirilmektedir (188). Ülkemizde ise HCV ve MPGN birlikteliği olan az sayıda vaka vardır. Usalan ve ark. tarafından bildirilen, 20 yaşında HCV enfeksiyonu olan ve MPGN tespit edilen bir olgu mevcuttur (189). Yine Dizer ve ark. tarafından 2003 yılında 32 yaşında bir erkek hastada HCV ve MPGN birlikteliği saptanmıştır (190). Ancak bizim olgularımız içerisinde glomerulonefrit tanısı alan hasta tesbit edilmedi. Bunun nedeni, ABD gibi ülkelerde farklı genotiplere bağlı olarak bu komplikasyonun gelişebileceğidir. Bu konuda ülkemizde daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

HCV enfeksiyonunun bir diğer ekstrahepatik komplikasyonu liken planustur. Liken planus ve HCV birlikteliği üzerine pek çok yayın yapılmıştır ve liken planus tanılı hastalarda antiHCV pozitifliğinin sağlıklı popülasyondan yüksek olduğu bildirilmiştir (191). HCV ile liken planus arasındaki patogenetik ilişkinin mekanizması tam olarak aydınlatılmış değildir.

Yapılan araştırmalarda liken planus ile HCV viral yükü ve genotipi arasında bağlantı tespit edilememiştir (192, 193). Bizim hastalarımız arasında liken planus tanısı alan hasta saptanmamıştır.

Kronik HCV enfeksiyonuna ekstrahepatik komplikasyon olarak hipotroidi ve otoimmün tiroidit eşlik edebilir. Aynı zamanda peg-İFN tedavisi verilen hastalarda da tiroid disfonksiyonu geliştiği bilinmektedir. İFN α ile ilişkili üç tip tiroid disfonksiyonu bilinmektedir. Bunlar otoimmün hipotroidi, destrüktif tiroidit ve Graves hipertroidisi olarak sayılabilir (125). Bu nedenle tedavi öncesi hastaların tiroid hormon düzeyleri mutlaka bilinmelidir. Marazuela ve ark.'nın 207 Anti-HCV pozitif hastayla yapmış olduğu çalışmada, interferon tedavisi öncesi hastaların % 6.7'sinde tiroid otoantikoru pozitifliği ve % 4.8'inde hipotroidi bulmalarına karşın, bu oranlarının genel populyasyondan farklı olmadığını bildirmişlerdir (194). Tran ve ark.'nın HCV enfeksiyonu olan 72 hastada yaptığı çalışmada ise, hastaların % 2.7'sinde hipotroidi saptamışlar ve kadın hastalarda bu oranın % 31 olduğunu belirtmişlerdir. Bu alışma sonucuna göre Hepatit C ile tiroid otomnitesi birlikteliğinin anlamlı olduğunu bildirmişlerdir (195). Ülkemizde 2001 yılında Dökmetaş ve ark.'nın 71 otoimmün tiroiditli hasta ile yapmış oldukları çalışmada, hastalarda anti-HCV pozitiflik oranını % 5.6 olarak bulunmuş ve bu oranın normal populyasyona göre yüksek olduğunu saptamışlardır (196). 2003 yılında Cesur ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada, HCV ile enfekte 30 hastanın % 6.6'sında T₃, T₄ yüksekliliği, % 3.3'ünde otoimmün tiroidit bildirilmiştir (197). Bizim alışmamızda da Cesur ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmaya benzer şekilde, hastaların % 2.8'inde otoimmün tiroidit saptanmıştır (tablo 13). Ancak alışmamızda hastaların daha önceki tiroid hormon düzeyleri bilinmediğinden bulunan tiroid disfonksiyonlarının primer hastalıktan mı yoksa interferon tedavisinin yan etkisinden mi kaynaklandığını belirlemek mümkün olmamıştır.

Kronik HCV ile tip 2 DM ve glukoz intoleransı arasında ilişki olduğuna dair çok sayıda yayın bulunmaktadır. Bazı alışmalarda, DM'nin HCV enfeksiyonun bir ekstrahepatik komplikasyonu olabileceği bildirilirken, bazı çalışmalarda da bu birlikteliğin karaciğer hasarının ağırlılığı ve ileri fibrozis ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir (198, 199). Ayrıca interferon tedavisinin glukoz intoleransını düzelttiği ve diyabet tedavisinde HCV enfeksiyonunun ilerlemesini yavaşlattığı yönünde çalışmalar bulunmaktadır (200). Hatta bazı yayınlarda, HCV enfeksiyonlu hastalarda en sık birliktelik gösteren hastalığın tip 2 DM olduğu bildirilmektedir (199, 201). Kronik HCV ve DM arasındaki ilişki ilk kez 1994 yılında Allison'un yapmış olduğu çalışmada tesbit edilmiştir. Bu çalışmada transplantasyona verilen 34 HCV enfeksiyonu olan sirozlu hastanın 17 (% 50)'sinde DM saptanmış, HCV enfeksiyonu olmayan

64 sirozlu hastanın ise 6 (% 9)'sında DM saptanmıştır (202). Bu çalışmadan sonra diyabetik hastalarda HCV seropozitifliğinin normal popülasyona oranla belirgin olarak yüksek olduğunu bildiren çok sayıda yayın yapılmıştır. Bu yayınlarda, diyabetik hastalarda HCV seropozitifliği % 4.2 - 18.7 arasında değişmektedir (203, 204, 205). HCV enfeksiyonuna bağlı sirozu olan hastalarda bu oran % 50'ye kadar ulaşmaktadır (202). Noto ve ark. 2006 yılında retrospektif olarak 1117 kronik viral hepatitli hastada yapmış oldukları çalışmada, DM'nin HCV'li hastalarda HBV'li hastalara göre belirgin olarak fazla olduğu gösterilmiştir (206). Bu konuyla ilgili ülkemizde yapılan çalışmaların sonuçları birbiriyle çelişkilidir. Özyılkan ve ark.'nın 100 HCV enfeksiyonlu hasta ile yapmış olduğu çalışmada, hastaların % 8'inde DM saptamışlardır (207), Bahçecioğlu ve ark. 88 HCV enfeksiyonlu hastanın % 7.9'unda, Kurt ve ark. 130 hastanın % 4.6'sında, Balık ve ark. 101 hastanın % 6'sında, Aladağ ve ark. 160 hastanın % 5'inde DM tesbit etmişlerdir (208, 209, 210, 211). Yine 2005 yılında Kadiroğlu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, HCV enfeksiyonu olan hastaların % 12.5'inde DM saptanmıştır (212). Bu oranların, normal popülasyona göre yüksek olması nedeniyle, ülkemizde HCV'nin DM için bir risk faktörü olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ancak Orbay ve ark. 179 kronik HCV'li hastanın %3.3'ünde, Ersöz ve ark 82 hastanın %2.4'ünde, Gürbüz ve ark. 114 hastanın %1.8'inde DM saptamışlardır ve HCV enfeksiyonunun DM açısından risk faktörü olmadığını belirtmişlerdir (213, 214, 215). Bizim çalışmamızda da Orbay ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmaya benzer şekilde hastaların % 4.86'sında DM saptanmıştır. Çalışmamızda DM oranının normal popülasyona göre düşük olması nedeniyle, HCV'nin DM için bir risk faktörü olmadığını düşünmekteyiz. Ancak, ülkemizde bu konuyla ilgili çok daha geniş hasta popülasyonu üzerinde ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bazı çalışmalarda, HCV enfeksiyonu ile birlikte non-hodgkin lenfoma, Sjögren sendromu, amiloidoz, pankreatit gibi olgular bildirilmiştir (216, 217, 218, 219). 2003 yılında Yenice ve arkadaşları tarafından nonhodgkin lenfoma tanılı 84 hastada yapılan çalışmada, anti-HCV pozitifliğini % 7.1 olarak tespit etmişlerdir (220). Bizim çalışmamızda, hastaların % 2.8'inde NHL mevcut olup, HCV'nin B hücreli lenfoproliferatif hastalıkların gelişiminde bir rolü olabileceğini düşünmekteyiz (tablo 13). Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak hastalarımızda Sjögren sendromuna, amiloidoza ve pankreatite rastlanmamıştır.

Sonuç olarak, HCV enfeksiyonu ciddi bir sağlık problemidir. Bu nedenle tedavi kriterlerine uyan tüm HCV ile enfekte bireyler tedavi edilmelidirler. Tedavi başlanacak hastalarda, antiviral tedavinin süresinin belirlenmesinde HCV genotipinin saptanması önemlidir. Çalışmamızda Doğu Karadeniz Bölgesinde baskın genotipin % 97.23 ile genotip 1 olduğu saptanmıştır. Genotip 1 ve 4 ile enfekte hastaların tedavi süresi 12 ay iken, genotip 2

ve 3 ile enfekte hastaların tedavi süresi 6 aydır. Dolayısıyla, genotip 2 ve 3 ile enfekte olan hastaların tedavi maliyeti, genotip 1 ve 4 ile enfekte olan hastalara göre daha düşüktür. Bölgemiz için genotip saptanmasının fiyat-etkinlik bakımından uygun olup olmadığı hususu tartışılabilir. Ancak, 6 aylık kısa tedavi süresi gerektiren genotip 3 ile enfekte hastalarda gereksiz yere interferon ve ribavirin tedavisini sürdürmenin oluşturabileceği komplikasyonları da gözardı etmemek gerektiği düşüncesindeyiz.

6. ÖZET

DOĞU KARADENİZ BÖLGESİ'NDE KRONİK HEPATİT C HASTALARININ GENOTİPLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Bu çalışmanın amacı; Doğu Karadeniz Bölgesi için ileri merkez özelliği taşıyan Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesinde Dahiliye Kliniğine başvuran kronik hepatit C hastalarının genotip dağılımını saptamak, genotip dağılımı ile intrahepatik, ekstrahepatik komplikasyonlar ve kronik hepatit C risk faktörleri arasındaki ilişkileri değerlendirmektir. Böylece bölgemizdeki baskın kronik hepatit C genotipleri saptanarak tedavilerin daha maliyet-etkin bir şekilde yapılabilmesi sağlanacaktır. Bu konu ile ilgili bölgemizde yapılan ilk çalışma olması nedeniyle elde edilecek sonuçlar referans özelliği taşıyacaktır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya Ocak 2008 - Ekim 2009 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Dahiliye bölümüne başvuran Trabzon ve çevre illerde yaşayan anti-HCV ve HCV RNA'sı pozitif olup kronik Hepatit C enfeksiyonu tanısı konmuş hastalar alındı. Çalışmaya dahil edilen 144 hastanın 73'ü (%50.7) kadın, 71'i (%49.3) erkek idi. Çalışmaya alınan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi ve hastaların cinsiyet durumu, ikamet yeri, hastalık süresi ve eşlik eden hastalıkları belirlendi. Hepatit C enfeksiyonunun bulaşmasındaki olası risk faktörleri hastaların vermiş oldukları hikayeye göre tesbit edildi. Tıbbi öykülerindeki olası risk faktörleri cinsiyete ve genotiplere göre değerlendirildi. Hastaların hepatit C enfeksiyonuna bağlı olarak gelişmiş olan komplikasyonları belirlendi ve intrahepatik ve ekstrahepatik komplikasyonlar olarak gruplandırıldı. Hastaların kliniğimize ilk başvuru anındaki ALT, AST, hemogram, protrombin zamanı ve HCV RNA değerleri alındı. Hastaların tesbit edilen HCV genotiplerine göre Doğu Karadeniz Bölgesi'nde HCV genotip dağılımı belirlendi. HCV genotiplerinin, illere, cinsiyete, yaş guruplarına göre dağılımı tesbit edildi. Hastaların genotip dağılımına göre, intrahepatik ve ekstrahepatik komplikasyonları ve olası risk faktörleri de belirlendi.

Hastaların Anti-HCV tayini, Architect (Abbott, ABD) sistemi kullanılarak makroelisa yöntemiyle araştırılmıştır. HCV RNA tesbiti polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle, HCV genotip tayini ise LIPA (Line Probe Assay) yöntemiyle saptanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya alınan 144 hastanın 137'sinde (%95.15) genotip 1b, 3'ünde (%2.08) genotip 1a, 4'ünde (%2.77) genotip 3a tesbit edildi.

Çalışmaya alınan hastalar olası risk faktörlerine göre değerlendirildiğinde; 9'unda kan transfüzyonu, 71'inde cerrahi operasyon öyküsü, 37'sinde diş tedavisi öyküsü, 7'sinde hemodiyaliz öyküsü, 3'ünde şüpheli cinsel temas öyküsü ve 1'inde ise hepatit C ile enfekte aile bireyi öyküsü mevcuttu. Hastaların 16'sında risk faktörü saptanamadı. Hastalarda tesbit edilen olası risk faktörleri cinsiyetlerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Hastalar yaş gruplarına göre HCV RNA değerleri yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Hastalar kronik HCV enfeksiyonu yanında eşlik eden diğer hastalıklar yönünden değerlendirildi. Hastaların 27'sinde (% 19) hipertansiyon, 5'inde (% 3.5) solid organ malignitesi, 1'inde (% 1.4) kronik hepatit B enfeksiyonu tesbit edildi. Toplam 29 hastada kronik hepatit C enfeksiyonuna bağlı intrahepatik komplikasyonlar tesbit edildi. Bu hastaların 22'sinde (%15.27) karaciğer sirozu, 7'sinde (% 4.9) hepatoselüler karsinom saptandı. Hastaların toplam 24 hastada ekstrahepatik komplikasyonlar tesbit edildi. Bu hastaların 7'sinde (%4.86) diabetes mellitus, 4'ünde (% 2.8) otoimmün troidit, 4'ünde (% 2.8) nonhodgkin lenfoma mevcuttu. Ekstrahepatik komplikasyonu olan hastalar ile ekstrahepatik komplikasyonu olmayan hastaların cinsiyet, yaş grupları ve HCV RNA değerleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç: HCV enfeksiyonu ciddi bir sağlık problemidir. Bu nedenle tedavi kriterlerine uyan tüm HCV ile enfekte bireyler tedavi edilmelidirler. Tedavi başlanacak hastalarda, antiviral tedavinin süresinin belirlenmesinde HCV genotipinin saptanması önemlidir. Çalışmamızda Doğu Karadeniz Bölgesinde baskın genotipin % 97.23 ile genotip 1 olduğu saptanmıştır. Genotip 1 ve 4 ile enfekte hastaların tedavi süresi 12 ay iken, genotip 2 ve 3 ile enfekte hastaların tedavi süresi 6 aydır. Dolayısıyla, genotip 2 ve 3 ile enfekte olan hastaların tedavi maliyeti, genotip 1 ve 4 ile enfekte olan hastalara göre daha düşüktür. Bölgemiz için genotip saptanmasının fiyat-etkinlik bakımından uygun olup olmadığı hususu tartışılabilir. Ancak, 6 aylık kısa tedavi süresi gerektiren genotip 3 ile enfekte hastalarda gereksiz yere interferon ve ribavirin tedavisini sürdürmenin oluşturabileceği komplikasyonları da gözardı etmemek gerektiği düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimeler: Hepatit C virüsü, hepatit C virüsü genotipleri, Doğu Karadeniz Bölgesi

7. SUMMARY

EVALUATION OF THE GENOTYPES OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C IN THE EASTERN BLACK SEA REGION

Purpose: The aim of this study is to determine the genotype distribution of the patients with chronic hepatitis C applying to Internal Medicine Clinic of Farabi Hospital at Karadeniz Technical University which has the reference feature for the Eastern Black Sea Region and to provide more cost-effective treatments by taking into account the dominant genotypes in the region. As it is the first study on this subject in the region, the results to be obtained will have the reference value.

Material and Methods: The study included anti-HCV and HCV RNA positive patients with chronic hepatitis C infection diagnosis living in Trabzon and the neighboring provinces who applied to Internal Medicine Clinic of Farabi Hospital at the Black Sea Technical University School of Medicine between January 2008 and October 2009. Of the 144 patients included in the study, 73 (50.7%) were female and 71 (49.3 %) were male. The files of the patients were reviewed retrospectively and their gender, accommodation place, duration of disease and concomitant diseases were identified. Possible risk factors for transmission of hepatitis C infection in patients were determined according to the story they gave. Possible risk factors in medical histories were evaluated according to gender and genotypes. The complications of patients developed due to hepatitis C infection were identified and classified as intrahepatic and extrahepatic complications. ALT, AST, blood count, prothrombin time, and HCV RNA values at the time of the first application to the Clinic were recorded. HCV genotype distribution in the Eastern Black Sea Region was determined according to the detected HCV genotypes of the patients. The distribution of HCV genotypes according to provinces, gender, and age groups was detected. According to the distribution of genotypes of the patients, intrahepatic and extrahepatic complications and possible risk factors were also identified.

The determination of Anti-HCV patients was investigated with macroelisa method by using Architect (Abbott, the USA). The determination of HCV RNA was done with polymerase chain reaction (PCR), and the determination of HCV genotype was done with LIPA (Line Probe Assay) method.

Findings: Of the 144 patients in the study, 137 (95.15 %) were diagnosed with genotype 1b, 3 (2.08%) with genotype 1a, and 4 (2.77 %) with genotype 3a.

When evaluated according to potential risk factors, it was reported that 9 patients had blood transfusion, 71 had surgical operation history, 37 had dental treatment history, 7 had hemodialysis history, 3 had suspected sexual contact, and 1 had a family member with hepatitis C infection. There were not any risk factors in 16 patients. The potential risk factors identified in patients compared to gender were not statistically significant ($p>0.05$). When the patients were compared by age groups in terms of HCV RNA values, there were not any statistically significant differences ($p>0.05$).

Patients with chronic HCV infection were evaluated in terms of accompanying diseases. 27 (19%) patients were diagnosed with hypertension, 5 (3.5%) with solid organ malignancy, and 1 (1.4%) with chronic hepatitis B infection. A total of 29 patients were diagnosed with intrahepatic complications due to chronic hepatitis C. Of these patients, 22 (15.27%) were diagnosed with liver cirrhosis and 7 (4.9%) with hepatocellular carcinoma. A total of 24 patients were detected with extrahepatic complications. 16 (11.1%) of these patients had diabetes mellitus, 4 (2.8%) had autoimmune thyroiditis, and 4 (2.8%) had nonhodgkin lymphoma. When gender, age groups, and HCV RNA values of the patients with and without extrahepatic complications were compared, no statistically significant difference was found ($p>0.05$).

Results: HCV infection is a serious health problem. Therefore, all HCV-infected individuals complying with treatment criteria should be treated. HCV genotype determination is important to determine the duration of antiviral therapy for the patients to be treated. In our study, the dominant genotype in the Eastern Black Sea Region was found to be genotype 1 with 97.23%. The duration of treatment for the patients with genotypes 1 and 4 is 12 months, while the duration of treatment for the patients with genotypes 2 and 3 is 6 months. Therefore, the cost of treatment for the patients with genotypes 2 and 3, compared to patients infected with genotypes 1 and 4, is lower. Whether the detection of genotype in our region is appropriate in terms of cost-effectiveness can be discussed. However, we are of the opinion that unnecessary interferon and ribavirin treatment for the patients infected with genotype 3 which requires a short treatment of 6 months may lead to some complications, which should not be ignored.

Key Words: Hepatitis C virus, hepatitis C virus genotypes, the Eastern Black Sea Region

8. KAYNAKLAR

1. Cheney C, Chopra S, Graham C: Hepatitis C. *Infect Dis Clin North Am*, 2000;14:633-667
2. Koff RS. Hepatitis C. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. *Infectious Diseases*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams, 2004: 779- 84.
3. Sünbül M, Leblebicioğlu H. Kronik hepatit C tedavisinde PEG-interferonların kullanımı. *Flora*, 2003; 8: 3-16.
4. Davis GL: Hepatitis C virus genotypes and quasispecies. *Am J Med*, 1999;107:21-26.
5. Yaginuma R, İkejima K, Okumura K, Kon K, Suzuki S, Takei Y ve ark. hepatic steatosis is a predictor of poor response to interferon α -2b and ribavirin combination therapy in japanese patient with chronic hepatitis C. *Hepatology Research*, 2006; 35: 19-25.
6. Thomas DL, Lemon SM. Hepatitis C. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 1736-60.
7. Forns X, Bukh J: The molecular biology of hepatitis C virus, genotypes and quasispecies. *Clinics in Liver Disease*, 1999;3:693-716.
8. Naoumov NV: Hepatitis C virus infection in Eastern Europe. *J Hepatol*, 1999;31:84-87.
9. Trepo C, Pradat P: Hepatitis C virus infection in Western Europe. *J Hepatol*, 1999;31:80-83.
10. Yıldız E, Öztan A, Sur F, et al. Molecular characterization of a full genome Turkish hepatitis C virus 1b isolate (HCV-TR1): A predominant viral form in Turkey. *Virus Gene*, 2002; 25: 169-77.
11. Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the Liver and Biliary System*. 11th ed. London: Blackwell Publishing Ltd, 2002: 305-19.
12. Boyer N, Marcellin P: Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C. *J Hepatol*, 2000;32:98-112.
13. Ökten A. Hepatit C Virüsü İnfeksiyonuna Genel Bakış. Eds: Tekeli E, Balık İ. *Viral Hepatit 2003 kitabında*. İstanbul: Karakter Color A.Ş., 2003:184-85
14. Erensoy S. Hepatit C Virüsü Virolojik Özellikler, Kimliği, Klinik Moleküler Viroloji. *Hepatit C Virus İnfeksiyonu: Laboratuardan Kliniğe, Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği 10. Yıl Toplantısı kitabında*. İstanbul, 2002:19-28.
15. Savaş MC, Şimşek H. Kronik Hepatitler. Eds: Uzun Ö, Ünal S. *Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları kitabında*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2002:593-39.

16. Bukh J, Purcell RH. A milestone for hepatitis C virus research: A virus generated in cell culture is fully viable in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103: 3500-3501.
17. Çuhadar B. Anti HCV taraması yapılmış olan kan vericilerinde RT-PZR ile HCV RNA tarama çalışması. Ankara 2006; Ulusal Tez Merkezi, Tez No: 198827
18. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virüs infection. *N Engl J Med*, 2001; 345: 41-52.
19. Davis GL. Hepatitis C virus genotypes and quasispecies. *Am J Med*, 1999; 27;107(6B):21S-6S.
20. Bukh J, Purcell R H,. Sequence analysis of the 5' UTR of the hepatitis C virus *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89: 4942-4946
21. Wang C, Siddiqi A, Structure and function of the hepatitis C virus internal ribosome entry site *Curr Top Microbiol*, 1995;203: 99-115
22. Aygen B. Hepatit C. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 2006; 2(16): 21-33.
23. Yenen OŞ. Akut viral hepatitler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 1148-1189.
24. Kanda T, Steele R, Ray R, Ray RB. Small interfering RNA targeted to hepatitis C virus 5' nontranslated region exerts potent antiviral effect. *J Virol*, 2007;81:669-76.
25. Houghton M, Weiner A Han j et al. Moleküler biology of the hepatitis C viruses. *Hepatology*, 1991; 14: 381-388
26. Hijikata M, Kato N, Ootsuyama Y, et al. Gene mapping of the putative structural region of the hepatitis C genomu by in vitro processing analysis *Sci USA*. 1991;88: 5547-5551
27. Murayama M, Katano Y, Nakano I, Ishigami M, Hayashi K, Honda T, et al. A mutation in the interferon sensitivity-determining region is associated with responsiveness to interferon-ribavirin combination therapy in chronic hepatitis patients infected with a Japan-specific subtype of hepatitis C virus genotype 1B. *J Med Virol*, 2007;79(1):35-40.
28. Forns X, Costa J. HCV virological assessment. *J Hepatol*, 2006;44(1 Suppl):S35-S39.
29. Appel N, Schaller T, Penin F, et al . From structure to function: new insights into hepatitis C virus RNA replication. *J Biol Chem*, 2006 Apr 14; 281: 9833-6.
30. Lindenbach BD, Rice CM. Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. *Nature*, 2005; 436: 933-38.
31. Brass V, Moradpour D, Blum HE. Molecular virology of hepatitis C virus (HCV): 2006 update. *Int J Med Sci*, 2006; 3: 29-34.
32. Nizar N. Zein. Clinical significans of hepatitis C virus genotypes. *Clin Microbiol Rew*, 2000: 223

33. Bartenschlager R. The hepatitis C virus replicon system: from basic research to clinical application. *J Hepatol*, 2005; 43: 210-6.
34. Shuhart MC. Gretch DR, Hepatitis C and G Viruses, Patrick Murray ed. *Manuel of Clinical Microbiology*, 8th ed. 2003;2: 1480-94.
35. Ogata N, Alter H J, Miller R H, Purcell R H. Nucleotide sequence and mutation rate of the H strain of hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88: 3392-3396.
36. Gomez J, Martell M, Quer J, et al. Hepatitis C viral quasispecies. *J Viral Hepat*, 1999; 6: 3-16.
37. Kato N. Molecular virology of hepatitis C virus. *Acta Med Okayama* , 2001; 55: 133-159.
38. Li, J. S., S. P. Tong, L. Vitvitski, D. Lepot, and C. Trepo. 1991. Evidence of two major genotypes of hepatitis C virus in France and close relatedness of the predominant one with the prototype virus. *J. Hepatol*, 13(Suppl. 4): S33–S37.
39. Li, J. S., S. P. Tong, L. Vitvitski, D. Lepot, and C. Trepo. 1991. Two French genotypes of hepatitis C virus: homology of the predominant genotype with the prototype American strain. *Gene*, 105:167–172.
40. P. Simmonds, A. Alberti, H. J. Alter, F. Bonino, D. W. Bradley, C. Brechot, J. T. Brouwer, S. W. Chan, K. Chayama, D. S. Chen, Q.-L. Choo, M. Colombo, H. T. M. Cuypers, T. Date, G. M. Dusheiko, J. I. Esteban, O.Fay, S. J. Hadziyannis, J. Han, A. Hatzakis, E. C. Holmes, H.Hotta, M. Houghton, B. Irvine, M. Kohara, J. A. Kolberg, G. Kuo, J. Y. N. Lau, P. N. Lelie, G. Maertens, F. McOmish, T. Miyamura, M. Mizokami, A. Nomoto, A. M. Prince, H. W. Reesink, C. Rice, M. Roggendorf, S. W. Schalm, T. Shikata, K. Shimotohno, L. Stuyver, C. Tre'po, A. Weiner, P. L. Yap, ve M. S. Urdea, *Letter, Hepatology* 1994;19:1321–1324,
41. Akhan S. Hepatit C virusu. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 1148-1189.
42. Kanazawa Y, Hayashi N, Mita E, et al. Influence of viral quasispecies on effectiveness of interferon therapy in chronic hepatitis C patients. *Hepatology*, 1994;20: 1121-1130.
43. Simmonds P. Virology of hepatitis C virus. *Clin Ther*, 1996; 18 : 9-36.
44. Bozdayı AM. HCV genotipleri: isimlendirme, epidemiyoloji ve saptama yöntemleri. In: Çakaloğlu Y, ed. *Hepatit C Güncelleme Toplantısı (11-13 Ocak 2008, İstanbul) Konuşma Metinleri*. İstanbul: Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği, 2008:47-8.
45. Abacıoğlu YH, Davidson F, Tuncer S, et al. The distribution of hepatitis C virus genotype in turkish patients. *Journal of Viral Hepatitis*, 1995;2: 297-301.

46. Erensoy S, Göksel S, Akarca US, et al. Hepatit C virusun polimeraz zincir reaksiyonu ürünlerinin doğrudan dizi analizi ile genotiplendirilmesi. *Flora*, 2002; 7: 104-111.
47. Abacıoğlu H . Hepatit C virüsünün virolojik ve moleküler özellikleri. *Aktüel Tıp Dergisi*, 1997;2:143-150.
48. JHU Liver Research Center library, liver disease, hepatic C, figure 5
49. Smith, D. B., and P. Simmonds. 1997. Molecular epidemiology of hepatitis C virus. *J. Gastroenterol. Hepatol*, 12:522–527.
50. Costella, Annastella and Health Protection Agency United Kingdom. Hepatitis C in the UK 2008. The Health Protection Agency Annual Report. Health Protection Agency Centre for Infections, London, 2008.
51. French Institute for Public Health Surveillance (InVS). Institut de veille sanitaire. Hepatite C. Surveillance nationale de l'hepatite C a partir des poles de reference volontaires. Donnees 2001–2007.2010 Available at, 28 September 2010
52. Halfon P, Bourliere M, Penaranda G, Khiri H, Ouzan D. Real-time PCR assays for hepatitis C virus (HCV) RNA quantitation are adequate for clinical management of patients with chronic HCV infection. *J Clin Microbiol*, 2006;44:2507-11
53. Zhou D, Fan X, Tan D, Xu Y, Tavis JE, Di Bisceglie AM. Separation of near full-length hepatitis C virus quasispecies variants from a complex population. *J Virol Methods*, 2007; 141:220-224.
54. Shakil O, Conry-Cantilena C, Alter HJ et al. Volunteer blood donors with antibodies to hepatitis C virus: Klinikal Biochemical, virological and historogical features. *Ann intern Med*, 1995;123:330-37.
55. Pullukçu H. Hepatit C epidemiyolojisi ve tanımlar. Arman D, Leblebicioğlu H (editörler). *İnfeksiyon hastalıklarında tedavi dizisi 14*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi , 2009: 9-15.
56. Global database on blood safety summary report 1998- 1999 [Internet]. Geneva: World Health Organization [erişim: 10 Mayıs 2009]
57. Pawlotsky JM. Use and Interpretation of Virological Tests for Hepatitis C. *Hepatology*, 2002;36:S65-S73.
58. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Hepatitis C Disease Management Guide. PDR 2005. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C. 63 AASLD Practice Guideline. 2005 Third Edition. Thomson PDR, Montvale, NJ USA. April 2005: 201-241.

- 59.** Patrick J. Lynch, MD. Hepatitis Annual Update 2005. Director: Hepatitis C Treatment: 2005. Bruce R. Bacon, MD. Clinical Care Options, Hepatitis. SantaBarbara, California, USA. June 2005: 113-124.
- 60.** Pascu M, Martus P, Hohne M, et al. Sustained virological response in hepatitis C virus type 1b infected patients is predicted by the number of mutations within the NS5A-ISDR: a meta-analysis focused on geographical differences. *Gut*, 2004; 53: 1345-51.
- 61.** Hofmann WP, Zeuzem S, Sarrazin C. Hepatitis C virus-related resistance mechanisms to interferon alpha-based antiviral therapy. *J Clin Virol*, 2005; 32: 86-91.
- 62.** Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*, 2007; 13: 2436-41.
- 63.** Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int.* 2009; 29 (Suppl 19): 74-81.
- 64.** Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet*, 2000; 355(9207): 887-91.
- 65.** Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*, 2005; 5: 558-67.
- 66.** Hepatitis C global prevalence (update). *Wkly Epidemiol Rec*, 2000; 75: 18-9.
- 67.** Deuffic S, Poynard T, Valleron AJ. Correlation between hepatitis C virus prevalence and hepatocellular carcinoma mortality in Europe. *J Viral Hepat*, 1999; 6: 411-43.
- 68.** Ökten A. Türkiye’de kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinoma etiyolojisi. *Güncel Gastroenterol*, 2003; 7: 187-91.
- 69.** Tözen N. “HCV infeksiyonunun Türkiye açısından önemi” Epidemiyoloji ve projeler. In: Çakaloğlu Y, ed. Hepatit C Güncelleme Toplantısı (11-13 Ocak 2008, İstanbul) Konuşma Metinleri. İstanbul: Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği, 2008:1-3.
- 70.** Mıstık R. Türkiye’de viral hepatit epidemiyolojisi ve Yayınların irdelenmesi. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, eds. *Viral Hepatit 2007*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2007: 10-50.
- 71.** Mıstık R., Balık İ, Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi –Viral Hepatit 2001,1 baskı ,İstanbul Deniz Ofset 2000: 10-55.
- 72.** Yildirim B, Barut S, Bulut Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C viruses in the province of Tokat in the Black Sea region of Turkey: A population-based study. *Turk J Gastroenterol*, 2009; 20: 27-30.
- 73.** Di Stefano R, Stroffolini T, Ferraro D, et al. Endemic hepatitis C virus infection in a Sicilian town: further evidence for iatrogenic transmission. *J Med Virol*, 2002; 67: 339-44.

74. Okayama A, Stuver SO, Tabor E, et al. Incident hepatitis C virus infection in a community-based population in Japan. *J Viral Hepat*, 2002; 9(1): 43-51.
75. Sünbül M. HCV enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve korunma. Oben matbaası, *Viral Hepatitler* 2007:203-204
76. Kölgeliler S, Ertek M, Erol S, Tasyaran M. Erzurum çevresinde Hepatit C seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi*, 2003;8:166-170.
77. Turunç T, Sezgin N, Uncu H, Demiroglu YZ, Arslan H. Kan donörlerinde Hepatit B ve C seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi*, 2003;8:166-170.
78. Sencan İ, Sahin İ, Kaya D, Bahtiyar Z. Yeni kurulan bir Tıp Fakültesi hastanesinde sağlık çalışanlarının Hepatit B ve Hepatit C seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi*, 2003;8:47-50.
79. Gülcan EM, Sağlık N, Siraneci R, Öztürk H, Yalçın A, Ulucaklı Ö. Hastaneye başvuran ve risk faktörü olmayan asemptomatik adolesanlarda anti-HCV pozitifliği ve erişkin kan donörleri ile karşılaştırılması. *Viral Hepatit Dergisi*, 2003;8:51-55.
80. Kökoğlu ÖF, Geyik MF, Uçmak H, Aslan S, Ayaz C, Hosoğlu S. Diyarbakır ilinde kan donörlerinde HBsAg ve Anti-HCV prevalansı. *Viral Hepatit Dergisi*, 2003;8:56-59.
81. Tekerekoğlu MS, Aktas E, Özerol IH, Durmaz R. Onsekiz-kırkbes yaş grubu kadınlarda HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV seropozitifliği. *Viral Hepatit Dergisi*, 2004;9:46-49.
82. Sümer Z, Sümer H, Bakıcı MZ, Koç S. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi kan merkezi donör kanlarının HBsAg, anti-HCV, anti-HIV ve sifiliz seropozitifliği yönünden değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi*, 2000;7:330-332.
83. Sencan İ, Sahin İ, Çatakoğlu N, Üsküdar O, Bahtiyar Z, Yıldırım M. Kronik hemodiyaliz hastalarında hepatit B ve C belirleyicilerinin değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi*, 2002;8:463-466.
84. Aslan G, Ulukanlıgil M, Seyrek A. Şanlıurfa ilinde HBsAg, anti-HCV seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi*, 2001;7:408-410.
85. Okan V, Araz M, Demirci F ve ark. Tip 2 Diabetes mellituslu olgularda hepatit B ve C virus enfeksiyonu prevalansı. *Viral Hepatit Dergisi*, 2000;6:179-181.
86. Apan TZ, Yıldırım RC, Kılıç D. Kırıkkale ilindeki berberlerde hepatit B ve hepatit C seroprevalansının saptanması. *Viral Hepatit Dergisi*, 2001;7:219-223.
87. Bayat N, Dinç E, Akdik İ ve ark. Kan donörlerinde anti-HCV pozitifliği. *Viral Hepatit Dergisi*, 1999;5:54-55.
88. Özsoy MF, Emekdas G, Pahsa A ve ark. Sağlık çalışanlarında hepatit B ve hepatit C seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi*, 2000;6:71-74.

- 89.** Ayyıldız A, Aktas AE, Yigit N, Uslu H. Atatürk Üniversitesi diş hekimliği çalışanlarının hepatit B ve C yönünden incelenmesi. *Viral Hepatit Dergisi*, 2000;6:113
- 90.** Di Biceglie AM. Hepatitis C *Lancet* 1998 ;251-351-355.
- 91.** Kocak N, Hepgul S, Ozbayburtlu S, Altunay H, Ozsoy MF, Kosan E, Aksu Y, Yilmaz G, Pahsa A. Trends in major transfusion-transmissible infections among blood donors over 17 years in Istanbul, Turkey *J Int Med Res*, 2004;32(6):671- 5.
- 92.** Hauri AM, Armstrong GL, Hutin YJ. The global burden of disease attributable to contaminated injections given in health care settings. *Int J STD AIDS*, 2004; 15(1): 7-16.
- 93.** Wreghitt TG. Blood-borne virus infections in dialysis units a review. *Rev. Med. Virol*, 1999;9:101–109.
- 94.** Akkız H. HCV Enfeksiyonu: Epidemiyoloji ve korunma. *Viral Hepatit 2003*. Viral Hepatitle Savasım Derneği, 2003;199-216.
- 95.** Aygen B. Hemodiyaliz ünitelerinde hastane enfeksiyonu kontrolü. *Hastane enfeksiyonları Dergisi*, 2006: 10; 52-62.
- 96.** Yazdanpanah Y, De Carli G, Miguères B, *et al.* Risk factors for hepatitis C virus transmission to health care workers after occupational exposure: a European case-control study. *Clin Infect Dis*, 2005; 41(10): 1423-30.
- 97.** Beltrami EM, Kozak A, Williams IT, *et al.* Transmission of HIV and hepatitis C virus from a nursing home patient to a health care worker. *Am J Infect Control*, 2003; 31(3): 168
- 98.** Panlilio AL, Shapiro CN, Schabl CA, *et al.* Serosurvey of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and hepatitis C virus infection among hospital-based surgeons. *Journal of the American College of Surgeons*, 1995; 180: 16-24.
- 99.** Aygen B. Kan ve kan ürünleri transfüzyonu ile bulaşan enfeksiyonlar. Doğanay M, Ünal S, (ed' ler). *Hastane Enfeksiyonları Kitabı*. 1. baskı, Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara: 2003: 855-74.
- 101.** Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology*. 2002; 36(5 Suppl 1): S93-8.
- 101.** Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med*, 2006; 144(10): 705-14.
- 102.** Miller CL, Johnston C, Spittal PM, *et al.* Opportunities for prevention: hepatitis C prevalence and incidence in a cohort of young injection drug users. *Hepatology*, 2002; 36(3): 737-42.

- 103.** Murray JM, Law MG, Gao Z, Kaldor JM. The impact of behavioural changes on the prevalence of human immunodeficiency virus and hepatitis C among injecting drug users. *Int J Epidemiol*, 2003; 32(5): 708-14.
- 104.** Karaca C, Cakaloglu Y, Demir K, et al. Risk factors for the transmission of hepatitis C virus infection in the Turkish population. *Dig Dis Sci*, 2006; 51(2): 365-9.
- 105.** Thomas DL, Villano SA, Riester KA, *et al.* Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. *J Infect Dis*, 1998; 177(6): 1480-8.
- 106.** Donahue JG, Nelson KE, Munoz A et al Antibody to hepatitis C virus among cardiac surgery patients, homosexual men and intravenous drug users in Baltimore. Maryland. *Am J Epidemiol*, 1991;134:1206-11.
- 107.** Yıldırım B, Tahan V, Ozaras R, *et al.* Hepatitis C virus risk factors in the Turkish community. *Dig Dis Sci*, 2005; 50(12): 2352-5.
- 108.** Aykin N, Cevik F, Demirturk N, Demirdal T, Orhan S, Naz H. Anti- HCV positivity in sexual partners and offspring of patient with chronic hepatitis C. *Scand J Infect Dis*, 2008; 40(6-7): 533-7.
- 109.** Ghosn J, Leruez-Ville M, Chaix ML Sexual transmission of hepatitis C virus *Presse Med*, 2005 Aug 27;34(14):1034-8.
- 110.** Mondello P, Haiti S Vitale MG et al Anti-HCV antibodies in household contacts of patients with cirrhosis of the liver--preliminary results. *Infection*, 1992 Jan- Feb;20(1):51-2.
- 111.** Yenen OS. Hepatit C virusu. Topçu AW, Söyletir G, Doganay M (ed). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2. baskı. Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:1377-1400.
- 112.** Diagnosis and treatment of acute hepatitis C in adults, Figure provided by the Centers for Disease Control and Prevention; uptodate 2008.
- 113.** Puoti C, Castellacci R, Montagnese F, et al. Histological and virological features and follow-up of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels: the Italian prospective study of the asymptomatic C carriers (ISACC). *J Hepatol*, 2002; 37: 117-23.
- 114.** Dienstag JL, Isselbacher KJ. Chronic hepatitis In: Hauser K, Longo B, Jameson F eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th ed. New York, McGraw- Hill, 2005: 1844-1855.62
- 115.** Ohishi W, Kitamoto M, Aikata H, et al. Impact of aging on the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection in Japan. *Scand J Gastroenterol*, 2003; 38: 894-900.

- 116.** Tözün N. Hepatit C enfeksiyonunda ekstrahepatik belirti ve bulgular. Hepatit C tanı ve tedavisi “Ulusal Uzlaşma Toplantısı” 11. Ulusal Hepatoloji Kongresi, İstanbul:1999.
- 117.** Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci*, 2006; 3(2):47-52.
- 118.** Extrahepatik manifestations of hepatitis C virus infection, Sanjiv Chopra, MD uptodate; 2008.
- 119.** Cacaub P, Lunel F, Musset L, et al. Hepatitis C Virus and cryoglobulinemia. *N Engl J Med*, 1993; 328: 1121-1122.
- 120.** Şentürk H. HCV enfeksiyonu. Tekeli E, Balık İ (editörler). *Viral Hepatit*. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003: 222-225.
- 121.** Küçükbaş R, Parlak E, Şaşmaz N, Oğuz P, Koşar Y. Kronik hepatit C ve kriyoglobulinemi. *Gastroenteroloji* 1996; 7: 32.
- 122.** Karataş Ö, Dıraçoğlu D, Ekmekçi A ve ark. Hepatit C virusa bağlı kriyoglobulinemik vaskülitli bir olgu. *FTR Dergisi*, 2008; 54: 177-180.
- 123.** Serin E, Tahta M, Çolakoğlu S. Kronik karaciğer hastalığı ve diyabetes mellitus ilişkisi. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 1998; 23: 166-172.
- 124.** Jason T, Nyingi K, Kenneth E. Et al. Extrahepatik replication of HCV. *Hepatology*, 2006; 44: 15-22.
- 125.** Elbüken G, Ünlühızcı K. Endokrinolojik istenmeyen etkiler ve yaklaşım. Arman D, Leblebicioğlu H (editörler). *İnfeksiyon Hastalıklarında Tedavi Dizisi 14*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2009: 65-70.
- 126.** Zarebska Michaluk DA, Lebentejn DM. *Advances in Medical Sci*, 2010; 55: 67-73.
- 127.** Barrera JM, Francis B, Ercilla G, et al. Improved detection of anti-HCV in posttransfüzyon hepatitisi by a third-generation ELISA. *Vox Sang*, 1995; 68(1):15-18.
- 128.** Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J Viral Hepat*, 2001; 8: 87-95.
- 129.** Pilot J, Dubreuil P. Are blotting tests (Riba, western-blot...) still useful as markers of hepatitis C virus infection? *Journal of Hepatology*, 1995; 23(1):103- 105.
- 130.** Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*, 2004; 39: 1147-71.
- 131.** Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R. *Hepatitis C Virus. Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fifth edition, 2000; 2 : 1737-1742.

- 132.** Castro FJ, Sauleda S, Esteban JI, Viladomiu L, Martell M, Dragon E, Esteban R, Guardia J. Evaluation of hepatitis C virus RNA RT/PCR qualitative and quantitative second generation assays. *J Virol Methods*, 2001; 91:51-8.
- 133.** Akıncı E, Bodur H. HCV enfeksiyonunda klinik ve tanı. Tabak F, Balık İ, Tekelli E. *Viral Hepatit*. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği , 2007: 220-226.
- 134.** Asian Pasific Association for the study of the liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. Asian Pasific Association for the Study of the Liver (APASL) Hepatitis C Working Party. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007; 22: 615-633.
- 135.** Consensus statements on the prevention and management of hepatitis B and C in the Asia-Pacific region. Core working party for Asia-Pacific consensus on hepatitis B and C. *J of Gastroenterology and Hepatology*, 2000;15:825-41.
- 136.** Massard J, Ratzu V, Thabut D, et al. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 2006; 44(1 Suppl): S19-S24.
- 137.** Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*, 2007; 13: 2436-41.
- 138.** Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*, 2005;5: 558-67.
- 139.** Haris HE, Ramsay ME, Eldridge KP. Clinical course of hepatitis C virus during first decade of infection: cohort study. *BMJ*, 2002;234:450.
- 140.** Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med*, 2006; 144: 705-14.
- 141.** Barut S, Erkorkmaz U. Tokat Gaziosmanpaşa üniversitesi Hastanesinde anti-HCV pozitif hastalarda risk faktörlerinin analizi. *Mikrobiyol Bülülteni*, 2008; 42(4): 675-80.
- 142.** Kurt H, Battal I, Memikoğlu O, Yeşilkaya A, Tekeli E. Ankara bölgesinde sağlıklı bireylerde HAV, HBV ve HCV seroprevalansının yaşa ve cinsiyete göre dağılımı. *Viral Hepatit Dergisi*, 2003; 8(2): 88-96.
- 143.** Küçüköztaş MF, Özgüneş N, Yazıcı S. Kronik hepatit C'li hastalarda hepatit C virusu (HCV) genotipleri ile ALT ve HCV RNA düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması. *Mikrobiyol Bul*, 2010; 44: 111-115.
- 144.** Tahan V, Karaca C, Yıldırım B, et al. Sexual transmission of HCV between spouses. *Am J Gastroenterol*, 2005; 100: 821-4.
- 145.** Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology*, 2002; 36 (5 Suppl 1): 93-8.

- 146.** Huppe D, Zehnter E, Mauss S, et al. Epidemiology of chronic hepatitis C in Germany-an analysis of 10,326 patients in hepatitis centres and outpatient units. *Z Gastroenterol*, 2008; 46: 34–44.
- 147.** Fusco M, Girardi E, Piselli P, et al. Epidemiology of viral hepatitis infections in an area of southern Italy with high incidence rates of liver cancer. *Eur J Cancer*, 2008; 44: 847–53.
- 148.** Lionis C, Vlachonikolis IG, Skliros S, et al. Do undefined sources of hepatitis C transmission exist? The Grek study in General Practice. *J Viral Hepat*, 2000; 7: 218-24.
- 149.** Martinot Peignoux M, Roudot-Thoraval F, Mendel I, et al. Hepatitis C virus genotypes in France: relationship with epidemiology, pathogenicity and response to interferon therapy. The GEMHEP. *J Viral Hepat*, 1999; 6: 435–43.
- 150.** Yildirim B, Tahan V, Ozaras R, et al. Hepatitis C virus risk factors in the Turkish community. *Dig Dis Sci*, 2005; 50: 2352-5.
- 151.** Fahriye Keskin, Sevgi Çiftçi, Salih Türkoğlu, Selim Badur, Kronik hepatit C virus enfeksiyonlu hastalarda enfeksiyon kaynakları ile hepatit C virus genotipleri arasındaki ilişki *Türk J Gastroenterol*, 2010; 21 (4): 396-400
- 152.** Erden S, Buyukozturk S, Calangu S, et al. A study of serological markers of hepatitis B and C viruses in Istanbul, Turkey. *Med Princ Pract*, 2003; 12: 184–8.
- 153.** Akcam FZ, Uskun E, Avsar K, Songur Y. Hepatitis B virus and hepatitis C virus seroprevalence in rural areas of the southwestern region of Turkey. *Int J Infect Dis*, 2009; 13: 274–84.
- 154.** Karmochkine M, Carrat F, Dos Santos O, Cacoub P, Raguin G. A case-control study of risk factors for hepatitis C infection in patients with unexplained routes of infection. *J Viral Hepat*, 2006; 13(11): 775-82.
- 155.** Desombere I, Van Vlierberghe H, Couvent S, Clinckspoor F, Leroux-Roels G. Comparison of qualitative and quantitative assays for hepatitis C virus (HCV) RNA detection and quantification: impact on diagnosis and treatment of HCV infections. *J Clin Microbiol*, 2005; 43:2590-7.
- 156.** Mevlüt Başkol, Mümtaz Mazıcıoğlu, Ahmet Öztürk, Ali Zaimoğlu, Ömer Özbairı, Mehmet Yücesoy. Nevşehir Sulusaray’da hepatit C prevalansı ve olası risk faktörleri *Türk Aile Hek Dergisi*, 2009; 13(2): 81-86
- 157.** Türkan Toka Özer. Van yöresinde kronik HCV’li hastalarda HCV genotip dağılımı. *Van* 2010; Ulusal Tez Merkezi, Tez No: 248775.
- 158.** Altuğlu I, Soyler I, Özacar T, Erensoy S. Distribution of hepatitis C virus genotypes in patient with chronic hepatitis C infection in Western Turkey *Dis*, 2008; 12: 239-244.

- 159.** Zein NN, Rakela J, Krawitt EL, Reddy KR, Tominaga T, Persing DH, Hepatitis C virus genotypes in the United States: epidemiology, pathogenicity, and response to interferon therapy. Collaborative Study Group Mayo Clinic, Rochester, MN 55905, USA.
- 160.** Raptopoulou M, Touloumi G, Tzourmakliotis D, et al. Significant epidemiological changes in chronic hepatitis C infection: results of the nationwide HEPNET-GREECE cohort study. *Hippokratia*, 2011; 15: 26–31.
- 161.** Ariamkina OL. HCV infection in Ulyanovsk region. *Epidemiologiia i infeksionnye bolezni. Epidemiol Infect Dis*, 2005; 4: 14–9.
- 162.** Safieh Amini , Mahmood Mahmoodi Farahani Majd Abadi , Seyed Moayed Alavian , Mahsa Joulaie , Malek Hossein Ahmadipour Distribution of Hepatitis C Virus Genotypes in Iran:A Population-Based Study *Hepat Mon*, 2009; 9 (2): 95-102
- 163.** Hutchinson SJ, Roy KM, Wadd S, et al. Hepatitis C virus infection in Scotland: epidemiological review and public health challenges. *Scott Med J*, 2006; 51: 8–15.
- 164.** Uzunalimoğlu Ö, Mayumi M, Çetinkaya H, et al. Türkiye’de hepatit C virusgenotipleri. 1. Ulusal Hepatoloji Kongresi Bildiri Özetleri Kitabı, 1995;97: 19.
- 165.** Sönmez E, Taşyaran MA, Kızılkaya N, Korkut H, Tombul Z, Akçam Z. Hepatit C virüs ile infekte 59 hastada HCV genotiplerinin dağılımı: Çok merkezli bir çalışma. *Flora*, 1996; 2: 92-95.
- 166.** Tuncer S, Özkuyumcu C, Arıkan S.PCR ve hepatit C virus genotipi ile serolojik aktivite arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi*, 1996; 1: 10-18.
- 167.** Türkoğlu S, Bozacı M, Çakaloğlu Y. ikinci kuşak”core genotiplemesi” ile hepatit C virus genotiplerinin araştırılması. 3. Ulusal Hepatoloji Kongresi İstanbul; 1999: 41.
- 168.** Kendal Y, Değertekin H, Akkız H. HCV genotypes HCV related chronic hepatitis in Southeast Anatolia. *Turk J Gastroenterol*, 1999; 10: 249-252
- 169.** Yarkın F, Hafta A. Kronik hepatit C virus enfeksiyonu olanlarda hepatit C virus genotiplerinin dağılımı. *Viral Hepatit Dergisi*, 2000; 3: 26-30.
- 170.** Bozdayı G, Verdi H, Rota S ve ark. Hemodiyaliz hastalarında hepatit C virus enfeksiyon varlığının araştırılması ve HCV genotip dağılımının belirlenmesi. *Mikrobiyol Bul*, 2002; 36: 291-294.
- 171.** Yıldız E, Öztan A, Sar F, et al. Molecular characterization of a full genome Turkish hepatitis C virus 1b isolate (HCV -TR1): A predominant viral form in Turkey. *Virus Genes*, 2002; 25: 169-77.

- 172.** Aslan N, Bozdayı M, Çetinkaya H, et al. The mutations in ISDR of NS5A gene are not associated with response to interferon treatment in Turkish patients with chronic hepatitis C virus genotype 1b infection. *Turkish J of Gastroenterology*, 2004; 15: 21-26.
- 173.** Coşkun Y, Sayan M, Helvacı S, et al. Anti HCV pozitif diyaliz hastaları ve renal transplant alıcılarında “restriction fragment length polymorphism (RFLP)” ile HCV genotiplendirmesi. *Viral Hepatit Dergisi*, 2005; 10(1): 28-33.
- 174.** Ural O, Arslan U, Fındık D. Konya bölgesi’nde hepatit C virusu genotip dağılımı. *Turkish journal of infection*, 2007; 21: 175-181.
- 175.** Gökahmetoğlu S, Bozdayı M, Özbakır Ö ve ark. Erciyes Üniversitesi’nde saptanan hepatit C virus genotipleri. *Türk Mikrobiyol Cem Dergisi*, 2007; 37(1): 35-38.
- 176.** Çil T, Özekinci T, Göral V, Altıntaş A. Güneydoğu Anadolu bölgesi’nde hepatit C virüsü genotipleri. *Türkiye Klinikleri J Med, Sci* 2007; 27: 496-500.
- 177.** Özbek E, Özekinci T, Meşe S, Atmaca S. Hepatitis C virus genotypes are changing in the Southeast of Turkey. *Biotechnol Eq*, 2009; 23: 1521-1523.
- 178.** Sanlıdağ T, Akçal S, Özbakkaloğlu B ve ark. Manisa bölgesinde hepatit C virusu genotip dağılımı. *Mikrobiyol Bul*, 2009; 43: 613-618
- 179.** Kalaycı R, Altındış M, Gülamber C ve ark. kronik hepatit B ve C’li hastalarda genotip dağılımı ve hepatit B olgularında direnç paterninin çalışılması. *Mikrobiyol Bul*, 2010; 44: 237-243.
- 180.** Aktaş E., Deniz E., Külah C., Cömert F. Zonguldak bölgesinde hepatit C virüsü genotipleri, *Mikrobiyol Bul*, 2010; 44: 647-650
- 181.** Yoshioka K, Kakumu S, Wakita T, et al. Differences in hepatitis C virus genotypes in different countries. *J Hepatol*, 1993; 17: 277-283.
- 182.** Dusheiko E, Schmiloudiz-Weiss H, Brown D, et al. Hepatitis C virus genotypes: An investigation of type specific differences in geographic origin and disease. *Hepatology*, 1994; 19: 13-17.
- 183.** Hızel K. Hepatit C’de tedavi kriterleri. Arman D, Leblebicioğlu H (editörler). *İnfeksiyon Hastalıklarında Tedavi Dizisi* 14. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2009: 17-22.
- 184.** Francois Roman, Karin Hawotte, Daniel Struck, Anne-Marie Ternes, Jean-Yves Servais, Vic Arendt, Patrick Hoffman, Robert Hemmer, Thérèse Staub, Carole Seguin-Devaux, Jean-Claude Schmit Hepatitis C virus genotypes distribution and transmission risk factors in Luxembourg from 1991 to 2006, *World J Gastroenterol*, 2008 February 28; 14(8): 1237-1243

- 185.** A Maieron , S Metz-Gercek, F Hackl, C Luger, A Ziachehabi, R Strauss, R Schöfl, H Mittermayer, Chronic hepatitis C in Austria, 1992–2006: genotype pubmed
- 186.** Widell A, Verbaan H, Wejstal R, et al. Hepatocellular carcinoma in Sweden: its association with viral hepatitis, especially with hepatitis C viral genotypes. *Scand J Infect Dis*, 2000; 32: 147–52.
- 187.** Yılmaz S. Kronik hepatit C tanısı almış hastalarda viral genotip tayini ve ekstrahepatik bulgularla ilişkisi. *Erzurum 2010; Ulusal Tez Merkezi Tez No: 201987*
- 188.** Jason T, Kemmer N, et al. Extrahepatic replication of HCV: Insights into clinical manifestations and biological consequences. *Hepatology*, 2006; 44: 15-22.
- 189.** Usalan C, Erdem Y, Altun B ve ark. Rapidly progressive glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *Clin Nephrol*, 1998; 49: 129-131.
- 190.** Dizer U, beker CM, Yavuz I ve ark. Minimal change disease in patient receiving İFN-alpha therapy for chronic hepatitis C virus infection. *J İnterferon Cytokine Res*, 2003; 23: 51-54.
- 191.** Ural H, Selçuk H. Kronik C hepatitinin bakılan ama görülmeyeni: Liken planus. *Güncel Tgv. Org. Tr.* 2008; 146-150, giriş tarihi: 08.10.2010.
- 192.** Simmonds P et al. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C genotypes. *Hepatology*, 1994; 19: 1321-1324.
- 193.** Sanchez Perez J et al. Lichen planus and hepatitis C virus infection: a clinical virology study. *Acta Derm Venerol*, 1998; 78: 305-306.
- 194.** Marazuela M, Garcia-Buey L, Gonzalez-Fernandez B, Garcia-Monzon C, Arranz A, Borge MJ, Moreno-Otero R. Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during İnterferon-D therapy. *Clin Endocrinol*, 1996; 44: 635-642.
- 195.** Tran A, Quaranta JF, Beusnel C, Thiers V, De Souza M, François E, Hebuterne X, Rampal P. Hepatitis C virüs and Hashimoto's thyroiditis. *EurJ Med*, 1999;1: 116-118.
- 196.** Dökmetaş H., Ataseven H., Yöner A, Yüksel İ. , Bakıcı M. , Erselcan T., Tomul Z. Otoimmün Tiroid Hastalıkları ile Hepatit C ve Hepatit B Virüs Birlikteliği. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*, 2001;23 (2): 73 – 76.
- 197.** Cesur S, Akın K, Albayrak F ve ark. prevalence of extrahepatic illnesses in patients with chronic hepatitis B and hepatitis C retrospective study of 435 patients. *Mikrobiyol Bul*, 2003; 37: 187-193.
- 198.** Erol S, Çapoğlu İ, Yazgı H, Yılmaz Ö, Kadanalı A. Tip II diyabetes mellituslu hastalarda hepatit C virus enfeksiyonu. *Flora*, 2003; 8: 297-301.

- 199.** Uzunalimoğlu Ö. C hepatiti: epidemiyoloji, klinik, patoloji ve tedavi. Kılıçturgay K Viral Hepatit. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 1992; 137-142
- 200.** Hiroshi N, Philip R. Hepatit C enfeksiyonu ve diyabet. J Of Diabetes and its Complications, 2006; 2: 96-105.
- 201.** Çevik MA, Bayraktar S, Erdiñ Ş ve ark. Kronik hepatit C’li olgularda diyabetes mellitus prevalansı. Flora, 1997; 1: 72-75.
- 202.** Allison MED, Wreghitt T, Chris R. Evidence for a link between hepatitis C virüs infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population J Hepatol, 1994; 21:1135-9.
- 203.** Günsar F, Ersöz G, Akarca US. Kronik hepatit B ve C enfeksiyonunda diyabetes mellitus. 13. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi bildiriler kitabı, 1996; 7(supp 1):79.
- 204.** Mason AL, Lau JY, Hoang N. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. Hepatology, 1999; 29:328-33.
- 205.** Sangiargo L, Attardo T, Gangemi R. Increased frequency of HCV and HBV infection in type 2 diabetic patients. Diabetes Res Clin Pract, 2000; 48:147-51.
- 206.** Noto H, Raskin P. Hepatitis C infection and diabetes. J Diabetes Complications, 20(2):113–20, 2006.
- 207.** Özyılkan E, Erbas T, Simsek H. Increased prevalance of hepatitis C virus antibodies in patients with diabetes mellitus. J Intern Med, 1994; 235:283-4.
- 208.** Bahçecioğlu HD, Özkan Y, Çelebi S. Diyabetes mellituslu hastalarda hepatit C virus enfeksiyon sıklığı. Erciyes Tıp Dergisi, 1999; 21(2):83-7.
- 209.** Avsar M, Ersöz HÖ, Yavuz D. Diyabetik hastalarda hepatit c virüs enfeksiyonu sıklığı. Endokrinolojide Yönelişler, 1999; 8(4):125-7.
- 210.** Balık İ, Yılmaz N, Yasa H. Kronik C hepatiti ve diyabetes mellitus. Flora, 1996; 3:167-71.
- 211.** Aladağ M, Karıncaoğlu M, Kantarçeken B. Diyabetes mellitusta HCV ve HBV seroprevelansının normal popülasyonla kıyaslanması. 3. Ulusal Hepatoloji Kongresi bildiri kitapçığı İstanbul:1999; 39
- 212.** Kadiroğlu AK, Göral V, Şit D ve ark. kronik hepatit C enfeksiyonunda ekstrahepatik bulguların prevalansının değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Med Sci, 2005; 25: 621-626.
- 213.** Orbay E, Bayramiçli OU, Kılıç D. Diyabetes mellituslu hastalarda hepatit B ve hepatit C seroprevelansı. 3. Ulusal Hepatoloji Kongresi bildiri kitapçığı, İstanbul:1999; 29.
- 214.** Ersöz G, Özgen G, Aydın A. Diyabetes mellituslu hastalarda karaciğer hastalığı. T Klin Gastroenterohepatol, 1998;9:22-7.

- 215.** Gürbüz AK, Özel M, Demirtürk L. Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda anti-HCV seropozitifliği sıklığı. *T Klin Gastroenterohepatol*, 1999;10:113-6.
- 216.** Ferri C, La Civita L, Zigneko AL, et al. Viruses and cancers: possible role of hepatitis C virus. *Eur J Clin Invest*, 1997; 27: 711-718.
- 217.** Madalinski K, Godzik P, et al. Anti HCV and HCV RNA in patients with the primary sjogren syndrome. *Przegl Epidemiol*, 2009; 63: 299-304.
- 218.** Erbagci Z, Erkiliç S, Tuncel AA ve ark. Diffuze biphazic cutaneous amyloidosis in an HCV seropositive patients: another extrahepatic manifestation of HCV infection. *Int C Clin Pract*, 2005; 59: 983-985.
- 219.** Amarapurkar DN, Amarapurkar AD. Ekstrahepatic manifestations of viral hepatitis. *Ann Hepatol*, 2002; 1: 192-195.
- 220.** Yenice N, Güllük F, Arican N ve ark. HCV prevalance in hogkin and nonhodgkin lymphoma cases. *Türk J Gastroenterol*, 2003; 14: 173-176.