



**T. C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KAYSERİ BÖLGESİNDE HEPATİT C VİRÜSÜ İLE
ENFEKTE BİREYLERİN HEPATİT C
GENOTİPLERİNİN SAPTANMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat DEVECİ

KAYSERİ - 2008



**T. C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KAYSERİ BÖLGESİNDE HEPATİT C VİRÜSÜ İLE
ENFEKTE BİREYLERİN HEPATİT C
GENOTİPLERİNİN SAPTANMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat DEVECİ

**Danışman
Prof. Dr. Mehmet YÜCESOY**

KAYSERİ - 2008

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	ii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
TABLO LİSTESİ	v
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. HEPATİT C VİRÜS ENFEKSİYONUNUN GENEL ÖZELLİKLERİ	4
2.2. HCV EPİDEMİYOLOJİSİ VE BULAŞ YOLLARI.....	11
2.3. HCV ENFEKSİYONUNDAN KORUNMA	16
2.4. HCV İMMÜNOPATOGENEZİ.....	17
2.5. HCV İNFEKSİYONUN DOĞAL SEYRİ	20
2.6. HCV İNFEKSİYONUN KLİNİĞİ.....	21
2.7. HCV'DE EKSTRAHEPATİK BULGULAR	23
2.8 . HCV 'de TANI.....	24
2.9. HCV GENOTİP TAYİNİ	25
2.10. HCV ENFEKSİYONUNDA GÜNCEL TEDAVİ.....	25
3. HASTALAR VE YÖNTEM	29
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇLAR	53
KAYNAKLAR.....	54
EKLER	67
KABUL ve ONAY	71

KISALTMALAR

AHC	: Akut Hepatit C
ALT	: Alanin aminotransferaz.
ANA	: Anti nükleer tikor
AST	: Aspartat aminotransferaz.
BMI (VKİ)	: Body mass index (Vücut kitle indeksi).
CDC	: Hastalık kontrol merkezi
EIA-3	: nc kuşak enzim immun assay
ELİSA	: Enzyme linked immunosorbent assay
EÜTF	: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
HCC	: Hepatosellüler Karsinoma
HCV	: Hepatit C virüsü.
HVR	: Hypervariable region.
IRES	: İnternal ribosomal entry site
ISDR	: Interferon Sensitivity Determining Region
İFN	: İnterferon
KHC	: Kronik Hepatit C
NS	: Non structural
NS2	: Helikaz
NS3	: Proteaz
NS5	: RNA polimeraz
ORF	: Open reading frame
PEG	: Pegylated

- PZR** : Polimeraz zincir reaksiyonu
- RFLP** : Restriction fragment length polymorphism
- RIBA** : Rekombinant immunoblot assay
- SPSS** : Statistical Packages for Social Sciences
- UTR** : Untranslated region.

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Flaviviridae ailesindeki virusların filogenetik yakınlıklarını gösteren ağaç	5
Şekil 2. Hepatit C virusunun genom organizasyonu. Virusun RNA'sı ve kodladığı proteinler	6
Şekil 3. HCV Replikasyon Basamakları	9
Şekil 4. HCV genotiplerinin Dünyadaki coğrafik dağılımı	11
Şekil 5. Akut hepatit C'nin kronikleşme sürecindeki serolojik paterni	22
Şekil 6. Kayseri bölgesi HCV genotiplerinin cinse göre dağılımı	37
Şekil 7. Kayseri bölgesi illere göre genotiplerin dağılımı.....	37
Şekil 8. Tedavi alan hasta grubunda HCV RNA ortalamalarının başlangıç,1,3,6 ve 2.ayladaki değişimleri	44
Şekil 9. Tedavi alan hasta grubunda ALT ortalamalarının başlangıç, 1,3,6 ve 12 aylardaki değişimleri	44

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. HCV Genomunun Kodladığı Proteinler ve Fonksiyonları	8
Tablo 2. Ülkemizde çeşitli gruplarda anti-HCV seroprevalansı	13
Tablo 3. Hepatotrop Bir Virüsle Karşılaşan Karaciğerde Gelişen Adaptif İmmün Yanıt	19
Tablo 4. Kronik hepatit C enfeksiyonunda hastalığın ilerlemesine etki eden faktörler	21
Tablo 5. Kronik hepatit C enfeksiyonuna bağlı ekstrahepatik durumlar	23
Tablo 6. ELİSA ile anti-HCV testi yapılması önerilenler	24
Tablo 7. Kronik hepatit C’de tedavi algoritması	27
Tablo 8. Tedavi Endikasyonu Açısından Genel Görüş Birliği Olan Hastalar	27
Tablo 9. Hastaya Göre Tedavi Kararı Verilmesi Gerekenler	28
Tablo 10. HCV tedavisinin kontrendikasyonları	28
Tablo 11. Çalışmaya alınma kriterleri	30
Tablo 12. Çalışmaya alınmama kriterleri	30
Tablo 13. KHC hastalarında tedaviye yanıt kriterleri.....	32
Tablo 14. Hastaların başlangıç demografik ve klinik özellikleri.....	35
Tablo 15. HCV genotip/subtip dağılımı	36
Tablo16. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin genotip/subtip dağılımına göre değerlendirilmesi	38
Tablo 17. Hastaların klinik ve biokimyasal özelliklerinin genotip/ subtip dağılımına göre değerlendirilmesi	39
Tablo18. Hastaların biokimyasal özelliklerinin genotip/ subtip dağılımına göre değerlendirilmesi-1	40
Tablo 19. Hastaların biokimyasal özelliklerinin genotip/subtip dağılımına göre değerlendirilmesi-2.....	41

Tablo 20. Tedavi almış hasta grubunda HCV genotipleri ile tedavi sonuçlarının retrospektif karşılaştırılması	42
Tablo 21. HCV genotipleri ile histopatolojik bulgular	42
Tablo 22. Genotipleri belirlenen hastaların kalıcı virolojik cevabı olmama durumunu etkileyen risk faktörlerinin Lojistik regresyon analizi.....	43
Ek tablo 1. Katılımcı bilgilendirilmiş onam formu	67
Ek tablo 2. Kronik hepatit hasta takip formu	69

KAYSERİ BÖLGESİNDE HEPATİT C VİRÜSÜ İLE ENFEKTE BİREYLERİN HEPATİT C GENOTİPLERİNİN SAPTANMASI

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada başlıca amaç Kayseri bölgesinde HCV ile enfekte bireylerin HCV genotiplerinin saptanmasıdır çünkü bölgemizde HCV genotip prevalansını gösterecek geniş bir çalışma bulunmamaktadır. Ek olarak demografik ve klinik parametreler, risk faktörleri ve tedavi almış hastalarda histopatolojik ve tedavi sonuçlarının genotiplerle ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışma; Kayseri bölgesindeki KHC'li hastalarda HCV genotip prevalansının hesaplanması ve genotipler arasında yaş, cins, HCV risk faktörleri, viral yük ve kalıcı viral cevap gibi parametrelerle istatistiksel ilişkiyi belirlemek için yapılan ilk çalışmadır.

Materyal ve metod: Çalışmada Ocak 2006- Mart 2008 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Gevher Nesibe Hastanesi Gastroenteroloji bölümü servis ve polikliniklerine başvuran Kayseri ve civarında yaşayan, anti-HCV ve HCV RNA'sı pozitif hastalarda HCV genotip/subtipleri ve ilişkili epidemiyolojik ve klinik özelliklerin araştırılması planlandı. Kayseri ve/veya çevre bölgelerde yaşayan 103 KHC 'li hasta; 33'ü erkek(%32) ve 70 kadın (%68) çalışmaya alındı. HCV RNA'ları pozitif olup bu sırada antiviral tedavi almayan 103 hastadan kan alınarak serumları kullanıma kadar - 70 °C saklandı. Hastaların HCV genotiplenmesi için, en güvenilir ve pratik yöntem olan DNA Dizi Analizi kullanıldı. Hastaların olası bulaş kaynakları, hastalık süreleri ve tedavi süreçleri ile ilgili bilgiler kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 103 hastanın 81'inde(%77.7) HCV genotip 1 vardı, bunlardan 72'sinde (%69.9) genotip 1b, 8 hastada (%7.8) ise genotip 1a gözlendi. Ayrıca 14 (%13.6) hastada genotip 4a, 3 (%2.9) hastada genotip 3, 1(%1) hastada genotip 2 tespit edilmiştir. Hastaların 5'in de ise genotipler sınıflandırılmamıştır. Çalışma hastalarında Genotip 5 ve 6 bulunamamıştır. Hastaların genotip/subtip dağılımları ve yaş ortalamaları tablo 15'te verilmiştir.HCV genotipleri ile hastaların yaş, cins, VKİ, karaciğer fonksiyon testleri, hematolojik parametreleri, histopatolojik parametreler ve tedavi sonuçları arasında anlamlı

fark yoktu ancak yaş grupları ($p<0.05$), başlangıç viral yükleri ($p<0.05$) ve direkt bilirubin değerleri ($p<0.05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı idi.

Hastalar da HCV bulaşı için olası risk faktörlerini değerlendirdiğimizde ; %46.6'sın da cerrahi işlem öyküsü , %72.8'in de diş çekimi ve diş cerrahisi öyküsü, %3.9'un da hemodializ öyküsü, %6.8'in de enfekte aile bireyi öyküsü, %15.5'in de transfüzyon öyküsü, %3.9'un da şüpheli cinsel temas, %40,8'in de kaynatılarak steril edilmeye çalışılan cam enjektör kullanımı öyküsü vardı. Hastaların çoğu birden çok risk faktörüne sahipti.

Sonuç: Kayseri bölgesi KHC 'li hastalarda genotip 1 en sık görülen HCV genotipi olup vakaların %77.7'si bu gruptadır. Vakaların %69.9'un da ise genotip 1b tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları ülkemizde ve bölgemizde KHC'li hastaların yönetiminde ve maliyet-etkinlik analizlerinin yapılmasında önemli bilgiler sağlamaktadır.

Anahtar kelimeler: Hepatit C virüsü, Hepatit c virüs genotipleri, Kayseri, kronik hepatit C,

DISTRIBUTION OF HEPATITIS C VIRUS GENOTYPES IN PATIENT WITH CHRONIC HEPATITIS C INFECTION IN KAYSERI REGION

ABSTRACT

Aim: The primary aim of this study was to determine the recent distribution of various genotypes of hepatitis C virus (HCV) in patients with chronic HCV infection in Kayseri and surrounding areas. There is not enough data on the distribution of HCV genotypes in this region. Additional objectives were to determine whether there are any associations of genotype with demographic parameters, risk factors and assess the relationship between HCV genotype and histological liver injury ,treatment outcomes in the treated patient. This is the first study done in Kayseri to estimate the prevalence of hepatitis C virus (HCV) genotype distribution in patients with chronic infection and to determine the statistical association between the genotype and variables such as age, sex, HCV risk factors, viral load and sustained virological response , etc.

Materials and methods: This study was designed to investigate HCV genotypes/subtypes and related epidemiological and clinical features in anti-HCV and HCV RNA positive patient observed in Erciyes University Medical Faculty Department of Gastroenterology Kayseri between january 2006 and march 2008. A total of 103 hepatitis C patients; 33 male(%32), mean age 55 years and 70 female (%68), mean age 52,54 years; (all of them residents of Kayseri or surrounding areas) were studied. Serum samples were collected from 103 patients with detectable serum HCV RNA for at least 6 months and none of the patients was on antiviral treatment at the time of specimen collection. All sera were stored at - 70 °C until use. HCV RNA positive sera were genotyped by DNA sequencing system. Probable source of HCV transmission and duration of HCV infection and treatment period were recorded in the patient documentation.

Results: Genotype 1 was observed in 81 of the 103 patients (% 77.7) with chronic HCV infection. Of these, 8 patients showed infection with subtype 1a (%7.8) and 72 with subtype 1b (%69.9). Genotype 4a was determined in 14 patients (%13.6 of all cases), genotype 3 in 3 patients (% 2.9 of all cases), and genotype 2 in one patients (% 1 of all

cases). 5 patients genotype were unclassified in this study. Genotypes 5 and 6 were not found in the study population.

The distribution of HCV genotypes by gender and age of the studied population is shown in table 15. No significant differences were observed at baseline characteristics as age, gender, body mass index, liver function tests, hematological parameters, liver histopathology and treatment outcomes; except for age - groups, initial viral load of HCV and direct bilirubin in the HCV genotypes and subtypes. The principal reported risk factors were: surgeries (%46.6), dental surgeries (%72.8), blood transfusions (%15.5), multiple sex partners (%3.9), Hemodialysis (%3.9), glass injector (%40.8), and sexual relationships with an HCV infected partner in the family (%6.8). Most patients had multiple risks factors for HCV infection.

Conclusion: HCV subtype 1b was found to be the main subtype in the investigated population and is currently the major contributor to liver cirrhosis in Kayseri. In future, genotype 4a may also become an increasing problem. This study results contribute important information to the management of chronic hepatitis C in our region.

Key words: Chronic hepatitis C, Hepatitis C virus, hepatitis C genotypes, Kayseri

1. GİRİŞ VE AMAÇ

PD Berk "Hepatit C Virüsünü hepatolojiyi yaratan virüs "olarak tanımlaması bu virüsün ne kadar önemli olduğunu ifade etmede sanırım yeterli olacaktır(1). Uzun yıllar, parenteral yolla bulaştığı bilinen ve non-A, non-B olarak tanımlanan hepatit etkeninin Hepatit C virüsü (HCV) olduğu 1989 yılında keşfedilmiştir. Önemli bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkan HCV enfeksiyonu dünya genelinde epidemik boyutlara ulaşmış olup, ortalama prevalansı % 3 (0,5-5) civarındadır. HCV dünyada yaklaşık 170-200 milyon insanı etkilemektedir. Gelişmiş ülkelerde akut hepatitlerin %20'sinden, kronik hepatitlerin %70'inden, son dönem sirozun %40'ından, hepatosellüler karsinomun %60'ından sorumlu olup, karaciğer transplantasyonunun %30'unu HCV enfeksiyonu oluşturmaktadır(2,3). Hastalığın önemli ölçüde kronikleşerek ciddi karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinomaya yol açması ve yeni bir karaciğer gerektirmesinin yanı sıra, hastalığın sinsi seyretmesi, klinik belirti vermemesi ve enfekte kişilerin toplumda bir rezervuar oluşturması da onu farklı ve önemli kılmaktadır. Ülkemizde kronik hepatit B enfeksiyonundan sonra kronik hepatitlerin ikinci en sık sebebi HCV enfeksiyonudur. Ülkemiz HCV enfeksiyonu açısından orta endemisitede bir bölgedir. Toplumda yaygın bir çalışma olmadığından hastalığın gerçek sıklığı bilinmemektedir. Çeşitli bölgelere ve risk gruplarına göre bildirilen prevalanslar farklıdır.

Sağlıklı popülasyonda yapılan kohort çalışmalarında anti HCV prevalansı %1.2-2.6 arasında değişirken, kan donörlerinde %0.05-1.5, sağlık çalışanlarında %0.2-1, hemodiyaliz hastalarında %6.8-51.6 gibi rakamlar bildirilmiştir. HCV sıklığı sosyoekonomik durum, eğitim düzeyi, bulunulan şehir ve araştırmayı yapan merkezin hasta popülasyonuna göre değişiklik göstermektedir(4-8).

HCV zarflı, tek sarmallı, pozitif polariteli ve tek zincirli bir ribonükleik asit (RNA) virüsü olup 9500 nükleotid uzunluğunda bir genomu sahiptir. Genomun 3' ve 5' uçlarında oldukça korunmuş ve farklı HCV tipleri arasında %92 oranında homoloji gösteren iki adet translasyona uğramayan bölge (untranslated region=UTR) bulunmaktadır. HCV genomu yapısal ve yapısal olmayan proteinler kodlar. Yapısal proteinler; kor proteini (C proteini), zarf proteini-1 (E1) ve zarf proteini-2 (E2)'den oluşur. Genomun çok değişken bölgeleri (hipervariabl region: HVR-1 ve HVR-2) içeren E2'nin amino ucu, HCV izolatları arasında önemli değişkenlik gösterir. Yapısal olmayan (nonstructural: NS) proteinler NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B virüsün replikasyonunda rol alırlar (9). Filogenetik analize göre HCV' de 6 genotip ve 80'den fazla subtip tanımlanmıştır. Genotipler 1'den 6'ya kadar olan rakamla, alt tipler ise a,b,c,... gibi küçük harflerle gösterilmektedir. Genotiplerin HCV-1a, HCV-1b, HCV-2a... gibi yazılması yaygındır. Genotip dağılımı coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir(10).

Genotip saptanması, epidemiyolojik olarak önemli olmakla birlikte, klinik olarak tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de yararlıdır. Genotip çalışmalarına göre, belli genotiplerin hastalığın klinik gidişi ve tedavisi ile ilgili farklılıklar içerdikleri belirtilmektedir. Özellikle hastalarda HCV genotip-1b ile enfeksiyon, IFN'a düşük düzeyde yanıt alınması ya da tedaviye yanısızlıkla karşımıza çıkmaktadır. Bugünkü tedavi protokollerine göre genotip 2 ya da 3 ile enfekte hastaların tedavisi genotip 1 ile enfekte olanlara göre daha başarılı, düşük dozda ve daha kısadır(11).

Tanı konduğunda kronik hepatit C'li hastalarda prognozun asıl belirleyicisi karaciğer hasarının nekro-inflamatuar aktivitesidir. Karaciğer biyopsilerin de orta-ağır nekro-inflamatuar aktivite ve peri-portal, porto-portal veya porto –santral fibrozis gelişmiş hastalarda progresif bir seyir söz konusudur ve tedavi şarttır.

Çok hafif aktivitesi olan ve minimal fibrozisli olan hastalar ile siroz gelişmiş hastalarda tedavi tartışmalıdır. Kronik hepatit C tedavisi için yoğun araştırmalar sürdürülmekte ancak bu konuda halen arzu edilen ideal bir tedavi yöntemi geliştirilememiştir.

Bugün için kronik C hepatiti tedavisinde ilk seçenek antiviral ve immünomodülatör etkisinden dolayı interferon dur. İnterferonun KHC' deki etkisi viral yük ve genotiplemeye göre değişmektedir. Uygulanacak tedavinin biçimi (doz, süre, indüksiyon, kombinasyon) , maliyet etkinliği, doza ve süreye bağlı olarak yan etki

profili, tedavi cevabı HCV genotiplerine göre değişiklik göstermektedir. HCV teşhisi için genotip gerekli değildir ancak tedavi kararı vermede oldukça önemli ve yanıtı predikte etmek açısından gerekli bir bilgidir.

Ülkemizde HCV genotip prevalansını gösterecek geniş bir çalışma bulunmamaktadır, ancak bölgesel küçük sayıda hasta gruplarıyla yapılmış çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada Kayseri bölgesinde HCV ile enfekte bireylerin HCV genotiplerinin saptanması, demografik ve klinik parametrelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Böylece KHC tedavisinde bölgemizde ki baskın genotipler göz önüne alınarak uygulanacak tedavilerin daha maliyet-etkin bir hal alması sağlanacak, kayseri bölgesi genotip prevalansı belirlenecek, bunların demografik ve klinik parametrelerle ilişkisi irdelenecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HEPATİT C VİRÜS ENFEKSİYONUNUN GENEL ÖZELLİKLERİ

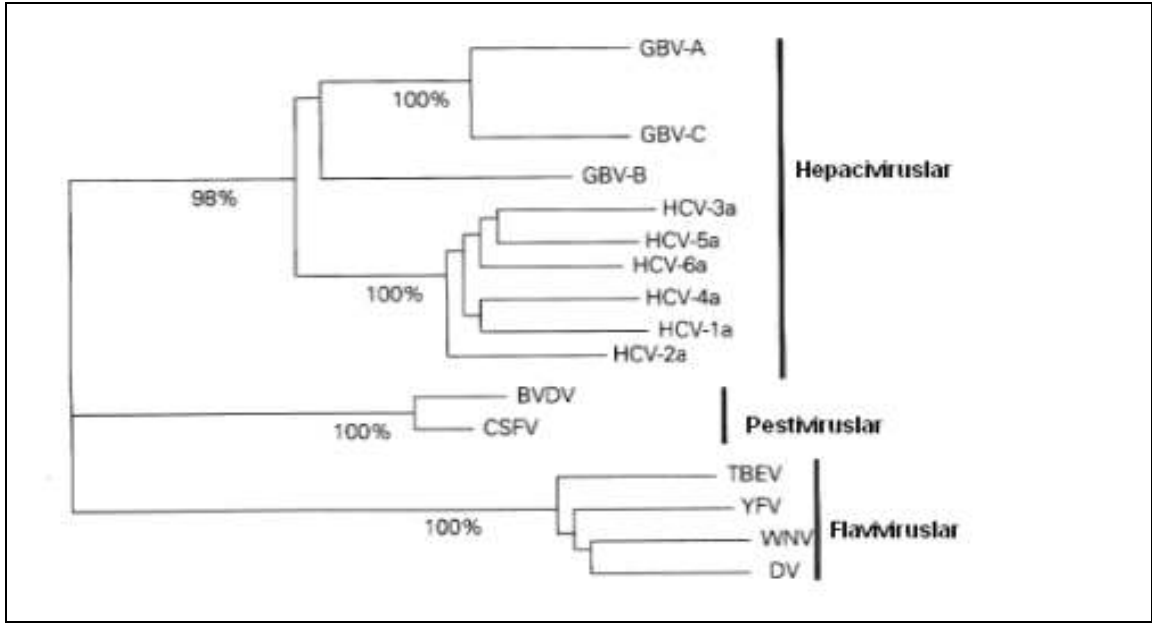
Hepatit C Virüsü, parenteral yolla bulaşan non-A non-B hepatitlerinin en önemli etkenidir. Hepacivirüsler genusundan flaviviridae ailesinden, dışta lipit bir zarf taşıyan, içte nukleokapsid core proteini ve bunun sardığı tek zincirli pozitif polaritede RNA içeren bir virüstür. HCV'nin immün elektron mikroskop ile görüntülenmesi başarılabilmiş, 55-65 nm büyüklüğünde, üzerinde zarfı delerek çıkan ince dikensi yapılar taşıyan partiküller görüntülenmiştir(12).

Hücre kültüründe üretilmeyişi ve serumda düşük titrelerde bulunmasından dolayı virionun özellikleri ayrıntılı olarak bilinmemektedir. Bu durum her şeyin genomdan yola çıkılarak elde edilmesi sonucunu doğurmuştur ve tanıda kullanılan testlerde ve virüsün temel özelliklerinin anlaşılmasında genom özellikleri ile sınırlı kalınmasına yol açmıştır. Virüsün biyolojik özellikleri tam olarak tanımlanamayınca; virionun direnci, antivirallerin etkisi, epidemiyolojisi, tedavisi ve HCV aşısı ile ilgili temel çalışmalar da çok sınırlı kalınmıştır. Yine RNA'dan yola çıkılarak, yakın zamanlarda HCV ile ilgili önemli aşamalardan birisi gerçekleştirilmiştir: HCV için etkili bir hücre kültürü sistemi geliştirilmiştir. Üretilen virüs deney hayvanını da tekrar enfekte edebilecek kadar gerçektir (13).

2.1.1. Hepatit C virüsünün genomu

Genom özellikleri en çok flavivirüslere benzemektedir. Flaviviridae ailesi içerisindeki insan flavivirüsleri ve hayvan pesti virüslerinden ayrı olarak HCV'nin ayrı bir cins olarak ele alınması bugün kabul görmekte ve hepacivirus cinsi adı altında yeni bir grupta yer almaktadır [şekil 1](14,15). HCV'nin genomu tek zincirli pozitif sens bir

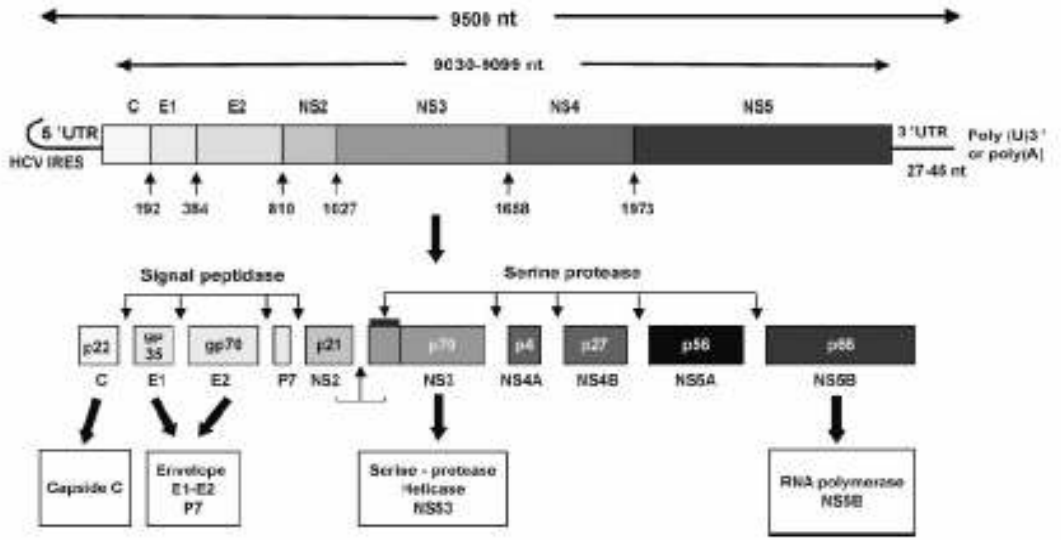
RNA molekülüdür. Yaklaşık 9600 baz uzunluğundadır ve tek bir protein kodlayıcı bölge, open reading frame (ORF) içerir. Bu ORF genomun büyük bir kısmını kapsamaktadır ve yaklaşık 3010 aminoasit uzunluğunda bir poliprotein kodlar. HCV genomunun her iki ucunda 5' ve 3' translasyon olmayan (untranslated region 5' UTR, 3' UTR) bölgeler bulunmaktadır. Virüsün yapısal proteinleri; enfeksiyöz ve dış ortamda bütünlüğünü korumasını sağlayan 21 kD ağırlığında çekirdek "core" proteini, iki tane zarf proteini (E1 ve E2) ve p7 virioporin dir. Yapısal olmayan proteinleri ise, genomun enfekte hücreler içinde replikasyonunu düzenler ve helikaz (NS2), proteaz (NS3), RNA polimeraz (NS5B), membran bağlayan protein (NS5) ve diğer düzenleyici proteinlerden oluşur (şekil 2). Ayrıca interferon direnci ve protein sentez inhibisyonundan sorumlu değişik protein yapısında ürünler tanımlanmıştır (16,17).



Şekil 1. Flaviviridae ailesindeki virüslerin filogenetik yakınlıklarını gösteren ağaç (14).

Yapısal proteinler: 5' UTR bölgesi: Genomun 5' ucunda bulunan 341 nükleotidlik UTR bölgesi, suşlar arasında yüksek oranda korunmuş nükleotid dizisine sahiptir ve dünyadaki bütün HCV tipleri ile benzerlik göstermekte olup vireminin ve kantifikasyonunun saptanmasında önemlidir (18). Sonuçta bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğunda ve halen kullanılan rutin tanı kitlerinin hepsinde hedef bölge 5' UTR olmuştur. 5' UTR, ORF'nin başlama kodonunun hemen proksimalinde, ribozomlara doğrudan bağlanmaya olanak tanıyan bir "internal ribosomal entry site" (IRES)'e sahiptir. Başlangıçtaki 29 nükleotid hariç 5' UTR'nin tamamı bu işlevde yer almakta, "IRES"ı oluşturmaktadır (19). HCV genomundaki IRES bölgesi konağın

translasyonel mekanizmasının dinamik işleticisidir. 5'-UTR bölgesinin pestiviruslerle benzer bir mekanizma kullanarak, ökaryotlarda benzeri bulunmayan bir şekilde ribozomların 40S alt ünitesine bağımsız olarak bağlandığı ve prokaryotlara benzer şekilde translasyonu başlattığı, bu sayede gelecekteki antivirallere uygun bir hedef oluşturabileceği düşünülmektedir (20).



Şekil 2. Hepatit C virüsünün genom organizasyonu, virüsün RNA'sı ve kodladığı proteinler (16).

3' UTR bölgesi: HCV'nin 3' UTR bölgesi yaklaşık 27 ila 54 nükleotidi kapsamaktadır. Virüs replikasyonunda, negatif RNA zincirinin sentezinin başlamasında rol oynayan bir, "replikaz tanıma bölgesi" olarak işlev gördüğü sanılmaktadır. Replikasyon sırasında bu bölge NS3 ve NS5A ile etkileşmektedir. HCV'nin bazı farklı genotiplerine göre değişmek üzere, bu bölge de poly-U ya da poly-A ile sonlanmaktadır. Bunun virüs replikasyonuna pek bir etkisi olmadığı düşünülmektedir. Poly-U bölgesinden sonra da, çok iyi korunmuş 98 baz uzunluğunda, 3'-X dizisi adı verilen, bir dizi bulunmaktadır (20,21).

HCV'nin "kodlayan" bölgesi: HCV'nin "protein kodlayan" bölgesi büyük tek bir polipeptid protein kodlamaktadır. Bu polipeptid sonradan virüs ve konak proteaz enzimleri tarafından kesilir ve işlevsel olarak farklı proteinler oluşur. Polipeptidin N-ucundan itibaren yaklaşık dörtte bir bölümü virüse ait yapısal proteinleri, kalan kısım ise yapısal olmayan proteinleri oluşturur. Bunu kodlayan genler şu şekilde sıralanır: 5'-

CE1 - E2 - p7 - NS2 - NS3 - NS4A - NS4B - NS5A - NS5B - 3' [Şekil 2] (16). İlk kodlanan protein, C geni ürünü olan kor proteindir. Çok immunojenik bir proteindir. HCV ile infekte kişilerde bu proteine karşı antikor bulunur. Kor proteinin en önemli işlevi nükleokapsidin sitoplazmada paketlenmesini sağlamaktır ayrıca HBV replikasyonunun baskılanması, hücre siklusunun düzenlenmesi ve hücresel protoonkogenlerin transkripsiyonunun düzenlenmesinde değişiklikler yapmak, apoptozun indüksiyonu ya da baskılanması gibi görevlerinin olduğu düşünülmektedir (20, 21, 22). Kor proteinin'den sonra E1 ve E2 genleri, iki zarf glikoproteini kodlarlar: gp35 ve gp70. Zarf proteinleri konak hücreye bağlanma, giriş ve konak hücre membranı ile birleşmede gereklidirler. E1 ve E2 yoğun bir şekilde glikozillenmişlerdir. E2 geninin önemli bir özelliği gp70'in ilk 30 aminoasitine denk gelen bölgenin çok fazla genetik değişkenlik göstermesidir. Bu bölge "hypervariable region 1" (HVR-1) olarak adlandırılmaktadır (23). Bu bölge spesifik immunolojik lineer B hüresi epitopuna sahiptir. Bu epitopa karşı antikor oluşmakta ve HVR-1 de meydana gelen küçük mutasyonlar ile konak savunmasından kaçış olmakta böylelikle kronik hepatit oluşmaktadır (24).

Yapısal olmayan (nonstructural, NS) proteinler: Bunlardan NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B "viral RNA replikaz kompleks"i adı verilen enzim kompleksidir ve replikasyonda rol alırlar. NS poliproteininin proteolizi komplekstir ve iki farklı proteinaza gereksinim vardır; bunlar NS2-3 için çinko bağımlı metalloproteinaz ve NS3'ün N-terminal bölgesinde sınırlı NS3 serin proteinazdır. NS3 çok işlevli olup, işlevlerinin arasında helikaz aktivitesi de bulunmaktadır(25,26). NS4A'nın ürünü NS3 proteaz için (bazı diğer bölgeler için de) kofaktör olmaktadır. NS4B'nin ürününün işlevi henüz bilinmemekle birlikte NS5A 'nın fosforilasyonunun düzenlenmesinde, intraselüler membran veziküllerin oluşumunda rol aldığı düşünülmektedir. NS5A 'nın 56 ve 58 kDa'lık iki ürünü saptanmıştır. Bu bölge proteininin işlevi de henüz bilinmemektedir. NS5A 'nın kısa bir bölümündeki dizi polimorfizminin interferon tedavisine yanıt ile arasında korelasyon olduğu tanımlanmıştır ve bu interferon duyarlılığı belirleme bölgesinin (Interferon Sensitivity Determining Region: ISDR) interferona direnci belirlediği ve bunun genotiplerle bağlantılı olduğu bazı çalışmalarda saptanmıştır. NS5B ürünü ise (p68-p70) RNA'ya bağımlı RNA polimeraz işlevi görmektedir ve bu in vitro transkripsiyon deneyleri ile kanıtlanmıştır (27, 28, 29).

Tablo 1. HCV Genomunun Kodladığı Proteinler ve Fonksiyonları

Aminoasit	Protein	Fonksiyon
1-191	C	Nukleokapsid
192-383	E1	Zarf Glikoprotein
384-746	E2	Zarf Glikoprotein
747-809	P7	Viriopirin
810-1026	NS2	NS2/3 oto-proteaz
1027-1657	NS3	Ser Proteaz, RNA Helikaz
1658-1711	NS4A	NS3 Ser Proteaz kofaktör
1712-1972	NS4B	İntraselüler membran veziküller
1972-2420	NS5A	ISDR, interferon direnci
2420-3010	NS5B	RNA dependent RNA Polimeraz

2.1.2. HCV'nin replikasyonu

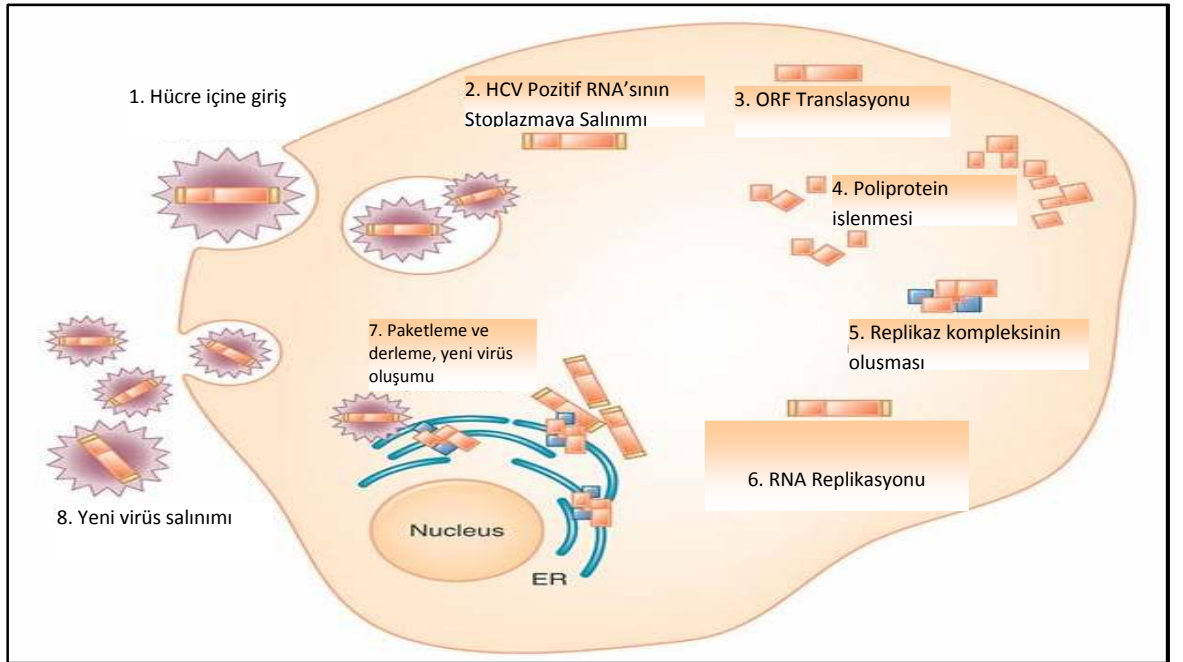
HCV'nin replikasyonu konusunda bilinenler yetersizdir. Virüsün hücreye, bir hücre yüzey molekülüne bağlanarak girdiği düşünülmekte ve bu molekülün de çok büyük olasılıkla (E2'nin bağlandığı) CD 81 molekülü olduğu düşünülmektedir. HCV'nin yapısal olmayan proteinlerinin membran bağlantısının belirleyicileri ortaya çıkarılmıştır, ancak HCV replikasyon kompleksinin yapısındaki protein-protein etkileşimi anlaşılamamıştır(30,31).

Hücre kültürü modellerinde in vitro HCV replikasyonunun sağlanması bilimsel çalışmalarda önemli bir basamak olmuştur(32). HCV'nin in vitro replikasyonun da gelinen en son aşama RNA replikonlar ve cDNA in vitro transkriptlerdir. Replikon sistemlerde in vitro olarak elde edilen cDNA'lardan oluşturulan transkriptler, yani cDNA'lardan elde edilen HCV RNA'larla, hücre dizileri transfekte edilmişlerdir. Bunun sonucu olarak, enfeksiyonun oluşmasında kullanılan başlangıç materyali homojen olarak elde edilmiştir. Bu replikon sistemleri geliştirilerek hepatit C virüsü ile ilgili eksik bulunan tüm bilgilerimizin tamamlanması ile virüsün aşısı ve tedavisi ile ilgili pek çok yeni gelişmeye tanık olunacaktır(33).

HCV Replikasyon Basamakları

1. Virüsün bağlanması ve hücre içine girmesi, Bu bağlanmada LDL, CD81 gibi birçok HCV reseptörünün rol aldığı ileri sürülmektedir.
2. HCV (+) RNA iplikçığının sitoplazmaya salınımı ve viral RNA genomunun soyunması
3. IRES aracılı ORF translasyonu
4. Poliprotein işlenmesi
5. Replikaz kompleks ve RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp) oluşması,
6. RNA replikasyonu,
7. Paketlenme ve derleme: yeni virüs oluşumu,
8. Virion maturasyonu ve hücre dışına salınım olarak sayılabilir [şekil 3] (32,33).

Bu basamaklardan her biri antiviral tedavi için bir hedef oluşturmaktadır.



Şekil 3. HCV Replikasyon Basamakları (31).

2.1.3. HCV'nin değişkenliği

HCV'nin genom düzeyinde değişkenliği, RNA'ya bağımlı RNA polimerazların (NS5B) "proofreading" (düzeltme) aktivitelerinin olmamasına bağlanmaktadır. HCV

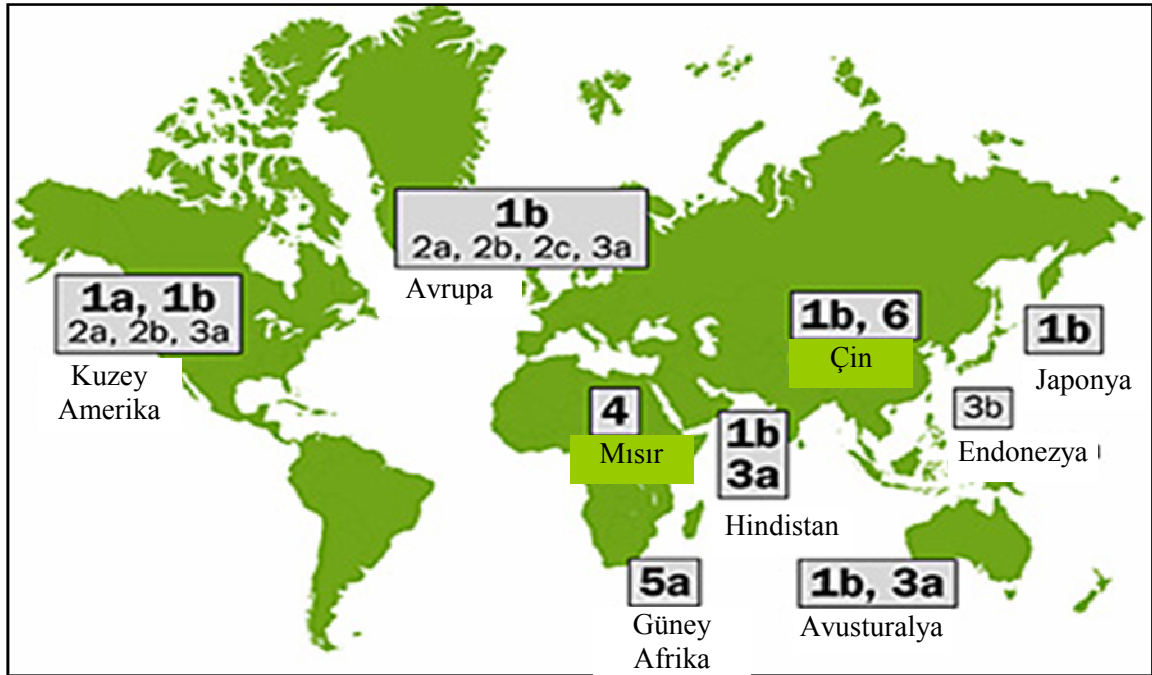
viriyonlarının kandaki yarı ömrü yaklaşık 2,5 saattir ve kronik olarak enfekte olan bir kişide her gün $1,0 \times 10^{12}$ viriyon olduğu hesaplanmaktadır. Genomun kısalığı, mutasyon oranının fazlalığı ve virüs topluluğunun genişliği, enfekte kişideki virüs topluluğunun bir ya da daha fazla nükleotid farklılığından oluşan, birbirinden farklı virüslerin toplamı olmasına yol açmaktadır. Bunlar "quasispecies" (türümsü) diye isimlendirilmektedir(33).

2.1.4. HCV genotipleri ve subtipleri

HCV' de yapılan genom çalışmaları sonucu altı genotip ve doksandan fazla subtip tanımlanmıştır. Genotipler 1'den 6'ya kadar rakamlarla, alt tipler ise a, b, c... gibi küçük harflerle ifade edilir. Genotip 1b'nin üç ana alt tipi (W: Worldwide, J: Japan ve NJ: Non-Japan) bulunmaktadır (34). Genomik sekanslarda %35'lere, subtiplerde ise %20'lere varan farklar vardır. Her an mutasyona uğrayarak bir başkasından çok az farklar taşıyan virüs, diğerlerine göre avantajlı duruma geçebilmekte, böylece mutant virüs çoğalarak enfeksiyonu sürdürmede hakim olmakta ve enfeksiyonun sürekliliği sağlanmaktadır. Böylece tedaviye direnç ve bağışıklık sisteminden kaçış gerçekleşmektedir.

Yapılan çalışmalarda, virüsün genomunun ortalama nükleotid başına, yılda, yer değiştirme hızı hesaplanabilmiş ve yaklaşık 1.44 ile 1.92×10^{-3} olarak bulunmuştur (35). E1 ve E2 bölgeleri en hızlı değişen bölgelerdir. Bu bölgedeki Hypervariable Region 1 (HVR-1) yapısındaki quasispecies'lerin fazlalığının interferona yanıtızsızlıkla ilgisini birçok çalışma doğrulamaktadır (36). HVR1'deki önemli dizi değişikliği, onu HCV tür ayırımında marker olarak kullanma imkânını sağlamaktadır. HVR1 bütün genotiplerde bulunmasına rağmen HVR2 yalnızca genotip 1b'de bulunur. HVR2 yedi aminoasit içermektedir ve E2 zarf proteininin 91-97. pozisyonuna yerleşmiştir(37). 1,2 ve 3 no'lu genotipler tüm dünyada yaygın bir şekilde görülmektedir(şekil 4). Genotip 1a ABD'de en yaygın tiptir. Batı Avrupa ve Güney Doğu Asya'da genotip 1b en fazla görülen tiptir. Genotip 2 bütün dünyada, genotip 3 çoğunlukla Hindistan, Pakistan, Avustralya ve İskoçya'da, genotip 4 Ortadoğu ve Afrika'da, genotip 5 Güney Afrika'da, genotip 6 Hong Kong'da yaygın olan tiplerdir. Ülkemiz kaynaklı HCV suşlarının genotiplendirilmesi ile ilgili yapılmış lokal çalışmalarda çeşitli hasta grupları araştırılmıştır (38,39). Genotiplerin toplumlarda dağılımı risk grupları, yaş gibi faktörlerle de değişiklik göstermektedir. Birçok çalışmanın sonucuna göre belli

genotiplerin hastalığın tedavisi ile ilgili farklılıklar içerdikleri söylenebilmektedir. HCV genotip 1b ile enfeksiyon ve viral yükün yüksekliği; IFN'a düşük düzeyde yanıt ya da yanıtızlıkta birbirinden bağımsız faktörler olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Genotip 1b enfeksiyonu karaciğer kanseri gelişmesinde büyük ölçüde bağımsız risk faktörüdür ve hastalığın süresi ile siroz gelişmesi arasında bir ilişki bulunmuştur(40). İntravenöz uyuşturucu kullananlarda başıca tip 3, 2 ve daha az bir oranda da tip 1a genotipleri gösterilmiştir. Kan verilmesi sonrası ve sporadik hepatitlerde daha sık oranda tip 1b bulunmaktadır(41). HCV enfeksiyonu ve genotiplerle ilgili önemli bir bulgu genotip 1b ile infekte karaciğer transplantasyonu olanların, diğerlerine göre daha sık ve hızlı akut ve kronik hepatit oluşturmalarıdır(42). Genotipleme enfeksiyonun kaynağını belirlemek için de kullanılabilmekte, böylece belli bir genotipin saptanmasından sonra bulaşmanın takibi için de uygun primer seçimi yapılarak daha etkili olarak bulaş kaynağı tespit edilebilmektedir.



Şekil 4. HCV genotiplerinin Dünyadaki coğrafik dağılımı (43)

2.2. HCV EPİDEMİYOLOJİSİ VE BULAŞ YOLLARI

2.2.1. Epidemiyoloji

Dünya genelinde HCV enfeksiyonu ülkelere göre çok değişmekle birlikte ortalama sıklığı %3 civarındadır ve yaklaşık 210 milyon HCV ile infekte hasta vardır (44). Kan

donörleri arasında yapılan çalışmada anti-HCV prevalansı Kuzey Avrupa ve ABD’de %0.5’den düşük, Avustralya’da %0.5-0.8, Güney Avrupa ve Japonya’da %1-1.5, Güney Amerika’da ve Çin’de %5’in üstünde, İtalya’da %2.9, Kuzey ve Merkez Afrika’da %10’un üstünde bulunmuştur(45). En yüksek oranlar %17-26 olarak Mısır’dan bildirilmiştir. HCV enfeksiyonunun yaşlara göre prevalansı incelendiğinde üç ayrı durum göze çarpar. İlk olarak; prevalans 20 yaşın altındaki kişilerde düşük, orta yaşlarda giderek artan ve 30-49 yaş arasında üst düzeylere erişen oranlarda gözlenmekte ve 50 yaştan sonra hızla düşmektedir. Bu durum, başlıca ABD ve Avustralya’da gözlenmektedir ve HCV bulaşmasının göreceli olarak yakın dönemlerde (10-30 yıl önce) gerçekleştiğine işaret eder. İkinci durum da, prevalans çocuklar ve genç erişkinlerde düşüktür, ancak yaşlılarda ani bir yükseliş gösterir ki bulaşmanın göreceli olarak daha eskilerde (30-50 yıl önce) gerçekleştiğinin göstergesidir. Bu durum Japonya ve İtalya’da görülür. Üçüncü durum da ise, prevalans yaşla birlikte düzenli olarak artar. Uzak geçmişteki artan bulaşma riskinin göstergesidir.

Başlıca Mısır’da gözlenmektedir. Ülkemizde ise birinci kalıp benzeri bir dağılım söz konusudur (46). A.B.D’de 4,1 milyon kişide anti-HCV pozitif olup (genel toplumun %1,6’i), bunların 3.2 milyonu viremiktir. Yine A.B.D’de kronik hepatitlerin % 40’ından HCV’nin sorumlu olduğu ve bu hastalıktan her yıl 8.000-10.000 kişinin öldüğü bildirilmektedir. Hastalık kontrol merkezi (CDC) verilerine göre A.B.D’de yıllık akut HCV hasta sayısı 1980’lerde 230.000 iken son yıllarda yaklaşık 20.000’e kadar gerilemiştir. Bu gerileme primer olarak damar içi uyuşturucu kullananlardaki enfeksiyonun azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Aynı şekilde transfüzyon ilişkili akut hepatit C’de 1985’ten sonra yok denecek kadar azalmıştır (47,48). HCV insidansının en sık olduğu yaş 40-49’dur. Kronik enfeksiyon erkeklerde ve Afrika kökenli Amerika’lılarda daha sıktır. Enfeksiyon da en güçlü risk faktörü injeksiyonla ilaç kullanım hikayesidir (49).

2.2.2. Türkiye’de HCV Sıklığı

Ülkemizde HCV sıklığı % 1-2,4 arasında değişmektedir. Çeşitli gruplarda yapılan çalışmalarda anti-HCV sıklığı % 0.05 ile % 51,6 arasında bildirilmektedir. Saptanan oranlar, çalışılan risk grubu ve bölgesel özelliklere bağlı olarak farklılık göstermektedir. Kan donörlerindeki oranlar genellikle % 1’i geçmemektedir(50).

Tablo 2. Ülkemizde çeşitli gruplarda anti-HCV seroprevalansı (50).

Risk grubu	Çalışılan örnek sayısı	Anti-HCV sıklığı (%)	Kaynak
Sağlıklı popülasyon	568	1.2	69
Kan donörleri	19.644	0.16	70
Sağlık çalışanları	199	1	71
Kan donörleri	1.116	1.52	72
Kan donörleri	58.320	0.62	73
Hemodiyaliz hastaları	59	6.8	74
Doğurganlık yaş grubu kadınlar	1.000	1.3	75
Kan donörleri	12.954	0.05	76
Hemodiyaliz hastaları	64	51.6	77
Sağlıklı popülasyon	9.882	2.6	78
Tip II diabetes mellitus hastaları	237	7.1	79
Berberler	93	2.2	80
Kan donörleri	1.874	0.8	81
Sağlık çalışanları	496	0.2	82
Dış hekimliği çalışanları	87	1.4	83

2.2.3. HCV bulaşma yolları

Virüs, sadece insan ve şempanzeler de enfeksiyona neden olmaktadır. Tek model deney hayvanının şempanzeler olması nedeniyle, oldukça az sayıda deneysel veri mevcuttur. HCV-RNA birçok vücut sıvısında tespit edilmiş olmakla beraber en yüksek düzeylerde kanda bulunmaktadır. HCV enfeksiyonu için başlıca risk faktörleri intravenöz uyuşturucu ilaç kullanımı, diyaliz, enfekte bir anneden doğan çocuk ve 1990'dan önce kan transfüzyonudur. Diğer risk faktörleri ise özellikle HCV ile enfekte biriyle cinsel temas gibi yüksek riskli cinsel davranış, kokain ve marihuana gibi uyuşturucu kullanımınıdır. 1990'dan önce kan ve kan ürünleri verilen kişilerdeki HCV oranı gittikçe azalmaktadır (51). HCV ile kontamine kan ve kan ürünü alanların %90'ından fazlasında HCV enfeksiyonu gelişir. Kan ve organ donörlerinde 1990'lı yılların başlarından itibaren (ülkemizde 1996 yılı) duyarlı tarama testlerinin kullanımı ile bu yollarla virüsün bulaş oranı son derece azaltılmıştır. A.B.D'de ve Avrupa'da HCV ile enfekte hastaların çoğunluğu damar içi uyuşturucu kullanımı veya kan transfüzyonu ile olmaktadır.

2.2.3.1. Parantral bulaşma

A) Kan ve kan ürünleri transfüzyonu: 1990'dan önce anti-HCV taramalarının yapılmadığı dönemde bu yolla sık bulaş olmuştur. Bu oran coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir. İngiltere'de oran % 0.5 iken Avustralya'da % 1.1, A.B.D'de

% 3-4, Japonya'da % 7.7, İspanya'da % 11, Tayvan'da % 12.5 ve Yunanistan'da % 13 olarak bildirilmiştir. HCV kontaminasyonundan sonra ortalama 60-80 gün içerisinde HCV'ye karşı antikorlar oluşmaktadır. Antikor belirleme testlerine rağmen transfüzyon ile HCV bulaşması gerçekleşebilmektedir. Bu sebeple ABD'de haziran 1999'da kan bankaları donörlerde HCV-RNA belirleme testleri uygulamaya başlamıştır(52) . Hepatit C virusunun tarama yapılan kan örnekleriyle geçiş riski günümüzde 1/100.000'dir. Bu düşük orandaki bulaşın da nedeni muhtemelen donörde anti-HCV antikorları oluşmadan kan alınmasıdır.

B) Hemodiyaliz: Hemodiyaliz ünitelerinde anti-HCV pozitifliğinin sıklığı ülkelere göre % 4 ile % 70 arasında değişmekle birlikte ortalama % 20'dir (53); ülkeler arasında ve aynı ülkedeki üniteler arasında farklılık göstermektedir.

Kuzey Amerika'da %8-39, Avrupa'da %1-54, Asya'da %17-51 ve Avustralya'da %1-10 oranlarındadır. Suudi Arabistan'dan ise oldukça yüksek (%90) oran bildirilmiştir (54).Diyaliz ünitelerinde HCV enfeksiyon salgını enfeksiyon kontrol önlemlerinin yeterli olmamasından kaynaklanmaktadır. Diğer yandan diyaliz hastalarında HCV enfeksiyonunun insidans ve prevalansı son yıllarda azalmaktadır. Diyaliz hastalarında HCV riski; kan transfüzyon sıklığı, diyaliz süresi, diyaliz tipi ve diyaliz ünitesindeki HCV enfeksiyonunun prevalansı ile ilişkilidir. HCV enfeksiyonu ülkemizde de hemodiyaliz ünitelerinde en önemli sorunlardan biridir. Viral Hepatitle Savaşım Derneği'nin epidemiyolojik analiz sonuçlarına göre hemodiyaliz olgularında anti-HCV pozitiflik oranı %41,5'tir. Türk Nefroloji Derneği verilerine göre ise bu oran %21,3'tür (55).

C) Organ transplantasyonu: Organ transplant alıcıları HCV enfeksiyonu için ciddi risk taşırlar. Bu hastalarda enfeksiyon transplantasyondan önce mevcut olan hastalığın nüksü, transplantasyon sırasında yapılan transfüzyon veya donörde varolan enfeksiyon sonucu gelişmektedir. Bazı çalışmalarda HCV enfekte donörden böbrek, karaciğer ve kalp nakli yapılan hastaların transplantasyondan sonra % 90-100'ünde hastalık geliştiği bildirilmektedir.

D) Nozokomiyal bulaş: HCV'nin hastane ortamında bulaşması, nosokomial bulaşma olarak tanımlanır. Buna hastane dışında yapılan medikal ve cerrahi girişimler sonucu gelişen bulaşma da eklenebilir. HCV enfeksiyonlu hastalarda hospitalizasyon öyküsünün olması epidemiyolojik bir risktir. Hemodiyaliz uygulanan hastalarda HCV

enfeksiyonu, nosokomial bulaşmaya en iyi örnektir. Nosokomial HCV bulaşması, genellikle enfeksiyon kontrol uygulamalarında ki aksaklıklardan kaynaklanmaktadır. HCV, enfekte hastalardan sağlık çalışanlarına iğne batmaları sonucunda %3-8 oranında bulaşmaktadır. Ayrıca konjoktivaya kan sıçraması ile de bulaşabilir. Sağlık çalışanları kan donörlerine kıyasla daha yüksek anti-HCV prevalansına sahiptirler. ABD’de sağlık çalışanlarının genelinde bildirilen oran %1.4 iken, diyaliz ünitesinde çalışanlarda %2, ilaç bağımlılarının tedavi edildikleri kliniklerde çalışanlarda %10, ve cerrahlar arasında ise %0.9’dur (56). Diş hekimleri HCV enfeksiyonu için özel bir risk taşımaktadırlar.

Diş hekimleri arasında anti-HCV prevalansı, ABD’de %2 iken, İtalya’da %6 bulunmuştur. Ülkemizde sağlık çalışanlarında anti-HCV prevalansı ortalama %0.7 bulunmuştur (57).

E) İntravenöz ilaç (i.v) bağımlılığı: A.B.D’de birçok akut HCV enfeksiyonunda sorumlu olan en sık geçiş yolu damar içi uyuşturucu kullanımınıdır. HCV enfeksiyonunun yıllık insidansı i.v. ilaç kullanıcıları arasında %15-20 arasında olup, 5 yıl veya daha uzun süreden beri injeksiyon ile ilaç alanların %80’inden fazlasında anti-HCV mevcuttur. İ.v. ilaç kullanıcıları, enfeksiyonu ortak kontamine iğne ve ekipman kullanımı yolu ile almaktadırlar (58).

2.2.3.2. Non-parenteral bulaş

A) Cinsel Yolla Bulaşma: HCV-RNA kanın dışında vücut sekresyonlarında genelde tespit edilmez. Ancak, yüksek sensitiv PCR teknikleri ile vücut sekresyonların da seyrek olarak bildirilmiştir. HCV’nin cinsel yolla bulaştığını göstermek oldukça güç olmasına rağmen birden çok cinsel partneri olan kişilerde risk belirgin olarak daha yüksektir. CDC monogami çiftlerde cinsel pratikte bir değişiklik önermemektedir(59).

B) Anneden bebeğe geçiş: HCV anneden yenidoğana vertikal olarak geçebilir. Genellikle dolaşımda viral yükü yüksek olan anneler yenidoğanı enfekte etmektedirler. HCV ile enfekte annelerden doğan çocuklarda %2-8 oranında HCV enfeksiyonu meydana gelir(60). Annede HVC RNA negatifse risk sifıra yakındır. ABD’de hastalık kontrol ve korunma merkezi (CDC), HCV enfeksiyonunun bir kadının sezeryan ile doğum yapma ve emzirme kararını etkilemesini tavsiye etmemektedir.

C) Aile içi bulaş: HCV’nin de HBV gibi aile içi bulaşması söz konusudur. Prevalans, temasın süresi ve özellikle indeks hastada enfeksiyonun süresi ile yakından ilgilidir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise intrafamiliar bulaş oranı % 0-4.2 arasında değişmektedir (61,62).

D) Diğer Bulaşma Yolları: A.B.D’de HCV ile enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık % 10’unda enfeksiyon kaynağı veya risk faktörleri belirlenememektedir. HCV disposable olmayan iğneler ve deriyi zedeleyen geleneksel tedavi tekniklerinin kullanımı ile iatrojenik olarak da bulaşabilir.

Örneğin Mısır’da bölgede yoğun olan şistozomiaz tedavisi için antimon bileşiklerinin kontamine iğnelerle kullanılması nedeniyle HCV yaygındır. HCV-RNA ter, idrar ve tükürük gibi birçok vücut sıvısında tespit edilmiştir. Vücut sekresyonlarındaki HCV-RNA çok düşük titrededir. Tükürük yolu ile bulaşma, insan ısırmasının olduğu sadece bir vakada bildirilmiştir. Vücut sıvıları, HCV bulaşmasında araç olabilmekle beraber bulaşmanın etkinliği oldukça düşüktür (63,64).

2.3. HCV ENFEKSİYONUNDAN KORUNMA

HCV enfeksiyonundan korunmada en önemli gelişme kan donörlerinin anti-HCV için rutin taranması olmuştur. Bundan sonra transfüzyona bağlı HCV enfeksiyon riskinde dramatik azalma olmuştur. Seyrek olarak donörün temasla serokonversiyon arasındaki pencere periyodunda olduğu dönemde alınan kan ile bulaşma olmaktadır. HCV’den korunmada özellikle sağlık personelinin HCV ve diğer kanla bulaşan hastalıklar konusunda eğitilmesi, bu hastalıkların bulaş ve korunma yollarının öğretilmesi şarttır. Ayrıca bulaş riskini azaltan el yıkamanın önemi, eldiven gibi koruyucu bariyerler kullanımı, iğne, bistüri ve diğer keskin aletlerin uygun kullanımı sağlanmalıdır. HCV enfeksiyon sıklığını azaltmanın en önemli yolu kontamine kan ile teması azaltmaktır.

HCV bulaşının gittikçe azalmasına rağmen etkili bir HCV aşısının geliştirilmesine ciddi gereksinim vardır. Ayrıca aşı; hastalığa yakalanan kişilerin büyük çoğunluğunun kronikleşmesi ve bunlara mevcut tedavilerin sınırlı etkinliği nedeniyle yeni vakaların önlenmesi açısından düşük maliyetiyle de oldukça önemlidir. Ancak HCV için etkili bir aşı geliştirilmesinde çeşitli problemler vardır. Bunlar: Yüksek mutasyon yeteneği sayesinde virüs sürekli değişime uğraması ve yüzey antijenlerini değiştirerek immün sistemden kaçması; HCV in vivo olarak düşük viremi ile seyretmesi, bu yüzden sadece PCR ile saptanabilmektedir; insanların ve şempanzelerin sadece türümsüleriyle enfekte olması ve diğer bir neden ise, virüsün in vitro olarak verimli şekilde çoğalamamasıdır. Son yıllarda insanlarda ve maymunlarda aşı ile ilgili yapılan çalışmalar HCV’ ye karşı

aşı geliştirme çabalarını cesaretlendiren HCV enfeksiyonuna karşı belirgin doğal immünite sağlayan bulgular sağlamaktadır. Rekombinant zarf glikoprotein aşuları kullanarak şempanzelerde yapılan çalışmalar, profilaktik etki ve kronik enfeksiyonun gelişimine karşı koruyuculuğa sahip olduğunu göstermektedir.

HCV ile kontamine bir iğne sağlıklı bir kişiye kaza ile battığında bulaş riski % 1-3 civarındadır. Bu gibi durumlarda bölge hemen temizlenmeli; eğer şüpheli kan göze, ağza veya buruna sıçrarsa bol su ile yıkayarak temizlenmelidir. Temas sonrası profilakside immünglobulinlerin yararı gösterilememiştir ve günümüzde önerilmemektedir. Teması takiben interferon-alfa gibi anti-virallerin kullanımı ile ilgili veri yoktur ve akut enfeksiyon gelişmedikçe tavsiye edilmemektedir. HCV ile enfekte olduğu bilinen bir hastaya kullanılan iğne ile teması olan sağlık personelinde, temasdan sonraki 2. haftada PCR ile HCV RNA, 3. haftada anti-HCV ve ALT testleri çalışılmalı, takipte 3. ayda anti-HCV ve ALT tekrar bakılmalı, 6 ay sonra bu testler yenilenmelidir. HCV RNA pozitif saptanan kişiler antiviral tedavi için değerlendirilmelidir. Hastalardan anti-HCV ile birlikte HBsAg ve anti-HIV testi istenmelidir. Çünkü bu hastalıklardan birinin varlığında diğerinin sıklığı artmaktadır. Eğer hastada HBsAg pozitifliği var ve temas olan kişi hepatit B geçirmemiş ise hepatit B aşısı ve hiperimmünglobulin yapılarak profilaksi başlanmalıdır. Sonuç olarak günümüzde HCV'ye karşı kullanılacak spesifik immünglobulin veya aşı yoktur. Bu nedenle korunma, bulaşma kaynaklarına karşı alınacak önlemlerle sınırlıdır (65, 66, 67).

2.4. HCV İMMÜNOPATOGENEZİ

Bu kadar önemli mortalite ve morbititeye neden olan HCV'nin patogenezinde humoral veya hücrel bağışıklığın hangisinin daha önemli yer tuttuğu kesin değildir. HCV'nin, E2 proteini ile hepatositler ve B lenfositler dahil bazı hücrelerin CD 81 moleküllerine bağlanarak hücreye girdiği düşünülmektedir (68). HCV, enfekte konak hücreleri için sitopatik değildir. İmmün sistem, ortaya çıkan karaciğer hasarında önemli bir role sahiptir. HCV ile enfekte olan konakta doğal ve edinilmiş immünite ortaya çıksa da virüsü ortadan kaldırmaya yetmez. HCV konağa girdikten sonra replikasyona devam eder ve kronik hastalıkta gözlenen düzeyleri kısa sürede yakalar. Doğal ve edinilmiş bağışıklık sistemindeki değişik aksaklıklar nedeniyle virüs kontrol altına alınamaz ve kronik hepatit süreci gelişir. Sitokin yapan CD4+ T ve CD8+ T hücreleri, muhtemelen hem virüs replikasyonunun baskılanmasında, hem de karaciğer hasarının oluşmasında

önemli rol oynarlar (69). Apoptozun HCV enfeksiyonunda arttığı ve bunun, histolojik aktivite indeksi ve karaciğeri infiltre etmiş CD8+ T hücre miktarı ile pozitif korelasyon gösterdiği, fakat aminotransferaz düzeyleri, HCV yükü veya genotip ile korelasyon göstermediği saptanmıştır.

Bu, biokimyasal aktivite ile karaciğerin histolojik hasarı arasında korelasyon olmayabileceğini de kısmen açıklar(70). Konağın sitokin üretme yeteneğinin genetik komponentleri vardır. Sitokin ve kemokin polimorfizmi ile HCV'den iyileşme arasında ilişki saptanmıştır(71). Kronik hepatit C olgularında serumda TNF- α düzeyleri enflamasyonun gelişimini, TGF- β ise fibrozisin derecesini yansıtabilir(72).

HCV, doğal immün yanıtta çeşitli yollarla kurtulmaya çalışır. Akut hepatit C hastalarında ilk 6 ay süresince çeşitli HCV epitoplarına karşı etkin bir CD8+ T hücre yanıtı oluşmakta, ancak ilk 6 aydan sonra (kronik karakter kazananlarda) bu yanıt belirgin biçimde düşmektedir. Buna göre, IFN- γ sentezleyen HCV spesifik CD8+ T hücre etkinliği ile akut HCV eradikasyonu arasında oldukça keskin bir ilişki vardır. Ancak bu etkinin 6 aydan sonra neden tükendiği açıklanamamıştır(73).

Hücrel İmmün Yanıt: Enfeksiyonun birinci haftasında yüksek titrelere çıkan HCV karşısında, HCV'ye özgün T hücreleri ve onların karaciğere gelmesi önemli ölçüde gecikir. Enfekte hastaların kanında 5-9 haftada, karaciğerlerinde ise moleküler yöntemlere 6-12 haftada T hücresi yanıtı saptanır. Edinilmiş immün yanıtta bu defekt, HCV'nin kronikleşmesinden sorumlu en önemli faktör olarak ele alınır.

Humoral İmmün Yanıt: Enfekte hastalarda HCV'ye özgü antikorların çıkması değişkenlik gösterir. HCV'ye karşı koruyucu bir bağışıklık oluşmamasına rağmen serumda nötralizan antikorlara rastlanılır. Deneyle, bu nötralizan antikorların başlıca hedefinin tüm HCV genomu içerisinde en değişken bölge olan HVR-1 bölgesi olduğunu göstermiştir. Kronik enfeksiyon sırasında HVR varyasyon kalıbının enfeksiyonda önemli rolü olduğu düşünülmektedir.

Bu ise mutant virüslerin immün yanıtta kaçışının bir bulgusudur. HCV enfeksiyonunu eradike etmeyi başarmış hastalarda bile re-enfeksiyon gelişebilir; HCV ömür boyu kalıcı bağışıklık bırakmaz (74,75,76,77). Tablo 3'te Hepatotrop bir virüsle karşılaşan karaciğerde gelişen adaptif immün yanıt basamakları gösterilmiştir.

Tablo 3. Hepatotrop Bir Virüsle Karşılaşan Karaciğerde Gelişen Adaptif İmmün Yanıt (77) .

1	Virüs, hepatositlerden ve dendritik hücrelerden IFN- α , IL-12, IL-15 ve IL-18 salgılanmasını indükler.
2	IFN- α , kemokin (MIP-1 α) ligandının üretimini artırır.
3	MIP-1 α , karaciğerin NK hücrelerince infiltrasyonunu sağlar.
4	IFN- α , IL-12, IL-15 ve IL-18, NK hücrelerini aktive eder.
5	NK hücreleri IFN- γ üretir.
6	IFN- γ , sinüzoidal hücrelerce üretilen kemokin ligandlarının (CXCL-9 ve CXCL-10) ekspresyonunu artırır.
7	Kemokin ligandları, aktive T hücrelerini karaciğere çeker.
8	IFN, karaciğerde antijen sunan hücrelerde ko-stimulatuar hücreleri indükler.

Viral persistans: Konağın enfeksiyonun erken dönemde geliştirdiği bağışık yanıtın yetersiz olması, T hücre varyant epitopları gibi B hücre varyantlarının da olması, lipidlerle HCV'nin ilişkisi sonucu nötralizan antikorlardan viral partiküllerin saklanması, konak immün yanıtını şaşırtmada kullanılan boş viral partiküller gibi tuzakların üretimi, konak immün yanıtının araçları ile viral antijenlerin direk etkileşimi, karaciğer dışı rezervuarların kullanımı ve antijen sunan hücre fonksiyonunun bozulması gibi olaylar HCV'nin konağın immün yanıtından kaçmasını sağlamaktadır. HCV antijenik epitoplar için özel T hücreleri inaktive etme potansiyeli olan antagonistik peptidlerin yapılması immün reaksiyona rağmen persistansın olası bir açıklamasıdır. Başka bir mekanizma da İFN sistemi ile virusun interferansıdır. Son zamanlarda enfekte kişilerin karaciğer biyopsilerinde İFN- α etkisiyle HCV interferansı doğrulanmıştır. HCV'nin kor ve E2 proteini immüsupresiftir, kor proteini T hücre aktivasyonunu baskılar, fas ilişkili apoptozu artırarak karaciğer hasarını indükler, sonuçta persistans belirginleşir (78, 79, 80).

2.5. HCV İNFEKSİYONUN DOĞAL SEYRİ

HCV enfeksiyonunun doğal seyrini tam olarak bilmek zordur. Prospektif 20-50 yıllık takip gerektirir. Ancak kısmen prospektif ve büyük oranda retrospektif araştırmalarla elde edilen sonuçlar; akut HCV enfeksiyonunun %80-85 asemptomatik (anikterik) geçirildiğini ve kronikleşme oranının da %80 civarında olduğunu göstermektedir. Kronikleşen hastaların yaklaşık %20'sinde siroz gelişir ve sirotik evredeki Hepatit C'li hastalarda Hepatoselüler karsinom (HCC) insidansı %3 civarındadır(81,82).

Akut hepatit C geçirenlerin ortalama %25'inde iyileşme olup olay kronikleşmezken, %20'inde de karaciğerdeki harabiyet hafif düzeyde kalmakta ve ciddi bir ilerleme göstermemektedir. Hastaların yarısında ise ilerleyici bir seyir görülmektedir. Bu hastalarda serum ALT düzeyi ya sürekli yüksek kalmakta ya da zaman zaman yükselip zaman zaman da normal sınırlar içerisine inmektedir (fluktuasyon). Bazı hastalarda ise serum ALT düzeyi kalıcı olarak normal sınırlar içerisinde olmasına rağmen histolojik olarak progresyon görülmektedir(83).

Hepatit C'de, enfeksiyona maruz kalınmasından kronik hepatit gelişmesine kadar geçen ortalama süre 10 yıl, siroz gelişmesine kadar 20 yıl, hepatoselüler karsinom gelişmesine kadar da 30 yıl olmasına karşın, ilk kez hepatoselüler karsinom ile prezente olan ve hatta onun bile tesadüfen ortaya çıktığı hastalar vardır.

Hepatit C'nin siroza ilerlemesi halinde, yılda %1-3 hepatoselüler karsinom gelişme riski ortaya çıkmaktadır (84). Normal alanin-aminotransferaz (ALT)'lı kişilerde hastalığın ilerleme hızı yavaştır. Bunların çok azında biyopsilerde köprüleşen fibrozis, hatta siroz görülebilir. İlerleyici karaciğer hastalığının gelişmesine etki eden birçok faktör vardır. Fibrozisin ilerlemesi enfeksiyonun süresi, ileri yaş, erkek cinsiyet, alkol kullanımı, HBV veya HIV enfeksiyonu ve düşük CD4 sayısı gibi çeşitli faktörlerle ilişkilidir.

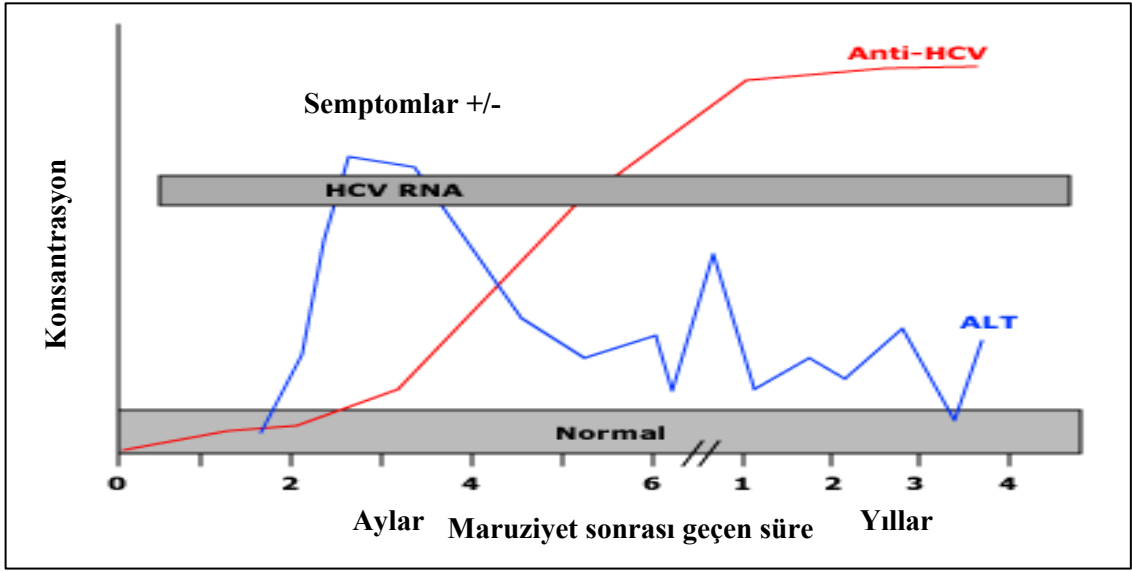
Obesite ve diyabet gibi metabolik bozukluklar fibrogenezde bağımsız kofaktörlerdir. Ayrıca hemokromatozis, genotip 3 enfeksiyonu ve şistozomiyazisin fibrozisteki ilerlemeyi hızlandırabileceği bildirilmektedir (20,85).

Tablo 4. Kronik hepatit C enfeksiyonunda hastalığın ilerlemesine etki eden faktörler (86).

Akut enfeksiyonun kronikleşmesi	HCV'nin persistansı
<ul style="list-style-type: none">➤ Erkek cinsiyet➤ İmmüsupresyon➤ HCV alınma yaşı(>40 yaş)	<ul style="list-style-type: none">➤ Enfeksiyonun ortaya çıkma yaşı➤ Erkek cinsiyet➤ İmmüsupresyon➤ Siyah ırk➤ Aşırı alkol kullanımı➤ Şişmanlık, karaciğer yağlanması➤ Diabetes mellitus➤ HIV, HBV koenfeksiyonları➤ Karaciğerde demir birikimi➤ Şistozomiyaz➤ Doğuştan immün yetmezlik

2.6. HCV İNFEKSİYONUN KLİNİĞİ

Akut Hepatit C: HCV' nin akut dönemde tanımlanması oldukça güçtür. Bunun en önemli nedeni, akut hepatit C (AHC) olgularının çoğunlukla anikterik ve subikterik seyretmesidir. İkterik olguların bile bir kısmının AHC olduğu anlaşılmamaktadır. Çünkü tanıda kullanılan anti-HCV antikorlarının saptanabilir düzeye ulaşması, genellikle ikterin başlamasından sonra olmaktadır. Bu devrede tanı, serumda HCV-RNA'nın saptanması ile mümkündür. HCV 'nin inkübasyon süresi ortalama 6-8 haftadır ancak kan ve kan ürünleri ile bulaşta virusun miktarı ile ilişkili olarak inkübasyon süresi dahada kısaldır. Enfeksiyonun ilk 8-12 haftasında viremi pik yapar. Anti-HCV antikorları virüs alındıktan 20-150 gün (ortalama 50 gün) sonra pozitifleşir. ALT yükselmesi ise genellikle 4. haftadan sonra olur. Temastan sonra, genellikle karaciğer enzimlerinin yükselmesinden 1-4 hafta önce, kanda HCV-RNA pozitifleşir. Fulminan hepatit gelişimi çok nadirdir. Hastada kronik hepatit B enfeksiyonu olması fulminant hepatit için önemli bir risk faktörüdür. AHC geçirenlerin ortalama %25'inde iyileşme olup, olay kronikleşmezken, %25'inde de karaciğerdeki harabiyet hafif düzeyde kalmakta ve ciddi bir ilerleme göstermemektedir (87,88).



Şekil 5. Akut hepatit C'nin kronikleşme sürecindeki serolojik paterni (88).

Kronik Hepatit C: AHC'den sonra en az 6 ay kanda HCV-RNA pozitifliğinin devam etmesi olarak tanımlanır. HCV ile enfekte kişilerin %55-85'inde hepatit C enfeksiyonu kronikleşmektedir. Çocukluğunda ya da genç erişkin döneminde enfekte olan kişilerde HCV klirensi yaşlılara göre daha yüksektir. Olay dekompanse siroz veya hepatosellüler karsinoma (HCC) aşamasına gelmemişse, KHC tanısı konulan hastaların yarısından fazlasında tanı, çeşitli nedenlerle yapılan tetkiklerde veya kan bağışi esnasında konulmaktadır, yine bunların yarısından çoğunun yakınması yoktur ve ALT düzeyi normaldir(90). HCV-RNA düzeyi sabit seyrederken serum ALT düzeyleri semptomlardan bağımsız olarak dalgalanmalar gösterir, ancak ALT düzeyinin normal olması karaciğer hasarının olmadığını göstermez. Bu nedenle aminotransferaz düzeyi normal olsa dahi sürekli olarak hastaların izlenmesi gerekmektedir(91,92). Kronik HCV enfeksiyonunun en önemli sonucu hepatik fibrozisin ve bunun sonucunda siroz ve HCC'nin gelişmesidir. Kronik hepatit C'nin en iyi prognostik göstergesi karaciğer histolojisidir. Hafif nekroz ve inflamasyonu, sınırlı fibrozisi olan hastaların prognozu oldukça iyidir; siroza ilerleme oranları düşüktür. Bunun yanında, orta ya da şiddetli nekroinflamasyonu veya fibrozisi olan hastalarda 10-20 yıl sonra siroza ilerleme ihtimali yüksektir. Kompense siroz gelişen hepatit C olgularında 10 yıllık yaşam oranı %80 dolayında, mortalite ise yılda %2-6 oranındadır. Bu hastaların yılda %4-5'inde dekompanasyon, %1-4'ünde ise HCC gelişir(93).

Hepatosellüler Karsinom (HCC): HCC, kronik hepatit C'nin geç bir komplikasyonudur ve genellikle sirozu olan hastalarda ortaya çıkar. Sirozlu hastaların yaklaşık %25'inde 5 yıl içerisinde son dönem karaciğer hastalığı (özefagus varisi, asit, hepatik ensefalopati) ve HCC gelişir. Siroz oluştuktan sonra HCC'ye ilerleme hızı yılda %1-4'dir. HCC riski yaşla birlikte anlamlı olarak artmaktadır. HCV enfeksiyonu ileri yaşta kazanılırsa HCC daha kısa sürede gelişir. Kronik HCV enfeksiyonu ya da sirozu olan kişilerde her 6 ayda bir USG ve alfa-fetoprotein (α -FP) bakılarak HCC yönünden takip edilmelidir(93,94).

2.7. HCV'DE EKSTRAHEPATİK BULGULAR

HCV'nin ekstrahepatik bulgularının çoğu, HCV ile immun sistemin etkileşimi sebebiyle ortaya çıkar. HCV, B lenfositlerine, monositlere ve polimorfonükleer hücrelere afinite gösterir. Humoral ve hücrel immun cevaplar HCV'ye bağlı ekstrahepatik sendromların şekillenmesine neden olur (95). Bu bulguların önemlileri tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Kronik hepatit C enfeksiyonuna bağlı ekstrahepatik durumlar(95).

<p>Otoimmün hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ İdiyopatik trombositopenik purpura ➤ Miyastenia gravis ➤ “Sjögren's” sendromu ➤ Artrit ➤ Otoimmün tiroidit ➤ Diyabet 	<p>Hematolojik hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Aplastik anemi ➤ Esansiyel miks kryoglobulinemi(tip 3) ➤ Monoklonal gamopati ➤ Non-Hodgkin lenfoma
<p>Dermatolojik hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Liken planus ➤ Porfiriya kutanea tarda ➤ Eritema multiforme ➤ Eritema nodozum ➤ Kaşıntı ➤ Psöriyazis ➤ Vaskülit 	<p>Diğerleri</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Membranoproliferatif glomerülo nefrit ➤ Sklerit ➤ Uveit ➤ İdiyopatik pulmoner fibrozis ➤ Periferik nöropati ➤ Miyokardit, kardiomyopati ➤ Poliarteritis nodosa

2.8 . HCV ‘de TANI

Serolojik Tanı: HCV enfeksiyonu tanısı için bugün kullanılan en pratik yöntem antikor aranmasıdır. 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 saptanır ve duyarlılık daha fazladır (96). Üçüncü kuşak EIA testlerinin duyarlılık ve özgüllüğü ikinci kuşak testlerden daha yüksek olup %97-99’dur. Virüs alındıktan 4-10 hafta sonra kanda antikorlar tespit edilebilir. İmmünsüprese kişilerde, HIV enfeksiyonu olanlarda, hemodiyaliz hastalarında, HCV ile ilişkili esansiyel mikst kriyoglobulinemisi olanlarda kanda antikor saptanamayabilir. Özellikle düşük riskli popülasyonlarda, ELISA ile yüksek oranda yanlış pozitiflik saptanabildiği için doğrulama testlerine ihtiyaç duyulmuştur. Bunlardan en çok bilineni RIBA (rekombinant immunoblot assay)’dır. Ancak ELISA’ya göre duyarlılığı daha azdır. Ayrıca nadiren otoimmün hepatiti olan hastalarda yalancı anti-HCV pozitifliği saptanabilir. Tedavi olan ya da olmayan hastalarda tedaviye cevap ne olursa olsun anti-HCV antikorları kaybolmaz. Bu nedenle tekrar test edilmesine gerek yoktur(97, 98, 99). HCV enfeksiyonunda pencere dönemi oldukça uzundur ve mevcut tarama testleri (anti-HCV) her ne kadar geliştirilmiş olsalar da, bu dönemde kısılma sağlayamamışlardır. Bu test tablo 6’da tanımlanmış risk faktörü saptanan olgularda yapılmalıdır.

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 (100).

Tablo 6. ELISA ile anti-HCV testi yapılması önerilenler (99).

- HCV ile infekte 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
- Kan ve kan ürünlerini sürekli kullanan hastalar (hemofili gibi)
- HIV veya HBV enfeksiyonu olanlar
- Hemodiyaliz hastaları
- Kan, organ veya doku vericileri
- Organ transplantasyonu yapılanlar
- Başka bir nedenle açıklanamayan transaminaz yüksekliği olanlar
- Damar içi ilaç kullanma alışkanlığı olanlar

2.9. HCV GENOTİP TAYİNİ

Genotiplemede bugün kullanılan ve en kesin sonucu veren yöntem genomun C, E1 ya da NS5b bölgesinin PCR yöntemi ile çoğaltılarak dizi analizinin yapılmasıdır. HCV genotipi yarışmalı ELİSA ile genotipe özgü HCV epitoplarına karşı oluşan antikörlerin gösterilmesi ile de serolojik olarak tesbit edilebilir (101,102). Karışık serolojik pozitiflikler de gözlenebilir. Bir genotip enfeksiyonundan iyileşmeye rağmen diğer genotip ile vireminin sürmesi dışlanamaz. Genotipin belirlenmesi tedaviye cevabın tahmin edilmesinde yararlı olmaktadır. Dizi analizi temelli yöntemler ancak belli laboratuvarlarda uygulanabilirler, özel cihaz donanımı gerektirirler. Bu yüzden HCV genotiplerinin belirlenmesinde daha basit yöntemler uygulanmaktadır. Bunlar; genotipe özgü primerlerle, kor ya da NS5 bölgeleri hedef alınarak yapılan PCR ile genotiplendirme, 5' UTR bölgesinin PCR ile çoğaltılması ve daha sonra restriksiyon enzimleri ile kesilmesi ile yapılan RFLP ile genotiplendirme, yine 5' UTR, C, E1, NS3 ya da NS5b genleri hedef alınarak yapılan ve tipe özgü problemlerle PCR sonrası revers hibridizasyonla genotiplendirme ve C, E1, ya da NS4 bölgesi peptidleri ile yapılan genotiplendirmelerdir. HCV enfeksiyonunda tedaviye yanıt olasılığını, tedavi süresini ve ribavirin dozunu belirlemek için tedavi öncesi genotip tayini yapılmalıdır (102).

2.10. HCV ENFEKSİYONUNDA GÜNCEL TEDAVİ

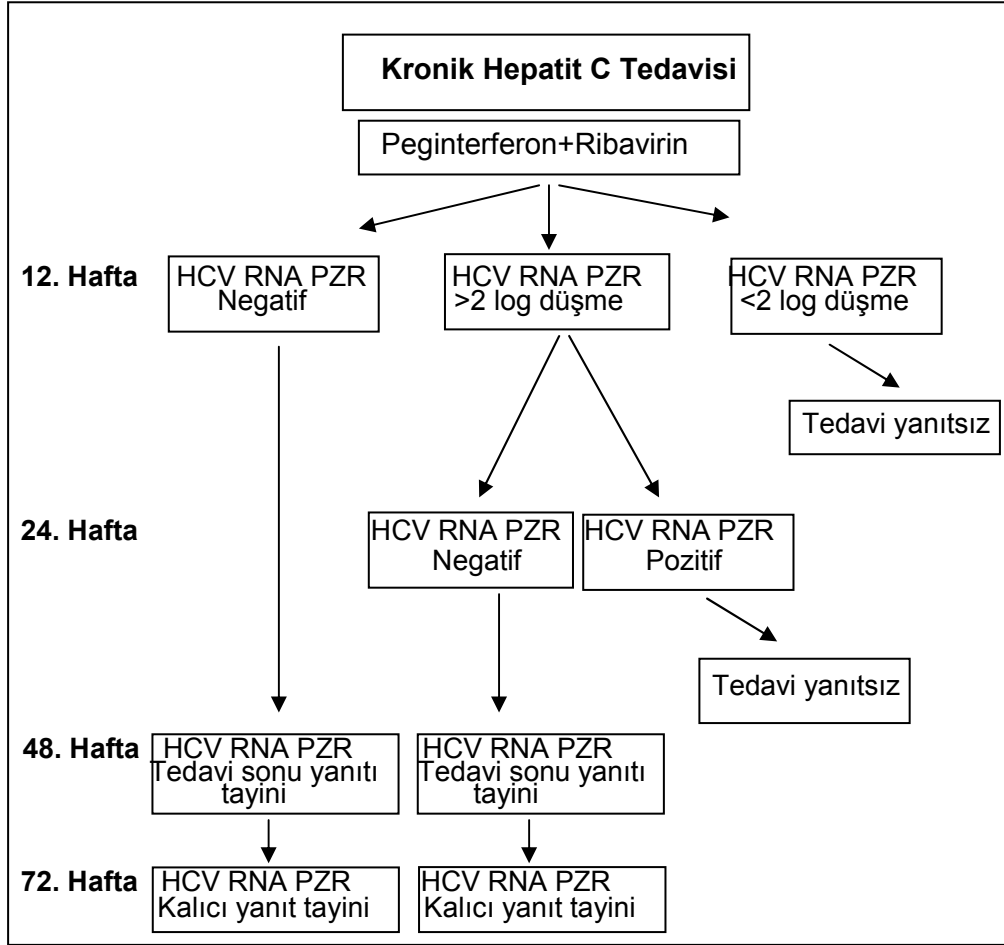
KHC tedavisinin de ana hedefler; kronik hepatitten siroza ilerlemeyi geciktirmek, karaciğer kanseri gelişme riskini azaltmak, karaciğer transplantasyonu gereksinimini azaltmak, ekstrahepatik belirtileri ve bulaşı engellemek ve sonuçta HCV enfeksiyonunun morbitite ve mortalitesini azaltmaktır. Halen hepatit C viral tedavisinin ömrü uzattığına dair yapılmış prospektif randomize bir çalışma yoktur. Buna rağmen günümüzde tüm kronik hepatit C hastaları antiviral tedavi için aday olarak düşünülmektedir (103). HCV tedavisinde; 1990 yılında “interferon monoterapisi” ile başlanılan sonrasında 1998 yılında “interferon ve ribavirin kombine tedavisi” yanıtı daha etkili bulunarak kombinasyon tedavisine geçilmiş ve son 5-6 yıldır “peginterferon ve ribavirin kombinasyon tedavisi” kronik hepatit C için standart tedavi olarak uygulanır hale gelmiştir. PEG İFN’lerin klasik İFN’lere göre serum klirens oranı İFN- α 2a için 100 kat düşüktür ve eliminasyon yarı ömrü 99 kat daha uzundur. PEG İFN’ler de klasik İFN’ler gibi bifazik viral düşüş sağlar. Bu tedavi ile genotip 1 hastalarında %50-60, genotip 2 ve 3 hastalarında ise % 80-90 tedavi yanıtlarına ulaşılabilmiştir (104).

Pegile-interferon ve ribavirin kombinasyon tedavisi

Tedavi süresi ve tedavi yanıtı genotipe bağlı olarak değişmektedir. Tedavinin 12. haftasında HCV RNA negatifleşmesi veya en az iki log düşmesi “Erken viral yanıt” ı gösterir. Tedavinin 12. haftasında yanıt alındığı takdirde tedavi süresi genotip 1 hastalarında 48 haftaya tamamlanırken, genotip 2 ve 3 hastalarında 24 haftalık tedavi yeterli görülmektedir. On ikinci haftada polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile HCV RNA negatifleşmemiş fakat 2 log düşmüş hastalarda da tedaviye devam edilerek 24. haftada HCV RNA değerine tekrar bakılır. Bu hastaların tedavilerinin 24. haftasında HCV RNA halen pozitif ise kalıcı yanıt beklenmemektedir. Tedavinin on ikinci haftasında HCV RNA 2 log düşen hastaların tedavilerinin 24. haftasında HCV RNA negatifleştiyse genotip 1 hastaların tedavileri 48 haftaya tamamlanır. Genotipe bağlı 24 veya 48 haftalık tedavilerin sonunda HCV RNA düzeyi halen negatif olan hastalar "tedavi sonu yanıtı” elde edilen hasta grubunu oluşturur, bu olgularda, tedavinin bitiminden 24 hafta sonra yine HCV RNA değerine bakılır ve HCV RNA negatif kalmaya devam eden hastalarda “kalıcı viral yanıt” varlığından bahsedilir.

Standart kombine tedavi uygulanan ve başlangıçta viral yükü düşük olan hastalarda dördüncü haftanın sonunda HCV RNA düzeyinin PZR ile negatif bulunması “hızlı viral yanıt” olarak değerlendirilerek, bu hastalarda 48 hafta yerine 24 haftalık tedavilerin de yeterli olabileceği bildirilmiş ayrıca 12. haftada 2 log düşme sonrasında 24. haftada HCV RNA PZR negatifleşen hastalar “geç viral klirensli” grup olarak değerlendirilerek 48 haftalık tedavilerine ilaveten 24 haftalık tedavi süresi ilavesi önerilmiştir (103,104,105) . Uygulanan peginterferon molekülleri (α -2a ve α -2b) iki ticari firma tarafından üretilmektedir. Peginterferon α -2a dozu 180 μ g/hafta olup, kombinasyon tedavisinde ribavirin dozu genotip 1 için 1000 mg/gün (<75 kg hasta) veya 1200 mg/gün (>75 kg hasta) önerilmektedir. Genotip 2 ve 3 için sabit 800 mg/gün ribavirin tedavi dozu uygulanır. Peginterferon α -2b dozu 1.5 μ g/kg/hafta ve 800-1200 mg/gün ribavirin dozu ile kombinasyon tedavisi önerilmektedir (106,107).

Tablo 7. Kronik hepatit C’de tedavi algoritması (108).



Tablo 8. Tedavi Endikasyonu Açısından Genel Görüş Birliği Olan Hastalar (103,109).

- Tespit edilebilir HCV-RNA düzeyli hasta
- 18 yaş ve üzeri hasta
- ALT değeri yüksek
- Karaciğer biyopsisi belirgin fibroz gösteren kronik hepatit (portal fibrozdan fazla: Metavir skoru ≥ 2 ; Ishak skoru ≥ 3)
- Kompanse karaciğer hastalıklı (total bilirubin < 1.5 g/dL; INR < 1.5 ; albumin > 3.4 g/dL; trombosit sayısı $> 75.000/mm^3$ ve ayrıca ensefalopati veya asit kliniği olmaması)
- Kabul edilebilir biyokimyasal ve hematolojik değerli (hemoglobin erkekte > 13 g/dL ve kadında 12 g/dL; nötrofil sayısı $> 1500/mm^3$; kreatinin < 1.5 mg/dL)
- Kliniği iyi kontrol edilebilmiş depresyon hikayeli hasta
- Tedavi olmayı arzu eden ve tedavi gereklerine uymayı kabul eden hasta

Tablo 9. Hastaya Göre Tedavi Kararı Verilmesi Gerekenler (103,109).

- Sürekli normal ALT düzeyli hasta
- Daha önceki bir tedaviden faydalanmamış hasta (yanıtsız veya relaps edenler) tek başına interferon veya ribavirinle kombinasyon tedavisi, veya peginterferon monoterapisi almış)
- Halen uyuşturucu ilaç veya alkol kullanmakta olan fakat madde bağımlılığından kurtulmak için bir programa (örneğin metadon programı) veya destek programına katılma arzusunda olan hasta
- Karaciğer biyopsisinde fibrozun bulunmaması veya sadece hafif şiddette bulunması (portal fibroz: Metavir skoru <2; Ishak skoru <3)
- Akut hepatit C
- HIV koenfeksiyonlu hasta
- Hasta yaşının 18 yaşın altında olması
- Kronik böbrek yetmezlikli hasta (Hemodializde olan veya olmayan)
- Dekompense sirozlu hasta
- Karaciğer transplantasyon alıcısı

Tablo 10. HCV tedavisinin kontrendikasyonları (103,109).

- Majör ve kontrol edilemeyen depresyonlu hasta
- Böbrek, kalp veya akciğer transplantasyonlu hasta
- Otoimmün hepatit veya interferon ve ribavirin tedavisi ile alevleneceği bilinen bir hastalığa sahip kronik hepatit C hastası
- Tedavi edilmemiş hipertiroidili hasta
- Hamile veya uygun kontrasepsiyonu istemeyen yada uyum sağlayamayacak hasta
- Birlikte ciddi bir diğer hastalığı olan hasta (Ciddi hipertansiyon, kalp yetmezliği, ciddi koroner arter hastalığı, zayıf kontrollü diabet hastalığı, obstrüktif pulmoner hastalık)
- Hastanın yaşının 3 yaşından küçük olması
- Hepatit C tedavi ilaçlarına karşı bilinen hipersensitivitesi bulunan hasta

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışma Ocak 2006- Mart 2008 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Gevher Nesibe Hastanesi Gastroenteroloji bölümü servis ve polikliniklerine başvuran Kayseri ve civarında yaşayan hastalar arasında yapıldı. Çalışmanın uygunluğuna dair etik kurul kararı 01/461 karar numarası ile EÜTF Etik Kurulundan alındı, HCV genotipleme işlemi Erciyes Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonunca kabul edilen TT-07-26 'nolu proje kapsamında hizmet alımı şeklinde Meday Sağlık Ürünleri firması (Kayseri) aracılığı ile İontek HCV Genotipleme Laboratuvarı'na (İstanbul) özel kargo ile gönderilerek çalışıldı. Ayrıca hastalardan yazılı hasta onayı alındı. Çalışmaya alınan 18-75 yaş grubunda daha önceden tedavi almamış kronik hepatit C tanısı konan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Kronik hepatit C için aşağıdaki kriterler kullanıldı.

- ❖ Semptomatik veya asemptomatik olgularda serumda ELİSA ile anti-HCV pozitifliğinin olması,
- ❖ PCR ile HCV-RNA pozitifliğinin saptanması,
- ❖ Serum ALT seviyesinin tedaviden önce ve en az dört hafta arayla yapılan iki ölçümde normal üst sınırın 1,5 katından fazla olması,
- ❖ Tedavinin başlamasından en fazla altı ay öncesinde karaciğer biyopsisinde KHC ile uyumlu patolojik bulguların görülmesi (99).

KHC tanısı konan ve Tablo 11 'deki kriterlere uygun hastalar çalışmaya alınmıştır. Ayrıca Tablo 12' deki çalışmaya alınmama kriterlerini taşıyan hasta grubu çalışma dışı bırakılmıştır.

Tablo 11. Çalışmaya alınma kriterleri (99,103)

- ❖ Tespit edilebilir HCV RNA düzeyi olan hastalar (≥ 10000 İU/mL).
- ❖ 18 yaş ve üzeri hasta.
- ❖ Serum ALT seviyesinin tedaviden önce ve en az dört hafta arayla yapılan iki ölçümde normal üst sınırın 1,5 katından fazla olması.
- ❖ Tedavinin başlamasından en fazla altı ay öncesinde karaciğer biyopsisinde KHC ile uyumlu patolojik bulguların görülmesi
- ❖ Kompanse karaciğer hastalıklı
- ❖ Ciddi psikiyatrik sorunu olmayan hastalar.
- ❖ Daha önce hepatit C için tedavi almamış olması.
- ❖ Daha önce hepatit C genotip tayini yapılmamış olması.
- ❖ Tedaviye uyumun iyi olacağı düşünülen hastalar.

Tablo 12. Çalışmaya alınmama kriterleri (99,103)

- ❖ Kanıtlanmış dekompanse sirozu olan olgular
- ❖ Anti-HIV pozitifliği
- ❖ KHC ile birlikte;
 - HBV
 - Hemokromatoz
 - Alfa-1 antitripsin eksikliği
 - Porfiri
 - Wilson hastalığı
 - Otoimmün hepatit gibi diğer sebeplerinin olması
- ❖ Daha önceden herhangi bir organ nakli yapılanlar
- ❖ Kontrolsüz psikiyatrik hastalık
- ❖ Felç
- ❖ Hemoglobinopatiler
- ❖ Hemofili
- ❖ Miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, anjina pectoris, klinik olarak anlamlı aritmi, semptomatik kalp kapak hastalığı
- ❖ Otoimmün hastalık
- ❖ Gebelik ve laktasyon döneminde olanlar

Çalışma süresince hastaların demoğrafik bilgileri, antropometrik bilgileri, olası bulaş yolları, laboratuvar bilgileri, tedavi başlanan hastaların takip parametreleri ve tedavi uyum süreçleri poliklinik koşullarında veya servislerde hastalarla bire bir görüşülerek ve katılımcı onamı alınarak kaydedildi. Tedavi sürecine giren hastalar retrospektif olarak takip edildi ve bilgileri kaydedildi.

Laboratuvar testleri

Çalışmaya alınan hastaların HCV genotiplerinin belirlenmesi için gerekli ön koşul tespit edilebilir HCV RNA düzeyinin olmasıydı. Hastaların; HCV-RNA düzeyleri EÜTF Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Viroloji Laboratuvarı'nda "ABI Prism 7700 sequece detection system real time PCR-USA kantitatif yöntemi"yle çalışıldı ve genotipleme için HCV RNA'sı pozitif hastalardan katılımcı onamları alındıktan sonra alınan kanlardan serumları ayrılarak -70°C'de saklandı. Planlanan hasta sayısına ulaşıldıktan sonra genotipleme için ayrılan serumlar Soğuk zincirle Meday Sağlık Ürünleri firması (Kayseri) aracılığı ile İontek HCV Genotipleme Laboratuvarı'na (İstanbul) özel kargo ile gönderilerek hastaların genotipleri çalışıldı.

Genotipleme yöntemi

Hastaların HCV genotiplemesi için, en güvenilir ve pratik yöntem olan DNA Dizi Analizi kullanıldı. Öncelikle serum örneklerinin izolasyonu yapıldı. Daha sonra izole edilen örneklere PZR yapıldı. PZR 'dan sonra örneklerin saflaştırma işlemi yapıldı ve jelde görüntülendi. En son olarak da örneklerin dizileme işlemi gerçekleştirildi.

DNA dizileme, DNA örneklerindeki baz dizilerinin sırasını ortaya çıkarmak için kullanılan bir genetik şifre çözme yöntemidir. İontek HCV Genotipleme Laboratuvarın da DNA Dizileme, kapiler sistemli otomatik DNA dizileme cihazında, Sanger tarafından geliştirilen enzimatik sentez yöntemi kullanılarak yapılmaktadır.Boya terminasyon işaretleme adı verilen bir metod kullanılarak farklı bazlarda (A, G, T, C) sonlanan DNA sentez ürünlerine floresan işaretli boyalar iliştilir.

Elektroforez, örnekler bir kapilerden geçirilirken uygulanır. Floresan işaretli boyaları uyarmak için bir lazer, boyaların yaydığı ışığı toplamak içinse bir CCD kamera kullanılır. Böylece, lazer uyarımının ardından dört boya tarafından yayılan farklı dalga boylarındaki ışık tek kulvarda ayırt edilebilir. Floresan miktarlarının ölçülmesi ve yorumlanmasının ardından DNA örneğindeki baz dizisi saptanır.

Hastaların takip ve değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan hastalara öncelikli olarak hastalıkları hakkında bilgi verildi. HCV genotipleme işleminin KHC tedavi sürecindeki önemi anlatıldı ve yazılı katılımcı onamı alınarak gerekli kan örnekleri alındı (Ek Tablo 1). Çalışmaya alınan hastaların tam kan sayımı ve biyokimyasal testleri antinükleer antikor (ANA), anti-ds DNA, anti-mitokondrial antikor (AMA), karaciğer-böbrek mikrozomal antikor (anti-LKM 1-3), düz kas antikoru (ASMA), anti-nötrofil sitoplazmik antikoru (ANCA), α -feto protein, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, hepatit göstergeleri ve batın ultrasonografisi retrospektif olarak hepatoloji hasta dosyaları ve EÜTF otomasyon sisteminden taranarak kaydedildi. Hastaların karaciğer biyopsi raporları EÜTF Patoloji bölümünden alınan izinle değerlendirildi ve verileri modifiye Knodell histolojik aktivite indeksine (Ishak) göre skor kategorilerine ayrıldı. Retrospektif olarak takip edilen hastalar Ek tablo 2’de gösterilen HCV genotipleme ve takip formuna kaydedildi. Hastaların başlangıçta yapılan tetkiklerine ek olarak tedavi sürecini tamamlayabilmiş hastaların EÜTF Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Viroloji Laboratuvarı’nda “ABI Prism 7700 sequence detection system real time PCR-USA kantitatif yöntemi”yle çalışılan 1, 3, 6, 12 ve 18. aylarda ki HCV RNA değerleri ve AST; ALT değerleri ile tablo 13 ‘te ki tedaviye yanıt kriterleri değerlendirilip kaydedildi. Çalışma sonunda hastaların genotip sonuçları hepatoloji takip kartlarına işlendi ve telefonla ulaşılabilen hastalara genotipleri bildirildi.

Tablo 13. KHC hastalarında tedaviye yanıt kriterleri (103,104).

Tedaviye yanıt kriterleri:

Hızlı viral yanıt: Standart kombine tedavi uygulanan ve başlangıçta viral yükü düşük olan hastalarda dördüncü haftanın sonunda HCV RNA düzeyinin PZR ile negatif bulunması

Erken virolojik yanıt: Tedavinin onikinci haftasında HCV-RNA düzeyinde en az 100 kat azalma olması veya HCV-RNA’nın kaybolması.

Tedavi sonu yanıt: Tedavi bitiminde HCV-RNA’nın negatifleşmesi.

Kalıcı virolojik yanıt: Hem tedavi bitiminde hem de tedaviden sonraki 24 haftalık izlem sonunda HCV-RNA’nın negatif olması.

Yanıtızlık: Tedavi sonunda HCV-RNA’nın pozitif kalması.

Alevlenme (“Breakthrough”): Tedavi devam ederken HCV-RNA negatifleşen hastada HCV-RNA’nın pozitifleşmesi

Relaps (nüks): Tedavi sonu virolojik yanıt alınıp, tedavi kesildikten sonra HCV-RNA’nın yeniden pozitifleşmesi.

İstatistiksel analiz

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmeleri SPSS 15.0 (Statistical Packages for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapıldı. Ölçülebilen ve parametrik koşulu sağlayan veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma ($\bar{X} \pm SS$) olarak verildi. Ölçülebilen ve parametrik koşulu sağlamayan verilerde dağılım, ortalama (min-mak) olarak tanımlandı.

Genotipler ile risk faktörleri arasındaki farklılığı değerlendirmede non-parametrik “Chi-square” (χ^2) testi (2×2 şeklindeki tablolarda beklenen değer beşten küçük ise “Fisher” kesin “Chi-square” testi) kullanıldı. Ayrıca genotiplerle sürekli değişkenler arasındaki değerlendirme Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Genotipleri belirlenen ve tedavi sürecini tamamlamış hastalarda kalıcı virolojik cevap olmaması ile ilişkili potansiyel prediktif faktörler arasında univariate lojistik regresyon analizleri ile Odds oranları ve 95% güven aralıkları değerlendirildi. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya ocak 2006- mart 2008 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Gevher Nesibe Hastanesi Gastroenteroloji bölümü servis ve polikliniklerine başvuran Kayseri ve civarında yaşayan hastalar arasında KHC tanısı konan toplam 103 hasta alındı, bunların 70'i (%68) kadın, 33'ü (%32) erkek idi. Kadınların yaş ortalaması 52.54 ± 11.131 , erkeklerin yaş ortalaması 55.00 ± 10.347 idi. Hastalara yaş gruplarına göre baktığımız da; 18-39 yaş grubunda kadınlar %76.9, erkekler %23.1; 40-59 yaş grubunda kadınlar % 70, erkekler %30 ve 60 yaş üstü grupta ise kadınlar % 60, erkekler % 40 olarak yer almaktadır. Çalışmaya katılan hastaların 70'i (%68) Kayseri, 28'i (%27,1) Nevşehir, 1'i (%1) Kırşehir, 3'ü(%2,9) Yozgat ve 1'i(%1) Aksaray da yaşamakta idi. Hastaların VKİ (kg/m^2) ortalaması 27.08 ± 3.14 idi. Hastaların %44.7'sin de hipertansiyon, % 21.4'de diyabetes mellitus mevcuttu ayrıca % 7.8'de sarılık öyküsü, %2.9 da alkol kullanımı ve % 30.1 de sigara kullanım hikayesi vardı. Tedavi öncesi takip sürelerinin ortalamaları ise 34.93 ± 24.4 ay idi. Başlangıçta hastaların ALT ortalamaları 68.71 ± 51.7 Ü/L ve HCV RNA ortalamaları ise 2445417.9 ± 250522.3 İÜ/mL idi. Hastaların başlangıç demografik ve klinik özellikleri tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 14. Hastaların başlangıç demografik ve klinik özellikleri

Demografik ve klinik özellikler		Değerler		
Çalışmaya alınan kişi sayısı		103		
	Kadın	70 (%68)		
	Erkek	33 (%32)		
Yaş (yıl). $\bar{X} \pm SS$	Kadın	52.54±11.131		
	Erkek	55.00±10.347		
Yaş gruplarına göre dağılım		18-39	40-59	≥60
	Kadın	10 (%76.9)	42 (%70)	18 (%60)
	Erkek	3 (%23.1)	18 (%30)	12 (%40)
VKİ (kg/m²). $\bar{X} \pm SS$		27.08±3.14		
HT (%)		%44.7		
DM (%)		%21.4		
Sigara kullanımı (%)		%30.1		
Alkol kullanımı (%)		%2.9		
Sarılık öyküsü (%)		%7.8		
Hastalık süresi(ay) $\bar{X} \pm SS$		34.93±24.4		
ALT (Ü/L). $\bar{X} \pm SS$		68.71±51.7		
HCV RNA (İÜ/mL) $\bar{X} \pm SS$		2445417.9±250522.3		
USG(steatoz) (%)	Kadın	38.6		
	Erkek	18.2		
αFP (ng/ml) $\bar{X} \pm SS$	Kadın	13.03±9.15		
	Erkek	5.8±4.97		
Ferritin(µg/l) $\bar{X} \pm SS$	Kadın	85.4± 82.02		
	Erkek	225.56±185.28		
Olası risk faktörleri		Kadın	Erkek	
Cerrahi işlem (%)		38.6	63.6	
Diş çekimi/cerrahisi (%)		71.4	75.8	
Transfüzyon hikayesi (%)		12.9	21.2	
Hemodiyaliz (%)		1.4	9.1	
Enfekte aile bireyi (%)		7.1	6.1	
Şüpheli cinsel temas öyküsü (%)		0.0	12.1	
Cam enjektör kullanımı (%)		40	42.4	

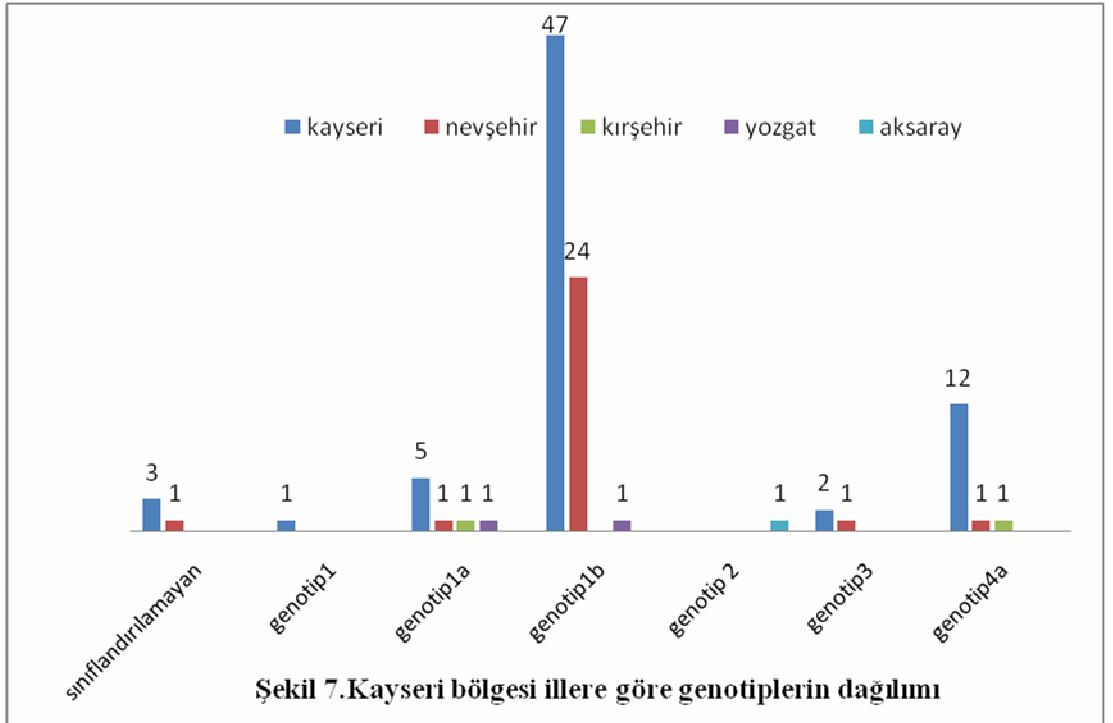
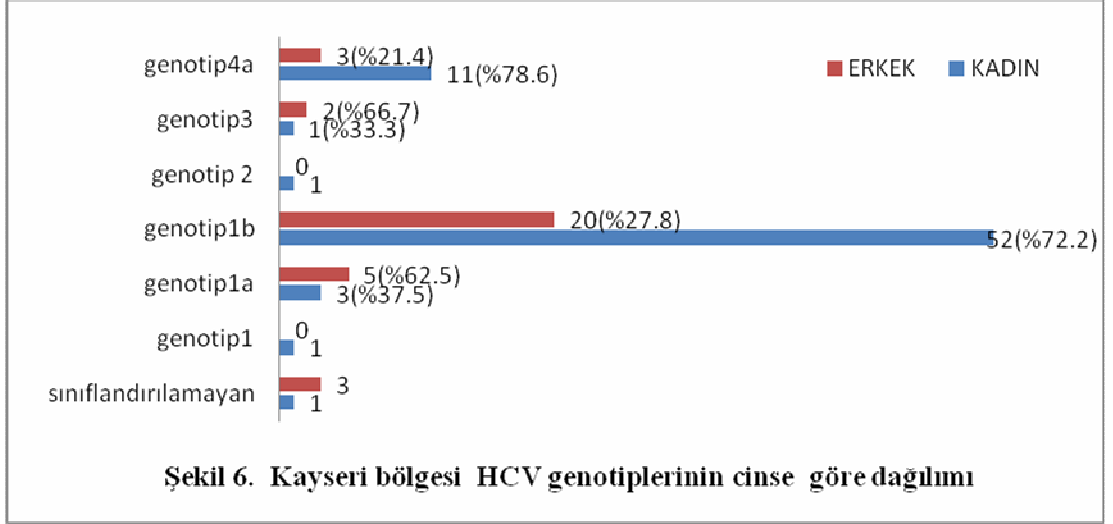
Hastalar da HCV bulaşı için olası risk faktörlerini değerlendirdiğimiz de ; %46.6'sın da cerrahi işlem öyküsü , %72.8'in de diş çekimi ve cerrahisi öyküsü, %3.9'un da hemodializ öyküsü, %6.8'in de enfekte aile bireyi öyküsü, %15.5'in de transfüzyon öyküsü, %3.9'un da şüpheli cinsel temas, %40,8'in de kaynatılarak steril edilmeye çalışılan cam enjektör kullanımı öyküsü vardı.

Kronik HCV enfeksiyonu tanısı konulan ve HCV RNA pozitif bulunarak genotiplendirme yapılan 103 hastanın 72'sinde (%69.9) genotip 1b, 14 (%13.6) hastada genotip 4a, 8 hastada (%7.8) genotip 1a, 3 (%2.9) hastada genotip 3, 1(%1) hastada genotip 2 tespit edilmiştir. Hastaların 5'ün de ise genotipler sınıflandırılmamıştır. Hastaların genotip/subtip dağılımları ve yaş ortalamaları tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 15. HCV genotip/subtip dağılımı

Genotip	Hasta sayısı	Yüzde(%)	Ortalama yaş
genotip1a	8	7.8	51.75± 7.723
genotip1b	72	69.9	54.26±10.147
genotip2	1	1.0	34.00
genotip3	3	2.9	40.33±8.505
genotip4a	14	13.6	53.21 ±15.21
sınıflandırılmayan	5	4.8	54.50±9.327
Total	103	100.0	

Genotipleri değerlendirilen hastaların cins'e göre ayrımına bakıldığında ; genotip 1b hastaların 20'si(%27.8) erkek , 52'si (%72.2) kadın, genotip 4a'nın 3'ü(%21.4) erkek ,11'i(%78.6) kadın, genotip 3'ün 2'si(%66.7) erkek ,1'i(%33.3) kadın, genotip 2'de ki 1 kişi ise kadın idi. Genotip 1a'nın 5'i (%62.5) erkek ,3'ü (%37.5) kadın ,5'i (%62.5) erkek ,genotip 3'ün 2'si (%66.7) erkek ,1'i(%33.3) kadın idi. Genotip 2'de ki 1 kişi ise kadın idi. Hastaların genotip subtiplerinin cinse göre dağılım grafiği şekil 6'da gösterilmiştir.



Tablo 16’da hastaların genotip subtiplerine göre demografik verilerinin değerlendirilmesi yer almakta. Burada hastaların genotip subtiplerine göre cinsiyet,yaş,yaş grupları ,ağırlık,vücut kitle indeksi,hipertansiyon,diyabet,sigara ,alkol,sarılık öyküsü ve ANA pozitifliği değerlendirildi. Bu parametrelerin dağılımı ile genotip subtipleri arasında sadece yaş grubunda anlamlı fark vardı, diğerlerinde anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 16. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin genotip/subtip dağılımına göre değerlendirilmesi

Hastaların özellikleri	Genotip 1a (n:8)	Genotip 1b (n:72)	Genotip 3 (n:3)	Genotip 4a (n:14)	p
Cinsiyet. n(%) Kadın	3(4.4)	52(76.5)	1(1.5)	11(16.2)	0.114
Erkek	5(16.7)	20(66.7)	2(6.7)	3(10.0)	
Yaş (yıl). $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	51.94±7.72 (39-61)	55.19±10.14 (18-69)	40.33±8.50 (34-50)	53.90±15.21 (21-73)	0.107
Yaş grupları n(%) 18- 39	1(7.7)	7(53.8)	2(15.4)	2(15.4)	<0.05
40- 59	6(10.7)	43(76.8)	1(1.8)	6(10.7)	
≥60	1(3.4)	22(75.9)	0	6(20.7)	
Ağırlık (kg). $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	73.25±7.15 (64-85)	71.53±8.13 (53-103)	72.33±2.88 (69-74)	72.17±6.49 (60-81)	0.941
Vki (kg/m ²). $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	25.94±1.71 (23.50 - 28.30)	27.01±3.21 (21.20 - 41.80)	25.73±1.74 (23.8 - 27.20)	27.05±3.76 (21.60 - 36.0)	0.577
HT n(%)	5(11.1)	32(71.1)	0	8(17.8)	0.298
DM.n(%)	1(5.3)	14(73.7)	0	4(21.1)	0.712
Sigara n(%)	5(17.9)	19(67.9)	2(7.1)	2(7.1)	0.072
Alkol n(%)	0	2(100)	0	0	1.000
Sarılık öyküsü	0	4(50.0)	0	4(50.0)	0.127
ANA pozitifliği	1(6.7)	11(73.3)	0	3(20.0)	0.903

Tablo 17. Hastaların klinik ve biokimyasal özelliklerinin genotip/ subtip dağılımına göre değerlendirilmesi

Hastaların özellikleri	Genotip 1a (n:8)	Genotip 1b (n:72)	Genotip 3 (n:3)	Genotip 4a (n:14)	p
KC bx HAİ. $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	4.69±3.11 (0-8)	4.82±2.72 (0-9)	3.00±2.64 (0-5)	3.98±2.01 (12-144)	0.239
Fibrozis n(%) ≤ 2 > 2	5(9.4) 3(6.7)	37(69.8) 35(77.8)	3(5.7) 0	7(13.2) 7(15.6)	0.424
Hastalık süresi(ay). $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	23.53±11.59 (12 - 42)	32.34±22.49 (12-120)	44.00±6.92 (36-48)	37.52±18.22 (12-144)	0.341
α FP (ng/ml). $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	4.86±2.27 (1.90 - 7.90)	8.91±7.58 (0 - 94.50)	5.3±4.79 (2.0 - 10.80)	9.80±9.18 (0.3 - 72.0)	0.785
HCV RNA (BAŞLANGIÇ) IU/ml. $\bar{X} \pm SS$	(1.9±1.68)×10 ⁶	(2.4±2.01)×10 ⁶	(3.8±3.3)×10 ⁶	(4.1±3.05)×10 ⁶	<0.05
USG (steatoz)	1(3.3)	20(66.7)	2(6.7)	7(23.3)	0.159

Çalışmaya alınan hastaların histopatolojik parametreleri, tedavi öncesi takip sürelerinin ortalamaları, α -fetoprotein ortalamaları, başlangıç HCV RNA düzeylerinin ortalamaları ve batın ultrasonun da steatoz varlığına göre genotip subtipleri karşılaştırıldığında yalnızca başlangıç HCV RNA ortalamaların da istatistiksel anlamlılık tespit edilmiştir. Bu parametrelerle genotip subtipleri arasında ki değerlendirme tablo 17’de sunulmuştur.

Tablo18. Hastaların biokimyasal özelliklerinin genotip/ subtip dağılımına göre değerlendirilmesi-1

Hastaların özellikleri	Genotip 1a (n:8)	Genotip 1b (n:72)	Genotip 3 (n:3)	Genotip 4a (n:14)	p
Beyaz küre ($\times 10^3/\text{mm}^3$). $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	7.82 \pm 2.01 (5.16 - 10.30)	6.07 \pm 1.97 (3.27 - 10.20)	7.57 \pm 0.86 (6.80 - 8.51)	6.47 \pm 2.75 (2.98 - 12.10)	0.094
Trombosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$). $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	180.4 \pm 69.4 (41.0 - 226.0)	183.1 \pm 83.2 (239.0 - 610.0)	153.3 \pm 21.5 (138 - 178)	219.5 \pm 90.2 (98 - 382)	0.372
Hemoglobin (gr/dL). $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	14.55 \pm 1.93 (10.6 - 17.1)	14.06 \pm 1.52 (10.30 - 17.40)	14.23 \pm 1.61 (13.20 - 16.10)	12.41 \pm 2.72 (8.0 - 17.0)	0.105
Sedim(mm/h). $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	14.63 \pm 10.46 (2.0 - 32.0)	17.24 \pm 13.49 (1.0 - 57.0)	10.66 \pm 9.24 (1.0 - 21.0)	22.51 \pm 13.75 (2.0 - 47.0)	0.299
PT(sn). $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	12.28 \pm 1.20 (10.8 - 14.3)	12.49 \pm 1.11 (10.60 - 16.70)	11.9 \pm 6.6 (11.10 - 13.10)	12.64 \pm 0.85 (11.50 - 14.30)	0.653
ALT (Ü/L). $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	84.05 \pm 59.82 (27.0 - 200.0)	63.54 \pm 51.62 (11.0 - 231.0)	46.66 \pm 25.00 (20.0 - 70.0)	47.07 \pm 35.90 (12.0 - 142.0)	0.274
AST (Ü/L). $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	55.02 \pm 41.43 (13.0 - 124.0)	55.65 \pm 43.88 (16.0 - 234.0)	40.33 \pm 15.04 (26.0 - 56.0)	43.57 \pm 29.23 (17.0 - 123.0)	0.810
GGT (Ü/L). $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	105.33 \pm 93.16 (15.0 - 199.0)	60.46 \pm 26.05 (44.0 - 87.0)	21.33 \pm 6.42 (14.0 - 26.0)	67.31 \pm 53.39 (13.0 - 121.0)	0.103
ALP (Ü/L). $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	78.27 \pm 35.22 (24.0 - 117.0)	113.54 \pm 78.26 (35.0 - 192.0)	136.0 \pm 21.16 (120.0 - 160.0)	97.06 \pm 40.38 (56.0 - 138.0)	0.242

Tablo 18’de subtiplerle başlangıç hemoglobin, trombosit, beyazküre, sedimentasyon, protrombin zamanı, ALT, AST, GGT, ALP parametreleri değerlendirilmiş, istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır.

Hastaların başlangıç lipit parametreleri, total ve direkt bilirubin değerleri, total protein, albumin ferritin parametreleri genotiplere göre değerlendirilmiş, yalnızca direkt

bilirubin değerin de (<0.05) istatiksels olarak fark bulunmuştur. Tablo 19’da bu parametreler ile genotip ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo 19. Hastaların biokimyasal özelliklerinin genotip/subtip dağılımına göre değerlendirilmesi-2

Hastaların özellikleri	Genotip 1a (n:8)	Genotip 1b (n:72)	Genotip 3 (n:3)	Genotip 4a (n:14)	p
T.BİL(mg/dl). $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	0.81±0.40 (0.33 - 1.50)	0.90±0.59 (0.37 - 4.10)	1.30±0.55 (0.80 - 1.90)	0.78±0.33 (0.30 - 1.70)	0.287
D.BİL(mg/dl). $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	0.14±0.84 (0.04 - 0.30)	0.26±0.34 (0.06 - 2.58)	0.46±0.15 (0.30 - 0.60)	0.16±0.09 (0.06 - 0.40)	<0.05
T.PROTEİN (g/dl). $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	7.08±0.79 (5.90 - 8.00)	7.28±0.59 (6.0 - 9.0)	7.33±0.49 (7.00 - 7.90)	7.44±0.69 (6.40 - 8.90)	0.754
ALBUMİN (g/dl). $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	3.84±0.67 (3.0 - 5.0)	4.00±0.49 (2.30 - 4.90)	4.43±0.41 (4.10 - 4.90)	3.96±0.47 (3.20 - 4.80)	0.358
TG (mg/dl). $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	126.8±88.78 (61.0 - 273.0)	105.77±55.21 (33.0 - 330.0)	142.33±50.06 (110.0 - 210.0)	113.19±54.09 (93.0 - 174.0)	0.656
T.KOL (mg/dl). $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	141.5±32.27 (93.0 - 174.0)	153.58±37.44 (99.0 - 309.0)	179.66±3.78 (177.0 - 184.0)	161.76±25.13 (120.0 - 211.0)	0.137
LDL (mg/dl). $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	85.69±28.73 (42.0 - 124.0)	90.70±33.21 (29.40 - 236.0)	112.40±9.38 (101.60 - 118.60)	98.18±23.54 (61.80 - 159.0)	0.201
FERRİTİN (µg/dl). $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	447.29±608.0 (23.0 - 1396.0)	57.83±149.40 (11.10 - 1048.0)	80.70±75.29 (23.50 - 166.0)	128.99±387.85 (3.70 - 1500.0)	0.152

Çalışma grubuna alınan hastalar tedavi süreçlerine göre retrospektif değerlendirildiğinde hastaların 64’ü (%62.1) tedavi süreçlerini tamamlayabilmışlerdir. Bu gruptaki hastaların tedaviye yanıt kriterleri ile HCV genotip/subtipleri arasındaki ilişki “Fisher” kesin “Chi-square” testi ile analiz edildi. Gruplar arasında istatiksels olarak anlamlı fark yoktu. Hastaların kalıcı virolojik yanıtlarına bakıldığında: genotip 1a’da %16.7, genotip 1b’de %11.8, genotip 4a’da %28.6 ve genotip 3 olan tek hastada %100 kalıcı virolojik yanıt elde edilmiştir.

Tablo 20. Tedavi almış hasta grubunda HCV genotipleri ile tedavi sonuçlarının retrospektif karşılaştırılması

Tedavi sonuçları	Genotip 1a n(%) 6(9.2)	Genotip 1b n(%) 51(78.5)	Genotip 3 n(%) 1(1.5)	Genotip 4a n(%) 7(10.8)	P değeri
Hızlı viral yanıt	3(50.0)	25(49.0)	1(100.0)	4(57.1)	0.760
Erken virolojik yanıt	5(83.3)	35(68.6)	1(100.0)	4(57.1)	0.790
Tedavi sonu yanıt	5(83.3)	30(58.8)	1(100.0)	3(42.9)	0.460
Kalıcı virolojik yanıt	1(16.7)	6(11.8)	1(100.0)	2(28.6)	0.073
Yanıtsızlık	1(16.7)	13(25.5)	0(0.0)	4(57.1)	0.272
Alevlenme	0(0.0)	6(11.8)	0(0.0)	3(42.9)	0.195
Nüks	0(0.0)	3(5.9)	0(0.0)	1(14.3)	0.631

Tablo 21. HCV genotipleri ile histopatolojik bulgular

Nekroinflamasyon $\bar{X} \pm SS$ (min-max)	Genotip 1a	Genotip 1b	Genotip 3	Genotip 4a	p
Piecemeal nekroz	1.42±0.91 (0 - 2)	1.45±0.94 (0 - 3)	0.67±0.57 (0 - 1)	1.16±0.66 (0 - 2)	0.820
Geniş nekroz	0	0.13±0.33 (0 - 1)	0	0	0.324
Fokal litik nekroz, apoptoz ve fokal iltihap	1.36±1.06 (0 - 3)	1.35±0.94 (0 - 4)	1.0±1.0 (0 - 2)	1.10±0.86 (0 - 3)	0.698
Portal enflamasyon	1.92±1.35 (0 - 3)	1.79±1.07 (0 - 4)	1.33±1.15 (0 - 2)	1.66±0.84 (0 - 3)	0.715
Toplam nekroinflamatuvar skor	4.69±3.11 (0 - 8)	4.82±2.72 (0 - 9)	3.0±2.64 (0 - 5)	3.98±2.01 (0 - 7)	0.239
Evre(Fibrozis)	1.94±1.69 (0 - 5)	2.34±1.83 (0 - 6)	0.33±0.27 (0 - 1)	2.68±2.55 (0 - 6)	0.255

Çalışmaya alınan hastaların histopatolojik bulguları ile genotip subtipleri tablo 21’de değerlendirilmiştir. Total histolojik aktivite indeksi genotip 1a da 4.69±3.11, genotip 1b 4.82±2.72, genotip 3’te 3.0±2.64, genotip 4a da 3.98±2.01 bulunmuştur. Bunlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Fibrozis skorlarında ise; genotip 1a 1.94±1.69, genotip 1b 2.34±1.83, genotip 3 0.33±0.27, genotip 4a 2.68±2.55 dir.

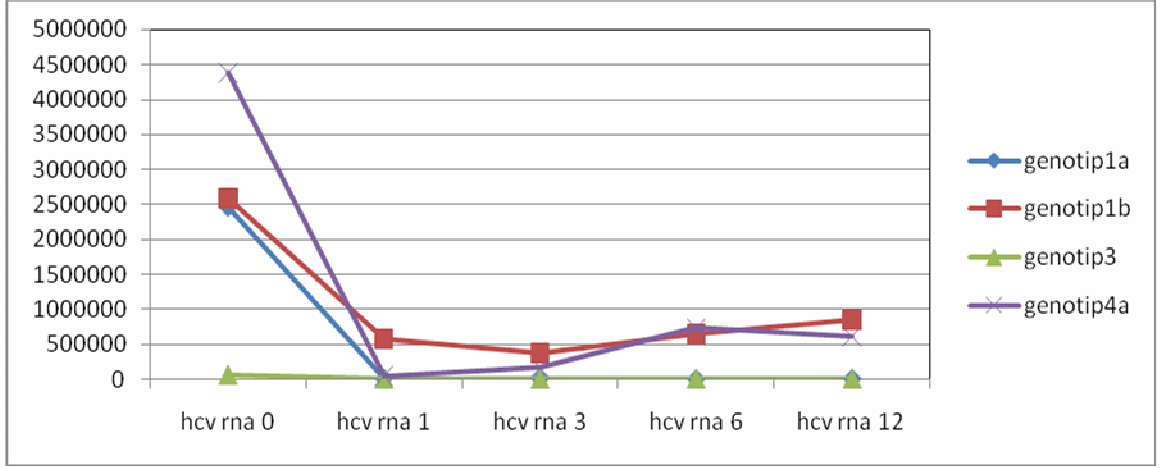
Fibrozis skorlarında da gruplar arasında istatistiksel fark tespit edilmedi. Ancak genotip 3'te (tek vaka) hem histolojik aktivite indeksinde hem de fibrozis skorlarında en düşük değerlere sahipti.

Çalışmaya alınan 103 hastadan tedavi süreçlerine göre retrospektif değerlendirildiğinde hastaların 64'ü (%62.1) tedavilerini tamamlayabilmişlerdir. Bu grupta ki hastaların kalıcı virolojik yanıtlarına tablo 20'de gösterildi. Kalıcı virolojik cevabı olmama durumunu etkileyen risk faktörlerinin Lojistik regresyon analizi ise tablo 22'de gösterilmiştir. Burada hastaların yaşındaki her bir birimlik artışta kalıcı virolojik cevabın olmama riski 1.098 kat daha artmakta; aynı şekil de kadınlar erkeklere göre 6.409 kat, fibrozis skoru > 2 olanlar , fibrozis skoru ≤ 2 olanlara göre 5.667 kat kalıcı viral cevap elde edememe riskine sahiptirler. Yine alfa-fetoprotein de her bir birimlik artışta kalıcı virolojik cevabın olmama riski 1.521 kat artmaktadır. Burada genotipler değerlendirildiğin de anlamlı fark bulunamamıştır.

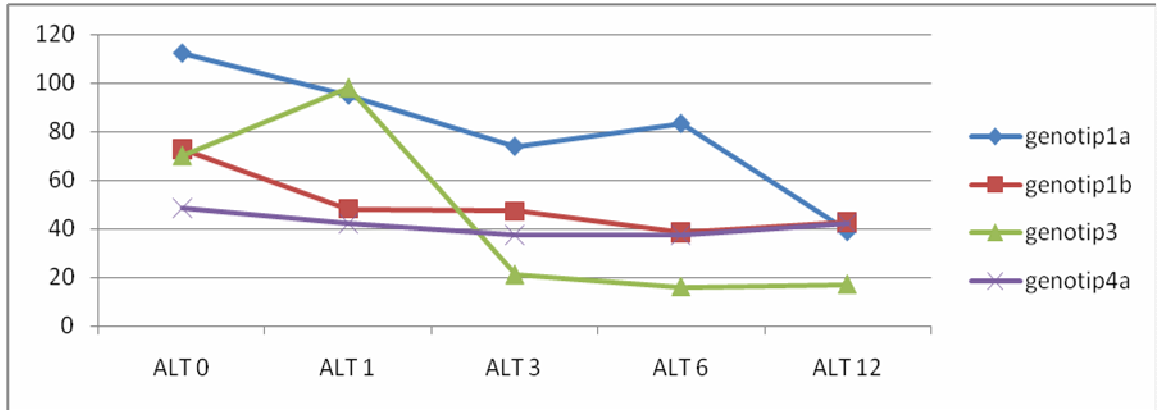
Tablo 22. Genotipleri belirlenen hastaların kalıcı virolojik cevabı olmama durumunu etkileyen risk faktörlerinin Lojistik regresyon analizi

Risk faktörleri	Kategoriler	Odds ratio (95%CI)	P
Yaş		1.098 (1.025 - 1.174)	0.008
Cins	Erkek	1	
	Kadın	6.409(1.541 - 26.657)	0.011
D.mellitus	Yok	1	
	Var	1.273(0.241 - 6.708)	0.776
Genotip	1a	1	0.502
	1b	1.500(0.149 - 15.109)	0.731
	4a	0.500(0.034 - 7.452)	0.615
αFP		1.521(1.085 - 2.130)	0.015
HAİ (toplam)		1.195(0.882 - 1.621)	0.251
Ferritin		1.001(0.996 - 1.006)	0.600
Başlangıç HCV RNA seviyesi		1.000(1.000 - 1.000)	0.749
Fibrozis	≤ 2	1	
	> 2	5.667(1.104 - 29.073)	0.038

Çalışmaya katılan ve tedavi almış hastaların HCV RNA ve ALT değerlerinin başlangıç,1.,3.,6. ve 12. aylarda ki ortalamaları ile genotip subtipleri arasındaki ilişki şekil 8 ve 9'da gösterilmiştir. Genotip 1a,1b,4a da başlangıç HCV RNA'nın yüksek seyri başlangıç ALT düzeylerine de yansımış, tedavi sürecinde ki düşüş eğrileri şekil 8 ve 9 da gösterilmiştir.



Şekil 8. Tedavi alan hasta grubunda HCV RNA ortalamalarının başlangıç,1.3.6 ve 12.ayladaki değişimleri



Şekil 9. Tedavi alan hasta grubunda ALT ortalamalarının başlangıç, 1,3,6 ve 12 aylardaki değişimleri

5. TARTIŞMA

Hepatit C enfeksiyonu 1989'da HCV virüsünün tanımlanmasından sonra önemi giderek iyi anlaşılan dünya çapında bir sağlık sorunudur. Yalnızca hastalığın önemli ölçüde kronikleşerek ciddi karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinomaya yol açması ve yeni bir karaciğer gerektirmesi değil, hastalığın sinsi seyretmesi, klinik belirti vermemesi ve enfekte kişilerin toplumda bir rezervuar oluşturması da onu farklı ve önemli kılmaktadır. Dünya nüfusunun %3'ü HCV ile enfektedir. Dünya nüfusunun yaklaşık 180 milyonu virüsü taşımaktadır (3,48). Başlangıçta post transfüzyon hepatitlerinin başlıca sorumlusu olan ve yaşam beklentisini değiştirmeyen bir hastalık gibi algılanan HCV 'nin zaman içinde hiç de öyle olmadığı, vakaların %85'inin kronikleştiği, karaciğer sirozundan olan ölümlerin ve nakil nedenlerinin başında geldiği sonradan yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Bu bağlamda HCV en sık görülen karaciğer hastalıklarının başında gelir ve önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Kronik HCV vakalarının % 20'sinde siroz gelişmekte, bunların da % 1-4 'ünde zaman içinde HCC gelişebilmektedir(110). Son 15 yılda hastalığın bulaş yolları değişiklik göstermiştir.

Kan bankalarında HCV taramasının gündeme geldiği 1990'den sonra transfüzyon HCV için başlıca bulaş yolu olmaktan çıkmış, toplumdan kazanılan HCV olguları ile çeşitli tıbbi ya da kozmetik girişimler, damar yolu ile ilaç kullanımı ve cinsel temas ile bulaşan hastalık daha ön plana çıkmıştır.

Hemodiyaliz hastaları, hemofili ya da talasemisi olanlar gibi özel gruplarda ise bulaş riski diğer gruplara göre yüksektir. Kan nakli ile HCV bulaş olasılığı günümüzde 100.000 de bir olup, taramada nükleik asit teknolojisi kullanıldığında bu olasılık

1/500.000 ile 1/1.000.000' a kadar düşmektedir. Sağlık personelinde hasta kanı ile enfekte iğne ya da batıcı alet batması sonucu HCV bulaşı HBV'den düşüktür ve %2 civarındadır. Tek eşlilerde cinsel temasla HCV bulaşı ve anneden bebeğe perinatal geçiş eğer annede birlikte bir HIV enfeksiyonu yoksa düşük bir olasılıktır. (%0.5-2). Ülkemiz HCV enfeksiyonu açısından orta endemisitede bir bölgedir. Önceden de belirtildiği gibi topluma dayalı bir çalışma olmadığından hastalığın gerçek sıklığı bilinmemektedir. Çeşitli bölgelere ve risk gruplarına göre bildirilen prevalans farklıdır. Sağlıklı popülasyonunda yapılan kohort çalışmalarında anti HCV prevalansı %1.2-2.6 arasında değişirken, kan donörlerinde %0.05-1.5, sağlık çalışanlarında %0.2-1, hemodiyaliz hastalarında %6.8-51.6 gibi rakamlar bildirilmiştir(50).

HCV sıklığı sosyoekonomik durum, eğitim düzeyi, bulunulan şehir ve araştırmayı yapan merkezin hasta popülasyonuna göre değişiklik göstermektedir.

Ülkemizde kronik hepatitlerin etyolojisinde HCV'nin rolü son yıllarda giderek artmaktadır. Ökten ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre HBV enfeksiyonunun etyolojide hala önemini korumasına karşılık son 10 yılda HCV 'nin katkısı % 23'den % 38.1'e çıkmıştır. Benzer şekilde sirozların etyolojisinde HBV % 56.6'dan % 45.9'a inerken, HCV 'nin katkısı % 25.2'dan % 45.9'a yükselmiştir. Kuşkusuz burada HCV tanı testlerinin geliştirilmesinin önemi büyüktür (111).

Ülkemizde HCV genotip prevalansını gösterecek geniş katılımlı bir çalışma bulunmamaktadır, ancak bölgesel küçük sayıda hasta gruplarıyla yapılmış çalışmalar mevcuttur. HCV genotip dağılımı dünya üzerinde coğrafik bölgelere göre farklılık gösterir.

Bazı HCV genotipleri tüm dünyada yaygın olarak bulunurken bazı tipler belirli bölgelerde daha sıktır. Kuzey ve Güney Amerika, Avrupa ve Japonya'da HCV enfeksiyonunun %90'dan fazlası 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 3a subtipleri ile oluşmaktadır.

Amerika Birleşik Devletlerinde 1a ve 1b eşit olmak üzere genotip 1, HCV genotiplerinin %70 'lik bir kısmı oluşturur(113). Japonya 'da ise genotip 1b HCV enfeksiyonlarının %70 'den fazlasını oluşturmaktadır. Yemen, Kuveyt, Suudi Arabistan, Irak, Zaire ve Gambia'da genotip 4 enfeksiyonların baskın olduğu bildirilmektedir. Yine Nepal, Bangladeş, Hindistan ve Pakistan 'da tip 3, Kuzey Afrika ve Orta doğuda tip 4 baskın genotiplerdir. Genotip 4a Mısır'da enfeksiyonların önemli bir bölümünden sorumludur. Güney Afrika'da HCV genotip 5a çok yaygın iken, Hong Kong'da en sık

görülen tip 6a enfeksiyonlarıdır (112,113). Güney ve Doğu Avrupa'da ise genotip 1b enfeksiyonları daha sık görülmektedir. Genotip 2a ve 2b Kuzey Amerika, Avrupa ve Japonya 'da yaygınken, tip 2c Kuzey italya 'da daha fazla görülmektedir. Genotip 3a 'nın özellikle intravenöz ilaç kullananlarda Amerika ve Avrupa 'da yaygın olduğu bildirilmektedir (114).

Afrika ve Güneydoğu Asya'da HCV'nin genetik çeşitliliğinin fazla olması bu popülasyonda enfeksiyonun uzun süredir endemik olduğunu düşündürebilir. Kuzey Amerika ve Avrupa'da sınırlı subtiplerin bulunması buralara virüsün nispeten daha yeni yayılımının bir göstergesi olabilir (115). Dolayısıyla HCV genotip 1 enfeksiyonları tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir ve tedaviye yanıtı zorlaştıran en önemli genotiptir.

Türkiye'de yapılan bölgesel ve sınırlı sayıda ki HCV genotip çalışmalarında HCV enfeksiyonlarının yaklaşık % 90'ı genotip 1 olarak bulunmuştur, bunların da büyük çoğunluğu tip 1b olup, tip 2, 3 ve 4 HCV enfeksiyonlarına da daha az sıklıkla rastlanmaktadır

Altındış ve arkadaşlarının Kuzey Kıbrıs 'da yaptıkları bir çalışmada 35 HCV RNA pozitif Türk askerinden 34 'ünde (%97.2) genotip 1b, 1 tanesinde (%2.8) genotip 1a bulmuşlardır. Aynı çalışmada 5 Kuzey Kıbrıs askerinden dördünde (%80) tip 1b, bir hastada (%20) tip 1a saptanmıştır. Çalışmada sivil HCV enfeksiyonlarında da genotip araştırılmış, 13 sivil hastanın 11'inde (%84.6) genotip 1b, bir hastada (%7.7) genotip 1a ve bir hastada da (%7.7) genotip 2 saptanmıştır(116).

Dokuz Eylül Üniversitesi'nden Abacıoğlu ve arkadaşlarının İzmir bölgesinde yaptıkları çalışmada 89 HCV enfeksiyonlu hastada genotip araştırmışlar; hastaların %94.4 'ünü genotip1 saptamışlar, hastaların %75.3 'ünü genotip 1b, %19.1'ini genotip 1a, %3.4'ünü genotip 2 ve %2.2 'sini genotip 4 olarak bulmuşlardır(38).

Ankara Başkent Üniversitesi'nden Selçuk ve arkadaşları HCV RNA pozitif olan toplam 130 diyaliz hastasında yaptıkları çalışmada 121 hastada genotip 1 (%93.19) bulunmuştur. Subtip dağılımlarına göre 89 hastada (%68.5) genotip 1b, 32 'sinde (%24.6) genotip 1a, 9 hastada (%7) genotip 4 bulmuşlardır(117).

Bilkent Üniversitesi'nden Yıldız ve arkadaşları Türkiye 'nin güney bölgelerinde yaşayan kronik HCV hastalarında yaptıkları çalışmada 79 HCV RNA pozitif örneğin 72 'sinde

(%91) genotip 1b, 5 hastada (%6) genotip 1a saptanmıştır. Diğer iki hastadan biri tip 2a, diğeri tip 4c olarak bulunmuştur(118).

Bozdayı ve arkadaşları Ankara bölgesinde 94 hemodiyaliz hastasında HCV enfeksiyonunu araştırmışlardır. Bu hastalardan 36 'sında HCV RNA pozitif olup, 28'i (%77.7) genotip 1b, 8'i (%22.3) genotip 1a olarak saptanmıştır(119).

Dicle Üniversitesinden Yalçın ve arkadaşları Diyarbakır bölgesinde yaptıkları çalışmada 50 kronik HCV enfeksiyonlu hastanın 28 'de PCR ile HCV RNA pozitif saptanmıştır. Bu 28 hastanın tümünde (%100) genotip 1b olarak rapor etmişlerdir(120). Ve yakınlarda Ege üniversitesinden Altuğlu ve arkadaşları İzmir bölgesinde KHC hastalarda genotip dağılımına bakmışlar; genotip 1a 34(%9.9), genotip 1b 301(%87.2) ve genotip 2,3,4 'ü ise sırasıyla %0.9, %1.4,%0.6 olarak bulmuşlardır(121). Çalışmamızda kronik HCV enfeksiyonu tanısı konulan ve HCV RNA pozitif bulunarak genotiplendirme yapılan 103 hastanın 72'sinde (%69.9) genotip 1b, 14 (%13.6) hastada genotip 4a, 8 hastada (%7.8) genotip 1a, 3 (%2.9) hastada genotip 3, 1(%1) hastada genotip 2 tespit edilmiştir. Bu sonuçlarla genotip 1(a+b) oranı %77.7 dir. Bu sonuçlar Selçuk ve arkadaşlarının(118) ve yıldız ve arkadaşlarının(119) yakın bir bölge olan Ankara bölgesi sonuçlarıyla tam olarak uyumlu olmasada; bölgemizde genotip 1'in yaygın olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte bölgemizdeki genotip 4a oranının %13.6 olması dikkat çekicidir. Genotip 4a hastaların büyük çoğunluğu 40 yaşın üzerinde, hastaneye yatış oranları yüksek, transfüzyon oranları yüksek ve Suudi Arabistan gibi Ortadoğu ülkelerine veya Avrupa ülkelerine ziyaret hikayesi bulunan kişilerdir.

HCV genotip 4 özellikle Ortadoğu ve Afrikada yaygındır; özellikle Mısırdaki HCV enfeksiyonunun %90'nını oluşturmaktadır(122,123). Ancak son yapılan çalışmalarda genotip 4 oranının birçok Avrupa ülkesinde özellikle bizim ülkemiz gibi Akdenize kıyısı olan İtalya, Fransa, Yunanistan ve İspanya gibi ülkelerde artmakta olduğu ve prevalansın %10-24 oranlarında olduğu bildirilmiştir. Bu ülkelerde özellikle genotip 4a ve 4d yaygın bulunmuştur. Ancak bu çalışmalarda genotip 4 bulaş riski hakkında veriler iyi tanımlanamamıştır(124, 125, 126, 127).

Yaptığımız çalışmada 103 hastanın 72'sinde (%69.9) genotip 1b bulunmuştur. Genotip 1b diğer çalışmalarla benzer şekilde baskın tip olmakla birlikte bölgemizdeki oranı diğer bölgelerden daha düşüktür. Genotip 1b olmayan grupta tedavi başarısı, genotip 1b

grubuna göre daha yüksek bildirilmiştir(103,104). Bizim çalışmamızda genotipler arasındaki tedavi cevabı benzer bulunmuştur. Bunun nedeni vaka sayısının az olması ile ilgili olabileceği gibi bölgemizdeki HCV genotip 1 ve 4'ün tedaviye cevabının benzer olmasından kaynaklanabilir. Konunun aydınlatılabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ayrıca çalışmamızda 14 (%13.6) hastada genotip 4a, 8 hastada (%7.8) genotip 1a, 3 (%2.9) hastada genotip 3, 1(%1) hastada genotip 2 saptanması; bölgesel farklılıklar olabileceğini düşündürmektedir. Selçuk ve arkadaşlarının(118) ve yıldız ve arkadaşlarının (119) yaptıkları çalışmalarda da benzer farklılıklar görülmektedir.

HCV genotiplerinin saptanması klinik pratikte oldukça önemlidir. HCV genotip 1, özellikle tip 1b enfeksiyonlarında kronik aktif hepatit ve siroz gelişim riskinin daha yüksek olduğu ve interferon tedavisine yanıtın tip 2 ve tip 3 HCV enfeksiyonlarına göre daha düşük olduğu belirtilmektedir(103,104).

Bu nedenle tedavi protokollerinde tip 1 ve tip 4 hastalar 1 yıl süreyle ve yüksek ribavirin dozu ile tedavi edilirken, tip 2 ve tip 3 hastalarda 6 aylık tedavi ve düşük ribavirin dozu yeterli olmaktadır. Bölgemizde HCV genotip 2 ve 3 oranlarının toplamı sadece 3.9'dur. Yine tedavi başarısı düşük olan genotip 1 ve 4 grubunda tedavi öncesi biyopsi yapılarak inflamasyon ve fibrozis derecesine göre tedavi endikasyonu konulurken, genotip 2,3 gibi iyi prognozlu grupta biyopsi yapılmadan da tedavi verilebilmektedir. Genotipin belirlenmesi prognozu, tedavi endikasyonunu, tedavi doz ve süresini belirlemektedir.

İlaç maliyetlerinin yüksek, yan etkilerinin oldukça fazla olduğu göz önüne alınırsa genotip belirlemenin önemi daha fazla artmaktadır. Ancak genotipe bağlı patojenite ve interferon yanıtının değişmesinin mekanizmaları kesin olarak bilinmemektedir (128).

Yapılan araştırmalar, HCV enfeksiyonunda tedaviye cevabı olumsuz etkileyen faktörlerin genotip 1b dışında, ileri yaş, tedavi öncesi yüksek viral yük, karaciğer biyopsisindeki ileri evre, fibrozis gibi durumlar olduğunu göstermektedir (129). Çalışmamız da genotipleri belirlenen hastalar tedavi süreçleri retrospektif değerlendirildiğinde hastaların 64'ü (%62.1) tedavi süreçlerini tamamlayabilmişlerdir. Bu gruptaki hastaların tedaviye yanıt kriterleri ile HCV genotip/subtipleri arasındaki ilişki analiz edilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

Hastaların kalıcı virolojik yanıtlarına bakıldığında: genotip 1a'da %16.7, genotip 1b'de %11.8, genotip 4a'da %28.6 ve genotip 3 olan tek hastada %100 kalıcı virolojik yanıt elde edilmiştir. HCV tedavisinde Poynard ve arkadaşları(130) ile McHutchinson ve arkadaşlarının (131) yaptıkları Avrupa ve Amerika kaynaklı çok merkezli randomize kontrollü çalışmalarının sonuçları; IFN-alfa ve ribavirin kombine tedavisini standart kronik C hepatiti tedavisi haline getirmiştir. 48 hafta kombine tedavi A.B.D.de FDA onayı ile standart tedavi haline gelmiştir (1998). Bunu daha sonra pegile (peg) İFN alfa preparatlarının geliştirilmesi izlemiştir. Önce Manns ve arkadaşları (132) ile Fried ve arkadaşlarının (133) büyük randomize kontrollü çalışmaları, daha sonra Hadziyannis ve arkadaşlarının (134) doz ve tedavi süresi belirleme araştırması ile bugünkü tedavi algoritmalarına ulaşılmıştır. Bu çalışmalarda genotip 1 hastaların kalıcı virolojik cevapları %13 ile %52 arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda retrospektif olarak değerlendirilen kalıcı virolojik cevap genotip 1a'da %16.7, genotip 1b'de %11.8 olarak bulunmuştur. Bu değerler yukarıda bahsedilen randomize büyük çalışmalarla kıyaslandığında bizim hasta grubumuzda daha düşük kalıcı viral cevap aldığımızı göstermektedir. Ek olarak çalışmamızda tedavi almış hastaların tedavi sonu yanıtları genotip 1a'da %83.3, genotip 1b'de %58.8 ve genotip 4a'da %42.9 olmasına rağmen kalıcı viral yanıtta düşüklüğü şu faktörlere bağlayabiliriz: Hasta grubunun çoğunun genotip 1 olması, 40-60 yaş grubundaki hastaların fazlalığı, VKİ'nin ≥ 25 kg/m² olan hastaların fazlalığı, bazal viral yükün yüksekliği ve beraberinde diyabet, hipertansiyon gibi komorbid hastalık oranlarının fazlalığı kalıcı virolojik yanıtta düşükliğe neden olmuş olabilir.

Bu bağlamda yapılan çalışmalarda genotip 1, yüksek bazal viral yük (>800.000 UI/ml), siroz varlığı, erkek cinsiyet, ileri yaş, şişmanlık, bazal ALT düzeyinin düşük olması tedaviye cevabı olumsuz etkileyen başlıca faktörlerdir . Tersine genotip 2/3 olmak, düşük viral yük, hafif hastalık, kadın cinsiyet, genç yaş ve normal kilo tedaviye cevabı olumlu yönde etkiler. Tedaviye yanıtta en önemli parametre genotiptir ayrıca hastaların tedaviye uyumu son derece önemlidir. Genotip 1 hastalarda tedaviye uyum tam ve ilaç dozları optimal ise kalıcı viral cevap %70'lere kadar çıkabilir. Genotip 2 ve 3 hastalarda ise kalıcı viral cevap 24 haftalık tedavi ve standart peg IFN alfa dozu ve sabit 800mg/gün düşük doz ribavirin ile 48 hafta ile hemen hemen aynıdır ve kısa süreli tedavi yeterlidir(135).

Ancak ülkemizde ve bölgemizde baskın tip olan genotip 1 hastalarda hala tedaviye cevap oranı ortalama %20-50 arasında değişmektedir ve yetersizdir. Çalışmamızda kalıcı virolojik cevabı olmama durumunu etkileyen risk faktörlerinin Lojistik regresyon analizi ise tablo 22’de gösterilmiştir. Burada hastaların yaşındaki her bir birimlik artışta kalıcı virolojik cevabın olmama riski 1.098 kat daha artmakta; aynı şekil de kadınların da erkeklere göre 6.409 kat kalıcı virolojik cevabın olmama riski vardır. Ancak yapılan çalışmalarda kadınlarda elde edilen cevabın daha yüksek olduğunu görmekteyiz(103, 104). Bizim çalışmamızda tedaviye cevabın kadınlarda düşük olmasını şu nedenlere bağlayabiliriz: çalışma grubunun %68’nin kadın olması ve bunların VKİ’lerinin yüksekliği, hastalık sürelerinin uzun olması ve çoğunun genotip 1b ve 4a olması. Fibrozis skoru > 2 olanlar, fibrozis skoru ≤ 2 olanlara göre 5.667 kat kalıcı viral cevap elde edememe riskine sahiptirler. Yine alfa-fetoprotein de her bir birimlik artışta kalıcı virolojik cevabın olmama riski 1.521 kat artmaktadır. Burada genotipler değerlendirildiğin de anlamlı fark bulunamamıştır.

Yayınlar kalıcı viral cevap sağlanan hastalarda siroz ve diğer komplikasyonların gelişmesi riskinin belirgin şekilde azaldığını göstermektedir. Ortalama 5 yıllık izlemede kalıcı viral cevaplı hastaların hiç birinde komplikasyon olmazken, cevapsız hastaların %13.3’ünde karaciğer yetersizliği ve/veya hepatoselüler karsinom gelişmiştir(135).

Bu yüzden kalıcı virolojik yanıtın düşük olduğu bölgemizde öncelikle genotipe dayalı sıkı tedavi rejimlerinin uygulanması ve sürdürülmesi ayrıca hasta uyumunun en üst düzeye çıkarılması hedeflenmelidir. Hangi hastaların tedavi edilmesi gerektiği konusunda, tedavideki başarı oranı artışına paralel olarak sınırlar daralmakta ve daha çok hasta tedavi almaktadır. Hastalara göre farklı tedavi protokolleri uygulanmalıdır. Viral kinetik çalışmalar ve erken viral cevap kriterleri, daha kısa süreli ve daha uzun süreli tedavi yapılabilecek hastaların ayırt edilebilmesini sağlamaktadır. Bu bağlamda hızlı viral cevap (4.hafta sonunda HCV RNA negatifliği) kalıcı viral cevabın en kuvvetli pozitif prediktörüdür. Diğer taraftan 12.haftada HCV RNA hala pozitif ve bazale göre azalma <2 log₁₀ ise tedaviye cevap ihtimali yok denecek kadar azdır.

Bizim çalışmamızda hızlı viral cevap oranları %50’lerdedir ancak bu oran kalıcı viral cevaba yukarıda bahsedilen nedenlerden dolayı yansımamıştır. Ayrıca hastaların histopatolojik bulguları ile genotip subtipleri tablo 21’de değerlendirilmiştir. Fibrozis skorlarında da gruplar arasında istatistiksel fark tespit edilmemiştir. Ancak genotip 3

hastalar hem histolojik aktivite indeksinde hem de fibrozis skorlarında en düşük değerlere sahiptir.

Tedaviye en güç cevap veren hasta grubu genotip 1'li hastalardır. Bu hastaların yaklaşık %40' tedaviye cevap vermemektedir. Yavaş virolojik cevap veren hastalarda tedavi süresinin uzatılması, özellikle tedavinin 6. ayında HCV RNA negatifleşiyorsa, yarar sağlıyor gibi görünmektedir (136). Çalışmamızda özellikle genotip 1b hastalarda % 25.5 gibi yüksek oranda virolojik cevap göstermeyen kişilerin olması önümüzdeki en büyük sorunlardan birisidir.

Ülkemizde HCV geçişi ile ilgili risk faktörlerinin incelendiği bir çalışmada Yıldırım ve arkadaşları HCV bulaşında en önemli etkenlerin küçük ve büyük cerrahi girişimler, kan transfüzyonu, birden fazla cinsel partneri olma, sık diş tedavisi ve diş çektirme olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada HCV'li hastaların eşlerinde %1.8, çocuklarında ise %1.2 oranında HCV antikoruna rastlanmıştır. Bizim çalışmamızda ise küçük ve büyük cerrahi girişimler hastaların %46.6'sında, diş tedavisi ve diş çektirme %72.8'inde, hemodializ %3.9'unda, transfüzyon hikayesi %15.5'inde, şüpheli cinsel temas %3.9, tekrar kullanılabilen cam enjektör kullanma hikayesi % 40.8 ve hastaların % 6.8'inin eşlerinde HCV antikoruna rastlanılmıştır. Ülkemizde HCV'de eşlerden geçiş çeşitli çalışmalarda %0.78-7.8 arasındadır. Tahan ve arkadaşlarının retrospektif-prospektif çalışmasında bu oran % 2 bulunmuştur. Tek eşlilikte olan düşük geçiş ülkemiz için de geçerlidir. Ancak risk gruplarında, örneğin birden fazla partneri olanlarda bu oran %4.2 olarak bildirilmiştir (137). Başka bir çalışmada ki verilere göre aile içi bulaş % 0-4.2 arasında değişmektedir (138).

HCV hastalığının ilerleyici bir hastalık olması ve tedavi ile virüsten kurtulma şansının olması hatta yanıt veren hastalarda HCC'nin önlenmesi ülkemizde ve bölgemizde bu hastalarda erken tedaviye başlanmasını gerektirmekte ve HCV konusunda topluma dayalı iyi bir epidemiyolojik çalışmaya gereksinim oluşturmaktadır.

6. SONUÇLAR

Çalışmaya Ocak 2006- mart 2008 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Gevher Nesibe Hastanesi Gastroenteroloji bölümü servis ve polikliniklerine başvuran Kayseri ve civarında yaşayan hastalar arasında KHC tanısı konan toplam 103 hastada HCV genotipleri çalışıldı. Bunların 70'i (%68) kadın, 33'ü (%32) erkek idi. Kadınların yaş ortalaması 52.54 ± 11.131 , erkeklerin yaş ortalaması 55.00 ± 10.347 idi. Kronik HCV enfeksiyonu tanısı konulan ve HCV RNA pozitif bulunarak genotiplendirme yapılan 103 hastanın 72'sinde (%69.9) genotip 1b, 14 (%13.6) hastada genotip 4a, 8 hastada (%7.8) genotip 1a, 3 (%2.9) hastada genotip 3, 1(%1) hastada genotip 2 tespit edilmiştir. Hastaların 5'ün de ise genotipler sınıflandırılmamıştır. HCV genotipleri ile hastaların yaş, cins, VKİ, karaciğer fonksiyon testleri, hematolojik parametreleri, histopatolojik parametreler ve tedavi sonuçları arasında anlamlı farklılık yoktu ancak yaş grupları (<0.05), başlangıç viral yükleri (<0.05) ve direkt bilirubin değerleri (<0.05) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

Hastalar da HCV bulaşı için olası risk faktörlerini değerlendirdiğimiz de ; %46.6'sın da cerrahi işlem öyküsü, %72.8'in de diş çekimi ve cerrahisi öyküsü, %3.9'un da hemodializ öyküsü, %6.8'in de enfekte aile bireyi öyküsü, %15.5'in de transfüzyon öyküsü, %3.9'un da şüpheli cinsel temas, %40,8'in de kaynatılarak steril edilmeye çalışılan cam enjektör kullanımı öyküsü vardı. Hastaların çoğu birden çok risk faktörüne sahipti.

Sonuç olarak Kayseri bölgesi KHC 'li hastalarda %69.9 ile genotip 1b en sık HCV genotipidir. İkinci sırada %13.6 ile genotip 4a gelmektedir. Her iki genotipte uzun süreli tedavi gerektiren ve nüks oranı yüksek olan genotiplerdir. Bu çalışmanın sonuçları bölgemizde KHC hastaların yönetiminde önemli bilgiler sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Berk PD. Introduction. Hepatitis C: The virus that created hepatology. Semin Liver Dis 2000; 20: i-ii.
2. Ökten A. Hepatit C enfeksiyonu (giriş) Viral Hepatit 2001, Ed. K. Kılıçturgay, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Nobel Tıp kitabevi, İstanbul, 2001; s:180-181.
3. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: Geographic differences and temporal trends. Semin Liver Dis 2000; 20: 1-16.
4. TahanV, Ozdogan O, Tozun N. Epidemiology of viral hepatitis in the Mediterranean basin: Roc. Akad Med Bialymst. 2003; 48: 11-17. Review.
5. Turunç T, Sezgin Uncu H, DemiroğluYZ, Arslan H. Kan donörlerinde HBV ve HCVprevalansı: Viral Hepatit Derg. 2003; 8(3): 166-170
6. Sümbül M. HCVenfeksiyonunun epidemiyolojisi ve korunma: Viral Hepatit 2007. F.Tabak, İ Balık ve E.Tekeli Eds. Oban matbaası 2007; s: 208-219
7. Şencan İ, Şahin İ, Kaya D, Bahtiyar Z. Yeni kurulan bir Tıp Fakültesi Hastanesinin çalışanlarında HBV ve HCV prevalansı. Viral Hepatit Dergisi 2003; 8(1) : 47-50
8. Kadanalı A, Pirioglu S, Özden K. Hemodiyaliz hastalarında HbsAg, Anti Hbs, Anti HBc Total , Anti Hbc IgM , anti HCV ve Anti HAV IgG sıklığı: Viral Hepatit Dergisi. 2004; 9(1): 41-45
9. Brass V, Moradpour D, Blum HE. Molecular Virology of Hepatitis C Virus (HCV): 2006 Update. Int J Med Sci 2006; 3: 29-34.
10. Combet C, Garnier N, Charavay C, et al. euHCVdb: the European hepatitis C virus database. Nucleic Acids Res 2007; 35: D363-D366.
11. Hnatyszyn HJ. Chronic hepatitis C and genotyping: the clinical significance of determining HCV genotypes. Antivir Ther 2005; 10: 1-11.

12. Kaito M, Watanabe S, Tsukiyama-Kohara K, et al. Hepatitis C virus detected by immunoelektron microscopic study . J Gen Virol 1994; 75: 1755-1760
13. 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(10): 3500-3501.
14. McGarvey MJ, Houghton M. Structure and molecular virology. Hepatitis C virus. Viral Hepatitis, Howard c Thomas, Stanley Lemon, Arie Zuckerman (eds), third edition ; 2005: 381-405.
15. Miller R H, Purcell R H. Hepatitis C virus shares amina acid sequence similarity with pestiviruses and flaviviruses as well as members of two plant virus supergroups. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 2057-2061
16. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virüs infection. N Engl J Med 2001; 345: 41-52.
17. Aygen B. Hepatit C. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; 2(16): 21-33.
18. Bukh J, Purcell R H, Miller RH. Sequence analysis of 5' non coding region of the hepatitis C virus. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89: 4942-46
19. Wang C, Siddiqui A. Structure and function of the hepatitis C virus intrenal ribosome entry site. Curr Top Microbiol 1995; 203: 99-115.
20. Thomas DL, Ray SC, Lemon SM. Hepatitis C. Mandell, Bennett, & Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed; Churchill Livingstone ; 2005: 1951-1981.
21. Houghton M, Weiner A, HAn J, et al. Molecular biology of the hepatitis C viruses: Implication for diagnosis, development and control of viral disease. Hepatology 1991; 14: 381-388.
22. Penin F, Dubuisson J, Rey FA, et al. Structural biology of hepatitis C virus. Hepatology 2004; 39: 5-19.
23. Weiner A J, Brauer M J, Rosenbalt J, et al. Variable and hypervariable domains are found in the regions of HCV corresponding to the flavivirus envelope and

- NS1 proteins and the pestivirus envelope glycoproteins. *Virology* 1991; 180: 842-848.
24. Kato N, Sekiya H, Ootsuyama Y, et al. Humoral immune response to hypervariable region 1 of the putative envelope glycoprotein (gp70) of hepatitis C virus. *J. Virol.* 1993 Jul; 67(7): 3923-30.
 25. Suzich J A, Tamura J K, Palmer-Hill F, et al. Hepatitis C virus NS3 protein polynucleotide-stimulated nucleoside triphosphatase and comparison with the related pestivirus and flavivirus enzymes. *J Virol* 1993; 67: 6152-6158.
 26. Failla C, Tomel L, De Francesco R. Both NS3 and NS4A are required for the proteolytic processing of hepatitis C virus non-structural proteins. *J Virol* 1994; 68: 3753-3760.
 27. Thomas DL, Ray SC, Lemon SM. Hepatitis C. Mandell, Bennett, & Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed., Churchill Livingstone ; 2005: 1960-1971.
 28. Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al. Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med* 1996; 334: 77-81.
 29. Xu Z, Choi J, Yen TSB, et al. Synthesis of a novel hepatitis C virus protein by ribosomal frameshift. *EMBO J* 2001; 20: 3840-8.
 30. 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.
 31. Lindenbach BD, Rice CM. Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. *Nature.* 2005; 436: 933-8.
 32. Wakita T, Pietschmann T, Kato T, et al. Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. *Nature Med.* 2005;11:791-6.
 33. Bartenschlager R. The hepatitis C virus replicon system: from basic research to clinical application. *J Hepatol.* 2005; 43: 210-6.

34. Chan S-W, McOmish F, Holmes E C, et al. Analysis of a new hepatitis C virus type and its phylogenetic relationship to existing variants. *J Gen Virol* 1992;73: 1131-1141.
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. 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.
37. Kato N. Molecular virology of hepatitis C virus. *Acta Med Okayama* 2001; 55: 133-159.
38. Abacioglu YH, Davidson F, Tuncer S, et al. The distribution of hepatitis C virus genotypes in Turkish patients. *J Viral Hepat* 1995; 2: 297-301.
39. Bozdayi AM, Aslan N, Bozdayi G, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. *Arch Virol* 2004 Nov;149(11): 2115-29.
40. Bruno S, Silini E, Crosignani A, et al. Hepatitis C virus genotypes and risks of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 1997; 25: 754-8.
41. Pawlotsky J M, Tsakiris L, Roudot-Thoraval F, et al. Relationship between HCV genotypes and routes of transmission in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1994;21: S38.
42. Feray C, Gigou M, Samuel D, et al. The course of hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatology* 1994;20: 1137-1143.
43. JHU Liver Research Center library, liver disease, hepatitis c, figure 5
44. Quer J, Esteban J. Epidemiology of viral hepatitis In: Thomas HC, Lemon S, Zuckerman AJ (eds). Massachusetts, USA. Third Edition. Blackwell Publishing. 2005: 407-425.
45. Di Biceglie AM. Hepatitis C. *Lancet* 1998; 251:351-355.

46. Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Hepatit C virüsü. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Cilt 2. Nobel Tıp Kitabevleri 2002; 1377-1396.
47. Wasley, A, Miller, JT, Finelli, L. Surveillance for acute viral hepatitis. United States, 2005; MMWR Surveill Summ 2007; 56:1.
48. Alter, MJ. Epidemiology of hepatitis C. Hepatology 1997; 26:62S.
49. Epidemiology and transmission of hepatitis C virus infection, Sanjiv Chopra MD; Uptodate, 2008
50. Sünbül M. HCV enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve korunma. Oben matbaası, Viral Hepatitler 2007; s:203-204
51. Screening for Hepatitis C Virus Infection in Adults: Recommendation Statement. U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2004;140: 462-464.
52. David L, Thomas MD. Hepatitis C: Epidemiologic quandaries. Clin Liver Dis 2001; 5(4): 225-232.
53. Wreghitt TG. Blood-borne virus infections in dialysis units—a review. Rev. Med. Virol. 1999;9:101–109.
54. Akkız H. HCV Enfeksiyonu: Epidemiyoloji ve korunma. Viral Hepatit 2003. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2003;199-216.
55. Aygen B. Hemodiyaliz ünitelerinde hastane enfeksiyonu kontrolü. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2006: 10; 52-62.
56. 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.
57. Karaca Ç, Çakaloğlu Y, Demir K, et al. Risks factors for the transmission of hepatitis C virus infection in the Turkish Population. Dig Dis Sci 2006; 51(2): 365-9.

58. Patti AM, Santi AL, Pompa MG, et al. Viral hepatitis and drugs: A continuing problem. *Internal Journal of Epidemiology* 1993; 22: 135-139.
59. Chopra S. Epidemiology and transmission of hepatitis C virus infection. In: *UpToDate*, Rose, BD (Ed), UpToDate, Wellesley, MA, 2004.
60. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, et al. Transmission hepatitis C virus from mother to infants. *The New England Journal of Medicine* 1994; 330: 744-750.
61. Çakaloğlu Y. Hepatit C virus infeksiyonu epidemiyolojisi. *Viral Hepatit 94* (Ed.) Kılıçturgay K, Tayt Ofset. İstanbul. 1994;191-235.
62. Hafta A, Çolakoğlu S, Akkız H ve ark. Çukurova bölgesinde çeşitli risk gruplarında anti-HCV seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 1996;1: 46-49.
63. Liou TC, Chang TT, Young KC, et al. Detection of HCV RNA in saliva, urine, seminal fluid and ascites. *Journal of Medical Virology* 1992; 37: 197-202.
64. Dushiko GM, Smith M, Scheuer PJ. Hepatitis C virus transmitted by human bite. *Lancet* 1990; 336: 503-504.
65. Chung HT, Lee USK, Lok ASF. Prevention of transfusion hepatitis B and C by screening blood donors for antibody to HBcAg. *Hepatology* 1993;18:1045-1049.
66. Henderson DK. Managing Occupational Risks for Hepatitis C Transmission in the Health Care Setting. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16(3): 546–568.
67. Thomas DL, Ray SC, Lemon SM. Hepatitis C. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Sixth edition. New York, Churchill Livingstone 2005;1950-1981.
68. Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science* 1998; 282:938-941.
69. Koziel MJ. The role of immune responses in the pathogenesis of hepatitis C infection. *Journal of Viral Hepatitis* 1997; 4(2):31-41.
70. Calabrese F, Pontisso P, Pettenazzo E, et al. Liver cell apoptosis in chronic hepatitis C correlates with histological but not biochemical activity or serum HCV-RNA levels. *Hepatology* 2000; 31: 1153-1159.

71. Powell EE, Edwards-Smith CJ, Hay JL, et al. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; 31: 828-33.
72. Neuman MG, Benhamon JP, Malkiewicz, et al. Kinetics of serum cytokines reflect changes in the severity of chronic hepatitis presenting minimal fibrosis. *Journal of Viral Hepatitis* 2002; 9: 134-140.
73. Gruner NH, Gerlach TJ, Jung MC, et al. Association of hepatitis C virus specific CD8+ T cell with viral clearance in acute hepatitis C. *Journal of Infectious Diseases* 2000; 181:1528-1536.
74. Takaki A, Wiese M, Maertens G, et al. Cellular immune responses persist and humoral responses decrease two decades after recovery from a single-source outbreak of hepatitis C. *Nature Med* 2000; 6(5):578-82.
75. Logvinoff C, Major ME, Oldach D, et al. Neutralizing antibody response during acute and chronic hepatitis C virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:10149-54.
76. Farci P, Alter HJ, Govindarajan S, et al. Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. *Science* 258:135-40, 1992.
77. Özaras R, Kronik hepatitlerde immünopatogenez. *Oben matbaası, Viral hepatitler* 2007; s: 304-305.
78. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. *Viral Hepatitis C. Lancet* 2003; 362: 2095-100.
79. Zoulim F, Chevallier M, Maynard M, Trepo C. Clinical consequence of hepatitis C virus infection. *Rev Med Virol* 2003; 13: 57-68.
80. Duong FH, Filipowicz M, Tripodi M, et al. Hepatitis C virus inhibits interferon signaling through up regulation of protein phosphatase 2A. *Gastroenterology* 2004;126: 263-77.
81. DiBisceglie AM. Natural History of Hepatitis C: Its impact on clinical management. *Hepatology* 2000; 31: 1014-1018

82. Alter HJ, Seef LB. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Semin Liver Dis* 2000; 20:17-35.
83. Şentürk H. Hepatit C’de klinik bulgular ve tanı. *Viral Hepatit 2003*. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2003; s: 222-225.
84. Şentürk H, Canbakan B, Yıldırım B. Hepatit C. *Gastroenterolojide Klinik Yaklaşım*. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyumu 2004; 38:151-157.
85. Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999; 29: 1215-1219.
86. Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Hepatology Rev* 2005; 2: 88-96.
87. Yenen OŞ. Hepatit C virusu. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (ed). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2. baskı. Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri 2002; s:1377-1400.
88. Diagnosis and treatment of acute hepatitis C in adults, Figure provided by the Centers for Disease Control and Prevention; uptodate 2008.
89. Marcus EL, Tur-Kaspa R. Chronic hepatitis C virus infection in older adults. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1606-1612.
90. Bacon BR. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. *Hepatology* 2002; 36 (suppl 1): S179-84.
91. 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.
92. 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.

93. 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.
94. Tözün N. Hepatit C infeksiyonunda ekstrahepatik belirti ve bulgular. Hepatit C tanı ve tedavisi “Ulusal Uzlaşma Toplantısı”. 1999, 111. Ulusal Hepatoloji Kongresi, İstanbul
95. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection, Sanjiv Chopra, MD uptodate; 2008.
96. Barrera JM, Francis B, Ercilla G, et al. Improved detection of anti-HCV in post-transfüsion hepatitis by a third-generation ELISA. *Vox Sang* 1995; 68(1):15-18.
97. 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.
98. Pilot J, Dubreuil P. Are blotting tests (Riba, western-blot...) stil useful as markers of hepatitis C virus infection? *Journal of Hepatology* 1995; 23(1):103-105.
99. 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.
100. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R. Hepatitis C Virus. Principles and Practice of Infectious Diseases. Fifth edition volume 2, 2000; s: 1737-1742.
101. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV-related liver disease. *Int J Med Sci* 2006; 3: 35-40.
102. 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.
103. Hepatitis C Disease Management Guide. PDR 2005. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB.

AASLD Practice Guideline. 2005 Third Edition. Thomson PDR, Montvale, NJ USA. April 2005; 201-241.

104. Hepatitis Annual Update 2005. Director: Patrick J. Lynch, MD. Hepatitis C Treatment: 2005. Bruce R. Bacon, MD. Clinical Care Options, Hepatitis. Santa Barbara, California, USA. June 2005; 113-124.
105. Jensen D, Morgan T, Marcellin P, et al. Rapid virologic response at week 4 (RVR) of peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS®) plus ribavirin (RBV, COPEGUS®) treatment predicts sustained virologic response (SVR) after 24 weeks in genotype 1 patients. Program and abstracts of the 56th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; November 11-15, 2005; San Francisco, California. Abstract 1155.
106. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H Jr, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM; PEGASYS International Study Group. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140: 346-55.
107. Malone DC, Tran TT, Poordad FF. Cost-efficacy analysis of peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with peginterferon alfa-2a plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *J Manag Care Pharm* 2005;11: 687-94.
108. Kalaycı C, Tahan V. Kronik hepatit c tedavisi. *Oben matbaası, Viral hepatitler* 2007; s: 243.
109. Adrian M, Di Bisceglie MD, Treatment of chronic hepatitis C virus infection: Recommendations for adults, uptodate; 2008.
110. 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.
111. Ökten A. Türkiye'de Kronik Hepatit, Siroz ve Hepatosellüler Karsinoma Etiyolojisi, *Güncel Gastroenteroloji* 2003; 7: (3) 187-191.

112. Dusheiko G, Schmilovitz-Weiss H, Brown D, et al. Hepatitis C virus genotypes: An investigation of type-specific differences in geographic origin and disease. *Hepatology* 1994; 19: 13–18.
113. Chamberlain RW, Adams NJ, Taylor LA, Simmonds P, Elliott RM. The complete coding sequence of hepatitis C virus genotype 5a, the predominant genotype in South Africa. *Biochem Biophys Res Comm* 1997; 236: 44–49.
114. McOmish F, Yap PL, Dow BC, et al. Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: An international collaborative survey. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 884–892.
115. Cha TA, Beall E, Irvine B, et al. At least five related, but distinct, hepatitis C viral genotypes exist. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 7144-8.
116. Altındıs M, Yilmaz S, Dikengil T, Acemoglu H, Hosoglu S. Seroprevalence and genotyping of hepatitis B, hepatitis C and HIV among healthy population and Turkish soldiers in Northern Cyprus. *World J Gastroenterol.* 2006; 12: 6792-6.
117. Selçuk H, Kanbay M, Korkmaz M, et al. Distribution of HCV Genotypes in Patients with End-Stage Renal Disease According to Type of Dialysis Treatment. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1420–1425
118. Yildiz E, Oztan 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.
119. Bozdayi G, Rota S, Verdi H, et al. [The presence of hepatitis C virus (HCV) infection in hemodialysis patients and determination of HCV genotype distribution] *Mikrobiyol Bul.* 2002; 36: 291-300.
120. Yalçın K, Değertekin H, Akkız H. HCV genotypes in HCV related chronic hepatitis in Southeast Anatolia. *Turkish Journal of Gastroenterology*, 1999;10: 249-252.
121. Altuglu I, Soyler I, Ozacar T, Erensoy S. Distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with chronic hepatitis C infection in Western Turkey. *Int J Infect Dis*, 2008 May;12(3): 239- 44.

122. World Health Organization. Hepatitis C.WHO fact sheet 164. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/print.html>. Accessed May 21, 2007.
123. Nguyen MH, Keeffe EB. Prevalence and treatment of hepatitis C virus genotypes 4, 5, and 6. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3(Suppl 2):S97- S101.
124. Payan C, Roudot-Thoraval F, Marcellin P, et al. Changing of hepatitis C virus genotype patterns in France at the beginning of the third millennium: the GEMHEP GenoCII Study. *J Viral Hepat* 2005; 12: 405-413.
125. Ansaldi F, Bruzzone B, Salamaso S, et al. Different seroprevalence and molecular epidemiology pattern of hepatitis C virus infection in Italy. *J Med Virol* 2005;76: 327-332.
126. Katsoulidou A, Sypsa V, Tassopoulos NC, et al. Molecular epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in Greece: temporal trends in HCV genotype-specific incidence and molecular characterization of genotype 4 isolates. *J Viral Hepat* 2006;13: 19-27.
127. Sanaa M. Kamal and Imad A. Nasser. Hepatitis C Genotype 4: What We Know and What We Don't Yet Know. Review. *Hepatology* 2008; 47: 1371-1383.
128. 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.
129. 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.
130. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomised trial of interferon alfa 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426-32.

131. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Eng JMed* 1998; 339: 1485-92.
132. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65.
133. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Eng JMed* 2002; 347: 975-82.
134. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan T, et al. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann InternMed* 2004; 140
135. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, et al. Sustained virologic response and clinical outcome with chronic hepatitis and advanced fibrosis. *Ann Intern Med* 2007; 147: 677-84.
136. Berg T, vonWagner M, Nasser S, et al. Extended treatment duration for Hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa- 2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006; 130:1086-97.
137. Sümbül M. HCV enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve korunma. *Viral Hepatit* 2007. Oben matbaası 2007; s: 208-219.
138. Tiftikçi A, Zeytinoğlu D, Taneroğlu S ve ark. HCV'nin Bulaşma Yolları, Kronik HCV hastaları, kronik HCV hasta yakınları ve sağlık çalışanları tarafından ne kadar biliniyor? *Turk J Gastroenterol* 2005; 16(Suppl 1) S: 120.

Ek Tablo 1: Katılımcı Bilgilendirilmiş Onam Formu
KATILIMCI BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU:

Adı, Soyadı, Adresi :

Protokol ve Tel. No :

BİLGİLENDİRME

Bu klinik çalışmanın amacı: Kayseri bölgesinde HCV ile infekte katılımcıların HCV genotiplerinin saptanarak; bölgemizdeki baskın genotipin belirlenmesi; demografik, laboratuvar, patolojik ve tedavi istatistiklerinin çıkarılması, tedavide genotip ilişkili tedavi yaklaşımlarının ülkemizin ekonomik koşullarına uygun bir şekilde düzenlenmesidir. Bu tıbbi uygulamanın hastalığınızla ilgili tedavi planlanmasında ilk sırada yer alacak bir tetkik olması planlanmaktadır. Fakültemiz Etik Kurulu bu çalışmanın Helsinki Deklerasyonu'nda belirtilen maddelere göre ahlaki, vicdani ve tıbbi kurallara uygun olduğunu onaylamış olup çalışma denetime açıktır. Çalışma öncesinde bu tıbbi uygulama ile ilgili bu tetkikin yapılmasını istediğinize dair bir evrak imzalamanız gerekmektedir. Bu çalışmaya katılmakta özgürsünüz. Başlangıçta kabul edip daha sonra fikir değiştirip, hiçbir gerekçe göstermeden çalışmadan ayrılabilirsiniz. Bu durumda sizinle ilgili tıbbi özende bir değişiklik olmayacaktır.

KATILIMCI ONAMI

Aşağıda imzası bulunan ben, HCV genotipleme adlı tıbbi uygulamayla yapılması planlanan, klinik çalışma hakkında, Dr.....'dan tam olarak bilgi aldığımı beyan ederim. Bu tıbbi uygulamanın etki açısından Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nun kurallarına uygun olarak incelendiğini ve planlanan yöntemin insanlara uygulanmasının sakıncalı olmayacağı bana anlatıldı. Ayrıca bana, bu çalışmanın tıbbi olarak geçerli olduğu ve en son bilimsel yöntemlere uygun olarak yapılacağı bildirildi. Bunun, denetime açık bir çalışma olduğu bana anlatıldı. Beni muayene eden doktora, daha önceki ve şu andaki tüm hastalıklarımı ve şu anda uygulanan tedaviyi bildirdiğimi teyid ederim. Son dört haftada herhangi bir çalışmada yer almadım.

Aşağıda imzası bulunan doktordan bu bilgileri aldıktan sonra ben, yapılması planlanan çalışmanın özelliklerini ve sonuçlarını anlıyorum. Bana verilen bu bilgiler temelinde, istediğim herhangi bir zaman, hiçbir sakınca olmadan, çalışmadan çekilebileceğimi

teyid ediyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ya da bilimsel amaçlarla kullanılması sırasında mahremiyetime saygı gösterileceğine inanıyorum. Bu şartlar altında sözkonusu araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Tarih:

Katılımcı

Kuruluř Görevlisi

Bilgilendirmeyi yapan

Adı Soyadı

Adı Soyadı:

İmza:

İmza:

Not: Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasisinin onamı alınacaktır.

Ek Tablo 2. HCV GENOTİPLEME VE TAKİP FORMU

Ad soyad:	Tel no:Ev: Cep:	Dosya no:
Yaş: cins: E: K:	Adres:	Tarih:
Boy: kilo: BMI:bel/kalça: Kan basınçları:	İl/İlçe: Köy:	Meslek:

Anti-HCV:	Hastalık süresi:
HbsAg:	Sarılık öyküsü:
HIV:	Cerrahi işlem:
DM:	Diş cerrahisi:
HT:	Enfekte aile bireyi
ALKOL:	Transfüzyon öyküsü:
SİGARA:	İV ilaç kullanımı:
Doğum şekli:	İlaç kul:
EK HASTALIKLAR:	

TEDAVİ ŞEMASI:	Tedavi başlangıç tarihi:
Fizik Muayene:	


Ek Tablo 2. HCV GENOTİPLEME VE TAKİP FORMU

KC BX NO:	Tarih:
------------------	---------------


TAKİP SÜRELERİ→	Tedavi öncesi	4.hf(1)	12. hf(3)	24.hf(6)	36.hf(9)	1.yıl
HCV GENOTİP						
HCV RNA						
HB						
MCV						
BK						
PLT						
SEDİM						
PT						
aPTT						
INR						
AKŞ						
BUN						
CRE						
AST						
ALT						
LDH						
GGT						
ALP						
T/D BİL						
T.PROTEİN						
ALB						
TG						
T.KOL						
HDL						
LDL						
TSH						
T3						
T4						
Anti-dsDNA						
ANA						
ASMA						
P-ANCA						
C-ANCA						
ANTI-LKM-1						
AMA						
Fe						
FeB						
FERRİTİN						
B12						
FOLİK ASİT						
α -FP						


T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA


Dr. Murat DEVECİ'ye ait "KAYSERİ BÖLGESİNDE HEPATİT C VİRÜSÜ İLE ENFEKTE BİREYLERİN HEPATİT C GENOTİPLERİNİN SAPTANMASI" adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.



Tarih: 7...9/2008

İmza

Başkan : Prof. Dr. Mehmet Yücel 

Üye : Prof. Dr. Muhammet GÜVEN 

Üye : Prof. Dr. Fahir Bayram 

Üye : 

Üye : Yrd. Doç. Dr. Alper Yurci 