

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

**KRONİK HEPATİT C HASTALARINDA TOTAL OKSİDAN
SEVİYE, TOTAL ANTİOKSİDAN SEVİYE VE DİNAMİK TİYOL
DİSÜLFİD DENGESİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Tuba DAMAR ÇAKIRCA

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Reşat CEYLAN

ŞANLIURFA

2019

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

**KRONİK HEPATİT C HASTALARINDA TOTAL OKSİDAN
SEVİYE, TOTAL ANTİOKSİDAN SEVİYE VE DİNAMİK TİYOL
DİSÜLFİD DENGESİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Tuba DAMAR ÇAKIRCA

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Reşat CEYLAN

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 05.04.2019 tarih ve 19162 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2019

T. C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

JÜRİ VE FAKÜLTE ONAYI

Dr. Tuba DAMAR ÇAKIRCA'nın "Kronik Hepatit C Hastalarında Total Oksidan Seviye, Total Antioksidan Seviye ve Dinamik Tiyoil Disülfid Dengesinin Araştırılması" başlıklı tezi 22/11/2019 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Reşat CEYLAN
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Üye
Prof. Dr. Mustafa Kemal CELEN
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye
Prof. Dr. Recep TEKİN
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun 28/11/2019 tarih ve 2019/52/01... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

ONAY

26/11/2019

DEKAN
Prof. Dr. Mustafa DENİZ
Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması, yürütülmesi ve yazımı süresince desteğini gördüğüm, bilimsel ve mesleki deneyimlerini esirgemeyen saygı değer tez hocam Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Reşat CEYLAN'a,

Asistanlık hayatına yanında başladığım, bir yıllık sürede bir ömürlük tecrübe edindiğim, sayesinde bilimin önemini bir kez daha kavradığım saygı değer hocam Prof. Dr. Oğuz KARABAY'a,

Asistanlık sürecimde bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim, eğitim ve öğretim sürecime sonsuz desteği olan, deneyimleri ile yol gösteren saygı değer hocam Prof. Dr. Hasan KARSEN'e,

Uzmanlık eğitim ve öğretim süresince çalıştığım Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dallarında görev yapan bilgi ve deneyimlerinden istifade etme şansı bulduğum bütün saygı değer hocalarıma, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve yardımcı sağlık personellerimize,

Evlatları ve kardeşleri olmaktan her zaman gurur duyduğum, hayatımın her döneminde desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, en zor zamanlarımda varlıkları ile huzur ve güven bulduğum canım babam Mehmet Emin DAMAR'a, canım annem Güler DAMAR'a, kardeşlerim ve ailemin diğer değerli üyelerine,

Her zaman yanımda olan, elimden tutan, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, zorlu asistanlık sürecimde bana katlanan değerli eşim Gökhan ÇAKIRCA'ya, hayatıma girdiği andan itibaren varlığından güç aldığım, can parçam Meva' ma tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Tuba DAMAR ÇAKIRCA

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	IX
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hepatit C Virüs (HCV) Enfeksiyonu	3
2.1.1. HCV Tarihçesi	3
2.1.2. Hepatit C Virüsü	3
2.1.2.1. Viral Genomun Yapısı	4
2.1.2.2. Viral Replikasyon	6
2.1.2.3. Genotipler	8
2.1.3. Epidemiyoloji	8
2.1.4. Bulaş ve Korunma	9
2.1.5. Tanısal Testler	11
2.1.6. Klinik özellikleri	12
2.1.6.1. Akut Hepatit C	12
2.1.6.2. Fulminan Hepatit C	13
2.1.6.3. Kronik Hepatit C	13
2.1.6.4. Okült Hepatit C	14
2.1.7. Tedavi	15
2.1.7.1. HCV Tedavisindeki Gelişmeler	15
2.1.7.2. Direk Etkili Antiviraller (DEA)	17
2.2 Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller	21
2.2.1. Total Antioksidan Seviye (TAS) ve Total Oksidan Seviye (TOS)	24
2.2.2. Tiyol/Disülfid Dengesi	24
2.2.3. Oksidatif Stres ve Karaciğer Hastalıkları	25

3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Çalışma dizaynı	28
3.2. Laboratuvar Testlerinin Ölçümü	28
3.3. TAS ve TOS parametrelerinin ölçümü	29
3.4. Tiyol/disülfid homeostazisi parametrelerinin ölçümü	29
3.5. İstatistiksel Analiz	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ	42
7. KAYNAKLAR	43
8. EKLER	56
Ek-1: Etik Kurul Kararı	57
Ek-2: Turnittin Raporu	58

Tablo-1: Reaktif Oksijen Türleri	22
Tablo-2: Reaktif Nitrojen Türleri	23
Tablo-3: Kronik hepatit C ve kontrol gruplarının temel karakteristikleri	32
Tablo-4: Gruplar arasında oksidatif stres belirteçlerinin karşılaştırılması	33
Tablo-5: Kronik hepatit C hastalarında oksidatif stres ve karaciğer ile ilgili parametreler arasındaki ilişki	34
Tablo-6: Oksidatif stres parametrelerinin ROC analizi verileri	35



Şekil-1: A-B, Yüksek hızlı santrifüjleme ile insan plazmasından konsantre edilen hepatit C virionlarının elektron mikroskopik görüntüleri	4
Şekil-2: Hepatit C virüsünün yapısal ve yapısal olmayan proteinleri	5
Şekil-3: Hepatit C virüsünün hücreye girişini kolaylaştıran reseptör ve faktörler	6
Şekil-4: Hepatit C virüs yaşam siklusunun şematik görünümü	7
Şekil-5: HCV enfeksiyonunun global prevelansı	8
Şekil-6: HCV genotiplerinin global dağılımı	9
Şekil-7: Hepatit C enfeksiyonunun doğal seyri	13
Şekil-8: Hepatit C tedavisindeki gelişmeler ve değişen Kalıcı Virolojik Yanıt oranları	16
Şekil-9: Hepatit C tedavisinde kullanılan Direkt Etkili Antiviral ilaçların etki mekanizmaları	17
Şekil-10: Hepatit C tedavisinde kullanılan Direkt Etkili Antiviral ilaçların etki bölgeleri ve sınıflaması	18
Şekil-11: Oksidatif denge	22
Şekil-12: DS, NT ve TT'nin ROC eğrileri	36
Şekil-13: DS/NT, DS/TT ve NT/TT'nin ROC eğrileri	36
Şekil-14: DS/Albumin, NT/Albumin ve TT/Albumin oranlarının ROC eğrileri	37
Şekil-15: TAS, TOS ve OSI'nin ROC eğrileri	37

KISALTMALAR ve SİMGELER

AASLD	: American Association for the Study of Liver Diseases
ABTS	: 3-etilbenziazolin-6-sülfonik asit
AE	: Arilesteraz
AFP	: Alfa-fetoprotein
AIDS	: İnsan Edinsel İmmun Yetmezlik Sendromu
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ALP	: Alkalen Fosfataz
APASL	: The Asian Pacific Association for the Study of the Liver
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AUC	: Area Under Curve
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CLIA	: Kemiluminesan
CYP450	: Sitokrom P450
DSV	: Dasabuvir
DEA	: Direkt Etkili Antiviral
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik Asid
DS	: Disülfid
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DTDH	: Dinamik Tiyol-Disülfid Homeostazisi
DTNB	: 5,5'-ditiobis-2 nitrobenzoik asid
EASL	: European Association for the Study of the Liver
EBR	: Elbasvir
EIA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ER	: Endoplazmik Retikulum
ETZ	: Elektron Transport Zinciri
GBV-B	: GB Virüs
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GLE	: Glecaprevir
GSH	: Glutasyon
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
GSSG	: Glutasyon Disulfide

Gp	: Genotip
GZR	: Grazoprevir
HAV	: Hepatit A Virüsü
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCV	: Hepatit C Virüsü
HCC	: Hepatosellüler kanser
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
IFN-α	: İnterferon-alfa
INR	: International Normalized Ratio
IREM	: İnternal Ribosomal Entry
ISDR	: İnterferon- α Hassasiyetini Belirleyen Bölge
IV	: İntravenöz
JFH-1	: Japanese Fulminant Hepatitis-1
KHC	: Kronik Hepatit C
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KVY	: Kalıcı Virolojik Yanıt
LDV	: Ledipasvir
MDA	: Malondialdehid
NANBH	: Non A Non B Hepatiti
NNPI	: Non-Nükleozit Polimeraz İnhibitörleri
NPI	: Nükleot (z)it Polimeraz İnhibitörleri
NT	: Nativ Tiyol
OBV	: Ombitasvir
OHC	: Okült Hepatit C
ORF	: Open Reading Frame
OSI	: Oksidatif Stres İndeksi
PBMC	: Periferik Mononükleer Kan Hücreleri
peg-IFN	: pegile-interferonlar
PI	: Proteaz İnhibitörleri
PIB	: Pibrentasvir
PMN	: Polimorfonükleer hücre
PON	: Paraoksonaz
PT	: Protrombin Zamanı
PTV	: Paritepravir

PTV/r	: Paritepravir/Ritonavir
RT-PCR	: Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
RIBA	: Rekombinant İmmunblot Assay
RNA	: Ribonükleik Asit
RNS	: Reaktif Nitrojen Türleri
ROC	: Reciever Operator Characteristics
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SH	: Sülfidril
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SOF	: Sofosbuvir
SUT	: Sağlık Uygulama Tebliği
IU	: International Unit
TAS	: Total Antioksidan Status
TOS	: Total Oksidan Status
TT	: Total Tiyol
UTR	: Untranslated Regions
VEL	: Velpatasvir
VKİ	: Vücut kitle İndeksi
VOX	: Voxilaprevir

ÖZET

Kronik Hepatit C Hastalarında Total Oksidan Seviye, Total Antioksidan Seviye ve Dinamik Tiyol Disülfid Dengesinin Araştırılması

Dr. Tuba Damar ÇAKIRCA

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

AMAÇ: Kronik Hepatit C (KHC) dünyada yaygın olarak görülen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hastalığın patogeneğinde oksidatif stres önemli rol oynamaktadır. Daha önce KHC hastalarında birçok oksidatif stres belirteci çalışılmış ancak dinamik tiyol/disülfid homeostazis (DTDH) parametreleri çalışılmamıştır. Bu çalışmada KHC hastalarında tiyol/disülfid parametreleri ile birlikte Total Oksidan Seviye (TOS) ve Total Antioksidan Seviye (TAS) düzeylerinin belirlenmesi ve bu belirteçlerin hastalığın tanı sürecinde kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Bu vaka-kontrol çalışması 15.03.2019-15.07.2019 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında yapıldı. Çalışmaya 74 non-sirotik, KHC'li hasta ve anti-HCV'si negatif 88 sağlıklı birey dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunun serum örneklerinden DTDH parametreleri, TAS ve TOS düzeyleri çalışıldı.

BULGULAR: DTDH parametreleri kontrol grubuyla kıyaslandığında, Hepatit C grubunda nativ tiyol (NT), total tiyol (TT) ve NT/TT düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük iken, disülfid (DS), DS/NT ve DS/TT düzeyleri anlamlı yüksekti ($p<0.05$). Kontrol grubuyla kıyaslandığında, KHC hastalarında TOS ve oksidatif stres indeksi (OSI) değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek iken, TAS düzeyi anlamlı düşük bulundu. ($p<0.001$)

SONUÇ: Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız KHC hastalarında DTDH'nin çalışıldığı literatürdeki ilk çalışmadır. HCV'li hastalarda tiyol/disülfid dengesinin disülfid yöne kayması ve OSI değerlerinin artmış olması, bu hasta grubunda artmış oksidatif stresi göstermektedir. TAS, OSI, DS, DS/Albumin, DS/NT, DS/TT ve NT/TT parametreleri hastaları sağlıklı bireylerden ayırmada kullanılabilir.

ANAHTAR KELİMER: HCV, Oksidatif Stres, TAS, TOS, Tiyol/Disülfid Dengesi

ABSTRACT

Investigation of Total Oxidant Status, Total Antioxidant Status and Dynamic Thiol Disulfide Homeostasis in Patients with Chronic Hepatitis C

Dr. Tuba Damar ÇAKIRCA

Specialty Thesis, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology

OBJECTIVE: Chronic Hepatitis C (CHC), which common in the world, is an important public health problem. Oxidative stress plays an important role in the pathogenesis of the disease. Previously, many oxidative stress markers have been studied in patients with CHC, but dynamic thiol/disulfide homeostasis (DTDH) parameters have not been evaluated yet. This study aimed to determine the total oxidant status (TOS), total antioxidant status (TAS) and levels of thiol/disulfide parameters in patients with CHC and to investigate the utility of these markers in the diagnosis of the disease.

METHOD: This case-control study was conducted in Harran University Medical Faculty of Infectious Diseases and Clinical Microbiology Department between 15.03.2019-15.07.2019. The study included 74 non-cirrhotic patients with CHC and 88 healthy subjects whose anti-HCV negative. DTDH parameters, TOS and TAS levels of the patient and control groups were studied.

RESULTS: Compared with the control group, the levels of native thiol (NT), total thiol (TT) and NT/TT were significantly lower in the hepatitis C group whereas disulfide (DS), DS/NT and DS/TT were significantly higher ($p < 0.05$). TOS and oxidative stress index (OSI) values were significantly higher and TAS levels were significantly lower in patients than in controls ($p < 0.001$).

CONCLUSION: To the best of our knowledge, this is the first study in the literature that DTDH is studied in patients with CHC. The shift of thiol/disulfide balance to disulfide side and increased OSI values in CHC patients indicate increased oxidative stress in this patient group. TAS, OSI, DS, DS/Albumin, DS/NT, DS/TT and NT/TT parameters can be used to distinguish patients from healthy individuals.

KEYWORDS: HCV, Oxidative Stress, TAS, TOS, Thiol/Disulfide Homeostasis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Hepatit C (KHC) enfeksiyonu, Hepatit C virüsünün (HCV) neden olduğu bir karaciğer hastalığıdır. HCV zarflı, pozitif polariteli bir RNA virüsü olup Flaviviridae ailesinin Hepacivirus cinsinde yer alır [1]. Kan yolu ile bulaşan virüs, hem akut hem de kronik hepatite neden olabilir. Dünyada yaklaşık 71 milyon insanın etkilendiği önemli bir halk sağlığı sorunu olan hastalık; siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler kanserin (HCC) önde gelen nedenlerinden biridir. Her yıl, yaklaşık 400.000 insanın KHC'ye bağlı komplikasyonlar nedeni ile kaybedildiği tahmin edilmektedir [2]. KHC enfeksiyonu olan hastaların %20-30'unda yirmi yıl içinde karaciğer sirozu geliştiği, HCV kaynaklı sirotik hastaların ise her yıl %1-8'inin HCC'ye ilerlediği belirtilmiştir [3].

HCV ilişkili karaciğer hasarının mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, HCV enfeksiyonunun indüklediği kronik oksidatif stresin patogeneizde önemli rol oynadığı tahmin edilmektedir [4].

Vücuda alınan gıdaların oksijen kullanılarak enerjiye dönüşümü sırasında birçok zararlı yan ürün oluşur. Oluşan bu ürünler reaktif oksijen türleri (ROS) olarak adlandırılır. ROS'lar, lipit, protein ve deoksiribonükleik asit (DNA) gibi hücrenin temel bileşenlerine ciddi hasar verir. Organizmada serbest oksijen radikallerin yapımını kontrol altına almak ve hücre bileşenlerine olan zararlı etkilerine engel olmak için antioksidan savunma sistemleri geliştirilmiştir [5]. Oksidatif stres, ROS veya serbest radikaller ile antioksidan sistem arasında meydana gelen dengesizlik olup, artışı birçok hastalığın gelişimine zemin hazırlar. 1990'ların ortalarında KHC hastalarında oksidatif stres varlığı tespit edilmiştir [6]. Daha sonra yapılan çalışmalarla oksidatif stresin, kronik karaciğer hastalığının hepatosteatoz ve fibrozise ilerlemesinden ve HCC gelişiminden sorumlu olabileceği saptanmıştır [7, 8].

Total antioksidan seviye (TAS) organizmanın güçlü serbest radikallere karşı total antioksidan kapasitesini, total oksidan seviye (TOS) ise oksidatif stresin toplam değerini ifade eder. Erel ve arkadaşları tarafından geliştirilen yeni yöntemle vücuttaki TAS ve TOS düzeyleri kolay ve güvenilir bir şekilde tespit edilebilmektedir [9, 10].

Sülfidril (-SH) grubu içeren tiyoller, ROS'un oluşturacağı zararlı etkileri önleyen antioksidan savunma sistemlerinden biridir. ROS'un ana hedefi olan tiyoller oksidan moleküller tarafından tersinir disülfid köprüleri oluşturmak üzere oksitlenir. Oluşan disülfid köprüleri tekrar tiyol

gruplarına indirgenebilir. Tiyol ve disülfid grupları arasındaki oksidasyon-redüksiyon reaksiyonları ile birbirlerine olan bu dönüşümler, dinamik tiyol/disülfid dengesinin sürdürülmesinde önemlidir [11].

Daha önce KHC hastalarında TAS ve TOS düzeyleri bakılmış ancak tiyol/disülfid düzeyleri ve oranları bakılmamıştır. Bu çalışmada KHC hastalarında tiyol/disülfid ile birlikte TAS ve TOS düzeylerinin belirlenmesi ve bu belirteçlerin hastalığın tanı sürecinde kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Bilgilerimize göre çalışmamız KHC hastalarında tiyol/disülfid dengesini araştıran literatürdeki ilk rapor olacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit C Virüs (HCV) Enfeksiyonu

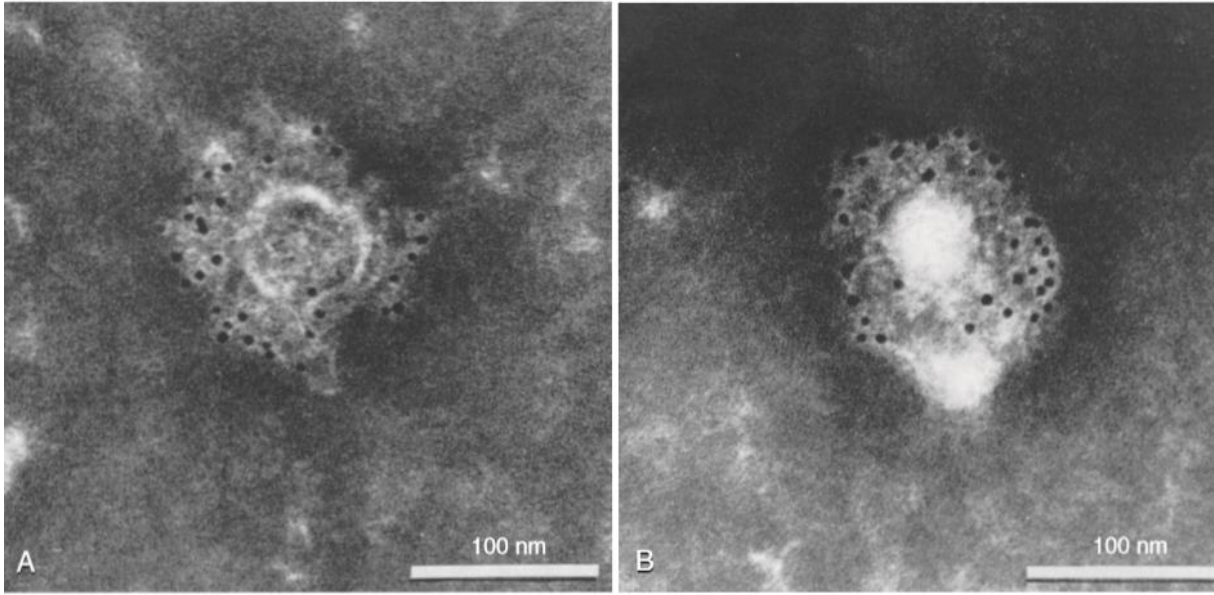
HCV enfeksiyonu dünyada yaygın olarak görülen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hastalık klinik olarak akut enfeksiyondan, kronik enfeksiyon, siroz, son dönem karaciğer yetmezliği ve HCC'ye kadar değişen spektrumda görülebilmektedir. Son on yılda HCV kültür çalışmalarındaki gelişmeler sayesinde HCV virolojisi daha iyi anlaşılmış, bu sayede virüs replikasyonunda anahtar rol alan bölgelere karşı direkt etkili antiviral (DEA) ilaçlar geliştirilmiştir [12]. Yeni tedaviler ile birlikte kalıcı virolojik yanıt (KVY) oranları artmış, hastalık kısa sürede tedavi edilebilir duruma gelmiştir.

2.1.1. HCV Tarihçesi

1975 yılında Feinstone ve ark. transfüzyonla ilişkili hepatit vakalarının çoğunun hepatit A virüsü (HAV) veya hepatit B virüsü (HBV) ile ilişkili olmadığını tespit etmiş ve yeni tanımladıkları bu virüsü non-A non-B hepatit (NANBH) virüsü olarak adlandırmışlardır [13]. Daha sonra şempanzelerde yapılan çalışmalarda NANBH virüsünün parenteral bulaşan küçük lipit-zarflı bir virüs olduğu tespit edilmiştir [14]. 1982 ve 1988 yılları arasında yaklaşık 6 yıl süren yoğun araştırmalardan sonra Michael Houghton ve arkadaşları NANBH viral etiyolojisinin flavivirüs benzeri bir etken olabileceğini bildirmiş ve HCV olarak adlandırmışlardır [15]. Bu bulgular ışığında viral genomun moleküler klonlanması ve viral partüküllerin tanımlanması hız kazanmış, ileri dönemde virüsün kronik hepatit, siroz ve HCC ile güçlü ilişkisi ortaya konmuştur [1].

2.1.2. Hepatit C virüsü

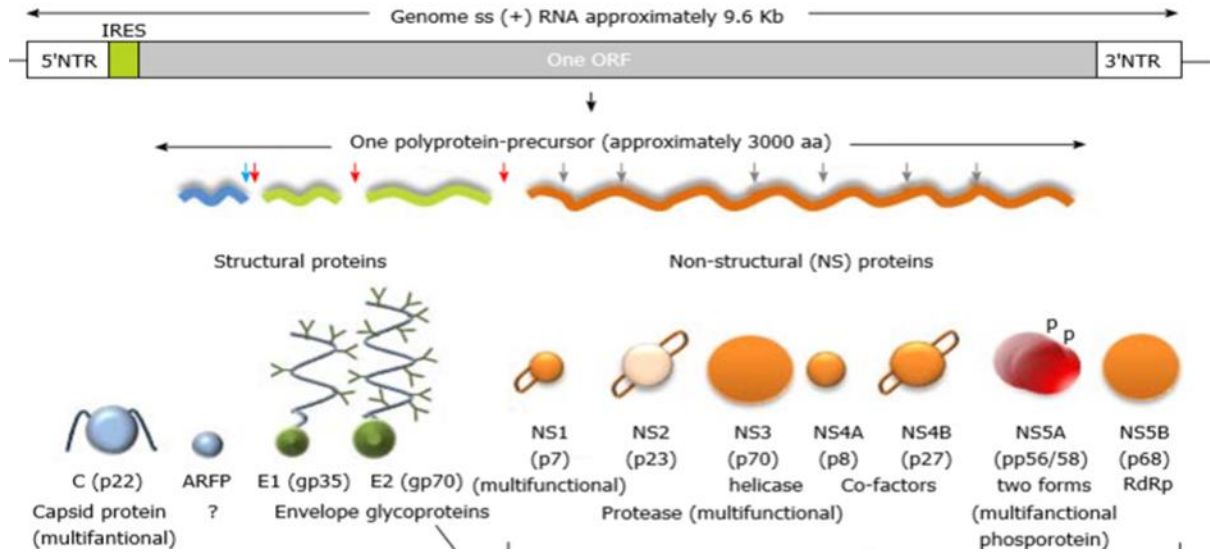
HCV, kabaca küresel, 55 nanometre (nm) çapında, zarflı, tek iplikli, pozitif polariteli bir RNA virüsüdür (Şekil-1). Yapısı, genomik organizasyonu ve replikasyon döngüsü ile Flaviviridae ailesinin Hepacivirus genusunda yer alır [1, 12].



Şekil-1: A-B, Yüksek hızlı santrifüleme ile insan plazmasından konsantre edilen hepatit C virionlarının elektron mikroskopik görüntüleri [16]

2.1.2.1. Viral Genomun Yapısı

Virüsün 9600 nükleotit uzunluğundaki RNA genomu büyük bir açık okuma çerçevesi [Open Reading Frame (ORF)] içerir. Genotipe bağlı olarak yaklaşık 9030 ya da 9099 nükleotit uzunluğunda olabilen ORF, hem translasyonda hem de viral RNA replikasyonunda işlev gören yüksek oranda korunmuş 5' ve 3' translasyona uğramayan bölgeler [Untranslated Regions (UTR)] ile çevrilidir [17-20]. Translasyon, endoplasmik retikulumda 5' UTR'den başlayarak gerçekleşir[21]. Translasyon ile yaklaşık 3010 aminoasitlik tek bir öncü polipeptit üretilir ve viral yapıyı oluşturan üç yapısal, yedi yapısal olmayan en az 10 proteine bölünür [22]. Kor proteini (c, p22), E1 ve E2 zarf glikoproteinleri virüsün yapısal proteinleridir. p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B ise yapısal olmayan proteinler olup virüsün replikasyonu ve olgunlaşması için gereklidir [23] (Şekil-2).



Şekil-2: Hepatit C virüsünün yapısal ve yapısal olmayan proteinleri [24]

Yapısal proteinlerden kor proteini, 191 aminoasitten oluşur. Virüsün nükleokapsid yapısını oluşturmakla birlikte RNA translasyonunda regülatör rol oynar [24]. Zarf proteinleri olan E1 (gp35) ve E2 (gp70) glikopeptit yapısında olup virüs zarf yapısını oluşturan tip 1 transmembran proteinlerdir [24]. Non-kovalent bağlarla birbirine bağlanarak heterodimer kompleksler oluşturan E1 ve E2, virüsün hücre reseptörleri ile etkileşimi ve virüs-hücre füzyonunda önemli rol oynar [25].

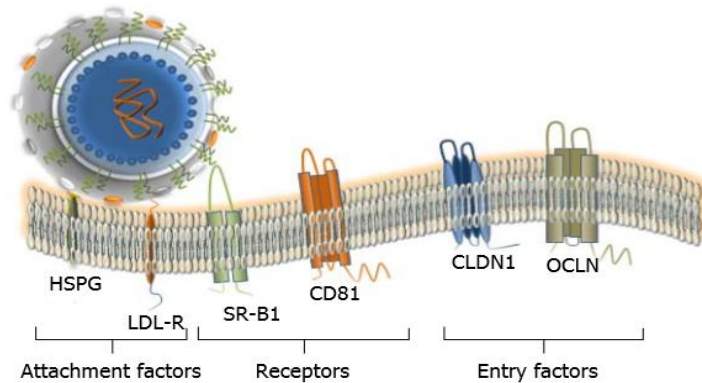
Yapısal olmayan proteinlerden p7 (NS1), 63 aminoasit uzunluğunda, E2 ve NS2 proteinleri arasına yerleşmiş, yapısal ve yapısal olmayan proteinlere bağlı iyon kanalı yapısında bir viroporindir [24]. HCV replikasyonunda rolü henüz bilinmemektedir. NS2 (p23), hidrofobik transmembran protein olup, HCV'nin infektivitesi için gerekli bir serin proteazdır [26]. Oem ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada NS2 ekspresyonu artışının yağ asitleri transkripsiyonu ile sonuçlandığı saptanmış olup [27], bu durumun HCV'ye bağlı steatoz ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir [28]. NS3'den, NS5B'ye kadar uzanan poliprotein bölgesinde yer alan yapısal olmayan proteinler ise virüs replikasyonu için gereklidir ve enfekte hücrelerin sitoplazmasında membran ilişkili replikaz kompleksi olarak bulunurlar [1], aynı zamanda yeni nesil direk etkili antiviral (DEA) ajanların hedef bölgeleridir. NS3 (p70), ATPaz/RNA helikaz, serin proteaz aktivitesine sahiptir [24]. NS4A (p8), NS3'ün kofaktörü olup proteaz aktivitesi için gereklidir [2]. NS4B (p27), diğer yapısal olmayan proteinlerin toplanması için gerekli membran ilişkili hidrofobik bir proteindir. Elektron mikroskobu ile enfekte hücrelerde "membranöz ağ" denilen bir yapı oluşturduğu ve replikasyonda tüm viral proteinlerin bu ağ ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [29, 30]. NS5A (p56/58), 485 aminoasitten oluşan

bir fosfoproteindir. HCV enfekte hücrelerde fosforile ve hiperfosforile olmak üzere iki formda bulunur [24]. NS5A multifonksiyonel olup, HCV replikasyonunda, viral patogeneizde, hücre sinyal yollarının modülasyonunda, virüsün yayılımında ve interferon tedavisine cevapta önemli rol oynar [31, 32]. Ayrıca, HCV hastalarında interferon tedavisine duyarlılık ya da direncin öngörülmesinde önemli rol oynayan “İnterferon- α hassasiyetini belirleyen bölge” (ISDR) içerir [33]. NS5B (p66-68), RNA’ya bağımlı bir RNA polimerazdır [34]. Replikasyonda negatif iplikli RNA’nın sentezini başlatır. NS5B’nin hata düzeltme (proofreading) işlevi olmadığı için [34], transkripsiyon sırasında birçok mutant oluşturabilir. Virüs replikasyonundaki anahtar rolü nedeniyle, NS5B proteini antiviral ilaçlar için potansiyel bir hedef olarak kabul edilir [35].

2.1.2.2. Viral Replikasyon

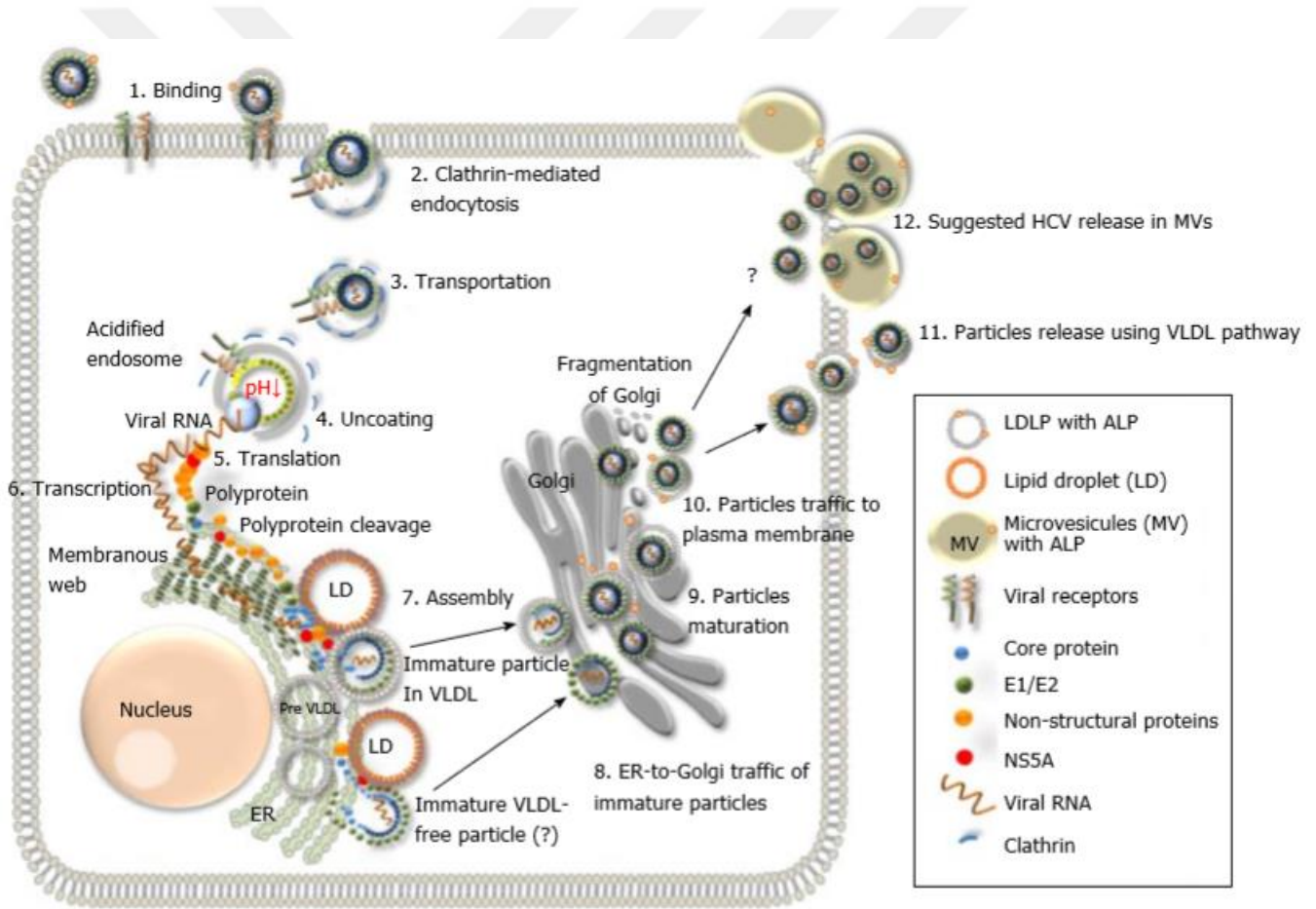
HCV’ nin replikasyon siklusunun tam olarak anlaşılması, fulminan hepatiti olan Japon bir hastada [Japanese Fulminant Hepatitis-1 (JFH-1)] genomun klonlanması ile gerçekleşmiştir. Genotip 2a ile enfekte olan hastada, klonlanmış cDNA’dan sentezlenen RNA ile enfeksiyöz virüs partikülleri üretilmiştir [36, 37].

Bulaş sonrası kan dolaşımına katılan virüs, hepatositlerde hücre zarı ile etkileşime girerek hücre içine alınır. Virüsün hücreye girişi; LDL reseptörü, CD81, EGF reseptörü, Niemann-Pick-C1-like1 (NPC1L1), L-SIGN, D-SIGN, human scavenger reseptör-B1 (SR-B1), CLDN1 ve occludin (OCLN) reseptörlerine tutunarak gerçekleşir [38-41] (şekil-3).



Şekil-3: Hepatit C virüsünün hücreye girişini kolaylaştıran reseptör ve faktörler [24]

HCV E2 ile direk bağlanan CD81, HCV'nin hepatositlere afinite göstermesinin başlıca nedeni olarak kabul edilmektedir [42]. HCV'nin karaciğere tropizm göstermesinin bir diğer nedeni karaciğere spesifik miR-122 ekspresyonu olarak görülmektedir [18, 43]. Hücre içine alındıktan sonra direk ribozomlara tutunan viral genom "internal ribosomal entry" (IRE) mekanizması ile erken protein sentezini başlatır [1]. Daha sonra "membranöz ağ" ile bağlantılı NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B replikaz kompleksi oluşur [44, 45]. Replikasyonda RNA bağımlı RNA polimeraz enzimi ile ilk olarak negatif RNA iplikçikleri, ikinci olarak da pozitif RNA iplikçikleri sentezlenir. Daha sonra sentezlenen yapısal proteinler ile bir araya gelen genomik RNA, endoplazmik retikulum (ER) ve golgide olgunlaşır [1]. Yeni oluşan virionlar VLDL yolağı ile plazma membranına taşınarak kan dolaşımına salınır [46] (Şekil-4). HCV'nin yarılanma ömrü yaklaşık 45 dakika olup, kronik HCV enfeksiyonu olan bir insanda günlük ortalama 10^{12} virion üretilmektedir [47].



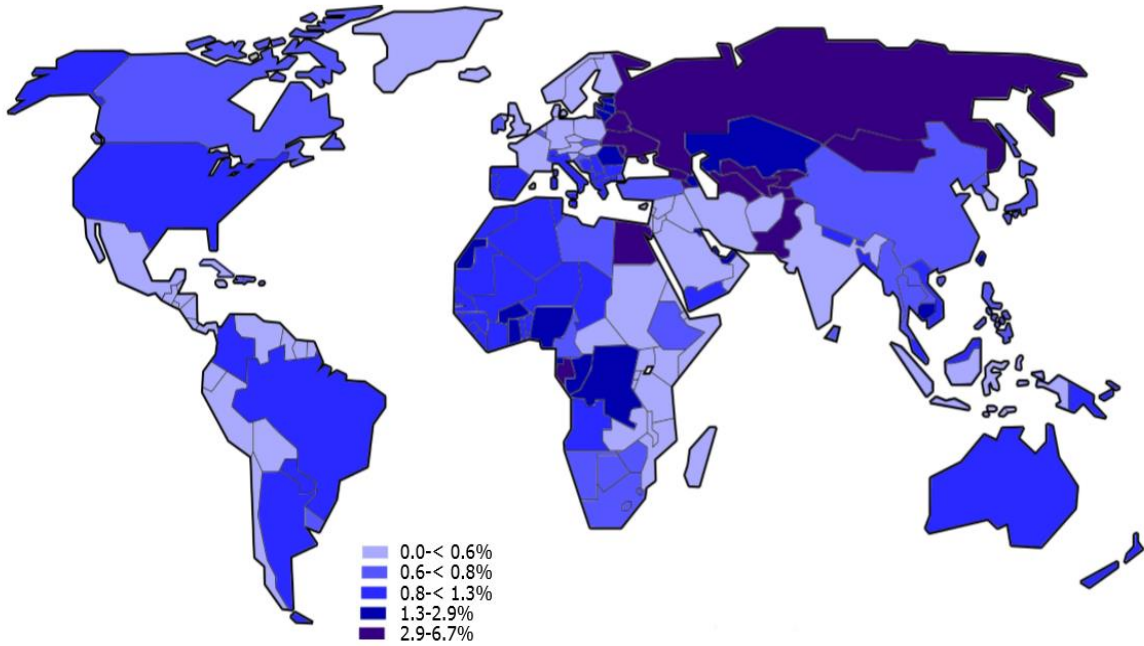
Şekil-4: Hepatit C virüs yaşam siklusunun şematik görünümü [24]

2.1.2.3. Genotipler

HCV NS5B/RNA polimerazının hata düzeltme (proofreading) özelliğinin olmaması ve viral replikasyon kinetiğinin yüksek olması, replikasyon sırasında mutasyonların sık olmasına ve yeni mutant suşların ortaya çıkmasına neden olur. Oluşan bu yeni varyantlar türümsü (quasispecies) olarak bilinir [48]. HCV'nin 7 genotipi (genotip 1-7) ve 67 subtipi (a,b,c...vb) tanımlanmıştır. Genotipler farklı coğrafik dağılım ve klinik özellikte görülürler [24].

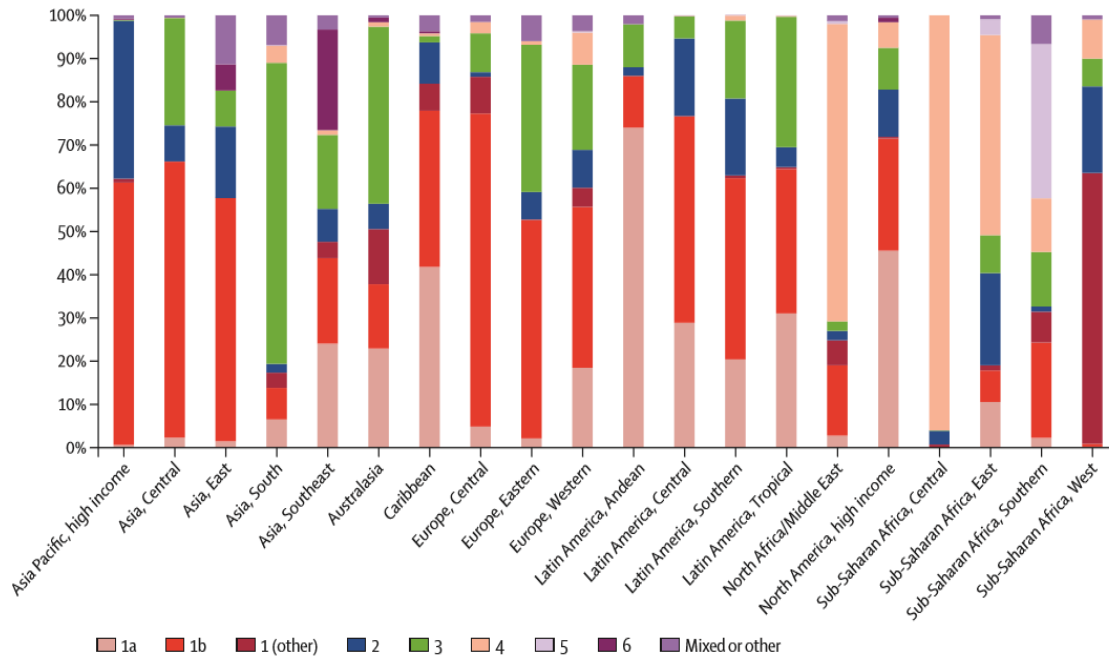
2.1.3. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2015 yılında 71 milyon insanın HCV enfeksiyonuyla yaşadığını ve bu rakamın dünya nüfusunun % 1'ini oluşturduğunu bildirmiştir [49]. Her yıl 399.000 insanın HCV'ye bağlı komplikasyonlar nedeni ile kaybedildiği tahmin edilmektedir [49]. Farklı coğrafi bölgelerde prevalansın % 0.5 ila 6.5 arasında değiştiği tahmin edilmektedir (Şekil-5). Batı ülkelerinde ve Avustralya'da bu oran % 0.5-1.5 arasında iken; Güneydoğu Asya ve Doğu Akdeniz bölgelerinde % 2.3 [49], Çin'de % 3.2, Hindistan'da % 0.9, Endonezya'da % 2.2 ve Pakistan'da % 6.5'e ulaşmaktadır [50]. TURHEP çalışma grubunun verilerine göre ülkemizde anti-HCV pozitiflik oranı % 1, en sık genotip % 92.1 oranla genotip 1b saptanmıştır [51].



Şekil-5: HCV enfeksiyonunun global prevalansı [52]

HCV genotiplerinin global dağılımı, farklı coğrafi bölgelere göre değişiklik gösterir [53] (Şekil-6). HCV genotip 1 dünya çapında en yaygın genotip olup tüm HCV enfeksiyonlarının %46'sından sorumludur. Güney Asya, Avustralya ve Avrupa'daki bazı ülkelerde yaygın görülen HCV genotip 3, en yaygın ikinci genotiptir ve küresel enfeksiyonların %30'unu oluşturur. HCV genotip 2 ve 4, daha sınırlı bir coğrafi dağılıma sahip olup HCV enfeksiyonlarının %9-13'ünü oluşturur. HCV genotip 2 prevalansı Asya ve Batı Afrika'da daha yüksekken, genotip 4 enfeksiyonu Orta ve Doğu Sahra altı Afrika, Kuzey Afrika ve Orta Doğu'da yüksek orandadır. HCV genotip 5, 6 ve 7 en az görülen genotipler olup, Güney Afrika'da genotip 5, Doğu ve Güneydoğu Asya'da ise genotip 6 yaygın görülmektedir. Genotip 7 enfeksiyonu ise, Demokratik Kongo Cumhuriyeti'nde az sayıda kişiden rapor edilmiştir [54].



Şekil-6: HCV genotiplerinin global dağılımı [53]

2.1.4. Bulaş ve Korunma

Hepatit C virüsü, kan kaynaklı bir virüs olup temel bulaş yolu enfekte kan ve kan ürünleri ile temastır. İntravenöz (IV) ilaç bağımlılarının ortak enjektör kullanımı, hastane ortamındaki şırınga ve iğnelerin yeniden kullanımı, tıbbi cihazların ve diyaliz aletlerinin yetersiz sterilizasyonu, kontrol edilmemiş, enfekte kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu en sık bulaş kaynaklarıdır [49]. Ülkelerin coğrafi konumu ve gelişmişlik düzeylerine göre birincil bulaş yolu değişmekle birlikte, gelişmiş ülkelerde kan ve kan ürünleri ile bulaş büyük ölçüde engellendiği için, yeni HCV vakalarının çoğu

IV ilaç bağımlılığı ile ilişkilidir [1]. Düşük ve orta gelirli ülkelerde ise, iyatrojenik bulaş hala önemli bir sorundur [55].

Enfekte kan ürünlerinin transfüze edildiği seronegatif bireylerde HCV enfeksiyonunun gelişme oranı %90'nın üzerinde iken [56, 57], anti-HCV pozitif hastanın iğnesi ile olan perkütan yaralanmalar için bu risk yaklaşık % 0.2 ve mukokutanöz maruziyetler için ise % 0 olarak tahmin edilmektedir [58].

Hepatit C serum ve plazma dışında; tükürük, gözyaşı, seminal sıvı, asit sıvısı ve beyin omurilik sıvısında da tespit edilebilir [59-61]. Bu nedenle kan dışı farklı bir yolla bulaş da mümkündür. Hepatit C, ayrıca cinsel yolla ve enfekte anneden bebeğine vertikal olarak da geçebilir. Bununla birlikte, bu geçiş yolları oldukça nadirdir [49]. Cinsel yolla bulaş prevalansı tek eşlilerde oldukça düşük olmakla birlikte, seks işçilerinde, homoseksüel HIV ile enfekte bireylerde ve birçok seksüel partneri olanlarda yüksek bulunmuştur [62, 63]. Yapılan çalışmalarda vertikal geçiş oranı %0-4 arasında bildirilmiştir [64-67]. Anne sütünde HCV-RNA tespit edilmiş olsa da [68]; yapılan birçok çalışmada, anne sütü alan ve biberonla beslenen enfekte annelerin bebeklerinde HCV bulaş riski benzer bulunduğu için [65, 66, 69], CDC (Centers for Disease Control and Prevention) ve Amerikan Pediatri Akademisi HCV enfekte anne bebeklerinde bulaşı engellemek için biberon kullanımını önermemektedir [70, 71].

Hijyen kurallarına uyulmadan yapılan dövme, piercing, traş, diş tedavisi ve akupunktur diğer nadir bulaş yollarıdır [72].

DSÖ Hepatit C'nin anne sütü, yiyecek, içecek veya bu ürünlerin enfekte bir kişi ile ortak tüketilmesiyle bulaşmadığını kabul etmektedir. Ayrıca enfekte kişiye sarılmak ve öpmekle de bulaş görülmemektedir [49].

IV ilaç bağımlıları, 1987 yılından önce pıhtılaşma faktör alıcıları, Temmuz 1992'den önce kan transfüzyon veya solid organ transplant alıcıları, kronik hemodiyaliz hastaları, HCV'ye maruz kalan sağlık çalışanları, HIV enfekte olanlar ve HCV enfekte anneden doğan çocuklar HCV enfeksiyonu açısından risk altındadır [70].

HCV enfeksiyonunun aşısı mevcut olmayıp, aşı geliştirme çalışmaları devam etmektedir. Bu nedenle bulaşın engellenmesinde temel korunma önlemlerinin alınması elzemdir. El hijyenine dikkat

edilmesi, cerrahi işlemlerde eldiven kullanılması, enjeksiyonların güvenli ve uygun şekilde yapılması, delici-kesici atıkların güvenli imhası, bağışlanmış kan ürünlerinin analiz edilmesi, sağlık personelinin eğitimi HCV bulaşını önlemede uygulanması gereken korunma yöntemleridir [49].

2.1.5. Tanısal Testler

HCV enfeksiyonunun tanısı esas olarak rekombinant HCV polipeptitlerine karşı gelişen antikorların ve HCV-RNA'nın tespitine dayanır [1]. Serolojik ve moleküler olmak üzere başlıca iki grup yöntem kullanılır.

Serolojik yöntemler; anti-HCV, Rekombinant İmmunblot Assay (RIBA) ve HCV total kor antijen tespitidir. Anti-HCV; NS4, kor proteini, NS3 ve NS5'e karşı gelişen antikorlar olup tanıda ilk basamak olarak yapılan testtir. Anti-HCV tayini için Enzime İmmunoassay (EIA) veya Kemiluminesan (CLIA) yöntemleri kullanılmaktadır. Üçüncü Jenerasyon EIA'in sensitivitesi %97'dir ve bulaş sonrası 6-8. haftada HCV antikorlarını tespit edebilmektedir [73, 74]. Anti-HCV sonrasında klinik gereklilik halinde doğrulama testi kullanılabilir. RIBA, EIA yalancı pozitiflik durumlarını doğrulamak için kullanılan testtir. Ancak nükleik asit testlerinin daha yaygın ve ulaşılabilir olması RIBA'nın klinik kullanımını azaltmıştır. Total HCV kor antijen testi tanısal değeri olan bir diğer serolojik testtir. Özgün monoklonal antikorlar kullanılarak HCV'nin kor antijenlerinin tespit edilmesi esasına dayanır. EIA veya CLIA yöntemiyle çalışılan antijen testinin kronik HCV hastalarında HCV-RNA düzeyi ile korele olduğu bulunmuştur [75]. Bu nedenle vireminin tespitinde HCV-RNA'ya alternatif olarak kullanılabilen önerilmektedir [76].

Moleküler yöntemler; kalitatif ve kantitatif HCV-RNA, genotip ve subtip tayini ve anti-viral direnç testleridir. HCV ile enfekte olmuş kişilerin yaklaşık %30'u enfeksiyonu tedavi almadan geçirdikleri için, anti-HCV pozitif olan hastalara kronik HCV enfeksiyonu açısından ileri tanısal test olan HCV-RNA'nın yapılması gerekir. RT-PCR (reverse transcription-polymerase chain reaction), en sık kullanılan yöntemdir. Test sonucu kopya veya IU (international unit) olarak verilebilir ancak DSÖ, HCV-RNA tayininde kopya yerine IU kullanılmasını önermektedir [49].

HCV-RNA testi pozitif olan hastalarda genotip tayini yapılmalıdır. Bununla birlikte tedavi öncesi rutin HCV direnç testi önerilmemektedir [76].

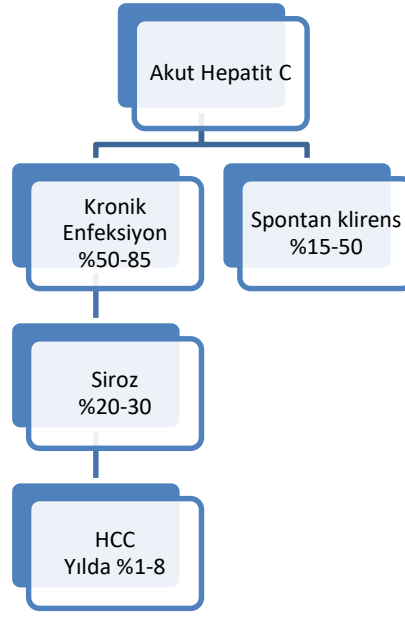
Temas sonrası anti-HCV en erken 4-10. haftalarda, temas sonrası 6 ay içinde ise hastaların %97'den fazlasında saptanabilir. HCV-RNA ise temas sonrası birkaç gün içinde yükselip, ilk bir hafta içinde kanda tespit edilebilir [1].

CDC önerilerine göre; HCV açısından risk grubunda olan IV ilaç bağımlılarına, 1945-1965 yılları arasında doğanlara, 1987'den önce yapılan pıhtılaştırma faktörü alıcılarına, Temmuz 1992'den önce kan nakli veya solid organ transplant alıcılarına, kronik hemodiyaliz hastalarına, HCV'ye maruz kalan sağlık çalışanlarına, HIV enfekte hastalara ve HCV pozitif annelerden doğan çocuklara tanısal test yapılmalıdır [70].

2.1.6. Klinik özellikleri

2.1.6.1. Akut Hepatit C

Akut hepatit C enfeksiyonu, HCV maruziyetinden sonraki ilk 6 ayı ifade eder [77]. Akut HCV enfeksiyonu olan hastaların çoğu asemptomatik olduğu için hastalık birçok vakada erken dönemde tespit edilememektedir. Semptomatik olan hastalarda semptomlar HCV maruziyetinden sonraki yaklaşık 2-26. haftalarda ortaya çıkar [77]. Halsizlik, bulantı ve sağ üst kadranda ağrısı en sık görülen semptomlar olup daha sonra koyu renkli idrar, akolik dışkı ve sarılık tabloya eşlik eder [78]. Maruziyet sonrası günler içinde HCV-RNA yükselmeye başlar, takiben karaciğer hasar göstergesi olan Alanin Aminotransferaz (ALT), Aspartat Aminotransferaz (AST) ve bazı vakalarda da bilirubin yükselir. ALT yükselmesi 2-8. haftalarda başlar ve sıklıkla normalin üst sınırının 10 katına kadar ulaşır. Akut hastalık genellikle 2-12 hafta sürerken [78], vakaların %50-85 i kronikleşir [79]. Hastaların %15-50'si ise tedavi almadan spontan olarak iyileşir (Şekil-7). Genç yaş, kadın cinsiyet, siyah olmayan ırk ve konak genetik faktörleri yüksek spontan viral klirens ile ilişkilidir [80]. IFN-13'ü kodlayan IL28B geninde polimorfizmin, spontan viral klirens ile yakın ilişkili olduğu ve IL28B CC genotipine sahip bireylerin CT-heterozigot veya TT-homozigot bireylere göre KVV oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur [81, 82].



Şekil-7: Hepatit C enfeksiyonunun doğal seyri

2.1.6.2. Fulminan Hepatit C

Fulminan hepatik yetmezlik, hepatositlerin yaygın nekrozu sonucu karaciğer fonksiyonlarının aniden kaybedildiği dramatik bir klinik sendromdur. Fulminan hepatit, geri dönüşümlü olmakla birlikte mortalitesi çok yüksektir. Viral enfeksiyonlar, toksinler ve ilaçlar en sık sebep olan faktörlerdir. HCV'ye bağlı fulminan hepatit konusu tartışmalı olup, konak faktörü ve viral suşlara bağlı olarak bölgesel değişiklik göstermektedir [1]. Japonya'da fulminan hepatit oranı %40-60'larda iken batılı ülkelerde nadir görülmektedir [83-85].

2.1.6.3. Kronik Hepatit C

HCV maruziyeti sonrası 6 aydan daha uzun süre kanda HCV-RNA varlığı kronik HCV enfeksiyonu olarak tanımlanır. Hastalığın kronikleşmesi; cinsiyet, yaş, etnik köken ve akut enfeksiyon döneminde sarılık gelişimi gibi birçok faktöre bağlıdır [86]. HCV ile karşılaşan hastaların çoğu kronik hepatite ilerlerken, uzun yıllar asemptomatik seyrederek. Bununla birlikte hastalık yıllar içinde hepatosteatoz, fibrozis, kompanse ve dekompanse sirozdan HCC'ye ilerleyebilir. Kronik HCV enfeksiyonlu hastaların %20-30'u yirmi yıl içinde siroza ilerlemekte ve her yıl sirotik hastaların %1-8'inde HCC gelişmektedir [3].

Hepatik fibrozun progresyonundan sorumlu risk faktörleri; erkek cinsiyet, ileri yaş, siyah ırk, HIV/HBV koenfeksiyonu, obezite, D vitamini eksikliği, insülin rezistansı, kronik alkol ve esrar kullanımını olarak tanımlanmıştır [80, 87]. Sirotik hastalarda asit, hepatik ve porta ven trombozu, varis kanamaları, ensefalopati dekompanse siroza gidiş göstergeleridir. HCC, genellikle sirotik hastalarda görülen hastalığın geç dönem komplikasyonudur. Var olan semptomlarda ani kötüleşme ve sağ üst kadran ağrısı ile kendini gösterir. Serum Alfa-fetoprotein (AFP) yüksekliği ve görüntüleme yöntemleri tanıya yardımcı olsa da kesin tanı biyopsi ile konur. Karaciğer biyopsisi aynı zamanda kronik HCV enfeksiyonunun evresini belirlemede ve enfeksiyonun süresini tahmin etmede yardımcıdır [1].

Son yıllarda karaciğer fibrozunu göstermek için girişimsel olmayan testler geliştirilmiştir. Fibroscan karaciğer sertliğini ölçerek fibrozun derecesi hakkında fikir veren yeni non-invaziv testlerden biridir. Bir diğer yeni test olan FibroSURE ise bazı serum belirteçlerinin (ALT, total protein, haptoglobulin, apolipoprotein vs..) ölçümü esasına dayanır [80].

HCV enfeksiyonu bazı vakalarda karaciğer dışı bulgularla da prezente olabilir. Mikst esansiyel kriyoglobulinemi, membranoproliferatif glomerülo nefrit, porfiriya kutanae tarda, liken planus, sicca sendromu, sistemik vaskülit, periferik nöropati, Reynoud fenomeni, Tip 2 diyabetes mellitus (DM) ve non hodgkin lenfoma HCV'nin ekstrahepatik bulgularından bazılarıdır [1, 87-89].

2.1.6.4. Okült Hepatit C

Okült Hepatit C (OHC) enfeksiyonu, geleneksel PCR analizleri kullanılarak plazmada HCV-RNA saptanamayıp, oldukça hassas bir test kullanılarak karaciğer dokusunda, periferik mononükleer kan hücrelerinde (PBMC) ve plazmada HCV-RNA saptanması olarak tanımlanmaktadır [90, 91]. Seronegatif ve seropozitif olmak üzere iki tür OHC enfeksiyonu tanımlanmıştır. Seronegatif OHC'de anti-HCV ve HCV-RNA negatifken, seropozitif OHC'de anti-HCV pozitif ancak HCV-RNA negatiftir ve her iki enfeksiyonun da tanısı karaciğer ve PBMC'de viral RNA'nın gösterilmesi ile konur. Kriptojenik kronik hepatit hastalarına bakıldığında, hastaların PBMC'de HCV-RNA prevalansı %10, karaciğerde ise %25-74 bulunmuştur [80].

2.1.7. Tedavi

HCV enfeksiyonu tedavisinde hedef, etkenin ortadan kaldırılması, hepatik ve ekstrahepatik komplikasyonların önlenmesi, hastalığın siroz, HCC'ye gidişinin engellenmesi, yaşam kalitesinin artırılması ve toplumsal bulaşın engellenmesidir. Bu nedenle bir yılın üzerinde yaşam beklentisi olan tedavi deneyimli ya da deneyimsiz (naif) her HCV hastasına tedavi verilmelidir. Tedavinin sonlanım noktası KVY'nin elde edilmesi olup; KVY, tedavi bitiminden sonraki 12. (KVY12) ve 24. (KVY24) haftalarda HCV-RNA'nın <15 IU olmasını ifade eder [76].

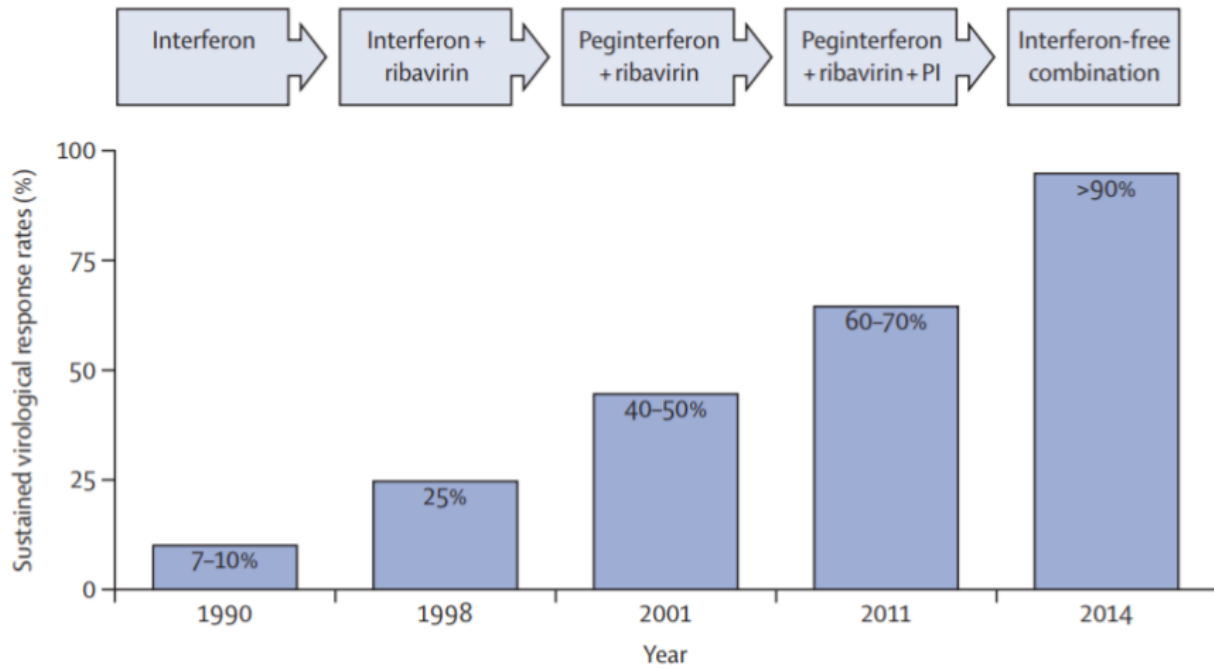
Tedavi öncesi gerekli tanısal işlemler tamamlanmalı, diğer karaciğer hastalıkları dışlanmalı, hastaların ek medikasyonları sorgulanmalı, renal fonksiyonları ve karaciğer fibroz derecesi belirlenmelidir. Gebelikte ilaç kullanımı kontrendike olup, üretken çağıdaki her kadın hastanın gebelik yönünden test edilmesi gerekir. Tedavi seçimi için genotip belirlenmeli, bununla birlikte HCV ilaç direnci rutinde önerilmemektedir. Hastalar verilen tedaviler, yan etkileri, ilaç etkileşimleri ve hastalığın bulaşı konusunda bilgilendirilmelidir [76].

2.1.7.1. HCV Tedavisindeki Gelişmeler

Kronik HCV tedavisinde son otuz yıla kıyasla son beş yılda çığır açan önemli gelişmeler olmuş, bugün tüm genotiplere karşı yüksek düzeyde etkin, güvenli ve kısa süreli ilaç kombinasyonlarına ulaşmak mümkün olmuştur. Yeni tedaviler sayesinde KVY oranları artmış, tedavi yanıtını değerlendirmek için kullanılan eski terimler tarih olmuştur. HCV tedavisinde ilk onayı 1990'ların başında İnterferon-alfa (IFN- α) monoterapisi almış ve altı aylık tedavilerle ancak %6-12 KVY oranlarına ulaşılmıştır. Daha sonra tedavi süresi on iki aya uzatılmış, takiben on iki aylık tedaviye Ribavirin eklenmiştir. Bu yeni tedavi protokolleri ile KVY oranları sırası ile %16-20 ve %35-40'a yükselmiştir. IFN tedavisinin kullanım zorluğu nedeni ile daha uzun süreli olan pegile-interferonlar (peg-IFN) gündeme gelmiş, peg-IFN+Ribavirin kombinasyonu ile %55-56 KVY oranları elde edilmiştir [92, 93]. Hatta bu yeni kombinasyonlarla Genotip 2 ve 3 hastalarda daha kısa sürede daha yüksek KVY oranlarının elde edildiği görülmüştür [94, 95]. Tüm bu gelişmelere rağmen, tedavi süresinin uzun olması, ilaç yan etkilerinin fazlalığı, parenteral tedavinin zorluğu hastaların tedaviye uyumunu azaltmış ve nihayetinde HCV tedavisi hem hekim hem de hasta için meşakkatli bir hal almıştır.

Hücre kültür sistemlerinde virüsün yaşam döngüsünün tanımlanması ve replikasyonda görev alan proteinlerin daha iyi anlaşılması ile tedavide yeni hedef noktalar tespit edilmiş ve DEA'lar geliştirilmiştir. DEA ajanlar genellikle virüsün yapısal olmayan proteinlerini hedef alır ve viral replikasyonu inhibe ederler [96, 97]. NS3/4A proteaz inhibitörleri (PI), NS5A inhibitörleri, NS5B nükleot(z)it polimeraz inhibitörleri (NPI) ve NS5B non-nükleozit polimeraz inhibitörleri (NNPI) yeni nesil DEA molekülleridir [98].

İlk olarak 2008 yılında NS3/4A proteaz inhibitörleri tanımlanmış [99, 100]; 2011 yılında telaprevir ve boceprevir, peg-IFN α ve ribavirin ile kombine edilmek suretiyle onay almıştır. Bu yeni kombinasyonlar KVV oranlarını %75'lere taşımıştır [100-102]. Bununla birlikte bu moleküllerin ciddi yan etkileri, ilaç-ilaç etkileşimleri ve karışık tedavi protokolleri olması nedeniyle beklentileri karşılayamamıştır. 2013 yılından itibaren kullanıma giren NS5B polimeraz inhibitörü sofosbuvir, KVV oranlarını %90-100'e çıkarmış olsa da [97, 103]; HCV tedavisinde asıl istenen hedefe, 2014 yılından itibaren interferonsuz rejimlerin geliştirilmesiyle ulaşılmıştır (Şekil-8).



Şekil-8: Hepatit C tedavisindeki gelişmeler ve değişen Kalıcı Virolojik Yanıt oranları [12]

HCV tedavi kılavuzları, Amerika Karaciğer Hastalıkları Derneği [American Association for the study of Liver Diseases(AASLD)], Avrupa Karaciğer Araştırma Derneği [European Association for the Study of the Liver (EASL)] ve Asya Pasifik Karaciğer Araştırma Derneği [The Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL)] bu yeni bilgiler ışığında güncellenmiştir. EASL,

2018 yılında; APASL ise 2016’da en son kılavuzunu güncellemiştir. AASLD ise hazırladığı WEB sayfası üzerinden kılavuzunu güncellemektedir.

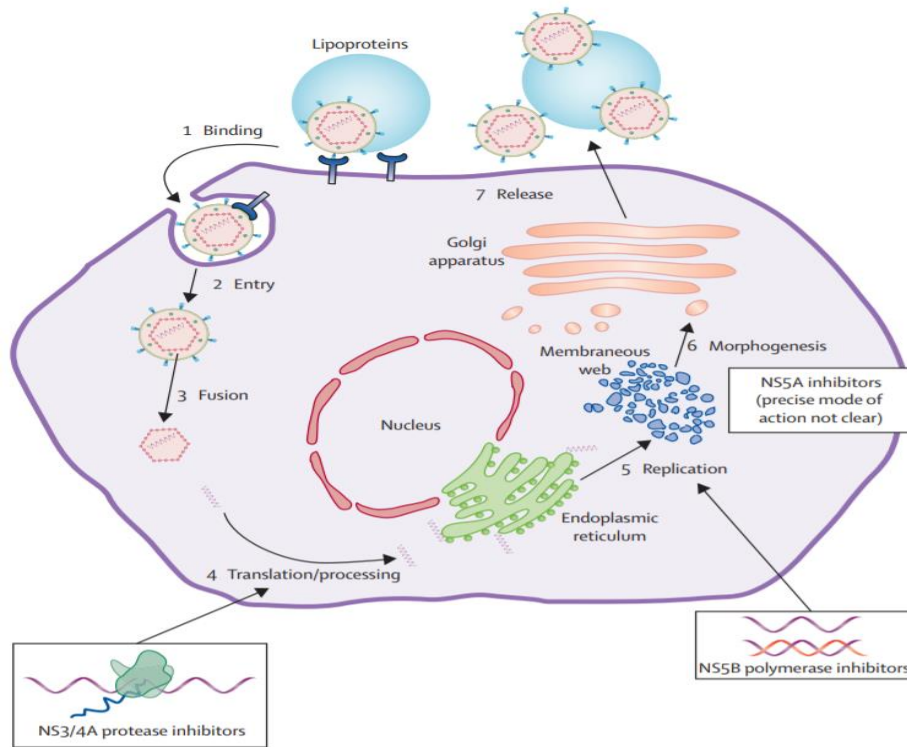
HCV tedavisinde görülen hızlı değişimler sonucunda artık interferonsuz ve ribavirinsiz tedavi protokolleri olan “kombine DEA tedaviler” kabul görmüştür.

2.1.7.2. Direkt Etkili Antiviraller (DEA)

DEA ajanlar;

- 1) NS3/4A proteaz inhibitörleri
- 2) NS5A inhibitörleri
- 3) NS5B nükleot(z)it polimeraz inhibitörleri
- 4) NS5B non-nükleozit polimeraz inhibitörleri olmak üzere dört grupta incelenir.

İlaçların genom üzerinde etki ettikleri yerler Şekil-9’da gösterilmiştir.

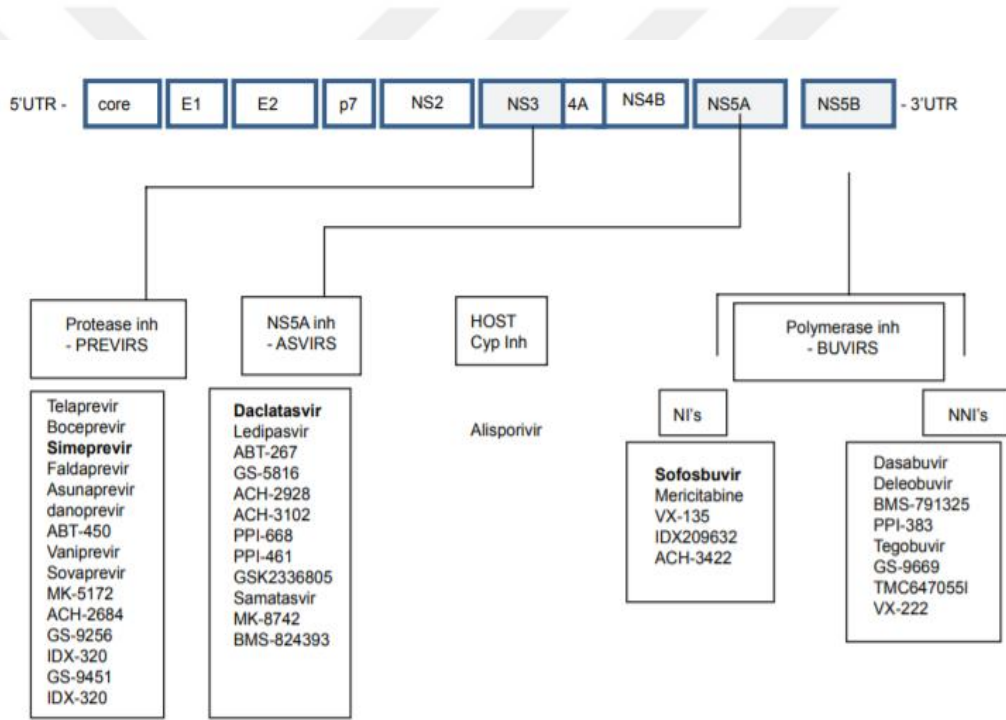


Şekil-9: Hepatit C tedavisinde kullanılan Direkt Etkili Antiviral ilaçların etki mekanizmaları [96]

NS3/4A proteaz inhibitörleri; NS3’ü veya NS3 ile NS4’ün etkileşimini bozarak iki mekanizma ile serin proteazları inhibe ederler [103]. Proteaz inhibitörleri sonu –previr ile biten ilaçlar olarak kodlanabilir. Asunaprevir, Glecaprevir, Grazoprevir, Paritaprevir, Simeprevir ve Voksilaprevir klinik kullanımda olan proteaz inhibitörleridir. Dekompanse sirozu olan hastalarda bu grup ilaçların kullanımı önerilmemektedir.

NS5A proteini, viral replikasyonda ve virüsün olgunlaşmasında görev almakla birlikte NS5A inhibitörlerinin hangi mekanizma ile etki ettikleri tam olarak aydınlatılamamıştır [104]. NS5A inhibitörleri sonu -asvir ile biten ilaçlar olup; Daclatasvir, Elbasvir, Ledipasvir, Ombitasvir, Pibrentasvir, Velpatasvir ve Ruzasvir bu grupta yer alan moleküllerdir [98].

NS5B, RNA'ya bağımlı bir RNA polimeraz olup replikasyonda ve viral yapının oluşmasında önemli role sahiptir. Enzimin nükleozitlerin bağlandığı bir bölgesi ile birlikte non-nükleozit allosterik bölgeleri vardır. Bu bölgelere ayrı ayrı etki eden NS5B NPI ve NS5B NNPI olmak üzere iki grup ilaç bulunmaktadır ve sonu -buvir ile bitmektedir. Sofosbuvir ve Uprifosbuvir NPI; Beclabuvir ve Dasabuvir ise NNPI grubu ilaçlardır [98] (Şekil-10).



Şekil-10: Hepatit C tedavisinde kullanılan Direkt Etkili Antiviral ilaçların etki bölgeleri ve sınıflaması [105]

HCV enfeksiyonunda tedavinin temeli, bu dört grup ilacın genotiplere uygun olarak kombine edilmesine dayanır. HCV tedavisi ile ilgili şu anda en güncel kılavuz EASL-2018 olup tedavi önerileri şu şekildedir [76]:

Genotip 1a; Sofosbuvir(SOF)(400 mg)/Velpatasvir(VEL)(100 mg) 1x1
 Glecaprevir(GLE)(100 mg)/Pibrentasvir(PIB)(40 mg) 1x3
 Sofosbuvir(SOF)(400 mg)/Ledipasvir(LDV)(90 mg) 1x1

Grazoprevir(GZR)(100 mg)/Elbasvir(EBR)(50 mg) 1x1

Genotip 1b; Sofosbuvir(SOF)(400 mg)/Velpatasvir(VEL)(100 mg) 1x1

Glecaprevir(GLE)(100 mg)/Pibrentasvir(PIB)(40 mg) 1x3

Sofosbuvir(SOF)(400 mg)/Ledipasvir(LDV)(90 mg) 1x1

Grazoprevir(GZR)(100 mg)/Elbasvir(EBR)(50 mg) 1x1

Ombitasvir(OBV)(12.5 mg)/Paritepravir(PTV)(75 mg)/Ritonavir(r)(50 mg) 1x2 +
Dasabuvir (DSV)(250 mg) 2x1

Genotip 2; Sofosbuvir(SOF)(400 mg)/Velpatasvir(VEL)(100 mg) 1x1

Glecaprevir (GLE)(100 mg)/Pibrentasvir(PIB)(40 mg) 1x3

Genotip 3; Sofosbuvir(SOF)(400 mg)/Velpatasvir(VEL)(100 mg) 1x1

Glecaprevir(GLE)(100 mg)/Pibrentasvir(PIB)(40 mg) 1x3

Sofosbuvir(SOF)(400mg)/Velpatasvir(VEL)(100mg)/Voxilaprevir(VOX)(100 mg) 1x1

Genotip 4; Sofosbuvir(SOF)(400 mg)/Velpatasvir(VEL)(100 mg) 1x1

Glecaprevir(GLE)(100 mg)/Pibrentasvir(PIB)(40 mg) 1x3

Sofosbuvir(SOF)(400 mg)/Ledipasvir(LDV)(90 mg) 1x1

Grazoprevir(GZR)(100 mg)/Elbasvir(EBR)(50 mg) 1x1

Genotip 5; Sofosbuvir(SOF)(400 mg)/Velpatasvir(VEL)(100 mg) 1x1

Glecaprevir(GLE)(100 mg)/Pibrentasvir(PIB)(40 mg) 1x3

Sofosbuvir(SOF)(400 mg)/Ledipasvir(LDV)(90 mg) 1x1

Genotip 6; Sofosbuvir(SOF)(400 mg)/Velpatasvir(VEL)(100 mg) 1x1

Glecaprevir(GLE)(100 mg)/Pibrentasvir(PIB)(40 mg) 1x3

Sofosbuvir(SOF)(400 mg)/Ledipasvir(LDV)(90 mg) 1x1

Ülkemizde ise HCV tedavisi Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) kurallarına göre verilmektedir. Yurtdışında onay almış ilaçların sadece bir kısmı ülkemizde kullanılabilir. HCV konusunda en son SUT 4 Eylül 2019 tarihinde güncellenmiştir. SUT doğrultusunda genotiplere göre tedavi deneyimsiz hastalarda ülkemizde kullanılabilen tedavi seçenekleri ve süreleri şu şekildedir [106]:

Genotip 1a non-sirotik hastalarda;

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir+Dasabuvir+Ribavirin ile toplam 12 hafta
Glekaprevir/Pibrentasvir ile toplam 8 hafta

Genotip 1a kompanse sirotik (Child-Pugh A) hastalarda;

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir+Dasabuvir+Ribavirin ile toplam 24 hafta
Glekaprevir/Pibrentasvir ile toplam 12 hafta

Genotip 1b non-sirotik hastalarda;

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir+Dasabuvir ile toplam 8 veya 12 hafta
Glekaprevir/Pibrentasvir ile toplam 8 hafta

Genotip 1b kompanse sirotik (Child-Pugh A) hastalarda;

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir+Dasabuvir ile toplam 8 veya 12 hafta
Glekaprevir/Pibrentasvir ile toplam 12 hafta

Genotip 1a veya 1b dekompanse sirotik (Child-Pugh B veya C) hastalarda;

Sofosbuvir/Ledipasvir+Ribavirin ile toplam 12 hafta

Genotip 2 non-sirotik hastalarda;

Glekaprevir/Pibrentasvir ile toplam 8 hafta

Genotip 2 kompanse sirotik (Child-Pugh A) hastalarda;

Glekaprevir/Pibrentasvir ile toplam 12 hafta

Genotip 3 non-sirotik hastalarda;

Glekaprevir/Pibrentasvir ile toplam 8 hafta

Genotip 3 kompanse sirotik (Child-Pugh A) hastalarda;

Glekaprevir/Pibrentasvir ile toplam 12 hafta

Genotip 4 non-sirotik hastalarda;

Ombitasvir/paritaprevir/Ritonavir+Ribavirin ile 12 hafta

Glekaprevir/Pibrentasvir ile toplam 8 hafta

Genotip 4 kompanse sirotik (Child-Pugh A) hastalarda;

Ombitasvir/paritaprevir/Ritonavir+Ribavirin ile 12 hafta

Glekaprevir/Pibrentasvir ile toplam 12 hafta

Genotip 4 dekompanse sirotik (Child-Pugh B veya C) hastalarda;

Sofosbuvir/Ledipasvir+Ribavirin ile toplam 12 hafta

Genotip 5 non-sirotik hastalarda;

Glekaprevir/Pibrentasvir ile toplam 8 hafta

Genotip 5 kompanse sirotik (Child-Pugh A) hastalarda;

Glekaprevir/Pibrentasvir ile toplam 12 hafta

Genotip 5 dekompanse sirotik (Child-Pugh B veya C) hastalarda;

Sofosbuvir/Ledipasvir+Ribavirin ile tedavi süresi toplam 12 hafta

Genotip 6 non-sirotik hastalarda;

Glekaprevir/Pibrentasvir ile toplam 8 hafta

Genotip 6 kompanse sirotik (Child-Pugh A) hastalarda;

Glekaprevir/Pibrentasvir ile toplam 12 hafta

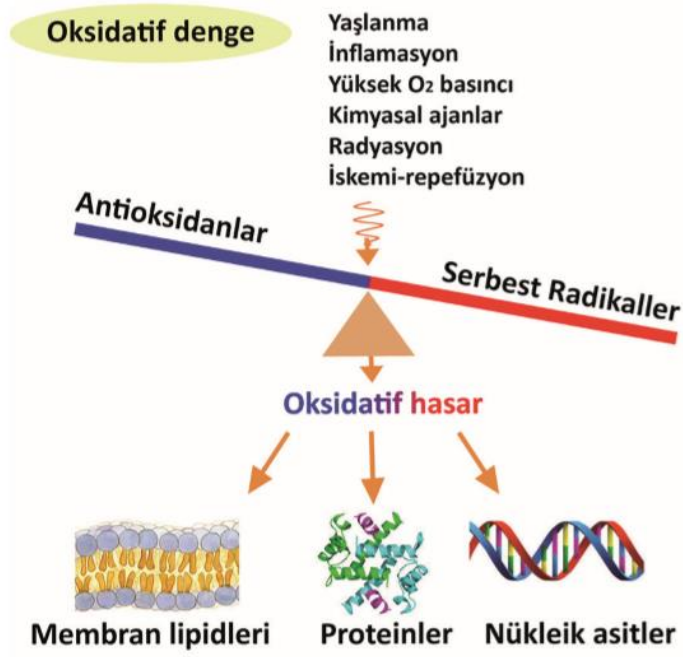
Genotip 6 dekompanse sirotik (Child-Pugh B veya C) hastalarda;

Sofosbuvir/Ledipasvir+Ribavirin ile tedavi süresi toplam 12 hafta

2.2. Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller

“Janus gazı” olarak da adlandırılan oksijen gazının, biyolojik organizmalar için yararlı etkilerinin yanında zararlı yan etkileri de olabilmektedir [107]. Vücudumuza alınan gıdalar oksijen kullanılarak enerjiye dönüştürülür. Bu esnada birçok zararlı yan ürün oluşur. Oluşan bu ürünler ROS olarak adlandırılır. Çok hücreli organizmaların varoluşu için gerekli olan bu reaksiyonlar sırasında oluşan ROS; hücrelerin lipit, protein veya DNA gibi biyolojik moleküllerine zarar verebilir. Bu nedenle, organizmalarda ROS’un etkilerini dengeleyecek antioksidan savunma sistemleri gelişmiştir. Ancak bazı durumlarda bu denge bozularak oksidatif stres ortaya çıkar [108] (Şekil-11).

ROS’lar, en çok mitokondriyumda olmak üzere hücre organellerinde metabolik reaksiyon sonucu endojen olarak; ya da enfeksiyon, yüksek oksijen basıncı, radyasyon, yaşlanma, ksenobiyotikler ve iskemik-reperfüzyon gibi eksojen durumlara maruziyet sonrası üretilirler [109-111].



Şekil-11: Oksidatif denge [108]

Serbest radikallerin büyük bölümü oksijen kaynaklı (ROS) olmakla birlikte, oksijen dışında tiyol, kükürt, azot [Reaktif Nitrojen Türleri (RNS)] ve karbon kaynaklı radikaller de mevcuttur [112] (Tablo-1 ve Tablo-2).

Tablo-1: Reaktif Oksijen Türleri- Kaynak 113'den uyarlanmıştır [113]

Radikaller	Non-radikaller
Superoksit	Hidrojen peroksit
Hidroksil	Hipoklorus asit
Peroxil	Hipobromüs asit
Alkoxil	Ozon
Hidroperoxil	Singlet oksijen

Tablo-2: Reaktif Nitrojen Türleri- Kaynak 113'den uyarlanmıştır [113]

Radikaller	Non-radikaller
Nitrik asit	Nitrojen dioksit
Nitröz asit	Nitrosil katyon
	Nitrosil anyon
	Dinitrojen tetroksit
	Dinitrojen trioksit
	Peroxinitrit
	Peroksinitröz asit
	Alkilperoksinitrit

Organizmada, serbest radikallerin hüresel yapılara olan hasarını engellemek için antioksidan sistemler gelişmiştir. Antioksidanlar; ROS'lara hedef olan biyolojik yapıların oksidasyon hızlarını anlamlı derecede engelleyen maddelerdir. Toplayıcı, baskılayıcı, zincir kırıcı ve onarıcı etki mekanizmaları ile oksidanlara karşı koyarlar. Antioksidanlar endojen, ekzojen ve gıda kaynaklı olmak üzere üç grupta incelenir [114].

Endojen antioksidanlar; süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon-S-transferaz, E vitamini, karoten, C vitamini, albümin, bilirubin, sistein, seruloplazmin, glutatyon (GSH), hemoglobin ve ferritin, ekzojen antioksidanlar; folik asit, tungsten, allopurinol, adenozin, lokal anestezikler, asetilsistein, desferroksamin ve demir şelatörleri, gıda kaynaklı antioksidanlar ise; butile hidroksitoluen, butile hidroksianizon ve sodyum benzoat olarak sıralanabilir [114].

Sonuç olarak; Oksidatif stres, metabolizma sırasında açığa çıkan ROS ile oluşan ve tüm oksijenli solunum yapan hücrelerde görülebilen bir patolojidir. ROS'un aşırı üretimi ya da antioksidanların azalması; hüresel detoksifikasyonunda yavaşlamaya, bu radikallerin birikimine ve hücrede bulunan lipid ve protein yapıdaki moleküllerle birlikte DNA üzerine toksik etkilere yol açar. Hücre ve doku harabiyeti sonucu yaşlanma ve kronik hastalıklar baş gösterir. Kronik oksidatif stresin yüzden fazla hastalığın patogeneğinde rol aldığı gösterilmiştir [115].

2.2.1. Total Antioksidan Seviye (TAS) ve Total Oksidan Seviye (TOS)

Oksidatif stresin toplam değeri; total oksidatif stres ya da total oksidan seviye (TOS) olarak ifade edilir. Bu durum, aşırı ROS veya RNS üretimi ya da antioksidan tampon mekanizmasının yetersizliği sonucu gelişir [9].

Plazmadaki antioksidan moleküller, total antioksidan kapasiteye büyük ölçüde katkıda bulunurlar. Antioksidanlar plazmada sinerjik bir etkileşim içinde bulunur, bu nedenle bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha büyük etki oluşmaktadır. Farklı antioksidanların serum veya plazma konsantrasyonları laboratuvarlarda ayrı ayrı ölçülebilir, ancak bu tür ölçümler zaman alıcı, maliyetli ve yoğun emek isteyen karmaşık teknikler gerektirir. Antioksidanların additif etkilerinin olduğu da varsayılırsa total antioksidan kapasitenin ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden çok daha değerli ve pratik olacaktır [9]. Serumda ve plazmada TAS'ı ölçen birçok yöntem bulunmakla birlikte, Erel ve ark. tarafından geliştirilen yeni yöntemle kolay ve kısa sürede ölçüm yapılabilmektedir [9].

2.2.2. Tiyol/Disülfid Dengesi

Merkaptanlar olarak da bilinen tiyoller, bir karbon atomuna bağlı kükürt ve hidrojen atomundan oluşan, sülfidril (-SH) grubu içeren organik bileşiklerdir [116]. Yapısında tiyol barındıran bileşikler, indirgen özellikleri nedeni ile oksidatif strese karşı savunmada görevli önemli antioksidanlardır. Tiyoller plazmada; albümin tiyolleri, protein tiyolleri, sistein, sisteinil glisin, GSH, homosistein ve γ -glutamil sisteinin yer aldığı düşük molekül ağırlıklı tiyoller olarak bulunurlar [117, 118].

ROS'ların primer hedef noktası sülfür içeren aminoasitlerin tiyol gruplarıdır. Metabolizma sonucu oluşan ROS gibi oksidatif ürünler fazla elektronlarını tiyol bileşiklerine aktararak kendileri indirgenirken [119], tiyol gruplarını oksitlerler. Okside olan tiyol grupları disülfid bağlarını oluşturur. Disülfid bağları kovalent bağlar olup, disülfid köprüsü ya da SS-bağı olarak da adlandırılır. Bu reaksiyonlar reversibl olup, disülfidler tekrar tiyol gruplarına indirgenebilir. Bu şekilde organizmada tiyol/disülfid dengesi korunmuş olur. Tiyoller ve disülfid moleküllerinin; protein yapılarının stabilizasyonu, enzim fonksiyonlarının regülasyonu, transkripsiyon gibi birçok hücresel işlevde rolleri bulunmaktadır. Ayrıca reseptörler ve Na-K kanal yapısında da bulunurlar. Dinamik

tiyol/disülfid dengesi antioksidan savunma sistemi, detoksifikasyon, apoptozis, enzimatik aktivitelerin düzenlenmesi ve hücrel sinyal iletiminde anahtar rol oynamaktadır [120, 121].

Son yıllarda yapılan çalışmalar sayesinde tiyol/disülfid dengesinde bozulmanın; kronik böbrek yetersizliği, DM, kalp damar hastalıkları, kanser, romatoid artrit, insan edinsel immun yetmezlik sendromu (AIDS), karaciğer hastalıkları ve çeşitli nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok hastalığın patogenezinde rol alabileceği gösterilmiştir [122-131]. Dolayısıyla dinamik tiyol/disülfid homeostazının (DTDH) ölçülmesi; fizyolojik veya patolojik birçok biyokimyasal sürece ilişkin bilgiler vermesi açısından geleceğe ışık tutmaktadır.

2.2.3. Oksidatif Stres ve Karaciğer Hastalıkları

Birçok hastalığın patogenezinde oksidatif stresin önemli rol oynadığı saptanmıştır. Kanser, ateroskleroz, sıtma, kronik yorgunluk sendromu, romatoid artrit ile birlikte Parkinson, Alzheimer ve Huntington hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda oksidatif stresin etkili olduğu gösterilmiştir [132, 133]. KHC hastalarında oksidatif stres varlığı 1990'lı yıllarda tespit edilmiş, ROS indüksiyonunun mekanizmaları ve artmış oksidatif stresin patogenezdaki rolüyle ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda artmış oksidatif stres belirteçleri gerek karaciğer biyopsileri ile doğrudan, gerekse kan numunelerinden dolaylı olarak gösterilmiştir [6].

Karaciğer; karbonhidratların, yağların ve vitaminlerin metabolizmasından, sentezinden, depolanmasından sorumlu, metabolik homeostazda merkezi rolü olan önemli bir organdır. Ayrıca serbest radikaller için de önemli bir rezervuardır. Karaciğerde bulunan diamin oksidaz, aldehit dehidrogenaz, triptofan çift oksidaz, karaciğer dehidrojenaz ve sitokrom P450 (CYP450) dahil olmak üzere birçok enzim sisteminde oksidasyon-redüksiyon tepkimeleri görülmektedir [134]. Hepatositlerde çok fazla mitokondri olduğu için aşırı ROS üretimi olur. Bununla birlikte hepatik ER ve peroksizomlarının ROS üretme kapasitesi mitokondriden daha fazladır [135].

Hepatit C virüsü, hepatositler içerisinde önemli derecede oksidatif stres üretme kapasitesine sahiptir [136]. Yapılan çalışmalarda oksidatif stresin hepatik fibrozis patogeneziyle yakın ilişkili olduğu [137, 138] ve hepatik nekroinflamasyonun; fibrozis, siroz ve kansere ilerlemesine katkı sağladığı gösterilmiştir [139]. HCV enfeksiyonunda artmış oksidatif stresin mekanizmaları; Kupffer ve polimorfonükleer (PMN) hücrelerinde artmış NADPH oksidaz aktivasyonu, hücrelerde aşırı demir birikimi ve lipit peroksidasyonu, NS3 proteini tarafından NADPH oksidaz aktivasyonu, core ve

NS5A proteinlerinin mitokondriyal elektron transport zincirindeki (ETZ) ROS/RNS üretimini arttırması, karaciğer hasarı nedeni ile GSH çıkışının azalması, antioksidan gen ekspresyonlarının azalması, ROS yapımını indükleyen sitokinlerin artışı, COX-2 ve CYP2E1 aktivitelerinin artmış ifadesi ve alkol, uyuşturucu madde kullanımı olarak özetlenebilir. Ayrıca, karaciğer parankimal hücrelerinde ve Kupffer hücrelerinde bulunan nitrik oksit sentaz [140], RNS'lerin oluşumuna katkı sağlar. Nitrojen oksit; nitro-cool asit gibi ara ürünlere dönüşerek karaciğer hücre nekrozuna, mitokondriyal fonksiyonun inhibisyonuna ve DNA hasarına [113]; serbest tiyol formunda ise karaciğer inflamasyonuna neden olur [141]. Nitrik oksit sisteminde meydana gelen bozuklukların, kronik karaciğer hastalıklarının patogenezinde anahtar rol oynadığı görülmüştür [142, 143].

Karaciğer inflamasyonu ve fibrozisine neden olan bir diğer durum aldehit bileşiklerinin hücre zarında peroksit oluşumunu tetiklemesidir [144]. Nitekim, non-alkolik karaciğer hastalığı ve kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda yüksek düzeyde lipid peroksidasyonunu gösteren thio-barbitürat birikimleri görülmüştür [145].

GSH, tüm ökaryotik hücrelerde sentezlenen ve özellikle karaciğerde yoğun olarak bulunan ana antioksidanlardan biridir [146]. KHC hastalarının büyük bir bölümünün kan ve biyopsi numune sonuçlarında GSH ve diğer antioksidanların düşük düzeylerde olduğu gösterilmiştir [147-149]. Ayrıca KHC hastalarının PBMC'lerinde manganez, bakır, çinko ile birlikte SOD, glutatyon redüktaz ve GSH-Px gibi antioksidan savunma enzimlerinin azaldığı gösterilmiştir [150-152].

Bu hastalarda artan ROS/RNS seviyelerinin, DNA hasarını ve hücresel genlerin mutasyonlarını indükleyerek HCC gelişimine neden olduğu öne sürülmüştür [153]. Yine KHC hastalarında hepatik oksidatif strese sekonder gelişen sistemik oksidatif stresin, HCV enfeksiyonunun ekstrahepatik bulgularını da açıklayabileceği bildirilmiştir [154].

HCV'nin neden olduğu oksidatif stres sadece virüsle ilişkili çeşitli hastalıklara katkıda bulunmakla kalmaz, aynı zamanda organizmada virüsün yayılımını ve viral yaşam döngüsünün bazı aşamalarını doğrudan modüle eder. Bu konuda veriler yetersiz olmakla birlikte, bulgular ROS'un, genom RNA'sının stabilitesini etkilemeden virüs replikasyonunu inhibe ettiğini göstermektedir [155, 156]. Bununla birlikte ROS'un, virüsün tedaviden ve bağışıklık sisteminden kaçmasını kolaylaştıran viral genom heterojenitesini indüklediği tahmin edilmektedir [157].

Yukarıda bahsi geçen birçok mekanizma HCV enfeksiyonunda oksidatif stresin artmış olduğunu göstermektedir. Daha önce KHC hastalarında birçok oksidatif stres belirteci çalışılmış ancak oksidatif stresin önemli göstergelerinden olan tiyol/disülfid dengesi çalışılmamıştır. Bu çalışmada KHC hastalarında tiyol/disülfid dengesi parametreleri ile birlikte TAS, TOS ve oksidatif stres indeksi (OSI) değerlerinin belirlenmesi ve bu belirteçlerin hastalığın tanı sürecinde kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma dizaynı

Bu vaka-kontrol çalışması, etik kurul onayı alındıktan sonra 15.03.2019-15.07.2019 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında yapıldı. Çalışmaya Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniğine başvuran 18 yaş üstü 74 non-sirotik, KHC'li hasta ve anti-HCV'si negatif 88 sağlıklı birey dahil edildi. Kronik hepatit C tanısı, anti-HCV antikor ve HCV-RNA pozitifliği esasına dayalı olarak konuldu. Hastaların 7'si tedavi deneyimli hasta iken, 67'si tedavi deneyimsiz-naif hastaydı.

Tüm katılımcıların detaylı tıbbi öyküsü alındı, fizik muayeneleri ve laboratuvar tetkikleri yapıldı. Malignitesi, hematolojik hastalığı, endokrin bozukluğu (DM hariç), HIV enfeksiyonu, hepatit A veya B virüsü enfeksiyonu, karaciğer sirozu, HCC ve diğer kronik karaciğer hastalıkları olan hastalar ile birlikte, antioksidan ilaç kullanan, alkol kullanan, vitamin takviyesi alan ve gebelik durumu olan bireyler çalışma dışı bırakıldı. Bu çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komisyonu'ndan 11.03.2019 tarih ve HRÜ/19.03.31 protokol numarası ile onay alındı.

Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş yazılı onam formu alındıktan sonra, DTDH, TAS ve TOS parametrelerinin ölçümü için kan örnekleri 8-12 saatlik açlık sonrası 8.5 ml jelli biyokimya tüpüne alındı. Alınan kanlar 30 dakika oda ısısında bekletildikten sonra 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serum örnekleri steril eppendorf tüplerine aktarıldıktan sonra çalışma gününe kadar -80 °C'de saklandı.

3.2. Laboratuvar Testlerinin Ölçümü

Tüm katılımcıların tam kan sayımları Alinity hq hematoloji analizörü (Abbott Diagnostics, Santa Clara, CA, USA) kullanılarak belirlendi. Serum albumin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gama-glutamil transferaz (GGT), alkalin fosfat (ALP), total bilirubin, direkt bilirubin, total protein, üre ve kreatinin düzeyleri standart metodlarla Architect c16000 analizörü (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, USA) ile ölçüldü. Protrombin zamanı (PT) ve INR (Uluslararası normalleştirilmiş oran) değerleri Sysmex CS-2100i koagülasyon analizörü (Sysmex Corporation, Kobe, Japan) kullanılarak belirlendi. Serum alfa-fetoprotein (AFP) düzeyleri ADVIA Centaur XP otomatik immünoanalizörü (Siemens Healthcare Diagnostics, Erlangen,

Germany) ile ölçüldü. Hepatit parametrelerinin düzeyleri kemilüminesan mikropartikül immunoassay yöntemiyle Architect i2000 SR cihazında (Abbott Diagnostic, Chicago, IL, USA) belirlendi. Serum HCV-RNA seviyeleri ve HCV genotipleri, Abbott RealTime HCV kantifikasyon ve Abbott RealTime hepatit C virüsü (HCV) Genotipi II kitleriyle Abbott m2000 real-time PCR sistem kullanılarak belirlendi.

3.3. TAS ve TOS parametrelerinin ölçümü

Serum TAS düzeyi, Erel tarafından geliştirilen otomatik kolorimetrik yöntem kullanılarak ölçüldü [9]. Ölçüm yönteminin prensibi, koyu mavi renkli 2.20-azino-bis (3-etilbenziazolin-6-sülfonik asit) (ABTS) radikalinin, renksiz indirgenmiş ABTS formuna redükte edilmesine dayanır. Testin kalibrasyon işlemi E vitamini analogu olan Trolox ile yapıldı. Birimi mmol Trolox Equiv/L olarak ifade edildi. Serum TOS düzeyi, Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik yöntem kullanılarak ölçüldü [10]. Bu yöntemin prensibi, örnekteki oksidanlar tarafından ferröz iyon o-dianisidin kompleksinin ferrik iyon oksidasyonuna dayanır. Örnekteki oksidanların miktarı ile ilişkili olan rengin dansitesi spektrofotometrik olarak ölçüldü. Kalibrasyon işlemi hidrojen peroksit ile yapıldı ve sonuçlar litre başına mikromolar hidrojen peroksit eşdeğeri olarak ifade edildi ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L).

Oksidatif stresin bir belirteci olan OSI, TOS ve TAS düzeyleri ölçüldükten sonra aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır:

$$\text{OSI} = [(\text{TOS}, \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv/L})/(\text{TAS}, \mu\text{mol Trolox Equiv/L}) \times 100].$$

3.4. Tiyol/disülfid homeostazisi parametrelerinin ölçümü

Nativ tiyol (NT) ve total tiyol (TT) düzeyleri Erel ve Neşelioglu tarafından yeni geliştirilen otomatik kolorimetrik ölçüm yöntemiyle çalışıldı [117]. Bu yöntemde öncelikle serumdaki dinamik disülfid bağları (S-S-), NaBH_4 (sodyum borohidrit) kullanılarak fonksiyonel tiyol gruplarına (-SH) indirgenmiştir. Daha sonra kullanılmayan NaBH_4 , formaldehit ile ortamdaki uzaklaştırıldı. Böylece, 5,5'-ditiobis-2 nitrobenzoik asit (DTNB) ve disülfür köprülerinin ekstra azalması önlenmiş oldu. Serum total tiyol miktarı modifiye Ellman reaktifi kullanılarak ölçüldü.

Total tiyolden, nativ tiyol çıkarılıp, elde edilen farkın ikiye bölünmesi ile disülfid (DS) düzeyi elde edildi [$DS=(TT-NT)/2$]. Daha sonra DS/NT, DS/TT ve NT/TT yüzde oranları hesaplandı. Serum tiyollerinin ana kaynağını albümin oluşturduğu için, albümine göre düzeltilmiş NT, TT ve DS düzeyleri aşağıdaki formüllere göre hesaplandı:

$$\text{Düzeltilmiş TT} = \text{TT } (\mu\text{mol/L}) / \text{albumin (g/dL)}$$

$$\text{Düzeltilmiş NT} = \text{NT } (\mu\text{mol/L}) / \text{albumin (g/dL)}$$

$$\text{Düzeltilmiş DS} = \text{DS } (\mu\text{mol/L}) / \text{albumin (g/dL)}$$

3.5. İstatistiksel Analiz

Tüm verilerin istatistiksel analizi, SPSS 21 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) ve MedCalc 16.8.4 (MedCalc Software, Ostend, Belgium) programları kullanılarak yapıldı ve anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Normal dağılan değişkenlerin karşılaştırılmasında Student-T testi kullanıldı ve veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Normal dağılmayan değişkenler için ise Mann Whitney U testi kullanıldı ve veriler medyan (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler için Ki-kare testi uygulandı. Oksidatif stres belirteçleri (DTDH, TAS ve TOS parametreleri) ile karaciğerle ilgili parametreler arasındaki korelasyon Spearman testi veya Pearson testi ile gerçekleştirildi. Oksidatif stres belirteçlerinin tanısal performansını değerlendirmek için ROC (Receiver Operator Characteristics) analizi yapıldı. Çalışmaya alınan örneklere ait ROC eğrilerinden elde edilen cut-off değerleri Youden indeks' e göre hesaplandı. İstatistiksel değerler % 95 güven aralığında verildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya HCV enfeksiyonu olan 74 hasta ile HCV enfeksiyonu olmayan 88 birey dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları Tablo 3’de özetlendi. HCV’li hastaların HCV-RNA ortalaması $1513297,6 \pm 2898584$ IU/ml olup genotip (gp) dağılımları; %10 gp 1a, %47 gp 1b, %12 gp 1 (subtip belirlenemedi), %20 gp 2, %8 gp 3 ve %3 gp 5 idi. İki grup arasında yaş, cinsiyet dağılımı, vücut kitle indeksi (VKİ), sigara kullanımı ve eşlik eden hastalıklar (DM, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek yetmezliği, hiperlipidemi ve astım/ Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı KOAH) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P>0.05$).

HCV’li hastalarda ALT, AST, GGT, ALP, total protein, total bilirubin, direk bilirubin ve AFP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek iken, albumin düzeyleri anlamlı derecede düşüktü ($P<0.05$). Lökosit, trombosit, üre, kreatinin, PT ve INR değerleri her iki grupta benzerdi ($P>0.05$) (Tablo 3).

Tablo-3: Kronik hepatit C ve kontrol gruplarının temel karakteristikleri

	HCV'li hastalar (n=74)	Kontrol (n=88)	p değeri
Yaş, yıl	59 (18-84)	56 (20-86)	0.172
Cinsiyet, E/K	47/27	47/41	0.255
Vücut kitle indeksi, kg/m ²	24.98 ± 3.88	25.97 ± 3.52	0.091
Sigara, n (%)	26 (35.1)	26 (29.5)	0.555
Genotip, n (%)			
1a	7 (10)	–	–
1b	35 (47)	–	–
1	9 (12)	–	–
2	15 (20)	–	–
3	6 (8)	–	–
5	2 (3)	–	–
<i>Eşlik eden hastalıklar</i>			
Diyabetes mellitus, n (%)	9 (12.2)	12 (13.6)	0.965
Hipertansiyon, n (%)	22 (29.7)	25 (28.4)	0.991
Kardiyovasküler hastalık, n (%)	10 (13.5)	14 (15.9)	0.837
Kronik böbrek yetmezliği, n (%)	6 (8.1)	5 (5.7)	0.766
Hiperlipidemi, n (%)	6 (8.1)	9 (10.2)	0.848
Astım/KOAH, n (%)	13 (17.6)	7 (8)	0.107
<i>Laboratuvar Parametreleri</i>			
Lökosit, x10 ³ /µl	7.4 (4.3-17.2)	7.4 (3.5-11.8)	0.411
Trombosit, x10 ³ /µl	259 (102-465)	261 (106-649)	0.576
Üre, mg/dL	29 (12-117)	29 (10-115)	0.357
Kreatinin, mg/dL	0.8 (0.6-9.7)	0.8 (0.4-9.2)	0.549
Total protein, g/dL	7.71 ± 0.61	7.17 ± 0.61	<0.001
Albumin, g/dL	4.18 ± 0.50	4.41 ± 0.39	0.001
ALT, U/L	44.5 (7.2-973)	17 (3-71)	<0.001
AST, U/L	43.0 (11.6-601)	17.7 (8-48)	<0.001
GGT, U/L	36 (10-248)	21 (8-183)	<0.001
ALP, U/L	95.5 (43-291)	75 (32-228)	<0.001
Total bilirubin, mg/dL	0.6 (0.2-2.0)	0.5 (0.1-3.5)	0.004
Direkt bilirubin, mg/dL	0.20 (0.10-1.0)	0.18 (0.10-0.50)	0.040
AFP, ng/dL	3.2 (0.5-59)	2.0 (0.1-9.3)	0.003
PT, sn	12.2 (10.1-17.9)	12 (9.8-20.4)	0.140
INR	0.98 (0.8-1.4)	0.97 (0.7-1.66)	0.936

Veriler ortalama ± standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. **ALT:** Alanin aminotransferaz, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **GGT:** Gama-glutamil transferaz, **ALP:** Alkalen fosfataz, **AFP:** Alfa-fetoprotein, **PT:** Protrombin zamanı, **INR:** Uluslararası normleştirilmiş oran.

DTDH parametreleri kontrol grubuyla kıyaslandığında, HCV grubunda NT, TT ve NT/TT düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük iken, DS, DS/NT ve DS/TT düzeyleri anlamlı yüksekti ($P<0.05$). Albumine göre düzeltilmiş DTDH parametreleri kıyaslandığında, HCV grubunda düzeltilmiş NT düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük iken, düzeltilmiş DS düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulundu ($P<0.05$). Bununla birlikte, düzeltilmiş TT düzeyleri iki grup arasında farklılık göstermedi ($P>0.05$) (Tablo 4).

Kontrol grubuyla kıyaslandığında, HCV'li hastalarda TOS ve OSI değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek iken, TAS düzeyleri anlamlı düşük bulundu ($P<0.001$) (Tablo 4).

Tablo-4: Gruplar arasında oksidatif stres belirteçlerinin karşılaştırılması

	HCV'li hastalar (n=74)	Kontrol (n=88)	<i>p</i> değeri
NT, $\mu\text{mol/L}$	256.8 \pm 53.2	303.1 \pm 54.7	<0.001
TT, $\mu\text{mol/L}$	299.9 (170.2-444.5)	310.9 (196.3-521.6)	0.005
DS, $\mu\text{mol/L}$	20.3 (1.7-34.4)	7.9 (0.9-26.1)	<0.001
Düzeltilmiş NT, $\mu\text{mol/g}$	62.3 \pm 14.9	69.1 \pm 13.0	0.002
Düzeltilmiş TT, $\mu\text{mol/g}$	71.8 \pm 15.2	73.5 \pm 13.8	0.473
Düzeltilmiş DS, $\mu\text{mol/g}$	4.9 (0.4-9.9)	1.9 (0.2-5.8)	<0.001
DS/NT, %	8.2 (0.8-15.8)	2.7 (0.3-7.8)	<0.001
DS/TT, %	7.0 (0.7-12.0)	2.6 (0.3-6.8)	<0.001
NT/TT, %	85.9 (76-98.5)	94.8 (86.5-99.4)	<0.001
TAS, mmol Trolox Equiv/L	1.09 \pm 0.13	1.43 \pm 0.16	<0.001
TOS, $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L	15.03 (4.25-27.25)	11.25 (5.10-16.80)	<0.001
OSI, arbitrary units	1.34 \pm 0.43	0.81 \pm 0.21	<0.001

Veriler ortalama \pm standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. **NT:** Native tiyol, **TT:** Total tiyol, **DS:** Disülfid, **TAS:** Total antioksidan durum, **TOS:** Total oksidan durum, **OSI:** Oksidatif stres indeksi.

KHC hastalarında oksidatif stres ve karaciğer ile ilgili parametreler arasındaki korelasyon analizinde, albumin ile OSI arasında, GGT ile TAS arasında ve ALP ile TT arasında negatif korelasyon vardı. AFP düzeyleri TAS ile negatif, TOS ve OSI ile pozitif koreleydi. PT ve INR değerleri DS ve TAS ile negatif korelasyon gösterdi ($P<0.05$) (Tablo-5).

Tablo-5: Kronik hepatit C hastalarında oksidatif stres ve karaciğer ile ilgili parametreler arasındaki ilişki

		NT	TT	DS	DS/NT	DS/TT	NT/TT	TAS	TOS	OSI
Albumin	r	0.087	0.081	-0.040	-0.057	-0.066	0.066	0.222	-0.208	-0.301
	p	0.459	0.493	0.738	0.629	0.578	0.578	0.057	0.076	0.009
Total protein	r	-0.023	-0.061	-0.134	-0.063	-0.064	0.064	-0.155	-0.149	-0.106
	p	0.872	0.662	0.333	0.653	0.646	0.646	0.264	0.282	0.445
ALT	r	-0.133	-0.131	-0.028	0.036	0.036	-0.036	-0.092	0.063	0.061
	p	0.257	0.266	0.810	0.758	0.758	0.758	0.437	0.596	0.607
AST	r	-0.079	-0.107	-0.035	0.005	0.005	-0.005	-0.080	0.197	0.203
	p	0.591	0.463	0.810	0.974	0.974	0.974	0.586	0.174	0.162
GGT	r	-0.176	-0.211	-0.051	0.003	0.003	-0.003	-0.351	-0.006	0.136
	p	0.167	0.097	0.692	0.981	0.981	0.981	0.005	0.961	0.288
ALP	r	-0.243	-0.283	-0.113	-0.031	-0.031	0.031	-0.150	0.146	0.172
	p	0.058	0.026	0.384	0.810	0.810	0.810	0.245	0.258	0.181
T. Bilirubin	r	-0.120	-0.148	0.023	0.041	0.041	-0.041	-0.127	0.035	0.043
	p	0.332	0.231	0.856	0.744	0.744	0.744	0.308	0.781	0.731
D. Bilirubin	r	0.217	0.105	-0.127	-0.204	-0.204	0.204	-0.201	0.026	0.099
	p	0.179	0.518	0.436	0.206	0.206	0.206	0.213	0.875	0.544
AFP	r	0.028	-0.028	-0.164	-0.147	-0.147	0.147	-0.267	0.333	0.429
	p	0.834	0.831	0.214	0.266	0.266	0.266	0.041	0.010	0.001
PT	r	0.003	-0.051	-0.284	-0.220	-0.220	0.220	-0.337	-0.034	0.074
	p	0.980	0.683	0.020	0.073	0.073	0.073	0.005	0.784	0.550
INR	r	-0.008	-0.068	-0.275	-0.211	-0.211	0.211	-0.338	-0.063	0.045
	p	0.951	0.584	0.024	0.087	0.087	0.087	0.005	0.615	0.719

ALT: Alanin aminotransferaz, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **GGT:** Gama-glutamil transferaz, **ALP:** Alkalen fosfataz, **AFP:** Alfa-fetoprotein, **PT:** Protrombin zamanı, **INR:** Uluslararası normleştirilmiş oran.

Oksidatif stres parametrelerinin ROC eğrisi altında kalan alan (AUC), cut-off, duyarlılık ve özgüllük değerleri Tablo-6’da özetlendi. Tüm parametrelerin (TT/Albumin hariç) istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu.

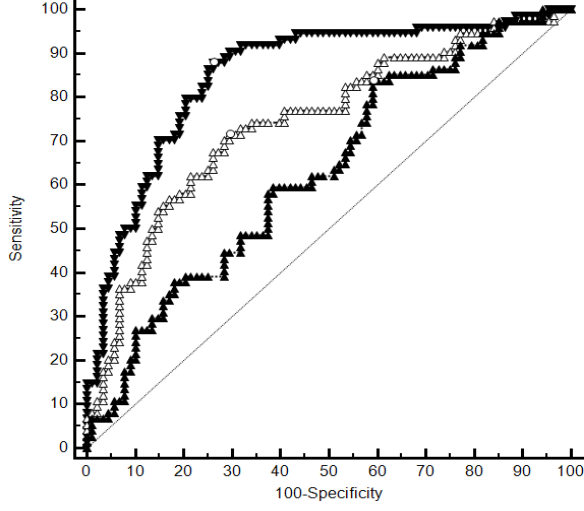
Tablo-6: Oksidatif stres parametrelerinin ROC analizi verileri

	AUC	95% CI	Cut-off	Duyarlılık(%)	Özgüllük(%)	p*
NT	0.742	0.668-0.808	276.83	71.6	70.5	<0.0001
TT	0.629	0.550-0.703	332.15	83.8	40.9	0.0031
DS	0.851	0.787-0.902	11.92	87.8	73.9	<0.0001
DS/NT	0.879	0.825-0.935	4.32	86.5	76.1	<0.0001
DS/TT	0.879	0.825-0.935	3.97	86.5	76.1	<0.0001
NT/TT	0.879	0.825-0.935	92.02	86.5	76.1	<0.0001
NT/Albumin	0.656	0.570-0.742	60.18	51.4	79.5	0.0004
TT/ Albumin	0.545	0.456-0.636	63.08	-	-	0.3203
DS/ Albumin	0.867	0.810- 0.925	2.90	86.5	78.4	<0.0001
TAS	0.963	0.921-0.986	1.28	97.3	85.2	<0.0001
TOS	0.745	0.670-0.810	14.4	55.4	89.8	<0.0001
OSI	0.879	0.819-0.925	0.96	85.1	81.8	<0.0001

NT: Native tiyol, **TT:** Total tiyol, **DS:** Disülfid, **TAS:** Total antioksidan durum, **TOS:** Total oksidan durum, **OSI:** Oksidatif stres indeksi.

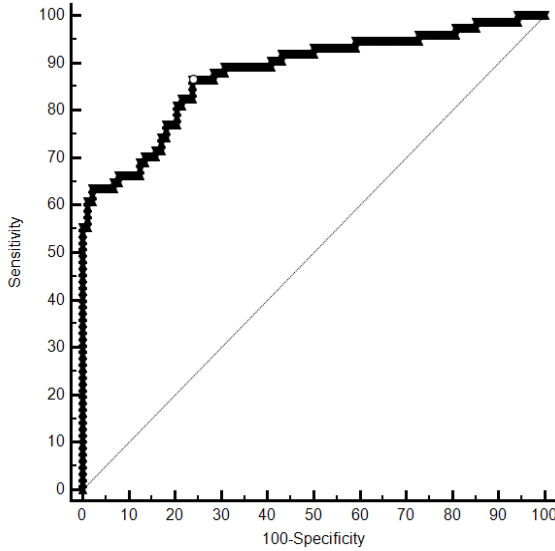
*AUC değerine ait p değerleri

NT için cut-off değeri 276.83 (duyarlılık: %71.6, özgüllük: %70.5, AUC: 0.742); TT için cut-off değeri 332.15 (duyarlılık: %83.8, özgüllük: %40.9, AUC: 0.629) ve DS için cut-off değeri 11.92 (duyarlılık: %87.8, özgüllük: %73.9, AUC: 0.851) idi (Şekil-12).



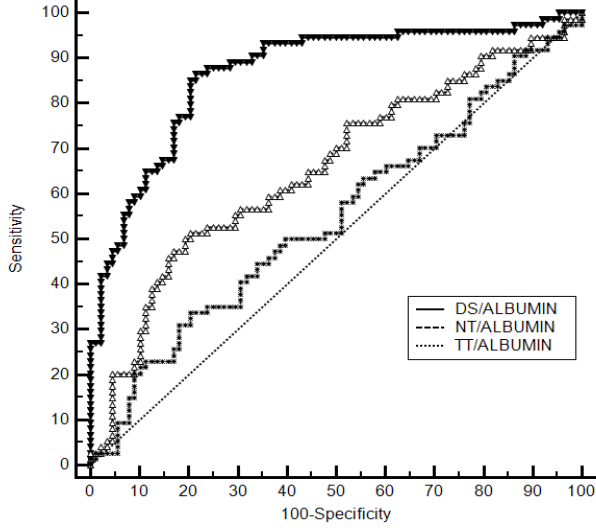
Şekil-12: DS, NT ve TT'nin ROC eğrileri

DS/NT, DS/TT ve NT/TT için cut-off değerleri sırasıyla; 4.32, 3.97 ve 92.02 idi. Her üç oranlama için duyarlılık %86.5, özgüllük %76.1 idi (Şekil-13).



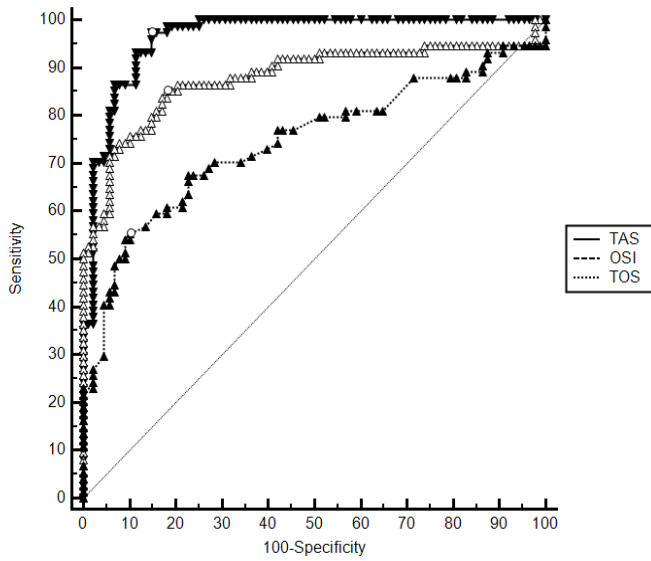
Şekil-13: DS/NT, DS/TT ve NT/TT'nin ROC eğrileri

NT/Albumin için cut-off değeri 60.18 (duyarlılık: %51.4, özgüllük: %79.5, AUC: 0.656) ve DS/Albumin için cut-off değeri 2.90 (duyarlılık: %86.5, özgüllük: %78.4, AUC: 0.867) idi (Şekil-14).



Şekil-14: DS/Albumin, NT/Albumin ve TT/Albumin oranlarının ROC eğrileri

TAS için cut-off değeri 1.28 (duyarlılık: %97.3, özgüllük: %85.2, AUC: 0.963); TOS için cut-off değeri 14.4 (duyarlılık: %55.4, özgüllük: %89.8, AUC: 0.745) ve OSI için cut-off değeri 0.96 (duyarlılık: %85.1, özgüllük: %81.8, AUC: 0.879) idi (Şekil-15).



Şekil-15: TAS, TOS ve OSI'nin ROC eğrileri

5. TARTIŞMA

Oksidatif stresin hepatit C dahil birçok karaciğer hastalığının patogenezinde ve ilerlemesinde rol oynadığı gösterilmiştir [158]. İnflamasyon sırasında Kupffer ve PMN hücrelerin NADPH oksidaz enzimlerinin aktivasyonu, aşırı demir birikimi, NADPH oksidaz enziminin NS3 proteini tarafından aktive edilmesi, HCV core ve NS5A proteinlerinin ETZ'de ROS/RNS üretimini arttırması, antioksidan gen ekspresyonunun azalması, alkol ve uyuşturucu kullanımı, sitokinlerin artışı gibi faktörlerin HCV enfeksiyonunda muhtemel ROS/RNS kaynakları olduğu bildirilmiştir [159]. Antioksidan savunma sistemleri ise, karaciğerde redoks dengesinin sürdürülmesi için artmış ROS'un eliminasyonunu sağlamaktadır. ROS ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması sonucu oluşan oksidatif stres, organizmada DNA hasarı, lipid peroksidasyonu ve protein oksidasyonunu indükleyerek karaciğer hasarını tetiklemektedir [160].

Daha önce KHC hastalarında birçok oksidatif stres belirteci çalışılmıştır. Bildiğimiz kadarıyla yeni yöntem ile KHC enfeksiyonunda DTDH araştırılmamış olup, çalışmamız literatürdeki ilk rapor olacaktır. Çalışmamızda HCV'li hastalarda DTDH'ın disülfid formuna kaydığı, OSI düzeylerinin ise kontrollere göre yüksek olduğu bulundu.

Birçok çalışmada lipit peroksidasyonu [136, 149, 151, 161] ve ileri oksidasyon protein ürünlerinin [161, 162] yanı sıra, oksidatif DNA hasar belirteci olan 8-hidroksideoksiguanosin [163] düzeylerinin HCV'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede artmış olduğu rapor edilmiştir. Diğer yandan, HCV'li hastalarda SOD, GSH-Px, katalaz, glutatyon selenyum, vitamin A, E ve C gibi antioksidan ajanların düzeylerinin azaldığı görülmüştür [151, 164-166]. Bununla birlikte, tedavi sonrası HCV hastalarında SOD ve GSH-Px düzeylerinin arttığı bildirilmiştir [151]. Bu sonuçlar HCV'nin azalmış antioksidan ve artmış pro-oksidan aktiviteyle ilişkili olduğunu göstermektedir.

Tiyoller; metal şelatörü, serbest radikal yakalayıcısı ve thiol/disülfid redoks tampon bileşeni olarak antioksidan savunma siteminde yer almaktadır [167]. ROS'un ana hedefi olan tiyoller oksidan moleküller tarafından tersinir disülfid bağları oluşturmak üzere oksitlenebilir ve daha sonra oluşan disülfid bağları tekrar tiyol gruplarına indirgenebilir. Tiyol ve disülfid grupları arasındaki bu redoks döngüsü, organizmada sadece hücresel olayların (hücresel büyüme, hücre sinyalizasyonu, protein düzenleme, detoksifikasyon, apoptozis) düzenlenmesinde değil ayrıca antioksidan savunma sisteminde de önemli rol oynamaktadır [11, 121].

Daha önce yapılan birçok çalışmada HCV'li hastalarda tiyol (-SH) düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur [168-171]. Bu çalışmalarda, Ellman tarafından geliştirilen yöntem ile tiyol/disülfid sisteminin sadece tiyol bileşeni ölçüldüğü için DTDH hakkında herhangi bir veriye ulaşılamamıştı. 2014 yılında Erel ve Neşelioğlu'nun geliştirdiği ucuz, hızlı, güvenilir ve tam otomatize kolorometrik yöntemle tiyol/disülfid sisteminin her iki bileşeni eş zamanlı olarak ölçülebilmekte, böylece bu denge tam olarak değerlendirilebilmektedir [117]. Daha önce tiyol/disülfid redoks durumunun değerlendirilmesi için genellikle glutatyon ve sistein gibi düşük molekül ağırlıklı bileşiklerin tiyol ve disülfid düzeyleri ölçülmekteydi [172, 173]. Bununla birlikte plazma tiyol havuzunun küçük kısmını düşük molekül ağırlıklı tiyoller (glutatyon, sistein, sisteinil glisin, sisteamin, asetil-CoA) oluştururken, büyük kısmını albumin ve diğer protein tiyoller (glutatyon transferazlar, tiyoredoksinler, kinazlar, fosfatazlar, transkripsiyon faktörleri...) oluşturmaktadır [118]. Bu nedenle, önceki çalışmalarda ölçülen tiyol ve disülfid düzeylerinin plazma tiyol/disülfid dengesini tam olarak yansıtmayabileceği vurgulanmıştır [117].

Literatürde HCV hastalarında tiyol/disülfid durumunu gösteren az sayıda çalışma bulunmaktaydı. Bu çalışmalarda düşük molekül ağırlıklı tiyollerden biri olan GSH ve onun disülfid formunun (GSSG) düzeyleri incelenmişti. Jain ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, HCV hastalarında plazma GSSG/(GSH + GSSG) oranının sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştu [166]. Lin ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada, tedavi öncesi HCV'li hastalarda GSH düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük, GSSG düzeylerinin ise yüksek olduğu gösterilmişti. Bununla birlikte, tedavi sonrası HCV'li hastalarda GSSG düzeyinin azaldığı gözlenmişti [174]. Benzer şekilde, Khadem Ansari ve arkadaşları HCV hastalarında düşük GSH ve yüksek GSSG düzeylerini belirlemişlerdi [175]. Bu çalışmalarla tutarlı şekilde, biz de HCV'li hastalarda kontrol grubuna göre albumin, NT ve TT düzeylerini düşük, DS düzeyi ve DS/NT ve DS/TT oranlarını yüksek bulduk. Plazma tiyol havuzunu çoğunlukla albumin oluşturduğu için, HCV'li hastaların albumin düzeylerinin düşük olması, tiyol düzeylerinin de düşük olmasına neden olmuş olabilir. Bununla birlikte, albumine göre düzeltilmiş DTDH parametreleri kıyaslandığında, HCV grubunda NT düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük iken, DS düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulundu. Ayrıca, albuminden bağımsız olan DS/NT ve DS/TT oranlarının HCV hastalarında yüksek olması, bu hastalarda artmış oksidatif stresin varlığını göstermektedir. Diğer bir ifadeyle, HCV hastalarında tiyoller oksidatif stres altında disülfid forma kaymıştır. Bulgularımız ile benzer olarak, non-sirotik ve sirotik kronik hepatit B hastaları ile sağlıklı kontrollerin DTDH'nın karşılaştırıldığı bir çalışmada hasta gruplarının tiyol düzeyi kontrol grubundan düşük bulunmuş, ayrıca sirotik hastaların tiyol düzeyinin üç grup arasında en düşük olduğu saptanmıştır

[176]. Kolgelier ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada akut bruselloz hastaları ile sağlıklı kontroller karşılaştırılmış, hasta grubunun tiyol düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte iki grup arasında disülfid düzeyleri açısından fark bulunmamıştır [177]. Benzer şekilde Tufan ve arkadaşları kırım kongo kanamalı ateşi olan hastalar ve sağlıklı bireylerde DTDH çalışmış, tiyol düzeylerini hasta grubunda daha düşük bulurken, iki grubun disülfid düzeyleri arasında fark bulamamıştır [178]. Akut tonsillofarenjitli hastalarda yapılan diğer bir çalışmada da tiyol düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır [179]. Bu sonuçlar enfeksiyon hastalıklarında tiyol/disülfid dengesinin bozulabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda HCV'li hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinin (ALT, AST, GGT, ALP, total protein, total bilirubin ve direk bilirubin) düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. ALT, AST, GGT, total protein, total bilirubin ve direk bilirubin ile tiyol/disülfid homeostaz parametreleri arasında herhangi bir korelasyon bulunmadı. ALP ile TT arasında negatif korelasyon vardı. Bulgularımızla uyumlu olarak, El-Kannishy ve arkadaşları HCV'li hastalarla yaptıkları çalışmada tiyol grupları ile ALT, AST, bilirubin ve albumin düzeyleri arasında bir ilişki bulamamışlardı [165]. Emerit ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada oksidatif stres belirteçleri ile ALT arasında korelasyon saptanmamıştı [168]. HCV'li hastalarda lipid peroksidasyon ürünü serum malondialdehid (MDA) ve total tiyolün çalışıldığı bir başka çalışmada, oksidatif stres parametreleri ile AST ve ALT arasında korelasyon bulunmamıştı [170]. Bununla birlikte Vendemiaie ve arkadaşları yaptıkları çalışmada plazma ALT düzeyi ile GSH ve MDA arasında korelasyon saptamışlardı [180]. HIV/HCV koenfekte hastalar ile HCV monoenfekte hastalarda yapılan bir başka çalışmada ise AST ve ALT değerleri normal olan her iki grupta bu parametreler ile serum GSSH düzeyleri arasında korelasyon saptanmazken, AST ve ALT'si yüksek olan HIV/HCV koenfekte hastalarda AST ve ALT ile GSSH arasında pozitif korelasyon saptanmıştı [181]. Ehab M. Ali ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum ALT, AST, ALP, total bilirubin ve direk bilirubin ile oksidatif stres belirteci olan MDA arasında pozitif korelasyon; antioksidan enzim olan paraoksonaz (PON) arasında ise negatif korelasyon saptanmıştı. Aynı çalışmada arilesteraz (AE) ile ALT ve AST arasında da negatif korelasyon görülmüştü [136]. Bulgular arasındaki bu tutarsızlık; çalışmaya dahil edilen hastaların sayısı, HCV genotipi, hastalık evreleri ve komorbiditelerinin farklı olmasından kaynaklanabilir.

Oksidatif stres durumunun değerlendirilmesi için, her bir oksidan ve antioksidan molekülün ayrı ayrı ölçümlerine kıyasla TOS ve TAS ölçümleri daha değerli bilgi sağlayabilir [9, 10]. Bu nedenle bu çalışmada, HCV ve kontrol grupları arasında TAS, TOS ve OSI değerleri karşılaştırıldı. Çalışmamızda HCV'li hastalarda kontrollere kıyasla TOS ve OSI değerleri yüksek, TAS düzeyi ise düşük bulundu. Bulgularımız ile benzer olarak Duygu ve arkadaşları da HCV'li hastalarda TOS ve OSI değerlerini yüksek, TAS düzeylerini ise düşük bulmuşlardı [171]. Yapılan bir başka çalışmada HCV enfekte hastalarda oksidatif stres belirteçleri yüksek, antioksidanların düzeyi ise düşük bulunmuştu [175]. Ayrıca bu çalışmada, OSI ile albumin, TAS ile GGT arasında negatif korelasyon saptanmıştı. Bu sonuçlar artmış oksidatif stresin HCV hastalığı ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda ayrıca oksidatif stres parametrelerinin tanısal performansı incelendi. ROC analizine göre; TAS, diğer parametrelere göre HCV için daha yüksek duyarlılık (%97.3) ve özgüllüğe (%85.2) sahip olup Youden indeksine göre cut-off değeri 1.28 olarak hesaplandı.

Ayrıca ROC analizi sonuçlarımız OSI, DS, DS/Albumin, DS/NT, DS/TT ve NT/TT parametrelerinin de HCV'li hastaları sağlıklı kontrollerden ayırmada yüksek duyarlılık ve özgüllük ile potansiyel belirteçler olarak kullanılabilceğini gösterdi. Bununla birlikte çalışmamız DTDH parametrelerinin HCV'de tanısal performansının incelendiği ilk çalışma olup, bulgularımızı doğrulamak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- Çalışmamızda HCV'li hastalarda tiyol/disülfid dengesinin disülfid yöne kaydığı görülmüştür.
- 2- Hasta grubunda kontrol grubuna göre TAS düzeylerinin daha düşük, TOS ve OSI değerlerinin daha yüksek bulunması, hasta grubunda artmış oksidatif stresi göstermektedir.
- 3- HCV'li hastalarda ALP hariç olmak üzere, karaciğer fonksiyon testlerinin (ALT, AST, GGT, ALP, total protein, total bilirubin, ve direk bilirubin) düzeyleri ile tiyol/disülfid homeostaz parametreleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.
- 4- ROC analizi sonuçları; TAS, OSI, DS, DS/Albumin, DS/NT, DS/TT ve NT/TT parametrelerinin yüksek duyarlılık ve özgüllük ile KHC hastalarının sağlıklı kontrollerden ayrılmasında kullanılabileceğini desteklemektedir. Bununla birlikte bulgularımızı doğrulamak için daha kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır.
- 5- DTDH parametrelerinin ölçümünün kolay, hızlı, güvenilir ve ekonomik olması HCV hastalarında oksidatif stres durumunun belirlenmesinde kullanılabilecek umut vaat eden bir test olarak görülmektedir.
- 6- Tiyol/disülfid sisteminin, KHC hastalığı patogenezindeki rolü ile ilgili daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.
- 7- Son olarak, tiyol içerikli ajanların, HCV'li hastalarda oksidatif stresi azaltan yeni bir adjuvan tedavi seçeneği olabileceğini düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Ray, S.C. and D.L. Thomas, Hepatitis C in Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Updated Edition. 2015; 1904-27.
2. Bulut, C., Hepatit C Virüsü ve İmmünopatogenez, in Viral Hepatit 2018, R. Güner and F. Tabak, Editors. 2018; 267-77.
3. Fassio, E., Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Annals of hepatology*, 2010; 9: 119-22.
4. Fujinaga, H., et al., Hepatocarcinogenesis in hepatitis C: HCV shrewdly exacerbates oxidative stress by modulating both production and scavenging of reactive oxygen species. *Oncology*, 2011; 81(Suppl. 1):11-7.
5. Süleyman, H., V. Gül, and E. Erhan, Oksidatif stres ve doku hasarı. *Erzincan Tıp Dergisi*, 2018; 1(1): 1-4.
6. Ivanov, A., et al., HCV and oxidative stress in the liver. *Viruses*, 2013; 5(2): 439-69.
7. Arzumanyan, A., H.M. Reis, and M.A. Feitelson, Pathogenic mechanisms in HBV-and HCV-associated hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Cancer*, 2013; 13(2): 123-4.
8. Sakurai, T. and M. Kudo, Molecular link between liver fibrosis and hepatocellular carcinoma *Liver cancer*, 2013; 2(3-4): 365-6.
9. Erel, O., A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions *Clinical biochemistry* 2004; 37(2): 112-11.
10. Erel, O., A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry*, 2005; 38(12): 1103-11.
11. Nagy, P., Kinetics and mechanisms of thiol–disulfide exchange covering direct substitution and thiol oxidation-mediated pathways. *Antioxidants & redox signaling*, 2013; 18(13): 1623-41.
12. Webster, D.P., P. Klenerman, and G.M. Dusheiko, Hepatitis C. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2015; 385: 1124-35.
13. Feinstone, S.M., et al., Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *New England Journal of Medicine*, 1975; 292(15): 767-70.
14. Alter, H., et al., Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis. *The Lancet*, 1978; 311(8062): 459-63.
15. Houghton, M., Discovery of the hepatitis C virus. *Liver international*, 2009; 29: 82-8.
16. Kaito, M., et al., Hepatitis C virus particle detected by immunoelectron microscopic study. *Journal of General Virology*, 1994; 75(7): 1755-60.

17. Bukh, J., The history of hepatitis C virus (HCV): Basic research reveals unique features in phylogeny, evolution and the viral life cycle with new perspectives for epidemic control. *Journal of hepatology*, 2016; 65(1): 2-21.
18. Gottwein, J.M. and J. Bukh, Cutting the gordian knot-development and biological relevance of hepatitis C virus cell culture systems. *Advances in virus research*, 2008; 71: 51-133.
19. Fraser, C.S. and J.A. Doudna, Structural and mechanistic insights into hepatitis C viral translation initiation. *Nature Reviews Microbiology*, 2007; 5(1): 29-30.
20. Sharma, S.D., Hepatitis C virus: molecular biology & current therapeutic options. *Indian J Med Res*, 2010; 131: 17-34.
21. Fukushi, S., et al., Complete 5' noncoding region is necessary for the efficient internal initiation of hepatitis C virus RNA. *Biochemical and biophysical research communications*, 1994; 199(2): 425-32.
22. Halliday, J., P. Klenerman, and E. Barnes, Vaccination for hepatitis C virus: closing in on an evasive target. *Expert review of vaccines*, 2011; 10(5): 659-72.
23. Moradpour, D. and F. Penin, Hepatitis C virus proteins: from structure to function, in *Hepatitis C virus: from molecular virology to antiviral therapy* Springer 2013; 113-42.
24. Morozov, V.A. and S. Lagaye, Hepatitis C virus: morphogenesis, infection and therapy. *World journal of hepatology*, 2018; 10(2): 186-7.
25. von Hahn, T. and C.M. Rice, Hepatitis C virus entry. *Journal of Biological Chemistry*, 2008; 283(7): 3689-93.
26. Schregel, V., et al., Hepatitis C virus NS2 is a protease stimulated by cofactor domains in NS3. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2009; 106(13): 5342-7.
27. Oem, J.-K., et al., Activation of sterol regulatory element-binding protein 1c and fatty acid synthase transcription by hepatitis C virus non-structural protein 2. *Journal of General Virology*, 2008; 89(5): 1225-30.
28. Yi, M., et al., Trans-complementation of an NS2 defect in a late step in hepatitis C virus (HCV) particle assembly and maturation. *PLoS pathogens*, 2009; 5(5): e1000403
29. Welsch, C., et al., Structural and functional comparison of the non-structural protein 4B in flaviviridae. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 2007; 26(2): 546-57.
30. Egger, D., et al., Expression of hepatitis C virus proteins induces distinct membrane alterations including a candidate viral replication complex. *Journal of virology*, 2002; 76(12): 5974-84.

31. Macdonald, A., et al., The hepatitis C virus NS5A protein binds to members of the Src family of tyrosine kinases and regulates kinase activity. *Journal of General Virology*, 2004; 85(3): 721-9.
32. Reyes, G.R., The nonstructural NS5A protein of hepatitis C virus: an expanding, multifunctional role in enhancing hepatitis C virus pathogenesis. *Journal of biomedical science*, 2002; 9(3): 187-97.
33. Carranza-Rosales, P., et al., Precision-cut hamster liver slices as an ex vivo model to study amoebic liver abscess. *Experimental Parasitology*, 2010; 126(2): 117-25.
34. Lesburg, C.A., et al., Crystal structure of the RNA-dependent RNA polymerase from hepatitis C virus reveals a fully encircled active site. *Nature Structural & Molecular Biology*, 1999; 6(10): 937-8.
35. De Francesco, R. and G. Migliaccio, Challenges and successes in developing new therapies for hepatitis C. *Nature*, 2005; 436(7053): 953-4.
36. Wakita, T., et al., Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. *Nature medicine*, 2005; 11(7): 791-2.
37. Lindenbach, B.D., et al., Complete replication of hepatitis C virus in cell culture. *Science*, 2005; 309(5734): 623-6.
38. Scarselli, E., et al., The human scavenger receptor class B type I is a novel candidate receptor for the hepatitis C virus. *The EMBO journal*, 2002; 21(19): 5017-25.
39. Evans, M.J., et al., Claudin-1 is a hepatitis C virus co-receptor required for a late step in entry. *Nature*, 2007; 446(7137): 801-2.
40. Benedicto, I., et al., The tight junction-associated protein occludin is required for a postbinding step in hepatitis C virus entry and infection. *Journal of virology*, 2009; 83(16): 8012-20.
41. Cormier, E.G., et al., L-SIGN (CD209L) and DC-SIGN (CD209) mediate transinfection of liver cells by hepatitis C virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2004; 101(39): 14067-72.
42. Dorner, M., et al., Completion of the entire hepatitis C virus life cycle in genetically humanized mice. *Nature*, 2013; 501(7466): 237-8.
43. Jopling, C.L., et al., Modulation of hepatitis C virus RNA abundance by a liver-specific MicroRNA. *science*, 2005; 309(5740): 1577-81.
44. Jones, D.M., et al., The hepatitis C virus NS4B protein can trans-complement viral RNA replication and modulates production of infectious virus. *Journal of virology*, 2009; 83(5): 2163-77.

45. Romero-Brey, I., et al., Three-dimensional architecture and biogenesis of membrane structures associated with hepatitis C virus replication. *PLoS pathogens*, 2012; 8(12):e1003056.
46. Lupberger, J., et al., EGFR and EphA2 are host factors for hepatitis C virus entry and possible targets for antiviral therapy. *Nature medicine*, 2011; 17(5): 589-90.
47. Powers, K.A., et al., Kinetics of hepatitis C virus reinfection after liver transplantation. *Liver Transplantation* 2006; 12(2): 207-16.
48. Pawlotsky, J.-M., Hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral drugs in interferon-free regimens. *Gastroenterology*, 2016; 151(1): 70-86.
49. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
50. PetruzzIELLO, A., et al., Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World journal of gastroenterology*, 2016; 22(34): 7824-5.
51. Tozun, N., et al., Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clinical Microbiology and Infection*, 2015; 21(11): 1020-6.
52. Jefferies, M., et al., Update on global epidemiology of viral hepatitis and preventive strategies. *World journal of clinical cases*, 2018; 6(13): 589-90.
53. Blach, S., et al., Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2017; 2(3): 161-76.
54. Coppola, N., et al., Epidemiology and management of hepatitis C virus infections in immigrant populations. *Infectious diseases of poverty*, 2019; 8(1): 17-8.
55. Madhava, V., C. Burgess, and E. Drucker, Epidemiology of chronic hepatitis C virus infection in sub-Saharan Africa. *The Lancet infectious diseases*, 2002; 2(5): 293-302.
56. Esteban, J.I., et al., High rate of infectivity and liver disease in blood donors with antibodies to hepatitis C virus. *Annals of Internal Medicine*, 1991; 115(6): 443-9.
57. Vrieling, H., et al., Look-back study of infectivity of anti-HCV ELISA-positive blood components. *Lancet (London, England)*, 1995; 345(8942): 95-6.
58. Egro, F.M., et al., Seroconversion rates among health care workers exposed to hepatitis C virus-contaminated body fluids: The University of Pittsburgh 13-year experience. *American journal of infection control*, 2017; 45(9): 1001-5.
59. Fiore, R.J., et al., Detection of HCV RNA in serum and seminal fluid from HIV-1 co-infected intravenous drug addicts. *Journal of medical virology*, 1995; 46(4): 364-7.

60. Mendel, I., et al., Detection and genotyping of the hepatitis C RNA in tear fluid from patients with chronic hepatitis C. *Journal of medical virology*, 1997; 51(3): 231-3.
61. Wang, J.T., et al., Hepatitis C virus RNA in saliva of patients with posttransfusion hepatitis and low efficiency of transmission among spouses. *Journal of medical virology*, 1992; 36(1): 28-31.
62. Thomas, D.L., et al., Sexual transmission of hepatitis C virus among patients attending sexually transmitted diseases clinics in Baltimore—an analysis of 309 sex partnerships. *Journal of Infectious Diseases*, 1995; 171(4): 768-75.
63. Van Doornum, G., et al., Prevalence of hepatitis C virus infections among heterosexuals with multiple partners. *Journal of medical virology*, 1991; 35(1): 22-7.
64. Ohto, H., et al., Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *New England Journal of Medicine*, 1994; 330(11): 744-50.
65. Zanetti, A., et al., Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *The Lancet*, 1995; 345(8945): 289-91.
66. Resti, M., et al., Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. *Bmj*, 1998; 317(7156): 437-41.
67. Mast, E.E., et al., Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *The Journal of infectious diseases*, 2005; 192(11): 1880-9.
68. Ogasawara, S., et al., Hepatitis C virus RNA in saliva and breastmilk of hepatitis C carrier mothers. *The Lancet*, 1993; 341(8844): 561-2.
69. Lin, H.-H., et al., Absence of infection in breast-fed infants born to hepatitis C virus-infected mothers. *The Journal of pediatrics*, 1995; 126(4): 589-91.
70. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR*. 1998;47(No. RR-19):1-39.
71. Pediatrics, A.A.o., Committee on infectious diseases. Hepatitis C virus infection. *Pediatrics*, 1998; 101(3): 481-5.
72. Ghany, M.G., et al., Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*, 2009; 49(4): 1335-74.
73. Couroucé, A.M., et al., Anti-hepatitis C virus (anti-HCV) seroconversion in patients undergoing hemodialysis: comparison of second-and third-generation anti-HCV assays. *Transfusion*, 1994; 34(9): 790-5.

74. Vallari, D.S., et al., Serological markers of posttransfusion hepatitis C viral infection. *Journal of clinical microbiology*, 1992; 30(3): 552-6.
75. Lorenzo, J., et al., Total HCV core antigen assay: a new marker of HCV viremia and its application during treatment of chronic hepatitis C. *Journal of virological methods*, 2004; 120(2): 173-7.
76. Liver, E.A.f.T.S.o.T., EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *Journal of hepatology*, 2018; 69(2): 461-511.
77. Blackard, J.T., et al., Acute hepatitis C virus infection: a chronic problem. *Hepatology*, 2008; 47(1): 321-31.
78. Jordan, J.F. Clinical manifestations diagnosis and treatment of acute hepatitis C virus infection in adults. Up To Date, Wolters Kluwer, (Accessed on August 20, 2019)
79. Chopra, S. and P.J. Pockros, Overview of the management of chronic hepatitis C virus infection, UpToDate, Wolters Kluwer, (Accessed on May 23, 2019)
80. Gürbüz, Y., Hepatit C Virüs Enfeksiyonlarında Doğal Seyir ve Klinik, in *Viral Hepatit 2018*, R. Güner and F. Tabak, Editors. 2018; 279-91.
81. Hasanoglu, İ. and R. Güner, HCV Enfeksiyonunun Kontrolünde Konak Genetik Faktörleri, in *Viral Hepatit R. Güner and F. Tabak, Editors. 2018; 357-63.*
82. Ge, D., et al., Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*, 2009; 461(7262): 399-400.
83. Yanagi, M., et al., Hepatitis C virus in fulminant hepatic failure. *The New England journal of medicine*, 1991; 324(26): 1895-6.
84. Farci, P., et al., Hepatitis C virus–associated fulminant hepatic failure. *New England Journal of Medicine*, 1996; 335(9): 631-4.
85. Wright, T.L., et al., Hepatitis C virus not found in fulminant non-A, non-B hepatitis. *Annals of internal medicine*, 1991; 115(2): 111-2.
86. Chen, S.L. and T.R. Morgan, The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *International journal of medical sciences*, 2006; 3(2): 47-8.
87. Chopra, S. Clinical manifestations and natural history of chronic hepatitis C virus infection. UpToDate, Wolters Kluwer, (Accessed on September 5, 2019).
88. Adinolfi, L.E., et al., Chronic HCV infection is a risk factor of ischemic stroke. *Atherosclerosis*, 2013; 231(1): 22-6.
89. Mason, A.L., et al., Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 1999; 29(2): 328-33.

90. Carreño, V., et al., Occult hepatitis B virus and hepatitis C virus infections. *Reviews in medical virology*, 2008; 18(3): 139-57.
91. Bartolomé, J., et al., Ultracentrifugation of serum samples allows detection of hepatitis C virus RNA in patients with occult hepatitis C. *Journal of virology*, 2007; 81(14): 7710-5.
92. Di Bisceglie, A.M. and J.H. Hoofnagle, Optimal therapy of hepatitis C. *Hepatology*, 2002; 36(1): 121-7.
93. Te, H.S., G. Randall, and D.M. Jensen, Mechanism of action of ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology & hepatology*, 2007; 3(3): 218-9.
94. Hadziyannis, S.J., et al., Peginterferon- α 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Annals of internal medicine*, 2004; 140(5): 346-55.
95. Fried, M.W., et al., Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine*, 2002; 347(13): 975-82.
96. Manns, M.P. and M. Cornberg, Sofosbuvir: the final nail in the coffin for hepatitis C? *The Lancet Infectious Diseases*, 2013; 13(5): 378-9.
97. Bertino, G., et al., Chronic hepatitis C: This and the new era of treatment. *World journal of hepatology*, 2016; 8(2): 92-3.
98. Ersöz, G., Kronik Hepatit C Tedavisinde Yeni İlaçlar, in *Viral hepatit 2018*, R. Güner and F. Tabak, Editors. 2018; 333-46.
99. Lamarre, D., et al., An NS3 protease inhibitor with antiviral effects in humans infected with hepatitis C virus. *Nature*, 2003; 426(6963): 186-7.
100. Myers, R.P., et al., An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2015; 29(1): 19-34.
101. Jacobson, I.M., et al., Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine*, 2011; 364(25): 2405-16.
102. Poordad, F., et al., Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *New England Journal of Medicine*, 2011; 364(13): 1195-206.
103. Muir, A.J. and S. Naggie, Hepatitis C virus treatment: is it possible to cure all hepatitis C virus patients? *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2015; 13(12): 2166-72.
104. Gao, M., et al., Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect. *Nature*, 2010; 465(7294): 96-7.

105. Alexopoulou, A. and P. Karayiannis, Interferon-based combination treatment for chronic hepatitis C in the era of direct acting antivirals. *Annals of gastroenterology: quarterly publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*, 2015; 28(1): 55-6.
106. Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği 4 Eylül 2019 Resmi Gazete SAYI:30878
107. Burton, G.J. and E. Jauniaux, Oxidative stress. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 2011; 25(3): 287-99.
108. Özcan, O., et al., Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 2015; 6(3): 331-6.
109. Yan, L.-J. and R.S. Sohal, Mitochondrial adenine nucleotide translocase is modified oxidatively during aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1998; 95(22): 12896-901.
110. Yan, L.-J., Positive oxidative stress in aging and aging-related disease tolerance. *Redox Biology*, 2014; 2: 165-9.
111. Dokuyucu, R., et al., Antioxidant effect of erdosteine and lipoic acid in ovarian ischemia–reperfusion injury. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2014; 183: 23-7.
112. Aslan, R., M. Şekeroğlu, and F. Bayıroğlu, Serbest radikal türlerin membran lipid peroksidasyonuna etkileri ve hücrel antioksidan savunma. *Sağlık Bil. Derg*, 1995; 2: 137-42.
113. Rahman, T., et al., Oxidative stress and human health. *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 2012; 3(07): 997-8.
114. Seven, A. and G. Candan, Antioksidan savunma sistemleri. *Cerrahpaşa Med*, 1996. 27: p. 41-50.
115. Halliwell, B. and J.M. Gutteridge, *Free radicals in biology and medicine*. Oxford University Press, USA 2015.
116. Sen, C.K. and L. Packer, Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *The American journal of clinical nutrition*, 2000; 72(2): 653-69.
117. Erel, O. and S. Neselioglu, A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clinical biochemistry*, 2014; 47(18): 326-32.
118. Turell, L., R. Radi, and B. Alvarez, The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radical Biology and Medicine*, 2013; 65: 244-53.
119. Gumusyayla, S., et al., A novel oxidative stress marker in patients with Alzheimer's disease: dynamic thiol–disulphide homeostasis. *Acta neuropsychiatrica* 2016; 28(6): 315-20.

120. Biswas, S., A.S. Chida, and I. Rahman, Redox modifications of protein–thiols: emerging roles in cell signaling. *Biochemical pharmacology* 2006; 71(5): 551-64.
121. Circu, M.L. and T.Y. Aw, Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radical Biology and Medicine*, 2010; 48(6): 749-62.
122. Matteucci, E. and O. Giampietro, Thiol signalling network with an eye to diabetes. *Molecules*, 2010; 15(12): 8890-903.
123. Go, Y.-M. and D.P. Jones, Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 2011; 50(4): 495-509.
124. Prabhu, A., et al., Cysteine catabolism: a novel metabolic pathway contributing to glioblastoma growth. *Cancer research*, 2014; 74(3): 787-96.
125. Tetik, S. et al., Determination of oxidant stress in plasma of rheumatoid arthritis and primary osteoarthritis patients. *Indian J Biochem Biophys*, 2010; 47(6): 353-8.
126. Rodrigues, S.D., et al., Plasma cysteine/cystine reduction potential correlates with plasma creatinine levels in chronic kidney disease. *Blood purification*, 2012; 34(3-4): 231-7.
127. Sbrana, E., et al., Quantitation of reduced glutathione and cysteine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Electrophoresis*, 2004; 25(10-11): 1522-9.
128. Calabrese, V., et al., Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and cellular stress response in Friedreich's ataxia. *Journal of the neurological sciences*, 2005; 233(1-2): 145-62.
129. Smeyne, M. and R.J. Smeyne, Glutathione metabolism and Parkinson's disease. *Free radical biology and medicine*, 2013; 62: 13-25.
130. Steele, M.L., et al., Chronic inflammation alters production and release of glutathione and related thiols in human U373 astroglial cells. *Cellular and molecular neurobiology*, 2013; 33(1): 19-30.
131. Kuo, L.-M., et al., Intracellular glutathione depletion by oridonin leads to apoptosis in hepatic stellate cells. *Molecules*, 2014; 19(3): 3327-44.
132. Chaitanya, K.V., et al., Role of oxidative stress in human health: an overview. *J Pharm Res*, 2010; 3: 1330-3.
133. Zhang, J., et al., Parkinson's disease is associated with oxidative damage to cytoplasmic DNA and RNA in substantia nigra neurons. *The American journal of pathology*, 1999; 154(5): 1423-9.
134. Irshad, M., Oxidative stress in liver diseases. *Trop Gastroenterol*, 2002; 23: 6-8.
135. Brown, G.C. and V. Borutaite, There is no evidence that mitochondria are the main source of reactive oxygen species in mammalian cells. *Mitochondrion*, 2012; 12(1): 1-4.

136. Ali Ehab, M., et al., Oxidant and antioxidant of arylesterase and paraoxonase as biomarkers in patients with hepatitis C virus. *Clinical biochemistry*, 2009; 42(13-14): 1394-400.
137. Poli, G., Pathogenesis of liver fibrosis: role of oxidative stress. *Molecular aspects of medicine*, 2000; 21(3): 49-98.
138. Rogowski, O., et al., Increased serum levels of oxidative stress are associated with hospital readmissions due to acute heart failure. *Cardiology*, 2011; 118(1): 33-7.
139. Zhu, R., et al., Oxidative stress and liver disease. *Hepatology Research*, 2012; 42(8):741-9.
140. Diesen, D.L. and P.C. Kuo, Nitric oxide and redox regulation in the liver: part II. Redox biology in pathologic hepatocytes and implications for intervention. *Journal of Surgical Research*, 2011; 167(1): 96-112.
141. Diesen, D.L. and P.C. Kuo, Nitric oxide and redox regulation in the liver: Part I. General considerations and redox biology in hepatitis. *Journal of Surgical Research*, 2010; 162(1): 95-109.
142. Hon, W.M., K.H. Lee, and H.E. Khoo, Nitric oxide in liver diseases: friend, foe, or just passerby? *Annals of the New York Academy of sciences*, 2002; 962(1): 275-95.
143. Shah, V., et al., Nitric oxide in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*, 2004; 126(3): 903-13.
144. Stehbens, W.E., Oxidative stress in viral hepatitis and AIDS. *Experimental and molecular pathology*, 2004; 77(2): 121-32.
145. Stehbens, W.E., Oxidative stress, toxic hepatitis, and antioxidants with particular emphasis on zinc. *Experimental and Molecular Pathology*, 2003; 75(3): 265-76.
146. Yuan, L. and N. Kaplowitz, Glutathione in liver diseases and hepatotoxicity. *Molecular aspects of medicine*, 2009; 30(1-2): 29-41.
147. Świetek, K. and J. Juszczak, Reduced glutathione concentration in erythrocytes of patients with acute and chronic viral hepatitis. *Journal of viral hepatitis*, 1997; 4(2): 139-41.
148. Capone, F., et al., Characterization of metalloproteinases, oxidative status and inflammation levels in the different stages of fibrosis in HCV patients. *Clinical biochemistry*, 2012; 45(7-8): 525-9.
149. Venturini, D., et al., Increased oxidative stress, decreased total antioxidant capacity, and iron overload in untreated patients with chronic hepatitis C. *Digestive diseases and sciences*, 2010; 55(4): 1120-7.
150. Bhargava, A., et al., Occult hepatitis C virus elicits mitochondrial oxidative stress in lymphocytes and triggers PI3-kinase-mediated DNA damage response. *Free Radical Biology and Medicine*, 2011; 51(9): 1806-14.

151. Levent, G., et al., Oxidative stress and antioxidant defense in patients with chronic hepatitis C patients before and after pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin therapy. *Journal of Translational Medicine*, 2006; 4(1): 25-6.
152. Osman, H., et al., Serum levels of bcl-2 and cellular oxidative stress in patients with viral hepatitis. *Indian journal of medical microbiology*, 2007; 25(4): 323-4.
153. Machida, K., et al., Hepatitis C virus infection activates the immunologic (type II) isoform of nitric oxide synthase and thereby enhances DNA damage and mutations of cellular genes. *Journal of virology*, 2004; 78(16): 8835-43.
154. Mehta, S., J.M. Levey, and H.L. Bonkovsky, Extrahepatic manifestations of infection with hepatitis C virus. *Clinics in liver disease*, 2001; 5(4): 979-1008.
155. Choi, J., et al., Redox modulation of the hepatitis C virus replication complex is calcium dependent. *Free Radical Biology and Medicine*, 2006; 41(9): 1488-98.
156. Choi, J., et al., Reactive oxygen species suppress hepatitis C virus RNA replication in human hepatoma cells. *Hepatology*, 2004; 39(1): 81-9.
157. Forns, X., R.H. Purcell, and J. Bukh, Quasispecies in viral persistence and pathogenesis of hepatitis C virus. *Trends in microbiology*, 1999; 7(10): 402-10.
158. Cichoż-Lach, H. and A. Michalak, Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2014; 20(25): 8082-3.
159. Choi, J. and J.-H. James Ou, Mechanisms of liver injury. III. Oxidative stress in the pathogenesis of hepatitis C virus. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2006; 290(5): 847-51.
160. Li, S., et al., The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases. *International journal of molecular sciences*, 2015; 16(11): 26087-124.
161. Seren, Ö., et al., Serum levels of advanced oxidation protein products, malonyldialdehyde, and total radical trapping antioxidant parameter in patients with chronic hepatitis C. *Turk J Gastroenterol*, 2011; 22(1): 47-53.
162. Zuwała-Jagiello, J., et al., Advanced oxidation protein products and inflammatory markers in liver cirrhosis: a comparison between alcohol-related and HCV-related cirrhosis. *Acta Biochimica Polonica*, 2011; 58(1):59-65.
163. Cardin, R., et al., DNA oxidative damage in leukocytes correlates with the severity of HCV-related liver disease: validation in an open population study. *Journal of hepatology*, 2001; 34(4): 587-92.
164. Chrobot, A.M., A. Szaflarska-Szczepanik, and G. Drewa, Antioxidant defense in children with chronic viral hepatitis B and C. *Medical Science Monitor*, 2000; 6(4): 713-8.

- 165.** El-Kannishy, G., et al., Persistent oxidative stress in patients with chronic active hepatitis-C infection after antiviral therapy failure. *Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association*, 2012; 18(6): 375-6.
- 166.** Jain, S.K., et al., Oxidative stress in chronic hepatitis C: not just a feature of late stage disease. *Journal of hepatology*, 2002; 36(6): 805-11.
- 167.** Deneke, S.M., Thiol-based antioxidants, in *Current topics in cellular regulation*. Elsevier. 2001; 151-80.
- 168.** Emerit, I., et al., Clastogenic factors as biomarkers of oxidative stress in chronic hepatitis C. *Digestion*, 2000; 62(2-3): 200-7.
- 169.** Mutlu-Türkoglu, U., et al., The effects of interferon-alpha on serum lipid peroxidation and total thiol content in patients with chronic active hepatitis-C. *Research communications in molecular pathology and pharmacology*, 1997; 96(3): 357-61.
- 170.** Serejo, F., et al., Oxidative stress in chronic hepatitis C: the effect of interferon therapy and correlation with pathological features. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2003; 17(11): 644-50.
- 171.** Duygu, F., et al., Prolidase and oxidative stress in chronic hepatitis C. *Journal of clinical laboratory analysis*, 2012; 26(4): 232-7.
- 172.** Głowacki, R. and E. Bald, Fully automated method for simultaneous determination of total cysteine, cysteinylglycine, glutathione and homocysteine in plasma by HPLC with UV absorbance detection. *Journal of Chromatography B*, 2009; 877(28): 3400-4.
- 173.** Mourad, T., K.-L. Min, and J.-P. Steghens, Measurement of oxidized glutathione by enzymatic recycling coupled to bioluminescent detection. *Analytical biochemistry*, 2000; 283(2): 146-52.
- 174.** Lin, C.-c. and M.-c. Yin, Vitamins B depletion, lower iron status and decreased antioxidative defense in patients with chronic hepatitis C treated by pegylated interferon alfa and ribavirin. *Clinical Nutrition*, 2009; 28(1): 34-8.
- 175.** Ansari, M.H.K., M.-D. Omrani, and F. Kheradmand, Oxidative stress response in patients infected by diverse hepatitis C virus genotypes. *Hepatitis monthly*, 2015; 15(2):e22069.
- 176.** Dertli, R., et al., Dynamic thiol-disulfide homeostasis is disturbed in hepatitis B virus-related chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Turkish journal of medical sciences*, 2018; 48(5): 985-92.
- 177.** Kolgelier, S., et al., Impaired thiol-disulphide balance in acute brucellosis. *Japanese journal of infectious diseases*, 2016; JJID: 196-7.

- 178.** Tufan, Z.K., et al., A retrospective controlled study of thiol disulfide homeostasis as a novel marker in Crimean Congo hemorrhagic fever. *Redox Report*, 2017; 22(6): 241-5.
- 179.** Kara, S.S., et al., Alteration of thiol-disulphide homeostasis in acute tonsillopharyngitis. *Redox Report*, 2017; 22(5): 205-9.
- 180.** Vendemiale, G., et al., Oxidative stress in symptom-free HCV carriers: relation with ALT flare-up. *European journal of clinical investigation*, 2001; 31(1): 54-63.
- 181.** Huang, X., et al., Liver damage in patients with HCV/HIV coinfection is linked to HIV-related oxidative stress. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016; 2016:8142431.




8. EKLER

Ek-1: Etik Kurul Kararı

Ek-2: Turnittin Raporu



HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ Etik Kurul Kararı	
TARİH	: 11.03.2019
OTURUM	: 03
SAAT	: 13:00

HRÜ/19.03.31	<p>Karar: Üniversitemiz Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyolojisi Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Reşat CEYLAN'ın yürütücüsü olduğu "Kronik Hepatit C Hastalarında Tiyol Disülfüt, Total Antioksidan kapasite (TAS) ve Total Oksidan kapasite (TOS) Düzeylerinin Belirlenmesi" başlıklı çalışmaya Etik Kurul onayı verilmesine,</p> <p>Oy birliği ile karar verilmiştir.</p> <p style="text-align: center;"> ASLI GIBİDİR Prof. Dr. Zehra YILMAZ Etik Kurul Başkanı</p>
---------------------	---



T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU VE BEYAN BELGESİ

Öğrencinin

T.C. : 47935900074

Adı, Soyadı : Tuba Damar ÇAKIRCA

Anabilim Dalı: Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tezin Adı : Kronik Hepatit C Hastalarında Total Oksidan Seviye, Total Antioksidan Seviye ve Dinamik Tiyoil Disülfid Dengesinin Araştırılması

MEZUNİYET SONRASI EĞİTİM KOORDİNASYON KURULU BAŞKANLIĞINA

Yukarıda başlığı belirtilen Kronik Hepatit C Hastalarında Total Oksidan Seviye, Total Antioksidan Seviye ve Dinamik Tiyoil Disülfid Dengesinin Araştırılması çalışmamın; *kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç* kısımlarından oluşan toplam 44 sayfalık kısmına ilişkin, 30/09/2019 tarihinde şahsım/ danışmanım tarafından "TURNITIN" adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, benzerlik oranı %14'tür.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kabul/Onay ve Bildirim sayfaları hariç,
- 2- Kaynakça hariç
- 3- Alıntılar hariç
- 4- 6 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Yukarıda bilgileri verilen tezin, Mezuniyet Sonrası Eğitim Koordinasyon Kurulu tarafından kabul edilen Uzmanlık Tezinin orijinallik raporu alınması uygulama esasları ile belirlenen azami benzerlik oranlarını aşmadığını ve bütün bilgilerin, akademik kurallara uygun olarak toplanıp sunulduğunu, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçları andığımı, blok şeklinde alıntılar yapmadığımı ve tüm alıntılarının bilimsel atıf kuralları çerçevesinde kaynağını gösterdiğimi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi ile Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesinin 8. maddesinde yer alan etik ihlallerden her hangi birisinin yer almadığımı, etik ihlal tespiti halinde, tüm hukuki yasal işlemleri kabul ediyorum.

Gereğini saygılarımla arz ederim. 02/10/2019

Tezi Hazırlayan Uzmanlık Öğrencisinin

Adı-Soyadı: Tuba Damar ÇAKIRCA

İmzası:

Yukarıda yer alan raporun ve beyanın doğruluğunu onaylarım. 02/10/2019

Danışmanın

Unvanı-Adı-Soyadı: Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Reşat CEYLAN

İmzası:

% **14**

BENZERLIK ENDEKSI

% **8**

İNTERNET
KAYNAKLARI

% **7**

YAYINLAR

% **9**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.yaklasim.com İnternet Kaynağı	%2
2	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	%1
3	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	%1
4	eviralhepatitisreview.org İnternet Kaynağı	%1
5	Submitted to Inonu University Öğrenci Ödevi	<%1
6	TURGUT, Burak, ERGEN, İrfan and İLHAN, Nevin. "Sodyum Selenitle Oluşturulmuş Deneysel Katarakt ", Galenos, 2017. Yayın	<%1
7	acikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
8	beta.hcplive.com	

9 Submitted to Kocaeli Üniversitesi
Öğrenci Ödevi

10 www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080
İnternet Kaynağı

11 endoskopi.tgv.org.tr
İnternet Kaynağı

12 Submitted to Harran Üniversitesi
Öğrenci Ödevi

13 issuu.com
İnternet Kaynağı

14 link.springer.com
İnternet Kaynağı

15 annals.org
İnternet Kaynağı

16 www.yumpu.com
İnternet Kaynağı

17 Submitted to Beykent Üniversitesi
Öğrenci Ödevi

18 Submitted to Hacettepe University
Öğrenci Ödevi

19 YİĞENOĞLU, Özgür, UĞUR, Mete Gürol,

ÖZTÜRK, Ebru, BALAT, Özcan and EREL, Özcan. "Tekrarlayan gebelik kayıplarının etyopatogenezinde oksidatif stresin rolü", TUBITAK, 2011.

Yayın

20

studylibtr.com

İnternet Kaynağı

<% 1

21

ekmud2015.org

İnternet Kaynağı

<% 1

22

Submitted to Erciyes Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

<% 1

23

acikerisim.aku.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

24

Kolgazi, Meltem, Fatih Ozgur, Omer Beyazoglu, Ali Kocagoz, Mehmethan Celik, Merve Elmas, Meral Yuksel, Feriha Ercan, and Inci Alican. "Role of the cholinergic anti-inflammatory pathway in endotoxemia-induced multi-organ damage in the rat", Journal of Marmara University Institute of Health Sciences, 2015.

Yayın

<% 1

25

studylib.net

İnternet Kaynağı

<% 1

26

Submitted to Kahramanmaraş Sütçü İmam University

Öğrenci Ödevi

<% 1

27 ÖZCAN, Oğuzhan, ERDAL, Hüseyin, ÇAKIRCA, Gökhan and YÖNDEN, Zafer. "Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri", Medisan Yayınevi, 2015.
Yayın <% 1

28 Submitted to Marmara University
Öğrenci Ödevi <% 1

29 "Poster Presentations", Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology, 2016
Yayın <% 1

30 Rack Cheon Bae, Han Jin Cho, Jong Taek Oh, Eung Kap Lee et al. "Clinical factors influencing liver stiffness as measured by transient elastography (Fibroscan®) in patients with chronic liver disease", The Korean Journal of Hepatology, 2010
Yayın <% 1

31 kongre2019.toraks.org.tr
İnternet Kaynağı <% 1

32 Submitted to Gaziantep Aniversitesi
Öğrenci Ödevi <% 1

33 Submitted to Ordu Aniversitesi
Öğrenci Ödevi <% 1

34 cshd.org.tr
İnternet Kaynağı <% 1

35	Submitted to Kafkas Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
36	www.pamw.pl İnternet Kaynağı	<% 1
37	veteriner.fusabil.org İnternet Kaynağı	<% 1
38	viralhepatitdergisi.org İnternet Kaynağı	<% 1
39	bmcneurol.biomedcentral.com İnternet Kaynağı	<% 1
40	www.mikrobiyolbul.org İnternet Kaynağı	<% 1
41	F.S. Frenzen, U. Kutschan, N. Meiswinkel, B. Schulte-Hubbert, S. Ewig, M. Kolditz. "Admission lactate predicts poor prognosis independently of the CRB/CURB-65 scores in community-acquired pneumonia", Clinical Microbiology and Infection, 2018 Yayın	<% 1
42	Submitted to 58450 Öğrenci Ödevi	<% 1
43	www.tard.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
44	CİNGİ YİRÜN, Merve, ÜNAL, Kübranur,	<% 1

ALTUNSOY ŐEN, Neslihan, YİRÜN, Onur, AYDEMİR, Çiğdem and GÖKA, Erol. "Bipolar Bozuklukta Oksidatif Stresin Total Oksidan Seviye, Total Antioksidan Seviye ve Oksidatif Stres İndeksi Değerleri Bakımından İncelenmesi", Türk Nöropsikiyatri Derneği/Turkish Neuropsychiatric Society, 2016.
Yayın

45

elib.suub.uni-bremen.de
İnternet Kaynağı

<% 1

46

dosya.marmara.edu.tr
İnternet Kaynağı

<% 1

47

KÖLGELİER, Servet, DEMİR, Lütfi Saltuk, DEMİR, Nazlım Aktuğ, ÖZÇİMEN, Serap and TABAK, Selçuk. "Adıyaman İlindeki Gebelerde HBsAg ve Anti HCV Pozitifliği", Galenos Yayınevi, 2012.
Yayın

<% 1

48

www.tard.gen.tr
İnternet Kaynağı

<% 1

49

Submitted to Istanbul Medeniyet Āniversitesi
Öğrenci Ödevi

<% 1

50

www.klimik.org.tr
İnternet Kaynağı

<% 1

51

birkucukgezgin.com
İnternet Kaynağı

<% 1

- 52 ERGÜNAY, Koray and ABACIOĞLU, Hakan. "Hepatit C Virusunun Genomik Varyasyonları ve Kliniğe Etkileri", Mikrobiyoloji Derneği, 2015. Yayın <% 1
-
- 53 sbu.saglik.gov.tr İnternet Kaynağı <% 1
-
- 54 www.jpmps.org İnternet Kaynağı <% 1
-
- 55 motifyayincilik.dergipark.gov.tr İnternet Kaynağı <% 1
-
- 56 www.ejao.org İnternet Kaynağı <% 1
-
- 57 paperzz.com İnternet Kaynağı <% 1
-
- 58 Submitted to Mugla University Öğrenci Ödevi <% 1
-
- 59 www.readperiodicals.com İnternet Kaynağı <% 1
-
- 60 ÇELİK, Hakim, KOYUNCU, İsmail, KARAKILÇIK, Ali Ziya, GÖNEL, Ataman and MUSA, Davud. "Radyasyonlu Ortamlarda Çalışan İnsanlarda İyonize ve Non-İyonize Radyasyonun Oksidatif Stres ve Antioksidan Seviye Üzerindeki Etkileri", AVES Yayıncılık, 2016. <% 1

61

KURKU, Hüseyin and SORAN, Mustafa.
"Oxidative Stress Levels of Serum and Urine in
Enuresis", Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp
Fakültesi, 2017.

Yayın

<% 1

62

ÖZBEK, Hanefi, TUNCER, İlyas, DÜLGER,
Haluk, UĞRAŞ, Serdar, BAYRAM, İrfan,
TÜRKDOĞAN, Kürşat and UYGAN, İsmail. "E
vitamini, N-asetil sistein, penisilin-G ve Urtica
dioica L.'nin phalloidin toksisitesi üzerine
etkileri", TUBITAK, 2005.

Yayın

<% 1

63

Submitted to Eskisehir Osmangazi University
Öğrenci Ödevi

<% 1

64

Submitted to Afyon Kocatepe University
Öğrenci Ödevi

<% 1

65

Submitted to Canakkale Onsekiz Mart University
Öğrenci Ödevi

<% 1

66

Submitted to TechKnowledge Turkey
Öğrenci Ödevi

<% 1

67

Submitted to Istanbul Medipol Üniversitesi
Öğrenci Ödevi

<% 1

68

Submitted to Konya Necmettin Erbakan
University
Öğrenci Ödevi

<% 1

69

"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish
Journal of Biochemistry, 2015

Yayın

<% 1

70

TORUN, Emel, TANYERİ, Bilge, ÜNSAL,
Nursel, DEMİR DOĞAN, Ayşegül,
BAYRAKTAR, Süleyman and ÖKTEM, Faruk.
"İndirek hiperbilirubinemili yenidoğanlarda
fototerapinin oksidatif stres üzerine etkisi", Dicle
Üniversitesi, 2013.

Yayın

<% 1

Alıntıları çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

Kapat

Bibliyografyayı Çıkart

Kapat