

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ ARAŞTIRMA VE UYGULAMA
HASTANESİ'NE BAŞVURAN HASTALARDAN HEPATİT
ŞÜPHESİYLE MİKROBİYOLOJİ LABORATUVARINA
GÖNDERİLEN/VERİLEN KAN ÖRNEKLERİNDE ANTİ HCV
GÖRÜLME SIKLIĞI

ASLI ÇABUK

YÜKSEK LİSANS TEZİ
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
2010

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ ARAŞTIRMA VE UYGULAMA
HASTANESİ'NE BAŞVURAN HASTALARDAN HEPATİT
ŞÜPHE İYLE MİKROBİYOLOJİ LABORATUVARINA
GÖNDERİLEN/VERİLEN KAN ÖRNEKLERİNDE ANTİ HCV
GÖRÜLME SIKLIĞI

ASLI ÇABUK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. M. ZAHİR BAKICI

SİVAS
2010

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Ömer POYRAZ



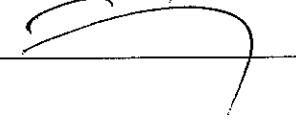
Üye: Prof. Dr. Semra ÖZÇELİK



Üye: Prof. Dr. M. Zahir BAKICI

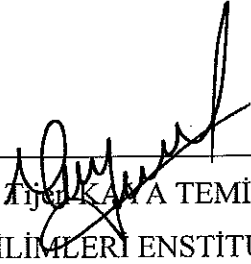


Üye (Danışman): Prof. Dr. M. Zahir BAKICI



ONAY

Bu tez çalışması, 24/06/2010 tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Tijen KAYA TEMİZ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MÜDÜRÜ

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 24.09.2008 tarihli ve 007 sayılı toplantısında kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzu adlı yönergeye göre hazırlanmıştır.

ÖZET

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ ARAŞTIRMA VE UYGULAMA
HASTANESİ'NE BAŞVURAN HASTALARDAN HEPATİT
ŞÜPHESİYLE MİKROBİYOLOJİ LABORATUVARINA
GÖNDERİLEN/VERİLEN KAN ÖRNEKLERİNDE ANTİ HCV
GÖRÜLME SIKLIĞI

Aslı ÇABUK

Yüksek Lisans Tezi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. M. Zahir BAKICI

2010, 39 sayfa

Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi' ne 2003–2007 yılları arasında başvuran hastalardan Mikrobiyoloji laboratuvarına hepatit şüphesiyle gönderilen/verilen kan örneklerinde HCV antikorunun görülme sıklığı ve yıllar arasındaki dağılımları araştırılmıştır.

2003–2007 yılları arasında Mikrobiyoloji laboratuvarına hepatit şüphesiyle gönderilen/verilen toplam 105096 kan örneği sonucunun 2038' inde (% 1,9) anti HCV testi pozitif bulunmuştur. 2003 yılında incelenen 17036 kan örneğinden 16662' si (% 97,8) negatif iken, 374' ü (% 2,2) pozitif bulunmuştur. 2004 yılında incelenen 20217 kan örneğinden 19831'i (% 98,0) negatif iken, 386' sı (% 2,0) pozitif bulunmuştur. 2005 yılında incelenen 24244 kan örneğinden 23823' ü (% 98,2) negatif iken, 421' i (% 1,8) pozitif bulunmuştur. 2006 yılında incelenen 23807 kan örneğinden 23369' u (% 98,1) negatif iken, 438' i (% 1,9) pozitif bulunmuştur. 2007 yılında incelenen 19792 kan örneğinden 19373' ü (% 97,8) negatif iken, 419' u (% 2,2) pozitif bulunmuştur.

Sonuç olarak, 2003–2007 yılları arasında anti HCV test sonuçlarının yıllara göre dağılımı incelendiğinde pozitiflik yönünden diğer yıllara göre 2003 ve 2007 yıllarında istatistiksel olarak farklılık anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla kıyaslandığında elde ettiğimiz bulgular bazı illerde yapılan çalışmalarla

farklılık gösterirken, bazı illerde yapılan çalışmalarla paralellik göstermektedir. Elde edilen oranlara bakılacak olursa anti HCV pozitifliğinin ilimizde ve ülke genelinde önemli bir problem olduğu görülmektedir.

Anahtar kelime: Anti HCV pozitifliği

ABSTRACT

THE FREQUENCY OF PREVALENCE OF ANTI HCV IN THE BLOOD SAMPLES THAT WERE SENT TO MICROBIOLOGY LAB WERE TAKEN FROM THE PATIENTS WHO APPLIED TO CUMHURIYET UNIVERSITY RESEARCH AND APPLICATION HOSPITAL FOR THE SUSPECT OF HEPATITIS

ASLI CABUK

Thesis of Post Graduate, Department of Microbiology

Supervisor: Prof. Dr. M. Zahir BAKICI

2010, 39 pages

The blood samples that were taken from the patients who applied to Cumhuriyet University Research and Application Hospital between the years of 2003–2007 were sent to Microbiology lab for the suspect of hepatitis. In these blood samples, the frequency of antibody of HCV and its range in years have been researched.

The results of 105096 blood samples that have been sent for the suspect of hepatitis to Microbiology lab between the years of 2003-2007, of 2038 (% 1,9) results in anti HCV tests have been found positive.. While from the 17036 blood samples that have been studied in 2003, 16662 of them (% 97,8) are negative, 374 of them (% 2,2) have been found positive. From the 20217 blood samples that have been studied in 2004, 19831 of them (% 98,0) are negative, 386 of them (% 2,0) have been found positive. While from the 24244 of blood samples that have been studied in 2005, 23823 of them samples (% 98,2) are negative, 421 blood samples of them (% 1,8) have been found positive. While from 23807 blood samples which have been studied in 2006, 23369 of them (% 98,1) are negative, 438 blood samples of them (% 1,9) have been found positive. While from the 19792 blood samples that have been studied in 2007, 19373 of them (% 97,8) are negative, 419 of them (% 2,2) have been found positive.

As a result, when the dispersion of anti HCV test results are analyzed according to the range of years, the difference has been found logical statistically in the years of 2003 and 2007 when compared with other years from the aspect of positiveness($p < 0,05$). When compared to the other studies in our country, the evidences that we get differ from the studies that have been carried out in some cities, though they have common points in the studies of some cities. When we look at the rates we get, it can be seen that the positiveness of Anti HCV is a significant problem in our city and around the country.

Key word: Anti HCV positiveness

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca benden desteğini, bilgisini esirgemeyen ve bana her zaman her konuda yardımcı olan tez danışmanım, hocam, Prof. Dr. M. Zahir BAKICI' ya, istatistiksel değerlendirmelerde yardımlarından dolayı Ziyet ÇINAR' a, çalışma arkadaşlarıma ve hayatım boyunca bana büyük destek olan, hiç bir fedakarlıktan kaçınmayan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiii
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2 GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tarihçe.....	3
2.2 Genel Özellikleri.....	3
2.3 HCV replikasyonu.....	6
2.4 Hepatit C Enfeksiyonunun Kliniği.....	9
2.4.1 Akut Hepatit C.....	10
2.4.2 Fulminan Hepatit.....	11
2.4.3 Kronik Hepatit C.....	11
2.4.4 Hepatoselüler Karsinoma (HSK).....	12
2.4.5 Hepatit C' nin Karaciğer Dışı Belirtileri.....	13
2.5 Hepatit C Enfeksiyonunun Tanısı.....	13
2.5.1 Serolojik Testler.....	13
2.5.2 Moleküler Testler.....	14
2.5.3 Karaciğer Biyopsisi.....	16
2.6 Hepatit C Enfeksiyonunun Epidemiyolojisi.....	17
2.7 Hepatit C Enfeksiyonunun Bulaş Yolları.....	18
2.7.1 Parenteral Bulaş.....	18
2.7.1.1 Kan ve kan ürünleri transfüzyonu.....	18
2.7.1.2 Hemodiyaliz hastaları.....	19
2.7.1.3 Organ transplantasyonu.....	19
2.7.1.4 Nozokomiyal bulaş.....	19
2.7.1.5 Meslekle ilgili bulaşma.....	20
2.7.1.6 İntravenöz ilaç bağımlılığı.....	20
2.7.1.7 Tatuaj ve Akupunktur.....	20
2.7.2 Nonparenteral Bulaş.....	20
2.7.2.1 Perinatal bulaş.....	20
2.7.2.2 Cinsel yolla bulaş.....	21
2.7.2.3 İntarafamiliyal bulaş.....	21
2.7.2.4 Parenteral olmayan uyuşturucu ilaç kullanımı.....	21
2.7.2.5 Diğer bulaş yolları.....	21
2.8 Hepatit C Enfeksiyonundan Korunma.....	22
2.9 Hepatit C Enfeksiyonunda Tedavi.....	23
3 GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1 Gereçler.....	26
3.2 Yöntem.....	26
4 BULGULAR.....	28

5	TARTIŞMA.....	29
6	SONUÇLAR.....	33
	KAYNAKLAR.....	34
	ÖZGEÇMİŞ.....	39

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 HCV' nin şematik görünümü.....	4
Şekil 2.2 HCV genomunun yapısı ve ürünleri.....	6
Şekil 2.3 HCV' nin yaşam döngüsü.....	7

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 4.1 Anti HCV test sonuçlarının yıllara göre dağılımı.....	28
---	----

KISALTMALAR DİZİNİ

ALT	Alanin Amino Transferase
Anti HCV	Hepatit C Virüs Antikoru
bDNA	Branched DNA
cDNA	Copy Deoksiribonükleik Asit
CDC	Centers for Disease Control
CMIA	Kemilüminesan Mikropartikül Enzim Immünojik Assay
DNA	Deoksiribonükleik Asit
ELISA	Enzim Linked Immüno Sorbent Assay
GSA	Gel Shift Analizi
HAV	Hepatit A Virüsü
HBV	Hepatit B Virüsü
HCV	Hepatit C Virüsü
HCV RNA	Hepatit C Virüsü Ribonükleik Asit
HSK	Hepatoselüler Karsinoma
HGV	Hepatit G virüsü
HIV	Human Immunodeficiency Virüs
HVR	Hypervariable Region
INF	İnterferon
IRES	Internal Ribosomal Entry Site
IU	İnternasyonel Ünite
LIA	Line Immünoassay
LDL	Low Density Lipoprotein
LKM-1	Karaciğer-böbrek antimikrozomal antikoru
MEIA	Mikropartikül Enzim Immünoassay
NANB	Non A, Non B Virüs
NANBH	Non A, Non B Hepatiti
NAT	Nükleikasit testi
ORF	Open Reading Frame
PCR	Polimeraz Chain Reaction
RT-PCR	Real time- PCR
RNA	Ribonükleik Asit
RIBA	Recombinant Immünoblot Assay
SSCP	Single Strand Conformationel Polymorphism
TMA	Transcription Mediated Amplification
TGGE	Temperature Gradient Gel Elektroforezi
UTR	Untranslated Region

GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu, kronik hepatit, karaciğer sirozu ve karaciğer kanserine yol açan önemli bir sağlık sorunu olarak görülmektedir. Dünya genelinde yaklaşık 210 milyon HCV ile enfekte hasta vardır [1,2]. Hepatit C enfeksiyonu görülme sıklığı açısından kıtalar ve ülkeler arasında ya da aynı ülkede bölgeler arasında farklılıklar gösterse de tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. Dünya nüfusunun yaklaşık % 3' ü Hepatit C taşıyıcısıdır [2-4]. Gelişmiş ülkelerde anti HCV sıklığı % 1-2 arasında değişmektedir. Türkiye' de bu oran % 1-2,4 arasında değişmektedir [2]. Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D)' nde ise genel popülasyonda anti HCV pozitifliği % 1,8 iken kan donörlerinde bu oran % 0,5' dir. Amerikan Hastalık Kontrol Merkezi' nin (Centers for Disease Control (CDC)) tahminine göre A.B.D' de 3,9 milyon kişide anti HCV pozitif olup, bunların 2,7 milyonu viremikdir. Ülkemizde de kronik hepatit B enfeksiyonundan sonra kronik hepatitlerin ikinci en sık sebebi HCV enfeksiyonudur [2].

Hepatit C virüsü başlıca kan ve kan ürünleri, damar içi ilaç bağımlılığı, transplantasyon, hemodiyaliz, enfekte iğne batması gibi parenteral yollarla bulaşan bir virüstür [4,5,6]. Ancak parenteral temas öyküsü olmayanlarda anti HCV pozitifliğinin saptanması; cinsel yol, perinatal bulaş, aile içi bulaş gibi nonparenteral bulaş şekillerinin varlığını ortaya koymaktadır [4,7]. Hepatit C virüsü tüm kanla bulaşan enfeksiyon etkenleri gibi hastane ortamında nozokomiyal olarak da bulaşabilmektedir [4,8].

Hepatit C virüsü, pozitif sarmallı, zarflı, Flaviviridae ailesine ait bir RNA virüsüdür. Kronik non-A, non-B hepatitlerin % 90' ından sorumludur [9]. Pek çok RNA virüsü gibi HCV' nin de genom düzeyinde değişkenliği fazladır. Bu RNA bağımlı RNA polimerazların "proofreading" (düzeltme) aktivitelerinin olmamasından kaynaklanır. Bu şekilde, genomun kısalığı, mutasyon oranının fazlalığı ve virüs topluluğunun genişliği, enfekte kişideki virüs topluluğunun bir ya da daha fazla nükleotid farklılığından oluşan, birbirinden farklı virüslerin toplamı olmasına yol açmaktadır. Bunlar "quasispecies" (türümsü) olarak adlandırılmaktadırlar. Bu özellik virüsün immün yanıtta kaçarak dirençli bir biçimde var olmasını ve enfeksiyonun sürekliliğini sağlar [10,11].

Hepatit C enfeksiyonunun önemli özelliklerinden ikisi akut enfeksiyonun sadece % 20 oranında semptomatik geçirilmesi ve % 85 oranında kronikleşmesidir. Kronik hepatit C (KHC) enfeksiyonu ise siroz ve karaciğer kanserinin en sık nedenleri

arasındadır. Kronik hepatitler tüm dünyada önemli sorunlar arasında bulunmaktadır [4,12,13].

Son yıllarda Akut Hepatit C enfeksiyonunun interferon (IFN) ile tedavisinin kronikleşmeyi önlediğine dair kanıtlar vardır. Bu nedenle akut dönemde yakalanan hastalarda bu tedavi denenmelidir [14,15]. KHC' li hastalarda IFN ve ribavirin kombinasyon tedavisi ile elde edilen en iyi yanıt oranı % 45–55' tir [16]. HCV ile enfekte olan kişilerin % 90' ında yaklaşık 3 ay sonra anti HCV pozitifleşmektedir. Akut enfeksiyon sonrası IFN tedavisi alan hastalarda anti HCV negatifleşebilmektedir. KHC' li hastaların ise tümünde anti HCV pozitifdir [17–19].

Hepatit C dünyanın başlıca sağlık sorunlarından biridir. Akut hepatitlerin % 20' sinden, kronik hepatitlerin % 70' inden son dönem sirozun % 40' ından hepatoselüler karsinomanın (HSK) % 60' ından ve karaciğer transplantasyonunun % 30' undan sorumludur [20].

HCV neden olduğu enfeksiyonun yüksek oranda kronikleşmesi, yüksek oranda mutasyona uğrayarak yeni genotip ve subtiplerin ortaya çıkması, tam bağışıklığın oluşmaması, tedavisinin kesin olmaması, sağlık çalışanlarının risk grubunda olması, henüz bir aşısının bulunmaması nedeni ile Dünya' da ve ülkemizde giderek daha büyük bir toplum sağlığı sorunu haline gelmektedir [21].

Çalışmamızda, Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi' ne 2003–2007 yılları arasında başvuran hastalardan Mikrobiyoloji laboratuvarına hepatit şüphesiyle gönderilen/verilen kan örneklerinde HCV antikorunun görülme sıklığı ve yıllar arasındaki dağılımların araştırılması amaçlanmaktadır.

GENEL BİLGİLER

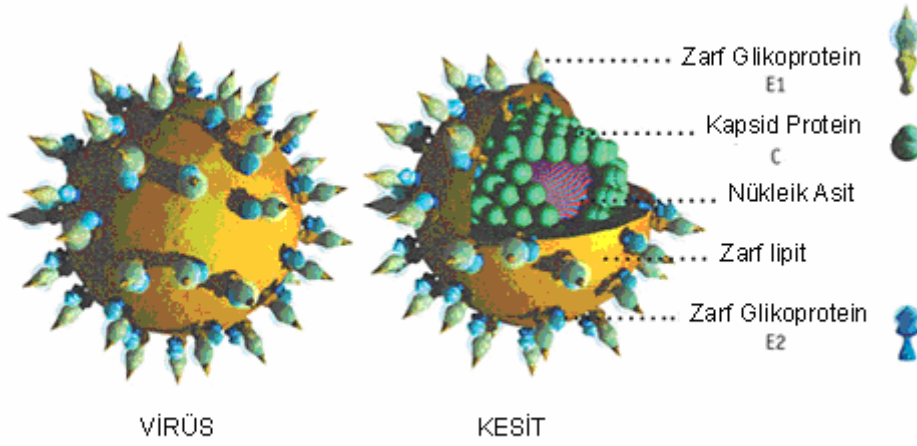
2.1 Tarihçe

1970' li yıllarda hepatit A virüsü (HAV) ve hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonlarının tanısında spesifik tanı testlerinin kullanılmasının ardından kan transfüzyonu sonrası gelişen hepatit olgularının hepsinin, bu virüslere ve bilinen diğer viral ajanlara bağlı olmadığı netlik kazanmış, literatürde bu olgular non-A, non-B hepatiti (NANBH) olarak adlandırılmıştır [22]. Şempanzelerin NANB hepatitli insanlardan elde edilen kan ürünleri ile aşılması, serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyinde sürekli bir artışa yol açarak, enfeksiyöz ajanın hastalığın nedeni olduğunu gösterir [23].

NANBH ajanının kloroform ile inaktive edilebildiği ve bu bulaşıcı ajanın 80 nm membran filtreden geçebildiği bildirilmiştir. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, NANBH' e neden olan ajanın küçük zarflı bir virüs olduğunu düşündürmektedir. Ancak, NANBH ajanının kültürünün yapılabilmesi için uygun bir hücre kültür sisteminin olmayışı ve şempanzelerin sınırlı miktarda tedarik edilebilmesi, NANBH' nin etken ajanının özelliklerinin ayrıntılı olarak incelenmesini yıllarca engellemiştir. 1989 yılında, NANBH virüsü ile enfekte şempanzelerin plazmalarından elde edilen nükleik asitler için yeni geliştirilen bir klonlama stratejisi kullanarak, NANBH' nin başlıca etken ajanının genomu karakterize edilmiştir [22,23]. 5-1-1 cDNA klonunun, NANBH' li kişilerden elde edilen serumla reaksiyon veren antijenik epitoplara kodladığı gösterilmiştir. Virüs ilk kez, 1989 yılında Choo ve ark. tarafından, NANBH' li insan kanları ile enfekte edilen şempanzelerin plazmalarından moleküler klonlamayla keşfedilmiş ve NANBH' nin çoğuna neden olan enfeksiyöz virüs daha sonra HCV olarak adlandırılmıştır [22,23]. Hepatit C, kronik non-A ve non-B hepatitlerinin % 90' ından sorumludur [22,24].

2.2 Genel Özellikleri

HCV, yaklaşık 50 nm büyüklüğünde, küreye benzer şekilde, pozitif polariteli, tek iplikli bir RNA virüsüdür [3,4]. Virüsün üzerinde yaklaşık 6 nm boyunda küçük glikoprotein çıkıntıları olan lipoprotein yapıda bir kılıf vardır. Bu kılıf 30-35 nm çapında ikozahedral yapıda bir nükleokapsidi çevreler (Şekil 2.1). Diğer kılıflı virüslerde olduğu gibi virüsün enfeksiyözitesi 4 °C' de nispeten, -70 °C' de tamamen stabildir. HCV ile enfekte plazmanın inaktivasyonu için 100 °C' de 5 dakika, 80 °C' de 72 saat ısıtılma, pastörizasyon, eter, kloroform, beta-propiolakton, formalin ya da solvent/deterjan ile muamele edilme gibi yöntemler gereklidir [25,26].



Şekil 2.1 HCV' nin şematik görünümü [27]

Klonlanan HCV genomlarının nükleotid ve aminoasit sekanslarının incelenmesi, bu virüsün yeni bir etken olduğunun belirlenmesinin yanı sıra onun hem hayvan pestivirüslerine (Bovine diarrhoea virüs, Hog cholera virüs) hemde insan filavivirüslerine (Yellow fever virüs, Dengue fever virüs) ve hepatit G virüsü (HGV)' ne akraba olabileceğini göstermiştir [22,26,24].

HCV' nin yapısı, genom özellikleri ve replikasyon döngüsü filavivirüslere benzer. Ancak bu gruptan farklılıklar göstermesi nedeniyle bugün flaviviridae ailesi içerisinde Hepacivirüs adıyla ayrı bir cins olarak sınıflandırılmıştır [22,25,26].

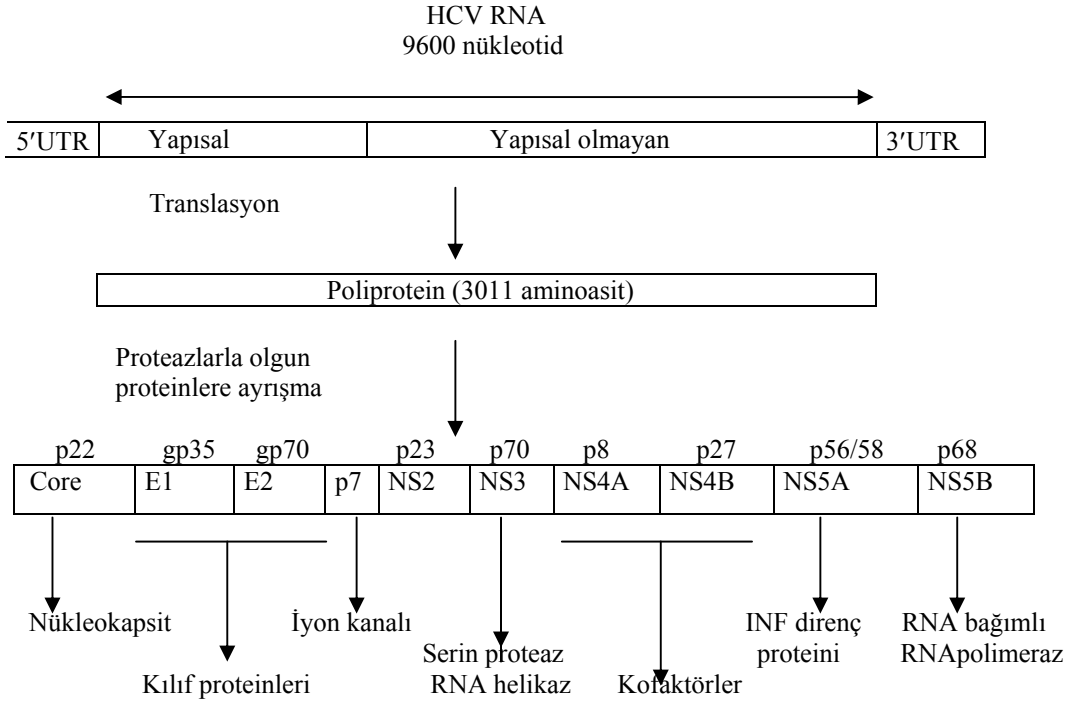
HCV genomu pozitif polariteli, yaklaşık 9600 nükleotid içeren tek iplikli RNA molekülüdür. Genom, 3' ve 5' uçlarda iki adet kodlamayan bölge (untranslated region; UTR) bulundurulur. Bu iki uç arasında, büyük bir prekürsör proteini kodlayan ve 9000' den fazla nükleotidden oluşan bir açık okunur bölge (open reading frame; ORF) bulunur [25,26]. ORF yaklaşık 3011 aminoasit uzunluğunda büyük bir polipeptin kodlar. Bu polipeptin sonradan virüs ve konak proteazları tarafından kesilerek işlevsel olarak farklı proteinler oluşturulur [25].

Genomun 5' ucunda bulunan yaklaşık 341 nükleotid uzunluğunda kodlamayan bölgesi, suşlar arasında yüksek oranda korunmuş nükleotid dizisine sahiptir. Bu özellik nedeniyle 5' UTR HCV viremisinin saptanması çalışmalarının hedef bölgesi olmuştur. 5'UTR, ORF' nin başlama kodonunun hemen proksimalinde, ribozomlara doğrudan bağlanmaya olanak tanıyan bir "internal ribosomal entry site (IRES)" bulunur. IRES viral genomun ökaryotik ribozomun 40S alt ünitesine tutunduktan sonra başka bir translasyon başlatıcı sinyale gerek duymaksızın ribozom tarafından okunmasını sağlar.

HCV IRES' inin yeri 344–354. nükleotidler olarak tanımlanmıştır. 5'UTR bölgesi, virüs replikasyonu ve viral proteinlerin translasyonunda önemli rol oynar. 5' UTR bölgesi, antisens oligonükleotidler ve ribozomlar gibi nükleik asit temelli antiviral ilaçların geliştirilmesi için hedef niteliğindedir [25,26].

Genomun 3' ucundaki kodlamayan bölgesi yaklaşık 30–60 nükleotid içerir. Bu bölge poly-U ya da poly-A ile sonlanır. Poly-U' dan sonra da 98 baz uzunluğunda 3'-X adlı dizi bulunur. Buranın viral replikasyonda önemli rol aldığı düşünülmektedir [25,26].

HCV, büyük tek bir poliprotein kodlar. Bu poliprotein sonradan virüs ve konak proteazları tarafından kesilerek işlevsel olarak farklı proteinler oluşturulur. Bu bireysel proteinler şu şekilde sıralanır: C, E1, E2, NS1 (p7), NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B (Şekil 2.2). İlk kodlanan kor proteini (p22) çok immunojenik bir proteindir. HCV ile enfekte kişilerde bu proteine karşı antikor bulunur. Bu proteine ait olduğu düşünülen biyolojik etkiler; gen transkripsiyonu, lipid metabolizması, apoptoz, steatoz ve hepatoselüler karsinom gelişimi olarak sıralanabilir. E1 ve E2 (gp35 ve gp70) iki kılıf glikoproteinidir. Bu glikoproteinler virüs partikülünün lipid kılıfı içine gömülüdürler ve konak hücreye tutunmada gereklidirler. C, E1 ve E2 proteinleri viral partikülü oluşturan yapısal proteinlerdir. Yapısal proteinlerden sonra iyon kanalı işlevi gördüğü düşünülen p7 proteini gelir. Yapısal olmayan proteinler NS2, NS3, NS4 ve NS5 membrana bağlı replikasyon kompleksi aracılığıyla virüsün replikasyonunda rol oynarlar. C-E1, E1-E2, E2-p7 ve p7-NS2 olmak üzere yapısal proteinler arasındaki bağlantılar hücre peptidazları tarafından kesilir. Yapısal olmayan proteinlerin olgunlaştırılması NS2–3 otoproteaz ve NS3-4A serin proteaz adlı iki viral proteaz tarafından gerçekleştirilir. NS5A' nın interferona direnci belirlediği saptanmıştır. NS5B RNA' ya bağımlı RNA polimeraz işlevi görür [25,26].



Şekil 2.2 HCV genomunun yapısı ve ürünleri [25]

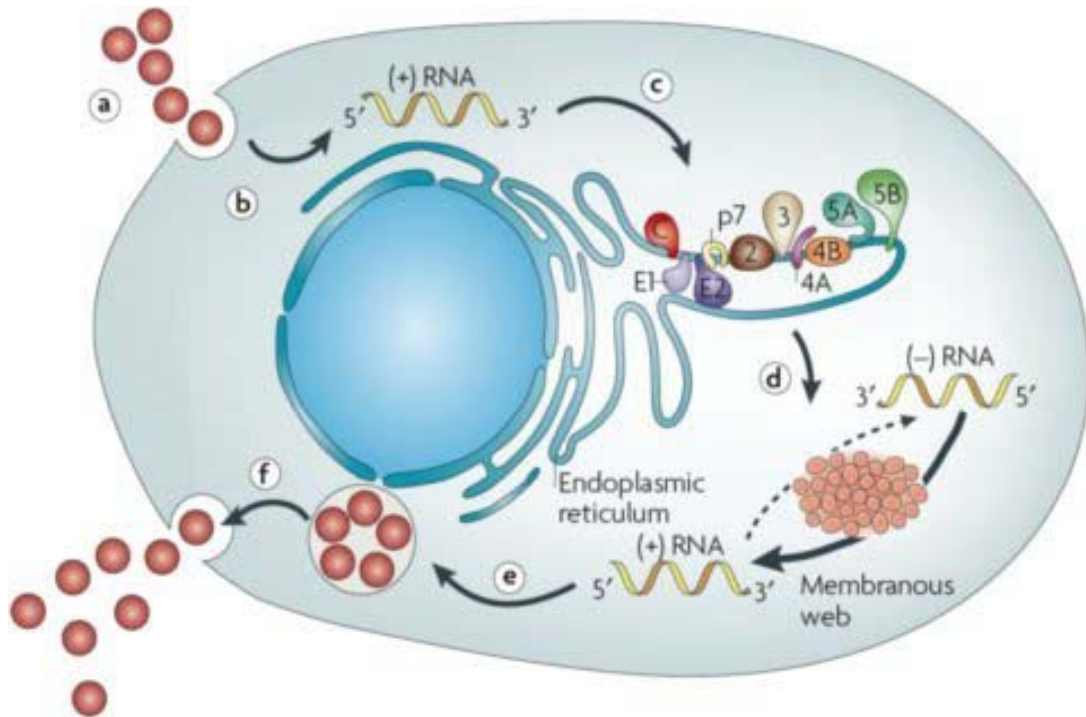
2.3 HCV replikasyonu

Virüs hücreye muhtemelen bir veya daha fazla özgül hücre yüzey reseptör molekülü ile etkileşerek girmektedir. HCV, E2 hepatosit yüzeyinde bulunan CD81' e yüksek afiniteyle bağlanır. Ancak virüsün içeri girmesi için CD81' in varlığı yeterli değildir. Başka yardımcı moleküller de gereklidir. Bu moleküller; düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptörü, C tipi lektinlerden DC-SIGN ve L-SIGN, çöpçü (scavenger) reseptör sınıf B tip I (SR-BI) olarak ileri sürülmüştür. Virüsün tutunması, penetrasyonu ile bir hücre içi endozomuna alınmasından sonra bölgesel pH değişikliği kılıf proteinlerinin yapısında değişiklik oluşturarak endozomal membran ile birleşmesini sağlar. Sonra viral RNA sitoplazma içine salınır. Bir mesajcı RNA gibi işlev gören viral RNA translasyona uğrar. Translasyon işlemi endoplazmik retikulum ile ilişkili biçimde gerçekleşir. Sonuçta üretilen poliprotein proteolitik ayrılmalara uğrayarak bireysel proteinlere parçalanır. Kor proteini sitoplazma içinde kalırken E1 ve E2 proteinleri endoplazmik retikulum lümenine salınarak membrana yapışık biçimde kalırlar. NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B' den oluşan replikaz kompleksi sitoplazma içinde endoplazmik retikulum kökenli membranöz ağ kümeleri oluşturur. Bu replikaz kompleksi genomik RNA' nın 3' ucundaki yapıları ve diziyi tanıyarak genomun negatif sarmallı kopyasını sentezler. Oluşturulan çift sarmallı RNA pozitif sarmallı RNA sentezinde bir kalıp görevi görür. Pozitif sarmallı viral RNA endoplazmik retikulum ve

golgi cihazında yeni viral partiküller içine paketlenerek hücreden salınır (Şekil 2.3) [25,28,29].

Birçok RNA virüsünde olduğu gibi HCV' nin de genom düzeyinde değişkenliği fazladır. Yüksek genetik çeşitlilik, replikasyonda görev alan RNA' ya bağımlı RNA polimerazların (NS5B) "proofreading" (düzeltme) aktivitelerinin olmamasıyla açıklanmaktadır. Bu nedenle yeni sentezlenen RNA sarmallarına yanlış girmiş bazıları uzaklaştırıcı önemli bir onarım mekanizması çalışmamaktadır. Bu yüzden HCV sürekli olarak mutasyona uğrar ve bir kişide asla özdeş RNA genomlarının homojen bir topluluğu olarak bulunmaz [25,26,28,30].

HCV viryonlarının kandaki yarı ömrünün yaklaşık 2,5 saat olduğu, kronik olarak enfekte olan bir kişide her gün, 1×10^{12} viryon olduğu hesaplanmaktadır. Bu şekilde, genomun kısıtlılığı, mutasyon oranının fazlalığı ve virüs topluluğunun genişliği, enfekte kişideki virüs topluluğunun bir ya da daha fazla nükleotid farklılığından oluşan, birbirinden farklı virüslerin toplamı olmasına yol açmaktadır. Bunlar quasispecies (türümsü) olarak adlandırılmaktadır [30].



Şekil 2.3 HCV' nin yaşam döngüsü a) Virüsün reseptöre bağlanması ve hücreye girişi b) sitoplazmik serbestleşme ve soyunma, c) IRES-aracılı translyasyon ve poliprotein işlenmesi, d) RNA replikasyonu, e) paketlenme ve toplanma f) viryon olgunlaşması ve salınımı [29]

HCV genom yapısının enfekte konakta oluşan bu özelliği sayesinde yaşadığı ortama olağanüstü bir adaptasyon sağlamaktadır. Her an bir başkasından çok az farklar taşıyan virüs toplulukları diğerlerine göre avantajlı duruma geçebilmekte, böylece o belli grup çoğalarak enfeksiyonu sürdürmede hakim olmakta ve enfeksiyonun sürekliliği sağlanmaktadır. Bunun tipik örneği tedaviye oluşan direnç ya da bağışıklık sisteminden kaçıştır. On yılı aşan süreler içerisinde, bir kişideki HCV enfeksiyonunu sürdüren suşlar incelendiğinde virüsün genomunun ortalama nükleotid başına, yılda yer değiştirme hızı hesaplanabilmiş ve yaklaşık 1,44 ile $1,92 \times 10^{-3}$ olarak bulunmuştur[31]. Burada en hızlı değişen bölgelerin kılıf proteinlerini kodlayan E1 ve E2 bölgeleri olduğu saptanmıştır. HVR-1' in HCV' deki genetik mutasyonlar için en önemli bölge olduğu bulunmuştur. HVR-1, E2 kılıf proteininin N-terminal aminoasitinden başlayan 27 aminoasit uzunluğundaki bölgedir. HVR-1' deki önemli dizi değişikliği, onu HCV tür ayrımında bir gösterge olarak kullanma olanağı sağlamaktadır. HVR-1 bütün genotiplerde bulunmasına rağmen HVR-2 yalnızca genotip 1b' de bulunur. HVR-2 yedi aminoasit içermektedir ve E2 kılıf proteininin 91-97. pozisyonuna yerleşmiştir. HVR-1' deki türümsü yapıların durumu konağın immünolojik yanıtının derecesine bağlıdır. Konak immün yanıtı baskılandığında HVR-1 oranı düşer. Türümsü yapı 5'UTR hariç HCV genomunun her bölgesine dağılmış durumdadır. HVR-1, HCV genomunda türümsü yapı gösteren en karakteristik bölgedir. Türümsü yapı IFN tedavisine yanıtı etkileyen bir faktördür. HVR-1' deki türümsü kompleksliği ile tedaviye yanıt arasında ters ilişki vardır. Türümsü kompleksliğinin derecesi arttıkça IFN tedavisine yanıt azalır. Enfeksiyonun başlangıcındaki türümsü kompleksliği, hastalığın son safhasına göre daha düşüktür. Buna paralel olarak akut HCV enfeksiyonlarının IFN tedavisine yanıtı, kronik enfeksiyonlardan daha iyidir. HVR-1 bölgesindeki türümsülerin fazlalığının interferona yanıtı ile ilgili bugün birçok çalışma sonuçlarına göre doğrulanmaktadır [32].

Türümsülerin saptanması klonlama ve ardından "sekanslama" (DNA dizi analizi) ile yapılabileceği gibi, daha basit yöntemler olan "heteroduplex gel shift analizi" (GSA), "temperature gradient gel elektroforezi" (TGGE) ve "single-strand conformationel polymorphism" (SSCP) ile yapılabilmektedir [25,26,28,30].

Tüm genom dizileri belirlenmiş HCV suşları incelendiğinde, virüsün genomu boyunca, hemen hemen tüm bölgeleri kapsayan, DNA ya da protein dizisi benzerlikleri göze çarpmış ve bunları grup ve alt gruplar halinde sınıflandırmak mümkün olmuştur. Bu sınıflandırma "genotiplerin" ortaya çıkmasına yol açmıştır [25, 30]. Genel olarak

kabul gören bir sınıflandırmaya göre bugün bu genotiplerin ana tipleri arap harfleri ile (1,2,3 ..), alt tipleri ise küçük latin harfleri (a,b,c,...) ile anılmaktadırlar (1a,1b,2a...). Bugün kimi araştırmacılara göre 6, kimisine göre ise 11 ana HCV tipi bulunmaktadır. [30,33]. Bunların çeşitli alt tiplerle birlikte yaklaşık 70' e ulaştığı bildirilmektedir. Farklı genotipler arasındaki dizi benzerliği % 55–72 arasında değişebilmektedir. Alt gruplarda bu oran %75 ile 86 arasındadır. İzolatlar ise kendi aralarında % 88 gibi bir dizi benzerliği gösterirler. Esas olarak 1, 2 ve 3 no' lu genotip tüm dünyada yaygın bir şekilde görülmektedir. 1a ABD' de en yaygın tiptir. 1b' nin Japonya, Güney ve Doğu Avrupa ve Güneydoğu Asya' da, genotip 2 tüm dünyada, genotip 3 çoğunlukla Hindistan, Pakistan, Avustralya ve İskoçya' da, genotip 4 Ortadoğu ve Afrika' da, genotip 5 Güney Afrika' da, genotip 6 Hong Kong' da yaygın olan tiplerdir. Türkiye' de en sık genotip 1b görülür. Genotiplerin toplumlarda dağılımı risk grupları, yaş gibi faktörlerle de değişiklik göstermektedir [25,30].

Bugün genotiplerle ilgili yapılan birçok çalışma sonuçlarına göre belli genotiplerin hastalığın tedavisine farklı cevap verdikleri saptanmıştır. Özellikle hastalarda HCV genotip 1b ile enfeksiyon ve viral yükün yüksekliği IFN' a düşük düzeyde yanıt ya da yanıtızlıkta birbirinden bağımsız faktörler olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Uzun süreli yanıt elde edilebilen hastalar genotipler açısından incelendiğinde, genotip 2 ve 3 ile enfekte olmuş hastalarda, 1b ve 1a ile enfekte olanlara göre HCV RNA' nın serum, karaciğer, hatta mononükleer lökositlerden eradikasyonu belirgin bir şekilde daha fazla olmaktadır. İntravenöz uyuşturucu kullananların da başlıca tip 3, 2 ve daha az bir oranda da tip 1a ile enfeksiyona yakalandıkları gösterilmiştir. Tip 1b ise kan verilmesi sonrası ve sporadik hepatitlerde daha sık oranda bulunmaktadır. Bugün HCV enfeksiyonu ve genotiplerle ilgili önemli bir bulgu genotip 1b ile enfekte karaciğer transplantasyonu olanların, diğerlerine göre daha sık ve daha hızlı akut veya kronik hepatit oluşturmalarıdır. Genotipleme enfeksiyonun kaynağını belirlemek için de kullanılabilen, böylece belli bir genotipin saptanmasından sonra bulaşmanın takibi için de uygun primer seçimi yapılarak daha etkili olunabilmektedir [25,30,34].

2.4 Hepatit C Enfeksiyonunun Kliniği

HCV enfeksiyonu akut veya kronik hepatit şeklinde seyredebilir. Akut hepatitten sonra olguların hemen hemen % 80' i kronik hepatit tablosuna girer. Kronik HCV enfeksiyonlardan sonra % 20 oranında siroz ve primer hepatoselüler kanser gelişimi saptanır [35]. HCV enfeksiyonu Birleşik Devletler' deki en sık kan yoluyla bulaşan

enfeksiyon olsa da, hastaların çoğunda hastalığın doğal seyri hafiftir [36,37]. HCV' ye maruz kalan hastaların akut evrede % 15 ile % 40' ı enfeksiyonu temizler. Geri kalan % 60 ile % 85 hastada enfeksiyon kronikleşir. HCV ile enfekte hastaların yaklaşık % 20' de, ortalama 20 yıl süren bir sürecin sonunda, siroz gelişir. Eş zamanlı yoğun alkol kullanımında, HIV enfeksiyonu varlığında, erkeklerde ve 40 yaşından sonra enfekte olanlarda siroza ilerleme hızlanır. Sonraki süreçte sirozlu hastalarda son evre karaciğer hastalığı (10 yıl sonunda % 30) ve hepatoselüler karsinoma (yılda % 1 ile % 4) ortaya çıkma riski vardır [36].

2.4.1 Akut Hepatit C

Genellikle asemptomatik olan akut hepatit C olguları, bu nedenle, sıklıkla gözden kaçmaktadır [26,38–40]. Akut hepatit C klinik tablosuyla ilişkili bilgiler çoklukla transfüzyon sonrası ya da bilinen enfekte bir temas sonrası izlemlerden elde edilmektedir. Akut HCV enfeksiyonunun klinik özellikleri genel olarak akut hepatit A ve B' ye benzemektedir, ancak daha hafif gidişlidir [40–43]. Semptomatik akut viral hepatit vakalarının sadece 1/6' sı HCV' ye bağlıdır [39].

HCV enfeksiyonunda kuluçka dönemi hepatit A ile hepatit B' nin kuluçka dönemleri arasında, genellikle hepatit A' nin inkübasyonundan uzun, hepatit B için olan süreden kısadır [26,39]. İnkübasyon süresi ortalama 6–8 haftadır [26,40]. Ancak, bu süre 2 hafta ile 6 ay arasında değişmektedir [38,40]. Temastan sonra, genellikle karaciğer enzimlerinin yükselmesinden 1–4 hafta önce, kanda HCV RNA pozitifleşir. Enfeksiyonun ilk 8–12 haftasında viremi pik yapar. Anti HCV antikorları virüs alındıktan 20–150 gün (ortalama 50 gün) sonra pozitifleşir. ALT yükselmesi ise genellikle 4. haftadan sonra, az sayıda olguda 2. haftadan sonra görülür [26,40].

Hastalarda halsizlik, yorgunluk, kas ağrıları, hafif ateşler, bulantı, kusma, iştahsızlık, sağ üst kadranda ağrısı, idrar renginde koyulaşma ve sarılık gibi semptomlar görülebilir [26,38–40]. Sarılık, olguların % 20' den daha az bir bölümünde görülür [26,40]. Serum aminotransferaz ve bilirubin düzeylerinde yükselme olur. Serum aminotransferazları akut enfeksiyon sırasında dalgalanma gösterirler ve yaklaşık %40 hastada normalleşirler. Ancak bu normalleşme hastanın virüsten temizlendiğini göstermez [26,40]. Herhangi bir şüpheli iğne batması gibi zamanı bilinen bir karşılaşma varsa, mutlaka transaminaz takibi yapılmalıdır [39]. Bir bölüm hastada serumda HCV RNA saptanır. Öte yandan, akut dönemde HCV RNA düzeyleri de dalgalanmalar gösterebilmekte, kimi kez geçici sürelerle saptanamaz bile olabilmektedir [26]. Sonuç

olarak hastaların ancak % 15–20’ si tam olarak iyileşirken, geri kalanında hastalık kronikleşir [26,40]. Akut enfeksiyon geçirdiği saptanan olgulara interferon ve ribavirin tedavisi uygulandığında kronikleşme oranının düştüğünü gösteren çalışmalar vardır [39]. Akut HCV enfeksiyonundan sonra, fulminan hepatit gelişimi çok nadirdir. Hastada kronik hepatit B enfeksiyonu olması fulminan hepatit için önemli bir risk faktörüdür [26,40].

2.4.2. Fulminan Hepatit

Fulminan hepatitlerin yaklaşık % 20 kadarı HAV ve HBV dışındaki enfeksiyon etkenleri ile olmaktadır. HCV’ nin fulminan hepatitteki sıklığı tartışmalıdır. Japonya’ dan bildirilen yayınlarda daha sık bir etken olarak bildirilirken, batı ülkelerinde nadir bir fulminan hepatit etkenidir. Bu uyumsuzluk tam olarak açıklanamamakla beraber, konak faktörleri ya da suşlar arasındaki farkların etkili olduğu düşünülmektedir. Ancak altta yatan kronik hepatit C hastalığı olan kişilerde akut HAV enfeksiyonu geçirilirse fulminan gidiş olasılığı artmaktadır. O yüzden kronik hepatit B veya C hastaları geçirmemişlerse, HAV için aşılınmaları önerilmektedir [39].

2.4.3 Kronik Hepatit C

Kronik hepatit, HCV ile enfekte kişilerin % 55–85’ inde gelişmektedir [40]. Çocukluğunda ya da genç erişkin döneminde enfekte olan kişilerde HCV iyileşmesi yaşlılara göre daha yüksektir [44].

HCV enfeksiyonu genellikle asemptomatik seyrettiği için ancak siroz ya da son dönem karaciğer hastalığı geliştiğinde semptomlar ortaya çıkar. Kronik hepatit C tanısı konulan hastaların çoğunda genellikle akut hepatit geçirme öyküsü yoktur. Genellikle kan bağıışı sırasında veya başka bir amaçla yapılan tetkikler sonucunda tesadüfen farkedilir. Kronik hepatit C’ de en sık bildirilen semptom yorgunluktur [40]. İştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı, kaşıntı, eklem ağrısı, bulantı gibi semptomlar olabilir. Serum ALT düzeyi genellikle normalin 3 katını geçmez ve karakteristik olarak HCV RNA ile birlikte dalgalı seyir gösterir. Bilirubin normal sınırlardadır. Kronik hepatit C’ nin seyrinde çeşitli otoantikörler oluşabilir. Bazı hastalarda serumda, tip 2 otoimmün hepatitte görülen LKM–1 antikorlar tespit edilir [40].

Kronik hepatit C enfeksiyonunda aminotransferaz seviyeleri hastaların yaklaşık 1/3’ ünde normal ya da normale yakındır. Hastaların 1/2 ile 1/3’ ü karaciğer biyopsisinde kronik hepatit bulguları göstermekte olup çoğunda fibrozis hafif düzeydedir. Bazı hastalarda ise daha şiddetli karaciğer hasarı, nadiren de siroz bulguları

tespit edilir. Beş yıldan daha uzun süre aminotransferazları normal seyreden hastalarda histolojik ilerlemenin olmadığı, ancak aminotransferaz düzeyleri normal olanların yaklaşık 1/4' ünde daha sonra aminotransferazların yükselerek histolojik hasarın ilerlediği gösterilmiştir. Bu nedenle aminotransferaz düzeyi normal olsa dahi sürekli olarak hastaların izlenmesi ve HCV RNA yüksek olanlara biyopsi yapılması gerekmektedir [40].

Kronik HCV enfeksiyonu sonucunda hepatik fibrozis ilerler ve bunun sonucunda siroz ve hepatoselüler karsinoma (HSK) gelişir. HCV enfeksiyonu alındıktan sonra hastaların % 5–20' sinde 10–20 yıl sonra siroz gelişir [40,45]. Bu süre kişiden kişiye değişerek 30 yıla kadar uzayabilir [45,46]. Fibrozisin ilerlemesi enfeksiyonun süresi, ileri yaş, erkek cinsiyet, alkol kullanımı, HBV veya HIV koenfeksiyonu ve düşük CD4 sayısı gibi çeşitli faktörlerle ilişkilidir. Obesite ve diyabet gibi metabolik bozukluklar fibrojenizde bağımsız kofaktörlerdir. Ayrıca hemokromatozis, genotip 3 enfeksiyonu ve şistozomiyazis fibrozisteki ilerlemeyi hızlandırabilir [40,46].

Kronik hepatit C' nin en iyi prognostik göstergesi karaciğer histolojisidir. Hafif nekroz ve inflamasyonu, sınırlı fibrozisi olan hastaların prognozu oldukça iyi olup siroza ilerleme oranları düşüktür. Bunun yanında, orta ya da şiddetli nekroinflamasyonu veya fibrozisi olan hastalarda 10–20 yıl sonra siroza ilerleme ihtimali yüksektir. Kompanse siroz gelişen hepatit C olgularında 10 yıllık yaşam oranı % 80 dolayında, mortalite ise yılda % 2–6 oranındadır. Bu hastaların yılda % 4–5' inde dekompanseasyon, % 1–4' ünde ise HSK gelişir [40].

2.4.4 Hepatoselüler Karsinoma (HSK)

HSK, kronik hepatit C' nin geç bir komplikasyonudur ve genellikle siroz geliştikten sonra ortaya çıkar. HCV ile ilişkili HSK Japonya ve İtalya' da daha fazladır [39,40]. HSK enfeksiyondan, 20 yılın üzerinde zaman geçtikten sonra ortaya çıkar [39]. Sirozlu hastaların yaklaşık % 25' inde 5 yıl içerisinde son dönem karaciğer hastalığı bulguları, özefagus varisi, asit, hepatik ensefalopati ve HSK gelişir. Siroz oluştuktan sonra HSK' ye ilerleme hızı yılda % 1–4' dir. Siroza ilerlememiş kronik hepatit C' de HSK riski düşüktür. HSK riski yaşla birlikte anlamlı olarak artmaktadır. HCV enfeksiyonu ileri yaşta kazanılırsa HSK daha kısa sürede gelişir [47,48]. Kronik HCV enfeksiyonu ya da sirozu olan kişilerde her 6 ayda bir ultrasonografi (USG) ve alfa-fetoprotein (AFP) bakılarak HSK yönünden takip edilmelidir [40].

Klinik bulgular siroza bağlı halsizlik, sarılık, asit gibi semptom ve bulguların aniden kötüleşmesi ve genellikle sağ üst kadran ağrısının eşlik etmesi ile ortaya çıkar. Bununla beraber küçük, asemptomatik HSK nadir olmayarak karaciğer transplantasyonu sırasında fark edilir. Serum alfa-fetoprotein düzeyleri sıklıkla çok yükselir. Ultrasonografi veya tomografi ile intrahepatik kitle saptanır, fakat kesin tanı biyopsi ile konur [39,40].

2.4.5 Hepatit C' nin Karaciğer Dışı Belirtileri

Kronik hepatit C' nin seyri sırasında çeşitli karaciğer dışı belirtiler de görülebilir. HCV enfeksiyonu otoimmün hastalıkları tetikler. HCV ile esansiyel mikst kriyoglobulinemi, membranoproliferatif glomerülo nefrit ve porfiria katenatarda gelişebilir. Kronik HCV enfeksiyonunun Mooren kornea ülseri, Sjögren's sendromu, liken planus, Hashimoto tiroiditi ve B-hücreli lenfoproliferatif hastalıklarla da ilişkili olduğu bilinmektedir [40]. Kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastaların yarıya yakınında serumunda dolaşan kriyoglobulinler vardır. Ancak bunların çok az bir kısmında vaskülit gelişir [40].

2.5 Hepatit C Enfeksiyonunun Tanısı

HCV enfeksiyonu, tüm dünyada önemli sağlık sorunları arasında bulunmaktadır. Kronik hepatit C' de tedavi endikasyonlarının doğru belirlenebilmesi için doğru tanı testlerine gereksinim vardır. Tanı testleri içinde serolojik testler, viral yükün belirlenmesi ve karaciğer biyopsisi yapılması önem taşımaktadır [49]. HCV ile enfekte kişilerin çoğu asemptomatiktir. Virüsle temastan 4-6 hafta sonra alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri yükselmeye başlar, 8-9 hafta içinde anti HCV antikörleri gelişir. HCV enfeksiyonunun tanısı, klinik bulgular ve non-spesifik laboratuvar bulguları yetersiz olduğundan esas olarak serolojik yöntemlere dayanılarak konulur [50].

2.5.1 Serolojik Testler

HCV enfeksiyonu tanısı için bugün kullanılan en pratik yöntem antikör aranmasıdır. Bu amaçla, başlangıçta FDA tarafından onaylanan, NS3 bölgesinin bir kısmı ile NS4 bölgesinin hemen hepsini içeren C100-3 antijenine dayalı birinci kuşak ELISA kitleri (EIA 1) kullanılmıştır. Ancak bu testlerin hem akut hem de kronik enfeksiyonda duyarlılık ve özgüllüğü düşük olup, serokonversiyonu saptamada yetersiz olmaları nedeni ile kor (c22-3) ve NS3 (c33c) bölgelerinden ek rekombinant proteinler içeren ikinci kuşak ELISA testleri (EIA 2), 1992' de FDA tarafından onaylanıp, EIA1' in yerini almıştır. EIA2 testlerinin yalnız düşük prevalansa sahip bölgelerde değil, aynı zamanda yüksek prevalansa sahip bölgelerde de özgüllük ve duyarlılığının hayli yüksek

olduğu gösterilmiştir. Bu testlerle serokonversiyonun süresi daha kısaltılmakta, 16 haftadan 10 haftaya düşmektedir. 1997’ de, kan donörlerinin araştırılmasında ikinci kuşak ELISA testinin yeni bir versiyonu olarak üçüncü kuşak ELISA (EIA 3) kullanıma girmiştir. Bu testte, kor ve NS3 antijenleri yeniden düzenlenmiş ve NS5 bölgesine ait bir antijen de eklenmiştir. EIA 2 ve EIA 3 testlerin karşılaştırıldığında, EIA 3 testi ile daha kısa sürede serokonversiyon saptanmış ve duyarlılığın daha fazla olduğu belirlenmiştir. Ayrıca özellikle düşük riskli popülasyonlarda ELISA testleriyle yüksek oranda yanlış pozitiflik saptanan yerleri belirlemek için, HCV spesifik ve nonspesifik reaksiyonları birbirinden ayıran ve doğrulama testi olarak “recombinant immunoblotting assay” (RIBA 1) geliştirilmiştir. 1993’ te kullanıma giren ve FDA onayı olan RIBA 2 testi, dört antijen ve süperoksid dismutaz enzimi içermektedir. Bu testte, en az iki bölgede, iki ya da daha fazla bant görülüyorsa örnek pozitif olarak değerlendirilmekte, örnek yalnız tek bölgede bant/bantlar veriyorsa tanımsız “indeterminate” olarak bildirilmektedir. Eğer örnek süperoksid dismutaz bandı ve ek olarak iki ya da daha fazla HCV bandı ile reaksiyon veriyorsa yine “tanımsız” olarak bildirilmektedir. RIBA 3 testi, EIA 3 testine ilaveten kullanılmakta ve RIBA 2’ ye göre daha az tanımsız sonuç vermektedir. RIBA 3’ te duyarlılığı arttıran NS5 bölgesi değil, modifiye c33 ve c100 antijenlerinin kullanılmasıdır. HCV’ ye karşı oluşan IgM tipi antikorlarla ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalara göre, IgM tipi antikorların varlığı akut enfeksiyon göstergesi olarak bir değeri olmadığı yönündedir [39].

Bugün artık birinci kuşak ELISA kitleri ile yaşanan düşük duyarlılık ve özgüllük, HCV’ nin dört ayrı bölgesine yönelmiş antikorları tanıyan üçüncü kuşak kitlerle aşılmıştır. Özgüllüğü çok yüksek, duyarlılığı da % 97 civarında olan bu yöntem, akut HCV enfeksiyonlarında iki ayda pozitifleşmektedir [39].

2.5.2 Moleküler Testler

Diğer bir tanı yöntemi moleküler tekniklerle HCV RNA’ nın, dolayısıyla vireminin tespit edilmesidir. HCV RNA tayini HCV enfeksiyonu tanısında en duyarlı yöntemdir ve altın standart olarak kabul edilmektedir [40]. HCV RNA testi, akut enfeksiyon tanısını erken koymada yararlıdır. Temastan bir iki hafta sonra HCV RNA gösterilirken, anti HCV antikorları ortalama 8 hafta sonra gösterilir [50]. Bir kez negatif saptanması aktif enfeksiyonu ekarte etmez. Viremi düzeyinde geçici düşüşler olabilir. Enfekte kişide sınırlı sayıda HCV RNA bulunduğu için, tanı yönteminde hedef ya da sinyal çoğaltma basamağına ihtiyaç vardır [39]. Akut hepatit C’ de, aminotransferazların

yükselmesinden ve anti HCV' nin pozitifleşmesinden önce serumda HCV RNA tespit edilebilir. Kronik enfeksiyonu olan hastaların çoğunda viremi sürekli, bir kısmında ise intermitanttır [40]. Karaciğer fonksiyon testleri normal olan asemptomatik taşıyıcılarda HCV RNA pozitif bulunabilir [40].

Klinikte HCV RNA, akut enfeksiyonda serokonversiyon öncesinde tanı koymada, antikor oluşturamayan kronik hepatitli hastaların tanısında, yenidoğan enfeksiyonlarının tanısında, antikor pozitif hastalarda vireminin araştırılmasında ve antiviral tedavinin izlenmesinde kullanılır [40]. HCV RNA tespitinde kalitatif ya da kantitatif testler kullanılır [40,50].

Nükleik asit testleri (NAT) serolojik testlerden birçok yönden farklıdır. Bunlar, HCV RNA' nın varlığını doğrudan saptadıklarından testin pozitif olması hemen daima kişinin HCV ile enfekte olduğu anlamına gelir. Enfeksiyonu izleyen 1-3 hafta içinde serumda HCV RNA saptanabilmesi antikorların saptanmasından haftalarca öncedir [36,51]. Uzmanlardan oluşan bir kurul serolojik olarak pozitif, ya da serolojik olarak negatif ancak açıklanamayacak bir karaciğer hastalığı olan, ya da serolojik olarak negatif ve immün sistemi baskılanmış olan ya da akut HCV enfeksiyonundan kuşku edilen bireylerin duyarlı bir NAT ile test edilmesini önermektedir [36,51].

Kalitatif HCV RNA testleri klasik PCR, real-time (RT) PCR ya da transkripsiyon bazlı amplifikasyon (transcription mediated amplification (TMA)) tekniğine dayanır [40]. Kalitatif testler ile 50 IU/ml ve altındaki viral yük tespit edilebilir [52].

Kalitatif yöntemler daha hassas ve duyarlılığı kantitatif testlerden fazladır [40,50]. Tüm genotipler için sensitivitesi eşittir [40]. FDA kalitatif HCV RNA tayini için RT-PCR yöntemi ile çalışan iki testi kabul etmiştir: AMPLİCOR Hepatit C Virüs Test version 2 ve COBAS AMPLİCOR Hepatit C Virüs Test version 2 . FDA' ın kabul ettiği diğer bir test de TMA teknolojisi kullanılan VERSANT HCV RNA kalitatif testidir [40]. VERSANT HCV RNA kalitatif testinin alt saptama sınırı 5 IU/ml olup, bDNA ile kantifiye edilen örneklerin seri sulandırılmaları ile kıyaslandığında duyarlılığı > % 98' dir [36,53]. Laboratuvarlar arasında uyumsuzluk olabilmesi nedeniyle standardizasyonu sağlamak için günümüzde bu testlerin otomasyonu yoluna gidilmiştir [40].

Viral yükün tespit edilmesinde kantitatif PCR (kompetitif PCR veya RT-PCR) ya da dallanmış DNA (branched-DNA(bDNA)) teknikleri kullanılır. Kantitatif HCV RNA tayini yapan lisans almış testlerden başlıcaları VERSANT HCV RNA version 3, AMPLİCOR HCV Monitor Test version 2 ve Quantiplex HCV RNA 2' dir.

Standardizasyonu sağlamak amacıyla viral yükün internasyonal unite (IU) olarak verilmesi önerilmektedir [40].

Viral yük hastalığın şiddetini ve prognozu göstermede güvenli bir belirleyici değildir [40]. Ancak viral yükün bilinmesi antiviral tedaviye cevabın izlenmesinde yararlıdır. Yüksek viral yükü olanlarda relaps daha yüksek oranda bildirilmektedir [40,46]. Tedavinin 12. haftasından sonra viral yükte 2 logdan fazla düşme yoksa kalıcı viral yanıt çok düşüktür ve tedavinin kesilmesi önerilir. Viral yük, karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozisin şiddeti ile de korele değildir [40,52]. Bu nedenle enfeksiyonun seyrinin ya da karaciğer dışı bulguların takibinde kullanılmaz. Tedavi edilmeyen hastalarda karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozisin şiddetinin 3–5 yılda bir yapılacak olan karaciğer biyopsisi ya da invazif olmayan serolojik ve ultrasonografik testlerle takip edilmesi önerilmektedir [40].

Bir hastanın genotipinin bilinmesi, tedavinin süresini ve dozunu yönlendirdiğinden ve tedaviye yanıtın en iyi belirleyicisi olduğundan, önemlidir [36]. HCV genotiplerini saptamak amacıyla çok sayıda yöntem geliştirilmiştir. Bunların bir bölümü PCR temeline dayanmaktadır. Doğrudan sekanslama, tipe özgül problemlerle PCR ürünlerinin gösterilmesi, tipe özgül primerlerle PCR, RFLP ile analiz gibi [26].

Genotip tayinin nedeni antiviral tedavinin süresini saptamaktır [35]. Tanı koymada fazla bir yararı yoktur. Genotipe göre tedavi farklılıkları göstermektedir [50]. Genotip 2 ve 3 ile enfekte hastalar 6 aylık bir kombine tedavi alırlar. Buna karşın genotip 1 ile enfekte hastalarda bu süre 12 aydır. Buna ilaveten genotip 2 ve 3 ile enfekte hastalar bu tedaviye genotip 1' li hastalardan daha iyi cevap verirler. Bu nedenle genotip tayini tedaviye başlamada önem kazanmaktadır [35].

HCV'nin en az 6 farklı genotipi (1–6) ve a,b,c olmak üzere subtipleri mevcuttur. Batı Avrupa ve A.B.D'de genotip 1a, 1b, 2a, 2b ve 3a, ilaç bağımlılarında 3a daha sık olarak görülür. Mısır, Ortadoğu ve Afrika' da tip 4 ön plandadır. Ülkemizde Abacıoğlu ve ark. 89 kronik hepatit C hastalarında, % 75,3 genotip 1b, % 19,1 genotip 1a, % 3,4 genotip 2 ve % 2,2 genotip 4 saptanmıştır [50].

2.5.3 Karaciğer Biyopsisi

Kronik hepatit C' li hastaların tedavilerinin ve tedaviye yanıtın belirlenmesinde karaciğer biyopsisi önemli bir parametredir [40,49]. Karaciğer biyopsisi hem fibrozisin, hem de inflamasyonun derecesi konusunda bilgi verir. Diğer hepatit etkenlerinin ekarte edilmesinde de önemlidir. Karaciğerdeki fibrozis ve nekroinflamasyon düzeyi çeşitli

skorlama sistemleriyle derecelendirilmiştir. Fibrozis derecesinin belirlenmesi tedavi açısından önemlidir. ALT' si normal olan kişilerde de karaciğer histolojisine bakılması önerilmektedir. Çünkü hastalarda ilerlemiş fibrozisin gelişebileceği gösterilmiştir [40].

İnflamasyon ve fibrozis skorlamasını gösteren sistemler içinde en çok Metavir skorlama sistemi kullanılmaktadır. Tedavi Metavir skorlama sistemi >2 ya da İshak skorlama sistemi >3 olduğunda planlanır [49].

Fibrozisi düşük düzeyde olan hastalar tedaviye daha iyi yanıt verir. Karaciğer biyopsisi genotip 1' le enfekte hastalarda mutlaka uygulanmalıdır. Genotip 2 ve 3' de tedaviye yanıt her olasılıkta daha iyi olduğundan biyopsi yapılmaksızın tedaviye başlanabilir [49].

Genel olarak fibrozisi yüksek olan hastalarda aminotransferaz enzimleri yüksek olmakla beraber, hastaların % 14–24' ünde aminotransferaz değerleri normal olmasına karşın fibrozis skorları yüksek olabilir [49].

2.6 Hepatit C Enfeksiyonunun Epidemiyolojisi

Dünyanın her yerinde bu enfeksiyonun olduğu bilinmekle beraber ekonomik düzey durumu, nüfusun fazlalığı, kültür düzeyi ve yaşam şartlarına bağlı olmak üzere değişik oranlarda saptanmaktadır [38]. Dünyada HCV enfeksiyonunun ortalama sıklığı % 3 civarındadır. Gelişmiş ülkelerde anti HCV sıklığı % 1–2 arasında değişmektedir[2]. HCV enfeksiyonu hemen her ülkeden bildirilmiştir. Dünyanın hemen her yerinde benzer bir prevalansa sahip gibi gözükmemektedir, ancak Mısır' da genel popülasyonun % 10–30' u kadar yüksek sayılara ulaşır. Japonya, Tayvan ve İtalya yüksek prevalans gösteren ülkeler arasındadır [39]. A.B.D' de ise genel popülasyonda anti HCV pozitifliği % 1,8 iken kan donörlerinde bu oran % 0,5' dir. CDC' nin verilerine göre A.B.D' de 3,9 milyon kişide anti HCV pozitif olup, bunların 2,7 milyonu viremiktir. Yine A.B.D' de kronik hepatitlerin % 40' ından HCV' nin sorumlu olduğu ve bu hastalıktan her yıl 8.000–10.000 kişinin öldüğü bildirilmektedir [2].

HCV insidansının en sık olduğu yaş 20–39' dur. Kronik HCV hastaları ise en sık 30–49 yaş grubunda görülmektedir. Kronik enfeksiyon erkeklerde ve Afrika kökenli Amerika' lılarda daha sıktır. Yine CDC verilerine göre A.B.D' de yıllık akut HCV hasta sayısı 1980' lerde 230.000 iken son yıllarda yaklaşık 36.000' e kadar gerilemiştir. Bu gerileme transfüzyonlarda rutin anti HCV taraması yapılması ve damar içi uyuşturucu kullananlardaki enfeksiyonun azalmasıyla ilişkili olabilir [2,10,54].

Ülkemizde HCV sıklığı % 1–2,4 arasında değişmektedir. Çeşitli gruplarda yapılan çalışmalarda anti HCV sıklığı % 0,05 ile % 51,6 arasında bildirilmektedir. Saptanan oranlar, çalışılan risk grubu ve bölgesel özelliklere bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. Kan donörlerindeki oranlar genellikle % 1' i geçmemektedir[2]. Hemodiyaliz hastalarında anti HCV pozitiflik oranı % 14–83 arasında değişmektedir. Yüksek risk grubunda olan 297 sağlık çalışanında yapılan bir çalışmada anti HCV pozitifliği % 0,3 saptanmıştır [2,39].

2.7 Hepatit C Enfeksiyonunun Bulaş Yolları

Hakim olan bulaş yolları zaman içinde ve hatta ülkeden ülkeye değişiklik gösterir. HCV çoğunlukla kontamine kanın perkutan yolla teması sonucu bulaşmaktadır [36,39]. Kan transfüzyonları en önemli bulaş yolunu oluşturmakla beraber, örneğin ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde intravenöz ilaç bağımlılığı da önemlidir [39]. Damar içi uyuşturucu kullanımı da en sık bulaş yolu olup tüm enfeksiyonların % 55 ile % 65' ini oluşturur[36]. Cinsel temasta bulaş, diyaliz ya da enfekte anneden bebeğine geçiş görülen diğer bulaş yollarıdır [39].

2.7.1 Parenteral Bulaş

HCV enfeksiyonunun bulaşması başlıca parenteral yolla olmaktadır ve enfekte olguların yarısından çoğunda enfeksiyonun kazanılmasından bu yol sorumludur. Öte yandan, nonparenteral yolla kimi bulaşma biçimleri tanımlanmışsa da % 30' lara varan olguda bilinen bulaşma yollarıyla açıklanamayan bulaşma şekillerinin varlığına ilişkin verilerde bulunmaktadır [26,55].

2.7.1.1 Kan ve kan ürünleri transfüzyonu

Kan ve kan ürünleriyle HCV enfeksiyonunun bulaşması, en iyi tanımlanmış bulaşma yollarından biridir [26]. 1990' dan önce anti HCV taramalarının rutin yapılmadığı dönemde bu yolla sık bulaş olmuş ve HCV' ye transfüzyon hepatiti adı verilmiştir. Bu oran coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir. İngiltere' de oran % 0,5 iken Avustralya' da % 1,1, A.B.D' de % 3–4, Japonya' da % 7,7, İspanya' da % 11, Tayvan' da % 12,5 ve Yunanistan' da % 13 olarak bildirilmiştir. Talasemi veya hemofili gibi çok sayıda transfüzyon yapılan hastalarda HCV enfeksiyon sıklığı daha yüksektir [2]. Kan tarama testlerinin yaygınlaşması sonucu transfüzyonla bulaşta hızlı bir azalma olmuştur. Günümüzde birçok ülkede donörler taranmaktadır ve enfeksiyon kaynağı olabilecek yüksek riskli kişiler elimine edilmektedir. Hepatit C virüsünün tarama yapılan kan örnekleriyle geçiş riski günümüzde 1/100.000' dir. Bu düşük orandaki bulaşın nedeni

muhtemelen donörde anti HCV antikorları oluşmadan kan alınmasıdır. 1999' da kullanıma sunulan nükleik asit teknolojisi ile antikor oluşumundan daha önce HCV RNA saptanabilmektedir. Bu yöntemle transfüzyon ile HCV geçişi 5-10 kat daha (1/500.000 ve 1/1.000.000) azaltılabilecektir [2,56].

Hemofili hastalarında kan ürünleri ile bulaş bildirilmektedir. Bu bulaş kullanılan ürünün miktarı ve tipine bağlıdır. Kan ürünlerinin üretim için kullanılan plazma havuzlarının taranması enfeksiyon riskini azaltmaktadır [2].

2.7.1.2 Hemodiyaliz hastaları

Hemodiyaliz ünitelerinde anti HCV pozitifliğinin sıklığı ülkelere göre % 4 ile % 70 arasında değişmekle birlikte ortalama % 20' dir [2,57]. Kuzey Avrupa ülkelerinde oran < % 5 iken Japonya' da % 30–50' dir. Diyaliz hastalarında HCV enfeksiyonunun insidans ve prevalansı son yıllarda giderek azalmaktadır. Diyaliz hastalarında HCV bulaş riski; kan transfüzyon sıklığı, diyaliz süresi, diyaliz tipi ve diyaliz ünitesindeki HCV enfeksiyonunun prevalansı ile ilişkilidir [2]. Hemodiyalizle ilişkili HCV salgınları, HCV bulaşmasının çok sıklıkla, enfeksiyon kontrol önlemlerine uyulmamasının bir sonucu olduğunu göstermektedir. Bu nedenle de, CDC' nin de önerdiği gibi, HCV ile enfekte diyaliz hastalarının ayrılmasına gerek yoktur [26].

2.7.1.3 Organ transplantasyonu

Solid organ transplant alıcıları HCV enfeksiyonu için ciddi risk taşırlar. Bu hastalarda enfeksiyon transplantasyondan önce mevcut olan hastalığın nüksü, transplantasyon sırasında yapılan kan transfüzyonu veya donörde varolan enfeksiyon sonucu gelişmektedir. İmmünsupresse organ alıcılarında antikor testleri HCV enfeksiyonunun prevalans ve bulaşını göstermede daha az değerlidir. Bu nedenle HCV antikor kaybolan veya gelişmeyen bu tip hastalarda HCV RNA testi gerekebilir. HCV pozitif donörden seronegatif alıcıya yapılan nakilde HCV enfeksiyonu ve karaciğer hastalığı riski yüksektir. Bazı çalışmalarda HCV enfekte donörden böbrek, karaciğer ve kalp nakli yapılan hastaların transplantasyondan sonra % 90–100' ünde hastalık geliştiği bildirilmektedir [2].

2.7.1.4 Nozokomiyal bulaş

HCV enfeksiyonu olan hastalarda daha önce hastanede kalma bir risk faktörüdür. Nozokomiyal bulaş yetersiz dezenfeksiyon ve kontamine aletlerin kullanımı sonucu olmaktadır. Transfüzyon hikayesi veya HCV ile bilinen diğer parenteral bulaşı olmayan hastaların önemli bir kısmından nozokomiyal bulaş sorumlu olabilir. Hematoloji ve

pediatrik onkoloji ünitelerinde hastadan hastaya bulaş sonucu nozokomiyal salgınlar rapor edilmiştir [2].

2.7.1.5 Meslekle ilgili bulaşma

HCV ile enfekte hastadan sağlık personeline bulaş bilinmektedir ve moleküler analizlerle de doğrulanmıştır. Seroprevalans çalışmaları hastanede çalışanlarda anti HCV sıklığını yaklaşık % 1 oranında göstermektedir. Bu oran genel popülasyondan farklı değildir. İğne batması sonucu HCV enfeksiyon oranı sadece % 5–10 olmasına rağmen genel popülasyona göre kıyaslandığında sağlık çalışanları artmış risk taşımaktadır [2]. Konjuktivaya kan sıçraması ile HCV bulaşının olduğuna dair vaka raporları olmasına karşın sağlam deri ve mukoz membranlar ile enfeksiyon gelişmemektedir [2].

2.7.1.6 İntravenöz ilaç bağımlılığı

Gelişmiş ülkelerde HCV enfeksiyonunda sorumlu olan en sık geçiş yolu damar içi uyuşturucu madde kullanımıdır. Damar içi uyuşturucu kullanan kişiler arasında HCV enfeksiyonu çok daha hızlı gelişir ve yaklaşık 6–12 ay içerisinde bu kişilerin % 80' i enfekte olur [2]. Ülkemizde bağımlıların çoğunda anti HCV pozitif bulunmuştur [26].

2.7.1.7 Tatuaj ve Akupunktur

Tatuaj yani dövme yapılması ile HCV bulaşı olabilir. Tayvan' da yapılan bir çalışmada tatuaj yaptıran başka risk faktörü olmayan genç ve sağlıklı 87 kişinin % 12,6' sinda anti HCV pozitif bulunmuştur. 126 kişiden oluşan kontrol grubunda ise bu oran % 2,4' dür. Uygun şekilde sterilize edilmeyen iğnelerle ve deneyimli olmayan kişiler tarafından yapıldığında akupunktur potansiyel bir risk faktörü olabilir [2].

2.7.2 Nonparenteral Bulaş

Parenteral bulaş dışında HCV enfeksiyonu anneden bebeğe geçiş, cinsel yolla bulaş ve aile içi geçiş ve parenteral olmayan uyuşturucu ilaç kullanımı gibi diğer yollarla da nadiren bulaşabilir [2,58].

2.7.2.1 Perinatal bulaş

Anti HCV pozitif annelerden doğan bebeklerin yaklaşık % 5' inde perinatal bulaş olabilir. Annede HIV ile koinfeksiyon ve üçüncü trimesterde yüksek HCV viremi varlığında bebeğe geçiş riski 2–4 kat daha fazladır. Bulaş riskini artıran diğer faktörler intravenöz uyuşturucu bağımlılığı ve HCV genotipidir. Annede HCV RNA negatifse risk sifıra yakındır. Birçok çalışmada doğumun şeklinin HCV' nin perinatal bulaşını etkilemediği belirtilmektedir. Yenidoğana bulaşı önlemek amacıyla sezeryanla doğum

önerilmemektedir. Bulaş riskini azaltmak için gebe kadınlara interferon ile antiviral tedavi kullanılamamaktadır. Anti HCV, anneden pasif olarak bebeğe geçebildiği için yenidoğanlarda hastalığın erken tanısında HCV RNA testi gerekir. Anne sütünde HCV gösterilmesine karşın hepatit C ile enfekte kadınlardan doğan bebeklerde emzirme ile enfeksiyon riskinin arttığını gösteren herhangi bir çalışma yoktur [2,58,59].

2.7.2.2 Cinsel yolla bulaş

HCV' nin cinsel yolla bulaştığını göstermek oldukça güç olmasına rağmen birden çok cinsel partneri olan kişilerde risk belirgin olarak daha yüksektir [2]. Heteroseksüel ve erkek homoseksüeller arasında anti HCV seroprevalansı artmaktadır. Anti HCV pozitifliği ile ilgili diğer risk faktörleri; seks partnerlerinin sayısının fazla olması, cinsel yolla bulaşan hastalık hikayesi ve kondom kullanımındaki eksikliklerdir [2].

Aile içi nonseksüel bulaşın potansiyel mekanizması ise enfeksiyöz kan veya vücut sıvılarının mukoza ile teması yahut diş fırçası, jilet, tırnak makası gibi kişisel hijyenle ilgili malzemelerin ortak kullanımındadır. Akut veya kronik HCV enfeksiyonu olan hastalara, cinsel yolla veya aile içi temasla düşükte olsa hastalığın geçme ihtimalinin olduğu anlatılmalıdır [2].

2.7.2.3 İntrafamiliyal bulaş

Epidemiyolojik çalışmalar, bir evde enfekte kişi olduğu halde seksüel temas olmamasına rağmen diğer yaşayan bireylere geçişten bahsetmektedir [38]. Aile içi nonseksüel bulaşın potansiyel mekanizması ise enfeksiyöz kan veya vücut sıvılarının mukoza ile teması yahut diş fırçası, jilet, tırnak makası gibi kişisel hijyenle ilgili malzemelerin ortak kullanımındadır. Akut veya kronik HCV enfeksiyonu olan hastalara, cinsel yolla veya aile içi temasla düşükte olsa hastalığın geçme ihtimalinin olduğu anlatılmalıdır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda intrafamiliyal bulaş oranı % 0–4,2 arasında değişmektedir [2].

2.7.2.4 Parenteral olmayan uyuşturucu ilaç kullanımı

Parenteral olmayan uyuşturucu ilaç kullanan kişilerde HCV sıklığı genel popülasyondan daha yüksektir. Kokainle birlikte eroin kombinasyonu koklayan kişilerde HCV enfeksiyon riskinin arttığı bildirilmektedir [2].

2.7.2.5 Diğer bulaş yolları

HCV enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık % 10' unda enfeksiyon kaynağı veya risk faktörleri belirlenememektedir. Perkütanöz bulaşın diğer nadir kaynakları işlemler sırasında yeterli sterilizasyonun yapılmadığı HCV içeren kontamine aletlerin

kullanımıdır. Örneğin diş tedavilerinde, manikür ve pedikür gibi işlemlerde HCV bulaşabilir. HCV enfeksiyonu için risk faktörü olarak tanımlanmayan alkoliklerde yaklaşık % 30 HCV enfeksiyonu tespit edilmiştir [2].

2.8 Hepatit C Enfeksiyonundan Korunma

HCV enfeksiyonundan korunmada en önemli gelişme kan donörlerinin anti HCV için rutin taranması olmuştur. Bundan sonra transfüzyona bağlı HCV enfeksiyon riskinde azalma olmuştur. Seyrek olarak donörün temasla serokonversiyon arasındaki pencere periyodunda olduğu dönemde alınan kan ile bulaşma olmaktadır. HCV enfeksiyon sıklığını azaltmanın en önemli yolu kontamine kan ile teması azaltmaktır. HCV bulaşının gittikçe azalmasına rağmen etkili bir HCV aşısının geliştirilmesine ciddi gereksinim vardır. 200 milyondan fazla kişi virüsü taşımakta ve bu kişiler çeşitli yollarla diğer insanlara hastalığı bulaştırmaktadırlar [2]. Halen HCV enfeksiyonlarından korunmada etkin bir aşı mevcut değildir. HCV için etkili bir aşı geliştirilmesinde çeşitli problemler vardır. Genellikle virüsde sık görülen mutasyonlara bağlı gelişen genetik çeşitlilik etkin bir aşı geliştirilmesini engellemektedir [35]. HCV in vivo olarak düşük viremi ile seyretmektedir, bu yüzden sadece PCR ile saptanabilmektedir. İnsanlar ve şempanzeler sadece türümsülerle enfekte olmaktadır. Diğer bir neden ise, virüsün in vitro olarak verimli şekilde çoğalamamasıdır. Son yıllarda insanlarda ve maymunlarda aşı ile ilgili yapılan çalışmalar HCV' ye karşı aşı geliştirme çabalarını cesaretlendiren HCV enfeksiyonuna karşı belirgin doğal immunité sağlayan bulgular sağlamaktadır. Rekombinant zarf glikoprotein aşıları kullanarak şempanzelerde yapılan çalışmalar, profilaktik etki ve kronik enfeksiyonun gelişimine karşı koruyuculuğa sahip olduğunu göstermektedir [2].

Korunma açısından en etkili yol bulaşmanın engellenmesidir [26]. HCV' den korunmada özellikle sağlık personelinin HCV ve diğer kanla bulaşan hastalıklar konusunda eğitilmesi, bu hastalıkların bulaş ve korunma yollarının öğretilmesidir. Ayrıca bulaş riskini azaltan el yıkamanın önemi, eldiven gibi koruyucu bariyerler kullanımı, iğne, bistüri ve diğer keskin aletlerin uygun kullanımı sağlanmalıdır [2].

En önemli geçiş yolu olarak bilinen ve ilaç alışkanlığı olanların kullandıkları enjektörlerin paylaşılmasına engel olunması gerekir. Son zamanlarda bu yol en önemli geçiş yolu olarak kabul edilmektedir. Steril enjektörlerin tek kullanımına dikkat edilmelidir. Özellikle deriye dövme yaptıran kişilerin kullanılan malzemenin temiz hatta steril olmasından emin olmaları gerekir. Başka bireylerin kullandıkları kan bulaşı olan

diş fırçası ve jilet gibi eşyaların ortak kullanılmamasına özen gösterilmelidir. Dental ve cerrahi aletlerin etkin bir şekilde sterilize edildiklerinden emin olunması HCV geçişini önleyecek önlemler arasında sayılabilir [35].

Aşılama ile temas öncesi profilaksi ile HCV bulaşının önlenmesine ciddi gereksinim vardır. Ayrıca aşı; hastalığa yakalanan kişilerin büyük çoğunluğunun kronikleşmesi ve bunlara mevcut tedavilerin sınırlı etkinliği nedeniyle yeni vakaların önlenmesi açısından düşük maliyetiyle de oldukça önemlidir. Diğer yandan etkili bir aşının kontamine kanla teması olan sağlık personeline, hemodiyaliz hastalarına, intravenöz ilaç alışkanlığı olanlara ve sık kan ürünü almak zorunda kalanlara ciddi yararı olacaktır [2].

Bilinen bir HCV ile enfekte bir hastadan iğne batması vs. gibi bir karşılaşma olmuşsa, anti HCV ve ALT düzeylerine hemen bakılıp, önceden bir karşılaşmasının olup olmadığına bakılması gerekir. Karşılaşmadan 2–4 hafta sonra HCV RNA bakılması önerilir ve akut geçirilen bir enfeksiyon söz konusu olursa akut HCV enfeksiyonu gibi tedavi edilmesi kronikleşme olasılığı düşürecektir [39].

HCV ile kontamine bir iğne sağlıklı bir kişiye kaza ile battığında bulaş riski % 3 civarındadır. Bu gibi durumlarda bölge hemen temizlenmeli ve dekontamine edilmelidir. Eğer şüpheli kan göze, ağıza veya buruna sıçrarsa bol su ile yıkayarak temizlenmelidir. Temas sonrası profilakside immunglobulinlerin yararı gösterilememiştir ve günümüzde önerilmemektedir. Temas takiben interferon-alfa gibi antivirallerin kullanımı ile ilgili veri yoktur ve akut enfeksiyon gelişmedikçe tavsiye edilmemektedir. Sonuç olarak günümüzde HCV' ye karşı kullanılacak spesifik immunglobulin veya aşı yoktur. Bu nedenle korunma, bulaşma kaynaklarına karşı alınacak önlemlerle sınırlıdır [2].

2.9 Hepatit C Enfeksiyonunda Tedavi

Kronik hepatit C tedavisinde ana hedef, hepatit C kökenli ölümleri, dekompanse siroz ve hepatoselüler kanser gelişimini ve buna bağlı ölümleri önleyebilmektir. İlk kez 1990 yılında “interferon monoterapisi” ile başlanılan tedavilerden sonra, 1998 yılında “interferon ve ribavirin kombine tedavisi” yanıtı daha etkili bulunarak kombinasyon tedavisine geçilmiştir. Son yıllarda “peginterferon ve ribavirin kombinasyon tedavisi” kronik hepatit C için standart tedavi olarak uygulanmaktadır. Bu tedavi ile genotip 1 hastalarında % 50–60, genotip 2 ve 3 hastalarında ise % 80–90 tedavi yanıtlarına ulaşılabilmıştır [60,61].

Kronik hepatit C tedavisinde peginterferon ve ribavirin kombinasyonu tedavi süresi ve tedavi yanıtı genotipe ve virolojik yanıtla bağılı olarak değişmektedir. Tedavi süresi için “12.hafta yanıtı kuralı” kullanılmaktadır. Tedavinin 12. haftasında HCV RNA negatifleşmesi veya en az iki log düşmesi “erken viral yanıt” olarak değerlendirilir. Erken viral yanıt alındığı takdirde tedavi süresi genotip 1 hastalarında 48 haftaya tamamlanır, genotip 2 ve 3 hastalarında 24 haftalık tedavi yeterli görülmektedir. On ikinci haftada PCR ile HCV RNA negatifleşmemiş fakat 2 log düşmüş hastalarda da tedaviye devam edilerek 24. haftada HCV RNA değerine tekrar bakılır. Bu hastaların tedavilerinin 24. haftasında HCV RNA halen pozitif ise kalıcı yanıt beklenmemektedir. Tedavinin on ikinci haftasında HCV RNA 2 log düşen hastaların tedavilerinin 24. haftasında HCV RNA negatifleştiyse genotip 1 hastaların tedavileri 48 haftaya tamamlanır. Tedavi sonunda HCV RNA negatif olan hastalar “tedavi sonu yanıtı” elde edilen hasta grubunu oluşturur. Tedavi sonu viral yanıt elde edilen bu olgularda, tedavinin bitiminden 24 hafta sonra yine HCV RNA PCR değerine bakılır ve HCV RNA negatif kalmaya devam eden hastalarda kalıcı viral yanıt alınmış kabul edilir. Erken viral yanıt almayan hastaların kalıcı viral yanıt şansı sadece % 3 olmaktadır ve tedavinin devamı maliyet etkin olmadığı için önerilmemektedir [60,61].

Standart kombine tedavi verilen ve başlangıçta viral yükü düşük olan hastalarda dördüncü haftanın sonunda HCV RNA düzeyinin PCR ile negatif bulunması “hızlı viral yanıt” olarak değerlendirilerek, bu hastalarda 48 hafta yerine 24 haftalık tedavilerin de yeterli olabileceği bildirilmiştir. Buna karşılık 12. haftada 2 log düşme sonrasında 24. haftada HCV RNA PCR negatifleşen hastalar “geç viral klirensli” grup olarak değerlendirilerek 48 haftalık tedavilerine ilaveten 24 haftalık tedavi süresi ilavesi önerilmiştir [60,61].

Peginterferon ve ribavirin kombinasyon tedavisi alan hastalarda çeşitli yan etkiler ortaya çıkar. Peginterferon ilişkili yan etkiler; nötropeni, trombositopeni, hipertiroidi ve hipotiroidi, başağrısı, bulantı, kusma, hafif dereceli ateş, kilo kaybı, tinnitus, irritabilite, konsantrasyon ve hafıza bozuklukları şeklinde sıralanır. Grip benzeri tablo ve depresyon klasik interferon ve ribavirin tedavisine göre daha az gelişmektedir [60,61].

Ribavirin ilişkili yan etkiler; hemolitik anemi, halsizlik, kaşıntı, döküntüler, sinüzit, gut hastalığı ve teratojenite olarak sayılabilir. Özellikle ribavirin nedeniyle gelişebilen doğumsal anomaliler nedeniyle tedavi sırasında ve tedaviden 6 ay sonrasında kadar gebelikten korunulmalıdır [60,61].

Yan etkiler özellikle tedavinin ilk haftalarında belirgin olmakta ve parasetamol gibi analjezikler, nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar ve antidepresanlar ile kontrol altına alınabilmektedir [60,61].

Etkin bir yanıt şansı elde edebilmek için, tedavinin % 80' lik periyodunda öngörülen kombinasyon tedavisindeki her iki ilacın da peg-interferon % 80 ve ribavirin % 80' er ilaç dozları uygulanmaya çalışılmalıdır. HCV enfeksiyonu olan hastalarda karaciğer transplantasyonu yapılması da günümüzde uygulanan bir diğer tedavi yöntemidir [60,61].

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Gereçler

Çalışmada kullanılan cihaz ve malzemeler:

Cihazlar:

1. AXSYM ELISA Cihazı
2. ARCHİTECT ELISA Cihazı
3. BEST 2000 ELISA Cihazı
4. TRITURUS ELISA Cihazı
5. AUTO-LIA II Doğrulama Cihazı

6. Santrifüj

Malzemeler:

1. Vacutainer tüpler
2. 5' lik, 10' luk, 100' lük, 1000' lik otomatik pipetler
3. Otomatik pipet uçları
4. Mikro ELISA kiti
5. Makro ELISA kiti
6. INNOGENETICS marka INNO-LIA™ HCV Score test kitleri

3.2 Yöntem

Çalışmamızda 2003–2007 yılları arasında Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nin değişik polikliniklerine başvuran ve servislerinde yatan hastalarından, Mikrobiyoloji laboratuvarına hepatit şüphesiyle gönderilen/verilen kan örneklerinin anti HCV test sonuçları hasta kayıtlarından taranarak, elde edilen sonuçlar değerlendirilmiştir.

Mikrobiyoloji laboratuvarına hepatit şüphesiyle gönderilen/verilen kan örnekleri aynı gün birkaç saat içerisinde çalışılarak anti HCV testi sonuçlandırılmıştır. Düşük pozitif değerde çıkan örnekler ise aynı cihazda yada farklı cihazlarda tekrar çalışıldığında pozitif çıkan örnekler pozitif sonuç olarak, negatif çıkan örnekler de negatif sonuç olarak değerlendirilmiştir.

1. Anti HCV testi, Abbott AxSYM ve Architect makro ELISA cihazlarında, Abbott marka test kitleri kullanılarak çalışılmıştır.

a) Abbott AxSYM HCV Version 3.0 kitinin çalışma prensibi, insan kan serumu ve plazmasında bulunan Hepatit C virüs antikorlarının mikropartikül enzim immünoassay (MEIA) tekniği ile kalitatif tespitine dayanır.

b) Abbott Architect anti HCV kitinin çalışma prensibi ise, insan kan serumu ve plazmasında bulunan Hepatit C virüs antikorlarının kemilüminesans mikropartikül enzim immünoassay (CMIA) tekniği ile kalitatif olarak tespitine dayanır.

2. Anti HCV testi, Best 2000 ve TRITURUS mikro ELISA cihazlarında Biokit marka test kitleri kullanılarak çalışılmıştır. Bioelisa HCV 4.0 kitinin çalışma prensibi, insan kan serumu ve plazmasında bulunan Hepatit C virüs antikorlarının immünoenzimatik yöntem (EIA) tekniği ile tespitine dayanır.

HCV Doğrulama testi, AUTO-LIA II cihazında, INNOGENETICS marka INNO-LIA™ HCV Score test kitleri kullanılarak çalışılmıştır. HCV Doğrulama testi Line Immunoassay (LIA) yöntemi ile çalışılmaktadır. İnsan kan serumu veya plazmalarının test edilmesinde yaygın olarak kullanılan ELISA tarama testlerinde yalancı pozitif sonuçlarla karşılaşılabilir. ELISA tarama testleri sonucunda pozitif çıkan örneklerin tekrar kontrol ve/veya teyit edilmesi amacıyla kullanılan, hassasiyeti yüksek bir testtir.

Laboratuvar hasta kayıtlarından taranarak yapılan bu incelemelerden elde edilen sonuçlar ve hastalara ait veriler bilgisayar ortamına aktarılıp, istatistiksel olarak SPSS programında ki-kare testi kullanılarak, yanılma düzeyi % 5 alınarak, HCV antikorunun görülme sıklığı değerlendirilmiş ve son 5 (beş) yıl içindeki dağılımların değişimi incelenmiştir.

Elde edilen sonuçlar ülkemizde ve dünyada bu konuda yapılan çalışmalarla karşılaştırılarak, anti HCV prevalansının yöremizdeki durumunun ne olduğu ortaya konulmuştur.

BULGULAR

Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi poliklinik ve servislerinden 2003–2007 yılları arasında Mikrobiyoloji laboratuvarına hepatit şüphesiyle gönderilen/verilen 105096 kan örneğinin anti HCV testi sonuçları, laboratuvar hasta kayıtlarından taranmıştır.

Mikrobiyoloji laboratuvarı kayıtlarındaki 105096 kan örneğinin anti HCV testi sonuçları pozitif ve negatif değerlendirilmiş olup bunların sayı ve yüzde oranları aşağıdaki tabloda ifade edilmeye çalışılmıştır.

Tablo 4.1 Anti HCV test sonuçlarının yıllara göre dağılımı

Yıllar	Anti HCV Negatif		Anti HCV Pozitif		Toplam
	sayı	%	sayı	%	
2003	16662	97,8	374	2,2	17036
2004	19831	98,0	386	2,0	20217
2005	23823	98,2	421	1,8	24244
2006	23369	98,1	438	1,9	23807
2007	19373	97,8	419	2,2	19792
Toplam	103058		2038		105096

X^2 : 15,78 p : 0.001 p < 0,05 önemli

Tablodan da görüleceği gibi 2003 yılında incelenen 17036 kan örneğinden 16662' si (% 97,8) negatif iken, 374' ü (% 2,2) pozitif bulunmuştur. 2004 yılında incelenen 20217 kan örneğinden 19831' i (% 98,0) negatif iken, 386' sı (% 2,0) pozitif bulunmuştur. 2005 yılında incelenen 24244 kan örneğinden 23823' ü (% 98,2) negatif iken, 421' i (% 1,8) pozitif bulunmuştur. 2006 yılında incelenen 23807 kan örneğinden 23369' u (% 98,1) negatif iken, 438' i (% 1,9) pozitif bulunmuştur. 2007 yılında incelenen 19792 kan örneğinden 19373' ü (% 97,8) negatif iken, 419' u (% 2,2) pozitif bulunmuştur.

Anti HCV test sonuçlarının yıllara göre dağılımı incelendiğinde 2003 ve 2007 yıllarında ki bulgular diğer yıllara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunurken (p< 0,05), 2004, 2005 ve 2006 yıllarındaki test sonuçlarının dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p> 0,05).

TARTIŞMA

Dünyanın tüm ülkeleri için en önemli sağlık problemlerinden biri olan viral hepatitler, topluma dev ekonomik maliyetler getirmekte ve sağlık yönetimleri için çözümlenmesi güç sorunlardan biri olarak ortaya çıkmaktadır. Hepatit C enfeksiyonu görülme sıklığı açısından kıtalar ve ülkeler arasında ya da aynı ülkede bölgeler arasında farklılıklar gösterse de tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir [2,4,62].

HCV, neden olduğu enfeksiyonun % 60–80' e varan oranlarda kronikleşmesi, siroz etyolojisindeki önemi, hepatoselüler karsinomanın en önemli nedeni olması, yüksek oranda mutasyona uğraması nedeni ile tam bağışıklığın oluşmaması, kesin bir tedavisinin olmaması, sağlık çalışanlarının risk grubunda olması, olguların yaklaşık yarısında parenteral bulaş öyküsünün olmaması nedeni ile nonparenteral bulaşın giderek önem kazanması, üretilmiş etkin bir hiperimmünglobülin ve aşının henüz bulunamaması nedeni ile Dünya' da ve ülkemizde giderek daha büyük bir toplum sağlığı sorunu haline gelmiştir[20,21].

Ülkemizde anti HCV seroprevalansını belirlemek amacıyla yapılan çalışmalarda farklı oranlar elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda hastanemiz poliklinik ve servislerinden 2003–2007 yılları arasında Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen/verilen 105096 kan örneğinin test sonuçları incelendiğinde anti HCV pozitiflik oranı % 1,9 olarak bulunmuştur.

Aslan ve ark.' nın 18.05.1998–18.12.1999 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarına çeşitli poliklinik ve servislerinden gönderilen farklı yaş gruplarından toplam 9882 kişiden alınan kan örneklerinden yaptıkları çalışmada anti HCV pozitifliği % 2,6 saptanmıştır [63].

Nazlıgül ve ark.' nın Harran Üniversitesi Dâhiliye polikliniğine başvuran 947 hastadan yaptıkları çalışmada 18 hastada (% 1,9) anti HCV pozitif bulunmuştur [64].

Öner ve ark.' nın Mart 1996-Mayıs 2006 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği'nde elektif ya da acil cerrahi girişim uygulanan toplam 10712 hastanın test sonuçlarını inceleyerek yaptıkları çalışmada hastaların 208' inde (% 1,94) anti HCV pozitif saptanmıştır [65].

Tekay' ın, Hakkâri Devlet Hastanesi laboratuvarına 25 Nisan - 04 Ekim 2005 tarihleri arasında gönderilen 3854 serum örneğinde yaptığı çalışmada örneklerin % 1' inde anti HCV pozitif bulunmuştur[66].

Yukarıdaki çalışmaların sonuçlarının bizim çalışma sonuçlarımıza oldukça yakın olduğu görülmektedir.

Delialioğlu ve ark.'nın 15.05.1999–15.10.2000 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarına çeşitli poliklinik ve servislerinden gönderilen çeşitli yaş gruplarından toplam 6306 kişiden alınan kan örneklerinden yaptıkları çalışmada anti HCV pozitifliği % 3,9 görülmüştür[67].

Poyraz ve ark.'nın 1995 yılında Sivas' ta yaptıkları çalışmada 400 kişiye ait serum örneğinin 17 (% 4,2) 'sinde anti HCV pozitif olarak bulunmuştur [68].

Kandemir ve ark.'nın Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde 1990–2004 yılları arasında yatırılarak izlenen toplam 561 hastadan yaptıkları çalışmada 18 hastada (% 3,2) anti HCV pozitif saptanmıştır[69].

Tekereoğlu ve ark.'nın İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarına Ocak 2000-Aralık 2000 tarihleri arasında gönderilen 520 hasta serumunda ve 96 hemodiyaliz hastasında yapılan çalışmada 520 hasta serum örneğinin 13'ünde(% 2,5), 96 hemodiyaliz hastasının 46'ında (% 48) anti HCV pozitif olarak bulunmuştur [70].

Çalışmamızda elde edilen bulgular ülkemizde yapılan yukarıdaki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında hasta sayılarının bizim çalışmamıza göre daha az sayıda olmasının, farklı sonuçlar alınmasında en önemli neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca çalışmalarda hemodiyaliz gibi özel hasta gruplarının bulunuyor olmasının da bu oranların daha yüksek çıkmasında etken olduğu düşünülmektedir.

Yeler ve ark.'nın Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesine Ocak 2006-Temmuz 2006 tarihlerinde başvuran 15–78 yaş arası toplam 522 hastadan yaptıkları çalışmada 2 hastada (% 0,4) anti HCV pozitif bulunmuştur [71].

Kaya ve ark.'nın Isparta Kızılay Kan Merkezine Ocak 1998-Aralık 2001 tarihleri arasında başvuran 19473 asker ve 6862 sivil donörden oluşan 26335 kan donörü verileri incelenerek yapmış oldukları çalışmada anti HCV pozitiflik oranları sivil donörlerde % 0,52 iken, asker donörlerde % 0,66 olarak görülmüştür[72].

Keskiner' in Erzurum Kızılay Kan Merkezi'ne 1 Ocak1990 –5 Haziran 2000 tarihleri arasında başvuran 6680 kan donörü verilerini inceleyerek yaptığı çalışmada anti HCV pozitifliği % 0,2 bulunmuştur [73].

Atabek ve ark.'nın Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri polikliniğine Ocak1999-Eylül 1999 tarihleri arasında getirilen 460 çocuktan yapmış oldukları çalışmada anti HCV pozitifliği sadece bir hastada (% 0,3) tespit edilmiştir [74].

Arabacı ve ark.'nın Van Devlet Hastanesi Kan Merkezi laboratuvarına 1 Ocak 1999 ile 31 Aralık 2001 tarihleri arasında başvuran 7454 kan donörü verilerini inceleyerek yapmış oldukları çalışmada 17 hastada (% 0,22) anti HCV pozitif olarak bulunmuştur [75].

Uyanık ve ark.'nın Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarına Ocak 2002-Aralık2003 tarihleri arasında gönderilen 5028 kan donörüne ait serum örneğinden elde edilen sonuçları inceleyerek yaptıkları çalışmada anti HCV yönünden % 0,4' ü pozitif olarak saptanmıştır [76].

Temiz ve Gül'ün Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kan Merkezi'ne Ocak 2004-Aralık 2006 tarihleri arasında başvuran toplam 75691 kan donörünün kan örneklerinin anti HCV yönünden değerlendirilmesi sonucunda 418' inde (% 0,55) anti HCV pozitif olarak tespit edilmiştir [77].

Uzun' un, İstanbul Alman Hastanesi kan merkezine Ocak 2000 ve Aralık 2006 tarihleri arasında başvuran 19499 kan donörünün test sonuçları inceleyerek yapmış olduğu çalışmada 54' ünde (% 0,28) anti HCV testi pozitif bulunmuştur [78].

Kurt ve ark.'nın Aralık 1997-Aralık 1998 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği' ne başvuran 3515 sağlıklı bireyde yaptıkları çalışmada anti HCV pozitifliği % 0,5 saptanmıştır[79].

Ağuş ve ark.'nın İzmir Sağlık Bakanlığı Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kan Merkezine Ocak 2002- Aralık 2006 tarihleri arasında kabul edilen 61409 kan donörünün test sonuçlarını inceleyerek yaptıkları çalışmada anti HCV pozitifliği % 0,54 olarak bulunmuştur [80].

Demiraslan ve Aksöz'ün Adıyaman Devlet Hastanesi Kan Merkezine Ocak 2002-Aralık 2008 tarihleri arasında başvuran 12384 kan donörü verilerini inceleyerek yaptıkları çalışmada 37 hastada (% 0,3) anti HCV pozitif olarak tespit edilmiştir[81].

Öksüz ve ark.'nın Düzce Kızılay Kan Merkezi' ne 1 Ocak 2004 - 31Aralık 2007 tarihleri arasında kabul edilen 29965 kan donörünün test sonuçlarını inceleyerek yaptıkları çalışmada anti HCV pozitifliği % 0,42 olarak saptanmıştır[82].

Şahin ve ark.'nın Kırklareli Devlet Hastanesi Kan Merkezine 1 Ocak 2005–31 Aralık 2007 tarihleri arasında başvuran 2147 kan donörünün test sonuçlarını inceleyerek yaptıkları çalışmada anti HCV pozitifliği % 0,3 olarak bulunmuştur [83].

Yenici' nin, 2001–2004 yılları arasında Zonguldak Kızılay Kan Merkezi' ne başvuran toplam 6261 kan donörünün test sonuçlarını inceleyerek yaptığı çalışmada anti HCV pozitifliğini % 0,6 olarak tespit edilmiştir[84].

Dünyada HCV enfeksiyonu prevalansının yaklaşık % 2,2–3 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Prevalansın en düşük olduğu Kuzey Avrupa' da anti HCV prevalansı % 1'den düşüktür, prevalansın yüksek olduğu ülkeler ise Asya ve Afrika' da yer alır. En düşük prevalans İngiltere ve İskandinav ülkelerinden (% 1'in altında), en yüksek prevalans ise Mısır' dan (% 15–20) bildirilmiştir. Düşük prevalansı olan ancak nüfusu büyük gelişmiş ülkelerde örneğin Almanya' da prevalans % 0,6, Kanada' da % 0,8, Fransa' da % 1,1, Avustralya' da % 1,1' dir. Daha yüksek prevalans oranları Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' nden (% 1,8), Japonya' dan (% 1,5–2,3) ve İtalya' dan (% 2,2) bildirilmiştir. Ülkemiz ise prevalansı % 1–1,9 arasında olan ülkeler içinde yer almaktadır. Gelişmekte olan ülkeler arasında prevalans oranları yönünden önemli farklılıklar vardır. Örneğin dünya nüfusunun beşte birini barındıran Çin' de prevalans % 3,2, bir diğer kalabalık ülke olan Hindistan' da % 0,9' dur. 70 milyonluk bir ülke olan Mısır' da ise prevalans yaklaşık % 15–20' dir [8].

Gerek yaptığımız çalışmada, gerekse ülkemizde ve yurtdışında yapılan çalışmalarda sonuçlar arasında farklılıklar da görülmüştür. Oluşan farklılıkların, çalışılan hasta sayılarının farklılığından, bölgesel farklılıklardan, hasta gruplarının farklı olabilmesinden, kullanılan test kitlerinin, çalışma yöntemlerinin farklılıklarından, sosyoekonomik, kültürel ve eğitim düzeyinin farklı olduğu bazı bölgelerde çalışılmasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Bütün bu çalışmalar göstermektedir ki, Hepatit C virüsüne bağlı enfeksiyonlar yöremizde, ülkemizde ve dünyada insanlar için önemli bir sorun oluşturmaya devam etmektedir.

SONUÇLAR

Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi poliklinik ve servislerinden 2003–2007 yılları arasında Mikrobiyoloji laboratuvarına hepatit şüphesiyle gönderilen/verilen toplam 105096 kan örneği sonucunun 2038' inde (% 1,9) anti HCV testi pozitif bulunmuştur. Anti HCV pozitifliği açısından yıllara göre dağılımı istatistiksel olarak karşılaştırıldığında 2003 ve 2007 yıllarında fark anlamlı bulunurken diğer yıllarda anlamlı bir fark bulunamamıştır. [2003 yılında incelenen 17036 kan örneğinden 16662' si (% 97,8) negatif iken, 374' ü (% 2,2) pozitif bulunmuştur. 2007 yılında ise incelenen 19792 kan örneğinden 19373' ü (% 97,8) negatif iken, 419' u (% 2,2) pozitif bulunmuştur].

Anti HCV pozitifliği ve bulaşma yolları ülkeler ve bölgeler arasında değişkenlik göstermektedir. Ülkemizde kan transfüzyonu, güvenli olmayan enjeksiyon ama en önemlisi gerek hastane içinde gerekse hastane dışında uygulanan tıbbi işlemler sırasında temizliğe ve dezenfeksiyona özen gösterilmemesi anti HCV' nin yayılımındaki en önemli unsurlardır. Ülkemizde şu andaki anti HCV' ye bağlı kronik karaciğer hastalığı sorunu, geçmiş yıllardaki yaygın bulaşmaların sonucudur ve oldukça önemli boyuttadır; Ancak HCV ile ilgili tanı, tedavi, aşı vb. çalışmalarda beklenen ilerleme sağlanamaz ve gerekli önlemler alınamaz ise gelecekte de sorun olmaya devam edeceği sanılmaktadır.

Gelecekte, anti HCV' ye bağlı kronik karaciğer hastalığı gibi komplikasyonların, toplumu ne düzeyde etkileyeceğinin belirlenebilmesi için Anti HCV oranlarındaki değişimlerin bilinmesi ve izlenmesi gerekmektedir.

Bu nedenle hem yöremizde hem de ülkemizde anti HCV pozitifliği oranlarında artma ya da azalma olup olmadığının belirlenmesi için benzer çalışmaların devam etmesinin ve alınması gereken önlemlerin geciktirilmemesi gerektiğine inanmaktayız.

KAYNAKLAR

- [1] Çelik, Ü. (2007). Hepatit C Enfeksiyonu. Hepatit C' de Aşı Çalışmaları. Çocukluk Çağında Viral Hepatitler. Alhan, E. (Ed). 88.
- [2] Sünbül, M. (2007). HCV Enfeksiyonu. HCV enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve korunma. Viral Hepatit 2007. Taba, F., Balık, İ. ve Tekeli, E. (Ed). 208–217.
- [3] Etiz, N., Türkoğlu, S. (2005). Viral hepatitlerin tanısında kullanılan testler ve standardizasyon. Viral Hepatit 2005. Tabak, F., Balık, İ. ve Tekeli, E.(Ed). 127–145.
- [4] Demirtürk, N. (2003). Hastane Kaynaklı Bir Akut Hepatit C Olgusu. İnfeksiyon Dergisi,17 (4): 491–493.
- [5] Kandemir, Ö., Şahin, E., Çamdeviren, H., Kaya, A. (2003). Hepatit C Virüsü ve Aile İçi Bulaş. Türkiye Klinikler, Mikrobiyoloji- Enfeksiyon, 2: 6–11.
- [6] Uçmak, H., Çelik, M., Kökoğlu, ÖM. ve ark. (2007). Kronik Hepatit C' li Hastalarda ve Ailelerinde HCV Bulaşı ile İlgili Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. Viral Hepatit Dergisi,12(1): 24–29.
- [7] Wasmuth, JC. (2009). Hepatitis C - Epidemiology, transmission and natural history.Hepatology. Mauss, S., Berg, T., Rockstroh, J., Sarrazin, C. ve Wedemeyer, H. (Ed).37–46.
- [8] Barut, HŞ., Günal, Ö. (2009). Dünyada ve Ülkemizde Hepatit C Epidemiyolojisi. Klimik Dergisi, 22(2): 38–43.
- [9] Afşar, İ., Şener, AS., Gönül, B., Kurultay, N., Türker, M. (2007). Tam Otomatik Kemiluminesans İmmunassay ile Düşük Düzeyde Anti Hepatit C Virüs Pozitif Saptanan Örneklerin HCV RNA Düzeylerinin Değerlendirilmesi. İnfeksiyon Dergisi, 21(2): 85–88.
- [10] Di Bisceglie, AM. (1998) Hepatitis C. Lancet, 251: 351–355.
- [11] Mehtap, Ö. (2006). Kronik Hepatit C Tedavisinde Peginterferon Alfa 2A Artı Ribavirin Kombinasyonu ile İnterferon Alfa 2A Artı Ribavirin Kombinasyonu Tedavilerinin Viral Yanıt Üzerine Etkinliği, Sağlık Bakanlığı İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3.İç Hastalıkları Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul.
- [12] Fried, MW. (1996). Therapy of chronic viral hepatitis. Med Clin North Am., 80: 957–71.
- [13] Korkutan, İ. (2006). Kronik Hepatit B'li çocuklarda interlökin-1 beta, tümör nekrozis faktör- alfa, interferon- gama ve lenfosit subgruplarının tayini, Çukurova Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Adana.
- [14] Ceylan, B., Fincancı, M., Müderrisoğlu, C., Eren, G., Soysal, F. (2008). Kronik HCV enfeksiyonlu olgularla HBV/HCV koenfeksiyonlu olguların pegile interferon ve ribavirinden oluşan kombine tedaviye erken virolojik yanıt açısından karşılaştırılması. Klimik Derg., 21 (3): 97–100.
- [15] Türker, T., Babayiğit, MA. ve ark. (2006). GATA Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne 2002–2004 yılları arasında viral hepatit nedenli yatışların sıklığı ve dağılımı. Gülhane Tıp Dergisi, 48: 125–131.
- [16] İpek, S., Karabulut, L. ve ark. (2007). Genotip 1b ile infekte kronik hepatit C'li hastalarda tedaviye uyum, sık hasta takibi ve ilaç yan etkileriyle mücadelenin kalıcı viral yanıt üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi. Akademik Gastroenteroloji Dergisi, 6 (3): 110–114.
- [17] Usluer, G. (2008). Kronik Hepatit C' de Güncel Tedavi. Ankem Derg., 22 (Ek2): 57–60.

- [18] Goldberg, D., Anderson, E. (2004). Hepatitis C: who is at risk and how we identify them? *J Viral Hepat.*, 11(Suppl 1): 12–8.
- [19] Spector, S. (1999). *Viral Hepatitis: Diagnosis, Therapy, and Prevention*, Humana Press, New Jersey.
- [20] İpek, S. (2006). Obezitenin kronik hepatit C’ de tedavi sonu yanıt üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi, Sağlık Bakanlığı İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4.İç Hastalıkları Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul.
- [21] Doldur, Ç., Çöl, C., Dağlı, Z. (2003). Hepatit C Virüsüne Yenilmeyelim, *Sted dergisi*,9(1).
- [22] Choo, QL., Kuo, G., Weiner, AJ., Overby, LR., Bradley, DW., Houghton, M. (1989). Isolation of a cDNA clone derived from a blood borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, 244: 359–362.
- [23] Kupfer, B. (2009). HCV Virology. *Hepatology* . Mauss, S., Berg, T., Rockstroh, J., Sarrazin, C. ve Wedemeyer, H.(Ed). 75–88.
- [24] Shukla, DD. ve ark. (1995). Evaluation of complete genome sequences and sequences of individual gene products for the classification of hepatitis C viruses. *Arch Virol.* 140: 1747–1761.
- [25] Çiftçi, E. (2007). Hepatit C Enfeksiyonu. *Hepatit C Virolojisi. Çocukluk Çağında Viral Hepatitler*. Alhan, E. (Ed). 65–69.
- [26] Yenen, OŞ. (2002). Hepatit C virüsü. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Topçu, AW., Söyletir, G. ve Doğanay, M. (Ed). Nobel Tıp Kitabevleri, 1377–1396.
- [27] Çuhadar, B. (2006). Anti HCV taraması yapılmış olan kan vericilerinde RT-PZR ile HCV RNA tarama çalışması, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Disiplinlerarası Hepatoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara.
- [28] Brass, V., Moradpour, D., Blum, HE. (2006). *Molecular Virology of Hepatitis C Virus (HCV): 2006 Update*. *Int. J. Med. Sci.*, 3: 29–34.
- [29] Akın, O. (2008). Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz uygulanan kronik hepatit C hastalarında peginterferon alfa 2A tedavisinin etkinliği. Sağlık Bakanlığı İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. İç Hastalıkları Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul.
- [30] Türkoğlu, S. (2007). HCV Enfeksiyonu. *Hepatit C Virüsü Viroloji ve Seroloji. Viral Hepatit 2007*. Tabak, F., Balık, İ. ve Tekeli, E. (Ed). 228–243.
- [31] Ogata, N., Alter, HJ., Miller, RH. ve Purcell, RH. (1991). Nucleotide sequence and mutation rate of the H strain of hepatitis C virus. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA.*, 88: s. 3392–3396.
- [32] Kanazawa, Y., Hayashi, N., Mita, E. et al. (1994). Influence of viral quasispecies on effectiveness of interferon therapy in chronic hepatitis C patients. *Hepatology*, 20(5): s.1121–1130.
- [33] Simmonds, P., Bukh, J., Combet, G., et al.(2005). Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*, 42: 962–973.
- [34] Stankovic- Djordjevic, D., Djordjevic, N., Tasic, G., Dinic, M., Karanikolic, A., Pesic, M.(2007). Hepatitis C virus genotypes and the development of hepatocellular carcinoma. *Chin J Dig Dis.*, 8: 42–47.
- [35] Ustaçelebi, Ş., Ergünay, K. (2004). Hepatit C Virüsü. *Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji*. Ustaçelebi, Ş., Abacıoğlu, H. ve Bodur, S.(Ed). Bölüm 11, 203–209
- [36] Abacıoğlu, H. (2007). Hepatit C ve G Virüsleri. *Klinik Mikrobiyoloji*. Başustaoglu, A., Kubar, A. ve Tanyüksel, M. (Ed). 9. Baskı, Ankara, s. 1437–1452.

- [37] Kenny Walsh, E. (1999). For the Irish Hepatology Research Group Clinical Outcomes Arter Hepatitis C infection From Contamineted Anti D Immunoglobulin N. Eng. J. Med., 340: 1228–1233.
- [38] Aksaray, N. (2007). Hepatit C Enfeksiyonu. Hepatit C Epidemiyolojisi ve Klinik. Çocukluk Çağında Viral Hepatitler. Alhan, E. (Ed).71–73.
- [39] Akhan, S. (2008). Virüs Enfeksiyonları. Hepatit C Virüsü. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Topçu, AW., Söyletir, G. ve Doğanay, M. (Ed). Nobel Tıp Kitabevleri, s. 1911–1927.
- [40] Akıncı, E., Bodur, H. (2007). HCV Enfeksiyonu. HCV enfeksiyonunda klinik ve tanı. Viral Hepatit 2007. Tabak, F., Balık, İ. ve Tekeli, E. (Ed). 220–225.
- [41] Orland, JR. ve ark. (2001). Acute Hepatitis C. Hepatology, 33: 321–327.
- [42] Hoofnagle, JH. (1997). Hepatitis C: The Clinical Spectrum of Disease. Hepatology, 26:15-20.
- [43] Marcellin, P. (1999). Hepatitis C: The Clinical Spectrum of Disease. J Hepatol., 31(1): 9–16.
- [44] Seeff, LB. (2002). Natural History of Chronic Hepatitis C. Hepatology, 36: 35-46.
- [45] Marcus, EL., Tur-Kaspa, R. (2005). Chronic Hepatitis C Virus Infection in Older Adults. Clin Infect Dis., 41: 1606–12.
- [46] Poynard, T., Yuen, MF., Ratziu, V., Lai, CL. Viral hepatitis C. Lancet 2003; 362: 2095–100
- [47] Tong, MJ., El-Farra, NS., Reikes, AR., Co, RL. (1995). Clinical outcomes after transfusion associated hepatitis C. N Eng J Med., 332: 1463–1466.
- [48] Ohishi, W., Kitamoto, M., Aikata, H., et al. (2003). Impact of Aging on the Development of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Hepatitis C Virus Infection in Japan. Scand J Gastroenterol., 38: 894–900.
- [49] Usluer, G. (2006). Kronik Hepatitlerde Tanı. Ankem Derg., 20 (Ek 2) : 200–202.
- [50] Seçmeer, G., Sezer, H. (2007). Hepatit C Enfeksiyonu. Hepatit C Enfeksiyonunun Tanısı. Çocukluk Çağında Viral Hepatitler. Alhan, E. (Ed). 74–80.
- [51] Strader, DB., Wright, T., Thomas, DL. and Seef, LB. (2004). Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. Hepatology, 39: 1147–1171.
- [52] Chevaliez, S., Pawlotsky, JM. (2006). Hepatitis C Virus Serologic and Virologic Tests and Clinical Diagnosis of HCVRelated Liver Disease. Int. J. Med. Sci., 3: 35–40.
- [53] Ross, RS., Viazov, SO., Hoffmann, S. and Roggendorf, M. (2001). Performance Characteristics of a Transcription-Mediated Nucleic Acid Amplification Assay for Qualitative Detection of Hepatitis C Virus RNA. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 15: 308–313.
- [54] Chou, R., Clark, EC., Helfand, M. (2004). Screening for Hepatitis C Virus Infection: A Review of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med., 140: 465–479.
- [55] Pradat, P., Trepo, C. (2000). HCV: Epidemiology, modes of transmission and prevention of spread. Bailliere' s Clinical Gastroenterology, 14(2): 201–210.
- [56] Garfein, R., Vlahov, D., Galai, N., Doherty, MC., Nelson, KE. (1996). Viral Infections in Short-Term Injection Drug Users: The Prevalence of the Hepatitis C, Hepatitis B, Human Immunodeficiency, and Human T-Lymphotropic Viruses. American Journal of Public Health., 86(5): 655–661.
- [57] Wreghitt, TG. (1999). Blood-Borne Virus Infections in Dialysis Units-A Review. Rev. Med. Virol., 9: 101–109.

- [58] Hardikar, W. (2002). Hepatitis C in childhood. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 17: 476–481.
- [59] Leao, JC., Teo, CG., Porter, SR. (2006). HCV infection: aspects of epidemiology and transmission relevant to oral health care workers. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 35: 295–300.
- [60] Tahan, V., Kalaycı, C. (2007). HCV Enfeksiyonu. *Kronik Hepatit C Güncel Tedavisi*. Viral Hepatit 2007. Taba, F., Balık, İ. ve Tekeli, E. (Ed). 246–253.
- [61] Toprak, D., Bakır, M. (2007). Hepatit C Enfeksiyonu. *Çocuklarda Kronik Hepatit C Tedavisi*. Çocukluk Çağında Viral Hepatitler. Alhan, E. (Ed). 81–87.
- [62] Leblebicioğlu, H. (2006). Kronik Hepatit C’ de Güncel Tedavi. *Ankem Derg.*, 20 (Ek 2): 208–212.
- [63] Aslan, G., Ulukanlıgil, M., Seyrek, A. (2001). Şanlıurfa ilinde HBsAg, Anti HBs ve Anti HCV seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi*, 7(3): 408–410.
- [64] Nazlıgül, Y., Dalmaz, M., Vural, H., Uslusoy, H., Coşkun, A. (1998). Harran Üniversitesi Hastanesi dâhiliye polikliniğine başvuranlarda Anti HCV pozitiflik sıklığı. *Genel Tıp Dergisi*, 8(1): 5–7.
- [65] Öner, M., Güney, A., Halıcı, M., Argün, M., Kafadar, İ. (2007). Ortopedik cerrahi uygulanan olgularda hepatit B ve hepatit C prevalansı: 10 yıllık retrospektif çalışma. *Genel Tıp Derg.*, 17(3): 167–171.
- [66] Tekay, F. (2006). Hakkâri İlinde HBV, HCV ve HIV Seroprevalansı. *Dicle Tıp Dergisi*, 33(3): 170–173.
- [67] Delialioğlu, N., Öztürk, C., Aslan, G. (2001). Mersin ilinde HBsAg, Anti HBs, Anti HCV ve Anti HDV seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg.*, 7(3): 416–418.
- [68] Poyraz, Ö., Sümer, H., Öztop, Y., Saygı, G., Sümer, Z. (1995). Sivas yöresinde genel toplumda hepatit A, B, C virüs belirleyicilerinin araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi*, 9(1–2): 175–178.
- [69] Kandemir, B., Bititgen, M., Arıbaş, ET. (2007). Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıklar Kliniğinde 1990–2004 yılları arasında yatırılarak izlenen akut viral hepatit olgularının değerlendirilmesi. *Selçuk Tıp Derg.*, 23: 77–83.
- [70] Tekeroğlu, MS., Ay, S., Özerol, İH., Bulut, Y., Durmaz, R. (2001). Malatya’ da Hepatit Şüpheli Kişiler ve Hemodiyaliz Hastalarında Hepatit C Virüsü Antikorlarının Seroprevalansı. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 8(4): 205–207.
- [71] Yeler, DY., Hürmüzlü, F., Işın, D., Özel, Ö., Çınar, Z. (2007). Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesine başvuran hastalarda Hepatit B, C ve HIV Seroprevalansı ve Hepatit B aşılama durumu. *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 10(2): 87–91.
- [72] Kaya, S., Aridoğan, BC., Adiloğlu, AK., Demirci, M. (2005). Isparta bölgesi kan donörlerinde HBs Ag ve Anti HCV seroprevalansı. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.*, 12(1): 36–38.
- [73] Keskinler, DÜ. (2003). Erzurum Kızılay Kan Merkezi’ne başvuran kan donörlerinin HBV ve HCV yönünden serolojik değerlendirilmesi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 10(4): 195–198.
- [74] Atabek, ME., Ural, O., Çoban, H., Atabek, MN., Karaeren, Z., Aydın, K., Erkul, İ. (2000). Konya yöresindeki çocuklarda Hepatit B ve C seroprevalansı. *Genel Tıp Derg.*, 10(3): 107–110.
- [75] Arabacı, F., Şahin, HA., Şahin, İ., Kartal, Ş. (2003). Kan donörlerinde HBV, HCV, HIV ve VDRL seropozitifliği. *Klimik Derg.*, 16(1): 18–20.

- [76] Uyanık, M., Malkoç, HK., Aktaş, O. (2004). Kan Donörlerinde Hepatit B, Hepatit C ve HIV-1/2 Seroprevalansı. AÜTD., 36: 35–38.
- [77] Temiz, H., Gül, K. (2008). Kan Vericilerinin HBs Ag, Anti HCV, Anti HIV ve VDRL Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi. İnfeksiyon Dergisi, 22 (2): 79–82.
- [78] Uzun, C. (2008). Kan donörlerinde HBs Ag, Anti HCV, Anti HIV ve RPR sonuçlarının değerlendirilmesi. Türk Mikrobiyol Cem Derg., 38 (3–4) : 143–146.
- [79] Kurt, H., Battal, İ., Memikoğlu, O., Yeşilkaya, A., Tekeli, E. (2003). Ankara Bölgesinde Sağlıklı Bireylerde HAV, HBV, HCV Seropozitifliğinin Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı. Viral Hepatit Dergisi, 8(2): 88–96.
- [80] Ağuş, N., Yılmaz, NÖ., Cengiz, A., Şanal, E., Sert, H. (2008). Kan donörlerinde HBsAg, Anti HCV, Anti HIV Seroprevalansı. ANKEM Derg., 22(1): 7–9.
- [81] Demiraslan, H., Aksöz, S. (2008). Adıyaman İli Kan Vericilerindeki HBs Ag ve AntiHCV Sıklığının Değerlendirilmesi. Viral Hepatit Dergisi, 13(1): 23–26.
- [82] Öksüz, Ş., Yıldırım, M., Özaydın, Ç., Şahin, İ., Şencan, İ. (2008). Düzce Bölgesi Kan Vericilerinde HBs Ag, Anti HCV ve Anti HIV Seroprevalansı. Viral Hepatit Dergisi, 13(1): 27–30.
- [83] Şahin, D., Şahin, İ., Sözeri, F., Önder, K. (2008). Kırklareli Devlet Hastanesi Kan Merkezine Başvuran Donörlerde HBV, HCV ve HIV Seroprevalansı: Retrospektif Bir Çalışma. Viral Hepatit Dergisi, 13(1): 31–35.
- [84] Yenici, E. (2006). 2001–2004 yılları arasında Zonguldak kızılây kan merkezine başvuran gönüllü kan donörlerinde Hepatit B ve Hepatit C seroprevalansı. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Zonguldak.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel bilgiler

Adı Soyadı	Aslı ÇABUK
Doğum Yeri ve Tarihi	Sivas, 04/04/1983
Medeni Hali	Bekar
Yabancı Dil	İngilizce
İletişim Adresi	Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Mikrobiyoloji Lab. 58140-Sivas
E-posta Adresi	

Eğitim ve Akademik Durumu

Lise	Kongre Lisesi, 1999
Lisans	Ege Üniversitesi, 2005
Tezsiz Yüksek Lisans	Erciyes Üniversitesi, 2007

İş Tecrübesi

C. Ü. Arş. ve Uyg. Hast.	
Mikrobiyoloji Lab.	Biyolog, 2006-

Ödüller, Teşvikler ve Üyelikler