ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

IRAK-KERKÜK İLİ HEMODİYALİZ HASTALARINDA HEPATİT C VİRÜS ENFEKSİYONLARININ SEROLOJİK VE MOLEKÜLER YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI

Nazhan Bakr Mahmood ALBAYATI

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ÇANKIRI
2022

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Nazhan Bakr Mahmood ALBAYATI tarafından hazırlanan **"Irak-Kerkük İli Hemodiyaliz Hastalarında Hepatit C Virüs Enfeksiyonlarının Serolojik ve Moleküler Yöntemlerle Araştırılması"** adlı tez çalışması 23/08/2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Doç. Dr. Serhat SİREKBASAN

Eş Danışman : Dr. Öğr. Üyesi Asmaa Muhammed Sulaiman AL-BAYATI

Jüri Üyeleri :

Başkan : Doç. Dr. Serhat SİREKBASAN
Eldivan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Ayşegül OĞLAKÇI İLHAN
Eldivan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Mehmet DEMİRCİ
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Kırklareli Üniversitesi

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. İbrahim ÇİFTÇİ

Enstitü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum "**Irak-Kerkük İli Hemodiyaliz Hastalarında Hepatit C Virüs Enfeksiyonlarının Serolojik ve Moleküler Yöntemlerle Araştırılması**" konulu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, tezin Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nden başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve bu çalışmanın Çankırı Karatekin Üniversitesi tarafından kullanılan "Bilimsel İntihal Tespit Programı"yla tarandığını, "intihal içermediğini" beyan ederim. Çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması halinde ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm. Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim (23/08/2022).

Nazhan Bakr Mahmood ALBAYATI

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

IRAK-KERKÜK İLİ HEMODİYALİZ HASTALARINDA HEPATİT C VİRÜS ENFEKSİYONLARININ SEROLOJİK VE MOLEKÜLER YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI

Nazhan Bakr Mahmood ALBAYATI

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Serhat SİREKBASAN
Eş Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Asmaa Muhammed Sulaiman AL-BAYATI

Hepatit C virüsü (HCV), hem akut hem de kronik karaciğer hastalığının gelişmesine neden olmakta, siroz ve hepatoselüler karsinom riskini önemli ölçüde arttırmaktadır. Epidemiyolojik veriler, 170 milyondan fazla insanın HCV ile enfekte olduğunu göstermektedir. Öte yandan yılda yaklaşık bir milyon kişinin HCV enfeksiyonuna bağlı siroz ve/veya karaciğer kanseri nedeni ile yaşamını yitirdiği düşünülmektedir. Ayrıca HCV enfeksiyonunun en sık görüldüğü popülasyonun hemodiyaliz hastaları olduğu gözlenmektedir. Bu bağlamda, hemodiyaliz hastalarında görülen HCV enfeksiyonuna dair araştırmalar önem arz etmektedir. Çalışmamızda Irak'ın Kerkük ilinde hemodiyaliz ünitesinde tedavi gören hastalarda hepatit C sıklığını serolojik ve moleküler yöntemlerle saptayarak olası risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışma grubundan 200 ve kontrol grubundan 50 olgunun ELISA yöntemiyle Anti-HCV antikor varlığı incelendiğinde; çalışma grubundaki 36 olguda Anti-HCV antikoru saptanırken, kontrol grubundan hiç kimsenin enfekte olmadığı gözlendi. Çalışma grubunda bulunan anti-HCV'si pozitif olan 36 hastadan 30'unun HCV RNA'sı pozitif bulundu. Çalışma grubunda yer alıp Anti-HCV antikoru bulunmayan olgularda ise HCV RNA varlığı gözlenmedi. En yüksek HCV enfeksiyonu oranının 65-74 yaş grubunda olduğu ve üç yıldan uzun süredir diyalize giren hastalarda enfeksiyon oranının arttığı gözlendi. Öncesinde herhangi bir cerrahi operasyon geçirmiş hemodiyaliz hastaları ile daha önce herhangi bir operasyona maruz kalmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. Çalışma ve kontrol grubu olguları serum ALT, AST, ALP, TSB ve IL-6 düzeyleri yönünden incelendiğinde; gruplar arasında ALT, AST, ALP ve IL-6 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Sonuç olarak hemodiyaliz hastaları arasında HCV enfeksiyonunun yaygınlığının kontrol edilmesi ve bu ilişkinin daha net ortaya konulması için periyodik olarak yapılan çalışmaların yararlı olacağı kanaatindeyiz.

2022, 48 sayfa

ANAHTAR KELİMELER: Hemodiyaliz, Hepatit C, HCV, Enfeksiyon, Irak

ABSTRACT

Master of Science Thesis

INVESTIGATION OF HEPATITIS C VIRUS INFECTIONS BY SEROLOGICAL AND MOLECULAR METHODS IN HEMODIALYSIS PATIENTS IN KIRKUK CITY-IRAQ

Nazhan Bakr Mahmood ALBAYATI

Çankırı Karatekin University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Serhat SİREKBASAN
Co-Advisor: Asst. Prof. Dr. Asmaa Mohammed Sulaiman AL-BAYATİ

Hepatitis C Virus (HCV) causes the development of both acute and chronic liver disease and increases the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma at significant levels. Epidemiological data show that more than 170 million people are infected with HCV. On the other hand, it is considered that approximately one million people die on an annual scale because of cirrhosis and/or liver cancer after HCV infection. Also, it is observed that the population in which HCV infection is most common is hemodialysis patients. In this context, studies on HCV infection in hemodialysis patients are important. In the present study, the purpose was to determine possible risk factors by determining the frequency of Hepatitis C in patients who are treated in the hemodialysis unit in Kirkuk, Iraq with serological and molecular methods. When the presence of Anti-HCV antibodies was investigated in 200 cases from the Study Group and 50 cases from the Control Group with ELISA, Anti-HCV antibodies were detected in 36 cases in the Study Group, and no one was infected in the Control Group. HCV RNA was found to be positive in 30 of the 36 patients with positive anti-HCV in the Study Group. The presence of HCV RNA was not detected in the patients in the Study Group who did not have anti-HCV antibodies. It was found that the highest rate of HCV infection was in the 65-74 age group, and the rate of infection increased in patients who had been on dialysis for more than three years. Statistically significant differences were detected between hemodialysis patients who had undergone any previous surgery and those who had not undergone any surgery. When the study and control group cases were examined in terms of serum ALT, AST, ALP, TSB, and IL-6 levels, it was determined that ALT, AST, ALP, and IL-6 levels were statistically significant between the groups. As a result, we believe that periodic studies will be useful in controlling the prevalence of HCV infection among hemodialysis patients and to uncover this relationship more clearly.

2022, 48 pages

Keywords: Hemodialysis, Hepatitis C, HCV, Infection, Iraq

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Tez yolculuğuna başladığım günden itibaren değerli vaktini ve desteğini sunan; rehberliği, anlayışı ve sabrıyla yol gösteren tez danışmanım Doç. Dr. Serhat SİREKBASAN'a,

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım eş danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Asmaa Muhammed Sulaiman AL-BAYATI'ye,

Sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Nazhan Bakr Mahmood ALBAYATI

Çankırı, Ağustos 2022

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **i**
ABSTRACT ..... **ii**
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR ..... **iii**
İÇİNDEKİLER ..... **iv**
SİMGELER DİZİNİ ..... **vi**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **viii**
ÇİZELGELER DİZİNİ ..... **ix**
1 GİRİŞ **1**
2 LİTERATÜR ÖZETİ **4**
2.1 Hepatit C Virüsü **4**
2.1.1 HCV yapısı **5**
2.1.2 HCV genomu **6**
2.1.3 HCV epidemiyolojisi **8**
2.1.4 HCV bulaş yolları **9**
2.1.5 HCV patogenezi **11**
2.1.6 HCV'nin doğal seyri ve klinik formlar **12**
2.1.7 HCV tanısı **15**
2.1.8 Hemodiyaliz ve HCV **16**
3 MATERYAL VE METOT **18**
3.1 Çalışma Tasarımı **18**
3.2 Çalışma Grupları **18**
3.2.1 Hasta grubu **18**
3.2.2 Kontrol grubu **19**
3.3 Örneklerin Toplanması **20**
3.4 Çalışmada Kullanılan Testler **21**
3.4.1 Anti-HCV testi **21**
3.4.2 İnsan interlökin-6 (IL-6) testi **21**
3.4.3 Alanin aminotransferaz (ALT) testi **25**
3.4.4 Aspartat aminotransferaz (AST) testi **26**

3.4.5 Alkalin fosfataz (ALP) testi 27
3.4.6 Total serum bilirubin (TSB) testi 28
3.4.7 HCV'nin moleküler tespiti 29
3.5 İstatistiksel Analiz 31
4 BULGULAR 32
5 TARTIŞMA 37
KAYNAKLAR 41
ÖZGEÇMİŞ 48

SİMGELER DİZİNİ

%	Yüzde
±	Artı eksi
≤	Küçük veya eşit
≥	Büyük veya eşit
°C	Santigrat derece
µL	Mikrolitre
ddH_2O	Distile su
mL	Mililitre
pg/mL	Mililitre başına pikogram

KISALTMALAR DİZİNİ

ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
DNA	Deoksiribo nükleik asit
DSÖ	Dünya sağlık örgütü
HAV	Hepatit A virüsü
HBV	Hepatit B virüsü
HCV	Hepatit C virüsü
IFN-y	Interferon-gamma
IL-6	Interlökin 6
MHC	Majör histokompatibilite kompleksi
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
RNA	Ribo nükleik asit
TNF-a	Tümör nekroz faktörü alfa
TSB	Total serum bilirubin

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 PubMed veritabanında indekslenen HCV yayınlarının yıllara oranla artışı 5
Şekil 2.2 HCV yapısı 6
Şekil 2.3 HCV genomu 6
Şekil 2.4 HCV enfeksiyonunun doğal seyri 14
Şekil 3.1 Hasta grubu 19
Şekil 3.2 Örneklerin hazırlanması 20
Şekil 3.3 İnsan interlökin-6 (IL-6) testinin çalışma prensibi 22
Şekil 3.4 Referans protein standartının iki kat seri dilüsyonu 23
Şekil 3.5 Real Time PCR amplifikasyonu 30

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 Hepatit C virüs proteinleri 7
Çizelge 2.2 Kronik hepatit C'nin doğal seyrini etkileyen faktörler..... 13
Çizelge 2.3 Şüpheli HCV enfeksiyonunda tanı testleri ve sonuçların yorumlanması .. 16
Çizelge 2.4 Gelişmekte olan ülkelerdeki hemodiyaliz hastalarında HCV prevalansı .. 17
Çizelge 3.1 Reaktif bileşimi (ALT) 25
Çizelge 3.2 Prosedür (ALT)..... 25
Çizelge 3.3 Reaktif bileşimi (AST)..... 26
Çizelge 3.4 Prosedür (AST) 26
Çizelge 3.5 Reaktif bileşimi (ALP)..... 27
Çizelge 3.6 Prosedür (ALP) 27
Çizelge 3.7 Reaktif bileşimi (TSB)..... 28
Çizelge 3.8 Prosedür (TSB) 28
Çizelge 3.9 Real time PCR protokolü..... 30
Çizelge 4.1 Çalışma ve kontrol grubu olgularının demografik verileri 32
Çizelge 4.2 Gruplar arasında Anti-HCV antikor pozitifliğinin karşılaştırılması 32
Çizelge 4.3 Gruplar arasında Anti-HCV ve HCV RNA pozitifliğinin karşılaştırılması 33
Çizelge 4.4 HCV hastalarının viral yük dağılımı..... 33
Çizelge 4.5 Hemodiyaliz hastalarının yaş dağılımı ile enfeksiyon ilişkisi 33
Çizelge 4.6 Çalışma grubundaki hastaların hemodiyaliz süreleri ile enfeksiyon ilişkisi 34
Çizelge 4.7 Hemodiyaliz hastalarının cerrahi operasyon geçmişi ile enfeksiyon ilişkisi 34
Çizelge 4.8 Hemodiyaliz hastalarının transfüzyon öyküsü ile enfeksiyon ilişkisi 35
Çizelge 4.9 Hemodiyaliz hastalarının diş tedavisi alma durumları ile enfeksiyon ilişkisi 35
Çizelge 4.10 Çalışma ve kontrol grubunda bazı biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması..... 35
Çizelge 4.11 Çalışma grubundaki HCV RNA pozitif ve negatif olguların bazı biyokimyasal parametreler yönünden karşılaştırılması 36

1 GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı artan sıklığı, yüksek tedavi maliyeti ve kötü prognostik sonuçları nedeniyle dünya çapında karşılaşılan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kronik böbrek hastalığının sonuçları sadece böbrek yetmezliğini değil, aynı zamanda böbrek fonksiyonlarındaki azalma ile birlikte kardiyovasküler hastalık komplikasyonlarını da içermekte ve yaşam kalitesini bozmaktadır. Mevcut bulgular, bu olumsuz sonuçların bazılarının erken teşhis ve tedavi ile önlenebileceğini veya hastalığın ilerlemesini geciktirilebileceğini göstermektedir (Tonelli and Riella 2014).

Kronik böbrek rahatsızlıkları erken dönemde tespit edilmediğinde ve uygun şekilde tedavi uygulanmadığında, hastalığın ilerlemesini önlenmek mümkün olamamaktadır. Bu durumda böbrek yetmezliğinin derecesi göz ardı edilemeyecek bir şekilde artmakta ve hastalar diyaliz tedavisine ihtiyaç duymaktadır (Romagnani *et al.* 2017, López-Novoa *et al.* 2010).

Hemodiyaliz üniteleri hem hastalar hem de bu birimlerde çalışan sağlık personelleri için farklı viral enfeksiyonların bulaşması açısından çeşitli riskler barındırmaktadır. Kan yoluyla bulaşan bu viral enfeksiyonlar arasında HIV ve hepatit ajanları en tehlikeli olanlarıdır. Özellikle de hemodiyaliz hastalarında Hepatit B virüsü (HBV) ve Hepatit C virüsü (HCV) kronik hepatit nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (Nguyen *et al.* 2019, Saha and Agarwal 2001). Bununla birlikte hemodiyaliz hastalarında en sık görülen enfeksiyöz ajan olan HCV'nin mortalite ile yakından ilişkili olduğu ve yaşam kalitesini bozduğu gözlenmiştir (Afşar *et al.* 2009).

Hemodiyaliz işleminin doğası gereği her diyaliz seansında uygulanan perkütan girişimler bu enfeksiyonlarla karşılaşma olasılığını arttırmakta, hemodiyaliz ünitesinde tedavi gören hastalar ve bu ünitelerde çalışan sağlık personeli arasında ciddi güvenlik endişeleri yaratmaktadır (Fabrizi *et al.* 2021).

Kronik HCV enfeksiyonu sıklıkla karaciğer sirozu, hepatoselüler kanser, karaciğer yetmezliği ve özellikle aktif antiretroviral tedavi alan HIV pozitif hastalarda ölüme sebebiyet vermektedir (Petruzziello *et al.* 2016). HCV enfeksiyonunun dünya genelinde yaygınlığı %3'tür ve enfekte kişilerin yaklaşık 170 milyon olduğu tahmin edilmektedir. Gelişmiş ülkelerde HCV prevalans oranları %2,5'in altında olduğu bildirilirken, Orta Doğu'nun bazı bölgelerinde ise bu oran %13'e kadar ulaşmaktadır (Shepard *et al.* 2005).

Hemodiyaliz uygulanan hastalarda HCV enfeksiyonunun prevalansı, genel popülasyondaki orandan çok daha fazladır. Bir bakıma, HCV enfeksiyonunun en sık görüldüğü popülasyonun hemodiyaliz hastaları olduğu gözlenmektedir. Yapılan çalışmalarda hemodiyaliz hastaları arasında HCV enfeksiyonu prevalans oranlarının coğrafi konuma bağlı olarak %1 ile %80,7 arasında değiştiği bildirilmiştir (Fabrizi *et al.* 2002, Martin and Fabrizi 2008, Fabrizi *et al.* 2021). Bu da bize hemodiyaliz hastalarının, HCV enfeksiyonuna yakalanma açısından yüksek risk altında olduğunu göstermektedir.

Hemodiyaliz hastalarındaki viral enfeksiyonların sıklığı son yıllarda azalma gösterse de nozokomiyal yayılım nedeniyle diyaliz ünitelerinde HCV enfeksiyonunun bulaşı devam etmektedir. Kan yoluyla bulaşan patojenlere karşı enfeksiyon kontrol önlemlerindeki yetersiz uygulamalar, hemodiyaliz ünitelerinde hepatitlerin hastane kaynaklı bulaşmasının en önemli nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (Johnson *et al.* 2009, Rinonce *et al.* 2013).

Hemodiyaliz ortamlarında HCV enfeksiyonunu önlemeye dönük varolan kılavuzlarda gerekli olmadıkça, HCV ile enfekte hastaların izole edilmesi veya bu tür hastalar için özel makinelerin kullanılması önerilmemektedir. Bunun yerine "evrensel veya standart önlemler" diyebileceğimiz; vücut sıvılarıyla temastan sonra el yıkama, kan veya diğer potansiyel olarak bulaşıcı malzemeye dokunurken eldiven vb. kişisel koruyucu donanımların kullanılması tavsiye edilmektedir (Fabrizi *et al.* 2021).

Diyaliz ünitelerinde HCV bulaşmasını önlemek için enfeksiyon kontrol uygulamalarının ötesinde ek önlemler de dile getirilmiştir. Bunların başında hemodiyaliz alan tüm hastaların HCV açısından periyodik olarak yılda iki kez taranması ve ayda bir ALT

seviyelerinin takibi için test edilmesi önerilmiştir. Bununla birlikte anti-HCV antikorlarının taranması, enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanmasına bir alternatif olarak düşünülmemeli, özellikle hemodiyaliz ortamında enfeksiyon kontrol önlemlerine tam bağlı kalarak denetimler titizlikle sürdürülmelidir (Fabrizi *et al.* 2021). Yapılan bazı çalışmalarda diyaliz ünitelerinde daha katı tarama kurallarının getirilmesinin ve enfeksiyon kontrol uygulamalarına güçlü bir şekilde uyulmasının hemodiyaliz hasta grubunda HCV enfeksiyonu prevalansını azalttığı bildirilmiştir (Gordon *et al.* 2008, Espinosa *et al.* 2004, Mangia *et al.* 2008).

Çalışmamızda Irak'ın Kerkük ilinde hemodiyaliz ünitesinde tedavi gören hastalarda hepatit C sıklığını serolojik ve moleküler yöntemlerle saptayarak olası risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Buna ek olarak HCV ile enfekte olan hemodiyaliz hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında IL-6 (Interleukin 6), ALT (Alanin aminotransferaz), AST (Aspartat aminotransferaz), ALP (Alkalen fosfataz) ve TSB (Total serum bilirubin) düzeyleri incelenerek aralarındaki ilişki ortaya konulmaya çalışıldı.

2 LİTERATÜR ÖZETİ

Tarihsel açıdan baktığımızda viral hepatitlerin keşfi yakın zamana dayanmaktadır. Her ne kadar Hipokrat *"ikteros"* adını verdiği hepatit hastalığının nedenlerini ve tedavisini tartışan ilk kişi olsa da viral hepatit hakkındaki mevcut bilgilerimiz, son 150 yılda birçok bilim insanı tarafından yapılan araştırmaların sonucunda ortaya çıkmıştır (Trepo 2014, Al-Mahtab *et al.* 2020).

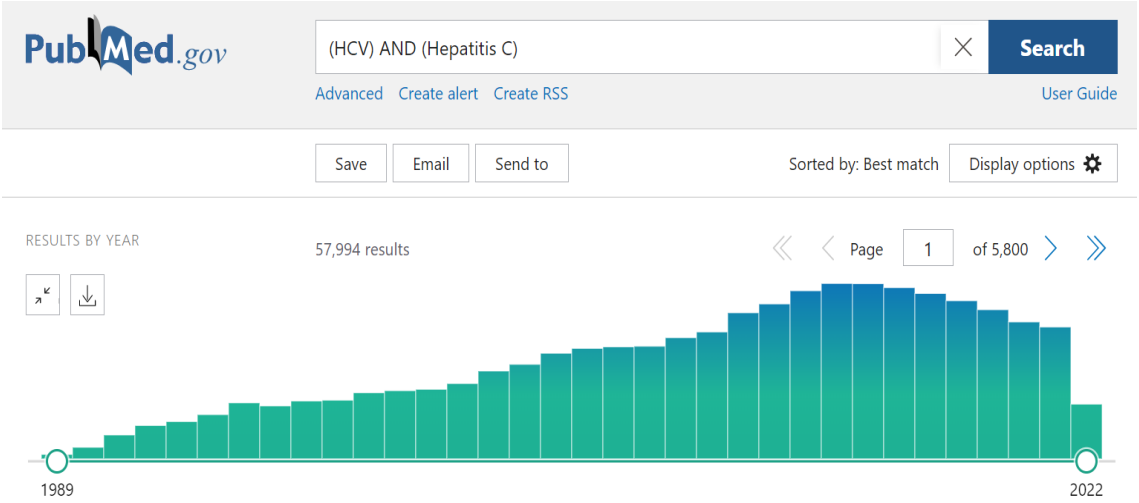
İnsanlık tarihinde hepatit, yüzlerce yıldır ölümcül bir hastalık olarak bilinse de Hepatit B ve C virüslerinin keşfiyle birlikte tüm dünyada milyonlarca hayat kurtarmanın yolu açılmış oldu. Öyle ki bu iki hepatit virüsünün varlığı, onları araştıran bilim insanlarına (1976 yılında Hepatit B virüsü ile ilgili keşifleri için Baruch Blumberg; 2020 yılında ise Hepatit C virüsü ile ilgili keşifleri için ortaklaşa Harvey J. Alter, Michael Houghton ve Charles M. Rice) Nobel Tıp Ödülü kazandırdı (Al-Mahtab *et al.* 2020).

2.1 Hepatit C Virüsü

İlk zamanlar viral hepatitin Hepatit A (HAV) ve Hepatit B (HBV)'den oluştuğuna inanılıyordu. Spesifik tanısal testlerin yokluğunda maruziyet koşulları ve kuluçka sürelerine bağlı olarak fekal-oral yolla bulaşan ve kısa bir inkübasyon süresi olan etken HAV; perkütan kan maruziyeti ile bulaşan ve uzun bir inkübasyon süresi olan etken ise HBV olarak ayırt ediliyordu (Seeff *et al.* 2009).

Alter ve arkadaşları tarafından 1970'lerin ortalarında transfüzyonla ilişkili hepatit vakalarını araştırmak amacıyla yapılan çalışmada olguların sadece yaklaşık %25'inin HBV'den kaynaklandığını ve hiçbirinin HAV ile ilişkili olmadığı tespit edildi. Sonuç olarak, sadece HAV ve HBV'nin etken olarak bilindiği o dönemde transfüzyonla ilişkili hepatit vakalarının yaklaşık %75'i A olmayan, B olmayan hepatit (non-A, non-B; NANBH) olarak sınıflandırıldı (Alter *et al.* 1978).

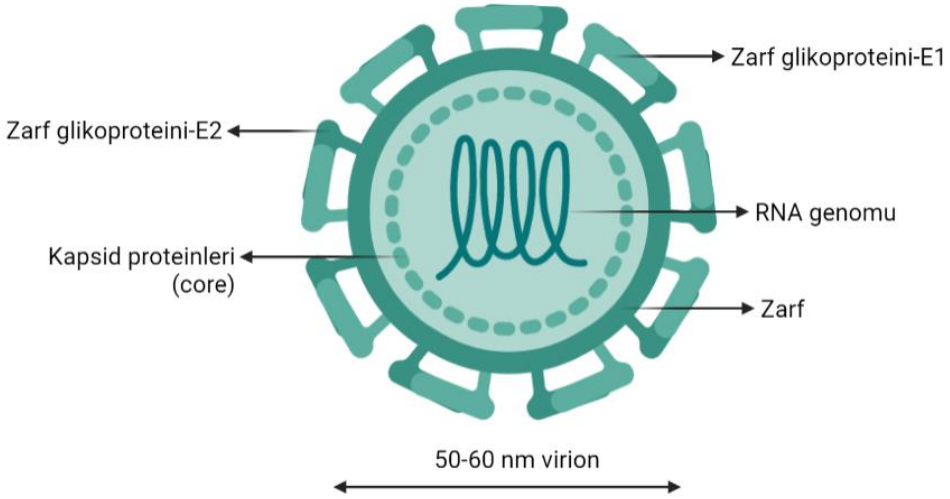
HCV ilk olarak 1989'da Kaliforniya'daki araştırmacılar tarafından deneysel olarak enfekte olmuş şempanze örneklerinden elde edilen bakteri klonlarının kapsamlı taramasından sonra izole edildi ve tanımlandı (Choo *et al.* 1989). HCV'nin keşfi, yalnızca bu virüse yönelik tanısal testlerin geliştirilmesine izin vermekle kalmadı, aynı zamanda HCV tedavisinde etkili antivirallerin potansiyel hedeflerinin belirlenmesini de kolaylaştırdı (Gane 2012, Deuffic-Burban *et al.* 2014). HCV'nin izolasyonundan bu yana, PubMed veri tabanında "HCV ve Hepatit C" anahtar kelimeleri kullanılarak sorgu yapıldığında indekslenen yayın sayısına paralel olarak bu alana olan ilgilinin önemli ölçüde arttığı görülmektedir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1 PubMed veritabanında indekslenen HCV yayınlarının yıllara oranla artışı

2.1.1 HCV yapısı

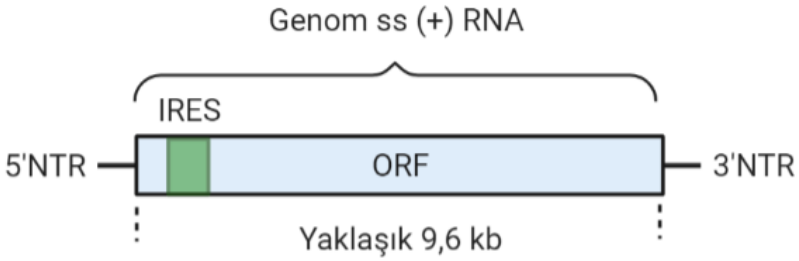
HCV, *Flaviviridae* ailesi, *Hepacivirus* cinsine ait küçük, zarflı ve pozitif tek sarmallı bir RNA virüsüdür. Plazmadan ve hücre kültürü süpernatanından yapılan analizlerde, zarflı partiküllerin ikozahedral ve 56-65 nm çapında olduğu gösterilmiştir. Virion zarındaki sivri uçlar yaklaşık 6 nm'dir. E1 ve E2 glikoproteinlerinin heterodimerleri tarafından oluşturulurlar (Şekil 2.2) (Kaito *et al.* 1994, Gastaminza *et al.* 2010).



Şekil 2.2 HCV yapısı

2.1.2 HCV genomu

HCV'nin genomu tek zincirli, pozitif polariteli bir RNA'dan meydana gelir ve yaklaşık olarak 9600 nükleotit uzunluğundadır (Şekil 2.3). Tek bir geniş açık okuma çerçevesini (ORF; open reading frame) çevreleyen yüksek oranda korunmuş 5'-UTR ve 3'-UTR olmak üzere iki kodlanmayan bölge (UTR; untranslated regions) içerir. Translasyon hücresel faktörlerin yardımıyla endoplazmik retikulumda gerçekleşir ve IRES (internal ribosomal entry site) tarafından 5' UTR'de başlatılır (Sharma 2010, Fraser and Doudna 2007, Fukushi *et al.* 1994).



Şekil 2.3 HCV genomu

HCV 5′ UTR, genom replikasyonunu ve viral poliprotein translasyonunu kontrol eder. Genomun en çok korunan bölgesidir. Bu kısım 341 nükleotit uzunluğundadır ve dört ayrı alan içerir (I-IV). Alan I ve II'yi kapsayan 5'UTR'nin ilk 125 nükleotidi viral RNA replikasyonu için gerekli olduğu gösterilmiştir. Alan III-IV ise ribozom bağlanmasına dahil olan ve bağımsız bir şekilde viral poliprotein translasyonunu başlatabilen dahili bir ribozomal giriş bölgesini (IRES) oluşturur (Sharma 2010).

Dörtyüz nükleotid uzunluğundaki 3'-UTR bölgesinin HCV replikasyonunda çok önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu bölge yüksek oranda korunmuştur ve işlevsel olarak üç bölüme ayrılmıştır. Bu kısımlar; yaklaşık 30-40 nükleotidlik değişken bir dizi, 30 ila 80 nükleotidlik değişken bir uzun poli(U)-poli(U/UC) yolu ve yüksek oranda korunmuş 3'-terminal uzantısıdır (Lindenbach *et al.* 2005).

HCV ORF'si genotipe bağlı olarak 9030 ila 9099 nükleotid içerebilir ve sırasıyla 3010 ila 3033 aminoasitlik (aa) tek bir poliprotein öncüsünü kodlar. ORF, 3 yapısal protein (çekirdek, E1 ve E2), işlevi henüz kesin olarak tanımlanmamış küçük bir protein olan p7, 6 yapısal olmayan (NS) protein (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B) ve çekirdek kodlama bölgesindeki bir çerçeve kaymasından kaynaklanan "F" olarak adlandırılan bir protein içerir (Sharma 2010, Chevaliez and Pawlotsky 2006) (Çizelge 2.1).

Çizelge 2.1 Hepatit C virüs proteinleri

Proteinler	**Bilinen temel fonksiyon**	**Aminoasit sayısı**	**Moleküler ağırlık (kDa)**
Çekirdek	Nükleokapsid	191 (öncül)	23 (öncül)
		174 (olgun)	21 (olgun)
E1	Zarf glikoproteini, hücresel zarflarla füzyon	192	35
E2	Zarf glikoproteini, hücreye bağlanma	363	70
F proteini	?	126-161	Yaklaşık 16-17
P7	Endoplazmik retikulumda iyon kanalı oluşumu	63	7
NS2	Proteaz NS-3 bölgesinde bölünme	217	21
NS3	Proteaz NS-3, 4, 5 bölgesinde bölünme	631	70
NS4A	Viral RNA'da replikasyon süreci	54	4
NS4B	NS3'ün kofaktörü	261	27
NS5A	Replikasyon için gerekli yapıların oluşumu	448	56
NS5B	Viral replikasyonun düzenlenmesi	591	66

HCV'nin yapısal ve yapısal olmayan proteinlerinin çok işlevli olduğu; partikül morfogenezinde, RNA replikasyonunda ve hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynadığı bilinmektedir (Fraser and Doudna 2007, Reiss *et al.* 2011).

2.1.3 HCV epidemiyolojisi

HCV epidemiyolojisi hakkındaki en son verileri gözden geçirdiğimizde hastalığın tüm dünyada yaygın olarak karşımıza çıktığını görmekteyiz. Güncel tahminler, son on yılda dünya çapında seroprevalansının 185 milyondan fazla olduğunu, küresel enfeksiyon prevalansının ise yaklaşık %3'e yükseldiğini göstermektedir (Mohd Hanafiah *et al.* 2013).

HCV enfeksiyonunun görülme sıklığı ülkelere ve yaşa göre değişiklik göstermektedir. Hatta öyle ki aynı ülkedeki değişik bölgelerde bile farklılık göstermektedir. Ayrıca belirli risk grupları arasında da yüksek bir değişkenlik mevcuttur. Küresel HCV prevalansını tahmin ederken sınırlı sayıda ülke göz önünde bulundurulduğu ve birçok çalışmada sadece HCV antikorlarının varlığına odaklanıldığı göz ardı edilmemelidir. Çünkü bunlar aynı zamanda spontan veya tedavilerle iyileşen hastaları da içermektedir (Miller and Abu-Raddad 2010).

HCV prevalansı Mısır, Kamerun, Suudi Arabistan, Irak ve Suriye gibi ülkelerdeki vakaların çoğunluğunu oluşturduğu Afrika ve Orta Doğu'da en yüksektir ve prevalans %2 ila %15 arasında değişmektedir. Kuzey Afrika ve Ortadoğu bölgesinde en yüksek prevalansa sahip ülkeler arasında Mısır (%14,7), Irak (%3,2) ve Yemen (%2,2) bulunmaktadır. Bu bölgede en düşük oran bildiren ülkeler ise Katar (%0,9) ve Türkiye (%1)'dir (Petruzziello *et al.* 2016).

Kuzey Amerika, Avustralya, Japonya ve Batı Avrupa gibi ülkelerde ise daha düşük prevalans oranları rapor edilmekte ve bu oranlar hiçbir ülkede %2'nin üzerine çıkmamaktadır. Avusturya, Belçika, Kıbrıs, Danimarka, Finlandiya, Fransa, Almanya, Yunanistan, İzlanda, İrlanda, İtalya, Lüksemburg, Hollanda, Norveç, Portekiz, İspanya, İsveç, İsviçre ve Birleşik Krallık gibi ülkelerin yer aldığı Batı Avrupa bölgesinde genel

popülasyonunda HCV prevalansı %0,9 olup, İtalya'da %2 ile Hollanda'da %0,2 arasında değişmektedir (Petruzziello *et al.* 2016). Bununla birlikte Çin, Hindistan, Mısır, Pakistan ve Endonezya gibi ülkeler küresel HCV ile enfekte olmuş kişilerin yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Her ne kadar ülkelerin çoğundan elde edilen veriler eksik olsa da genel olarak gelişmekte olan ülkelerin HCV prevalansının yüksek olduğu söylenebilir (Lavanchy 2011, Nerrienet *et al.* 2005, Guerra *et al.* 2012).

HCV ile enfekte olmuş kişilerin yaşa göre dağılımı incelendiğinde, seropozitiflik oranlarının yaş ilerledikçe tedricen arttığı görülmektedir. HCV prevalansının en yüksek olduğu ülke olan Mısır'da, enfeksiyonun yaşa bağlı dağılımına bakıldığında HCV seroprevalansı, 18 yaşından küçük kişilerde %19 iken bu oran 30 yaş grubunda %50'ye kadar çıkmaktadır (Ansaldi *et al.* 2014). HCV enfeksiyonu prevalansının düşük olduğu gelişmiş ülkeler arasında yer alan Japonya'da vakalarının çoğu 40-69 yaşındaki kişilerde kaydedilirken, genç insanlarda HCV prevalansının çok düşük olduğu rapor edilmektedir (Sievert *et al.* 2011).

Yapılan çalışmalar dikkate alındığında enfekte olmuş genel popülasyona kıyasla damar içi uyuşturucu madde kullanıcıları ve hemodiyaliz alan kişiler gibi yüksek risk grubunda yer alan hastalarda prevalans oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Buna ek olarak tıbbi uygulamalardaki olağanüstü gelişmelere rağmen, birçok Avrupa ülkesi dahil nozokomiyal bulaş hala görülmektedir. İtalya ve İspanya'daki son tahminlere göre, yeni HCV vakalarının %50-70'i hastane maruziyetine bağlanabilir (Petruzziello *et al.* 2016, Ansaldi *et al.* 2014).

2.1.4 HCV bulaş yolları

HCV'nin bulaşı en belirgin şekilde parenteral yollarla gerçekleşir. İntravenöz uyuşturucu kullanımı da HCV bulaşında önemli rol oynamaktadır. Sağlık çalışanları arasında kazayla iğne batması, kan veya diğer vücut sıvılarına mukoza teması, enfekte anneden bebeğe geçiş veya enfekte partnerle cinsel ilişki önemli bir HCV enfeksiyonu nedeni olarak karşımıza çıksa da bu durumda bulaş oranı daha düşüktür (Moosavy *et al.* 2017).

Kan yoluyla HCV bulaşan hastaların çoğunda, HCV-RNA kan transfüzyonundan 7-21 gün sonra tespit edilmektedir. Enfekte hastaların çoğu akut fazda asemptomatiktir ve hastalıklarının farkında değillerdir. Enfekte hastaların %20 ila %30'unda spontan iyileşme meydana gelmektedir. Birçok hasta HCV enfeksiyonu tanısı için spesifik hepatit semptomları göstermez ve hastalıkları kronik fazda devam etmektedir (Grebely *et al.* 2012, Loomba *et al.* 2011, Maasoumy and Wedemeyer 2012).

Talasemi, hemofili, kronik böbrek yetmezliği olan ve hemodiyaliz gerektiren hastalarda rahatsızlıkları nedeniyle sürekli kan transfüzyonu ihtiyacı bulunmakta ve bu da HCV bulaşında önemli bir risk barındırmaktadır. Bu hastalarda özellikle çok kullanımlı şırıngalar ve iğneler ile güvenli olmayan enjeksiyonlar bulaş oranını arttırmaktadır (O'Brien *et al.* 2007).

HCV'nin bulaşması, son yıllarda önemli değişikliklere maruz kalan dinamik bir süreçtir. Günümüzde kan donörlerinde uygulanan rutin serolojik testlerle birlikte transfüzyon yoluyla HCV bulaşı hemen hemen yok denebilecek kadar azdır. Bununla birlikte yasadışı damar içi uyuşturucu kullanımı ve eşcinsel erkekler arasındaki riskli davranışlar gibi belirli risk faktörleri, virüs bulaşmasını önemli ölçüde kolaylaştırmaktadır (Preciado *et al.* 2014).

HCV enfeksiyonu cinsel temasla da bulaşabilir ve birden fazla cinsel partneri olan kişilerde bu oran artar. HIV'in neden olduğu immünolojik baskılamanın enfeksiyonun alınmasını kolaylaştırabildiği ve HIV-HCV koenfeksiyonu durumunda cinsel bulaşma riskinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Filippini *et al.* 2001).

Günümüzde dil, meme ucu ve genital piercing uygulaması tüm dünyada ve her yaşta popüler hale gelmekte ve bu davranış biçimleri HCV bulaşı açısından potansiyel sağlık riski barındırmaktadır. Özellikle delme sırasında enfekte olmuş kan veya vücut sıvıları ile kontamine olabilen aletlerin uygun şekilde sterilize edilmemesi durumunda HCV bulaş riski artmaktadır. Bunun dışında bugüne kadar yapılan epidemiyolojik çalışmalarda dövme yaptırmanın da daha yüksek bir HCV enfeksiyonu riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Jafari *et al.* 2010, Yang *et al.* 2015).

2.1.5 HCV patogenezi

HCV, kan yoluyla bulaşan ve dolaşım yoluyla karaciğere ulaşan bir virüsdür. Karaciğer hücrelerine girip eş zamanlı olarak replikasyona uğrar. Karaciğer yağlanması, oksidatif stres ve insülin direnci gibi çeşitli diğer klinik durumlara ek olarak immün aracılı sitoliz dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalarla hücre nekrozuna neden olur. Konak hücreleri için sitopatik değildir. HCV genomunun farklı bölgeleri tarafından kodlanan proteinler ve peptidler metabolizmayı etkiler ve dolayısıyla hastalık patogenezinde önemli bir role sahiptirler (Irshad *et al.* 2013).

HCV'nin patogenezinde ve ortaya çıkan karaciğer hasarında konak bağışıklığı önemli bir role sahiptir. Enfekte olan konakta doğal ve kazanılmış bağışıklık ortaya çıksa da bu durum virüsü ortadan kaldırmaya yetmez.

2.1.5.1 Doğal bağışıklık

Doğuştan gelen bağışıklık, diğer birçok viral enfeksiyonda olduğu gibi HCV enfeksiyonunun kontrolü için de birinci basamak savunma sunar. HCV enfeksiyonu sırasında hücreler, viral replikasyonu kontrol etmeye, hücreleri enfeksiyona direnmeye, adaptif bağışıklığı teşvik etmeye ve doğal öldürücü (NK) hücreler ile dendritik hücreleri ve kupffer hücrelerini aktive etmeye yarayan Tip 1 IFN üretir (Irshad *et al.* 2013).

Doğal bağışıklığın önemli bir parçası olan NK hücreleri, HCV'nin eradikasyonunda önemli bir rol oynar. Karaciğer, genellikle HCV enfeksiyonunun erken evresinde aktive olan NK hücrelerince zengindir. Aktive edilmiş NK hücreleri, virüse özgü T hücrelerini toplar ve karaciğerde antiviral bağışıklığı indükler. Ayrıca virüs bulaşmış hepatositleri doğrudan sitolitik mekanizmalarla ve dolaylı olarak IFN-y ve TNF-a gibi sitokinleri salgılayarak ortadan kaldırırlar. Bu sitokinler, konakçı hücrelerde antiviral bir mücadeleyi uyarır. Tüm bunların yanı sıra HCV'nin de konağın NK hücre yanıtına karşı koymak için birden fazla stratejisi bulunmaktadır. Ayrıca NK hücreleri, HCV bağışıklığında kilit rolleri olan çok yönlü oyunculardır. Öyle ki aktif olmayan veya bozulmuş NK hücreleri

virüsün invazyonuna devam etmesine izin verirken, aktive edilmiş NK hücreleri karaciğer hasarına katkıda bulunurlar. Sonuçta HCV, doğuştan gelen bağışıklıktan etkili bir şekilde kaçabilir ve bu durum genellikle kalıcı viral enfeksiyonla sonuçlanır (Golden-Mason and Rosen 2013).

2.1.5.2 Adaptif bağışıklık

Virüsün karaciğer hücrelerine girmesinden ve replikasyonundan hemen sonra viral moleküller endoplazmik retikuluma taşınırak majör histokompatibilite kompleksi (MHC) molekülleri ile birleşirler. Hücre yüzeyindeki bu moleküller, bağışıklık tepkisi için T hücreleri tarafından tanınırlar. HCV'ye özgü sitolitik T lenfositler virüs bulaşmış hücreleri ortadan kaldırırlar. Bununla birlikte virüsün, HCV'ye özgü sitolitik T lenfositler tarafından tanınmaktan kaçınmak için geliştirilmiş mekanizmalara sahip olduğu bildirilmektedir. Ayrıca sitolitik T lenfositlere ek olarak, HCV enfeksiyonu sırasında viral ve hücresel bileşenlere karşı hümoral immün yanıt da mevcuttur. Bununla birlikte enfekte hastalarda HCV'ye özgü oluşan antikorların ortaya çıkması genellikle değişkenlik gösterir (Irshad *et al.* 2013).

2.1.6 HCV'nin doğal seyri ve klinik formlar

HCV maruziyetin ardından, kişilerin yaklaşık %20'sinde sarılık ile birlikte akut hepatit meydana gelir. Fulminan hepatit ise nadirdir ve kişilerin %1'inden azında meydana gelir. Vakaların çoğunda ilk etapta akut enfeksiyon fark edilemez. Kişilerin %15-45'inde spontan iyileşme görülebilir ve bu durum genellikle bulaşın ilk 6 ayında ortaya çıkar. Geri kalan kısımda ise öngörülemeyen bir seyri olan kronik bir hepatit geliştirir. Kronik hepatitli kişilerin yaklaşık %20-30'u 25-30 yıllık bir süre zarfında siroza doğru ilerleyecektir. Kronik hepatit C'nin doğal seyri, çoğu değiştirilemeyen konakçı, viral ve çevresel faktörlerden büyük ölçüde etkilenir (Çizelge 2.2) (Lingala and Ghany 2015).

Çizelge 2.2 Kronik hepatit C'nin doğal seyrini etkileyen faktörler

Konak faktörleri	Viral Faktörler	Çevresel faktörler
Yaş	Viral yük	Alkol
Cinsiyet	Genotip	Sigara
Obezite	HIV koenfeksiyonu	Esrar
Steatoz	HBV koenfeksiyonu	Kafein
İnsülin direnci		
Diyabet		
Genetik		
ALT seviyeleri		

2.1.6.1 Akut hepatit C

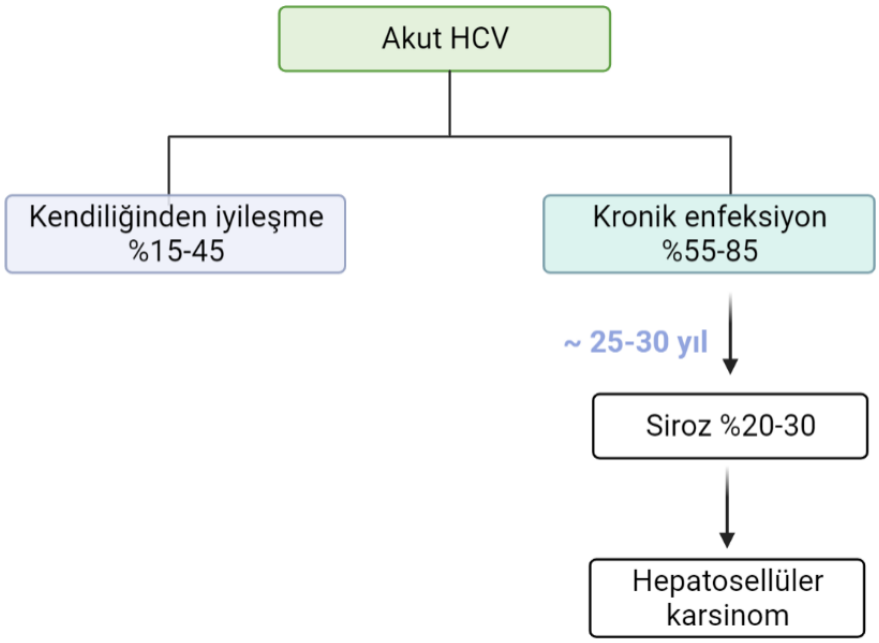
Akut hepatit C'nin en yaygın bulguları arasında sarılık, mide bulantısı, karın ağrısı ve grip benzeri semptomlar bulunur. Olguların çoğu subklinik ve anikterik seyrettiği için akut dönemde tanı konması genellikle oldukça güçtür. Spontan iyileşme olguların %15 ila 25'inde görülür. Çoğu bireyde HCV RNA, genellikle HCV'ye maruz kaldıktan sonraki iki hafta içinde pozitifleşir. Anti-HCV antikorları ise 20. günden itibaren 12 hafta içinde saptanabilir. Serum alanin aminotransferaz (ALT) seviyeleri, genellikle 8-10 hafta içinde normalin üst sınırından 10-20 kat yükselebilir (Ge *et al.* 2009, Lingala and Ghany 2015).

Serum HCV RNA seviyeleri, akut faz sırasında geniş ölçüde dalgalanabilir ve hatta geçici olarak negatif hale bile gelebilir, ancak sonrasında yeniden ortaya çıkabilir. Bu bulgu sadece akut fazda görülürken akut HCV enfeksiyonu tanısı için de klinik bir ipucu olabilir (Lingala and Ghany 2015).

2.1.6.2 Kronik hepatit C

Kronik hepatit C, akut enfeksiyonun başlangıcından sonra 6 aydan daha uzun süre kanda HCV RNA'nın kalması olarak tanımlanır. Akut hepatit C'li hastaların yaklaşık %55 ila 85'inde enfeksiyon kronikleşmektedir. Enfeksiyon bir kez kronik hale geldiğinde kendiliğinden düzelme nadirdir. Kronik hepatit C daha sonra hepatik fibrozise, siroza,

son dönem karaciğer hastalığına ve hepatosellüler karsinomaya yol açabilir (Şekil 2.4) (Lingala and Ghany 2015).



Şekil 2.4 HCV enfeksiyonunun doğal seyri

Karaciğer fibrozu, kolajen, laminin, elastin, fibronektin vb. gibi hücre dışı matris (ECM) proteinlerinin aşırı birikimi ile tanımlanır ve şu anda kronik karaciğer hasarına karşı bir iyileşme yanıtı olarak kabul edilmektedir. HCV enfeksiyonuna karşı oluşan bağışıklık yanıtı, hepatik fibrojenezin arttırılmasında kilit bir rol oynar (Sebastiani *et al.* 2014).

Kronik hepatit C'li hastaların %20-30'unun siroza ilerleyeceği tahmin edilmektedir. Bununla birlikte, bu oran oldukça değişkendir ve çalışma tasarımları (prospektif veya retrospektif) çalışılan popülasyon ve hastalığın doğal seyrini tanımlamak için kullanılan metodolojiye bağlıdır. HCV enfeksiyonu, dünya çapında hepatosellüler karsinomun önemli bir nedenidir. Özellikle serum ALT seviyeleri yüksek olan hastaların hepatosellüler karsinom riskinin arttığı bulunmuştur (Lingala and Ghany 2015, Lee *et al.* 2010).

2.1.7 HCV tanısı

HCV için tanısal değerlendirme bir serum antikor testi ile başlar. HCV'ye maruziyeti belirlemek için kullanılan temel testler, geçmişte veya mevcut enfeksiyonun göstergesi olarak nispeten ucuz serolojik testler kullanılarak HCV'ye karşı antikorların saptanmasına dayanır. Reaktif olmayan bir sonuç, HCV'ye maruziyetin olmadığı anlamına gelir, ancak reaktif bir antikor sonucu ise mevcut ve geçmiş enfeksiyon arasında ayrım yapamaz (Easterbrook *et al*. 2017).

HCV'ye maruz kalan kişilerin yaklaşık %15-25'i tedavi olmaksızın vücutlarından virüsü kendiliğinden temizler ve kronik enfeksiyon gelişmez. Bu hastalarda aktif bir enfeksiyon olmamasına rağmen HCV antikor testi pozitif olmaktadır. Bununla birlikte daha önce tedavi görmüş ve iyileşmiş hastalarda da pozitif bir antikor test sonucu görülmektedir (Guss *et al.* 2018).

Antikor bazlı bu tür testler yakın zamanda enfekte olmuş bir bireyde antikorları 2-3 ay boyunca tespit edemeyebileceğinden, HCV enfeksiyonu edindikten hemen sonra enfeksiyon saptanamaz. Bu pencere dönemindeki tanı süresi, HCV antijenini doğrudan saptayan testler kullanılarak kısaltılabilir (Easterbrook *et al*. 2017, Guss *et al.* 2018).

Reaktif veya belirsiz/şüpheli antikor testi olan hastalarda aktif enfeksiyonu tespit edebilmek için HCV RNA testi istenmektedir. HCV RNA varlığı tespit edilirse, HCV enfeksiyonunun tanısı doğrulanmış olur (Çizelge 2.3). HCV RNA'nın saptanamaması durumunda ise geçmiş bir HCV enfeksiyonu veya yanlış pozitiflik sonucu olarak yorumlanır (Easterbrook *et al*. 2017, Guss *et al.* 2018).

Çizelge 2.3 Şüpheli HCV enfeksiyonunda tanı testleri ve sonuçların yorumlanması

İlk anti-HCV testleri	**Doğrulayıcı HCV testleri**		**Test yorumu**
Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)	**Recombinant immunoblot assay (RIBA)**	**HCV RNA polymerase chain reaction (PCR)**	
Negatif	-	-	Enfeksiyon yok veya erken dönem (Klinik olarak akut enfeksiyonu şüphesi varsa PCR tekrarlanır)
Pozitif	Pozitif	Pozitif	Mevcut enfeksiyon
Pozitif	Negatif	Negatif	Yanlış pozitiflik
Pozitif	Pozitif	Negatif	HCV ile geçmiş enfeksiyon

2.1.8 Hemodiyaliz ve HCV

Klinikte yaygın olarak kullanılan hemodiyaliz, son dönem böbrek hastalığının tedavisinde etkili bir yöntemdir ve hastaların yaşam süresini uzatır. Buna ek olarak, hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastaların vücut direnci düştüğü için viral hepatit enfeksiyonlarına karşı oldukça savunmasızdırlar. Son yıllarda yapılan araştırmalar, HCV enfeksiyon oranının hemodiyaliz hastalarında en yüksek seviyede olduğunu bildirmektedir. Bununla birlikte HCV görülme sıklığının coğrafi bölgeler arasında oldukça değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir. Hatta aynı coğrafi bölgede bile HCV enfeksiyonunun prevalansı demografik farklılıklara göre değişklik göstermektedir. Dünyanın neresinde olursa olsun, diyaliz hastalarında HCV enfeksiyonunun oranı diyaliz tedavisinin süresine ve kan transfüzyon sayısına bağlı olarak artmaktadır (Jadoul *et al*. 2019, Chan *et al.* 1993, Zeldis *et al.* 1990).

Gelişmiş ülkelerde, hemodiyaliz uygulanan hastalarda HCV enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve risk faktörleri ile ilgili çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Bununla birlikte, gelişmekte olan ülkelerdeki diyaliz hastalarında HCV epidemiyolojisine ilişkin veriler yetersizdir ve çoğunlukla tek merkezli çalışmalara dayanmaktadır (Çizelge 2.4).

Çizelge 2.4 Gelişmekte olan ülkelerdeki hemodiyaliz hastalarında HCV prevalansı

Ülke	**Prevalans (%)**	**Yayın yılı**	**Test**	**Yazarlar**
Brezilya	23,8 (94/395)	2001	Serolojik	Santana *et al*.
Tunus	25,7 (71/276)	2004	Moleküler	Othman *et al*.
Suriye	54,5 (299/550)	2006	Serolojik	Moukeh *et al*.
Polonya	18,6 (40/215)	2010	Serolojik	Kopec *et al*.
Libya	32,3 (769/2382)	2012	Serolojik	Alashek *et al*.
Nijerya	15 (15/100)	2014	Serolojik	Ummate *et al*.
Senegal	5,7 (6/106)	2014	Serolojik	Seck *et al*.
Türkiye	12 (24/201)	2014	Moleküler	Daglar *et al*.
Romanya	32,3 (194/600)	2015	Serolojik	Schiller *et al*.
Fas	59,7 (40/67)	2016	Serolojik	Lioussfi *et al*.
Endonezya	80,7 (130/161)	2016	Serolojik	Rinonce *et al*.
Lübnan	4,6 (177/3769)	2016	Serolojik	Abou-Rached *et al*.
Kamerun	19,2 (20/104)	2017	Serolojik	Luma *et al*.
Kosova	52,9 (354/668)	2018	Serolojik	Jakupi *et al*.
Pakistan	45,7 (54/118)	2019	Serolojik	Lodhi *et al*.
Vietnam	12,9 (26/201)	2019	Moleküler	Duong *et al*.
Mısır	47,9 (46/96)	2019	Serolojik	Elmowafy *et al*.
Hindistan	26 (51/196)	2021	Moleküler	Kalita *et al*.

3 MATERYAL VE METOT

3.1 Çalışma Tasarımı

Kesitsel olarak planlanan bu araştırma 15 Nisan 2021 – 15 Ocak 2022 tarihleri arasında Irak'ın Kerkük şehrinde yürütülmüştür. Klinik olarak yürütülen "Irak-Kerkük İli Hemodiyaliz Hastalarında Hepatit C Virüs Enfeksiyonlarının Serolojik ve Moleküler Yöntemlerle Araştırılması" başlıklı çalışmamız Irak Sağlık Bakanlığı, Kerkük İl Sağlık Dairesi'nin 05.04.2021 tarihli 10939 no'lu onay kararı doğrultusunda yapılmıştır.

3.2 Çalışma Grupları

Araştırmamız hasta ve kontrol olmak üzere iki ana grup üzerinde gerçekleştirilmiştir.

3.2.1 Hasta grubu

Çalışma kapsamındaki hasta popülasyonu, Kerkük Devlet Hastanesi'ne başvuran kronik böbrek hastalığı tanısı almış ve hemodiyaliz uygulanan 200 adet hastadan oluşmaktadır. İlgili poliklinik tarafından takibi yapılan bu hastaların yaşları 20-75 arasında olup yaş ortalamaları 50,2'dir. Hastalara ait demografik veriler (yaş, cinsiyet, ikamet yeri vb.) hazırlanan takip formu ile toplandı (Şekil 3.1).

Hasta grubunda yer alan olgular yaş dağılım frekansları göz önüne alınarak karşılaştırma yapabilmek adına altı ayrı yaş grubuna ayrıldı. Bununla birlikte; hasta grubundaki tüm olguların risk faktörlerini de değerlendirebilmek için hemodiyaliz süresi, daha önce herhangi bir cerrahi operasyon geçirip geçirmediği, daha önce kan transfüzyonuna maruz kalıp kalmadığı gibi bilgiler de elde edildi.



Şekil 3.1 Hasta grubu

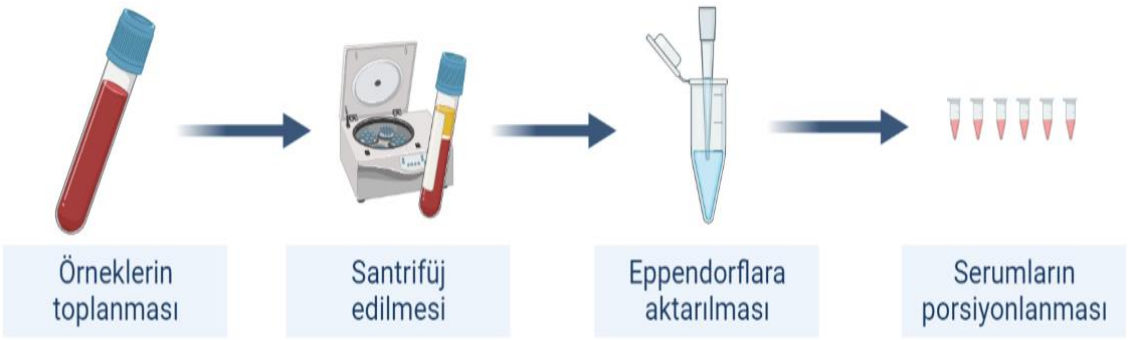
3.2.2 Kontrol grubu

Çalışmamıza kontrol grubu olarak aynı tarihler arasında Kerkük Devlet Hastanesi kan bankasına kan bağışı için gelen, herhangi bir hastalığı olmadığı anlaşılan, hasta grubu ile yaş ve cinsiyet yönünden eşleştirilen ($p>0,05$) 50 sağlıklı bireyden alınan kan örnekleri dahil edildi.

3.3 Örneklerin Toplanması

Çalışmaya alınan her hastadan serolojik ve biyokimyasal testlerde kullanılmak üzere iki adet vakumlu anti-koagülan içermeyen (sarı kapaklı, separatör jel içeren) tüpe 5'er mL kan alındı.

Elde edilen kan numuneleri 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri elde edildi. Ayrıştırılan serum örnekleri çalışmanın daha sağlıklı ilerlemesi ve biyolojik aktivite kaybının önlenmesi için tekrarlayan dondurma/çözme işlemi yapmamak adına her bir çalışmada gerekli olduğu kadar porsiyonlanarak 1,5 mL hacimindeki eppendorf tüplere konularak çalışılıncaya kadar -20°C'de saklandı (Şekil 3.2).



Şekil 3.2 Örneklerin hazırlanması

Çalışmaya dahil edilen numunelerin tamamında karaciğer fonksiyon testleri (ALT [Alanin aminotransferaz], AST [Aspartat aminotransferaz], ALP [Alkalen fosfataz], TSB [total serum bilirubin]) çalışıldı. Biyokimyasal testlerin yanı sıra IL-6 sitokini ve HCV antikorlarının tespiti amacıyla ELISA yöntemine dayanan ticari kitler kullanıldı.

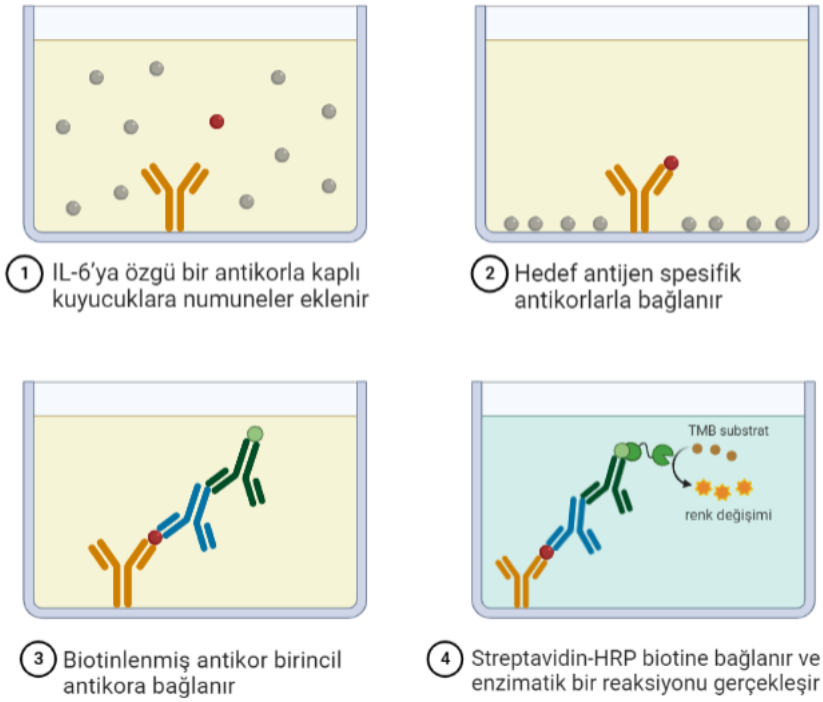
3.4 Çalışmada Kullanılan Testler

3.4.1 Anti-HCV testi

Çalışmamıza alınan serum örneklerinde HCV'ye ait antijenlere karşı oluşan Anti-HCV antikorlarını belirlemek amacıyla ELISA yöntemine dayanan ticari kit (Genesis Diagnostics, Littleport, UK) kullanıldı. Rekombinant HCV antijenleri ile kaplı mikroplaktaki her bir kuyucuğa hastalara ait serum örnekleri eklenerek HCV antikorlarının bağlanması için 20 dakika beklendi. Bu inkübasyon sonrasında, bağlanmamış antikorlar ve diğer serum bileşenleri yıkama işlemi yapılarak ortamdan uzaklaştırıldı. Bu işlem sonrasında kuyucuklara horseradish peroksidaz (HRPO) ile işaretli HCV Ag konjugatı eklenerek 20 dakika inkübe edildi. Tekrar yapılan bir yıkama işlemi sonrasında TMB substrat solüsyonu eklenip renk değişimi gözlendi. Beklenen 10 dakikalık inkübasyon sonrasında stop solüsyonu ile reaksiyon durdurularak oluşan renklenmenin optik dansitesi 450 dalga boyunda spektrofotometri ile ölçüldü.

3.4.2 İnsan interlökin-6 (IL-6) testi

Çalışmamıza alınan serum örneklerindeki IL-6 konsantrasyonunu belirlemek amacıyla, sandviç prensipli ELISA yöntemine dayanan ticari kit (Murine OmniKine™, Assay Biotechnology Inc., Sunnyvale, CA, USA) kullanıldı. Kit, serum ve plazma dahil olmak üzere deneysel numuneler içindeki IL-6 düzeylerinin kantitatif tespiti için gerekli bileşenleri içermektedir. Mikroplaktaki her bir kuyucuk, insan IL-6'ya özgü bir antikor ile kaplıdır. Hastalara ait serum örnekleri kuyucuklara eklenerek spesifik antikorlar ile bağlanması beklendi. Bu inkübasyon sonrasında, bir peroksidaz enzimi ve Avidin/Streptavidin-Biotin etkileşimi yoluyla konjugatına özgü antikor her bir kuyucuğa eklenerek inkübe edildi. Daha sonra substrat eklenmesi üzerine kolorimetrik bir reaksiyonun başlamasına izin verilmiş oldu (Şekil 3.3).



Şekil 3.3 İnsan interlökin-6 (IL-6) testinin çalışma prensibi

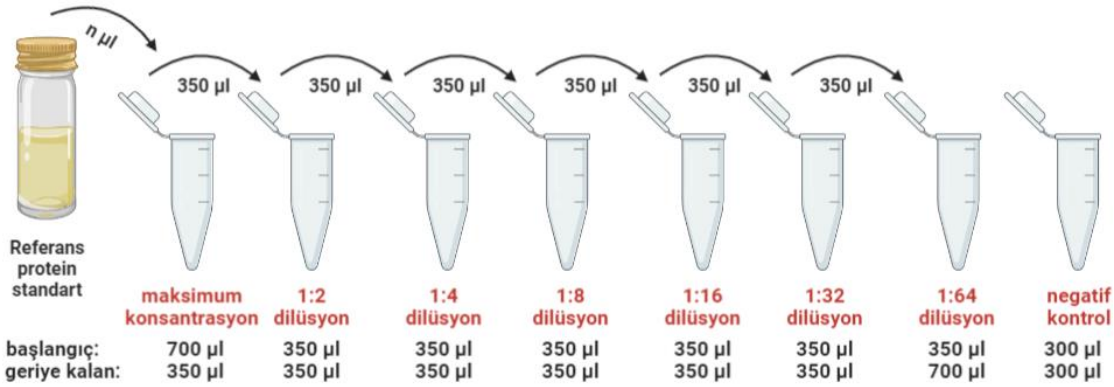
Enzimatik reaksiyon sonucunda antijen konsantrasyonunu temsil eden renk değişimi gözlemlenerek her bir kuyucuğun absorbansı 450 ± 2 nm dalga boyunda spektrofotometri ile ölçüldü. Hasta serumlarında saptanan optik yoğunluk sayesinde çizilen standart bir eğri ile karşılaştırarak protein konsantrasyonları hesaplandı.

3.4.2.1 Serum örneklerinin hazırlanması

Kan örnekleri separatör jel içeren tüpte yaklaşık 30 dakika bekletilerek serumun ayrışması beklendi. Yeterli ayrışma sağlandıktan sonra 1000 g'de 15 dakika santrifüj edildi. Serum örnekleri 24 saat içerisinde kullanılacaksa 4°C'de, daha sonra kullanılacaksa porsiyonlara ayrılarak saklama süresine bağlı olarak -20°C ile -80°C arasında saklandı.

3.4.2.2 Reaktiflerin hazırlanması

Kitte yer alan tüm reaktifler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi ve tüm adımlar, üretici firmanın belirttiği talimatlara göre gerçekleştirildi. Distile sudan (ddH_2O) 14 hacim 15x yıkama tamponundan 1 hacim olacak şekilde sulandırılan yıkama tamponu 1x olacak şekilde hazırlandı. Referans protein standart solüsyonu ve biotinlenmiş antikor solüsyonu sulandırılmadan önce 10.000 devirde 1 dakika boyunca santrifüjlendi. Kit prospektüsüne uygun şekilde protein standart solüsyonu bir dizi mikrosantrifüj tüpünde 4000 pg/mL ila 62 pg/mL aralığında (4000 – 2000 – 1000 – 500 – 250 – 125 – 62,5 pg/mL) seyreltildi. Bunun için sulandırılarak 4000 pg/mL olacak şekilde elde edilen standart solüsyon seri dilüsyona tabii tutuldu. Dilüsyon için alınan yedi tüpe 350 µL dilüent eklendi. Referans standarttan 700 µL alınarak ilk tüpe konuldu ve iki kat seri dilüsyon uygulandı. Altıncı tüpe gelindiğinde, pipetle çekilen 350 µL dışarı atıldı (Şekil 3.4).



Şekil 3.4 Referans protein standartının iki kat seri dilüsyonu

3.4.2.3 Test protokolü

Çalışmaya başlamadan önce kit içeriğinde yer alan tüm reaktifler ve örnekler üretici firma önerileri doğrultusunda oda sıcaklığına getirildi. Oda sıcaklığına ulaşan solüsyonlar kullanılmadan önce köpürtülmeden birkaç kez ters çevirilerek karıştırıldı. Test protokolüne uygun basamaklar işlem sırasına göre aşağıda ayrıntılı olarak açıklandı.

- Dilüe edilen standart solüsyon ve hasta örneklerine ait serumlardan 100'er µL kuyucuklara dağıtıldı. Mikroplağın üzeri yapışkan bir bant ile kapatılarak 2 saat oda ısısında inkübe edildi.
- İnkübasyon sonrasında kuyucuklardaki içerik tamamen boşaltıldı ve 350-400 µL yıkama solüsyonu ile dört kez yıkama işlemi gerçekleştirildi. Yıkama işleminin hemen ardından her kuyucuğa 100 µL Biotinlenmiş Antikor solüsyonu eklendi. Mikroplağın üzeri yapışkan bant ile kapatıldı ve oda ısısında iki saat inkübe edildi.
- Tekrarlanan ikinci inkübasyonun sonrasında kuyucuklardaki içerik tamamen boşaltılarak her kuyucuğa 350-400 µL yıkama solüsyonu eklendi ve yıkama işlemi dört kez gerçekleştirildi. Yıkama işleminden sonra mikroplak sert bir şekilde emici kâğıt üzerine birkaç kez vurularak kalan damlacıkların giderilmesi sağlandı. Birkaç kez tekrarlanan bu işlem esnasında mikroplaktaki kuyucukların hasar görmemesine ve kuyucuklarda damlacık kalmamasına özen gösterildi.
- Yıkama sonrasında her kuyucuğa 100'er µL Streptavidin-HRP konjugatı pipetlenerek 30 dakika oda ısısında inkübe edildi. Mikroplağın üzeri yapışkan bant ile kapatılarak oda ısısında iki saat inkübe edildi.
- İnkübasyon sonrasında mikroplaktaki kuyucukların içerikleri tamamen boşaltılarak dört kez yıkama işlemi gerçekleştirildi. Kuyucuklarda damlacık kalmaması için azami özen gösterildi.
- Yıkamanın ardından bütün kuyucuklara 100'er µL substrat reaktifi eklenerek mikroplağın üzeri yapışkan bant ile kapatıldıktan sonra oda ısısında karanlık ortam altında 30 dakika inkübe edildi. Substrat solüsyonu eklenen kuyucukların mavi renge dönüştüğü gözlendi.
- İnkübasyon süresinin sonunda reaksiyonu durdurmak için bütün kuyucuklara stop solüsyonu eklendi. Bu esnada kuyucuklardaki mavi renkli sıvının sarı renk aldığı görüldü.
- Reaksiyon durdurulduktan sonra oluşan optik dansiteler ELISA okuyucuda 450 nm dalga boyu referans alınarak okutuldu ve her bir kuyucuğun absorbansı belirlendi.
- Tüm kuyucuklar için çift optik okuma sonrasında elde edilen değerlerin ortalaması alındı. Microsoft Excel version 2013 programı kullanılarak y ekseninde optik dansite ve x ekseninde standart konsantrasyon değerleri olacak

şekilde standart eğri çizildi. Sonuçların yorumlanması için standart eğriye göre hasta ve kontrol grubu serum IL-6 düzeyleri pg/mL cinsinden hesaplandı.

3.4.3 Alanin aminotransferaz (ALT) testi

Reaktif (Randox Laboratory Ltd. Antrim, UK), insan serumunda alanin aminotransferaz'ın kantitatif olarak in vitro tespiti için tasarlanmıştır. Bu yöntemde ALT değeri, 2,4 dinitrofenil-hidrazin ile oluşturulan piruvat hidrazon konsantrasyonu belirlenerek ölçüldü (Çizelge 3.1) (Çizelge 3.2).

Çizelge 3.1 Reaktif bileşimi (ALT)

İçerik	**Konsantrasyon**
R1	
Fosfat tamponu (pH 7,4)	100 mmol/L
L-alanin	0,6 mol/L
α-oksoglutarat	15 mmol/L
R2	
2,4 dinitrofenil-hidrazin (100 mL)	2 mmol/L
R3	
Sodyum hidroksit (100 mL)	4 mmol/L
Kalibrasyon	
Piruvat standardı (10 mL)	

Çizelge 3.2 Prosedür (ALT)

Dalga boyu	546 nm (530-550 nm)
Çalışma sıcaklığı	37 °C
Optik yol	1 cm
Yöntem	Reaktif körlü

	Reaktif körü	Numune/kalibratör
Numune/kalibratör	---	0,1 mL
Reaktif 1	0,5 mL	0,5 mL
Distile Su	0,1 mL	---
Tüpler karıştırıldı ve 37°C'de 30 dakika inkübe edildi		
Reaktif 2	0,5 mL	0,5 mL
Tüpler karıştırıldı ve 37°C'de 20 dakika beklemeye bırakıldı		
Reaktif 3	5 mL	5 mL
Tüpler karıştırıldı ve 37°C'de 2 dakika bekledikten sonra kör reaktife karşı absorbansı okundu		

3.4.4 Aspartat aminotransferaz (AST) testi

Reaktif (Randox Laboratory Ltd. Antrim, UK), insan serumunda aspartat aminotransferaz'ın kantitatif olarak in vitro tespiti için tasarlanmıştır. Bu yöntemde AST değeri, 2,4 dinitrofenil-hidrazin ile oluşturulan oksaloasetat hidrazon konsantrasyonu belirlenerek ölçüldü (Çizelge 3.3) (Çizelge 3.4).

Çizelge 3.3 Reaktif bileşimi (AST)

İçerik	**Konsantrasyon**
R1	
Fosfat tamponu (pH 7,4)	100 mmol/L
L-alanin	200 mmol/L
α-oksoglutarat	2 mmol/L
R2	
2,4 dinitrofenil-hidrazin (100 mL)	2 mmol/L
R3	
Sodyum hidroksit (100 mL)	4 mmol/L
Kalibrasyon	
Piruvat standardı (10 mL)	

Çizelge 3.4 Prosedür (AST)

Dalga boyu	546 nm (530-550 nm)	
Çalışma sıcaklığı	37 °C	
Optik yol	1 cm	
Yöntem	Reaktif körlü	
	Reaktif körü	Numune/kalibratör
Numune/kalibratör	---	0,1 mL
Reaktif 1	0,5 mL	0,5 mL
Distile Su	0,1 mL	---
Tüpler karıştırıldı ve 37°C'de 30 dakika inkübe edildi		
Reaktif 2	0,5 mL	0,5 mL
Tüpler karıştırıldı ve 37°C'de 20 dakika beklemeye bırakıldı		
Reaktif 3	5 mL	5 mL
Tüpler karıştırıldı ve 37°C'de 2 dakika bekledikten sonra kör reaktife karşı absorbansı okundu		

3.4.5 Alkalin fosfataz (ALP) testi

Alkalin fosfataz (ALP)'ın kolometrik tespiti ticari kitin (BioMerieux, France) enzimatik reaksiyonu sonrası ölçüldü (Çizelge 3.5) (Çizelge 3.6).

Çizelge 3.5 Reaktif bileşimi (ALP)

İçerik	**Konsantrasyon**
R1	
Disodyum fenil fosfat	5 mmol/L
Karbonat-bikarbonat tampon (pH 10)	50 mmol/L
Sodyum mertiolat	0,1 g/L
R2	
Fenol	
R3	
4-aminoantipirin	60 mmol/L
Sodyum arsenat	75 g/L
R4	
Potasyum ferrisiyanür	150 mmol/L

Çizelge 3.6 Prosedür (ALP)

	Serum örneği	Serum körü	Standart	Reaktif körü
Reaktif 1	2 mL	2 mL	2 mL	2 mL
Tüpler 37°C'de 5 dakika inkübe edildi				
Serum	50 µl	---	---	---
Reaktif 2	---	---	50 µl	---
Tüpler 37°C'de 15 dakika inkübe edildi				
Reaktif 3	0,5 mL	0,5 mL	0,5 mL	0,5 mL
Tüpler vorteksle iyice karıştırıldı				
Reaktif 4	0,5 mL	0,5 mL	0,5 mL	0,5 mL
Serum	---	50 µl	---	---
Distile Su	---	---	---	50 µl
Tüpler karıştırıldı ve karanlık ortamda 10 dakika bekledikten sonra 510 nm dalga boyu referans alınarak optik dansitesi okutuldu				

3.4.6 Total serum bilirubin (TSB) testi

Reaktif (Randox Laboratory Ltd. Antrim, UK), insan serumunda aspartat aminotransferaz'ın kantitatif olarak in vitro tespiti için tasarlanmıştır. Bu yöntemde AST değeri, 2,4 dinitrofenil-hidrazin ile oluşturulan oksaloasetat hidrazon konsantrasyonu belirlenerek ölçüldü (Çizelge 3.7) (Çizelge 3.8).

Çizelge 3.7 Reaktif bileşimi (TSB)

İçerik	**Konsantrasyon**
R1	
Sülfanilik asit	29 mmol/L
Hidroklorik asit	0,17 N
R2	
Sodyum nitrit	38,5 mmol/L
R3	
Kafein	0,26 mol/L
Sodyum benzoat	0,52 mol/L
R4	
Tartarat	0.93 mol/L
Sodyum hidroksit	1,9 N

Çizelge 3.8 Prosedür (TSB)

Dalga boyu	578 nm (560-600 nm)	
Çalışma sıcaklığı	20-25 °C	
Optik yol	1 cm	
Yöntem	Reaktif körlü	
	Reaktif körü	Numune
Numune	200 µl	200 µl
Reaktif 1	200 µl	200 µl
Reaktif 2	---	50 µl
Reaktif 3	1000 µl	1000 µl
Tüpler karıştırıldı ve 20-25°C'de 10 dakika inkübe edildi		
Reaktif 4	1000 µl	1000 µl
Tüpler karıştırıldı ve 25°C'de 5-30 dakika arasında bekledikten sonra kör reaktife karşı absorbansı okundu		

3.4.7 HCV'nin moleküler tespiti

3.4.7.1 Viral nükleik asitlerin ekstraksiyonu

Alınan örneklerden RNA ekstraksiyonunu gerçekleştirmek için Quick-RNA™ Viral kit (Zymo Research Corp., USA) kullanıldı. Üretici firmanın önerdiği talimatlara göre uygulanan çalışma protokolüne göre beta-merkaptoetanol eklenerek viral RNA tamponu hazırlandı. RNA izolasyonu için aşağıdaki aşamalar oda ısısında (20-30°C) gerçekleştirildi.

- İçerisinde 400 µL numune bulunan her tüpe viral RNA buffer'dan 800 µL ilave edilerek iyice vortekslendi.
- Karışım toplama tüpleri içine yerlestirilmis olan Zymo-Spin™ filtreleri barındıran kolonlara aktarılarak 10.000 x g'de 2 dakika santrifüj edildi.
- Santrifüj sonrasında filtreden geçerek kolonun altındaki toplama tüpünde kalan kısım atılıp yerine yeni toplama tüpü takıldı.
- Kolonlara 500 µL viral yıkama tamponu eklendi. Otuz saniye 10,000 x g'de santrifüj edildikten sonra alt sıvı atıldı. Ardından aynı sekilde yıkama islemi bir kez daha tekrarlandı.
- Kolonlara 500 µL etanol (95-100%) tamponu eklendi. Yıkama tamponunu tamamen uzaklaştırmak için bir dakika santrifüj edildikten sonra kolon nükleaz içermeyen bir tüpe dikkatli bir şekilde aktarıldı.
- RNA genomunun membrandan ayrılması için kolon matriksine 15 µL DNaz/RNaz-Free su eklenerek 30 saniye santrifüj edildi.
- Elde edilen RNA örnekleri PCR'da kullanılmak üzere -15/-25°C'de saklandı.

3.4.7.2 Real time PCR ile HCV RNA'nın kantitatif tespiti

Elde edilen RNA örnekleri, HCV genomunun 5' UTR bölgesini hedef alan diziler sayesinde HCV Real TM-Quant Dx kiti (Sacace Biotechnologies, Italy) kullanılarak bir

SaCycler-96 Real Time PCR sistemi (Sacace Biotechnologies, Italy) ile çoğaltılmıştır. Bu bölge HCV'ye özgüdür ve yüksek oranda korunmuştur.

Real Time PCR amplifikasyonu, Çizelge 3.9'da belirtilen döngü şartlarında optimize edilerek gerçekleştirildi (Şekil 3.5).

Çizelge 3.9 Real time PCR protokolü

İşlem	**Sıcaklık (°C)**	**Süre**	**Döngü**
İnkübasyon	50	15 dakika	1
	95	15 dakika	1
Denatürasyon	95	5 saniye	45
Primer bağlanması	60	20 saniye	
Zincir uzaması	72	15 saniye	



Şekil 3.5 Real Time PCR amplifikasyonu

3.5 İstatistiksel Analiz

Hastaların yaşı gibi verilerin analizinde ortalama ± standart sapma (SD) gibi tanımlayıcı istatistikler, cinsiyet ve test sonuçlarını tanımlamak için ise frekanslar (n) ve yüzdeler (%) kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel yöntemler (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov testi) kullanılarak gerçekleştirildi. Gruplar içerisinde normal dağılım göstermeyen değerler Kruskal-Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmış olup, $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin değerlendirilmesi Microsoft Excel version 2013 ve IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25 (IBM Corp. Armonk, NY: USA) program aracı kullanılarak yapıldı.

4 BULGULAR

Çalışma ve kontrol gruplarındaki olguların demografik veri dağılımları (yaş ve cinsiyet) Çizelge 4.1'de görülmektedir.

Çizelge 4.1 Çalışma ve kontrol grubu olgularının demografik verileri

	Çalışma grubu	**Kontrol grubu**	***P***
Olgu sayısı	200	50	
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	104/96	26/24	>0,05
Yaş, Mean±SD	52,98±12,76	49,64±9,69	>0,05
Yaş, Median (Min-Max)	56 (20-78)	52 (23-66)	

SD: Standart sapma; Min: Minimum; Max: Maksimum

Çalışma grubundan 200 ve kontrol grubundan 50 olgunun ELISA yöntemiyle Anti-HCV antikor varlığı incelendiğinde; çalışma grubundaki 36 olguda Anti-HCV antikoru saptanırken, kontrol grubundan hiç kimsenin enfekte olmadığı gözlendi (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2 Gruplar arasında Anti-HCV antikor pozitifliğinin karşılaştırılması

Anti-HCV (ELISA)	**Hemodiyaliz hastaları n (%)**	**Kontrol grubu n (%)**	***P***
Pozitif	36 (18)	-	
Negatif	164 (82)	50 (100)	0,0026
Toplam	200 (100)	50 (100)	

Çalışmaya dahil edilen ve kontrol grubunda yer alan olguların hiçbirinde HCV RNA'sı saptanmadı. Çalışma grubunda bulunan Anti-HCV'si pozitif olan 36 hastadan 30'unun HCV RNA'sı pozitif bulundu. Çalışma grubunda yer alıp Anti-HCV antikoru bulunmayan olgularda ise HCV RNA varlığı gözlenmedi (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3 Gruplar arasında Anti-HCV ve HCV RNA pozitifliğinin karşılaştırılması

HCV RNA	Anti-HCV			
	Çalışma grubu		Kontrol grubu	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
Pozitif	30	-	-	-
Negatif	6	164	-	50
Toplam	36	164	-	50

HCV RNA'sı pozitif olan 30 hastanın %53,3'ü 9,000 ile 11,000 IU/mL arasında viral yüke sahipti (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4 HCV hastalarının viral yük dağılımı

Viral yük IU/ml	n	%
6,000-8,000	8	26,7
9,000-11,000	16	53,3
>11,000	6	20,0
Toplam	30	100

Çalışma grubunda yer alan hemodiyaliz hastalarının yaş dağılımı ile enfeksiyon ilişkisi incelendiğinde; en yüksek HCV enfeksiyonu oranının 65-74 yaş grubunda (%33,3) olduğu saptandı (Çizelge 4.5). Ayrıca çalışma grubunda yer alan hemodiyaliz hastalarında HCV enfeksiyon oranının erkeklerde %60, kadınlarda ise %40 oranında olduğu bulundu.

Çizelge 4.5 Hemodiyaliz hastalarının yaş dağılımı ile enfeksiyon ilişkisi

Yaş grupları	Çalışma grubu (n)	HCV RNA (+) (n)	HCV RNA (+) (%)
15-24	18	1	3,3
25-34	20	3	10,0
35-44	28	4	13,3
45-54	48	5	16,7
55-64	44	7	23,3
65-74	42	10	33,3
Toplam	200	30	100

Çalışma grubunda yer alan olguların hemodiyaliz alma süreleri ile enfeksiyon arasındaki ilişki incelendiğinde; en yüksek HCV enfeksiyonu oranının %33,3 olarak 3 yıldan uzun süredir diyalize giren hastalarda bulunduğu ve hemodiyaliz süresinin artmasıyla HCV enfeksiyon oranının arttığı saptandı (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.6 Çalışma grubundaki hastaların hemodiyaliz süreleri ile enfeksiyon ilişkisi

Hemodiyaliz alma süresi	**HCV RNA**			
	Pozitif (n:30)		**Negatif (n:170)**	
	n	**%**	**n**	**%**
1 yıldan az	6	20,0	48	28,2
2-3 yıl arası	10	33,3	55	32,4
3 yıldan fazla	14	46,7	67	39,4
Toplam	30	100	170	100

HCV enfeksiyonu ile bulaşma paternleri arasındaki ilişkiye bakıldığında, öncesinde herhangi bir cerrahi operasyon geçirmiş hemodiyaliz hastaları ile daha önce herhangi bir operasyona maruz kalmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0,05$) (Çizelge 4.7).

Çizelge 4.7 Hemodiyaliz hastalarının cerrahi operasyon geçmişi ile enfeksiyon ilişkisi

Cerrahi operasyon geçmişi	**Hemodiyaliz hastaları**				***P***
	HCV (+)		**HCV (-)**		
	n	**%**	**n**	**%**	
Var	20	66,7	67	39,4	
Yok	10	33,3	103	60,6	0,0055
Toplam	30	100	170	100	

Çalışma grubunda yer alan olguların kan transfüzyonu yapılma durumları incelendiğinde, transfüzyon alan hemodiyaliz hastaları ile daha önce herhangi bir transfüzyon almayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Çizelge 4.8).

Çizelge 4.8 Hemodiyaliz hastalarının transfüzyon öyküsü ile enfeksiyon ilişkisi

Transfüzyon öyküsü	Hemodiyaliz hastaları				*P*
	HCV (+)		HCV (-)		
	n	%	n	%	
Var	21	70,0	90	52,9	
Yok	9	30,0	80	47,1	0,0830
Toplam	30	100	170	100	

Çalışma grubunda yer alan olguların diş tedavisi alma durumları incelendiğinde, diş tedavisi alan hemodiyaliz hastaları ile daha önce herhangi bir diş tedavisi almayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0,05$) (Çizelge 4.9).

Çizelge 4.9 Hemodiyaliz hastalarının diş tedavisi alma durumları ile enfeksiyon ilişkisi

Diş tedavisi alma durumu	Hemodiyaliz hastaları				*P*
	HCV (+)		HCV (-)		
	n	%	n	%	
Var	22	73,3	75	44,1	
Yok	8	26,7	95	55,9	0,0032
Toplam	30	100	170	100	

Çalışma ve kontrol grubu olguları serum ALT, AST, ALP, TSB ve IL-6 düzeyleri yönünden incelendiğinde; gruplar arasında ALT, AST, ALP ve IL-6 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0,001$). Buna karşın; gruplar karşılaştırıldığında TSB düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Çizelge 4.10).

Çizelge 4.10 Çalışma ve kontrol grubunda bazı biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	Çalışma grubu (n:200)		Kontrol grubu (n:50)		*P*
	Mean ± SD	Median	Mean ± SD	Median	
ALT	26,71±15,40	23	12,93±7,02	11	<0,001
AST	24,16±16,01	22	14,26±9,69	12,5	<0,001
ALP	100,79±52,48	84	64,38±25,74	69,1	<0,001
TSB	0,99±0,96	0,7	0,63±0,20	0,6	0,051
IL-6	24,84±19,19	21	16,90±9,63	16	0,026

Çalışma grubu içerisinde HCV RNA'sı pozitif olan olgularla negatif olan olguların serum ALT, AST, ALP, TSB ve IL-6 düzeyleri incelendiğinde; gruplar arasında ALT, AST, ALP, TSB ve IL-6 düzeylerinin istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı olduğu saptandı ($p<0,001$) (Çizelge 4.11).

Çizelge 4.11 Çalışma grubundaki HCV RNA pozitif ve negatif olguların bazı biyokimyasal parametreler yönünden karşılaştırılması

	Çalışma grubu (n:200)				***P***
	HCV (+) (n:30)		**HCV (-) (n:170)**		
	Mean ± SD	**Median**	**Mean ± SD**	**Median**	
ALT	53,96±10,62	55	21,91±10,25	21,5	<0,001
AST	36,99±25,67	28,55	21,89±12,43	20	<0,001
ALP	209,63±25,24	201,7	81,58±25,68	78	<0,001
TSB	3,04±1,03	3,35	0,63±0,19	0,625	<0,001
IL-6	64.53±8,28	21	17,84±9,65	17,235	<0,001

5 TARTIŞMA

Hemodiyaliz hastaları, immünosüpresif konaklar oldukları için normal popülasyona oranla enfeksiyonlara karşı daha duyarlıdırlar. Bu hastalar, özellikle HCV enfeksiyonuna yakalanma açısından yüksek risk altındadırlar. Diğer bir deyişle HCV bulaşı için risk faktörü olan grupların başında hemodiyaliz hastaları gelmektedir (Agarwal 2011).

HCV enfeksiyonunun görülme sıklığı coğrafi bölgeler arasında büyük oranda değişiklik göstermekle birlikte dünyanın neresinde olursa olsun, hemodiyaliz hastalarında HCV enfeksiyonunun prevalansı yüksek seyretmektedir. Çoğu gelişmiş ülkenin hemodiyaliz ünitelerinde HCV enfeksiyonunun yaygınlık oranları azalmakta, buna karşın bazı ülkelerde ise bu oran %80'i aşmaktadır (Rinonce *et al*. 2013).

Yaptığımız çalışmada hastalarımızın 36 (%18)'sında anti-HCV pozitifliği saptanmış olup, bu hastaların 30 (%15)'unda HCV RNA varlığı tespit edilmiştir. Ülkemizin de içerisinde yer aldığı Orta Doğu bölgesindeki hemodiyaliz hastaları arasında HCV enfeksiyonu yaygınlığının araştırıldığı bir meta-analiz çalışmasında genel prevalansın %25,3 olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada rapor edilen sonuçlara göre Lübnan'daki hemodiyaliz hastaları arasında HCV enfeksiyonunun genel prevalansı %9 olarak bildirilmiş olup bunu artan oranda sırasıyla; İran (%12), Filistin (%18), Suudi Arabistan (%19), Irak (%20), Türkiye (%23), Ürdün (%35), Yemen (%42), Mısır (%50) ve Suriye (%54) takip etmektedir (Ashkani-Esfahani *et al*. 2017). İran, Filistin, Suudi Arabistan, Irak ve Türkiye'deki sonuçların bizim çalışmamızda saptadığımız oranla uyumlu olduğu gözlenmiştir. Buna karşın Ürdün, Yemen, Mısır ve Suriye'de bildirilen oranlar çalışma sonuçlarımıza göre daha yüksektir. Hemodiyaliz alan hastalarda HCV enfeksiyonunun bulaşından sorumlu mekanizmalar henüz tam olarak bilinmese de bu yüksek oranların diyaliz ünitelerinde sterilizasyon ve enfeksiyon kontrolüne gereken önemin verilmemesine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalar, hemodiyaliz merkezlerinde HCV enfeksiyonu prevalansının %8 ila %16,8 arasında değiştiğini ve bu oranın ülkenin genel popülasyonundaki prevalanstan (%1,6) yaklaşık 5-10 kat daha fazla olduğu

bildirmektedir (Finelli *et al*. 2005, Bergman *et al*. 2005, Armstrong *et al*. 2006). Belçika, Almanya, İspanya, Fransa, İsveç, Polonya, Macaristan, Birleşik Krallık ve İtalya gibi Avrupa'nın gelişmiş ülkelerinde ise prevalans oranları sırasıyla %6,8, %6, %12, %30, %9, %44, %15, %3 ve %16 olarak bildirilmektedir (Jadoul *et al*. 2004).

Enfeksiyon kontrol önlemlerine sıkı uyum, kan nakli esnasında viral hepatitlerin rutin taranması, enfekte hastalar için ayrı diyaliz makinelerinin kullanılması ve kan nakli yerine eritropoietin kullanılması gibi uygulamalar genel olarak hemodiyaliz hastalarında HCV enfeksiyonu açısından gelişmiş ülkelerdeki düşük prevalans oranlarının nedeni olabilir.

Hemodiyaliz hastalarında HCV tanısı ve takibi oldukça önemlidir. Bu hastalarda öncelikle serumda ELISA yöntemi ile anti-HCV testi yapılmakta, pozitif sonuç elde edildiğinde ise moleküler yöntemlerle HCV RNA varlığı ve miktarı araştırılmaktadır. Birçok çalışmada anti-HCV ve HCV RNA pozitifliği farklı oranlarda saptanmakta ve hemodiyaliz hastalarında anti-HCV ile HCV-RNA takibinin birlikte yapılması önerilmektedir (Bozdayi *et al*. 2002). Çalışmamızda anti-HCV'si pozitif olan 36 hastadan 30'unun HCV RNA'sı pozitif bulundu. Çalışma grubunda yer alıp anti-HCV antikoru bulunmayan olgularda ise HCV RNA varlığı gözlenmedi. HCV enfeksiyonunun tanısında kullanılan testlerde farklı sonuçların saptanmasının konağa ve kullanılan tanı yöntemine bağlı birçok faktörden kaynaklanabileceği öngörülmektedir. Bu nedenle hemodiyaliz hastalarının HCV enfeksiyonu takibinde anti-HCV ile HCV RNA'nın birlikte çalışılmasının uygun olacağı görüşünü desteklemekteyiz.

HCV enfeksiyonu için risk faktörleri arasında cinsiyet (erkek>kadın) ve ilerlemiş yaş yer almaktadır. Buna ek olarak hemodiyaliz süresi ve sayısı da bulaş riski açısından oldukça önemlidir. Çalışmamızda HCV enfeksiyonunun; yaş, cinsiyet ve hemodiyaliz süresi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. En yüksek HCV enfeksiyonu 65-74 yaş grubunda %33,3 oranında tespit edilmiş olup, enfeksiyon ile cinsiyet ilişkisine bakıldığında erkeklerde %60 oranında daha fazla olduğu saptanmıştır. Orta Doğu bölgesindeki hemodiyaliz hastaları arasında da HCV enfeksiyonunun prevalansının ilerlemiş yaşla birlikte arttığı, 40 ila 50 yaşlarında daha yüksek oranda olduğu bildirilmektedir (Ashkani-Esfahani *et al*. 2017).

Öte yandan, HCV pozitifliğinin hemodiyalizde geçirilen süre ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bildirilmektedir. Patel ve Shrimali 2015 yılında yaptıkları çalışmada altı aydan uzun süredir hemodiyaliz öyküsü olan 25 hastanın HCV reaktif olduğunu rapor etmişlerdir. HCV reaktif hastalardan 8'ine her 7 günde bir hemodiyaliz uygulandığı, 12 HCV reaktif hastanın her üç günde bir hemodiyaliz aldığı gözlenmiştir. Her 20 günde bir hemodiyalize giren hastalarda ise HCV enfeksiyonu tespit edilmediği bildirilmiştir (Patel and Shrimali 2015). Çalışmamızda, üç yıldan uzun süredir hemodiyaliz alma öyküsünün HCV enfeksiyonu riskini artırdığı gösterilmiştir. Hemodiyaliz süresinin önemli ölçüde anti-HCV seropozitifliği ile ilişkili olduğunu gösteren bu bulgu başka çalışmalarla da desteklenmektedir (Ayoola *et al.* 1991, Hardy *et al.* 1992, Kalantar-Zadeh *et al.* 2007, Gasim *et al*. 2012).

HCV enfeksiyonunun başlıca bulaşma şekli parenteral yollarla gerçekleşir. İntravenöz ilaç kullanımı, kan transfüzyonu, hemodiyaliz uygulaması ve cerrahi girişimler de HCV bulaşında önemli bir rol oynamaktadır (Moosavy *et al*. 2017, Preciado *et al*. 2014). Çalışma sonuçlarımıza baktığımızda öncesinde herhangi bir cerrahi operasyon geçirmiş hemodiyaliz hastaları ile daha önce herhangi bir operasyona maruz kalmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır.

Yapılan birçok araştırmada diş tedavisinin HCV'nin bulaşmasında önemli bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir (Mohebati *et al*. 2010, Barut *et al.* 2008). HCV enfeksiyonlu olgularda olası bulaşma yolları arasında transfüzyon öyküsünün de varlığı sıklıkla bildirilmektedir. Çalışmamızda diş tedavisi alan hemodiyaliz hastaları ile daha önce herhangi bir diş tedavisi almayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanırken, transfüzyon alan ve almayan hemodiyaliz hastaları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Transfüzyonun güvenli bir şekilde gerçekleşmesi için kan donörlerinde yapılan taramaların iyi sonuç verdiği görülmektedir. Bunun yanı sıra transfüzyon öncesi nükleik asit amplifikasyon test yöntemlerinin birçok ülkede rutinde yeterince yer edinememiş olması dikkate alındığında HCV bulaşma olasılığının devam edeceği düşünülebilir.

Bazı bilim adamları, HCV'li hastalar ve sağlıklı bireyler üzerinde kontrollü çalışmalar yürütmüş ve rutin karaciğer fonksiyon göstergelerindeki farklılıkları analiz ederek HCV ile enfekte hastaların karaciğer fonksiyon test sonuçlarında önemli farklılıklar olduğunu göstermiştir. Bu çalışmanın sonuçları da HCV ile enfekte hemodiyaliz hastalarında ALT, AST, ALP, TSB ve IL-6 düzeylerinin HCV RNA'sı negatif olan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu göstermiştir. Serum ALT, AST ve ALP'nin yanı sıra IL-6 düzeylerinin çalışma ve kontrol grubu olguları arasında anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur. Diğer bir deyişle HCV enfeksiyonunun karaciğer fonksiyonunu önemli ölçüde etkilediğini ve anormal karaciğer metabolizmasına yol açtığını saptamış olduk. Ek olarak hemodiyaliz alan tüm hastaların ayda bir ALT seviyelerinin takibi için periyodik olarak test edilmesi önerileri bu çalışmanın sonuçları ile de tutarlıdır.

Sonuç olarak çalışmamız HCV enfeksiyonu olan hemodiyaliz hastalarında, HCV enfeksiyonu olmayan hemodiyaliz hastalarına göre IL-6, ALT, AST, ALP ve TSB düzeylerinin daha yüksek oranda saptandığını ve en düşük düzeyin ise kontrol grubunda bulunduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar özellikle son yıllarda Orta Doğu bölgesinde yapılan diğer çalışmaları destekler bir nitelik taşımaktadır. Çalışmada ortaya konan bu sonuçlardan, karaciğer fonksiyon testleri gibi bazı biyokimyasal parametrelerin hemodiyaliz hastalarında yüksek seviyelerde tespit edilmesinin HCV tanısında yol gösterici olabileceği anlaşılmaktadır. Özellikle HCV enfeksiyonu açısından yüksek risk altındaki hemodiyaliz hastalarında yapılacak olan kapsamlı araştırmaların HCV yaygınlığının kontrol edilmesi ve bu ilişkinin daha net ortaya konulması açısından faydalı olacağı kanaatini taşımaktayız.

KAYNAKLAR

Afşar, B., Elsürer, R., & Yılmaz, M. İ. 2009. Hepatit C Enfeksiyonu ve Diyaliz: Genel bir Bakış Hepatitis C and Infection Dialysis: A General Overwiew.

Agarwal, S. K. 2011. Hemodialysis of patients with HCV infection: isolation has a definite role. Nephron Clinical Practice, 117(4): 328-332.

Al-Mahtab, M., Roy, P. P., Khan, M. S. I., & Akbar, S. M. 2020. Nobel prize for the discovery of hepatitis B and C: A brief history in time. Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology, 10(2): 98.

Alter, H., Holland, P., Purcell, R., & Popper, H. 1978. Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis. The Lancet, 311(8062): 459-463.

Ansaldi, F., Orsi, A., Sticchi, L., Bruzzone, B., & Icardi, G. 2014. Hepatitis C virus in the new era: perspectives in epidemiology, prevention, diagnostics and predictors of response to therapy. World journal of gastroenterology: WJG, 20(29): 9633.

Armstrong, G. L., Wasley, A., Simard, E. P., McQuillan, G. M., Kuhnert, W. L., & Alter, M. J. 2006. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. Annals of internal medicine, 144(10): 705-714.

Ashkani-Esfahani, S., Alavian, S. M., & Salehi-Marzijarani, M. 2017. Prevalence of hepatitis C virus infection among hemodialysis patients in the Middle-East: A systematic review and meta-analysis. World journal of gastroenterology, 23(1): 151.

Ayoola, E. A., Huraib, S., Arif, M., Al-Faleh, F. Z., Al-Rashed, R., Ramia, S., & Abu-Aisha, H. 1991. Prevalence and significance of antibodies to hepatitis C virus among Saudi haemodialysis patients. Journal of medical virology, 35(3): 155-159.

Barut, S., Erkorkmaz, U., Yüce, S., & Uyetürk, U. (2008). Tokat Gaziosmanpaşa Universitesi Hastanesinde anti-HCV pozitif hastalarda risk faktörlerinin analizi [Analysis of risk factors in anti-HCV positive patients in Gaziosmanpasa University Hospital, Tokat, Turkey]. Mikrobiyoloji bulteni, 42(4): 675–680.

Bergman, S., Accortt, N., Turner, A., & Glaze, J. 2005. Hepatitis C infection is acquired pre-ESRD. American journal of kidney diseases, 45(4): 684-689.

Bozdayi, G., Rota, S., Verdi, H., Derici, U., Sindel, S., Bali, M., & Başay, T. 2002. The presence of hepatitis C virus (HCV) infection in hemodialysis patients and

determination of HCV genotype distribution. Mikrobiyoloji Bulteni, 36(3-4): 291-300.

Chan, T. M., Lok, A. S. F., Cheng, I. K. P., & Chan, R. T. 1993. Prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: a longitudinal study comparing the results of RNA and antibody assays. Hepatology, 17(1): 5-8.

Chevaliez, S., & Pawlotsky, J. M. 2006. HCV genome and life cycle. Hepatitis C viruses: genomes and molecular biology.

Choo, Q. L., Kuo, G., Weiner, A. J., Overby, L. R., Bradley, D. W., & Houghton, M. 1989. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science, 244(4902): 359-362.

Deuffic-Burban, S., Schwarzinger, M., Obach, D., Mallet, V., Pol, S., Pageaux, G. P., & Yazdanpanah, Y. 2014. Should we await IFN-free regimens to treat HCV genotype 1 treatment-naive patients? A cost-effectiveness analysis (ANRS 95141). Journal of hepatology, 61(1): 7-14.

Easterbrook, P. J., Roberts, T., Sands, A., & Peeling, R. 2017. Diagnosis of viral hepatitis. Current Opinion in HIV and AIDS, 12(3): 302.

Espinosa, M., Martıén-Malo, A., Ojeda, R., Santamarıéa, R., Soriano, S., Aguera, M., & Aljama, P. 2004. Marked reduction in the prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: causes and consequences. American journal of kidney diseases, 43(4): 685-689.

Fabrizi, F., Cerutti, R., & Messa, P. 2021. Updated evidence on the epidemiology of hepatitis C virus in hemodialysis. Pathogens, 10(9): 1149.

Fabrizi, F., Poordad, F. F., & Martin, P. 2002. Hepatitis C infection and the patient with end-stage renal disease. Hepatology, 36(1): 3-10.

Filippini, P., Coppola, N., Scolastico, C., Rossi, G., Onofrio, M., Sagnelli, E., & Piccinino, F. 2001. Does HIV infection favor the sexual transmission of hepatitis C?. Sexually transmitted diseases, 725-729.

Finelli, L., Miller, J. T., Tokars, J. I., Alter, M. J., & Arduino, M. J. 2005. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002. In Seminars in dialysis (Vol. 18, No. 1, pp. 52-61). Oxford, UK: Blackwell Science Inc.

Fraser, C. S., & Doudna, J. A. 2007. Structural and mechanistic insights into hepatitis C viral translation initiation. Nature Reviews Microbiology, 5(1): 29-38.

Fukushi, S., Katayama, K., Kurihara, C., Ishiyama, N., Hoshino, F. B., Ando, T., & Oya, A. 1994. Complete 5′ noncoding region is necessary for the efficient internal initiation of hepatitis C virus RNA. Biochemical and Biophysical Research Communications, 199(2): 425-432.

Gane, E. 2012. Future perspectives: towards interferon-free regimens for HCV. Antiviral therapy, 17(6 Pt B): 1201-1210.

Gasim, G. I., Hamdan, H. Z., Hamdan, S. Z., & Adam, I. 2012. Epidemiology of hepatitis B and hepatitis C virus infections among hemodialysis patients in Khartoum, Sudan. Journal of medical virology, 84(1): 52-55.

Gastaminza, P., Dryden, K. A., Boyd, B., Wood, M. R., Law, M., Yeager, M., & Chisari, F. V. 2010. Ultrastructural and biophysical characterization of hepatitis C virus particles produced in cell culture. Journal of virology, 84(21): 10999-11009.

Ge, D., Fellay, J., Thompson, A. J., Simon, J. S., Shianna, K. V., Urban, T. J., & Goldstein, D. B. 2009. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. Nature, 461(7262): 399-401.

Golden-Mason, L., & Rosen, H. R. 2013. Natural killer cells: multifaceted players with key roles in hepatitis C immunity. Immunological reviews, 255(1): 68-81.

Gordon, C. E., Balk, E. M., Becker, B. N., Crooks, P. A., Jaber, B. L., Johnson, C. A., & Levin, A. 2008. KDOQI US commentary on the KDIGO clinical practice guideline for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in CKD. American Journal of Kidney Diseases, 52(5): 811-825.

Grebely, J., Prins, M., Hellard, M., Cox, A. L., Osburn, W. O., Lauer, G., & Dore, G. J. 2012. Hepatitis C virus clearance, reinfection, and persistence, with insights from studies of injecting drug users: towards a vaccine. The Lancet infectious diseases, 12(5): 408-414.

Guerra, J., Garenne, M., Mohamed, M. K., & Fontanet, A. 2012. HCV burden of infection in Egypt: results from a nationwide survey. Journal of viral hepatitis, 19(8): 560-567.

Guss, D., Sherigar, J., Rosen, P., & Mohanty, S. R. 2018. Diagnosis and management of hepatitis C infection in primary care settings. Journal of general internal medicine, 33(4): 551-557.

Hardy, N. M., Sandroni, S., Danielson, S., & Wilson, W. J. 1992. Antibody to hepatitis C virus increases with time on hemodialysis. Clinical nephrology, 38(1): 44-48.

Irshad, M., Mankotia, D. S., & Irshad, K. 2013. An insight into the diagnosis and pathogenesis of hepatitis C virus infection. World journal of gastroenterology: WJG, 19(44): 7896.

Jadoul, M., Bieber, B. A., Martin, P., Akiba, T., Nwankwo, C., Arduino, J. M., & Pisoni, R. L. 2019. Prevalence, incidence, and risk factors for hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. Kidney international, 95(4): 939-947.

Jadoul, M., Poignet, J. L., Geddes, C., Locatelli, F., Medin, C., Krajewska, M., & Goubau, P. 2004. The changing epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection in haemodialysis: European multicentre study. Nephrology Dialysis Transplantation, 19(4): 904-909.

Jafari, S., Copes, R., Baharlou, S., Etminan, M., & Buxton, J. 2010. Tattooing and the risk of transmission of hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. International journal of infectious diseases, 14(11): e928-e940.

Johnson, D. W., Dent, H., Yao, Q., Tranaeus, A., Huang, C. C., Han, D. S., & Qian, J. 2009. Frequencies of hepatitis B and C infections among haemodialysis and peritoneal dialysis patients in Asia-Pacific countries: analysis of registry data. Nephrology Dialysis Transplantation, 24(5): 1598-1603.

Kaito, M., Watanabe, S., Tsukiyama-Kohara, K., Yamaguchi, K., Kobayashi, Y., Konishi, M., & Kohara, M. 1994. Hepatitis C virus particle detected by immunoelectron microscopic study. Journal of General Virology, 75(7): 1755-1760.

Kalantar-Zadeh, K., Kilpatrick, R. D., McAllister, C. J., Miller, L. G., Daar, E. S., Gjertson, D. W., & Greenland, S. 2007. Hepatitis C virus and death risk in hemodialysis patients. Journal of the American Society of Nephrology, 18(5): 1584-1593.

Lavanchy, D. 2011. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. Clinical Microbiology and Infection, 17(2): 107-115.

Lee, M. H., Yang, H. I., Lu, S. N., Jen, C. L., Yeh, S. H., Liu, C. J., & Chen, C. J. 2010. Hepatitis C virus seromarkers and subsequent risk of hepatocellular carcinoma:

long-term predictors from a community-based cohort study. J Clin Oncol, 28(30): 4587-4593.

Lindenbach, B. D., Evans, M. J., Syder, A. J., Wolk, B., Tellinghuisen, T. L., Liu, C. C., & Rice, C. M. 2005. Complete replication of hepatitis C virus in cell culture. Science, 309(5734): 623-626.

Lingala, S., & Ghany, M. G. 2015. Natural history of hepatitis C. Gastroenterology Clinics, 44(4): 717-734.

Loomba, R., Rivera, M. M., McBurney, R., Park, Y., Haynes-Williams, V., Rehermann, B., & Heller, T. 2011. The natural history of acute hepatitis C: clinical presentation, laboratory findings and treatment outcomes. Alimentary pharmacology & therapeutics, 33(5): 559-565.

López-Novoa, J. M., Martínez-Salgado, C., Rodríguez-Peña, A. B., & Hernández, F. J. L. 2010. Common pathophysiological mechanisms of chronic kidney disease: therapeutic perspectives. Pharmacology & therapeutics, 128(1): 61-81.

Maasoumy, B., & Wedemeyer, H. 2012. Natural history of acute and chronic hepatitis C. Best practice & research Clinical gastroenterology, 26(4): 401-412.

Mangia, A., Burra, P., Ciancio, A., Fagiuoli, S., Guido, M., Picciotto, A., & Fabrizi, F. 2008. Hepatitis C infection in patients with chronic kidney disease. The International Journal of Artificial Organs, 31(1): 15-33.

Martin, P., & Fabrizi, F. 2008. Hepatitis C virus and kidney disease. Journal of hepatology, 49(4): 613-624.

Miller, F. D., & Abu-Raddad, L. J. 2010. Evidence of intense ongoing endemic transmission of hepatitis C virus in Egypt. Proceedings of the National Academy of Sciences, 107(33): 14757-14762.

Mohd Hanafiah, K., Groeger, J., Flaxman, A. D., & Wiersma, S. T. 2013. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. Hepatology, 57(4): 1333-1342.

Mohebati, A., Davis, J. M., & Fry, D. E. (2010). Current risks of occupational blood-borne viral infection. Surgical infections, 11(3): 325-331.

Moosavy, S. H., Davoodian, P., Nazarnezhad, M. A., Nejatizaheh, A., Eftekhar, E., & Mahboobi, H. 2017. Epidemiology, transmission, diagnosis, and outcome of Hepatitis C virus infection. Electronic physician, 9(10): 5646.

Nerrienet, E., Pouillot, R., Lachenal, G., Njouom, R., Mfoupouendoun, J., Bilong, C., & Ayouba, A. 2005. Hepatitis C virus infection in Cameroon: A cohort-effect. Journal of medical virology, 76(2): 208-214.

Nguyen, D. B., Bixler, D., & Patel, P. R. 2019. Transmission of hepatitis C virus in the dialysis setting and strategies for its prevention. In Seminars in dialysis (Vol. 32, No. 2, pp. 127-134).

O'Brien, S. F., Yi, Q. L., Fan, W., Scalia, V., Kleinman, S. H., & Vamvakas, E. C. 2007. Current incidence and estimated residual risk of transfusion-transmitted infections in donations made to Canadian Blood Services. Transfusion, 47(2): 316-325.

Patel, K., & Shrimali, G. 2015. Prevalence, Seroconversion And Risk Factors Of Hepatitis B And C Infection In Haemodialysis Patients At District Hospital Of Mehsana. National Journal of Integrated Research in Medicine, 6(6).

Petruzziello, A., Marigliano, S., Loquercio, G., Cozzolino, A., & Cacciapuoti, C. 2016. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. World journal of gastroenterology, 22(34): 7824.

Preciado, M. V., Valva, P., Escobar-Gutierrez, A., Rahal, P., Ruiz-Tovar, K., Yamasaki, L., & Cruz-Rivera, M. 2014. Hepatitis C virus molecular evolution: transmission, disease progression and antiviral therapy. World journal of gastroenterology: WJG, 20(43): 15992.

Reiss, S., Rebhan, I., Backes, P., Romero-Brey, I., Erfle, H., Matula, P., & Bartenschlager, R. 2011. Recruitment and activation of a lipid kinase by hepatitis C virus NS5A is essential for integrity of the membranous replication compartment. Cell host & microbe, 9(1): 32-45.

Rinonce, H. T., Yano, Y., Utsumi, T., Heriyanto, D. S., Anggorowati, N., Widasari, D. I., & Hayashi, Y. 2013. Hepatitis B and C virus infection among hemodialysis patients in Yogyakarta, Indonesia: Prevalence and molecular evidence for nosocomial transmission. Journal of medical virology, 85(8): 1348-1361.

Romagnani, P., Remuzzi, G., Glassock, R., Levin, A., Jager, K. J., Tonelli, M., & Anders, H. J. 2017. Chronic kidney disease. Nature reviews Disease primers, 3(1): 1-24.

Saha, D., & Agarwal, S. K. 2001. Hepatitis and HIV infection during haemodialysis. Journal of the Indian Medical Association, 99(4): 194-9.

Sebastiani, G., Gkouvatsos, K., & Pantopoulos, K. 2014. Chronic hepatitis C and liver fibrosis. World journal of gastroenterology: WJG, 20(32): 11033.

Seeff, L. B. 2009. The history of the “natural history” of hepatitis C (1968–2009). Liver International, 29: 89-99.

Sharma, S. D. 2010. Hepatitis C virus: molecular biology & current therapeutic options. Indian J Med Res, 131(1): 17-34.

Shepard, C. W., Finelli, L., & Alter, M. J. 2005. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. The Lancet infectious diseases, 5(9): 558-567.

Sievert, W., Altraif, I., Razavi, H. A., Abdo, A., Ahmed, E. A., AlOmair, A., & Negro, F. 2011. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Asia, Australia and Egypt. Liver international, 31: 61-80.

Tonelli, M., & Riella, M. 2014. Chronic kidney disease and the aging population. Brazilian Journal of Nephrology, 36: 1-5.

Trepo, C. 2014. A brief history of hepatitis milestones. Liver International, 34: 29-37.

Yang, S., Wang, D., Zhang, Y., Yu, C., Ren, J., Xu, K., & Li, L. 2015. Transmission of hepatitis B and C virus infection through body piercing: a systematic review and meta-analysis. Medicine, 94(47).

Zeldis, J. B., Depner, T. A., Kuramoto, I. K., Gish, R. G., & Holland, P. V. 1990. The prevalence of hepatitis C virus antibodies among hemodialysis patients. Annals of internal medicine, 112(12): 958-960.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı ve Soyadı : Nazhan Bakr Mahmood ALBAYATI

Eğitim

Yüksek Lisans	Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı	2019-2022
Lisans	Bağdat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Biyoloji Bölümü	2015-2019