ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

IRAK'IN KADİSİYE ŞEHRİNDEKİ HEPATİT C (HCV) VİRÜSLÜ HASTALARDA, YARDIMCI T 17 HÜCRELERİ (T HELPER 17) VE DÜZENLEYİCİ T HÜCRELERİ (T REG) PROFİLİNİN ROLÜNÜN BELİRLENMESİ

Karrar Noaman Jebur JEBUR

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ÇANKIRI
2023

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Karrar Noaman Jebur JEBUR tarafından hazırlanan **"Irak'ın Kadisiye Şehrindeki Hepatit C (HCV) Virüslü Hastalarda, Yardımcı T 17 Hücreleri (T Helper 17) ve Düzenleyici T Hücreleri (T Reg) Profilinin Rolünün Belirlenmesi"** adlı tez çalışması 15/01/2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Doç. Dr. Melda DÖLARSLAN

Eş Danışman : Prof. Dr. Ziad M. F. AL-KHOZAI

Jüri Üyeleri :

Başkan : Doç. Dr. Melda DÖLARSLAN
Biyoloji
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Mine TÜRKTAŞ
Biyoloji
Gazi Üniversitesi

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Ebru GÜL
Orman Mühendisliği Bölümü
Çankırı Karatekin 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'ın Kadisiye Şehrindeki Hepatit C (HCV) Virüslü Hastalarda, Yardımcı T 17 Hücreleri (T Helper 17) ve Düzenleyici T Hücreleri (T Reg) Profilinin Rolünün Belirlenmesi**" 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 (15/01/2023).

Karrar Noaman Jebur JEBUR

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

IRAK'IN KADİSİYE ŞEHRİNDEKİ HEPATİT C (HCV) VİRÜSLÜ HASTALARDA, YARDIMCI T 17 HÜCRELERİ (T HELPER 17) VE DÜZENLEYİCİ T HÜCRELERİ (T REG) PROFİLİNİN ROLÜNÜN BELİRLENMESİ

Karrar Noaman Jebur JEBUR

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Melda DÖLARSLAN
Eş Danışman: Prof. Dr. Ziad M. F. AL-KHOZAI

Viral hepatit, hepatositlere virüs bulaştığında meydana gelen karaciğer iltihabıdır, neden olan virüslerden biri HCV, Flaviviridae'nin bir üyesi olan tek sarmallı bir genom RNA virüsüdür. Mevcut çalışma, bazı karaciğer fonksiyon yönlerinin tahmini ile HCV enfeksiyonuna karşı epidemiyolojik ve immün yanıtı belirlemeyi amaçlamıştır. Elde edilen sonuçlar erkeklerin 22 (%38,6) olan kadınlardan 35 (%61,4) daha yüksek olduğunu ve 20-50 yaş arası orta yaşlarda maksimum enfeksiyon eğiliminde olduğunu göstermiştir. Risk faktörleri için toplanan veriler, talasemi 8 (%14), hemodiyaliz 6 (%10,5), transfüzyon 5 (%8,8), hemofili 6 (%10,5), ev içi maruziyet (temaslar) ile ilişkili enfeksiyonların önemli bir yüzdesi olduğunu göstermiştir 2 (%3,5) ve vakaların çoğunluğunun kaynağı bilinmeyen 30 (%52,7) idi. Sonuçlar, IL-17'nin serum konsantrasyonunda istatistiksel olarak anlamlı ($p \leq 0,05$) bir yükselme olduğunu, hasta grubunda ortalama konsantrasyonun 132,63±18,6 pg /mL olduğunu ortaya koydu. Kontrol grubunda ise 96,11±18,5 pg /mL idi. FoxP3'ün gen ekspresyonunun toplanan verileri, kontrol grubuna kıyasla 7,78±0,21 hasta grubunda ekspresyonda 1,93±0,026 olan yüksek istatistiksel anlamlı ($p \leq 0,05$) bir artış kaydetti. Karaciğer fonksiyon testi, HCV 52,08±18,7 IU/mL olan hasta grubunda GOT konsantrasyonunda 18,7±3,3 IU/mL olan kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p \leq 0,05$) artış olduğunu gösterdi. HCV 53,33±18 IU/mL olan hasta grubunda GPT konsantrasyonunda 18,01±3,7 IU/ mL olan kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p \leq 0,05$) yükselme. HCV 139,37±12,78 IU/mL olan hasta grubunda Alkalin fosfataz konsantrasyonunda 66,66±5,9 IU/mL olan kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p \leq 0,05$) yükselme saptandı. Mevcut çalışmanın genel bulgusu, karaciğer hasarı süreciyle birlikte bağışıklık tepkisini düzenleyen ve apoptoz nedeniyle karaciğer enzimlerini serbest bırakan aktif bir Th-17 tepkisi ve T-reg hücresi gösterdi.

2023, 48 sayfa

ANAHTAR KELİMELER: HCV, IL-17, T-reg

ABSTRACT

Master of Science Thesis

DETERMINATION THE ROLE OF T HELPER 17 AND T REGULATORY CELL PROFILE IN PATIENTS WITH HEPATITIS C VIRUS IN AL QADISYAH PROVINCE- IRAQ

Karrar Noaman Jebur JEBUR

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

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Melda DÖLARSLAN
Co-Advisor: Prof. Dr. Ziad M. F. AL-KHOZAI

Viral hepatitis is the inflammation of the liver that occurred when hepatocytes get infected with virus, one of the causing viruses is HCV a single stranded genome RNA virus, a member of Flaviviridae. The current study aimed to determine the epidemiologic and immune response to the HCV infection with estimation of some liver function aspects. Obtained results showed that the males were higher 35 (61.4%) than females which were 22(38.6%), with tendency to maximum infections in middles ages from 20-50 years old. Collected data for risk factors indicated that it was considerable percentage of infections associated with thalassemia 8 (14%), hemodialysis 6 (10.5%), transfusion 5 (8.8%), hemophilia 6 (10.5 %), household exposure (contacts) 2 (3.5%) and most cases were of unknown origin 30 (52.7%). Results revealed that there is clear statistically significant ($p \leq 0.05$) elevation in the serum concentration of IL-17, in patients group the mean concentration was 132.63±18.6 pg/mL while in control group was 96.11± 18.5 pg/mL. Collected data of the gene expression of FoxP3 recorded a high statistically significant ($p \leq 0.05$) increment in the expression in the group of patients 7.78±0.21 in comparison to control group which was 1.93±0.026. Liver function test showed that there is remarkable statistical significant ($p \leq 0.05$) increment in the concentration of GOT in the group of patients with HCV 52.08±18.7 IU/mL, in comparison to control group which was 18.7±3.3 IU/mL Statistical significant ($p \leq 0.05$) elevation in the concentration of GPT in the group of patients with HCV 53.33±18 IU/mL, in comparison to control group which was 18.01±3.7 IU/mL statistically significant ($p \leq 0.05$) elevation in the concentration of Alkaline phosphatase in the group of patients with HCV 139.37±12.78 IU/mL, in comparison to control group which was 66.66±5.9 IU/mL. Overall finding of the current study, indicated an active Th-17 response and T-reg cell which orchestrate the immune response along with the process of liver damage ad release the liver enzymes due to apoptosis.

2023, 48 pages

Keywords: HCV, IL-17, T-reg

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Çalışma sürecinde yol göstericiliği ve olumlu tavırlarıyla beni cesaretlendiren çok kıymetli tez danışmanım Doç. Dr. Melda DÖLARSLAN'a bu süreçte bana göstermiş olduğu sabrı, rehberliği ve anlayışı için sonsuz teşekkür ederim.

Tez çalışmamda eş danışmanlık yapan, Prof. Dr. Ziad M. F. AL-KHOZAI'a tüm destek ve katkılarından dolayı çok teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince yanımda olan ve yardımlarını hiç esirgemeyen değerli aileme ve tüm dostlarıma minnetarım, iyi ki varsınız.

Karrar Noaman Jebur JEBUR

Çankırı, Ocak 2023

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 Viral Hepatit **4**
2.2 Hepaptit C Virüsü **4**
2.3 Virüs Yapısı **4**
2.4 Genom Yapısı **5**
2.5 Hepatit C Virüsünün Enfeksiyonu ve Patojenitesi **6**
2.6 Hepatit C Virüsünün Epidemiyolojisi ve Enfeksiyon Kaynağı **7**
2.7 Hepapti C Virüsüne Karşı Bağışıklık Yanıtı **9**
2.8 Virüs Kalıcılığı ve Risk Faktörleri **10**
2.9 Karaciğer Hasarı ve Biyokimya **11**
2.10HCV Yöntemlerinin Tespiti **12**
2.10.1 Enzim bağlantılı immünolojik test **12**
2.10.2 Immün floresan tekniği **13**
2.10.3 Moleküler yöntemler **13**
3. MATERYAL VE METOT **14**
3.1 Materyal **14**
3.1.1 Makine ve teçhizat **14**
3.1.2 ELISA kitleri **14**
3.1.3 Gerçek zamanlı PCR kiti **15**
3.1.4 Biyokimyasal test kitleri **15**
3.2 Yöntem **15**

3.2.1 Çalışma grubu **15**
3.2.2 Örnek toplama **16**
3.2.3 Dahil edilen kriterler **16**
3.2.4 Hariç tutulan kriterler **16**
3.2.5 Etik iyileştirmeler **16**
3.2.6 Çalışma tasarımı **17**
3.2.7 Hepatit C virüsü tespiti **17**
3.2.8 Interlökin-17 serum tahlili **19**
3.2.9 Gen ifadesi **21**
3.2.10 Gerçek zamanlı PCR (qPCR) **23**
3.2.11 Karaciğer fonksiyon enzimlerinin tayini **24**
3.3 İstatistiksel Analiz **25**
4. BULGULAR VE TARTIŞMA **26**
4.1 HCV Enfeksiyonlarının Cinsiyete göre Dağılımı **26**
4.2 HCV Enfeksiyonlarının Yaşa göre Dağılımı **26**
4.3 HCV Enfeksiyonlarının Risk Faktörlerine göre Dağılımı **27**
4.4 IL-17'nin Serum Seviyeleri **28**
4.5 FoxP3'ün Gen İfadesi **28**
4.6 HCV'li Hastalarda GOT'un Serum Profili **29**
4.7 HCV'li Hastalarda GPT'nin Serum Profili **30**
4.8 HCV'li Hastalarda Alkalin Fosfatazın Serum Profili **30**
5. SONUÇ VE ÖNERİLER **32**
KAYNAKLAR **39**
ÖZGEÇMİŞ **48**

SİMGELER DİZİNİ

%	Yüzde
±	Artı, eksi
°C	Santigrat derece
µL	Mikrolitre
IU	Uluslararası birim
L	Litre
mg	Miligram
mL	Mililitre
ng	Nanogram
nm	Nanometre

KISALTMALAR DİZİNİ

CD81	Farklılaşma kümesi
CLDN1	Protein claudin-1
E1	Zarf protein
ELISA	Enzim bağlantılı immünosorban tahlil
HBV	Hepatit B virüsü
HCV	Hepatit C virüsü
HIV	İnsan immün yetmezlik virüs
IFN-α	İnterferon alfa
IFN-γ	İnterferon gama
IgG	İmmünoglobulin G
IL-17	İnterleikin 17
NK	Doğal katil hücre
NS	Yapısal olmayan
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
rPCR	Gerçek zamanlı PCR
TGF	Tümör büyümesi faktör
Th-17	T- yardımcı 17
TLR	Toll benzeri alıcı
TMB	Tertrametilbenzen
T-reg	Düzenleyici T hücresi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 HCV yapısı 5
Şekil 2.2 HCV genomu 5
Şekil 2.3 HCV enfeksiyonunda moleküler yönler 7
Şekil 2.4 HCV ile enfeksiyon kaynağı 8
Şekil 3.1 Çalışma tasarımı 17
Şekil 3.2 İnsan IL-17'sinin standart eğrisi (ng/L) 21
Şekil 4.1 HCV'nin cinsiyetlere göre dağılımı 26
Şekil 4.2 Risk faktörüne göre HCV enfeksiyonu 27
Şekil 4.3 IL-17 pg/mL'nin serum konsantrasyonu 28
Şekil 4.4 HCV hastalarında ve kontrol grubunda FoxP3'ün gen ifadesi 29
Şekil 4.5 HCV'li hasta ve kontrol grubunda IU/mL GOT seviyeleri 29
Şekil 4.6 HCV'li hasta ve kontrol grubunda GPT seviyeleri IU/mL 30
Şekil 4.7 HCV'li hasta ve kontrol grubundaki alkalin fosfataz seviyeleri IU/mL 31

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1 Çalışmada kullanılan alet ve ekipmanlar 14
Çizelge 3.2 Çalışmada kullanılan tanı kitleri 14
Çizelge 3.3 Çalışamada kullanılan primerler 15
Çizelge 3.4 Çalışmada kullanılan biyokimyasal kitler 15
Çizelge 3.5 DNaz I enziminin miktarları 22
Çizelge 3.6 cDNA sentezi için termocycler aşamaları 22
Çizelge 3.7 M-MLV RT kit içeriği 23
Çizelge 3.8 qPCR ana karışım kiti 23
Çizelge 3.9 qPCR termocycler aşamaları 24
Çizelge 3.10 qRT-PCR veri analizi 24
Çizelge 4.1 HCV enfeksiyonlarının yaşa göre dağılımı 26
Çizelge 4.2 Risk faktörüne göre HCV enfeksiyonu ve yüzdesi 27

1. GİRİŞ

Karaciğer fonksiyonları bakımından insan vücudunda çok önemli bir organdır, kanın süzülmesi, toksinlerin uzaklaştırılması ve ayrıca bazı maddelerin önemli bileşiklere dönüştürülmesidir. Karaciğer bazı problemlere maruz kalabilir, bazıları toksinlerden veya alkol bağımlılığından kaynaklanır, diğer problemler farklı mikroplarla enfeksiyona bağlı olabilir, viral hepatitler çok yaygın bir karaciğer hastalığıdır (Simonetti *et al.* 1992).

Viral hepatit, hepatositlere virüs bulaştığında ortaya çıkan karaciğer iltihabıdır, birçok virüs türü Hepatit A, B, C, D, E, F ve H viral hepatite neden olabilir, bu virüsler farklı ailelere aittir (Simmonds 2013).

Hepatit C virüsü (HCV), küresel bir salgını temsil eden hepatitin çok önemli bir nedenidir. Dünya çapında yaklaşık 170 milyon kişiyi enfekte eden enfeksiyon karaciğer fibrozisine veya siroza ve bazen yaşamı tehdit eden hepatosellüler karsinomaya neden olabilir, bu klinik belirtiler akut ve kronik, bazen subklinik veya asemptomatik formlarda ortaya çıkar (Dustin *et al.* 2016).

Hepatit C virüsü tek sarmallı bir RNA genom virüsüdür, *Flaviviridae*'nin bir üyesidir, virüs uzun süreli kalıcı enfeksiyona neden olduğu iyi bilinir, enfeksiyon genellikle kontamine iğnelerle ilaç bağımlılığı ve böbrek yetmezliği olan hastalarda (hastanelerde hemodiyaliz ünitelerine katılanlar), enfekte olmuş doku ve organların transfüzyonu sonrası oluşur (Soto *et al.* 1997).

Birçok enfeksiyon vakası asemptomatik kalır, enfekte hastaların %15-45'i virüsü temizler ve yok eder, %55-85'i virüsle kronik enfeksiyon geliştirir, klinik semptomlar asemptomatik veya hafiften fulminan formlara kadar değişir ve bu da ölüme yol açar.

Hastalığın coğrafi dağılımı dünya çapındadır, ancak doğu akdeniz ve Avrupa bölgesi, güney doğu Asya ülkeleri, batı pasifik bölgesi ve Afrika'da yüksek Burdon ile enfeksiyon prevalansı yüksektir. Irak'ta viral hepatit prevalansı Basra'da birçok çalışma ile

belgelenmiştir, Irak'ın güneyinde %0,12 iken Babil'de %0,7 iken Necef şehrinde %0,66'dır (Al-Muramdy 2020).

Irak'ta HCV ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar genetik çalışmalara ek olarak epidemiyoloji ve bağışıklık çalışmalarına odaklanmıştır. Tüm çalışmalar, Böbrek yetmezliği olan hastalar, HIV hastaları ve hemodiyaliz grupları gibi özel hasta grupları ile hastalığın yayılma paternini ve en baskın olan genotipleri bulmaya yöneliktir. Ayrıca coğrafi ve demografik veriler, araştırmacılar ve sağlık kurumları çalışanları tarafından belgelenmiştir (Tarky *et al.* 2013, Al-Juboury *et al.* 2010).

Vücudun bağışıklık tepkisi, virüs enfeksiyonunun ve viral eradikasyonun veya kalıcılığın kontrol edilmesinde çok önemli bir rol oynar. Virüse karşı bağışıklık hem doğuştan hem de adaptif formlarda humeral ve hücresel olarak farklı mekanizmalarda olabilir (Ahn *et al.* 2018).

Efektör bağışıklık hücreleri, akut enfeksiyonlarda görünen T helper 1 ve T helper 17 ve kronik enfeksiyon formunda T helper 2 hücreler gibi bu hücrelerden, diğer yandan bağışıklık tepkisini kontrol eden ve yöneten T düzenleyici hücrelerden ana rolü oynarlar (Rowan *et al.* 2008).

Hastalığın son hali ise karaciğerde bozulma ve yaralanma, bazı fonksiyonlarını yitirme, bazı enzimlerin salınımı ve karaciğer sirozu, nekroz ve nihayetinde hepatosellüler karsinom şeklinde ortaya çıkması ölüm olasılığını artıran bir sonuç olabilir (Al-Khozai 2006).

HCV durumunda virüsün kalıcılığı çok dikkat çekicidir, bunun nedeni, bazılarının virüs partikül yapısına ve genetiğine, diğer taraftan konağın bağışıklık sistemine ait olmasıdır. Bağışıklık sisteminden kaçmak ve dayanmak için virüsün esnekliğini belirleyen virüs türü ve türü, HCV'nin bilim adamlarının mutasyonları ve virionun direnci ve virülansı ile ilişkili çeşitli varyasyonları tanıdığı genetik çeşitliliğe sahiptir. Enfeksiyon üzerine

virüsün, bağışıklık tepkisini hafifleten bazı sitokinlerin salınımını indükleyebildiği fark edilmiştir (Dustin *et al.* 2016).

HCV'li kronik hastalar üzerinde yapılan birçok çalışma, kan örneklerinde yüksek sayıda CD4+CD25+ ve T-reg içerdiğini göstermiştir. Ayrıca CD45RA Foxp3 hücrelerinin seviyelerinin arttığı da bulunmuştur (Jung and Shin 2016).

Bu çalışma, tıbbi önemi nedeniyle özellikle kronik ve kanserojen ajan olarak neden olması sebebiyle Hepatit C virüsü ile enfeksiyonların dağılımına odaklanmayı amaçlamaktadır. Bu nedenle, virüsün tespiti, bazı epidemiyolojik parametrelerin tahmini, IL-17'nin serum konsantrasyonunun değerlendirilmesi, FoxP3'ün gen ekspresyonunun değerlendirilmesiyle T-reg hücrelerinin izlenmesi ve karaciğer fonksiyon enzimlerinin belirlenmesi aşamaları gerçekleştirilecektir.

2. LİTERATÜR ÖZETİ

2.1 Viral Hepatit

Viral hepatit, çeşitli virüs türlerinin hepatositleri hedef alarak bu hastalığa neden olabileceği karaciğer viral enfeksiyonlarını tanımlamak için kullanılan genel bir terimdir. Bu enfeksiyonlar, virüsün tipine ve hastanın bağışıklık sistemine bağlı olarak çeşitli biçimlerde ve şiddette olabilir. Viral hepatitin semptomları, yorgunluk, karın ağrısı, iştahsızlık, ishal, kusma, sarılık, soluk kil renkli dışkı ve koyu renkli idrardır (Perz *et al.* 2006).

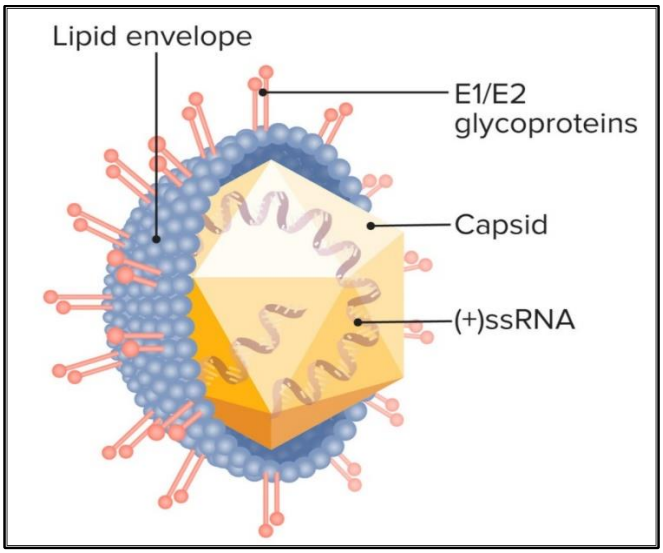
Bulaşma şekli ve kuluçka süresi, etken virüs tipine göre farklılık gösterir. Hepatite neden olan virüs türleri arasında, Hepatit A virüsü, B, C, D, E, F, G gibi farklı ailelerden farklı tipler bulunur. Metabolik rahatsızlıktan kaynaklanan zararlar üzerinde çalışılmış ve genom dizi analizine göre 67 alt tip içerdiği bulunmuştur.

2.2 Hepaptit C Virüsü

Hepatit C virüsü, hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinoma neden olan en önemli insan karaciğer patojenlerinden biridir. Virüs bulaşması genellikle hastayla temas yoluyla ya da çeşitli yollarla gerçekleşir. Virüs parçacıkları tarafından kontamine olmuş ilaç enjeksiyon ekipmanlarının paylaşılması, doğum sırasında enfekte anneden yeni doğana, sağlık hizmetlerine maruz kalma, virüs bulaşmış kişiyle cinsel ilişki, organize olmayan dövmeler ve vücut piercingleri, kişisel eşyaların paylaşılması, kan nakli ve organ nakli gibi sebeplerle olabilir (Nelson *et al.* 2000).

2.3 Virüs Yapısı

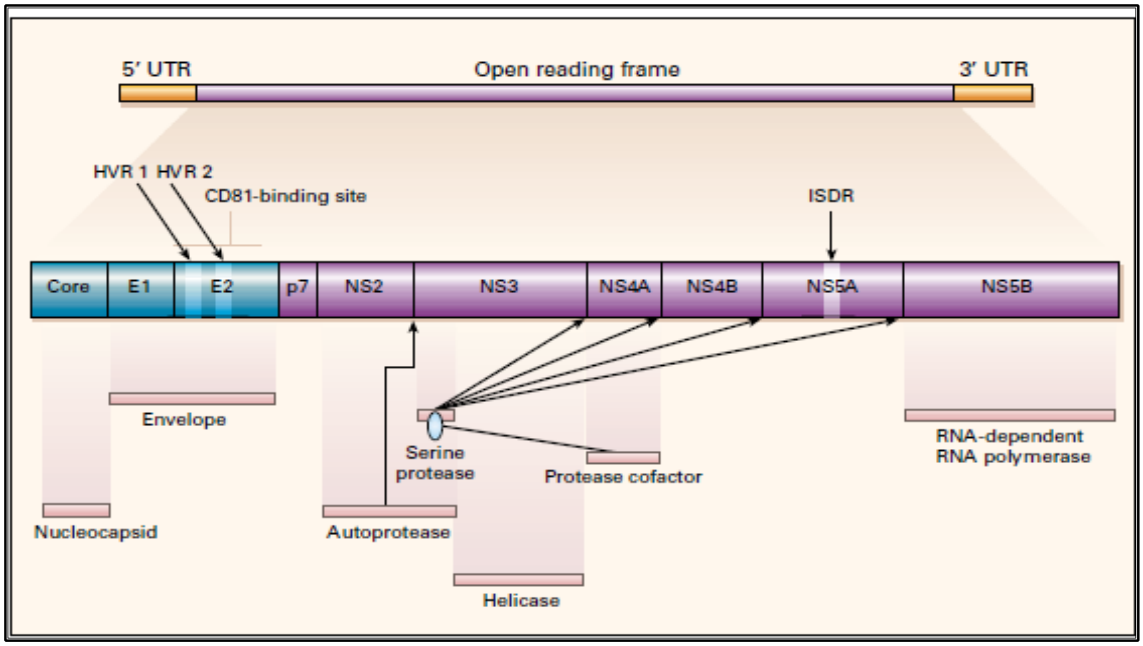
HCV partikülü çapı yaklaşık 50 nm'dir ve viryonun zarflandığı virüs RNA genomunu içeren virüs kapsidini çevreler. Görünüşe göre virüs sivri uçları E1 ve E2 dış etkenlere maruz kalır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1 HCV yapısı

2.4 Genom Yapısı

Hepatit C'nin RNA genomu tek sarmallı ve pozitiftir. 9,500 nükleotid, poliproteini (yaklaşık 3,000 amino asit) kodlayan tek okuma açık çerçeve ve iki çevrilmemiş bölge içeren genomu içerir (Bankwitz *et al.* 2010) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2 HCV genomu

Proteinin işlenmesi, poliproteinin konakçı sinyal peptidazı tarafından Protein çekirdeği, E1 ve E2'ye proteolitik bölünme ile gerçekleşir HCV peptidazı, NS2, NS 3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B'yi kodlar (Şekil 2.2) (Smith *et al.* 2014).

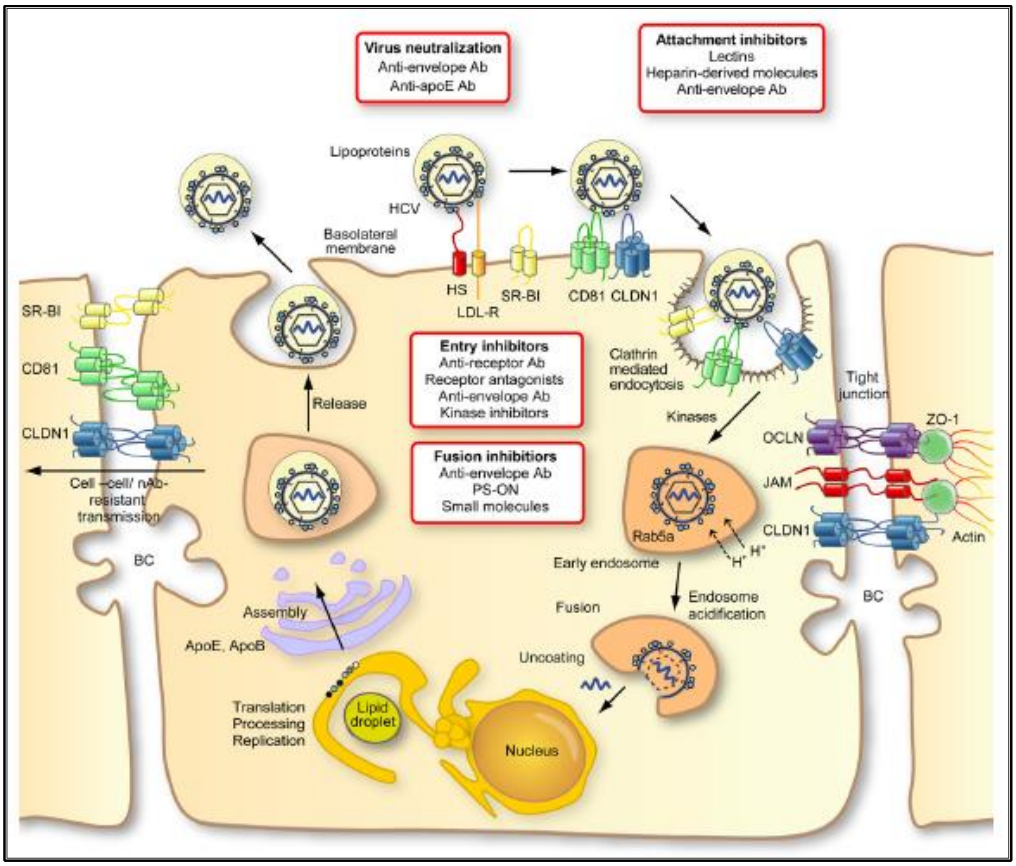
Çekirdek protein, E1 ve E2 zarf proteinleri yapısaldır. İki E2 hiper değişkeni (HVR1 ve HVR2), Zarf bölgesi E2, CD81'in bağlayıcı aynı kökenli reseptörünü kodlar. Yapısal olmayan proteinler (NS2, NS3 ve NS4A) dahil olmak üzere proteazlara sahiptir, NS3 helikaz ve NS5B ise RNA'ya bağlı RNA polimeraz enzimatik aktivitedir. Diğer birçok protein hala tam olarak anlaşılmamıştır (Lauer and Walker 2001, Ogata *et al.* 1991).

2.5 Hepatit C Virüsünün Enfeksiyonu ve Patojenitesi

Hepatit C virüsü karaciğer hastalığı, inflamasyon, siroz ve malignitenin en yaygın nedenidir. Hastalığın şiddeti, virüsün türüne, doza ve diğer faktörlere bağlıdır. Konağın yaş, beslenme, bağışıklık sistemi vb. gibi bağışıklık durumu da hastalık gelişiminde önemlidir (Cooper *et al.* 2001).

Viral hepatit, bağışıklık yanıtının viral olarak enfekte hepatositleri öldürerek karaciğerin büyük bölümlerinin yok edilmesiyle sonuçlandığı bağışıklık aracılı bir süreçtir, ayrıca bu süreç sitokinler ve kemokinler gibi çeşitli bağışıklık aracılarının salınmasını içerir (Neumann-Haefelin *et al.* 2008).

Viral giriş hala tam olarak anlaşılmamıştır, bu işlem hem virüse hem de konak hücreye bağlı olarak oldukça karmaşık bir işlemdir, bu işlemde viral zarf glikoproteinleri E1 ve E2, CD81, sıkı bağlantı proteinleri Claudin-1 dahil olmak üzere hücreye özgü reseptörlere bağlanmada çok önemlidir (CLDN1). Ayrıca lipoproteinler virüs girişine müdahale etmede çok önemlidir. CLDN1 ve CD81, virüsün ortak reseptörünü oluşturur (Şekil 2.3) (Zeisel *et al.* 2011, Cukierman *et al.* 2001). Bu olaylar, nihayetinde, IFN-a ve IFN-y'nin salınması dahil olmak üzere bazı genlerin etkinleştirilmesine yol açan hücre içi sinyalleşme basamaklarını aktive eder, bu bağışıklık aracıları, gelişen adaptif spesifik bağışıklığın anahtar başlatıcılarını temsil eder.



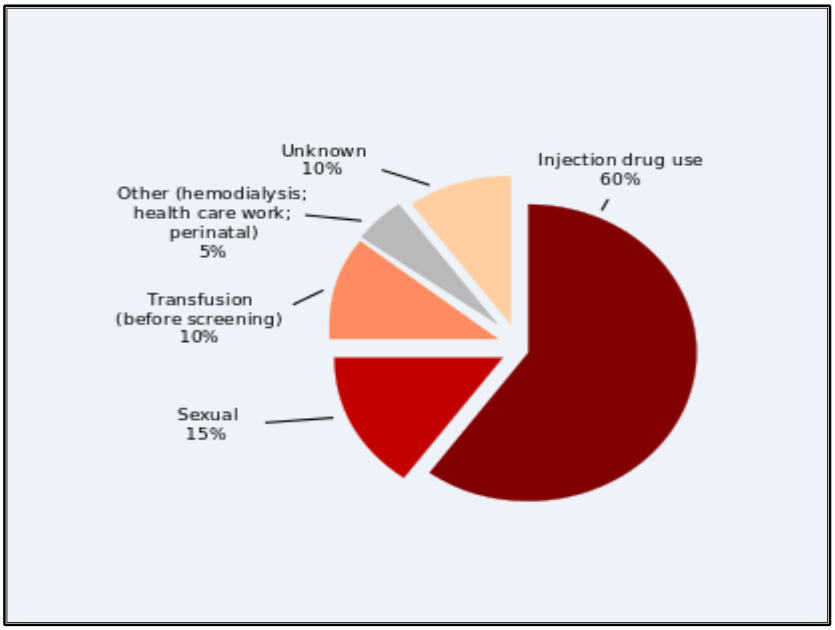
Şekil 2.3 HCV enfeksiyonunda moleküler yönler

Claudin-1 (CLDN1) proteinleri ve SR-B1 ve CD81 gibi diğer konakçı faktörler, sonuçta virüs partikülünün klatrin aracılı endositoz yoluyla hücreye içselleştirilmesine yol açar. İçselleştirmeden sonra, virion partiküllerinin endozom zarları ile füzyonunu takiben, translasyon ve replikasyon işlemlerini tamamlamak için viral genomun hücresel sitozole salınması gerçekleşir (Dustin *et al.* 2016). Bundan sonra virüs soyunun sentezi tamamlanır ve bunu yeni virüs parçacıklarının salınması takip eder (Zeisel *et al.* 2011).

2.6 Hepatit C Virüsünün Epidemiyolojisi ve Enfeksiyon Kaynağı

Tüm dünya hastalık merkezlerinde yaklaşık 170 milyon HCV enfeksiyonu belgelenmiştir. Virüs insandan insana birçok yolla bulaşabilmektedir. Virüsün sadece insanları enfekte ettiği bilinmektedir. (Hajarizadeh *et al.* 2013), bu virüsle enfeksiyonu aşağıdaki şekilde özetlemiştir;

- Enjeksiyon ve ilaç kullanımı yaklaşık %60
- Cinsel geçiş yaklaşık %15
- Taramadan önce kan ve doku transfüzyonu %10
- Hemodiyaliz hastaları ve sağlık çalışanları %5
- Kökeni bilinmeyen enfeksiyonlar %10 (Şekil 2.4)



Şekil 2.4 HCV ile enfeksiyon kaynağı

Irak'taki hepatit virüsler endemiktir, çeşitli çalışmalar HAV, HBV, HCV, HEV ve diğer tüm türleri araştırmış ve taramıştır. HBV ve HCV talasemi, hemofili, böbrek yetmezliği gibi birçok riskli birey grubunda morbidite oranı ve mortalitesi, enfeksiyon tehlikesi gibi birçok nedenden dolayı en önemli klinik problem yaratıcı olarak karşımıza çıkmaktadır (Abass *et al.* 2008, Lai and Ware 2000).

Al- Qadisiyah şehrinde HBV ve HCV varlığı %0,5'in altındadır, ancak bu oran talasemi, hemofili, böbrek yetmezliği, HIV hastaları ve diyaliz üniteleri gibi diğer kronik hastalıkları olan riskli gruplarda daha yüksektir. Erkekler kadınlardan daha çok etkilenmekte ve orta yaşlar da en fazla enfeksiyon oranı görülmektedir (Al-Khozai 2006, Lauer and Walker 2001).

2.7 Hepapti C Virüsüne Karşı Bağışıklık Yanıtı

Viral enfeksiyonlarda, hücresel ve humeral immün yanıtın mevcut olacağı ve enfeksiyonun gerçekleşmesinde etkili olacağı iyi bilinmekte ve çoğu enfeksiyon eradike edilmekte bu sebeple de bazıları kronik hale gelmektedir. Tam olarak sadece bağışıklık tepkisinden kaçınmak için uygun araçlara sahip olan virüsler, kronik forma veya gizli enfeksiyona neden olabilir (Burke Schinkel *et al.* 2016, Dazert *et al.* 2009).

Virüsler bağışıklık sisteminden kaçmak ve hücreye yaymak için farklı stratejiler kullanır ve nötralize edici antikorlardan ve bağışıklık açısından yetkin hücrelerden kaçınır. Bir kez bağışıklıktan kaçan enfeksiyondaki virion başarısı ortadan kaldırılmayacak ve kronik hale gelecektir (Cusick *et al.* 2011).

HCV enfeksiyonunda farklı hücreler, NK hücreleri, B lenfositleri, Th1, Th2, Th17 ve Treg gibi immün patogenez süreçlerine katılır. Bu süreçte, her hücrenin belirli bir rolü vardır (Cachem *et al.* 2017, Lechner *et al.* 2000).

Öncelikle HCV ile enfeksiyon, kornea epitel hücrelerinde HCV çekirdeği ve NS3 antijenlerinin Toll Benzeri reseptörler TLR1, TLR-2 ve TLR-6'ya bağlanması ve ayrıca periferik kan monositlerinde TLR-2 ve TLR-4'ün yukarı regülasyonu yoluyla bir bağışıklık tepkisine neden olur (Kayesh *et al.* 2022). Enfeksiyonun ilk seyri sırasında, Th-1 hücreleri akut immün aracılı enflamatuar tepkiye yol açacak şekilde aktive edilir, hastalıkların bu aşamasında IFN-γ, IL-2 ve TNF-α gibi çeşitli enflamatuar aracılar ve diğer birçok sitokin fark edilir. Bu adımdan sonraki süreç, enfeksiyonu yok etmek ve virüs temizliği için açık bir pencere olarak kabul edildi, ancak bu, enfeksiyonların % 20'sinden daha azını kapsamaktadır, aksi takdirde Th-2 hücreleri ortaya çıkar ve aktif olarak çalışır, bu hücre IL-4'ü serbest bırakır, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 ve IL-13'ü aktive eder ve antikor üreten ve sitotoksisiteyi aktive eden plazma hücrelerine dönüşmek için B hücrelerini aktive eder, bu süreç genellikle enfeksiyonun kronikleşmesinin bir işaretidir (Mizukoshi and Rehermann 2001).

HCV'li kronik hastalarda T-düzenleyici hücreler, HCV enfeksiyonu sırasında çok önemli bir rol oynar, akut enfeksiyonlarda, HCV ile enfeksiyonun kronikliğinin genellikle uzun süreli yüksek Treg hücrelerinin varlığı ile ilişkili olduğuna dikkat çekilmiştir, bu durumda CD4 CD25 Treg, bu hücrelerin sıklığını arttırmıştır (Franceschini *et al.* 2009). Sonuçta, Treg hücrelerinin işlevi, hepatitli hastalarda, enfeksiyonun kalıcılığına yol açan bağışıklık sistemi efektör hücrelerinin aşağı regülasyonu etkisiyle çift taraflı etki olabilir (Barjon *et al.* 2015, Pearson *et al.* 2008, Claassen *et al.* 2001).

Hepatit C virüsü patogenezi bağışıklık aracısıdır, bu senaryoda bağışıklık tepkisi, özellikle CD-8 sitotoksik hücreler, virüs bulaşmış hepatositleri apoptoz yoluyla öldürür ve yok eder, bu da karaciğerin fonksiyonlarını etkileyen ve hepatit semptomlarını veren karaciğerin büyük bölümlerinin tahrip olmasına neden olur özellikle sarılık ve iltihaplanma gibi (Ebinuma *et al.* 2008).

2.8 Virüs Kalıcılığı ve Risk Faktörleri

Hepatit C virüsü, insan hepatositlerini enfekte etmek ve karaciğer hasarına neden olmak için bir tropizme sahip olan iyi bilinen RNA virüsüdür. Enfeksiyon **(**genellikle immünosupresyon koşulları ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda) görülen bireylerde bağışıklık sistemi virüsü yok edemez ve virüsü temizleyemez (Rios *et al.* 2021). Hem konakçı bağışıklık sisteminin hem de virüs doğasının kombinasyonu, viral kalıcılığa ve kronikliğe yol açar (Grüner *et al.* 2000). HCV ile enfeksiyonun, virüs kalıcılığı ile ilişkili hem IL-10 hem de TGF-β'nın regüle edilmediği fark edilmiştir (Rowan *et al.* 2008). Başka bir araştırmada, virüsün CD8+ hücrelerinin sitotoksisitesinden kaçmasına yardımcı olan sFas ve sFasL'nin çözünür formlarının artan salınımını bulunmuştur (Al-Khozai 2006, Quarleri and Oubiña 2016).

Birçok HCV vakasında risk faktörleri enfeksiyon ve virüs davranışında rol oynar, bu risk faktörleri sağlam bağışıklık sistemini etkiler, bu faktörler diyabetes mellitus, talasemi, hemofili, böbrek yetmezliği, HIV, anemi ve tümörlü hastaları içerir. Bu gibi durumlarda, bağışıklık sistemi genellikle enfeksiyonu ortadan kaldırmada başarısız olur (Einav *et al.* 2002).

Her koşulda HCV kalıcılığı ve kronikliği, hastalık gelişiminin önündeki kapıyı karaciğer sirozu, nekroz ve en tehlikeli hepatoselüler karsinom gibi daha tehlikeli formlara açması nedeniyle klinik araştırmalarda hala en büyük sorundur (Grakoui *et al.* 2003).

Öte yandan, hastaların çok küçük bir kısmı yaklaşık %2 olan fulminan hepatit denilen hastalığı geliştirir, bu hasta grubu genellikle birkaç aylık sürede hayatını kaybeder çünkü karaciğer tahribatı ve hayati karaciğer fonksiyonlarının kaybıyla sonuçlanan çok hızlı ve güçlü akut semptomlardan muzdariptir (Mizukoshi and Rehermann 2001).

2.9 Karaciğer Hasarı ve Biyokimya

Hepatit, özellikle karaciğerdeki eski hücreler olan hepatositlerin büyük bir yüzdesinde hasar oluştuğunda, karaciğer dokusuna yönelik ana zorluğu oluşturur. Karaciğer hasarı süreci birçok yönü kapsar; hepatositlerin ve bu hücreleri kanla besleyen kan damarlarının yapısı ve yönelimi ve ileri vakalarda anormal materyallerin oluşumu ve bu tür maddelerin birikmesi, nihayetinde nekroz (ölüm) veya yaşam sirozu olarak sıralanabilir. Çoğu durumda, karaciğer bu patolojik durumlara ölü veya yaralı ve işlevsiz hücreleri uzaklaştırarak ve ardından histogenez yoluyla yeni hücreler oluşturarak bu kayıp hücreleri değiştirerek yanıt verir (Di Bisceglie 2009).

Aynı senaryoda, HCV spesifik olarak hepatositleri enfekte edebilir, bu süreç in vivo kaliteli bir sitopatik etki göstermez, ancak asıl eylem immün aracılı patogenezi tetiklemeye aittir (Doherty *et al.* 1999).

HCV enfeksiyonunda immün aracılı patogenez, öncelikle vücudun doğrudan virüse ve MHC I molekülleri üzerindeki viral antijenleri açığa çıkaran hepatositlere yanıt vermesiyle ortaya çıkar, bu gibi durumlarda sitotoksik CD8 T hücreleri, enfekte olmuş hücreleri tanır ve bu hücreleri indükleyerek onları öldürmeye başlar. Bu, karaciğerin işlevini etkileyen ve klinik belirtiler oluşturan çok sayıda hepatositin yok olmasına yol açar.

Karaciğer hasarının tüm formlarında kesin sonuç, bazı karaciğer fonksiyonlarının kaybı ve transaminazlar (ALT, AST), alkalin fosfataz ve bilirubin gibi bazı önemli enzimlerin plazmaya salınımının bozulmasıdır.

Tüm bu biyokimyasal değişiklikler, hepatitin saptanmasında çok faydalı olabilir ve uzmanlara hepatit teşhisinde, en çok hastalığın şiddetini ve hastalığın gelişme hızını değerlendirmede çok faydalı olur.

2.10 HCV Yöntemlerinin Tespiti

2.10.1 Enzim bağlantılı immünolojik test

HCV saptamasında en uygun ve doğru yöntemlerden biri olan yöntem, ya doğrudan ELISA tekniği gibi virüs partikül antijenlerinin doğrudan saptanmasına ya da bu teknikte dolaylı ELISA saptanmasına dayanan birçok modifikasyon tekniğine sahiptir ve saptama, virüsün anti-HCV IgG veya anti-HCV IgM gibi spesifik antikorlarını belirlemeye yardımcı olan tahlilini içerir.

Modifikasyonların her birinin özel tıbbi önemi vardır, örneğin antiviral antikorlar için yapılan teste dolaylı ELISA veya sandviç ELISA denir, anti-HCV IgM seviyelerini kontrol ederek enfeksiyonun nerede yeni ve akut olduğunu değerlendirmek veya vakalarda çok faydalıdır. Anti-HCV IgG testi ile enfeksiyonun eski ve kronik formunun saptanması, ayrıca bazı kişilerde virüs klirensi ve eradikasyonundan sonra saptanabilir IgG seviyeleri gelişir. Antijen için doğrudan tahlil genellikle çekirdek proteini, vakalarda, anti-HCV antikorlarının saptanmasından sonra enfeksiyona uygunluk sağlamak için kullanılır.

Genel olarak tüm ELISA tekniklerinde, biyotin substratının rengini farklı ölçülebilir renklere değiştirebilen yaban turpu peroksidaz enzimi etiketli antikorlar kullanılır, rengin yoğunluğu antijen bağlama yoğunluğuna göredir, tıbbi teşhiste bu yöntemler iyi bir duyarlılığa sahiptir ve güvenilirdir.

2.10.2 Immün floresan tekniği

HCV tespitinde en uygun ve doğru yöntemlerden biri olan yöntem, doğrudan Elısa tekniği gibi virüs partikül antijenlerinin doğrudan tespitine veya dolaylı Elısa'ya dayanan birçok modifikasyon tekniğine sahiptir. Bu teknikte tespit, virüse özgü anti-HCV IgM antikorların analizini içerir.

Bu teknik çok hassas bir teknolojidir ve numune hazırlamanın zorluğuna rağmen bilimsel olarak güvenilirdir, ancak özellikle önceki doku nakli işlemleri için hala çok önemlidir. Histoloji ve histopatolojide önemli olabilecek başka bir teknik, immünohistokimya olarak adlandırılır. Bu teknik esas olarak virüse özgü antikorların kullanımına dayanır, bu antikorlar genellikle iyi tanımlanmış bir renk üretmek için belirli bir substratı katalize eden enzimle etiketlenmiş başka bir antikorla birleşir. Bu teknik, enfekte karaciğer doku örneklerinde güçlü bir avantaj sağlamaktadır.

2.10.3 Moleküler yöntemler

Bu yöntem, viral genomun spesifik sekanslarını tespit edebilen tekniklerin kullanımını içerir, bu gen probları, suşa ve mutant seviyesine ulaşan virüs tipini ve alt tipini tespit etmek için çok spesifiktir. En çok kullanılan teknoloji polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), bu teknolojinin çok özel görevleri yerine getirmek için geliştirilmiş çeşitli modifikasyonlar içerir.

Viral genomun amplifikasyonunu başlatmak için öncelikle spesifik primer dizilerine bağlı olarak kullanılan geleneksel PCR, viral yük olarak adlandırılan viral genom kopyalarının miktarını analiz etmede çok yararlı olan gerçek zamanlı PCR'nin kullanımını içerir ve bu yöntem spesifik genlerin gen ekspresyonunun seviyesini değerlendirebilir.

Karaciğer dokusundaki hücrelerde virüsün varlığını tespit edebilen bir başka teknik (biyopsi veya otopsi) spesifik gen problarına bağlıdır. Bu tekniğe özellikle histopatoloji çalışmalarında kullanılan in situ hibridizasyon denir.

3. MATERYAL VE METOT

3.1 Materyal

3.1.1 Makine ve teçhizat

Bu çalışmada kullanılan makine ve teçhizatlar Çizelge 3.1'de listelenmiştir.

Çizelge 3.1 Çalışmada kullanılan alet ve ekipmanlar

Teçhizat	Şirket	Menşei
Analitik denge	Tartours	Almanya
Ek tüpler (0,25 mL)	Appendrof	Almanya
Santrifüj	Hettich	Almanya
Derin dondurucu	Philips	Hollanda
Damıtıcı	GFL	Almanya
EDTA tüpü	Sterilin	Birleşik Krallık
Elisa okuyucu	Lab. Tech.	Kore
Elisa yıkayıcı	Lab. Tech.	Kore
Ocak gözü	Lab. Tech.	Kore
Kuluçka makinesi	Memmert	Almanya
Mikropipet	Volac, UK, Biohit	Finlandiya
pH ölçer	Hoeize and Cheluis	Almanya
Pipet uçları (100-1000)	Gilson	Fransa
Buzdolabı	Concord	İtalya
Cl-720 mikro takip spektrofotometresi	Tartours	Japonya
Vortex çalkalayıcı	Appendrof	Kore

3.1.2 ELISA kitleri

Çalışmada kullanılan kitler Çizelge 3.2'de listelenmiştir.

Çizelge 3.2 Çalışmada kullanılan tanı kitleri

Elisa kiti	Şirket	Menşei
Virüs algılama kiti	Gelişmiş/Tec.	Çin
IL-17 tahlil kiti	Biooner	Kore

3.1.3 Gerçek zamanlı PCR kiti

Bu çalışmada kullanılan primerler Çizelge 3.3'de listelenmiştir.

Çizelge 3.3 Çalışamada kullanılan primerler

Primer		Sekans	Amplikon
FoxP3	F	3'-TGTGCTAGGGCGGTATGAGA- 5'	6406,1bp
	R	5'- GCTGGGGTGCAACTATGGG -3	
GAPDH geni	F	3'- ACGACCACTTTCTCAAGCTC- 5'	136 bp

3.1.4 Biyokimyasal test kitleri

Çalışmada kullanılan biyokimyasal kitler Çizelge 3.4'de listelenmiştir.

Çizelge 3.4 Çalışmada kullanılan biyokimyasal kitler

Kit	Şirket	Menşei
Serumda GOT kiti	BioMerieux	Fransa
Serumda GPT kiti	BioMerieux	Fransa
Alkalin fosfataz	BioMerieux	Fransa

3.2 Yöntem

3.2.1 Çalışma grubu

Qadisiyah ili/Irak'ta yapılan bu çalışmada, hasta grubu 57 birey ve kontrol grubu 30 birey olmak üzere toplam 87 kişiden oluşmaktadır. Örnekler Şubat-Ağustos 2022 tarihleri arasında toplanmıştır. Çalışmaya katılan kişilerin yaşları 1 ile 70 yaş arasında değişmektedir.

3.2.2 Örnek toplama

Damardan 5 mL kan örnekleri alınmıştır ve her örnek steril tüplerde saklanmıştır. Bu örnekler 25°C oda sıcaklığında yaklaşık 20 dakika bekletildikten sonra 1000 rpm'de santrifüj edilmiştir. Bundan sonra, tüm serum numuneleri ayrılarak, çoklu çözülmeyi önlemek için üç alikotta saklandı ve test tahlili zamanına kadar dondurucuda tutuldu.

3.2.3 Dahil edilen kriterler

Qadisiyah ilinde her iki cinsiyetten ve her yaştan HCV'li tüm hastalar bu çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2.4 Hariç tutulan kriterler

Deneysel hataları ve varyasyonları en aza indirmek için aşağıdaki öğelerin tümü hariç tutulmuştur. Bunlar:

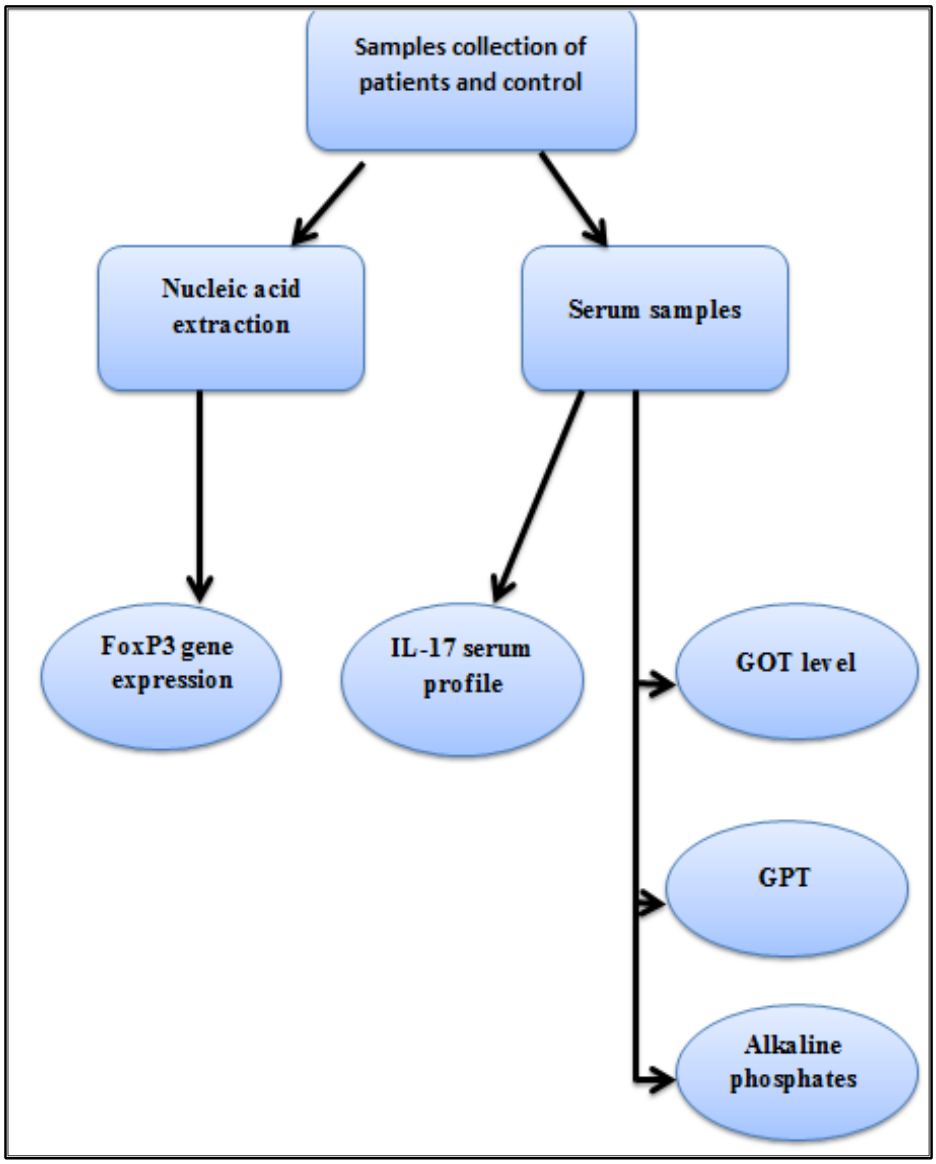
- Böbrek yetmezliği hastaları
- Hemodiyaliz hastaları
- Tümör hastaları
- HIV, HBV ve HAV seropozitif olan hastalar
- Şeker hastaları
- Hamile kadınlar
- Talasemi hastaları

3.2.5 Etik iyileştirmeler

Bu çalışmaya dahil edilen tüm hastalar ve kontrol grubu bireyleri bilgilendirilerek yasal olarak test yapmayı kabul etmişlerdir. Ayrıca çalışma, Al-Qadisiyah Üniversitesi ve Irak Sağlık Bakanlığı'nın düzenlemelerine göre etik kurul iznine uygun olarak onaylanmıştır.

3.2.6 Çalışma tasarımı

Çalışma tasarımı Şekil 3.1'de belirtildiği gibidir.



Şekil 3.1 Çalışma tasarımı

3.2.7 Hepatit C virüsü tespiti

Bu test, üretici Advance/intech/China'ya göre gerçekleştirilmiştir. Anti-HCV antikorlarını belirlemek için kullanılan Elisa kiti, şüpheli bireyleri ve kan donörlerini ve

böbrek yetmezliği ve hemodiyaliz hastaları ile doku nakli geçirmiş hastaları taramak için kullanılır (Uyttendaele *et al.* 1994).

3.2.7.1 Testin biyolojik prensibi

Bu tahlilde, insan serumu veya plazma numuneleri, sağlanan seyreltici ile seyreltilir ve numunede varsa HCV antikorlarına bağlanacak olan HCV'nin rekombinant antijenini içeren mikrotitre plakasında inkübe edilir. Numunedeki HCV antikorlarını hareketsizleştirilmiş HCV antijenine bağladıktan sonra, reaksiyon, safsızlıkları ve diğer malzemeleri çıkarmak için yıkanır, ardından yaban turpu peroksidaz konjuge monoklonal anti-insan IgG'si eklenir ve bu aşamadan sonra tekrar yıkama yapılır ve reaksiyon durdurulur (He *et al.* 1999).

Ardından anti-HCV içeren kuyucuklarda mor bir renk elde etmek için tetrametilbenzen (TMB) ve hidrojen peroksidaz eklenir. Enzim reaksiyonu, sülfürik asit ilavesiyle sonlandırılarak rengin yoğunluğu 540 nm'de spektrofotometre ile okunur.

3.2.7.2 Test prosedürü

- Tüm reaktifler ve numuneler 18-25°C oda sıcaklığında getirilmelidir.
- Negatif kontrol ve pozitif kontrol kuyuları dahil olmak üzere gerekli tüm kuyular hazırlanır.
- Her kuyucuğa 100 mikrolitre örnek seyreltici eklenir.
- 10 mikrolitre test numunesi, negatif ve pozitif kontrol her uygun kuyuya eklenir.
- Daha sonra plaka bantlanarak hafifçe karıştırılır.
- Plaka 37°C'de bir saat inkübe edilir.
- Kuyucuklar yıkama solüsyonu ile beş kez yıkanır.
- Tüm kuyucuklara 100 µL'de 8-Enzim konjugat çalışma solüsyonu eklenir.
- Ardından 37°C'de 30 dakika inkübasyon yapılır.
- Her kuyu, yıkama tamponu ile beş kez yıkanır.

- A ve B rengi sırasıyla 50 µL'de eklenir ve plaka bantlanarak bileşenlerin karıştırılması sağlanır.
- Tekrar 37°C'de 30 dakika inkübasyon yapılır.
- Daha sonra 50 µL durdurma solüsyonu eklenir ve plak bantlanarak karıştırılır.
- Son olarak, kuyu içeriğinin emiciliği 450 nm dalga boyunda okundu.
- Cut-off değerine göre hesaplamalar yapılmıştır.

3.2.8 Interlökin-17 serum tahlili

3.2.8.1 Test prensibi

Test, dolaylı sandviç ELISA kullanılarak insan serumunda IL-17 ve IL-22 tespit eder. Standart ve hasta serumları her kuyuya pipetlenir. Daha sonra kuyulara IL-17 ve IL-22 için biyotinile edilmiş bir tespit antikoru ilave edilir ve numunede IL-17'ye bağlanır, ardından Streptavidin-HRP ilave edilir ve kuyulara biyotinile edilmiş IL-17 antikoruna bağlanır. Streptavidin-HRP, 60 dakika sonra biyotinile edilmiş IL-17 antikorlarını bağlar. Bağlanmamış Streptavidin-HRP, inkübasyondan sonra yıkanır ve TMB substrat çözeltisi eklenir. Mavi boyalı IL-17 ve IL-22 kuyuları asidik bir durdurma çözeltisi eklenerek, enzim-substrat reaksiyonunu sarartır. Hastalarda ve kontrol kanında renk IL-17 ile orantılıdır. Verileri incelemek için 450 nm okuma plakası kullanılır. Optik yoğunluk standart bir eğri ile karşılaştırılarak IL-17 ve IL-22 seviyeleri belirlenir.

3.2.8.2 Reaktiflerin hazırlanması

Kullanmadan önce tüm reaktifler ve numuneler oda sıcaklığında olmalı ve tamamen karıştırılmalıdır.

Yıkama tamponu: 20 mL reaktif, 480 mL damıtılmış su ile karıştırılarak 500 mL olacak şekilde hazırlanır.

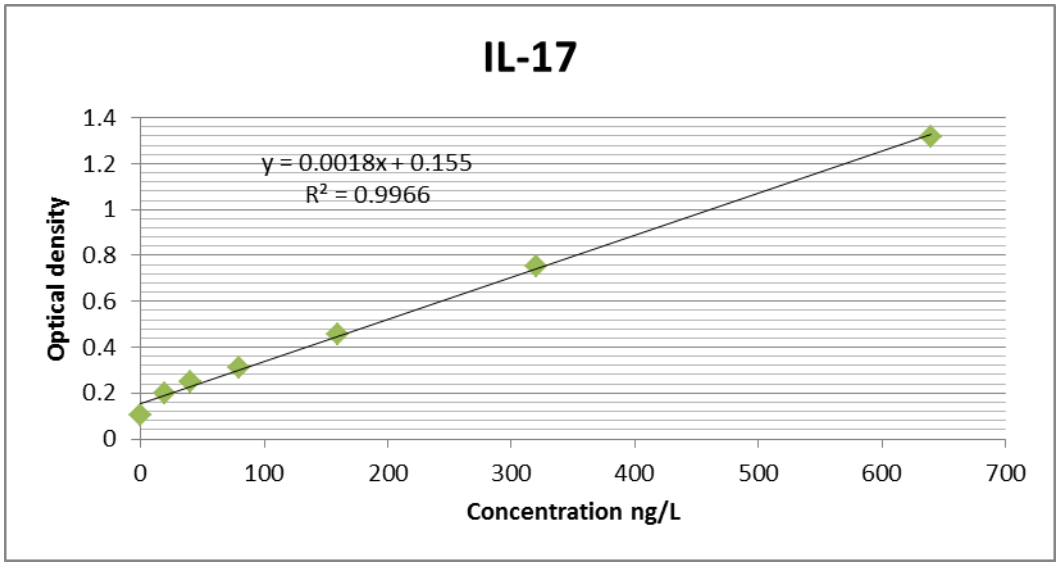
IL-17'nin standart referans çözümü: 320 ng/µL stok çözeltisi seyreltilir. İlk tüpe 120 µL standart stok solüsyon (320 ng/µL) pipetlenir ve solüsyonla (160 ng/µL) karıştırılır.

3.2.8.3 Test prosedür

- Kontrol kuyucığuna standarttan 50 µL çalışma çözeltisi ilave edildi ve diğer kuyulara 40 µL numune pipetlendi. Her numune kuyusuna 10 µL anti-IL17 antikoru, ardından her numuneye ve kontrol kuyularına 50 µL streptavidin-HRP eklenerek iyice karıştırıldı.
- Plaka kapatıldı ve 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
- Yıkama tamponu ile yıkanarak beş kez durulanır.
- Her kuyuya 50 mikrolitre substrat reaktifi A eklenir.
- Plaka kapatılarak ışığa maruz kalmaması için 10 dakika boyunca 37°C'de inkübe edilir.
- Her kuyuya 50 µL durdurma çözeltisi ilave edilir, mavi renk sarıya döner ve her kuyudaki optik yoğunluk 450 nm'de ölçülür.

3.2.8.4 Verilerin Hesaplanması

Sonuçlar, Micro-plate Manager Software Excel'e her numunenin absorbansının girilmesiyle elde edildi. (Y) ekseninde absorbans ve (X) ekseninde konsantrasyon değerleri girilerek grafik oluşturuldu ve böylece her numuneni seviyesi belirlendi (Şekil 3.2).



Şekil 3.2 İnsan IL-17'sinin standart eğrisi (ng/L)

3.2.9 Gen ifadesi

3.2.9.1 Toplam RNA ekstraksiyonu

- Kan örnekleri Acusol (TM), Pioneer ve Kore kitleri kullanılarak izole edildi.
- Bir Eppendorf tüpüne 250 mL kan, 750 mL Trizol eklenerek 15 saniye vortekslendi.
- Her numuneye 200 mL kloroform eklendi ve 15 saniye vortekslendi.
- Karışım, 5 dakika 4°C'de dondurulduktan sonra 15 dakika boyunca 12,000 rpm santrifüjlendi.
- Yeni bir Eppendorf tüpünde süpernatana 500 mL izopropanol ilave edildi. 4°C'de 10 dakika bekledikten sonra, tüpler 12,000 rpm 5 dakika santirfüjlendi.
- RNA peleti 1 dakika boyunca oda sıcaklığında bekletildi.
- RNA peletini çözmek için her numune için 100 mL serbest nükleaz suyu eklendi.

3.2.9.2 Kaliteli toplam RNA veriminin değerlendirilmesi

Kan örneklerinden izole edilen toplam RNA, Nanodrop ile konsantrasyon (ng/L) ve saflık (260 nm/280 nm) açısından aşağıdaki şekilde analiz edildi:

- Nanodrop yazılımı etkinleştirildi ve uygulama seçildi (RNA).
- Kaide ölçümü için kuru temiz kâğıt mendiller kullanıldı, ardından en alttaki Nanodrop kaide yüzeyine 2 mL serbest nükleaz su uygulandı.
- Kaideler temizlendi, 1 mL toplam RNA yerleştirildi ve RNA ölçümü için ok düğmesine basıldı. Daha sonra, diğer numuneleri ölçmek için kaideleri temizlemek için kuru kağıt mendil kullanıldı.
- Absorbanstaki (260 nm/280 nm) (1,8-2,0) toplam RNA saflığını belirlemek için Nanodrop kullanıldı.

3.2.9.3 DNaz I tedavisi

Toplam kan RNA'sı, DNA kalıntısını ortadan kaldırmak için DNaz I ile işlendi. Çizelge 3.5'te DNaz enziminin miktarları gösterilmektedir.

Çizelge 3.5 DNaz I enziminin miktarları

Mix	**Hacim**
Toplam RNA 100 ng/µL	10 µL
Dnaze I enzimi	1 µL
DEPC suyu	5 µL
Tampon 100x	4 µL
Toplam	**20 µL**

3.2.9.4 cDNA sentezi

Çizelge 3.6 ve Çizelge3.7'de AP-1, FoxP3, NFAT ve GAPDH genleri için cDNA sentezinde DNaz-I ile işlenmiş RNA örneklerinin kullanılışı gösterilmektedir.

Çizelge 3.6 cDNA sentezi için termocycler aşamaları

Basamak	**Sıcaklık**	**Zaman**
cDNA sentezi (RT adımı)	42℃	1 saat
Isı inaktivasyonu	95℃	4 dakika

Çizelge 3.7 M-MLV RT kit içeriği

Mix	**Hacim**
Toplam RNA 10-100ng	10 µL
M-MLV RT enzimi	1 µL
RT-Primer (Hexamer Random) 100 pmol	1 µL
DTT (100 mm)	2 µL
d NTP (10 nm)	0,5 µL
5X M-MLV RTase reaksiyon tamponu	4 µL
RNase inhibitörü	1 µL
DEPC	0,5 µL
Toplam	**20 µL**

3.2.10 Gerçek zamanlı PCR (qPCR)

GAPDH ile düzeltilen hasta ve kontrol örneklerinde FoxP3 ekspresyonunu ölçmek için gerçek zamanlı qPCR kullanıldı.

3.2.10.1 FoxP3 için qPCR ana karışımının hazırlanması

Hasta grubunda GAPDH geni ile FoxP3 ekspresyonunu ölçmek için gerçek zamanlı qPCR kullanıldı (Çizelge 3.8).

Çizelge 3.8 qPCR ana karışım kiti

qPCR ana karışım	**Hacim**
cDNA şablon (100 ng)	5 µL
İleri primer (10 pmol)	1 µL
Ters primer (10 pmol)	1 µL
Serbest nükleaz su	3 µL
qPCR Ana Karışımı	10 µL
Toplam	20 µL

3.2.10.2 qPCR termocycler koşulları

qPCR termocycler'ın koşulları Çizelge 4.9'da gösterilmiştir.

Çizelge 3.9 qPCR termocycler aşamaları

qPCR adımları	Sıcaklık	Zaman	Tekrar Döngüsü
İlk Denatürasyon	95℃	5 dakika	1
Denatürasyon	95℃	20 saniye	45
Tavlama	60℃	30 saniye	
Uzantı Tespiti (Tarama)	75℃		

Hedef gen ve GAPDH qRT-PCR verilerinin değerlendirilmesi (Livak and Schmittgen 2001) tarafından yapılan çalışmada belirtilen yönteme göre yapılmıştır (Çizelge 3.10).

Çizelge 3.10 qRT-PCR veri analizi

Gen	Hasta grubu	Kontrol grubu
FoxP3	BT (FoxP3)	CT (FoxP3)
GAPDH	BT (GAPDH)	CT (GAPDH)

3.2.11 Karaciğer fonksiyon enzimlerinin tayini

Serum aspartat transaminaz (GOT) tayini

Serum Aspartat Transaminaz (GOT) Tayini, Kolorimetrik yönteme göre yapılmıştır (Reitman and Frankel 1957).

Serum alanin transaminaz (GPT) tayini

Serum Alanin Transaminaz (GPT) Tayini, kolorimetrik yönteme göre (Reitman and Frankel 1957) yaılmıştır. Glutamik-pirüvik transaminaz, 2,4 dinitopheyl-hidrazin ile oluşan piruvat hidrazonun serum seviyeleri izlenerek tahlil edilir. Piruvat oluşum oranı 530-550 nm dalga boyunda spektrofotometre ile ölçülür (Lehmann 1998).

Serum alkalin fosfataz tayini

Alkalin fosfataz, test numunesi ile reaksiyona girmek ve potasyum ferrosiyanit (reaktif 4) ile amino antipirin (reaktif 3) ile kompleks bir bileşik oluşturmak için uygun bir substrat (reaktif 1) kullanılarak kolorimetrik yöntemle ölçüldü. Sonuçlar, 520 nm'de bir spektrofotometrede absorbans okunarak elde edildi (Lehmann 1998).

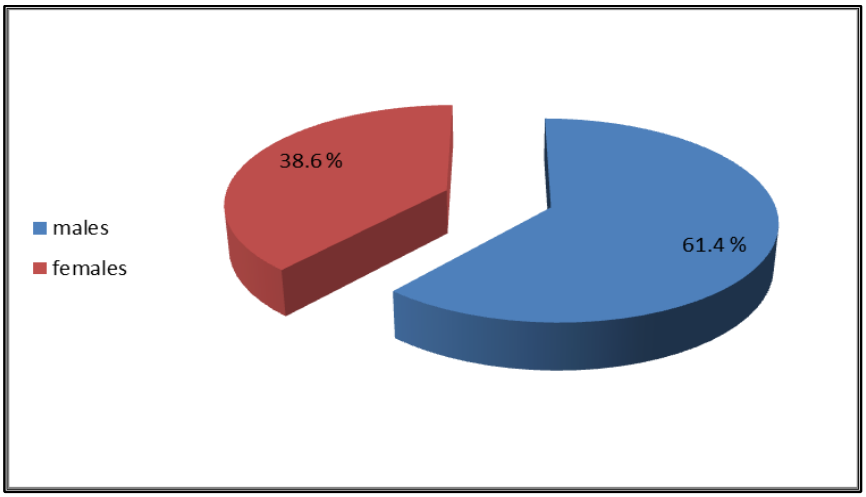
3.3 İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada toplanan tüm veriler, SPSS programı kullanılarak analiz edildi. Ortalamaların karşılaştırılmasında eşleştirilmiş T-testi ve ANOVA programları kullanılmıştır.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1 HCV Enfeksiyonlarının Cinsiyete göre Dağılımı

Elde edilen sonuçlar, erkeklerin 35 (%61,4) kadınlardan 22 (%38,6) daha yüksek olduğunu göstermiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1 HCV'nin cinsiyetlere göre dağılımı

4.2 HCV Enfeksiyonlarının Yaşa göre Dağılımı

Bu çalışmanın toplanan verileri, virüs enfeksiyonlarının her yaşta olduğunu, ancak en düşük enfeksiyon sayısının 10 yaşın altında olduğunu, en yüksek enfeksiyon sayısının özellikle 20 yaşın üzerindeki ileri yaş gruplarında bulunduğunu ve en fazla enfeksiyon artışının 60 yaş üstü grup olduğunu göstermiştir (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1 HCV enfeksiyonlarının yaşa göre dağılımı

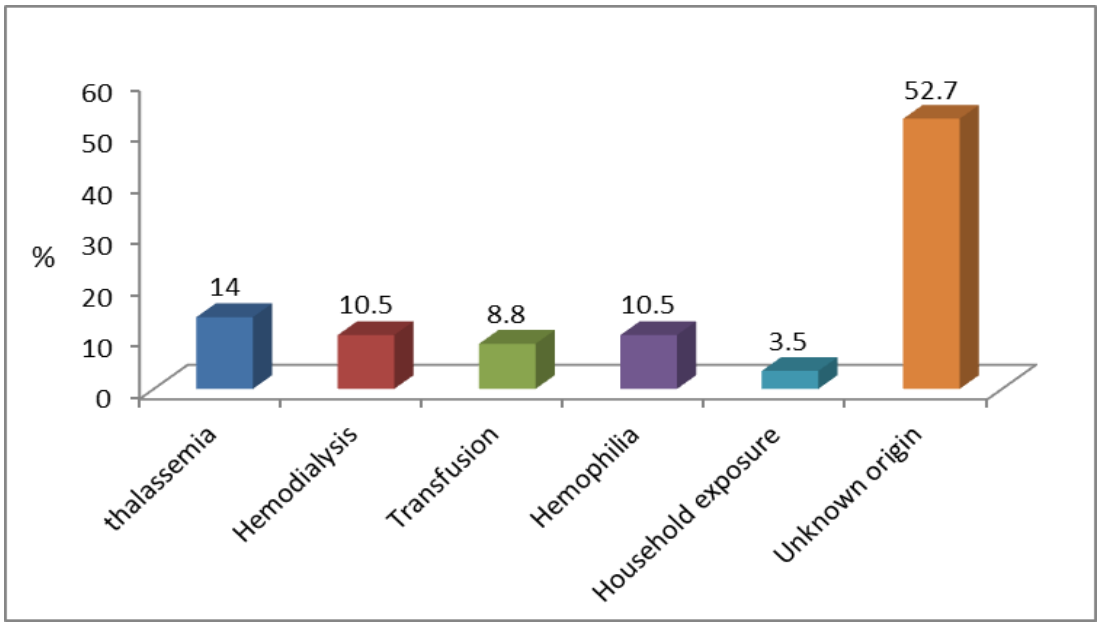
	Cinsiyet	0-10 Yaş	11-20 Yaş	21-30 Yaş	31-40 Yaş	41-50 Yaş	51-60 Yaş	60 Yaş ve üstü
Sayı	**Kadın**	0	1	5	4	3	7	9
	Erkek	1	2	6	7	1	4	7
Toplam		1	3	11	11	4	11	16

4.3 HCV Enfeksiyonlarının Risk Faktörlerine göre Dağılımı

Elde edilen veriler risk faktörleri açısından bakıldığında, bu faktörlerin talasemi 8 (%14), hemodiyaliz 6 (%10,5), transfüzyon 5 (%8,8), hemofili 6 (%10,5), ev maruziyeti 2 (%3,5) ve kaynağı bilinmeyen 30 (%52,7) vakaların önemli enfeksiyon yüzdesine sahip olduğu ortaya çıkmıştır (Çizelge 4.2) (Şekil 4.2).

Çizelge 4.2 Risk faktörüne göre HCV enfeksiyonu ve yüzdesi

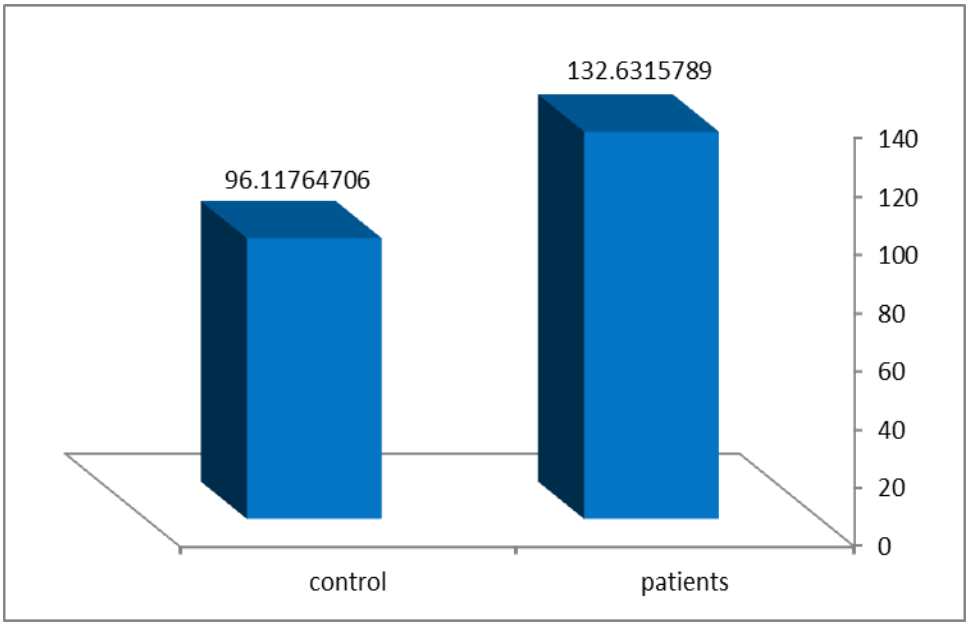
Hastalık	Vaka sayısı	Yüzde (%)
Talasemi	8	14
Hemodiyaliz	6	10,5
Transfüzyon	5	8,8
Hemofili	6	10,5
Ev maruziyeti	2	3,5
Kaynağı bilinmeyen	30	52,7
Toplam	57	%100



Şekil 4.2 Risk faktörüne göre HCV enfeksiyonu

4.4 IL-17'nin Serum Seviyeleri

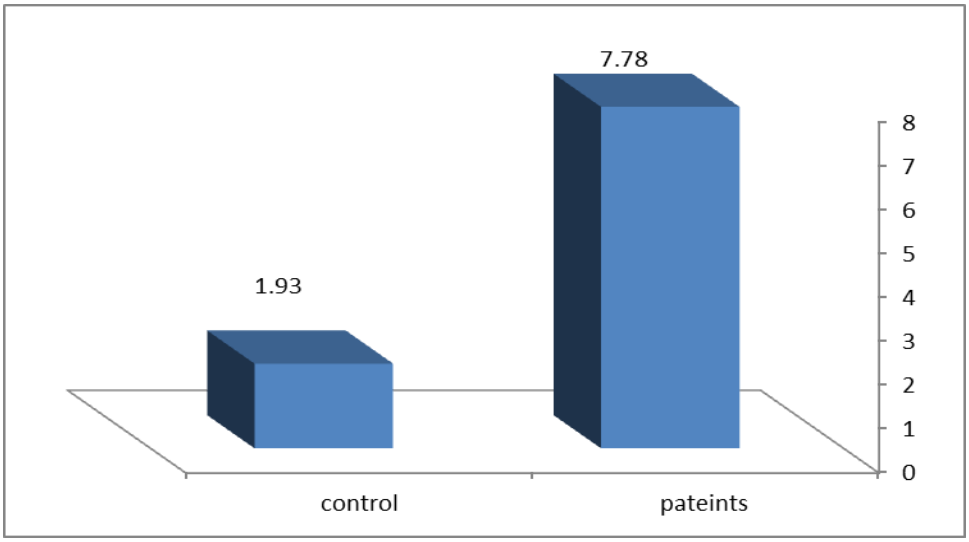
Mevcut çalışmanın sonuçları, IL-17'nin serum konsantrasyonunda istatistiksel olarak anlamlı ($p \leq 0,05$) bir yükselme olduğunu, hasta grubunda ortalama konsantrasyonun 132,63±18,6 pg/mL, Kontrol grubunda ise 96,11±18,5 pg/mL olduğunu göstermiştir (Şekil 4.3).



Şekil 4.3 IL-17 pg/mL'nin serum konsantrasyonu

4.5 FoxP3'ün Gen İfadesi

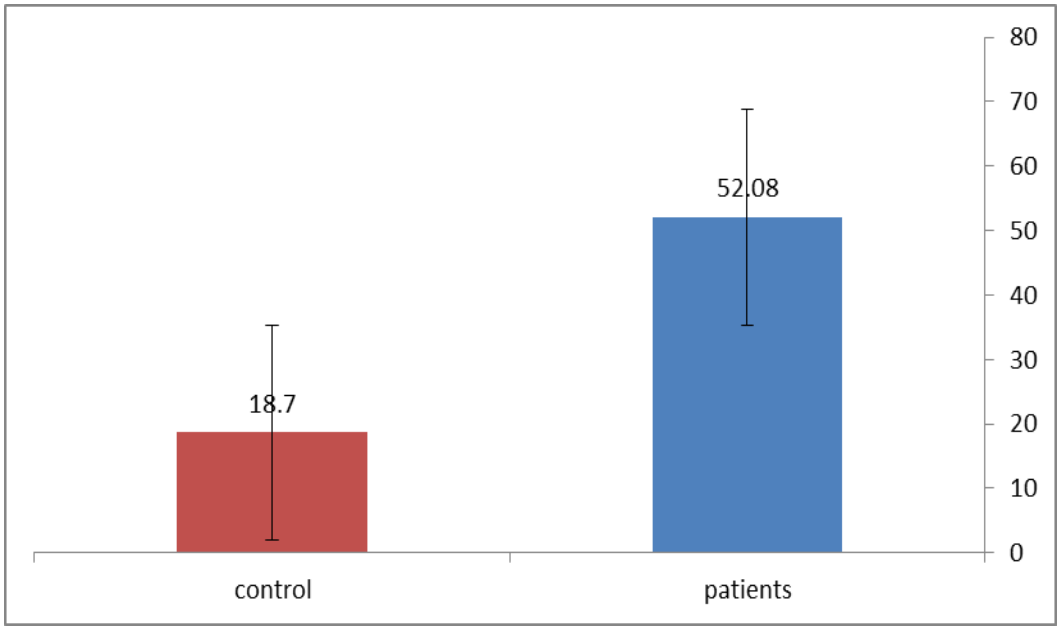
FoxP3'ün gen ifadesinin toplanan verileri, hasta grubunda 7,78±0,21, kontrol grubunda ise 1,93±0,026 olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.4).



Şekil 4.4 HCV hastalarında ve kontrol grubunda FoxP3'ün gen ifadesi

4.6 HCV'li Hastalarda GOT'un Serum Profili

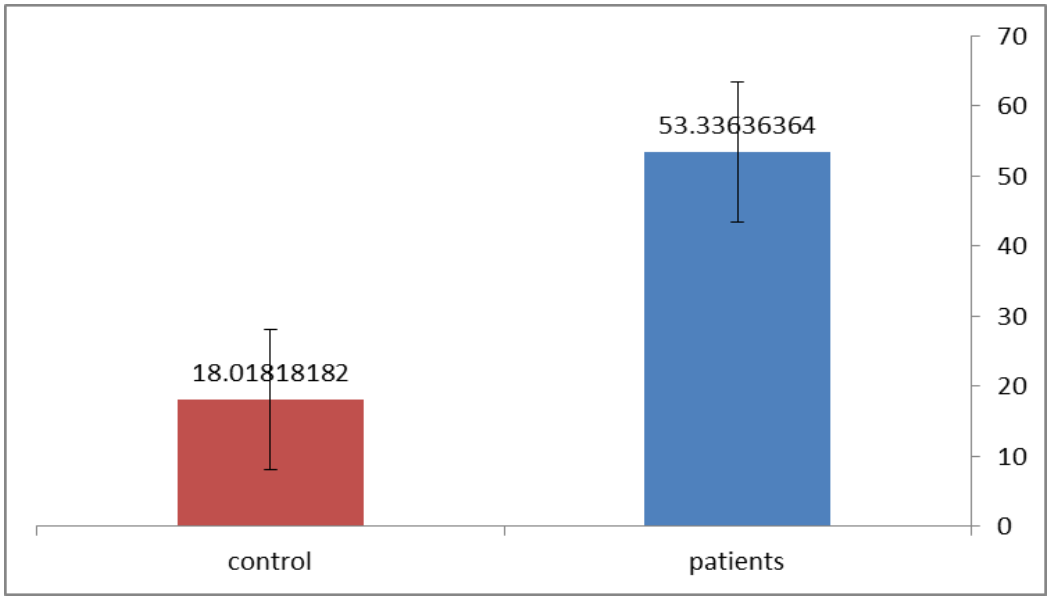
Bu çalışmanın elde edilen sonuçlarına göre GOT konsantrasyonu, HCV'li hasta grubunda 52,08±18,7 IU/mL, kontrol grubunda ise18,7±3,3 IU/mL olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.5).



Şekil 4.5 HCV'li hasta ve kontrol grubunda IU/mL GOT seviyeleri

4.7 HCV'li Hastalarda GPT'nin Serum Profili

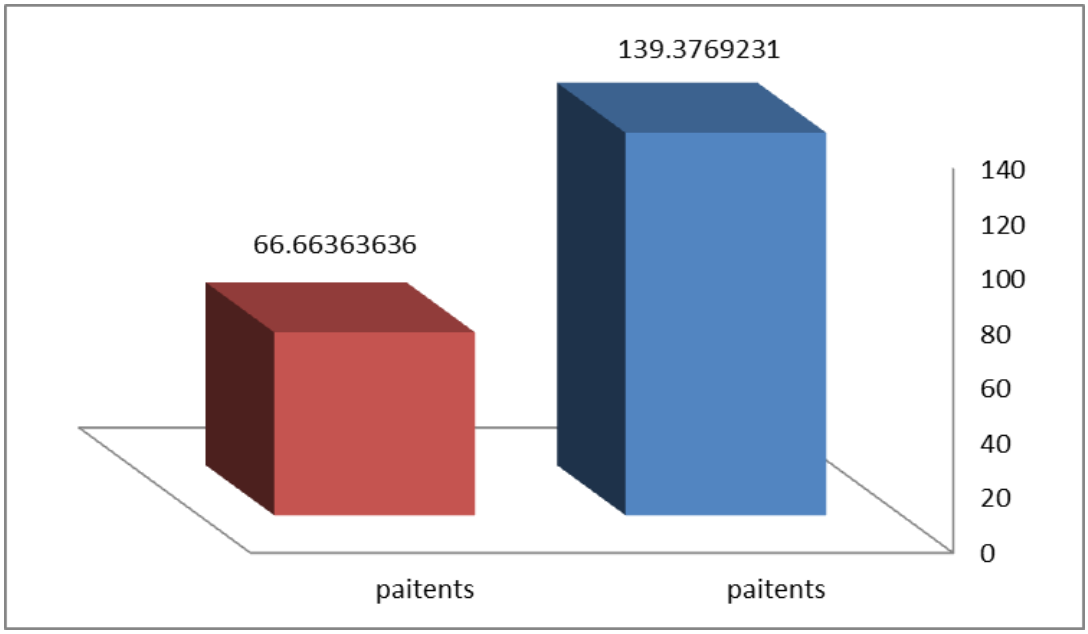
HCV'li olan hasta grubunda GPT konsantrasyonunda 53,33±18 IU/mL ve kontrol grubunda ise 18,01±3,7 IU/mL olarak bulunmuştur (Şekil 4.6).



Şekil 4.6 HCV'li hasta ve kontrol grubunda GPT seviyeleri IU/mL

4.8 HCV'li Hastalarda Alkalin Fosfatazın Serum Profili

Mevcut çalışmanın sonuçları, Alkalin fosfataz konsantrasyonunda istatistiksel olarak anlamlı ($p \leq 0,05$) bir yükselme olduğunu göstermiştir. HCV'li hasta grubunda 139,37±12,78 IU/mL, kontrol grubunda ise 66,66±5,9 IU/mL olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.7).



Şekil 4.7 HCV'li hasta ve kontrol grubundaki alkalin fosfataz seviyeleri IU/mL

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Qadisiyah ilinde HCV'nin dağılımı

Qadisiyah ilinde HCV dağılımına bakacak olursak elde edilen sonuçlar, Şekil 4.1'de görüldüğü gibi erkeklerde virüs enfeksiyonlarının 35 (%61,4) kadınlara göre 22 (%38,6) daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar, komşu illerde yapılan diğer çalışmalarla da doğrulanmıştır. 2006 yılında aynı ilde yapılan başka bir çalışmada HCV erkeklerde %71,4, kadınlarda %28,6 olarak tespit edilmiştir (Al-Khozai 2006). Virüsün bu düşük prevalansı, sağlık kuruluşunun virüs taramasındaki faaliyetinden ve ayrıca insanların virüs hakkında bilgi sahibi olmasının yanı sıra tek kullanımlık şırınga kullanımı ve hastanelerin ameliyathanelerindeki aseptik koşullar gibi birçok faktörden kaynaklanmaktadır. 2013 yılında, (Tarky *et al.* 2013) yaptıkları ulusal anket çalışmasında, hepatit belirteci olarak HCV prevalansının yaklaşık %0,4 olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda virüs enfeksiyonları her yaşta görülmüştür, ancak en düşük enfeksiyon sayısı 10 yaşın altında, en yüksek enfeksiyon sayısı özellikle 20 yaşın üzerindeki ileri yaş gruplarında ve en fazla enfeksiyon artışı 60 yaş üstü yaş grubunda bulunmuştur.

2020 yılında, (Al-Muramdy 2020) tarafından yürütülen çalışmada 160 böbrek yetmezliği vakasını incelemiş ve vakaların 34'ünde (%21,2) HCV tespit edildiğini bulmuştur. Al-Qadisiyah şehri yakınlarındaki The- Qar şehrinde beş yıl boyunca yürütülen bir başka çalışmada, talasemili hastalarda HBV ve HCV vakalarının 45, diyaliz vakalarının 91, HCV için kan bankasında 251 vaka olduğu belgelenmiştir. Bu bulgular, HCV'nin Irak'ta endemik olduğu ve daha az yaygınlığın tüm risk faktörlerinde %0,4'ten etkili olduğunun göstergesidir (Othman and Abbas 2020, Taskapan *et al.* 2001)

HCV'li hastalarda T-helper 17'nin rolü

Çalışmamızda, IL-17'nin serum konsantrasyonunda net bir yükselme olduğu, hasta grubunda ortalama konsantrasyonun 132,63±18,6 pg/mL, kontrol grubunda ise 96,11±18,5 pg/mL olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.3).

En önemli bağışıklık belirtilerinden biri, canlı doku yıkımına, özellikle viral enfekte hepatositlere yol açan yasadışı yıkıcı bağışıklık tepkisi olan HCV'nin patogenezidir, bu nedenle klinik belirtilerin şiddeti, virüsle enfekte olan karaciğer hücrelerinin yüzdesi ile ilişkilidir (Pelletier *et al.* 2010, Dambacher *et al.* 2008).

2006 yılında yapmış olduğu çalışmada (Al-Khozai 2006), HCV'nin patogenezinde rol oynayan sitokinlerin iki şekilde çalıştığını bulmuştur. Birinci grup sitokinler, akut semptomların ortaya çıkmasına neden olan enfeksiyonun yukarı regülasyonunu düzenleyen Th-1 hücrelerine aittir. IFN- γ ve TNF-α bu süre içinde bulunmuştur. Akut klinik enfeksiyonda, bağışıklık sistemi virüsün temizlenmesiyle enfeksiyonun ortadan kaldırılmasında ve vücuttan eradike edilmesinde çok önemli bir rol oynar, ne yazık ki böyle bir eylem genellikle enfeksiyonların küçük bir yüzdesinde %15'inde meydana gelir. En yaygın enfeksiyon vakaları, Th-2 hücrelerinin enfeksiyonun kronikliğe dönüşmesine yol açan sitokinlerini serbest bırakmasına neden olabilir, bu tür sitokinler, anti-inflamatuar sitokinlere atıfta bulunur ve bunun için immün yıkıcı yanıtı baskılar ve IL-6 ve IL-10'nun dikkat çekici şekilde yükselmesine neden olur. Öte yandan virüs, sitotoksik T hücrelerinin etkinliğini azaltmak için sFas ve sFasL salınımını indükleyebilir (Qureshi *et al.* 201).

Başka bir çalışmada, HCV enfeksiyonunun, TGF-β salınımını indükleyerek Th-17'nin baskılandığı sonucunu bulmuştur (Rowan *et al.* 2008, Ruhl *et al.* 2012). Aynı zamanda, Th1CD4 $^{+}$ T-hücreleri akut enfeksiyonlarda bulunmuştur, bu tür aktivite sadece virüs kalıcılığı ile bağlantılı Th-2 hücrelerini aktive ettiğinde azalma gösterir (Dambacher *et al.* 2008, Harrington *et al.* 2006).

Bu bilgiler, HCV bağışıklık tepkisinden, T ve B hücrelerinin CD8 anerjisinin ve geniş bir genetik çeşitliliğin indüklenmesi yoluyla kaçılabileceğini göstermiştir (Quarleri and Oubiña 2016).

Enfeksiyon oranının elde edilmesi tamamen virüsün türüne, davranışına ve konağın sağlam bağışıklık sistemine bağlıdır. Konak bağışıklığı, genellikle normal vakalarda çalıştığı gibi, yanıtı doğal olarak fagositler ve doğal öldürücü hücreler (NK hücreleri)

yoluyla başlatarak, virüs antijenlerinin uygun TLR ile birleştirilmesi yoluyla uyarlanabilir T hücresine özgü yanıtı etkinleştirerek hastalık kaderini düzenler. Çoğu durumda virüs bağışıklık tepkisinden kaçar (Lavillette *et al.* 2007, Harris *et al.* 2008).

HCV'yi enfekte olmuş hücrelerden uzaklaştırmak için sFas ve sFasL'nin salınması ve bazı zamanlarda salınımın indüklenmesi gibi apoptozdan önce T hücresi anerjisinin indüksiyonu, özellikle CD8 sitotoksik ve proses hücre angajmanının baskılanması Th-2 sitokinin kronikleşmeyi döndüren ve akut yanıtı sonlandıran, virüs kalıcılığına geçiş yapması gerekebilir (Al-Khozai 2006, Maek Nantawat *et al.* 2007).

Aslında bu süreçler tamamen durmaz ve karaciğer hasarı devam eder. Bu gibi durumlarda karaciğer kendini onarmaya devam ederek tahrip olan hücrelerin yerini yeni oluşan hücreler alır (Lechner *et al.* 2000, Lee *et al.* 2013). Yeni hücrelerin oluşması hepatositlerin sürekli replikasyonu anlamına gelir, virüsün varlığında bu süreç özellikle büyüme düzenleyici genlerde onkogene dönüşen ve hepatosellüler karsinom adı verilen karaciğer kanseri oluşumuna yol açan proto-onkogen hücrelerin replikasyonunda hatalara neden olabilir (Kang *et al.* 2014, Ki *et al.* 2010).

En belirgin bağışıklık yönü, akut yanıtta en aktif hücre olan Th-1 hücrelerinin dikkat çekici belirteçlerinden biri olan CD25+ hücrelerinin üretimidir, bu hücreler genellikle dendritik hücreler ve diğer fagositler gibi antijen sunan hücrelerin doğal tepkisi ile aktive edilir (Ji *et al.* 2013, Liang *et al.* 2008).

Doğal öldürücü hücreler, HCV'ye karşı immün yanıtta başka bir olgudur, bu hücreler yalnızca yabancı olarak tanınan antijenlere yanıt verebilir, NK hücreleri CD56'yı barındırarak dikkat çekicidir. Granzim A ve B'nin bağlanması ve salıverilmesiyle viral olarak enfekte olmuş hücreleri öldürebilir, bu proteinler, bu kanal aracılığıyla mikroenjeksiyon kanalı gibi tüp oluştururlar ve bir apoptoz sürecinde hedef hücre nükleik asidinin yok edilmesinde çok aktif olan NK hücre salımı ve perforin enjekte ederle (Koziel *et al.* 1995, Koziel 2005, Krieger *et al.* 2010).

HCV'li hastalarda T- düzenleyici hücre etkileşimi

FoxP3'ün gen ekspresyonu, kontrol grubuna kıyasla 7,78±0,21, hasta grubunda 1,93±0,026 yüksek bir artış göstermiştir.

İnsandaki bağışıklık tepkisi, Th-1, Th-2, Th-17 ve Th-22 gibi tepkiyi yukarı düzenleyen, ayrıca Th-2 gibi tepkiyi azaltan hücrelerden oluşan etkili bağışıklık hücrelerinden oluşur. Bu hücrelerin etkileşimi, T düzenleyici hücreler tarafından yönetilir ve düzenlenir (Martin *et al.* 2016, Wei *et al.* 2007, Yang *et al.*2007).

HCV'nin patogenezindeki moleküler yönler, sadece immün yanıtta ve patogenezde yer alan yeni katılan genlerin sürekli icadı nedeniyle, diğer yandan konakta enfeksiyon ile ilişkili olan spesifik polimorfizm formlarına odaklanan bazı genetik faktörler nedeniyle tam olarak anlaşılamamıştır (Okamoto *et al.* 1992, Shoukry *et al.* 2003).

Düzenleyici T hücreleri genellikle vücudu, dokularımız ve organlarımız üzerinde kötü etkilere yol açabilecek aşırı bağışıklık tepkisinden korur. Bağışıklık tepkisinin etkinleştirilmesine ve bastırılmasına çeşitli genler katılır. Bu tür genler genellikle FoxP3, NFAT ve AP-1 gibi farklı transkripsiyon faktörleri üretir. Bu transkripsiyon faktörlerinin moleküler takibi, T-reg'in aktivitesi hakkında bir fikir verir (Jung and Shin 2016, Zeisel *et al.* 2011).

FoxP3 ifadesinin artışı, T-reg'in rolündeki bir artışla ilişkilidir. yanıtın baskılayıcısı olarak çalışan bu tür aktivite, enfeksiyonun sonunda akut enfeksiyondan kalıcılığa ve kronikliğe dönüşme eğilimini artırır (Nascimbeni *et al.* 2003, Huang *et al.* 2012).

Kronik viral enfeksiyonlar sırasında T-reg hücrelerinin gen ekspresyonunun uyarılması, etkileyici bağışıklık hücrelerini bastırmanın ve sonuç olarak bağışıklık tepkisinden kaçınmanın iyi bir yolu olarak kabul edilen dikkate değer bir süreçtir. Bu eylem tam olarak anlaşılmamıştır, ancak viral genom ve transkriptomun T-reg'in gen düzenleme sürecine müdahalesine ait olabileceği düşünülmektedir (Ortaldo *et al.* 2001).

HCV'nin, bağışıklık tepkisini akut formdan kronikliğe ve kalıcılığa yönlendirebilen TGF-β ve IL-10 gibi baskılayıcı sitokinleri serbest bırakmak için immünositleri indükleyebildiği görülmektedir (Thimme *et al.* 2001, Zenewicz *et al.* 2007).

T hücrelerinin germ hattı aşamalarında vücudumuz genellikle elf reaktif immünositleri aktive eder ve uzaklaştırır, bu süreç otoimmün hastalık olasılığını azaltmak için çok önemlidir. Bu, HCV'nin T-reg'de avantaj sağladığı noktadır. Hücre, regülasyon konseptinde yer alan bağışıklık sisteminin kendine zarar vermesini engeller, ancak virüs görünüşe göre bu fenomenden faydalanarak bağışıklık tepkisinden kaçmanın bir yolunu bulmuştur (Sturm *et al.* 2010, Zheng *et al.* 2007).

HCV ile enfeksiyonun seyri sırasında, doğuştan gelen spesifik olmayan formdan başlayarak, daha sonra spesifik olanı TLR ile aktive ederek, iyi bilinen model ve aşamalarda bağışıklık tepkisi elde edilebilir. Büyük klon sayısında üretilen HCV'ye özgü T hücrelerinin aktivasyonu üzerine bu işlem, birçok kendi kendine reaksiyona giren klonun üretilmesine neden olabilir, bu gibi durumlarda T-reg hücreleri yer alır ve kendiliğinden reaksiyona giren klonları ortadan kaldırmak için kapsamlı bir şekilde çalışır (Pearson *et al.* 2008).

2007 yılında (Wilson *et al.* 2007), T-reg'in koruyucu rolünün genellikle normal ve yetkin bağışıklık sistemi olan bireylerde ilişkili olduğunu, ne yazık ki diğer hastalarda bazı bağışıklık bozuklukları olduğunu, bu tür hastaların patolojik komplikasyonlara karşı çok tehlikede olduğunu ve genellikle virüs kalıcı enfeksiyonları geliştirme eğiliminde olduğunu belirtmektedir (Zeuzem *et al.* 2000).

HCV enfeksiyonlarında karaciğer fonksiyon enzimleri

Karaciğer fonksiyon enzimleri, karaciğer hastalığının bir göstergesi olarak kullanılmıştır, Viral hepatit sırasında, hasarlı karaciğerin enzimleri, hepatositlerde bulunan bu enzimlerin önemli miktarlarının salınmasından dolayı genellikle serumdaki konsantrasyonda artmıştır (Wakita *et al.* 2005).

Birçok viral hepatit çalışması, GOT, GPT, alkalin fosfataz ve bilirubin dahil olmak üzere belirli biyokimyasal ve enzim belirteçlerinin konsantrasyonunda yüksek seviyeler göstermiştir (Westbrook and Dusheiko 2014).

Bu çalışmanın elde edilen sonuçlarına göre GOT konsantrasyonu, HCV'li hasta grubunda 52,08±18,7 IU/mL, kontrol grubunda ise18,7±3,3 IU/mL olarak tespit edilmiştir. Bu sonuç, HCV'li hastalarda serum GOT düzeylerinin yaklaşık 55,36 IU/mL olduğunu bulan (Al-Khozai 2006) bulgularıyla uyumluluk göstermiştir.

HCV'li olan hasta grubunda GPT konsantrasyonu 53,33±18 IU/mL ve kontrol grubunda ise 18,01±3,7 IU/mL olarak bulunmuştur.

Mevcut çalışmanın sonuçları, Alkalin fosfataz konsantrasyonunda istatistiksel olarak anlamlı ($p \leq 0,05$) bir yükselme olduğunu göstermiştir. HCV'li hasta grubunda 139,37±12,78 IU/mL, kontrol grubunda ise 66,66±5,9 IU/mL olarak tespit edilmiştir. (Al-Khozai 2006) HCV'li hastalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir. Buna göre, hasta grubunda 146,9 IU/mL, kontrol grubu 69,8 IU/mL olarak bulunmuştur.

Karaciğer fonksiyon enzimlerinin konsantrasyonundaki tüm bu anormallikler, bu biyokimyasal belirteçlerin yaralı ve tahrip olmuş enfekte hepatositlerden salınmasından kaynaklanır ve karaciğer fonksiyonlarının bozulması dikkat çekici bir şekilde fark edilir (Zhang *et al.* 2011)

Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre, erkekler HCV ile enfeksiyonlara daha duyarlıdır ve orta yaş gruplarında en yüksek enfeksiyon oranına rastlanmıştır. Talasemi, hemodiyaliz, transfüzyon ve hemofili gibi risk faktörleri HCV ile enfeksiyona daha yatkın olunmasına sebep olmaktadır.

HCV'li hastaların serumlarında IL-17'nin yükselmesi yoluyla Th17'nin dikkate değer bir rolünün olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, T-reg'e hücrelere ait FoxP3'ün aktif gen

ekspresyonunun olduğu ve karaciğer fonksiyon testi, GOT, GPT ve Alkalin fosfatazda önemli bir artışa neden olan iyi tanınan bir hepatosit rüptürü olduğu tespit edilmiştir.

Tüm bu bilgiler doğrultusunda, Th-22 gibi efektör T hücrelerinin ve diğer hücrelerin aktivitesinin ve virüs enfeksiyonundaki rollerinin izlenmesi, virüs kalıcılığı ve bağışıklıktan kaçınmadaki kesin olayları belirlemek için yeni gen takibinin kullanılması, HCV'ye karşı spesifik aşı geliştirilmesi, Gen polimorfizminin değerlendirilmesi ve enfeksiyon şiddetinin davranışa etkisi ve Hücre aracıları ile enfeksiyon sırasında virüs genomunun transkriptomunun değerlendirilmesi gibi konuların araştırılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

Abass, Y. A., Al-Husseiny, K. R. and Kareem, A. A. 2008. Epidemiology of hepatitis HBV and HCV at Thi-Qar Province at Iraq. Al-Qadısiyah Medical Journal, 4(5): 154-165.

Ahn, H. R., Cho, S. B., Chung, I. J. and Kweon, S. S. 2018. Socioeconomic differences in self-and family awareness of viral hepatitis status among carriers of hepatitis B or C in rural Korea. American Journal of Infection Control, 46(3): 328-332.

Al-Juboury, A. W., Salih, H. A. L. M., Al-Assadi, M. K. and Ali, A. M. 2010. Seroprevalence of Hepatitis B and C among blood donors in Babylon Governorate-Iraq. Medical Journal of Babylon, 7(1-2): 121-9.

Al-Khozai, Z. M. 2006. Studying some epidemiological and immunological aspects on viral hepatitis type B and C in Al-Qadisiyah province. PhD. Thesis, Baghdad University, 121 page, Baghdad.

Al-Muramdy, W. H. K. 2020. The prevalence rate of hepatitis C virus (HCV) and hepatitis B virus (HBV) infection in Iraqi patients on hemodialysis: a cross-sectional study. Medico-Legal Update, 20(3): 123-128.

Bankwitz, D., Steinmann, E., Bitzegeio, J., Ciesek, S., Friesland, M., Herrmann, E. and Pietschmann, T. 2010. Hepatitis C virus hypervariable region 1 modulates receptor interactions, conceals the CD81 binding site, and protects conserved neutralizing epitopes. Journal of Virology, 84(11): 5751-5763.

Barjon, C., Dahlqvist, G., Calmus, Y. and Conti, F. 2015. Role of regulatory T-cells during hepatitis C infection: From the acute phase to post-transplantation recurrence. Digestive and Liver Disease, 47(11): 913-917.

Burke Schinkel, S. C., Carrasco-Medina, L., Cooper, C. L. and Crawley, A. M. 2016. Generalized liver-and blood-derived CD8+ T-cell impairment in response to cytokines in chronic hepatitis C virus infection. PLoS One, 11(6): e0157055.

Cachem, F. C., Dias, A. S., Monteiro, C., Castro, J. R., Fernandes, G., Delphim, L. and Bento, C. A. 2017. The proportion of different interleukin-17-producing T-cell subsets is associated with liver fibrosis in chronic hepatitis C. Immunology, 151(2): 167-176.

Claassen, M. A., de Knegt, R. J., Tilanus, H. W., Janssen, H. L. and Boonstra, A. 2010. Abundant numbers of regulatory T cells localize to the liver of chronic hepatitis C infected patients and limit the extent of fibrosis. Journal of Hepatology, 52(3): 315-321.

Cooper, M. A., Fehniger, T. A. and Caligiuri, M. A. 2001. The biology of human natural killer-cell subsets. Trends in Immunology, 22(11): 633-640.

Cukierman, L., Meertens, L., Bertaux, C., Kajumo, F. and Dragic, T. 2009. Residues in a highly conserved claudin-1 motif are required for hepatitis C virus entry and mediate the formation of cell-cell contacts. Journal of Virology, 83(11): 5477-5484.

Cusick, M. F., Schiller, J. J., Gill, J. C. and Eckels, D. D. 2011. Hepatitis C virus induces regulatory T cells by naturally occurring viral variants to suppress T cell responses. Clinical and Developmental Immunology, 2011.

Dambacher, J., Beigel, F., Zitzmann, K., Heeg, M. H., Göke, B., Diepolder, H. M. and Brand, S. 2008. The role of interleukin-22 in hepatitis C virus infection. Cytokine, 41(3): 209-216.

Dazert, E., Neumann-Haefelin, C., Bressanelli, S., Fitzmaurice, K., Kort, J., Timm, J. and Thimme, R. 2009. Loss of viral fitness and cross-recognition by CD8+ T cells limit HCV escape from a protective HLA-B27–restricted human immune response. The Journal of Clinical Investigation, 119(2), 376-386.

Di Bisceglie, A. M. 1999. Chronic hepatitis C viral infection in patients with normal serum alanine aminotransferases. The American Journal of Medicine, 107(6): 53-55.

Doherty, D. G., Norris, S., Madrigal-Estebas, L., McEntee, G., Traynor, O., Hegarty, J. E. and O'Farrelly, C. 1999. The human liver contains multiple populations of NK cells, T cells, and CD3+ CD56+ natural T cells with distinct cytotoxic activities and Th1, Th2, and Th0 cytokine secretion patterns. The Journal of Immunology, 163(4): 2314-2321.

Dustin, L. B., Bartolini, B., Capobianchi, M. R. and Pistello, M. 2016. Hepatitis C virus: life cycle in cells, infection and host response, and analysis of molecular markers influencing the outcome of infection and response to therapy. Clinical Microbiology and Infection, 22(10): 826-832.

Ebinuma, H., Nakamoto, N., Li, Y., Price, D. A., Gostick, E., Levine, B. L. and Chang, K. M. 2008. Identification and in vitro expansion of functional antigen-specific CD25+ FoxP3+ regulatory T cells in hepatitis C virus infection. Journal of Virology, 82(10): 5043-5053.

Einav, S., Koziel, M. J. and Einav Koziel, S. M. 2002. Immunopathogenesis of hepatitis C virus in the immunosuppressed host. Transplant Infectious Disease, 4(2): 85-92.

Franceschini, D., Paroli, M., Francavilla, V., Videtta, M., Morrone, S., Labbadia, G. and Barnaba, V. 2009. PD-L1 negatively regulates CD4+ CD25+ Foxp3+ Tregs by limiting STAT-5 phosphorylation in patients chronically infected with HCV. The Journal of Clinical Investigation, 119(3): 551-564.

Grakoui, A., Shoukry, N. H., Woollard, D. J., Han, J. H., Hanson, H. L., Ghrayeb, J. and Walker, C. M. 2003. HCV persistence and immune evasion in the absence of memory T cell help. Science, 302(5645): 659-662.

Grüner, N. H., Gerlach, T. J., Jung, M. C., Diepolder, H. M., Schirren, C. A., Schraut, W. W. and Pape, G. R. 2000. Association of hepatitis C virus—specific CD8+ T cells with viral clearance in acute hepatitis C. The Journal of Infectious Diseases, 181(5): 1528-1536.

Hajarizadeh, B., Grebely, J. and Dore, G. J. 2013. Epidemiology and natural history of HCV infection. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 10(9): 553-562.

Harrington, L. E., Mangan, P. R. and Weaver, C. T. 2006. Expanding the effector CD4 T-cell repertoire: the Th17 lineage. Current Opinion in Immunology, 18(3): 349-356.

Harris, H. J., Farquhar, M. J., Mee, C. J., Davis, C., Reynolds, G. M., Jennings, A. and McKeating, J. A. 2008. CD81 and claudin 1 coreceptor association: role in hepatitis C virus entry. Journal of Virology, 82(10): 5007-5020.

He, X. S., Rehermann, B., López-Labrador, F. X., Boisvert, J., Cheung, R., Mumm, J. and Greenberg, H. B. 1999. Quantitative analysis of hepatitis C virus-specific CD8+ T cells in peripheral blood and liver using peptide-MHC tetramers. Proceedings of the National Academy of Sciences, 96(10): 5692-5697.

Huang, Z., Van Velkinburgh, J. C., Ni, B. and Wu, Y. 2012. Pivotal roles of the interleukin-23/T helper 17 cell axis in hepatitis B. Liver International, 32(6): 894-901.

Ji, X. J., Ma, C. J., Wang, J. M., Wu, X. Y., Niki, T., Hirashima, M. and Yao, Z. Q. 2013. HCV-infected hepatocytes drive CD 4+ CD 25+ F oxp3+ regulatory T-cell development through the T im-3/G al-9 pathway. European Journal of Immunology, 43(2): 458-467.

Jung, M. K. and Shin, E. C. 2016. Regulatory T cells in hepatitis B and C virus infections. Immune Network, 16(6): 330-336.

Kang, W., Sung, P. S., Park, S. H., Yoon, S., Chang, D. Y., Kim, S. and Shin, E. C. 2014. Hepatitis C virus attenuates interferon-induced major histocompatibility complex class I expression and decreases CD8+ T cell effector functions. Gastroenterology, 146(5): 1351-1360.

Kayesh, M. E. H., Kohara, M. and Tsukiyama-Kohara, K. 2022. Toll-like receptor response to hepatitis C virus infection: A recent overview. International Journal of Molecular Sciences, 23(10): 5475.

Ki, S. H., Park, O., Zheng, M., Morales-Ibanez, O., Kolls, J. K., Bataller, R. and Gao, B. 2010. Interleukin-22 treatment ameliorates alcoholic liver injury in a murine model of chronic-binge ethanol feeding: role of signal transducer and activator of transcription 3. Hepatology, 52(4): 1291-1300.

Koziel, M. J. 2005. Cellular immune responses against hepatitis C virus. Clinical Infectious Diseases, 41(1): 25-31.

Koziel, M. J., Dudley, D., Afdhal, N., Grakoui, A., Rice, C. M., Choo, Q. L. and Walker, B. D. 1995. HLA class I-restricted cytotoxic T lymphocytes specific for hepatitis C virus. Identification of multiple epitopes and characterization of patterns of cytokine release. The Journal of Clinical Investigation, 96(5): 2311-2321.

Krieger, S. E., Zeisel, M. B., Davis, C., Thumann, C., Harris, H. J., Schnober, E. K. and Baumert, T. F. 2010. Inhibition of hepatitis C virus infection by anti-claudin-1 antibodies is mediated by neutralization of E2–CD81–Claudin-1 associations. Hepatology, 51(4): 1144-1157.

Lai, M. M. C. and Ware, C. F. 2000. Hepatitis C virus core protein: possible roles in viral pathogenesis. The Hepatitis C Viruses, 117-134.

Lauer, G. M. and Walker, B. D. 2001. Hepatitis C virus infection. New England Journal of Medicine, 345(1): 41-52.

Lavillette, D., Pécheur, E. I., Donot, P., Fresquet, J., Molle, J., Corbau, R. and Cosset, F. L. 2007. Characterization of fusion determinants points to the involvement of three discrete regions of both E1 and E2 glycoproteins in the membrane fusion process of hepatitis C virus. Journal of Virology, 81(16): 8752-8765.

Lechner, F., Gruener, N. H., Urbani, S., Uggeri, J., Santantonio, T., Kammer, A. R. and Klenerman, P. 2000. CD8+ T lymphocyte responses are induced during acute hepatitis C virus infection but are not sustained. European Journal of Immunology, 30(9): 2479-2487.

Lee, M. S., Park, C. H., Jeong, Y. H., Kim, Y. J. and Ha, S. J. 2013. Negative regulation of type I IFN expression by OASL1 permits chronic viral infection and CD8+ T-cell exhaustion. PLoS Pathogens, 9(7): e1003478.

Lehmann, C. A. 1998. Saunders manual of clinical laboratory science. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 123(5): 445.

Liang, B., Workman, C., Lee, J., Chew, C., Dale, B. M., Colonna, L. and Clynes, R. 2008. Regulatory T cells inhibit dendritic cells by lymphocyte activation gene-3 engagement of MHC class II. The Journal of Immunology, 180(9): 5916-5926.

Livak, K. J. and Schmittgen, T. D. 2001. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta CT}$ method. Methods, 25(4): 402-408.

Maek Nantawat, W., Buranapraditkun, S., Klaewsongkram, J. and Ruxrungthum, K. 2007. Increased interleukin-17 production both in helper T cell subset Th17 and CD4-negative T cells in human immunodeficiency virus infection. Viral Immunology, 20(1): 66-75.

Martin, N. K., Vickerman, P., Dore, G. J., Grebely, J., Miners, A., Cairns, J. and STOP-HCV Consortium. 2016. Prioritization of HCV treatment in the direct-acting antiviral era: an economic evaluation. Journal of Hepatology, 65(1): 17-25.

Mizukoshi, E. and Rehermann, B. 2001. Immune responses and immunity in hepatitis C virus infection. Journal of Gastroenterology, 36(12): 799-808.

Nascimbeni, M., Mizukoshi, E., Bosmann, M., Major, M. E., Mihalik, K., Rice, C. M. and Rehermann, B. 2003. Kinetics of CD4+ and CD8+ memory T-cell responses during hepatitis C virus rechallenge of previously recovered chimpanzees. Journal of Virology, 77(8): 4781-4793.

Nelson, D. R., Lauwers, G. Y., Lau, J. Y. and Davis, G. L. 2000. Interleukin 10 treatment reduces fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a pilot trial of interferon nonresponders. Gastroenterology, 118(4): 655-660.

Neumann-Haefelin, C., Timm, J., Spangenberg, H. C., Wischniowski, N., Nazarova, N., Kersting, N. and Thimme, R. 2008. Virological and immunological determinants of intrahepatic virus-specific CD8+ T-cell failure in chronic hepatitis C virus infection. Hepatology, 47(6): 1824-1836.

Ogata, N., Alter, H. J., Miller, R. H. and Purcell, R. H. 1991. Nucleotide sequence and mutation rate of the H strain of hepatitis C virus. Proceedings of the National Academy of Sciences, 88(8): 3392-3396.

Okamoto, H., Kojima, M., Okada, S. I., Yoshizawa, H., Iizuka, H., Tanaka, T. and Mishiro, S. 1992. Genetic drift of hepatitis C virus during an 8.2-year infection in a chimpanzee: variability and stability. Virology, 190(2): 894-899.

Ortaldo, J. R., Bere, E. W., Hodge, D. and Young, H. A. 2001. Activating Ly-49 NK receptors: central role in cytokine and chemokine production. The Journal of Immunology, 166(8): 4994-4999.

Othman, R. A. and Abbas, Y. A. 2020. Prevalence of Hepatitis B and C in Thi-Qar Province-Iraq from 2015-2019. European Journal of Molecular & Clinical Medicine, 7(2): 43-48.

Pearson, S. S., Mason, L. G., Klarquist, J., Burton Jr, J. R., Tester, I. A., Wang, C. C. and Rosen, H. R. 2008. Functional suppression by FoxP3+ CD4+ CD25high regulatory T cells during acute hepatitis C virus infection. The Journal of Infectious Diseases, 197(1): 46-57.

Pelletier, S., Drouin, C., Bédard, N., Khakoo, S. I., Bruneau, J. and Shoukry, N. H. 2010. Increased degranulation of natural killer cells during acute HCV correlates with the magnitude of virus-specific T cell responses. Journal of Hepatology, 53(5): 805-816.

Perz, J. F., Armstrong, G. L., Farrington, L. A., Hutin, Y. J. and Bell, B. P. 2006. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. Journal of Hepatology, 45(4): 529-538.

Quarleri, J. F. and Oubiña, J. R. 2016. Hepatitis C virus strategies to evade the specific-T cell response: a possible mission favoring its persistence. Annals of Hepatology, 15(1): 17-26.

Qureshi, O. S., Zheng, Y., Nakamura, K., Attridge, K., Manzotti, C., Schmidt, E. M. and Sansom, D. M. 2011. Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4. Science, 332(6029): 600-603.

Reitman, S. and Frankel, S. 1957. Automated determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminase. American Journal of Clinical Pathology, 10(6): 519-532.

Rios, D. A., Casciato, P. C., Caldirola, M. S., Gaillard, M. I., Giadans, C., Ameigeiras, B. and Valva, P. 2021. Chronic hepatitis C pathogenesis: Immune response in the liver microenvironment and peripheral compartment. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 679.

Rowan, A. G., Fletcher, J. M., Ryan, E. J., Moran, B., Hegarty, J. E., O'Farrelly, C. and Mills, K. H. 2008. Hepatitis C virus-specific Th17 cells are suppressed by virus-induced TGF-β. The Journal of Immunology, 181(7): 4485-4494.

Ruhl, M., Chhatwal, P., Strathmann, H., Kuntzen, T., Bankwitz, D., Skibbe, K. and Timm, J. 2012. Escape from a dominant HLA-B* 15-restricted CD8+ T cell response against hepatitis C virus requires compensatory mutations outside the epitope. Journal of Virology, 86(2): 991-1000.

Shoukry, N. H., Grakoui, A., Houghton, M., Chien, D. Y., Ghrayeb, J., Reimann, K. A. and Walker, C. M. 2003. Memory CD8+ T cells are required for protection from persistent hepatitis C virus infection. The Journal of Experimental Medicine, 197(12): 1645-1655.

Simmonds, P. 2013. The origin of hepatitis C virus. Hepatitis C Virus: from Molecular Virology to Antiviral Therapy, 1-15.

Simonetti, R. G., Cammà, C., Fiorello, F., Cottone, M., Rapicetta, M., Marino, L. and Pagliaro, L. 1992. Hepatitis C virus infection as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a case-control study. Annals of Internal Medicine, 116(2): 97-102.

Smith, D. B., Bukh, J., Kuiken, C., Muerhoff, A. S., Rice, C. M., Stapleton, J. T. and Simmonds, P. 2014. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes

and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. Hepatology, 59(1): 318-327.

Soto, B., Sánchez-Quijano, A., Rodrigo, L., Del Olmo, J. A., García-Bengoechea, M., Hernández-Quero, J. E. and Lissen, E. 1997. Human immunodeficiency virus infection modified the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. Journal of Hepatology, 26(1): 1-5.

Sturm, N., Thélu, M. A., Camous, X., Dimitrov, G., Ramzan, M., Dufeu-Duchesne, T. and Jouvin-Marche, E. 2010. Characterization and role of intra-hepatic regulatory T cells in chronic hepatitis C pathogenesis. Journal of Hepatology, 53(1): 25-35.

Tarky, A. M., Akram, W. A., Al-Naaimi, A. S. and Omer, A. R. 2013. Epidemiology of viral hepatitis B and C in Iraq: a national survey 2005-2006. Zanco Journal of Medical Sciences, 17(1): 370-380.

Taskapan, H. A., Oymak, O., Dogukan, A. and Utas, C. 2001. Patient to patient transmission of hepatitis C virus in hemodialysis units. Clinical Nephrology, 55(6): 477-481.

Thimme, R., Oldach, D., Chang, K. M., Steiger, C., Ray, S. C. and Chisari, F. V. 2001. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. The Journal of Experimental Medicine, 194(10): 1395-1406.

Uyttendaele, S., Claeys, H., Mertens, W., Verhaert, H. and Vermylen, C. 1994. Evaluation of third-generation screening and confirmatory assays for HCV antibodies. Vox Sanguinis, 66(2): 122-129.

Wakita, T., Pietschmann, T., Kato, T., Date, T., Miyamoto, M., Zhao, Z. and Liang, T. J. 2005. Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. Nature Medicine, 11(7): 791-796.

Wei, L., Laurence, A., Elias, K. M. and O'Shea, J. J. 2007. IL-21 is produced by Th17 cells and drives IL-17 production in a STAT3-dependent manner. Journal of Biological Chemistry, 282(48): 34605-34610.

Westbrook, R. H. and Dusheiko, G. 2014. Natural history of hepatitis C. Journal of Hepatology, 61(1): S58-S68.

Wilson, N. J., Boniface, K., Chan, J. R., McKenzie, B. S., Blumenschein, W. M., Mattson, J. D. and De Waal Malefyt, R. 2007. Development, cytokine profile and function

of human interleukin 17–producing helper T cells. Nature Immunology, 8(9): 950-957.

Yang, G., Liu, A., Xie, Q., Guo, T. B., Wan, B., Zhou, B. and Zhang, J. Z. 2007. Association of CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells with chronic activity and viral clearance in patients with hepatitis B. International Immunology, 19(2): 133-140.

Zeisel, M. B., Fofana, I., Fafi-Kremer, S. and Baumert, T. F. 2011. Hepatitis C virus entry into hepatocytes: molecular mechanisms and targets for antiviral therapies. Journal of Hepatology, 54(3): 566-576.

Zenewicz, L. A., Yancopoulos, G. D., Valenzuela, D. M., Murphy, A. J., Karow, M. and Flavell, R. A. 2007. Interleukin-22 but not interleukin-17 provides protection to hepatocytes during acute liver inflammation. Immunity, 27(4): 647-659.

Zeuzem, S., Feinman, S. V., Rasenack, J., Heathcote, E. J., Lai, M. Y., Gane, E. and Brunda, M. J. 2000. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. New England Journal of Medicine, 343(23): 1666-1672.

Zhang, Y., Cobleigh, M. A., Lian, J. Q., Huang, C. X., Booth, C. J., Bai, X. F. and Robek, M. D. 2011. A proinflammatory role for interleukin-22 in the immune response to hepatitis B virus. Gastroenterology, 141(5): 1897-1906.

Zheng, Y., Danilenko, D. M., Valdez, P., Kasman, I., Eastham-Anderson, J., Wu, J. and Ouyang, W. 2007. Interleukin-22, a TH17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. Nature, 445(7128): 648-651.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı ve Soyadı : Karrar Noaman Jebur JEBUR

Eğitim

Yüksek Lisans	Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı	2020-Halen
Lisans	Al Qadisiyah Üniversitesi Eğitim Fakültesi Biyoloji Bölümü	2012-2016