



T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HASTANESİ'NDE TESADÜFEN ANTİ-HCV
POZİTİF SAPTANAN HASTALARA
GASTROENTEROLOJİ DİŞİ BÖLÜMLERİN
YAKLAŞIMI**

DR. MURAT DURAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

DR. ÖĞR. ÜYESİ İSMAİL TAŞKIRAN

AYDIN-2023

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresinde büyük emekleri ve katkıları olan, bilgi ve deneyimleri ile her zaman yol gösteren, kendisiyle çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi İSMAİL TAŞKIRAN'a, tezime büyük katkıları olan Öğr. Gör.Uzm.Dr LEVENT GÜLER'e, uzmanlık eğitimim boyunca engin deneyim ve bilgilerinden yararlandığım değerli hocalarım başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İrfan YAVAŞOĞLU olmak üzere Prof. Dr. Taşkın ŞENTÜRK, Prof. Dr. M. Hadi YAŞA, Prof. Dr. Engin GÜNEY, Prof. Dr. Ali Zahit BOLAMAN, Prof. Dr. Sabri BARUTÇA, Prof. Dr. Nezih MEYDAN, Prof. Dr. H. Meltem Sönmez, Prof. Dr. Yavuz YENİÇERİOĞLU, Prof. Dr. Mustafa ÜNÜBOL, Prof. Dr. Hilal Bektaş UYSAL, Prof. Dr. Hakan AKDAM, Doç. Dr. Esin OKTAY, Doç. Dr. Adil COŞKUN, Doç. Dr. Songül ÇILDAĞ, Doç. Dr. Altay KANDEMİR, Doç. Dr.Özlem YERSAL, Doç. Dr. Gökhan SARGIN, Dr. Öğr. Üyesi Merve TURAN, Dr. Öğr. Üyesi Atakan TUGUTKAYA'ya, uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini hep hissettiğim eş kıdemlilerim Dr. Anılcan ACARTÜRK, Dr. Sencer KÜÇÜK, Dr. Ferhat YILMAZ, Dr. Fatma Nur ERDEN, Dr. Aygöl HASANLI, Dr. Emir SUCUOĞLU'na, tüm hayatım boyunca her zaman yanımda olan desteklerini her daim hissettiğim varlıklarından gurur duyduğum canım aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum

ÖZET

Duran, M. Aydın Adnan Menderes üniversitesi Hastanesinde tesadüfen Anti-HCV pozitif saptanan hastalara gastroenteroloji dışı bölümlerin yaklaşımı. Aydın Adnan Menderes üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Aydın, 2023

HCV enfeksiyonu, dünyadaki kronik karaciğer hastalığının ana nedenlerinden biridir. Coğrafi bölgelere göre önemli farklılıklar gösterir. Çoğu enfeksiyonundan haberdar olmayan, dünya çapında yaklaşık 71 milyon kronik enfekte birey bulunmaktadır. Günümüzde etkin tedavi stratejileri varlığına rağmen, HCV ile enfekte olmuş bireylerin çoğu tanı ve tedavi almamış olarak yaşamaya devam etmektedir. Tedavi edilmeden bırakıldığında, kronik HCV enfeksiyonu olan bireylerin yaklaşık %15-30'u siroza ilerlemekte, bu da son dönem karaciğer hastalığına ve HCC'ye yol açmaktadır. Virüs vücuda genellikle kan ve kan ürünleri, kontamine tıbbi ve cerrahi aletler ile parenteral yoldan girmektedir. Ancak cinsel temas, damar içi ilaç kullanımı, organ transplantasyonu, nozokomiyal ve aile içi yakın ilişki yoluyla bulaş da bildirilmiştir. Alınan virüs, kan yolu ile karaciğere ulaşarak çoğalmakta ve spesifik belirtileri ortaya çıkarmaktadır. Ender olarak akut hepatik yetmezliğe neden olabilese de akut hepatit genelde kendini sınırlamaktadır. Özellikle akut enfeksiyonu semptomatik olarak geçiren kişilerde daha güçlü bir immün yanıt gelişimi ortaya çıktığı için HCV'nin temizlenmesi daha yüksek olasıdır. Çalışmamızın amacı, Anti-HCV pozitifliği saptanan serum örneklerinde, HCV-RNA test istem oranlarının, test istemi yapan ve yapmayan birimlerin değerlendirilmesi, bu hastaların gastroenteroloji-enfeksiyon hastalıklarına tanı ve tedavi açısından yönlendirilmesinin incelenmesidir. Bu çalışmada retrospektif olarak 2013-2022 yılları arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesinde randomize Anti-HCV pozitif saptanmış tüm hastalar değerlendirilecektir ve demografik veriler kayıt edilecektir. Hastaların anamnez, fizik muayene bulguları, Anti-HCV düzeyi, karaciğer fonksiyon testleri, Anti-HCV pozitifliği saptandıktan sonra takip ve tedavi için gastroenteroloji kliniğine konsülte edilme oranı değerlendirilecektir.

Anahtar kelimeler: anti-HCV, HCV-RNA, tanısal algoritma

ABSTRACT

Duran, M. The approach of non-gastroenterology departments to patients who were found to be anti-HCV positive incidentally in Aydın Adnan Menderes University Hospital. Aydın Adnan Menderes University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Specialization in Medicine, Aydın, 2023

HCV infection is one of the main causes of chronic liver disease in the world. It shows significant differences according to geographical regions. There are approximately 71 million chronically infected individuals worldwide, most of whom are unaware of their infections. Despite the existence of effective treatment strategies today, most of the individuals infected with HCV continue to live undiagnosed and untreated. Left untreated, approximately 15-30% of individuals with chronic HCV infection progress to cirrhosis, leading to end-stage liver disease and HCC. The virus usually enters the body through blood and blood products, contaminated medical and surgical instruments and parenterally. However, transmission through sexual contact, intravenous drug use, organ transplantation, nosocomial and family close relationships has also been reported. The ingested virus reaches the liver via blood, multiplies and reveals specific symptoms. Acute hepatitis is usually self-limiting, although it may rarely cause acute hepatic failure. Clearance of HCV is more likely as a stronger immune response develops, especially in people who have experienced an acute infection symptomatically. The aim of our study was to evaluate the HCV-RNA test request rates, the units that requested and did not test in serum samples with anti-HCV positivity, and to examine the referral of these patients to gastroenterology-infectious diseases in terms of diagnosis and treatment. In this study, all randomized Anti-HCV positive patients in Aydın Adnan Menderes University Medical Faculty Practice and Research Hospital between 2013-2022 will be evaluated retrospectively and demographic data will be recorded. After anti-HCV positivity is detected, the rate of consultation to the gastroenterology clinic for follow-up and treatment will be evaluated.

Key Words: anti-HCV, HCV-RNA, diagnostic algorithm

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
SİMGE VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
GRAFİKLER DİZİNİ	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Tarihçe.....	3
2.2. Virüs Yapısı ve Özellikleri.....	3
2.3.Tutunma ve Hücreye Giriş	5
2.4.Protein Translasyonu.....	5
2.5.Replikasyon	6
2.6.Patogenez.....	7
2.7. Doğal Bağışıklık.....	7
2.8.Epidemiyoloji	8
2.9. HCV Genotipleri	10
2.10. Hepatit C Virüsü Bulaş Yolları	11
2.11. Klinik.....	11
2.11.1. Akut Hepatit.....	12
2.11.2. Kronik Hepatit	13
2.11.3. Hepatoselüler Karsinom	14
2.12.Mikrobiyolojik Laboratuar Tanı Yöntemleri	15
2.12.1. Hücre Kültürü	15
2.12.2. İndirekt ve Direkt Serolojik Testler	15
2.12.3. HCV Genotipleme Testleri	22
2.13. HCV Aşısı	22
2.14. HCV Taraması.....	23
2.15. HCV Tedavisi.....	24

2.15.1 Akut Hepatit C Tedavisi	24
2.15.2 Kronik Hepatit C Tedavisi	25
2.15.3. Kronik Hepatit C Tedavi Endikasyonları	26
2.15.4. Kronik Hepatit C Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	27
2.15.5. Kronik Hepatit C Tedavi Kombinasyonları.....	29
3.GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Çalışmanın Tasarımı.....	32
3.2. Hasta Kayıtlarının Analizi.....	32
3.3. İstatistiksel Değerlendirme.....	34
4.BULGULAR.....	35
4.1. Çalışmaya Alınan Anti-HCV Pozitif Hastaların Demografik Özellikleri ve Başvurdukları Klinikler	35
4.2. Anti-HCV Pozitif Hastalarda Laboratuvar Verileri	37
4.3. HCV-RNA Bakılmama Oranı Ve Hastaların Farkındalığı.....	37
4.4.HCV-RNA Bakılan Ve Bakılmayan Hastalarda Yaş, Laboratuvar Verileri	40
4.5.HCV-RNA Pozitif ve Negatif Hastaların Yaşa ve Cinsiyete Göre Dağılımı ...	41
4.6.HCV-RNA Pozitif ve Negatif Hastalarda Laboratuvar Verileri	41
4.7. HCV-RNA Pozitif ve Negatif Hastalarda Tedavi Oranları	42
4.8. HCV RNA Bakılmayan Hastalarda Tetkik ve Tedavi Oranları	42
5.TARTIŞMA	44
6.SONUÇ	51
EKLER.....	52
Ek.1 Etik Kurul Kararı	52
KAYNAKLAR	53

SİMGE VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ALT	Alanin Transaminaz
CD8	Cluster of Differentiation 8
CD16	Cluster of Differentiation 16
CLDN1	Claudin 1
DAA	Direkt Etkili Antiviraller
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	Enzyme - linked immunosorbent assay
FDA	Food and Drug Administration
HBV	Hepatit B virüs
HCV	Hepatit C virüs
HMG-KoA	Hidroksi metil glutaril
HSK	Hepatosellüler karsinom
HIV	Human Immun Deficiency Virus
IFN	Interferon
IL 12	Interlökin12
NANBH	Non A, non B Hepatit
NK	Natural killer
NPD	Negatif Prediktif Değer
PPD	Pozitif Prediktif Değer
RNA	Ribonükleik Asid
TNA	Transkripsiyon aracılı amplifikasyon

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. HCV'nin model görüntüsü	3
Şekil 2. HCV genomunun yapısı	4
Şekil 3. HCV genotipleri ve dünya genelinde dağılımı	8
Şekil 4. HCV enfeksiyonu doğal seyri.....	12
Şekil 5. HCV enfeksiyonu tanı yaklaşımı.....	16
Şekil 6. Akut HCV Enfeksiyon Serolojisi	25
Şekil 7. Kronik HCV Enfeksiyon Serolojisi	26
Şekil 8. HCV üzerine direkt etkili antivirallerin etki mekanizması.....	29

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo I. Hasta seçimi tablosu	33
Tablo II. Hasta sayıları ve genel bilgiler	35
Tablo III. Anti-HCV pozitif hastalarda biyokimya, trombosit, koagülasyon verileri	37
Tablo IV. HCV RNA bakılan ve bakılmayan hastalarda biyokimya, trombosit ve koagülasyon verileri	40
Tablo V. HCV RNA pozitif ve negatif hastalarda yaş ve cinsiyet özellikleri.....	41
Tablo VI. HCV RNA negatif ve pozitif hastalarda biyokimya, trombosit ve INR değerleri	42
Tablo VII. HCV RNA negatif ve pozitif hastalarda anti-HCV ortalama düzeyi.....	42
Tablo VIII. Hastalarda Tetkik Ve Tedavi Oranları.....	43

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Tüm Bölümlere Göre Hasta Sayıları Oranı	36
Grafik 2. Anti-HCV pozitifliği bölümlere göre dağılımı.....	37
Grafik 3. Bölümlere Göre Anti-HCV Pozitifliği ve HCV RNA Bakılmama Oranı .	38
Grafik 4. Bölümlere Göre Anti-HCV Pozitif Hastalarda HCV RNA Bakılma Oranı	39
Grafik 5. Kronik HCV enfeksiyonlu hastaların HCV genotiplerinin dağılımı	40
Grafik 6. Hastaların Gastroenteroji veya Enfeksiyon Hastalıklarına Konsülte Edilme Oranı	43

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Rekombinant moleküler teknolojiadaki gelişmeler sonucuna göre, 1989'da Hepatit C virüsü adı verilen bir RNA virüsü saptanmıştır. Hepatit C virüs (HCV) Flaviviridae ailesine ait Hepacivirüs cinsinin üyesi olan hepatotrop bir virüstür. HCV, 30-60 nm çapında zarflı, pozitif polariteli tek iplikli bir RNA virüsüdür (2).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre yılda yaklaşık 350 bin kişinin HCV enfeksiyonu nedeniyle yaşamını kaybettiği ve yaklaşık olarak 200 milyondan fazla insanın HCV ile enfekte olduğu sanılmaktadır (10). DSÖ tarafından 2013 yılında yayınlanılmış olan verilere göre, 1999-2005 yılları arasında ülkemizin içinde bulunduğu Afrika ülkeleri grubunda prevalans %3.6 olarak bildirilmiştir (11). Türkiye’de yapılan çalışmalarda ise, HCV seroprevalansı ortalama %1 (%0.4-1.5) olarak rapor edilmiştir (12-13). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), dünya nüfusunun 70 milyonunun kronik HCV hastası olduğunu belirtmiş ve 2030 yılına kadar enfekte olguların %90’ının tanı almasını amaçlamıştır.

Hepatit C virusu (HCV) enfeksiyonu akut dönemde sıklıkla asemptomatik seyretmesi, kronikleştiğinde ise siroz ve karaciğer kanserinin başlıca nedenlerinden olması nedeniyle günümüzde önemini koruyan hastalıktır. Klinik belirtiler HCV’ye maruziyetten 7-8 hafta sonra ortaya çıkmakta ve bu dönemde semptomlar spesifik olmadığı için bulaşma riski artmaktadır (4). İnfekte kişilerin yaklaşık %15-45’inde virus, herhangi bir tedavi olmadan enfeksiyondan 6 ay sonra kendiliğinden temizlenir. Geri kalanlarda yaklaşık %60-80 oranında kronik HCV enfeksiyonu gelişir. Kronik HCV enfeksiyonu olanların 20 sene içinde karaciğer sirozu olma riski yaklaşık %15-30 arasındadır (8).

Önceki dönemlerde HCV’nin en sık bulaş yolu virüsle enfekte kan ürünlerinin transfüzyonu olarak bildirilirken, donör kan tarama programları sayesinde, transfüzyon sonrası hepatit riski yaklaşık %80-90 oranında azalmıştır. İntravenöz ilaç ve madde kullanımı, anneden bebeğe geçiş ve cinsel bulaş daha az oranda bulaş riskleri arasında yer almaktadır ve son dönemlerde, iğne paylaşımıyla bulaş olguların %40’ını oluşturmaktadır (3).

HCV'nin tanısında, enzim immün analiz (EIA) prensibiyle çalışılan HCV antikor testi ucuz otomatize olması nedeniyle tarama testi olarak rutinde kullanılmakla birlikte HCV antikor testi, yeni kazanılmış akut enfeksiyon ile kronik aktif enfeksiyonu ayırt etmede yetersizdir (5).

Ulusal ve uluslararası kılavuzlar akut veya kronik HCV enfeksiyonuna sahip olduğundan kuşkulu hastaların ilk önce yaygın olarak kullanılan tarama testleri ile test edilmesini önermektedirler (14). Anti-HCV pozitif olan, immün sistemi baskılanmış veya akut HCV enfeksiyonu geçirdiğinden kuşkulu hastalarda, HCV enfeksiyonunu doğrulamak amacıyla HCV-RNA testi yapılmalıdır(14). HCV-RNA testi, viral RNA'yı direkt saptayarak, aktif HCV enfeksiyonu ile eski enfeksiyonu birbirinden ayırma ve anti-HCV pozitifliğini doğrulama avantajına sahiptir.

Anti-HCV sonuçlarını doğrulamak amacıyla immün blot analiz yöntemleri, nükleik asit test yöntemleri ve HCV kor antijenini (HCV Cag) saptamaya yönelik EIA yöntemleri geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalarda, HCV kor antijen düzeyinin serum HCV RNA düzeyi ile orantılı olduğu ve bu nedenle HCV RNA'yı tespit eden moleküler yöntemlere alternatif olarak önerilmektedir (6).

Doğrudan etkili antivirallerle (DOA) hastaların %100'e yakınında kür elde edilmiş olmasına karşılık hastaların ancak %20 kadarı hastalığından haberdar olduğu için sadece yüksek başarılı ilaçlarla hastalığın eradike edilemeyeceği açıktır (7).

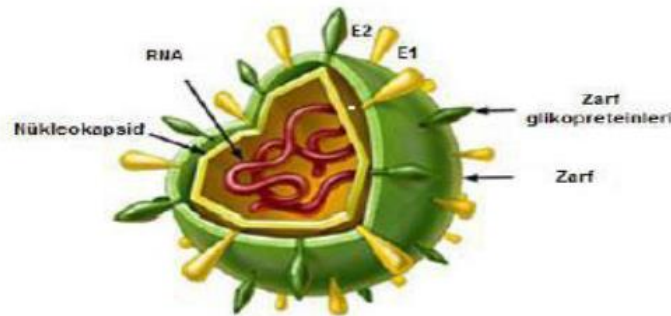
Bu çalışmada retrospektif olarak Mart 2013- Mart 2022 yılları arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde randomize Anti-HCV pozitif saptanmış tüm hastalar çalışmaya alınacaktır. Anti-HCV pozitifliği saptanan serum örneklerinde, HCV-RNA test istem oranlarının, test istemi yapan ve yapmayan birimlerin değerlendirilmesi, bu hastaların gastroenteroloji-enfeksiyon hastalıklarına tanı ve tedavi açısından yönlendirilmesi değerlendirilecektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tarihçe

1970'li yılların sonunda Hepatit A ve Hepatit B virüsleri için spesifik tanı testlerinin kullanıma girmesiyle beraber, kan transfüzyonlarından sonra posttransfüzyonel hepatitlerin tamamen elimine edilmesi beklenirken durum böyle olmamış ve bu testlere rağmen hepatit olguları önemli oranda artmaya devam ederek bu olgular non-A, non-B hepatiti (NANBH) olarak adlandırılmıştır. Hepatit C virüsü, ilk olarak 1989 yılında, NANBH'lı bir kişinin kanı ile enfekte edilen bir şempanzeden, viral RNA'nın izolasyonu ile tanımlanmıştır. Kandan elde edilen viral RNA, ters transkriptaz ile DNA'ya çevrilmiş ve daha sonra NANBH'lı kişilerden elde edilen antikorlar, viral proteinleri saptamada kullanılmıştır (2).

HCV ile ilişkili karaciğer hastalığı nedeniyle yılda yaklaşık olarak 700.000 kişi hayatını kaybetmekte olup, virüs transplantasyon gerektiren karaciğer yetmezliğinin önde gelen nedenlerinden biridir (15). Ayrıca HCV hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde karaciğer hastalıklarının en önemli sebeplerinden biri olarak kabul edilmektedir. HCV'nin model görüntüsü şekil 1'de gösterilmiştir.

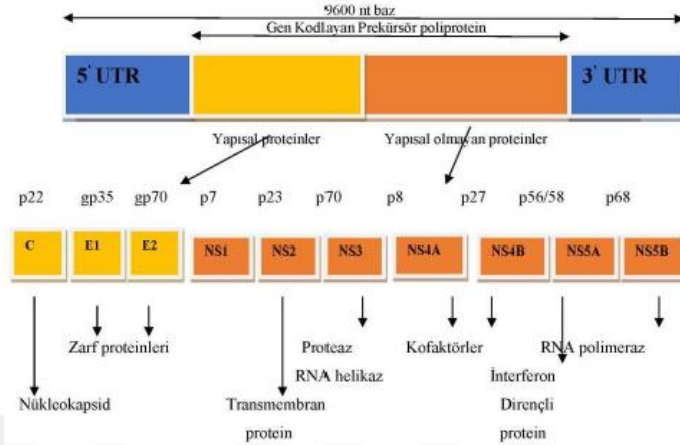


Şekil 1. HCV'nin model görüntüsü

2.2. Virüs Yapısı ve Özellikleri

Hepatit C virüs (HCV) Flaviviridae ailesine ait Hepacivirüs cinsinde sınıflandırılan zarflı, pozitif polariteli tek iplikli bir hepatotrop özellikte RNA virüsüdür. HCV virionu 55-65 nm çapındaki lipid membran zarfından oluşur. Zarf

içinde 33-40 nm çapında virüsün RNA materyalini içene alan ikozahedral çekirdek bulunur . HCV RNA, 9600 nükleotid uzunluğunda en az 10 proteini kodlayan bir genomdur (16). Genom 5' ve 3' uçlarından iyi korunmuş ve translasyona uğramayan dizilimlerle çevrelenen 3000 amino asitlik bir poliproteini kodlayan açık okunur bölge (ORF) içerir (17). HCV genomunun yapısı Şekil 2' de gösterilmiştir.



Şekil 2. HCV genomunun yapısı (11)

Bu bölgeden yapısal ve yapısal olmayan 11 viral protein üretilmektedir. HCV kor proteini, E1 ve E2 glikoproteini gibi yapısal ve NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B proteinleri gibi yapısal olmayan proteinleri burada sentezler. E1 ve E2 glikoproteinleri lipid zarf içerisine yerleşik olup konak hücreye bağlanma, giriş ve konak hücre membranı ile birleşmede gereklidir. Bu glikoproteinler, HCV'nin bağışıklık sistemi ile olan karşılıklı etkileşimlerinde önemli rol oynar. Yapısal ve yapısal olmayan proteinleri kodlayan genler arasındaki bölge virüsün üretiminde gerekli olan integral katyon membran kanal protein p7'yi kodlar (18).

HCV'nin 6 yapısal olmayan proteini bulunmaktadır. Bunlar; NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B'dir. NS2 proteini 23 kDa büyüklüğünde hidrofobik yapıda transmembran proteinidir ve sistein proteaz etkinliğine sahiptir. NS2'nin karboksi ucu ile NS3'ün amino ucu bir araya gelerek, NS2/NS3 birleşimini kesen çinko bağımlı sistein proteaz oluşturur (2).

HCV nükleotid dizileri altı farklı genotip ve 80'den fazla subtip ayrılmaktadır (2). Tüm genomun dizi analizi, genotiplendirmede altın standart

olmasına karşılık, bu işlem zahmetli ve pahalıdır. Bu nedenden ötürü, kor, E1 ve NS5 gibi protein kodlayan bölgelerden en az birinin dizi analizi yapılması önerilir. Virüsün 5'-UTR bölgesinin kullanıldığı genotipleme yöntemlerinin doğruluğu son derece yüksektir. İkinci Uluslar Arası HCV ve İlişkili Virüsler Konferansı'nda HCV genotip ve alt tiplerinin ortak bir terminolojisi olması amacıyla fikir birliğine varılmıştır. Bu sınıflandırmada genotipler 1'den 6'ya kadar olan rakamlar ile bunların içerisinde bulunan subtipler ise sıraya göre harfler ile isimlendirilmiştir (20).

2.3.Tutunma ve Hücreye Giriş

HCV'nin vasküler endoteli geçtikten sonra hepatositlerin bazolateral yüzeyleri ile temas ettiği noktada; daha sonra hücre yüzeylerindeki heparan sülfat glikozaminoglikanlar, C-lektinler veya düşük dansiteli lipoprotein reseptör (LDL-R) aracılığıyla hücre yüzeyinde yoğunlaştığı ve ardından viral reseptörler aracılığıyla hücreye girişi meydana geldiği düşünülmektedir (24).

HCV zarf glikoproteinleri ile hücresel reseptörlerin etkileşimi HCV'nin klatrin-güdümlü endositoz ile hücre içine alınmasıyla biter. Endozomun asidifikasyonu sonrasında füzyon peptidleri açığa çıkar. Bu peptidlerin aracılığıyla viral ve endozomal zarflar birleşir, kapsid soyulur ve genom sitozole salınır. Virüsün hücreden hücreye SR-BI, CLDN 1 ve OCLN aracılığıyla geçebildiği düşünülmektedir (25).

2.4.Protein Translasyonu

HCV genomunun 5' ucunda kep bulunmamaktadır ve translasyona kep bağımlı mekanizma ile AUG kodonu aracılık etmeksizin üretilir. Bunun yerine virüsün 5-UTR bölgesinde mevcut olan IRES bölgesinin yönlendirmesiyle, ribozomun doğrudan translasyonun başlayacağı bölgede toplanır. Ribozomun 40S alt ünitesi IRES bölgesine bağlanır ve translasyon için başka bir translasyon faktörüne ihtiyaç duymaz (26).

40S alt ünite IRES bölgesine bağlanma sonrası bu yapıya 60S alt birimi bağlanarak 80S kompleksi oluşur ve sonrasında protein translasyonu gerçekleşir.

Translasyonla birlikte poliprotein molekülü sentezlenir, daha sonra viral ve h  cressel proteinazlar ile ko- ve posttranslasyonel modifikasyonlar gelişir (27).

2.5.Replikasyon

HCV virüsü reseptör kompleksine bağlanma sonrası içeri alınır ve nükleokapsid konak hücre sitoplazmasına aktarılır. Dekapsidasyondan sonra genomik HCV-RNA poliprotein translasyonu ve konak sitoplazmada replikasyon için kullanılır. Viral RNA pozitif polariteli olması nedeniyle mRNA gibi davranarak doğrudan translasyona uğrar. HCV-RNA translasyonu şapka bağımlı değildir. HCV-RNA translasyonu 5'  IRES  in ribozoma ba  landıktan sonra ba  lar ve düz endoplazmik retikulumda yapılır. Sonrasında oluşan tekil poliprotein, yapısal ve yapısal proteinleri oluşturmak amacıyla viral ve h  cressel proteazlar tarafından kesilir. HCV zar değişikliğini uyarır. Membrandaki bu değişikliklere membranöz a   denir (21).

NS5A ile etkileşen h  cressel proteinler içinde FK506 binding protein 8 (FKBP8), vesicle-associated protein (VAP), FBL2, Snf2-related CBP activator protein (SRCAP), karyoferin b3, Raf-kinaz; NS5B ile etkileşen siklofilin B, p68, n  kleolin ve heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1 (hnRNP A1) gibi faktörler sayılabilir (22).

HCV hücre içinde nötral lipidlerin depolandıkları damlacıklarla da etkileşim halinde olur. HCV replikasyonunun gerçekleştiği endoplazmik retikulum membranlarında çok d    k dansiteli lipoprotein (VLDL) de bir araya geldiğini göstermektedir. Oluşan VLDL eksositozla hücre dışına atılır. HCV' ninde VLDL ba  lanarak veya VLDL'nin yapısına katılarak hücre dışına atıldığı d    n  lmektedir. Bu da HCV'nin lipid metabolizması ile ilgili bağlantısını ortaya koymaktadır (23).

Yapılan   alı  malar, HCV'nin replikasyonunda kolesterol sentezinde rol oynayan mevalonat yolağının katkısı olduğu kanıtlanmıştır. Lovastatin gibi ilaçlarla kolesterol sentezinde görev alan hidroksi-metil-glutaril-KoA (HMG-KoA) redüktaz inhibe edildiğinde HCV replikasyonunda inhibe olduğu ortaya koyulmuştur (24).

2.6. Patogenez

Viral protein ve RNA miktarı enfekte karaciğer dokularında miktarı düşüktür, bu da oldukça hassas fakat eş zamanlı daha az güvenilir tespit yöntemlerinin kullanılmasını gerektirir. Karaciğer hücrelerinin yanında, HCV'nin periferik kan mononükleer hücrelerinde, hem in vivo hem de in vitro, çoğalabildiğine dair belirteçler bulunmaktadır. Böyle bir lenfotropizm, kronik hepatit C hastalarının yarısından fazlasında gözlenen, tip 1 ve tip 3 kriyoglobülemideki sayısız immünolojik bozukluğa neden olabilir (28).

İnsan CD81'i, HCV E2 proteini ile bağlanabilen HCV hücre girişi için gerekli ilk sıradaki alıcıdır. CD81, hepatositler, B-lenfositler, T-lenfositler ve doğal öldürücü hücreler dahil çeşitli hücre tiplerinde farklı moleküler komplekslere katılan, yaygın olarak dağıtılmış hücre yüzeyi proteindir. HCV'nin CD81'i sadece hepatositleri istila etmek için değil, aynı zamanda konakçı immün yanıtlarını modüle etmek için de kullandığı düşünülmektedir (29). Revers transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu ile yapılan çalışmalarda, HCV-RNA'nın negatif ipliğinin lenf nodu ve pankreas, daha az santral sinir sistemi, adrenal bezler, kemik iliği, tiroid dokusu ve dalakta saptanabildiği bildirilmiştir (30).

Bununla birlikte, HCV tarafından B hücresi lenfoproliferasyonunu indüklemek için kullanılan mekanizmalar şu ana kadar tamamen netlik kazanmamıştır. Kronik antijen stimülasyonu, HCV-E2 proteini ile hücrel reseptörleri arasında yüksek afinite etkileşimi, B-hücrelerinin doğrudan HCV enfeksiyonu ve "hit and run" transformasyon olayları gibi farklı biyolojik mekanizmaların birlikteliği düşünülmektedir (29).

2.7. Doğal Bağışıklık

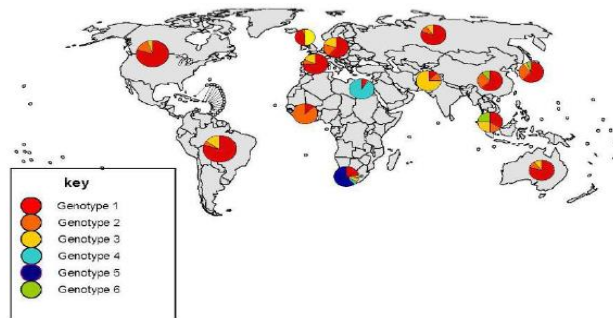
Doğal bağışıklıkta görev alan reseptörler HCV'yi algılayarak antiviral yanıtları uyarır. Tip 1 interferonların salınımı ve interferon yanıt yollarının uyarılması bu yanıtlar arasındadır. NK ve NKT hücreleri doğal bağışık yanıtın elemanları içindedir (31). Periferik kanda %13 NK ve %4 NKT bulunmasına karşın, bu oranlar karaciğerde % 37 ve % 26'dır. NK hücreleri virüsle enfekte hücreleri yok ederek ve

sitokin salgılayarak antiviral bağışıklığa katkıda bulunur. HCV E2 proteini CD 16 ya da IL-12 yöneltimindeki NK hücre aktivasyonunu azaltır (28).

2.8.Epidemiyoloji

Hepatit C virusu (HCV) infeksiyonu küresel anlamda önemli bir halk sağlığı sorunudur. Sağlık politikalarını kanıta bağlı olarak oluşturmak ve kaynakları akılcı olarak kullanmak amacıyla HCV infeksiyonunun epidemiyolojisinin ve hastalık yükünün bilinmesi çok önemlidir (32). Daha kısa süreli, daha etkin ve yan etkileri tolere edilebilir yeni oral tedavi seçeneklerinin ilerleyen yıllarda HCV infeksiyonunun seyrinde önemli değişikliklere yol açması beklenmektedir. Doğrudan etkili antiviral (DEA) ilaç tedavileriyle yüksek kalıcı virolojik yanı (KVY) oranları elde edilebilmekte ve HCV infeksiyonu yaklaşık tüm hastalarda tedavi edilebilmektedir. Yeni yapılan çalışmalarda gösterilen, HCV infeksiyonu, tanısı tedavisi ve yeni bulaşmaların engellenmesine yönelik stratejiler sayesinde, onumuzdeki 15-20 yıl içinde elimine edilebilecektir. Ancak HCV infeksiyonunu elimine edecek çalışmaları geliştirmek için HCV infeksiyonu epidemiyolojisinin iyi anlaşılması gerekmektedir (33,34).

Dünya Sağlık Örgütü'nün en son tahminlerine göre, dünyada ortalama 185 milyon kişi HCV ile kronik olarak enfektir. Bu hastaların her yıl 350 000'i kronik hepatit C (KHC) ile alakalı siroz ve hepatoselüler karsinom (HSK) gibi komplikasyonlarla yaşamını yitirmektedir. HCV ile enfekte olan kişilerin çoğu enfekte olduklarından habersiz, tanı alanların çoğu da halen tedaviye ulaşamamaktadır (35). HCV genotipleri ve dünya genelinde dağılımı şekil 3' de gösterilmiştir.



Şekil 3. HCV genotipleri ve dünya genelinde dağılımı

Yılda 3 - 4 milyon yeni tanı ve HCV'ye bağlı 500 bin ölüm bildirilmektedir. Genel popülasyonda HCV seroprevalansı; Dünyada %2.8, gelişmiş ülkelerde %1-2, ülkemizde %0,5-1'dir (36).

HCV hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde karaciğer hastalıklarının en önemli nedeni olarak bildirilmektedir. Gösterilen çalışmalarda virüsün geniş yayılımında birinci ve ikinci dünya savaşları sırasında güvenilir olmayan enjeksiyonların sorumlu olduğu düşünülmektedir. Geçen zamanda tek kullanımlık enjektörlerin kullanımıyla birlikte oran düşmüş, ancak bu sefer de güvenli olmayan kan transfüzyonlarına bağlı enfeksiyonlar öne çıkmıştır (38). 1990'lı yıllarda kan bankalarında transfüzyon kanlarının taranmaya başlanmasından sonra, kan transfüzyonu ve organ bağıışı ile olan bulaşma oranları azalmaya eğilim göstermiştir, ancak diğer yollarla bulaşma halen yaygınlığındır (2). Günümüzde, gelişmiş ülkelerde şu an en fazla görülen bulaşma yolu, intravenöz uyuşturucu kullanımı olup, son dönemlerde, iğne paylaşımıyla bulaş vakaların %40'ını oluşturmaktadır. Virüsün aynı zamanda tükürük, idrar ve semen gibi vücut sıvılarında salınması, enfeksiyonun yakın temas ve cinsel ilişkiyle bulaşma riskini arttırmaktadır (39).

Yaşa göre HCV'nin dağılımı, üç ana grupta yayılım göstermektedir. İlk paternde; enfeksiyon saptama yaşı, 30-49 yaş grubu olup, bu grupta primer risk faktörü olarak damar içi uyuşturucu madde kullanımı ilk sırada çıkmaktadır. İkinci patern: yaşlı grup, enfeksiyon sıklığı yaşam süresinin uzamasıyla orantılı artmaktadır. Üçüncü patern ise her yaş grubunda görülebilmekte ve enfeksiyon bulaşındaki risk faktörleri, kontamine enjektör iğnesi batması ve diğer araç gereçlerin kontaminasyonları olarak ortaya çıkmaktadır (40).

HCV prevelansının coğrafik dağılımı, o bölgenin gelişmişlik düzeyine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Afrika ve Asya'da yüksek oranda bulunurken, bu oran Kuzey Amerika, Kuzey ve Batı Avrupa ve Avustralya gibi sanayileşmiş ülkelerde düşük bulunmuştur (38).

Türkiye, İspanya, İtalya, Japonya ve Çin gibi ülkelerde ise yaşa özgü prevalans yaş ilerledikçe artış göstermektedir. Bu ülkeler ve Türkiye'de anti-HCV-

pozitif olanların büyük kısmı 50 yaşın üzerindedir ve bu da 40-60 yıl önce HCV enfeksiyon riskinin daha yüksek olduğunu ortaya çıkarmıştır (41).

Türkiye'de yaşa özgü prevalansın incelendiğinde özellikle 50 yaşından sonra prevalansın arttığı izlenmektedir. Us ve Ark. (42) Eskişehir Osmangazi üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 203 hastayla yaptığı bir çalışmada, hastaların yaş ortalamasının 54.97 olarak bildirmiş. Karadeniz Bölgesi'nde yapılmış bir çalışmada 1095 sağlıklı kişi anti-HCV pozitifliği yönünden incelenmiştir. Bu çalışmada yaşa özgü prevalansın 40'lı yaşlardan sonra artış gösterdiği 50-59 yaş grubunda %4.2, 60-69 yaş grubunda %3.4 ve 70-79 yaş grubunda ise %7.1 ile en yüksek değere çıktığı belirlenmiştir (43). Kronik hepatit C hastalarının çalışmaya alındığı İstanbul'dan bir çalışmada hastaların en çok 50-59 yaş grubunda yığılma gösterdikleri ayrıca kronik hepatit, siroz, HSK gibi komplikasyonların da en sık bu yaş grubunda görüldüğü bildirilmiştir. İzmir'de preoperatif dönemde olan 614 hastanın kanları incelenmiş, bu araştırma sonucunda anti-HCV seropozitiflik %1.93 olarak bildirilmiştir (44). Sağlıklı nüfusta HCV enfeksiyonu seroprevalansı %2.2 civarında olup, hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda bu oran %4-70 e kadar artış göstermektedir (45).

2.9. HCV Genotipleri

HCV'nin 6 ana genotipi (1-7) ve 67 subtipi vardır . Dünya çapında epidemik olan genotipler 1-3'tür. Genotipin belirlenmesi, epidemiyolojik çalışmaların doğru yapılması ve doğru antiviral tedavinin seçilmesi için çok önemlidir. Ayrıca genotip ve subtipler antiviral yanıtı öngörmek için iyi bir belirteçtir (46).

Bu nedenle HCV enfeksiyonunun tedavisi ve takibinde HCV RNA viral yük değerlerinin belirlenmesi ile birlikte genotip tayini önem kazanmıştır. Örneğin, HCV genotip 1 ve 4'ün genotip 2 ve 3'e göre pegile interferon ve ribavirin tedavisine daha dirençli olması, tedavi süresini ve dozunu değiştireceğinden tedaviye başlamadan önce mutlaka genotip tayininin yapılması gerektiğini gösterir (47).

Farklı ülkelerdeki hepatit C virüslerinde, genomun değişik bölgelerinde nükleotid ve aminoasit dizileri bakımından önemli farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklara bağlı birçok genotip ve alt tip tanımlanmıştır. HCV genotiplerinden 1,2

ve 3 dünya genelinde yaygın olup diğer genotiplere oranla daha sık görülmektedir. Dünya’da birçok genotip görülmekle birlikte en sık görülen tip genotip 1’dir. (%60)

Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) ve Avrupa’da tip 1, Mısır ve Ortadoğu’da genotip 4, Güney Afrika’da genotip 5, Kuzey Amerika, Avrupa ve Japonya’da genotip 2 ve 3, Güney Doğu Asya ülkelerinde genotip 6 daha sık görülmüştür (43). Türkiye’de yapılan çeşitli çalışmalarda ağırlıklı olarak genotip 1b’nin gözlendiği ortaya çıkmıştır (48). Ülkemizde bölgeler arasında genotip dağılımı açısından bazı farklılıklar gösterilmiştir. HCV genotip 1b’de hepatosellüler karsinoma gelişme riski yüksek ve interferon tedavisine yanıt diğer genotiplere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (49).

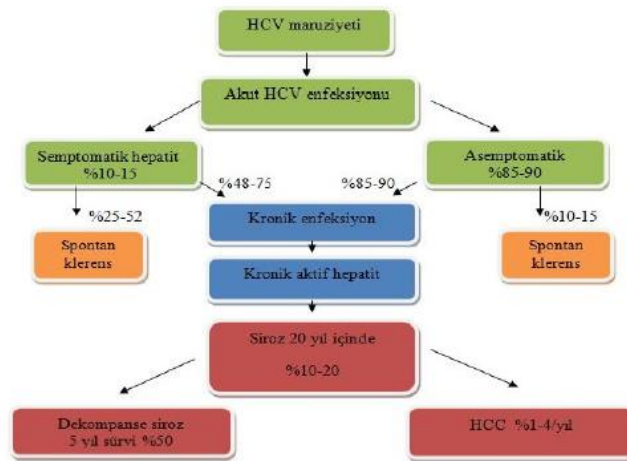
2.10. Hepatit C Virüsü Bulaş Yolları

HCV bulaş yolları ile ilgili bilgiler tartışmaya açıktır. Olguların çok büyük bir bölümünde kan ve kan ürünleri ile meydana gelen parenteral maruziyet vardır. Diğer olası bulaş yolları, anneden bebeğe doğum esnasında geçme, ilaç bağımlılığında enjeksiyon kullanımı, korunmasız cinsel ilişki, her türlü kan bulaşı olabilecek cinsel ilişki ve mesleki bulaş olarak belirtilebilir (42). Gelişmiş ülkelerde bulaşın önde gelen nedeni intravenöz ilaç bağımlılığı ve enjektörlerin tekrarlayan ve farklı kişiler arasında kullanımıdır. Bu bulaş yolu Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD’de) HCV enfeksiyonu olgularının %60’ından fazlasının nedeni olarak ortaya konmuştur (42). İrlanda’da 1992 yılında başlayan ardından çoğu ülkelerin benimsediği kan ürünü vericilerinin HCV açısından rutin taraması sonucunda kan ürünü nakli ile bulaş oranı azalmış, 1 milyon kan ürünüde 1 oranına kadar düşüş göstermiştir (43). Rutin tarama ile organ nakillerinde de bulaşın önüne geçilmiştir.

2.11. Klinik

HCV enfeksiyonu yavaş seyirli bir hastalıktır. Temastan sonra inkübasyon süresi 2- 26 hafta arasında değişir ve ortalama 3-12 haftadır(45). Yaklaşık %20 hastada görülen akut hepatit genellikle asemptomatik olmakla beraber %10-20’sinde sarılık, %20-30 kadarında da halsizlik, bulantı, kusma gibi nonspesifik semptomlar ortaya çıkabilir. Hastalarda bu durum 2-12 hafta arasındaki bir sürede düzelir. HCV

RNA, bulaştan 2-3 hafta sonra; anti-HCV ise 15 gün ile 3 ay arasında pozitifleşir. Genellikle ilk birkaç ayda dalgalanma gösteren serum aminotransferaz değerleri ilk bir ay içerisinde en yüksek değerine ulaşır, yaklaşık %20 hastada 1000 U/L'yi aşabilir, ancak genellikle 600 U/L' yi aşmaz. İkter varsa 4 hafta kadar sürer. Sarılık olan hastalarda bilirubin değeri genellikle 12 mg/dl'nin altındadır. Karaciğer fonksiyonlarında ciddi bozulma ve fulminan yetmezlik nadir görülür (52). HIV ile koenfekte olanlarda ve yoğun alkol alım öyküsü olanlarda daha şiddetli bir klinik olabilir. Ayrıca altta yatan kronik Hepatit B hastalığı da fulminan yetmezlik açısından riski yükseltir. Akut hepatit C geçirenlerin ortalama %25'inde iyileşme olup kronikleşmezken, %25'inde karaciğerdeki harabiyet hafif düzeyde kalmakta ve ciddi bir ptogresyon göstermemektedir. Hastaların %50'sinde ise ilerleyici bir seyir göstermektedir (53). HCV enfeksiyonu doğal seyri şekil 4' te gösterilmiştir.



Şekil 4. HCV enfeksiyonu doğal seyri

2.11.1. Akut Hepatit

HCV küresel boyutta bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), dünya nüfusunun %3 kadarının virüsle enfekte olduğunu, dünya genelinde 170 milyondan fazla HCV taşıyıcı olduğu tahmin etmektedir (50).

Akut HCV enfeksiyonu bulaş sonrası ilk 6 aylık dönemi içerir (50). Akut HCV tanımı hastanın klinik bulgularından bağımsızdır (51). Altı aylık zaman periyodunun seçilmesinin altındaki temel neden, 8 spontan viral klerensin sağlandığı bireylerde eradikasyonun genellikle 6 ay içinde ortaya çıkmasından ortaya çıkmaktadır (52).

HCV enfeksiyonunun akut dönemde saptanması sık değildir. Klinik manifestasyonlar genellikle HCV maruziyeti sonrası 7-8 hafta içinde ortaya çıkar. Fakat etkilenen hastaların büyük kısmı, az semptomla ya da semptomsuz bir akut enfeksiyon süreci atlatırlar. Bu dönemde fulminan hepatit tanımlanmış olsa bile çok nadir bir klinik seyirdir, fakat öncesinde kronik hepatit B enfeksiyonu bu riski yükseltir (55,56). Akut hepatit semptomları sarılık, halsizlik, kırıklık ve kusmadır. Bu semptomlar hastaların sadece %15-20'sinde görülür (57). Kronik enfekte bireylerin bir çoğu da ne zaman akut semptomatik olduğu tarihi hatırlamaz. Hastalığın doğal tarihi ile ilgili çalışmalar incelendiğinde spontan akut HCV enfeksiyonu klerens oranının %25-30 olduğu ortaya çıkmaktadır (58). HIV koenfeksiyonu olan bireylerde bu oran %10-20 azalmıştır (59). Bazı çalışmalarda, semptomatik akut enfeksiyon ve sarılığın yüksek spontan klerensle (%35-50) alakalı olduğu gösterilmiştir (58). Özellikle sarılığın, HCV'ye karşı gelişen güçlü başlangıç immun cevaba bağlı hepatik enflamasyonu gösterdiğine düşünülmektedir (53). Akut HCV enfeksiyonunda ilk laboratuvar bulgusu HCV-RNA'dır. Kanda 1-2 hafta içinde saptanabilirken, HCV antikorları (anti-HCV) enfeksiyon sonrası 50-60 gün içinde ortaya çıkabilir (60).

2.11.2. Kronik Hepatit

Kronik HCV enfeksiyonu, kişide 6 aydan uzun süredir olan ölçülebilir viral replikasyonun olması ile açıklanır. Virüsa maruziyeti olanların %80'inde kronik HCV enfeksiyonu ortaya çıkar (61). Görece küçük viral RNA polyprotein, hızlı viral replikasyon ve yüksek mutasyon oranları virüsün genetik heterojenitesine katkı sağlar ve konağın immun yanıtından kaçmasına olanak verir ve bu durum hastaların çoğunda kronik enfeksiyon olarak kendini gösterir (62). Hastaların büyük bir kısmı ilk birkaç on yıllık süreci semptomsuz veya az semptomla atlatır (63). En yaygın semptomlar yorgunluk ve hafif bilişsel sorunlar olarak söylenebilir (64).

Progresyonu etkileyen çeşitli faktörler bulunmaktadır. Cinsiyet (erkeklerde daha ağır), yaş, alkol, obezite ve HCV'nin HBV ve HIV ile olan ko-enfeksiyonu en önemli faktörlerdir. Yapılan birçok çalışmada karaciğerde var olan steatozis ile kronik HCV enfeksiyonu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (54).

Prospektif çalışmalarda hastaların %60-90'ında ALT anormallikleri gözlenirken, taşıyıcı durumda olan %10-40 hasta grubunda ise ALT seviyelerinin normal seviyelerde olduğu gösterilmekle birlikte HCV'li hastalarda, normal ALT düzeyleri her zaman hastalığın iyi seyirli olduğunu gösteren bir parametre olmadığı gösterilmiştir (55).

2.11.3. Hepatoselüler Karsinom

Dünya çapında hepatit C, siroz vakalarının %27'si, hepatoselüler karsinom vakalarının %25'inin sebebidir (45). HCV enfekte bireylerin %10-30'u 30 yıl içinde siroz ortaya çıkacaktır. Siroz gelişimi ile ilgili risk faktörleri HBV koenfeksiyonu, erkek cinsiyet, alkolizm ve HIV koenfeksiyondur. HCV'ye bağlı siroz geliştirenler 20 kat artmış hepatoselüler karsinoma riski bulunur. Bu dönüşüm yılda %1-3'tür (67). Siroz; portal hipertansiyon, splenomegali, assit, porto-sistemik kolateraller, özefagus ve gastrik varis, kanama diyatezi ve hepatik ensefalopati gibi klinik sonuçlanımlara ortaya çıkabilir. (68). Kronik enfekte bireylerin yarısından fazlasında hastalığın her hangi bir evresinde asit ortaya çıkar (69).

HCV enfeksiyonunun kronikleşmesiyle beraber ortaya çıkan enflamasyon, nekroz, rejenerasyon ve siroz, onkogenezis gelişiminde risk meydana getirmektedir. HCV'nin hem yapısal hem de yapısal olmayan proteinleri HSK ile ilgili olduğu bildirilmiştir (56).

Bunlardan en çok kor ve NS5A proteinlerinin etkileri öne çıkmaktadır. Kor proteinlerinin oluşmasına aracı olan oksijen ara ürünleri karaciğerde DNA hasarına yol açarak karsinogeneze neden olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında, kor proteini apoptozisi düzenleyen tümör süpresör proteindir (57-58).

HCV ile ilişkili karaciğer dışı en sık görülen sorun küçük/orta damar vaskülitisi olan mikst kriyoglobulinemidir (70). HCV ayrıca Sjögren sendromu, porfiriya cutanea tarda, liken planus, nekrolitik akral eritem, otoimmün tiroidit, diabetes mellitus, lenfoproliferatif hastalık, membranoproliferatif glomerülonefrit, kardiyomyopati/kardiyak aritmi ile ilişkili gösterilmiştir (57,58). Occult HCV enfeksiyonu, karaciğer veya periferik kan mononükleer hücrelerinde HCV RNA varlığına birliktelik gösteren negatif serolojik ve nükleik asit testi sonuçları ile karakterizedir. Bu klinik durum rutin hemodiyaliz hastalarında sık görülür ve görüntüde enfekte olmayan kişiden HCV bulaşının gözardı edilmemesi gereken bir nedendir (54).

2.12.Mikrobiyolojik Laboratuvar Tanı Yöntemleri

2.12.1. Hücre Kültürü

Tarihsel olarak, HCV'yi üretebilen bir hücre kültür sisteminin olmayışı, HCV araştırması alanındaki ilerlemeyi engel olmuş, aşı çalışmalarını kısıtlayan faktörlerin nedenini oluşturmuştur.

2003 yılında Wakida ve arkadaşları, Japonyada, bir fulminan hepatit hastasından klonlanmış olan HCV JFH-1 suşu kullanarak, HCV hücre kültürü sistemi bildirilmiştir. (59).

HCV hücre kültürü sistemlerinin kurulması, doğrudan etkili antivirallerin (DAA'lar) geliştirilmesini katkı sağlamıştır. En son IFN içermeyen DAA tedavisinin, hastaların %95'inden fazlasında HCV'yi ortadan kaldırdığı ve daha az yan etkisi olduğu ve IFN bazlı tedaviler ile karşılaştırıldığında daha kısa bir tedavi süresi olduğu gösterilmiştir (60).

2.12.2. İndirekt ve Direkt Serolojik Testler

Hepatit C virüsü enfeksiyonunun laboratuvar tanısı ve izlenmesinde, HCV'ye spesifik antikorların saptandığı indirekt serolojik testler ile nükleik asit saptamaya yönelik HCV RNA ve kor antijenini gösteren direkt testler yapılır (61).

A) Kullanım amacına göre;

- Tarama testleri: Enzim immün test (EIA) tabanlı Anti-HCV testleri
- Tamamlayıcı (supplemental) testler: Strip immunblot testler
- Konfirmasyon testleri: HCV RNA

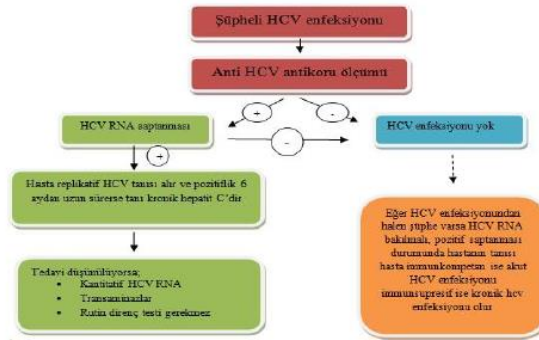
B) Tanımlama (İdentifikasyon) yöntemlerine göre;

- İndirek testler: Anti-HCV ve Strip immunblot testler
- Direkt testler: HCV RNA, HCV kor antijen, HCV genotipleme testleri ve HCV genomu sekanslama testleri

Anti HCV tanı testleri

Anti-HCV antikorları, akut enfeksiyon fazından ortalama 2-8 hafta sonra ortaya çıkar ve kronik HCV enfeksiyonu gelişen hastalarda yaşam boyu süreklilik gösterir. Anti-HCV antikorlarının yokluğunda saptanabilir HCV RNA ve kor antijen ile karakterize edilen serolojik pencerenin ortalama olarak yaklaşık 60 gün olduğu düşünülmektedir (63).

Vücut sıvılarında spesifik antikorların tespiti ve miktarının belirlenmesi, enzim immünolojik testlerinin kullanımına dayanır (64). HCV enfeksiyonu tanı yaklaşımı şekil 2.4. de bildirilmiştir.



Şekil 5. HCV enfeksiyonu tanı yaklaşımı

Enzim immunoassay (EIA) yöntemiyle anti-HCV antikorları saptanmaktadır ve bu, HCV enfeksiyonu tanısında en sık kullanılan tanı yöntemidir. Anti-HCV, etken alındıktan 4-10 hafta sonra pozitifleşmektedir. Saptanan antikorlar bağışıklığı değil,

HCV ile karşılaştığını ortaya çıkarır. Akut, kronik ve geçirilmiş enfeksiyonu ayırıcı tanısı yapamaz. KHC nedeniyle tedavi alan hastalarda tedaviye yanıt alınsa bile anti-HCV pozitifliği devam etmektedir (59). Anti-HCV testi olarak ikinci veya üçüncü kuşak EIA testleri uygulanmaktadır. Bağışıklığı baskılanmamış kişilerde testlerin duyarlılıkları %95-99'a kadar çıkmaktadır (62). Anti-HCV testinde yalancı pozitiflikler çıkmaktadır. Özellikle anti-HCV pozitifliği saptanan düşük riskli kişilerde ve otoimmün hastalığı bulunanlarda tanıyı kesinleştirmeden önce HCV RNA testiyle doğrulama uygulanmalıdır (56). Rutin olarak herkese anti-HCV taranmasına gerek yoktur, risk faktörü olan olgularda ya da mesleki yaralanma gibi durumlarda uygulanmalıdır (63).

Üç farklı kuşak Anti- HCV antikor testi geliştirilmiştir. **Birinci kuşak HCV EIA'ler** sadece yapısal olmayan NS4 proteinin epitopu olan c100-3'ü kullanılmaktadır. Birinci nesil anti-HCV reaktifleri diğerlerine göre zayıf duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir (65).

İkinci kuşak HCV EIA'de ise NS3 (c33c) bölgesi, kor (c22-3) bölgesi (yapısal) ve NS4 proteininin c100-3 epitopunun bir kısmı kullanılmaktadır. Bu test 1992 yılında FDA (Food and Drug Administration) tarafından kabul edilmiştir. İkinci kuşak Anti- HCV reaktiflerinin birinci kuşağa göre özgüllüğü ve duyarlılığı fazladır. Bunun yanı sıra oluşan HCV antikorları 30 ile 90 gün daha önceden gösterilmekte ve birinci nesilde 16 hafta olan pencere dönemini 10 haftaya düşürmüştür (66).

Üçüncü kuşak HCV EIA'de kitlerine ek olarak NS5 proteini eklenmiştir. Üçüncü kuşak testler HCV antikorlarını ikinci nesile göre yaklaşık 26 gün daha erken göstermektedir. (67).

NS3'e ve kor antijene karşı antikorlar, genellikle NS4 ve NS5'e karşı antikorlardan birkaç hafta önce çıkar. Anti-NS3'ün hemen hemen her zaman saptanabilir olmasına rağmen, özellikle kendi kendini sınırlayan ya da asemptomatik enfeksiyonlar durumunda, başlangıçta bulunamayabilir ve vakaların üçte birinde kronik evreye gelene kadar ortaya çıkmaz (68).

HCV kor antijen testi

HCV kor antijeninin gösterilmesine yönelik ilk çalışma 1996 yılında yapılmıştır. Kor proteini HCV'nin yapısal bir proteini olup, aminoasit dizisi diğer HCV proteinleri ile karşılaştırıldığında farklı HCV suşları arasında oldukça iyi korunmuş bir yerdir. HCV kor antijen, diagnostik olarak birçok serolojik testte uygulanmaktadır. Kor antijeni, HCV RNA'nın pozitifleşmesinden 1-2 gün sonra serumda gösterilebilir düzeye çıkmaktadır. Son yıllarda gündeme gelen HCV kor antijeni testi özgün monoklonal antikorlar kullanılarak kor antijenlerinin gösterme temeline dayanır ve tüm serotipleri saptayabilir. Yapılan çalışmalarda, HCV kor antijen seviyeleri ile HCV RNA arasında iyi bir korelasyon olduğu gösterilmektedir (69).

HCV kor antijeni, moleküler ağırlığı 21 kDa olan 191 amino asitten oluşan proteindir. HCV poliprotein transasyonu sırasında yeni oluşan polipeptid (70), ilk olarak konak endoplazmik retikulum membranına ilerler. Konak sinyal peptidazları tarafından kesilen poliproteinden C terminal ucunda E 1 sinyal sekansını içeren immatür kor protein şekli meydana gelir. Bu sinyal peptidi konak sinyal peptidazı tarafından daha ileri işlemlere tabi tutulur ve matür kor proteini meydana gelir. Kor proteinin çoğu sitoplazmadadır. Bunlar sitoplazmada endoplazmik retikuluma bağlı veya lipid damlacıkları yüzeyindedir. Aynı zamanda kor proteinin az bir kısmı enfekte hücrelerin çekirdeğinde de olabilir (71).

HCV kor antijeni (HCV Ag) muhtemelen hem HCV viryonlarında hem de RNA içermeyen çekirdek protein yapılarında bulunur ve enfekte olmuş kişilerin serumunda gösterilmektedir. Son on yılda geliştirilen birkaç HCV Ag testinin HCV RNA analizleri ile iyi korelasyon gösterdiği kanıtlanmıştır. Bu nedenle, bu analizler aktif HCV enfeksiyonunun teşhisi için ve ayrıca antiviral tedaviye yanıtın izlenmesinde HCV RNA'sına bir alternatif olarak kullanılmıştır (72).

HCV kor antijeni HCV RNA'nın serumda ortaya çıkışından ortalama 2 gün sonra ve anti HCV antikorlarının oluşumundan önce gösterilebilir. Bunun sonucu olarak da HCV kor antijen testleri HCV enfeksiyonunu HCV antikor tarama testlerinden daha erken, 38–50 gün içinde saptayarak HCV bulaş riskini yüksek ölçüde azaltmıştır. Pencere dönemi ise ortalama 23.9 gündür. Pencere dönemi antikor

testinde ise 7–8 haftaya kadar uzayabilmektedir. Son zamanlarda gösterilen çalışmalarda, HCV kor antijeninin; HCV RNA tespiti ile tespit edilebilir anti-HCV'nin ilk ortaya çıkması arasındaki zaman boşluğunu önemli ölçüde kapattığı bildirilmiştir (73). Yeni nesil testlerin bazıları sadece kor antijenini saptarken bazıları da hem antijen hem de antikorları tespit edebilmektedir.

Günümüzde, HCV kor antijenini saptayan beş ticari kit mevcuttur:

1. Abbott Architect HCV kor antijen testi
2. Fujirebio Lumipulse Ortho HCV kor antijen testi
3. Japonya ve Çin'de kullanılan Eiken Lumispot HCV kor antijen testi
4. Hunan Jynda Bioengineering Group HCV kor antijen testi ve
5. Ortho ELISA HCV kor antijen testi

Eiken Lumispot ve Fujirebio Lumipulse, Abbott ile benzer teknolojiyle tasarlanmış ve benzer duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir, ancak çalışmalar Çin ve Japon araştırmalarıyla sınırlıdır. Bu testler içinde; Hunan Jynda Bioengineering Group HCV kor antijen testi ise en düşük duyarlılığı vardır (75).

Abbott Laboratories, Diagnostics Division,(Abbot Park, IL, ABD) testinin cutt-off değeri 3.00 fmol/litre (0.06 pg/Ml-500-3000IU/ml)'dir. Bu değer altındakiler (<3.00 fmol/l) non reaktif, üzerindeki değerler (≥ 3.00 fmol/l) reaktif kabul edilir. ≥ 3.00 fmol/l ve <10.00 fmol/l arasında ki değerler tekrar edilmelidir. Her iki testte nonreaktif çıkan örnekler HCV kor antijeni açısından nonreaktif, tekrarlanan testlerden bir veya ikisi ≥ 3.00 fmol/l ise test reaktif olarak kabul edilir (76).

HCV RNA testleri

HCV enfeksiyonu tanısında kullanılan HCV RNA en duyarlı yöntem ve altın standard olarak kabul görmektedir. HCV RNA akut HCV enfeksiyonu tanısında, KHC tanısının ve perinatal bulaşmanın doğrulanmasında, antiviral tedavi yanıtının izlenmesinde, HCV ile mesleki bulaşmanın erkenden saptanmasında, antikor üretiminin yetersiz olduğu durumlarda (HIV enfeksiyonu, hemodiyaliz hastaları vb.) ve klinik olarak kuşkulu anti-HCV-negatif olguların tanısında uygulanmaktadır (63). Hemodiyaliz hastaları, immünsüprese hastalar ve HIV ile enfekte olanlarda anti-

HCV pozitifliği tespit edebilir. Böyle anti-HCV-negatif hasta gruplarında HCV RNA'ya ölçülmelidir. Hemodiyaliz hastalarında HCV RNA testi 6-12 aylık aralıklarla bakılmalıdır. HCV RNA kantitatif veya kalitatif testlerle orataya koyulabilmektedir. Kalitatif testlerle, kantitatif testlerden çok daha düşük düzeylere (10 İU/ml veya 20 genom/ml) kadar HCV RNA tespit edilebilmektedir. KHC varlığında HCV RNA, plazma ve serumda vardır. Bazı hastalarda zaman zaman saptanabilir konsantrasyonun altına düşebilmektedir. Bu nedenle, kuşkulu olgularda HCV RNA negatif saptansa da vireminin dışlanması için testlerin birkaç kez yinelenmesi önerilmektedir (63). HCV RNA polimeraz zincir reaksiyonu, “real-time” PCR ve “transcription- mediated amplification” (TMA) gibi farklı yöntemlerle tespit edilmektedir. Sonuçların standard ve karşılaştırılabilir olması için internasyonal ünite (İU) olarak bildirilmelidir (63). Anti-HCV test sonuçları HCV enfeksiyonunun geçirilmiş bir enfeksiyon mu veya halen devam eden bir enfeksiyon mu olduğunu gösteremez. Replikasyonun göstergesi olan ve aktif enfeksiyonu belirleyen HCV RNA'nın çalışılması HCV akut enfeksiyon tanısı için en önemli tetkiktir (77).

HCV RNA, enfeksiyonda ilk ortaya çıkan göstergedir ve viral replikasyonun direk göstergesidir. HCV RNA enfeksiyondan 1–2 hafta sonra, anti-HCV antikorları yükselmeden tespit edilebilir ve karaciğer enzimlerinde herhangi bir değişiklik olmadan çıkar (78).

HCV RNA hastalık spontan olarak iyileşmeden önce genellikle en yüksek değere çıkar. Kronik hastalığa doğru ilerleyen vakaların çoğunda HCV RNA artışı kademeli olarak azalır ve sonra stabillenir . Kronik hastalarda düzeyi sabit kalır (79).

Kalitatif PCR

Kalitatif HCV RNA testleri kantitatif testlerden daha duyarlıdır. Kalitatif testler pozitif/negatif, tespit edildi/edilemedi şeklinde sonuç veren değerlerdir. Bunlar pozitif olan EIA testlerinin konfirmasyonu için ve antiviral tedavinin sonucunu takip etmek için kullanılır. Kalitatif testler klasik RT-PCR, gerçek zamanlı PCR veya transkripsiyon merkezli amplifikasyon testleridir. HCV tanısında kullanılan kalitatif PCR'ın, HCV-RNA saptama miktarı 10-50 IU/ mL dir (80).

Kantitatif PCR

Viral yük tayinini saptamayı amaçlar. Bu yöntemle özellikle immün düşkün hastalarda, hastalığın seyrinin takibinde yada antiviral tedavinin izlenmesinde önemlidir. HCV-RNA saptama düzeyi 600 IU/mL dir. HCV RNA kantitatif testlerde her ml başına virüs miktarı verildiği için viral yük testleri olarak isimlendirilir (81).

Viral yük değerlerinin izlenebilmesi ve karşılaştırılabilmesi için sonuçlar IU/ml biriminde ve log aritmetik değerleri ile birlikte verilmesi önemli bir durumdur. HCV viral yükünü ölçmek için PCR yönteminin değişik uygulamaları geliştirilmiş; özellikle son yıllarda rutin laboratuvarlarda mikrobiyolojik tanı amacıyla otomatize sistemler denenmeye başlanmıştır. Günümüzde, farklı üreticilerin otomatik gerçek zamanlı RT-PCR ve transkripsiyon aracılı amplifikasyon (TMA) platformları dünya genelinde yaygın olarak uygulanmaktadır. RT-PCR yöntemi ile çok düşük miktarlarda HCV-RNA 10-50 IU/mL gösterilebilmektedir. Özellikle antiviral tedavinin izlenmesinde; virüs yükünün kantitatif olarak gösterilmesinde PCR yöntemi çok önemlidir (82).

Pahalı, zaman alıcı, yanlış pozitif sonuçlar verebiliyor olması, teknik beceriler isteyen testler olması HCV RNA testlerinin diğer dezavantajlarından (78).

Bazı hastalarda anti-HCV pozitif iken HCV RNA daha tespit edilemeyecek düzeyde olabilir. HCV RNA testi vireminin olmadığı döneme denk gelebilir. Kronik replikasyon başlamadan önce HCV RNA geçici olarak yok olmuş olabilir (62).

Viral genotip tayini HCV enfeksiyonunda tedavi süresini ve tedaviye yanıt durumunu belirlemek için tedavi öncesi dönemde genotip tayini yapılmalıdır. Genotip tayini maliyet-etkindir (61).

Biyokimyasal testler tanıda biyokimyasal belirtilerle karaciğer hasarının gösterilmesi önemlidir. Serum transaminazlarının yüksek olması genellikle inflamasyon ve fibrozla uyumlu olmakla birlikte, normal olması karaciğer hasarının olmadığını ortaya koymaktadır (63). Karaciğer biyopsisi Anti HCV varlığı saptanan kişilerde karaciğer biyopsisi, nekroz ve inflamasyonun derecelendirilmesi, fibrozun evrelendirilmesi ve diğer karaciğer patolojilerinin dışlanması amacıyla

uygulanmalıdır (65). Kronik hepatitin aktivite derecesi ve evresinin belirlenmesi için geliştirilmiş çeşitli skrolama sistemleri mevcuttur.

2.12.3. HCV Genotipleme Testleri

HCV ile enfekte hastalarda kronik enfeksiyon gelişmesinde rol oynayan konak ve viral faktörler mevcuttur. Bunlar alkol kullanımı, karaciğerin histolojik özelliği, hastanın yaşı, diğer hepatit virüsleri ile koinfeksiyon, virüsün bulaşma yolu, hastalığın süresi, viral yük ve HCV'nin genotipik değişkenliği şeklindedir. Protein kodlayan gen bölgesindeki mutasyonlar immun sistemden kaçmasında önemli rolü vardır. Buna rağmen HCV genotiplerinin önemi halen şüphelidir. Diğer taraftan, genotip tayini tedaviye yanıtı etkileyen başlıca faktörlerdendir (83).

HCV yedi genotipe ve bir çok subtiye ayrılmaktadır. HCV genotipleri serolojik olarak veya moleküler yöntemlerle ortaya konabilir (84). HCV genotipinin moleküler olarak saptanmasında altın standart NS5B veya E1 bölgesinin direk sekanslaması şeklindedir (85). Bu yöntemler epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmaktadır. Pratik uygulamada ise birçok ticari kitler mevcuttur (86).

Türkiye'de yapılan çalışmalarda HCV genotipleri içinde genotip 1b %66.7-100 arasında olup birinci sıklıktadır. İkinci sırada gösterilen genotip ise %5.8-33.3 oranındaki genotip 1a'dır. Daha az sıklıkla genotip 2a, 3a, 4, 4c gösterilmiştir. Görüldüğü gibi, Türkiye'de genotip 1 HCV'li olguların %81- 96.7'sinde tespit edilmiştir (87).

2.13. HCV Aşısı

Replikasyonda önemli rolü olan RNA polimeraz özelliği nedeniyle HCV suşlarında mutasyonlara sıklıkla rastlanması, etkenin sitotoksik T lenfositlerinden olduğu kadar viral kılıf proteinlerine (gpE1 ve gpE2) karşı oluşan antikorlarından da kolaylıkla kaçabilmesine sebep olur (88).

Tüm bu olumsuzluklara rağmen HCV'nin hücre kültüründe üretilmemesi aşı çalışmalarını kısıtlanmasının sebebi olmuştur. Ancak insan hepatoma hücrelerinde virüslerin çoğaltılmasının başarılması aşı çalışmalarında önemli bir adım olmuş ve istenen miktarda ve özellikte immünojen üretiminin yolunu açmıştır (89).

Günümüzde HCV aşıları konusunda farklı epitoplara ait peptidlerin çeşitli adjuvanlar eşliğinde uygulanması şeklinde başlatılan çalışmalar, vektörlerin kullanıldığı aşilar, rekombinan protein aşıları ve nihayet DNA aşıları şeklinde mevcuttur (84). Bu tür çalışmalar, ileride kullanıma girecek HCV aşısının karaciğer transplantasyonu sayısına nasıl etki edeceği; ya da aşı kullanımı ile tedavi giderlerinin nasıl değişeceği maliyet- etkinlik araştırılmaya başlanmıştır (90).

2.14. HCV Taraması

HCV taramasının bir kaç yararı bulunur. Bunlardan en önemlisi enfeksiyonun erken dönemde saptanması sonucu başlanan antiviral tedavi başarısının, geç döneme göre daha fazla olmasıdır. İkinci potansiyel yarar, enfeksiyonu erken saptamanın saptanan kişide farkındalık yaratması, kişinin danışmanlık hizmeti olarak ve hayat tarzını değiştirerek başka insanlara bulaştırma olasılığının azaltılmasıdır. Rutin HCV taraması için optimal yaklaşım virüs maruziyeti için risk faktörü bulunanları araştırmaktır.

Taraması önerilen kişiler aşağıda sıralanmıştır (80).

- Yakın ya da uzak geçmişte sadece bir kere bile olsa enjeksiyon ile yasadışı ilaç kullanımı öyküsü olanlar
- HCV prevalansının yüksek olduğu durumlara sahip kişiler: HIV enfekte, 1987 öncesi pıhtılaşma faktörü almış hemofili hastaları, herhangi bir zamanda hemodiyaliz öyküsü bulunanlar, açıklanamayan aminotransferaz düzeyleri olan kişiler
- 1992 öncesi kan, kan ürünü ve organ nakli alıcıları ile daha sonra HCV açısından pozitif saptanmış donörden kan nakli olan hastalar
- HCV enfekte anne çocukları
- HCV pozitif kan ile mukozal temas ya da iğne ucu batma kazası yaşayan sağlık çalışanları
- HCV enfekte bireylerin güncel cinsel partnerleri

2.15. HCV Tedavisi

HCV tedavisinde temel amaç enfeksiyonu tedavi etmektir. Kalıcı viral yanıt tedavi sonlandıktan 12 veya 24 hafta sonra çıkmaz. HCV RNA ile tanımlanır. Kalıcı yanıt HCV enfeksiyonunun geç nüks olasılığının çok düşük olduğu iyileşmeye karşılıktır. Tam viral yanıt genellikle sirozu olmayan hastalarda, transaminazların normale dönmesi, karaciğer nekroinflamasyonunun düzelmesi veya kaybolması eşlik eder. Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin hepatit C tedavisi ile ilgili tavsiyelerine göre tedaviye başlamadan önce karaciğer hastalığının ciddiyetini belirlemek gerekir (91). Özellikle sirozu veya ileri fibrozisi olan hastaların saptanması tedavi rejiminin belirlenmesi ve prognostik değerinden nedeniyle önemlidir. Sirozun kesin klinik bulguları olan hastalarda fibrozisin evrenmesi mecburi değildir. İleri fibrozisi ve sirozu olanlar tedavi sonrası da hepatoselüler karsinom açısından 6 ayda bir takip edilmelidir.

Antiviral tedavi alacak hastalarda plazmada HCV RNA saptanması gereklidir. Hastanın önceki tedavi deneyimi, siroz varlığı HCV genotipi, genotip 1 için subtipinin saptanması tedavi rejiminin ve süresinin belirlenmesinde faydalıdır. Doğrudan etkili antivirallerle tedavide çok az kontraendikasyon vardır. Sitokrom P450 indüksiyonu yapan karbamazepin ve fenitoin gibi ilaçlar kan düzeylerini anlamlı olarak azalttığı nedeniyle tüm tedavi rejimlerinde kontraendikedir. Tedavi olmaya istekli ve tedaviye hiçbir kontraendikasyonu olmayan tüm tedavi olan hastalar tedavi edilmelidir. Anlamlı fibrozisi olan, dekompanse de dahil olmak üzere siroz olanlar, HCV'nin ciddi ekstrahepatik manifestasyonu olan hastalar gecikmeden tedavi edilmelidir. Dekompanse siroz olan ve karaciğer nakli endikasyonu bulunan hastalar öncelikle transplantasyon, takiben antiviral tedaviden fayda görürler. Karaciğer dışı komorbiditeleri yüzünden yaşam beklentisi az olan hastalarda genellikle tedavi önerilmez (81).

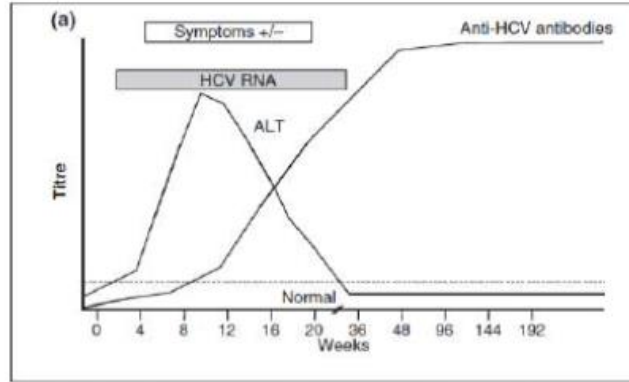
2.15.1 Akut Hepatit C Tedavisi

ALT düzeyine bakılmadan en az son 6 aydır anti-HCV ve HCV-RNA pozitifliği olan kişilerde kronik hepatit C tanısı konulur. Bu süreden daha kısa süre anti-HCV ve HCV-RNA pozitifliği olan kişiler akut enfeksiyon olarak kabul edilir.

HCV ile enfekte olan kişiler virüsü spontan olarak temizleyebilir. Birçok hastada 12 hafta içinde spontan viral temizlenme oluşur. Bir meta-analizde spontan viral temizlenme oranının %80'e ulaşabildiği kanıtlanmıştır. Semptomatik hastalarda, asemptomatik hastalara göre viral temizlenme daha fazla oranda olmaktadır (92).

AHC tedavisine erken başlanması önerilmekle birlikte, özellikle semptomatik hastalarda spontan viral temizlenme olasılığı sebebiyle tedaviye başlamadan önce belirli bir süre beklenmesi önerilmektedir (93).

Hastalığın ilk döneminden sonra 2-4 ay içinde iyileşme görülmeyen (HCV RNA pozitif kalan) hastalarda antiviral tedavi düşünülmelidir. Yapılan çalışmalarda hepatitin akut başlangıcından sonra 8-12 hafta beklenmesinin uygun olduğu ve bu süreç sonunda başlanan tedaviyle KVV oranlarının azalmadığı ortaya konmuştur . Genotip 1 ile viral yükü yüksek olan hastalarda tedaviye daha erken başlanabilir. Asemptomatik AHC'li hastalarda ve kan transfüzyonuyla HCV bulaşmasının olduğu, kronik karaciğer hastalığı gelişme riski yüksek olan hastalarda vakit kaybetmeden tedavi başlanmalıdır (94). Akut HCV Enfeksiyon Serolojisi şekil 2.5. de gösterilmiştir.

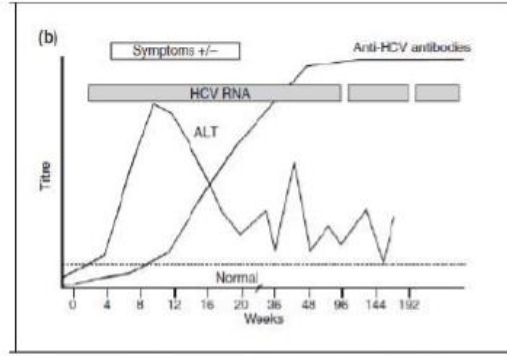


Şekil 6. Akut HCV Enfeksiyon Serolojisi

2.15.2 Kronik Hepatit C Tedavisi

Tedavinin ilk baştaki amacı, karaciğer sirozu ve HCC gibi karaciğer ilişkili ölümleri azaltmaktır. Tedavinin diğer amaçları arasında serum aminotransferaz düzeylerinin normalizasyonu, HCV RNA'nın serumda saptanamayacak düzeye inmesi, karaciğerdeki histolojik bulguların iyileşmesi vardır. Günlük çalışmada,

kalıcı viral yanıt (KVY) bu amaçların indirekt değerlendirilmesinde kullanılır. KVY, tedavi sonu yanıt elde edilen olgularda, tedavinin bitiminden 24 hafta sonra HCV RNA'nın negatif olması durumu olarak tanımlanır ve aslında hepatitin gerilediğini gösteren çok iyi bir belirteçtir (95). Kronik HCV Enfeksiyon Serolojisi şekil 2.6. da gösterilmiştir.



hastalığı(KOAH) gibi komorbid sistemik hastalığın eşlik etmesi, uygulanan ilaçlara karşı hipersensitivite olması durumunda tedavi verilmemelidir (97).

SOF içeren DEA tedavi rejimleri kreatinin klirensi <30 ml/ dakika olan ciddi bubreğ yetmezlikli hastalarda kontrendikedir. Proteaz inhibitörü içeren kombinasyon tedavilerinin dekompanse sirozlu hastalarda kontrindike olduğu akılda olmalıdır.

2.15.4. Kronik Hepatit C Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

HCV enfeksiyonu olan hastalarda tedavide ilk amaç viral eradikasyondur. Tedaviye yanıtın başarısı karaciğer histolojisinin düzelmesi, son dönem karaciğer hastalığı ve hepatoselüler karsinoma riskinde azalma ve bazen sirozun da gerilemesi ile bağlantılıdır.

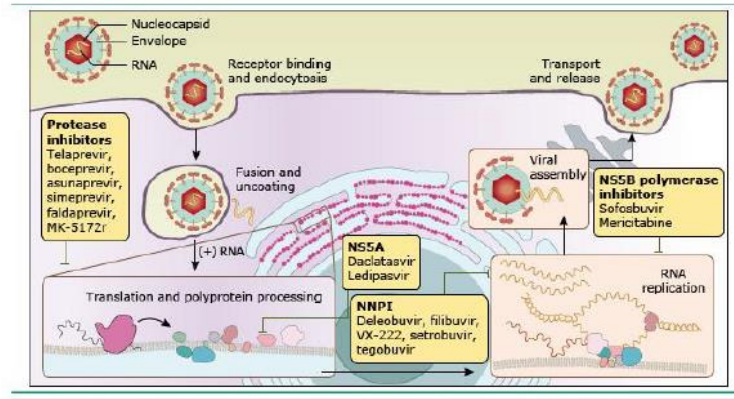
Akut HCV enfeksiyonunda spontan viral klerens olasılığı nedeni ile çoğu hekim tedaviyi enfeksiyon başlangıcından en az 6 ay sonraya erteler. Eğer tedavi ısrarlı HCV RNA viremiye bağlı olarak sonra başlatılırsa tedavi rejimleri uygulanan veya kronik HCV enfeksiyonu ile benzerdir. Doğrudan etkili antiviraller bir çok hastada sürdürülebilir virolojik yanıt sağlayarak yüksek etkinlik gösterirler (98-99-100).

İlk jenerasyon doğrudan etkili antiviraller ajanlar boseprevir ve telaprevirin gelişi daha önceden interferon-alfa (peglenmiş interferon-alfa ile değişmiştir) ve ribavirin kombinasyonu ile tedavi edilen kronik HCV enfeksiyonunun optimal tedavisindeki durumu değiştirmiştir. İnterferon-içeren rejimlere, yüksek oranlardaki ciddi advers etkiler (anemi ve raş), uzun tedavi süreleri, daha sık dozlam ve klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimleri eşlik etme eğilimi gösterdiğinden onların yerine zamanla doğrudan etkili antivirallerin kombinasyon rejimleri/uygulamaları geçmiştir. İlk jenerasyon HCV proteaz inhibitörleri (boseprevir, telaprevir) peglenmiş alfa-interferon ve ribavirin kombinasyonunun etkinliğini anlamlı olarak yükselmiştir. Son 2 yılda, ağız yolundan kullanılabilen yeni doğrudan etkili antiviraller, ribavirinli veya ribavirinsiz interferon-içermeyen kombinasyonları ile gelişmiş etkililik ve tolerabilite daha az genotip özgünlüğü ve daha zayıf potansiyel ilaç etkileşimleri nedeni ile eskilerin yerlerini almıştır. Ancak pahalıdırlar. Eylem mekanizmalarına ve terapötik hedeflerine göre doğrudan etkili antiviraller, yapısal-olmayan protein (NS) 3/4A

proteaz inhibitörleri, NS5B nükleozid polimeraz inhibitörleri, NS5B nükleozid olmayan polimeraz inhibitörleri ve NS5A inhibitörleri olmak üzere 4 gruba ayrılırlar (98).

Hem viral replikasyonda hem de HCV montajında (assembly) rol oynayan NS5A inhibitörlerinin eylem mekanizması net değildir. Bu sınıfta daclatasvir, elbasvir, ledipasvir, ombitasvir ve velpatasvir vardır. HCV genotiplerine göre seçimleri değişir.

Sofobusvir, grazoprevir, dasabuvir, paritaprevir gibi diğer sınıftaki doğrudan etkililer ile birlikte uygulanırlar. HCV'nin replikasyonu için gerekli olan posttranslasyonel işlemde yer alan, RNA'ya bağımlı bir RNA polimerazı olan NS5B'te nükleozid bağlanması için bir katalitik bölge ve nükleozid-olmayan bir bileşiğin bağlanabileceği ve allosterik değişiklik yapacağı en az 4 bölge vardır. Enzimin yapısı tüm HCV genotiplerinde fazla oranda korunmuştur. Bu özellik nedeni ile NS5B RNA polimeraz inhibitörleri 6 genotipte NS5B etkililiğini azaltırlar. RNA sentezinde farklı evrelere etki eden iki sınıf polimeraz inhibitörü mevcuttur. Nükleotid/nükleozid benzerleri (örn. sefosbuvir) NS5B'nin katalitik bölgesini hedeflerler ve hepatosit içinde fosforilasyon ile zincir sonlanması ile biten nükleotidler ile yarışmaya giren nükleozid trifosfata aktive olurlar. Nükleozid-olmayan analoglar (örn. dasabuvir) NS5B allosterik inhibitörü olarak etki yaparlar. Bu sınıfta dasabuvir ve sofosbuvir vardır. Sofosbuvir ileri dönem renal yetmezlikte dikkatle kullanılmalıdır. NS3/4A proteaz inhibitörleri, posttranslasyonel işlemde ve HCV replikasyonunda görev alan NS3/4A serin proteazı inhibe ederler. Bu sınıfta grazoprevir, paritaprevir ve simeprevir vardır. HCV üzerine direkt etkili antivirallerin etki mekanizması şekil 2.7. de gösterilmiştir.



Şekil 8. HCV üzerine direkt etkili antivirallerin etki mekanizması

Ribavirin konakçı/konak hücreleri enzimleri tarafından hücre içerisinde fosforillenen bir guanozin analogudur. Net olarak eylem mekanizması bilinmemekle birlikte viral mRNA'nın capping'ini inhibe etmek üzere guanozin trifosfatın sentezine karıştığı ve bazı virüslarda viral RNA'ya bağımlı polimerazı inhibe ettiği sanılmaktadır. Direkt virüsidal etkiden çok virüstatik ve immunmodulator olarak etki göstermektedir. Ribavirin T hücre fenotipini tip 2'den tip 1'e dönüştürerek konak T hücre ilişkili bağışıklığı artırır, inozin monofosfat dehidrogenaz (IMPDH) enzimini etkinliğini baskılar. RNA bağımlı RNA polimerazı doğrudan baskılar. Ribavirin ayrıca mutajenik etki ile HCV RNA mutantlarının oluşumunu hızlandırır (101). Ribavirin tek başına kullanıldığı zaman serum aminotransferazlarını düşürmesine rağmen viral RNA'yı etkilemediği ancak IFN ile birlikte kullanıldığında etkili olduğu gösterilmiştir. Ribavirinin IFN'a cevabı arttırmaktan çok relapsı engellediği bildirilmiştir (102).

2.15.5. Kronik Hepatit C Tedavi Kombinasyonları

İlgili kombinasyon seçeneklerinin endikasyonları HCV genotipi/subtipi, karaciğer hasarının seviyesi, önceki tedaviye cevap düzeyi ve ilgili antiviral ajana dirençle ilişkili amino asit substitusyonlarının tedavi öncesinde varlığı gibi faktörlerle ilişkilidir. Ancak, ilaç-ilaç etkileşimlerine bağlı olarak tedavi değişikliği veya doz ayarlamaları söz konusu ortaya çıkabilir. Bununla birlikte hastaların tedaviyi kabul etmesi, ilaçlara tolerans ve kontrendikasyon durumları göz önünde bulundurulması gereken belirteçlerdir (102)

Kronik C hepatit tedavisinde standart ilaç olan interferon-alfa (IFN-a) ile kalıcı yanıt oranının %10- 20 gibi tatmin edici olmaktan uzak boyutlarda olması, doğal olarak yeni potansiyel antiviral ajanlarının tek başlarına veya IFN-a ile birlikte denenmesi sonucunu ortaya çıkarmıştır. Bir nükleozoid anaoğlu olan ribavirinin kronik C hepatitinde kullanımına dair 1991’den bu yana yayınlar vardır. Ribavirinin tek başına kullanımının yarar sağlamadığı konusu şüphesizdir. Ancak IFN-a ile kombine kullanımı, daha önceden tedavi görmemiş hastalarda tek başına IFN-a ile elde edilen kalıcı yanıt oranının iki katının üzerine çıkarmakta ve daha önceden IFN-a tedavisi ile yanıt alınıp nüks olmuş hastalarda da %70-80’e varan oranlarda kalıcı yanıt elde edilmesini ortaya çıkarmaktadır. IFN-a 2b ve ribavirin kombinasyonu çalışmalarından elde edilen sonuçlar daha ümit vericidir.

Hepatit C tedavisinde tek başına etkinliği gösterilmiş ilaç grubu interferon, özellikle interferon alfa’dır. Ancak hızlı gelişmelerin yaşandığı hepatit C tedavisi konusunda yeni yaklaşımlar gösterilmiştir. Bunlardan önemli olanlar, interferon ile kombine ribavirin tedavisidir. Antiviral ilaçlar içinde bir guanozin analogu olan ribavirin ile çalışmalar yapılmış ancak tedavinin kesilmesinden sonra hastaların büyük çoğunluğunda erken nüks geliştiği bildirilmiştir (13, 14). İnterferon alfa ve ribavirin kombine tedavisinin gerek naive hastalarda gerekse IFN-a tedavisine yanıtı olmayan ve nüks eden hastalarda etkili olduğu bildirilmiştir. Yapılan pilot çalışmalarda nüks görülen hastalarda %80 devamlı kalıcı cevap sıklığı görülürken, cevap sıklığı görülürken, cevap vermeyenlerde bu oran %10-25 olarak sonuçlanmıştır (6). Chamello, Bracoiner, Lai M-Y ve Reichard ile arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarda naive hastalarda devamlı kalıcı yanıt sıklığı sırasıyla %47, 50, 43 ve 36 olarak gösterilmiştir (11,12). Ülkemizde, IFN-a tedavisine cevapsız veya nükslü ve gerekse naive hastalarda IFN-a ve ribavirin kombine tedavisi çok merkezli bir çalışma olarak devam etmektedir. Yüz yetmiş sekiz hastayı içeren erken sonuçlara göre; bu hastalarda kombine tedavi ile tedavi sonrası cevap oranı fazladır (%64) ancak bu yanıt alınan hastaların da yarısından çoğunda (%65) tekrar nüks gelişmektedir (8). Naive hastalarda kombinasyon tedavisini tercih etmenin nedenlerini arasında, tedaviye yanıtı en çok etkileyen iki faktör; HCV genotipi ve viral yük başta gösterilmiştir. Genotip 1b ve 4’de tek başına IFN-a tedavisinin etkinliğinin çok az olduğu bilinmektedir ve ülkemizde de genotip 1b’nin görülme

oranı %90 seyrindedir. IFN-a tedavisinin tek başına yetersizliğinin diğer nedeni de viral yükün 2 E_q/ml veya üzerinde olmasıdır. Ülkemizde de hastaların yarısından fazlasında HCV-RNA yükü bu değerin üzerindedir (22,23).

Nüklü hastalarda yapılan çok merkezli 345 hasta içeren bir çalışmada, 6 aylık IFN-a 2b (3MU/haftada 3 gün) ve ribavirin (1000-1200 mg/gün oral) kombine tedavisi ele sağlanan tedavi sonu ve kalıcı yanıt oranları sırasıyla %82 ve %49, tek başına IFN-a 2b ile tedavi edilenler sırasıyla %47 ve %5 olarak gösterilmiştir (19). Yanıtsız hastalarda IFN-a ve ribavirinle kombine yapılan bir çalışmada genotipe ve hastalık evresine bağlı olarak %5 ile 29 arasında değişen kalıcı yanıt gösterilmektedir (67). Sonuç olarak Türkiye’de hastaların çoğunluğunun genotipi 1b ve viral yük 2x10⁶E_q/ml’nin üzerinde olması; bugüne kadar yapılan çalışmada interferon monoterapisi ile alınan olumsuz sonuçları gösterilmektedir. Artık ülkemizde hem naive hem de nüklü hastalarda mutlaka interferon ve ribavirin kombine tedavisinin uygulanması, kronik C hepatitinin standart tedavisi olarak uygulanmalıdır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tasarımı

Bu çalışmada retrospektif olarak 1 Mart 2013 ve 31 Mart 2022 yılları arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesinde randomize Anti-HCV pozitif saptanmış tüm hastalar değerlendirildi ve demografik veriler kayıt edildi. Çalışmaya dahil olma kriteri olarak 18 yaş üstü olma, rutin veya tarama amaçlı anti-HCV testi pozitif olma esas alındı. Hastaların Anti-HCV düzeyi, karaciğer fonksiyon testleri, Anti-HCV pozitifliği saptandıktan sonra takip ve tedavi için gastroenteroloji-enfeksiyon hastalıkları kliniğine konsülte edilme oranı değerlendirildi. Çalışmanın etik kurul ilkelerine uygun olduğu, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırma Yerel Etik Kurulunun 01.02.2023 tarihli ve 2022/220 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

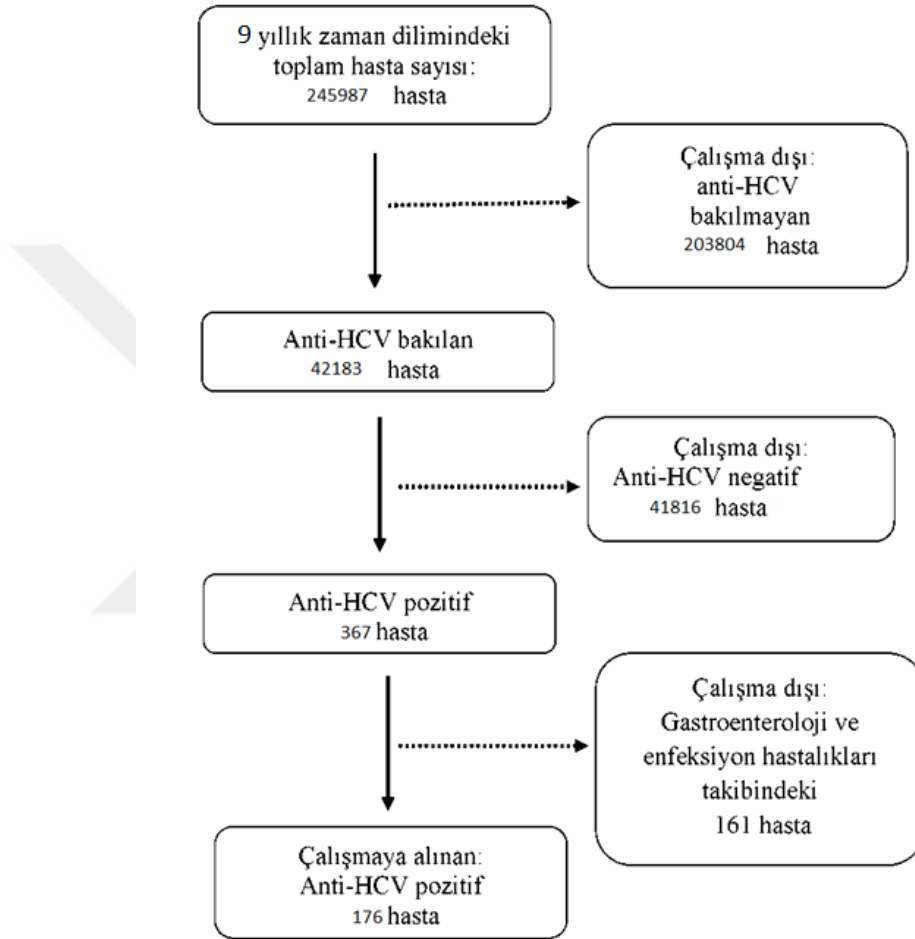
3.2. Hasta Kayıtlarının Analizi

Çalışmada 9 yıllık zaman dilimi kayıtlarındaki 18 yaş ve üstü hasta verileri incelendi. Anti-HCV testi olan hastalar seçildi. Aralarında Anti-HCV pozitif olanlar saptandı. Gastroenteroloji, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji bilim dallarında takip edilenler gerekli tıbbi bakım ve ileri tetkiklerinin yapıldığı öngörülerek çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan Anti-HCV pozitif olan hastalarda; yaş, cinsiyet, başvuru klinik, ALT, Anti-HCV, AST, HCV RNA , albumin, trombosit, kreatin, ınr, Anti-HCV isteyen bölüm , Hcv-RNA isteyen bölüm, gastroenteroloji veya enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvuru durumuna, gastreteroloji veya enfeksiyon hastalıklarına konsültasyonu açılma durumuna bakıldı. Çalışma zaman aralığındaki kronolojik sıraya göre en güncel veriler esas alındı. Laboratuvar, görüntüleme ve tedavi verilerinin dökümü yapıldı. HCV RNA kayıtları yapılırken birden fazla HCV RNA sonucu olan hastalar çalışma tarihine en yakın sonucu ile değerlendirildi. HCV RNA bakılma oranı, hastalık farkındalığı, HCV RNA bakılan ve bakılmayan hastalarda laboratuvar verileri, HCV RNA pozitif ve negatif hastaların yaşa ve cinsiyete göre dağılımı, tedavi oranları değerlendirildi.

Çalışmamızda, 9 yıllık süre içerisinde anti-HCV istemi ile laboratuvarımıza gönderilen 42183 hastanın test sonuçlarına göre 367 (%0.87) hastada antikor pozitifliği saptanmıştır. Hasta seçimi tablosu Tablo I’de gösterilmiştir.

Tablo I. Hasta seçimi tablosu



3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler SPSS Programı (versiyon 11,5) kullanılarak analiz edildi. İki'den çok grupların karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulandı. Grup karşılaştırmalarında Games-Howell testi, Student's t testi veya Chi kare testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma ($\text{ort} \pm \text{SS}$), normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için ortanca (dağılım) kullanıldı. Kategorik değerler sayı ve yüzde oran olarak sunuldu. Anlamlılık değeri olarak $p \leq 0.05$ kabul edildi.

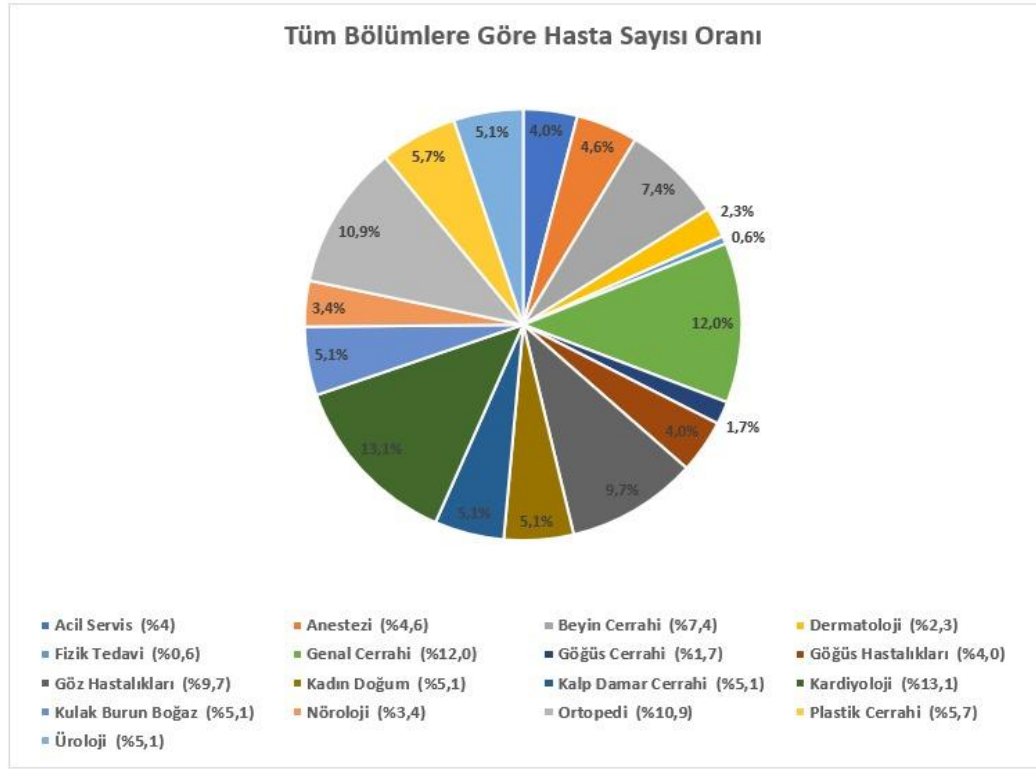
4.BULGULAR

4.1. Çalışmaya Alınan Anti-HCV Pozitif Hastaların Demografik Özellikleri ve Başvurdukları Klinikler

1 Mart 2013 ve 31 Mart 2022 tarihleri arası hastanenin poliklinik ve acil servislerine ayaktan başvuran toplam 245987 hastanın anti-HCV testi yapılan 42183'si incelendi. Hastaların 367'sinde (%0.87) anti-HCV pozitifliği saptandı. İç hastalıkları gastroenteroloji ve enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji polikliniklerinden halihazırda takipli olan 161 hasta çalışma dışı bırakıldı. 22 hastaya ulaşılamadı. 8 hasta da eksik veri nedeniyle çalışmaya alınmadı. Çalışmaya 176 hasta alındı. Hastaların 78 'i (%44) kadın, 98'i (%56) erkek ve yaş ortalamaları 62 ± 19 , ortalama yaş 62 olarak saptandı. Kadınların yaş ortalaması 62 ± 21 erkeklerin yaş ortalaması 62 ± 18 ve yaş aralığı 18-94 yıl olarak saptandı. Hasta verileri Tablo II' de gösterilmiştir.

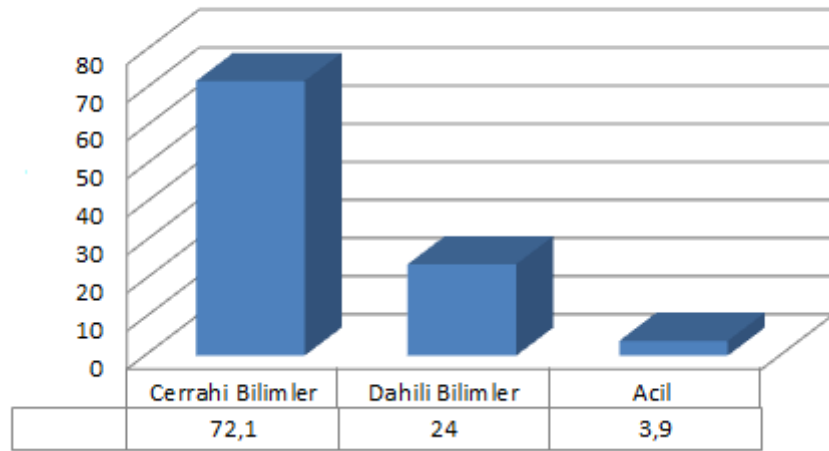
Tablo II. Hasta sayıları ve genel bilgiler

Hasta Sayısı	176
Yaş Ort $\pm$ SS	
Kadın	62 ± 21
Erkek	62 ± 18
Cinsiyet	
Kadın n (%)	78 (%44)
Erkek n (%)	98 (%56)



Grafik 1. Tüm Bölümlere Göre Hasta Sayıları Oranı

Anti-HCV pozitifliğinin en çok genel cerrahi, kadın hastalıkları ve doğum, göz hastalıkları, nöroşirurji, üroloji, plastik ve rekonstrüktif cerrahi, kulak burun boğaz hastalıkları ve ortopedi ve travmatoloji anabilim dallarının oluşturduğu cerrahi bilimlere (%72,1), ardından dahili bilimlere (%24) ve son olarak acil anabilim dalına (%3,9) başvuran hastalar arasında olduğu görüldü. Tüm bölümlere göre hasta sayıları oranı Grafik 1 ve Grafik 2’ de gösterilmiştir.



Grafik 2. Anti-HCV pozitifliği bölümlere göre dağılımı

4.2. Anti-HCV Pozitif Hastalarda Laboratuvar Verileri

Anti-HCV pozitifliği olan tüm hastalarda transaminazlar, INR, albümin, kreatinin ve trombosit değerleri Tablo III'de gösterilmiştir.

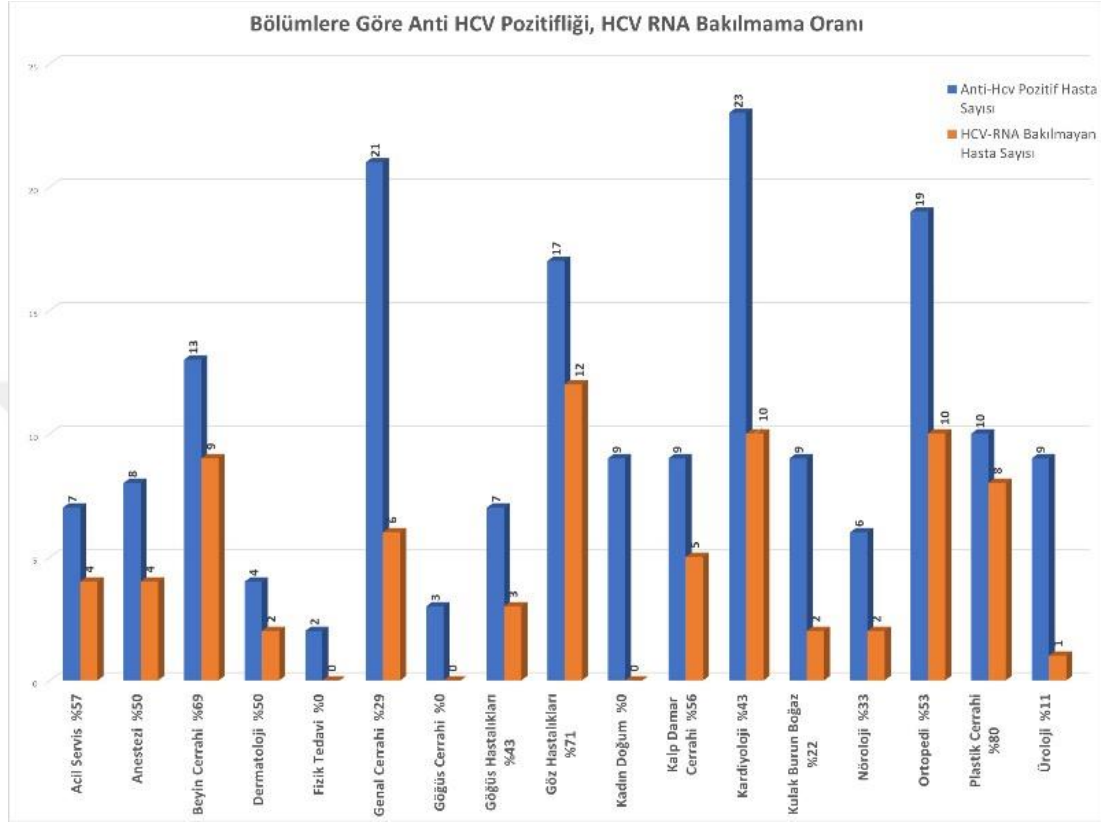
Tablo III. Anti-HCV pozitif hastalarda biyokimya, trombosit, koagülasyon verileri

ALT(U/L)	AST (U/L)	Trombosit(/mm)	Albumin(g/dl)	INR	Kreatinin(mg/dl)
31 ± 20	34 ± 24	249403 ± 7645	39,3 ± 4	1,06 ± 0,43	1,02 ± 0,31

4.3. HCV-RNA Bakılmama Oranı Ve Hastaların Farkındalığı

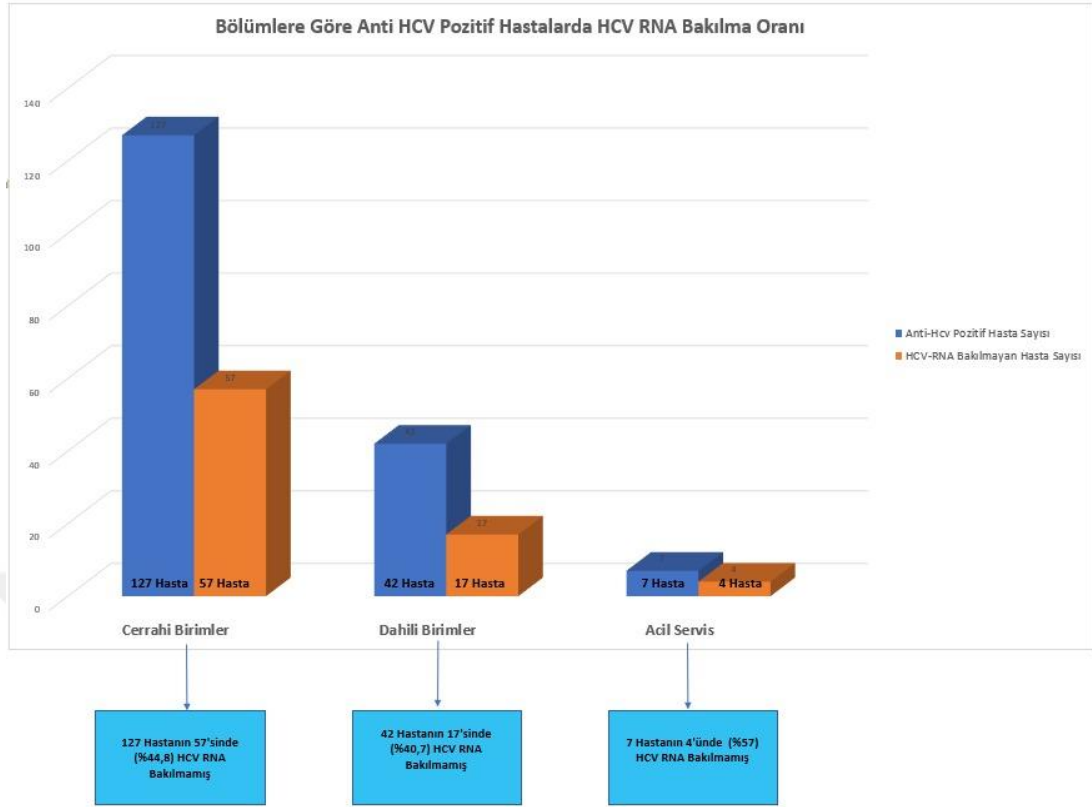
Çalışmaya alınan 176 hastanın, cerrahi bilimlere başvuranlarının sayısı 127 (%72,1), dahili bilimlere başvuranlarının sayısı 42 (%24) ve acil servise başvuranlarının sayısı 7 (%3,9)'dır. Bu hastaların 98'ünde (%55,6) HCV RNA tetkiki istenilmiştir. HCV RNA tetkiki istenilmeyen 78 hastanın 57'si (%73) cerrahi bilimlere, 17'si (%21) dahili bilimlere ve 4'si (%6) acil servise başvuran hastalar

arasındadır. Bölümlere göre Anti-HCV pozitifliği ve HCV RNA bakılmama oranı Grafik 3’ te gösterilmiştir.



Grafik 3. Bölümlere Göre Anti-HCV Pozitifliği ve HCV RNA Bakılmama Oranı

Çalışmamız verilerine göre, cerrahi birimlerde, anti-HCV pozitifliği saptanmış olmasına rağmen, 127 hastanın 57 sinde (%44,8) HCV-RNA istemi yapılmamıştır. Antikor pozitifliğine rağmen, HCV-RNA isteminin yapılmama oranı iç hastalıkları hariç dahili birimlerde 42 hastanın 17’sinde(%40,7), acil serviste 7 hastanın 4’sinde (%57) olarak saptanmıştır. HCV RNA bakılmama oranı, acile servise ve cerrahi birimlere başvuran hastalarda, dahili (p<0,001) bilimlere başvuran hastalara göre anlamlı olarak daha yüksektir. Dahili ve cerrahi bölümlere göre Anti-HCV pozitif hastalarda HCV RNA bakılma oranı Grafik 4’ te gösterilmiştir.



Grafik 4. Bölmelere Göre Anti-HCV Pozitif Hastalarda HCV RNA Bakılma Oranı

HCV RNA bakılan hastaların 44'ünde (%44) negatiflik, 54'inde (%54) pozitiflik saptandı. HCV RNA bakılmayan hastalar ile iletişim kurulmaya çalışıldı. Hasta veya yakınlarına anti-HCV pozitifliği bilgisi ve HCV enfeksiyonu tedavisi veya izlemi kararının olup olmadığı soruldu. Yanlış ve/veya eksik telefon bilgisinin verilmesi, telefona yanıt alınamaması gibi nedenlerle 22 hastaya ulaşılamadı ve bu hastalarda testin yapılıp yapılmadığına ilişkin bilgi elde edilemedi. Ulaşılabilen 176 hastanın 98'inde (%55) HCV RNA testinin yapıldığı ve hastalık farkındalığının olduğu, 72 (%40) hastada anti-HCV pozitifliği farkındalığının olmadığı, 3 hastanın exitus olduğu, exitus olan 2 hastada testin yapıldığı, 1'inde testin yapılıp yapılmadığına ve hastaların bilgilendirilip bilgilendirilmediğine ilişkin kesin bilginin bulunmadığı öğrenildi.

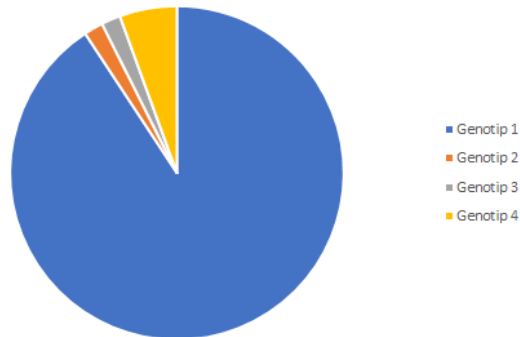
4.4.HCV-RNA Bakılan Ve Bakılmayan Hastalarda Yaş, Laboratuvar Verileri

HCV RNA bakılan 98 ve bakılmayan 78 hastada transaminazlar, INR, albumin, total bilirubin, kreatinin ve trombosit değerleri Tablo IV’ te gösterilmiştir. HCV RNA bakılan hastalar (57 ± 20) ile bakılmayan hastaların (54 ± 22) yaşları arasında fark saptanmadı. HCV RNA bakılan hastalarda, bakılmayan hastalara göre ölçümlerde anlamlı fark saptanmadı.

Tablo IV. HCV RNA bakılan ve bakılmayan hastalarda biyokimya, trombosit ve koagülasyon verileri

	ALT(U/L)	AST (U/L)	Trombosit(/mm)	Albumin(g/dl)	INR	Kreatinin(mg/dl)
HCV RNA BAKILAN	$31,3\pm21,3$	$34\pm24,3$	248566 ± 1297	$39,3\pm2,7$	$1,01\pm0,3$	$1,06\pm0,98$
HCV RNA BAKILMAYAN	$31,5\pm20,4$	$34,3\pm23,2$	249403 ± 1432	$39,4\pm2,2$	$1,06\pm0,6$	$1,07\pm0,78$

HCV-RNA pozitif olan 54 hastada 49’sinde (%90.7) HCV genotip 1, 1’i (%1,9) genotip 2, 1’i (%1,9) genotip 3 ve 3’ü genotip 4 (%5,5) saptanmıştır. Kronik HCV enfeksiyonlu hastaların HCV genotiplerinin dağılımı Grafik 5’ te gösterilmiştir.



Grafik 5. Kronik HCV enfeksiyonlu hastaların HCV genotiplerinin dağılımı

4.5.HCV-RNA Pozitif ve Negatif Hastaların Yaşı ve Cinsiyete Göre Dağılımı

HCV RNA pozitif ve negatif hastaların yaşa ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 5’ te yaş gruplarına göre dağılım şekli gösterilmiştir. HCV RNA pozitif hastalar ile negatif olan hastalar arasında kadın erkek sayısında anlamlı bir fark saptanmadı. ($p=0,294$) HCV RNA pozitif hastalarda, negatif olanlara göre yaş ortalaması daha fazla bulundu ($p<0.014$). En yüksek oran 60-69 yaş aralığında bulundu. HCV RNA negatif olan hastalarda daha eşit dağılım saptandı.

Tablo V. HCV RNA pozitif ve negatif hastalarda yaş ve cinsiyet özellikleri

	HCV RNA POZİTİF HASTA (54)	HCV RNA NEGATİF HASTA (44)
Yaş Ort $\pm$ SS	62 $\pm$ 12	52 $\pm$ 13
Cinsiyet n (%)		
Kadın	19 (35)	21 (47)
Erkek	35 (65)	23 (53)

4.6.HCV-RNA Pozitif ve Negatif Hastalarda Laboratuvar Verileri

HCV RNA pozitif ve negatif hastalarda transaminazlar, INR, albumin, total bilirubin, kreatinin ve trombosit değerleri Tablo VI’ da gösterilmiştir. HCV RNA pozitif olan hastalarda negatif olanlara göre ALT ($p<0,001$), AST ($p <0,001$) ve kreatinin değeri ($p<0,05$) anlamlı olarak yüksek, trombosit sayısı ($p<0,01$) anlamlı olarak düşük bulundu. HCV RNA pozitif olan hastalarda negatif olanlara göre anti-HCV düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu ($p <0,001$). HCV RNA pozitif ve negatif olan hastalarda anti-HCV ortalama düzeyi Tablo VII’ de gösterilmiştir.

Tablo VI. HCV RNA negatif ve pozitif hastalarda biyokimya, trombosit ve INR değerleri

	ALT(U/L)	AST (U/L)	Trombosit(/mm)	Albumin(g/dl)	INR	Kreatinin(mg/dl)
HCV RNA NEGATİF	31,5±17,3	34,3±21,3	228566±1580	40,3±2,1	1,04±0,7	1,01±0,68
HCV RNA POZİTİF	51,3±18,4	53,3±21,2	178566±1520	32,3±2,4	1,15±0,4	1,11±0,68

Tablo VII. HCV RNA negatif ve pozitif hastalarda anti-HCV ortalama düzeyi

Anti-HCV Düzeyi (ortalama) IU/ML	
HCV-RNA POZİTİF OLAN	7,6 ± 2,3
HCV RNA NEGATİF OLAN	2,8 ± 0,8

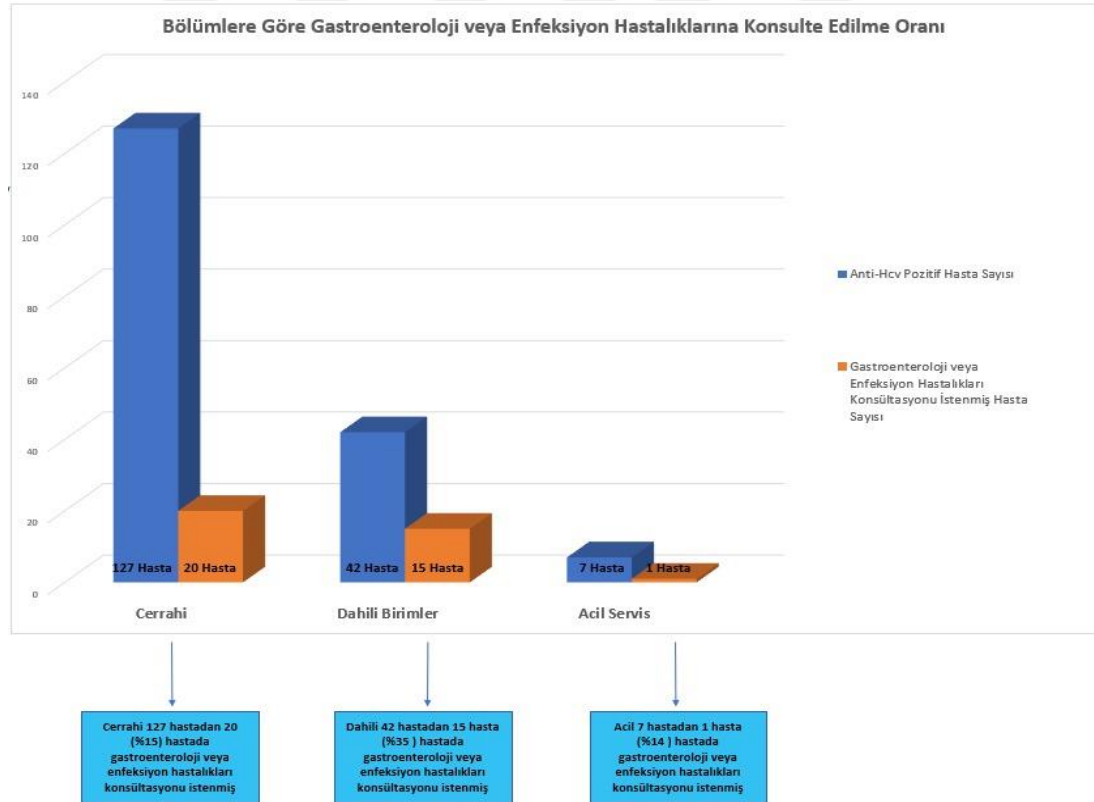
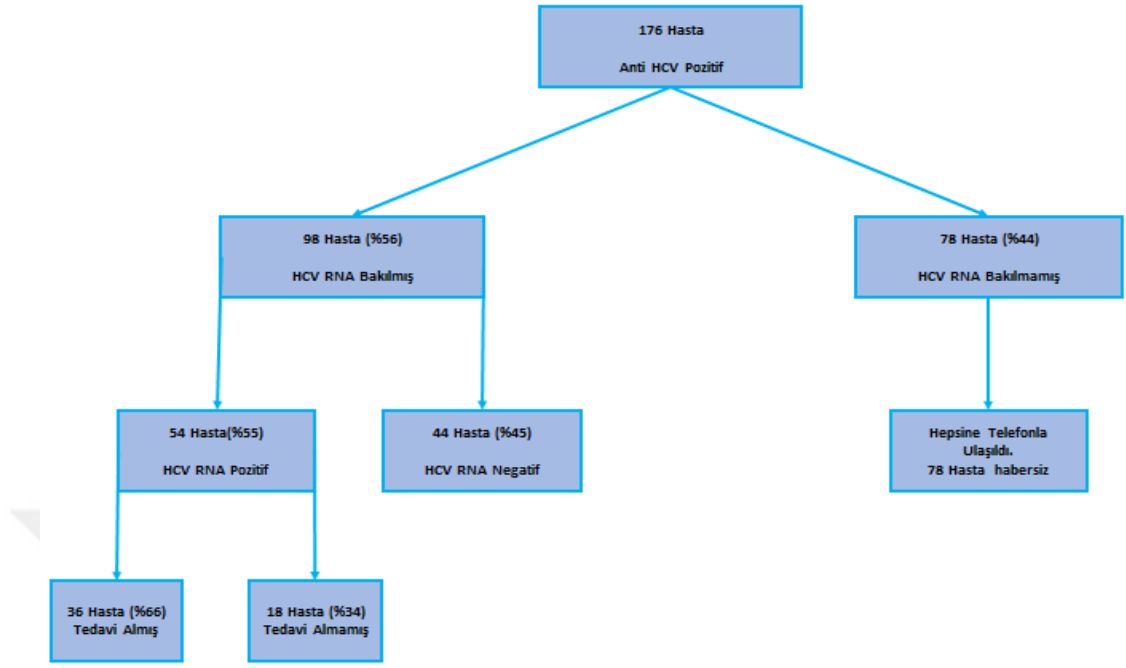
4.7. HCV-RNA Pozitif ve Negatif Hastalarda Tedavi Oranları

Hastane ilaç rapor kayıtlarından HCV RNA pozitif saptanan 54 hastanın 36'sının (%66) tedavi aldığı bilgisine ulaşıldı. HCV RNA negatif saptanan 44 hastanın tedavi almadığı saptandı.

4.8. HCV RNA Bakılmayan Hastalarda Tetkik ve Tedavi Oranları

HCV RNA bakılmayan 78 hastaya ulaşıldığında exitus olan hastalardan 1'inin tedavi almadığı öğrenildi. Kalan 77 hastada anti-HCV pozitif olduğunu bilen 77 hastanın 3'sünün tedavi aldığı, bilgisine ulaşıldı. Anti-HCV pozitifliğinden haberdar olmayan 72 hastaya en yakın sağlık kuruluşuna ileri inceleme için başvuruları uyarısı yapıldı. Hastalarda tetkik ve tedavi oranları Tablo VIII' de gösterilmiştir. Hastalarda gastrosenteroloji veya enfeksiyon hastalıkları konsülte edilme oranı Grafik 6' da verilmiştir.

Tablo VIII. Hastalarda Tetkik Ve Tedavi Oranları



Grafik 6. Hastaların Gastroenteroloji veya Enfeksiyon Hastalıklarına Konsülte Edilme Oranı

5.TARTIŞMA

Kronik HCV enfeksiyonu Türkiye’de ve dünyada önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. HCV enfeksiyonu ile ilgili tarama ve tanı süreci HCV’ye karşı gelişen antikorların saptanması ile başlar. Antikoru negatif olması ciddi immunsupresyon ve yakın zamanlı maruziyet olmaması durumunda enfeksiyon durumunu dışlar. Anti-HCV antikoru pozitif saptanması durumunda güncel yaklaşım HCV RNA veya HCV kor antijeni bakılması ile aktif enfeksiyonun doğrulanmasıdır. Bu doğrulanmanın yapılmaması hastanın tanı almaması ve tedavinin yapılmaması, kronikleşme ve bulaş gibi sonuçlara neden olabilir (3-4).

Günümüzde etkin tedavi stratejileri olmasına rağmen, HCV ile enfekte olmuş bireylerin çoğu tanı ve tedavi almamış olarak yaşamaya devam etmektedir(19). Tedavi edilmeden bırakıldığında, kronik HCV enfeksiyonu olan bireylerin yaklaşık %15-30’u siroza ilerlemekte, bu da son dönem karaciğer hastalığına ve HCC’ye neden olmaktadır (17,20).

Çalışmamızda, 9 yıllık süre içerisinde anti-HCV istemi ile laboratuvarımıza gönderilen 42183 hastanın test sonuçlarına göre 367 (%0.87) hastada antikor pozitifliği saptanmıştır. Ülke genelinde yapılmış olan geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışmalar açısından ise TKAD tarafından 2008-2011 yılları arasında gerçekleştirilen çalışmada 5471 kişide anti-HCV pozitifliği % 0,95 olarak saptanmıştır (96). Viral Hepatitle Savaşım Derneği’nin (VHSD) iki ayrı grup çalışması mevcut olup sağlık ocaklarında 2008-2011 yılları arasında yürütülen tarama çalışma verisi sonucu anti-HCV pozitiflikleri 2008 yılında 41,006 kişide % 0.5; 2009 yılında 46 471 kişide % 0.4; 2010 yılında 40 954 kişide % 0.4; 2011 yılında da 21,785 kişide % 0.7 olarak saptanmıştır (93). Yine VHSD tarafından Otobüs Projesi’nde ise ülke genelinde çok sayıda il dolaşarak toplumdaki bireylerden kan alınmış ve toplam 36,554 kişide anti-HCV pozitifliği % 0.9 olarak sonuçlanmıştır (94). Saptanan bu sonuçlar sevindirici olmakla birlikte HCV enfeksiyonunun belli risk grupları dışında ülke genelinde ciddi ve yaygın bir sorun oluşturmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda tüm hastalardan yalnızca 98 (%55,6) hastanın serumunda HCV-RNA düzeyi istem yapılmış, 78 (%44,4) hastadan istem yapılmamıştır. Bu oran, Türkiye’de yapılan benzer büyüklükteki 158 preoperatif hastanın incelendiği çalışmada saptanan orana (%52,5) yakındır (99). Ancak, Türkiye’de 409 hastanın alındığı bir başka çalışmada HCV RNA testi yapılma oranı %85,5 bulunmuştur (100). Prevalans çalışmalarında olduğu gibi HCV RNA testi ile ilgili çalışmalardaki farklı oranlar, hastanelerin hizmet niteliği ve tetkik ve tedavi ile ilgili bölümlerin bulunup bulunmamasına veya çalışmaya alınan hasta profilinin farklılığından dolayı olabilir. Ayrıca hastaların başvurduğu kliniklerin farklı olması da oranları değiştirebilmektedir. HCV RNA bakılan ve bakılmayan hastalar ilk başvuru kliniklerine göre değerlendirildiğinde acil servise başvuran hastalarda, izleyen dönemde HCV RNA bakılma oranının dahili ve cerrahi bilimlere başvuranlara göre daha düşük olduğu ortaya koyuldu. Acil servis yoğunluğuna veya akut tablonun tedavisinin ön planda olmasına bağlı olarak HCV enfeksiyonu gibi kronik bir hastalık için ileri tetkik yaptırma konusunda hastanın uyarılması atlanmış olabilir. Yine de anti-HCV testi istenen hastada, sonuçların pozitif saptanması durumunda başvuru şikayetinden bağımsız olarak hastanın bilgilendirilmesi akılcıdır. Anti-HCV pozitif saptanmış hastaların yarısında HCV-RNA isteminin yapılmamış olması klinisyenlerin, test istemlerini yaptıktan sonra test sonuçlarını takip etmediğini gösterebilir. Özellikle cerrahi operasyon planlanan tüm hastalarda, olası bulaşların önlenmesi amacıyla HBsAg, anti- HCV ve anti-HIV 1/2 taramasının yapılması ülkemizde hala sıklıkla uygulanmaktadır. Her hastanın potansiyel olarak enfektif kabul edilmesi gerektiği ve tüm hastalara karşı aynı koruyucu önlemlerin alınması gerektiği vurgulanmakta, ancak operasyon öncesi tarama testlerinin yapılmasını destekleyen çalışmalar da bulunmaktadır (21-23). Bazı çalışmalar ise tarama yapmaya gerek olmadığını, genel enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınmasının yeterli olacağını ileri sürmektedir (24). Çalışmamız verilerine göre, cerrahi birimlerde, anti-HCV pozitifliği saptanmış olmasına rağmen, 127 hastanın 57 sinde (%44,8 oranında) HCV-RNA istemi yapılmamıştır. Bu veri bize, cerrahi birimlerin rutin operasyon öncesinde tetkikleri istediğini, operasyon sonrasında da sonuçları kontrol etmediğini düşündürmektedir. Antikor pozitifliğine rağmen, HCV-RNA isteminin yapılmama oranı iç hastalıkları hariç dahili birimlerde 42 hastada 17 (%40,7) olarak

saptanmıştır. Hitit Üniversitesi'nde Ocak 2017-Ocak 2020 tarihleri arasında yapılan çalışmaya göre, bölümlere göre test yapılmayan hasta yüzdesi cerrahi kliniklerde %65,38 ($n = 85/130$), acil serviste %61,02 ($n = 72/118$), dahili bilimlerde %16,67 ($n = 88/528$) olarak saptanmış.

HCV-RNA pozitif olan 54 hastada 49'sinde (%90.7) HCV genotip 1, 1'i (%1,9) genotip 2, 1'i (%1,9) genotip 3 ve 3'ü genotip 4 (%5,5) saptanmıştır. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi'nde 2018 yılında yapılan 41 hastanın alındığı çalışmada %90.2 HCV genotip 1, %2.4 genotip 2, %2.4 genotip 3 ve genotip 4 %4.9 saptanmıştır (103). Amerika'da 2018 yılında yapılan bir çalışmada %71 genotip 1, %19 genotip 2, %10 genotip 3 saptanmıştır (93).

Çalışmaya 176 hasta alındı. Hastaların 78 'i (%45) kadın, 98'i (%55) erkek idi. Antikor pozitifliği erkek cinsiyette daha yüksek gibi görünse de tüm hastalardan HCV-RNA istemi yapılmamış olduğu için HCV enfeksiyonu olan hastalarda cinsiyet dağılımı değerlendirilememiştir.

HCV RNA pozitif olan hastalarda yaş ortalaması HCV RNA negatif olanlara göre daha yüksek bulundu. Yaş ile ilişkili olarak cinsiyete bağlı değişikliklerin araştırıldığı başka bir çalışmada da kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda 60 yaş altı popülasyonda kadınların, 60 yaş üstü popülasyonda erkeklerin daha fazla olduğu gösterilmiştir (86). Yaş ile beraber anti-HCV seropozitifliğinin ve HCV RNA pozitifliğinin artması, 1992'den önce kan ürünü ve organ donörlerinde rutin HCV taramasının yapılmamasına ve hemodiyaliz hastalarında HCV pozitivitesine göre kullanılan cihazların ayrılmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

HCV RNA pozitif olanlarda ortalama anti-HCV düzeyi 7,6 IU/ML iken HCV RNA negatif olanlarda ortalama anti HCV düzeyi 2,8 IU/ML olarak bulundu. Bu bulgular mevcut literatür ile kısmen uyum gösterdi. Anti-HCV pozitifliği sebebi olarak ileri yaş yanı sıra bir takım romatolojik hastalıklar, bağ doku hastalıkları da sebep olmaktadır ancak çalışmamızda bununla ilgili veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda, anti-HCV istemi ile laboratuvarımıza gönderilen ve antikor pozitifliği saptanarak HCV-RNA istemi yapılan 98 hastanın 44 (%44.8)'inde negatif sonuç alınmış, bu duruma klinikte 'Yalancı Pozitiflik' denmektedir. 54 (%55.2) hastada

viral yük pozitif olarak bulunmuştur. Çalışmamızda tüm anti-HCV bakılan 42183 hastanın 54'(%0,12)ünde HCV-RNA pozitif saptanmıştır.

Çalışmamızda cerrahi bilimlerde 127 hastadan 20 (%15) hastada gastroenteroloji veya enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu istenmiş. Dahili bilimlerde 42 hastadan 15 hasta (%35) hastada gastroenteroloji veya enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu istenmiş. Acil serviste 7 hastadan 1 hastada (%14) gastroenteroloji veya enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu istenmiş. Mevcut durum hastaların sözel olarak gastroenteroloji veya enfeksiyon hastalıklarına yönlendirilmiş olmasından kaynaklı veya hastane sistemi üzerinden resmi konsültasyon açılmadan sözel olarak danışılmasından olabilir.

Anti-HCV pozitifliğinin en çok, genel cerrahi, kadın hastalıkları ve doğum, göz hastalıkları, nöroşirürji, üroloji, plastik ve rekonstrüktif cerrahi, kulak burun boğaz hastalıkları ve ortopedi ve travmatoloji anabilim dallarının oluşturduğu cerrahi bilimlere (%72,1), ardından dahili bilimlere (%24) ve son olarak acil anabilim dalına (%3,9) başvuran hastalar arasında olduğu görüldü. Acil servis yoğun olmasına veya akut tablonun tedavisinin ön planda olmasına bağlı olarak HCV enfeksiyonu gibi kronik bir hastalık için ileri tetkik yaptırma konusunda hastanın uyarılması göz ardı edilmiş olabilir. Yine de anti-HCV testi istenen hastada, sonuçların pozitif saptanması durumunda başvuru şikayetinden ilişkisiz olarak hastanın bilgilendirilmesi akılcıdır.

Anti-HCV pozitif olan hastaların laboratuvar verileri değerlendirildiğinde serum transaminazlar, koagülasyon parametreleri, albumin, bilirubin ve kreatin değerlerinin normal aralıkta olduğu görüldü. Hepatit C'ye karşı antikor saptanan hastaların yaklaşık %50'sinde veya anlamlı bir bölümünde serum transaminazları normal bulunmuştur. Kronik HCV enfeksiyonu olan hastaların ise 1/3'ünde ALT değerlerinin normal olduğu saptanmıştır. Çalışmaya alınan 176 hastanın sadece 54'inde (%30) HCV RNA pozitif bulunduğundan, bir diğer deyişle hastaların çoğunda viremi olmadığından, laboratuvar sonuçlarının ortalaması normal aralıkta saptanmış olabilir. Çalışmamızda HCV RNA pozitif olan hastalarda negatif olanlara göre ALT ($p<0,001$), AST ($p<0,001$) ve kreatinin değeri ($p<0,05$) anlamlı olarak yüksek bulundu. Trombosit sayısında anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0,01$).

Çalışmamızda 176 hastanın 98'inde (%55) HCV RNA testinin yapıldığı ve hastalık farkındalığının olduğu, 72 (%40) hastada anti-HCV pozitifliği farkındalığının olmadığı, 3 hastanın exitus olduğu, exitus olan 2 hastada testin yapıldığı, 1'inde testin yapıp yapılmadığına ve hastaların bilgilendirilip bilgilendirilmediğine ilişkin kesin bilginin bulunmadığı öğrenildi. Çalışmamız verilerine göre, anti-HCV pozitifliği saptanmış hastaların gastroenteroloji-enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvurup başvurmadıkları değerlendirildiğinde, HCV-RNA pozitif olarak saptanan hastaların 48'unun (%89) poliklinik takibinin olduğu, 6'sinin (%11) poliklinik başvurusunun olmadığı gözlenmiştir. Aynı oranlar HCV-RNA negatif hastalar için sırasıyla 39 (%89) ve 5 (%11) olarak saptanmıştır. HCV-RNA istemi olmayan hastalar değerlendirildiğinde 3 hastanın (%3) gastroenteroloji-enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvurduğu, 75 hastanın (%97) gastroenteroloji-enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvurusunun olmadığı ve hastaların farkındalığının olmadığı ortaya çıkmıştır. Anti-HCV pozitifliği saptanan hastaların gastroenteroloji-enfeksiyon hastalıkları polikliniğine yönlendirilmesi, HCV-RNA istemlerinin yapılmasını sağlayarak hastaların tanı ve tedavi şansını arttıracak en önemli etken gibi görünmektedir. Bu oran, Türkiye'de 58 hastanın 52'sinde (%89) farkındalığın olmadığını gösteren çalışmanın verilerine göre düşüktür (99). Ancak fark, çalışmamızın preoperatif yanı sıra dahili bilimlere ve acil servise başvuran hastaları da içermesi ile alakası olabilir. ABD'de intravenöz ilaç kullanan 540 kişide yapılan bir çalışma, anti-HCV pozitif saptanan 145 kişinin 99'unda (%68) farkındalık olmadığını ortaya çıkarmıştır (91). Tayvan'da HCV prevalansının yüksek olduğu köylerde yapılan bir çalışmada da farkında olmayan kişi oranı %35 olarak bulunmuştur (82). DSÖ verilerine göre HCV enfekte bireylerin %20'sinden azı enfekte olduğunu bilmektedir (73). Bu farklar, verilerin genel popülasyon taraması sonucu veya önceden hastanede taraması yapılmış hastaların sorgulanması ile elde edilme ve/veya epidemiyolojik, coğrafi farklılıklar ve demografik özelliklerdeki değişkenlikler ile alakalı olabilir (94).

Hastane ilaç rapor kayıtlarından HCV RNA pozitif saptanan 54 hastanın 36'sının (%66) tedavi aldığı bilgisine ulaşıldı. HCV RNA negatif saptanan 44 hastanın tedavi almadığı saptandı. HCV RNA bakılmayan 78 hastaya ulaşıldığında exitus olan hastalardan 1'inin tedavi almadığı öğrenildi. Kalan 77 hastada anti-HCV

pozitif olduğunu bilen 77 hastanın 3'sünün tedavi aldığı, bilgisine ulaşıldı. Anti-HCV pozitifliğinden haberdar olmayan 72 hastaya en yakın sağlık kuruluşuna ileri inceleme için başvuruları uyarısı yapıldı.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2030 yılına kadar olan süreçte dünya genelinde yeni hepatit C hastalarını %90, mortaliteyi %65 azaltma amacı vardır (13). 2015 yılında yayımlanan TURHEP çalışmasında 2013 yılında Türkiye'de yaklaşık 514000 hastanın HCV ile enfekte olduğu, bu hastaların 5500'ünün yeni tanı aldığı, sadece 4200 hastanın HCV nedeniyle tedavi aldığı ortaya çıkarılmıştır (1). Buradan da yola çıkılarak daha tedavi olmayı bekleyen hasta grubu tedavi alanlardan çok daha fazladır. Dünya üzerinde de yapılan çalışmalarda HCV ile enfekte hastaların %50-80'inin tanı alamadığı, sadece %20'sinden azının uygun tedavi aldığı bildirilmiştir (14). Buna rağmen, birçok hasta geliştirilen tarama politikaları sayesinde tanı konulmayı beklemektedir. Ne yazık ki, hiçbir ülkede ideal bir HCV tarama programı ortaya koyulamamıştır. Bu nedenle en azından mikroeliminasyon yapmanın doğru bir strateji olduğu düşünülmektedir. Daha önce yayımlanan pek çok çalışmada riskli grup olduğu belirlenmiş; damardan ilaç kullanıcıları, hemodiyalize girenler, cezaevinde olanlar gibi gruplar mikroeliminasyonların akılcı hedefleri gibi ortaya çıkmaktadır. Tarama ve tedavi hedeflendiği diğer bir grup da herhangi bir nedenle tarama yapılan (evlilik öncesi, girişimler öncesi) kişiler arasındaki enfekte kişilerdir. Türkiye'de cerrahların çoğu cerrahi öncesinde hastalardan ampirik olarak hepatit serolojisi istemektedir.

HCV tanısı için kullanılan geleneksel iki aşamalı algoritmaya göre ilk aşamada serumda HCV antikorunun saptanmasını takiben ikinci aşamada yeni bir serum örneğinde HCV-RNA çalışmakta iken, CDC tarafından 2013 yılında yayınlanan raporda ABD'nde bu iki aşamalı algoritmanın ulusal bir değerlendirmesi yapılmış ve yeni HCV antikor pozitifliği saptanan hastaların %50'sinde HCV-RNA test isteminin yapılmamış olduğu ortaya konmuştur (32). Bunun yanında, "Akılcı Laboratuvar Kullanımı Projesi"nde refleks test uygulamasına göre, anti-HCV pozitifliği saptanan hastalarda refleks test tanımlamasıyla HCV-RNA isteminin yapılması uygulanabilir. Bu sebeple, HCV antikoru pozitif olarak saptanmış serumda refleks test olarak HCV-RNA'nın çalışılması önerilmektedir (33-35). Ancak ülkemiz şartlarına göre değerlendirildiğinde tek basamaklı algoritmanın uygulamasında bazı

olası olumsuzluklar göze çarpmaktadır. HCV antikor pozitifliklerinin bir kısmının yalancı pozitiflikler olması ve HCV-RNA testinin yüksek maliyetli bir test olması, algoritmaya mutlaka enfeksiyon hastalıkları-gastroenteroloji polikliniği'nde takip seçeneğinin eklenmesini zorunlu kılmaktadır. Ayrıca hastane sistemlerinde anti-HCV pozitif çıkan durumlarda oluşturulabilecek alarm butonu ile tetkik isteyen hekimin dikkati çekilebilir. Bu yöntemle de HCV-RNA istenme oranı veya gastroenteroloji-enfeksiyon hastalıkları konsultasyon oranı artabilir. Bu durumda anti-HCV pozitif olduğu halde eksik istem nedeniyle tanı alamamış hastaların tanı ve tedavisi sağlanabilecektir.



6.SONUÇ

Sonuç olarak, kronik HCV enfeksiyonu ülkemizde normal popülasyonda çok yaygın olmamakla birlikte belli bazı riskleri olan kişilerde daha yüksek oranda görülebilen, ağırlıklı olarak kanla ve parenteral yolla bulaşan, akut enfeksiyon döneminde çoğunlukla saptanamayan ve ilerdeki yıllarda çoğunlukla tesadüfen yapılan kan tetkikleri sonucu tanı konan; güncel tedavi yöntemleriyle tedavi yanıtları oldukça yüksek olan bir viral hepatit tablosudur. HCV tanısını koymada, yapılan rutin tetkikler ve ameliyat öncesi tetkikler ön planda olduğundan bu tetkikleri isteyen hekimlerin tetkik sonuçlarını titizlikle yorumlaması ve pozitiflik saptanan kişileri vakit geçirmeden gastroenteroloji uzmanına veya enfeksiyon hastalıkları uzmanına yönlendirmesi hasta açısından bir an önce takip ve gerekirse tedaviye başlama açısından çok yararlı olacaktır. Ayrıca nozokomiyal yolla bulaşın en fazla gözlenen bulaş yolu olduğu göz önüne alınarak tüm invaziv girişimlerde sterilizasyon ve dezenfeksiyon işlemlerine özen gösterilmesi ve universal önlemlere titizlikle uyulması ihmal edilmemelidir (90).

EKLER

Ek.1 Etik Kurul Kararı

ADÜ Evrak Tarih ve Sayısı: 01.02.2023-306913



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : E-53043469-050.04.04-306913
Konu : Kararlar

01.02.2023

Sayın Dr. Öğr. Üyesi İsmail TAŞKIRAN
Öğretim Üyesi

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 26.01.2023 tarihinde yapılan olağan toplantısında çalışmanızla ilgili alınan 20 nolu karar aşağıda sunulmuştur. Bilgilerinize sunarım.

Karar No: 20

Protokol No: 2022/220

Sorumlu Yürütücü: Dr.Öğr.Üyesi İsmail TAŞKIRAN
İç Hastalıkları AD

Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Dr.Öğr.Üyesi İsmail TAŞKIRAN'ın "Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi'nde tesadüfen Anti-HCV pozitif saptanan hastalara gastroenteroloji dışı bölümlerin yaklaşımı" başlıklı klinik araştırmasının 29.12.2022 tarihli kurul kararında eksiklikler saptanmıştı. 24.01.2023 tarihli gelen dilekçesi ve ekleri görüldü.

Sonuçta, klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Yine sorumlu araştırmacıya; Form 2'nin 14.1.'in son bölümünde taahhüt edilen çalışma bittikten sonra nihai raporun, [Sonuç Raporu (web'te), ve ORF (Olgu Rapor Formu/Anket)] gönderilmesi gerektiğinin hatırlatılmasına ve sorumlu yürütücülerinin bu hususa özen göstermesi gerektiğinin bir kez daha vurgulanmasına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Prof. Dr. Hatice ERTABAKLAR
Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSUNAKNT7F

Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ebd?ek=5740&eD=BSUNAKNT7F&eS=306913>

Adres:ADÜ Merkez Kampüs Aytepe Mevkii 09100 Efeler/AYDIN
Telefon:0256 220 4203 Faks:0256 220 4599
e-Posta:goetik@adu.edu.tr Web:akademik.adu.edu.tr/fakulte/med/
Kep Adresi:adnanmenderesuniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için: Necla YILDIZ
Unvanı: Memur



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Yee T, Griffioen A, Sabin CA, Dusheiko G, Lee CA. The natural history of HCV in a cohort of haemophilic patients infected between 1961 and 1985. *Gut*. 2000; 47(6), 845-851.
2. Murray PR, Rosenthal KS, Praller MA. Medical microbiology. Elsevier Health Sciences; 2015.
3. Barut HŞ, Günel Ö. Dünyada ve ülkemizde hepatit C epidemiyolojisi. *Klinik Dergisi*. 2009; 22(2), 38-43.
4. Chopra S, Arora S. Patient evaluation and selection for antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection. UpToDate, Bloom, A (Ed), UpToDate, Waltham, MA. Accessed on January, 28. 2015.
5. Getchell JP, Wroblewski KE, DeMaria JrA, Bean CL, Parker MM, Pandori M, Pesano RL. Testing for HCV infection: an update of guidance for clinicians and laboratorians. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2013; 62(18).
6. Cresswell FV, Fisher M, Hughes DJ, Shaw SG, Homer G, Hassan-Ibrahim MO. Hepatitis C core antigen testing: a reliable, quick, and potentially cost-effective alternative to hepatitis C polymerase chain reaction in diagnosing acu. 2014.
7. Hezode C, Treatment of hepatitis C: Results in life. *Liver Int* 2018;38(Suppl 1):21-7.
8. World Health Organization. Hepatitis C Factsheet [Internet]. Geneva: WHO [erişim 22 Şubat 2019].
9. World Health Organization. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. 2018.
10. Papatheodoridis G, Hatzakis A. Public health issues of hepatitis C virus infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26(4):371-80.
11. MohdHanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57(4):1333-42.

12. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(11):1020-6. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.06.028>
13. Aygen B, Demirturk N, Turker N, ve ark. Kronik hepatit C virusu infeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu-2017
14. Pfaller MA. Molecular Biology. In: Isenberg HD (Editor) Washington. *Essential Procedures for Clinical Microbiology.* Washington, DC: ASM Press; 1998:579-668.
15. Lanini S, Easterbrook PJ, Zumla A, Ippolito G. Hepatitis C: global epidemiology and strategies for control. *Clinical Microbiology and Infection.* 2016; 22(10), 833- 838.
16. Mauger DM, Golden M, Yamane D, Williford S, Lemon SM, Martin DP, Weeks KM. Functionally conserved architecture of hepatitis C virus RNA genomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2015; 112(12), 3692-3697.
17. Suzuki T. Morphogenesis of infectious hepatitis C virus particles. *Frontiers in microbiology,* 2012; 3: 38
18. Ustaçelebi Ş. Ergünay K. Hepatit C virusu. Ustaçelebi Ş, Abacıoğlu H, Badur S (eds.), *Moleküler, klinik ve tanısal viroloji.* 2007; 1, 203-209.
19. Chien DY, Choo QL, Tabrizi A, Kuo C, McFarland J, Berger K, Moyer DL. Diagnosis of hepatitis C virus (HCV) infection using an immunodominant chimeric polyprotein to capture circulating antibodies: reevaluation of the role of HCV in liver disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1992; 89(21), 10011- 10015.
20. Omrani M. D, Khadem Ansari MH. Hepatitis c virus genotyping by melting curve analysis in west azerbaijan, northwest of IRAN. *Hepatitis Monthly.* 2009; 9(2), 133-136.
21. Lloyd AR, Jagger E, Post JJ, Crooks LA, Rawlinson WD, Hahn YS, Ffrench RA. Host and viral factors in the immunopathogenesis of primary hepatitis C virus infection. *Immunology and cell biology.* 2007; 85(1), 24-32.

22. Sillanpää M, Melén K, Porkka P, Fagerlund R, Nevalainen K, Lappalainen M, Julkunen I. Hepatit C virüs çekirdeği, NS3, NS4B ve NS5A, kronik HCV enfeksiyonunda humoral immünitete majör immünojenik proteinlerdir. *Viroloji dergisi*. 2009; 6 (1), 84.
23. Masaki T, Suzuki R, Murakami K, Aizaki H, Ishii K, Murayama A, Suzuki T. Interaction of hepatitis C virus nonstructural protein 5A with core protein is critical for the production of infectious virus particles. *Journal of virology*. 2008; 82(16), 7964-7976.
24. Ploss A, Evans MJ, Gaysinskaya VA, Panis M, You H, De Jong YP, Rice CM. Human occludin is a hepatitis C virus entry factor required for infection of mouse cells. *Nature*. 2009; 457(7231), 882.
25. Forghieri F, Luppi M, Barozzi P, Maffei R, Potenza L, Narni F, Marasca R. Pathogenetic mechanisms of hepatitis C virus-induced B-cell lymphomagenesis. *Clinical and Developmental Immunology*, 2012.
26. Hoffman B, Liu Q. Hepatitis C viral protein translation: mechanisms and implications in developing antivirals. *Liver International*. 2011; 31(10), 1449-1467. 50
27. Frese M, Barth K, Kaul A, Lohmann V, Schwärzle V, Bartenschlager R. Hepatitis C virus RNA replication is resistant to tumour necrosis factor- α . *Journal of General Virology*. 2003; 84(5), 1253-1259.
28. Heim MH. Innate immunity and HCV. *Journal of hepatology*. 2013; 58(3), 564-574.
29. Petruzzello A, Coppola N, Loquercio G, Marigliano S, Giordano M, Azzaro R, Di Meo T. Distribution pattern of hepatitis C virus genotypes and correlation with viral load and risk factors in chronic positive patients. *Intervirology*. 2014; 57(6), 311-318.
30. CDC 2013. *Hepatology* 2013; 57:1333-1342.
31. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011; 17(2), 107-115.

32. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013; 57(4): 1333-42
33. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014; 61(Suppl. 1): S45-57.
34. Wedemeyer H, Duberg AS, Buti M, *et al*. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. *J Viral Hepat*. 2014; 21(Suppl. 1): 60-89.
35. World Health Organization. *Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection*. April 2014. Geneva: WHO, 2014.
36. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology*. 2014; 61(1), S45-S57. 51
37. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013; 57(4), 1333-1342.
38. Chakravarti, A, Ashraf A, Malik S. A study of changing trends of prevalence and genotypic distribution of hepatitis C virus among high risk groups in North India. *Indian journal of medical microbiology*. 2013; 31(4), 354.
39. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2007; 13(17): 2436–41.
40. Bruggmann P, Berg T, Ovrehus ALH, Moreno C, Brandão Mello CE, Roudot-Thoraval F, Akarca U. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *Journal of viral hepatitis*. 2014; 21, 5-33.
41. Mühlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B, Sroczynski G, Zeuzem S, Siebert U. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC public health*. 2009; 9(1), 34.

42. Us T, Kasifoglu N, Aslan FG, Aslan M, Akgun Y, Durmaz G. The distribution of hepatitis C virus genotypes of patients with chronic hepatitis C infection in the Eskisehir region of Turkey. *Journal of clinical and analytical medicine*. 2017; 8(2), 88-91.
43. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *The Lancet infectious diseases*. 2005; 5(9), 558-567.
44. Yurtsever SG, Güngör S, Afşar İ, Şener AG, Kurultay N, Türker M. Preoperatif dönemdeki hastalarda HbSAg, Anti-HCV, Anti-HIV pozitiflik oranları. *Prevalance*. 2009; 19, 24.
45. Kurtoğlu MG, Bozkurt H, Keşli R, Berktaş MHC. Virus Seroprevalansının Yaş, Cinsiyet ve Hemodiyaliz Süresi ile İlişkisi. *Viral Hepatit Dergisi*. 2006; 11(3), 142-7.
46. Yan Z, Fan K, Wang Y, Fan Y, Tan Z, Deng G. Changing pattern of clinical epidemiology on hepatitis C virus infection in southwest china. *Hepatitis monthly*. 2012; 12(3), 196.
47. Lanford RE, Hildebrandt-Eriksen ES, Petri A, Persson R, Lindow M, Munk ME, Orum H. Therapeutic silencing of microRNA-122 in primates with chronic hepatitis C virus infection. *Science*. 2010; 327(5962), 198-201.
48. Gökahmetoğlu S, Bozdayı M, Özbakır Ö, Aygen B, Özbal Y, Soyuer I, Yıldız O. Hepatitis C virus genotypes detected in Erciyes University. *Journal of Turkish Society of Microbiology*. 2007; 37, 35-8.
49. Blackard JT, Ma G, Welge JA, Martin CM, Sherman KE, Taylor LE, et al. Analysis Of A Non-Structural Gene Reveals Evidence of Possible Hepatitis C Virus (HCV) compartmentalization. *J Med Virol*. 2012; 84(2): 242–52.
50. Hill AM, Nath S, Simmons B. The road to elimination of hepatitis C: analysis of cures versus new infections in 91 countries. *Journal of virus eradication*. 2017; 3(3), 117.
51. Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of HCC: consider the population. *Journal of clinical gastroenterology*. 2013; 47, S2.

52. Jonas G, Pelzer C, Beckert C, Hausmann M, Kapprell HP. Performance characteristics of the ARCHITECT® Anti-HCV assay. *Journal of clinical virology*. 2005; 34(2), 97-103.
53. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012; 142(6), 1264-1273.
54. Depla M, d'Alteroche L, Le Gouge A, Moreau A, Hourieux C, Meunier JC, Avargues A. Viral sequence variation in chronic carriers of hepatitis C virus has a low impact on liver steatosis. *PloS one*. 2012; 7(3), e33749.
55. Holland CA, Yong MA, Moscicki AB, Durako SJ, Levin L, Wilson CM. Seroprevalence and risk factors of hepatitis B, hepatitis C, and human cytomegalovirus among HIV-infected and high-risk uninfected adolescents: findings of the REACH Study. *Sexually transmit*.
56. Zhu N, Ware CF, Lai MM. Hepatitis C virus core protein enhances FADDmediated apoptosis and suppresses TRADD signaling of tumor necrosis factor receptor. *Virology*. 2001; 283(2), 178-187.
57. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *International journal of medical sciences*. 2006; 3(2), 47.
58. Liang TJ, Heller T. Pathogenesis of hepatitis C—associated hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004; 127(5), S62-S71.
59. Sainz JrB, Barretto N, Uprichard S. L. Hepatitis C virus infection in phenotypically distinct Huh7 cell lines. *PloS one*. 2009; 4(8), e6561. .
60. Estrabaud E, Vidaud M, Marcellin P, Asselah T. Genomics and HCV infection: progression of fibrosis and treatment response. *Journal of hepatology*. 2012; 57(5), 1110-1125.
61. Erensoy S. Diagnosis of hepatitis C virus (HCV) infection and laboratory monitoring of its therapy. *Journal of clinical virology*. 2001; 21(3), 271-281.
62. Pawlotsky JM, Prescott L, Simmonds P, Pellet C, Laurent-Puig P, Labonne C, et al. Serological determination of hepatitis C virus genotype: comparison with a standardized genotyping assay. *J Clin Microbiol*. 1997; 35(7): 1734–9. .

63. Alberti A, Morsica G, Chemello L, Cavalletto D, Noventa F, Pontisso P, Ruol A. Hepatitis C viraemia and liver disease in symptom-free individuals with anti-HCV. *The Lancet*. 1992; 340(8821), 697-698.
64. Craxì A, Laffi G, Zignego AL. Hepatitis C virus (HCV) infection: a systemic disease. *Molecular aspects of medicine*. 2008; 29(1-2), 85-95. .
65. Kesli R, Polat H, Terzi Y, Kurtoglu MG, Uyar Y. Comparison of a newly developed automated and quantitative hepatitis C virus (HCV) core antigen test with the HCV RNA assay for clinical usefulness in confirming anti-HCV results. *Journal of clinical microb*.
66. Vermehren J, Schlosser B, Domke D, Elanjimattom S, Müller C, Hintereder G, Walcher F. High prevalence of anti-HCV antibodies in two metropolitan emergency departments in Germany: a prospective screening analysis of 28,809 patients. *PloS one*. 2012; 7(7), e.
67. Gretch DR. Diagnostic tests for hepatitis C. *Hepatology*. 1997; 26(S3), 43S-47S.
68. Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, Levey AS. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *New England Journal of Medicine*. 1991; 325(7), 454-460.
69. Seme K, Poljak M, Babič DZ, Močilnik T, Vince A. The role of core antigen detection in management of hepatitis C: a critical review. *Journal of clinical virology*. 2005; 32(2), 92-101.
70. Hosseini-Moghaddam SM, Iran-Pour E, Rotstein C, Husain S, Lilly L, Renner E, Mazzulli T. Hepatitis C core Ag and its clinical applicability: Potential advantages and disadvantages for diagnosis and follow-up? *Reviews in medical virology*. 2012; 22(3), 156.
71. Liu J, Ding X, Tang J, Cao Y, Hu P, Zhou F, Zhang B. Enhancement of canonical Wnt/ β -catenin signaling activity by HCV core protein promotes cell growth of hepatocellular carcinoma cells. *PloS one*. 2011; 6(11), e27496.
72. Curry MP, Forns X, Chung RT, Terrault NA, Brown Jr R, Fenkel JM, Everson G. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. *Gastroenterology*. 2015; 148(1), 100-107.

73. Laperche S, Le Marrec N, Girault A, Bouchardeau F, Servant-Delmas A, Maniez-Montreuil M, Simon N. Simultaneous detection of hepatitis C virus (HCV) core antigen and anti-HCV antibodies improves the early detection of HCV infection. *Journal of clinical mic.*
74. Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, Hayden TM. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clinical infectious diseases.* 2012; 55(suppl_1), S43-S48.
75. Freiman JM, Tran TM, Schumacher SG, White LF, Ongarello S, Cohn J, Denkinger CM. Hepatitis C core antigen testing for diagnosis of hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine.* 2016; 165(5), 345-355.
76. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown Jr RS, Kuo A. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology.* 2015;149(3), 649-659.
77. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology.* 2004; 39(4), 1147-1171.
78. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus: virology, diagnosis and management of antiviral therapy. *World journal of gastroenterology: WJG.* 2007; 13(17), 2461.
79. Scott JD, Gretch DR. Molecular diagnostics of hepatitis C virus infection: a systematic review. *Jama.* 2007; 297(7), 724-732.
80. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology.* 2009; 49(4), 1335-1374.
81. Dragomiretskaya N, Izha A, Kalinichenko N, Szark-Eckardt M, Klimczyk M, Cieřlicka M, Zukow W. Use of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. *Open Medicine.* 2015; 10(1).
82. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Ito Y. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nature genetics.* 2009; 41(10), 1105.

83. Ural O, Arslan U, Fındık D. Konya Bölgesinde Hepatit C Virusu Genotip Dağılımı. *İnfeksiyon Dergisi*. 2007; 21 (4): 175–181.
84. Kurosaki M, Enomoto N, Murakami T, Sakuma I, Asahina Y, Yamamoto C, Sato C. Analysis of genotypes and amino acid residues 2209 to 2248 of the NS5A region of hepatitis C virus in relation to the response to interferon- β therapy. *Hepatology*. 1997; 25(3), 75.
85. Gao M, Nettles RE, Belema M, Snyder LB, Nguyen VN, Fridell RA, Lemm JA. Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect. *Nature*. 2010; 465(7294), 96.
86. Hirotsu Y, Kanda T, Matsumura H, Moriyama M, Yokosuka O, Omata M. HCV NS5A resistance-associated variants in a group of real-world Japanese patients chronically infected with HCV genotype 1b. *Hepatology international*. 2015; 9(3), 424-430.
87. Us T, Kaşifoğlu N, Aslan FG, Aslan M, Akgün Y, Durmaz G. The Distribution of Hepatitis C Virus Genotypes of Patients with Chronic Hepatitis C Infection in the Eskisehir Region of Turkey Kronik Hepatit C Enfeksiyonlu Hastalarda Hepatit C Virüs Genotiplerin.
88. Frey SE, Houghton M, Coates S, Abrignani S, Chien D, Rosa D, Hill H. Safety and immunogenicity of HCV E1E2 vaccine adjuvanted with MF59 administered to healthy adults. *Vaccine*. 2010; 28(38), 6367-6373.
89. Folgori A, Capone S, Ruggeri L, Meola A, Sporeno E, Ercole BB, Lahm A. A Tcell HCV vaccine eliciting effective immunity against heterologous virus challenge in chimpanzees. *Nature medicine*. 2006; 12(2), 190.
90. Chaib E, de Oliveira MF, Galvão F, Silva FD, D’Albuquerque L, Massad E. Theoretical impact of an anti-HCV vaccine on the annual number of liver transplantation. *Medical hypotheses*. 2010; 75(3), 324-327.
91. Pawlotky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL recommendations on treatment of Hepatitis C 2018. *Journal of Hepatology*. 2018.

92. Wiegand, J., et al., Treatment of acute hepatitis C: the success of monotherapy with (pegylated) interferon α . *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 2008. 62(5): p. 860-865.
93. Maheshwari, A., S. Ray, and P.J. Thuluvath, Acute hepatitis C. *The Lancet*, 2008. 372(9635): p. 321-332
94. Lorenz, R., et al., Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of acute hepatitis C in adults. UpToDate, Waltham MA. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/clinicalmanifestations-diagnosis-and-treatmentof-acute-hepatitis-c-inadults>. [Accessed on 5 February 2015, 2014]
95. Martinot-Peignoux, M., et al., Prospective study on anti-hepatitis C virus–positive patients with persistently normal serum alanine transaminase with or without detectable serum hepatitis C virus RNA. *Hepatology*, 2001. 34(5): p. 1000-1005.
96. Feld, J.J., Treatment indication and response to standard of care with peginterferon and ribavirin in acute and chronic HCV infection. *Best practice & research Clinical gastroenterology*, 2012. 26(4): p. 429-444.
97. Niederau, C., et al., Noncompliance with guidelines for the treatment of hepatitis C is frequent in daily practice. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 2014. 26(1): p. 65-73.
98. Katzung BG. *Basic & Clinical Pharmacology*. 14. Baskı, Mc Graw Hill, New York. s. 887-891, 2018.
99. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(16):1483- 1493.
100. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem Z, Agarwal K ve ark. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(21):1973-1982.
101. GL., M., B. JE., and D. R., Chronic hepatitis. *Principles of Infectious Diseases.*, ed. D. JL. 2005, New York.

102. Farci, P., et al., A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. New England Journal of Medicine, 1991. 325(2): p. 98-104

103. N. Aydın ve ark., Hepatit C Enfeksiyonlu Hastalarda IL28B

