



**T.C.
İZMİR İLİ KHB GÜNEY SEKRETERLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR BOZYAKA EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**ANTI-HCV POZİTİFLİĞİ SAPTANAN KİŞİLERİN RİSK FAKTÖRLERİNİN, TANI
KONMA ŞEKLİNİN VE TEDAVİ UYGULANMA DURUMLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. SONGÜL YAVUZ SEZGİN

İZMİR-2017



**T.C.
İZMİR İLİ KHB GÜNEY SEKRETERLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR BOZYAKA EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**ANTI-HCV POZİTİFLİĞİ SAPTANAN KİŞİLERİN RİSK FAKTÖRLERİNİN, TANI
KONMA ŞEKLİNİN VE TEDAVİ UYGULANMA DURUMLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. SONGÜL YAVUZ SEZGİN

TEZ DANIŞMANI:DOÇ. DR. SELMA TOSUN

EĞİTİM SORUMLUSU: DOÇ.DR. ARIF YÜKSEL

İZMİR-2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	IV
KISALTMALAR	V
TABLolar	VI
ŞEKİLLER	VII
GRAFİKLER	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hepatit C Virüs Yapısı	3
2.1.1 HCV Replikasyonu	7
2.1.2. Quasispecies (türümsü) Yapı	7
2.1.3 HCV Genotipleri	8
2.2. Epidemiyoloji	9
2.3. Viral Persistans	11
2.4. Bulaşma Yolları	11
2.4.1. Parenteral Bulaşma	11
2.4.2. Non-parenteral bulaşma	13
2.4.3. Diğer bulaşma yolları	13
2.5. Korunma	14

2.6. Hastalık Progresyonu İle İlişkili Faktörler	14
2.7. HCV'nin Genel Popülasyonda Seyri ve Kliniği	16
2.8. HCV Enfeksiyonu Tanısı.....	19
2.9. HCV Enfeksiyonu Tedavisi	23
2.9.1. Akut Hepatit C Tedavisi	23
2.9.2. Kronik Hepatit C Tedavisi	24
2.9.2.1. Kronik Hepatit C Enfeksiyonunda Tedavi Amaçları	24
2.9.2.2. Kronik Hepatit C'de Tedavi öncesi Yapılması Gerekenler	25
2.9.2.3. Kronik Hepatit C'de Tedavi Endikasyonları.....	25
2.9.2.4. Kronik Hepatit C Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	26
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	29
4.BULGULAR	31
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	40
6. KAYNAKLAR	47

TEŐEKKÜR

Tez çalıőmam sırasında her aőamada desteğini esirgemeyen, tez danıőmanım sayın Doç Dr Selma Tosun'a; asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım sayın Doç Dr Arif Yüksel'e;

Beni bugünlere getiren başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme; Her mutlulukta ve zorlukta yanımda olan sevgili eőim Mehmet Raőit SEZGİN'e ve varlığıyla hayatımıza renk katan biricik oğlumuz Ömer Taha'ya

Sonsuz teşekkürler,

DR Songül YAVUZ SEZGİN

Őubat 2017

KISALTMALAR

- HCV** : Hepatit C Virüsü
- HBV** : Hepatit B virus
- HCC** : Hepatoselüler Karsinoma
- HIV** : Human Immunodeficiency Virus
- KHC** : Kronik hepatit C
- KVY** : Kalıcı viral yanıt
- ORF** : Open reading frame
- PCR** : Polimeraz zincir reaksiyonu
- ER** : Endoplazmik retikulum
- HVR1** : Hypervariable region 1
- EIA** : Enzim immunoassay
- AHC** : Akut hepatit C
- KHC** : Kronik hepatit C
- KVY** : Kalıcı viral yanıt
- DM** : Diabetes mellitus
- KOAH** : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- DAA** : Direkt Etkili Antiviral

TABLolar

Tablo 1: HCV enfeksiyonunun doğal seyrini etkileyen faktörler	16
Tablo 2: Kronik HCV Enfeksiyonuyla Doğrudan İlişkili Ekstrahepatik hastalıklar	18
Tablo 3: HCV serolojisi ve anlamları	21
Tablo 4: Akut HCV enfeksiyonu.....	23
Tablo 5: KHC tedavi amaçları.....	24
Tablo 6: Anti HCV Pozitifliği Olan Hastalarda Demografik Veriler	33
Tablo 7: Anti HCV pozitif olguların tanı özellikleri	34
Tablo 8: Anti HCV pozitif olgularda eşlik eden diğer hastalıklar	35
Tablo 9: HCV enfeksiyonu için olası risk faktörleri	36
Tablo 10: AntiHCV pozitif olguların HAV ve HBV göstergelerinin dağılımı ..	37
Tablo 11: Kronik HCV enfeksiyonu olan hastaların karaciğer biyopsi ve görüntüleme özellikleri.....	38
Tablo 12: HCV enfeksiyonu açısından olası risk faktörlerinin dağılımı	39
Tablo 13: HCV bulaşı için herhangi bir risk faktörü varlığı	39

ŞEKİLLER

Şekil 1: HCV'nin model görüntüsü	4
Şekil 2: Hepatit C virüsünün şematik görünümü	6
Şekil 3: HCV genotipleri ve dünya genelinde dağılımı	10
Şekil 4: Hepatit C virüsü enfeksiyonun doğal seyri	18
Şekil 5: Karaciğer biyopsisi bulguları ve çeşitli sınıflandırma sistemlerinin karşılaştırılması.....	22
Şekil 6: HCV üzerine direkt etkili antivirallerin etki mekanizması	27

GRAFİKLER

Grafik 1: Dekatlara göre yaş dağılımı	31
Grafik 2: Eğitim durumu dağılımı	32
Grafik 3: HCV enfeksiyonu tanı şekli dağılımı.....	43

ÖZET

ANTI-HCV POZİTİFLİĞİ SAPTANAN KİŞİLERİN RİSK FAKTÖRLERİNİN, TANI KONMA ŞEKLİNİN VE TEDAVİ UYGULANMA DURUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Songül YAVUZ SEZGİN

SBÜ Bozyaka Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

Karabağlar / İZMİR 35170

songul21@gmail.com

Hepatit C virüsü tüm dünyada yaklaşık 200 milyon insanı etkilemekte olan ve kronik karaciğer hastalığı, siroz, hepatoselüler karsinom gibi komplikasyonlara ve ölüme yol açabilen önemli viral hepatit etkenlerinden biridir. Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda toplumumuzda prevalansı %0,7 olarak saptanmıştır. HCV enfeksiyonu için başlıca bulaş yolları iV ilaç kullanımı, kan transfüzyonu, hemodiyaliz uygulaması ve enfekte anneden doğum sırasında çocuğa bulaş şeklindedir. HCV enfeksiyonunun özelliği, hastalığı geçirirken çoğunlukla farkına varılmaması ve %75-85 vakada hastalığın kronikleşmesidir. Tüm çalışmalara rağmen henüz bir aşısının olmaması, hastalıktan korunmak için riskli davranışları bilip önlem almanın önemini bir kat daha arttırmaktadır.

Çalışma grubumuza 1994-2016 yılları arasında takip etmiş olduğumuz 87 hasta kabul edildi. Hasta grubunun %54'ü kadın, %46'sı erkekti. Yaş ortalaması 63.5 yıldır. Hastalarımızın %47'si ilköğretim mezunuyken sadece %2.6'sı üniversite mezunuydu. Hastalarımızın meslekleri de eğitim durumuyla koreleydi (%57'si çalışmıyor). Hastalarımızın %47'si rutin tetkik edilirken tanı almışken; %12'si kan bağıışı sırasında, %27'si preoperatif test edilirken tanı almıştı. Hastalarımızdan sadece %8'i semptomatik sarılıktan sonra tanı almıştır. HCV için olası risk faktörleri

değerlendirildiğinde hastaların %54'ünde transfüzyon, %81'inde ameliyat, %77'sinde diş tedavisi,%90'nında hastane yatışı, %7'sinde dövme yaptırma, %6'sında ise şüpheli cinsel ilişki öyküsü mevcuttu.

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. Tanı konmada yapılan rutin tetkikler ve ameliyat öncesi tetkikler ön planda olduğundan bu tetkikleri isteyen hekimlerin tetkik sonuçlarını titizlikle yorumlaması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik hepatit C, Epidemiyoloji, Risk faktörleri

ABSTRACT

Dr. Songül YAVUZ SEZGİN

Sağlık Bilimleri University İzmir Bozyaka Training and Research Hospital,,
Department of Internal Medicine

Karabağlar / İZMİR 35170

songul21@gmail.com

Hepatitis C virus is one of the major viral hepatitis agents that affect approximately 200 million people worldwide and can lead to complications such as chronic liver disease, cirrhosis, hepatocellular carcinoma and death. The epidemiological studies conducted in our country revealed a prevalence of 0.7% in our population. The main routes of transmission for HCV infection are drug use, blood transfusion, hemodialysis, and transmission from infected mother to child during delivery. The characteristic of HCV infection is that it is often not recognized and the disease becomes chronic in 75-85% of cases. The fact that a vaccine is not yet available despite all the studies increases the importance of knowing risky behaviours and taking precautions against them to protect from the disease.

Eighty-seven patients who were followed-up between 1994 and 2016 have been accepted to our study group. 54% of the patients are female and 46% are male. The average age is 63.5 years. While 47% of our patients are primary school graduates, only 2.6% are university graduates. The occupations of our patients are also correlated with the educational status (57% did not work). 47% of our patients were diagnosed while being routinely examined; 12% were diagnosed during blood donation, and 27% were diagnosed during preoperative testing. Only 8% of our

patients were diagnosed after symptomatic jaundice. When possible risk factors for HCV were evaluated, 54% of patients had transfusion, 81% had surgery, 77% had dental treatment, 90% had hospitalization, 7% had tattooing, and 6% had a suspicious sexual relationship.

In conclusion, chronic HCV infection is a viral hepatitis table which is not so widespread in the general population in our country and it is seen in higher rates in people with certain risks and it is infected predominantly through blood and parenteral way and is mostly not detectable during the acute infection period and is mostly diagnosed in the following years through coincidental blood tests and its treatment responses are very high with current treatment methods. As the routine examinations and preoperative examinations are of vital importance in diagnosis, physicians who request these examinations must carefully interpret the results of the examinations.

Keywords: Chronic hepatitis C, Epidemiology, Risk factors.

1. GİRİŞ VE AMAÇLAR

Hepatit C virüsü (HCV) kronik karaciğer hastalığı, siroz ve hepatosellüler karsinomun (HCC) en önemli nedenlerinden biridir ve bütün dünyada HCV olgu sayısının 184 milyondan fazla olduğu, olguların çoğunun tanımlanmamış olduğu tahmin edilmektedir. [1]. Sadece karaciğerde hasar ile değil, ekstrahepatik bulgularla da (semptomatik kriyoglobulinemi, HCV immün kompleks nefropati gibi) seyredebilmektedir.

Virüsün genom yapısı, sık mutasyona uğraması ve bir çok genotipinin bulunması nedeniyle henüz etkin bir aşısı geliştirilememiştir, ancak bu konuda çalışmalar devam etmektedir.

Hepatit C virüsü, tüm dünyada önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. HCV ile enfekte olan kişilerin, hayatlarının ileriki yıllarında karşılaşılabilecek sağlık sorunları ve sağlıklı kişilere virüsü bulaştırabilme olasılıkları göz önüne alındığında öncelikle hastalığın bulaştırılmasının engellenmesi, bu amaçla kişilerin etkin ilaçlarla tedavi edilmesi ve karşılaşılabilecek komplikasyonlarla mücadele edilmesi önemlidir.

Günümüzde %95-100'e ulaşabilen yüksek oranlarda tedavi edilebilen bu hastalıkta kullanılan ilaçlar; hastalığı derecesi, hastanın altta yatan diğer hastalıkları, ilaç yan etkileri ve ilaç etkileşimleri gibi faktörler göz önüne alınarak hastaya uygun bir tedavi protokolü belirlenmektedir. Tedavinin etkinliği, enfeksiyonun oluşturduğu hasarın derecesi, hastaya ait faktörler, virüsün özelliği ve tedavi protokolüne ne kadar uyulabildiği ile yakından ilişkilidir.

Her ne kadar güncel tedaviler oldukça etkin olsa da bir modellemeye göre dünya genelinde bir yılda tedavi edilecek hasta kapasitesinin yaklaşık olarak 280 bin kişi civarında olması halinde mevcut hastaların büyük çoğunluğunun tedavi edilmesi yaklaşık 10 yıl kadar sürecektir. Bu tedavilere rağmen her yıl 316 bin kişi HCV enfeksiyonuna bağlı nedenlerle yaşamını yitirecek, 198 bin kişide dekompanse siroz, 154 bin kişide de HCC gelişecektir. Bunların yanı sıra gelir düzeyi düşük olan ve hastalarına bu pahalı yeni tedavileri veremeyen ülkelerde ne yazık ki HCV tedavisine yönelik bir program uygulanmamaktadır. Ne yazık ki HCV ile enfekte kişilerin %88'den fazlası kaynakları kısıtlı olan böyle ülkelerde yaşamaktadır. Ayrıca

lkeler arasında HCV tarama programları ve kişilerin farkındalığı konusunda da önemli farklılıklar vardır. Bu nedenle HCV enfeksiyonu halen dünya genelinde sorun olmaya devam eden bir enfeksiyon etkeni olmaya devam etmektedir.

Biz de bu nedenle çalışmamızda anti-HCV pozitifliği saptanan kişilerin olası risk faktörlerini, bulaş yollarını, tanı konma Őekillerini, tedavi uygulanma durumları ve bu tedavilere yanıtlarını değerlendirdik.



2. GENEL BİLGİLER

Hepatit C virüsü, tüm dünyada %2- 3 prevalansı ile 170 ile 210 milyon insanı enfekte eden, kronik karaciğer hastalığının önemli sebeplerinden biridir[2]. Tüm dünyada HCV enfeksiyonuna bağlı olarak yılda 350 bin hastanın hayatını kaybettiği bilinmektedir[3]. Neden olduğu siroz, hepatosellüler karsinom gibi komplikasyonları ile de önemli bir insan patojenidir[4].

İlk kez 1960' larda hepatit B virüsünün (HBV) tanınmasından sonra zaman içinde non-A, non-B hepatiti olarak adlandırılan, açıklanamayan posttransfüzyonel hepatit vakaları ortaya çıkmıştır. 1988 yılında non-A non-B hepatitli insan kanları ile enfekte edilen şempanzelerin plazmalarından klonlanarak HCV' nin varlığı ilk kez ortaya konmuştur[5].

2.1. Hepatit C Virüs Yapısı

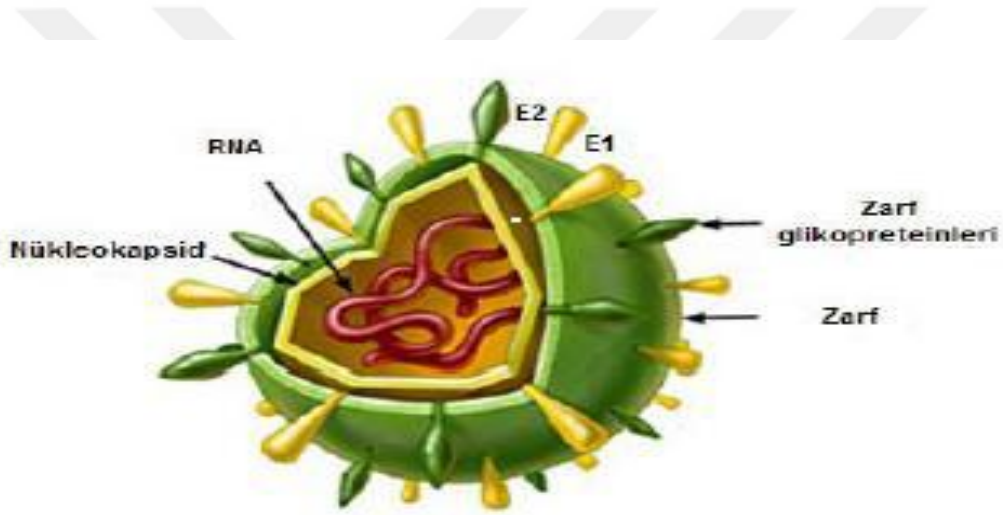
Hepatit C virüsü 30-60 nm çapında zarflı, 9500 nükleotid içeren genomu olan bir çekirdek ve glikoproteinler (envelope=E, E1 ve E2) ile sarılmış bir lipidden meydana gelen zarflı, küçük, tek sarmallı bir RNA virüsüdür. Genom, iyi korunmuş 5' ve 3' uçları ile 3011 aminoasitlik bir poliprotein kodlayan açık okuma çerçevesi "open reading frame (ORF)" bölgesinde oluşur. Genomun 5' UTR bölgesi, 341 nükleotid uzunluğundadır. Bütün HCV suşları arasında benzerlik gösterir. Bu nedenle vireminin saptanmasında hedef bölge haline gelmiştir. 5' UTR bölgesi, viral genomun ökaryotik ribozomun 40S alt ünitesine bağlanarak translasyonunu sağlayan bir bölgedir. 5' UTR bölgesinde bu bağlanmayı sağlayan kısım "internal ribosomal entry site (IRES)" olarak adlandırılmakta ve başlangıçtaki 29 nükleotid haric, 5' UTR'nin tamamı bu işlevde yer almaktadır. Buna karşılık ilk 23 nükleotidin, translasyonu baskılayıcı rolü olduğu sanılmakta ve bu bölgenin gelecekte antivirallere uygun bir hedef oluşturabileceği düşünülmektedir.[6].

3'UTR bölgesi ise, poly-U ya da poly-A ile sonlanan yaklaşık 27 ila 54 nükleotidi içermektedir. Poly-U bölgesinden sonra, çok iyi korunmuş 98 baz uzunluğunda, 3'-X dizisi adı verilen bölge yer alır. Bu bölgenin, virüs

replikasyonunda, negatif RNA zincirinin sentezinin başlamasında rol oynadığı düşünülmektedir. Bu bölge “replikaz tanıma bölgesi” olarak tanımlanmaktadır[6].

Posttranslasyonel işleme sonrasında poliprotein yapısal ve yapısal olmayan proteinlere ayrışır. Dört adet yapısal protein; özyapı (core: C), zarf 1 (envelope 1: E1), zarf 2 (E2) ve transmembran (p7) proteininden oluşur. Altı yapısal olmayan protein (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B) viral replikasyon ve olgunlaşma için gerekli olup antiviral tedavi açısından çekici hedeflerdir[6].

Yapılan viral kinetik çalışmalar, HCV'nin yarılanma süresini 2-3 saat olarak saptamıştır. 10^{12} viryon/gün gibi yüksek bir hızda çoğaldığı düşünülmektedir.[7]



Şekil 1: HCV'nin model görüntüsü

Kor Proteini: N ucundan itibaren yapısal bölgenin ilk ürünü kor proteindir. Kor proteini viral nükleokapsidi oluşturan RNA bağlama proteindir. Kor proteini viral partikül kurulumundaki rolü dışında konakçı hücresinde, gen transkripsiyonunun düzenlenmesi, apoptozis ve lipid metabolizması gibi çok sayıda biyolojik fonksiyona katılır. Bu biyolojik etkilerin virüse yaşamsal avantajlar sağladığı düşünülmektedir[7](şekil 1)

Zarf Glikoproteinleri: E1/E2 proteinleri viral yüzeyde bulunan zarf glikoproteinleridir. E2, HCV genomunun en değişken bölgesini oluşturur ve bu değişkenlikler etkin nötralize edici antikolar için büyük sorun yaratır. E2 proteini, virüsün reseptörlere bağlanması için gerekli bölgeyi bulundurur. E1 ve E2'nin C ucundaki transmembran domainler heterodimerizasyonu sağlar[8].

p7 Proteini: p7 proteini *invivo* virüs enfeksiyonu ve enfeksiyöz HCV parçacıklarının hücre içinde üretimi için gerekli bir proteindir. Fakat RNA replikasyonu için gerekli değildir. p7, birincil olarak endoplazmik retikulum (ER) integral membran proteini olarak yerleşmiştir ve N ve C uçları ER lümeninde bulunur. Bu protein oligomerler oluşturarak katyonik kanal aktivitesi gösterir. p7 bu rolüyle viral parçacık olgunlaşması ve salınması için görev yapar[8].

NS2/3 Proteaz: NS2/3 bir otoproteazdır. NS2/3'ün ayırımında NS2 ve NS3'ün N ucunun üçte birinden oluşan bölge otoproteaz olarak görev alır. NS2/3 proteaz aktivitesi *invivo* replikasyon için gerekli iken *invitro* subgenomik replikonun replikasyonunda gerekli değildir. NS3'ten ayrıldıktan sonra NS2'nin başka bir fonksiyonunun olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir[8].

NS3/4A Kompleksi: NS3 bir serin proteazdır. NS3'ün ileri bölgesinde kalan yapısal olmayan tüm proteinlerin kesimi, bu proteininin N ucu bölgesinde bulunan kemotripsin benzeri viral serin proteaz aktivitesi ile gerçekleşir. NS3 proteaz bölgesi HCV poliproteininin etkin olarak işlenmesi için gerekli fakat tek başına yeterli değildir. Bunun için bir diğer protein NS4A kofaktör olarak gereklidir. Aktif proteaz NS3 ve NS4'ü içeren bir heterodimerdir[8].

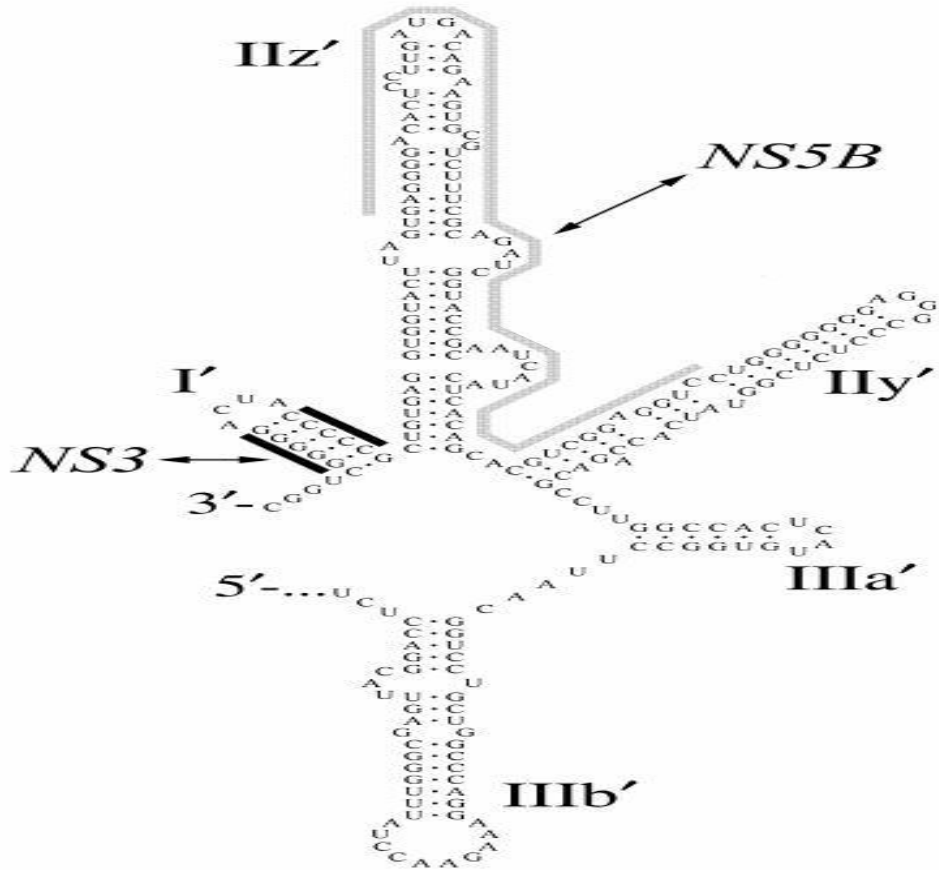
NS4B: Yüksek derecede hidrofobik özelliklere sahip NS4B, HCV'ye ait proteinler arasında işlevi en az bilinenler arasındadır. Bu protein HCV replikasyon kompleksi için gerekli olan membranımsı ağ ("membranous web") oluşumunu uyarmada görev alır [8].

NS5A: NS5A bir fosfoprotein olup 56 kDa'lık bazal fosforlanmış ve 58 kDa'lık hiperfosforlanmış halleriyle bulunur. NS5A'nın fosforlanmasının HCV hayat döngüsünde önemli bir role sahip olduğu düşünülmüştür. Yapılan çalışmalar

NS5A'nın fosforlanmış halinin HCV RNA replikasyon etkinliğini düzenlediği fikrini vermiştir. Viral replikasyondaki kesin rolü halen anlaşılamamıştır[8].

NS5B: HCV replikasyonu, RNA'nın komplementer eksi-zincirli RNA'nın yapılmasıyla başlar. Daha sonra eksi-zincirli RNA'lardan artı-zincirli RNA'lar oluşur. Bu işlemi RNA bağımlı bir RNA polimeraz (RdRp) olan NS5B yapar. Viral RNA replikasyonundaki önemi nedeniyle antiviral ajanlar için potansiyel hedefdir[8].

Hepatit C virüsünün şematik görünümü şekil 2 de verilmiştir.



Şekil 2: Hepatit C virüsünün şematik görünümü

2.1.1. HCV Replikasyonu

HCV karaciğerin yanısıra periferik kan mononükleer hücreleri, lenfoid foliküller ve kemik iliğinde de replike olmaktadır[9]. Virüsün yaşam döngüsü hücre yüzey reseptörüne bağlanmasıyla başlar. Bu bağlanmada LDL, CD81 gibi birçok HCV reseptörünün rol aldığı ileri sürülmektedir. Ardından viral RNA sitoplazmada serbest kalır ve viral RNA genom soyunur. 5'NTR'deki IRES ile ilişkili translasyon, hücresel ve viral proteazlarla poliprotein işlenmesi gerçekleşir. RNA'nın replikasyonu olduktan sonra viral partiküller paketlenir, viryon olgunlaşır ve konak hücreden serbestleşir [10].

2.1.2. Quasispecies (türümsü) Yapı

Yüksek genetik heterojenite, HCV'nin önemli özelliklerinden birisidir. Yüksek heterojenlik, replikasyonda görev alan RNA bağımlı RNA polimeraz enziminin "proofreading" aktivitesinin (3' 5' ekzonükleaz düzeltici okuma etkinliğinin) olmamasıyla açıklanmaktadır. Bu nedenle yeni sentezlenen RNA sarmallarına yanlış girmiş bazıları uzaklaştırıcı önemli bir onarım mekanizması çalışmamaktadır. Bu yüzden HCV sürekli olarak mutasyona uğrar. Genomun kısalığı, mutasyon oranının fazlalığı ve virüs topluluğunun genişliği, enfekte kişideki virüs topluluğunun bir ya da daha fazla nükleotit farklılığından oluşan, birbirinden farklı virüslerin toplamı olmasına yol açmaktadır. Bunlar "quasispecies" (türümsü) olarak adlandırılmaktadır. HCV, genom yapısının bu özelliği sayesinde yaşadığı ortama olağanüstü bir adaptasyon sağlamaktadır. Her an bir başkasından çok az farklar taşıyan virüs toplulukları diğerlerine göre avantajlı duruma geçebilmekte, böylece o belli grup çoğalarak enfeksiyonu sürdürmede hakim olmakta ve enfeksiyonun sürekliliği sağlanmaktadır. Bunun tipik örneği tedaviye oluşan direnç ya da bağışıklık sisteminden kaçıştır[11].

Zarf proteinlerini kodlayan bölge, diğer bölgelere kıyasla daha fazla mutasyon oranına sahiptir. Hypervariable region 1 (HVR1)'in HCV'deki genetik mutasyonlar için en sıcak bölge olduğu bulunmuştur. HVR1, E2 zarf proteininin N-terminal aminoasitinden başlayan 27 aminoasit uzunluğundaki bölgedir. HVR1'deki önemli dizi değişikliği, onu HCV tür ayrımında marker olarak kullanma imkanını sağlamaktadır. HVR1 bütün genotiplerde bulunmasına rağmen, HVR2 yalnızca

genotip 1b'de bulunur. HVR2 yedi aminoasit içermektedir ve E2 zarf proteininin 91-97. pozisyonuna yerleşmiştir[8].

HVR1'deki mutasyon oranı serum ALT düzeyiyle pozitif ilişkilidir. HVR1'deki türümsü yapıların durumu konağın immunolojik yanıtının derecesine bağlıdır. Konak immun yanıtı baskılandığında HVR1 mutasyon oranı düşer. Türümsü yapı, 5'UTR hariç HCV genomunun her bölgesine dağılmış durumdadır. HVR1, HCV genomunda türümsü yapı gösteren en karakteristik bölgedir[8].

Türümsü yapı IFN tedavisine yanıtı etkileyen bir faktördür. HVR1'deki türümsü komplekslik ile tedaviye yanıt arasında ters ilişki mevcuttur. Türümsü kompleksliğin derecesi arttıkça IFN tedavisine yanıt azalır[11]. Enfeksiyonun başlangıcındaki türümsü komplekslik, hastalığın son safhasına göre daha düşüktür. Buna paralel olarak akut HCV enfeksiyonlarının IFN tedavisine yanıtı, kronik enfeksiyonlardan daha iyidir[11].

2.1.3 HCV Genotipleri

HCV suşları incelendiğinde, virüsün genomu boyunca, hemen hemen tüm bölgeleri kapsayan, DNA yada protein dizisi benzerlikleri göze çarpmıştır. Bu benzerliklerden yola çıkarak virüsü grup ve alt gruplar halinde sınıflandırmak mümkün olmuştur. Bu sınıflandırma genotiplerin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Genel olarak kabul edilen sınıflandırmaya göre genotiplerin ana tipleri rakamlar ile (1, 2, 3,...gibi), alttipleri ise küçük latin harfleri (a, b, c,...gibi) ile anılmaktadır. Bugün bazı araştırmacılara göre 6, bazı araştırmacılara göre 11 ana HCV tipi bulunmaktadır. Bunların çeşitli 3 alttiplerle birlikte yaklaşık 70'e ulaştığı bildirilmektedir. Esas olarak 1, 2 ve 3 no'lu genotipler tüm dünyada yaygın bir şekilde görülmektedir. Genotip 1a ABD'de en yaygın görülen tipken; Batı Avrupa ve Güney Doğu Asya'da genotip 1b en fazla görülen tiptir. Genotip 2 bütün dünyada, genotip 3 çoğunlukla Hindistan, Pakistan, Avustralya, genotip 4 Ortadoğu ve Afrika'da, genotip 5 Güney Afrika'da, genotip 6 Hong Kong'da yaygın olan tiplerdir[12].

Ülkemizde de değişik gruplar tarafından değişik zamanlarda HCV genotiplerini belirlemek amacıyla çalışmalar yapılmış ve baskın HCV genotip 1b (%68-94) olarak bulunmuştur. Bu çalışmaların hepsi göz önüne alındığında; genotip 1b'nin yanında,

%2-19 arasında 1a, %2-5 oranında 2a, %1-4 arasında ise tip 4 bulunduğu bildirilmiştir.

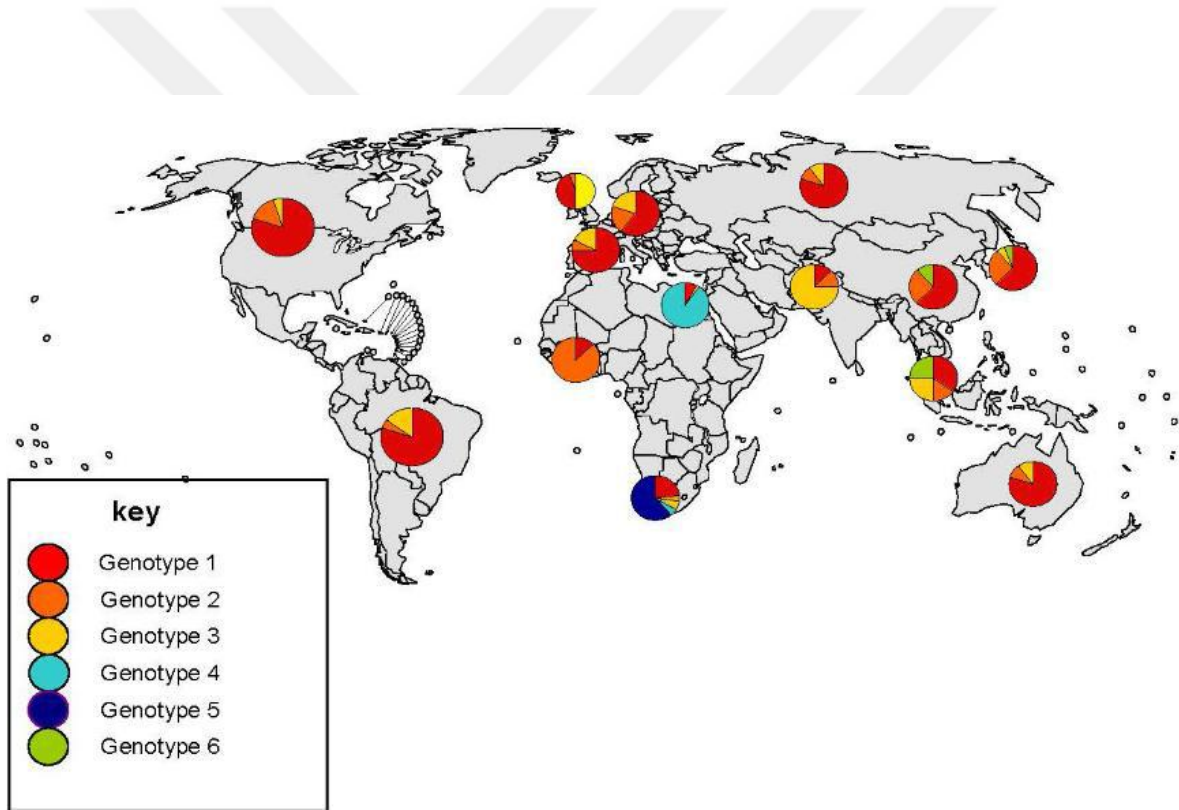
Genotip 1b'de hem interferon tedavisine yanıt daha düşük oranda meydana gelmekte hem de hepatosellüler karsinoma gelişme riski daha fazla bulunmaktadır[2]. Hepatit C virüsünün bu yoğun genetik çeşitliliğine karşın, genotiplerle klinik özellikler, hastalığın şiddeti ve ekstrahepatik bulgular arasında kesin bir ilişki kurulamamıştır [13]. Buna karşın genotipler arasında tedavi yanıtı, tedavi süresi ve kullanılan antiviral tedavinin dozu açısından önemli farklılıklar bulunduğu için her ülkenin kendi genotip dağılımını ortaya koyması önem taşımaktadır[4]

2.2. Epidemiyolojisi

HCV enfeksiyonu tüm dünyada yaygın, yol açtığı komplikasyonları nedeniyle de oldukça ciddi bir sağlık sorunudur. Dünyada HCV enfeksiyonunun ortalama sıklığı %3 civarındadır. Dünya genelinde yaklaşık 180 milyondan fazla HCV ile enfekte kişi olduğu tahmin edilmektedir[1]. Gelişmiş ülkelerde HCV sıklığı %1-2 arasında değişmektedir. Sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda, 40-59 yaş arasında ve erkek cinsiyette prevalans daha yüksektir[14].

HCV enfeksiyonunun dünyadaki dağılımı farklıdır. Asya ve Afrika ülkelerinde prevalans yüksek, Kuzey Amerika'nın endüstrileşmiş ülkeleri, Kuzey ve Batı Avrupa ile Avustralya'da ise prevalans daha düşüktür. Avrupa'da genel prevalans ülkeler arasında değişmekle birlikte % 1'dir. Almanya'da prevalans % 0,6, Fransa'da % 1,1, Japonya'da % 1,5-2,3 ve İtalya'da % 2,2 gibi düşük bulunmuştur. Çin'de prevalans % 3,2, en yüksek prevalansa sahip olan Mısır'da % 22-28'dir[14]. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) 'nde anti-HCV testi pozitif 3,9 milyon olgunun (genel toplumun % 1,8'i) 2,7 milyonunun kronik enfekte olduğu ve yılda yaklaşık 35.000 yeni enfekte olgunun saptandığı bildirilmektedir. ABD'de 2015 yılına kadar HCV enfeksiyonlu olguların dört kat ve 2020'li yıllara kadar HCV'nin neden olduğu karaciğer hastalığına bağlı ölümlerin ise üç kat artması beklenmektedir[15]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda anti-HCV pozitifliği oranı % 1-2,4 arasında bulunmuştur [16].

Dünya üzerinde en sık genotip 1, 2 ve 3 mevcuttur. Subtiplere bakıldığında tip 1a Kuzey Amerika ve Avrupa'da baskınken, Japonya ile Güney ve Doğu Avrupa'da 1b baskındır. Tip 2a ve 2b göreceli olarak Kuzey Amerika, Avrupa ve Japonya'da siktir. Genotip 3 Güney Asya'da endemiktir ve 3a özellikle Avrupa ve ABD'de damar içi uyuşturucu kullananlarda siktir. Genotip 4 Orta doğu, Mısır ve Orta Amerika'da, genotip 5 Güney Afrika'da ve genotip 6 ise Hong Kong ve Vietnam'da daha sık bulunur[17]. Türkiye'deki HCV suşlarının çoğunluğunu subtip 1b (% 66,7-100) oluşturmaktadır. Bunu subtip 1a (% 3,45-33,7) ve 4 (% 3,7) izlemektedir[18-20]. HCV genotipleri ve dünya genelinde dağılımı şekil 3 de verilmiştir.



Şekil 3: HCV genotipleri ve dünya genelinde dağılımı

Ülkemizde toplumun değişik kesimlerinde yapılan çalışmalarda anti-HCV pozitiflik oranı fazla yüksek değildir. Bununla birlikte hemodiyaliz hastaları, sık kan transfüzyonu uygulanan hastalar, genel kadınlar gibi bazı risk gruplarında seropozitiflik daha yüksek bildirilmektedir [19, 21].

2.3. Viral Persistans

Viral persistansın olası mekanizmalarından birisi konağın enfeksiyonun erken döneminde geliştirdiği bağışık yanıtın yetersiz olmasıdır. Doğal immün yanıtın yetersizliği viral antijenlerin düşük düzeyde salınması, antijen sunan hücre tipi, bu hücrelerin HCV ile enfekte olması, T helper hücrelerin sitokin profili, nötralizan antikorların eksikliği veya yokluğu gibi adaptif yanıt uyarımının eksikliğinden veya virüse özgü sitotoksik T lenfosit aktivasyon yetersizliği, T hücre yardımının yetersizliği gibi adaptif yanıtın sürdürülememesinden kaynaklanabilir[22, 23].

Başka bir olasılık ise virüsün bağışıklık sisteminden kaçabilmesidir[22, 23]. Hepatit C virüsünün konağın immün yanıtından kaçma yolları olarak T hücre varyant epitoplari gibi B hücre varyantlarının da olması, lipitlerle HCV'nin ilişkisi sonucu nötralizan antikordardan viral partiküllerin saklanması, konak immün yanıtını şaşırtmada kullanılan boş viral partiküller gibi tuzakların üretimi, konak immün yanıtının aracılari ile viral antijenlerin direkt etkileşimi, karaciğer dışı rezervuarların kullanımı ve antijen sunan hücre fonksiyonunun bozulması olasılığı olarak bildirilmektedir[24].

2.4. Bulaşma Yolları:

HCV başlıca parenteral olarak, cinsel ilişki ile ve perinatal yolla bulaşır. Kan-kan ürünleri transfüzyonu, doku-organ transplantasyonu ve damar içi uyuşturuocu kullanımı HCV bulaşığı için en iyi tanımlanmış risk faktörlerindedir[25].

2.4.1. Parenteral Bulaşma:

1. Meslek yoluyla bulaş:

Özellikle HCV enfeksiyonunun endemik olduğu bölgelerde, sağlık personeli için de artmış bir risk oluşturmaktadır. Prospektif çalışmalarda, anti-HCV seropozitif kan ile kontamine iğnenin batması ile bu risk yaklaşık %3-4 dolayındadır. Dış hekimliği ve oral cerrahi, HCV enfeksiyonu için özel bir risk taşımaktadırlar[26].

2. Kan ve kan ürünleri transfüzyonu:

1990 yılından önce virüs henüz tanımlanmadığı için anti-HCV taramalarının yapılmadığı dönemde bu yolla sık bulaş olmuştur. HCV ile kontamine kan ve kan ürünü alanların %90'ından fazlasında HCV enfeksiyonu gelişmektedir. Talasemi veya hemofili gibi çok sayıda transfüzyon yapılan hastalarda HCV enfeksiyon sıklığı daha yüksektir. Kan ve organ donörlerinde 1990'lı yılların başlarından itibaren (ülkemizde 1996 yılı) duyarlı tarama testlerinin kullanımı ile bu yollarla virüsün bulaş oranı son derece azalmıştır. Transfüzyonla ilişkili anti-HCV insidansı İngiltere'de %0.5, ABD'de %3-4, Tayvan'da %13 oranında bildirilmiştir[27]. Hepatit C virüsünün tarama yapılan kan örnekleriyle geçiş riski günümüzde 1/100.000'dir. Bu düşük orandaki bulaşın da nedeni muhtemelen donörde anti-HCV antikorları oluşmadan kan alınmasıdır.

3. Nozokomiyal bulaşma:

Hepatit C virüsünün hastane ortamından bulaşması nozokomiyal bulaşma olarak tanımlanır ve genellikle HCV ile kontamine kan, kan ürünleri veya enfekte solid organın transplantasyonu sonucu bulaşma olmaktadır[28].

4. Hemodializ hastaları:

Ülke genelinde böbrek hastalarında(hemodiyaliz, periton diyalizi, transplantasyon yapılan hastalar) hepatit serolojisi ile ilgili olarak 2010 yılı sonunda yapılan bir değerlendirmede anti-HCV pozitiflikleri hemodiyaliz hastalarında % 8.5, Periton diyalizi hastalarında %4.5, böbrek transplantasyon hastalarında ise% 8.4 olarak bildirilmiştir [29]. Hemodiyaliz hastalarında HCV enfeksiyonu için risk faktörleri kan transfüzyonu, transfüze edilen kan miktarı ve hemodiyaliz süresidir[30].

5. İntravenöz ilaç bağımlılığı:

Gelişmiş ülkelerde HCV enfeksiyonunun primer bulaş yolu damar içi uyuşturucu kullanımıdır. Yeni tanı konmuş HCV enfeksiyonlu olguların çoğunda damar içi uyuşturucu kullanımı saptanmakta ve bu yol virüs bulaşının yaklaşık %60'ından sorumlu tutulmaktadır. Otuz yaş üzerinde damar içi uyuşturucu kullanımına bağlı bulaş ABD'de %68, Norveç'te% 67, İtalya'da %60 ve

Avusturalya'da %80'dir. Uyuşturucu kullanımına başladıktan yaklaşık bir yıl sonra olguların %65'i HCV ile enfekte olmaktadır[2].

2.4.2. Non-parenteral bulaşma:

1. Cinsel yolla bulaşma:

HCV'nin cinsel temasla bulaş riski çok düşük olmasına rağmen semen ve tükürükte HCV-RNA pozitifliği saptanabilir. Tüm hepatit C'li olguların ancak %5'inde cinsel yol bulaştan sorumludur. Türkiye'de yapılan bir çalışmada şüpheli cinsel öykü oranı %1,5 bulunmuştur[31]. Cinsel partnerin etkenin bulaşı açısından yüksek risk grubunda olması (homoseksüel veya biseksüel yönelim, damar içi uyuşturucu kullanımı), partner sayısının fazla olması, cinsel ilişki ile bulaşan başka hastalıkların varlığı HCV'nin bulaşma olasılığını artırır[25, 31].

2. Perinatal bulaşma:

Geniş çaplı araştırmalar, HCV-RNA seviyesi yüksek annelerden perinatal dönemde yenidoğana HCV'nin vertikal olarak geçebileceğini göstermiştir [32]. Özellikle HCV-RNA seviyesi $>10^6$ kopya/mL olan annelerden doğan bebeklerde bu oran %36 'lara varmaktadır [33]. Enfekte annelerin sütü ile beslenen bebeklerde, HCV enfeksiyon riski artmamaktadır. Bebeklere HCV bulaşı anne sütünden ziyade tükürük salgısının daha riskli olduğu belirtilmektedir [34]. HCV'de de, HBV gibi aile içi bulaş söz konusudur. Anti-HCV seropozitif 225 hastanın 4530 aile bireyinde, HCV enfeksiyon sıklığı %4.9 oranında bulunmuştur ve bu oran kan donörlerinde saptanın prevalansın üstündedir [35]. HCV'ye bağlı sirotik hastaların yakınlarında yapılan bir diğer çalışmada, anti-HCV sıklığı eşlerde %12.5, çocuklarda %11.3 oranında bulunmuştur [36]. Ülkemizde bildirilen intrafamilyal bulaşma oranları %0-4.2 arasında değişmektedir [37].

2.4.3. Diğer bulaşma yolları:

Birçok çalışmada, düşük sosyoekonomik düzeyin HCV enfeksiyonu açısından risk faktörü olduğu saptanmıştır. Tıraş bıçağı ve diş fırçası gibi kişisel malzemelerin

ortak kullanımı, perkütan yolla bulaşmaya neden olabilir. Dövme, “piercing” (kulak, göbek vb çeşitli vücut bölgelerini deldirme), cildi kesme, sünnet töreni gibi kozmetik veya töresel uygulamalarda kullanılan kontamine aletler HCV'nin bulaştırılmasına sebep olabilmektedir. HCV ile enfekte tıbbi malzemelerin kullanımı da risk oluşturmaktadır[38]. Uygun şekilde sterilize edilmeyen iğnelerle ve deneyimsiz kişiler tarafından yapıldığında akupunktur potansiyel bir risk faktörü olabilir.

Nozokomiyal enfeksiyon HCV bulaşında önemli yollardan biridir. WHO (DSÖ) her yıl güvenli olmayan enjeksiyonlara bağlı olarak yaklaşık 2 milyon yeni enfeksiyon görüldüğünü tahmin etmektedir [39].

2.5. Korunma

Temas öncesi kullanılabilecek bir aşı henüz geliştirilememiştir. Temas sonrası, öncelikle anti-HCV ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerine bakılıp, önceden bir temasın olup olmadığının belirlenmesi gerekir. Temastan 2-4 hafta sonra HCV RNA bakılması önerilir. Akut enfeksiyon tespit edilirse akut HCV enfeksiyonu olarak tedavi edilmesi ile kronikleşme olasılığı düşecektir.

2.6. Hastalık Progresyonu İle İlişkili Faktörler

HCV enfeksiyonu yavaş seyirli sinsi bir hastalıktır. Kronik hepatit C'nin progresyonunda birden fazla faktör rol oynar. Bu faktörler aynı zamanda akut enfeksiyondan sonra kronikleşme yüzdesi açısından da anlamlıdır.

Viral faktörlerin, hepatitin seyrinde kişisel ve çevresel faktörlere göre daha az etkisi vardır. Virüs konsantrasyonu ve viral genotip ile karaciğer hasarının ilerlemesi arasında ilişkiyi destekleyen bulgular tartışmalıdır. Buna karşın yaş, ırk ve cinsiyet gibi kişisel faktörlerin fibrozise ilerlemeyi etkilediği görülmektedir[40].

Enfeksiyonun ileri yaşta alınması (>40 yaş), kronik alkol kullanımı (erkeklerde >30 gr/gün, kadınlarda >20 gr/gün), HIV veya HBV koenfeksiyonu, erkek cinsiyet, karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozisin derecesi, ırk, şişmanlık, karaciğer yağlanması, diyabet ve immün yetmezlik HCV persistansında etkili faktörlerdendir [41]

Serumdaki viral yük, genotip 3 dışı enfeksiyonlar, enfeksiyon etkeninin bulaş yolu ve karaciğerdeki viral yük fibrozis üzerine etkili değildir. Human lökosit antijen (HLA) tipi ile siroza ilerleme arasında ilişki vardır. HLA-B54 artmış siroz riski ile, DRB1*0301 ise siroz gelişmemesi ile koreledir [41]. Hepatit C'nin doğal seyirinde yapılan model çalışmaları fibrozise ilerlemenin zamanla lineer bir seyir izlemediği; genç yaşlarda progresyonun daha yavaş olduğu ve en hızlı 45-50 yaşlarında olmak üzere 10-15 yıllık periyotlarda bu ilerlemenin hızlandığı belirtilmiştir. Yaşlılarda çevresel etkenlere daha çok maruz kalma (özellikle oksidatif stres), hepatik kan akımında azalma veya immün fonksiyonlarda bozulma buna neden olarak sayılabilir.

Erkek cinsiyetin kronik hepatit C'de fibrozise ilerleme açısından daha eğilimli olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur[42, 43].

Bulaş yolunun, HCV enfeksiyonunda prognozu etkileyip etkilemediği araştırıldığında; HCV enfeksiyonunun 19-20 yıl önce transfüzyonla bulaştığı 215 hastada siroz gelişme riski %55 iken, intravenöz ilaç kullanımı sonucu enfeksiyonun bulaştığı 195 hasta da bu oran %21 olarak saptanmıştır. Bu çalışma sonucunda; karaciğer yetmezliği riski ile bulaşma yolunun ilişkili olduğu belirtilmiştir [42].

Viral genotip, hastalıkla ilişkili olup, genotip 1a ve 1b tedaviye dirençlidir ancak viral yük ile prognoz arasındaki ilişki henüz net değildir[44].

Konağın enfeksiyon anındaki yaşı ise hastalığın ciddiyeti ve seyri ile ilişkilidir; enfekte çocuklar, erişkinlere göre daha iyi prognoza sahiptirler. Erişkinler arasında; 40 yaş altı enfekte hastaların prognozu 40 yaş üstü olanlara göre daha iyidir [44].

Hastaların yaklaşık olarak 1/3'ü normal ALT seviyelerine sahiptir. Bu hastaların çoğunda histolojik olarak kanıtlanmış hafiften şiddetliye kadar kronik karaciğer hasarı (%22'sinde anlamlı fibrozis) hatta siroz (%1-6) saptanabilir. Ancak bu hastalarda progresyonun yüksek ALT seviyelerine sahip olanlara göre daha yavaş olduğu kabul edilir [44]. Hipogammaglobulinemili hastalarda C hepatitinin seyri hızlıdır. Siroza ilerleme 10 yılda %35 civarında bulunmuştur. HCV ve HIV koenfeksiyonu olan hemofili hastalarında histolojik bulgular daha kötü ve karaciğer ile ilişkili mortalite yalnızca HCV ile enfekte olanlara göre daha yüksektir [45]. Karaciğer yağlanması, diabetes mellitus ve obezite ile progresyon arasındaki yakın ilişkiler net bir şekilde rapor edilmektedir[46].

Alkol kullanımı, kronik hepatit C'li hastalarda, hastalık şiddetini artırır, interferon tedavisine yanıtı azaltır ve HCC gelişme riskini yükseltir (Tablo 1). Alkolün, muhtemelen nükleer faktör B promotor aktivasyonu aracılığıyla, direk olarak HCV replikasyonunu arttırdığı düşünülmüştür[46, 47].

Tablo 1: HCV enfeksiyonunun doğal seyrini etkileyen faktörler [48]

KONAK FAKTÖRLERİ	VİRAL FAKTÖRLER
Enfekte olunan yaş	İnokulum miktarı
Enfeksiyonun geçiş şekli ve süresi	Viral yük
Cinsiyet / ırk	Viral genotip
HIV ve HBV ile koenfeksiyon durumu	
Alkol ve sigara kullanımı	
Hemokromatozis	
Non-alkolik steatohepatit ve obezite	
Şistozomiyaz	
Genetik faktörler (MHC haplotipi)	

2.7. HCV'nin Genel Popülasyonda Seyri ve Kliniği

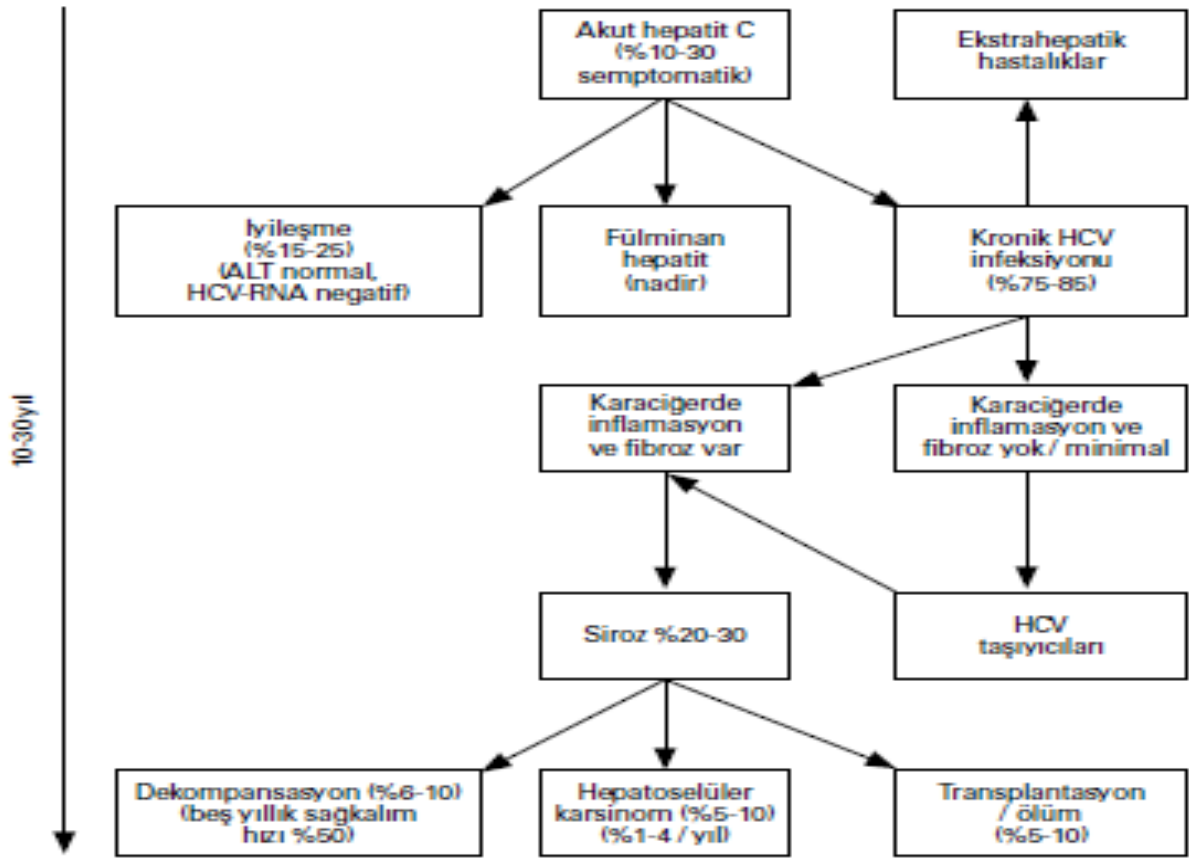
HCV enfeksiyonu yavaş seyirli sinsi bir hastalıktır. HCV ile oluşan akut ve kronik enfeksiyonlarda karaciğer hasarından sorumlu mekanizma halen tam olarak anlaşılamamış, hastalığın doğal seyri de tam olarak çözülememiştir. Konağın savunmasıyla HCV arasında ilk bir hafta içindeki etkileşimin enfeksiyonun daha sonrasındaki seyrinde önemli olduğu düşünülmektedir[49].

Temastan sonra inkübasyon süresi 2- 26 hafta arasında değişmekle birlikte ortalama 3-12 haftadır[45, 50]. Yaklaşık %20 hastada görülen akut hepatit genellikle asemptomatik olmakla beraber %10-20'sinde sarılık, %20-30 kadarında da halsizlik, bulantı, kusma gibi nonspesifik semptomlar görülebilir. Hastalarda bu durum 2-12 hafta arasındaki bir sürede iyileşir. HCV RNA, bulaştan 2-3 hafta sonra; anti-HCV ise 15 gün ile 3 ay arasındaki bir sürede pozitifleşir. Genellikle ilk birkaç ayda dalgalanma gösteren serum aminotransferaz değerleri ilk bir ay içerisinde pik değerine ulaşır, yaklaşık %20 hastada 1000 U/L'yi aşabilir, ancak genellikle 600 U/L'yi aşmaz[51]. Eğer varsa, ikter 4 hafta kadar sürer. Sarılık olan hastalarda serum billirubin değeri genellikle 12 mg/dl'nin altındadır. Karaciğer fonksiyonlarında ciddi bozulma ve fulminan yetmezlik nadirdir[52]. HIV ile koenfekte olanlarda ve yoğun

alkol alım öyküsü olanlarda daha şiddetli bir klinik gidiş gözlenebilir. Ayrıca altta yatan kronik Hepatit B hastalığı da fulminan yetmezlik açısından riski artırır Akut hepatit C geçirenlerin ortalama %25'inde iyileşme olup olay kronikleşmezken, %25'inde karaciğerdeki harabiyet hafif düzeyde kalmakta ve ciddi bir ilerleme göstermemektedir. Hastaların yarısında ise ilerleyici bir seyir göstermektedir [53].

Kronikleşme oranları çocuklarda ve genç kadınlarda %50- 60 arasında iken daha yaşlı bireylerde bu oran %90'a kadar çıkmaktadır. Kronik hepatit C'si olan hastalarda yorgunluk şikayeti başta olmak üzere artralji, parestezi, myalji, kaşıntı gibi semptomlar görülebilse de %70 hasta asemptomatik olup, hastalık tesadüfen tespit edilir. Nonspesifik semptomlar içerisinde depresyon, bulantı, anoreksi, abdominal rahatsızlık ve konsantrasyon güçlüğü de sayılabilir. Semptomların şiddeti altta yatan karaciğer hasarının derecesi ile ilişkili olmayabilir. ALT düzeyleri genellikle normalin 6 katından yüksek olmaz. Ancak hastaların 1/3' ünde ALT normal veya normale yakın olabilir, ancak ALT düzeyinin normal olması karaciğer hasarının olmadığını göstermez [25, 54]. Siroz oluşuktan sonra bu hastalarda artık portal hipertansiyona bağlı komplikasyonlara ait rahatsızlıklar ve riskler ortaya çıkar(asit, gastrointestinal kanama, ensefalopati vb.) [45].

HCV enfeksiyonunda etkene maruz kalınmasından kronik hepatit gelişmesine kadar geçen ortalama süre 10 yıl, siroz gelişmesine kadar geçen süre ortalama 20 yıl, hepatoselüler karsinom gelişmesine kadar geçen süre ise ortalama 30 yıldır [41, 43, 48, 55]. HCV enfeksiyonunun doğal seyri, uzun dönem sonuçları ve ilişkili hastalıklar Şekil 4'de gösterilmiştir.



Şekil 4: Hepatit C virüsü enfeksiyonunun doğal seyri.[56]

KHC enfeksiyonu birçok hepatit dışı bulguyla seyredebilir. HCV ile enfekte hastaların %40-74'ünde hastalığın seyri sırasında en az bir ekstrahepatik bulgu gelişmektedir [57-59]. Kriyoglobulinemiler KHC'li hastaların 1/3'ünde görülür. HCV enfeksiyonuyla doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiş olan ekstrahepatik hastalıklar Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2: Kronik HCV Enfeksiyonuyla Doğrudan İlişkili Ekstrahepatik Hastalıklar[57-59]

Hematolojik hastalıklar	Esansiyel mikst kriyoglobülinemi
	Lenfoma
Otoimmün hastalıklar	Sublinik otoantikör oluşumu
	Tiroid hastalıkları
Dermatolojik hastalıklar	Porfiria cutenea tarda
	Lichen planus
	Lökositoklastik vaskülit
Böbrek hastalıkları	Membranoproliferatif glomerülonefrit
Diğer	Diabetes mellitus

2.8. HCV Tanısı

HCV enfeksiyonunun tanısında serolojik, biyokimyasal ve moleküler testler kullanılmaktadır. Virüse karşı gelişen anti-HCV'yi saptayan serolojik testler sadece tanı açısından önemlidir ve tarama amacıyla kullanılır. Nükleik asit testler ise hem tanı koydurucu hem de tedaviye başlama, kesme ve yanıtın değerlendirilmesinde oldukça etkilidir [60].

Anti-HCV: Enzim immunoassay (EIA) yöntemiyle anti-HCV antikoru saptanmaktadır ve bu, HCV enfeksiyonu tanısında en sık kullanılan serolojik yöntemdir. Anti-HCV, etken alındıktan 4-10 hafta sonra pozitifleşmektedir. Saptanan antikolar bağışıklığı değil, HCV ile karşılaşıldığını göstermektedir. Akut, kronik ve geçirilmiş enfeksiyonu ayırt ettirmez. KHC nedeniyle tedavi alan hastalarda tedaviye yanıt alınsa bile anti-HCV pozitifliği sürmektedir [56, 61]. Anti-HCV testi olarak ikinci veya üçüncü kuşak EIA testleri kullanılmaktadır. Bağışıklığı baskılanmamış kişilerde testlerin duyarlılıkları %95-99'a kadar ulaşmaktadır[56, 62]. Anti-HCV testinde yalancı pozitiflikler saptanmaktadır. Özellikle anti-HCV pozitifliği saptanan düşük riskli kişilerde ve otoimmün hastalığı bulunanlarda tanıyı kesinleştirmeden önce HCV RNA testiyle doğrulama yapılmalıdır[56].

Rutin olarak herkese anti-HCV taranmasına gerek yoktur, risk faktörü olan olgularda ya da mesleki yaralanma gibi durumlarda yapılmalıdır [63].

Tarama önerilen riskli gruplar;

- 1996 yılından önce kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılanlar
- Kan ve kan ürünlerini sürekli kullanan hastalar (hemofili gibi)
- HIV ve HBV enfeksiyonu olanlar
- Hemodiyaliz hastaları
- Kan, organ veya doku vericileri
- Organ transplantasyonu yapılanlar

- Başka bir nedenle açıklanamayan transaminaz yüksekliği olanlar
- İntravenöz ilaç kullanma alışkanlığı olanlar
- HCV ile enfekte anneden doğan bebekler (doğumdan 18 ay sonra)
- HCV pozitif kan ile perkütan veya mukozal teması olan sağlık çalışanları

Nükleik asid testleri: HCV enfeksiyonu tanısında kullanılan HCV RNA en duyarlı yöntem ve altın standard olarak kabul edilmektedir. HCV ile temastan 1-2 hafta sonra pozitifleşmektedir [64]. 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 kullanılmaktadır [63]. Hemodiyaliz hastaları, immünsüprese hastalar ve HIV ile enfekte olanlarda anti-HCV pozitifliği saptanmayabilir. Böyle anti-HCV-negatif hasta gruplarında HCV RNA'ya bakılmalıdır. Hemodiyaliz hastalarında HCV RNA testi 6-12 aylık aralıklarla yinelenmelidir. HCV RNA kantitatif veya kalitatif testlerle gösterilebilmektedir. Kalitatif testlerle, kantitatif testlerden çok daha düşük düzeylere (10 İU/ml veya 20 genom/ml) kadar HCV RNA saptanabilmektedir. KHC varlığında HCV RNA, plazma ve serumda bulunmaktadır. Bazı hastalarda zaman zaman saptanabilir konsantrasyonun altına inebilmektedir. Bu nedenle, kuşkulu olgularda HCV RNA negatif saptansa da vireminin dışlanması için testlerin birkaç kez yinelenmesi gerekmektedir[63]. HCV RNA polimeraz zincir reaksiyonu (polymerase chain reaction, PCR), “real-time” PCR ve “transcription-mediated amplification” (TMA) gibi farklı yöntemlerle saptanmaktadır. Sonuçların standard ve karşılaştırılabilir olması için internasyonal ünite (İU) olarak bildirilmesi gerekmektedir [63].

Tablo 3: HCV serolojisi ve anlamları

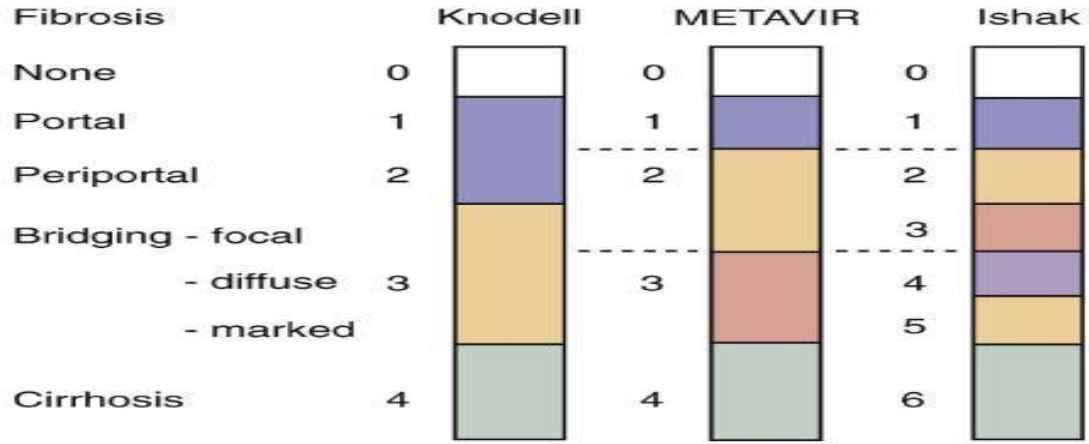
Anti - HCV	HCV-RNA	Yorum
Pozitif	Pozitif	Akut ya da kronik HCV enfeksiyonu
Pozitif	Negatif	HCV iyileşmesi, akut HCV enfeksiyonu
Negatif	Pozitif	Erken akut HCV, İmmünespresif hastada kronik HCV Yalancı pozitif HCV-RNA
Negatif	Negatif	Enfeksiyon yok

Viral genotip tayini: HCV enfeksiyonunda tedavi süresini ve tedaviye yanıt olasılığını belirlemek için tedavi öncesi dönemde genotip tayini yapılmalıdır. Genotip tayini maliyet-etkindir [61].

Biyokimyasal testler: Tanıda biyokimyasal yöntemlerle karaciğer hasarının gösterilmesi önemlidir. Serum transaminazlarının yüksek olması genellikle inflamasyon ve fibrozla uyumlu olmakla birlikte, normal olması karaciğer hasarının olmadığını göstermemektedir[61].

Karaciğer biyopsisi: Anti HCV varlığı saptanan kişilerde karaciğer biyopsisi, nekroz ve inflamasyonun derecelendirilmesi, fibrozun evrelendirilmesi ve diğer karaciğer patolojilerinin dışlanması amacıyla yapılmalıdır [65].

Kronik hepatitin aktivite derecesi ve evresinin belirlenmesi için geliştirilmiş çeşitli skorlama sistemleri vardır (Şekil 5).



Şekil 5: Karaciğer biyopsisi bulguları ve çeşitli sınıflandırma sistemlerinin karşılaştırılması

Non invaziv testler

- Fibroscan (Elastografi)
- Biyokimyasal göstergeler (Fibrotest, APRI vb.)

Karaciğer biyopsisinin yapılamadığı durumlarda (koagülasyon bozuklukları, karaciğer biyopsisinin komplikasyonlarından kaçınmak, hasta isteksizliği, vd) karaciğer fibrozisini değerlendirmede elastografi kullanılabilir. Ancak obezite bu yöntemin performansını düşürür. Kan testleri ile birlikte değerlendirme yapıldığında biyopsiye olan ihtiyaç azalır. Hem elastografi hem de biyogöstergeler sirozu ve fibrozisin olmadığını göstermede başarılıdır. Ancak orta derecede fibrozisi tanımlamada güvenilirlikleri düşüktür [66, 67].

2.9. HCV Tedavisi

2.9.1. Akut Hepatit C Tedavisi

ALT düzeyine bakılmaksızın 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 değerlendirilir.

Tablo 4: Akut HCV enfeksiyon

Anti HCV	HCV-RNA	SÜRE	DEĞERLENDİRME
+	+	< 6 AY	Akut Hepatit C
+	-	> 6 AY	Spontan seroklirens veya tedavi sonrası kalıcı viral yanıt Yalancı anti-HCV pozitifliği
-	+		Erken Akut HCV İmmünsüpressif hastada Kronik HCV HCV-RNA yanlış pozitifliği

HCV ile enfekte olan kişiler virüsü spontan olarak temizleyebilir veya hastalık kronikleşebilir. Birçok hastada 12 hafta içinde spontan viral temizlenme gelişir [68, 69]. Bir meta-analizde spontan viral temizlenme oranının %80'e ulaşabildiği gösterilmiştir. Semptomatik hastalarda, asemptomatik hastalara göre viral temizlenme daha yüksek oranda olmaktadır[70].

AHC tedavisine erken başlanması önerilmekle birlikte, özellikle semptomatik hastalarda spontan viral temizlenme olasılığı nedeniyle tedaviye başlamadan önce belirli bir süre beklenmesi önerilmektedir [71]. Hastalığın başlangıcından 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 KVY oranlarının azalmadığı gösterilmiştir [65, 72-74]. Genotip 1 ile enfekte ve 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 zaman kaybetmeden tedavi başlanmalıdır [75].

2.9.2. Kronik Hepatit C Tedavisi

2.9.2.1. Kronik Hepatit C Enfeksiyonunda Tedavi Amaçları

Tedavinin öncelikli amacı, karaciğer sirozu ve HCC gibi karaciğer ilişkili ölümleri azaltmaktır (Tablo 5). Tedavinin diğer amaçları arasında serum aminotransferaz düzeylerinin normalizasyonu, HCV RNA'nın serumda saptanamayacak düzeye inmesi, karaciğerdeki histolojik bulguların iyileşmesi yer almaktadır.

Günlük pratikte, 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 mükemmel bir belirteçtir [76].

Tablo 5. KHC tedavi amaçları

Hepatik inflamasyonu azaltmak
Kronik hepatitten siroza ilerlemeyi geciktirmek
HCC gelişme riskini azaltmak
Karaciğer transplantasyonu gereksinimini azaltmak
Ekstrahepatik bulguları önlemek
Morbidite ve mortaliteyi azaltmak
Yaşam kalitesini düzeltmek

2.9.2.2. Kronik Hepatit C’de Tedavi öncesi Yapılması Gerekenler

KHC tanısı almış ve tedavi planlanacak olan hastaların, tedavi başlamadan önce detaylı olarak değerlendirilmesi gerekir [61]:

- Olası diğer karaciğer hastalıkları;
- Tedavi yanıtını öngörebilmek ve tedavi seçeneklerini belirlemek açısından karaciğer hastalığının şiddetinin saptanması ve bazal virolojik göstergelerin değerlendirilmesi;
- Tedavide kullanılacak ilaçların etkileyebileceği ve yan etki açısından izlenmesi gereken bazal göstergeler.

2.9.2.3. Kronik Hepatit C’de Tedavi Endikasyonları

KHC enfeksiyonununun tedavi edilmesinin en yaygın endikasyonu karaciğerde gelişebilecek olan hasarın önlenmesidir [77]. HCV’ye bağlı kompanse kronik karaciğer hastalığı olan tedavi almamış, tedavi olmak isteyen, herhangi bir kontrendikasyonu olmayan tüm olgular tedavi için değerlendirilmelidir. İleri fibroz (Metavir F3-F4, Ishak F5-F6) ve klinik olarak anlamlı ekstrahepatik bulguları (semptomatik kriyoglobulinemi, HCV immün kompleks nefropatisi ve porphyria cutanea tarda) olan hastalarda tedavi endikasyonu bulunmaktadır[61, 77]. Fibroz değeri düşük veya fibrozu olmayan hastalarda tedavi endikasyonu tartışmalıdır. Bu hastalar hastalığın doğal seyri ve ilerleme riski, komorbid durumlar ve hastanın yaşı göz önüne alınarak yeni geliştirilecek tedavi seçenekleri için bekletilebilir [61, 65, 78]. KHC’de hastalığın şiddeti ve fibroz düzeyine göre tedavi bireyselleştirilebilir.

Kombine tedavide kullanılan ilaçların potansiyel yan etkileri ve hastanın eşlik eden sistemik hastalıkları göz önüne alınarak major depresyon, böbrek, kalp veya akciğer transplantasyonu uygulanması, otoimmün hepatit, tedavi edilmemiş hipertiroidi, hamilelik veya uygun kontrasepsiyon yöntemini uygulamak istememe, ciddi hipertansiyon, ciddi kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı, kontrol altına

alınmamış diabetes mellitus(DM), kronik obstrüktif akciğer hastalığı(KOAH) gibi komorbid sistemik hastalığın eşlik etmesi, uygulanan ilaçlara karşı hipersensitivite olması durumunda tedavi kontrendikedir [63].

2.9.2.4. Kronik Hepatit C Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Kronik hepatit C tedavi rehberlerinin güncellenmesinden sonra HCV tedavi rejimini değiştiren önemli gelişmeler olmuştur. Bunlar, doğrudan etkili antiviral ajanların geliştirilip onaylanması [79-81] ve IL28B geninin yanındaki bir genetik polimorfizmin, gerek spontan gerekse tedavinin indüklediği HCV klirensiyle ilişkili olduğunun gösterilmesidir [82, 83].

Kronik HCV olgularının tedavisinde başlangıçta klasik interferon kullanılırken daha sonra Pegile interferon kullanılmaya başlanmıştır. Bunu takiben Pegile interferon ve ribavirin kombinasyonu tedavisi uygulanmaya başlamış ve önceki tedavilere göre biraz daha yüksek başarı elde edilmiştir. Bununla birlikte bu kombinasyon yan etkiler veya kontrendikasyonlar nedeniyle her hastaya kullanılamamıştır. Daha sonra 2011 yılında ilk Direkt Etkili Antiviral (DAA) ilaçlar kullanıma girmiştir. Bu grupta yer alan proteaz inhibitörleri telaprevir ve boceprevir interferon ve ribavirinle kombine olarak kullanılmıştır ancak ciddi yan etkiler ve kompleks bir tedavi olması nedeniyle bu tedavilerle de istenen başarıya ulaşılamamıştır. 2013 yılından itibaren interferon içermeyen tedavi rejimleri üzerinde daha fazla çalışılmaya başlanmış ve 2015 yılında Food and Drug Administration (FDA) ve the European Medical Agency (EMA) bazı yeni DAA'ları onaylamıştır. Nükleotid inhibitörü olarak sofosbuvir, ikinci jenerasyon proteaz inhibitörü olarak simeprevir, ilk HCV –NS5A inhibitörü olarak daclatasvir, sofosbuvir ile bir NS5A inhibitörü olan ledipasvirin tek tabletlik formu ve paritaprevir +ritonavir+ ombitasvir ve dasabuvir içeren üçlü tedavi bu yeni tedavi seçeneklerine verilebilecek başlıca örneklerdir[84]. Şekil 6 da HCV üzerine direkt etkili bazı antivirallerin etki mekanizması gösterilmiştir.

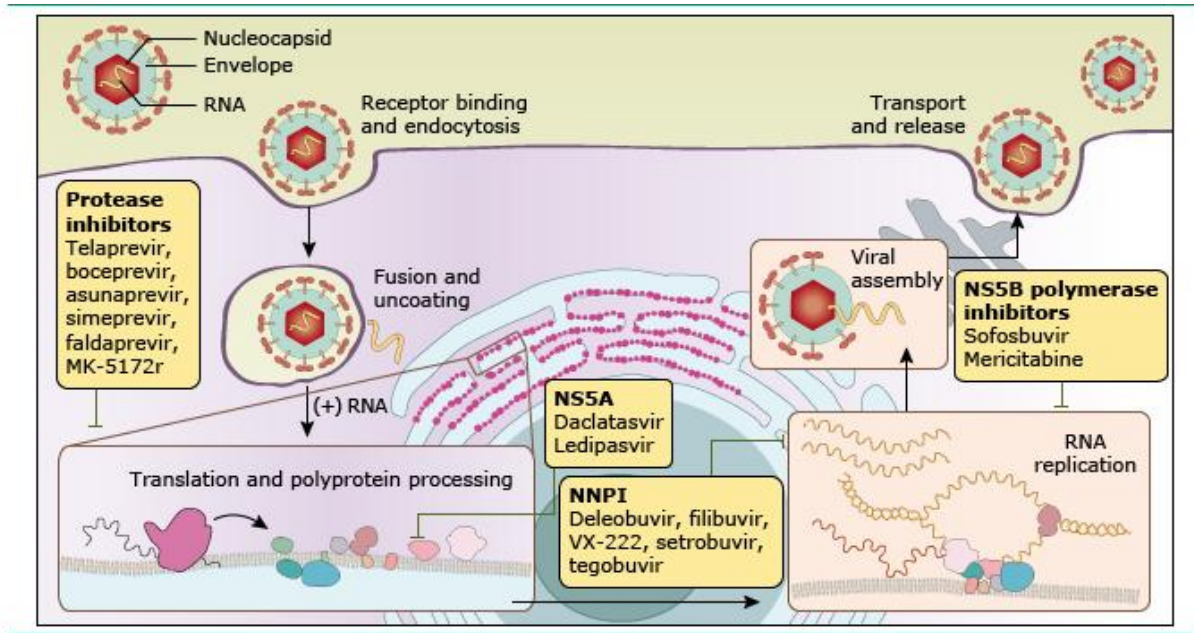
2.9.2.5.1.3. Ribavirin:

Ribavirin KHC tedavisinde kullanılan bir antiviral ilaç olup, nükleozid analogudur. Ribavirin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Direkt virüsidal etkiden çok virüstatik ve immunomodulator olarak etki etmektedir. Ribavirin T hücre fenotipini tip 2'den tip 1'e dönüştürerek konak T hücre ilişkili bağışıklığı artırır, inozin monofosfat dehidrogenaz (IMPDH) enzimini baskılar (Bu enzimin inhibisyonu hücre içi GTP düzeylerinin ve viral RNA sentezinin azalmasına neden olur). RNA bağımlı RNA polimerazı doğrudan baskılar. Ribavirin ayrıca mutajenik etki ile HCV RNA mutantlarının oluşumunu artırır [85]. Ribavirin tek başına kullanıldığı zaman serum aminotransferazlarını düşürmesine rağmen viral RNA'yı etkilemediği ancak IFN ile birlikte kullanıldığında etkili olduğu bilinmektedir. Ribavirin IFN'a cevabı arttırmaktan çok relapsı engellediği görülmüştür [86].

2.9.2.5.2. Doğrudan Etkili Antiviraller

HCV üzerine direkt etkili antivirallerin etki mekanizması şekil 6 da gösterilmiştir.

Şekil 6: HCV üzerine direkt etkili antivirallerin etki mekanizması.[87]



NS5A: nonstructural protein 5A; NS5B: nonstructural protein 5B; NNPI: non-nucleoside polymerase inhibitor.

Kronik HCV 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 başlangıcında varlığı gibi faktörlere bağlıdır. Ancak, ilaç-ilaç etkileşimlerine bağlı olarak tedavi değişikliği veya doz ayarlamaları söz konusu olabilir. Bununla birlikte hastaların tedaviyi kabul etmesi, ilaçlara tolerans ve kontrendikasyon durumları göz önünde bulundurulması gereken faktörlerdir [88].



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

SBÜ İzmir Bozyaka EAH Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği Viral Hepatit polikliniğinde 1994-2016 tarihleri arasında HCV tanısıyla takip edilmekte olan 87 hasta dahil edildi. Kendisine ya da verilerine ulaşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Üç aydan daha uzun süre kontrollere gelmeyen hastalarla iletişim kurularak hastaların güncel durumları hakkında bilgi alındı. HCV tanısı klinik, serolojik veya histopatolojik olarak konulmuştu ve hastaların anti-HCV pozitifliği altı aydan uzun süredir devam etmekteydi. Çalışmaya alınan hastalar arasında yaş ve cinsiyet ayrımı gözetilmedi.

Hasta dosyaları taranarak ve telefon ile aranıp polikliniğe davet edilerek bir anket formu ile tüm hastaların demografik verileri, tanı yerleri, tanı şekilleri, takip süreleri, olası bulaş yolu, genotipi, HBV ve HAV enfeksiyon durumu, siroz gelişip gelişmediği, biyopsi yapıldıysa fibroz skoru ve yapıldıysa fibroscan sonuçları kaydedildi. Hastalar, karaciğer sirozu ya da hepatosellüler karsinom gibi HCV komplikasyonlarının varlığı ve yaşıyor / exitus / transplantasyon gibi sonlanımları açısından da değerlendirildi.

Çalışmamız için toplam 90 hasta değerlendirildi, üç hastanın bilgilerine tam olarak ulaşılamadığı için çalışmadan çıkarıldı. Toplam 87 hasta çalışmaya kabul edildi. Hastalarımızın 47 tanesi kadın, 40 tanesi erkekti. İki hastamız ex olmuş, 85 tanesi yaşıyordu.

Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bozyaka EAH Etik Kurulu onayı (Tarih: 21/06/2016 ve Karar no:5) alındı.

3.1 İstatistiksel Metot

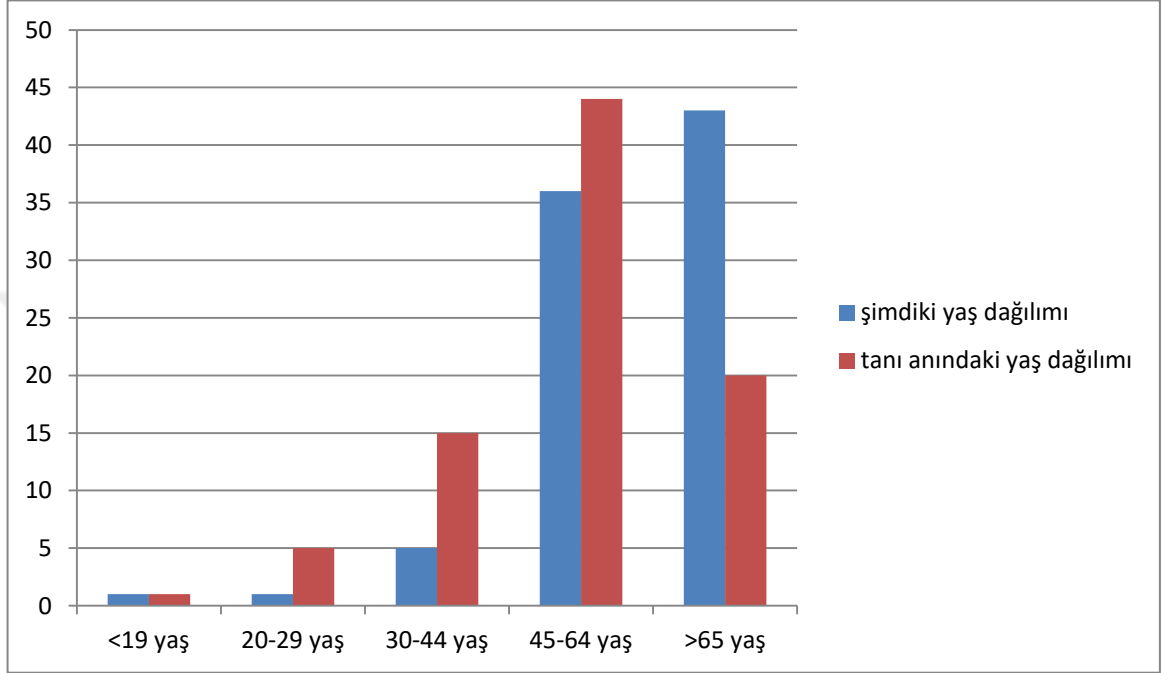
Tüm analizler SPSS17.0 istatistik paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk Testi ile sınıandı. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde, nümerik değişkenler ortalama ve standart sapma veya medyan ve minimum-maksimum değerleri kullanılarak betimlendi. İki kategorik değişken arasındaki ilişki Ki-kare Testi (Fisher'in Kesinlik Testi/Kesinlik Testi) ile araştırıldı. İki'den fazla bağımsız ortalama Kruskal Wallis Testi ile

karşılaştırıldı ve post-hoc Dunn's Testi yapıldı. Çalışma %95 güven düzeyinde gerçekleştirildi ($p < 0.05$ istatistiksel anlamlı farklılık kabul edildi).



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 87 hastanın 47'si (%54)kadın, 40'ı (%46) erkekti. Yaş ortalaması kadınlarda $64,3 \pm 10$ yıl iken; erkeklerde $62,6 \pm 14$ yıld. Tüm hastaların yaş ortalaması $63,5 \pm 12$ yıld. Hastaların dekatlara göre şu andaki (2016 yılı) ve tanı anındaki yaş dağılımı Grafik 1'de gösterilmiştir.



Grafik 1: Dekatlara göre yaş dağılımı

Grafik 1'de de görüldüğü gibi hastaların çoğunluğu 45-64 yaş ve >65 yaş grubunda yer almaktadır. Hastalarımızdan 65'i (%76,4) tanı anında cinsel aktif olabilecek olan 18-65 yaş grubunda bulunuyordu. 57 hasta (%65) evli, 16 hasta (%18,4) dul ya da boşanmış, beş hasta (%5,7) bekar dı.

Hastalarımızdan 47'si (%61,8) ilkokul mezunu, 12'si (%15,8) orta okul mezunu, beşi (%6,6) lise mezunu, beşi (%6,6) okur yazar, beşi (%6,6) okur yazar değildi ve ikisi (%2,6) de üniversite mezunuydu. Hastaların eğitim durumu dağılımları Grafik 2' de gösterilmiştir.



GRAFİK 2: Eğitim durumu dağılımı

Hastalarımızın meslek dağılımı eğitim durumları ile koreleydi. Çalışmamıza dahil edilen hastaların büyük çoğunluğunu ev hanımı olan kadınlar oluşturuyordu. Hastalarımızdan 57'si %65,5 çalışmıyordu bunlardan 17'si emekli ya da işsizken, 40'ı ev hanımıydı. Yedi hastamız işçi (%8), yedisi memur (%8), altısı esnaf (kasap, kuaför, mobilyacı gibi) (%6,9), beşi şoför (%5,7), üçü çiftçiydi (%3,4). Hastaların demografik verileri Tablo 6' de gösterilmiştir.

Tablo 6: Anti HCV Pozitifliği Olan Hastalarda Demografik Veriler

Doğum yılı (n, %)	
1920-1929	1 (%1.2)
1930-1939	9 (%10.5)
1940-1949	25 (%29.1)
1950-1959	31 (%36.0)
1960-1969	12 (%14.0)
1970-1979	4 (%4.7)
1980-1989	2 (%2.3)
1990-1999	2 (%2.3)
Toplam	86 (%100)
Cinsiyet (n, %)	
Kadın	47 (%54)
Erkek	40 (%46)
Total	87 (%100)
Yaş (Ortalama±SS) (n=86)	63.6±12.8
Yaş dekat (n, %)	
≤19	1 (%1.2)
20-29	1 (%1.2)
30-44	5 (%5.8)
45-64	36 (%41.9)
≥65	43 (%50)
Total	86 (%100)
Medeni durumu (n, %)	
Evli	57 (%73.1)
Bekar	5 (%6.4)
Dul/Boşanmış	16 (%20.5)
Total	78 (%100)
Öğrenim durumu (n, %)	
Okur yazar değil	5 (%6.6)
Okur yazar	5 (%6.6)
İlkokul	47 (%61.8)
Ortaokul	12 (%15.8)
Lise	5 (%6.6)
Üniversite	2 (%2.6)
Total	76 (%100)
Meslek (n, %)	
Çalışmıyor	17 (%20)
Ev hanımı	40 (%47.1)
Esnaf	6 (%7.1)
İşçi	7 (%8.2)
Memur	7 (%8.2)
Şöför	5 (%5.9)
Çiftçi	3 (%3.5)
Total	85 (%100)

Hastalarımızın çoğu klinik olarak asemptomatik iken tetkikler sırasında HCV tanısı almıştı. Kırk bir hasta (%47,1) herhangi bir nedenle kan tetkiki yapılırken, 24 hasta (%27,6) ameliyat öncesi tetkik edilirken, 11 hasta (%12,6) kan bağıışı sırasında, yedi hasta (%8) hasta akut sarılık sonrası yapılan tetkiklerde, dört hasta (%4,6) ailede hepatitli hasta olması nedeniyle yapılan tarama sırasında saptanmıştı. Hastaların tanı yılları, tanı yaşları ve tanı şekilleri tablo 7 de gösterildiği gibiydi.

Tablo 7: Anti HCV pozitif olguların tanı özellikleri

İlk tanı yılı (n, %)	
1990-1994	4 (%4.7)
1995-1999	12 (%14.1)
2000-2004	20 (%23.5)
2005-2009	20 (%23.5)
2010-2014	19 (%22.4)
2015-2016	10 (%11.8)
Toplam	85 (%100)
Tanı yaşı dekat (n, %)	
≥19	1 (%1.2)
20-29	5 (%5.9)
30-44	15 (%17.6)
45-64	44 (%51.8)
≥65	20 (%23.5)
Total	85 (%100)
Tanı süresi (Ortalama±SS) (n=85)	10.1±6.5
Tanı şekli (n, %)	
Kan bağıışı yaparken	11 (%12.6)
Tetkik yapılırken	41 (%47.1)
Ailede başka hepatitli olduğu için	4 (%4.6)
Ameliyat öncesi	24 (%27.6)
Sarılık geçirdikten sonra	7 (%8)
Total	87 (%100)

Olası HCV bulaş yolları sorgulandığında tanıdan önce hastalardan 75'inde (%90.4) herhangi bir sebepten ötürü hastaneye yatış öyküsü olduğu, 68'inde (%81,9) ameliyat öyküsü, 49'unda (%77.8)diş tedavisi öyküsü, 45'inde (%54,2) kan transfüzyonu öyküsü, 12 hastanın (%15,6) yurt dışında bulunma, altı hastanın (%

7,2) dövme yaptırdığı, iki hastanın (%6,7) da şüpheli cinsel ilişki öyküsü mevcut olduğu belirlendi. Çalışma grubumuzda HIV pozitif hasta ve damar içi uyuşturucu kullanan hasta yoktu. Ailesinde anti HCV pozitif hasta olan üç hasta vardı. Bu üç hastadan ikisinin eşlerinde birinin de anneannesinde kronik HCV enfeksiyonu olduğu öğrenildi.

Anti HCV pozitif olgularda eşlik eden diğer hastalıklar Tablo 8'de gösterildiği şekilde saptandı.

Tablo 8: Anti HCV pozitif olgularda eşlik eden diğer hastalıklar

Eşlik eden hastalıklar	n (%)
Yok	15 (%31.3)
DM	1 (%2.1)
Astım/KOAH	4 (%8.3)
HT/KAH	12 (%25)
Psikiyatrik hastalık	3 (%6.3)
Böbrek hastalığı	2 (%4.2)
Malignite	4 (%8.3)
Diğer	7 (%14.6)
Total	48 (%100)

Hastalarımızda HCV enfeksiyonuna eşlik eden hastalıklar sorgulandığında 15 (%31.3) hastada eşlik eden başka hastalık yoktu; 12 (%25) hastada hipertansiyon/kronik arter hastalığı, dört hastada (%8.3) astım/KOAH, dört (%8.3) hastada malignite, üç (%6.3) hastada psikiyatrik hastalık, iki (%4.2) hastada böbrek hastalığı, bir (%2.1) hastada diyabet ve 7 (%14.6) hastada diğer ek hastalıklar mevcuttu. Hastaların HCV enfeksiyonu için olası risk faktörleri tablo 9'te gösterildiği şekildeydi.

Tablo 9: HCV enfeksiyonu için olası risk faktörleri

	n (%)
Transfüzyon	
Yok	38 (%45.8)
Var	45 (%54.2)
Total	83 (%100)
Ameliyat	
Yok	15 (%18.1)
Var	68 (%81.9)
Total	83 (%100)
Diş tedavisi	
Yok	14 (%22.2)
Var	49 (%77.8)
Total	63 (%100)
Hastanede yatış	
Yok	8 (%9.6)
Var	75 (%90.4)
Total	83 (%100)
Dövme	
Yok	77 (%92.8)
Var	6 (%7.2)
Total	83 (%100)
Yurt dışında bulunma	
Yok	65 (%84.4)
Var	12 (%15.6)
Total	77 (%100)
Şüpheli cinsel ilişki	
Yok	28 (%93.3)
Var	2 (%6.7)
Total	30 (%100)
Ailede başka HCV	
Yok	76 (%87.4)
Var	11 (%12.6)
Total	87 (%100)

Hastalarımızdan 56'sına genotip analizi yapılmış olup; altı hastamız (%11.8) 1990'lı yıllarda tarandığı için sadece genotip 1 olarak tanımlanmış ancak subtiplerine bakılmamıştı. Hastalarımızdan 39'u (%76,5) genotip 1B, üçü (%5,9) genotip 1A, üçü (%5,9) genotip 3A saptanmıştı.

Hastalarımız HBV ve HAV açısından da taranmıştı. Takip aralığı içerisinde verilerine ulaşabildiğimiz hastalardan 52'sinin HAV açısından, 49'unun da HBV açısından tetkik edilmiş olduğu belirlendi. Tablo 10'da hastaların HBV ve HAV ile karşılaşma ve aşılama durumlarını gösteren veriler gösterilmiştir.

Tablo 10: AntiHCV pozitif olguların HAV ve HBV göstergelerinin dağılımı

	n (%)
HBSAG	
Negatif	81 (%96.4)
Pozitif	3 (%3.6)
Total	84 (%100)
Anti HBC IGG	
Negatif	43 (%58.1)
Pozitif	31 (%41.9)
Total	74 (%100)
Anti HBS	
Negatif	49 (%59)
Pozitif	34 (%41)
Total	83 (%100)
HAV IGG	
Negatif	10 (%15.6)
Pozitif	54 (%84.4)
Total	64 (%100)
HAV aşısı	
Geçirilmiş	50 (%96.2)
Aşılandı	1 (%1.9)
Bağışık değil	1 (%1.9)
Total	52 (%100)
HBV aşısı	
Geçirilmiş	18 (%36.7)
Aşılandı	30 (%61.2)
Bağışık değil	1 (%2)
Total	49 (%100)

Çalışma grubumuzdaki hastaların 51'ine karaciğer biyopsisi yapılmıştı. Bu hastalardan 28'inin biyopsi verilerine ulaşıldı. Ondört hastada (%50) hafif kronik hepatit, sekiz hastada (%28,5) orta derecede kronik hepatit, beş hastada (%17,8) minimal kronik hepatit, bir hastada (%3,5) ise şiddetli kronik hepatit saptanmıştı.

Hasta grubumuzdan bir kısmına yeni bir görüntüleme yöntemi olan fibroscan yapılmış olduğu belirlendi. Biyopsi zorunluluğu eskiden olmadığından her hastanın biyopsisi yoktu. Bu hastaların karaciğer hasarı hakkında bilgi sahibi olmak için bazılarında fibroscan görüntüleme yöntemi yapılmıştı. Toplam 39 hastaya fibroscan yapılmıştı ve bu hastalardan 22'si (%56,4) F0, yedisi (%17,9) F1, biri (% 2,5) F2, üçü (%7,6) F3 ve altısı da (%15,3) F4 skorundaydı.

Çalışma grubumuzdaki hastalardan 80'ine (%91,8) tanı anında batın USG yapılmıştı. Otuz dokuz hastada (%48,8) başlangıç USG normal saptanırken; 36 hastada (%45) hepatosteatoz, beş hastada (%6,3) siroz bulguları saptanmıştı (Tablo 11)

Tablo 11:Kronik HCV enfeksiyonu olan hastaların karaciğer biyopsi ve görüntüleme özellikleri

Biyopsi	
Yok	28 (%35,4)
Var	51 (%64,6)
Total	79 (%100)
Biyopsi HAI derece	
Minimal kronik hepatit	5 (%17,8)
Hafif kronik hepatit	14 (% 50)
Orta derece kronik hepatit	8 (%28,5)
Şiddetli kronik hepatit	1 (% 3,5)
Biyopsi HAI (Ortalama±SS) (n=28)	7.0±3.0
Fibroz skoru (n=24)	
F0	6 (% 25)
F1	7 (%29,8)
F2	5 (%20,8)
F3	4 (%16,7)
F4	2 (% 8,3)
İzlemde fibroscan	
Yok	48 (%55,2)
Var	39 (%44,8)
Total	87 (%100)
Fibroscan fibroz skoru: (n=39)	
F0	22 (%56,4)
F1	7 (% 17,9)
F2	1 (% 2,5)
F3	3 (%7,6)
F4	6 (%15,3)
Baslangıç USG	
Normal	39 (%48,8)
Hepatosteatoz	36 (%45)
Siroz	5 (%6,3)
Total	80 (%100)

HCV bulaşı açısından olası risk faktörleri olan transfüzyon, ameliyat, diş tedavisi, hastane yatışını, dövme yaptırma, piercing taktırma, şüpheli cinsel ilişki, IV uyuşturucu kullanımı durumları sorgulandığında hastalarımızın %75'inde hastane yatış öyküsü, %68'inde ameliyat, %54'ünde transfüzyon, %49'unda diş tedavisi, %7'sinde dövme, %6'sında şüpheli cinsel ilişki öyküsü mevcuttu(Tablo 12, Grafik 3). Hastalarımızın %89'unda en az 2 risk faktörü, %9'unda ise bir risk faktörü mevcuttu. Sadece hastaların %1'inde herhangi bir risk faktörü saptanamadı (Tablo 13). Risk faktörleri ve hasta yaşlarını karşılaştırdığımızda en fazla risk faktörü 30-44 yaş aralığındaki hastalarda saptandı.

Tablo 12:HCV enfeksiyonu açısından olası risk faktörlerinin dağılımı

YAŞ GRUPLARI	TRANSFÜZYON	AMELİYAT	DİŞ TEDAVİSİ	HASTANE YATIŞI	DÖVME	ŞÜPHELİ CİNSEL İLİŞKİ
<19	0	1	1	1	0	0
20-29	3	4	2	4	0	0
30-44	6	10	7	13	2	0
45-64	25	36	32	39	3	2
>65	11	17	7	18	1	0
TOPLAM (n/%)	45 (%54.2)	68 (%81.9)	49 (%77.8)	75 (%90.4)	6 (%7.2)	2 (%6.7)

Tablo 13: HCV bulaşı için herhangi bir risk faktörü varlığı

YAŞ	RİSK FAKTÖRÜ YOK	1 RİSK FAKTÖRÜ	≥2 RİSK FAKTÖRÜ
<19 YAŞ	0	0	1
20-29	0	0	4
30-44	1	1	13
45-64	0	4	39
>65	0	3	17
TOPLAM (n/%)	1 (%1.2)	8 (%9.6)	74 (%89.1)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Hepatit C virüsü tüm dünyada yaklaşık 200 milyon insanı etkilemekte olan ve kronik karaciğer hastalığı, siroz, hepatoselüler karsinom gibi komplikasyonlara ve ölüme yol açabilen önemli viral hepatit etkenlerinden biridir. Karaciğer sirozu, kronik enfeksiyondan 2-3 dekat sonra %20-30 hastada görülür. Sirozlu hastalarında %1-4 ü her yıl HCC'ye dönüşür. HCV'nin, tüm hepatoselüler karsinom olgularının ilk üç nedeninden biri olduğu söylenebilir. Günümüzde etkin tedavi seçenekleri bulunmakla birlikte ekonomik durumu uygun olmayan ülkelerde tedaviye ulaşmanın her hasta için mümkün olamaması önemli bir sorundur.

Ülkemizde 2016 yılında yeni ilaçların kullanımına yetkili otoritelerce izin verilmiş ve geri ödeme kapsamına alınmış olmakla birlikte tedavi başlanacak hastalara biyopsi yapılması ve yapılacak histopatolojik değerlendirmede fibrozis skorunun 3 ve üzerinde olması zorunluluğu getirilmiştir. Durum böyle olunca biyopsi yaptırmak istemeyen veya biyopsi yapılması mümkün olmayan hastalarla biyopsi yapılmış olsa bile fibrozis skoru düşük olan hastalara tedavi başlanması şu an için mümkün olamamaktadır. Bu hastaların HCV RNA düzeyleri yüksek olduğundan başka kişiler için enfeksiyon kaynağı olmaya ve virüsü bulaştırmaya devam etmektedirler. Sonuç olarak HCV enfeksiyonunun ülkemiz için halen önemli sağlık sorunlarından birisi olduğunu düşünmekteyiz ve bu nedenle çalışmamızda HCV enfeksiyonuna ilişkin risk faktörlerini, tanı konma şeklini ve tedavi uygulanma durumlarını değerlendirdik.

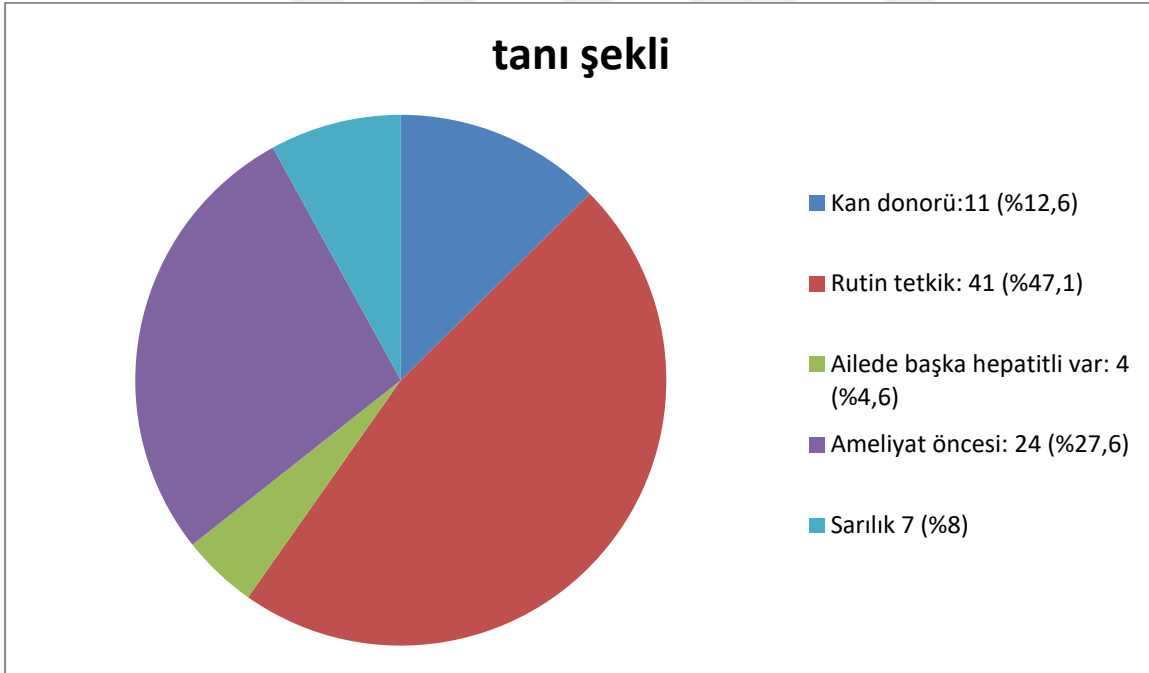
HCV enfeksiyonu için başlıca bulaş yolları iV ilaç kullanımı, kan transfüzyonu, hemodiyaliz uygulaması ve enfekte anneden doğum sırasında çocuğa bulaş şeklindedir. HCV bulaşında paranteral yol vakalarının 1-2/3' ünden sorumludur (1). ABD' de akut C hepatiti olgularının çoğunluğundan İV uyuşturucu kullanımı sorumludur. Bir yıl ve daha kısa süreli İV uyuşturucu kullanan 716 kişinin incelendiği bir çalışmada hastaların %64.7'sinde anti-HCV pozitifliği belirlenirken, aynı grupta HIV seroprevalansı %13.9, HBV seroprevalansı %49.8 olarak daha düşük oranlarda bulunmuştur [89]. Ülkemizde yapılan iki sero-epidemiyolojik araştırmada diş tedavisinin HCV' nin bulaşında önemli risk faktörü olduğu belirlenmiştir [90, 91].

Nozokomiyal bulaş, virüsün geçişindeki bir diğer önemli yoldur. Noble ve ark [92]. HCV'de nozokomiyal bulaşın olduğunu filogenetik bir çalışma ile kanıtlamış ve aynı diyaliz ünitelerinde benzer suşların etken olduğunu göstermişlerdir. İspanya' da yapılan bir çalışmada ACH vakalarının %67' sinin hastaneye yatış öyküsünün olduğu belirlenmiştir [93]. Nozokomiyal bulaş oranı hastanın yattığı servise, cerrahi veya invaziv girişim geçirip geçirmediğine göre değişir. 1996-2002 yılları arasında İstanbul üniversitesi tıp fakültesi gastroentroloji kliniğinde ayakta ve yatan hastalarda yapılan çalışmada yaş ortalaması 49,7 olan 320 hasta değerlendirilmiş olup en sık rastlanan risk faktörü cerrahi girişim olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada kan transfüzyonu ikinci sıklıkta risk faktörü olarak bulunmuştur [94]. Bizim çalışmamızda ise kan ürünü transfüzyonu öyküsü hastalarımızın %54 ünde vardı ancak hastaların kaçına, ülkemizde kan donörlerinde anti-HCV bakılmaya başlandığı 1996 yılından önce kan transfüzyonu yapıldığı saptanamadı. Parenteral bulaş yollarından dış tedavisi, ameliyat ve hastanede yatış öyküsü de sıklıkta. Hastalarımızın %65' inde tanıdan önce ameliyat, %49'unda dış tedavisi ve %75' inde hastaneye yatış öyküsü vardı. Hastaneye yatış öyküsü olanların hangi servislerde yattığı ve major ya da minör cerrahi bir girişim olup olmadığına ulaşılamadı. Hasta grubumuz da şüpheli cinsel öykü sık değildi. Hastalarımızın sadece %6,7'sinde şüpheli cinsel öykü mevcuttu. Hastalardan hiçbirinin intravenöz ilaç kullanımı öyküsü yoktu. İstanbul üniversitesi verileriyle karşılaştıracak olursak çalışmamız sonucu hastalar arasındaki risk faktörleri benzer bulunmuştur. İstanbul'da yapılan başka bir çalışmada 151 HCV enfekte olgu ile 151 kontrol olgusu HCV risk faktörleri varlığı açısından karşılaştırılmış olup HCV enfekte olgularda risk faktörleri anlamlı yüksek saptanmıştır [95]. Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada anti-HCV pozitif olgularda tek prediktif bulgu 50 yaş üstü olmak olarak saptanmıştır [96].

HCV' nin yayılması hemen daima enfekte kan ve kan ürünleri aracılığıyla olmaktadır. HCV' nin bulaşabilmesi için kişinin saptanabilir düzeyde viremişi olmalıdır. Diğer vücut sıvılarının HCV yönünden enfektivite potansiyeli sınırlıdır [56, 97]. Türk Kızılayına ait verilere göre ülkemizin değişik bölgelerindeki kan merkezlerinden gelen anti-HCV pozitiflik oranların %0.22- %0.54 olduğu saptanmıştır [19].

HCV' nin perinatal ve heteroseksüel bulaşma riski düşüktür. Viremik annelerin çocuklarında vertikal bulaşma sonucunda karşılaşılan enfeksiyon sıklığı %5' in altındadır. Viral yükün yüksek olması bulaşma riskini artırır. Kronik C hepatiti olan gebelerde şu anki güncel tedavi seçeneklerinin kullanılması fetüs açısından güvenli değildir. Membran rüptürünün süresi altı saati geçtiğinde vertikal bulaşma riski artar. HCV RNA yüksek olmadıkça doğumun hangi yolla olduğu enfeksiyon hızlarını değiştirmemektedir. HCV bulaşması açısından anne sütüyle ya da biberonla besleme arasında bir fark yoktur. Meme ucunda çatlak, kanama ya da travma olması bulaşma riskini artırabilir [98]. Çok eşli bireylerde ve seks işçilerindeki HCV prevalansı nispeten yüksektir. "Human immunodeficiency virüs" (HIV) koenfeksiyonu olanlarda HCV' nin seksüel ve vertikal bulaşma riski, muhtemelen HCV RNA düzeylerinin yüksek olmasından dolayı, daha fazladır. Toplum içinde HCV bulaşmasında, güvenli olmayan gereçlerle yapılan dövme, piercing, akupunktur ya da hacamat gibi işlemlerin, diş tedavilerinin, kan kardeşliği gibi ritüellerin ve berberlerin de rolü olabilir. Güvenli enjeksiyon uygulamaları da dahil olmak üzere, kuşku edilen ya da doğrulanmış bir enfeksiyon durumu olsun olmasın, sağlık bakımının sunulduğu her ortamda, tüm hastalara uygulanması gereken standart önlemlere uyulduğu sürece nozokomiyal HCV bulaşması riski düşüktür [99]. Biz de çalışmamızda HCV olası bulaşı için risk faktörleri olan transfüzyon, ameliyat, diş tedavisi, hastane yatışını, dövme yaptırma, piercing taktırma, şüpheli cinsel ilişki, IV uyuşturucu kullanımı durumlarını sorguladık. Hastalarımızın %90'ında hastane yatış öyküsü, %81,9'unda ameliyat, %77.8'inde diş tedavisi, %54'ünde transfüzyon, %7'sinde dövme, %6'sında şüpheli cinsel ilişki öyküsü mevcuttu. Hastalarımızın %89'unda en az 2 risk faktörü, %9'unda ise bir risk faktörü mevcuttu. Sadece hastaların %1'inde herhangi bir risk faktörü saptanamadı. Risk faktörleri ve hasta yaşlarını karşılaştırdığımızda en fazla risk faktörü 30-44 yaş aralığındaki hastalarda saptandı. Yapılan başka çalışmalarda da nozokomiyal HCV bulaşı en sık saptanan risk faktörü olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da hastalarımızın %90'ında hastaneye yatış ve ameliyat öyküsü bulunmaktadır. Bunları diş ile ilgili girişimler izlemektedir. Ayrıca olgularımızın yarıdan fazlasında kan transfüzyonu öyküsü olması ve bu hastaların orta yaş üzerinde olması da geçmiş yıllarda kan yoluyla bulaşın daha yüksek oranda görüldüğünü düşündürmektedir.

Hepatit C virüs enfeksiyonunun tanısı genellikle rutin tetkikler sırasında karaciğer fonksiyon testlerinin yüksek saptanması üzerine konmaktadır. Ülkemizde 2016 yılında tamamlanan çok merkezli bir epidemiyolojik çalışmada hastaların %73'ü rutin testler sırasında, %6'sı kan bağışı sırasında, %10'u preoperatif dönemde, %9'u sarılık sonrasında ve %2'si de ailede başka hepatitli kişi olduğundan dolayı test edilirken saptanmıştır [100]. Bu çalışmayla ve literatür ile uyumlu bir şekilde bizim çalışmamızda da en sık tanı sebebinin rutin tetkikler olduğu saptanmıştır (%47,1). Yine bu çalışmaya benzer şekilde bizim hasta grubunda da en sık ikinci tanı sebebi, preoperatif tetkikler sırasında (%27,6) saptanması yer almaktadır. Bu oranın bu denli yüksek olmasının temelinde, merkezimizin 3. basamak eğitim araştırma hastanesi olması ve yapılan cerrahi operasyon sayısının yüksek olması yatıyor olabilir. Saptadığımız bu veri nedeniyle cerrahi girişim öncesi antiHCV bakılmasının yararlı bir uygulama olduğunu ve bu sayede hastalara tanı konma fırsatının yakalandığını, bu nedenle bu testlerin yapılmasına devam edilmesinin uygun olduğunu düşünmekteyiz.



Grafik 3: HCV enfeksiyonu tanı şekli dağılımı

Ülkemizde Türk Kızılayı Kan Merkezi'nin verileri incelendiğinde toplumdaki sivil donörlerde anti-HCV pozitifliğinin %0.02-%0.004 arasında olduğu gözlenmektedir [19, 101]

Türk Nefroloji Derneği kayıt sisteminde her yıl hemodiyaliz, periton diyalizi ve transplantasyon ile ilgili veriler toplanmaktadır. Bu kayıt sistemine ait en son veri 2015 yılına ait olup, 2014 yıl sonu itibariyle 71.318 hastanın renal replasman tedavisi aldığı tespit edilmiştir. Bu hastalardan hemodiyalize giren toplam 55.890 hastada antiHCV pozitifliği %6.6, periton diyalizine giren 4306 hastada ise %2.7olarak bildirilmiştir [102].

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 saha çalışması mevcut olup sağlık ocaklarında 2008-2011 yılları arasında yürütülen tarama çalışması 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 [103]. 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 bildirilmiştir [104]. Saptanan bu sonuçlar sevindirici olup HCV enfeksiyonunun belli risk grupları dışında ülke genelinde ciddi ve yaygın bir sorun oluşturmadığını düşündürmektedir.

Kronik hepatit C virüs enfeksiyonu olan hastaların başka kişilere virüsü bulaştırma riski olduğu için sağlıklı kişilerin bu hastalıktan korunması gerekmektedir. Ancak güncel tıbbi bilgiler ve araştırmalar henüz HCV' ye yönelik koruyucu bir aşı geliştirilmesi konusunda yetersizdir. Tüm bu olumsuzluklara rağmen, uygun hastalarda günümüzdeki güncel tedavi yöntemleri ile, hastaların %90-95 oranında (bazen %100'e varan oranda) tedavi olma şansı vardır. Tedavi sonucu elde edilen kalıcı viral yanıt ile fibroziste regresyon, HCC gelişme oranında azalma, karaciğer yetmezliği ve karaciğer ile ilişkili ölüm gibi diğer komplikasyon oranlarında azalma ve hayat kalitesinde artış sağlanmaktadır [105]. İlk bakışta yeni tedaviler, yüksek maliyetli bir tedavi olarak görülmele birlikte, enfeksiyonun sonuçları ve ileride

oluşabilecek komplikasyonların tedavisi için harcanan maliyet göz önüne alındığında, tedavi maliyet - etkin olarak görülmektedir.

Tanıda biyokimyasal, serolojik ve moleküler tetkikler önemlidir. Serum transaminazlarının yüksek olması genellikle inflamasyon ve fibrozla uyumlu olmakla birlikte, normal olması karaciğer hasarının olmadığını göstermemektedir. HCV enfeksiyonu varlığı saptanan kişilerde karaciğer biyopsisi, nekroz ve inflamasyonun derecelendirilmesi, fibrozun evrelendirilmesi ve diğer karaciğer patolojilerinin dışlanması için önerilmektedir. Karaciğer biyopsisi fibrozisi göstermede gold standart tanı testidir ancak invaziv olması ve komplikasyon riskleri nedeniyle daha az invaziv testlere bir yönelim çabası mevcuttur. Bu nedenle invaziv olmayan fibroscan tetkiki de kullanılmaktadır.

Hasta grubumuz geniş bir yaş ve izlem süresi yelpazesine sahiptir. En eski hastamız 22 seneden beri takip edilmekteydi. Bu izlem süresinde gereklilik duyulan 51 hastaya karaciğer biyopsisi yapılmış olduğu saptandı. Daha önceki yıllarda tedavi için biyopsi zorunluluğu bulunmadığından tüm hastalara biyopsi yapılmamıştı. Bazı hastalara izlemde fibroscan uygulanmıştı. Ancak karaciğer biyopsileri ve fibroscan değerlendirmeleri eş zamanlı olmadığı için fibroscanin fibrozisi gösterme sensitivitesi ve spesifitesi değerlendirilemedi.

Hepatik steatoz, kronik hepatit enfeksiyonunda yaygın görülen bir histolojik bulgudur ve hastaların %40-70'inde vardır [106-108]. Bildirilen en geniş seride steatoz prevalansı %65 olarak raporlanmıştır ve steatoz varlığı ilerlemiş hastalıkla ilişkili olduğu belirtilmiş, özellikle de genotip 1 ile enfekte hastalarda saptanmıştır. [109]. Steatoz gelişim mekanizması olarak insülin direnci de dahil olmak üzere çeşitli olasılıklar ileri sürülmüştür. İnsülin direnci alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığında steatoz gelişimi için anahtar bir faktördür ve kronik hepatit C varlığında özellikle de HCV genotip 1 enfeksiyonunda insülin direnci gösterilmiştir ve metabolik steatoz olarak adlandırılmıştır [110]. Çalışma grubumuzdaki hastalar tanı anında ve izlemde batın USG ile değerlendirilmişlerdir. Tanı anında hastaların %45'inde hepatosteatoz saptanmış, takip eden USG takiplerinde bu oranın %32' ye gerilediği saptanmıştır. Hepatosteatozdaki bu gerilemenin tedavi sonrası mı gerilediği yoksa hepatit tanısından sonra beslenme değişikliğinden mi gerilediği bilinmemektedir.

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 tesadifen 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 Enfeksiyon hastalıkları uzmanına veya Gastroenteroloji 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 zen gösterilmesi ve universal nlemlere titizlikle uyulması ihmal edilmemelidir.

6. KAYNAKLAR

1. Seeff, L.B., *Natural history of chronic hepatitis C*. Hepatology, 2002. **36**(5B).
2. Shepard, C.W., L. Finelli, and M.J. Alter, *Global epidemiology of hepatitis C virus infection*. The Lancet infectious diseases, 2005. **5**(9): p. 558-567.
3. Papatheodoridis, G. and A. Hatzakis, *Public health issues of hepatitis C virus infection*. Best practice & research Clinical gastroenterology, 2012. **26**(4): p. 371-380.
4. Davis, G.L., et al., *Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States*. Liver Transplantation, 2003. **9**(4): p. 331-338.
5. Choo, Q.-L., et al., *Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome*. Science, 1989. **244**(4902): p. 359-362.
6. Wasley, A. and M.J. Alter. *Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends*. in *Seminars in liver disease*. 2000. Copyright© 2000 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel.:+ 1 (212) 584-4663.
7. Neumann, A.U., et al., *Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon- α therapy*. Science, 1998. **282**(5386): p. 103-107.
8. Kato, N., *Molecular Virology of Hepatitis Virus*. Acta Med Okayama, 2001. **55**: p. 133-159.
9. Petersen, S.V., S. Thiel, and J.C. Jensenius, *The mannan-binding lectin pathway of complement activation: biology and disease association*. Molecular immunology, 2001. **38**(2): p. 133-149.
10. Eisen, D.P. and R.M. Minchinton, *Impact of mannose-binding lectin on susceptibility to infectious diseases*. Clinical Infectious Diseases, 2003. **37**(11): p. 1496-1505.
11. Liver, E.A.F.T.S.O.T., *EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection*. Journal of hepatology, 2011. **55**(2): p. 245-264.
12. Webster, G., et al., *HCV genotypes—role in pathogenesis of disease and response to therapy*. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2000. **14**(2): p. 229-240.
13. El-Serag, H.B. and A.C. Mason, *Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States*. New England Journal of Medicine, 1999. **340**(10): p. 745-750.
14. Sy, T. and M.M. Jamal, *Epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection*. Int J Med Sci, 2006. **3**(2): p. 41-6.
15. Pearlman, B.L., *Hepatitis C infection: a clinical review*. Southern medical journal, 2004. **97**(4): p. 365-374.
16. Sünbül, M., *HCV enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve korunma*. Viral Hepatit, 2007. **1**: p. 208-219.
17. Simmonds, P., *Viral heterogeneity of the hepatitis C virus*. Journal of hepatology, 1999. **31**: p. 54-60.
18. Bozdayı, A., et al., *Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients*. Archives of virology, 2004. **149**(11): p. 2115-2129.
19. Mıstık, R., *Türkiye’de viral hepatit epidemiyolojisi yayınların irdelenmesi*. Viral hepatit, 2007. **1**: p. 10-50.
20. Bruggmann, P., et al., *Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries*. Journal of viral hepatitis, 2014. **21**(s1): p. 5-33.
21. Yildirim, B., et al., *Seroprevalence of hepatitis B and C viruses in the province of Tokat in the Black Sea region of Turkey: A population-based study*. The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology, 2009. **20**(1): p. 27-30.
22. Kenny-Walsh, E., *Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin*. New England Journal of Medicine, 1999. **340**(16): p. 1228-1233.
23. Marcellin, P., et al., *Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon- α therapy*. Annals of internal medicine, 1997. **127**(10): p. 875-881.

24. Zeuzem, S., C. Welsch, and E. Herrmann. *Pharmacokinetics of peginterferons*. in *Seminars in liver disease*. 2003. Copyright© 2002 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel.:+ 1 (212) 584-4662.
25. Re, V.L. and J. Kostman, *Management of chronic hepatitis C*. Postgraduate medical journal, 2005. **81**(956): p. 376-382.
26. Kiyosawa, K., et al., *Hepatitis C in hospital employees with needlestick injuries*. Annals of internal medicine, 1991. **115**(5): p. 367-369.
27. Jochen, A., et al., *Occupationally acquired hepatitis C virus infection*. The Lancet, 1992. **339**(8788): p. 304-305.
28. Roth, D., et al., *Detection of hepatitis C virus infection among cadaver organ donors: evidence for low transmission of disease*. Annals of internal medicine, 1992. **117**(6): p. 470-475.
29. Serdengeçti K, S.G., Altıparmak MR, and S. N, *Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon*. Türk Nefroloji Derneği Yayınları, , 2010.
30. Moreira, R.C., et al., *Hepatitis C and hemodialysis: a review*. Brazilian Journal of Infectious Diseases, 2005. **9**(4): p. 269-275.
31. Terrault, N.A., *Sexual activity as a risk factor for hepatitis C*. Hepatology, 2002. **36**(S1).
32. Granovsky, M.O., et al., *Hepatitis C virus infection in the mothers and infants cohort study*. Pediatrics, 1998. **102**(2): p. 355-359.
33. Wejstål, R., *Sexual transmission of hepatitis C virus*. Journal of hepatology, 1999. **31**: p. 92-95.
34. Zuccotti, G., et al., *Effect of hepatitis C genotype on mother-to-infant transmission of virus*. The Journal of pediatrics, 1995. **127**(2): p. 278-280.
35. El-Nanawy, A.A., et al., *Prevalence of hepatitis-C antibody seropositivity in healthy Egyptian children and four high risk groups*. Journal of tropical pediatrics, 1995. **41**(6): p. 341-343.
36. Mondello, P., et al., *Anti-HCV antibodies in household contacts of patients with cirrhosis of the liver—preliminary results*. Infection, 1992. **20**(1): p. 51-52.
37. Hepatit, Q.Y., *C virtisu infeksiyonu (Epidemiolojipatogenez-klinik-tedavi)*. Viral Hepatit ‘94”, Istanbul: Viral Hepatitle Savasim Dernegji Yaymi, 1994: p. 191-235.
38. Bronowicki, J.-P., et al., *Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy*. New England journal of medicine, 1997. **337**(4): p. 237-240.
39. Hauri, A.M., G.L. Armstrong, and Y.J. Hutin, *The global burden of disease attributable to contaminated injections given in health care settings*. International journal of STD & AIDS, 2004. **15**(1): p. 7-16.
40. Deuffic, S., T. Poynard, and A.J. Valleron, *Correlation between hepatitis C virus prevalence and hepatocellular carcinoma mortality in Europe*. Journal of viral hepatitis, 1999. **6**(5): p. 411-413.
41. Chen, S.L. and T.R. Morgan, *The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection*. Int J Med Sci, 2006. **3**(2): p. 47-52.
42. Modi, A. and T. Liang, *Hepatitis C: a clinical review*. Oral diseases, 2008. **14**(1): p. 10-14.
43. Ayaz, F.T., *The characteristics of patients with chronic hepatitis B in Turkey*. Med Glas (Zenica), 2014. **11**(1): p. 94-98.
44. Puoti, C., et al., *Histological and virological features and follow-up of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels: the Italian prospective study of the asymptomatic C carriers (ISACC)*. Journal of hepatology, 2002. **37**(1): p. 117-123.
45. Alter, H.J. and L.B. Seeff. *Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome*. in *Seminars in liver disease*. 2000. Copyright© 2000 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel.:+ 1 (212) 584-4663.
46. Monto, A., et al., *Steatosis in chronic hepatitis C: relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol*. Hepatology, 2002. **36**(3): p. 729-736.
47. Edlin, B.R., et al., *Overcoming barriers to prevention, care, and treatment of hepatitis C in illicit drug users*. Clinical infectious diseases, 2005. **40**(Supplement 5): p. S276-S285.

48. Alberti, A., et al., *Review article: chronic hepatitis C—natural history and cofactors*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2005. **22**(s2): p. 74-78.
49. Bertoletti, A. and C. Ferrari, *Kinetics of the immune response during HBV and HCV infection*. *Hepatology*, 2003. **38**(1): p. 4-13.
50. Thimme, R., et al., *Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection*. *The Journal of experimental medicine*, 2001. **194**(10): p. 1395-1406.
51. Loomba, R., et al., *The natural history of acute hepatitis C: clinical presentation, laboratory findings and treatment outcomes*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2011. **33**(5): p. 559-565.
52. Farci, P., et al., *Hepatitis C virus—associated fulminant hepatic failure*. *New England Journal of Medicine*, 1996. **335**(9): p. 631-634.
53. Schuppan, D. and N.H. Afdhal, *Liver cirrhosis*. *The Lancet*, 2008. **371**(9615): p. 838-851.
54. Puoti, C., et al., *Clinical, histological, and virological features of hepatitis C virus carriers with persistently normal or abnormal alanine transaminase levels*. *Hepatology*, 1997. **26**(6): p. 1393-1398.
55. Farci, P., et al., *The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies*. *Science*, 2000. **288**(5464): p. 339-344.
56. Aygen, B., et al., *Kronik Hepatit C Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu*. *Klimik Derg*, 2014. **27**(Suppl 1): p. 19-39.
57. Cacoub, P., et al., *Extrahepatic Manifestations Associated with Hepatitis C Virus Infection: A Prospective Multicenter Study of 321 Patients*. *Medicine*, 2000. **79**(1): p. 47-56.
58. Cacoub, P., et al., *Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C*. *Arthritis & Rheumatism*, 1999. **42**(10): p. 2204-2212.
59. Galossi, A., et al., *Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection*. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 2007. **16**(1): p. 65.
60. Choo, Q., et al., *Hepatitis C virus: the major causative agent of viral non-A, non-B hepatitis*. *British medical bulletin*, 1990. **46**(2): p. 423-441.
61. Liver, E.A.f.S.o., *EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection*. *Journal of Hepatology*, 2014. **60**(2): p. 392.
62. Chevaliez, S. and J.-M. Pawlotsky, *Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV-related liver disease*. *International journal of medical sciences*, 2006. **3**(2): p. 35.
63. Strader, D.B., et al., *Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C*. *Hepatology*, 2004. **39**(4): p. 1147-1171.
64. Căruntu, F.A. and L. Benea, *Acute hepatitis C virus infection: Diagnosis, pathogenesis, treatment*. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 2006. **15**(3): p. 249.
65. Ghany, M.G., et al., *An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases*. *Hepatology*, 2011. **54**(4): p. 1433-1444.
66. Castera, L., *Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis C*. *Hepatology international*, 2011. **5**(2): p. 625-634.
67. Castéra, L., et al., *Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C*. *Journal of hepatology*, 2010. **52**(2): p. 191-198.
68. Gerlach, J.T., et al., *Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance*. *Gastroenterology*, 2003. **125**(1): p. 80-88.
69. Micallef, J., J. Kaldor, and G. Dore, *Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies*. *Journal of viral hepatitis*, 2006. **13**(1): p. 34-41.
70. 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.

71. Maheshwari, A., S. Ray, and P.J. Thuluvath, *Acute hepatitis C*. The Lancet, 2008. **372**(9635): p. 321-332.
72. Licata, A., et al., *When and how to treat acute hepatitis C?* Journal of hepatology, 2003. **39**(6): p. 1056-1062.
73. Deterding, K., et al., *The German Hep-Net acute hepatitis C cohort: impact of viral and host factors on the initial presentation of acute hepatitis C virus infection*. Zeitschrift für Gastroenterologie, 2009. **47**(06): p. 531-540.
74. Corey, K.E., et al., *Early treatment improves outcomes in acute hepatitis C virus infection: a meta-analysis*. Journal of viral hepatitis, 2010. **17**(3): p. 201-207.
75. 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-in-adults>. [Accessed on 5 February 2015, 2014.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. Jacobson, I.M., et al., *Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection*. New England Journal of Medicine, 2011. **364**(25): p. 2405-2416.
80. Bacon, B.R., et al., *Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection*. New England Journal of Medicine, 2011. **364**(13): p. 1207-1217.
81. Zeuzem, S., et al., *Telaprevir for retreatment of HCV infection*. New England Journal of Medicine, 2011. **364**(25): p. 2417-2428.
82. Thomas, D.L., et al., *Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus*. Nature, 2009. **461**(7265): p. 798-801.
83. Ge, D., et al., *Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance*. Nature, 2009. **461**(7262): p. 399-401.
84. Wedemeyer, H., G. Dore, and J. Ward, *Estimates on HCV disease burden worldwide—filling the gaps*. Journal of viral hepatitis, 2015. **22**(s1): p. 1-5.
85. GL, M., B. JE., and D. R., *Chronic hepatitis*. Principles of Infectious Diseases., ed. D. JL. 2005, New York.
86. 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.
87. Au, J.S. and P.J. Pockros, *Novel therapeutic approaches for hepatitis C*. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2014. **95**(1): p. 78-88.
88. F., T., et al., *TÜRKİYE KRONİK VİRAL HEPATİT TANIMI VE TEDAVİ REHBERİ 2015*, ed. K. M., T. F., and D. A. 2015: VİRAL HEPATİTLE SAVAŞIM DERNEĞİ.
89. AM., D.B., *Hepatitis C*. lancet, 1998. **351**.
90. BARUT, Ş., et al., *Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesinde Anti-HCV pozitif hastalarda risk faktörlerinin analizi*. Mikrobiyol Bul, 2008. **42**: p. 675-680.
91. SIRMATEL, F., et al., *Hemodiyaliz hastalarında viral hepatit B ve C seroprevalansı*. İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection), 2008. **22**(1): p. 23-28.
92. Noble, R.C., et al., *Posttransfusion hepatitis A in a neonatal intensive care unit*. JAMA, 1984. **252**(19): p. 2711-2715.
93. Martínez-Bauer, E., et al., *Hospital admission is a relevant source of hepatitis C virus acquisition in Spain*. Journal of hepatology, 2008. **48**(1): p. 20-27.

94. Karaca, Ç., et al., *Risk factors for the transmission of hepatitis C virus infection in the Turkish population*. Digestive diseases and sciences, 2006. **51**(2): p. 365-369.
95. Yildirim, B., et al., *Hepatitis C virus risk factors in the Turkish community*. Digestive diseases and sciences, 2005. **50**(12): p. 2352-2355.
96. Tozun, N., et al., *Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study*. Clinical Microbiology and Infection, 2015. **21**(11): p. 1020-1026.
97. This, N., *National Institutes of Health consensus development conference statement: management of hepatitis C: 2002—June 10-12, 2002*. Management, 2002. **2002**.
98. Prasad, M.R. and J.R. Honegger, *Hepatitis C virus in pregnancy*. American journal of perinatology, 2013. **30**(02): p. 149-160.
99. Siegel, J.D., et al., *2007 guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings*. American journal of infection control, 2007. **35**(10): p. S65-S164.
100. Güven E, A.C., Tosun S, Batirel A, Karaca Z, *Epidemiologic study with hepatitis C virus infected adults in Turkish population: multicenter study*. AASLD&TKAD Viral Hepatitis, 2016.
101. Tosun, S., *Viral hepatitlerin ülkemizdeki değişen epidemiyolojisi*. Ankem Derg, 2013. **27**(Suppl 2): p. 128-134.
102. SeyAhi, N., M.R. AltıparMA, and G. SüleyMANLAR, *Türkiye’de Renal Replasman Tedavilerinin Güncel Durumu: Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi 2014 Yılı Özet Raporu Current Status of Renal Replacement Therapy in Turkey: A Summary of Turkish Society of Nephrology 2014 Annual Registry Report*. 2015.
103. Gürbüz, Y., et al., *Ülkemizde HBV ve HCV seroprevalansı değişiyor mu? 2008 yılı verileri*. X. Ulusal Viral Hepatit Kongresi, 2010: p. 107.
104. Balık İ, T.S., Tabak F, Saltoğlu N, Örmeci N, Şencan İ, Gürbüz Y, Öztoprak N., *Ülkemizde gezici ekiple viral hepatit epidemiyolojisinin araştırılması (VHSD Otobüs Projesi)*. XI. Ulusal Viral Hepatit Kongresi, 2012: p. 44.
105. Liaw, Y.-F., et al., *Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update*. Hepatology international, 2012. **6**(3): p. 531-561.
106. Marcellin, P., T. Asselah, and N. Boyer, *Fibrosis and disease progression in hepatitis C*. Hepatology, 2002. **36**(S1).
107. Hourigan, L.F., et al., *Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis*. Hepatology, 1999. **29**(4): p. 1215-1219.
108. Lonardo, A., et al., *Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease*. Gastroenterology, 2004. **126**(2): p. 586-597.
109. Poynard, T., et al., *Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C*. Hepatology, 2003. **38**(1): p. 75-85.
110. Camma, C., et al., *Insulin resistance is associated with steatosis in nondiabetic patients with genotype 1 chronic hepatitis C*. Hepatology, 2006. **43**(1): p. 64-71.