



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**1 OCAK 2010 – 31 ARALIK 2021 TARİHLERİ ARASINDA BURSA
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİNDE ANTİ-HCV POZİTİFLİĞİ SAPTANAN OLGULARIN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Rabia Aslı ÖZER

UZMANLIK TEZİ

Bursa- 2024



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

1 OCAK 2010 – 31 ARALIK 2021 TARİHLERİ ARASINDA BURSA
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİNDE ANTİ-HCV POZİTİFLİĞİ SAPTANAN OLGULARIN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Rabia Aslı ÖZER

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Emel YILMAZ

Bursa- 2024

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş.....	1
1. Epidemiyoloji.....	2
2. Bulaş Yolları.....	4
3. HCV'nin Virolojik ve Genomik Yapısı.....	7
4. HCV Replikasyonu.....	10
5. HCV Genotipleri.....	11
6. Patogenez	13
7. HCV Enfeksiyonu Klinik Seyri	16
8. HCV Enfeksiyonunda Tanı.....	24
9. HCV Enfeksiyonunda Tedavi.....	31
Gereç ve Yöntem.....	50
Bulgular.....	53
Tartışma ve Sonuç.....	79
Kaynaklar.....	94
Simgeler ve Kısaltmalar.....	107
Ekler.....	109
EK-1: Hasta Değerlendirme Formu	
Teşekkür.....	111
Özgeçmiş	113

TÜRKÇE ÖZET

Çalışmamızda, farklı klinik ve polikliniklerden, farklı amaçlarla istenen anti-HCV testlerinin pozitif sonuçlanma oranlarını ve anti-HCV pozitif bireylerin demografik özelliklerini, risk faktörlerini, HCV RNA test istem oranlarını, genotiplerini, klinik, laboratuvar ve görüntüleme özelliklerini, tedaviye ulaşma ve tedavide başarı oranlarını inceleyerek literatüre katkıda bulunmayı amaçladık. Çalışmamız tek merkezli bir çalışma olup, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 1 Ocak 2010 – 31 Aralık 2021 arasında anti-HCV pozitifliği saptanan hastalar, hastane otomasyon veri sistemi üzerinden retrospektif olarak değerlendirildi. Rekürren testler çıkarıldığında 163.135 anti HCV testi istendiği ve %2,3'ünün (n=3767) anti-HCV pozitif olduğu belirlendi. Bunlardan 18 yaşın altında olan hastalar çalışma dışı bırakılarak, 3655 hasta çalışmaya dahil edildi. En çok anti-HCV istemi yapan gastroenteroloji (%20,7) iken, anti-HCV testlerinin en yüksek oranda pozitif sonuçlandığı enfeksiyon hastalıkları (%7,93) idi. Anti-HCV pozitif hastaların %80,8'inden (n=2954) HCV RNA istendiği ve %45,7'sinin (n=1350) HCV RNA pozitif olduğu belirlendi. HCV RNA isteme oranı enfeksiyon hastalıklarında %97,2; gastroenterolojide %89,8 idi. Diğer branşlarda anti-HCV pozitif saptanan hastaların %45,3'ünün ilgili bölümlere yönlendirildiği ve %33,7'sinden HCV RNA istendiği belirlendi. Hastaların %77,5'inin genotip bilgisine ulaşılırken, genotip 1-1b %57,9 ile en sık görülen genotip olarak vurgulandı. HCV RNA pozitif olguların %61,6'sının tedaviye ulaştığı, tedavilerin %68'inde tedavi sonrası 24.ayda viral yük değerlendirildiği tespit edildi. DEA rejimi ile tedavi edilenlerde %99'unda; IFN + DEA rejimi ile tedavi edilenlerin %97'sinde ve IFN bazlı rejim ile tedavi edilenlerin %81'inde 24.ayda kalıcı viral yanıt sağlandığı belirlendi. Sonuç olarak çalışmamızda HCV enfeksiyonu olan hastalara tanı konulmasında, tedavi amaçlı uygun hekime yönlendirilmesinde, HCV RNA isteme oranlarında ve tedavi takibinde eksiklikler olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit C, genotip, tarama, tedavi, farkındalık

SUMMARY

Retrospective Evaluation Of Cases With Positive Anti-HCV Test Results at Bursa Uludağ University Faculty Of Medicine Between 1 January 2010 and 31 December 2021

In our study, we aimed to contribute to the literature by examining the rates of positive results of anti-HCV tests requested for different purposes from various clinical departments and outpatient clinics, as well as demographic characteristics, risk factors, rates of HCV RNA test requests, genotypes, clinical, laboratory, and imaging features, access to treatment, and treatment success rates of individuals with anti-HCV positivity. Our study is a single-center study, and patients diagnosed with anti-HCV positivity at Bursa Uludağ University Faculty of Medicine Hospital between 1 January 2010 and 31 December 2021, were retrospectively evaluated through the hospital automation data system. When recurrent tests were excluded, it was determined that 163 135 anti-HCV tests were requested, and %2.3 (n=3767) of them were positive for anti-HCV. Patients under 18 years of age were excluded from the study, and 3655 patients were included in the study. The department with the highest number of anti-HCV requests was gastroenterology (%20.7), while the department with the highest rate of positive results for anti-HCV tests was infectious diseases (%7.9). HCV RNA was requested from %80.8 (n=2954) of anti-HCV positive patients, and %45.7 (n=1350) of them were HCV RNA positive. The rate of HCV RNA request was %97.2 in infectious diseases and %89.8 in gastroenterology. It was determined that %45.3 of patients diagnosed with anti-HCV in other departments were referred to the relevant departments, and HCV RNA was requested from %33.7 of them. Genotype information was available for %77.5 of patients, with genotype 1-1b being the most common genotype at %57.9. It was found that %61.6 of HCV RNA positive cases reached treatment, and in %68 of cases, the viral load was evaluated at 24 months after treatment. A sustained viral response at 24 months was achieved in 99% of those treated with DAA

regimen, 97% of those treated with IFN + DAA regimen, and 81% of those treated with IFN-based regimen. In conclusion, deficiencies were observed in the diagnosis of patients with HCV infection, referral to appropriate physicians for treatment, rates of HCV RNA testing, and treatment follow-up.

Keywords: Chronic hepatitis C, genotype, screening, treatment, awareness.



GİRİŞ

Hepatit, çeşitli bulaşıcı virüsler ve/veya bazı ajanların neden olduğu karaciğer iltihabıdır. Dünyada her yıl yaklaşık bir milyondan fazla kişi viral hepatitlere bağlı siroz ve karaciğer kanseri nedeniyle yaşamını yitirmektedir. Viral hepatite yol açan beş ana virüsün (Hepatit A, B, C, D ve E) hepsi karaciğer hastalığına neden olurken, bulaşma yolları, hastalığın şiddeti, coğrafik dağılım ve korunma yolları farklılık göstermektedir. Özellikle Hepatit B ve Hepatit C enfeksiyonu, kronik hepatit, karaciğer sirozu, karaciğer kanseri ve hepatit ilişkili ölümlerin en yaygın nedenleridir (1, 2).

Hepatit C virüsü (HCV), karaciğer parankim hasarına sebep olan *Flaviviridae* ailesine ait hepatotrop bir virüstür. İlk kez 1989 yılında tanımlanmıştır. Bu tarihten önce Hepatit A ve B'den farklı bir virüsün hepatit yaptığına dair epidemiyolojik verilerle bu hastalığa non-A non-B viral hepatit adı verilmiştir. HCV enfeksiyonu akut hepatit, kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler kansere (HSK) neden olabilir. Hepatit C virus enfeksiyonu bütün karaciğer hastalıklarının yaklaşık %25-40 kadarından sorumludur. Dünyada sirozun %27'si, HSK'nın ise %25'i HCV ile ilişkilidir (1).

Karaciğer sirozu ve hepatoselüler kanserin en önemli nedenlerinden olan kronik HCV enfeksiyonu küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunudur. Günümüzde antiviral ilaçlar ile hepatit C enfeksiyonu %95'ten fazla tedavi edilebilmektedir. Ancak HCV ile enfekte olan kişilerin çoğu tanısını bilmemekte; tanı alanların çoğu da tedaviye ulaşamamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2024 Global Hepatit Raporu'na göre dünya genelinde HCV enfeksiyonuna sahip hastaların yaklaşık %36'sına tanı konulabilmiş ve %20'si tedaviye ulaşabilmiştir. HCV nedeniyle tedavi gören toplam hasta sayısı 2022 yılının sonunda 12,5 milyona ulaşmıştır. DSÖ, HCV ile enfekte tüm olguları saptayarak ve tedavi ederek global bir halk sağlığı sorunu olan Hepatit C enfeksiyonunun eliminasyonunu hedeflemektedir. Bu amaçla yeni enfeksiyonları önlemek, henüz tanı almamış HCV enfeksiyonlarına tanı koymak, tanı alan hastaları tedavi etmek ve tedavinin evrensel olarak

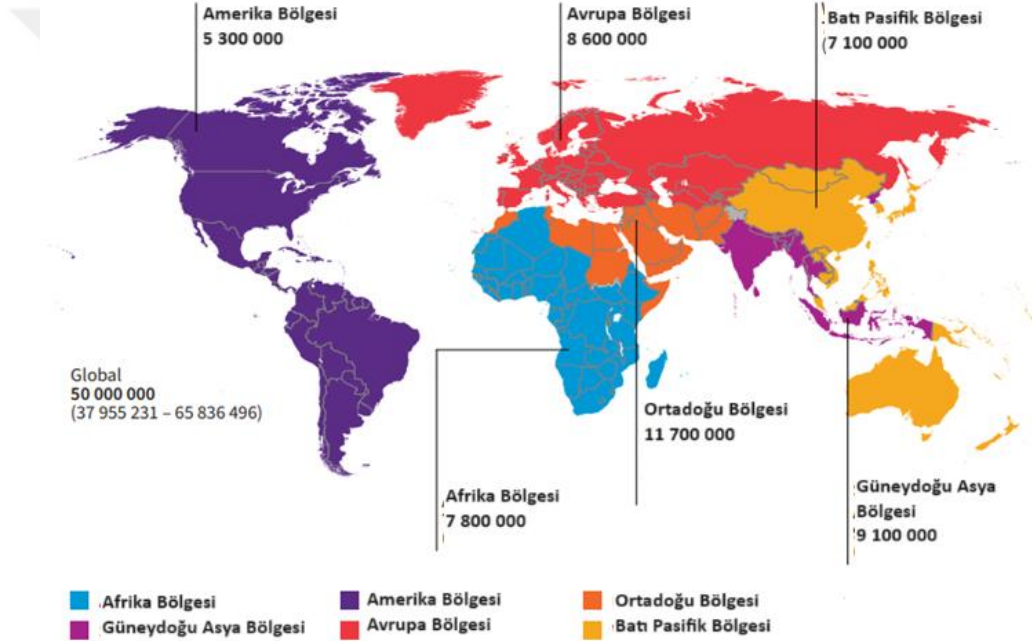
ulaşılabilir olması hedeflenmiştir. Hedefler dahilinde 2030'a kadar kronik hepatit enfeksiyonu insidansının %90, mortalitenin %65 oranında azaltılmış olması planlanmaktadır. DSÖ 2024 verileri ise tanı ve tedavi oranlarının hedeflenen seviyenin altında kaldığını göstermektedir. Ancak tanı ve tedaviye erişim olanaklarının artırılması, sağlık eşitsizliklerinin giderilmesi, toplumda ve sağlık çalışanları arasındaki eğitim eksikliğinin azaltılması ve farkındalık sağlanması için hızlı adımlar atılırsa, DSÖ 2030 hedeflerine ulaşılması hala mümkün olabilir (2-4).

1. Epidemiyoloji

HCV enfeksiyonu global bir halk sağlığı sorunudur. DSÖ 2024 verilerine göre dünya genelinde tahmini 50 milyon insan kronik HCV enfeksiyonuna sahiptir ve her yıl yaklaşık bir milyon yeni enfeksiyon meydana gelmektedir. Hepatit C enfeksiyonu tüm dünyada görölmektedir. En yüksek hastalık yükü 12 milyon kişinin kronik olarak enfekte olduğu Doğu Akdeniz Bölgesi'ndedir. Güneydoğu Asya Bölgesi'nde 9 milyon, Avrupa Bölgesi'nde 9 milyon, Afrika Bölgesi'nde 8 milyon, Batı Pasifik Bölgesi'nde 7 milyon, Amerika Bölgesi'nde ise 5 milyon kişinin enfekte olduğu tahmin edilmektedir. DSÖ, 2022 yılında HCV'ye bağlı siroz ve HSK kaynaklı 242.000 ölüm olduğunu tahmin etmektedir. Doğu Akdeniz Bölgesi (%1,8) dünya genelinde prevalansın %1'in üzerinde olduğu tek bölgedir. Tüm HCV enfeksiyonlarının %50'sinden fazlasını altı ülke oluşturmaktadır: Pakistan (%17,8), Hindistan (%11,2), Çin (%8,1), Rusya (%5,4), Amerika Birleşik Devletleri (%5) ve Endonezya (%2,8). HCV enfeksiyonu prevalansının bölgelere göre dağılımı Tablo-1 ve şekil-1 ile gösterilmiştir (3, 4).

Tablo-1: Bölgelere göre Hepatit C enfeksiyonu 2022 yılı prevalansı (4).

DSÖ Bölgeleri	Genel popülasyonda KHC enfeksiyonu prevalansı (%)	Total hepatit C enfeksiyonu (tüm yaşlarda)
Afrika Bölgesi	0,7	7 800 000
Amerika Bölgesi	0,5	5 300 000
Güneydoğu Asya Bölgesi	0,5	9 100 000
Avrupa Bölgesi	0,9	8 600 000
Ortadoğu Bölgesi	1,8	11 700 000
Batı Pasifik Bölgesi	0,4	7 100 000



Şekil-1: Bölgelere göre Hepatit C enfeksiyonu 2022 yılı prevalansı (4).

DSÖ 2024 Global Hepatit Raporu'na göre 2022 yılında dünya çapında yaklaşık bir milyon yeni HCV enfeksiyonu meydana gelmiştir. DSÖ, 2015 yılında yeni gelişen 1,75 milyon HCV enfeksiyonu varlığını açıklamıştır. Bu da HCV enfeksiyonu insidansında yıllar içinde olan azalmayı göstermektedir. Damar içi ilaç kullanımı ve güvenli olmayan sağlık uygulamaları yeni enfeksiyonların önde gelen nedenleridir. Hepatit C insidansının DSÖ bölgelerine göre dağılımı Tablo-2 ile gösterilmiştir (4).

Tablo-2: Bölgelere göre Hepatit C enfeksiyonu 2022 yılı insidansı (4).

DSÖ Bölgeleri	Yeni Hepatit C Enfeksiyonu Sayısı	Hepatit C Enfeksiyonu Nedenli Ölüm Sayısı
Afrika Bölgesi	172 000	35 000
Amerika Bölgesi	176 000	38 000
Güneydoğu Asya Bölgesi	225 000	42 000
Avrupa Bölgesi	126 000	21 000
Ortadoğu Bölgesi	183 000	65 000
Batı Pasifik Bölgesi	98 000	43 000

HCV enfeksiyonlarının yaklaşık yarısı 30-54 yaş arası kişilerde görülmektedir. Erkekler tüm olguların %58'ini oluşturur. Yaklaşık 2.3 milyon kişide HCV ve “*human immunodeficiency virus*” (HIV) koenfeksiyonu görülmektedir. Prevalans erkeklerle seks yapan erkeklerde (*men who have sex with men* – MSM) ve damar içi ilaç kullanıcılarında belirgin şekilde daha yüksektir (4, 5).

Ülkemizde HCV enfeksiyonunun kesin verilerini gösteren bir bildirim ve kayıt sistemi yoktur. Epidemiyolojik veriler lokal çalışmalar ile elde edilmektedir. Kan donörlerinde anti-HCV pozitiflik oranı %0,19-0,68 arasında bulunurken, genel toplumu değerlendiren çalışmalarda %0,4-2,1 arasındadır (6, 7). Türkiye’de viral hepatit seroprevalansı ve risk faktörlerini incelemeyi amaçlayan, 23 şehirden 5460 katılımcının yer aldığı bir çalışmada, anti-HCV pozitifliği %1 iken; 75 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde ise genel popülasyonda anti-HCV prevalansı %1,6 olarak bulunmuştur (6, 8).

2. Bulaş Yolları

HCV-RNA kanda, gözyaşında, tükürükte, seminal sıvıda, asit sıvısında ve beyin omurilik sıvısında saptanabilir. HCV bulaşı sıklıkla enfekte kan ve kan ürünleri aracılığıyla olmaktadır. Diğer vücut sıvılarının HCV bulaşındaki rolü sınırlıdır (9). Kontamine kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, sağlık hizmeti ile ilişkili parenteral uygulamalar veya damar içi madde kullanımı yoluyla doğrudan kana maruz kalma HCV’nin sık bulaş yollarıdır. Cinsel temas, organ transplantasyonu, anneden bebeğe geçiş ile bulaş daha nadir

olarak görülebilir. HCV'nin duyarlı kişilere bulaşabilmesi için, enfekte kişinin saptanabilir düzeyde viremisi olmalıdır, viral yükün yüksek olması bulaş riskini artırır (10).

2.1. Sağlık bakımı ilişkili bulaş

HCV bulaşının dünya çapındaki en yaygın nedeni güvenli olmayan enjeksiyon uygulamaları, hemodiyaliz ve kan transfüzyonu gibi tıbbi uygulamalardır. Diyaliz hastalarında HCV enfeksiyonu görülme sıklığı genel popülasyona göre yüksektir. Ülkemizde 2014 yılında yapılan bir çalışmaya göre hemodiyaliz hastalarında %6,6; periton diyalizi hastalarında %2,69, böbrek nakilli hastalarda %2,16 olarak anti-HCV pozitifliği bildirilmiştir (11). Hemodiyaliz ünitelerindeki nozokomiyal HCV bulaşmasının başlıca nedenleri çoklu flakon kullanımı, yüzeylerin iyi dezenfekte edilmemesi, el hijyenine uyulmaması ve eldiven kullanılmamasıdır. Nozokomiyal bulaş, enfeksiyon kontrol standartlarını sürdürmek için kaynakların yetersiz olduğu düşük-orta gelirli ülkelerde önemlidir. Standart enfeksiyon kontrol önlemlerini uygulamak için yeterli kaynakların bulunduğu gelişmiş ülkelerde nozokomiyal bulaş nadirdir (12).

2.2. Damar içi uyuşturucu kullanımı

Küresel olarak 10 milyon damar içi madde kullanan kişinin HCV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (13). Damar içi madde kullanımı Pakistan, Gürcistan ve Hindistan'ın bazı bölgelerinde en yaygın HCV enfeksiyonu nedenleridir (9). Gelişmiş ülkelerde, yeni HCV enfeksiyonlarından sıklıkla kontamine enjektör iğneleri ve damar içi uyuşturucu madde kullanımı ile ilişkili diğer gereçler sorumludur (5). HCV için enjeksiyon başına bulaş oranı %3-10 olup HIV'e göre 10 kat daha fazla bulaşıcıdır (14).

2.3. Kan transfüzyonu

Anti-HCV pozitif donörlerden seronegatif alıcılara transfüzyon ile virüs bulaş riski %90'ın üzerindedir. Talasemi veya hemofili hastaları gibi sık transfüzyon yapılan hastalar HCV enfeksiyonu için risk grubunda yer alırlar. HCV enfeksiyonunun tespiti için 1990 yılından sonra kan ürünlerinin HCV açısından taraması ile transfüzyon sonrası akut HCV enfeksiyonu riski neredeyse ortadan kaldırılmıştır (10). Ülkemizde tarama yapılan kan

örnekleriyle transfüzyon sonrası HCV enfeksiyonu geçiş riski 1/100.000'dir. Donörde erken dönemde anti-HCV antikorları oluşmadan önce kan alınması düşük oranda görülen bulaşın nedeni olarak kabul edilir (15).

2.4. Transplantasyon

HCV ile enfekte donörlerden yapılan organ nakli seronegatif alıcılarda hemen her zaman HCV enfeksiyonu ile sonuçlanırken, HCV seropozitif alıcılarda ise farklı bir viral suş ile süperenfeksiyon ortaya çıkabilir (9). Anti-HCV pozitif olan 13 donörden yapılan 29 organ naklinin incelendiği bir çalışmada, alıcıların %75'inde anti-HCV veya HCV RNA'nın pozitif olarak saptandığı bildirilmiştir (16).

2.5. Cinsel yolla bulaş

Semen ve tükürükte HCV RNA tespit edilebilmesi nedeniyle virüsün cinsel ilişki ile bulaşabileceği düşünülmektedir. Tek eşli heteroseksüel birlikteliklerde HCV'nin cinsel yolla bulaşması seyrek (17). Birden fazla cinsel partneri olan kişilerde ve seks işçilerinde anti-HCV prevalansı genel popülasyona göre yüksektir. Özellikle HIV ile yaşayan MSM bireyler HCV enfeksiyonu için yüksek risk grubunda yer alırlar. Eş zamanlı damar içi madde kullanımı, HIV koenfeksiyonu, prezervatifsiz cinsel ilişki, travmatik cinsel ilişki, grup seks gibi davranışsal risk faktörleri, eş zamanlı cinsel yolla bulaşan ülseratif enfeksiyonlar, yüksek HCV viral yükü olan bireyle cinsel ilişki gibi faktörler HCV bulaş riskini artırmaktadır (5).

2.6. Perinatal bulaş

Büyük ölçekli çalışmalarda HCV enfeksiyonunun perinatal bulaşma sıklığı %0-4 arasında değişmektedir. Anneden bebeğe bulaşma monoenfekte kadınlarda %6, HCV ve HIV koenfeksiyonu olanlarda ise %11 olarak bildirilmiştir (18). Yalnızca HCV RNA pozitif olan annelerin bebeğine bulaş olur. Viral yükün fazla olması bulaş riskini artırır (10). Doğum yöntemi bulaşma riskini etkilememektedir. Emziren annelerde meme ucunda çatlak, kanama ya da travma olması bulaş riskini artırabilir (19).

2.7. Sağlık çalışanlarında bulaş

HCV ile enfekte delici kesici alet yaralanmaları sonucunda sağlık çalışanlarında HCV enfeksiyonu %1-2 oranında görülür. Konjonktivaya kan

sıçraması ile de HCV enfeksiyonu bulaşı rapor edilmiştir (20). Bu risklere rağmen sağlık çalışanları arasında HCV enfeksiyonu prevalansı genel popülasyon ile benzerdir (5).

2.8. Aile içi bulaş

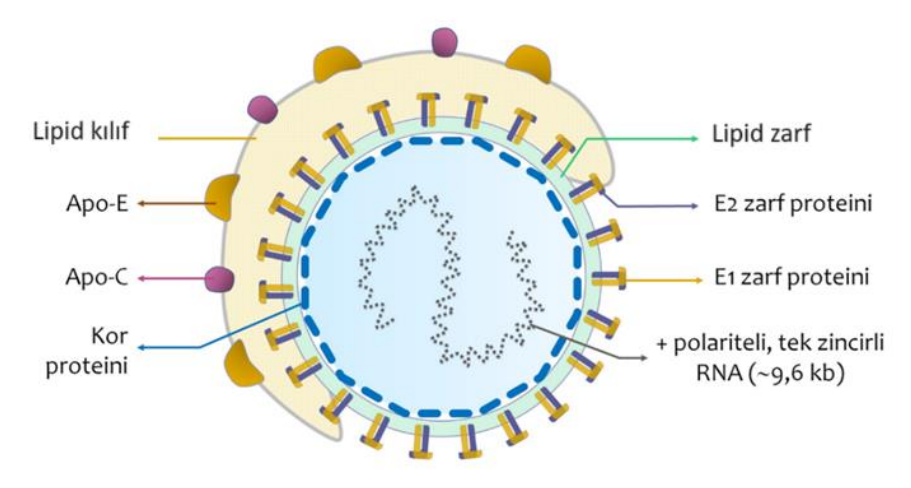
HCV'de aile içi bulaş riski mevcuttur. Ülkemizde bildirilen aile içi bulaş oranı %0,4-2 arasında değişmektedir (21).

2.9. Diğer

HCV enfeksiyonunda bildirilen diğer bulaş yolları dövme ve estetik amaçlı cilt kazıma girişimleri, akapunktur, hacamat, sülük gibi uygulamalar ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin yetersiz uygulandığı hapishanelerdir (12).

3. HCV'nin Virolojik ve Genomik Yapısı

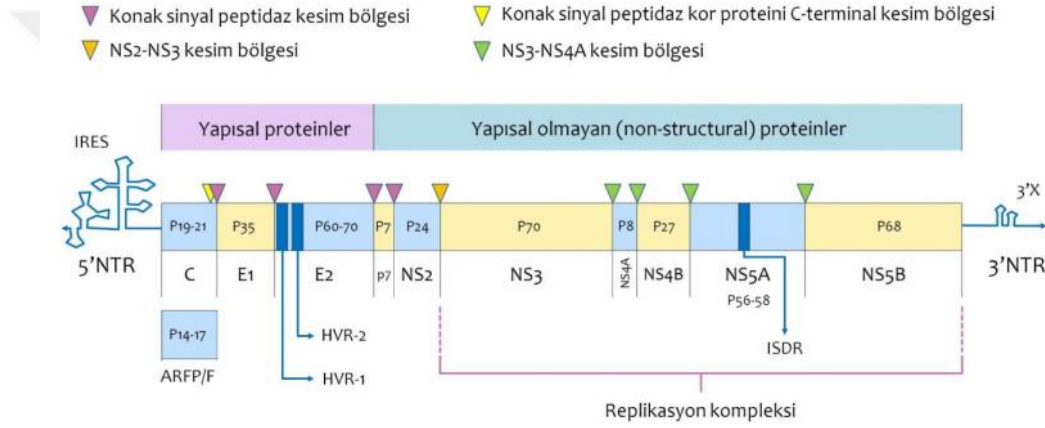
HCV *Flaviviridae* ailesinden *Hepacivirus* genusunun üyesidir. HCV, 40-80 nm çapında, zarflı, tek sarmallı, pozitif polariteli bir ribonükleik asit (RNA) virüsüdür. Nükleokapsid, genomik RNA ve kor proteini kopyalarından oluşmaktadır. Nükleokapsidi E1 ve E2 zarf glikoproteinlerinin (gp) gömülü olduğu çift katmanlı lipid zarf çevreler (Şekil-2) (22, 23).



Şekil-2: Hepatit C virüsü virion yapısı (23).

HCV genomu yaklaşık 9600 nükleotid uzunluğundadır. Viral genomun 5' ve 3' uçlarında okunmayan (UTR: untranslated regions ya da NCR: non-coding region) bölgeler olarak bilinen özel nükleotid dizileri yer alır. Bu bölgeler

viral proteinlerin translasyonunda ve virüsün replikasyonunda görev alırlar ancak herhangi bir protein kodlamazlar. 5'-NCR içinde bulunan IRES (internal ribosomal entry site) adlı bölge, viral genomun ökaryotik ribozomun 40S alt ünitesine tutunduktan sonra ribozom tarafından okunmasını sağlar. Viral genomun her iki ucunda yer alan kodlanmayan bölgeler arasında 3000-3030 aminoasitlik bir poliprotein kodlayan tek bir açık okuma çerçevesine (open reading frame, ORF) sahip bir bölüm bulunur. Bu bölümden kodlanan poliproteinler hücresel ve viral proteazlar tarafından işlenerek 3 yapısal ve 7 yapısal olmayan viral protein üretilir (Şekil-3, 23, 24).



Şekil-3. HCV Virüsünün Genomik Yapısı (23).

3.1.Yapısal Proteinler

HCV'nin yapısal proteinleri bir viral kapsid olan kor proteini (c) ve iki zarf glikoproteini olan E1 ve E2'den oluşmaktadır (23).

3.1.1. Kor proteini

Kor proteini 191 aminoasitten oluşan bir proteindir ve nükleokapsid formasyonunu oluşturur. Viral replikasyon, olgunlaşma ve patogeneizde rol oynayan birçok biyolojik fonksiyona sahiptir. HCV partikülünün oluşumunda sinyal yollarının düzenlenmesinde, hücresel ve viral gen ekspresyonunda ve lipid metabolizmasında etkin rol oynar ve immünojeniktir (25).

3.1.2. Zarf glikoproteinleri

E1 ve E2 zarf glikoproteinleri virüsün hücreye girişi ve füzyonu için gerekli olan tip I transmembran glikoproteinleridir. Membrana tutunma,

endoplazmik retikulum (ER) yerleşimi ve virüs paketlenmesi gibi çeşitli işlevlere sahiptir (26). E2 glikoproteini üzerinde HVR-1 ve HVR-2 olarak iki çok değişken bölge bulunmaktadır. HVR1 bölgesi 27 aminoasitten oluşur ve en yüksek varyasyon gösteren HCV gen bölgesidir. Enfekte bireylerde sıklıkla HVR-1 sekansına karşı antikor üretimi olur ve değişik subtipler farklı derecelerde reaktif HVR-1 antikorları oluşturur. HVR-1'in nötralizan epitoplarında meydana gelen mutasyonların akut ve kronik enfeksiyonda konak immün yanıtından kaçışta önemli olduğu bilinmektedir (27).

3.2. Yapısal Olmayan Proteinler

Yapısal olmayan (non-structural: NS) 7 adet HCV proteini bulunur. Bunlar P7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B'dir. Viral replikasyon ve olgunlaşma için gerekli olmaları nedeniyle antiviral tedavi için çekici hedeflerdir. Yapısal proteinlerden farklı olarak viral proteazlarca kesilerek olgun protein haline getirilirler (28).

3.2.1. P7 proteini (NS1)

P7 proteini 63 aminoasitten oluşan bir integral membran proteinidir. Replikasyon için gerekli değildir, viral partiküllerin olgunlaşması ve hücreden salınması sırasında kalsiyum iyon kanalı olarak görev alır (28).

3.2.2. NS2 proteini

Sistein proteaz etkinliğine sahip hidrofobik bir transmembran proteinidir. NS3 proteinin N-terminal ucu ile NS2/3 proteazı oluşturur ve HCV poliproteininin intramoleküler kesilmesini sağlar (29).

3.2.3. NS3 Proteini

NS3 serin proteaz, RNA helikaz, nükleozid trifosfataz (NTPaz) aktiviteleri gösteren bir proteindir. NS3 serin proteaz bölgesi yapısal olmayan proteinlerin viral poliproteinden ayrılmasında görevlidir. NS3'ün helikaz bölgesi viral RNA'nın çözülmesini sağlayarak viral replikasyonda rol oynar (30).

3.2.3. NS4A Proteini

NS3 serin proteazın kofaktörü olarak, NS3 proteazı intraselüler membranlara yerleştirir, proteolitik yıkıma karşı stabilize eder ve proteaz etkinliğini aktive eder. NS5A ile etkileşime girerek replikaz kompleksinde yer alır (31).

3.2.4. NS4B Proteini

Hidrofobik özelliğe sahip bir integral membran proteindir. Endoplazmik retikulum membranlarında değişikliğe yol açarak replikazların membrana bağlanmasını sağlar ve membran kompartmanı oluşumunu tetikler (32).

3.2.5. NS5A Proteini

Hücre sinyal ileti yollarının ve interferon yanıtlarının modülasyonunda, viral replikasyonda ve HCV partiküllerinin salınımında rol oynayan bir fosfoproteindir. İnterferon duyarlılığını belirleyen bölge (ISDR, interferon sensitivity determining region) olarak adlandırılan bölgedeki mutasyonlar interferon direnci ile ilişkilidir. RNA bağlanma kapasitesine sahip Domain 1 (D1) bölgesi RNA replikasyonunda rol oynar (33). Hücresel antiviral ve antiproliferatif immün yanıtın önemli bir bileşeni olan protein kinaz R (PKR)'ye bağlanma ve inhibe etme yeteneği sayesinde interferon direncinde de rol oynar (34).

3.2.6. NS5B Proteini

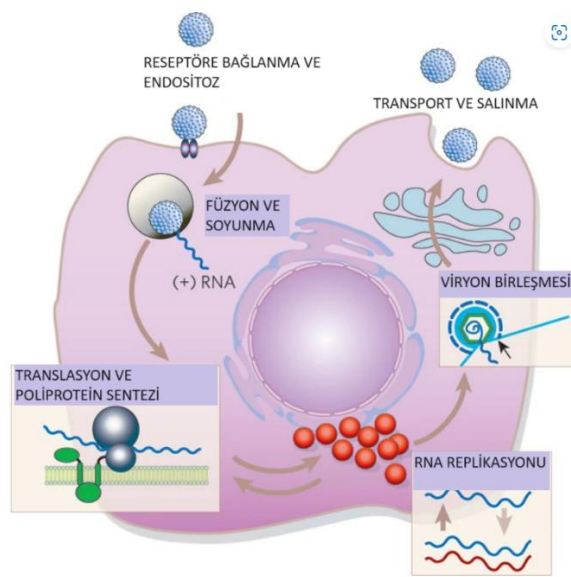
RNA'ya bağımlı RNA polimeraz işleviyle HCV replikasyon döngüsünde temel bir rol oynar ve ilaç tedavisi için ideal bir hedeftir (24).

4. HCV Replikasyonu

HCV'nin yaşam döngüsü virüsün hepatosit yüzeyindeki CD81, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), EGF reseptörü, claudin 1 (CLDN1) ve okludin (OCLN) gibi hücre yüzeyi reseptörleri aracılığıyla hücreye tutunmasıyla başlar. HCV zarf glikoproteinleri ile hücresel reseptörlerin etkileşimi sonrasında klatrin bağımlı endositoz aracılığıyla virüs hücre içine alınır. Lokal pH değişiklikleri ve zarf proteinlerinin yapısını değiştirmesi sonucu endozomal membran füzyonu ve kapsid soyulması gerçekleşir ve genom sitozole salınır. Sitoplazmaya salınan viral RNA, mRNA olarak görev yapar ve IRES tarafından düz ER membranı üzerinde prekürsör poliprotein translasyonu başlatılır. HCV poliproteini, NS2/3 ve NS3/4A proteazları ve konağın hücresel proteazları aracılığıyla translasyonel ve post translasyonel olarak kesilir. Lokal pH

değişiklikleri ile zarf proteinleri üç boyutlu şekline dönüşür. ER'den köken alan sitoplazmik kümeler meydana getiren NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B'den oluşan replikaz kompleksi RNA'nın 3' ucundaki spesifik yapı ve sekansları tanıyarak genomun negatif kopyasını sentezler. Oluşan çift zincirli RNA kalıp görevi görerek çok sayıda pozitif RNA kopyalanmasını sağlar (35, 36).

Viryonun endozomal membran ile füzyonu ile replikasyon sonlanır. Oluşan HCV RNA kor proteinler ile NS5A Domain-3 aracılığıyla birleşerek nükleokapsid yapısını oluşturur. ER zarlarından tomurcuklanma ile viral zarf yapısı oluşur. İmmatür HCV partikülü ApoE proteinleri ile yüklü luminal lipid damlacıkları ile birleşerek yüksek dansiteli HCV prekürsörünü oluşturur. Yüksek dansiteli HCV prekürsörü ve endoplazmik retikulumdan sentezlenen VLDL öncülleri golgi aygıtına taşınır (37). Golgi aygıtında bu yapıların füzyonu gerçekleşerek matürasyon tamamlanır ve hücre yüzeyine transport gerçekleşir. Ardından ekzositoz veya hücreden bağımsız mekanizmalarla viral partiküller hücre dışına salınır. HCV replikasyonunun adımları Şekil-4 ile gösterilmiştir (35, 38).



Şekil-4: Hepatit C replikasyonu (35).

5. HCV Genotipleri

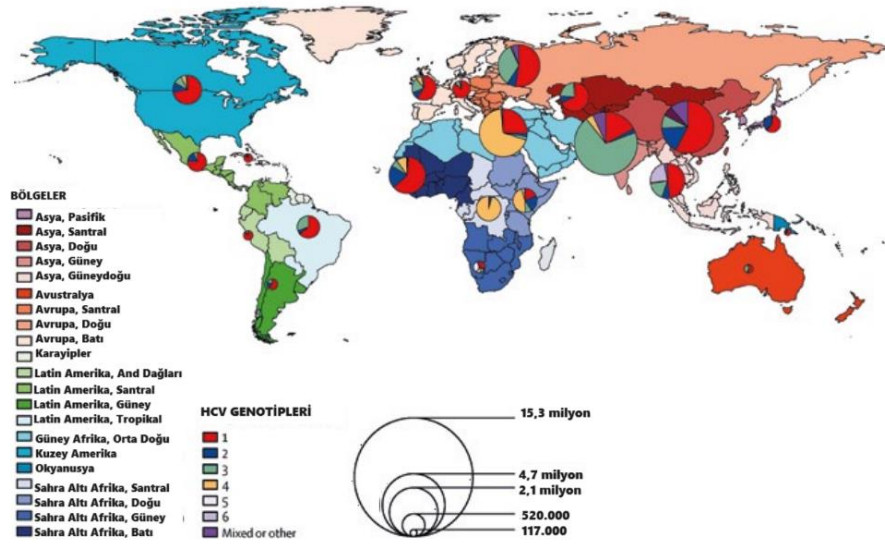
Replikasyonun hızlı olması, replikasyondaki yüksek mutasyon oranı ve RNA bağımlı RNA polimeraz enziminin hata düzeltme mekanizmasının

olmaması sebebiyle genomda değişkenlikler görölmektedir. Enfekte bireyin karaciğer ve plazmasında aynı anda çok sayıda HCV varyantı saptanabilir. Genetik olarak farklı ama birbirlerine yakın varyantlardan oluşan bu havuz türümsü olarak adlandırılmaktadır (39).

HCV genotipleri ve alt tiplerinin adlandırılması virüs genomunda gözlenen DNA ve protein dizisi benzerliklerine dayanır. Genotipler prognozu, tedavi yanıtını ve süresini belirlemede önemli bir role sahiptir. HCV'nin filogenetik analizlerle doğrulanmış sekiz genotipi ve 86 alt tipi mevcuttur (40). Genotipler rakamlarla, alttipler ise küçük harflerle ifade edilirler. Tüm nükleotid dizisine bakıldığında; genotipler arasında %65,8-68,7 benzerlik gösteren virüsler bulunurken; subtipler arasında %76,9-80,1; türümsüler arasında ise %90,8-99 benzerlik bulunmaktadır (41).

Dünyada en sık rastlanan HCV genotipi, tüm HCV enfeksiyonlarının %44'ünden sorumlu olan genotip 1'dir. Yüksek ve orta gelirli ölkelerdeki HCV enfeksiyonlarının %60' genotip 1 kaynaklıdır. Genotip 1 enfeksiyonlarının yaklaşık üçte biri Doğu Asya'da görölmektedir. HCV genotip 3 dünya genelinde %25 oranında görölürken, düşük-orta gelirli ölkelerde diğer gelir grubundaki ölkelere göre daha yaygındır. Genotip 3 kaynaklı HCV enfeksiyonlarının yaklaşık %75'i Güney Asya'da görölmektedir. Genotip 4 tüm HCV enfeksiyonlarının %15'inden sorumludur ve en yaygın Kuzey Afrika ve Orta Doğu'da görölür. Genotip 2 ve 6 enfeksiyonlarına büyük ölçüde Doğu Asya'da rastlanır. Tüm HCV enfeksiyonlarının %1'lik bölümünden genotip 5, 7 ve 8 enfeksiyonu sorumludur ve çoğu olguya Güney ve Orta Sahra Altı Afrika'da rastlanır (Şekil-5) (10, 42).

Ölkemizde HCV genotip 1 (%91,8-93,3) en baskın genotip olarak görölmektedir. HCV genotip 1 olgularının %80'ini genotip 1b oluşturmaktadır. Bunu HCV genotip 3 (%3,7-4,9), HCV genotip 2 (%1,5-2,2) ve HCV genotip 4 (%1,1-2,5) izlemektedir (43, 44).



Şekil-5: HCV Genotiplerinin Dünya Üzerindeki Dağılımı (42).

6. Patogenez

Primer HCV enfeksiyonunda karaciğer hücre hasarı viral replikasyon kaynaklı olmayıp konağın immün cevabına bağlı olarak oluşur. Viral replikasyon direkt olarak sitopatik etki oluşturmaz. Enfeksiyonun seyri hepatositlerin hücreden hücreye enfekte olmaları ve HCV antijenlerine karşı gelişen T hücre immün cevabına bağlıdır (45).

6.1. Doğal İmmün Cevap

Konak tarafından HCV'ye karşı oluşturulan ilk cevap doğal immün cevaptır. Doğal immün cevap endojen kaynaklardan interferon salgılanması ve natural killer (NK) hücrelerince oluşturulur. Enfeksiyon bölgesinde hızla toplanarak aktive olan NK hücreleri doğrudan enfekte hücreleri ortadan kaldırarak veya sitokin ve kemokin üretilmesi aracılığı ile hastalık patogenezine etki ederler (46).

HCV enfeksiyonunun akut döneminde interferon tip 1 (α ve β) salınımı doğal immün cevabın erken belirtilerinden biridir. Hücre içi interferon üretimine bağlı bazı yapısal olmayan proteinlerin (NS3, NS4A, NS5A) düzenleyici etkisiyle protein kinaz aktivitesinin inhibisyonu ile viral replikasyon azaltılır ve bir dereceye kadar kontrol edilir, ancak bloke edilemez (47).

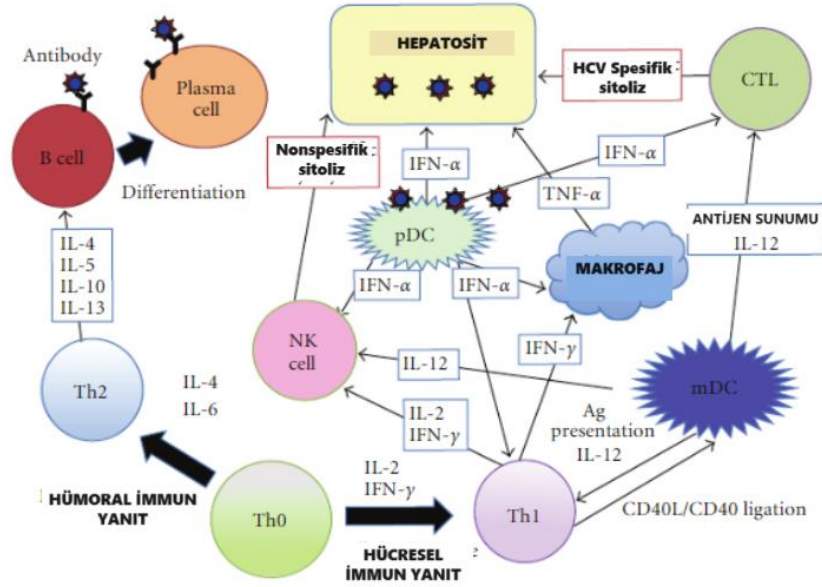
6.2. Adaptif İmmün Cevap

Adaptif immün cevap hücresel immünite ve humoral immüniteden meydana gelen antijen spesifik yanıttır. Hücresel immün yanıt 1-2 ay, humoral immün yanıt 2-3 ay sonra oluşur (48). Dentritik hücreler antijen sunma işlevleri olan, antiviral immünitede önemli role sahip hücrelerdir. İnterferon tip 1 (α ve β) üretilmesi, NK hücreleri ile etkileşim gibi doğal immün sistemden gelen uyarılar, dentritik hücrelerin olgunlaşmasını sağlar. Dentritik hücrelerin görevi CD4+ ve CD8+ lenfositlere antijen sunmaktır. Matür dentritik hücreler tarafından uyarıldıktan sonra CD4+ ve CD8+ T lenfositler yoğun bir biçimde çoğalmaya başlarlar. Viral proteinlerin dendritik hücreler ve antijen sunan diğer hücreler ile etkileşmesiyle antiviral sitotoksik T lenfosit (*cytotoxic T lymphocytes* : CTL) yanıtı başlar (49). Aktive CTL'ler çoğalarak lenf bezlerini terk eder ve enfekte dokulara yönelirler. Burada viral antijenleri tanıyarak Fas ve perforin yollarının aktivasyonu ile fonksiyonlarını gerçekleştirirler. NK hücreler, T helper (Th) hücreler ve trombositler; hepatosit gibi Fas pozitif hücrelerde Fas Ligand (FasL) eksprese ederler. FasL aracılığı ile Fas tetiklenerek kaspaz 8'i aktive eder ve sinyal yollarını tetikler. Fas aracılı apoptoz gerçekleşir (50).

Hücresel immünite; ne kadar erken, güçlü, poliklonal ve çok sayıda viral epitopa karşı gelişirse viral klirens o kadar fazla sağlanır. Th1 sitokinlerin salgılanmaları akut enfeksiyon sonrası iyileşme ile ilişkilidir. Th1 sitokinler, sitotoksik CD8+ lenfositlerini stimüle eder. Hücresel immün cevabın gecikmesi, güçlü olmaması, daha az sayıda viral epitopa karşı oluşması ve yeteri kadar uzun süreli olmaması durumunda HCV enfeksiyonu kronikleşme lehine gelişir. Kronikleşme sürecinde Th2 sitokinleri salgılanır (51, 52).

Humoral immün cevap HCV'ye karşı oluşmuş spesifik antikorlar ile karakterizedir. HCV spesifik antikorlar serumda, hücresel immün cevabın oluşmasından sonra ve aminotransferazların yükselmesi sırasında tespit edilebilir. Serumda, HCV spesifik olarak, ilk tespit edilebilen antikorlar, hedef NS3 bölgesi ve kor antikorlarıdır. Daha sonra ise NS4 spesifik antikorlar ve zarf proteinlerine karşı oluşmuş olan antikorlar (E1 ve E2) oluşurlar. HCV E2 glikoproteininin hiperdeğişken bölgesi 1'in (HVR-1), antikorların ana hedefi

olduğu düşünülmektedir (53, 54), (Tablo-6). HCV enfeksiyonunda yüzey antijenlerine karşı oluşan antikor nötralizan olmayıp herhangi bir koruyuculuğu yoktur. Bununla birlikte HCV enfeksiyonu olan bazı hastalarda spesifik antikor oluşumu hiç gerçekleşmeyebilir. Gelişen antikorlar hayat boyu sürekli kalmazlar ve iyileşme gerçekleştiğinde silinirler (47).



Şekil-6. HCV Enfeksiyonuna Karşı Gelişen Hücresel ve Hümorale İmmün Yanıt (54).

Akut ve kronik HCV enfeksiyonu olan hastaların kanlarında HCV spesifik, CD8+ sitotoksik T lenfositlere MHC klas I ve CD4+ T helper hücrelere özel MHC klas II'ler tanımlanmıştır. HCV ile enfekte konak karaciğer hücrelerinin CTL aracılı yıkımı virüsün karaciğerden temizlenmesine neden olabilir. Fakat bu olay tam gerçekleşmez ise hastalık kalıcı hal alır. HCV ile enfekte olduktan sonra seronegatif hale gelmiş hastaların CD4+ ve CD8+ hücre cevaplarının güçlü olduğu gösterilmiştir (55, 56). Kronik enfeksiyonun ilk ana mekanizması, kronik T hücre aktivasyonu nedeniyle gelişen T hücre yorgunluğu ve fonksiyon kaybıdır. Kronik enfeksiyon sırasında, HCV'ye spesifik CD4+ Th hücreleri, IL-2 üretiminde azalma göstererek, CD8+ T hücrelerinin aktivasyonunun bozulmasına neden olur. Viral klirens sağlanamayıp kronikleşen hastalarda, ekstrasellüler matriks proteinlerinin fazla üretilmesi sonucu fibrozis gelişir (57).

6.3. İmmün Cevaptan Kaçış Mekanizmaları

İmmün cevaptan kaçışta önemli mekanizmalardan biri viral genom dizilerinde gelişen mutasyonlar ve türümsülerin oluşumudur. HCV mutantları hücresel immün cevabın etkisinden antijen sunma, MHC'ye bağlanma ve T lenfosit reseptörlerinin uyarılma dönemleri gibi çeşitli dönemlerde kaçabilirler. Başlangıç adaptif hücresel ve humoral immün cevapta gecikme olması türümsülerin işini kolaylaştırır (39).

Bazı HCV proteinlerinin immün sisteme ait hücreler üzerinde modülatör etkisi bulunur. HCV kor proteinleri makrofajlar üzerindeki komplemanlara ve T lenfosit yüzey reseptörlerine bağlanarak makrofajlardan interlökin 12 (IL12) salınımını azaltır. Bu sayede T lenfositlerin proliferasyonu yavaşlar, IL2 ve interferon α üretimini azalır. Bu da spesifik lenfositlerin maturasyon ve farklılaşmasının tamamlanamamasına neden olur. HCV proteinleri dentritik hücrelerden interferon tip1, tip2 ve IL12 gibi sitokin sekresyonlarının salınımının azaltır ve dentritik hücrelerin farklılaşmasını engeller (58).

CD4+ T hücrelerin bir sınıfı olan düzenleyici T hücreler (Treg: T regülatuar hücreler) bağışıklık sistemi aktivasyonunu baskılamada rol oynar. Treg'lerin genel sıklığı, akut iyileşen ve kronik HCV enfeksiyonunda farklılık göstermez, ancak Treg'lerin baskılayıcı kapasitesi, kronik enfeksiyonda zamanla artarken iyileşme ile sonuçlanan akut enfeksiyonda giderek azalır. Sonuç olarak; genetik varyasyonlardan kaynaklanan kaçış, doğal immün yanıtın inhibisyonu, HCV proteinleri tarafından immün yanıtların baskılanması, T lenfosit yorgunluğu sonucu fonksiyonlarında azalma olması ve Treg'lerin kronik HCV enfeksiyonuna dahil olması sonucunda HCV'nin klirensi sağlanamamakta ve enfeksiyon kronikleşebilmektedir (59).

7. HCV Enfeksiyonu Klinik Seyri

HCV enfeksiyonundan sonra hastaların küçük bir kısmında (%25) sarılıkla seyreden akut hepatit tablosu gelişirken, çoğu insanda hiçbir belirti oluşmadığından fark edilmez. Bazı hastalarda enfeksiyon kalıcı hale gelerek

kronik enfeksiyona dönüşebilirken bazılarında ise spontan klirens gelişir. Hepatit C enfeksiyonunun doğal seyri viral ve konak ilişkili faktörlere bağlı olarak büyük farklılık gösterir (Tablo-3). HCV ile enfekte hastaların %15-45'inde spontan HCV RNA klirensi görülürken, erişkinlerin %55-85'inde kronikleşme görülmektedir. Kronik HCV enfeksiyonu gelişenlerde yıllık siroz ve hepatik dekompanseasyon riski %2-5'dir (12). Kronik hepatit C (KHC) hastalarının %20-30'unda 25-30 yıl içinde siroz gelişmekte ve siroz gelişen hastaların ise her yıl %1-4'ünde HSK görülmektedir (60).

Tablo 3: HCV Enfeksiyonunun Doğal Seyrini Etkileyen Faktörler (10).

Konak Faktörleri	Viral Faktörler	Çevresel Faktörler
Enfekte olunan yaş	Viral yük	Alkol Kullanımı
Cinsiyet	Genotip/türümsü	Sigara Kullanımı
İrk	HIV Koenfeksiyonu	Esrar Kullanımı
Obezite	HBV Koenfeksiyonu	Kafein Tüketimi
Steatoz		
Diabetes Mellitus/ İnsülin Direnci		
ALT düzeyi		
Genetik Faktörler		

7.1. Akut Hepatit C

Akut HCV enfeksiyonu, HCV maruziyetinden sonraki ilk altı ayda ortaya çıkan HCV enfeksiyonunu ifade eder (61). HCV ile temastan 2-14 gün sonra viremi ile beraber karaciğer enzimlerinde yükselme olur. Akut Hepatit C enfeksiyonu tipik olarak anikterik seyreder ve olguların %20-30'undan azında halsizlik, güçsüzlük, iştahsızlık, dispepsi gibi nonspesifik semptomlar, sarılık, bulantı, koyu renkli idrar ve sağ üst kadranda ağrısı görülebilir. Sarılık hastaların %15-20'sinde görülür. HCV maruziyetinden sonra yaklaşık 2-26 hafta içinde semptomlar başlar ve 2-12 hafta sürer (62). Akut hepatitlerin yaklaşık %30'u iyileşir ve HCV-RNA spontan olarak kaybolurken, %70'i kronikleşebilir ve %20-30'u siroza ilerleyebilir (12). Fulminan hepatit %1'den az görülmektedir. Ancak kronik HBV ya da HIV koenfeksiyonu ve eşlik eden immünsüpresyon fulminan hepatit gelişme riskini artırır (3).

Tanı için yeni anti-HCV serokonversiyonu ve HCV RNA pozitifliği gerekir. Akut evrede Anti-HCV antikorlarının saptanabilir düzeye gelmeleri için

en az 4-6 hafta gerekli olup süre 12 haftayı bulabilir. HCV RNA, anti-HCV serokonversiyonundan önce tespit edilebilir. Maruziyet halinde temas sonrası 12 hafta içerisinde, 4 haftalık aralıklar ile HCV RNA tetkiki önerilir. Daha önce anti-HCV pozitifliği bilinmeyen ve akut hepatit tablosunda olan hastalar, anti-HCV pozitif veya negatif olması durumunda HCV RNA pozitif ise akut hepatit C tanısı konulur (5, 63).

7.2. Kronik Hepatit C

Kronik HCV enfeksiyonu 6 aydan daha uzun süre devam eden anti-HCV ve HCV RNA pozitifliğidir. HCV ile enfeksiyonu takiben olguların yaklaşık yüzde 55-85'inde kronik hepatit gelişir. Enfeksiyon kronikleştikten sonra spontan klirens nadirdir. Kronikleşme genç kadın ve çocuklarda daha az sıklıkta görülmektedir. Kronik HCV enfeksiyonu genellikle yavaş ilerleyicidir ve birçok hastada klinik olarak belirgin karaciğer hastalığı ile sonuçlanmayabilir. Ciddi karaciğer hastalığı ve siroz gelişmedikçe klinik belirtiler hafiftir veya hiç yoktur (64). Çoğunlukla rutin serolojik veya biyokimyasal taramalar sırasında tanı konulmaktadır. Kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda en sık görülen semptomlar; halsizlik, yorgunluk ve uyku bozukluklarıdır. Mide bulantısı, ishal, karın ağrısı, anoreksi, kas ağrısı, artralji, kaşıntı ve kilo kaybı gibi diğer nonspesifik semptomlar da görülmektedir. Depresyon ve anksiyete gibi nöropsikiyatrik semptomlara da rastlanabilir. Hastalık seyri boyunca ALT seviyeleri dalgalanma gösterebilse de genellikle üç katından fazla artış görülmez (65).

KHC karaciğerde fibrozis yaparak siroz, portal hipertansiyon, karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler kansere neden olur. Kronik olarak enfekte olmuş kişilerin yaklaşık %10-20'sinde 20-30 yıllık bir süre içinde siroz ve HSK gibi komplikasyonlar gelişebilir. Karaciğer fibrozisi olmayan kişilerde beş yıllık HSK gelişme riski %1 iken siroz varlığında risk %13 civarındadır (12). Son dönem karaciğer hastalığı gelişen hastalarda hipoalbüminemi, protrombin zamanında uzama, bilirubin seviyelerinde artış görülmektedir. Asit, gastrointestinal kanama ve ensefalopati gibi portal hipertansiyona bağlı komplikasyonlar görülebilir (66). Fibrozis gelişimi hastalar arasında farklılık göstermektedir. Bazı hastalarda KHC tanısı siroza bağlı komplikasyonlar

geliştiğinde konulur. Sirozu olan hastalarda gelişen asit, hepatik ensefalopati ve varis kanaması dekompanseasyon riskini artırmaktadır. Siroz hastalarında 5 yıllık sağ kalım oranı %85-91 ve 10 yıllık sağ kalım oranı %69-79'dur. Yıllık dekompanseasyon riski %2-5, HSK riski %1-4'tür (5, 12, 67).

Hastalığın ilerleme riskini artıran faktörler:

- Enfeksiyonun ileri yaşta kazanılması
- Erkek cinsiyet
- Obezite
- Alkol tüketimi
- HIV ya da HBV koenfeksiyonu
- İmmünsüpresyon

HSK gelişme riskini artıran faktörler:

- HBV koenfeksiyonu
- Diyabet
- Karaciğer yağlanması
- HCV genotip 3 enfeksiyonu
- Alkol tüketimi
- İleri yaş
- Erkek cinsiyet
- Trombositopeni
- Genetik faktörler

7.2.1. KHC'de Ekstrahepatik Bulgular

HCV hepatositlerin dışında lenfositik hücreleri enfekte ederek ve otoimmüniteyi tetikleyerek karaciğer dışında klinik belirti ve bulgulara yol açmaktadır. Organ spesifik antikorların ve organ spesifik olmayan antikorların üretiminden persistan HCV enfeksiyonu sorumlu tutulmaktadır. Viral poliproteindeki epitop ile insan proteinleri arasında olan çapraz immün reaksiyon sonrası otoimmün manifestasyonlar ortaya çıkmaktadır (68). HCV ile enfekte hastaların %40-47'sinde hastalık boyunca en az bir ekstrahepatik bulgu saptanmaktadır (69). Ekstrahepatik bulgular kronik enfeksiyon sırasında

herhangi bir zamanda görülebilir. Yaşlılarda, enfeksiyon yaşı ileri olan hastalarda, kadınlarda ve karaciğerde fibrozis gelişen hastalarda daha sık görülür. Bazı hastalarda ekstrahepatik bulgular enfeksiyonun ilk belirtisi olarak ortaya çıkabilir. Bu nedenle HCV ile ilişkili ekstrahepatik bulgular iyi bilinmeli ve bu bulguların varlığında HCV araştırılmalıdır. Ekstrahepatik komplikasyonlar sonucu hastaların hayat kalitesinin bozulacağı, mortalite ve morbitenin artacağı göz önünde bulundurularak, HCV enfeksiyonu saptanan kişilerde HCV ilişkisi kanıtlanmış ekstrahepatik hastalıkların varlığı araştırılmalıdır. En sık görülenler esansiyel mikst kriyoglobunemi, otoimmün hastalıklar, porfira kutanea tarda ve liken planustur. Bunun dışında B hücreli non-Hodgkin lenfoma, monoklonal gamopati, otoimmün hemolitik anemi ve idiyopatik trombositopenik purpura gibi hematolojik hastalıklar, diyabetes mellitus, insülin direnci gibi kronik hastalıklarla da ilişkili bulunmuştur. KHC ile doğrudan ilişkili ekstrahepatik hastalıklar Tablo-4 ile verilmiştir (10, 12).

Tablo-4: KHC ile doğrudan ilişkili ekstrahepatik hastalıklar (10).

Hematolojik Hastalıklar	Otoimmün Hastalıklar	Dermatolojik Hastalıklar	Diğer
Esansiyel mikst kriyoglobülinemi	Subklinik otoantikör oluşumu	Liken planus	Diabetes Mellitus
Kriyoglobülinemik vaskülit	Tiroid hastalıkları	Lökositoklastik vaskülit	İnsülin Direnci
Non-Hodgkin lenfoma	İmmün trombositopeni	Porfira kutanea tarda	Glomerülonefrit
Monoklonal gammopatiler			Fibromiyalji

7.2.1.1. Esansiyel mikst kriyoglobulinemi

Kriyoglobulinler, 37°C'nin altında presipite olan ve immün kompleks oluşturan immünglobulinlerdir. Esansiyel mikst kriyoglobulinemi, dolaşımdaki immünkomplekslerin küçük ve orta büyüklükteki kan damarlarında birikmesine yol açan bir lenfoproliferatif bozukluktur. Esansiyel mikst kriyoglobulinemisi olan hastaların yüzde 80'inden fazlası HCV ile enfektedir ve HCV'li hastaların %19-55'inde kriyoglobulin vardır. Bu hastaların %15'ten daha az kısmı klinik olarak semptomatik seyirlidir (70). İmmünkompleks birikimi özellikle deri, eklemler, periferik sinirler ve böbreklerde görülür. En yaygın klinik belirtiler

palpabl purpura ve peteşi ile seyreden lökositoklastik vaskülit, artralji, böbrek tutulumu (genellikle membranoproliferatif glomerülonefrit), nörolojik tutulum ve hipokomplementemidir (71).

7.2.1.2. İmmün trombositopenik purpura (İTP)

İTP’de anti-trombosit antikorların üretilmesiyle fagositoz veya kompleman ilişkili sitotoksosite sonucu trombositlerin destrüksiyona uğradığı düşünülmektedir. HCV ilişkili İTP’de ise anti-nükleer antikor (ANA) ve kriyoglobulin gibi trombositlerdeki glikoprotein (GP)’leri hedef alan antikorların üretimine bağlı yıkım olmaktadır (70). HCV ilişkili İTP’de, HCV ilişkili olmayan İTP’ye göre trombosit sayısı daha yüksek ve semptomlar daha hafiftir. HCV ile ilişkili İTP’nin steroid ve intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisine yanıt vermesi de immün aracılı bir yıkım olduğunu desteklemektedir (71). HCV ile enfekte 120.691 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, İTP insidansının kontrol gruba göre anlamlı olarak daha fazla olduğu gösterilmiştir (72).

7.2.1.3. Lenfoma

HCV lenfotropik bir virüs olması nedeniyle B hücrelerini kronik olarak uyarak klonal proliferasyona neden olur ve yıllar içinde onkogenik potansiyel oluşturur. Yapılan çalışmalarda HCV hastalarında NHL gelişiminin 2,5 kat artmış olduğu saptanmıştır. B hücreli lenfoproliferatif hastalıklarda HCV prevalansı genel popülasyona göre yüksektir. Lenfoma ve HCV pozitifliği ile beraber giden olgularda uygulanan antiviral tedavi ile elde edilen HCV kalıcı viral yanıtının lenfomanın gerilemesine; HCV relapsının ise lenfomanın rekürrensine neden olduğu görülmüştür (73).

7.2.1.4. Böbrek Tutulumu

Kronik HCV enfeksiyonu hem glomerüler hem de tübülointerstisyel kronik böbrek hastalığına yol açabilmektedir. Klinik bulgular asemptomatik hematüri veya proteinüriden nefrotik sendrom ve son dönem böbrek yetmezliğine kadar geniş yelpazede olabilir. En sık kriyoglobulin birikimine sekonder membranoproliferatif glomerülonefrit görülür (70).

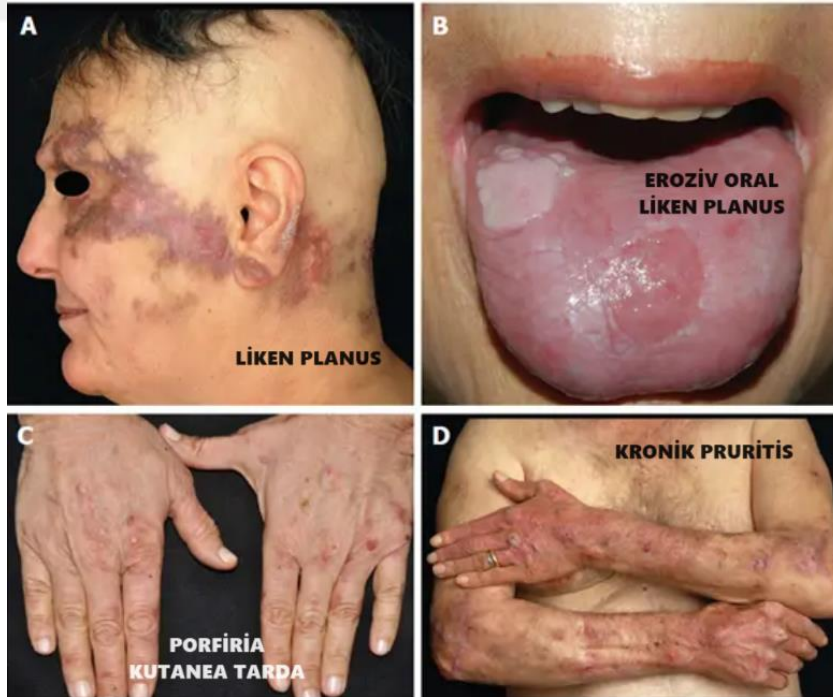
7.2.1.5. Romatizmal Hastalıklar

HCV’nin lenfotropik bir virüs olması ve immün sistemin kronik stimülasyonu nedeni ile romatoid faktör (RF) ve kriyoglobulin gibi birçok organ

spesifik olmayan otoantikor üretimi olmaktadır. HCV ile enfekte hastalarda romatolojik manifestasyonlar %2-38 oranında görülmektedir. Artralji (%23), parestezi (%17), miyalji (%15) ve Sikka Sendromu (%11) KHC hastalarında sık görülür (69). KHC hastalarında görülebilecek diğer romatolojik hastalıklar, stemik lupus eritematozus (SLE), poliarteritis nodoza (PAN), sarkoidoz, antifosfolipit sendromu ve osteosklerozdur (74).

7.2.1.6. Deri Tutulumu

HCV enfeksiyonu palpabl purpura, liken planus, psöriyazis, porphyria cutanea tarda, pruritis ve diğer dermatolojik bulgularla ilişkilidir. HCV'ye bağlı cilt lezyonları viral partiküllerin keratinosit, dendritik hücre ve endotel hücreleri infiltre etmesi sonucu proliferen T lenfositlerin deriyi infiltre etmesiyle meydana gelir. Cilt biyopsilerinin histolojik değerlendirmeleri lökositoklastik vaskülit ile uyumlu bulunur. Mikst kriyoglobulin ilişkili immün komplekslerin endotelde depolanmasına sekonder gelişen kriyoglobulinemik vaskülit KHC enfeksiyonunda gelişen cilt lezyonlarının bir diğer sebebidir. Semptomların şiddeti ile viremi düzeyi arasında ilişki bulunmaktadır (75, 76).



Şekil-7: KHC Enfeksiyonunun Kutanöz Tutulum Bulguları (76).

7.2.1.7. Nörolojik Tutulum

Kronik HCV enfeksiyonu; santral sinir sistemi (SSS), periferik sinir sistemi ve kas tutulumu ile giden nörolojik manifestasyonlara neden olmaktadır. Sıklıkla nörolojik bulgular küçük damar vaskülitine neden olan kriyoglobulinlerin varlığıyla ilişkili olsa da bazı hastaların kas ve sinir biyopsilerinin histopatolojik incelemesinde, HCV RNA'nın saptanması HCV'nin direkt etkisiyle de nörolojik tutulumun olabileceğini desteklemektedir. Antiviral tedaviyle kalıcı viral yanıt elde edilmesi sonrası nörolojik bulguların da gerilediği gösterilmiştir (71, 77).

7.2.1.8. Tiroid Bezi Tutulumu

Hashimoto tiroiditi başta olmak üzere; otoimmün tiroid hastalıklarının hem HCV'nin kendisiyle hem de interferon tedavisi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. HCV ile enfekte hastalarda hipotiroidizm %13, anti-tiroglobulin antikoru (TG) %17 ve anti-tiroperoksidaz antikoru (TPO) %21 ile normal popülasyondan daha fazla görülmektedir. HCV ile enfekte hastalarda tiroid hastalıklarının daha sık görülmesi anti-TPO ve anti-TG'nin yüksek oranda pozitif olmasıyla ilişkilidir (70).

7.2.1.9. Diabetes Mellitus (DM) ve İnsülin Direnci

KHC hastalarında insülin direnci %32-70, metabolik sendrom %26-51, Tip 2 DM %14-50 oranında görülmektedir (70). İleri yaş, erkek cinsiyet, yüksek beden kitle indeksi ve ailede diyabet öyküsü olması KHC'de DM gelişimi için risk faktörleridir. Kronik HCV enfeksiyonunda oluşan karaciğer fibrozu ve siroza sekonder insülin direnci gelişmektedir. Ayrıca HCV, spesifik proinflatuar sitokinleri artırarak insülin sinyalizasyonunu bozmakta ve insülin sensitivitesini etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda, HCV tedavisi sonrası kalıcı virolojik yanıt sağlanan hastalarda insülin direnci ve Tip 2 DM'de iyileşme gösterilmiştir (78).

7.2.1.10. Maligniteler

KHC; HSK, B hücreli non-Hodgkin lenfoma (NHL), multipl miyelom ve tiroid kanseri riskini artırmaktadır. Hepatit C virüsüne bağlı HSK çoğunlukla siroz zemininde gelişmesine rağmen, kor proteini gibi birçok HCV proteininin onkogenik olduğu bilinmektedir (70).

7.2.1.11. Otoantikor Pozitifliği

KHC enfeksiyonunda otoantikor pozitifliğinin temel nedeninin otoantikora ait antijenlerle HCV proteinleri arasındaki yapısal benzerlik olduğu düşünülmektedir. Yapılan farklı çalışmalarda otoantikor prevalansı %22 ile %70 arasında bulunmuştur. Bu antikorların varlığı hastalığın gidişatını, başlangıç tablosunu ve tedaviye cevabı etkilemez. KHC enfeksiyonu sırasında serumda en sık saptanan otoantikorlar arasında ANA, RF, antimitokondrial antikor (AMA) ve anti düz kas antikorları (ASMA) yer alır (70).

7.3. Okült Hepatit C Enfeksiyonu

Okült hepatit C enfeksiyonu; serumda viral yük tespit edilemezken, karaciğerde veya periferik kan mononükleer hücrelerinde HCV genomunun varlığı olarak tanımlanır. Seronegatif (anti-HCV ve HCV RNA negatif) veya seropozitif (anti-HCV pozitif, HCV RNA negatif) olabilir. Karaciğer fonksiyon testleri normal ya da anormal olabilir. KHC enfeksiyonundan daha hafif seyirlidir ve karaciğer hasarı daha azdır. Ancak viral replikasyonun düşük de olsa devam etmesi karaciğer hasarına neden olarak siroz ve HSK gelişme riski oluşturur. Okült hepatit C, HCV enfeksiyonu nedeni ile tedavi almış ve kalıcı viral yanıt sağlanmış hastalarda da tespit edilebilmektedir (79).

8. HCV Enfeksiyonunda Tanı

8.1. Anti-HCV

HCV enfeksiyonunun tarama ve teşhisinde birinci basamak testtir. Rekombinant HCV polipeptitlerine (NS4, core, NS3 ve NS5 dizilerine) karşı gelişen antikorlar, sıklıkla ikinci veya üçüncü nesil enzim immünoessey (EIA) testleri kullanılarak saptanır. Anti-HCV, temas sonrası ortalama 4-10 haftada pozitifleşir. Anti-HCV pozitifliği, bağışıklığı değil etkenle karşılaşıldığını gösterir ve HCV'ye karşı koruyuculuğu yoktur. Anti-HCV (+) ise, aktif viremi, geçirilmiş enfeksiyon veya yanlış pozitiflik olabilir. Akut enfeksiyon, kronik enfeksiyon, kendiliğinden iyileşen veya başarılı bir şekilde tedavi edilen enfeksiyon ayrımı yapılamaz. Viral klirens gerçekleşikten sonra bile uzun yıllar Anti-HCV pozitifliği devam eder. Enfeksiyonun spontan olarak iyileştiği

hastalarda HCV antikör seviyeleri sürecin sonunda tespit edilebilir düzeylerin altına düşebilir. Bu nedenle önceden enfeksiyonu olan bazı hastalarda Anti-HCV negatif olabilir. Bazı klinik durumlar (hemodiyaliz hastaları, HIV ve HBV koenfeksiyonu, bağışıklığı baskılanmış hastalar ve yakın zamanda edinilmiş HCV enfeksiyonunun erken dönemi) anti-HCV testinde duyarlılık sorunlarına ve yanlış negatif sonuçlara neden olabilmektedir. Kuşku duyulan durumlarda mutlaka HCV RNA testi yapılmalıdır. Otoimmün hastalıklarda, gamma globülin artışına neden olan hastalıklarda (multipl miyelom, romatoid artrit, vb.), bazı aşılama sonrasında yalancı anti-HCV pozitiflikleri görülebilir. Bu nedenle anti-HCV pozitifliği saptanan ancak enfeksiyon riski düşük olan kişilerde mutlaka HCV RNA testiyle doğrulama yapılmalıdır (80, 81). HCV için yüksek risk grupları, anti-HCV testi ile taranmalıdır (Tablo 5), (82).

Tablo-5. Anti-HCV Taraması Önerilen Risk Grupları (82).

ANTI-HCV TARAMASI ÖNERİLEN RİSK GRUPLARI

1. Açıklanamayan karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik
2. HCV pozitif kanla temas eden sağlık çalışanları
3. 1996'dan önce kan ve kan ürünü alanlar
4. Sık kan transfüzyonu yapılanlar
5. Damar içi madde kullananlar
6. Hemodiyaliz hastaları
7. Organ nakli olan hastalar
8. İmmünsüpresif hastalar
9. Riskli cinsel davranış öyküsü olanlar (Eşcinsel/biseksüel erkekler, çoklu cinsel partneri olanlar)
10. Diş tedavisi ve tıbbi girişim geçirenler
11. Aile içi temas riski olanlar
12. Anti-HCV pozitif annelerin çocukları,
13. Ortak kapalı alanlarda yaşayanlar (hapishane, kreş, bakımevi, askeri koğuş vb.)
14. Ortak 'kişisel hijyenik eşya' kullanım öyküsü olanlar
15. Riskli meslek grupları (sağlık çalışanları, berber, beden işçileri, kuaförler vb.)
16. Dövme, piercing, toplu sünnet öyküsü olanlar
17. HBV veya HIV koenfeksiyonu
18. Porfiriya kutanea tarda, Mikst kriyoglobulinemi gibi HCV birlikteliğinin sıklığı kanıtlanmış ekstrahepatik bulguları olanlar

8.2. Hızlı tanı testleri

Lateral flow yöntemi ile anti-HCV antikorları saptanmasına dayanır ve venöz kan, parmak ucu, serum, plazma ve tükürükten çalışılabilir. Orta-yüksek endemik toplumlarda ve düşük-orta gelirli ülkelerde taramada kullanılır (83).

8.3. HCV Kor Antijeni (HCV-cAg) Testi

Özgül monoklonal antikorlar aracılığıyla HCV kor antijenlerinin tespitine dayanır. HCV-cAg; internal kapsidde yer alan, yüksek oranda korunmuş antijenik proteindir. Erken enfeksiyon döneminde antikorlar oluşmadan salınır ve replikasyonu gösterir. Tüm genotiplerde kullanılabilen, ucuz, kolay uygulanan, duyarlılık ve özgüllüğü yüksek bir testtir. Akut veya kronik enfeksiyonda HCV RNA yerine kullanılabilir, ancak HCV RNA testlerine göre duyarlılığı düşüktür. HCV enfeksiyonu olan hastalarda anti-HCV pozitifleşmeden 30-40 gün kadar önce, HCV RNA'dan birkaç gün sonra pozitif saptanabilmektedir. DSÖ kılavuzlarında, nükleik asit testlerinin mevcut olmadığı sınırlı kaynaklara sahip bölgelerde viremiyi saptamak ve doğrulamak için bir alternatif olarak HCV kor antijen testi önerilmektedir (81, 84-86).

8.5. Moleküler Testler

HCV RNA

HCV enfeksiyonunun tanısı için en duyarlı ve altın standart yöntemdir. Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) veya transkripsiyon aracılı amplifikasyon gibi farklı yöntemlerle HCV RNA saptanabilir (87). DSÖ, sonuçların standart ve karşılaştırılabilir olması için internasyonal ünite (İÜ) olarak bildirilmesini önermektedir. Kantitatif testlerin ölçebildiği alt HCV RNA düzeyi ≤ 15 İÜ/ml olmalıdır. HCV RNA tespiti ve kantifikasyonu; akut ve kronik HCV enfeksiyonunu doğrulamak ve tedavi yanıtını değerlendirmek için kullanılır. Yetersiz antikor üretimi nedeniyle anti-HCV'nin saptanamadığı immünsüpresif hastalarda (HIV enfeksiyonu, hemodiyalize giren hastalar, vb.) HCV enfeksiyonu tanısı için HCV RNA düzeyine bakılmalıdır. Anneden bebeğe bulaş ve mesleki temas gibi durumlarda bulaşmanın erken döneminde tanı koymak amacıyla HCV RNA çalışılmalıdır. Hasta serumunda HCV RNA'nın gösterilmesi serum ALT düzeylerinden bağımsız olarak hepatitin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. HCV RNA genellikle teması takip eden

1-2 hafta içinde PZR ile serumda saptanabilir duruma gelir. Şüpheli temas sonrası sürekli negatif sonuçlanan HCV RNA testinin enfeksiyonu dışladığı minimum aralık kesin olarak belirlenememiştir. Klinik önemi belirsiz olmakla beraber, bazı hastalarda HCV RNA serumda saptanamasa da karaciğerde saptanabilir (88, 89).

8.6. Viral Genotip Tayini

Genotipe özgü HCV epitoplarına karşı oluşan antikorların ELISA ile gösterilmesi yöntemiyle genotip serolojik olarak tespit edilir. KHC hastalarında tedavi rejimi, dozu ve süresi genotipler arasında değişiklik gösterebilir. Buna karşın günümüzde kullanılan pangenotipik tedavi rejimleri yüksek başarı oranları sebebiyle genotip ve subtip bilinmeden de başlanabilir (12). Tedavi erişimini kısıtlayıcı bir durum oluşturmadığı veya tedaviyi geciktirmediği takdirde genotip tayini hala faydalıdır. Pangenotipik tedavi seçeneklerinin olmadığı durumlarda, tedavi başarısızlığı öyküsü olanlarda, sirotik hastalarda, tedavi duyarlılığının düşük olduğu bölgelerde veya bu bölgelerden gelen göçmenlere tedavi öncesi genotip ve subtip analizi yapılmalıdır. Buradaki amaç NS5A inhibitörlerine doğal dirençli HCV subtiplerini (1l, 4r, 3b, 3g, 6u, 6v subtipleri gibi) belirlemek ve tedavi başarısızlığını en aza indirmektir (81).

8.7. Biyokimyasal Testler

Karaciğer fonksiyon değişikliklerini yansıtan serum aminotransferaz (AST, ALT) seviyeleri, trombosit sayısı, pıhtılaşma parametreleri, gamma glutamil transferaz (GGT), total bilirubin, alfa-2 makroglobülin ve alfa-2 globülin (haptogloblin) seviyelerinin izlemi KHC hastalarının takibinde önem taşır. Özellikle serum transaminazlarının yüksek olması genellikle inflamasyon ve fibrozis lehine olmakla birlikte, normal olması karaciğer hasarının olmadığı anlamına gelmez (90).

8.8. Görüntüleme Yöntemleri

Hepatik ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri ile karaciğerin parankimi, büyüklüğü, nodüler görünümü, batında asit varlığı değerlendirilir. İleri evre fibroz, siroz, HSK, kaudat lob hipertrofisi, nodülerite, asit, splenomegali, portal hipertansiyon, intraabdominal varisler tespit edilebilir. Siroz tanısında USG,

diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha duyarlıdır. Buna karşın, hafif ya da orta düzey fibroz tespiti için hassas değildir. HSK taramasında USG, tanısında ise kitle karakterizasyonu açısından MRG kullanılmaktadır (91).

8.9. Karaciğerin Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi

8.9.1. Karaciğer Biyopsisi

Biyopsi; karaciğerde nekroz ve inflamasyonun derecelendirilmesi, fibrozisin evrelendirilmesi ve diğer karaciğer patolojilerinin (hemokromatoz, alkolik hepatit, steatohepatit/yağlı karaciğer hastalığı ve hepatik sarkoidoz gibi) dışlanması için kullanılan altın standart yöntemdir. İnvaziv olması, komplikasyon riski, yanlış yorumlamaya neden olan örneklem hataları, patologlar arasında saptanan farklı yorumlar gibi nedenlerle uygulanabilirliği sınırlıdır (92). Komplikasyonları arasında ağrı, kanama, safra peritoniti veya safra yollarına kanama, geçici bakteriyemi, pnömotoraks ve hemotoraks bulunur (93).

Kronik hepatitlerde patolojik özellikler, minimal periportal lenfositik inflamasyondan hepatositlerde nekroz ve siroza kadar değişebilir (94). Karaciğerdeki fibrozis ve nekroinflamasyonun değerlendirilmesindeki farklılıkları en aza indirmek amaçlı derecelendirme ve evreleme sistemleri oluşturulmuştur. Knodell Histolojik Aktivite İndeksi sisteminde (HAI) dört histopatolojik özellik (periportal $\pm$ köprüleşme nekrozu, intralobüler dejenerasyon ve fokal nekroz, portal inflamasyon ve fibrozis) değerlendirilerek bir skor elde edilir (95). Sık kullanılan bir diğer skora sistem olan Ishak skora sistemi, fibrozis değerlendirmesindeki basamak sayısını dörtten yediye çıkaran Knodell sisteminin revize halidir (96). Diğer sık kullanılan skora sistemleri Metavir ve Batts-Ludwig evrelemesidir. Karaciğer fibrozisinin histolojik değerlendirilmesinde kullanılan skora sistemleri Tablo-6 ile gösterilmiştir (97).

Tablo-6: Karaciğer fibrozisinin patolojik değerlendirilmesi (97).

KNODELL	METAVIR	Batts-Ludwig	ISHAK
0: Fibrozis yok	0: Fibrozis yok	0: Fibrozis yok	0: Fibrozis yok
1: Portal fibrozis	1: Portal fibrozis (Septa formasyonu olmadan.)	1: Portal fibrozis	1: Bazı portal alanlarda fibroz ± kısa fibroz septa
-		2: Periportal Fibrozis	2: Çoğu portal alanda fibroz ± kısa fibroz septa
3: Köprüleşme Fibrozisi	2: Portal fibrozis (Az sayıda septa formasyonu ile.)	3: Septal fibrozis	3: Çoğu portal alanda fibroz ve nadir portal-portal köprüleşme
	3: Siroz olmadan çok sayıda septa		4: Portal alanlarda fibroz yayılma ve belirgin köprüleşme (portal-portal veya portal-santral)
4: Siroz	4: Siroz	4: Siroz	5: Belirgin Köprüleşme (portal-portal veya portal-santral) ve nadir nodüller
			6: Siroz

8.9.2. Non-invaziv Testler

Karaciğer elastikiyetinin ultrasonografik olarak değerlendirildiği transient elastografi yöntemi ya da bazı serum biyobelirteçleri kullanılarak karaciğerde fibroz varlığı değerlendirilebilir. Karaciğer biyopsisine kıyasla uygulama kolaylığına sahip olmaları, düşük maliyetleri, izlem amaçlı tekrarlanabilmeleri nedeniyle sık tercih edilirler (12). Hem elastografi ile karaciğer sertlik ölçümü hem de biyobelirteçler sirozu belirlemede iyi performans göstermekle birlikte, fibrozisin ara derecelerini belirlemede yetersiz kalabilirler. Fibrozis derecesi düşük olan hastalarda non-invaziv testlerle karar verilemeyebilir ve hastalık şiddetini belirlemek için biyopsi yapılması gerekir (98).

8.9.2.1. APRI (AST to Platelet Ratio Index)

İleri fibrozu veya sirozu öngörmek için trombosit sayısını ve AST düzeyini kullanır. Karaciğerdeki fibrozisin artmasıyla birlikte hepatositlerde trombopoetin yapımında azalma olur ve bunun sonucunda trombositopeni gelişir. Hipersplenizm de trombositopeni gelişimine katkı sağlar. İleri karaciğer

hastalıklarında mitokondriyal hasar nedeniyle serum AST seviyelerinde yükselme olur. APRI skorlamasında karaciğerdeki fibrozisten etkilenen bu iki test formülarize edilmiştir. Yapılan çalışmalarda APRI skoru 0,5'in altında olan grupta belirgin fibrozis saptanmazken, 1,5 değerinin üzerinde olan grupta belirgin fibrozis olabileceği belirtilmiştir (99).

$$APRI = ((AST/AST \text{ normal üst sınırı}) / \text{trombosit } (10^9/L)) \times 100$$

8.9.2.2. FIB-4 indeksi

ALT, AST, trombosit sayısı ve hastanın yaşı değerlendirilerek hesaplanır. Testin 35 yaş altı ve 65 yaş üstünde güvenilirliği azaldığından bu grupta kullanımı sınırlıdır. Bir çalışmada, FIB-4 skorunda <1,45 eşik değerinin ilerlemiş fibrozisi dışlamak için %90 negatif prediktif değere sahip olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada ilerlemiş fibrozisi saptamak için FIB-4 >3,25 eşik değeri %97 özgüllüğe ve %65 pozitif prediktif değere sahip olarak bulunmuştur (100).

$$FIB-4 = (\text{yaş} \times AST) / (\text{trombosit} \times \text{karekök ALT})$$

8.9.2.3. AAR (AST-ALT ratio)

Sağlıklı kişilerde AST/ALT oranı yaklaşık olarak 0,8'dir. Siroz geliştiğinde bu oran 1'in üstüne çıkar. KHC'de AST/ALT oranı için sınır değer 1 olarak alındığında %100 özgüllük, %53,2 duyarlılıkla siroz bulunurken, bu oran 1'in altında ise %80,7 hastada siroz saptanmamıştır (100).

$$AAR = AST(IU/L) / ALT(IU/L)$$

8.9.2.4. Transient elastografi (TE) (Fibroscan)

Karaciğer sertliğini ve esnekliğini ultrasonografik dalgalar kullanarak ölçen bir cihazdır. Hızlı, ucuz, ağrısız ve tekrarlanabilen bir yöntemdir. TE ile sertliği ölçülen karaciğer hacmi 3 cm³ olup karaciğer biyopsisi ile alınabilen dokunun yaklaşık 100 katı büyüklüğüne denk gelmektedir. Dolayısıyla bu yöntemin karaciğer parankimini daha iyi yansıttığı düşünülmektedir (101). TE ile belirlenen karaciğer fibrozisinde belirgin fibrozis (F≥2) veya siroz (F3) tanısını koymak için cut-off değeri altta yatan karaciğer hastalığına göre

değişkenlik göstermektedir. TE kronik karaciğer hastalıklarında tanıda, takipte, tedavi stratejisini belirlemede ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde önemli bir araç olarak görülmektedir. TE'nin non-invaziv serum biyolojik belirteçleri ile kombine kullanımı fibrozisi tanımadaki doğruluğunu artırır ve biyopsiye uygun hastaların seçilmesini sağlayarak gereksiz biyopsileri önleyebilir (102).

Viral hepatit hastalarında nekroinflamatuvar aktivitenin artması TE ölçümlerini etkileyerek sonuçların yanlış olarak yüksek bulunmasına yol açmaktadır. Akut hepatit evresinde TE'nin kullanılması tavsiye edilmemektedir. Asiti olan hastalarda karın içi sıvı elastik dalgaların yayılımını değiştireceğinden kullanılması önerilmez. Obezite hastalarında cilt altı yağ dokusu ses dalgalarını yavaşlatır ve ölçüm kalitesi bozulur. İnterkostal aralığı dar olanlarda küçük prob kullanılması gerekmektedir (103).

9. Tedavi

HCV ile enfekte olup tedavi edilmeyen hastalar yaşamlarının ileri dönemlerinde siroz, karaciğer yetmezliği, HSK gibi nedenlerle ölüm riski altındadırlar. DSÖ, Hepatit C ve B için, yeni enfeksiyonları azaltmayı ve ölümleri durdurmayı planlamaktadır. DSÖ'nün 2016 yılında hazırlanan planına göre 2030 yılında hastaların %90'ına tanı konulması, %80'ninin tedavi edilmesi ve mortalitenin %65'e indirilmesi hedeflenmektedir (2, 3). Akut veya kronik HCV enfeksiyonu olan, tedavi naif veya tedavi deneyimli tüm hastalar gecikmeden tedavi edilmelidir. Karaciğerle ilgili olmayan komorbiditeler nedeniyle yaşam beklentisi sınırlı olan hastalarda ise tedavi genellikle önerilmez (12).

9.1. KHC'de Tedavinin Amaçları

KHC'de tedavinin birincil amacı kalıcı viral yanıt (KVY) elde ederek enfeksiyonu tedavi etmektir. KVY, tedavi sonlandırıldıktan 12 veya 24 hafta sonra serum ya da plazmada HCV RNA'nın (alt saptama limiti ≤ 15 IU/ ml) saptanmamasıdır (12). KVY; genellikle karaciğer enzimlerinin normal sınırlara inmesi, karaciğer fonksiyonlarında iyileşme ve karaciğer nekroinflamasyonu ve fibrozis bulgularında düzelme ile birlikte gerçekleşir. KVY, karaciğer ile ilgili

komplasyonlar, hepatosellüler karsinom, karaciğer transplantasyonu ihtiyacı ve mortalitenin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (104). Günümüzde direkt etkili antiviral (DEA) ilaç tedavileri ile hastaların yaklaşık %99'unda KVV elde edilmektedir. Altı aydan sonraki geç relapslar olguların %0,2'sinden azında görülmektedir (105, 106). HCV tedavisinde ikincil amaç hastaların yaşam kalitesinin iyileştirilmesi, hastaların damgalanmaktan korunması ve HCV bulaşmasının engellenmesidir (12).

9.2. KHC Hastalarına Tedavi Öncesi Yaklaşım

KHC tanısı almış ve tedavi planlanan hastalar olası diğer karaciğer ilişkili komorbiditeler, karaciğer hastalığının şiddeti ve bazal virolojik parametreler açısından değerlendirilmelidir. Ayrıca tüm hastalarda tedavi öncesinde kullandıkları ilaçlar ve antiviral ajanlar arasında etkileşim olup olmadığı irdelenmelidir (12).

9.2.1. Karaciğer İlişkili Komorbiditelerin Taranması

Karaciğerde fibrozisi hızlandırabilecek komorbid nedenler (renal fonksiyon bozukluğu, diyabet, obezite, olası ilaç ilişkili hepatotoksisite, vb.) ve HCV ilişkili ekstrahepatik tabloların varlığı değerlendirilmelidir. Tüm hastalar eşlik edebilecek ve HCV enfeksiyonunun seyrini etkileyebilecek diğer karaciğer hastalıkları açısından taranmalıdır. Hepatit B ve Hepatit A açısından serolojik tarama yapılmalı (HBsAg, antiHBc, anti-HBs, Anti-HAV IgG) ve seronegatif bulunan hastalar aşılanmalıdır. Ayrıca HIV koenfeksiyonu da tüm hastalarda araştırılmalıdır. Sirozu olan tüm hastalara pnömokok aşısı yapılmalıdır. Hastalar; karaciğer hastalığının progresyonunu ve HCV bulaşmasını engellemeye yönelik eğitilmelidir. Alkol tüketiminin azaltılması ve yasa dışı madde kullanımı olan hastalarda opioid yerine koyma tedavisi desteklenmelidir (12, 81, 107).

9.2.2. Karaciğer Hastalığının Şiddetinin Değerlendirilmesi

KHC tedavisi öncesinde karaciğer hastalığının şiddetinin değerlendirilmesi, uygun tedavi rejiminin seçimi ve tedavi süresinin belirlenmesi açısından önemlidir. Serum fibrozis biyobelirteçleri, elastografi ile karaciğer sertlik ölçümü, karaciğer görüntülemesi ve bazı gerekli durumlarda biyopsi aracılığı ile siroz tanısı konulur. Sirotik hastalarda karaciğer

hastalığının derecesini değerlendirmek için Child-Pugh skoru ve MELD skoru (Model for End-Stage Liver Disease) en sık kullanılan skorlama sistemleridir. İlerlemiş fibrozis (METAVIR skoru F3) ve sirozu (METAVIR skoru F4) olan hastalar özofagus varisleri, asit ve portal hipertansiyon açısından değerlendirilmelidir (107).

Child-Pugh Sınıflaması

Serum albümin, bilirubin, asit, ensefalopati ve protrombin zamanı değerlendirilerek skorlama yapılır. Toplam skor 5-15 arasındadır (Tablo-7).

- Puan 5-6: Child A (Kompanse siroz)
- Puan 7-9: Child B (Ciddi fonksiyonel bozukluk)
- Puan 10-15: Child C (Dekompanse Siroz) olarak isimlendirilir.

Siroz hastalarında Child-Pugh sınıflandırma sisteminin sağ kalım ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bir yıllık sağ kalım oranları Child-Pugh sınıf A için %100, sınıf B için %80 ve sınıf C sirozlu hastalar %45'tir (108).

Tablo 7: Child-Turcotte-Pugh Sınıflandırması (12).

Klinik ve Laboratuvar Bulgular	PUANLAR		
	1	2	3
Asit	Yok	Hafif	Orta
Serum Bilirubin (mg/dl)	<2	2-3	>3
Serum Albumin (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Protrombin Zamanı (sn) (Kontrolün üzerinde uzama)	<4 saniye uzama	4-6 saniye uzama	>6 saniye uzama
INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Ensefalopati	Yok	Derece 1-2 (Tedavi ile geri döner.)	Derece 3-4 (Tedaviye dirençli.)

MELD Skoru

MELD skoru ileri karaciğer hastalarında sağkalımı öngören; bilirubin düzeyleri, kreatinin, INR ve sirozun etiyolojisine dayanan bir skorlama sistemidir. Serum kreatinin üst sınırı 4 olarak sınırlandırılmıştır. Maksimum MELD skoru 40'tır. Sirozlu hastalarında MELD skorunda artış, hepatik disfonksiyonun şiddetinin artması ve üç aylık mortalite riski artışı ile ilişkilidir. MELD skoru ≥ 10 olan hastaların karaciğer transplantasyon merkezine sevkı önerilmektedir (109).

$MELD = 3.78 \times \log_e(\text{serum bilirubin [mg/dL]}) + 11.2 \times \log_e(\text{INR}) + 9.57 \times \log_e(\text{serum kreatinin [mg/dL]}) + 6.43$

9.2.3. Tedavi Öncesi Gerekli Olan Virolojik Parametreler

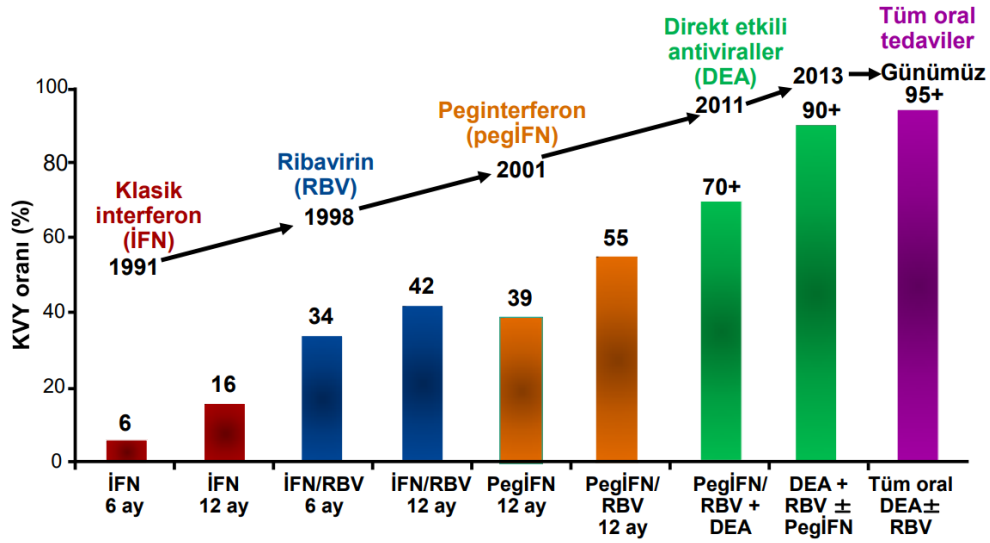
Tedavi öncesinde vireminin varlığı HCV RNA veya HCV kor antijeni varlığı ile gösterilmelidir. HCV RNA güvenilirliği ve duyarlılığı yüksek bir yöntemle çalışılmalı ve düzeyi İÜ/ml olarak ifade edilmelidir. Birinci basamak HCV tedavisinde pangenotipik ilaç rejimleri genotip ve subtip analizi yapılmaksızın başlanabilir. Ancak daha önceden tedavi başarısızlığı öyküsü olanlarda ve sirotik hastalarda tedavi öncesinde genotip ve subtip analizi önerilir. İlk tedavi öncesi rutin HCV direnç testleri önerilmemektedir (81).

9.3. KHC Tedavi Endikasyonları

Akut ya da kronik HCV enfeksiyonu olan, tedavi naif ya da tedavi deneyimli (yanıtsız veya nüks olgular) tüm hastalar tedavi edilmelidir. Özellikle ileri derecede fibrozisi ve kompanse sirozu ya da dekompanse sirozu olanlar, klinik olarak önemli ekstrahepatik tutulumu bulunanlar, karaciğer nakli sonrası HCV rekürrensi gösterenler, HBV/HIV koenfekte hastalar, karaciğer dışı solid organ veya kök hücre nakil alıcıları, immünsüprese hastalar ve HCV bulaşması açısından yüksek riskli kişiler (damar içi madde kullanıcıları, yüksek riskli cinsel davranışları olan MSM'ler, doğurganlık çağında gebe kalma potansiyeli olan kadınlar, hemodiyaliz hastaları, mahkumlar, vb.) acilen tedavi edilmelidir (110, 111). Karaciğer dışı komorbiditeleri nedeniyle yaşam beklentisi kısıtlı olan hastalara tedavi genellikle önerilmemektedir. KHC için tedavi başlanacak tüm hastalarda, tedavi öncesinde ilaç-ilaç etkileşimi olup olmadığı değerlendirilmelidir. Sitokrom p-450 (CYP) veya P-glikoprotein (P-gp) indükleyicisi olan ajanlar (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, vb.) serumda DEA ilaç konsantrasyonlarını önemli ölçüde azaltmaları nedeniyle DEA tedavi kombinasyonları ile kullanımları kontrendikedir. NS3-4A proteaz inhibitörlü (grazoprevir (GRZ), glekaprevir (GLE), voxilaprevir (VOX), vb.) tedavi rejimlerinin dekompanse sirotik hastalarda ve öncesinde dekompanseasyon öyküsü olan kompanse sirotik hastalarda olası toksisite riski nedeniyle kullanımı kontrendikedir (81).

9.4. KHC Tedavisinde Kullanılan Antiviral Ajanlar

KHC tedavisi ilk olarak 1991'de standart alfa IFN monoterapisi ile başlamıştır. KVY oranları 24 haftalık tedavi ile %6, 48 haftalık tedavi ile %16 olarak gözlenmiştir. IFN tedavisine 1997 yılında ribavirin (RBV) eklenerek KVY oranları 24 haftalık tedavide %34'e, 48 haftalık tedavide ise %42'ye yükseltilmiştir (112). IFN 2001 yılında pegile edilerek yarı ömrü uzatılmış ve 48 haftalık Peg-IFN+RBV tedavisi ile KVY oranları %56'ya yükseltilmiştir. Ancak hedeflenen KVY başarı oranlarına ulaşamamış ve yan etki oranları azaltılamamıştır (113). HCV'nin yaşam döngüsü ve patogenezi daha iyi anlaşıldıkça HCV replikasyon döngüsündeki basamakları direkt olarak hedefleyen yeni tedaviler olan DEA geliştirilmesinin önü açılmıştır. İlk geliştirilen DEA ajanlar; NS3/4A proteazını inhibe ederek HCV-RNA sentezini bloke eden telaprevir (TVR) ve boseprevir (BOC) olmuştur. TVR ve BOC ile yapılan monoterapilerde direnç gelişimi gözlenmesi nedeniyle 2011 yılında proteaz inhibitörleri Peg-IFN ve RBV ile kombinasyon tedavisi şeklinde kullanılmaya başlanmıştır. Bu tedavilerle KVY oranları %80'lere yükselmiştir. Ancak kombinasyon tedavilerinin ciddi yan etkilere ve ilaç-ilaç etkileşimlerine neden olması, sirotik hastalardaki ve başarısız tedavi deneyimli hastalardaki KVY oranlarının düşük olması nedeniyle kullanımları belirgin oranda kısıtlanmıştır (114). Daha sonraki yıllarda daha az yan etki ile yüksek KVY oranları elde edilebilen yeni DEA'ların geliştirilmesi ile IFN'siz rejimler gündeme gelmiştir. Genotip 1 hastalarda kullanılmak üzere 3 yeni DEA ilacın lisansı 2014 yılında alınmıştır. Bunlar proteaz inhibitörü olan Simeprevir (SIM), RNA polimeraz inhibitörü olan Sofosbuvir (SOF) ve NS5A inhibitörü olan Daclatasvir (DCV)'dir. Yeni DEA ajanların 8-16 haftalık kombine olarak tedavisi ile KVY oranı yaklaşık %99'a ulaşmıştır (Şekil 8) (115, 116).



Şekil-8: HCV tedavisinin zaman içindeki değişimi ve yaklaşık olarak KVV oranları (116).

Ülkemizde yeni DEA tedavileri ilk olarak 18.06.2016 tarihinde SUT'da yer alarak kullanılmaya başlanmıştır. Yeni geliştirilen DEA ajanların kullanımı ile IFN ve RBV ile ortaya çıkan yan etkiler azalmış, tedavi süresi kısalmış, hastaların tedavi sırasındaki ve sonrasındaki yaşam kaliteleri artmış ve KVV oranlarında belirgin artış görülmüştür (117).

9.5.1. İnterferon

İnterferonlar bakteri, virüs, parazit ve tümör hücrelerine karşı konak immün sistem hücreleri tarafından oluşturulan doğal proteinlerdir. Doğrudan virüsü hedef almazlar, antiviral etkilerini konak genlerini uyararak immünmodülatör etki ile gösterirler. IFN makrofaj aktivasyonu sağlar ve MHC aracılığıyla antijen sunan hücreleri uyarır (118). IFN tedavisi yan etkileri nedeniyle genellikle zor tolere edilmektedir. Tedavi esnasında en sık gelişen yan etki grip benzeri sendromdur. Bunun dışında halsizlik, iştahsızlık, baş ağrısı, uykusuzluk, kas ağrısı, konsantrasyon kaybı, depresyon, libido azalması, alopesi, hipotiroidi, hipertiroidi, hipoglisemi ya da hiperglisemi de IFN tedavisinin yan etkileri arasındadır. Hastaların üçte birinden fazlasında doz azaltımı, yaklaşık %10'unda ise tedavinin kesilmesi gerekmektedir (119).

9.5.2. Pegile İnterferon (Peg-IFN)

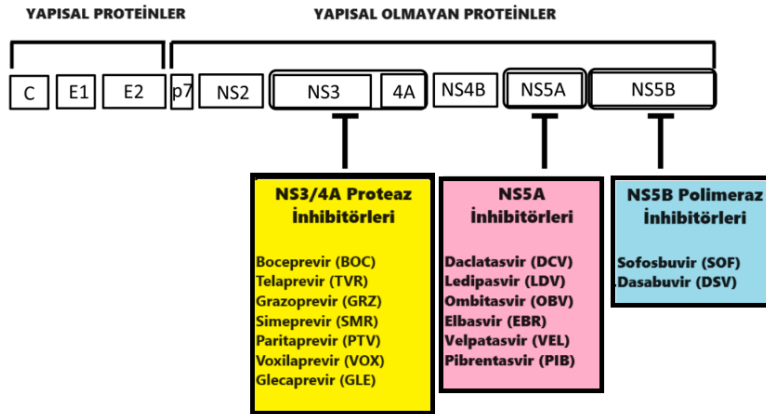
Pegile IFN; IFN'ye eklenmiş bir polietilen glikol molekülünden oluşur. Molekül boyutunun büyük olması sayesinde yarı ömrü uzar. HCV tedavisinde 2001 yılında standart IFN yerine uzun yarı ömürlü peg-IFN kullanılmaya başlanarak haftalık enjeksiyonlara olanak sağlanmış ve virolojik yanıt oranları artırılmıştır (120). KHC enfeksiyonunun standart tedavisi 2011 yılına kadar 24 veya 48 hafta süre ile kullanılan PEG-IFN-alfa 2a veya 2b + RBV rejimi olmuştur (121). Genotip 2, 3, 5 ve 6'da (en yüksek genotip 2'de olmak üzere) %80'e varan KVV oranları mevcutken; genotip 4'te orta derecede yanıtlar, genotip 1'de ise %40'tan daha az başarı oranları bildirilmiştir. Nöropsikiyatrik yan etkilerinden dolayı kontrol altında olmayan depresyon ve psikozda, immünmodülatör etkilerinden dolayı otoimmün hastalığı olanlarda, yaptığı nekroinflamasyon ve hepatosit nekrozu nedeniyle dekompanseasyonu tetikleyebilme potansiyelinden dolayı siroz hastalarında kontrendikedir. Diğer kontrendikasyonları ciddi kalp hastalığı, renal yetmezlik, gebelik veya laktasyon, intihar eğilimi, ciddi lökopeni veya trombositopeni, otoimmün hepatit, inflamatuvar barsak hastalığı, aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır (122).

9.5.3 Ribavirin (RBV)

RBV antiviral ve immünmodülatör etkileri olan sentetik bir guanozin analogudur (25). RBV, hepatit C tedavisinde tek başına etkili değildir. Geniş antiviral spektrumu ile IFN ile kombinasyonda KVV başarısını artırır. İmmünmodülasyon, viral replikasyonu engelleme, NS5B RNA bağımlı RNA polimerazı inhibe etme gibi etkileri vardır. Karaciğer dışı dokularda (monosit, makrofaj ve dendritik hücreler) birikerek, HCV replikasyonunu inhibe eder ve nüksün önlenmesini sağlayabilir. Gebelerde, gebelik planlayan kadınlarda ve eşlerinde kullanımı kontrendikedir. İlacı bıraktıktan 6 ay sonra kadar gebe kalmaları önerilmemektedir (123). Metaboliti olan ribavirin trifosfat, eritrositlerde plazma konsantrasyonun 60 katı kadar birikerek hemolize ve hemolitik anemiye yol açar. Hemoglobin düzeyi 10 g/dL'nin altına inerse doz yarıya indirilir, 8,5 g/dL'nin altına inerse tedavi kesilir. Hemolitik anemi dışında bulantı, kusma, kaşıntı, döküntü, hipotansiyon, bradikardi, depresyon, iştahsızlık, baş ağrısı, alopesi gibi yan etkileri bulunmaktadır (124).

9.5.4. Direkt Etkili Antiviraller (DEA)

HCV replikasyon döngüsündeki basamakları direkt olarak hedefleyen antiviral ajanlardır. Genel olarak etki ettikleri genom bölgesine göre NS3/4A gen bölgesi proteinlerini etkileyen proteaz inhibitörleri, NS5A gen bölgesi inhibitörleri ve NS5B gen bölgesinde kodlanan nükleozid ve non-nükleozid RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörleri olarak 4 sınıfa ayrılırlar (125).



Şekil-9: HCV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan direkt etkili antiviraller (125).

9.5.4.1 NS3/4A proteaz inhibitörleri

Bu ajanlar, NS3/4A serin proteaz enzimini inhibe ederek HCV replikasyonunu engeller. NS3/4A proteazın tip 1 interferon yanıtını baskıladığı bilinmektedir. Bu yapıların inhibisyonu IFN indüksiyonu sağlayarak antiviral etkiyi artırır (126). İkinci kuşak proteaz inhibitörleri (PI) daha kolay tolere edilebilir, tablet sayısı olarak kullanımı daha kolaydır. PI'ların direnç gelişim bariyerlerinin düşük olması nedeniyle kombine tedavilerde kullanımı uygundur. Özellikle genotip 1 HCV enfeksiyonunda etkiliyken, diğer genotiplere karşı etkinlikleri sınırlıdır (127).

Telaprevir (TVR): HCV genotip 1a ve 1b' ye karşı in vitro antiviral aktivitesi yüksektir. Yapılan çalışmalarda genotip 2, 5 ve 6'ya karşı etkin, genotip 3' e karşı etkin bulunmamıştır. Genotip 4'te tedaviye eklenmesi KVV'ye belirgin etki sağlamamıştır. Halsizlik, yorgunluk, döküntü, kaşıntı, anemi, bulantı ve ishal gibi yan etkileri vardır (128, 129).

Boceprevir (BOC): Yapılan çalışmalarda genotip 1, 2, 5 ve 6'ya karşı etkinken, genotip 3' e karşı etkin bulunmamıştır. En sık gözlenen yan etkileri baş ağrısı, yorgunluk, bulantı, anemi ve tat duyusunda bozulmadır (129).

Glecaprevir (GLE): Potent ve pangenomik proteaz inhibitörüdür. NS5A inhibitörü olan pibrentasvir ile kombinasyonu HCV tedavisinde yer alır (127).

Grazoprevir (GZR): Potent ve pangenomik proteaz inhibitörüdür. NS5A inhibitörü olan elbasvir (EBR) ile kombinasyonu HCV tedavisinde yer alır (127).

Paritaprevir (PTV): PTV ve ritonavir, NS5A inhibitörü olan ombitasvir (OBV) ve non-nükleozid RNA polimeraz inhibitörü olan dasabuvir (DSV) ile sabit doz kombinasyon içerisinde yer almaktadır (127).

Simeprevir (SIM): HCV genotip 1a ve 1b üzerinde etkinliği yüksektir. Diğer proteaz inhibitörleri TVR ve BOC ile karşılaştırıldığında direnç genetik bariyeri oldukça yüksektir. IFN-RBV deneyimi olan hastalarda sofosbuvir (SOF) ile birlikte 12 hafta kullanılması yüksek etkinliğe sahiptir (127).

Voksilaprevir (VOX): Potent pangenomik proteaz inhibitörüdür. VOX, SOF ve velpatasvir (VEL) ile sabit doz kombinasyonu, birinci nesil proteaz inhibitörü kullanımı sonrası direnç ilişkili dizilim (*resistance associated substitution – RAS*) seçilmiş virüse yüksek etkinliğe sahiptir (130).

Asunaprevir (ASN): Proteaz inhibitörü olan ASN'nin, genotip 1b non-sirotik ve kompanse sirotik hastaların tedavisinde daclatasvir (DCV) ile kombinasyonu oldukça etkindir (131).

9.5.4.2 NS5A inhibitörleri

NS5A inhibitörleri, viral replikasyonda ve HCV'nin biçimlendirilmesinde rol oynayan NS5A proteinini inhibe ederler. Oldukça potent olmalarına karşın direnç bariyerleri düşüktür. Genotip 1 ile enfekte olan hastalarda diğer DEA'lar ile kombine verildiğinde yüksek oranda KVV sağlarlar (132).

Daclatasvir (DCV): Pangenotipik yapıda olan bir NS5A inhibitörüdür. Yalnızca diğer DEA ajanlar ile kombinasyon halinde kullanılır. Sofosbuvir, interferon ve ribavirin ile kombine kullanılmıştır. Genellikle tedavi süresi 12 hafta olarak önerilmektedir. Sirotik hastalarda etkinliği daha düşüktür (127).

Elbasvir (EBR): NS5A inhibitörü olan EBR'in, NS3/4A proteaz inhibitörü olan GZR ile sabit doz kombinasyonu bulunmaktadır (127).

Ledipasvir (LDV): HCV genotipi 1a ve 1b'nin tedavisinde tek tablet SOF/LDV kombinasyonunun önemli bir yeri vardır. Tedavi sırasında LDV'e karşı hızlı direnç gelişme potansiyeli vardır. Özellikle Y93H ve Q30K mutasyonu olan hastalarda direnç gelişme ihtimali daha yüksektir (133).

Ombitasvir (OBV): Pangenotipik etkinliği olan NS5A inhibitörüdür. Proteaz inhibitörü olan PTV, ritonavir ve non-nükleozid NS5B inhibitörü DSV ile sabit doz kombinasyonu genotip 1a, 1b ve 4'e etkindir (127).

Pibrentasvir (PIB): Pangenotipik NS5A inhibitörüdür. Proteaz inhibitörü GLE ile sabit doz kombinasyonu halinde kullanılır (127).

Velpatasvir (VEL): Pangenotipik NS5A inhibitörüdür. Klinik kullanımda NS5B inhibitörü SOF ile sabit doz kombinasyonu halinde kullanılabilir (127).

9.5.4.2 NS5B Polimeraz inhibitörleri

Nükleozid analogları (NPI) ve non-nükleozid analogları (NNPI) olmak üzere iki sınıf polimeraz inhibitörü vardır. NPI'ler NS5B'nin katalitik bölgesine bağlanarak zincir sonlandırmasına neden olurken, NNPI'ler allosterik inhibitörler olarak davranırlar (134).

Sofosbuvir (SOF): HCV RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enziminin pangenotipik inhibitörü olan nükleozid analogudur. Hücre içinde fosforile edilir, replike olan viral RNA'ya dahil olur ve HCV RNA sentezi zamanından önce sonlanır. Atılımı %80 oranında böbreklerden, %15 oranında dışkıyla yapılır. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmaz. Yüksek etkinlik ve yüksek genetik bariyerine sahiptir. Proteaz inhibitörleriyle kıyaslandığında ilaç etkileşim potansiyeli oldukça düşüktür. En yaygın gözlenen yan etkisi özellikle RBV ile kombine kullanımlarda belirgin olan yorgunluk ve baş ağrısıdır (127).

Dasabuvir (DSV): Non-nükleozid analogu bir polimeraz inhibitörüdür. Genotip 1a ve 1b için etkinliği yüksek iken, 2a, 2b, 3a ve 4a genotiplerinde düşük bir aktiviteye sahiptir. OBV-PTV-Ritonavir kombinasyonunda yer alır (127).

9.6. Kronik Hepatit C Güncel Tedavi Rehber Önerileri

KHC tedavisinde kullanılan ilaçlar, dozları ve uygulama şekilleri ile ilgili öncelikle EASL (*European Association for the Study of the Liver*: Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği) rehberi izlenmektedir. Pangenotipik etkili

DEA rejimlerinin yaygın kullanımı sayesinde tedavi kararlarının verilmesinde HCV genotipinin bilinmesi daha az önemli hale gelmiştir (12, 81).

9.6.1. Tedavi Naif, Sirotik Olmayan veya Kompanse Sirozlu Hastalarda Tedavi

Tedavi görmemiş ve siroz kanıtı olmayan hastalarda genotip tayini yapılmadan pangenotipik tedavi rejimleri seçilebilir. Ancak belirli rejimlerle tedavi kararları için bazı hasta popülasyonlarında (sirozlu veya daha önce tedavi başarısızlığı olanlar, vb.) genotipin bilinmesi önerilmektedir (Tablo-8) (81). Tedavi rejimi seçilirken rejimin etkililiği, süresi, yan etki profili, potansiyel ilaç etkileşimleri ve karaciğerdeki fibrozis derecesi dikkate alınmalıdır (12).

Tablo-8: Tedavi Naif Sirotik Olmayan veya Kompanse Sirozu Olan Kronik Hepatit C Hastalarının Genotip Bağımlı Tedavisi (12, 81).

Tedavi Şekli	Genotip	Siroz Varlığı	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	GRZ/EBV
Genotip ve Alt Tip Belirlemeye Dayalı Tedavi	Genotip 1a, 1b, 2	Non-sirotik	12 hafta	8 hafta	8 hafta	12 hafta (genotip 1)
		Sirotik (Child Pugh A)	12 hafta	8 hafta	12 hafta	12 hafta (genotip 1)
	Genotip 3	Non-sirotik	12 hafta	8 hafta	8 hafta	-
		Sirotik (Child Pugh A)	12 hafta	8-12 hafta	12 hafta	-
	Genotip 4, 5, 6	Non-sirotik	12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta (genotip 5-6)
		Sirotik (Child Pugh A)	12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta (genotip 5-6)
	Doğal Olarak NS5A RAS* Taşıyan Alt Tipler (1I, 4r, 3b, 3g, 6u, 6v)	Non-sirotik	-	Net yok	12 hafta	-
		Sirotik (Child Pugh A)	-	Net yok	12 hafta	-

RAS: Direnç ilişkili dizilimler (*Resistance-associated substitution*)

Genotip tayininin mevcut olmadığı veya karşılanabilir olmadığı durumlarda ya da tedavi basamaklarını kolaylaştırmak için HCV genotipi ve alt tipi bilgisi olmadan basitleştirilmiş tedavi yöntemleri kullanılabilir. Nonsirotik veya kompanse siroz (Child A) hastalarında hastanın tedavi deneyimi olup olmadığına bakılmaksızın SOF/VEL veya GLE/ PIB ile tedaviye başlamak için HCV replikasyonunu (HCV RNA) görmek yeterlidir. Tedaviden önce ilerlemiş fibrozis (F3) veya sirozun (F4) varlığı kontrol edilmelidir. Bu amaçla FIB-4 veya APRI gibi invazif olmayan belirteçler kullanılabilir. Bu bilgi mevcut değilse, kullanılan tedavi rejiminden bağımsız olarak 12 haftalık genel bir süre tercih edilebilir. Kompanse (Child A) sirozu olan, tedavi naif hastalarda; virolojik etkinlikleri, kullanım kolaylıkları, güvenli ve tolere edilebilir olmaları nedeniyle, IFN ve RBV içermeyen, pangenotipik DEA bazlı rejimler tercih edilmelidir. SOF/VEL, GLE/PIB ve SOF/VEL/VOX kullanılabilecek pangenotipik rejimlerdir (Tablo-9), (12, 63, 81, 107).

Tablo-9: Tedavi Naif Sirotik Olmayan veya Kompanse Sirozu Olan Kronik Hepatit C Hastalarının Genotip Bağımsız Tedavisi (12, 81).

Tedavi Şekli	Genotip	Siroz Varlığı	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX
Basitleştirilmiş Tedavi	Tüm Genotipler	Non-sirotik	12 hafta	8 hafta	8 hafta
		Kompense Sirotik (Child Pugh A)	12 hafta	12 hafta	8 hafta

9.6.2.Tedavi Deneyimli Non-Sirotik veya Kompanse Sirozlu Hastalarda Tedavi

Tedavi deneyimli hastalarda DEA ile tedavi rejimleri tedavi naif hastalar ile benzerdir. Tedavi deneyimli, sirozu olmayan genotip 3 ile enfekte hastalarda GLE/PIB kombinasyonu ile tedavi süresinin 12 haftaya, kompanse sirozu olan genotip 3 ile enfekte hastalarda ise tedavi süresi 16 haftaya uzatılması gerekir. Kompanse sirozu olan genotip 3 dışı genotiplere sahip, tedavi deneyimli hastalarda GLE/PIB kombinasyonu ile tedavi süresi 12 haftaya uzatılmalıdır (Tablo 10, 11), (12, 81, 107).

Tablo-10: Tüm Genotipler İçin veya Genotip Değerlendirilmesi Yapılmadığında Tedavi Deneyimli* Sirozu Olmayan ve Kompanse Sirotik Hastalarda Tedavi Önerileri (12, 81).

Siroz Varlığı	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	GRZ/EBV
Non-sirotik	12 hafta	8 hafta	12 hafta	Önerilmez
Kompense Sirotik (Child Pugh A)	12 hafta	12 hafta	12 hafta	Önerilmez

* Daha önce PegIFN- α +RBV veya PegIFN- α +RBV+SOF veya SOF+RBV ile tedavi edilmiş hastalar.

Tablo-11: Genotiplere Göre Tedavi Deneyimli* Sirozu Olmayan veya Kompanse Sirotik Hastalarda Tedavi Önerileri (12, 81).

Genotip	Siroz Varlığı	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	GRZ/EBV
Genotip 1a, 1b 2, 4, 5, 6	Non-sirotik	12 hafta	8 hafta	12 hafta	12 hafta (genotip 1b)
	Kompense Sirotik (Child Pugh A)	12 hafta	12 hafta	12 hafta	Önerilmez
Genotip 3	Non-sirotik	12 hafta	12 hafta	12 hafta	Önerilmez
	Kompense Sirotik (Child Pugh A)	12 hafta RBV ile kombine**	16 hafta	12 hafta**	Önerilmez
Doğal Olarak NS5A RAS* Taşıyan Alt Tipler (1l, 4r, 3b, 3g, 6u, 6v)	Non-sirotik	Bilinmiyor	Bilinmiyor	12 hafta	Önerilmez
	Kompense Sirotik (Child Pugh A)	Bilinmiyor	Bilinmiyor	12 hafta	Önerilmez

* Daha önce PegIFN- α +RBV veya PegIFN- α +RBV+SOF veya SOF+RBV ile tedavi edilmiş hastalar.

** Direnç testi yapılırsa, başlangıçta yalnızca NS5A Y93H RAS olan hastalar SOF/VEL+RBV ile veya SOF/VEL/VOX ile tedavi edilmelidir, Y93H RAS'si olmayan hastalar tek başına SOF/VEL ile tedavi edilmelidir.

9.6.3. Dekompense Sirozlu Hastalarda Tedavi

Dekompense sirozu olan hastalar için tedavi seçenekleri sınırlıdır. Antiviral tedavinin bir nakil merkezinde yapılması önerilir. Dekompense sirozlu veya MELD skoru 10'dan büyük olan hastalar, HCV tedavisine başlamadan önce karaciğer nakli için değerlendirilmelidir. Bu tür hastalarda PEG-IFN kullanımı önerilmemektedir. GLE/PIB, GRZ/EBV,

SOF/VEL/VOX ve SMV orta ve ileri düzeyde sirozu (CTP-B ve C) olan hastalarda karaciğer yetmezliğine bağlı ilaç seviyelerinde artış nedeniyle kontrendikedir. Bu hastalarda sadece proteaz inhibitörü içermeyen SOF bazlı rejimler güvenle kullanılabilir (81, 107, 135).

- Tüm genotipler için sofosbuvir/velpatasvir+ribavirin 12 hafta (Ribavirin 75 kg altında 1000 mg, 75 kg üzerinde 1200 mg olacak şekilde)
- Hasta ribavirini tolere edemiyorsa, sofosbuvir/velpatasvir ribavirinsiz olarak 24 hafta tavsiye edilmektedir (107).

MELD skoru <18-20 olan dekompanse hastalarda nakilden önce tedavi başlamalıdır. MELD skoru ≥18-20 olan ve HSK gelişmemiş hastalarda öncelikle transplantasyon yapılmalı, sonrasında HCV enfeksiyonu için tedavi verilmelidir. Ancak, bu hastalarda transplantasyon için öngörülen bekleme süresi uzun olaksa öncelikle antiviral tedavi yapılabilir (63).

9.6.4. Solid Organ Nakilli (Karaciğer Dışı) Hastalarda Tedavi

1. Tüm genotipler için sofosbuvir/velpatasvir 12 hafta önerilir.
(Tedavi sırasında immünsüpresan ilaçlar için doz ayarı gerekmez.)
2. Tüm genotipler için glecaprevir/ pibrentasvir 12 hafta önerilir.

(Tedavi sırasında ve sonrasında immünsüpresan ilaç dozunu yakın takip etmek gerekir.) (107).

9.6.5. HSK bulunan KHC Hastalarında Tedavi

HSK bulunan sirozu olmayan veya kompanse (Child-Pugh A) sirozu olan hastalar, karaciğer rezeksiyonu veya ablasyonu ile tedavi için uygun ise DEA tedavisi HSK tedavisi sonrasına ertelenmelidir. Ancak bu hastalar karaciğer nakil tedavisi için beklemekteyse DEA tedavisi genel tedavi önerilerine göre nakil öncesi ya da sonrasında planlanabilir. HSK bulunan KHC hastaları karaciğer nakli için beklemekte ve öngörülen bekleme süresi uzunsa, tümörün ilerlemesine bağlı olarak nakil bekleme listesinden ayrılma durumu göz önüne alınarak DEA tedavi karaciğer transplantasyonundan önce başlatılmalıdır (107).

9.6.6. Direkt etkili antiviraller ile tedavi başarısızlığı durumunda yeniden tedavi

Mevcut pangenotipik DEA rejimleri ile tedavi başarısızlığı nadir olarak görülmektedir. Tedavi başarısızlığı olan hastaların yeniden tedavisi, direnç testine dayalı olarak optimize edilebilir. Direnç testi mevcut değilse önceki tedavi bilgisi veya direnç testi yapılabiliyorsa, gözlemlenen direnç profiline, tedavi ekibinin deneyimine ve yanıt olasılıklarına göre yeniden tedavi yönetilmelidir (12).

Sofosbuvir İçeren Tedaviye Yanıtsızlık Sonrası Yeniden Tedavi

SOF bazlı tedavi sonrası yanıt alınamayan hastalarda 12 hafta süreyle SOF/VEL/VOX kombinasyonu verilebilir. Durumun tek istisnası genotip 3 ile enfekte ve sirotik olan hastalar olup tedaviye RBV eklenmesi önerilir. GLE/PIB kombinasyonu da 16 hafta süreyle SOF bazlı tedavilerde yanıt alınamayan hastalar için bir alternatiftir (Tablo 12), (12, 107).

Tablo-12: SOF Bazlı Tedaviler ile Yanıt Alınamayan KHC Hastalarında Yeniden Tedavi Önerileri (12, 107).

	Tedavi	Süre
Önerilen	SOF/VEL/VOX*	12 hafta
Alternatif	GLE/PIB**	16 hafta

*Genotip 3 kompanse sirozlu hastalarda kontrendike değilse tedaviye RBV eklenmesi önerilir.

**Daha önce NS5A inhibitörü ile NS3/4 PI kombine tedavi alanlarda ve genotip 3 ile enfekte daha önce SOF/NS5A inhibitörü tedavisi alanlarda önerilmez.

Glekaprevir/Pibrentasvir Tedavi Yanıtsızlığı Sonrası Yeniden Tedavi

GLE/PIB tedavisi ile yanıt alınamayan hastalarda SOF + GLE/PIB+RBV 12-16 hafta süreyle önerilmektedir. GLE/PIB öncesi PI/NS5A inhibitörü deneyimi olmayan genotip 1, 2, 4, 5, 6 hastalarda tedavi süresi 12 hafta olmalıdır. Genotip 3 ile enfekte hastalar ve/veya kompanse sirozu olanlar ve/veya PI/NS5A inhibitörü deneyimi olan hastalarda ise tedavi süresi 16 hafta olmalıdır (107, 136). Alternatif olarak GLE/PIB tedavi yanıtsızlığı sonrası SOF/VEL/VOX 12 hafta süreyle önerilir. Kompanse sirozu olan hastalarda tedaviye RBV eklenmelidir (Tablo 13), (12, 107, 137).

Tablo-13: GLE/PIB Tedavisi ile Yanıt Alınamayan KHC Hastalarında Yeniden Tedavi Önerileri (12, 107).

	Tedavi	Süre
Önerilen	SOF+GLE/PIB+ RBV	16 hafta
Alternatif	SOF/VEL/VOX*	12 hafta

*Kompanse sirozlu hastalarda tedaviye RBV eklenmesi önerilir.

Çoklu DEA Tedavi (SOF/VEL/VOX ve SOF+GLE/PIB Dahil) Yanıtsızlığı Sonrası Yeniden Tedavi

Başarısız DEA tedavi sonrası yeniden tedaviye yanıt vermeyen hastalar ile ilgili veriler kısıtlıdır. SOF+GLE/PIB ve/veya SOF/VEL/VOX yeniden tedavisi sonrası yanıtsızlık mevcut ise SOF+GLE/PIB+RBV tedavisinin 24 hafta ve SOF/VEL/VOX+RBV tedavisinin 24 hafta süreyle verilebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Çoklu DEA tedavi yanıtsızlığı sonrası yeniden tedavi önerileri Tablo-14'te verilmiştir (12, 135-139).

Tablo-14: SOF/VEL/VOX veya SOF/GLE/PIB ile Yeniden Tedavi Yanıtsızlığı Sonrası Tedavi (12, 107).

Tedavi	Süre
SOF+GLE/PIB+RBV	16 hafta
SOF/VEL/VOX+RBV	24 hafta

*Tedavisi zor hastalarda (örneğin genotip 3, kompanse sirotik hastalar, vb.) veya SOF+GLE/PIB yanıtsızlığı sonrası süre 24 haftaya uzatılabilir.

2.9.7. Türkiye’de Hepatit C Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

- Sofosbuvir/Ledipasvir
- Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir (PrOD)
(Güncel rehberlerde yer almamaktadır)
- Grazoprevir/Elbasvir
(Türkiye’de ruhsatludur, ancak henüz geri ödeme kapsamına girmemiştir.)
- Sofosbuvir/Velpatasvir/Voksilaprevir
- Glekaprevir/Pibrentasvir

Haziran 2022 itibariyle Sağlık Uygulama Tebliği'ne Göre SGK Ödemesi yapılan ilaçlar şunlardır:

- Maviret: Glekaprevir/Pibrentasvir
- Harvoni: Ledipasvir/Sofosbuvir
- Vosevi: Sofosbuvir/Velpatasvir/Voksilaprevir (63).

9.8. Antiviral Tedavi Alanlarda İzlem

9.8.1.Tanımlar

Hızlı viral yanıt (HVY): Tedavinin 4. haftasında HCV RNA'nın saptanamamasıdır (140).

Tedavi sonu yanıt (TSY): Tedavi bitiminde HCV RNA'nın saptanamamasıdır (140).

Kalıcı virolojik yanıt (KVY): Tedavi bittikten sonraki 12. haftada (KVY12) veya 24. haftada (KVY24) serumda HCV RNA'nın saptanamamasıdır (<15 IU/ml) (140).

Relaps: Tedavi sonu yanıt sağlanmasına rağmen tedavi sonrası 12-24 hafta içinde HCV RNA'nın pozitifleşmesidir (140).

Reenfeksiyon: Kalıcı viral yanıt elde edilmiş hastaların yeniden HCV ile enfekte olmalarıdır (12).

9.8.2.Viral Yük İzlemi

İnterferonsuz rejimlerin geniş klinik çalışmalarında; siroz olmayan hastaların neredeyse tamamında dört haftalık tedavi ile HCV RNA negatifleştiği saptanmıştır (141). Tedavi sırasında viral yükü kontrol etmenin başlıca amacı tedavi uyumunu değerlendirmektir. İlaçların masrafları ve uygunsuz kullanım ile potansiyel viral direnç riski göz önüne alındığında tedavinin 4. haftasında HCV RNA kantitatif testleri ile viral yük kontrolü önerilmektedir. Kılavuzlar, 4. haftada HCV RNA pozitif saptanırsa, 6. haftada kantitatif HCV RNA testinin tekrar edilmesini ve >1 log artış varsa tedavinin kesilmesini önermektedir. Viral yük negatifliği hastaların büyük çoğunluğunda tedavi sonunda saptanır. Bir çalışmada, DEA tedavinin sonunda ölçülebilir fakat düşük seviyede (<65 IU/mL) viremiye sahip altı hastanın hepsinde kalıcı viral yanıtı ulaşılmıştır. Kalıcı viral yanıt için tedavinin kesilmesini takip eden 12. ve 24. haftalarda HCV RNA testi yapılmalıdır (81, 107, 142).

9.8.3. Diğer Laboratuvar Testleri

Tedavi başlangıcında hemogram, biyokimyasal tetkikler, renal fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, koagülasyon parametreleri çalışılmalıdır. Hastalarda tedavi takibinde ALT, AST, albümin, total bilirubin, alkalen fosfataz (ALP), GGT, alfa feto protein (AFP), kreatinin, hemogram, INR izlenmelidir (81).

9.8.4. Tedavi Güvenliği İzlemi

Yeni DEA rejimlerinde ilacın kesilmesine yol açabilecek ciddi yan etkiler nadir görülür. Tedavi sürecinde istenmeyen etkiler nedeniyle tedaviyi kalıcı olarak bırakan hastaların oranı; SOF/VEL alan hastalarda %1'in altında, GLE/PIB alan hastalarda ise %0.5'in altında bulunmuştur. SOF/VEL alan hastalarda sık görülen yan etkiler yorgunluk ve baş ağrısı iken tedaviye VOX eklenenlerde hafif diyare görülebilir. GLE/ PIB alan hastalarda yorgunluk ve baş ağrısı, GRZ/EBV alanlarda ise yorgunluk, baş ağrısı ve mide bulantısına rastlanır. Ciddi istenmeyen etki veya tedavi sırasında hepatit tablosunun alevlenmesi durumunda tedavi durdurulmalıdır (143, 144).

9.8.5. KVY sağlanan hastalarda izlem

Tedavi bittikten sonra 12, 24 ve 48. haftada HCV RNA ve ALT takibi yapılmalıdır. Sirozu olmayan hastalarda KVY elde edildiğinde HCV enfeksiyonunun kür olduğu kabul edilebilir. Aşırı alkol alımı öyküsü, obezite, tip 2 diyabet, metabolik sendrom, alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması gibi eşlik eden hastalıkları olan kişilerde karaciğer hasarının devam etme riski sürdüğü için periyodik takibe devam edilmesi önerilir (12).

Sirotik hastalarda yapılan çalışmalarda, KVY sağlandıktan sonra HSK gelişme riskinin; tedavi edilmemiş veya KVY'ye ulaşamayan hastalara oranla önemli ölçüde azaldığı ancak devam ettiği gösterilmiştir (81, 145-147). Bu nedenle KVY elde edilen ilerlemiş fibrozisi olan ve sirotik hastalar (metavir 3-4, ishak ≥ 4) ultrasonografi ve alfa-feto protein ölçümü ile her altı ayda bir HSK açısından izlenmelidir. Ayrıca bu hasta grubu özofagus varisleri açısından da risk durumuna göre belirlenecek aralıklarla endoskopi ile takip edilmelidir (148).

9.8.6. Reenfeksiyon Riski

Damar içi madde kullanan ve MSM gibi yüksek risk altındaki hastalarda başarılı HCV tedavisini takiben yeniden enfeksiyon oranı yıl başına %1-8'dir (12). Yapılan sistematik bir derlemede HCV ile enfekte kişilerde beş yıllık reenfeksiyon riski %1 iken bu oran HCV ile enfekte yüksek riskli kişilerde (damar içi madde kullanan hastalar, mahkumlar, MSM, vb.) %11, HCV-HIV koenfekte kişilerde ise %15 olarak saptanmıştır (149). HCV enfeksiyonu açısından yüksek riskli hastaların reenfeksiyon riski açısından tedavi sonu izleminin devamı önerilir. HCV bulaş riski devam eden riskli hastalarda yılda bir defa HCV RNA bakılmalıdır. İmmünsüpresif tedavi veya kemoterapi alan hastalarda ise HCV rekürrens takibi yapılması gerekmemektedir (107, 150).

9.8.7. KVV sağlanamayan hastalarda izlem

Tedavi başarısızlıkla sonuçlanan hastalar yeni tedaviler açısından değerlendirilmelidir. Sirozu olan hastalar 6 aylık aralarla ultrasonografi ve AFP düzeyi ile HSK yönünden takip edilmelidir. Portal hipertansiyon ve özofagus varis riski açısından yapılan endoskopik değerlendirmeler de diğer sirozlu hastalardaki gibidir. Non-sirozik hastalar 6 ay aralarla tam kan, biyokimya ve INR testleri ile takip edilmelidir (151).

Çalışmamızda; farklı kliniklerden farklı amaçlarla taranan ve anti-HCV pozitifliği saptanan bireylerin demografik özelliklerini, risk faktörlerini, HCV RNA test istem oranlarını, tedaviye ulaşım ve tedavi başarı oranlarını inceleyerek literatüre katkıda bulunmayı amaçladık. Dünya Sağlık Örgütü tarafından eliminasyon hedefi olan HCV enfeksiyonuna yönelik taramaların artırılması, pozitif saptanan bireylerin takip ve tedavi amaçlı Enfeksiyon Hastalıkları ve Gastroenteroloji Polikliniklerine yönlendirilmelerinin sağlanması, tanı ve tedavide karşılaşılan aksaklıkların tespiti ile HCV enfeksiyonuna yönelik farkındalığın artırılmasına katkıda bulunmak hedeflendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 1 Ocak 2010 – 31 Aralık 2021 tarihleri arasında anti-HCV testi pozitif saptanmış olgular retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 10 Kasım 2022 tarihli 2022-17/21 karar numarası ile alınan onay doğrultusunda yapıldı.

1. Hasta Seçimi

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi tüm poliklinik ve kliniklerinden, 1 Ocak 2010 – 31 Aralık 2021 tarihleri arasında, 3767 anti-HCV testi pozitif olgu saptandı. Olguların 112'si 18 yaş altında olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya toplam 3655 olgu dahil edildi.

Dahil edilme kriterleri:

- Hastanemize 2010-2021 yılları arasında başvurmuş olmak
- 18 yaş ve üzeri olmak
- Anti HCV pozitif olmak

Dışlanma kriteri:

- 18 yaşından küçük olmak

2. Verilerin Elde Edilmesi

Hastane otomasyon sistemi kullanılarak, 2010-2021 yılları arasında anti-HCV pozitif saptanan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi ve aşağıda sıralanan parametreler elektronik dosyalardan elde edildi:

Anti-HCV pozitif hastalarda;

- Yaş
- Cinsiyet
- Komorbiditeler (diabetes mellitus, hipertansiyon, malignite, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, kalp hastalıkları, akciğer hastalıkları)
- Test istem tarihi
- Anti-HCV istemini yapan poliklinik/klinik
- Anti-HCV isteme nedeni
- İleri tetkik amaçlı Enfeksiyon Hastalıkları veya Gastroenteroloji Polikliniklerine yönlendirilme durumu
- HCV RNA çalışılma durumu ve çalışılan hastaların sonuçları
- Hepatit C virüs enfeksiyonu için önceki tedavi deneyimleri
- Tedavi deneyimli hastalarda tedavi yanıtı (kalıcı viral yanıt, yanıtsızlık, yan etki nedeni ile erken kesilmesi, relaps veya reenfeksiyon)

HCV RNA pozitif sonuçlanan hastalarda;

- Olası bulaş yolu
- HCV genotipi
- HBV koenfeksiyonu
- HIV koenfeksiyonu
- Hepatit C enfeksiyonu ilişkili semptom ve bulgu varlığı
- Hepatit C enfeksiyonu ile ilişkili ekstrahepatik bulguların (mikst kriyoglobulinemi, kriyoglobulinemik vaskülit, glomerülonefrit veya renal yetmezlik, immün trombositopeni, artrit, artralji veya miyalji, kognitif bozukluklar, otoantikor üretimi) varlığı
- Karaciğer parankiminin USG, BT veya MRG ile değerlendirilmesi (normal karaciğer, hepatosteatoz, kronik karaciğer hastalığı bulguları, kitle)
- Karaciğer biyopsisi yapıldı ise fibrozis ve histolojik aktivite indeksi değeri

- Başlangıç viral yükleri, AST, ALT, ALP, GGT, INR, AFP ve trombosit değerleri
- IFN bazlı ya da DEA ile tedavi başlanma durumu
- Tedavi sırasında gelişen yan etkiler
- Tedavi yanıtı (kalıcı viral yanıt, yanıtızlık, yan etki nedenli erken sonlandırma, relaps veya reenfeksiyon) değerlendirildi.

Hasta değerlendirme formu Ek-1’de sunulmuştur.

Anti-HCV testi, Architect i2000SR cihazı (Abbott Diagnostics®, Wiesbaden, Almanya) kullanılarak CIA (*Chemiluminescent Immunoassay*: (kimilüminesan immünolojik test) yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. HCV antikor seviyeleri, cihaz tarafından ölçülen sinyal (örnek sinyali = S) ile testin cut off değeri (Cutoff = Co) (S/Co = kesim indeksi) kullanılarak belirlenmiştir. Kitin kullanım kılavuzunun talimatlarına göre, S/Co değeri <0.99 olanlar reaktif kabul edilmiştir. Hastaların tedavi yanıtının değerlendirilmesinde; virolojik cevap kriteri olarak HCV-RNA değerinin <12 IU/mL olması olarak kabul edilmiştir. HCV-RNA saptanmasında gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (real-time PCR) platformu olan Abbott m2000 (Abbott Diagnostics®, Wiesbaden, Germany) kullanılmıştır. HCV genotip araştırılması için Abbott RealTime HCV Genotype II (Abbott Diagnostics®, Wiesbaden, Germany) kiti kullanıldı. Kitler Abbott m2000 Real Time PCR sisteminde çalışılmıştır.

3. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler nicel veri için ortalama ve standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum), nitel veri için frekans ve yüzde olarak belirtilmiştir. Verilerin istatistiksel analizi için IBM SPSS 23.0 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi poliklinik ve kliniklerinden 01 Ocak 2010 - 31 Aralık 2021 tarihleri arasında 232.892 anti-HCV test istemi yapıldığı saptandı. Aynı hastalardan yinelenen test istemleri çıkarıldı. Toplam 163.135 hastada Anti HCV çalışıldığı ve bunların 3767'sinin (%2,3) pozitif olduğu belirlendi. Olguların 112'si 18 yaşından küçük olduğu için çalışmadan dışlandı. Toplam 3655 olgu çalışmaya dahil edildi. Anti-HCV pozitif olguların %54,5'i (N=1993) kadındı (Tablo-15). Olguların yaş ortalaması $53,09 \pm 16,94$ (18-104) yaş olarak tespit edildi.

Tablo-15. Anti-HCV Pozitif Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı

CİNSİYET	SAYI	YÜZDE
ERKEK	1662	45,5
KADIN	1993	54,5

1. Test İstenen Bölümler

Gastroenteroloji, tüm anti-HCV testlerinin %20,7'si ile en sık anti-HCV istemi yapan bölüm olarak saptandı. Anti-HCV testini sık isteyen diğer bölümler kadın doğum hastalıkları (%13,1), dermatoloji (%6,9), üroloji (%6,6) ve enfeksiyon hastalıkları (%5,9) olarak belirlendi. Anti-HCV testlerinin pozitif sonuçlanma oranları en yüksek enfeksiyon hastalıkları (%7,93) ve gastroenteroloji (%4,38) bölümlerinde görüldü. Çocuk Hastalıkları bölümlerinden istenen Anti-HCV testi pozitif sonuçlanan 125 hastanın 13'ü, 18 yaş ve üzeri olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmiştir. Anti-HCV test istemlerinin test isteyen bölümlere göre dağılımı Tablo-16 ve Tablo-17'de gösterilmiştir. Mükerrer test istemleri dahil edilmemiştir.

Tablo-16: Anti-HCV tetkiki isteyen bölümlerin dağılımı

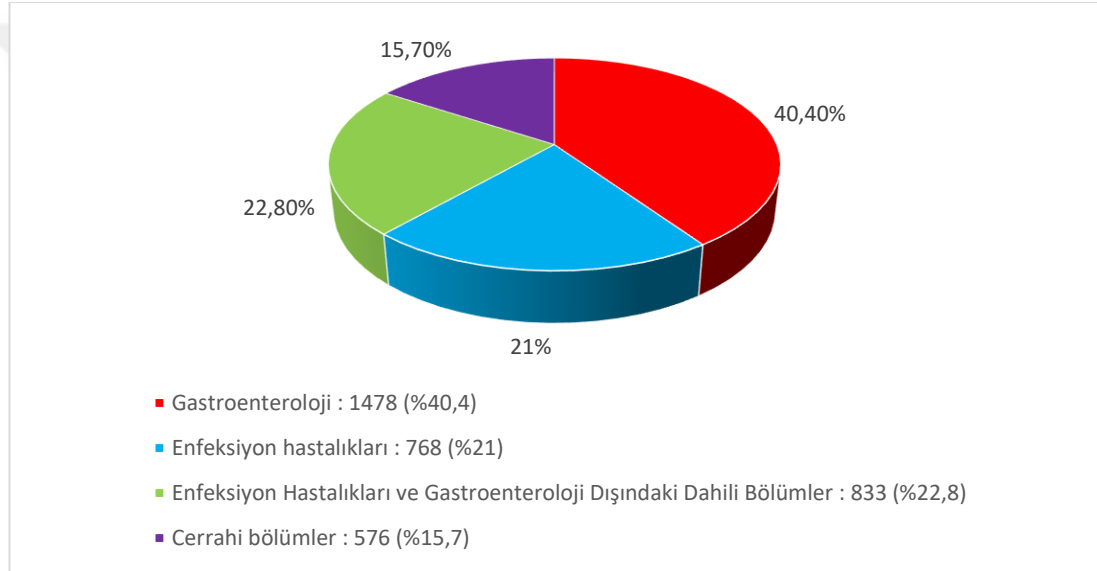
BİRİM ADI	ANTI-HCV TEST SAYISI N (%)	ANTI-HCV POZİTİF TEST SAYISI N (%)	ANTI-HCV POZİTİFLİK ORANI
GASTROENTEROLOJİ	33750 (%20,7)	1478	%4,38
KADIN DOĞUM HASTALIKLARI	21294 (%13,1)	173	%0,81
DERMATOLOJİ	11162 (%6,8)	79	%0,71
ÜROLOJİ	10818 (%6,6)	117	%1,08
ENFEKSİYON HASTALIKLARI	9679 (%5,9)	768	%7,93
GENEL DAHİLİYE	8878 (%5,4)	161	%1,81
ROMATOLOJİ	7731 (%4,7)	89	%1,15
ORTOPEDİ	7172 (%4,4)	76	%1,06
ONKOLOJİ	6561 (%4)	116	%1,77
NEFROLOJİ VE HEMODİYALİZ	6504 (%4)	152	%2,33
ÇOCUK HASTALIKLARI	6091 (%3,7)	125	%2,05
HEMATOLOJİ	5620 (%3,4)	75	%1,33
GÖZ HASTALIKLARI	4152 (%2,5)	41	%1
GENEL CERRAHİ	3299 (%2)	58	%1,76
PLASTİK CERRAHİ	3274 (%2)	22	%0,68
GÖĞÜS CERRAHİSİ	2597 (%1,6)	35	%1,35
ENDOKRİNOLOJİ	2250 (%1,4)	33	%1,47
GÖĞÜS HASTALIKLARI	1818 (%1,1)	40	%2,20
AİLE HEKİMLİĞİ	1706 (%1)	6	%0,43
BEYİN CERRAHİSİ	1571 (%1)	11	%0,70
KARDİYOLOJİ	1521 (%0,9)	45	%2,96
KALP DAMAR CERRAHİSİ	1397 (%0,9)	18	%1,36
NÖROLOJİ	1396 (%0,9)	8	%0,58
FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON	846 (%0,5)	12	%1,42
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI	659 (%0,4)	13	%1,98
PANDEMİ KLİNİK VE YOĞUN BAKIM	552 (%0,3)	3	%0,54
REANİMASYON	326 (%0,2)	8	%2,45
ACİL SERVİS	194 (%0,1)	2	%1,03
ANESTEZİ VE ALGOLOJİ	139 (%0,09)	2	%1,44
PSİKİYATRİ	111 (%0,07)	1	%1,80
DİĞER*	67 (%0,04)	0	0
TOPLAM	163135	3767	%2,3

*ADLİ TIP, GİRİŞİMSEL RADYOLOJİ, PATOLOJİ, SPOR HEKİMLİĞİ, TIBBİ GENETİK

Tablo-17: Anti-HCV pozitif erişkin olguların tetkik isteyen bölümlere göre dağılımı

BİRİM ADI	Anti-HCV+ (N)	Anti HCV+ Hastalar Arasındaki Oranı (%)	HCV RNA+ (N)	HCV RNA+ Hastalar Arasındaki Oranı (%)
GASTROENTEROLOJİ	1478	40,4	754	55,8
ENFEKSİYON HASTALIKLARI	768	21	318	23,5
KADIN DOĞUM HASTALIKLARI	173	4,73	14	1
GENEL DAHİLİYE	161	4,40	52	3,8
NEFROLOJİ VE HEMODİYALİZ	152	4,15	53	3,9
ÜROLOJİ	117	3,20	9	0,7
ONKOLOJİ	116	3,17	30	2,2
ROMATOLOJİ	89	2,43	16	1,2
DERMATOLOJİ	79	2,16	6	0,4
ORTOPEDİ	76	2,07	11	0,8
HEMATOLOJİ	75	2,05	20	1,5
GENEL CERRAHİ	58	1,58	14	1
KARDİYOLOJİ	45	1,23	7	0,5
GÖZ HASTALIKLARI	41	1,12	4	0,3
GÖĞÜS HASTALIKLARI	40	1,09	9	0,7
GÖĞÜS CERRAHİSİ	35	0,95	6	0,4
ENDOKRİNOLOJİ	33	0,9	9	0,7
PLASTİK CERRAHİ	22	0,6	1	0,1
KALP DAMAR CERRAHİ	18	0,49	2	0,15
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI	13	0,35	-	-
ÇOCUK HASTALIKLARI	13	0,35	4	0,3
FİZİK TEDAVİ	12	0,32	2	0,15
BEYİN CERRAHİ	11	0,3	1	0,1
REANİMASYON YB	8	0,22	5	0,4
NÖROLOJİ	8	0,22	1	0,1
AİLE HEKİMLİĞİ	6	0,16	-	-
PANDEMİ KLİNİK VE YOĞUN BAKIM	3	0,08	-	-
ACİL SERVİS	2	0,05	1	0,1
ANESTEZİ VE ALGOLOJİ	2	0,05	-	-
PSİKİYATRİ	1	0,03	1	0,1
TOPLAM	3655		1350	

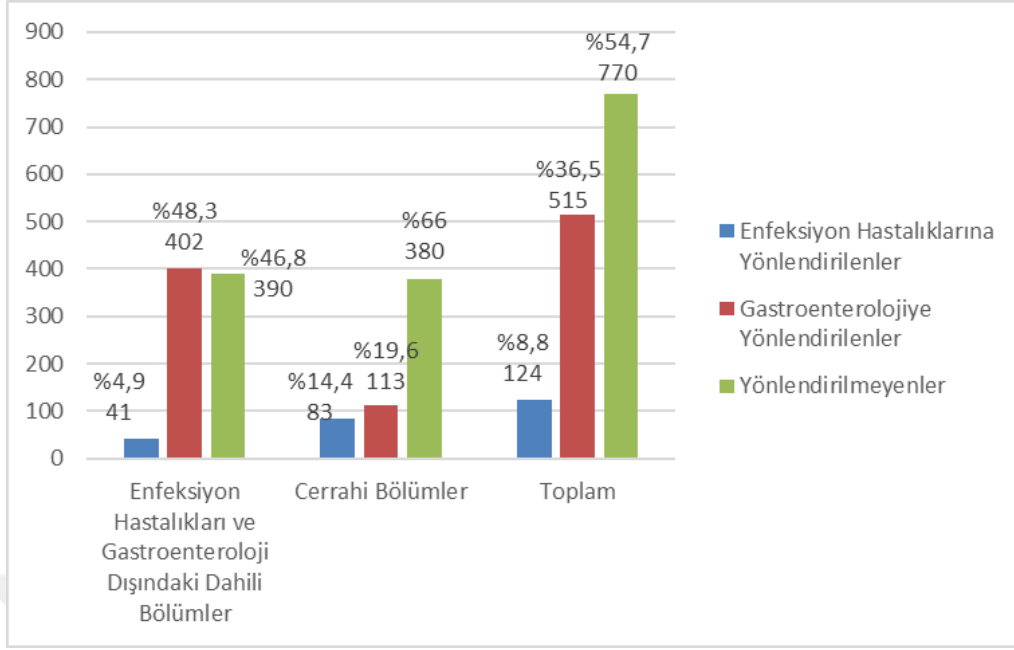
Çalışmaya dahil edilen 3655 Anti-HCV pozitif olgunun %40,4'ünün (n=1478) gastroenteroloji bölümünden, %21'inin (n=768) enfeksiyon hastalıklarından, %22,8'inin (n=833) enfeksiyon hastalıkları ve gastroenteroloji dışındaki dahili bölümlerden, %15,7'sinin (n=576) cerrahi bölümlerden istendiği belirlendi (Şekil-10). Cerrahi bölümler arasında kadın doğum hastalıkları (n=173), üroloji (n=117) ve ortopedi (n=76) en sık anti-HCV pozitifliği saptanan bölümler olurken; enfeksiyon hastalıkları ve gastroenteroloji dışındaki dahili bölümlerden ise genel dahiliye (n=161), nefroloji ve hemodiyaliz (n= 152) ve onkoloji (n=116) anti-HCV pozitifliğinin en sık saptandığı bölümler oldu (Tablo 17).



Şekil-10: Anti-HCV pozitif olguların tetkik isteyen bölümlere göre dağılımı.

2. Gastroenteroloji ve Enfeksiyon Hastalıklarına Yönlendirilme

Olguların %38,5'inin (n=1409) anti-HCV istemi; %59,1'i (833/1409) dahili bölümlerden ve %40,9'u (576/1409) cerrahi bölümlerden olmak üzere gastroenteroloji ve enfeksiyon hastalıkları dışındaki bölümlerden yapıldı. Bu olguların %8,8'i (n=124) Enfeksiyon Hastalıkları, %36,5'i (n=515) ise Gastroenteroloji Polikliniği'ne yönlendirilirken; %54,7'si (n=770) için yönlendirilme yapılmadığı tespit edildi (Şekil-11).



Şekil-11: Anti-HCV Pozitif Saptanan Olguların Yönlendirilmesi.

3. HCV RNA İstemi

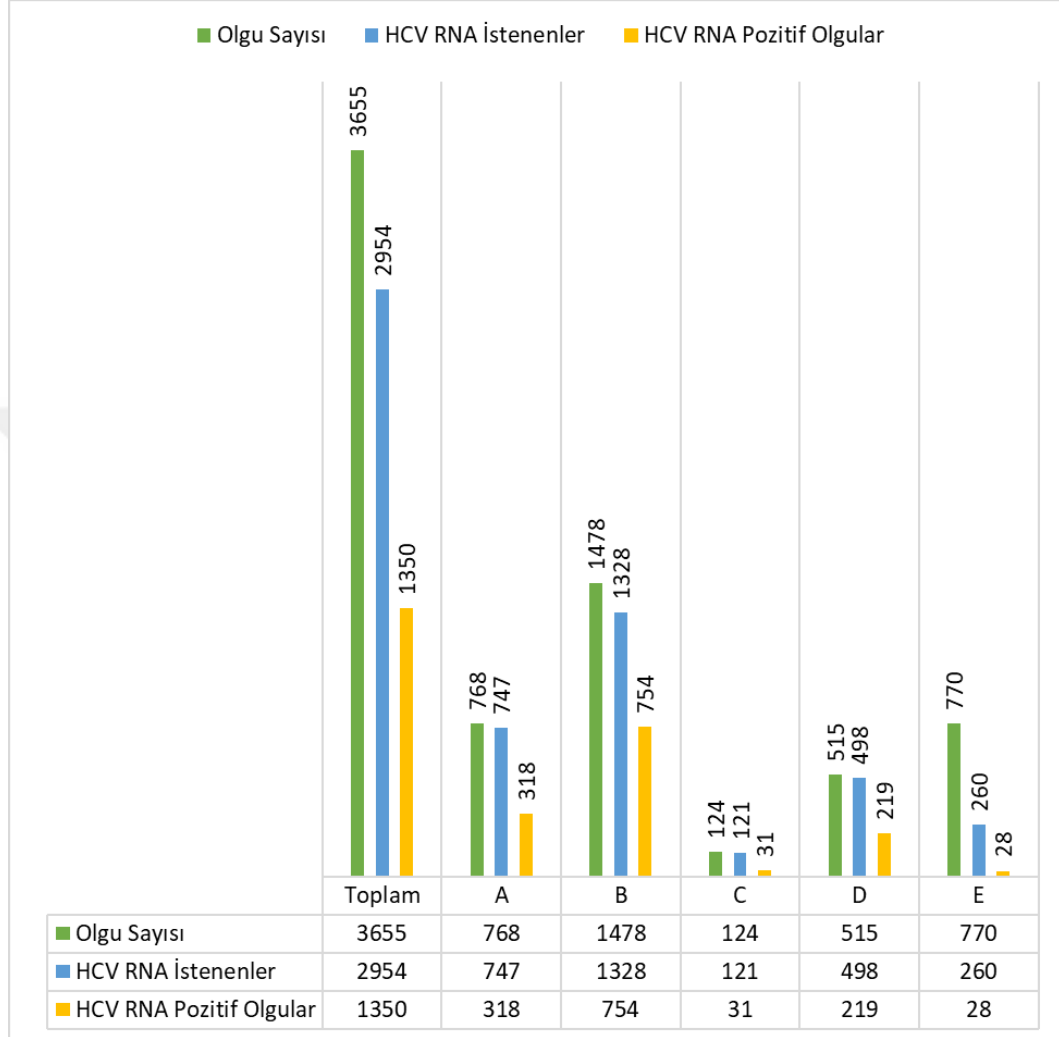
Anti-HCV pozitif 3655 olgunun %80,8'inden (n=2954) HCV RNA istemi yapılmış ve toplam olguların %37'si (n=1350) HCV RNA pozitif saptanmıştır (Tablo-17).

Enfeksiyon Hastalıkları klinik ve polikliniğinde anti HCV pozitif saptanan 768 hastanın %97,2'sinden (n=747) HCV RNA çalışılmış, olguların %42,5'inde (n=318) HCV RNA testi pozitif sonuçlanmıştır. Diğer bölümlerden Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'ne yönlendirilen 124 hastadan HCV RNA istenme oranı %97,6 (n=121) olup, olguların %25'inde (n=31) HCV RNA pozitif bulunmuştur (Şekil-12).

Gastroenteroloji klinik ve polikliniğinde anti-HCV pozitif saptanan 1458 hastanın %89,8'inden (n=1328) HCV RNA istenmiş ve %51 (n=754) olgu HCV RNA pozitif saptanmıştır. Dış kliniklerden Gastroenteroloji Polikliniği'ne yönlendirilen 515 hastadan HCV RNA istenme oranı %96,6 (n=498) ve HCV RNA pozitifliği %42,5 (n=219) olarak bulunmuştur (Şekil-12).

Enfeksiyon Hastalıkları ve Gastroenteroloji dışı bölümlerde Anti-HCV pozitif saptanan ve yönlendirilme yapılmayan 770 hastadan HCV RNA istenme

oranı %33,7 (n=260) olarak bulunmuştur. Olguların %3,6'sı (n=28) HCV RNA pozitif olarak bulunmuştur (Şekil-12).



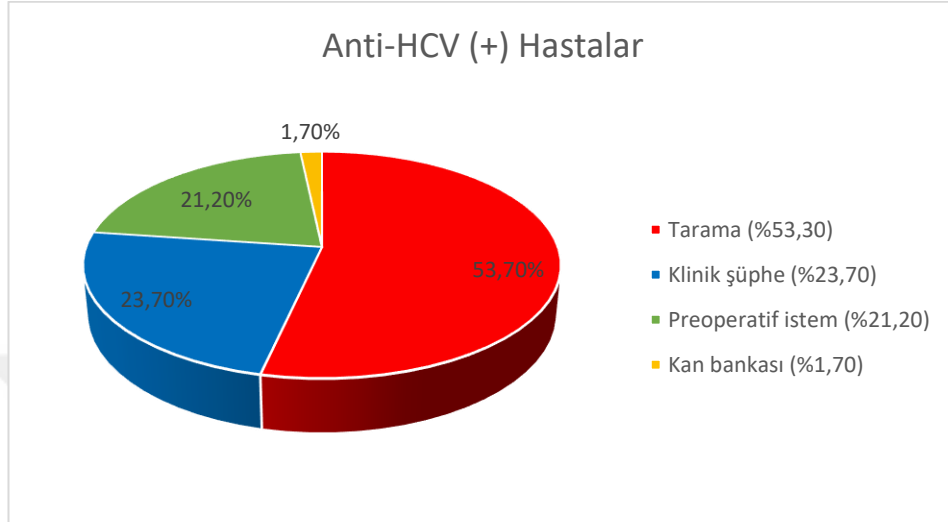
A: Enfeksiyon Hastalıkları Klinik ve Polikliniği
 B: Gastroenteroloji Klinik ve Polikliniği
 C: Diğer Bölümlerden Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'ne Yönlendirilenler
 D: Diğer Bölümlerden Gastroenteroloji Polikliniği'ne Yönlendirilenler
 E: Enfeksiyon Hastalıkları veya Gastroenteroloji Polikliniklerine Yönlendirilmeyenler

Şekil-12: Anti-HCV Pozitif Hastalarda HCV RNA İstenme ve Pozitif Sonuçlanma Oranları

4. Test İstem Nedenleri

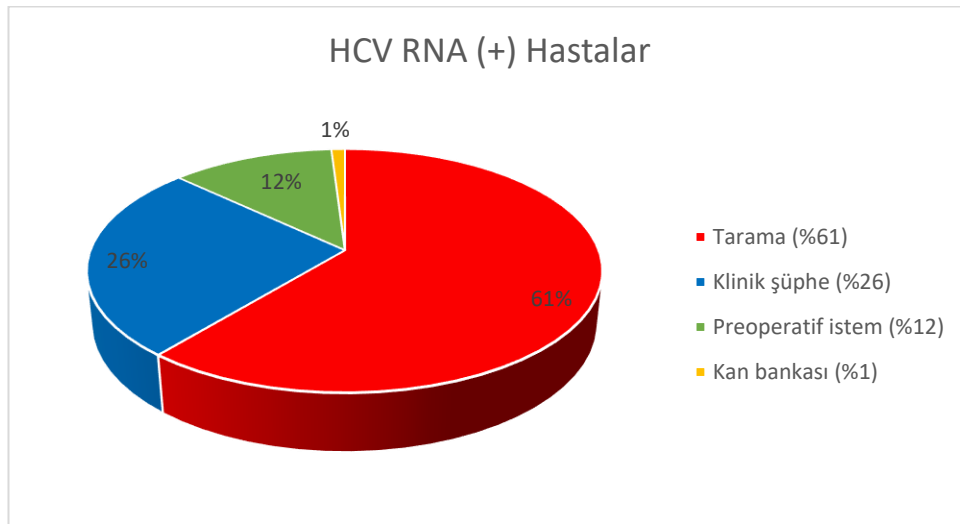
Çalışmaya katılan hastaların %53,3'ünde (n=1948) anti-HCV pozitifliği tarama esnasında saptandığı belirlendi. HCV enfeksiyonu şüphesi nedeniyle

867 (%23,7) hastadan anti-HCV tetkiki istenirken, 778 (%21,3) hastada preoperatif tetkik amaçlı anti-HCV istemi yapıldığı saptandı. Toplam 62 (%1,7) hastanın anti-HCV pozitifliğinin ise kan bankası tarafından saptandığı görüldü (Şekil-13, Tablo-18).



Şekil-13: Anti-HCV pozitif olgularda test istem nedenlerinin dağılımı.

HCV RNA pozitif sonuçlanan 1350 hastanın %61'inin (n=827) rutin taramalar sırasında anti-HCV pozitifliği saptandığı görüldü. HCV RNA pozitif hastaların istem nedenlerine göre dağılımı Şekil-14'de verilmiştir.



Şekil-14: HCV RNA pozitif olgularda anti-HCV test istemlerinin dağılımı.

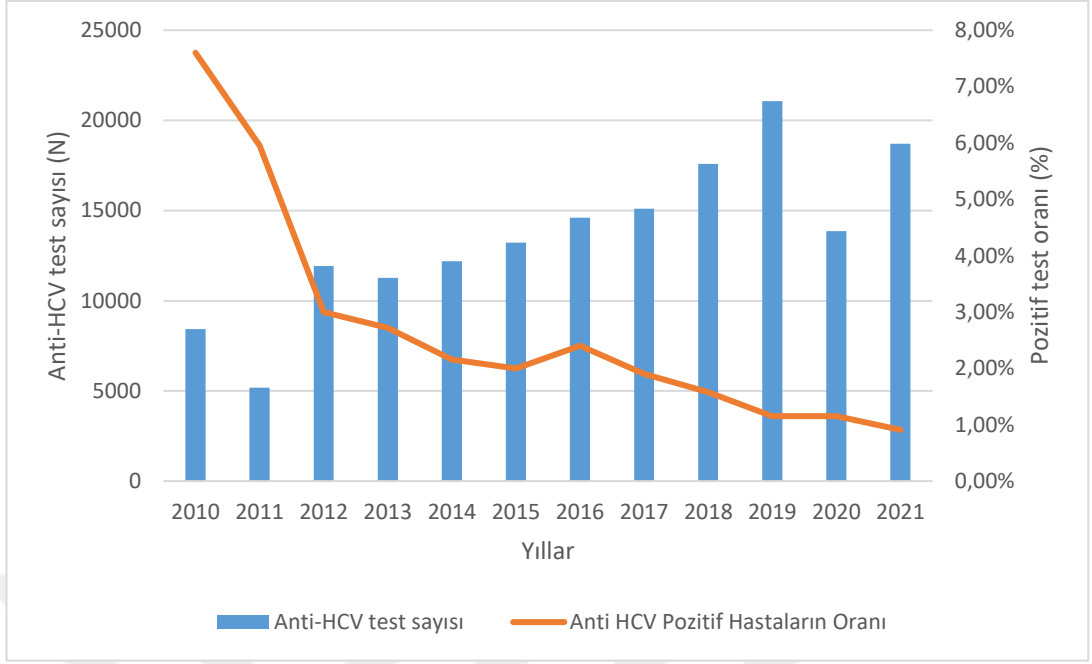
Karaciğer enzim yüksekliği, bulantı, kusma, karın ağrısı, kaşıntı gibi hepatit semptomlarının veya HCV enfeksiyonuna sık eşlik eden ekstrahepatik bulguların varlığı şüpheli HCV enfeksiyonu olarak kabul edildi. Perkütan yaralanma nedenli anti-HCV istemi yapılan 6 hasta klinik şüphe nedenli tetkik istenen gruba dahil edildi, 2 hastada anti-HCV pozitif saptandı (Tablo-18).

Tablo-18: Anti HCV ve HCV RNA Pozitif Hastalarda Test İstem Nedenlerinin Dağılımı.

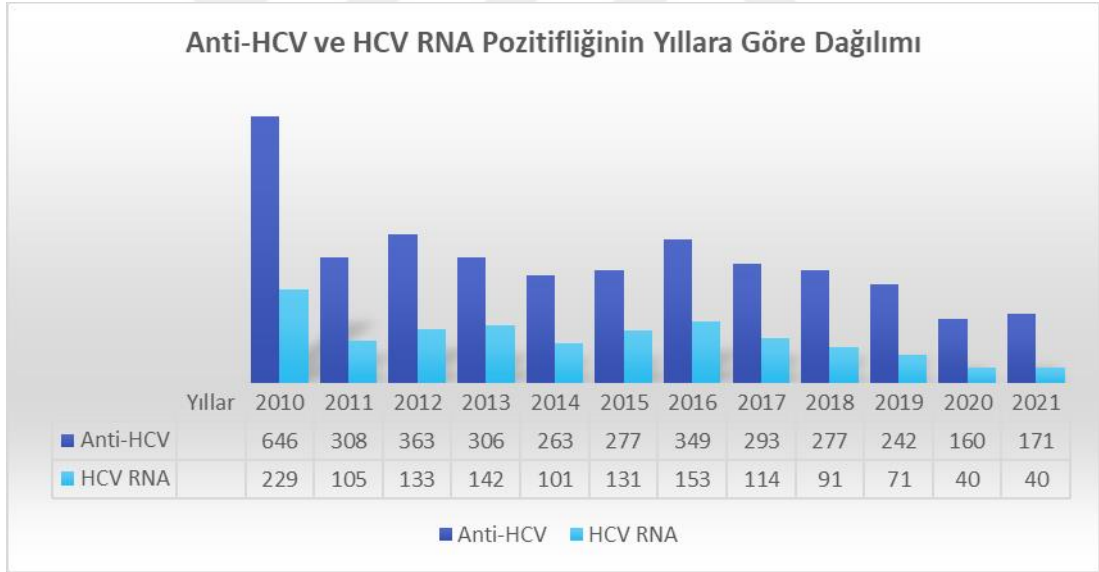
Test İstem Nedenleri	Anti-HCV (+) Olgular N (%)	HCV-RNA (+) Olgular N (%)
Klinik şüphe	867 (%23,72)	351 (%26)
Preoperatif istem	778 (%21,29)	157 (%11,63)
Kan bankası	62 (%1,7)	15 (%1,1)
Tarama	1948 (%53,30)	827 (%61,26)
Genel tarama	1557 (%42,60)	748 (%55,4)
İmmünsüpresif tedavi öncesi tarama	228 (%6,24)	38 (%2,8)
Gebelik taraması	93 (%2,54)	19 (%1,4)
Evlilik öncesi tarama	50 (%1,37)	16 (%1,2)
Aile içi HCV nedenli tarama	20 (%0,55)	6 (%0,4)
TOPLAM	3655	1350

5. Anti-HCV ve HCV RNA Pozitifliklerinin Yıllara Göre Dağılımı

Hastanemizde 2010 yılı başlangıcından 2021 yılının sonuna kadar istenen anti-HCV test sayısı ve pozitiflik oranları Şekil-15 ile verilmiştir. Anti-HCV testi en çok 2019 yılında (21068), en az 2011 (5185) yılında yapılmış olup, pozitif test yüzdesi yıllar içinde azalmıştır. En yüksek pozitiflik oranı 2010 yılında %7,6, en düşük 2021 yılında %0,91'dir. Anti-HCV pozitif olgu sayısı, en fazla 2010 yılında 646 (%17,7), en az 2020 yılında 160 (%4,4) olgu görülmüştür. Yıllık anti-HCV pozitif olgu sayısı ortalama olgu $304,85 \pm 123$ olarak saptanmıştır. HCV RNA pozitif olgu sayısı ise en fazla 2010 yılında 229 (%16,96) olgu; en az 2020 ve 2021 yıllarında 40'ar (%2,96) olgu olmuştur (Şekil-16). Hastanemizde yıllık ortalama HCV RNA pozitif olguların sayısı $112,5 \pm 51,9$ olarak saptanmıştır.



Şekil-15: Anti-HCV test sayısının ve pozitif test oranının yıllara göre değişimi.



Şekil-16: Anti-HCV ve HCV RNA pozitifliklerinin yıllara göre dağılımı.

6. Eşlik Eden Hastalıklar

Anti-HCV pozitif olguların %68,9'u (n:2517) en az bir komorbiditeye sahipti. Eşlik eden hastalıkların dağılımı Tablo 19'da görüldüğü gibidir. Hipertansiyon %41 (n=1499) ile en sık eşlik eden hastalıktır. Diabetes mellitus %21 (n=768), koroner arter hastalığı ve diğer kalp ve damar hastalıkları %15.6

(n=570), kronik akciğer hastalıkları %14,8 (n=540) ve otoimmün hastalıklar %8,9 (n=322) ile diğer sık görülen komorbid hastalıklardı.

HCV RNA pozitif olguların %28,2'sinde (n=381) komorbid hastalık görülmezken, en sık rastlanan komorbidite olguların %46,37'sinde (n=626) görülen hipertansiyon idi. Olguların %26'sında (n=352) diabetes mellitus, %18,3'ünde (n=247) kronik akciğer hastalıkları, %16,6'sında (n=224) kalp ve damar hastalıkları eşlik etmekteydi (Tablo-19).

Anti-HCV pozitif hastalarda en sık görülen otoimmün hastalık romatoid artrit (n=74; %2) iken; otoimmün tiroidit (n=61; %1,7), psöriyazis (n=57; %1,6) ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları (n=27; %0,7) diğer sık görülen otoimmün hastalıklardı. Otoimmün tiroidit, HCV RNA pozitif olgular arasında da en sık saptanan (n=22; %1,6) otoimmün hastalık idi (Tablo-20).

Tablo-19: Anti-HCV pozitif olgularda eşlik eden hastalıkların dağılımı.

EŞLİK EDEN HASTALIKLAR	Anti-HCV (+)	HCV-RNA (+)
Hipertansiyon	1499 (%41)	626 (%46,37)
Diabetes Mellitus/İnsülin Direnci	768 (%21)	352 (%26,07)
Kalp ve Damar Hastalıkları	570 (%15,6)	224 (%16,6)
Kronik Akciğer Hastalıkları	540 (%14,8)	247 (%18,3)
Otoimmün Hastalıklar	322 (%8,9)	79 (%5,85)
Kronik Böbrek Hastalıkları	297 (%8,1)	117 (%8,66)
Karaciğer Dışı Maligniteler	212 (%5,8)	150 (%11,1)
Diğer Karaciğer Hastalıkları	175 (%4,8)	51 (%3,77)
Hematolojik Hastalıklar	34 (%0,94)	9 (%0,66)
Nörolojik Hastalıklar	10 (%0,28)	5 (%0,37)
Edinsel İmmun Yetmezlik	8 (%0,21)	4 (%0,29)
Endokrinolojik Hastalıklar	5 (%0,13)	1 (%0,07)
Tüberküloz	5 (%0,13)	3 (%0,22)
Sifiliz	1 (%0,01)	0
Fibromiyalji	1 (%0,01)	0

Tablo-20: Anti-HCV pozitif olgulara eşlik eden otoimmün hastalıklar.

Eşlik Eden Otoimmün Hastalıklar	Anti-HCV (+)	HCV-RNA (+)
Romatoid Artrit	74 (%2)	13 (%1)
Otoimmün tiroidit	61 (%1,7)	22 (%1,6)
Psöriyazis	57 (%1,6)	10 (%0,74)
İnflamatuvar bağırsak hastalıkları	27 (%0,7)	3 (%0,2)
Ankilozan spondilit	20 (%0,55)	6 (%0,4)
Sistemik lupus eritematozus	17 (%0,47)	4 (%0,3)
Skleroderma	17 (%0,47)	2 (%0,15)
Behçet	9 (%0,25)	3 (%0,2)
Ailevi akdeniz ateşi	6 (%0,16)	2 (%0,15)
Sarkoidoz	4 (%0,11)	3 (%0,2)
Psöriyatik artrit	4 (%0,11)	2 (%0,15)
Çölyak	3 (%0,08)	2 (%0,15)
Liken planus	3 (%0,08)	0
Pemfigus	3 (%0,08)	1
Reaktif artrit	1 (%0,03)	0
Myastenia graves	1 (%0,03)	0

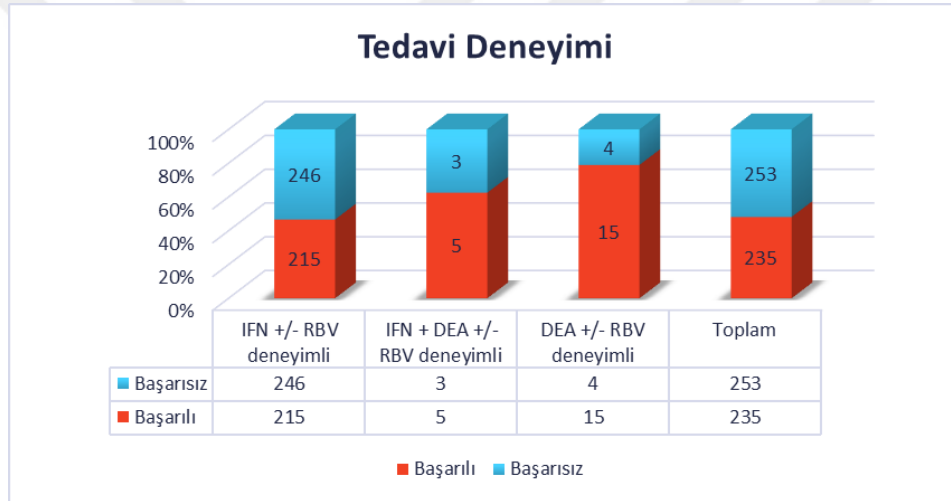
Anti-HCV pozitif hastaların %4,8'inde (n=175), HCV RNA pozitif hastaların ise %3,8'inde (n=51) Hepatit C dışında kronik karaciğer hastalığı mevcuttu. Her iki grupta da en sık eşlik eden kronik karaciğer hastalığı hepatit B idi (Anti-HCV pozitif hastalar için n=138, %3,8; HCV RNA pozitif hastalar için n=46, %3,4) (Tablo-21).

Tablo-21: Anti-HCV pozitif hastalarda eşlik eden diğer karaciğer hastalıkları

	Anti HCV (+)	HCV RNA (+)
Kronik Hepatit B	138 (%3,8)	46 (%3,4)
Kriptojenik karaciğer sirozu	11 (%0,3)	0
Non-alkolik steatohepatit	10 (%0,3)	0
Kronik kolestatik karaciğer hastalığı	5 (%0,14)	1 (%0,07)
Karaciğer kist hidatiği	3 (%0,08)	2 (%0,15)
Otoimmün hepatit	2 (%0,05)	0
Primer biliyer siroz	2 (%0,05)	0
Wilson	2 (%0,05)	1 (%0,07)
Non-sirotik portal hipertansiyon	1 (%0,03)	0
Alkolik karaciğer sirozu	1 (%0,03)	1 (%0,07)
TOPLAM	175 (%4,8)	51 (%3,8)

7. Tedavi Deneyimi

Anti-HCV pozitif 3655 olgunun %13,35'i (n=488) daha önceden tedavi deneyimliydi. Tedavi deneyimlilerin %48,2'sinde (235/488) tedavinin başarılı olduğu viral yük negatifliği ile doğrulanırken; %21,3 (104/488) olgunun tedaviye yanıtızsız olduğu, %7,4 (35/488) olguda yan etki nedeni tedavinin tamamlanamadığı, %23,4 (114/488) olguda ise nüks/reenfeksiyon görüldüğü belirlendi. Tedavi deneyimi başarısız sonuçlanan hastaların tedavi rejimleri, son yıllarda kullanılan pangenotipik DEA dışındaki rejimler idi. Tedavi deneyimli olguların tedavi rejimine göre sınıflandırılması Şekil-17 ile gösterilmiştir.



Şekil-17: Anti-HCV Pozitif Hastaların Tedavi Deneyimleri.

8. HCV RNA Pozitif Hastaların Değerlendirilmesi

HCV RNA pozitif 1350 olgunun yaş ortalaması $56 \pm 15,74$ (18-95) ve %53,6'sı (n=723) kadındı (Tablo-22).

Tablo-22: HCV RNA pozitif hastaların cinsiyete göre dağılımı

CİNSİYET	SAYI (N)	YÜZDE (%)
ERKEK	627	46,4
KADIN	723	53,6

8.1. Olası Bulaş Yolu

HCV RNA pozitif 1350 hastanın dosyası hastane otomasyon veri sistemi üzerinden incelendiğinde 1326 (%98,2) hastada olası bulaş yoluna ulaşılamadı. Damar içi ilaç kullanımına bağlı olarak 15 hastanın (%1,1) HCV ile enfekte olduğu düşünülürken; 7 (%0,05) hastanın aile öyküsünde hepatit C enfeksiyonu bulunması nedeniyle aile içi temas en olası bulaş yolu olarak kabul edildi. Perkütan yaralanma sonrası hepatit C ile enfekte olan iki hasta tespit edildi.

8.2. HBV Koenfeksiyonu

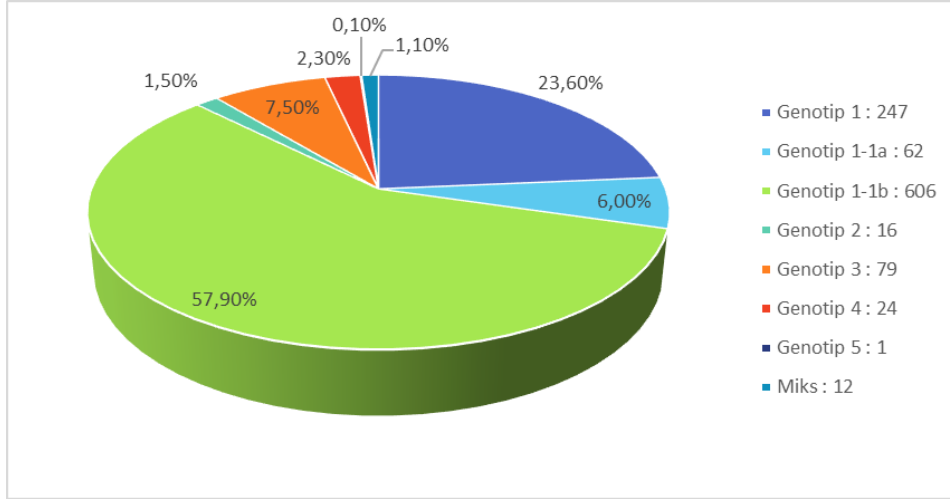
HCV RNA pozitif olguların %93,63'üne (n=1264) HBsAg taraması yapıldığı ve tarananların %3,7'sinin (n=47) HBsAg pozitifliği mevcuttu. Başlangıçta akut hepatit kliniği olan bir olguda takip sırasında Anti-HBs serokonversiyonu geliştiği gözlemlendi.

8.3. HIV Koenfeksiyonu

HCV RNA pozitif olguların %52,2'sinde (n=705) anti-HIV çalışıldığı ve tarananların %0,57'sinin (n=4) HIV ile koenfekte olduğu tespit edildi.

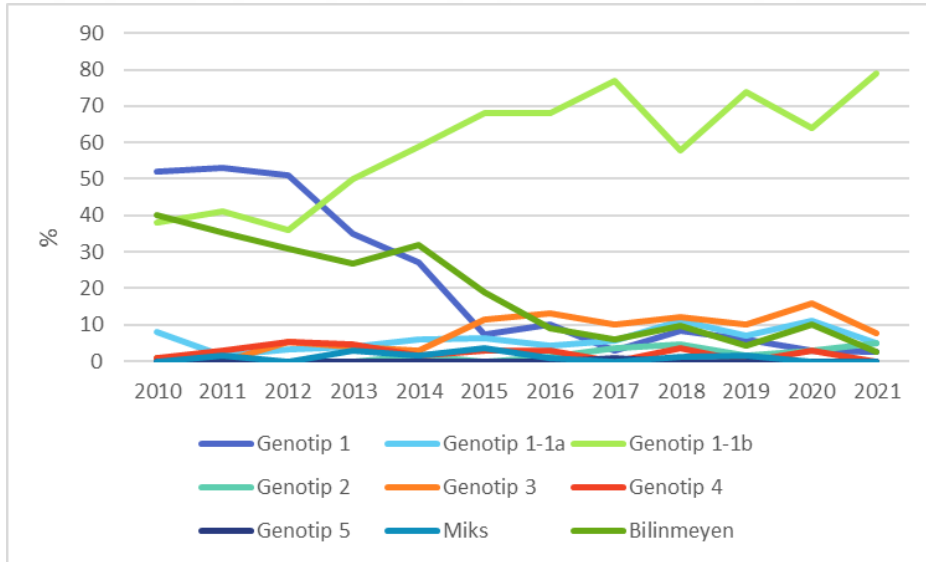
8.4. Genotip Dağılımı

Olguların %77,5'inin (n=1047) genotip bilgisine ulaşıldı. Genotipi bilinen hastalar arasında en sık %57,9 (n=606) ile genotip 1-1b saptandı. Genotip 1 alt tipleriyle birlikte %87,3 (n=915) oranında saptanmıştır. Mikst genotip saptanan 12 hastanın sekizinde genotip 1b ve 4, ikisinde genotip 1b ve 2, ikisinde ise genotip 1b ve 3 belirlendi. Genotip dağılımı Şekil-18'de gösterilmiştir.



Şekil-18: Genotip Dağılımı.

Bilinen intravenöz ilaç kullanıcısı olan 15 hastada; genotip 3 %47 (n=7), genotip 1-1a %20 (n=3), genotip 1 %13,3 (n=2) ve genotip 2 %13,3 (n=2) oranında görülürken, bir hastada (%7) genotip verisine ulaşılamadı. Genotiplerin yıllara göre dağılımı Şekil-19 ve Tablo-23 ile gösterilmiştir.



Şekil-19: Genotip Dağılımının Zaman İçindeki Değişimi.

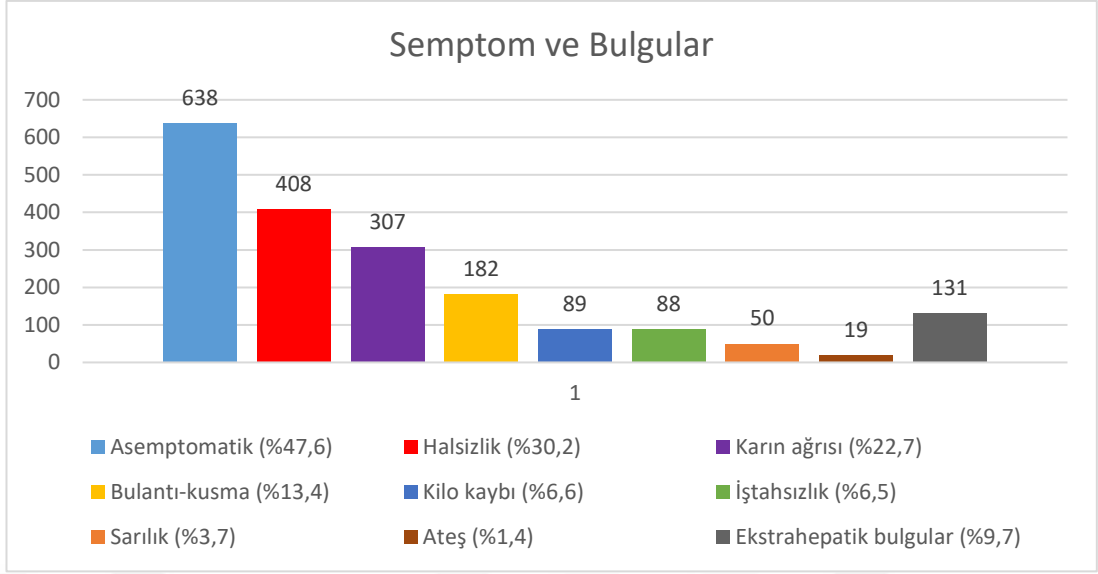
Tablo-23. Yıllara göre genotip dağılımı.

	G1	G1A	G1B	G2	G3	G4	G5	MİKST	B*
2010(N)	71	11	52	1	1	1	-	-	92
%	%52	%8	%38	%0,8	%0,8	%0,8	-	-	%40
2011(N)	36	1	28	-	-	2	-	1	37
%	%53	%1,5	%41	-	-	%3	-	%1,5	%35
2012 (N)	47	3	33	-	5	4	-	-	41
%	%51	%3,2	%36	-	%5,4	%4,3	-	-	%31
2013 (N)	36	4	52	-	4	5	-	3	38
%	%35	%3,8	%50	-	%3,8	%4,8	-	%2,9	%26
2014 (N)	19	4	41	1	2	1	-	1	32
%	%27	%6	%59	%1,6	%3	%1,6	-	%1,6	%32
2015 (N)	8	7	72	-	12	3	-	4	25
%	%7,5	%6,5	%68	-	%11,3	%2,8	-	%3,7	%19
2016 (N)	14	6	94	2	18	4	-	1	14
%	%10	%4,2	%68	%1,3	%13	%3	-	%0,7	%9
2017 (N)	3	6	82	4	11	-	1	-	7
%	%2,8	%5,6	%77	%3,7	%10	-	%1	-	%6
2018 (N)	7	9	48	4	10	3	-	1	9
%	%8,5	%11	%58	%4,8	%12	%3,6	-	%1,2	%10
2019 (N)	4	5	50	1	7	-	-	1	3
%	%6	%7	%74	%1,5	%10	-	-	1,5	%4
2020 (N)	1	4	23	1	6	1	-	-	4
%	%2,8	%11	%64	%2,8	%16	%2,8	-	-	%10
2021 (N)	1	2	31	2	3	-	-	-	1
%	%2,5	%5,1	%79	%5,1	%7,7	-	-	-	%2,5
TOPLAM	247	62	606	16	79	24	1	12	303
	%24	%6	%58	%1,5	%7,5	%2	%0,1	%1	%22

*B: Genotip bakılmayan hastalar

8.5. Semptom ve Bulgular

Olguların %47,26'sında (n=638) herhangi bir semptom veya bulgu saptanmadı. En sık görülen semptom %30,22 (n=408) ile halsizlik idi. Karın ağrısı %22,74 (n=307), bulantı kusma %13,48 (n=182) olguda görüldü. Semptom ve bulguların dağılımı Şekil-20'de gösterilmiştir.



Şekil-20: HCV RNA pozitif hastalarda semptom ve bulguların dağılımı.

8.6. Ekstrahepatik Bulgular

HCV RNA pozitif hastaların %9,7'sinde (n=131) en az bir ekstrahepatik bulgu görülmüştür. Otoantikor pozitifliği (n=89, %6,6) ve artralji/miyalji (n=30, %2,2) en sık görülen ekstrahepatik bulgulardır (Tablo-24).

Tablo-24: HCV RNA pozitif hastalarda saptanan ekstrahepatik bulgular.

Ekstrahepatik Bulgular	Sayı (n)	Yüzde (%)
Artralji/miyalji	30	2,22
Depresyon	9	0,6
İmmün trombositopeni	3	0,2
Glomerülonefrit	2	0,15
B hücreli lenfoma	7	0,5
Mikst kriyoglobulinemi	1	0,07
Otoantikor üretimi	89	6,6
ANA	65	4,8
Antitiroid antikorlar	20	1,5
RF	1	0,07
Antimitokondriyal antikor	1	0,07
Anti SS-A	1	0,07
Anti SS-B	1	0,07

8.7. HCV RNA Pozitif Hastaların Başlangıç Laboratuvar Parametreleri

Hastaların ilk başvuruda kantitatif HCV RNA, ALT, AST, ALP, GGT, AFP, INR ve trombosit düzeyi analiz edildi ve ortalama laboratuvar değerleri Tablo-25 ile özetlendi.

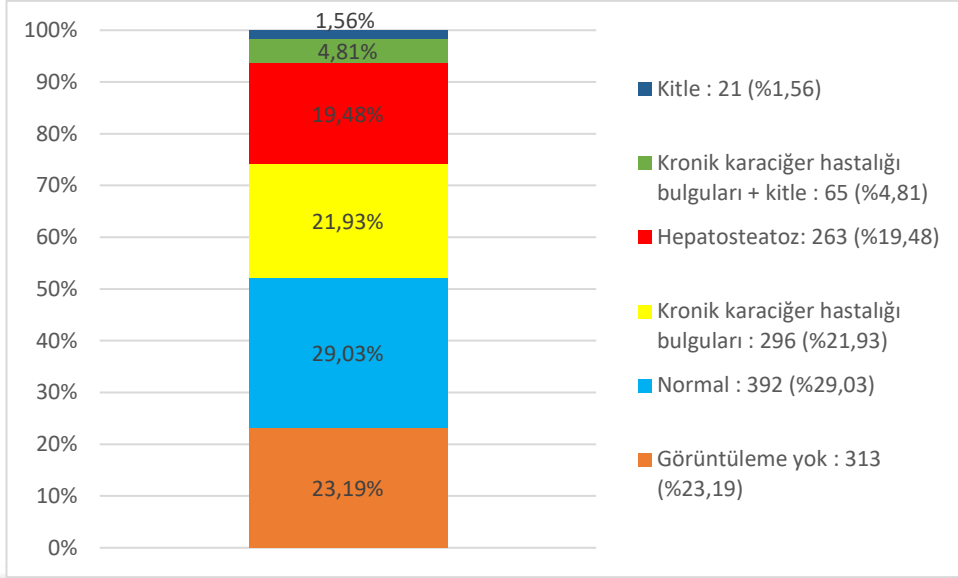
Tablo-25: HCV RNA pozitif hastaların başlangıç laboratuvar değerleri.

Başlangıç Değerleri	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Maksimum	Minimum
HCV RNA (IU/ml)	1978177,69 $\pm$ 4506706	67012299	23
AST (U/L)	57,7 $\pm$ 74,58	1465	7
ALT (U/L)	62,03 $\pm$ 87,16	1672	6
TROMBOSİT (K/ μ L)	196302,48 $\pm$ 89741,1	840000	14000
INR	1,10 $\pm$ 0,31	6,2	0,79
ALP (U/L)	103,49 $\pm$ 65,43	1315	10
GGT (U/L)	83,21 $\pm$ 166,18	2834	4
AFP (μ g/L)	208,65 $\pm$ 3359,78	80000	0,19

Başlangıçta 1330 (%98,5) hastanın ALT seviyesi değerlendirildi. Olguların %34,6'sında (n=460) ALT seviyesi normalin üzerinde (ALT $\geq$ 55 U/L) saptandı. İlk başvuruda 391 (%29) hastanın trombositopenisi (PLT<150000 K/ μ L) mevcuttu. Başlangıçta AFP seviyesi değerlendirilen 1117 hastanın %22,74'ünde (n=254) AFP seviyesi normal değerin üzerinde (AFP $\geq$ 8,8 μ g/L) saptandı. AFP seviyesi yüksek sonuçlanan 254 hastanın %82'si (n=208) karaciğer görüntülemesi ile değerlendirilmiş ve %28,8'inde (60/208) kitle görülmüştür.

8.8. HCV RNA Pozitif Hastalarda Görüntüleme Sonuçları

HCV RNA pozitif hastaların %76,81'inin (n=1037) ultrasonografi, abdominopelvik bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemlerinden biriyle en az bir kez karaciğer değerlendirmesinin yapıldığı tespit edildi. Görüntüleme sonuçları Şekil-21'de değerlendirilmiştir.



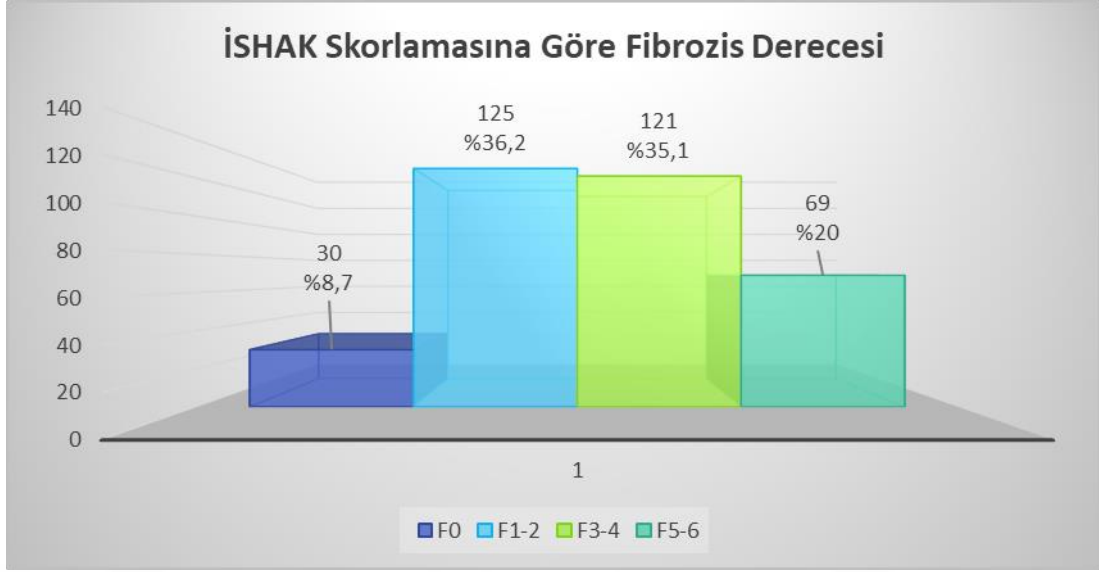
Şekil-21: HCV RNA pozitif hasalarda görüntüleme bulguları.

8.9. HCV RNA Pozitif Hastalarda Biyopsi Sonuçları

Hastaların dosyaları incelendiğinde hastaların %32,6'sına (n=440) karaciğer biyopsisi yapıldığı görüldü ve %25,5 (n=345) hastanın biyopsi sonuç verilerine ulaşılabildi. Biyopsi sonuçlarının İSHAK skorlamasına göre değerlendirilmesi Şekil-22 ve Şekil-23 ile gösterilmiştir.



Şekil-22: İSHAK Skorlamasına Göre HAI Sonuçlarının Dağılımı.



Şekil-23: İSHAK Skorlamasına Göre Fibrozis Sonuçlarının Dağılımı.

9. Tedavi

9.1. Birinci Tedaviler

HCV RNA pozitif 1350 hastanın %61,5'ine (n=831) tedavi başlandı. Tedavi rejimleri 3 farklı grupta sınıflandırıldı (Tablo-26). Hastaların %38,8'ine (n=323) IFN bazlı tedavi rejimi; %6,8'ine (n=57) IFN + DEA rejimi, %54,2'si (n=451) ise DEA rejimlerinden biri ile tedavi başlandı.

Tablo-26: Tedavi Rejimlerinin Sınıflandırılması.

IFN bazlı tedavi rejimi	1. IFN/PegIFN ± RBV
IFN + DEA rejimleri	1. PegIFN + TLP ± RBV 2. PegIFN + BOC ± RBV SOF ± RBV
DEA rejimleri	1. SOF ± RBV 2. SOF/LDV ± RBV 3. OBV/PTV/r + DSV ± RBV 4. SOF/VEL/VOX 5. GLE/PIB

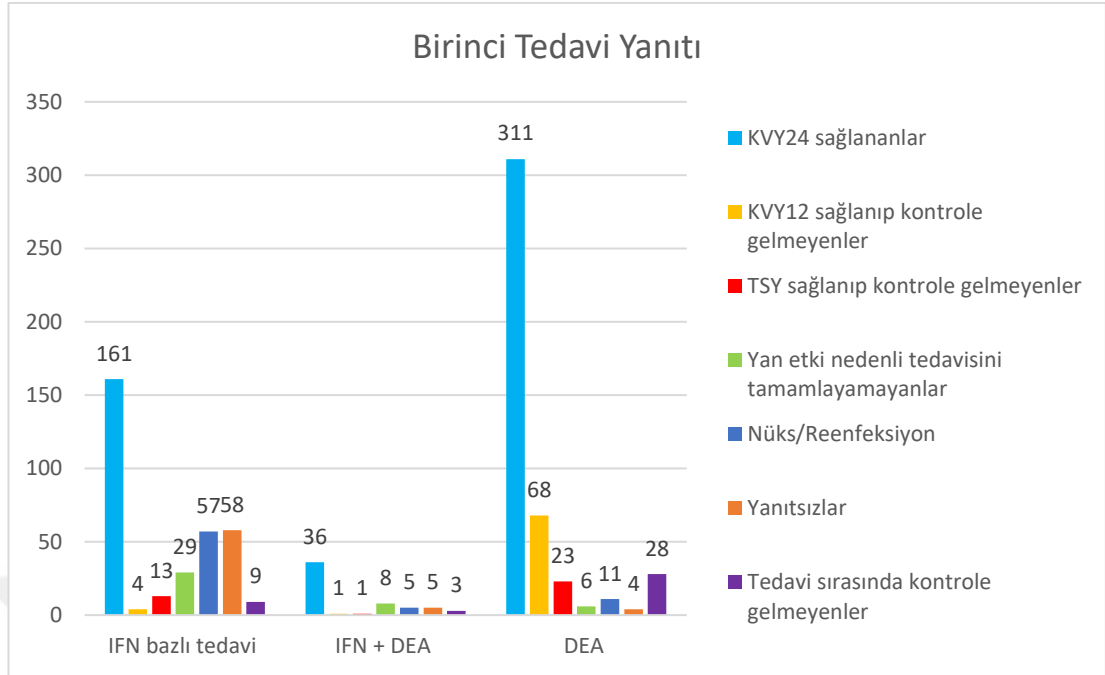
İlk tedaviler sonrasında 548 (%65,9) hastada KVV24 değerlendirilmesi yapılmış, 508 (%92,7) hastada KVV24 sağlandığı görülmüştür. KVV24 oranları IFN bazlı tedavi rejimi grubunda %82,6 (161/195), IFN + DEA tedavi

rejimi grubunda %94,7 (36/38) ve DEA rejimi grubunda %98,7 (n=311/315) olarak bulundu.

Hastaların %4,7'sinin (n=40) tedavilerinin tamamlanmadığı görülmüştür. Bu hastalardan 36'sının kontrole gelmediği, 4'ünün ise tedavileri tamamlanmadan öldüğü tespit edilmiştir. Hastaların %4,5'inde (n=37) tedavi sonu ve %8,7'sinde (n=73) tedavi sonrası 12. haftada viral yük negatifliği sağlanmasına rağmen kontrole gelmedikleri için KVV24 değerlendirilemedi. Kontrolleri yapılamadığı için tedavileri tamamlanamayan hastaların oranı IFN bazlı tedavi grubunda %2,8 (9/323), IFN + DEA tedavi grubunda %5,3 (3/57), DEA grubunda %6,2 (28/451) olarak tespit edildi. KVV12 sağlanmasına rağmen takipten ayrılıp KVV24 değerlendirilemeyen hastaların oranı IFN bazlı tedavi grubunda %1,2 (4/323), IFN + DEA tedavi grubunda %1,8 (1/57), DEA tedavi grubunda %15 (68/451) bulundu. Tedavi sonu yanıt (TSY) sağlanmasına rağmen takipten ayrılıp KVV24 değerlendirilemeyen hastaların oranı IFN bazlı tedavi grubunda %4 (13/323), IFN + DEA tedavi grubunda %1,8 (1/57), DEA tedavi grubunda %5,1 (23/451) olarak tespit edildi.

Hastaların %8'inde (n=67) tedavi yanıtı olmaması nedeniyle, %5,2'sinde (n=43) yan etki gelişimi nedeniyle tedavi erken sonlandırıldı. Yanıtsız hastaların oranı IFN bazlı tedavi grubunda %18 (58/323), IFN + DEA tedavi grubunda %8,8 (5/57), DEA tedavi grubunda %0,9 (4/451) bulundu. DEA grubunda tedaviye yanıt alınamayan 4 hastanın da pangenotipik DEA dışındaki rejimlerle tedavi aldığı belirlendi. Yan etki gelişimi IFN bazlı tedavi grubunda %9 (29/323), IFN + DEA tedavi grubunda %14 (8/57), DEA tedavi grubunda %1,3 (6/451) idi. Yan etki gelişimi nedeniyle tedavisi tamamlanamayan, ancak KVV24 sağlanan hasta sayısı beş olarak tespit edildi. Bu hastaların 3'ü IFN, 2'si IFN + DEA grubunda yer almaktaydı.

KVV24 gelişen hastaların 5'i ve KVV12 gelişen hastaların 9'u da dahil olmak üzere, 73 hastada (%8,8) nüks/reenfeksiyon gelişti. Nüks/reenfeksiyon gelişimi IFN bazlı grupta %17,7 (57/323), IFN + DEA tedavi grubunda %8,8 (5/57), DEA tedavi grubunda %2,4 (11/451) idi. KVV24 sonrası reenfeksiyon gelişen 5 olgunun tamamının PegIFN ± RBV tedavisi aldığı belirlendi. Hastaların ilk tedaviye yanıtları Şekil-24 ile gösterilmiştir.



Şekil-24: Hastaların ilk tedaviye yanıtları

Tedavi yanıtsızlığı veya yan etki gelişimi nedeniyle tedavisi erken kesilen veya nüks/reenfeksiyon gelişen toplam 179 (%21,5) hasta başarısız kabul edildi. Tedavisi erken sonlandırılmasına rağmen KVV24 sağlanan 5 hasta ve kontrole gelmeyen 140 hasta dahil edilmedi. Bu 179 hastanın %64,2'si (n=115) ikinci kez tedavi edildi.

9.2. İkinci Kez Tedavi Edilenler

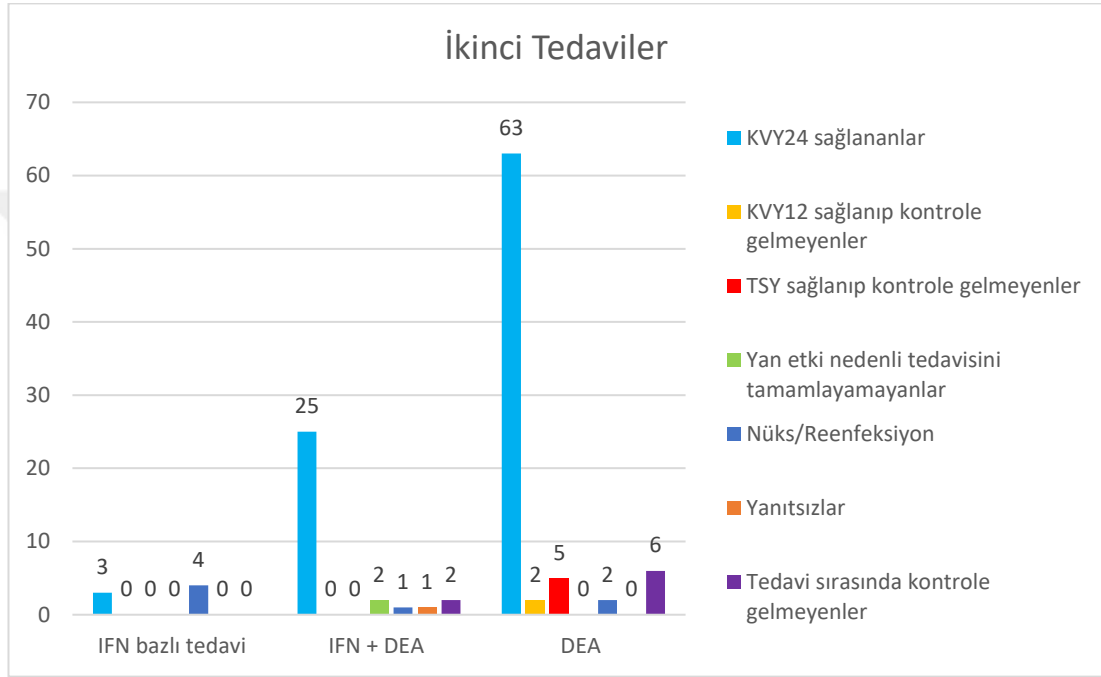
İlk tedavisi başarısız sonuçlanan IFN grubundan 96, IFN + DEA grubundan 13 ve DEA grubundan 6 hasta olmak üzere toplam 115 hastaya ikinci kez tedavi verildi. İkinci kez tedavi edilen hastaların %6'sına (n=7) IFN ± RBV, %26'sına (n=30) IFN + DEA ± RBV, %68'ine (n=78) ise DEA rejimi verildi.

İkinci tedaviler sonrasında hastaların %84,3'ünde (n=97) KVV24 değerlendirildi, %93,8'inde (n=91) KVV24 elde edildi. KVV24 oranları IFN bazlı tedavi grubunda %42,9 (3/7), IFN + DEA tedavi grubunda %96,1 (25/26), DEA tedavi grubunda ise %98,4 (63/64) idi.

Tedaviye yanıtsız olan bir hasta, yan etki gelişen iki hastada tedavi erken sonlandırıldı. Her üç hastanın da IFN + DEA tedavi grubunda olduğu

tespit edildi. Yan etki gelişimi nedeniyle tedavisi tamamlanmamasına rağmen bir hastada KVV24 sağlandı.

KVV12 gelişen hastaların 2'si de dahil olmak üzere, 7 hastada (%6) nüks/reenfeksiyon gelişti. Nüks/reenfeksiyon gelişen olguların oranı IFN bazlı tedavi grubunda %57,1 (4/7), IFN + DEA tedavi grubunda %3,3 (1/30), DEA tedavi grubunda ise %2,6 (2/78) idi. İkinci kez tedavi edilen olguların tedavi yanıtı Şekil-25 ile gösterilmiştir.



Şekil-25: İkinci kez tedavi edilenlerde tedavi yanıtı.

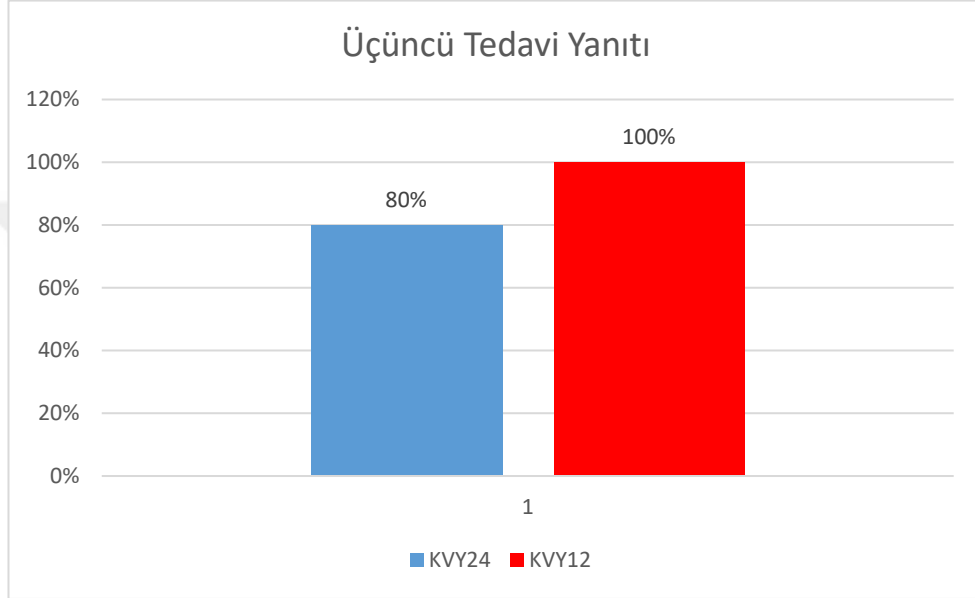
İkinci tedavi sonrası nüks/reenfeksiyon, tedavi yanıtsızlığı ve yan etki gelişimi nedeniyle 9 (%8,5) hasta başarısız kabul edildi. Yan etki gelişimi nedeniyle tedavi erken kesilmesine rağmen KVV24 sağlanan bir hasta ve takipten ayrılan 15 hasta dahil edilmedi. Başarısız olan dokuz hastadan 5'ine (%55) üçüncü tedavi verildi.

9.3. Üçüncü Kez Tedavi Edilenler

Üçüncü kez tedavi alan 5 hastanın tamamı DEA rejimi ile tedavi edildi. Tedavi rejimleri Tablo-27 ile gösterilmiştir. Hastaların %80'inde KVV24 (n=4) değerlendirilirken, tamamında KVV24 sağlandığı görüldü. Bir hastada KVV12 sağlanmasına rağmen kontrole gelmediği için KVV24 değerlendirilemedi (Şekil-26).

Tablo-27: Üçüncü kez tedavi edilen hastaların tedavi rejimleri.

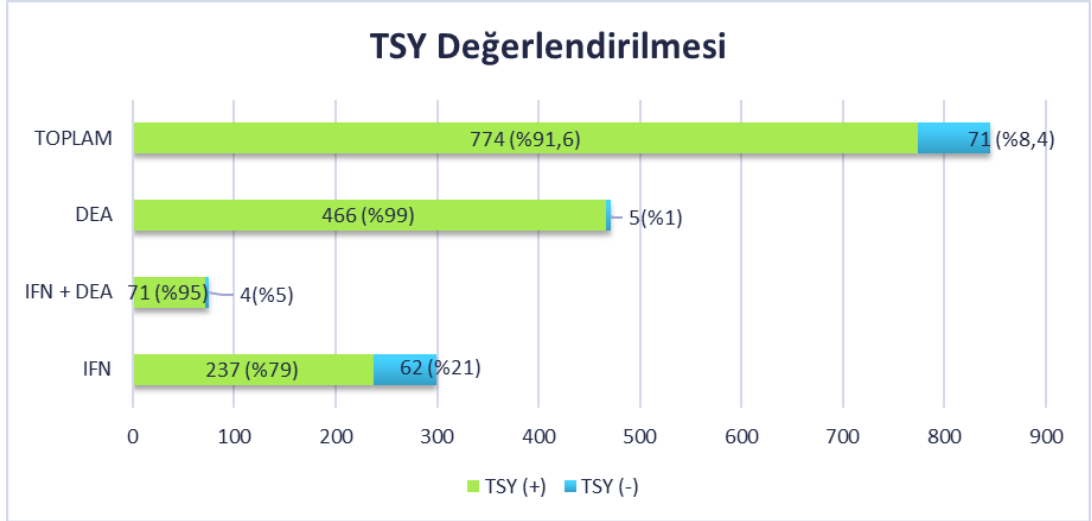
	1.Tedavi	Yanıt	2.Tedavi	Yanıt	3.Tedavi	Yanıt
Hasta-1	IFN	Nüks/Reenfeksiyon	IFN	Nüks/Reenfeksiyon	DEA	KVY24
Hasta-2	IFN	Nüks/Reenfeksiyon	IFN	Nüks/Reenfeksiyon	DEA	KVY12
Hasta-3	IFN	Yanıtsız	IFN+DEA	Nüks/Reenfeksiyon	DEA	KVY24
Hasta-4	IFN	Yanıtsız	IFN+DEA	Yanıtsız	DEA	KVY24
Hasta-5	IFN	Yan etki	DEA	Nüks/Reenfeksiyon	DEA	KVY24



Şekil-26: Üçüncü kez tedavi edilenlerde tedavi yanıtı

İki ve üç kez tedavi edilenlerle birlikte; 330'u (%34,7) IFN ± RBV, 87'si (%9,1) IFN + DEA ± RBV ve 534'ü (%56,2) DEA ± RBV rejimi olmak üzere toplam 951 tedavi rejimi uygulanmıştır.

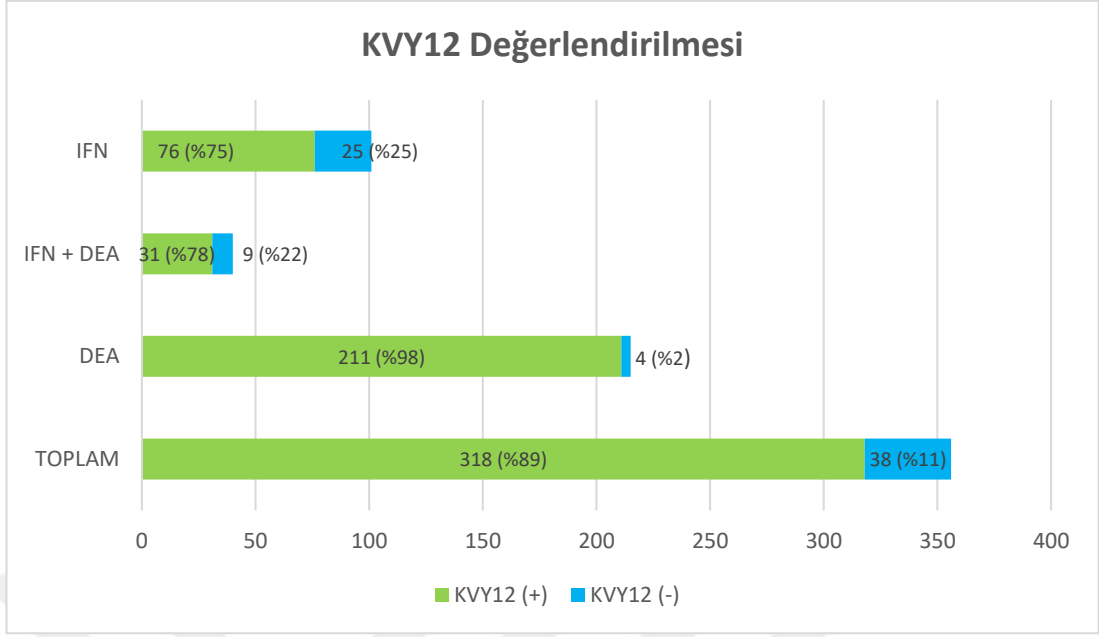
Tedavilerin 88,9'unda (n=845) tedavi sonu viral yük değerlendirilmiş ve %91,6'sında (n=774) TSY sağlanmıştır. IFN bazlı rejim ile tedavi edilen hastaların %90,6'sında (n=299) TSY değerlendirilmiş ve değerlendirilme yapılan hastaların %79'unda TSY sağlanmıştır. IFN + DEA tedavi grubunda ise hastaların %86,2'si (n=75) TSY açısından değerlendirilmiş, %95'inde (n=71) TSY sağlanmıştır. DEA tedavi grubunda ise %88,2 (n=471) hastada tedavi sonu viral yük görülmüş, %99'unda (n=466) TSY elde edilmiştir. Tedavilerle elde edilen TSY oranları Şekil-27 ile gösterilmiştir.



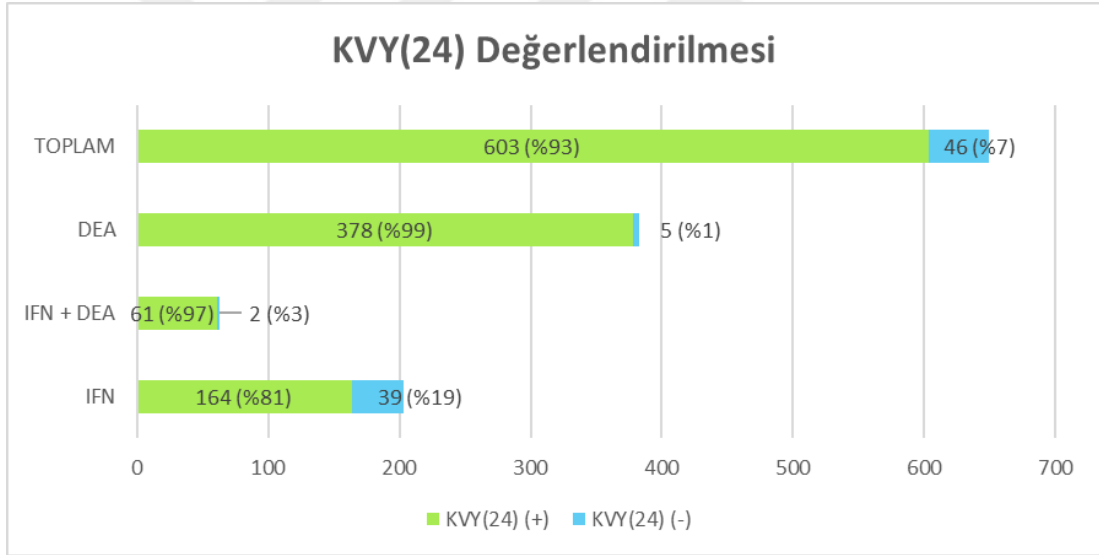
Şekil-27: Tüm tedavilerde TSY değerlendirilmesi.

Tedavi sonrası 12. haftada viral yük, tedavilerin %37,3'ünde (n=356) değerlendirilmiş ve KVV12'nin %89,3 (n=318) oranında sağlandığı görülmüştür. IFN bazlı tedavi grubunda %30,6 (n=101) hastada KVV12 değerlendirilmiş ve %75'inde (n=76) KVV12 sağlanmıştır. IFN + DEA tedavi grubunda KVV12 hastaların %46'sında (n=40) değerlendirilmiş, %78'inde (n=31) KVV12 elde edilmiştir. DEA tedavi grubunda %40,3'ünde (n=215) değerlendirilmiş ve %98'inde (n=211) KVV12 elde edilmiştir. Tedavilerle elde edilen KVV12 oranları Şekil-28 ile gösterilmiştir.

Tedavi sonrası 24. haftada viral yük, tedavilerin %68'inde (n=649) değerlendirilmiş, %93'ünde (n=603) KVV24 sağlanmıştır. IFN bazlı hasta grubunda %61,5'inde (n=203) KVV24 değerlendirilmiş, %81'inde (n=164) KVV24 sağlanmıştır. IFN + DEA tedavi grubunda hastaların %72,4'ünde (n=63) değerlendirilmiş, %97'sinde (n=61) KVV24 elde edilmiştir. DEA grubunda %71,7 (n=383) hastada KVV24 değerlendirilmiş ve %99'unda (n=378) hastada KVV24 sağlanmıştır. Tedavilerde elde edilen KVV24 yanıtları Şekil-29 ile verilmiştir.



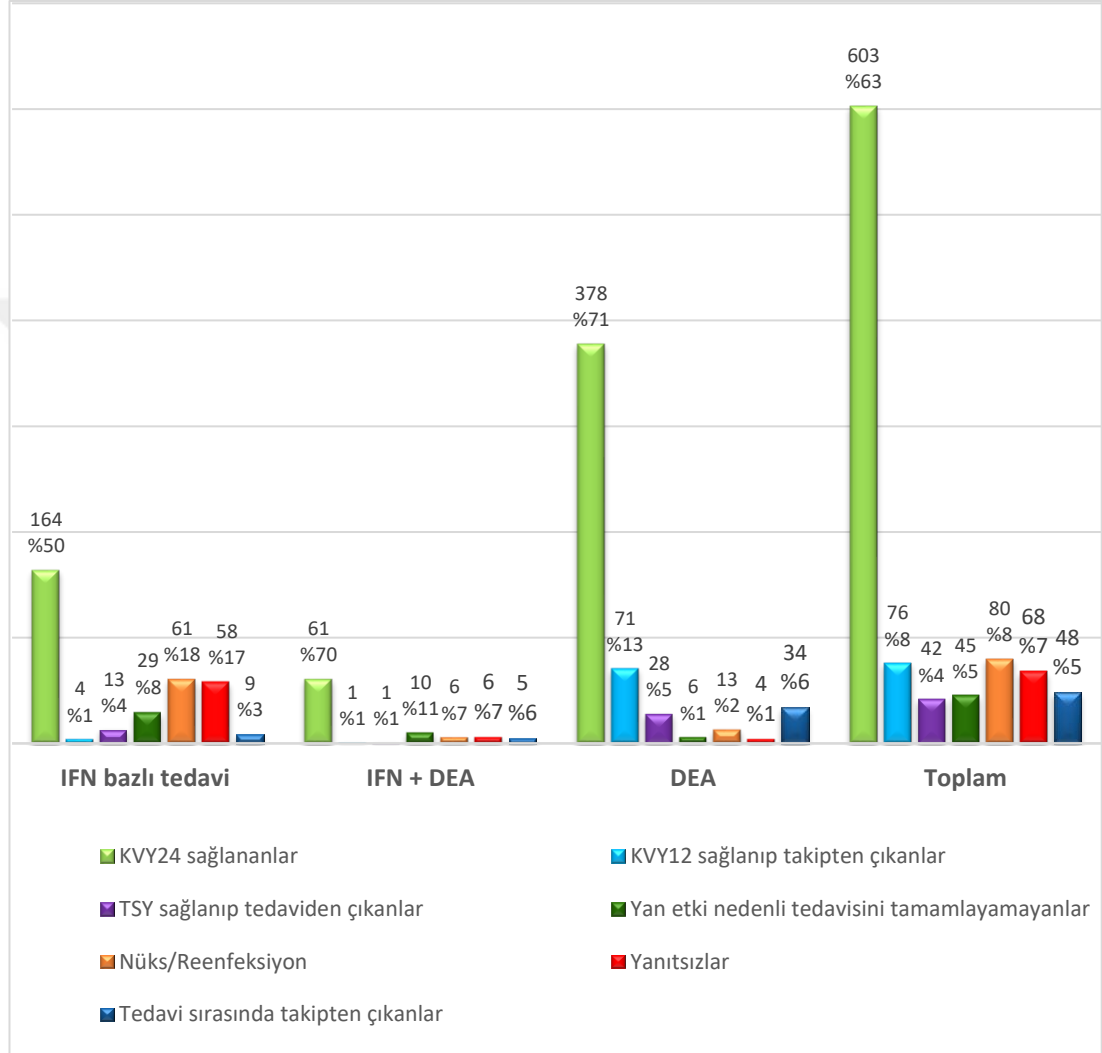
Şekil-28: Tüm tedavilerde KVY12 değerlendirilmesi.



Şekil-29: Tüm tedavilerde KVY24 değerlendirilmesi

KVY24 sağlandıktan sonra reenfeksiyon gelişen 5 hastanın 2 kez tedavi edilmesi nedeniyle, KVY24 gelişen hasta sayısı 598 olarak belirlenmiştir. Tedavilerin %7,1'i (n=68) tedavi yanıtıslığı, %4,7'si (n=45) ise yan etki gelişimi nedeniyle yarıda bırakılmıştır. Yan etki gelişimi nedenli tedavisi tamamlanamayan 6 hastada KVY24 sağlanmıştır. Olguların 5'i KVY24 geliştikten sonra olmak üzere toplam 80 (%8,4) olguda tedavi sonrası nüks/reenfeksiyon görülmüştür. TSY sağlanmasına rağmen %4,4 (n=42)

olgunun takiplere devam etmemesi nedeniyle KVV12 ve KVV24 cevapları değerlendirilememiştir. Olguların %8'inde (n=76) KVV12 sağlanmasına rağmen takiplere devam etmediği için KVV24 değerlendirilememiştir. Olguların %5'i (n=48) ise tedavi tamamlanmadan önce takipten ayrılmıştır. Tedavi türü ile tedavi yanıtı ilişkisi Şekil-30'da verilmiştir.



Şekil-30: Tedavi gruplarına göre tedavi yanıtı

TARTIŞMA VE SONUÇ

DSÖ 2022 yılında, 75. Dünya Sağlık Asemlesinde 2022-2030 yılları arasında viral hepatit eliminasyonu için yapılması gereken uygulamaları güncellemiştir. DSÖ'nün hedefi 2030 yılına kadar viral hepatitlere bağlı ölümlerin %65, yeni olgu sayısının ise %90 azaltılmasıdır. Ülkemizde ise DSÖ viral hepatit eliminasyon hedefleri çerçevesinde TC. Sağlık Bakanlığı tarafından 2018 yılında, Viral Hepatit Kontrol ve Önleme Programı Temel Stratejileri başlığı altında "Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı" yayınlanmıştır. Programın amacı yeni viral hepatit vaka sayısının azaltılması, viral hepatitlere bağlı ölümlerin azaltılması, viral hepatit tanısı alan hastaların bakımının iyileştirilmesi ve viral hepatitlerin toplumsal alanlarda oluşturduğu sosyoekonomik etkinin azaltılması olarak belirtilmiştir. Bu amaçla viral hepatitlerle ilgili farkındalığı arttırmak, perinatal geçişi azaltmak, damar içi madde kullanıcılarında viral hepatit bulaşını azaltmak, güvenli kan ürünleri sağlamak, tedaviye erişimi kolaylaştırmak hedeflenmiştir (151).

Çalışmamız HCV enfeksiyonu için farkındalığı artırmak amaçlı yapılmış olup, hastanemizde 12 yıl boyunca anti-HCV sonucu pozitif saptanan hastaların demografik özellikleri, hangi nedenlerle anti-HCV istendiği, HCV RNA çalışılma oranları, olası bulaş yolları, genotipleri, semptom ve bulguları, tedaviye ulaşma oranları geriye dönük olarak incelenmiştir.

DSÖ verilerine göre Türkiye, anti-HCV prevalansı %1-1,9 olan ülkeler arasında yer almaktadır (2). TURHEP çalışmasında genel popülasyon içerisinde 5460 katılımcıda anti-HCV pozitifliği %1 oranında saptanmıştır (6). Genel popülasyonda HCV prevalansının araştırıldığı bir meta-analizde prevalans %1,6 olarak bulunmuştur (8). Ülke genelindeki diğer epidemiyolojik çalışmalarda sonuçlar benzerdir. VHSD Otobüs Projesi'nde ise 36,554 kişide anti-HCV pozitifliği %0,9 olarak gözlenmiştir (152). Şamlıoğlu ve ark. (153) İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 1 Ocak 2013 - 31 Aralık 2018 tarihleri arasında anti-HCV istemi yapılan 193.332 serum örneğinin %1,6'sının anti-HCV pozitif bulunduğunu belirlemişlerdir. Şengel ve ark. (154) tarafından

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yapılan bir çalışmada, Ocak 2014 - Aralık 2018 tarihleri arasında anti-HCV istemi yapılan 76.413 olgunun %2,36'sında anti-HCV pozitif saptanmıştır. Balaban ve ark. (155) Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde 2000-2017 arasında anti-HCV istenen 395.103 hastanın serum örneğinin %1,2'sinde pozitif sonuca ulaşmıştır. Bizim çalışmamızda ise 12 yıllık zaman dilimi içerisinde hastane genelinde 163.135 hastanın serum örneğinden anti-HCV çalışıldığı %2,3'ünün pozitif olduğu saptandı. Sonuçlar arasındaki farklılıklar çalışma süresine, çalışmaya katılan hasta sayısına, hastanenin hizmet niteliğine, hasta popülasyonuna veya coğrafi dağılıma bağlı olabilir.

Çelen ve ark. (156), 3.basamak 30 merkezden 1000 anti-HCV pozitif hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, anti-HCV isteminin %70'inin cerrahi dışı uzmanlık alanları tarafından yapıldığını belirtmişlerdir. Cerrahi dışı grupta en sık anti-HCV testi talep eden uzmanlık alanları enfeksiyon hastalıkları (%33,3), gastroenteroloji (%20,9) ve genel dahiliye (%19,8) iken; cerrahi grupta ise genel cerrahi (%27,6) bulunmuştur. İskender ve ark.'nın (157) çalışmasında ise Ankara Onkoloji Hastanesi'nde bir yıllık süre içinde 32.803 hastadan istenen anti-HCV testlerinin %39,7'sinin cerrahi bölümlerden, %34,7'sinin genel dahiliyeden, %14,3'ünün gastroenterolojiden, %7,8'inin ise enfeksiyon hastalıklarından talep edildiği belirlenmiştir. Balaban ve ark.'nın (155) çalışmasında ise, en çok anti-HCV istemi yapan bölümler kan bankası (117.193 test, %29,7), cerrahi bölüm poliklinikleri (74.319 test, %18,8) ve genel dahiliye polikliniği imiş (52.056 test, %13,2). Anti-HCV pozitifliğinin en yüksek oranda görüldüğü bölüm gastroenteroloji polikliniği (%8,0) ve en düşük oranda görüldüğü bölüm kan bankası (%2) olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da anti-HCV testinin en çok istendiği bölümler gastroenteroloji (%20,7) ve kadın doğum hastalıkları (%13,1) idi. Anti-HCV testlerinin pozitif sonuçlanma oranları en yüksek enfeksiyon hastalıkları (%7,93) ve gastroenteroloji (%4,38) bölümlerinden olduğu tespit edildi. Enfeksiyon hastalıkları ve gastroenteroloji bölümlerinden istenen anti-HCV testlerinin yüksek oranda pozitif sonuçlanması, hepatit kliniğinden şüphelenilerek yapılan anti-HCV istemlerinin diğer bölümlere oranla fazla olmasına bağlandı. Bununla birlikte başka bir

merkezde anti-HCV pozitif saptanan hastaların enfeksiyon hastalıkları ve gastroenteroloji bölümlerine yönlendirilmesinin de yüksek oranda görülen pozitif anti-HCV test sonuçlarına katkı sağladığı düşünüldü. Anti-HCV testlerinin pozitif sonuçlanma oranlarının aile hekimliği (%0,43); nöroloji (0,58); plastik cerrahi (%0,68); beyin cerrahisi (%0,7) bölümlerinde düşük olması, testlerin çoğunlukla preoperatif, evlilik öncesi, iş başvurusu, immünsüpresif tedavi gibi nedenlerle tarama amaçlı istenmesine bağlı düşünüldü.

Günel ve ark. (158) tarafından yapılan bir çalışmada, Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Ocak 2021 – Nisan 2022 arasında saptanan 617 anti-HCV pozitif hastanın %54'ü kadın ve yaş ortalaması 55,7 $\pm$ 12,8 yaş imiş. Yiş ve ark.'nın (159) yaptığı çalışmada ise anti-HCV pozitif 619 hastanın yaş ortalaması 57,9 $\pm$ 18,15 yaş ve %53,24'ünün erkek olduğu belirtilmiştir. TURHEP çalışmasında anti-HCV pozitif 52 hastanın %63,4'ü kadın ve yaş ortalaması 48,5 $\pm$ 16 yaş olarak bildirilmiştir (6). Düzenli ve ark.'nın (160) çalışmasında ise, üçüncü basamak bir merkezde 891 anti-HCV pozitif hastanın %50,5'i kadın ve yaş ortalaması 56,5 $\pm$ 19,2 yaş olarak bildirilmiştir. Suntur ve ark.'nın (161) çalışmasında HCV RNA pozitif olan 869 hastanın %69,5'i erkek ve yaş ortalaması 48 $\pm$ 20 yaş bulunmuştur. Çalışmamızda anti-HCV pozitif hastaların yaş ortalaması 53 $\pm$ 17 yaş ve %54,5'i kadın; HCV RNA pozitif hastaların ise yaş ortalaması 56 $\pm$ 15,74 yaş ve %53,6'sı (n=723) kadındı. Çalışmalar arasında anti-HCV ve HCV RNA pozitifliğinde baskın olan cinsiyet açısından tutarlılık bulunmamaktadır. Sonuçlar arasındaki farklılıklar hasta sayısı, hasta popülasyonu ve coğrafi dağılımla ilişkilendirildi. Birçok çalışmada anti-HCV ve HCV RNA pozitifliği erkek cinsiyette daha fazla görülürken, bizim çalışmamızda kadın cinsiyetin baskın olması, hastaneye başvuru, yönlendirme ve coğrafi dağılımla ilişkili farklılık gösterdiği düşünüldü.

HCV eliminasyonunun önündeki en büyük engellerden biri enfekte hastaların büyük kısmının durumdan haberdar olmamasıdır (91). Kore'de 6 yılı kapsayan bir araştırmada altı yıl içerisinde 1143 anti-HCV pozitif hasta saptanmış %42,85'inden HCV RNA istenmiş ve %46,5'inde HCV RNA pozitif saptanmıştır(162). Türkiye'de HCV ile enfekte hastaların dörtte üçünün hastalığının farkında olmadığı tahmin edilmektedir (6). Yiş ve ark.'nın (158)

çalışmasında, anti-HCV pozitif 618 hastanın %49,84'ünde HCV RNA çalışılmış ve bunların %29,22'sinde HCV RNA pozitif saptanmıştır. Anti-HCV pozitif saptanıp HCV RNA istemi yapılmayan bölümlerin %70,6'sının cerrahi birimler olduğu görülmüştür. İskender ve ark.'nın (157) çalışmasında anti-HCV pozitif hastalarda HCV RNA isteme oranı; toplamda %52,3, enfeksiyon hastalıklarında %100; gastroenterolojide %70,6; iç hastalıklarında %50; cerrahi bölümlerde %21,2; diğer kliniklerde ise %25 bulunmuştur. Balaban ve ark. (155) 4000'den fazla anti-HCV pozitif hastanın değerlendirildiği bir diğer çalışmada, HCV RNA istenme oranının %50'nin altında olduğunu belirtmişlerdir. HCV RNA isteme oranı en yüksek gastroenteroloji (%87) bölümünde saptanmış, enfeksiyon hastalıkları ise ayrı bir klinik olarak belirtilmemiştir. Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi'nde yapılan 10 yıllık bir çalışmada Yılmaz ve ark. (163), 3249 anti-HCV pozitif hastada HCV RNA isteme oranını %70,7 ve HCV RNA pozitifliğini %27,7 olarak bulmuştur. HCV RNA isteme oranları enfeksiyon hastalıklarında %95, gastroenterolojide %89, cerrahi bölümlerde %71, dahiliye polikliniğinde %73 ve acil serviste %21,7 olarak bulunurken; HCV RNA testi yapılmayan hastaların %85,4'ünün enfeksiyon hastalıkları ve/veya gastroenteroloji kliniklerine yönlendirilmediği belirlenmiştir. Çalışmamızda ise anti-HCV pozitif 3655 olgunun %80,8'inden (n=2954) HCV RNA istemi yapılmış ve test edilen hastaların %45,7'si (n=1350) HCV RNA pozitif saptanmıştır. Enfeksiyon hastalıkları polikliniğinde pozitif saptanan veya diğer bölümlerden enfeksiyon hastalıklarına yönlendirilen hastaların %97,3'ünden (868/892) HCV RNA istenirken, %40 (349/868) oranında pozitif bulunmuştur. Gastroenteroloji bölümünde ise HCV RNA isteme oranı %91,6 (1826/1993), HCV RNA pozitifliği %53,3 (973/1826) olarak bulunmuştur. Diğer bölümlerde anti-HCV pozitif saptanan hastaların %54'ü gastroenteroloji veya enfeksiyon hastalıkları polikliniklerine yönlendirilmemiş, bu hastalardan yalnızca %33 (260/770) oranında HCV RNA istenmiş, %10,7'sinde (28/260) pozitif saptanmıştır. Gastroenteroloji ve enfeksiyon hastalıkları dışındaki bölümlerde ileri tetkik ve tedavi amaçlı yönlendirilme ve HCV RNA isteme oranlarındaki düşüklük; klinisyenlerin, yeterli farkındalıkta olmaması ve iş yükü fazlalığı nedeniyle test istemlerini yaptıktan sonra test

sonuçlarını takip etmediği olarak yorumlanabilir. Özellikle cerrahi bölümlerdeki anti-HCV pozitif hastaların %66'sına yönlendirilme yapılmaması ve %57'sinden HCV RNA istenmemesi; cerrahi girişim planlanan hastalarda olası bulaşları önlemek amacıyla hepatit tetkiklerinin istendiği ancak sonuçların kontrol edilmediğini düşündürmektedir. Anti-HCV pozitifliği durumunda hastane bilgisayar sistemlerine alarm sistemi kurulması; anti-HCV pozitif hastaların takip ve tedavisi için ilgili kliniklere yönlendirilmelerini sağlayarak HCV enfeksiyonu sonrası komplikasyonların önlenmesini sağlayabilir. Böylece dünyada ve ülkemizde viral hepatit eliminasyon programlarının işler hale gelmesi sağlanabilir.

Özden (164), bir üniversite hastanesinde anti-HCV ve HCV RNA testleri pozitif 88 hastayı değerlendirdiği çalışmasında, hastaların %81,7'sinin rutin tarama esnasında, %13,4'ünün operasyon öncesi tetkikler sırasında, %2,4'ünün kan bağıışı esnasında, %1,2'sinin ise gebelik taraması sırasında hastalığını öğrendiği saptanmıştır. HCV ile enfekte hastaların çoğunun asemptomatik olması ve klinik bulguların silik olması nedeniyle tanı konulması çoğu zaman gecikmektedir. Çalışmamızda HCV enfeksiyonu şüphesiyle yapılan testler anti-HCV pozitif grubun %23,72'sini, HCV-RNA pozitif grubun %26'sını oluşturmaktadır. Bu nedenle riskli grupların taranması büyük önem taşımaktadır. Riskli gruplar dışında rutin taramalar, evlilik öncesi taramalar, gebelik taramaları, immünsüpresif hastalarda yapılan taramalar HCV enfeksiyonu olan bireylerin tanı alması açısından yararlıdır. Bu aşamada birinci basamak hekimlerin rolü çok önemli olup, HCV ile ilgili bilgileri güncellenerek risk grubundakilere hastalık konusunda rehberlik etmeleri sağlanmalıdır. Taramalar sırasında anti-HCV pozitif saptanan hastaların hastalık ile ilgili bilgilendirilmesi, mevcut tedavi seçeneklerinin açıklanması ve uzman hekime sevk edilmesi HCV eliminasyonu açısından önemlidir. Çalışmamızdaki hastaların büyük çoğunluğunda anti-HCV pozitifliği tarama sırasında saptandı. Anti-HCV pozitif hastalar arasında bu oran %53,3 iken; HCV-RNA pozitif hastalar arasında %61'dir. Gebelik taraması sırasında anti-HCV pozitifliği saptanan hastaların oranı %2,54; HCV-RNA pozitif grupta ise %1,4 olarak bulunmuştur. Anti-HCV pozitif olguların %1,7'sinde, HCV-RNA

pozitif olan hastaların %1,1'inde anti-HCV pozitifliği kan bağışı sırasında saptanmıştır. Çalışmamızda anti-HCV pozitif hastaların beşte birinden fazlasında (%21,29), HCV-RNA pozitif olan grubun ise %11,63'ünde anti-HCV pozitifliğinin operasyon öncesi tarama amaçlı saptandığı belirlenmiştir. Girişimsel işlemler öncesinde hekimler işlem sırasında kesici alet ile temas riski nedeniyle kendilerini korumak amacıyla bulaşıcı hastalıklar için tarama testlerini istemektedir. Bu veriler bize cerrahi bölümler tarafından operasyon öncesi önlem amaçlı istenen anti-HCV test sonuçlarının takibi yapıldığında ve gerekli durumlarda ilgili uzmanlara yönlendirilmeleri sağlandığında, HCV eliminasyonu için büyük katkı sağlayabileceğini göstermektedir.

Balaban ve ark. (155) çalışmasında yıllık ortalama anti-HCV test sayısı 2015 yılından sonra 10.000'den 40.000'e artmıştır. Anti-HCV pozitif test oranı ise 2000'den 2010'e kadar %3,1'den %0,6'ya düşmüş ve 2014'ten sonra %0,6 seviyesinde stabil kalmıştır. Anti-HCV test sayılarındaki artış Hepatit C konusundaki farkındalığın artmasıyla ilişkilendirilirken, pozitif test oranının azalması tedavi olanaklarının artması ve tedaviye ulaşımın kolaylaşmasıyla ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda da 2010-2022 yılları arasında, Anti-HCV testi en çok 2019 yılında (21068), en az 2011 (5185) yılında istenmiş olup, pozitif test yüzdesi yıllar içinde azalmıştır. En yüksek pozitiflik oranı 2010 yılında %7,6, en düşük 2021 yılında %0,91'dir. Anti-HCV ve HCV RNA pozitif olgu sayısı 2016 yılından sonra azalma eğiliminde olmuştur. Ülkemizde Haziran 2016'dan itibaren, tedavi başarısı %97'nin üzerinde olan pangenotipik DEA rejimlerin geri ödeme kapsamına alınmasının sonuçlara katkısı olduğu düşünülmekle birlikte; verilerin risk gruplarının hepsinin taranıp tedavi edilmesinden sonra yorumlanması daha doğru olacaktır. Her iki grupta da en düşük olgu sayılarının 2020 ve 2021 yılında görülmesi ve 2020 yılında anti-HCV istem sayısında dramatik bir azalma olması, COVID-19 pandemisi nedeniyle hastaların sağlık kuruluşlarına ulaşımının kısıtlı olması ve sağlık hizmetlerindeki aksamalar ile ilişkilendirilebilir. Yine bu dönemde hepatit tarama ve tanısında büyük rol oynayan birinci basamak sağlık kurumlarının COVID-19 pandemisine yoğunlaşması yeni tanı oranlarının düşmesinin nedeni olabilir. Çalışmamıza benzer şekilde, İskender 'in (165), Ankara

Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı bünyesinde hizmet veren Viral Hepatit Takip Polikliniği'nde yürüttüğü bir çalışmada COVID-19 pandemi sürecinde (1 Nisan 2020 – 15 Ağustos 2020) HCV enfeksiyonu nedenli başvurularda, pandemi öncesi dönem (1 Nisan 2019 – 15 Ağustos 2019) ile kıyaslandığında, %55,5 azalma olduğu saptanmıştır.

Japonya'da 128.967 KHC hastasında eşlik eden komorbiditelerin değerlendirildiği kapsamlı bir çalışmada gastrointestinal sistem hastalıkları (%41,7), hipertansiyon (%31,4), metabolik bozukluklar (%28,2) ve diyabet (%26,1) sık görülen komorbiditeler olarak belirtilmiştir (166). Büyük Britanya'da 6278 KHC hastasının değerlendirildiği bir çalışmada ise en sık görülen komorbiditeler depresyon (%26,1), diyabet (%11,3), malignite (%5,0) ve HIV koenfeksiyonu (%5,0) olarak bulunmuştur (167). Bourgeois ve ark.'nın (168), Belçika'da 405 KHC hastasını değerlendirdiği bir çalışmada ise, en sık eşlik eden hastalıklar hipertansiyon (%27,2), HIV koenfeksiyonu (%22,5) ve tip 2 diyabet (%14,3) olmuştur. Çalışmamızda da en sık görülen komorbid hastalıklar hipertansiyon (%41), diabetes mellitus (%21), koroner arter hastalığı ve diğer kalp ve damar hastalıkları %15,6 idi. Hepatit C hastalarında en sık görülen komorbiditenin hipertansiyon olması, sıklıkla yaş ortalamasının yüksek olması ve bu yaş grubundaki hastalarda görülen yüksek hipertansiyon prevalansı ile ilişkilendirilebilir. Hipertansiyon tüm dünyada yetişkin nüfusun yaklaşık %30'unda olmakla birlikte prevalansı yaş ile birlikte artmaktadır (169). Son yıllarda diyabetik hastalarda anti-HCV seropozitifliğinin normal popülasyona oranla yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. HCV'nin diabetes mellitusu henüz bilinmeyen bir mekanizma ile tetiklediği düşünülmektedir. Taliani ve ark. (170), diyabetli hastalarda anti-HCV seropozitifliğinin sıklığını %18,7 olarak bildirmişlerdir. Benzer çalışmalarda oranlar %11,5; %7,6 ve %4,2 olarak bulunmuştur (171-173). Demir ve ark. (174) ise tip 2-diyabeti olan 519 hastayı değerlendirdikleri bir çalışmada, anti-HCV seropozitifliğini %5 oranında bildirmişlerdir. Bu oran normal popülasyonda saptanan anti-HCV seropozitifliğinden yaklaşık olarak 5 kat daha fazladır. HCV enfeksiyonu ile diabetes mellitus sıklığını direkt

ilişkilendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

HCV'nin B lenfositleri kronik olarak uyararak klonal proliferasyona neden olması ve immün sistemin sürekli uyarılması sonucu oluşan immüno kompleksler otoimmün ve lenfoproliferatif hastalıkların ortaya çıkmasına neden olabilir (175, 176). Çok merkezli bir çalışmada 1020 KHC hastasında, Sjögren sendromu (%47,3), romatoid artrit (%15), SLE (%11) en sık eşlik eden romatolojik hastalıklar olmuştur (177). Lowenstein ve ark. (178), HCV ile enfekte 790 hastada otoimmün ve non-otoimmün tiroid disfonksiyonlarının oranı %2 olarak bildirmiştir (178). Mert ve ark.'nın çalışmasında (179) 35 KHC hastası değerlendirilmiş; ANA %23, ASMA %36, anti-tiroid antikorlar %12 oranında pozitif bulunmuştur. Cacoub ve ark. (180) ise, 321 KHC hastasında; %41 ANA, %38 RF, %27 antikardiyolipin antikor, %13 anti-tiroid antikor pozitifliği bildirmiştir. Çalışmamızda ise Anti-HCV pozitif hastalar arasında en sık görülen otoimmün hastalıklar romatoid artrit (%2), otoimmün tiroidit (%1,7) ve psöriyazis (%1,6) iken, HCV RNA pozitif hastalarda otoimmün tiroidit (%1,6) ve romatoid artrit (%1). HCV RNA pozitif hastaların %6,6'sında (n=89) otoantikor pozitifliği saptanmıştır. En sık pozitif bulunan otoantikor ANA (%4,8) ve anti-tiroid antikorlar (%1,5) idi. Çalışmamızda otoantikor pozitifliğinin diğer çalışmalara göre düşük oranda saptanmasının, her hastada otoantikor taraması yapılmamış olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Özden'in çalışmasında (164), Ocak 2011- Aralık 2014 tarihleri arasında, Başkent Üniversitesi Konya Uygulama ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran, KHC ve/veya siroz tanılı 82 hastanın %58,5'inde cerrahi girişim öyküsünü ve %31,7'sinde dış tedavisi öyküsünü en olası bulaş yolu olarak bildirilmiştir. Bulaş açısından diğer sık görülen risk faktörleri kan ve kan ürünleri transfüzyonu öyküsü (%12,2), aile içi hepatit C enfeksiyonu öyküsü (%6,1), hemodiyaliz öyküsü (%6,1), berberde sakal tıraşı olma öyküsü (%1,2), şüpheli cinsel temas öyküsü (%1,2) ve kontamine iğne batma öyküsü (%1,2) olarak bulunmuştur. Hastaların %10,9'unda herhangi bir bulaş öyküsü saptanmazken; %26,8'inde birden fazla bulaş öyküsü saptanmıştır. Çalışmamızda HCV RNA pozitif hastaların

%1,1'inde (n=15) damar içi ilaç kullanımı, %0,05'inde (n=7) aile içi hepatit C enfeksiyonu bulunması, %0,01'inde (n=2) perkütan yaralanma sonrası hepatit C bulaşı tespit edildi. Hastaların %98,3'ünde ise olası bulaş yolunun sorgulanmadığı görüldü. HCV eliminasyonu açısından hem hekimler hem de hastalarca virüsün bulaş yollarının bilinmesi, risk gruplarının belirlenerek tanı oranlarının artırılmasını sağlar. Risk gruplarının bulaş konusunda eğitilerek de yeni enfeksiyonların önüne geçilir. HCV, gelişmiş ülkelerde genellikle IV ilaç enjeksiyonu ile bulaşırken, gelişmekte olan ülkelerde bulaşma sıklıkla güvenli olmayan enjeksiyonlar ve kontamine tıbbi malzemeler yoluyla olmaktadır (1). Damar içi ilaç kullanıcıları HCV enfeksiyonu açısından yüksek riskli grupta olup, bu gruptaki bireyler HCV açısından taramalı, enfekte olanlar tedavi edilmeli ve takipleri sürdürülmelidir (151). DSÖ 2023 verilerine göre, yeni gelişen HCV enfeksiyonlarının %43,6'sı damar içi ilaç kullanımı ile ilişkilidir (4). Emniyet Genel Müdürlüğü tarafından yayınlanan 2023 Türkiye Uyuşturucu Raporundaki verilere göre; 2022 yılında bağımlılık tedavi merkezlerinde yatarak tedavi gören damar yoluyla uyuşturucu madde kullanan 1.787 kişide yapılan viral enfeksiyon taramalarına göre; anti-HCV %37,5 (n=671) oranında pozitif sonuçlanmıştır (181). Ceylan ve ark. (182), Şanlıurfa AMATEM kliniğinde yatarak ve ayaktan takip edilen 18 yaş ve üzeri 427 hastada %12 oranında anti-HCV pozitifliği bildirmiştir. Çalışmamızdaki HCV RNA pozitif hastaların %1,1'inin damar içi ilaç kullanıcısı olduğu belirlenmiştir. Ancak tüm hastaların damar içi ya da intranazal ilaç kullanımı konusunda sorgulanmadığı dikkate alındığında bu oranın gerçekte daha yüksek olabileceği tahmin edilebilir.

HBV ve HCV için bulaş yolları aynı olduğundan koenfeksiyon nadir değildir ve HCV enfeksiyonu olan hastaların %1-15'inin HBV ile koenfekte olabileceği tahmin edilmektedir. Her iki virüs de karaciğerde replike olmasına rağmen hasar oluşum mekanizması ve yanıtlar birbirinden farklıdır. Koenfeksiyon durumunda karaciğerdeki hastalık aktivitesi daha ciddi olabilmekte; daha yüksek karaciğer sirozu, hepatik dekompanseasyon ve hepatoselüler karsinom insidansı görülmektedir (183, 184). Tüm hastaların eşlik edebilecek ve KHC'nin seyrini etkileyebilecek HBV koenfeksiyonu

yönünden taranması gerekmektedir (12). Aygen ve ark. (185) tarafından yapılan çok merkezli, 10.167 hastanın tarandığı bir çalışmada HBV/HCV koenfeksiyonu %0,98 oranında bulunmuştur. Bu da normal popülasyondaki HCV prevalansı ile paralellik göstermektedir. İnce ve ark. (186) HCV ile enfekte 828 hastada HBV/HCV koenfeksiyonunu %2,4 olarak bildirmiştir. Hastaların %1,9'unda ise bu yönde bir tarama yapılmamıştır. Demirtaş ve ark.'nın (187) Ege Üniversitesi Hastanesi'nde HCV ile enfekte 123 hastayı değerlendirdiği bir çalışmada, hastaların %41,4'ünde (n=51) HBsAg taraması yapılmış ve %1,9'unda (n=1) pozitif bulunmuştur. Çalışmamızda ise hastaların %93,6'sı HBV koenfeksiyonu açısından taranmış ve tarananlar arasında %3,7'sinde pozitiflik saptanmıştır. HBV koenfeksiyonu sıklığının önceki çalışmalara göre yüksek olması çalışmaya alınan hasta sayısı ve tetkik istenilen hasta popülasyonu farklılığından olabileceği düşünülmüştür.

HIV koenfeksiyonu; HCV monoenfeksiyonu ile karşılaştırıldığında, karaciğer ile ilgili daha fazla morbiditeye, karaciğer dışı organ disfonksiyonuna ve mortaliteye neden olmaktadır. HIV/HCV koenfeksiyonunda klinik tablonun şiddeti HIV ile ilişkili immünsüpresyonun şiddetine bağlıdır. İmmünsüpresyon HCV virüs hastalığını alevlendirir (111, 188, 189). Dünya genelinde yaklaşık 2,3 milyon HCV ve HIV ile enfekte hasta olduğu düşünülmektedir. Erkeklerle seks yapan erkekler (men who have sex with men – MSM) ve damar içi madde kullanan kişilerde yaygınlık belirgin şekilde daha yüksektir (2, 5). Danimarka'da KHC tanılı 624 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %1'inde (n=7) HIV koenfeksiyonu saptanmıştır (190). Tabak ve ark. (191), HCV ile enfekte 1018 hastanın %0,2'sinde (n=2) HIV koenfeksiyonu bildirmiştir. Çalışmamızda HCV ile enfekte hastaların %52,2'sinde (n=705) anti-HIV çalışılmış, %0,57'sinin (n=4) HIV ile enfekte olduğu görülmüştür. HCV enfeksiyonu olan hastaların neredeyse yarısının HIV koenfeksiyonu açısından taranmaması, doktorların HCV enfeksiyonu yönetimi açısından bilgi ve tecrübe eksikliği olarak yorumlanmıştır. Özellikle antiretroviral tedavi almayan hastalarda siroza gidiş ve karaciğer ilişkili mortalite riski daha yüksek olduğundan, HCV ile enfekte hastaların HIV koenfeksiyonu açısından taranmasının ve tespit edildiğinde tedavi edilmesinin önemli olduğu

unutulmamalıdır.

Genotip, pangenotipik direkt etkili antivirallerin kullanımından önce, HCV enfeksiyonunda tedavi rejimi ve süresini belirleyen ana etkenlerden biriydi. Günümüzde pangenotipik antiviraller HCV genotip ve subtip analizi yapılmaksızın uygulanabilir; ancak tedavi başarısızlığı öyküsü olanlarda ve sirotik hastalarda tedavi öncesi genotip ve subtip analizi yapılmalıdır (12). Bununla birlikte genotip tayini hastalık prognozu açısından klinisyenler için yol gösterici olabilir. Genotip 1b ve 3 enfeksiyonunun daha agresif seyrederek karaciğer hasarına neden olduğu ve daha yüksek HCC riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir (192). HCV genotiplerinin dağılımı dünya çapında coğrafi farklılıklar göstermektedir. Dünya genelinde HCV genotip dağılımını irdeleyen, 117 ülke ve 1217 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde genotip 1 %46,2 ve genotip 3 %30 oranında tespit edilmiştir (193). TURHEP çalışmasında, ülkemizde en yaygın genotip %92,1 ile genotip 1-1b olarak bildirilmiştir (6). Gürbüz ve ark.'nın (43), Türkiye'nin farklı bölgelerinden 22 merkezden 1214 KHC hastasını retrospektif olarak değerlendirdiği bir çalışmada, hastaların %78'inde genotipleme yapıldığını; %91,8 genotip 1, %4 genotip 2, %2,5 genotip 4, %1,7 genotip 3 olarak sonuçlandığı bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan güncel çalışmalar incelendiğinde genotip 1-1b'nin baskın genotip olduğu görülmektedir. Altındış ve ark. (194), %67,7; Çetin ve ark. (195), %58,8; Zeytinli ve ark. (196), %56,3; Kuru ve ark. (197) %85,8; Alaçam ve ark. (198) ise %56,2 ile genotip 1-1b baskınlığı olduğunu bildirmişlerdir. Arıcı ve ark.'nın (199) İstanbul'da yapılan tek merkezli bir çalışmada, Ocak 2017-Aralık 2021 tarihleri arasında 386 kronik hepatit C hastasının %59,3'ünde genotip 1-1b, %15,3'ünde genotip 3, %10,6'sında genotip 1-1a, %2,6'sında genotip 2, %2,6'sında mikst genotip, %2,1'inde genotip 4 saptanmıştır. Aynı çalışmada genotip 1-1b'de sadece 2018 yılında 2016 yılına göre bir yükseliş saptanmıştır, bunun dışındaki yıllarda anlamlı bir değişiklik gösterilmemiştir (199). Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarla uyumlu şekilde en sık görülen genotip %58 ile genotip 1-1b olurken, hastaların %24'ünde genotip 1, %7,5'inde genotip 3, %6'sında genotip 1a, %2'sinde genotip 4, %1,5'inde genotip 2, %1'inde mikst genotip ve %0,1'inde genotip 5 saptandı. Alt tiplendirme

yapılamayan genotip 1 2010-2012 yıllarında baskın olan genotipken, 2013 yılından itibaren genotip 1-1b baskın hale gelmiştir. Genotiplendirme yapılmayan hastaların oranı yıllar içinde azalarak, 2010 yılında %40'tan, 2021 yılında %2,5'e gerilemiştir. 2021 yılında genotiplendirme yapılmayan bir hastanın, HCV RNA sonuçlandıktan sonra takiplere devam etmememesinden dolayı genotiplendirme yapılamadığı düşünülmüştür. Çalışmamızın sonuçları, Ağca ve ark.'nın (200) çalışmamız ile aynı merkezde, 2016-2020 yıllarını kapsayan 5 yıllık süreçte, 740 KHC hastasını değerlendirildiği bir diğer çalışmayla benzerdir. Bu çalışmada genotip 1 alt tipleriyle birlikte %84,7; genotip 2 %2; genotip 3 %9,2; genotip 4 %2,5 oranında görülmüştür. Ülkemizde farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Gökahmetoğlu ve ark. (201), Kayseri'de yaptıkları bir çalışmada genotip 4'ü, benzer çalışmalara göre yüksek oranda (%35,6) saptamışlardır. Cirit ve ark. (202), 2019 yılında Şanlıurfa'da yapılan bir çalışmada Suriye'den gelen mültecilerde genotip 4'ü %48.2 ile en yaygın görülen genotip olarak bildirmişlerdir. Üçbilek ve ark.'nın (203) çalışmasında, Çukurova'da damar içi madde kullanıcıları arasında, %58,6 ile genotip 3 en sık genotip olarak vurgulanmıştır. Daloğlu ve ark. (204) ise damar içi madde kullanıcıları arasında genotip 1a (%54,1) ve genotip 3a'nın (%31,6) normal popülasyona göre daha yaygın görüldüğünü bildirmişlerdir. Çalışmamızda da bilinen damar içi madde kullanıcısı olan 15 hastada; genotip 3 %47 (n=7), genotip 1-1a %20 (n=3), genotip 1 %13,3 (n=2) ve genotip 2 %13,3 (n=2) oranında görülmüştür. Bu veriler ışığında, HCV genotip dağılımının zamansal ve bölgesel olarak değişimini; turizm ve göç hareketleri nedeniyle değişen hasta popülasyonu ve damar içi madde kullanımının yaygınlaşması gibi nedenlerle açıklayabiliriz.

KHC enfeksiyonunda semptom yelpazesi çok çeşitli olup, en sık görülen şikayet yorgunluktur (151). Çok merkezli, 1600 KHC hastasının değerlendirildiği gözlemsel bir çalışmada hastaların %20-50'sinde uyku bozuklukları, kronik ağrı, diyabet, eklem ağrısı ve kas ağrıları görülürken; yorgunluk, uyku bozukluğu, ağrı ve nöropsikiyatrik semptomlar %60'ın üzerinde, gastrointestinal semptomlar ise %40-50 oranında görülmüştür (205). Çalışmamızda HCV RNA pozitif hastaların %47'sinde (n=638) herhangi bir

semptom veya bulguya rastlanmazken; en sık görülen semptomlar halsizlik (%30; n=408); karın ağrısı (%23; n=307); bulantı kusma (%13; n=182) ve kilo kaybı (%6,5; n=89) idi. KHC hastalarında görülen semptomların çoğu HCV enfeksiyonunun direkt bir sonucu olmayıp, karaciğer ve hepatit için spesifik değildir. Kronik HCV enfeksiyonuna sahip hastaların, siroz veya karaciğer kanseri gibi ilerleyen evrelere kadar büyük ölçüde asemptomatik seyretmesi, var olan semptomların da karaciğere spesifik olmaması nedeniyle tanı almaları güçleşmektedir.

Viral hepatitlere ilişkin araştırma ve geliştirme faaliyetlerinin artmasıyla hastalar yeni ve daha etkili tedavi seçeneği şansına sahip olmaktadır (151). Hastaların tedaviye erişimlerinin sağlanması, hepatit C nedeniyle gelişen komplikasyonları ve ölümleri önemli ölçüde azaltmaktadır. DSÖ 2030 için hepatit C enfeksiyonu olan hastaların %90'ına tanı konulmasını, tanı alan olguların ise %80'ini tedavi etmeyi hedeflemiştir (2). Suntur ve ark.'nın (161) çalışmasında HCV RNA pozitif olan 869 hastanın %52,5'ine tamamı DEA rejimi olmak üzere tedavi verilmiştir. Bu çalışmada hastaların %84,5'i (n=393) tedaviyi tamamlamış ve tamamında viral yük negatifliği sağlanmıştır. Bu hastaların %56,7'sinde tedavi sonrası 12. haftada viral yük değerlendirilmiş ve tamamında KVV12 sağlanmıştır. KVV24 ise %52,2 (n=205) hastada değerlendirilmiş ve %99,5'inde (n=204) sağlandığı görülmüştür. Şengel ve ark.'nın (154) çalışmasında viremik saptanan hastaların %44'ü (129/291) tedavi edilmiş, KVV24 %87 oranında sağlanmıştır. Bu çalışmada hastalar DEA rejimleri dışında IFN içeren rejimler ile de tedavi edilmiştir. Bizim çalışmamızda HCV RNA pozitif olguların %61,6'sına tedavi verilmiştir ve bu oran diğer çalışmalara göre yüksek saptanmıştır. Tedavilerin 88,9'unda (n=845) tedavi sonu viral yük değerlendirilmiş ve %91,6'sında (n=774) TSY sağlanmıştır. Tedavi sonrası 12. haftada viral yük, tedavilerin %37,3'ünde (n=356) değerlendirilmiş ve KVV12'nin %89,3 (n=318) oranında sağlandığı görülmüştür. Tedavilerin %68'inde (n=649) tedavi sonrası 24. haftada viral yük değerlendirilmiş, %93'ünde (n=603) KVV24 sağlanmıştır. Oranlar arasındaki farklılıklar çalışmaların kapsadığı yıllar, hasta sayısı ve tedavi rejimlerine bağlanmıştır. Çalışmamız geniş bir zaman aralığını kapsadığı için DEA'ların

kullanımından önce interferon bazlı rejimler tercih edilmiştir. Bu sayede farklı tedavi modalitelerinin başarı oranlarının ve yan etki profillerinin değerlendirilmesi mümkün olmuştur. Çalışmamızda KVV24 değerlendirilen hastalarda; DEA grubunda %99, IFN + DEA grubunda %97 ve IFN grubunda %81 başarı elde edilmiştir. Yan etki nedeniyle tedavisi kesilen 45 hastanın %86,7'sinin (n=39), tedaviye yanıtı olmayan olguların ise %94'ünün (n=64) IFN içeren bir rejimle tedavi edildiği görülmüştür. IFN bazlı rejimlerde tedavi süresinin uzun olması ve yan etkilerin fazla olması tedavi uyumunu etkilemektedir. DEA'lar IFN bazlı tedavilerle karşılaştırıldığında daha yüksek KVV oranı, daha iyi tolere edilebilirlik ve genellikle daha kısa tedavi süresine sahiptir ve HCV tedavisi için güncel rehberlerde önerilmektedirler (12, 63, 81, 107).

Kısıtlılıklar

Tüm verilerin retrospektif olarak toplanması ve hastane sistemi dışındaki resmi hasta kayıtlarına ulaşamaması çalışmamızın en önemli kısıtlılığıdır. Eksik veya hatalı veri girişleri çalışmamızın sonucunu etkilemiş olabilir. Çalışmamızda anti-HCV pozitif ancak HCV RNA negatif olan hastaların daha önceden tedavi alıp almadıkları konusunda verilerin büyük çoğunluğu hasta veya yakınının beyanına dayanmakta olup tüm hastalar değerlendirilememiştir. Anti-HCV pozitif saptanmış ancak yönlendirme yapılmadığı ve HCV RNA çalışılmadığı belirlenen hastalar; bir başka merkezde değerlendirilmiş ve tedavi almış olabilir. Benzer şekilde bu hastalar, ilgili hekim tarafından Gastroenteroloji veya Enfeksiyon Hastalıkları polikliniklerine yönlendirilmelerine rağmen kendi seçimleri ile başvurmamış olabilirler. Verilerin retrospektif olarak toplanması nedeniyle bu ayırım yapılamamıştır. Çalışmamızda hastaların %98,3'ünde olası bulaş yolu verisine ulaşamamıştır. Hekim-hasta arasındaki görüşme bilinemediğinden, bulaş yolunun sorgulanmadığı veya sorgulandığı halde sisteme kaydedilmediği ayrımı yapılamamıştır. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı da tek merkezli olması nedeniyle sonuçların genellenebilirliğinin kısıtlı olmasıdır.

Sonuç

Sonuç olarak dünya geneli ve ülkemiz verileriyle uyumlu olarak, çalışmamızda da HCV enfeksiyonu olan hastalara tanı konulmasında, tedavi amaçlı uygun hekime yönlendirilmesinde ve tedavi takibinde eksiklikler olduğu görüldü. Çalışmamızda özellikle Enfeksiyon ve Gastroenteroloji dışı bölümlerde tesadüfen saptanan anti-HCV pozitif hastaların ileri tetkik ve tedavi amaçlı yönlendirilme ve bu hastalardan HCV RNA isteme oranlarının düşük olduğu belirlendi. Bu aşamada hastane otomasyon sistemlerine eklenecek alarm sistemleriyle tanı ve tedavi oranlarının artırılabilceği düşünülmektedir. Çalışmamızda anti-HCV pozitifliklerinin en sık rutin taramalar sırasında saptandığı görüldü. Birinci basamakta hekimler tarafından rutin taramalar sırasında hepatit pozitifliği saptanan kişilerin ve aile bireylerinin bilgilendirilerek takip ve tedavileri için ikinci ve üçüncü basamak sağlık kurumlarına yönlendirilmesi konusundaki farkındalığın artırılması, erken tanı ve tedaviye erişim oranlarını artırarak eliminasyona yardımcı olabilir. Çalışmamız geniş bir zaman dilimini kapsayan, yüksek sayıda hastanın değerlendirildiği bir çalışma olması nedeniyle, hepatit C tanı ve tedavi aşamasıyla ilgili elde edilen verilerin literatüre katkıda bulunacağını ve hepatit C farkındalığı açısından anlamlı olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. World J Gastroenterol 2007; 13(17): 2436-41.
2. WHO, Global Hepatitis Report 2017.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789241565455>
(Erişim tarihi: 08/05/2024)
3. World Health Organization. (09/04/2024). Hepatitis C.
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
(Erişim tarihi: 08/05/2024)
4. WHO, Global hepatitis report 2024: Action for Access in low- and middle-income countries.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240091672>
(Erişim tarihi: 08/05/2024)
5. Spearman CW, Dusheiko GM, Hellard M, Sonderup M. Hepatitis C. Lancet. 2019;394(10207):1451-66.
6. Tözün N, Özdoğan O, Çakaloğlu Y, et al. Seroprevalance of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clin Microbiol Infect. 2015; 21(11): 1020-6.
7. Akçam FZ, Uskun E, Avşar K, Songur Y. Hepatitis B virus and hepatitis C virus seroprevalance in rural areas of the southwestern region of Turkey. Int J Infect Dis. 2009; 13: 274-84.
8. Çeldir MG, Kara IA, Coşkuner SB, et al. Hepatitis C prevalence in Turkey: estimation through meta-analysis. European Journal of Public Health. 2014;24(suppl_2):cku163-032.
9. Naggie S, Wyles DL. Management of hepatitis C. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Philadelphia: PA: Churchill Livingstone Elsevier, 2019: 2040-71.
10. Aygen B, Demirtürk N, Türker N et al. Kronik Hepatit C Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu-2017 Güncellemesi. Klimik Dergisi 2017; 30 (Özel Sayı 1): 2-36.
11. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon, T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği Ortak Raporu 2014. Ankara: Türk Nefroloji Derneği Yayınları; 2015.
12. Aygen B, Gürbüz Y, Çetinkaya RA, et al. Kronik Hepatit C Virusunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu-2023 Güncellemesi. Klimik Dergisi 2023;36 (Özel Sayı 1): 43-75.
13. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. Lancet. 2011;378(9791):571-83.
14. Wicker S, Cinatl J, Berger A, et al. Determination of risk of infection with blood-borne pathogens following a needlestick injury in hospital workers. Ann Occup Hyg. 2008;52(7):615-22.

15. Re V, Kostman JR. Management of chronic hepatitis C. *Postgrad Med J*. 2005;81:376–82.
16. Pereira B. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Engl J Med* 1991;325(7):454-60.
17. Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. *Hepatology*. 2013;57(3):881-9.
18. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014;59(6):765-73
19. Prasad MR, Honegger JR. Hepatitis C virus in pregnancy. *Am J Perinatol*. 2013; 30(2): 149-59.
20. Sartori M, La Terra G, Aglietta M, et al. Transmission of hepatitis C via blood splash into conjunctiva. *Scand J Infect Dis*. 1993;25(2):270-1.
21. Saltoğlu N, Taşova Y, Burgut R, Dünder I. Sexual and non-sexual intrafamilial spread of hepatitis C virus: intrafamilial transmission of HCV. *European journal of epidemiology*. 1998;14(3):225-8.
22. Penin F, Dubuisson J, Rey FA, Moradpour D, Pawlotsky JM. Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology*. 2004;39(1):5-19.
23. Şahiner F, Cebeci İ. Hepatitis C Virus: Genetic Characteristics, Advances and Current Challenges for Vaccine Development. *J Mol Virol Immunol* 2020; 1(1): 1-13.
24. Altındış Mustafa TF. Hepatit mikrobiyolojisi 2015. s83-113.
25. Gerald L, Mandell GL, Bennett JE. Chronic Viral Hepatitis C. In: Mandell, Douglas, and Bennett' s Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2010:1593-617.
26. Bartosch B, Dubuisson J, Cosset FL. Infectious hepatitis C virus pseudo-particles containing functional E1–E2 envelope protein complexes. *J Exp Med*. 2003a; 197: 633-42.
27. Hahn TV, Yoon JC, Alter H, et al. Hepatitis C Virus Continuously Escapes From Neutralizing Antibody and T-Cell Responses During Chronic Infection In Vivo. *Gastroenterology*. 2007;132(2):667-78.
28. Carrere-Kremer S, Montpellier-Pala C, Cocquerel L, et al. Subcellular localization and topology of the p7 polypeptide of hepatitis C virus. *J Virol*. 2002;76:3720–30.
29. Suzuki R, Matsuda M, Watashi K. et al. Signal peptidase complex subunit 1 participates in the assembly of hepatitis C virus through an interaction with E2 and NS2. *PLoS Pathog*. 2013;9:e1003589.
30. Foy E, Li K, Wang C et al. Regulation of interferon regulatory factor-3 by the hepatitis C virus serine protease. *Science*. 2003;300:1145-8.
31. Schaller T, Penin F, Bartenschlager R. From structure to function: new insights into hepatitis C virus RNA replication. *J Biol Chem*. 2006;281(15):9833-6.
32. Lundin M, Monne M, Widell A, Von Heijne G, Persson MA. Topology of the membrane-associated hepatitis C virus protein NS4B, *J. Virol*. 2003;77 (9):5428–38.
33. Huang L, Hwang J, Sharma SD et al. Hepatitis C virus nonstructural protein 5A (NS5A) is an RNA-binding protein. *J Biol Chem*. 2005;280:36417-28.

34. Gale MJ Jr, Korth MJ, Tang NM et al. Evidence that hepatitis C virus resistance to interferon is mediated through repression of the PKR protein kinase by the nonstructural 5A protein. *Virology*. 1997; 230: 217–27.
35. Lindenbach BD, Rice CM. Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. *Nature* 2005; 436: 933–8.
36. Dustin LB, Bartolini B, Capobianchi MR, Pistello M. Hepatitis C virus: life cycle in cells, infection and host response, and analysis of molecular markers influencing the outcome of infection and response to therapy. *Clin Microbiol Infect*. 2016; 22(10): 826–32.
37. Bartenschlager R, Penin F, Lohmann V, André P. Assembly of infectious hepatitis C virus particles. *Trends Microbiol*. 2011;19(2):95–103.
38. Jones DM, McLauchlan J. Hepatitis C virus: assembly and release of virus particles. *J Biol Chem*. 2010;285(30):22733–9.
39. Forns X, Purcell RH, Bukh J. Quasispecies in viral persistence and pathogenesis of hepatitis C virus. *Trends in microbiology*. 1999;7(10):402–10.
40. Borgia SM, Hedskog C, Parhy B, et al. Identification of a novel hepatitis C virus genotype from Punjab, India: Expanding classification of hepatitis C virus into 8 genotypes. *J Infect Dis*. 2018;218(11):1722–9.
41. Bukh J, Miller RH, Purcell RH. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Seminars in liver disease*. 1995;15(1):41–63.
42. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidelines for the Care and Treatment of Persons Diagnosed with Chronic Hepatitis C Virus Infection. Geneva: World Health Organization 2018.
43. Gürbüz Y, Tülek N, Tütüncü EE, et al. Evaluation of dual therapy in real life setting in treatment naïve Turkish patients with HCV infection: A multicenter, retrospective study. *Balkan Med J*. 2016; 33: 18–26.
44. Altuğlu İ, Sertöz R, Aksoy A, et al. Possible transmission risks and genotype distribution of hepatitis C virus infection in Western Turkey. *Turk J Gastroenterol*. 2013; 24(4): 349–55.
45. Szabo E, Lotz G, Paska C, Kiss A, Schaff Z. Viral Hepatitis: New Data on Hepatitis C. *Infection. Pathology Oncology Research*. 2003; 9(4), 215–21.
46. Biron CA, Nguyen KB, Pien GC, Cousens LP, Salazar-Mather TP. Natural killer cells in antiviral defense: function and regulation by innate cytokines. *Annual review of immunology*. 1999;17(1):189–220.
47. Coşkun Ö, Savaşçı Ü. Pathogenesis and Natural History of Hepatitis C Virus Infection. *TAF Prev Med Bull*. 2012; 11(4): 489–98.
48. Saraceni S, Birk J. A Review of Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus Immunopathogenesis *J Clin Transl Hepatol* 2021;9:409–18.
49. Steinman RM, Inaba K, Turley S, Pierre P, Mellman I. Antigen capture, processing, and presentation by dendritic cells: recent cell biological studies. *Hum Immunol*. 1999;60(7):562–7.
50. Smyth MJ, Cretney E, Kelly JM, et al. Activation of NK cell cytotoxicity. *Mol Immunol*. 2005;42(4):501–10.
51. Afdhal NH. The natural history of hepatitis C. *Semin Liver Dis*. 2004; 24: 3–8.
52. Heller T, Rehmann B. Acute hepatitis C: a multifaceted disease. *Semin Liver Dis*. 2005; 25: 7–17.

53. Orland JR, Wright TL, Cooper S. Acute hepatitis C. *Hepatology*. 2001; 33: 321-7.
54. Hiroishi K, Eguchi J, Ishii S, et al. Immune Response of Cytotoxic T Lymphocytes and Possibility of Vaccine Development for Hepatitis C Virus. *Journal of Biomedicine and Biotechnology Infection*. 2010;2010:263810.
55. Lechner F, Wong DK, Dunbar PR, et al. Analysis of successful immune responses in persons infected with hepatitis C virus. *J Exp Med*. 2000; 191: 1499-512.
56. Diepolder HM, Zachoval R, Hoffmann RM, et al. Possible mechanism involving T lymphocyte response to non structural protein 3 in viral clearance in acute hepatitis C virus infection. *Lancet*. 1995; 346: 1006-7.
57. Brenner DA. Molecular pathogenesis of liver fibrosis. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2009; 120:361–8.
58. Caruntu FA, Benea L. Acute hepatitis C virus infection: Diagnosis, pathogenesis, treatment. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2006;15(3):249-56.
59. Ishii S, Koziel MJ. Immune responses during acute and chronic infection with hepatitis C virus. *Clin Immunol* 2008 ; 128: 133–47.
60. Lingala S, Ghany MG. Natural History of Hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015;44(4):717–34.
61. Blackard JT, Shata MT, Shire NJ, Sherman KE. Acute hepatitis C virus infection: A chronic problem. *Hepatology* 2008;47(1):321-31.
62. Kanda T, Yokosuka O, Imazeki F, Saisho H. Acute hepatitis C virus infection, 1986-2001: a rare cause of fulminant hepatitis in Chiba, Japan. *Hepatogastroenterology*. 2004;51(56):556-8.
63. Türkiye Hepatit C Tanı ve Tedavi Kılavuzu
<https://www.tkad.org.tr/turkiye-hepatit-c-tani-ve-tedavi-kilavuzu/>
(Erişim tarihi: 08/05/2024)
64. Hoofnagle JH, di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med*. 1997;336(5):347-56.
65. Evon DM, Stewart PW, Amador J, et al. A comprehensive assessment of patient reported symptom burden, medical comorbidities, and functional well being in patients initiating direct acting antiviral therapy for chronic hepatitis C: Results from a large US multi-center observational study. *PLoS One* 2018;13(8).
66. Adams DH. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. *Gut*. 2007;56(8):1175.
67. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997;112(2):463-72.
68. Koskinas J, McFarlane BM, Nouri-Aria KT, et al. Cellular and humoral immune reactions against autoantigens and hepatitis C viral antigens in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1994;107(5):1436-42.
69. Galossi A, Guarisco R, Bellis L, Puoti C. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2007;16(1):65-73.
70. Kayar Y. Extrahepatic Manifestations in Chronic Viral Hepatitis C Infection. *Türkiye Klinikleri J Intern Med*. 2018; 3(1): 31-8.

71. Tampaki M, Koskinas J. Extrahepatic immune related manifestations in chronic hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2014;20(35): 12372-80.
72. Chiao EY, Engels EA, Kramer JR, et al. Risk of immune thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia among 120,908 US veterans with hepatitis C virus. *Arch Intern Med* 2009;169(4): 357-63.
73. Ferri C, La Civita L, Caracciolo F, et al. Non-Hodgkin's lymphoma: possible role of hepatitis C virus. *Journal of the American Medical Association*.1994; 272: 355-6.
74. Sayiner ZA, Haque U, Malik MU, et al. Hepatitis C virus infection and its rheumatologic implications. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2014;10(5):287-93.
75. Paoletti V, Mammarella A, Basili S, et al. Prevalence and clinical features of skin diseases in chronic HCV infection. A prospective study in 96 patients. *Panminerva Med* 2002;44(4):349-52.
76. Garcovich S, Garcovich M, Capizzi R, Gasbarrini A, Zocco MA. Cutaneous manifestations of hepatitis C in the era of new antiviral agents. *World J Hepatol* 2015; 7: 2740-8.
77. Nemni R, Sanvito L, Quattrini A, et al. Peripheral neuropathy in hepatitis C virus infection with and without cryoglobulinaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(9):1267-71.
78. Jacobson IM, Cacoub P, Dal Maso L, Harrison SA, Younossi ZM. Manifestations of chronic hepatitis C virus infection beyond the liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8(12):1017-29.
79. Pham TN, Coffin CS, Michalak TI. Occult hepatitis C virus infection: what does it mean? *Liver International*. 2010;30(4):502-11.
80. Fourati S, Feld JJ, Chevaliez S, Luhmann N. Approaches for simplified HCV diagnostic algorithms. *J Int AIDS Soc*. 2018;21(Suppl 2):e25058.
81. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines Panel. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol*. 2020;73(5):1170-218.
82. Schillie S, Wester C, Osborne M, Wesolowski L, Ryerson AB. CDC Recommendations for hepatitis C screening among adults - United States, 2020. *MMWR Recomm Rep*. 2020;69(2):1-17.
83. Roger S, Ducancelle A, Guillou-Guillemette HL et al. HCV virology and diagnosis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2021; 45(3): 101626.
84. Guidelines on hepatitis B and C testing [Internet]. Geneva: World Health Organization (WHO).
<https://www.who.int/publications/i/item/9789241549981>
(Erişim tarihi: 08/05/2024)
85. Freiman JM, Tran TM, Schumacher SG, et al. Hepatitis C core antigen testing for diagnosis of hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;165(5):345-55.
86. Khan H, Hill A, Main J, Brown A, Cooke G. Can hepatitis C virus antigen testing replace ribonucleic acid polymearse chain reaction analysis for detecting hepatitis C virus? A Systematic Review. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(2):ofw252.

87. Vermehren J, Kau A, Gärtner BC, et al. Differences between two real-time PCR-based hepatitis C virus (HCV) assays (RealTime HCV and Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan) and one signal amplification assay (Versant HCV RNA 3.0) for RNA detection and quantification. *J Clin Microbiol*. 2008;46(12):3880-91.
88. Greenman J, Roberts T, Cohn J, Messac L. Dried blood spot in the genotyping, quantification and storage of HCV RNA: a systematic literature review. *J Viral Hepat*. 2015;22(4):353-61.
89. Wang TY, Kuo HT, Chen LC, et al. Use of polymerase chain reaction for early detection and management of hepatitis C virus infection after needlestick injury. *Ann Clin Lab Sci*. 2002;32(2):137-41.
90. Zarski JP, Sturm N, Guechot J, et al; ANRS HCEP 23 Fibrostar Group. Comparison of nine blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C: the ANRS HCEP-23 study. *J Hepatol*. 2012;56(1):55-62.
91. Naggie S, David LW. Hepatitis C. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, Hepatitis C. 2020; 154: 2040-71.e13.
92. Seeff LB, Everson GT, Morgan TR, et al; HALT-C Trial Group. Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(10):877-83.
93. Vinaixa C, Berenguer M. Hepatitis C. *Handbook of Liver Disease*. 2018;66–77.
94. Klein MR, Washington K. Inflammatory and infectious diseases of the liver. In: Iacobuzio-Donahue CA, editor. *Gastrointestinal and Liver Pathology*. 2nd ed. 2011:591–625.
95. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981;1(5):431–5.
96. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995; 22(6):696–9.
97. Kleiner DE. The liver biopsy in chronic hepatitis C: a view from the other side of the microscope. *Seminars in liver disease*. 2005; 25(1): 52-64.
98. Taneja S, Tohra S, Duseja A, Dhiman RK, Chawla YK. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis By Transient Elastography and FIB4/APRI for Prediction of Treatment Response in Chronic Hepatitis C—An Experience from a Tertiary Care Hospital. *J Clin Exp Hepatol*. 2016;6(4):282–90.
99. Chrysanthos NV, Papatheodoridis GV, Savvas S, et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index for fibrosis evaluation in chronic viral hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18(4):389-96.
100. Sheth S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(1):44–8.
101. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005;41(1):48-54.
102. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;128(2):343-50.

103. Park H, Kim SU, Kim D, et al. Optimal time for restoring the reliability of liver stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B experiencing acute exacerbation. *Journal of clinical gastroenterology*. 2012;46(7):602-7.
104. Mauro E, Crespo G, Montironi C, et al. Portal pressure and liver stiffness measurements in the prediction of fibrosis regression after sustained virological response in recurrent hepatitis C. *Hepatology*. 2018;67(5):1683-94.
105. Simmons B, Saleem J, Hill A, Riley RD, Cooke GS. Risk of late relapse or reinfection with hepatitis C virus after achieving a sustained virological response: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2016;62(6):683-94.
106. Zeng H, Li L, Hou Z, et al. Direct-acting Antiviral in the Treatment of Chronic Hepatitis C: Bonuses and Challenges. *International Journal of Medical Sciences*. 2020; 17(7): 892-902.
107. AASLD-IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2018;67(10):1477-92.
108. Mansour A, Watson W, Shayani V, Pickleman J. Abdominal operations in patients with cirrhosis: still a major surgical challenge. *Surgery*. 1997;122(4):730-5.
109. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. 2007;45(3):797-805.
110. Cacoub P, Desbois AC, Comarmond C, Saadoun D. Impact of sustained virological response on the extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C: a meta-analysis. *Gut*. 2018;67(11):2025-34.
111. Graham CS, Baden LR, Yu E, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2001;33(4):562-9.
112. Linas BP, Wong AY, Schackman BR, Kim AY, Freedberg KA. Cost-effective screening for acute hepatitis C virus infection in hiv-infected men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2012;55(2):279–90.
113. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997;349(9055):825-32.
114. Borba HHL, Wiens A, Steimbach LM, et al. Rapid virological response of telaprevir and boceprevir in a Brazilian cohort of HCV genotype 1 patients: A multicenter longitudinal study. *Ther Clin Risk Manag* 2017;13:59–64.
115. Pawlotsky JM, Aghemo A, Back D, et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015;63(1):199–236.
116. Kamal SM. Hepatitis C Treatment in the Era of Direct-Acting Antiviral Agents: Challenges in Developing Countries. *Hepatitis C in Developing Countries*. Academic Press 2018;209-46.
117. Younossi ZM, Stepanova M, Esteban R, et al. Superiority of interferon-free regimens for chronic hepatitis C: The effect on health-related quality of life and work productivity. *Med (United States)* 2017;96(7):0–5.
118. Calvaruso V, Craxì A. 2011 European Association of the Study of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines. *Liver Int*. 2012;32(suppl 1):2-8.

119. Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature*. 2005;436(7053):967-72.
120. Sarasin-Filipowicz M. Interferon therapy of hepatitis C: molecular insights into success and failure. *Swiss Medical Weekly*. 2010;140(1-2):3-11.
121. Craxi A, Dusheiko G, Flisiak R. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C. *J hepatol*. 2011;55(2):245-64.
122. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med*. 1998;339(21):1485-92.
123. Aspinall R, Pockros P. The management of side-effects during therapy for hepatitis C. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004;20(9):917-29.
124. Sulkowski MS. Management of the hematologic complications of hepatitis C therapy. *Clinics in liver disease*. 2005;9(4):601-16.
125. Tahata Y, Sakamori R, Takehara T. Treatment progress and expansion in Japan: From interferon to direct-acting antiviral. *Global Health & Medicine*. 2021; 3(5):321-34.
126. Morikawa K, Lange CM, Gouttenoire J, Meylan E, Brass V, Penin F, et al. Nonstructural protein 3-4A: the Swiss army knife of hepatitis C virus. *J Viral Hepat*. 2011;18(5):305–15.
127. Geddawy A, Ibrahim YF, Elbahie NM, Ibrahim MA. Direct acting anti-hepatitis C virus drugs: clinical pharmacology and future direction. *Journal of translational internal medicine*. 2017;5(1):8-17.
128. Perni RB, Almquist SJ, Byrn RA, et al. Preclinical profile of VX-950, a potent, selective, and orally bioavailable inhibitor of hepatitis C virus NS3-4A serine protease. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006;50(3):899-909.
129. Gottwein JM, Scheel TK, Jensen TB, Ghanem L, Bukh J. Differential efficacy of protease inhibitors against HCV genotypes 2a, 3a, 5a, and 6a NS3/4A protease recombinant viruses. *Gastroenterology*. 2011;141(3):1067-79.
130. Soriano V, Fernandez-Montero JV, Mendoza C, et al. Treatment of hepatitis C with new fixed dose combinations. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2017;18(12):1235-42.
131. McPhee F, Sheaffer AK, Friberg J, et al. Preclinical profile and characterization of the hepatitis C virus NS3 protease inhibitor asunaprevir (BMS-650032). *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012;56(10):5387-96.
132. Ara AK, Paul JP. New Direct-Acting Antiviral Therapies for Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2015;11(7):458-66.
133. Gentile I, Buonomo AR, Borgia F, Castaldo G, Borgia G. Ledipasvir: a novel synthetic antiviral for the treatment of HCV infection. *Expert opinion on investigational drugs*. 2014;23(4):561-71.
134. Eltahla AA, Luciani F, White PA, Lloyd AR, Bull RA. Inhibitors of the hepatitis C virus polymerase; mode of action and resistance. *Viruses*. 2015;7(10):5206-24.
135. Carrion AF. Treatment of HCV in individuals with decompensated cirrhosis. *J Liver Res Disord Ther*. 2017;3:81-2.

136. Wyles D, Weiland O, Yao B, et al. Retreatment of patients who failed glecaprevir/pibrentasvir treatment for hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2019;70(5):1019-23.
137. Pearlman B, Perrys M, Hinds A. Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir for previous treatment failures with glecaprevir/pibrentasvir in chronic hepatitis C infection. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(9):1550-2.
138. Zeuzem S, Foster GR, Wang S, et al. Glecaprevir-pibrentasvir for 8 or 12 weeks in HCV genotype 1 or 3 infection. *N Engl J Med.* 2018;378(4):354-69.
139. Trudeau S, Mendiratta V, Dababneh Y, Hollingsworth J, Gordon SC. Letter to the editor: Successful treatment of multidrug resistant hepatitis C after >12 months of continuous therapy with direct-acting antivirals. *Hepatology.* 2023;77(1):E9-E10.
140. Çakaloğlu Y. Kronik C Hepatiti Tedavisi 2012 “Direkt Etkili Antiviral Ajanlarla Sağlananlar”. *ANKEM Derg* 2012;26(Ek 2):135-43.
141. Kowdley KV, Nelson DR, Lalezari JP, et al. On-treatment HCV RNA as a predictor of sustained virological response in HCV genotype 3-infected patients treated with daclatasvir and sofosbuvir. *Liver Int.* 2016;36(11):1611-8.
142. Sidharthan S, Kohli A, Sims Z, et al. Utility of Hepatitis C Viral Load Monitoring On Directly Acting Antiviral Therapy. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2015;60.
143. Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, et al. Efficacy of 8 weeks of sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir in patients with chronic HCV infection: 2 phase 3 randomized trials. *Gastroenterology.* 2017;153(1):113-22.
144. Dufour JF, Zuckerman E, Zadeikis N, et al. Safety of glecaprevir/pibrentasvir in adults with chronic genotype 1-6 hepatitis C virus infection: an integrated analysis. *J Hepatol.* 2017;66(Sup.1):1657-64.
145. Nahon P, Bourcier V, Layese R, et al. Eradication of Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Reduces Risk of Liver and Non-Liver Complications. *Gastroenterology.* 2017;152(1):142-56.
146. Carrat F, Fontaine H, Dorival C, et al; French ANRS CO22 Hepather cohort. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet.* 2019; 393(10179): 1453-64.
147. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA.* 2012;308(24):2584-93.
148. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;68(2):723-50.
149. Sarrazin C, Isakov V, Svarovskaia ES, et al. Late relapse versus hepatitis C virus reinfection in patients with sustained virologic response after sofosbuvir-based therapies. *Clin Infect Dis.* 2017;64(1):44-52.
150. Hajarizadeh B, Cunningham EB, Valerio H, et al. Hepatitis C reinfection after successful antiviral treatment among people who inject drugs: A meta-analysis. *J Hepatol.* 2020;72(4):643-57.

151. Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı 2018-2023. [Turkiye Viral Hepatit Onleme ve Kontrol Programi 2018-2023.pdf](https://www.saglik.gov.tr/Turkiye-Viral-Hepatit-Onleme-ve-Kontrol-Programi-2018-2023.pdf) ([saglik.gov.tr](https://www.saglik.gov.tr)) (Erişim tarihi: 08/05/2024)
152. Balık İ, Tosun S, Tabak F, et al. Ülkemizde gezici ekiple viral hepatit epidemiyolojisinin araştırılması. ANKEM Derg 2013; 27(Ek-2):128-34.
153. Şamlıoğlu P, Karaca Derici Y, Doğan G, et al. Evaluation of Six Years of HCV Seroprevalance and Correlation with HCV RNA at Tertiary Care Hospital. J Tepetik Educ Res Hosp 2022;32(2):235-9.
154. Şengel BE, Başarı T, Tigen ET, et al. Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2014-2018 yılları Arasındaki Kronik Hepatit C Prevalansı, Genotip Dağılımı ve Tedavi Yanıtları. ANKEM Derg 2020;34(1):13-7.
155. Balaban HY, Dag O, Alp A, et al. Retrospective Evaluation of Hepatitis C Awareness in Turkey Through Two Decades. The Turkish Journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology. 2021; 32(1):88-96.
156. Çelen MK, Şengel BE, Kaya Ş, et al. Treatment initiation rates of patients with positive anti-hepatitis C virus results in tertiary hospitals in Turkey. J Infect Dev Ctries 2024; 18(3):441-9.
157. İskender G, Mert D, Çeken S, et al. Hepatitis C screening and referral for further investigation and treatment in a tertiary care hospital. J Infect Dev Ctries 2020; 14(6):642-6.
158. Günel Ö, Topal Ş, Şenbaba A, et al. Anti-HCV Pozitif Hastaların Tedavi Gerekliliklerinin ve Tedavi Alma Durumlarının Değerlendirilmesi. FLORA 2023;28(3):405-10.
159. Yiş R, Tosun S, Küpeli H, Demircan F. Anti-HCV Pozitifliği Saptanan Örneklerin HCV-RNA Sonuçları Klinisyenler Tarafından Yeterince Değerlendiriliyor mu? On Yıllık Veri Analizi. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg 2020;50(2):78-85.
160. Düzenli T, Köseoğlu H. Physician awareness of hepatitis C virus among different departments. Clinical and Experimental Hepatology. 2020;6(4):354-8.
161. Suntur BM, Kaya H, Eker HBŞ, et al. A cross-sectional study of real life data of HCV from Turkey south region. J Infect Dev Ctries. 2020; 14(4):380-6.
162. Lee CH, Shin HP, Lee JI, et al. Predicting factors of present hepatitis C virus infection among patients positive for the hepatitis C virus antibody. Clinical and molecular hepatology. 2013;19(4):376-81.
163. Türkoğlu E, Parlak Z, Barut HS. Assessment of HCV RNA test results and access rates to antiviral treatment in patients with anti-HCV positivity-a 10-year analysis. Turk J Med Sci. 2022;52:1984-1990.
164. Özden HT. Kronik Hepatit C'li Hastaların Hastalıklarını Fark Etme Yolları ve Risk Faktörleri. FLORA 2019;24(3):170-4.
165. İskender G. COVID-19 Pandemisinin kronik viral hepatit hizmetleri üzerindeki etkisi. Kesit Akademi Dergisi. 2020;6(25):685-93.
166. Ruzicka DJ, Tetsuka J, Fujimoto G, et al. Comorbidities and co-mediations in populations with and without chronic hepatitis C virus infection in Japan between 2015 and 2016. BMC Infectious Diseases. 2018;18:237.

167. Hudson B, Walker AJ, Irving WL. Comorbidities and medications of patients with chronic hepatitis C under specialist care in the UK. *J Med Virol*. 2017;89:2158–64.
168. Bourgeois S, Mulkay JP, Cool M, et al. Comorbidities and concomitant medications in patients with chronic hepatitis C virus infection receiving second-generation direct-acting antiviral regimens in Belgium: an observational study. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*. 2021;84(1):33-41.
169. Özkan B. Hipertansiyon prevalansı, tanısı, tipleri. Akkuş MN, Çelik A, editörler. *Hipertansiyon*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021:1-5.
170. Taliani G, Poliandri G, Clementi C. Chronic hepatitis C and diabetes mellitus. *J Hepatol* 1992; 16(suppl):116.
171. Simo R, Hernandez C, Genesca J. High prevalence of hepatitis C virus infection in diabetic patients. *Diabetes Care* 1996; 19:998-1000.
172. Sangiorgio L, Attardo T, Gangemi R. Increased frequency of HCV and HBV infection in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 48: 147-51.
173. Mason AL, Lau JY, Hoang N. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999; 29: 328-33.
174. Demir M, Dede F, Köş M, et al. Diyabetik Hastalarda HCV Seropozitifliği ve Hepatit Belirleyicilerin Yükselmiş Karaciğer Fonksiyon Testleri ile ilişkisi. *T Klin Gastroenterohepatoloji*. 2004;15:31-7.
175. Piora M, Realmuto C, Parisi S, et al. Rheumatologic manifestations of hepatitis C in the era of direct-acting antiviral agents. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2020;66(3):280-9.
176. Caussin-Schwemling C, Schmitt C, Stoll-Keller F. Study of the infection of human blood derived monocyte/macrophages with hepatitis C virus in vitro. *J Med Virol*. 2001;65:14–22.
177. Ramos-Casals M, Muñoz S, Medina F, et al. Systemic autoimmune diseases in patients with hepatitis C virus infection: characterization of 1020 cases (The HISPAMEC Registry). *J Rheumatol*. 2009;36:1442–8.
178. Lowenstein A, Fainboim H, Reyes A, et al. Autoimmune and non-autoimmune thyroid dysfunction in HCV infected and HCV–HIV co-infected patients before and after interferon alpha therapy: A prospective study. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2020;67(4):263-71.
179. Mert A, Kadioğlu P, Tunç R, et al. Hepatit C Virüsü ve Otoimmünite. *T Klin J Gastroenterohepatol* 1996, 7:172-4.
180. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, et al. Extrahepatic Manifestations Associated with Hepatitis C Virus Infection: A Prospective Multicenter Study of 321 Patients. *Medicine*. 2000;79(1):47-56.
181. Emniyet Genel Müdürlüğü, 2023 Uyuşturucu Raporu: 80-81.
https://www.narkotik.pol.tr/kurumlar/narkotik.pol.tr/TUBİM/Ulusal%20Yayınlar/2023_TURKIYE_UYUSTURUCU_RAPORU.pdf
(Erişim tarihi: 08/05/2024)
182. Ceylan MR, Çelik M, Esmer F, et al. Substance Use Disorders and Hepatitis C: A Public Health Issue. *Klimik Dergisi*. 2022; 35(4): 258-62.
183. Konstantinou D, Deutsch M. The spectrum of HBV/HCV coinfection: epidemiology, clinical characteristics, viral interactions and management. *Ann Gastroenterol*. 2015; 28: 221–8.

184. Caccamo G, Saffioti F, Raimondo G. Hepatitis B virus and hepatitis C virus dual infection. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 14559–67.
185. Aygen B, Celen MK, Köksal I, et al. The Prevalence and Epidemiological Characteristics of Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus Coinfection in Turkey. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2013; 33(5): 1245-9.
186. İnce N, Tosun S, Balkan A, et al. How Aware Are We of the Immune Status of Hepatitis B and Hepatitis A in Chronic Hepatitis C Patients? A Multicenter Retrospective Study From Turkey. *Viral Hepat J*. 2020; 26: 131-4.
187. Demirtürk N, Demirdal T, Altındış M, Aşçı Z. Hepatitis B and hepatitis A virus serologies in patients infected with HCV. *Ege J Med*. 2007. 46; 97-100.
188. Fierer DS, Dieterich D, Fiel MI, et al. Rapid progression to decompensated cirrhosis, liver transplant and death in HIV-infected men after primary hepatitis C virüs infection. *Clin Infect Dis*. 2013;56(7):1038-1043.
189. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahm MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS* 2008; 22(15): 1979-91.
190. Bolther M, Dalgaard LS, Kristensen LH, et al. Testing for hepatitis B virus and HIV in patients with chronic hepatitis C: Screening performance and outcome. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2014; 46: 686–92.
191. Tabak F, Şirin G, Demir M, et al. Demographic Characteristics and Transmission Risk Factors of Patients with Hepatitis C Virus in Turkey: The EPI-C, A Multicenter and Cross-sectional Trial. *Viral Hepatitis Journal*. 2021; 27(3): 109-17.
192. Keikha M, Eslami M, Yousefi B, et al. HCV genotypes and their determinative role in hepatitis C treatment. *Virusdisease*. 2020; 31(3): 235-40.
193. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global Distribution and Prevalence of Hepatitis C Virus Genotypes. *Hepatology*. 2015; 61(1): 77–87.
194. Altındış M, Dal T, Akyar I, et al. Six-year distribution pattern of hepatitis C virus in Turkey: A multicentre study. *Biotechnol Biotec Eq*. 2015;30(2):335-40.
195. Çetin AD, Kibar F, Cetiner S, Yaman A. Determination of hepatitis C virus genotype and HCV infection transmission routes in Cukurova University Medical Faculty Hospital. *Türk Hij Den Biyol Derg*. 2017;74(3):201-10.
196. Zeytinli UO, Yücel FM, Dincer SD, et al. Distribution of Hepatitis C Virus Genotypes in the Region of İstanbul Northern Anatolian Association of Public Hospitals. *Viral Hepat J*. 2017;23(1):10-3.
197. Kuru C, Hamidi AA. Genotype distribution of hepatitis C virus and demographic features of the patients in the province of Karabük. *Viral Hepat J*. 2020;26(3):163-6.
198. Ural O, Arslan U, Fındık D. Konya bölgesinde hepatit C virusu genotip dağılımı. *Infeks Derg*. 2007;21(4):175-81.
199. Arıcı N, Kansak N, Adaleti R, et al. Yerli ve Yabancı Kronik Hepatit C Hastalarında HCV Genotiplerinin Dağılımı: Altı Yıllık Değerlendirme. *ANKEM Derg* 2022;36(3):101-7.
200. Ağca H, Ener B, Sağlık İ, Yılmaz E, Kazak E. Hepatit C Virüsü Genotiplerinin Retrospektif İncelenmesi. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2021; 51(3): 303-8.
201. Gökahmetoğlu S, Atalay MA, Kılınç A. Hepatit C virüs genotiplerinin pirosekanslama yöntemi ile belirlenmesi. *Erciyes Tıp Derg*. 2011;33(2):99:102.

202. Cirit OS, Mızraklı AU, Vurupalmaz Y, et al. Genotyping distribution of hepatitis C virus in Şanlıurfa province and effect of Syrian patients. *Viral Hepat J.* 2019;25(2): 62-6.
203. Üçbilek E, Abaylı B, Koyuncu MB, et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes among intravenous drug users in the Çukurova region of Turkey. *Turk J Med Sci.* 2016;46(1):66-71.
204. Daloğlu AE, Parkan ÖM, Erdoğan A, et al. Damar İçi Madde Bağımlılığı Olan ve Madde Bağımlısı Olmayan Hastalar Arasında Hepatit C Virus (HCV) Genotiplerinin Dağılımı. *Mikrobiyoloji Bülteni.* 2021; 55(1): 30-40.
205. Evon DM, Stewart PW, Amador J, et al. A comprehensive assessment of patient reported symptom burden, medical comorbidities, and functional well being in patients initiating direct acting antiviral therapy for chronic hepatitis C: Results from a large US multi-center observational study. *PLoS One.* 2018; 13:e0196908.



SİMGELER VE KISALTMALAR

HCV	: Hepatit C virüsü
HSK	: Hepatoselüler kanser
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
HIV	: Human immunodeficiency virus
MSM	: Men who have sex with men
RNA	: Ribonükleik asit
EIA	: Özgül enzim immünoessey
Nm	: Nanometre
Gp	: Glikoprotein
UTR	: Untranslated regions
NCR	: Non-coding region
IRES	: internal ribosomal entry site
ORF	: Open reading frame
NS	: Non-structural
ISDR	: İnterferon sensitivity determining region
PKR	: Protein kinaz R
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
NK	: Natural killer
CTL	: Sitotoksik T lenfosit
MCP-1	: Monosit kemotaktik protein-1
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör alfa
TGF- β	: Transforming growth faktör beta
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
Treg	: T regülatuar hücreler
IFNL3	: İnterferon-lambda 3
IFN- γ	: İnterferon gama
İTP	: İmmun Trombositopenik Purpura
IL	: İnterlökin
RA	: Romatoid artrit
CCP	: Siklik sitrüline peptit
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SS	: Sjögren sendromu
PAN	: Poliarteritis nodoza
TG	: Tiroglobulin
TPO	: Tioperoksidaz
CXCL10	: IFN-gama ile indüklenebilen kemokin
DM	: Diabetes Mellitus
NHL	: Non-Hodgkin lenfoma
ANA	: Antinükleer antikor
AMA	: Antimitokondrial antikor
ASMA	: Anti düz kas antikorları
RF	: Romatoid faktör
HCVcAg	: HCV Kor Antijeni
PZR	: Polimeraz zincir reaksiyonu

İU	: İnternasyonal ünite
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
GGT	: Gamma glutamil transferaz
ALP	: Alkalen fosfotaz
AFP	: Alfa feto protein
USG	: Ultrasonografi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
HAİ	: Histolojik Aktivite İndeksi
TE	: Transient elastografi
KVY	: Kalıcı viral yanıt
TSY	: Tedavi sonu yanıt
HVY	: Hızlı viral yanıt
MELD	: Model for End-Stage Liver Disease
IFN	: İnterferon
RBV	: Ribavirin
DEA	: Direkt etkili antiviral
GRZ	: Grazoprevir
GLE	: Glekaprevir
VOX	: Voxilaprevir
TVR	: Telaprevir
BOC	: Boseprevir
SIM	: Simeprevir
PTV	: Paritapravir
ASN	: Asunapravir
SOF	: Sofosbuvir
DCV	: Daclatasvir
LDV	: Ledipasvir
EBR	: Elbasvir
VEL	: Velpatasvir
PIB	: Pibrentasvir
OBV	: Ombitasvir

EKLER

EK 1 : VAKA SORGULAMA FORMU

ADI-SOYADI				YAŞ			NO		
PROTOKOL				CİNSİYET			TARİH		
ALTTA YATAN HASTALIK	DM	HT	MALİGNİTE	KRONİK KC HASTALIĞI	KRONİK BÖBREK HASTALIĞI	KORONER ARTER HASTALIĞI	KOAH	DİĞER	
VAKA TİPİ				AYAKTA TEDAVİ		POLİKLİNİK			
				YATARAK TEDAVİ		YOĞUN BAKIM: SERVİS:			
ANTİ HCV İSTEM NEDENİ				KLİNİK ŞÜPHE		KAN BANKASI		DİŞ MERKEZ YÖNLENDİRME	
				PREOPERATİF		AİLE İÇİ POZİTİFLİK		DİĞER	
İLERİ TETKİK AMAÇLI YÖNLENDİRİLME				EVET		ENFEKSİYON HASTALIKLARI			
				HAYIR		GASTROENTEROLOJİ			
HCV RNA				ÇALIŞILDI			ÇALIŞILMADI		
				POZİTİF		NEGATİF			

Aşağıdaki sorular HCV RNA pozitif sonuçlanan hastalar için yanıtlanacaktır

OLASI BULAŞ YOLU		1-CİNSEL TEMAS		6-HEMODİYALİZ		
		2-AİLE İÇİ TEMAS		7- SAĞLIK ÇALIŞANLARINDA İŞ KAZASI		
		3-PERİNATAL		8- CERRAHİ OPERASYON		
		4-KAN TRANSFÜZYONU		9- DİĞER		
		5-PARENTERAL İLAÇ KULLANIMI		10- BİLİNMIYOR		
KOENFEKSİYON	HIV	EVET		HAYIR		BİLİNMIYOR
	HEPATİT B	EVET		HAYIR		BİLİNMIYOR
GENOTİP	Genotip 1		Genotip 2		Genotip 5	
	Genotip 1a		Genotip 3		Genotip 6	
	Genotip 1b		Genotip 4		Bilinmiyor	
EKSTRAHEPATİK BULGULAR*						
Mikst kriyoglobulinemi		İmmun trombositopeni			Kognitif Bozukluklar	
Kriyoglobulinemik vaskülit		Glomerülonefrit			Depresyon	
B-hücreli NHL		Renal yetmezlik			Tip 2 DM	
Artralji/miyalji		Otoantikör üretimi (Kriyoglobulinler, RF, ANA, Antikardiyolipin, antitiroid ve antidüz kas antikörleri)			İnsülin Direnci	
DAHA ÖNCE TEDAVİ DENEYİMİ		TEDAVİ DENEYİMLİ		TEDAVİ NAİF		BİLİNMIYOR
DAHA ÖNCE ALDIĞI TEDAVİYE YANIT		KALICI VİRAL YANIT	YANITSIZLIK	YAN ETKİ NEDENLİ ERKEN SONLANDIRMA		RELAPS

YENİ TEDAVİ	EVET				SÜRE	YAN ETKİ
	1. PEG-IFN					
	2. PEG-IFN/RBV					
	3. PEG-IFN/RBV/Telaprevir					
	4. PEG-IFN/RBV/Bocepravir					
	DEA		RİBAVİRİN			
	5. Sofosbuvir		EVET			
	6. Sofosbuvir /Ledipasvir					
	7. Sofosbuvir/Daclatasvir					
	8. Sofosbuvir / Velpatasvir					
9. Paritaprevir / Ritonavir /Ombitasvir / Dasabuvir		HAYIR				
10. Glekaprevir/Pibrentasvir						
11. Sofosbuvir / Velpatasvir/ Voxilapravir						
HAYIR						
LABORATUVAR	BAŞLANGIÇ	1.AY	TEDAVİ SONU	TEDAVİ SONRASI 3.AY	TEDAVİ SONRASI 6.AY	REENFEKSİYON NÜKS
HCV RNA (IU/mL)						
AST (U/L)						
ALT (U/L)						
PLATELET (K/μL)						
INR						
ALP (U/L)						
GGT (U/L)						
AFP (μg/L)						
İkinci kez tedavi edilenlerde	TEDAVİ SONU	TEDAVİ SONRASI 3.AY		TEDAVİ SONRASI 6.AY		NÜKS REENFEKSİYON
HCV RNA (IU/mL)						
AST (U/L)						
ALT (U/L)						
PLATELET (K/μL)						
INR						
ALP (U/L)						
GGT (U/L)						
AFP (μg/L)						
ULTRASONOGRAFİ	NORMAL	HEPATOSTEATOZ		KRONİK KC HASTALIĞI BULGULARI		KİTLE
TANIDA						
TEDAVİ ÖNCESİ						
TEDAVİ SONRASI 12.AY						
TEDAVİ SONRASI 24.AY						
KC BİYOPSİ	EVET		HAİ SKORU:			
			FİBROZİS:			
	HAYIR					
TEDAVİ YANITI	KALICI VİRAL YANIT	YANITSIZLIK	YAN ETKİ NEDENLİ ERKEN SONLANDIRMA		RELAPS	
PROGNOZ	NON-SİROTİK			HEPATOSELÜLER KANSER		
	KOMPANSE SİROZ			KARACİĞER NAKLİ		
	DEKOMPANSE SİROZ			BİLİNMIYOR		
DURUM	TAKİPTE		TAKİPTEN ÇIKTI		BAŞKA MERKEZE GİTTİ	EX

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde büyük emekleri olan, bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkı sağlayan, meslek etiği ve anlayışlarını meslek hayatım boyunca örnek almaya çalışacağım çok değerli hocalarım, başta tez danışmanım Prof. Dr. Emel YILMAZ olmak üzere, Prof. Dr. Halis AKALIN, Doç. Dr. Yasemin HEPER, Doç. Dr. Esra KAZAK, Doç. Dr. Uğur ÖNAL, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ve İmmünoloji Bilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, birlikte çalıştığımız bir yıl için kendimi çok şanslı hissettiğim Uzm. Dr. Sümeyra Şimşek başta olmak üzere, kıdemli meslektaşlarım Uzm. Dr. Cihan Semet, Uzm. Dr. Hazel Öztürk Belik, Uzm. Dr. Canan Taşdemir, Uzm. Dr. Tuğba Çınar Ve Dr. Hatice Sertkaya'ya eğitimime olan katkıları için teşekkür ederim. Asistanlık hayatım boyunca bana yoldaş olan, dostluğumuzun ömür boyu süreceğine inandığım çok sevgili arkadaşlarım Dr. Ayşe Sena Şişman ve Dr. Şeyma Öncül başta olmak üzere; birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, her biri birbirinden değerli asistan arkadaşlarım Dr. Laman Aliyeva, Dr. Egemen Özdemir, Dr. Züleyha Ölgen, Dr. Kübra Aycan, Dr. Deniz Mercan, Dr. Zeynep Abanoz, Dr. Elif Ezgi Sönmez, Dr. Ayşenur Sarıcalar, Dr. Ayşegül Atansoy, Dr. Merve Kahveci, Dr. Hatice Yaman, Dr. Berk Akçalı, Dr. Kübra Özdemir, Dr. Zilan Konak, Dr. Cansu Cengiz, Dr. Nazlı Arıkan Ve Dr. Didem Sarıhan'a gönülden teşekkür ederim. Rotasyonlarda ve konsültasyonlarda birlikte çalıştığım hastanemizin tüm değerli hocalarına, uzmanlarına ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Yaptığı işe olan saygısı ve hayata bakış açısıyla yolumu aydınlatan, zor zamanlarımda hep yanımda olan, gönül bağımızın ömür boyu süreceğine inandığım Hem. Ebru Özyiğit başta olmak üzere, bana her zaman Bursa'da da bir ailem olduğunu hissettiren hepsi birbirinden değerli Hem. Selma Köse, Hem. Zeynep Kaş, Hem. Nurten Soydan, Hem. Vesile Dönmez, Hem. Aysun Kızılcık, Hem. Hatice Ertek, Hem. Ebru Atar'a,

personel Gürsel Naimoğlu, Eyyüp Yalçın, Nurşen Güler, Sevgi Kaya ve Murat Demirci'ye, tıbbi sekreterlerimiz Ertan Aslan, Kadriye Adıgüzel ve Nagihan Doyan'a, Ayfer Aldemir başta olmak üzere tüm tıbbi teknikerlerimize gönülden teşekkür ederim.

En önemlisi, tüm eğitim hayatım boyunca yanımda olan, her koşulda destek olan, sonsuz sevgilerini hissettiren, canımdan çok sevdiğim sevgili aileme; bir çınar gibi kökleriyle beni dimdik ayakta tutan babama, şefkati ve merhametiyle güvenli limanım anneme ve en yakın dostum, en büyük şansım olan ablama sonsuz teşekkür ederim.



ÖZGEÇMİŞ

ilçesinde yılında doğdum. İlköğretim eğitimimi 2006 yılında İstanbul Cemal Diker İlköğretim Okulu'nda tamamladım. Lise eğitimimi 2006-2010 yılları arasında Bahçelievler Adnan Menderes Anadolu Lisesi'nde aldım. Tıp eğitimimi İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde 2010-2017 yılları arasında tamamladım. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimime 13.07.2018 tarihinde başladım.

