

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ANTI-HCV BAKILAN OLGULARDA HCV-RNA SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Fatma GÖNAN

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2022

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ANTİ-HCV BAKILAN OLGULARDA HCV-RNA SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Fatma GÖNAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ali DEMİR

KONYA, 2022

TEŐEKKÖR

Hocalarım ve çalışma arkadaşlarımlın tamamına,

Daima desteęini hissettięim aileme teőekkÖr ederim.

Dr. Fatma GÖNAN
KONYA 2022

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada anti-HCV pozitif olan hastalarda HCV-RNA istenme oranı ve pozitifliğinin belirlenmesi, anti-HCV pozitifliği saptandıktan sonra HCV-RNA bakılmayan hastaların güncel HCV-RNA düzeylerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu prospektif kohort çalışmasına, 1 Ocak 2011–31 Aralık 2020 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ) Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'nde anti-HCV bakılan hastalar dahil edilmiştir. Bu olgular arasından HCV RNA bakılmayanlar tekrar kontrole çağrılmış, gerekli tetkik ve tedavileri yapılmıştır.

Bulgular: Kayıtlarına ulaşılan 161.282 kişinin %6,3'ünün (n = 10.115) test sonucu pozitif. En sık anti-HCV tetkiki isteyen bölümler %8,9 hepatoloji ve %7,8 kadın hastalıkları ve doğum idi. Anti-HCV pozitifliği saptanan olguların %53,3'ü erkekti ve yaş ortalaması 55,12 ± 16,83 yılı. Yapılan tetkiklerin %60,7'si tarama amaçlıyken, %39,3'ü preoperatif tetkiklerdi. Anti-HCV pozitifliği saptanan olguların %74,0'ının (n = 7485) HCV RNA pozitif olduğu, %3,4'üne (n = 342) ise HCV RNA bakılmadığı görüldü. Pozitif anti-HCV saptandıktan sonra en sık HCV RNA tetkiki isteyen bölümler %40,1 enfeksiyon hastalıkları ve %33,4 hepatoloji iken, en sık HCV RNA istemeyen bölümler %9,9 genel cerrahi ve %8,8 göz hastalıklarıydı. HCV RNA bakılmayan tetkiklerin %58,8'i tarama amaçlı, %41,2'si preoperatif tetkik amacıyla istenmişti. HCV RNA bakılmayan 100 olguya yapılan HCV RNA tetkiki sonucunda, olguların %95'inin negatif, %5'inin ise pozitif olduğu belirlendi. Güncel başvurularında HCV RNA negatif olduğu saptananlarla karşılaştırıldığında, HCV RNA pozitif olanların ilk başvurularında değerlendirilen anti-HCV düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (p<0,001). HCV RNA pozitifliği saptananların 4'ünde non-sirotik karaciğer saptanırken, 1 olguda karaciğer parankiminin kabalaşmış olduğu görüldü.

Sonuç: Çalışmamız anti-HCV pozitifliği olan hastaların ilgili hekimlerce ileri tetkik ve tedavi için sevk edilmesinde önemli eksiklikler olduğunu vurgulamaktadır. Kronik hepatit C için yoğun tarama ve doğrudan etkili antivirallere daha fazla erişim gereklidir.

Anahtar sözcükler: hepatit C virüsü, prevalans, tarama, tedavi, farkındalık

ABSTRACT

In this study, it was aimed to determine the HCV-RNA request rate and positivity in patients with anti-HCV positivity, and to examine the current HCV-RNA levels of patients who were not tested for HCV-RNA after anti-HCV positivity was detected.

In this prospective cohort study, patients who were tested for anti-HCV at Necmettin Erbakan University (NEU) Meram Medical Faculty Hospital between January 1, 2011 and December 31, 2020 were included. Among these cases, those who did not have HCV RNA were called for follow-up, and necessary tests and treatments were performed.

The test results of 6.3% (n = 10.115) of 161.282 cases whose records were accessed were positive. The departments that most frequently requested anti-HCV tests were hepatology (8.9%) and obstetrics and gynecology 7.8%. 53.3% of the cases with anti-HCV positivity were male and the mean age was 55.12 ± 16.83 years. While 60.7% of the examinations were for screening purposes, 39.3% were preoperative examinations. It was observed that 74.0% (n = 7485) of the cases with anti-HCV positivity were positive for HCV RNA, and 3.4% (n = 342) were not tested for HCV RNA. After detecting positive anti-HCV, the departments that requested HCV RNA most frequently were 40.1% infectious diseases and 33.4% hepatology, while the most common departments that did not measure HCV RNA were 9.9% general surgery and 8.8% eye diseases. Of the tests not tested for HCV RNA, 58.8% were for screening purposes and 41.2% were for preoperative examination. As a result of HCV RNA analysis performed on 100 cases without HCV RNA, it was determined that 95% of the cases were negative and 5% were positive. Compared with those who were found to be HCV RNA negative at the current admission, the anti-HCV level at the first admission was statistically significantly higher in those with HCV RNA positivity ($p < 0.001$). Non-cirrhotic liver was found in 4 of those with HCV RNA positivity, and coarsening of the liver parenchyma was observed in 1 patient.

In conclusion, our study highlights that there are important shortcomings in the referral of patients with anti-HCV positivity for further examination and treatment by the relevant physicians. Intensive screening for chronic hepatitis C and greater access to direct-acting antivirals are needed.

Key words: hepatitis C virus, prevalence, screening, treatment, awareness

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLOLAR	viii
ŞEKİLLER	ix
KISALTMALAR ve SİMGELER	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	11
2. GENEL BİLGİLER	13
2.1. Hepatit C.....	13
2.2. Epidemiyoloji.....	13
2.2.1. HCV prevalansı	13
2.2.2. Risk faktörleri	17
2.2.3. Komorbiditeler ve mortalite.....	17
2.3. Mekanizmalar/Patofizyoloji.....	18
2.3.1. HCV yaşam döngüsü	19
2.3.2. Patofizyoloji ve doğrudan etkili antiviraller (DAA)	21
2.3.3. İmmün yanıt.....	21
2.3.4. HCV ile ilişkili karaciğer bozukluklarının patogenezi	23
2.4. Teşhis, Tarama ve Önleme	24
2.4.1. Klinik seyir	24
2.4.2. Tanı ve takip	25
2.4.3. Tanı algoritması	26
2.4.4. HCV enfeksiyonunun önlenmesi	29
2.5. Hastalığın Yönetimi	30
2.5.1. Akut hepatit C’de yönetim.....	30
2.5.2. Kronik hepatit C’de yönetim	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. Araştırma Tipi, Yeri ve Zamanı	36
3.2. Çalışma popülasyonu	36
3.3. Araştırma Prosedürü.....	36
3.4. Etik Konular.....	37
3.5. İstatistiksel Analiz.....	37
4. BULGULAR	38

4.1. Anti HCV Bakılan ve Pozitifliği Saptanan Olguların Özellikleri	38
4.2. Anti HCV Pozitifliği Saptanan ve HCV RNA Bakılmayan Olguların Özellikleri.	42
4.3. HCV RNA Bakılmayan ve Hastaneye Başvuran Olguların Özellikleri	45
4.4. Hastaneye Başvuran Olgularda HCV RNA Pozitiflik Durumuna Göre Sonuçlar .	51
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇLAR	63
7. KAYNAKLAR	64

TABLÖLAR

Tablo 1. Çeşitli tedavi rejimlerin antiviral aktivitesi.....	33
Tablo 2. Anti HCV tetkiklerinin istendiği bölümlerin dağılımı	38
Tablo 3. Anti-HCV pozitif olan olguların cinsiyet ve tetkik nedeninin dağılımı	40
Tablo 4. HCV-RNA tetkiklerinin istendiği bölümlerin dağılımı	40
Tablo 5. HCV RNA bakılmayan olguların yaşı ve anti-HCV düzeyinin dağılımı.....	42
Tablo 6. HCV RNA bakılmayan olguların cinsiyeti, tetkik nedeni ve anti-HCV sonucunun dağılımı	42
Tablo 7. HCV RNA bakılmayan olguların anti-HCV pozitifliği saptanmasına dair zamansal özelliklerin dağılımı	43
Tablo 8. HCV RNA bakılmayan olguların anti-HCV pozitif olduğunu saptayan bölümlerin dağılımı	44
Tablo 9. HCV RNA bakılmayan ve hastaneye başvuran olguların yaşı ve pozitiflik saptandığı kontrolünde anti-HCV düzeyinin dağılımı	46
Tablo 10. HCV RNA bakılmayan ve hastaneye başvuran olguların cinsiyeti, tetkik nedeni ve anti-HCV sonucunun dağılımı.....	47
Tablo 11. HCV RNA bakılmayan olguların anti-HCV pozitifliği saptanmasına dair zamansal özelliklerin dağılımı.....	48
Tablo 12. HCV RNA bakılmayanve hastaneye başvuran olguların anti-HCV pozitif olduğunu saptayan bölümlerin dağılımı	49
Tablo 13. Hastaneye başvuran olgularda HCV RNA pozitifliğine göre yaş ve ilk başvuruda bakılan anti-HCV düzeyinin dağılımı	51
Tablo 14. Hastaneye başvuran ve HCV RNA pozitifliği saptanan olguların laboratuvar değerleri	53

ŞEKİLLER

- Şekil 1.** Viremik hepatit C virüsü (HCV) prevalansının ve ülke başına tahmin edilen toplam HCV enfeksiyonlarının şematik gösterimi. 15
- Şekil 2.** Ülke gelir düzeyine göre HCV genotiplerinin dağılımı..... 16
- Şekil 3.** Viral bağlanma, klatrin aracılı endositoz, poliprotein translasyonu ve işleme, RNA replikasyonu ve son olarak viral toplanma ve salıvermeyi içeren hepatit C virüsü (HCV) yaşam döngüsünün şematik gösterimi. 20
- Şekil 4.** HCV tanı algoritması (eksi ok negatif sonuçları, artı ok pozitif sonuçları gösterir) 27
- Şekil 5.** Doğrudan etkili antiviral ajanların özellikleri 35
- Şekil 6.** Çalışmanın akış şeması 39
- Şekil 7.** Anti-HCV pozitif olup HCV RNA bakılmayan olguların hastaneye başvuru özelliklerinin dağılımının grafiksel gösterimi 45
- Şekil 8.** Çalışmaya dahil edilme açısından uygun olan olgulara ait akış şeması 46
- Şekil 9.** HCV RNA bakılmayan ve hastaneye başvuran olguların güncel HCV RNA sonucunun dağılımının grafiksel gösterimi 50
- Şekil 10.** Hastaneye başvuran olgularda HCV RNA pozitifliğine göre ilk başvuruda bakılan anti-HCV düzeyinin grafiksel gösterimi 52

KISALTMALAR ve SİMGELER

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
DAA	: Doğrudan Etkili Antiviral Ajanlar
HBV	: Hepatit B virüsü
HCC	: Hepatosellüler Karsinom
HCV	: Hepatit C Virüsü
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HRQOL	: Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi
IFN	: İnterferon
NEÜ	: Necmettin Erbakan Üniversitesi
RAS	: Resistance-Associated Substitutions
RNA	: Ribonükleik Asit
SVR	: Sürekli Virolojik Yanıt
USG	: Ultrasonografi

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hepatit C virüsü (HCV) yaygın bir halk sağlığı sorunudur ve Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre tüm dünyada yaklaşık olarak 71 milyon insanı etkilemektedir (1). HCV bulaşı kan ve kan ürünleri, kontamine tıbbi ve cerrahi aletler, cinsel temas, damar içi ilaç kullanımı, organ transplantasyonu gibi yollarla olmaktadır (2).

Hepatit C virüsü ile enfekte bireylerin yaklaşık %50-80'inde kronik enfeksiyon gelişmektedir. HCV siroz ve hepatosellüler karsinomun ana sebeplerinden birisi olmasına rağmen hastalığın ilerlemesi ve kanser gelişimi güncel anti-viral tedavi ile engellenebilir (3). Bu yüzden HCV ile enfekte kişilerin tanısının doğrulanması, tedavi başlanması ve hastalık durumunun takibi için bir hepatoloğa yönlendirilmesi önerilmektedir (4). Fakat ülkemizde rutin olarak HCV taraması özel durumlar dışında yapılmamaktadır. Hemodiyaliz, cerrahi işlem ya da kan ürünleri verilmeden önce gibi bazı sebeplerle anti-HCV taraması yapılmaktadır. Ancak görülmüştür ki hastalar HCV yönünden başarılı bir şekilde taranmış olsalar bile anti-HCV pozitif olan hastaların birçoğunda doğrulama testi olarak HCV ribonükleik asit (RNA) testinin istenmesi gözden kaçmaktadır ya da hastaların anti-HCV / HCV RNA sonucu bilmemektedir (5).

Hepatit C virüsü eradikasyonu ile kompanze sirozlu hastaların dekompanzasyon oranlarının düştüğü, portal hipertansiyon ve hepatosellüler kanser (HCC) oluşum riskinin azaldığı, fibrozisin gerilediği gösterilmiştir (1,6). Üstelik , HCC tanısı olan hastalarda bile HCV eradikasyonunun hepatik rezervi koruduğu ve yaşam beklentisini uzattığı da gösterilmiştir (7). Doğrudan etkili antiviral ajanlar (DAA) ile HCV eradikasyonunun sadece hepatik komplikasyonları azaltmadığı, kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı, glisemik kontrol üzerinde de etkili olduğuna dair birçok yayın bulunmaktadır (1,8,9). Bunun yanı sıra, siroz aşamasında HCV eliminasyonu sağlanan hastalarda, azalmakla birlikte, HCC riskinin hâlen devam ettiği iyi bilinmektedir. Bu yüzden, hastaların olabildiğince erken dönemlerde yakalanmaları ve tedavi edilmeleri esastır (6). Kür sağlanabilen bir hastalık olduğu için hem komplikasyonları hem de bulaştırıcılığın engellenmesi açısından HCV ile enfekte bireylerin tedavi edilmesi çok önemlidir. Son 20 yılda, HCV enfeksiyonunun patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması, tanı, tedavi ve koruma yöntemlerindeki gelişmeler ve başarılı tedavi seçenekleri sayesinde, HCV ile savaşta etkili adımlar atılmaya başlanmıştır. Sadece interferon (IFN) bazlı tedavilerin mevcut olduğu dönemlerin aksine, 2016 yılında DAA'ların

Türkiye'ye girmesi ve 2019 yılında tedavi öncesi karaciğer biyopsisi gerekliliğinin de kaldırılması üzerine HCV ile mücadelede tedavi başarısından ziyade tarama, zamanında tespit ve ilgili birimlere yönlendirme önem kazanmıştır.

Bu noktadan hareketle bu çalışmada 2010-2020 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ) Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran hastalarda anti-HCV bakılanlar arasından anti-HCV pozitif olanların tespiti, bunlardan HCV-RNA istenme oranı ve pozitifliğinin araştırılması, anti-HCV pozitif olup HCV bakılmayan hastaların klinik kontrollere çağrılarak HCV-RNA düzeylerinin incelenmesi ve HCV RNA pozitif olan hastaların tedavi edilmesi amaçlanmıştır. Bu bağlamda bu çalışmanın sonuçları hekimlerin bu konudaki farkındalığını arttırmak ve klinik uygulamaları daha iyi bir seviyeye taşımak adına önemlidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit C

Hepatit C, Flaviviridae ailesinden bir RNA virüsü olan hepatit C virüsünün (HCV) neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır (10). HCV enfeksiyonu akut hepatit C'ye neden olabilir; akut enfeksiyonu takiben hastaların %50-80'inde kronik hepatit C gelişir. Kronik HCV enfeksiyonu, karaciğer fibrozu, siroz, hepatoselüler karsinom ve ölüme yol açabilen kronik bir inflamatuvar hastalık sürecini tetikler (11). Hepatit C, dünyanın birçok yerinde karaciğer nakli için önde gelen endikasyondur (12,13) .

Virüsün 1989'da keşfedilmesinden bu yana, temel, translasyonel ve klinik araştırmalar arasındaki yoğun etkileşim, teşhis araçlarında ve yönetim stratejilerinde sürekli ilerlemeye yol açmıştır (14–16). İnterferon (IFN) bazlı tedavilerin hakim olduğu bir dönem sonrasında, hastaların çoğunda, hatta geçmişte tedavisi zor hasta gruplarında (örneğin, HCV ve HIV koenfeksiyonu olan hastalar, dekompanze karaciğer hastalığı olan hastalar ve böbrek yetmezliği olan hastalar) bile kronik HCV enfeksiyonunu tedavi eden “doğrudan etkili antiviral ajanlar” (DAA) bazlı rejimler olarak bilinen hedefe yönelik ilaçlar geliştirilmiştir (17). Tedavi, tedavinin bitiminden 24 hafta veya güncel kaynaklara göre 12 hafta sonra kanda HCV RNA saptanamaması olarak tanımlanır. Yani, sürekli virolojik yanıt (SVR) gelişmesi tedavi açısından önemlidir. Önceki IFN tabanlı rejimlerin aksine, hastaların yaşam kalitesi (QOL) DAA tedavisi sırasında iyileşmektedir (18). Tanı araçları, anti-HCV antikor testi, serumdaki HCV RNA ölçümünün yanı sıra genotipleme, subtip belirleme ve resistance-associated substitutions (RAS) analizini içerir. RAS, yeni DAA tabanlı rejimlerle tedavi başarısızlıklarının moleküler temelini oluşturan viral RNA'daki amino asit kısımlardır (19).

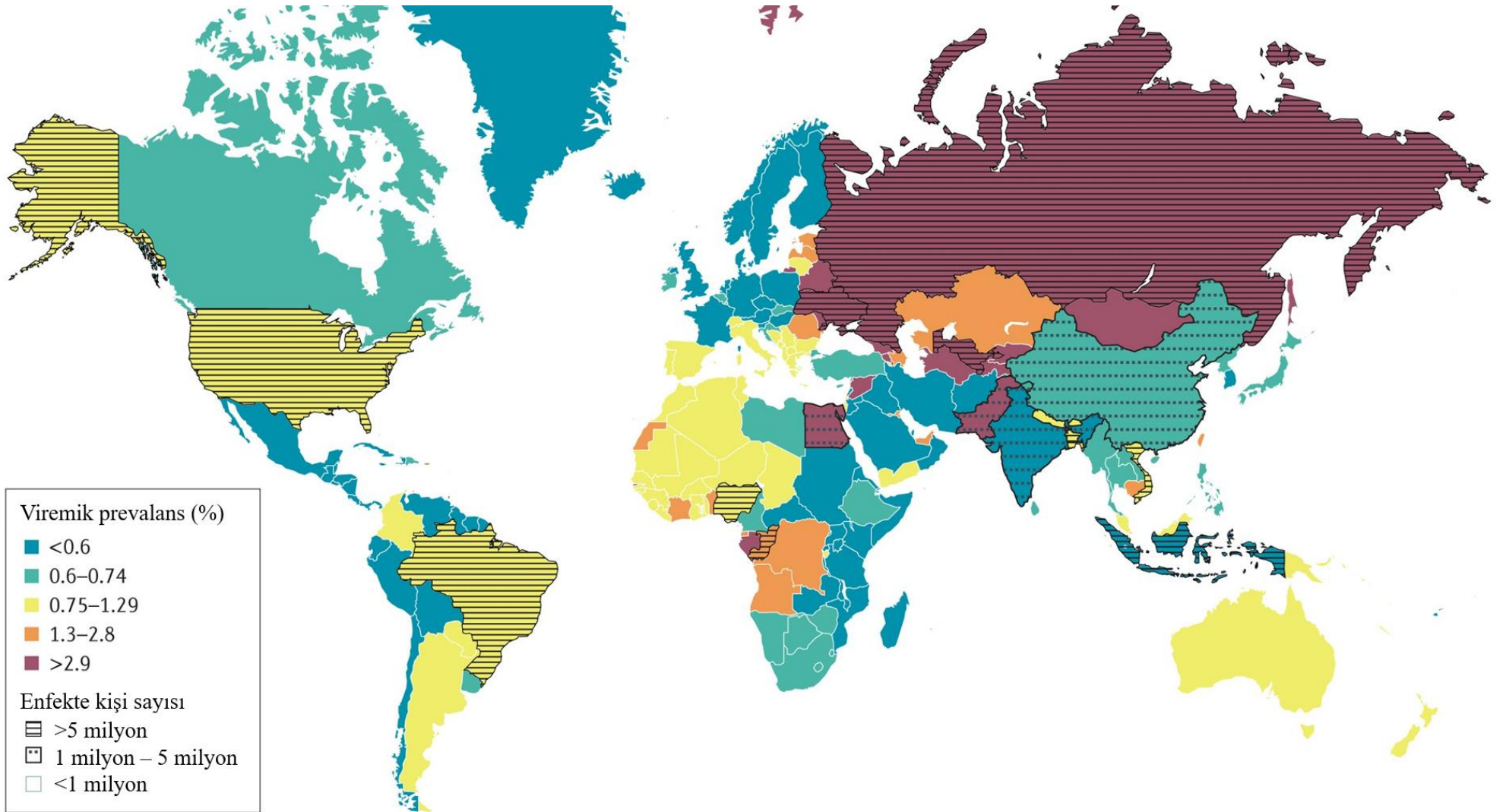
2.2. Epidemiyoloji

2.2.1. HCV prevalansı

Anti-HCV antikor pozitifliğine dayalı olarak HCV ile enfekte olmuş bireylerin küresel prevalansının %1.6 (aralık: %1,3–2,1) olduğu tahmin edilmektedir, bu da global olarak 115 milyon (aralık: 92–149 milyon) bireyin HCV pozitif olduğunu göstermektedir (12). Ancak, bu kişilerin bir kısmı şu anda HCV ile enfekte değildir; bazıları ya kendiliğinden ya da tedavi sonucunda iyileşmiştir. Bu nedenle, küresel viremik prevalans

(yani, HCV RNA pozitif) daha düşüktür. Dünya’da HCV enfeksiyonlu kişi sıklığının %1 (aralık: %0,8-1,14) yani 71 milyon (aralık: 62-79 milyon) olduğu tahmin edilmektedir (20). Düşük gelirli ülkelerin sadece %29'u ve yüksek gelirli ülkelerin %60'ı HCV prevalansı bildirdiği için, küresel verilerin güvenilirliği tartışmalı bir konudur. Bildirilen yaygınlık verilerinin kalitesi de ülkeler arasında değişmektedir (20).

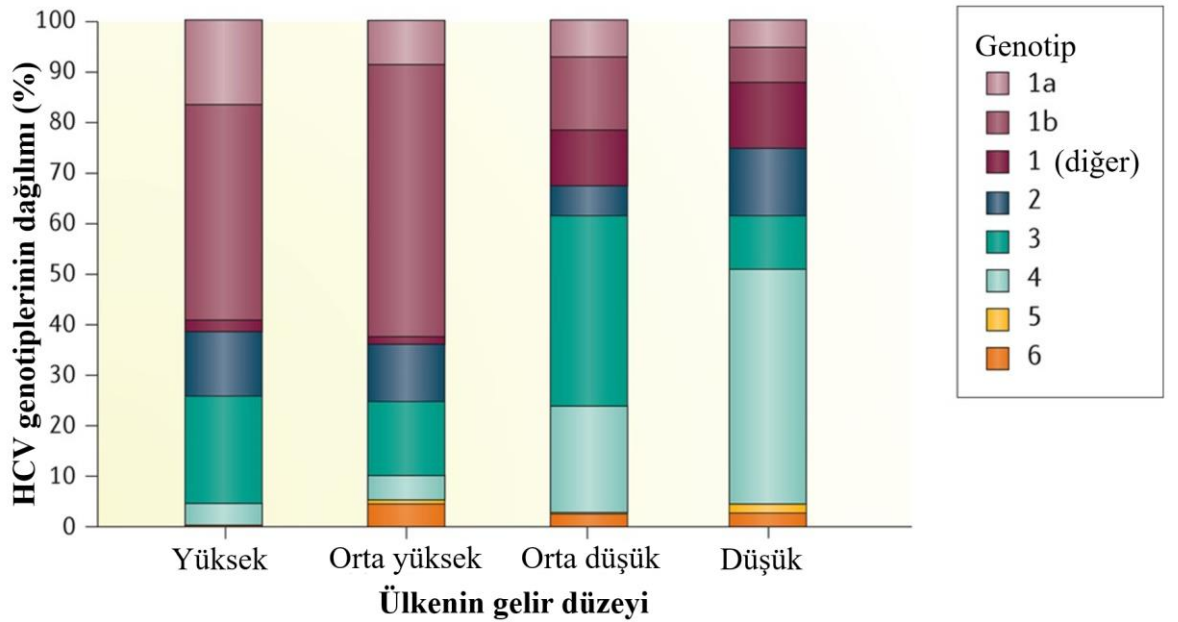
HCV enfeksiyonunun prevalansı dünya genelinde önemli farklılıklar göstermektedir; en yüksek enfeksiyon oranı, geçmişte veya şu anda iyatrojenik enfeksiyon sıklığı fazla olan ülkelerde bulunur (**Şekil 1**). Kamerun, Mısır, Gabon, Gürcistan, Moğolistan, Nijerya ve Özbekistan gibi ülkeler yetişkin popülasyonda >%5'lik bir anti-HCV antikor prevalansına sahiptir (21–23); iyatrojenik enfeksiyon bu ülkelerde önemli bir risk faktörüdür. Mısır'da HCV enfeksiyonunun kaynağı kanıta dayalı olarak gösterilememiştir ve 1960-1970'lerde şistozomiyaz (yassı solucan) için kullanılan intravenöz tedavi ile ilişkilendirilmiştir (24,25). Batılı ülkeler küresel HCV enfeksiyonlarının yalnızca küçük bir yüzdesini oluşturmaktadır. Çin, Pakistan, Hindistan, Mısır ve Rusya toplam viremik HCV enfeksiyonlarının yaklaşık yarısını oluşturmaktadır (12). Türkiye’de ise yaklaşık %0,5-1 arasında HCV enfeksiyon sıklığı olduğu tahmin edilmektedir (26).



Şekil 1. Viremik hepatit C virüsü (HCV) prevalansının ve ülke başına tahmin edilen toplam HCV enfeksiyonlarının şematik gösterimi.

HCV ile enfekte olmuş popülasyonun yaş dağılımı, belirli ülkelerde birincil enfeksiyon kaynağı ile ilişkilidir. Enjeksiyon bulaşlı enjeksiyon ile uyuşturucu kullanımının devam eden önemli bir risk faktörü olduğu ülkelerde (örneğin, Avustralya, Çek Cumhuriyeti, Finlandiya, Lüksemburg, Portekiz, Rusya ve Birleşik Krallık) HCV ile enfekte olmuş nüfusun pik yaptığı yaş 30'ların ortalarındayken, iyatrojenik enfeksiyonların neden olarak baskın olduğu ülkelerde pik yaş genellikle daha ileridir (50-60 yaş) (27,28) . Bu fark, aktif olarak enjeksiyonla uyuşturucu kullanıcılarının tipik olarak genç olması, buna karşın iyatrojenik enfeksiyonların çoğunun HCV için tanının yaygınlaştığı 1990'lardan daha önce bulaşın meydana gelmesiyle açıklanmaktadır. Bazı ülkelerde, çeşitli risk faktörlerinin varlığı nedeniyle yaş profili karmaşıktır (10).

HCV genotip dağılımı bölgeler arasında farklılık göstermektedir (Şekil 2). Bu genotipik dağılımın klinik seyir, tedavi ve ilaç geliştirme gereksinimleri üzerinde etkileri vardır. Özellikle, genotip 1'in tüm enfeksiyonların yarısından daha azını oluşturduğu düşük-orta gelirli ve düşük gelirli ülkelerde pan-genotipik ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır (12).



Şekil 2. Ülke gelir düzeyine göre HCV genotiplerinin dağılımı

Hepatit C virüsü (HCV) çok heterojen bir virüsdür; Şimdiye kadar yedi genotip tespit edilmiştir, ancak daha sık görülen altı tipe odaklanılmaktadır. Genotip dağılımı, Dünya Bankası gelir kategorilerine göre ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Genotip 1, Amerika, Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda, Orta Asya ve Doğu Asya'da daha yaygındır. Genotip 3 en çok Hindistan'da ve Pakistan'da görülürken, genotip 4 Mısır'da ve Orta Sahra-

altı Afrika'da hakimdir. Genotip 5, Güney Afrika'daki HCV enfeksiyonlarının üçte birinden fazlasını oluşturur, genotip 6 ise Güney Doğu Asya'da bulunur (10).

2.2.2. Risk faktörleri

HCV, temel olarak tıbbi uygulamalar veya enjeksiyon aracılığıyla uyuşturucu ilaç kullanıcılarında kontamine cihazların paylaşılması nedeniyle perkütan kan maruziyeti yoluyla bulaşır. Anneden bebeğe bulaşma ve cinsel yolla (özellikle erkekler arası) bulaşma da görülür (29,30). İyatrojenik enfeksiyonların nedenleri arasında kan transfüzyonu veya pıhtılaşma faktörlerinin uygulanması (1990'larda kan taraması başlamadan önce kontamine kan ile), uzun süreli hemodiyaliz, aynı enjektör ile birden fazla kişiye enjeksiyon ve tıbbi enjeksiyonlar için cam şırıngaların tekrar kullanımı yer alır. Bu risk faktörlerinin önemi ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Tıbbi enjeksiyonlar için cam şırıngaların tekrar kullanımı bazı bölgelerde bugüne kadar devam etmektedir. Bu nedenle örneğin Pakistan'da cam şırınga kullanımı en önemli risk faktörü olmaya devam etmektedir. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde, HCV enfeksiyonu için en büyük risk, akut HCV enfeksiyonlarının %50-60'ını oluşturan güvenli olmayan enjeksiyon içi uyuşturucu kullanımınıdır (31–33). Geçmişte, sağlık hizmeti sırasında maruziyet önemli bir bulaşma kaynağıydı. Şu anda, sağlık çalışanları arasında iğne batması yaralanmaları ve hastadan hastaya bulaşma, merdiven altı ortamlarda dövme yaptırmak gibi faktörler halen HCV bulaşması için risk olarak kabul edilmektedir (34). Ancak, HCV enfeksiyonu olan hastaların önemli bir kısmında (batı ülkelerinde %40'a kadar) hiçbir risk faktörü tanımlanamamaktadır (10).

2.2.3. Komorbiditeler ve mortalite

Kronik HCV enfeksiyonu, hepatik fibroz, siroz ve hepatosellüler karsinom ile sonuçlanabilir. Bu aşamalarındaki progresyon, enfeksiyondan bu yana geçen zaman ve ilk enfeksiyon yaşı ile ilişkilidir (35). Bununla birlikte, hemen hemen her ülkede, HCV enfeksiyonunun bir sonucu olarak öngörülen hepatosellüler karsinom ve dekompanze siroz vakalarının sayısı, global tarama programları ve müdahalelerin olmadığı koşullarda artmaya devam etmektedir (36–38). Yakın zamanda yapılan bir araştırma, Dünya çapında hepatosellüler karsinom ve sirozun bir sonucu olarak hepatit C'ye bağlı ölümlerin sayısının 1990'da 895.000'den 2013'te 1.454.000'e yükseldiğini göstermiştir; hepatosellüler karsinom

olmaksızın hepatit C'ye atfedilen ölümlerin oranı da aynı dönemde 1990'da %33.8'den 2015'te %48,4'e yükselmiştir (11).

Karaciğer ile ilgili komplikasyonlara ek olarak, HCV enfeksiyonu çok sayıda ekstrahepatik belirtilerle ilişkilidir (39). Kronik HCV enfeksiyonu olan bireylerde kriyoglobulinemi ve Hodgkin olmayan lenfoma gelişme riski artmaktadır (39). Ek olarak, bu hastalar, inme ve miyokardiyal perfüzyon bozukluklarının sonucu olarak kardiyovasküler mortalitede artışa yol açabilecek insülin direnci ve diabetes mellitus riski altındadır (40). Son olarak, yorgunluk, kronik HCV enfeksiyonu olanlarda ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (HRQOL) daha düşük olan hastalarda daha yaygındır; yorgunluk ve HRQOL skorları SVR elde edildikten sonra düzelir (10).

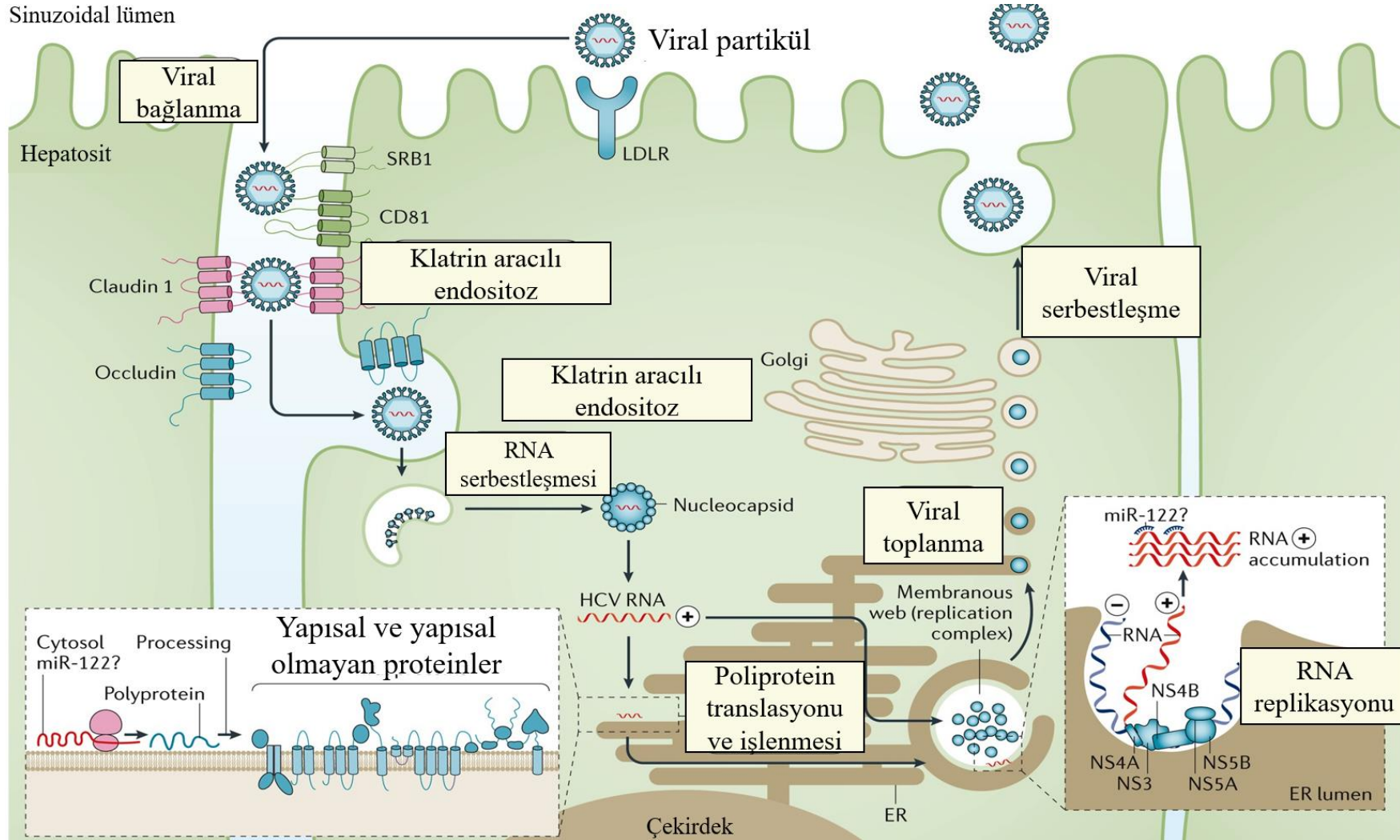
2.3. Mekanizmalar/Patofizyoloji

HCV, Flaviviridae ailesinin ve GB virüs B'yi ve yakın zamanda tanımlanan primat olmayan, kemirgen ve yarası hepacivirüslerini de içeren Hepacivirus familyasının bir üyesidir (41,42). HCV virionları 45-65 nm çapındadır ve iki zarf glikoproteininin (E1 ve E2) sabitlendiği bir lipit çift tabakası içinde zarf şeklinde sarılmıştır. Zarf, küçük bazik HCV çekirdek proteininin çoklu kopyalarından oluşan ve yaklaşık 9,6 kb'lik pozitif iplikli RNA genomunu içeren ikosahedral olmayan nükleokapsidi çevreler. Yapısal proteinler (core, E1 ve E2) açık okuma çerçevesinin amino-terminal kısmı tarafından kodlanırken, kalan kısım yapısal olmayan proteinleri (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B) kodlar (43). HCV viryonları, lipoviropartiküller olarak da bilinen, konakçı düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) ve çok düşük yoğunluklu lipoproteinleri (VLDL) ile ilişkilidir. Lipoviropartiküller ayrıca apolipoprotein (APO) B ve APOC ve APOE gibi diğer değiştirilebilir apolipoproteinleri içerir (44). Enfekte hastaların kanında zayıf bulaşıcı zarfsız viral kapsidler de bulunabilir (10).

HCV çok heterojen bir virüstür. Dünyanın çeşitli bölgelerinde izole edilen HCV suşlarının filogenetik analizleri, 1-7 olarak adlandırılan yedi ana HCV genotipinin tanımlanmasına yol açmıştır. HCV genotipleri, küçük harflerle (1a, 1b, vb.) tanımlanan çok sayıda alt tip içerir. Genotip, hastalığın seyrini ve antiviral tedaviye yanıtı etkiler (45).

2.3.1. HCV yaşam döngüsü

Viral bağlanma, iki zarf glikoproteini olan E1 ve E2'yi, lipoviropartiküllerin yüzeyinde bulunan apolipoproteinleri ve birkaç hücre yüzeyi molekülünü içerir (**Şekil 3**). Glikozaminoglikanlar ve LDL reseptörü, düşük afiniteli ilk hücre bağlanmasında rol oynuyor gibi görünmektedir. Daha sonra, E1-E2, CD81 ve çöpçü reseptör sınıf B üye 1 ile etkileşime girerken, hücre girişi için claudin 1, okludin ve muhtemelen claudin 6 veya claudin 9, epidermal büyüme faktörü reseptörü veya ephrin reseptörü tip A2 gibi diğer moleküller gereklidir (46). Bu çoklu reseptör kompleksi, hücre içine girişte aracılık eder ve organ ve tür özgüllüğü içermektedir. E2 zarf glikoproteini, immünodominant nötralizasyon epitoplarının rolünü oynayan hiperdeğişken bölgeleri içerir. Hastaların serumlarında bu hiperdeğişken bölgelere karşı oluşan antikolar koruyucudur. HCV-reseptör kompleksleri, doğrudan hücre-hücre iletimini sağlayan sıkı bağlantılarla ilişkilidir (47). Bağlanmadan sonra, HCV'nin hücrelere girişi, kltrin aracılı endositoz ile sonuçlanır, ardından viral ve endozomal membranlar arasında füzyon gerçekleşir, bu da nükleokapsidin sitoplazmaya salınmasına yol açar. E1 zarf glikoproteininin fusogen (hücre füzyonunu kolaylaştıran glikoprotein) olduğu düşünülmektedir (10).



Şekil 3. Viral bağlanma, klatrin aracılı endositoz, poliprotein translasyonu ve işleme, RNA replikasyonu ve son olarak viral toplanma ve salıvermeyi içeren hepatit C virüsü (HCV) yaşam döngüsünün şematik gösterimi.

2.3.2. Patofizyoloji ve doğrudan etkili antiviraller (DAA)

2.3.2.1. DAA'nın hedefleri

HCV yaşam döngüsündeki basamaklar, DAA'lar için hedefler sağlar (48,49). NS3/4A proteaz blokajı viral poliproteinini olgunlaşmasını engelleyerek hücre içi yaşam döngüsünü engellediğinden, antiviral müdahale için ana hedef olarak tanımlanmıştır. Replikasyon, antiviral ilaçlar için ana hedef olarak tanımlanmıştır. Replikasyon, NS5B inhibitörleri tarafından doğrudan inhibe edilebilir. Bunlar, iki tur fosforilasyon ile hücre içinde aktive edildikten sonra RNA zinciri sonlandırıcıları olarak işlev gören nükleotid analoglarını ve enzimin allosterik bölgelerini hedef alan ve onu işlevsiz hale getiren NS5B'nin nükleozid olmayan inhibitörlerini içerir. NS5A inhibitörleri, NS5A'nın düzenleyici rolünü değiştirir ve replikasyon kompleksini bozar, böylece HCV replikasyonunu güçlü bir şekilde inhibe eder; ayrıca viral birleşme ve salınımı da inhibe edebilmektedirler. Bilinen DAA hedeflerinin yanı sıra, konak hedefli replikasyon önleyici yaklaşımlar ilgi çekicidir. Siklosporin A'nın immünosupresif olmayan analogları tarafından siklofilin inhibisyonu güvenilirdir; ancak siklofilin inhibisyonu ile ilgisi olmayan yan etkiler nedeniyle şimdiye kadar hiçbir ilaç piyasaya çıkmamıştır. miR-122 antagonistleri, enjekte edilebilir bir formda klinik uygulamaya kadar ulaşmıştır, ancak güvenlik sorunları pratikte uygulama açısından beklemeye neden olmuştur (50).

2.3.2.2. DAA'lara karşı direnç

Hepatit C virüs türlerini oluşturan viral popülasyonlar, replikasyon sırasında oluşturulan ve müteakip virüs replikasyonunda seçilen amino asit polimorfizmleri açısından farklılık gösterir. Bir DAA tarafından hedeflenen bir bölgede mevcut olan doğal polimorfizmler, spesifik DAA'ya karşı azalmış bir duyarlılık gösterebilir. DAA uygulaması sırasında, ilaca (veya ilaçlara) karşı duyarlılığı azaltılmış viral varyantlar 'viral direnci' oluşturur. Dirençle ilişkili bölgeler RAS olarak adlandırılmaktadır (19).

2.3.3. İmmün yanıt

Hepatit C virüs viral klirensi için hem doğal hem de adaptif immün yanıtlar önemlidir. Doğuştan gelen bağışıklık tepkisi için, doğal öldürücü (NK) hücreler, HCV enfeksiyonununa karşı savunmada rol oynuyor gibi görünmektedir; belirli NK hücre reseptör genlerinin viral klirens ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (51). Adaptif immün tepkiler için,

hümmoral antikor ve T hücreleri tepkileri genellikle viral enfeksiyonların kontrolünde rol oynamaktadır. HCV enfeksiyonu için, virüsün yüksek değışkenliği nedeniyle çoğu antikorun HCV'ye karşı savunmada hiçbir ilgisi yok gibi görünmektedir. Bununla birlikte, belirli epitoplara karşı nötrale edici antikorlar koruyucu olabilir (52) ve nötrale edici antikorların hızlı uyarılması, enfeksiyonun kontrolü ile ilişkilendirilmiştir (53). Enfeksiyona müdahale konusunda çoğu bilgi T hücrelerinde mevcuttur. Spesifik CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtları, spontan viral klirens ile ilişkilidir ve bu cevabın boyutu enfeksiyonun kalıcılığına bağlanır (54). Birkaç çalışma, akut HCV enfeksiyonu kronikleştiğinde dolaşımdaki T hücrelerinin subtiplerinin sıklığında ve oranında bir azalma olduğunu göstermiştir (55,56). Şempanzelerde yapılan çalışmalar, T yardımcı hücre aktivitesinin kaybının, CD8+ T hücrelerinden virüsün kaçmasına neden olduğuna ve bu sürecin viral kalıcılık ile sonuçlandığına dair kanıtlar sağlamıştır (57). Şempanzelerde deneysel olarak oluşturulan CD8+ T hücrelerinin azaltılması sonucunda, CD8+ T hücreleri tepkisi düzelene kadar viral kalıcılığın devam ettiği gösterilmiştir (57).

Hepatit C virüsü, enfeksiyonun kalıcılığını arttırmak amacıyla birkaç immün sistemden kaçış veya kaçınma stratejisi geliştirmiştir (58). Örneğın, HCV NS3/4A proteini, IFN yolunu indüklemek için HCV patojeni ile ilişkili moleküler modellere tepki veren iki konakçı sinyal yolunu aktif bir şekilde etkisiz hale getirebilir. Bununla birlikte, IFN ile uyarılan genler, akut HCV enfeksiyonu sırasında indüklenir, ancak bu yanıt, virüsü temizlemede çok etkili değildir. IFN'ye duyarlı genlerin ekspresyonu kronik enfeksiyonda daha yüksektir (59).

Ek olarak, kronik HCV enfeksiyonuna progresyon bağışıklık tepkilerinin değışmesi ile ilişkilidir. Mukoza ile ilişkili T hücreleri seviyeleri, kronik HCV enfeksiyonunda ciddi şekilde azalır (60). NK hücreleri, kronik HCV enfeksiyonu sırasında fenotipsel ve fonksiyonel değışiklikler sergiler (61). Ek olarak, karaciğeri infiltre eden intrahepatik T hücreleri azalmış ve fonksiyonunu yitirmiştir (62,63). Akut ve kronik HCV enfeksiyonunda doğuştan gelen ve edinilmiş bağışıklık tepkilerinin incelendiği çok sayıda çalışmaya rağmen, doğal ve edinsel bağışıklık tepkileri arasındaki kesin etkileşim, viral kalıcılık açısından net olarak aydınlatılamamıştır (10).

2.3.4. HCV ile ilişkili karaciğer bozukluklarının patogenezi

Hepatik stellat hücrelerin aşırı miktarda fibröz ekstraselüler matriks üreten miyofibroblastlara aktivasyonu ile karakterize edilen fibrojenik süreç, kronik HCV enfeksiyonunun ana komplikasyonudur (64). Progresif karaciğer fibrozuna ve nihayetinde siroz gelişimine ve çeşitli komplikasyonlara yol açar. Lokal inflamasyon, fibrojenik sürecin önemli bir nedenidir. Kronik HCV enfeksiyonu, viral epitoplara ekspres eden enfekte hepatositlere yönelik oksidatif stres ve bağışıklık tepkisinin bir sonucu olarak kronik karaciğer iltihabı ile ilişkilidir (65). Kronik HCV enfeksiyonu sırasında gözlenen T yardımcı-2 hücre yanıtının kronik inflamasyonda önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Ek olarak, enfekte hepatositlerde çok sayıda büyüme faktörü, kemokin ve sitokin üretilir; bu faktörler, bağışıklık hücrelerinin artışına, lokal inflamatuvar yanıtın sürdürülmesine ve hepatic stellat hücrelerin aktivasyonuna zemin hazırlar (66). Hepatositlerin CD8+ T hücresi kaynaklı apoptozu, inflamasyonun sürdürülmesinde ve hepatic stellat hücrelerin etkinleştirilmesinde de önemli bir role sahiptir (67,68). Virüsün kendisi fibrojenik sürece katılabilir; gerçekten de, HCV'nin hepatic yıldız hücreleri ile doğrudan etkileşime girdiği öne sürülmüştür ve bu etkileşim fibrojenik süreci hızlandırmaktadır (64). Son olarak, HCV enfeksiyonu sırasında hepatosit proliferasyonundaki değişikliklerin de karaciğer fibrozunun ilerlemesinde rol oynadığı görülmektedir. Bu değişiklikler, HCV proteinleri ile hücre döngüsünün düzenlenmesinde yer alan proteinler arasındaki doğrudan hücre içi etkileşimlerden ve enfeksiyon sırasında üretilen oksidatif stres tarafından indüklenen DNA hasarı ile hücre döngüsü kontrol noktalarının düzensizliğinden kaynaklanmaktadır (10).

Hepatit C ile ilişkili sirozu olan hastalarda yıllık %4-5 kümülatif hepatosellüler karsinom insidansı vardır (69). HCV ile enfekte ve siroz gelişmeyen hastalarda karsinom gelişiminin çok nadir olduğu göz önüne alındığında, hepatosellüler karsinomun ana belirleyicisinin siroz gelişimi olduğu söylenebilir (69). HCV enfeksiyonunun kanserojen süreçte önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. HCV, hücre döngüsünün kontrolünde yer alan moleküler yolları bozabilir. Bununla birlikte, DNA hasarı, hücre döngüsü anormallikleri ve apoptoz kontrolü ile hepatosit transformasyonuna yol açabilir. Ek olarak, enfekte hücrelerin kaybına bağlı gelişen proliferasyon artışı, lokal inflamasyon ve oksidatif stres ile birlikte hepatosit transformasyonunu tetikleyebilir. Lokal immün yanıtın hastalığın karsinoma ilerlemesindeki rolü belirsizliğini korumaktadır (70).

2.4. Teşhis, Tarama ve Önleme

2.4.1. Klinik seyir

Vakaların çoğunda, akut enfeksiyon asemptomatik ve klinik olarak aşikar hastalık olmaksızın ortaya çıkar. Hastaların az bir kısmında sarılık, yorgunluk, batında sağ üst kadranda ağrısı/hassasiyeti veya artralji ile birlikte akut hepatit C görülür. Akut HCV enfeksiyonu, akut semptomatik hepatit C şeklinde ortaya çıkmışsa, kronikleşme oranı asemptomatik enfeksiyondan daha düşüktür. Akut HCV enfeksiyonu, kişilerin yaklaşık %75-85'inde kronik bir enfeksiyona yol açar; 20-30 yıl boyunca, hastaların bir kısmı karaciğer sirozuna ve karaciğer dekompanzasyonu (assit, üst gastrointestinal kanama, hepatorenal sendrom ve hepatik ensefalopati ile karakterizedir) ve hepatoselüler karsinom gibi sirozun diğer sonuçlarına progrese olabilir (10).

Dekompanzasyon semptomları gelişmeden önce, hastalar yorgunluk, kilo kaybı, kas ve eklem ağrısı veya sağ üst kadranda rahatsızlık hissi, ağrı veya kaşıntı gibi semptomlar yaşayabilir. Progresyon rutin olarak ilerleyen bir süreç değildir ve hastanın yaşı, erkek cinsiyeti, alkol tüketimi ve eşlik eden hepatit B virüsü (HBV) ve HIV gibi diğer virüslerle veya şistozomiyaz gibi diğer bulaşıcı ajanlarla enfeksiyon gibi çok sayıda faktör aracılığıyla hızlandırılabilir. Kronik HCV enfeksiyonu olan birçok hasta, yıllarca asemptomatik kalır ve yaşamı tehdit eden bu hastalıktan ancak siroz geliştikten sonra haberdar olur (71).

Akut ve kronik HCV enfeksiyonunun doğal seyri ve dolayısıyla klinik sonucu, her bulaşıcı hastalıkta olduğu gibi bulaşıcı ajan ve konakçı arasındaki etkileşim, özellikle hastanın bağışıklık sistemi ile ilişkili olarak değişmektedir. Viral replikasyon seviyesi hastalığın doğal seyrini ve sonucunu göstermemektedir; ancak özellikle pegile (PEG)-IFN + ribavirin tedavisine yanıtının bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir. DAA tedavisi için ise daha az önemlidir. Bununla birlikte, klinik seyir ve tedavi yanıtı açısından viral genotipler farklılık gösterir. HCV genotip-3 enfeksiyonu, diğer genotiplerden daha fazla hepatoselüler karsinom gelişimi riski dahil olmak üzere daha agresif bir seyir izlemektedir. HCV genotip-1 ile enfekte olan hastalar, PEG-IFN + ribavirin ile tedavi edilmesi en zor olan olgulardır. Diğer taraftan HCV genotip-3 enfeksiyonu olan hastalar ise DAA'larla tedavi edilmesi en zor olanlardır (10).

Tedavi yanıtında HCV subtipleri de önemlidir. HCV genotip-1a için, 3D rejim olarak adlandırılan tedavi rejimine (ombitasvir/paritaprevir ritonavir ile güçlendirilmiş

(paritaprevir/r) + dasabuvir) ve yakın zamanda onaylanmış elbasvir/grazoprevir (tek bir tablet kombinasyon tedavisi) rejimine yanıt oranları daha düşüktür (10).

2.4.2. Tanı ve takip

HCV enfeksiyonunu teşhis etmek ve izlemek için çeşitli virolojik araçlar kullanılabilir. Üçüncü nesil enzime bağlı immünosorbent testler şu anda serum veya plazmada anti-HCV antikörlerinin tespiti için kullanılmaktadır. Bu testler hassas ve spesifiktir, tamamen otomatikleştirilebilirler ve nispeten ucuzdur. Anti-HCV antikörleri saptanabilir hale geldiğinde enfeksiyon ve serokonversiyon arasındaki serolojik dönem değişkenlik gösterir ve ortalama olarak 2 ile 8 hafta arasında değişir; bu nedenle, yalnızca anti-HCV antikörleri için test yapılması erken enfeksiyonu gözden kaçırabilir. Anti-HCV antikörleri daha sonraki süreçte kronik enfeksiyon gelişen hastalarda varlığını sürdürür (72). Vücutlarından tamamen virüsü uzaklaştıran hastalarda anti-HCV antikörleri yıllarca hatta on yıllar boyunca varlığını sürdürür (73). Anti-HCV antikörlerinin tespiti için piyasaya sürülen hızlı tanı testleri, orta ila düşük riskli popülasyonlarda enfekte bireylerin taranması için giderek daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Diğer testlere göre ek avantajı, sadece serum veya plazma ile değil, aynı zamanda parmaktan alınan bir kan örneğinden de doğru sonuç vermesidir (74,75).

HCV RNA'nın saptanması ve sayısal olarak gösterilmesi, aktif enfeksiyonu teşhis etmek (virüs replikasyonunu temsil eder), tedavi endikasyonu olan hastaları belirlemek, antiviral tedaviye yanıtı değerlendirmek ve DAA alan hastalarda tedavi direncini saptamak için önemlidir (76). HCV RNA varlığının tespiti ve düzeyi, hem hassas hem de spesifik olan gerçek zamanlı PCR veya transkripsiyon aracılı amplifikasyon yöntemlerine dayanır. Sonuçlar, ml başına IU cinsinden ifade edilir. HCV genotiplendirmesi ve genotip 1 durumunda alt tip belirlemesi, tedavi endikasyonlarını (tedavi rejimi, tedavi süresi ve ribavirin eklenmesi) yönlendirmek için faydalıdır (72,77).

HCV kor antijeni (HCV nükleokapsid proteini üzerinde eksprese edilen epitoplar) HCV replikasyonunun temsili bir göstergesidir ve hastanın kanında gösterilebilmektedir. Bu nedenle enfeksiyon tanısında ve antiviral tedavi takibinde HCV RNA testlerine alternatif olarak kullanılabilir (78,79) . HCV kor antijeninin tespiti ve kantifikasyonu, otomatik bir enzim immüno-analizine dayanır. HCV kor antijeninin en düşük saptama sınırı, HCV genotipine göre ml başına 500–3.000 HCV RNA IU'ya eşittir. HCV kor antijeni,

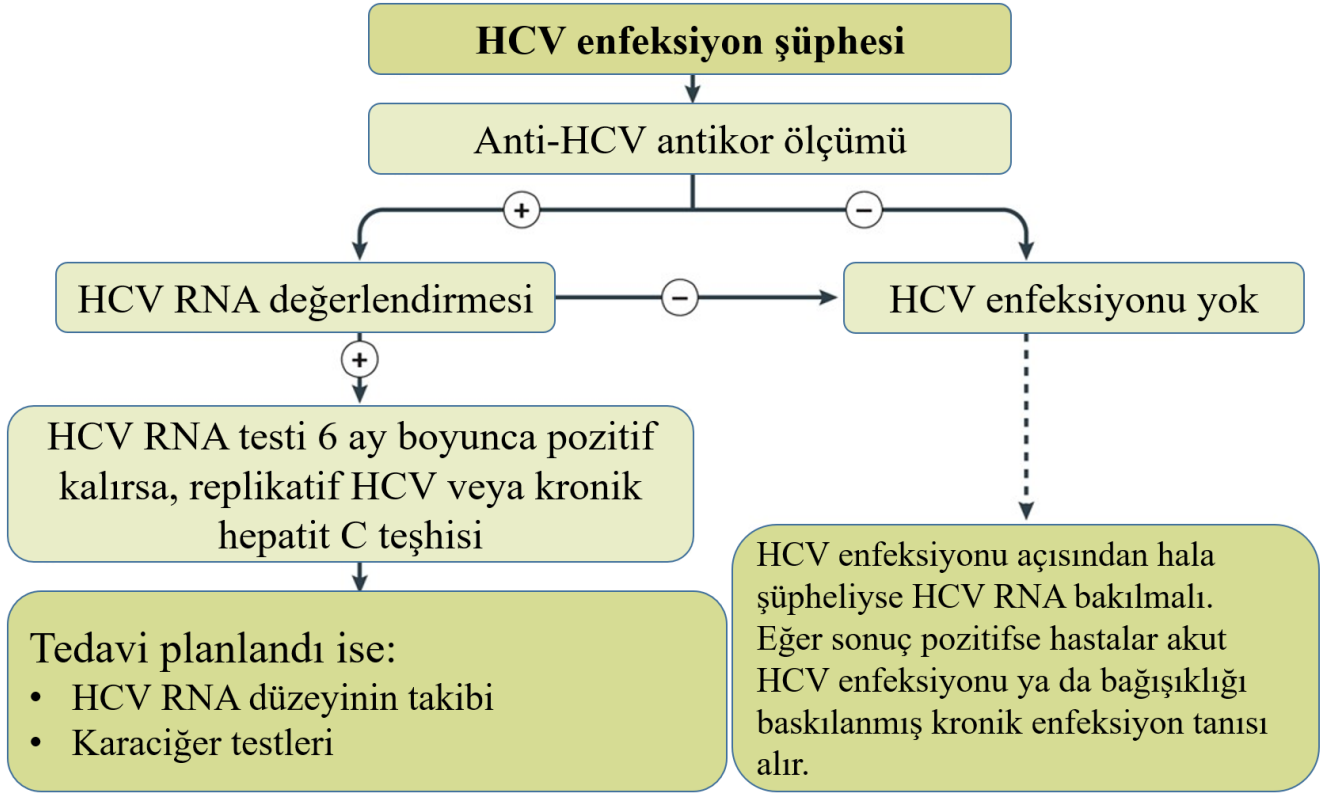
enfeksiyonu teşhis etmek ve antiviral tedaviye SVR'yi değerlendirmek için HCV RNA testine uygun maliyetli bir alternatiftir. Ancak bu test klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmamaktadır (10).

2.4.3. Tanı algoritması

HCV enfeksiyonu için tanı testleri, transaminazlar olan alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) gibi kanda değerlendirilen karaciğer fonksiyon test yüksekliği saptanan tüm hastalara uygulanmalıdır; bu enzimlerin seviyelerindeki artışlar, karaciğer hücresi ölüm oranlarının ve dolayısıyla hasarın arttığını gösterir (10).

HCV taraması ve teşhisi, enzime bağlı bir immünosorbent test veya hızlı bir tanı testi ile anti-HCV antikörlerinin tespitine dayanır. Yakın zamanda maruz kalma veya ciddi immün sistem baskılanması yoksa, negatif sonuç enfeksiyonun olmadığını gösterir. Anti-HCV antikörlerinin pozitif olması durumunda, aktif enfeksiyonu doğrulamak için HCV RNA veya HCV kor antijeninin tespiti yapılmalıdır. Nedeni bilinmeyen akut hepatitten şüpheleniliyorsa, hem anti-HCV antikörlerinin hem de HCV RNA'nın (veya HCV kor antijeninin) varlığı belirlenmelidir. Antikörler olmaksızın sadece HCV RNA'nın tespit edilmesi akut HCV enfeksiyonunu gösterir; akut HCV enfeksiyonunu destekleyen serokonversiyonu göstermek için birkaç hafta sonra ikinci bir test yapılmalıdır. Yalnızca anti-HCV antikörleri varsa, hasta geçmişte antiviral tedaviyi takiben HCV enfeksiyonunu kendiliğinden atlatmış olabilir veya sonuç yanlış pozitifdir. Her iki belirtecin aynı anda bulunması enfeksiyon varlığını göstermektedir; ancak akut enfeksiyonu kronik enfeksiyondan ayırmaz (10).

Kronik hepatit C, akut enfeksiyondan sonra 6 ay boyunca HCV RNA'nın kalıcılığı olarak tanımlanır ve anti-HCV antikörleri ile HCV RNA'nın eşzamanlı varlığı ile karakterize edilir. Tedavi endikasyonu olan hastalarda tedavi rejimini (DAA'ların seçimi, tedavi süresi ve ribavirin eklenmesi) modifiye etmek için genotip veya alt tip tayini yapılmalıdır (10).



Şekil 4. HCV tanı algoritması (eksi ok negatif sonuçları, artı ok pozitif sonuçları gösterir)

Virolojik araçlar özellikle kronik hepatit C tedavisinin izlenmesi açısından faydalıdır (76). Tedavinin amacı, tedavinin bitiminden 12 hafta sonra serumda saptanamayan HCV RNA (veya HCV kor antijeni) düzeyi olarak tanımlanan ve enfeksiyonun kesin tedavisine karşılık gelen SVR'dir (80,81). Teoride, saptanabilir HCV RNA'sı olan tüm hastalar antiviral tedavi adaydır. Tedavi etkinliğinin izlenmesi, tedavi sırasında ve sonrasında HCV RNA düzeylerinin (veya HCV kor antijeninin) tekrarlanan ölçümlerine dayanır. IFN içermeyen tedavi rejimlerinde, başlangıçta, 2. haftada veya 4. haftada (tedaviye uyumu değerlendirmek için), tedavinin sonunda ve tedavinin bitiminden 12, 24 veya 48 hafta sonra HCV RNA düzeylerinin değerlendirilmesi önerilir (76).

RAS testinin endikasyonları hala belirsizdir. Genel olarak, direnç testi birinci basamak tedaviden önce yapılmamalıdır, çünkü tedavi eden hekimlerin çoğunun bu testlere ulaşılabilirliği sınırlıdır ve sonucun tedavi kararını etkilemesi zordur. Bununla birlikte, mümkün olduğunda, tedavi öncesi direnç testi, başlangıçta saptanabilir NS5A RAS'ları olan hastalarda tedavinin yoğunlaştırmasını destekleyeceğinden yardımcı olabilir. Şu anda, önceden var olan NS5A RAS, NS5A inhibitörü içeren rejimlerle tedaviyi takiben başarısızlık

için son derece önemli görünmektedir. Daklatasvir + asunaprevir rejiminin onaylandığı ve HCV genotip 1b enfeksiyonu olan hastalar için kullanıldığı Japonya ve Kore gibi Asya ülkelerinde, tedavi öncesi NS5A RAS testi günlük pratikte uygulanabilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve Avrupa'da yakın zamanda onaylanan elbasvir/grazoprevir rejimi için, HCV genotip 1a enfeksiyonu olan hastalarda tedavi öncesinde NS5A RAS testi önerilmektedir (82). Direnç testi (NS3 proteaz, NS5A ve NS5B polimeraz bölgeleri dahil), yeniden tedavi sırasında DAA içeren bir rejimde başarısız olan hastalarda, yeniden tedavi için ilaç seçimine ve tedavi süresine rehberlik etmesi açısından yararlıdır (10).

HCV enfeksiyonu, fibroz, siroz ve hepatosellüler karsinom dahil olmak üzere karaciğer komplikasyonlarına yol açabilir. Kronik hepatit C'li hastalarda karaciğer parametrelerinin izlenmesi gereklidir. Karaciğer biyopsisinin yanı sıra, serum fibrozis belirteçleri veya geçici elastografi ile karaciğer sertliği ölçümü gibi invaziv olmayan yöntemler sirozu teşhis etmek veya dışlamak için iyi bir şekilde oluşturulmuştur. Karaciğer biyopsileri, güncel pratikte fibroz seviyesini (karaciğer hastalığının evrelemesi) belirlemek için daha az sıklıkta kullanılmaktadır. Yukarıda belirtildiği gibi non-invaziv testler daha sık tercih edilir (10).

Karaciğer hastalığının ciddiyetini ve prognozunu değerlendirmek için skorlama sistemleri geliştirilmiştir.

Child-Pugh skorlama sistemi

Child-Pugh skorlama sistemi, kronik karaciğer hastalığının prognozunu beş klinik ölçüme dayanarak değerlendirir (83,84):

- Toplam bilirubin seviyesi,
- Serum albümin seviyesi,
- Protrombin zamanı,
- Asit şiddeti
- Hepatik ensefalopati derecesi.

Hastalar, öngörülen sağkalım sürelerine göre üç grupta sınıflandırılır.

- Child-Pugh skoru A: İyi korunmuş karaciğer fonksiyonu ve medyan 2 yıllık sağkalım %85,

- Child-Pugh skoru B: Orta derecede karaciğer disfonksiyonu ve medyan 2 yıllık sağkalım %57,
- Child-Pugh skoru C: Ciddi, dekompanze karaciğer disfonksiyonu medyan 2 yıllık sağkalım %35

Son Aşama (end-stage) Karaciğer Hastalığı Modeli

Son Aşama Karaciğer Hastalığı Modeli, serum bilirubin düzeyi, serum kreatinin düzeyi ve protrombin zamanına dayalı olarak kronik karaciğer hastalığının ciddiyetini ve prognozunu değerlendirmek için kullanılan bir skora sistemidir. Değer ne kadar yüksek olursa, ölüm riski o kadar yüksek olur (10).

HCV taraması için öneriler

Çoğu ülkede, yüksek risk altındaki aşağıdaki popülasyonlarda HCV testlerinin yapılması önerilir (10):

- Mevcut veya geçmişteki enjeksiyon içi uyuşturucu kullanım öyküsü olanlar,
- 1990 yılından önce pıhtılaşma faktörü kullananlar
- Transfüzyon sonrası HCV pozitif olan bir donörden kan alanlar ve 1990 yılı öncesinde kan, kan bileşenleri veya organ nakli alıcıları
- Halihazırda veya önceden uzun süreli hemodiyalize girenler ve kalıcı olarak yüksek düzeyde ALT değeri olanlar
- Geçmişte cerrahi ve endoskopik müdahaleler gibi invaziv tıbbi prosedürleri olan kişiler
- HIV enfeksiyonu olan bireyler
- Sağlık ve kamu güvenliği çalışanlarında HCV-pozitif kişilere müdahalede iğne batması, kesici delici alet yaralanması veya mukozal maruziyet
- HCV pozitif kadınlardan doğan çocuklar
- Birden fazla cinsel partneri olan bireyler
- Doğum kohort taramaları (Örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde doğum 1945 ile 1965 arasında doğan kişilerin tamamında yapılmıştır.)

2.4.4. HCV enfeksiyonunun önlenmesi

Hepatit C virüsü (HCV) bulaşmasını önlemek için öneriler şunlardır (10):

Kan veya kan ürünlerine doğrudan maruz kalmaktan kaçının. Tıbbi çalışanları ve sağlık hizmeti sunucularını hedefleyen bu öneri, kanla her türlü doğrudan temastan kaçınmak için ihtiyati tedbirleri teşvik eder. İşyerinde kan almak için kullanılan tüm cihazlar, HCV enfeksiyonunu önlemek için güvenli bir şekilde atılmalı veya uygun şekilde sterilize edilmelidir. Sağlık çalışanları, evrensel kan ve vücut sıvısı önlemlerine uymalı ve iğneleri ve diğer keskin nesnelere güvenli bir şekilde kullanılmalıdır (10).

İğneleri veya kişisel bakım ürünlerini paylaşmayın. İntravenöz uyuşturucu kullananların HCV ile enfekte olma riski yüksektir; çünkü çoğu kişi yasadışı uyuşturucu kullanımında kullanılan enjektörleri ve diğer ekipmanları paylaşır. Diş fırçası, tıraş bıçağı ve makas gibi bazı kişisel bakım ürünleri de potansiyel olarak HCV enfeksiyonunu bulaştırabilecek az miktarda kanla kontamine olabilir (10).

Yalnızca uygun hijyen prosedürlerine sahip lisanslı dövme ve piercing salonlarını kullanın. Merdiven altı uygulayıcılardan kaçınılmalıdır (10).

Riskli cinsel aktivitelerden kaçının. Birden fazla partnerle cinsel ilişkiye giren kişiler, HCV enfeksiyonu da dahil olmak üzere cinsel yolla bulaşan hastalıkların yayılmasını önlemek için her zaman lateks prezervatif kullanmalıdır. Erkeklerle cinsel ilişkiye giren HIV bulaşmış erkekler, cinsel bulaşma yoluyla HCV enfeksiyonu açısından oldukça yüksek risk altında olan kişilerdir (10).

2.5. Hastalığın Yönetimi

2.5.1. Akut hepatit C'de yönetim

Önceki yıllarda akut hepatit C tedavisine yönelik öneriler yayınlanmış olsa da halen tartışılmaktadır (85,86). Yalnızca kanıtlanmış HCV enfeksiyonu olan, yani serumda saptanabilir HCV RNA'sı olan hastalar antiviral tedavi almalıdır. Hepatit C'yi profilaktik olarak tedavi etmek için herhangi bir endikasyon yoktur (örneğin, iğne batması yaralanmasından sonra sağlık çalışanlarında). Artmış karaciğer enzimleri ve bilirubin seviyelerine sahip akut HCV enfeksiyonu olan kişiler (yani, semptomatik akut hepatit C olguları) sıklıkla kendiliğinden iyileşmektedir. Ancak kendiliğinden sınırlanmayan olgularda tedaviye yanıt oranları benzerdir. Akut hepatit C, on yıldan uzun bir süre önce kısa süreli IFN monoterapisi ile >%90'luk SVR oranları ile başarılı bir şekilde tedavi edilmeye başlanmıştır (87). Başlangıçta hastalar geleneksel rekombinant IFN ile tedavi edilse de,

PEG-IFN ile benzer sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir (88). 12 hafta sonra spontan HCV klerensi olmayan hastalarda, acil PEG-IFN monoterapisinin, PEG-IFN + ribavirin ile geciktirilmiş tedaviye göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (89). Genel olarak, IFN bazlı tedavilerle yüksek SVR oranlarına ulaşılmıştır (10).

HCV genotip-1 enfeksiyonu olan hastalar için DAA tedavileriyle ilgili ilk sonuçlar 2016 yılında bildirilmiştir (90). Sofosbuvir/ledipasvir ile 6 haftalık tedaviden sonra, hastaların %100'ünde iyileşme olduğunun göstergesi olarak SVR elde edilmiştir. Akut hepatit C'li HIV pozitif olan hastalarda 12 hafta sonra daha düşük SVR oranları bildirilmiştir (91). Güncel tedavi rejimlerinden olan sofosbuvir/velpatasvir ile ilgili çalışmalar, mümkün olan en kısa tedavi rejimini keşfetmek ve bir pan-genotipik rejim geliştirmek için halen devam etmektedir. HCV DAA tedavisi henüz akut HCV enfeksiyonu için onaylanmamış olsa da, sonuçlar en azından HCV mono-enfekte hastalarda cesaret vericidir; ancak etkinliği doğrulamak için çok merkezli prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (10).

2.5.2. Kronik hepatit C'de yönetim

DAA'ların kullanıma girmesi, kronik HCV enfeksiyonunun tedavisinde bir devrime yol açmıştır. Son yıllarda yapılan araştırmalar, HCV yaşam döngüsünde önemli basamaklarda yer alan üç proteini hedef alan DAA'ların geliştirilmesine yol açan HCV yaşam döngüsünün aydınlatılmasını sağlamıştır: NS3/4A proteaz, NS5B polimeraz ve NS5A proteini. Bu farklı DAA'ların ribavirinli veya ribavirinsiz olarak bir ila üç ilaçlı kombinasyonu, %90-100'lük kür oranları sağlamaktadır. Her birkaç ayda bir yeni ilaç onayları ile hızla büyüyen HCV tedavi alanı sayesinde, HCV tedavi önerileri düzenli olarak güncellenmektedir. Bu nedenle, ulusal ve uluslararası bilimsel toplulukların, özellikle EASL (www.easl.eu) ve AASLD (www.aasld.org) ile birlikte Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği'nin (IDSA; www.idsociety.org) HCV uygulama tavsiyelerini düzenli olarak takip etmek önemlidir (10).

Kronik hepatit C ve serumda saptanabilir HCV RNA'sı olan tüm hastalar antiviral tedavi için adaydır. Tedaviye başlamadan önce karaciğer hastalığının diğer nedenlerinin dışlanması ve biyokimyasal hastalık aktivitesi ve karaciğer hastalığının evresinin değerlendirilmesi gerekir. Bugün itibariyle, HCV tedavisine bireyselleştirilmiş bir yaklaşım hala önerilmektedir. 8, 12, 16 veya 24 hafta boyunca ribavirinli veya ribavirinsiz hangi rejimin tercih edileceği viral genotipe, subtipte, hastanın sirozu olup olmadığına, önceki

tedavi deneyimine ve bazı durumlarda ilaç maliyetlerine bağlıdır. Batı (Avrupa ve Kuzey Amerika) ve Japonya'da tamamen oral, IFN'siz DAA rejimleri tercih edilirken, dünyanın bazı bölgelerinde, örneğin birkaç Asya ülkesinde, IFN bazlı rejimler hala en sık kullanılan seçenektir. 2014 ve 2016 arasında, üç viral proteine karşı 11 farklı DAA onaylanmıştır (**Tablo 1**). Güncel olarak onaylanan rejimler arasında Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve Avrupa'da elbasvir/grazoprevir ve Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da sofosbuvir/velpatasvir yer almıştır. Elbasvir/grazoprevir, HCV genotip 1a veya genotip 4 ile enfekte hastalar ve önceden NS5A RAS'ları olan hastalar dışında 12 hafta süreyle verilir. Bu hastalarda tedavi başarısızlığını önlemek için 16 haftalık elbasvir/grazoprevir + ribavirin önerilir (92). Sofosbuvir/velpatasvir, günde bir kez sabit doz kombinasyonu olarak verilir, pan-genotiptir ve 12. haftada SVR yüzdesi >%95'tir (93–95). Sofosbuvir/velpatasvir, Child-Pugh skoru B olan veya HCV genotip-3 ile enfekte olan hastalar dışında 12 hafta boyunca ribavirinsiz verilir; bu hastalara 12 haftalık sabit doz sofosbuvir/velpatasvir + ribavirin kombinasyonu verilmelidir (93–95).

Tablo 1. Çeşitli tedavi rejimlerinin antiviral aktivitesi

Tedavi rejimi	Genotip					
	1	2	3	4	5	6
Onaylı						
Sofosbuvir + ribavirin	X	X	X	X	X	X
Sofosbuvir + PEG-IFN + ribavirin	X	X	X	X	X	X
Sofosbuvir/ledipasvir	X	-	-	X	X	X
Sofosbuvir/velpatasvir	X	X	X	X	X	X
Sofosbuvir + simeprevir	X	-	-	X	-	-
Sofosbuvir + daklatasvir	X	X	X	X	X	X
Ombitasvir/paritaprevir/r + dasabuvir (ribavirin ile veya ribavirin olmadan)	X	-	-	-	-	-
Ombitasvir/paritaprevir/r + ribavirin	-	-	-	X	-	-
Elbasvir/grazoprevir	X	-	-	X	-	-
Daklatasvir + asunaprevir	X	-	-	-	-	-
Klinik gelişimin ileri aşaması						
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	X	X	X	X	X	X
Ruzasvir/grazoprevir/MK-3682	X	X	X	X	X	X
Glekaprevir/pibrentasvir	X	X	X	X	X	X

HCV'ye karşı etkili üç önemli DAA sınıfı şu şekildedir (10):

NS3/4A proteaz inhibitörleri

Bu sınıftaki tüm ilaç isimleri 'previr' ile biter; proteaz inhibitörleri olarak da adlandırılır (10).

- Boceprevir: Birinci nesil doğrudan etkili antiviral ajan (DAA)
- Telaprevir: Birinci nesil DAA
- Paritaprevir
- Simeprevir
- Asunaprevir
- Grazoprevir

NS5B polimeraz inhibitörleri

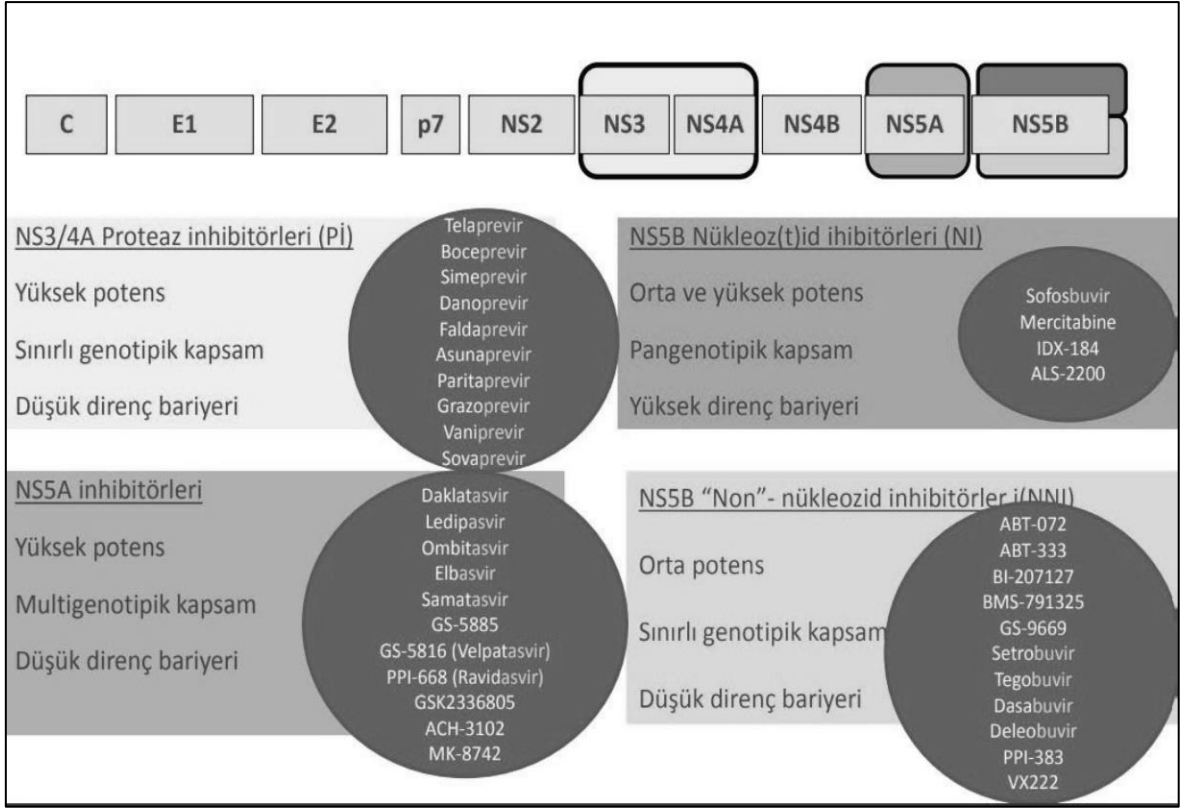
Bu sınıftaki tüm ilaç isimleri 'buvir' ile biter; polimeraz inhibitörleri olarak da adlandırılır (10).

- Sofosbuvir: Bir nükleotid inhibitörü, enzimlerin aktif bölgesinde etki eder, zincir sonlanmasında rol oynar ve genotipe spesifik değildir
- Dasabuvir: Nükleotid olmayan bir inhibitör, enzimin aktif bölgesine bağlanmaz ancak enzimin üç boyutlu yapısını değiştirir ve bu nedenle enzimatik fonksiyonu inhibe eder ve genotipe özgüdür.

NS5A replikasyon kompleksi inhibitörleri

Bu sınıftaki tüm ilaç isimleri 'asvir' ile biter; NS5A inhibitörleri olarak da adlandırılır (10).

- Daklatasvir
- Elbasvir
- Ledipasvir
- Ombitasvir
- Velpatasvir



Şekil 5. Doğrudan etkili antiviral ajanların özellikleri

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Tipi, Yeri ve Zamanı

Kesitsel olarak hasta kayıtların incelenmesi sonrasında kontrollere davet edilen olgular üzerinden prospektif kohort olarak planlanan bu çalışma 1 Ocak 2011–31 Aralık 2020 tarihleri arasındaki 10 yıllık dönemde NEÜ Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran ve anti-HCV bakılan hastaları kapsamaktadır. Bu olgular arasından HCV RNA bakılmayanlar tekrar kontrole çağrılmıştır.

3.2. Çalışma popülasyonu

İlgili tarihlerde anti-HCV pozitifliği saptanmışken HCV RNA bakılmayan olguların tamamı çalışmanın evrenini oluşturmaktadır.

Kohorta dahil edilme kriterleri:

- Hastanemize 2011-2020 yılları arasında başvurmuş olmak,
- 18 yaşından büyük olmak
- Anti HCV pozitif olmak
- HCV RNA bakılmamış olmak
- Kayıtlı telefon numaralarından ulaşılması
- Çalışmaya katılmayı kabul etmesi
- Tekrar kontroller amacıyla hastaneye başvurması

Dahil edilme kriterlerini karşılamayan olgular çalışma dışında bırakılmıştır.

Ek olarak 2011-2020 tarihleri arasında anti-HCV bakılan olguların bilgilerine hastane kayıtlarından ulaşılarak, bu bilgiler çalışma kapsamında sunulmuştur.

3.3. Araştırma Prosedürü

Çalışma NEÜ Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. 2011-2020 yılları arasında Anti-HCV istenen hastaların dosyaları hastane otomasyon sistemi kullanılarak retrospektif olarak incelendi. Anti-HCV pozitif olup HCV-RNA bakılmayan olguların tamamına hastane kayıtlarında yer alan telefon numaraları üzerinden ulaşılması hedeflendi. Telefon numaraları üzerinden ulaşılan ve kontrol amacıyla hastaneye başvuran olgulardan HCV RNA bakıldı ve sonucu pozitif gelen olgulara uygun tedavi başlandı.

Çalışma kapsamında değerlendirilen parametreler şu şekildeydi:

- Olgulara ait özellikler (yaş, cinsiyet, başvuru yeri)
- Tetkiklere ait özellikler (isteyen bölüm isimleri, tetkik nedeni, tetkik yapılan yıl, mevsim, ay)
- Anti-HCV ve HCV RNA sonucu
- Anti-HCV pozitif olup HCV RNA istenmeyen olguların güncel durumu.
- Tekrar hastaneye başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden olguların laboratuvar sonuçları (kontrol anti-HCV, HCV RNA, hemoglobin, platelet, albümin, total bilirubin, AST, ALT)

Hastaların kanlarında anti-HCV incelemesi elektrokemilüminesans immüneassay yöntemi ile (Elecsys, Roche, Almanya), HCV RNA değerlendirmesi ise real time PCR testi (Real Time HCV Viral Load Assay, Abvott Molacular Inc., Almanya) ile gerçekleştirilmiştir.

3.4. Etik Konular

Bu çalışmanın yapılabilmesi için NEÜ Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onay alınmıştır. Kontrollere çağrılarak verileri kullanılan olgulardan çalışmaya katıldıklarına dair yazılı ve sözlü onam alınmıştır.

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS 21.0 IBM paket programı kullanılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde değerleriyle, sürekli sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler gibi merkez ve yaygınlık ölçütleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasında Ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Verilerin normal dağılmadığı görülmüştür. Sayısal değişkenlerin bağımsız iki grup arasında karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi için $p < 0,05$ olması kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Anti HCV Bakılan ve Pozitifliği Saptanan Olguların Özellikleri

Konya NEÜ Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2011 – 2020 yılları arasında toplam 161.282 kişiye anti-HCV bakılmıştır. Anti-HCV bakılan olguların %6,3'ünün (n = 10.115) test sonucunun pozitif olduğu, %93,7'sinin (n = 151.167) ise test sonucunun negatif olduğu belirlendi.

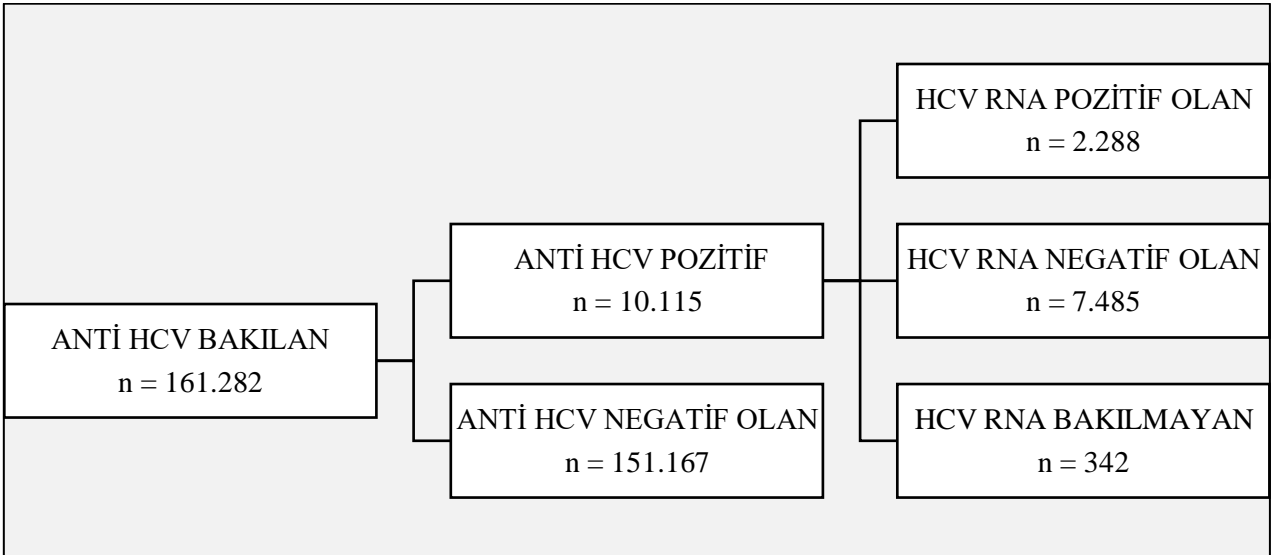
En sık anti-HCV tetkiki isteyen bölümler %8,9 hepatoloji, %7,8 kadın hastalıkları ve doğum ve %7,5 aile hekimliği bölümleriydi.

Tablo 2. Anti HCV tetkiklerinin istendiği bölümlerin dağılımı

Tetkik isteyen bölüm	Sayı	Yüzde
Hepatoloji	14425	8,944
Kadın hastalıkları ve doğum	12598	7,811
Aile hekimliği	12117	7,513
Gastroenteroloji servisi	10850	6,727
Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji	10781	6,685
Romatoloji	10159	6,299
Genel cerrahi	9075	5,627
Hematoloji	8754	5,428
Tıbbi onkoloji	8449	5,239
Acil servis	7362	4,565
Nefroloji	5855	3,630
Göz hastalıkları	4955	3,072
İç hastalıkları	4617	2,863
Üroloji polikliniği	4332	2,686
Fizik tedavi romatoloji	3819	2,368
Yoğun bakım ünitesi	3763	2,333
Deri ve zührevi hastalıkları servisi	3555	2,204
Kulak burun boğaz	3487	2,162
Ortopedi	3375	2,093
Hemodiyaliz ünitesi	2791	1,731
Göğüs hastalıkları servisi	2500	1,550
Plastik cerrahi	2467	1,530
Kalp damar cerrahi	2327	1,443
İş sağlığı ve güvenliği (personel) polikliniği	1522	0,944
Nöroloji servisi	1398	0,867
Beyin cerrahi	1363	0,845

Kardiyoloji	1013	0,628
Endokrinoloji ve metabolizma	921	0,571
İmmünoloji ve allerji hastalıkları	867	0,538
Sağlık kurulu polikliniği	640	0,397
Psikiyatri	416	0,258
Göğüs cerrahi	353	0,219
Anestezi	243	0,151
Radyasyon onkolojisi	51	0,032
Protokol hastası polikliniği	42	0,026
Spor hekimliği	12	0,007
Genetik hastalıklar tanı merkezi	9	0,006
Adli tıp polikliniği	4	0,002
Ağrı (algoloji)	3	0,002
Diyet polikliniği	3	0,002
Diş hastalıkları ve tedavisi	3	0,002
Nükleer tıp	3	0,002
Tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarı	2	0,001
Radyoloji	1	0,001

Anti-HCV pozitifliği saptanan 10.115 olgunun %96,6'sına (n = 9773) HCV RNA bakıldığı; %74,0'ının (n = 7485) HCV RNA negatif, %22,6'sının ise (n = 2288) HCV RNA pozitif olduğu ve tedavi aldığı belirlendi. Anti-HCV pozitifliği saptanan olguların %3,4'üne (n = 342) ise HCV RNA bakılmamıştı.



Şekil 6. Çalışmanın akış şeması

Anti-HCV pozitifliği saptanan olguların %53,3'ü erkekti ve yaş ortalaması $55,12 \pm 16,83$ yıldır. Yapılan tetkiklerin %60,7'si tarama amaçlıyken, %39,3'ü preoperatif tetkiklerdi.

Tablo 3. Anti-HCV pozitif olan olguların cinsiyet ve tetkik nedeninin dağılımı

Değişkenler	Sayı	Yüzde
Cinsiyet		
Erkek	5391	53,3
Kadın	4724	46,7
Tetkik nedeni		
Tarama amaçlı	6140	60,7
Preoperatif tetkik	3975	39,3

Pozitif anti-HCV saptandıktan sonra en sık HCV RNA tetkiki isteyen bölümler %40,1 enfeksiyon hastalıkları, %33,4 hepatoloji, %7,9 gastroenteroloji idi.

Tablo 4. HCV-RNA tetkiklerinin istendiği bölümlerin dağılımı

Tetkik isteyen bölüm	Sayı	Yüzde
Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji	3922	40,13
Hepatoloji/İnflamatuvar barsak hastalığı polikliniği	3262	33,38
Gastroenteroloji servisi	772	7,90
Genel dahiliye	221	2,26
Hematoloji polikliniği	152	1,56
Nefroloji servisi	143	1,46
Fizik tedavi romatoloji	142	1,45
Protokol hastası polikliniği	119	1,22
Romatoloji polikliniği	116	1,19
Genel cerrahi	108	1,11
Yoğun bakım ünitesi	95	0,97
Tıbbi onkoloji	88	0,90

Kadın hastalıkları servisi	75	0,77
Ortopedi servisi	58	0,59
Göğüs hastalıkları servisi	48	0,49
Üroloji servisi	47	0,48
Böbrek transplantasyon polikliniği	44	0,45
Kardiyoloji servisi	37	0,38
Acil yataklı ünite	31	0,32
İmmünoloji ve alerji hastalıkları polikliniği	28	0,29
Endokrinoloji ve metabolizma servisi	28	0,29
Deri ve zührevi hastalıkları servisi	27	0,28
Plastik cerrahi servisi	27	0,28
Aile hekimliği polikliniği	26	0,27
Beyin cerrahi servisi	24	0,25
Kalp damar cerrahi polikliniği-1	24	0,25
Göz hastalıkları servisi	23	0,24
Sağlık kurulu polikliniği	17	0,17
Nöroloji servisi	17	0,17
Hemodiyaliz ünitesi	13	0,13
Göğüs cerrahi servisi	11	0,11
Psikiyatri servisi	9	0,09
Kulak burun boğaz	9	0,09
İş sağlığı ve güvenliği (personel) polikliniği	4	0,04
Radyasyon onkolojisi polikliniği	3	0,03
Göğüs cerrahi polikliniği	1	0,01
Kemik iliği transplantasyon ünitesi	1	0,01
Ağrı (algoloji) polikliniği	1	0,01

4.2. Anti HCV Pozitifliği Saptanan ve HCV RNA Bakılmayan Olguların Özellikleri

Anti HCV pozitif olduğu belirlenmesine rağmen HCV RNA bakılmayan 342 olgunun yaş ortalaması $57,06 \pm 18,96$ yıldır ve anti-HCV düzeyi $6,68 \pm 13,09$ IU/mL idi.

Tablo 5. HCV RNA bakılmayan olguların yaşı ve anti-HCV düzeyinin dağılımı

Değişkenler	Ort \pm SS	Median (min - max)
Yaş (yıl)	$57,06 \pm 18,96$	60 (18 - 97)
Anti-HCV (IU/mL)	$6,68 \pm 13,09$	2,52 (1 - 120)

HCV RNA bakılmayan olguların %51,2'si erkekti, tetkiklerin %58,8'i tarama amaçlı, %41,2'si preoperatif tetkik amacıyla istenmişti.

Tablo 6. HCV RNA bakılmayan olguların cinsiyeti, tetkik nedeni ve anti-HCV sonucunun dağılımı

Değişkenler	Sayı	Yüzde
Cinsiyet		
Erkek	175	51,2
Kadın	167	48,8
Tetkik nedeni		
Preoperatif tetkik	141	41,2
Tarama amaçlı	201	58,8

HCV RNA bakılmayan olguların tetkikleri en sık %12,9 Temmuz, %11,7 Ocak ve %11,1 Şubat aylarında istenmişti. En sık tetkik mevsimi %29,5 yaz aylarıydı ve en fazla %24,2 ile 2020 yılındaydı.

Tablo 7. HCV RNA bakılmayan olguların anti-HCV pozitifliği saptanmasına dair zamansal özelliklerin dağılımı

Anti-HCV pozitifliği saptanma zamanı	Sayı	Yüzde
Tetkik yapılan ay		
Temmuz	44	12,9
Ocak	40	11,7
Şubat	38	11,1
Haziran	38	11,1
Nisan	32	9,4
Ekim	28	8,2
Mart	27	7,9
Eylül	23	6,7
Mayıs	21	6,1
Ağustos	19	5,6
Aralık	17	5
Kasım	15	4,4
Tetkik yapılan mevsim		
Yaz	101	29,5
Kış	95	27,8
İlkbahar	80	23,4
Sonbahar	66	19,3
Tetkik yapılan yıl		
2010	16	4,6
2011	17	4,9
2012	23	6,7
2013	26	7,6
2014	21	6,1
2015	30	8,7
2016	27	7,8
2017	23	6,7
2018	27	7,8
2019	49	14,3
2020	83	24,2

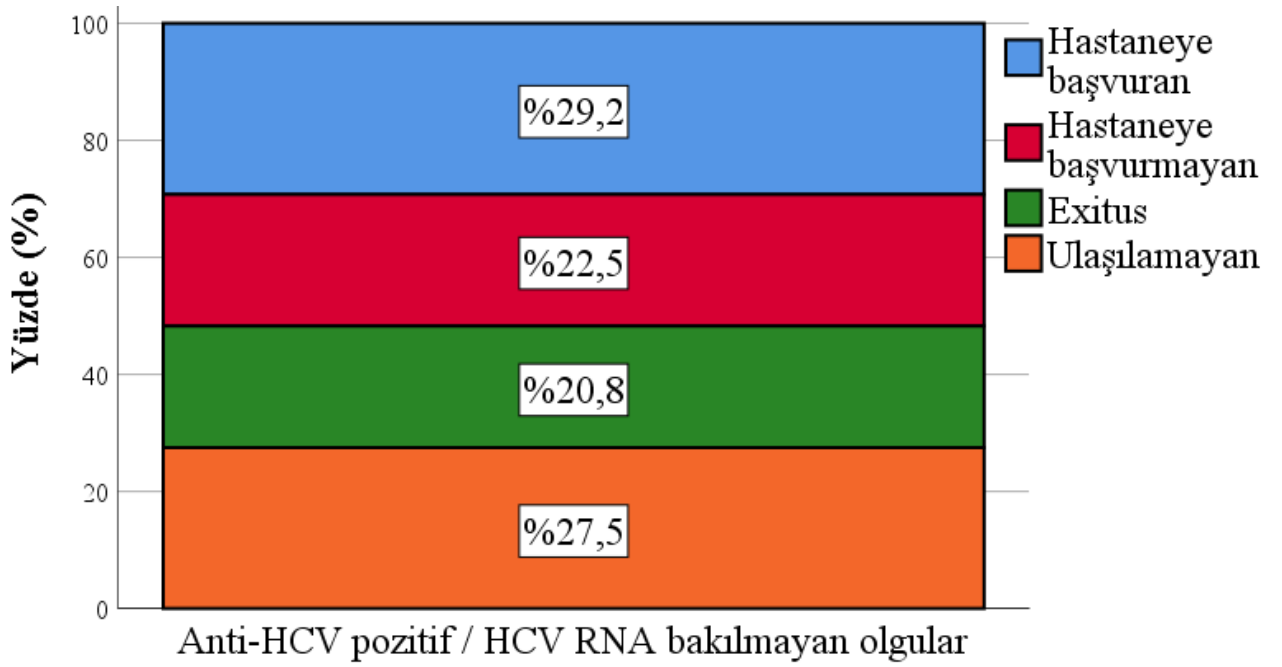
Anti-HCV pozitifken HCV-RNA tetkiki istemeyen en sık bölümler %9,9 genel cerrahi, %8,8 göz hastalıkları ve %8,2 enfeksiyon hastalıklarıydı.

Tablo 8. HCV RNA bakılmayan olguların anti-HCV pozitif olduğunu saptayan bölümlerin dağılımı

Tetkik isteyen bölüm	Sayı	Yüzde
Genel cerrahi	34	9,9
Göz hastalıkları	30	8,8
Enfeksiyon hastalıkları	28	8,2
Hematoloji	24	7,0
Yoğun bakım	22	6,4
Tıbbi onkoloji	21	6,1
Kadın hastalıkları	19	5,6
Gastroenteroloji	17	5,0
Üroloji	16	4,7
Acil servis	14	4,1
Hepatoloji	14	4,1
Romatoloji	13	3,8
Ortopedi	12	3,5
Göğüs hastalıkları	7	2,0
Kardiyoloji	7	2,0
Nefroloji	7	2,0
Plastik cerrahi	7	2,0
Protokol hastası polikliniği	7	2,0
Beyin ve sinir cerrahi	6	1,8
Kalp damar cerrahi	6	1,8
Aile hekimliği	5	1,5
Deri ve zührevi hastalıklar	4	1,2
Kulak burun boğaz	4	1,2
Endokrinoloji	3	0,9
İç hastalıkları	3	0,9
Nöroloji	3	0,9
Hemodiyaliz ünitesi	2	0,6
İmmünoloji ve allerji	2	0,6
İş sağlığı ve güvenliği (personel) polikliniği	2	0,6
Psikiyatri	2	0,6
Periton diyaliz ünitesi	1	0,3

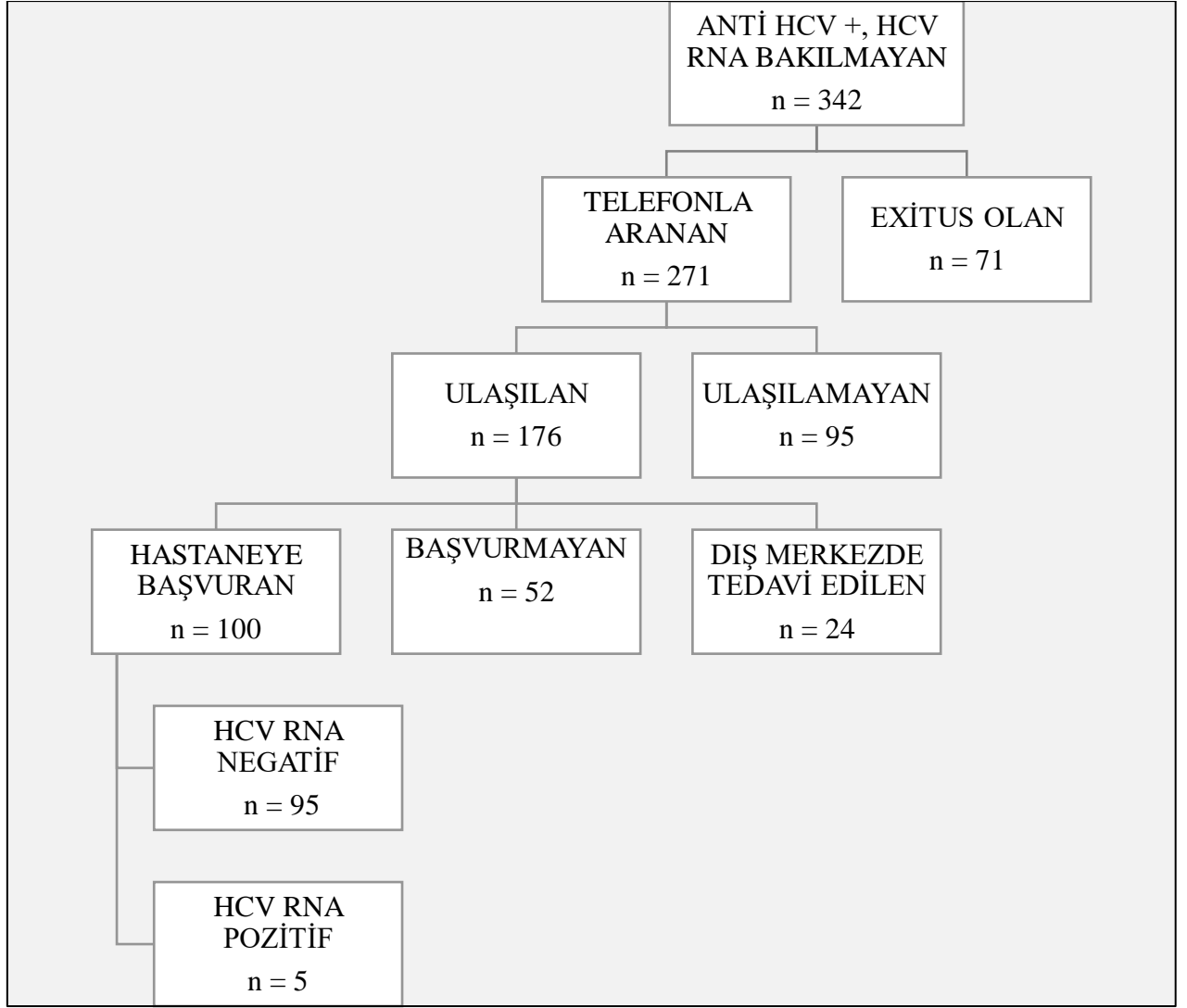
4.3. HCV RNA Bakılmayan ve Hastaneye Başvuran Olguların Özellikleri

Anti-HCV pozitifliği saptanan ve HCV RNA bakılmayan 342 olgunun iletişim bilgilerine hastane kayıtlarından erişildi ve bu olguların tamamına telefon ile ulaşılması hedeflendi. Anti HCV pozitif olup HCV RNA bakılmayan 342 olgunun %20,8'inin (n = 71) exitus olduğu, %0,3'üne (n = 1) karaciğer nakli yapıldığı belirlendi ve %27,5'ine (n = 95) kayıtlı iletişim numaralarından ulaşılamadı. Ulaşılamayan bu numaraların %92,6'sı (n = 88) kapanmış/değiştirilmiş numaralarken; kalan 7 kişinin kayıtlı telefon numaraları üzerinden farklı günlerde üç defa arama yapıldı; fakat bu kişilere de ulaşılamadı.



Şekil 7. Anti-HCV pozitif olup HCV RNA bakılmayan olguların hastaneye başvuru özelliklerinin dağılımının grafiksel gösterimi

Telefonla ulaşılarak kontrollere çağrılan 176 olgunun %56,8'i (n = 100) hastaneye başvururken, %13,6'sı (n = 24) farklı sağlık kuruluşlarında tedavi edildiğini belirtti ve %29,5'i (n = 52) hastaneye başvurmadı.



Şekil 8. Çalışmaya dahil edilme açısından uygun olan olgulara ait akış şeması

HCV RNA bakılmayan ve hastaneye başvuran olguların yaş ortalaması $53,52 \pm 16,18$ yılı ve pozitiflik saptandığı başvurusunda kaydedilen anti-HCV değeri ortalama $3,21 \pm 2,77$ IU/mL idi.

Tablo 9. HCV RNA bakılmayan ve hastaneye başvuran olguların yaşı ve pozitiflik saptandığı kontrolünde anti-HCV düzeyinin dağılımı

Değişkenler	Ort \pm SS	Median (min - max)
Yaş (yıl)	$53,52 \pm 16,18$	55 (19 - 87)
Pozitiflik saptandığında anti-HCV (IU/mL)	$3,21 \pm 2,77$	2,24 (1,07 - 14,32)

HCV RNA bakılmayan ve hastaneye başvuran olguların %43'ü erkekti, tetkiklerin %53'ü preoperatif, %47'si tarama amaçlı istenmişti.

Tablo 10. HCV RNA bakılmayan ve hastaneye başvuran olguların cinsiyeti, tetkik nedeni ve anti-HCV sonucunun dağılımı

Değişkenler	Sayı	Yüzde
Cinsiyet		
Erkek	43	43,0
Kadın	57	57,0
Tetkik nedeni		
Preoperatif tetkik	53	53,0
Tarama amaçlı	47	47,0

HCV RNA bakılmayan ve hastaneye başvuran olguların tetkikleri en sık %16 Temmuz, %15 Haziran ve %12 Aralık aylarında istenmişti. En sık tetkik mevsimi %37 yaz aylarıydı ve en fazla %48 2020 yılındaydı.

Tablo 11. HCV RNA bakılmayan olguların anti-HCV pozitifliği saptanmasına dair zamansal özelliklerin dağılımı

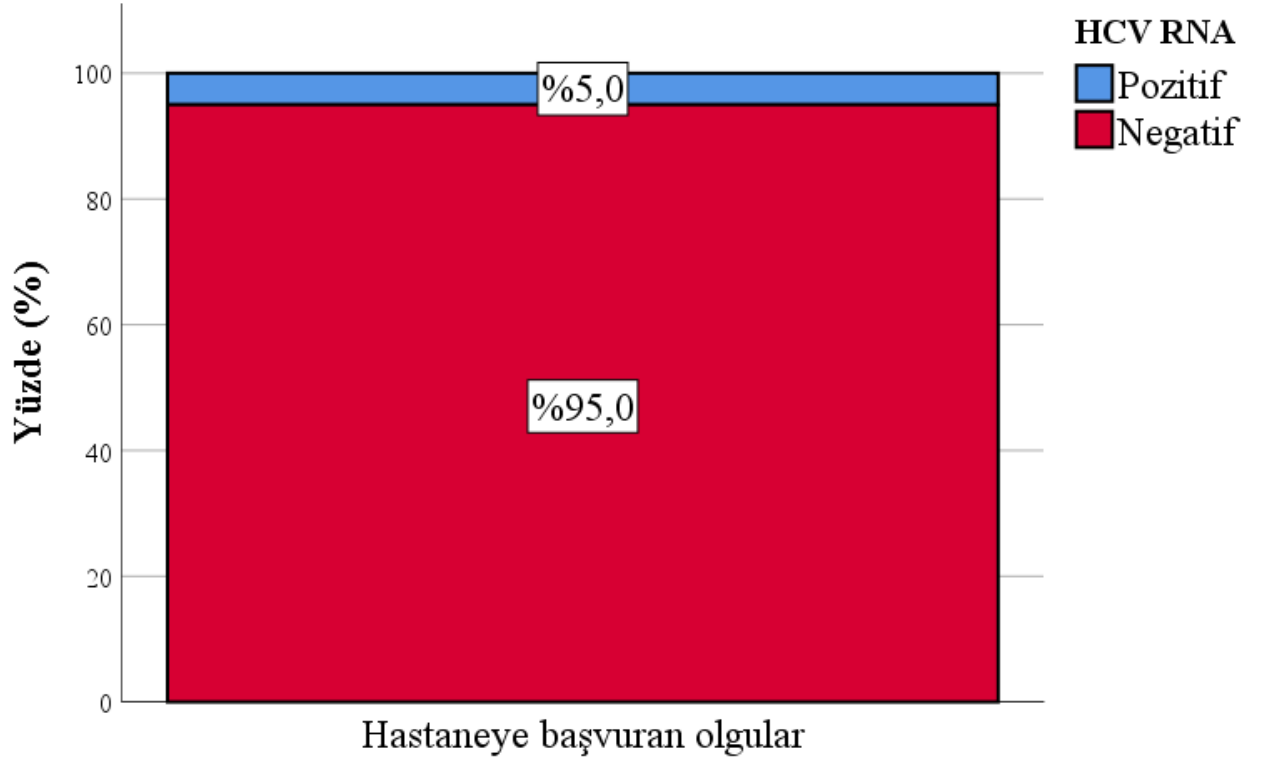
Anti-HCV pozitifliği saptanma zamanı	Sayı	Yüzde
Tetkik yapılan ay		
Temmuz	16	16,0
Haziran	15	15,0
Aralık	12	12,0
Nisan	10	10,0
Mart	9	9,0
Ocak	6	6,0
Şubat	6	6,0
Mayıs	6	6,0
Ağustos	6	6,0
Eylül	5	5,0
Kasım	5	5,0
Ekim	4	4,0
Tetkik yapılan mevsim		
Yaz	37	37,0
İlkbahar	25	25,0
Kış	24	24,0
Sonbahar	14	14,0
Tetkik yapılan yıl		
2015	1	1,0
2016	4	4,0
2017	7	7,0
2018	16	16,0
2019	24	24,0
2020	48	48,0

HCV RNA bakılmayan ve hastaneye başvuran olguların tetkikleri en sık %15 genel cerrahi, %13 göz hastalıkları ve %10 kadın hastalıkları ve doğum bölümleriydi.

Tablo 12. HCV RNA bakılmayanve hastaneye başvuran olguların anti-HCV pozitif olduğunu saptayan bölümlerin dağılımı

Değişkenler	Sayı	Yüzde
Tetkik isteyen bölüm		
Genel cerrahi	15	15,0
Göz hastalıkları	13	13,0
Kadın hastalıkları	10	10,0
Hematoloji	7	7,0
Gastroenteroloji	6	6,0
İntaniye	6	6,0
Ortopedi	6	6,0
Aile hekimliği	4	4,0
Romatoloji	4	4,0
Tıbbi onkoloji	4	4,0
Beyin ve sinir cerrahi	3	3,0
Deri ve zührevi hastalıklar	3	3,0
Hepatoloji	3	3,0
Üroloji	3	3,0
Acil servis	2	2,0
Nefroloji	2	2,0
Endokrinoloji	1	1,0
Göğüs hastalıkları	1	1,0
İç hastalıkları	1	1,0
İmmünoloji ve allerji	1	1,0
İş sağlığı ve güvenliği (personel) polikliniği	1	1,0
Nöroloji	1	1,0
Plastik cerrahi	1	1,0
Psikiyatri	1	1,0
Yoğun bakım	1	1,0

HCV RNA bakılmayan ve hastaneye başvuran olgulara HCV RNA testi yapıldı ve olguların %95'inin sonucu negatifken %5'inin sonucu pozitif.



Şekil 9. HCV RNA bakılmayan ve hastaneye başvuran olguların güncel HCV RNA sonucunun dağılımının grafiksel gösterimi

4.4. Hastaneye Başvuran Olgularda HCV RNA Pozitiflik Durumuna Göre Sonuçlar

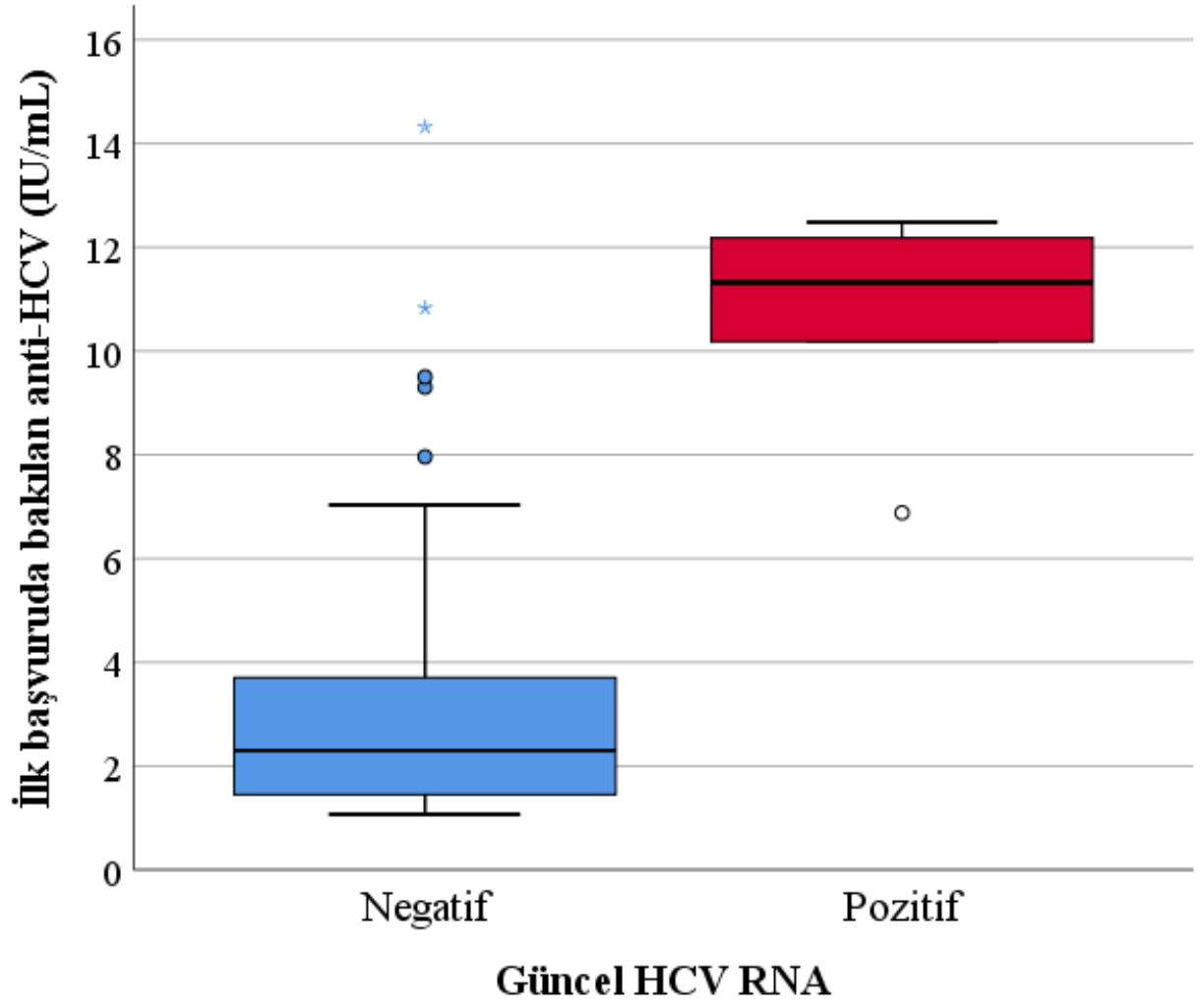
Hastaneye başvuran olgulardan HCV RNA (-) olanların %56,8'i, HCV RNA (+) olanların %60'u kadındı. HCV RNA pozitif ve negatif olgu grupları arasında cinsiyet ($p = 1,0$) ve yaş ($p = 0,517$) bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Gruplar arasında ilk başvuruda değerlendirilen anti-HCV düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklıydı ($p < 0,001$).

Tablo 13. Hastaneye başvuran olgularda HCV RNA pozitifliğine göre yaş ve ilk başvuruda bakılan anti-HCV düzeyinin dağılımı

Değişkenler	HCV RNA (-) (n = 95)		HCV RNA (+) (n = 5)		p
	Ort ± SS	Median (min - max)	Ort ± SS	Median (min - max)	
Yaş (yıl)	53,74 ± 16,21	55 (19 - 87)	49,4 ± 16,71	51 (26 - 69)	0,517
İlk başvuru da bakılan anti-HCV (IU/mL)	2,82 ± 2,19	2,1 (1,1 - 14,3)	10,61 ± 2,27	11,3 (6,9 - 12,5)	<0,001

Karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Hastaneye başvuran ve HCV RNA negatif olduğu saptananlarla karşılaştırıldığında, HCV RNA pozitif olanların ilk başvurularında bakılan anti-HCV düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p < 0,001$).



Şekil 10. Hastaneye başvuran olgularda HCV RNA pozitifliğine göre ilk başvuruda bakılan anti-HCV düzeyinin grafiksel gösterimi

Hastaneye başvuran ve HCV-RNA pozitifliği saptanan olguların ortalama kontrol anti-HCV düzeyi $11,3 \pm 1,37$ IU/mL, HCV RNA düzeyi $152600 \pm 263183,08$ IU/mL idi.

Tablo 14. Hastaneye başvuran ve HCV RNA pozitifliği saptanan olguların laboratuvar değerleri

Değişkenler	Ort \pm SS	Median (min - max)
Kontrol anti-HCV (IU/mL)	$11,3 \pm 1,37$	11,61 (8,99 - 12,48)
HCV RNA (IU/mL)	$152600 \pm 263183,08$	23000 (14200 - 620000)
Hemoglobin (g/dL)	$14,18 \pm 2,14$	13,7 (11,3 - 16,5)
Platelet (x103/mL)	$226,2 \pm 57,71$	241 (127 - 267)
INR	$1,11 \pm 0,15$	1,03 (0,97 - 1,27)
Albumin (g/dL)	$44,94 \pm 1,49$	45 (43 - 46,7)
Total bilirubin (mg/dL)	$0,6 \pm 0,37$	0,61 (0,18 - 1,18)
AST (IU/L)	$20,8 \pm 8,96$	17 (13 - 35)
ALT (IU/L)	$21 \pm 5,79$	21 (13 - 27)

Hastaneye başvuran ve HCV RNA pozitifliği saptanan olgulara karaciğer ultrasonografisi yapıldı ve 4 olguda non-sirotik karaciğer saptanırken 1 olguda karaciğer parankiminin kabalaşmış olduğu görüldü.

5. TARTIŞMA

Kronik viral hepatitler hem Dünyada hem de Türkiye'de önemli bir sağlık sorunudur. Hepatit B virüsü (HBV) ve HCV enfeksiyonları, ilerlemiş kronik karaciğer hastalıklarının en sık nedenleri arasındadır. HCV, dünya çapında siroz vakalarının %27'sinden ve hepatosellüler karsinom (HCC) vakalarının %25'inden sorumludur (96). Dünyada tahminen 115 milyon kişi HCV ile enfektedir (küresel anti-HCV seroprevalansı: %1.6) ve yaklaşık 71 milyon kişi viremik aşamdadır (97). Kronik HCV insidansının 2030'lara doğru azalması beklenmektedir. Dünya Sağlık Örgütü, viral hepatitin 2030 yılına kadar ortadan kaldırılması gerektiğinin önemini vurgulamıştır. Şu anda, birkaç ülkede eliminasyon programları mevcuttur ve eliminasyonu sağlamak için çeşitli araçlar mevcut olsa da, gelişmekte olan ülkelerde kaynaklar, sözleşmelere katılım ve teşvikler sınırlıdır (98). Bu çalışmada Türkiye'de bir üçüncü basamak üniversite hastanesinin bütün bölümlerinde 10 yıllık süreçte istenilen her 15 anti-HCV tetkikinden birinin pozitif olduğu ve anti-HCV pozitif olgularda istemesi gereken bir sonraki tetkik olan HCV RNA'nın hekimler tarafından %3,4 oranında ihmal edildiği belirlendi.

En sık olarak güvenli olmayan şekilde gerçekleştirilen tıbbi işlemler, cinsel birliktelikler ve intravenöz ilaç kullanımı yeni HCV enfeksiyonunun gelişmesine neden olmaktadır. 2015 yılına kadar birçok ülkede HCV enfeksiyonu insidansı azalırken, çeşitli coğrafi bölgelerde artışlar görülmüştür (99). ABD'de HCV enfeksiyonu insidansı yıllar içinde azalmıştır; ancak 2010 ve 2014 yılları arasında intravenöz madde bağımlılığının yaygınlaşması nedeniyle insidansın iki kat arttığı tahmin edilmektedir (100). Benzer şekilde intravenöz madde bağımlılığı nedeniyle geçmişte insidansının düşük olduğu kırsal alanlarda da HCV vakaları görülmeye başlamıştır. Avrupa, Avustralya ve ABD'de HIV ile enfekte eşcinsel hastalarda da HCV bulaşında ciddi artışlar bildirilmiştir (101). Dünya çapında 5,6 milyon (%8) kronik HCV hastasının halen intravenöz uyuşturucu kullanıcısı olduğu tahmin edilmektedir (99).

Toplum tabanlı taramaların sınırlı olması ve test ücretlerinin fazla olması, HCV pozitif bireylerin tespitini etkileyen önemli parametrelerdir. Genel olarak HCV olgularının tanı, tedavi ve takibi zor görünse de, HCV ile ilişkili siroz, HCC ve karaciğer transplantasyonunun maliyetleriyle karşılaştırıldığında maliyet etkin olduğu söylenebilir (102). Örmeci ve ark. Türkiye'de HCV tanı ve tedavisinin maliyet etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında, tarama ve testlerin maliyet etkin olduğunu ve Dünya

Sağlık Örgütü (DSÖ) hedeflerine yönelik politikaları uygulayarak Türkiye'nin 2030 yılına kadar HCV prevalansını %80 oranında ve HCV ile ilgili ölümlerin toplam sayısını %65 azaltabileceğini bildirmişlerdir (103). İrlanda'da yapılan bir çalışmada acil serviste flebotomi yapılan 41.535 hastaya HBV, HCV ve HIV taraması yapılmış, hastaların %5,3'ünün pozitif test sonucuna sahip olduğunu ve olguların %12,1'inin haberdar olmadıkları yeni enfeksiyon tanısı aldığını rapor etmişlerdir. Çalışmada yeni tanı almış HCV, HBV ve HIV pozitif hasta oranları sırasıyla %8,3, %2,1 ve %1,7 olmuştur. Araştırmacılar, benzer tarama programlarının yeni HCV, HBV ve HIV vakalarının saptanmasına yardımcı olacağını ve bu olguların erken dönem tedavilerinin sağlanabileceğini öne sürmüşlerdir (104). Dört Avrupa ülkesinden olguların katıldığı geniş çaplı bir tarama çalışmasında, intravenöz ilaç bağımlılıkları, evsizler ve cezaevlerinde kalanlar gibi yüksek riskli popülasyonlarda aktif HCV enfeksiyonu %19, yeni vaka oranı ise %7 olarak bildirilmiştir. Araştırmacılar HCV'nin elimine edilmesinin ancak bu tür hasta merkezli yaklaşımlarla mümkün olacağını belirtmişlerdir (105).

Türkiye Sağlık Bakanlığı 2017 yılında viral hepatiti yönetmek için ulusal bir eylem planı uygulamaya koymuştur. Viral hepatitin bulaşma yolları, tanı ve tedavisi konusunda toplum ve sağlık hizmeti sunucuları arasında farkındalık ve bilgi düzeyinin artırılması bu eylem planının önemli başlıklarından biridir (106). Hepatit C virüsünün taranması, teşhisi ve yönetimine yönelik önerilere ilişkin Klinik Uygulama Rehberi yakın bir zamanda (2020) Türkiye Karaciğer Araştırmaları Derneği ve Viral Hepatit Derneği tarafından güncellenmiştir. Bu kılavuzlar, HCV enfeksiyonunun taranması için öncelik verilmesi gereken grupları tanımlamaktadır (107). Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışmaları Derneği ve Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, 18 yaş ve üzerindeki tüm kişiler ve HCV maruziyeti riski yüksek olan 18 yaşından küçük kişiler için yaşamda en az bir kez rutin HCV taraması yapılmasını önermektedir (108).

Üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde on yıllık bir sürecin tarandığı bu çalışmada istenilen 161.282 anti-HCV testinin %6,3'ünün pozitif olduğu belirlendi. Anti-HCV pozitifliği saptanan olguların %53,3'ü erkekti ve yaş ortalaması $55,12 \pm 16,83$ yıldır. Türkiye'de yapılan çeşitli çalışmalarda anti-HCV prevalansı ve pozitif olgulara dair sonuçlar rapor edilmiştir. Yerel çalışmalardan elde edilen epidemiyolojik veriler, Türkiye'nin %0,17 ila %2,8'lik bir tahmini oranla HCV için düşük bir endemisiteye sahip olduğunu göstermektedir (109,110). Tozun ve ark. 23 ilin kırsal ve kentsel bölgelerinden 5.460 katılımcı ile yaptıkları Türkiye'deki en büyük toplum tabanlı çalışmalarında anti-HCV

testinin tüm katılımcıların %1'inde pozitif sonuç verdiğini tespit etmiştir. Bu çalışmada anti-HCV pozitifliği için tek risk faktörü 50 yaş üzeri olmak olarak saptanmıştır (111). Başka bir epidemiyolojik çalışmada, anti HCV pozitif olguların daha fazla sıklıkta 54 yaş üzerinde olduğu gösterilmiştir (112). İskender ve ark.'nın çalışmasında anti-HCV pozitif olguların yaş ortalaması $60,9 \pm 17,0$ olarak bildirilmiş ve taranan hastaların %0,28'inde anti-HCV pozitifliği saptanmıştır (113). Güncel bir diğer çalışmada Düzenli ve ark. Türkiye'den daha önce yayınlanmış verilerle tutarlı olarak, anti-HCV pozitifliği prevalansının %0.81 olduğunu bulmuştur (114). Yıldırım ve ark. 2009'da, 1095 katılımcı arasında anti-HCV pozitif vaka sıklığını %2.1 olarak rapor etmiş, cinsiyetlerin benzer oranda dağıldığını belirtmiştir (115). Benzer şekilde üçüncü basamak bir hastaneye kontrol için başvuran 1320 bireyi kapsayan bir çalışmada, 50 yaş üstü hastalarda anti-HCV pozitifliği %2,2 olarak bildirilmiş ve 50 yaş altı bireylerden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (116). Türkiye'de 2015 yılında yapılan farklı bir çalışmada da benzer olarak anti-HCV pozitifliği olan olguların yaşının daha fazla sıklıkta 50 yaş üzerinde olduğu belirtilmiştir [3]. Çalışmamızda da anti-HCV pozitif hastalarda cinsiyet dağılımları benzerdi ve yaş ortalaması 55,1 yıldır. Önceki çalışmalarda genel olarak toplumda anti-HCV pozitifliği değerlendirildiği için pozitiflik sıklığının daha düşük olduğu düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda ise anti-HCV tetkiki istenen olguların tamamı hastaneye başvuran ve anti-HCV test endikasyonu olan ve bir kısmı pozitiflik açısından riskli olan olgulardan oluşuyordu.

Hepatit C eliminasyonunun önündeki en büyük engel, birçok farklı ülkede farklı bölgelerde, farklı popülasyonlarda ve risk gruplarında, farklı varyasyonlarla enfekte hastaların çok büyük bir kısmının durumlarından haberdar olmamasıdır (1). Buna ek olarak, hekimlerin HCV konusundaki farkındalıklarının düşük olması eliminasyon hedefini mevcut durumda ulaşılamaz hale getirmektedir (117,118). Türkiye'ye baktığımızda, kronik HCV tanısı olan hastaların sadece %0,8'inin tedaviye ulaşabildiği rapor edilmiştir (27). Dore ve ark.'ın çalışmasında HCV enfeksiyonlu bireylerin tahmini tanı oranı %16, tahmini tedavi oranını ise %1 olarak bildirilmiştir (119). Bizim çalışmamız, mevcut literatürlere göre daha yüksek sayıda anti-HCV pozitif hasta ile hastaların demografik verilerini, tedaviye ulaşma oranlarını ve tedaviye ulaşma süreçlerinde hekimlerin rolünü değerlendirmeyi amaçlamıştır. Ulaştığımız verilerin, kronik HCV tedavisindeki esas eksiklere ışık tutarak tanı koyma ve tedaviye ulaşma oranlarının iyileşmesine katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda yapılan tetkiklerin %60,7'si tarama amaçlıyken, %39,3'ü preoperatif rutin olarak istenen tetkiklerdi. Durmuş'un yakın tarihli çalışmasında, anti-HCV istenen ve

pozitif gelen 3924 hastanın %55,7'sine tarama, %33,5'ine preoperatif değerlendirme, %6,4'üne bilinen HCV RNA pozitifliği ve %4,3'üne bilinen anti-HCV pozitifliği nedeni ile tetkik istendiği rapor edilmiştir (120). Girişimsel işlemler öncesinde, işlem yapacak hekimler tarafından işlem sırasında kesici alet ile temas açısından dikkatli olmak ve kendilerini korumak amacı ile bulaşıcı hastalıklara dair tarama testleri sıklıkla istenmektedir. Literatürde, sadece anti-HCV pozitif hastalarda tetkik isteme nedenlerini değerlendiren çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, tarama tetkiki istenen tüm hastalarda istem nedenlerini araştıran çalışmalar da, çalışmamızla uyumlu olarak tarama ve preoperatif değerlendirmenin en sık anti-HCV isteme nedenleri olduğunu saptamışlardır (121).

Çalışmamızda anti-HCV pozitifliği saptanan olguların %74'ünün HCV RNA pozitif olduğu belirlendi. Türkiye'de yapılan çalışmaların çoğunda, HCV RNA düzeyleri değerlendirilmemiş ve raporlanmamıştır (111,115,116). Düzenli ve ark.'ın çalışmasında HCV RNA için test edilen hastalardan %27,4'ünün kronik hepatit C'ye sahip olduğu belirtilmiştir (114). Özellikle HCV prevalansının düşük olduğu popülasyonlarda, tarama amaçlı kullanılan anti-HCV testlerinde yanlış pozitif sonuçlar yaygındır (122). Bu nedenle, düşük titre anti-HCV reaktivitesi olan hastalarda iki hafta sonra yeni bir örnekle testin tekrarlanması, hastanın klinik durumunun değerlendirilmesi ve anti-HCV hala pozitif ise HCV RNA çalışılması önerilmektedir (123). Başarılı bir tarama gerçekleştirmek, farklı popülasyonlarda tarama ve tedaviye yönelik çeşitli engellerin tanımlanmasını ve ortadan kaldırılmasını gerektirir. Hekimler ve toplum arasında viral hepatitler hakkında bilgi ve farkındalık yetersizdir. Türkiye'de HCV ile enfekte hastaların dörtte üçünün hastalığının farkında olmadığı tahmin edilmektedir (111). Hastane kayıtlarından yapılan bir çalışmada HCV RNA testi yapılmayan 45 anti-HCV pozitif hastadan 21'ine ulaşılmış ve bunların %76,2'sinin hastalığının farkında olmadığı tespit edilmiştir. Yazarlar bu çalışmada bu durumun, büyük ölçüde, anti-HCV pozitifliği olan hastaların ileri tetkikleri ve tedavisi hakkında hekimlerin yetersiz bilgisi ve bir hastanın tarama testi pozitif sonuç verdiğinde ne yapılması gerektiği ile ilgili tecrübesizliklerinden kaynaklandığı düşünmüştür. Ek olarak çalışmada anti-HCV pozitif hastaların sadece %52,6'sının HCV RNA testi ve gerekli tedavi için yönlendirildiği belirtilmiştir (113). Durmuş'un çalışmasında, anti-HCV istenen hastalardan %28,5'inin pozitif olduğu, anti-HCV pozitif saptandıktan sonra HCV RNA tetkiki yapılan olgulardan ise %48,8'inin test sonucunun pozitif olduğu rapor edilmiştir (120). Lee ve ark.'ın 2013 yılında yaptığı bir çalışmada, HCV RNA istenen ve çalışmaya dahil edilen olguların %46,5'inin HCV RNA pozitif olduğu saptanmıştır (124). Yiş ve ark

tarafından yayınlanan bir çalışmada yine benzer olarak anti-HCV pozitif olup HCV RNA istenen olguların %29,2'sinin HCV RNA pozitif olduğu bulunmuştur (2). Çelik ve ark.'ın çalışmasında, anti-HCV pozitif saptanan olguların %79'unda HCV RNA pozitif bulunmuştur (125). Kayman ve ark tarafından Kayseri'de yapılan bir diğer çalışmada, anti-HCV pozitif hastaların %52,7'sinde HCV RNA pozitifliği saptanmıştır (126). Çalışmamızda, tüm anti-HCV pozitif hastalardan HCV RNA istenmediğinden, eş zamanlı olarak HCV RNA pozitiflik oranlarını değerlendirmek mümkün olmamış; fakat her 10 anti-HCV pozitif olgudan yaklaşık 7'sinin HCV RNA pozitif olduğu belirlenmiştir.

HCV tedavi edilmezse, önümüzdeki 20 yıl içinde hastalık yükünün ve mortalitenin kademeli olarak artması beklenmektedir. Kronik hepatit C'ye bağlı siroz, HCC ve karaciğere bağlı ölümlerin 2030 yılında %60-70 oranında artacağı tahmin edilmektedir (27). DAA'ların kullanıma girmesi ile birlikte, hepatit C tedavi edilebilir bir hastalık haline gelmiştir. DAA'lara dayalı tedavilerin HCV eradikasyonu, karaciğer fonksiyonunun iyileştirilmesi, siroz ve ilgili komplikasyonların ve HCC'nin önlenmesi için önemli olduğu gösterilmiştir (127). Akut HCV enfeksiyonu, vakaların %60-70'inde asemptomatik olduğundan, çoğu hasta, hastalığın ilerlemesine ve sekellerin ortaya çıkmasına kadar HCV ile enfekte olduklarının farkına varmaz (128). DSÖ 2017 Küresel hepatit raporuna göre, HCV enfeksiyonlu hastaların tanısında eksikler, 2030 yılına kadar HCV'nin eliminasyonundaki en büyük engeldir. Teşhis edilmemiş ve tedavi edilmemiş hastalar, popülasyondaki HCV bulaşının ana kaynaklarıdır. Bu zorlu bir görevdir ve bu hastalığın kontrolünde ve ortadan kaldırılmasındaki kilit faktörler: önleyici tedbirlerin uygulanmasının yanı sıra mümkün olduğunca çok sayıda enfekte hastanın teşhis ve tedavisidir (102,129,130). Kronik HCV enfeksiyonu olan hastaları belirlemek için, anti-HCV antikor testi ve ardından HCV RNA için PCR testi ile tarama doğru olan yaklaşımdır (131). Çalışmamızın da bu bağlamda HCV eliminasyon hedeflerine ulaşma çabalarında ki eksikleri göstermesi açısından çok değerli olduğu görüşündeyiz.

Hastanede bölümler genel hasta profilleri ve sahip oldukları hastalıklar nedeniyle farklı tetkikleri daha sık isteyebilmektedir. Çalışmamızda en sık anti-HCV tetkiki isteyen bölüm %8,9 hepatoloji, en sık HCV RNA isteyen bölüm enfeksiyon hastalıklarıydı. Pozitif anti-HCV saptadıktan sonra en sık HCV RNA istemeyi ihmal eden bölümler ise %9,9 genel cerrahi ve %8,8 göz hastalıklarıydı. Daha önce yapılan çalışmalarda da benzer olarak en sık cerrahi bölümlerinde HCV RNA istemenin ihmal edildiği rapor edilmiştir. İskender ve ark. enfeksiyon ile gastroenteroloji hariç diğer bölümlerin özellikle de cerrahi kliniklerinin anti

HCV pozitifliği saptamışken en düşük oranda HCV RNA tetkiki istediklerini rapor etmişlerdir (113). Anti HCV tetkiki ise önceki çalışmalarda en fazla sıklıkta dahili branşlardan istenmiştir. Durmuş çalışmasında, anti-HCV tetkiki istenen ve pozitif saptanan olguların %64,5'ine dahili branşlardan, %30,1'ine cerrahi branşlardan ve %5,4'üne acil servisten anti-HCV tetkiki istendiğini belirtmiştir. Ayrıca pozitif anti-HCV sonuçlarının %21 enfeksiyon hastalıkları, %9,4 gastroenteroloji bölümlerinden istendiğini raporlamıştır (120). Ölmez ve ark. tarafından yapılan çalışmada istenilen anti-HCV tetkiklerinin %29,6'sının dahili branşlardan olduğu belirtilmiştir (132). Türkiye'de 1118 anti-HCV pozitif hastanın değerlendirildiği retrospektif bir incelemede, tetkiklerin %37,3'sinin enfeksiyon hastalıklarından, %35,6'sının gastroenterolojiden, %27,6'sının diğer kliniklerden istendiği gösterilmiştir (133). Anti-HCV tetkiki istenen bölümlerde enfeksiyon hastalıkları, hepatoloji, gastroenteroloji ve genel dahiliyenin ön sıralarda bulunması, bu bölümlerin HCV enfeksiyonlarının esas tanı ve takibinden sorumlu bölümler olması ile açıklanabilir.

Düzenli ve ark. HCV RNA testi yapılmayan anti-HCV pozitif olan hasta grubunu incelediğinde hekimlerin farkındalık düzeyinin (%39,8) istenilen düzeyde olmadığını belirtmişlerdir. Çalışmamızla uyumlu olarak genellikle HCV RNA'yı gözden kaçırma yüzdesinin en yüksek oranda cerrahi kliniklerinde olduğunu göstermişlerdir. (114) Bu bağlamda Lancet Gastroenteroloji ve Hepatoloji Komisyonu, hastaların ve hekimlerin kronik viral hepatit konusunda yetersiz bilgiye sahip olduğunu belirtmiştir (134). Bu konudaki literatür genellikle anket çalışmalarına dayanmaktadır. Tiftikçi ve ark. hastaların ve hekimlerin hepatit C enfeksiyonunun bulaşma yolları konusundaki farkındalık düzeylerinin düşük olduğunu bulmuşlardır (135). Feng ve ark.'ın 1362 pratisyen hekimin katılımıyla yaptığı anket çalışmasında, katılımcıların %44'ünün anti-HCV pozitif vakaların daha fazla inceleme için sevk edilmesi gerekmediğini düşündüğünü, %71'inin hepatit C'nin yeni tedavilerinden haberdar olmadığını ortaya koymuştur (136). Çin'de yapılan bir çalışmada, HCV için eğitilen hastaların takip ve tedavilere uyumun arttığı bildirilmiştir (137). Arjantin'den yapılan bir araştırma da yeni eğitim modelleri ile hekimlerin takipteki başarısının arttığını göstermiştir (138). Kayar ve ark. 125 aile hekimi ve 76 dahiliye hekimi ile yaptığı çalışmada hekimlerin HCV bulaş yolları ve anti-HCV taraması yapılması gereken hasta grupları konusunda farkındalıklarının düşük olduğunu saptamıştır (139). Başka bir çalışma ise HCV tedavi başarısının, birinci basamak hekimlerinin HCV tanısı ve taraması konusundaki bilgisiyle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (118). Gelişmiş ve gelişmekte

olan birçok ülkede, hastaların tedaviye ulaşmalarında çeşitli basamaklarda büyük kayıplar mevcuttur (140,141). Tüm dünyada HCV ile enfekte bireylerin %50-80'i tanısız olmakla birlikte, tanı alanların ise %20'den azı uygun tedaviye ulaşabilmektedir (142). Lancet Gastroenteroloji ve Hepatoloji Komisyonu'nun raporuna göre 2017 yılında HCV tedavisi alan hastalardan daha fazla sayıda hastanın enfekte olduğu bildirilmiştir (134). Bunun önüne geçmek için: hekim farkındalığının artırılarak, herkes tarafından ulaşılabilir, doğru tarama ve yönlendirmenin sağlanması gerekmektedir. Çalışmamızda saptanan anti HCV pozitif olup HCV RNA bakılmayan ve gerekli tedavilerin başlanmadığı hasta grubu da hekimlerin farkındalıklarının artırılmasına yönelik çabaların varlığını destekler niteliktedir.

Çalışmamızda anti-HCV pozitifliği saptanan olguların %3,4'üne HCV RNA bakılmadığı görüldü. Sonraki süreçte çalışma kapsamında HCV RNA bakılmayan olgulara yapılan HCV RNA tetkiki sonucunda, olguların %5'inin HCV RNA pozitif olduğu belirlendi. Önceki çalışmalarda HCV RNA bakılma sıklıkları daha düşük bildirilmiştir. İskender ve ark. anti-HCV pozitif hastaların yalnızca %52,6'sında HCV RNA testi yapıldığını belirtmişlerdir (113). ABD'de kronik hepatitlerin popülasyon üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla tasarlanan Kronik Hepatit Kohort Çalışması'nda, HCV nedeni ile başvuran 8810 hastadan %62,9'unda HCV RNA PCR testi yapıldığı bildirilmiştir (143). Anti-HCV pozitifliği saptanmış hastaların yaklaşık olarak yarısından HCV RNA istemi yapılmamış olması, klinisyenlerin tetkik istemlerini yaptıktan sonra sonuçlarını takip etmediğinin göstergesi olabileceği gibi, anti-HCV pozitifliği saptanmış hastalarda planlanacak ileri tetkikler hakkında yeterli bilgi sahibi olmaması nedeniyle de olabilir. Türkiye'de yapılan bir çalışma, hekimlerin farkındalığının düşük olduğunu ve hepatit C tanısındaki ortalama gecikmenin anti-HCV pozitifliğini takiben 74,9 haftaya ulaşabileceğini göstermiştir [19]. Yazarlar belirtilen bu çalışmada anti-HCV pozitifliği saptanan 855 hastanın sadece 248'inin (%29) HCV RNA için test edildiğini belirtmiştir (144). Düzenli ve ark.'ın çalışmasında ise HCV RNA bakılması ihmal edilen olgu oranının %60,2 olduğu gösterilmiştir (114). Çalışmamız bu çalışmalara göre daha iyi sonuçlar elde etmekle birlikte halen istenilen düzeyin altındadır. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, Türkiye'de farklı bölümler arasında HCV RNA çalışma farkındalığını inceleyen nadir çalışmalar arasındadır. Cerrahi bölümlerinde hekim farkındalığının düşük olduğunu ve bu kliniklerde anti-HCV antikoru olan hastaların yeterli düzeyde HCV RNA testi yapılmadığını saptadık. Belirlenen bu bölümler özelinde farkındalık geliştirici çabaların değerli olduğu görüşünderiz. Prevalans çalışmalarında olduğu gibi HCV RNA testi ile ilgili çalışmalardaki farklı oranlar,

hastanelerin hizmet niteliği, tetkik ve tedavi ile ilgili bölümlerin bulunup bulunmamasına veya çalışmaya alınan hasta profiline farklılığına bağlı olabilir. Ayrıca hastaları başvurduğu kliniklerin farklı olması da oranları değiştirebilir. Diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında hastanemizde anti-HCV pozitif hastalardan HCV RNA istenme oranları görece yüksek olmasına karşın, halen istenen seviyelerin altında olduğu söylenebilir. Hedef anti-HCV pozitif olguların tamamına HCV RNA testi yapılmasıdır. Çalışmamızda, anti HCV pozitif hastalardan HCV RNA istenme oranlarının belirgin yüksek olmasının sebebi dış merkezden HCV RNA PCR testi için yönlendirilen hastaların halihazırda kronik HCV ön tanısı ile yönlendirilen hastalar olması olabilir. HCV RNA istenme oranları, hekim farkındalığının bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. Çalışmamızda anti-HCV testi pozitif olduğu halde, HCV RNA istenmeyen hastaların HCV RNA tetkiklerinin başka merkezlerde yapılmış olması ya da başka bir sağlık kuruluşunda takip edilmiş olma ihtimalinin çalışmamızda değerlendirilememiş olması, çalışmamızın kısıtlılıklarından biri olup, daha kapsamlı çalışmalar ile bu hastalara ulaşılarak durumlarının değerlendirilmesi mümkün olabilir.

Daha önceki çalışmalarda anti-HCV düzeyinin daha fazla olmasının HCV RNA pozitifliği ile ilişkili olabileceği ve daha yüksek anti-HCV düzeyine sahip olgularda bu açıdan daha dikkatli olunması gerektiği vurgulanmıştır. Çalışmamızda da HCV RNA testi yapılmayan olgulara kontrollerde yapılan HCV RNA testi negatif olduğu saptananlarla karşılaştırıldığında, HCV RNA pozitif olanların ilk başvurularında değerlendirilen anti-HCV düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür. Yakın zamanda Li ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada anti-HCV düzeyi ve HCV RNA düzeyi arasındaki ilişki incelenmiş ve yüksek düzeyde korelasyon olduğu rapor edilmiştir. Erkeklerde 9,18 kesim noktasında, kadınlarda ise 10,18 kesim noktasında anti-HCV'nin %90'ın üzerinde sensitivite ve spesifiteye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Çalışma sonucunda ise rutin pratikte daha yüksek anti-HCV'ye sahip olgularda HCV RNA bakılması ve gerekli tedavinin başlanması için altını çizmişlerdir (145). Benzer olarak farklı çalışmalarda da anti-HCV ve HCV RNA arasındaki bu pozitif yönlü korelasyon gösterilmiş ve yüksek anti-HCV'li olgularda daha dikkatli davranılması önerilmiştir (146,147). Çalışmamızın sonuçları da önceki çalışmalarla uyumlu olarak özellikle anti-HCV düzeyi yüksek olguların aktif HCV enfeksiyonu açısından riskli olduğunu destekler niteliktedir.

Türkiye'de de DAA'ların kullanıma girmesiyle birlikte HCV tedavisinde önemli kademeler katedilmiştir. Sofosbuvir, ledipasvir/sofosbuvir ve paritaprevir (ritonavir ile

güçlendirilmiş), ombitasvir ve dasabuvir "3D rejimi" dahil olmak üzere HCV için DAA'lar, Türkiye Sağlık Bakanlığı tarafından Haziran 2016'da onaylanmıştır. Türkiye'de Haziran 2016'dan Ocak 2019'a kadar Ishak fibrozis skoru \geq F3 olan, siroz ve dekompanze sirozlu HCV RNA pozitif hastaların tedavisi Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından karşılanmıştır. 2019 yılından sonra biyopsi zorunluluğu da kaldırılmıştır. Böylece HCV ile enfekte olan bu büyük popülasyonun teşhis ve tedavisi bu süreçte daha fazla mümkün hale gelmiştir (113).

HCV için son derece etkili tedavilerin tanıtılması, neredeyse tüm hastaları iyileştirmek, HCV bulaşmasını azaltmak ve hastalığı ortadan kaldırmak için çok önemli avantajlar yarattı (148). Ancak, tarama için daha fazla çabaya ihtiyaç olduğu unutulmamalıdır. 2030 yılına kadar HCV'nin ortadan kaldırılması hedefine ulaşmak için Hasan ve ark., HCV enfeksiyonu hakkında farkındalığın artırılmasının gerekli olduğuna, viral hepatit eliminasyon programlarının uygulanmasının ve ulusal/uluslararası hedeflere ulaşılmasına yönelik ilerlemenin izlenmesine yardımcı olmak için ulusal bir "HCV kayıt sistemi"nin geliştirilmesi gerektiğine dikkat çekmiştir (149). HCV ile mücadelede en önemli faktörlerden biri hekim ve hasta farkındalığını arttırmaktır (118,134). Çalışmamız, hekimlerin farkındalıklarının istenilen düzeyde olmadığını ve bir an önce artırılması gerektiğini ortaya koymakta ve bu konuya dikkat çekmektedir.

Kısıtlılıklar

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı tek merkezli olması nedeniyle sonuçlarının genellenebilirliğinin sınırlı olması ve verilerin retrospektif olarak toplanmasıdır. Tüm veriler retrospektif toplandığı için, verilerde yer alan eksikler ve hatalı girişler çalışmamızın sonuçlarını etkilemiş olabilir. Hastanemizde değerlendirilen anti-HCV veya HCV RNA pozitif saptanmış hastalar başka merkezlere başvurup tetkik edilmiş, tedavi almış olabilir. Bu bilgiler çalışmamız kapsamında değerlendirilememiştir. Bu nedenle ileri tetkikleri yapılan ve/veya tedaviye ulaşan hasta sayılan sonuçlarımızdan daha yüksek olabilir. Çalışmamız retrospektif tasarlandığından, hastaların ilgili kliniklere yönlendirilip yönlendirilmedikleri ya da kendilerinin bu kliniklere başvuruyu kabul edip etmedikleri ve aldıkları tedaviler konusunda net verilere ulaşamamıştır. Çalışmamızda tüm anti-HCV pozitif ve HCV RNA negatif hastaların daha öncesinde tedavi alıp almadıkları da değerlendirilmemiştir.

6. SONUÇLAR

Üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde istenilen 161.282 anti-HCV testinin değerlendirildiği bu çalışmanın sonuçları şu şekildeydi:

- İstenilen anti-HCV testlerinin %6,3'ünün sonucu pozitif.
- Anti-HCV pozitifliği saptanan olguların %53,3'ü erkekti ve yaş ortalaması 55,12±16,83 yıldı. Yapılan tetkiklerin %60,7'si tarama amaçlıyken, %39,3'ü preoperatif tetkiklerdi.
- Anti-HCV pozitifliği saptanan olguların %74'ünün HCV RNA pozitif olduğu, %3,4'üne ise HCV RNA bakılmadığı görüldü.
- En sık anti-HCV tetkiki isteyen bölümler %8,9 hepatoloji ve %7,8 kadın hastalıkları ve doğum idi. Pozitif anti-HCV saptandıktan sonra en sık doğru olarak HCV RNA isteyen bölümler %40,1 enfeksiyon hastalıkları ve %33,4 hepatoloji iken, en sık hatalı olarak HCV RNA istemeyen bölümler %9,9 genel cerrahi ve %8,8 göz hastalıklarıydı.
- HCV RNA bakılmayan olgulara yapılan HCV RNA tetkiki sonucunda, olguların %95'inin HCV RNA negatif, %5'inin ise pozitif olduğu belirlendi.
- Kontrollerde HCV RNA negatif olduğu saptananlarla karşılaştırıldığında, HCV RNA pozitif olanların ilk başvurularında değerlendirilen anti-HCV düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0,001$).

Sonuç olarak, çalışmamız anti-HCV pozitifliği olan hastaların ilgili hekimlerce ileri tetkik ve tedavi için sevk edilmesinde önemli eksiklikler olduğunu göstermektedir. Kronik hepatit C için doğru tarama ve tanı konulması atlanan olguların da doğrudan etkili antivirallere daha fazla erişiminin sağlanması gereklidir. HCV taramasının tıbbi bakımın farklı adımlarında gerçekleştirilmesi ve hekimleri uygun teşhis ve tedavi protokollerine yönlendiren elektronik hatırlatma sistemlerinin kullanılması, HCV ile enfekte hastaların tespit ve tedavi olasılığını en üst düzeye çıkarabilir.

7. KAYNAKLAR

1. European Association for the Study of the Liver Electronic address eee, Clinical Practice Guidelines Panel C, representative EGB, Panel m EASL recommendations on treatment of hepatitis C Final update of the series() Journal of hepatology 2020;73(5) 1170-2.
2. Yiş R, Tosun S, K peli H, Demircan F. Do Clinicians Adequately Interpret HCV-RNA Results in Anti-HCV-Positive Samples? An Analysis of 10-Year Data. T rk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi. 2020;5(2):78-85.
3. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for Patients with Chronic Hepatitis B and Advanced Liver Disease. 2004;351(15):1521–31.
4. Mitchell AE, Colvin HM, Palmer BR. Institute of Medicine Recommendations for The Prevention and Control of Hepatitis B and C. Hepatology. 2010;51(3): 729–33.
5. Fujii, H. Yamaguchi, S. Kurai, et al. Putting “sticky notes” on the Electronic Medical Record to Promote intra-hospital referral of hepatitis B and C virus-positive patients to hepatology specialists: an exploratory study. 2016 Aug. 12;16:410.
6. Calvaruso V, Craxi A. Hepatic benefits of HCV cure. Journal of hepatology. 2020;73(6):1548-56.
7. Yeh ML, Kuo HT, Huang CI, et al. Eradication of hepatitis C virus preserve liver function and prolong survival in advanced hepatocellular carcinoma patients with limited life expectancy. The Kaohsiung journal of medical sciences. 2021;37(2):145-53.
8. Butt AA, Yan P, Shuaib A. Et al. Direct-Acting Antiviral Therapy for HCV Infection Is Associated With a Reduced Risk of Cardiovascular Disease Events. Gastroenterology. 2019;156(4):987-96 e8.
9. Graf C. Welzel T, Bogdanou D. et al. Hepatitis C Clearance by Direct-Acting Antivirals Impacts Glucose and Lipid Homeostasis. Journal of clinical medicine. 2020;9(9).
10. Manns MP, Buti M, Gane E, et al. Hepatitis C virus infection. Nature Reviews Disease Primers. 2017;3:1-19.
11. Stanaway, J. D. et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings

- from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 388, 1081–1088 (2016).
12. Gower, E., Estes, C., Blach, S., Razavi-Shearer, K. & Razavi, H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.* 61, S45–S57 (2014).
 13. Mohd Hanafiah, K., Groeger, J., Flaxman, A. D. & Wiersma, S. T. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 57, 1333–1342 (2013).
 14. Lok, A. S. et al. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. *N. Engl. J. Med.* 366, 216–224 (2012).
 15. Wakita, T. et al. Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. *Nat. Med.* 11, 791–796 (2005).
 16. Lamarre, D. et al. An NS3 protease inhibitor with antiviral effects in humans infected with hepatitis C virus. *Nature* 426, 186–189 (2003).
 17. Manns, M. P. & von Hahn, T. Novel therapies for hepatitis C — one pill fits all? *Nat. Rev. Drug Discov.* 12, 595–610 (2013).
 18. Younossi, Z. M. et al. Effects of sofosbuvir-based treatment, with and without interferon, on outcome and productivity of patients with chronic hepatitis C. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 12, 1349–1359.e13 (2014).
 19. Pawlotsky, J. M. Hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral drugs in interferon-free regimens. *Gastroenterology* 151, 70–86 (2016).
 20. The Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2, 161–176 (2017).
 21. Njouom, R. et al. Phylogeography, risk factors and genetic history of hepatitis C virus in Gabon, Central Africa. *PLoS ONE* 7, e42002 (2012).
 22. Sharvadze, L., Nelson, K. E., Imnadze, P., Karchava, M. & Tsertsvadze, T. Prevalence of HCV and genotypes distribution in general population of Georgia. *Georgian Med. News* 165, 71–77 (2008).
 23. Qureshi, H., Bile, K. M., Jooma, R., Alam, S. E. & Afridi, H. U. Prevalence of hepatitis B and C viral infections in Pakistan: findings of a national survey appealing

- for effective prevention and control measures. *East. Mediterr. Health J.* 16, S15–S23 (20).
24. Arafa, N. et al. Changing pattern of hepatitis C virus spread in rural areas of Egypt. *J. Hepatol.* 43, 418–424 (2005).
 25. Ministry of Health and Population, El-Zanaty and Associates & ICF International. Egypt health issues survey 2015. DHS Program <https://dhsprogram.com/pubs/pdf/FR313/FR313.pdf> (2015).
 26. Üçbilek E, Kaymakoğlu S. Hepatit C enfeksiyonu. [Internet] <https://www.tkad.org.tr/wp-content/uploads/2021/09/hepatit-c-enfeksiyonu.pdf> Erişim:1.10.22.
 27. Razavi H, Waked I, Sarrazin C, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *Journal of viral hepatitis.* 2014;21 Suppl 1:34-59.
 28. Hatzakis, A. et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infections with today's treatment paradigm — volume 2. *J. Viral Hepat.* 22 (Suppl. 1), 26–45 (2015).
 29. Alter, M. J., Kuhnert, W. L., Finelli, L. & Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm. Rep.* 52, 1–16 (2003).
 30. Schmidt, A. J. et al. Prevalence of hepatitis C in a Swiss sample of men who have sex with men: whom to screen for HCV infection? *BMC Public Health* 14, 3 (2014).
 31. Dalgard, O. et al. Risk factors for hepatitis C among injecting drug users in Oslo. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 129, 101–104 (in Norwegian) (2009).
 32. Duberg, A., Janzon, R., Back, E., Ekdahl, K. & Blaxhult, A. The epidemiology of hepatitis C virus infection in Sweden. *Euro Surveill.* 13, 18882 (2008).
 33. Mann, A. G. et al. Diagnoses of, and deaths from, severe liver disease due to hepatitis C in England between 2000 and 2005 estimated using multiple data sources. *Epidemiol. Infect.* 137, 513–518 (2009).
 34. U.S. Preventive Services Task Force. Hepatitis C: screening. U.S. Preventive Services Task Force <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspshcpc.htm>

- (2013).
35. Osaki, Y. & Nishikawa, H. Treatment for hepatocellular carcinoma in Japan over the last three decades: our experience and published work review. *Hepatol. Res.* 45, 59–74 (2015).
 36. Alfaleh, F. Z. et al. Strategies to manage hepatitis C virus infection disease burden — volume 3. *J. Viral Hepat.* 22 (Suppl. 4), 42–65 (2015).
 37. Gane, E. et al. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) infection disease burden — volume 2. *J. Viral Hepat.* 22 (Suppl. 1), 46–73 (2015).
 38. Wedemeyer, H. et al. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. *J. Viral Hepat.* 21 (Suppl. 1), 60–89 (2014).
 39. Negro, F. et al. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 149, 1345–1360 (2015).
 40. van der Meer, A. J. et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 308, 2584–2593 (2012).
 41. Burbelo, P. D. et al. Serology-enabled discovery of genetically diverse hepaciviruses in a new host. *J. Virol.* 86, 6171–6178 (2012).
 42. Kapoor, A. et al. Identification of rodent homologs of hepatitis C virus and pegiviruses. *mBio* 4, e00216-13 (2013).
 43. Penin, F., Dubuisson, J., Rey, F. A., Moradpour, D. & Pawlotsky, J. M. Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology* 39, 5–19 (2004).
 44. Andre, P. et al. Characterization of low- and very-low-density hepatitis C virus RNA-containing particles. *J. Virol.* 76, 6919–6928 (2002).
 45. Simmonds, P. The origin of hepatitis C virus. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 369, 1–15 (2013).
 46. Zeisel, M. B., Felmler, D. J. & Baumert, T. F. Hepatitis C virus entry. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 369, 87–112 (2013).
 47. Timpe, J. M. et al. Hepatitis C virus cell–cell transmission in hepatoma cells in the presence of neutralizing antibodies. *Hepatology* 47, 17–24 (2008).
 48. Scheel, T. K. & Rice, C. M. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the

- way for highly effective therapies. *Nat. Med.* 19, 837–849 (2013).
49. Lindenbach, B. D. Virion assembly and release. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 369, 199–218 (2013).
 50. Janssen, H. L. et al. Treatment of HCV infection by targeting microRNA. *N. Engl. J. Med.* 368, 1685–1694 (2013).
 51. Khakoo, S. I. et al. HLA and NK cell inhibitory receptor genes in resolving hepatitis C virus infection. *Science* 305, 872–874 (2004).
 52. Yu, M. Y. et al. Neutralizing antibodies to hepatitis C virus (HCV) in immune globulins derived from anti-HCV-positive plasma. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 101, 7705–7710 (2004).
 53. Pestka, J. M. et al. Rapid induction of virus-neutralizing antibodies and viral clearance in a single-source outbreak of hepatitis C. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 104, 6025–6030 (2007).
 54. Gerlach, J. T. et al. Recurrence of hepatitis C virus after loss of virus-specific CD4+ T-cell response in acute hepatitis C. *Gastroenterology* 117, 933–941 (1999).
 55. Schulze Zur Wiesch, J. et al. Broadly directed virus-specific CD4+ T cell responses are primed during acute hepatitis C infection, but rapidly disappear from human blood with viral persistence. *J. Exp. Med.* 209, 61–75 (2012).
 56. Day, C. L. et al. Ex vivo analysis of human memory CD4 T cells specific for hepatitis C virus using MHC class II tetramers. *J. Clin. Invest.* 112, 831–842 (2003).
 57. Grakoui, A. et al. HCV persistence and immune evasion in the absence of memory T cell help. *Science* 302, 659–662 (2003).
 58. Bowen, D. G. & Walker, C. M. Mutational escape from CD8+ T cell immunity: HCV evolution, from chimpanzees to man. *J. Exp. Med.* 201, 1709–1714 (2005).
 59. Heim, M. H. & Thimme, R. Innate and adaptive immune responses in HCV infections. *J. Hepatol.* 61, S14–S25 (2014).
 60. Hengst, J. et al. Nonreversible MAIT cell-dysfunction in chronic hepatitis C virus infection despite successful interferon-free therapy. *Eur. J. Immunol.* 46, 2204–2210 (2016).
 61. Rehermann, B. Pathogenesis of chronic viral hepatitis: differential roles of T cells and

- NK cells. *Nat. Med.* 19, 859–868 (2013).
62. Kroy, D. C. et al. Liver environment and HCV replication affect human T-cell phenotype and expression of inhibitory receptors. *Gastroenterology* 146, 550–561 (2014).
 63. Park, S. H. & Rehermann, B. Immune responses to HCV and other hepatitis viruses. *Immunity* 40, 13–24 (2014).
 64. Yamane, D., McGivern, D. R., Masaki, T. & Lemon, S. M. Liver injury and disease pathogenesis in chronic hepatitis C. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 369, 263–288 (2013).
 65. Neumann-Haefelin, C. & Thimme, R. Adaptive immune responses in hepatitis C virus infection. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 369, 243–262 (2013).
 66. Nishitsuji, H. et al. Hepatitis C virus infection induces inflammatory cytokines and chemokines mediated by the cross talk between hepatocytes and stellate cells. *J. Virol.* 87, 8169–8178 (2013).
 67. Bonilla, N. et al. Interferon gamma-secreting HCV-specific CD8⁺ T cells in the liver of patients with chronic C hepatitis: relation to liver fibrosis — ANRS HC EP07 study. *J. Viral Hepat.* 13, 474–481 (2006).
 68. Franceschini, D. et al. Polyfunctional type-1, -2, and -17 CD8⁺ T cell responses to apoptotic self-antigens correlate with the chronic evolution of hepatitis C virus infection. *PLoS Pathog.* 8, e1002759 (2012).
 69. El-Serag, H. B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 142, 1264–1273.e1 (2012).
 70. Rusyn, I. & Lemon, S. M. Mechanisms of HCV-induced liver cancer: what did we learn from in vitro and animal studies?. *Cancer Lett.* 345, 210–215 (2014).
 71. Boyer, T. D., Manns, M. P. & Sanyal, A. J. (eds) *Zakim and Boyer's Hepatology, A Textbook of Liver Disease* (Elsevier Saunders Philadelphia, 2012).
 72. Chevaliez, S., Rodriguez, C. & Pawlotsky, J. M. New virologic tools for management of chronic hepatitis B and C. *Gastroenterology* 142, 1303–1313.e1 (2012).
 73. Takaki, A. et al. Cellular immune responses persist and humoral responses decrease two decades after recovery from a single-source outbreak of hepatitis C. *Nat. Med.* 6,

- 578–582 (2000).
74. Lee, S. R. et al. Evaluation of a new, rapid test for detecting HCV infection, suitable for use with blood or oral fluid. *J. Virol. Methods* 172, 27–31 (2011).
 75. Kania, D. et al. Combining rapid diagnostic tests and dried blood spot assays for point-of-care testing of human immunodeficiency virus, hepatitis B and hepatitis C infections in Burkina Faso, West Africa. *Clin. Microbiol. Infect.* 19, E533–E541 (2013).
 76. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J. Hepatol.* 63, 199–236 (2015).
 77. Chevaliez, S., Bouvier-Alias, M., Brillet, R. & Pawlotsky, J. M. Hepatitis C virus (HCV) genotype 1 subtype identification in new HCV drug development and future clinical practice. *PLoS ONE* 4, e8209 (2009).
 78. Bouvier-Alias, M. et al. Clinical utility of total HCV core antigen quantification: a new indirect marker of HCV replication. *Hepatology* 36, 211–218 (2002).
 79. Chevaliez, S., Soulier, A., Poiteau, L., Bouvier-Alias, M. & Pawlotsky, J. M. Clinical utility of hepatitis C virus core antigen quantification in patients with chronic hepatitis C. *J. Clin. Virol.* 61, 145–148 (2014).
 80. Manns, M. P. et al. Long-term clearance of hepatitis C virus following interferon alpha-2b or peginterferon alpha-2b, alone or in combination with ribavirin. *J. Viral Hepat.* 20, 524–529 (2013).
 81. Swain, M. G. et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 139, 1593–1601 (2010).
 82. US Food and Drug Administration. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims. FDA <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM193282> (2009).
 83. Child, C. G. & Turcotte, J. G. Surgery and portal hypertension. *Major Probl. Clin. Surg.* 1, 1–85 (1964).
 84. Pugh, R. N., Murray-Lyon, I. M., Dawson, J. L., Pietroni, M. C. & Williams, R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br. J. Surg.* 60, 646–

- 649 (1973).
85. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C. EASL <http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/Summary.pdf> (2016).
 86. AASLD–IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. HCV Guidelines <http://www.hcvguidelines.org> (accessed 1 Dec 2016).
 87. Jaeckel, E. et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N. Engl. J. Med.* 345, 1452–1457 (2001).
 88. Wiegand, J. et al. Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET acute-HCV-II study. *Hepatology* 43, 250–256 (2006).
 89. Deterding, K. et al. Delayed versus immediate treatment for patients with acute hepatitis C: a randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Infect. Dis.* 13, 497–506 (2013).
 90. Deterding, K. et al. Six weeks of sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV) are sufficient to treat acute hepatitis C virus genotype 1 mono-infection: the HepNet acute HCV IV study. *J. Hepatol.* 64, S211 (2016).
 91. Rockstroh, J. K. et al. Ledipasvir/sofosbuvir for 6 weeks in HIV-infected patients with acute HCV infection. CROI Conference <http://www.croi-conference.org/sessions/ledipasvirsofosbuvir-6-weeks-hiv-infected-patients-acute-hcv-infection> (2016).
 92. Zeuzem, S. et al. Grazoprevir–elbasvir combination therapy for treatment-naive cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis c virus genotype 1, 4, or 6 infection: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 163, 1–13 (2015).
 93. Feld, J. J. et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N. Engl. J. Med.* 373, 2599–2607 (2015).
 94. Foster, G. R. et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N. Engl. J. Med.* 373, 2608–2617 (2015).
 95. Curry, M. P. et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 373, 2618–2628 (2015).

96. Alter MJ (2007) Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 13: 2436-2441.
97. Yang RF, Liu Y, Zhao CY, et al. (2019) A novel point-of-care oral anti-HCV assay: Is it reliable for screening hepatitis C virus infection in the era of direct-acting antivirals? *PLoS One* 14:e0211795.
98. Popping S, Bade D, Boucher C, et al. The global campaign to eliminate HBV and HCV infection: International Viral Hepatitis Elimination Meeting and core indicators for development towards the 2030 elimination goals. *J Virus Erad* 2019; 5: 60-66.
99. World Health Organization. Hepatitis C fact sheet. [Internet] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> (Güncelleme: 24.6.2022, Erişim: 5.10.2022).
100. Eliminating the public health problem of hepatitis B and C in the United States: Phase one report. Committee on a National Strategy for the Elimination of Hepatitis B and C; Buckley GJ, Strom BL (Eds.). National Academies Press (US), Washington, DC 2016.
101. Chan DP, Sun HY, Wong HT, et al. Sexually acquired hepatitis C virus infection: a review. *Int J Infect Dis* 2016; 49: 47-58.
102. Alter HJ, Chisari FY (2019) Is Elimination of Hepatitis B and C a Pipe Dream or Reality? *Gastroenterology* 156: 294–296.
103. Örmeci N, Malhan S, Balık İ, Ergör G, Razavi H, Robbins S (2017) Scenarios to manage the hepatitis C disease burden and associated economic impact of treatment in Turkey. *Hepatol Int* 11: 509-516.
104. Grant C, O'Connell S, Lillis D, et al. (2020) Opt-out screening for HIV, hepatitis B and hepatitis C: observational study of screening acceptance, yield and treatment outcomes. *Emerg Med J* 37: 102-105.
105. Barror S, Avramovic G, Oprea C, et al. (2019) Hep Care Europe: a service innovation project. HepCheck: enhancing HCV identification and linkage to care for vulnerable populations. *J Antimicrob Chemother* 74 Suppl 5: 39–46.
106. Irmak H, Yardim N, Keklik K, Temel F (2019) Turkish Viral Hepatitis Prevention and Control Program 2018-2023, Ministry of Health Ed. No.: 1140, Ankara-2019.

107. Bahçecioğlu Hİ, Bektaş A, Bulut C, et al. Viral Hepatitis Guidelines Study Group Turkey (2017) Clinical Practice Guidelines on recommendations for screening diagnosing and managing hepatitis C virus. *Turk J Gastroenterol* 28 Suppl 2: 90-93.
108. Ghany MG, Morgan TR (2020) AASLD-IDSAs Hepatitis C Guidance Panel. Hepatitis C guidance 2019 update: American Association for the Study of Liver Diseases–Infectious Diseases Society of America recommendations. *Hepatology* 71: 686-721.
109. Tosun S (2013) Epidemiology of viral hepatitis in Turkey: a meta-analysis of all published papers. In Tabak F, Tosun S, editors. *Viral hepatitis 2013*. Istanbul: Tip Publisher. 27–79.
110. Dayan S, Tekin A, Tekin R, et al. (2013) HBsAg, anti-HCV, anti HIV ½ and syphilis seroprevalence in healthy volunteer blood donors in southeastern Anatolia. *J Infect Dev Ctries* 7: 665-669.
111. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 1020-1026.
112. Thomas DL, Mahley RW, Badur S, Palaoglu E, Quinn TC (1994) The epidemiology of hepatitis C in Turkey. *Infection* 22: 411–414.
113. 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):642-646.
114. Düzenli T, Köseoğlu H. Physician awareness of hepatitis C virus among different departments. *Clin Exp HEPATOL*. 2020; 6(4): 354–358.
115. Yildirim B, Barut S, Bulut Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C viruses in the province of Tokat in the Black Sea region of Turkey: A population-based study. *Turk J Gastroenterol* 2009; 20: 27-30.
116. Demirtürk N, Demirdal T, Toprak D, et al. Hepatitis B and C virus in West-Central Turkey: seroprevalence in healthy individuals admitted to a university hospital for routine health checks. *Turk J Gastroenterol* 2006; 17: 267-272.
117. Aygen B, Keten D, Akalın H, et al. Management of Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases *Klmik Dergisi/Klinik*

Journal 2015;27:19-.

118. Samuel ST, Martinez AD, Chen Y, et al. Hepatitis C virus knowledge improves hepatitis C virus screening practices among primary care physicians. *World J Hepatol* 2018; 10: 319-328.
119. Dore GJ, Ward J, Thursz M. Hepatitis C disease burden and strategies to manage the burden (Guest Editors Mark Thursz, Gregory Dore and John Ward). *Journal of viral hepatitis*. 2014;21 Suppl 1:1-4.
120. Durmuş ME. Buz dağının görünen kısmı: HCV pozitif hastalarda tedaviye ulaşma oranları, hekimlerin yaklaşım ve farkındalıklarının değerlendirilmesi. T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıpta Uzmanlık Tezi. 2022. Antalya.
121. Sahin AR, Erdogan A, Gisi K, et al. Can family physicians have a role in eradication of hepatitis c infection? *The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2020;31(5):393-9.
122. Aydın G, Adaleti R, Boz ES, et al. Investigation of anti-HCV S/CO value in detecting viremia in patients with hepatitis C virus infection. *Mikrobiyol Bul* 2020; 54: 110-119.
123. Şanlıdağ T, Akçalı S, Ecemiş T, et al. Hepatit C virus (HCV) enfeksiyonunun tanısında anti-HCV düzeyi (S/Co) ile HCV-RNA arasındaki korelasyonun araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2016; 50: 508-510.
124. 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.
125. Çelik C. Anti HCV seropozitif kişilerde moleküler HCV RNA test sonuçlarının değerlendirilmesi. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*. 2013;17:56-9.
126. Kayman T, Karakukcu C, Godekmerdan A. Anti-HCV Pozitif Hastaların HCV RNA. Serum Transaminaz ve AST/ALT Oranlarının Değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi*. 2013;19:99-102.
127. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA (2019) Impact of sustained virologic response with direct-acting antiviral treatment on mortality in patients with advanced liver disease. *Hepatology* 69: 487-497.

128. Westbrook RH, Dusheiko G (2014) Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 61: 58–68.
129. Terrault NA (2019) Hepatitis C elimination: challenges with under-diagnosis and under-treatment. *F1000 Research*, 8, F1000 Faculty Rev-54.
130. Abou Rached A, Abou Kheir S, Saba J, et al. (2018) Hepatitis C in Lebanon: the burden of the disease and the value of comprehensive screening and treatment. *J Infect Dev Ctries* 12 Suppl 2: 27.
131. Chou R, Clark E, Helfand M (2004) Screening for Hepatitis C Virus Infection: Systematic Evidence Review No. 24. U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Healthcare Research and Quality.
132. Ölmez Ö. Hastanemizde Cerrahi İşlemler Öncesi ve Polikliniklerde Tarama Amacıyla Bakılan Anti-HCV Testi Pozitif Saptanan Hastalarda Uygulanmış Tıbbi Yaklaşımın İncelenmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe EAH, 2019.
133. Akkuzu MZ, Sezgin O, Yaras S, et al. Patients Lost after Anti-HCV-Positive Finding in a Tertiary Care University Hospital: Increased Awareness and Action is Necessary to Eradicate HCV. *Sisli Etfal Hastanesi tip bulteni*. 2019;53(4):366-70.
134. Cooke GS, Andrieux-Meyer I, Applegate TL, et al.; The Lancet Gastroenterology & Hepatology Commissioners. Accelerating the elimination of viral hepatitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 4: 135-184.
135. Tiftikçi A, Atuğ O, Tözün N. Awareness of hepatitis C virus transmission routes among patients, their household contacts and health care staff: does perception match the reality? *Turk J Gastroenterol* 2009; 20: 104-107.
136. Feng B, Zhang J, Wei L. Inadequate awareness of hepatitis C among nonspecialist physicians in China. *Adv Med Educ Pract* 2011; 2: 209-214.
137. Yang M, Rao HY, Feng B, et al. Patient education improves patient knowledge and acceptance on antiviral therapy of hepatitis c in rural China. *Chin Med J (Engl)* 2017; 130: 2750-2751.
138. Mendizabal M, Ridruejo E, Ceballos S, et al. The ECHO model proved to be a useful tool to increase clinicians' self-effectiveness for care of patients with hepatitis C in Argentina. *J Viral Hepat* 2019; 26: 1284-1292.

139. Kayar Y, Kayar NB, Agin M. Chronic hepatitis C infection: how much are physicians aware of? *Prz Gastroenterol* 2019; 14: 112-120.
140. Adland E, Jesuthasan G, Downs L, Wharton V, Wilde G, McNaughton AL, et al. Hepatitis virus (HCV) diagnosis and access to treatment in a UK cohort. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):461.
141. Yehia BR, Schranz AJ, Umscheid CA, Lo Re V, 3rd. The treatment cascade for chronic hepatitis C virus infection in the United States: a systematic review and meta-analysis. *PloS one.* 2014;9(7):e101554.
142. Denniston MM, Klevens RM, McQuillan GM, Jiles RB. Awareness of infection, knowledge of hepatitis C, and medical follow-up among individuals testing positive for hepatitis C. *Hepatology.* 2012;55(6):1652-61.
143. Moorman AC, Gordon SC, Rupp LB, et al. Baseline characteristics and mortality among people in care for chronic viral hepatitis: the chronic hepatitis cohort study. *Clinical infectious diseases.* 2013;56(1):40-50.
144. Kaymakoğlu S, Köksal İ, Tabak F, et al. Guidelines Study Group VH. Recommendation for treatment of hepatitis C virus infection. *Turk J Gastroenterol* 2017; 28 (Suppl 2): 94-100.
145. Li Y, Zhao L, Geng N, et al. Prevalence and characteristics of HCV infection in Northeast China, and prediction of HCV RNA positivity according to serum anti-HCV level: retrospective review of hospital data. *Virology Journal.* 2020;17:37.
146. Ranjbar Kermani F, Sharifi Z, Ferdowsian F, Paz Z, Tavassoli F. The usefulness of anti-HCV signal to cut-off ratio in predicting viremia in anti-HCV in patients with hepatitis C virus infection. *Jundishapur JMicrob.* 2015;8:e17841.
147. Seo YS, Jung ES, Kim JH, Jung YK, Kim JH, An H, et al. Significance of anti-HCV signal-to-cutoff ratio in predicting hepatitis C viremia. *Korean J Intern Med.* 2009;24:302-8.
148. Hatzakis A, Lazarus JV, Cholongitas E, et al. Securing sustainable funding for viral hepatitis elimination plans. *Liver Int* 2020; 40: 260-270.
149. Hasan F, Alfadhli A, Al-Gharabally A, et al. Accelerating the elimination of hepatitis C in Kuwait: An expert opinion. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 4415-4427.