

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



HEPATİT C GENOTİPLERİNDEN BASKIN GENOTİPİN
YILLAR İÇİNDEKİ ORANSAL DEĞİŞİMİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Hayrullah Emir BEKTAŞ

Tez Danışmanı
Dr. Öğretim Üyesi Tahir BURAN

Manisa, 2025

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Eğitim sürem boyunca çalışmaktan büyük onur duyduğum ve kendisinden çok şey öğrendiğim, engin bilgilerini ve tecrübelerini paylaşan, her daim yardımını esirgemeyen ve desteğini yanında hissettiğim sayın tez danışman hocam Dr. Öğretim Üyesi Tahir BURAN'a,

Başlangıcından sonuna çalışmamın tamamlanması süresince eşsiz tecrübeleriyle yol gösteren, tecrübelerinden çok faydalandığım saygıdeğer hocam, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan hocam Prof. Dr. Sinem AKÇALI'ya ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan hocam Prof. Dr. Ece ONUR'a,

Asistan eğitimim süresince hasta yaklaşımı ve klinik tecrübeleri konusunda çok şey öğrendiğimiz, bilgisi ve duruşu ile bizlere örnek olan Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Timur PIRILDAR'a,

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve desteklerini esirgemedен eğitimime katkı sağlayan saygıdeğer tüm hocalarıma,

Veri istatistiklerimin hesaplanmasındaki yardımlarından dolayı güler yüzlü hocam Prof. Dr. Beyhan CENGİZ ÖZYURT'a,

Kimi zaman mutlu kimi zaman üzgün geçen asistanlık süresince eve giderken neler yaptık konuşmasını artık yapamayacağım, tez yazma süresinde ve her zaman desteğini yanımda hissettiğim, iyi-kötü her şeyimi paylaştığım eşkıdemlerime ve akabinde tüm asistan arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca hep yanımda olan ve daima beni destekleyen canım annem, babam, kardeşime,

En içten teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Hayrullah Emir BEKTAŞ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	I
KISALTMALAR LİSTESİ.....	IV
TABLO LİSTESİ.....	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Hepatit C Virüsü Epidemiyoloji	3
2.2 Viroloji ve Genomik Yapı	5
2.3. Replikasyon.....	7
2.4. HCV'ye İmmün Sistemin Yanıtı – İmmunopatogenez.....	8
2.5. Genotipler.....	10
2.6. Bulaş Yolları.....	10
2.7. Hepatit C Virüsünün Klinik Seyri.....	11
2.8. Tanı.....	15
2.8.1. Seroloji ve Moleküler Testler	15
2.8.2 Karaciğerin Histopatolojik Değerlendirilmesi	16
2.8.2.1 Non İnvaziv Testler.....	17
2.9. Tedavi.....	19
2.9.1.İnterferon.....	21
2.9.2. Ribavirin	22
2.9.3. Direkt Etkili Antiviraller (DEA).....	22
2.9.3.1 NS3/4A Proteaz İnhibitörleri	22
2.9.3.2 NS5A inhibitörleri.....	23
2.9.3.3 NS5B RNA-Bağımlı RNA Polimeraz İnhibitörleri	23
2.9.4 AASLD kılavuz önerileri.....	23
2.9.5. Ülkemizdeki Güncel Hepatit C Tedavisi.....	24
2.9.6. Tedavi Yanıt ve Tedavi Sonrası Gözlem	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	27
3.1. Formüller	28
3.2 İstatiksel Analiz.....	28
4. BULGULAR	29

5. TARTIŞMA.....	41
6- SONUÇLAR	47
ÖZET	48
ABSTRACT	49
KAYNAKLAR	51



KISALTMALAR LİSTESİ

AAR: AST/ALT ratio

AFP: Alfa fetoprotein

AHC: Akut Hepatit C

ALP: Alkalen fosfataz

ALT: Alanin aminotransferaz

APRI: AST/platelet ratio

AST: Aspartat aminotransferaz

BOC: Boceprevir

CLDN1: Claudin

CPT: Child-Pugh-Turcotte

STL: Sitotoksik T hücre

DC- SIGN: Dendritic cell-specific ICAM-grabbing non-integrin

DCV: Daclatasvir

DEA: Direkt etkili antiviral

DM: Diyabetes mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DSV: Dasabuvir

EBR: Elbasvir

EGF-R: Epidermal büyüme faktörü reseptörü

ELISA: Enzyme Linked İmmüno Sorbent Assay

FasL: Fas Ligand

FIB-4: Fibrosis 4 Index

GGT: Gama-glutamil transferaz

GLE: Glecaprevir
GZR: Grazoprevir
HAİ: Histolojik Aktivite İndeksi
HBV: Hepatit B Virüsü
HCV: Hepatit C Virüsü
HGB: Hemoglobin
HIV: Human Immunodeficiency Virus
HSK: Hepatoselüler Karsinom
HT: Hipertansiyon
HVR: Çok değişken bölge
IFN: İnterferon
INR: Uluslararası düzeltme oranı
IRF3: İnterferon düzenleyici faktör 3
IU: İnternasyonal ünite
KBH: Kronik Böbrek Hastalığı
KHC: Kronik Hepatit C
kPa: Kilopaskal
KVY: Kalıcı Virolojik Yanıt
LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LDV: Ledipasvir
MCP-1: Monocyte Chemotactic Protein-1
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NAT: Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri
NK: Natural Killer
NPC1L1: Niemann Pick C like 1

NPI: Nükleozid Polimeraz inhibitörü

NS: Non-structural

OBV: Ombitasvir

OCLN: Okludin

PIB : Pibrentasvir

ProD: Paritaprevir/ritonavir/Ombitasvir/Dasabuvir

PT: Protrombin Zamanı

PTV: Paritaprevir

PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RA: Romatoid Artrit

RBV: Ribavirin

RNA: Ribonükleik asit

SIM: Simeprevir

SOF: Sofosbuvir

SR-B1: Human Scavenger Reseptör-B1

SUT: Sağlık Uygulama Tebliėi

TE: Transient elastografi, Fibroscan

TGF- : Transforming Growth Factor  

Th: T helper TLR3 : Toll like reseptör 3

TMA: Transcription-Mediated Amplification

TNF- : Tumor Necrosis Factor  

TVR: Telaprevir

USG: Ultrasonografi

VEL: Velpatasvir

VHSD: Viral Hepatit ile Savařım Derneėi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Siroz Kliniği ve Bulguları	12
Tablo 2. Child Sınıflaması	14
Tablo 3. Ishak Fibrozis Sayısal Skorlama Sistemi	17
Tablo 4. AASLD Kılavuzu	23
Tablo 5. SUT güncel tedavi	25
Tablo 6. Hastaların Cinsiyet ve Yaş Verileri	29
Tablo 7. Hastaların Uyrak Verileri	29
Tablo 8. Genotip verilerinin cinsiyete göre dağılım verileri	30
Tablo 9. Genotip Sonuçlarının Sayısal Verileri	30
Tablo 10. Yıllara göre genotiplerin sayısal dağılımı	31
Tablo 11. 2013-2017 yılları arasındaki HCV genotip verileri	32
Tablo 12. 2018-2023 yılları arasındaki HCV genotip verileri	33
Tablo 13. 2013-2017 ve 2018-2023 yılları arasındaki sonuçların yüzdesel olarak karşılaştırılması	34
Tablo 14. 2013-2017 ve 2018-2023 yılları arasındaki sonuçların yüzdesel olarak karşılaştırılması	35
Tablo 15. Genotip tayini yapılan hastaların diğer laboratuvar değerleri ..	35
Tablo 16. Kronik karaciğer hastalığı gelişen hastaların HCV genotiplerinin sayısal verileri	36
Tablo 17. Kronik Karaciğer Hastalığının Takibinde Kullanılan Üç Parametreye Yönelik Veriler	37
Tablo 18. İlerleyen süreçte kronik karaciğer hastalığı gelişmiş olan hastaların genotip tayini yapıldığı andaki verilerinin karşılaştırılması	38
Tablo 19. Her bir genotipe ait HCV-RNA değeri ortalaması	39
Tablo 20. Kadın ve erkeklerin HCV-RNA değerlerinin ortalaması.....	40

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Hepatit C virüsü (HCV) Enfeksiyonunun Dünya Çapındaki Yaygınlığını Gösteren Bir Harita Grafiği	4
Şekil 2. Hepatit C Virüsünün Genomik Yapısı.....	6



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit C virüsü (HCV), Flaviviridae ailesi Hepacivirus genusunda yer alan zarflı, küçük, pozitif tek iplikli bir RNA virüsüdür. Avrupa'da virüsün prevalansının yaklaşık %1.7 olduğu yapılan bir çalışmada ortaya konmuştur (1). Virüs ile karşılaşan bireylerin %80'inde kronik HCV enfeksiyonu gelişebilir. Viral hepatitler tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunudur. HCV' nin siroz ve hepatosellüler karsinom gibi yaşamı tehdit eden kronik hastalıklara neden olduğu bildirilmektedir (2). T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından 2018 yılında yayımlanan Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı'nda, yetişkin nüfusta yaklaşık 250.000-550.000 kişinin HCV ile enfekte olduğu ve hastaların durumun farkında olmadığı bildirilmiştir (3).

HCV enfeksiyonunda serokonversiyon ve enfeksiyon arasındaki pencere süresi yaklaşık 60-70 gündür. Pencere dönemi dışında hem akut hem kronik hepatit C sırasında Anti HCV pozitif saptanabilir. Taramalarda yaygın kullanılan Anti HCV tanı koymada yeterli değildir. Tanı için virüsün genomunu saptayan Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) testi kullanılmaktadır. PCR sayesinde pencere dönemi dahil virüsün kantitatif ölçümü yapılabilmektedir. HCV RNA saptanabilir düzeye geldiği zaman aktif HCV tanısı konulabilmektedir. HCV RNA'nın kaybolmasının kronik hepatit remisyonu bakımından güvenilir bir gösterge olabileceği bilinmektedir. Nükleik Asit Testleri (NAT) aktif HCV enfeksiyonu tanısında altın standart testlerdir (4).

Kronik HCV enfeksiyonunda hastalık progresyonunu değerlendirmede en iyi klinik gösterge, karaciğer biyopsisi veya invaziv olmayan testlerle saptanan inflamasyon ve fibrozis düzeyidir (5). Karaciğer biyopsisi karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi için altın standart yöntem kabul edilmesine rağmen kronik hepatit C hastalarında rutin önerilmemektedir.

Kronik HCV tedavisinde kullanılan direkt antiviral etkili ilaçlar; NS3 proteaz inhibitörleri, NS5A serin proteaz inhibitörleri ve NS5B RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörleri olarak üç gruba ayrılmaktadır. Özellikle genotip tayini, tedavide kullanılacak ilaç seçimini de değiştirebilmektedir (6).

Bu çalışmada 2013-2023 yılları arasında hastanemizde HCV genotip tayini yapılan hastalarda genotip dağılımlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi ve 10 yıllık verileri beşer yıllık iki döneme ayırarak Manisa'daki baskın genotip ve diğer genotiplerin görülme sıklıklarındaki değişimin araştırılması amaçlanmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

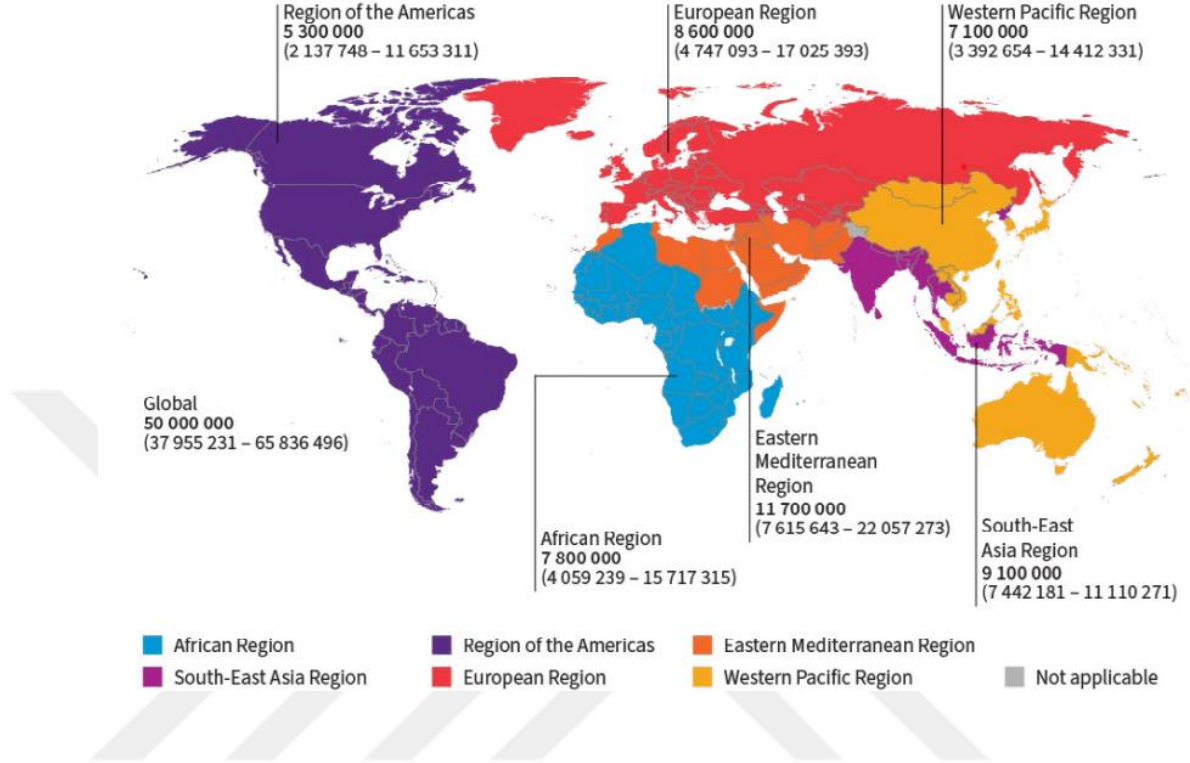
Hepatit C virüsünün yaklaşık olarak 2000 yıl öncesinde de dünya üzerinde görüldüğü yapılan çalışmada ortaya konmuştur (7). 1989 yılında tanımlanan bu virüs tanımlanana kadar non-A non-B hepatit grubu içerisinde yer alıyordu (8). En son tanımlanan patojenik hepatotropik virüs olmasıyla da ünlü olan bu etken, 2020 yılında Dr. Harvey J. Alter, Michael Houghton ve Charles M. Rice isimli bilim adamlarının Nobel Ödülü'üne layık görülmesini sağlamıştır.

Hepatit, çeşitli bulaşıcı virüsler ve bulaşıcı olmayan etkenlerden kaynaklanan, ölümcül olabilen çeşitli sağlık sorunlarına yol açan karaciğerin iltihaplanması durumudur. Ülkemizde en sık hepatit sebebi virüslerdir. HCV genomu, özellikle E2 protein kodlama bölgesinin hiperdeğişken bölgesi 1'de dikkate değer dizi varyasyonu gösterir ve küresel olarak HCV'nin 30'dan fazla genotipi olduğu görülmektedir (9). Hepatit C virüsünün genotiplerinin hepsi karaciğer hastalığına neden olur. Hepatit virüsünün tipleri bulaşma yolları, hastalığın şiddeti, coğrafi dağılım ve korunma gibi açılardan farklılık gösterebilirler. B ve C tipleri yüz milyonlarca insanda kronik hastalığa neden olmuştur ve halen de olmaktadır; karaciğer sirozu, karaciğer kanseri ve viral hepatite bağlı ölümlerin en sık nedenleridir (10).

2.1 Hepatit C Virüsü Epidemiyoloji

HCV enfeksiyonu küresel çapta önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2022 verilerine göre, dünyada tahminen 50 milyon kişinin Hepatit C ile enfekte olduğu, her yıl yaklaşık 1 milyon yeni enfekte kişinin de eklendiği görülmüştür (11). DSÖ, her yıl 240.000 kişinin kronik hepatit C ile ilişkili siroz ve hepatoselüler karsinom (HSK) gibi komplikasyonlarla yaşamını yitirdiğini bildirmektedir (11). HCV ile enfekte olan kişilerin çoğu enfekte olduklarını bilmemekte, tanı alanların çoğu da tedaviye ulaşamamaktadır (12,13). Hepatit C'li hastaların %36'sı 2015 ile 2022 arasında tanı almış ve

%20'si küratif tedavi görmüştür. Şu ana kadar dünya üzerinde 12,5 milyon kişi hepatit C için küratif tedavi almıştır (11).



Şekil 1. Hepatit C virüsü (HCV) Enfeksiyonunun Dünya Çapındaki Yaygınlığını Gösteren Bir Harita Grafiği (11)

DSÖ'nün 2024 yılında yayınlanan raporunda Batı pasifik bölgesinde 7,1 milyon kişinin HCV ile enfekte şekilde yaşadığı, yılda 98 bin yeni vaka saptandığı, 43 bin kişinin her yıl bu virüs nedeniyle hayatını kaybettiği açıklanmıştır. HCV tedavisine ise enfekte kişilerin %16'sının ulaşabildiği görülmüştür (11).

2022'de, Doğu Akdeniz Bölgesi'nde tahmini olarak 11,7 milyon kişi hepatit C ile enfekte şekilde yaşamaktadır. Bölge dünyada hepatit C'nin en yaygın olduğu yerdir. Hepatit C ile yaşayan insanların %49'una tanı konulmuş ve bunların %35'i tedavi görmüştür (11).

Güneydoğu Asya bölgesinde 2022 yılında 9,1 milyon insanın HCV ile enfekte şekilde yaşamaya devam ettiği, her yıl 225 bin yeni vaka tespit edildiği, yılda 42 bin kişinin bu virüs nedeniyle hayatını kaybettiği, vakaların yalnızca %25'ine tanı konulabildiği tanı konulmuşların ise %16'sına tedavi verilebildiği görülmüştür (11).

Güney Amerika bölgesinde 5,3 milyon kişinin HCV ile enfekte olduğu, her yıl 176 bin yeni vaka saptandığı, HCV kaynaklı yılda yaklaşık 38 bin kişinin hayatını kaybettiği, vakaların ise %46'sına tanı konulabilirken bunların da %26'sına tedavi verilebildiği görülmüştür (11).

En çarpıcı sonuçların görüldüğü Afrika bölgesinde ise yılda 64.7 milyon yeni vaka saptandığı, 272 bin kişinin bu virüs kaynaklı nedenlerle hayatını kaybettiği, 771 bin yeni vakaya her yıl saptandığı, tanı koyma ve tedavi vermede ise %5'in altında kaldığı görülmüştür (11).

Ülkemizde Anti HCV pozitiflik oranı ortalama %1 civarında bulunmuştur. Tüm bölgeleri ve genel popülasyonu inceleyen çalışmaların sonuçlarına göre ülkemizde HCV prevalansı %1,6 olarak bulunmuştur. Günümüzde son güncel verilere göre ülkemizde 750 bin hepatit C hastası olduğu, COVID-19 öncesi (2019) Türkiye'de tedavi edilen hasta oranının yaklaşık %14 olduğu tahmin edilmektedir. 2013'te HSK sayısı 2.230 iken 2030'da %70 artış göstereceği ve benzer olarak karaciğer ilişkili ölümlerin, 2020'de, 2013 seviyesinin %70 üzerine çıkacağı, dekompanze ve kompanze sirozunda, sırasıyla %60 ve %40 oranında artacağı tahmin edilmektedir (14–18).

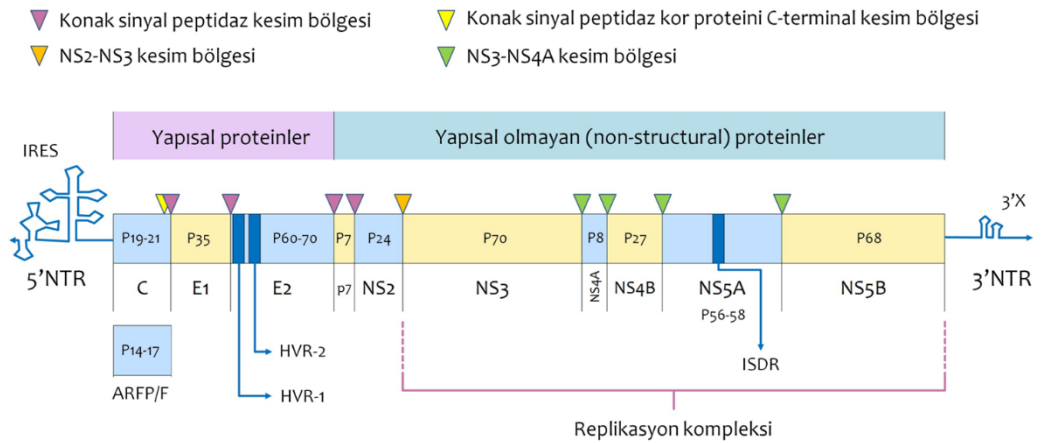
2.2 Viroloji ve Genomik Yapı

Hepatit C virüsü, Flaviviridae ailesine ait Hepacivirus genusunun tek üyesi olarak sınıflandırılmaktadır. Zarflı, tek iplikçikli, lineer yapıda, pozitif polariteli, virion çapı 50 nm olan bir ribonükleik asit (RNA) virüsüdür ve genomu 9600 nükleotit içerir (19,20).

Hepatit C genomu 3 yapısal (kor, E1, E2) ve 7 yapısal olmayan (non-structural: p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) en az 10 proteini kodlamaktadır.

İkozahedral simetrisi olan nükleokapsid, genomik RNA ve çok sayıda kor proteini kopyasından oluşur. Nükleokapsid yapısı, E1 ve E2 zarf glikoproteinlerinin gömülü olduğu konak hücreden alınan çift katmanlı lipid zarf ile çevrilmiştir. Kor proteini, E1 ve E2 zarf glikoproteinleri virionun ana protein bileşenleridir (21).

E1 ve E2 glikoproteinlerinin görevi virüsün hücreye girişi ve füzyonudur. Bu glikoproteinler, endoplazmik retikulumda kovalent olmayan bağlarla birbirine bağlanarak heterodimerik yapılar oluşturur. E2 glikoproteini üzerinde iki adet çok değişken bölge (HVR-1 ve HVR-2) bulunmaktadır. HVR-1'deki mutasyonlar konağın immün yanıtından kaçış için çok önemlidir (22). Bu bölgede delesyon olması halinde virüsün enfektif gücü azalır, fakat elimine olmaz (23).



Şekil 2. Hepatit C Virüsünün Genomik Yapısı (24)

Yapısal olmayan (NS) proteinlerden P7 bir viroporin olarak adlandırılır; viral partiküllerin birleşimi ve hücreden çıkışı için gerekli olup replikasyon için gerekli değildir (25).

NS2 hem kendisi ile homodimer oluşturur hem de diğerleri ile etkileşerek virüsün bir araya gelme sürecinde kalıp olarak iş görür. NS2 ve NS3, yapısal olmayan bölgelerin oluşumunu sağlayan proteazları kodlar.

NS3 proteini serin proteaz, RNA helikaz, nükleozid trifosfataz (NTPaz) aktiviteleri olan bir proteindir ve konağın interferon yolları ile etkileşir. Bu etkileşim ile ortaya çıkan sinyaller Tip-1 interferon yanıtına neden olur. NS3/4A proteaz etkinliği, Tip-1 interferon yanıtını etkisizleştirir. Virüs replikasyonu açısından önemli olan bu protein, bir tedavi hedefidir (26).

NS4A, NS3'ün kofaktörüdür. NS4B, membran değişikliğini artırarak HCV replikasyonunda köprü görevi görür (27).

NS5A ise viral replikasyonda, interferon cevabı ve sinyal ileti yolları modülasyonunda rol alan hidrofilik bir fosfoproteindir. NS5B, RNA bağımlı RNA polimeraz içeren membran proteinidir. Viral replikasyondaki önemlidir ve antiviral ilaçlar için potansiyel hedef olarak görülmektedir (28).

2.3. Replikasyon

Hepatit C virüsünün replikasyonu yedi aşama ile gerçekleşir:

- Bağlanma; lipoproteinlerle çevrili olan virüs hedef hücreye CD81, LDL reseptörü, Niemann-Pick-C1-like1 (NPC1L1), epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), integrin olmayan dendritik hücreye özgü ICAM kapma reseptör (DC-SIGN), C-tip lektin (LSIGN), human scavenger reseptör-B1 (SR-B1), klaudin (CLDN1) ve okludin (OCLN) gibi hücre yüzey reseptörleri vasıtasıyla tutunmayı sağlar. Virüsün insan hepatositlerine tropizm göstermesinin asıl nedeni Hepatit C E2 proteini ile CD81'in direkt bağlanmasıdır.
- Giriş; virüs zarf glikoproteinleri ve reseptörlerin etkileşimi sonucunda klatrin bağımlı endositoz yoluyla hücre içine alınır.

- Soyulma; endozom asidifikasyonu ile viral zarf proteinlerinde yapısal değişiklik gerçekleşir. Viral zarf ve endozomal zar birleşir, kapsid soyulur ve genom sitozole salınır.
- Translasyon; endoplazmik retikulum membranı üzerinde “i ribozom giriş bölgesi” (IRES) ile başlar. HCV poliproteini, konakçı hücresel proteazlar yanında NS2-3 ve NS3-4A proteazlar tarafından bölünür.
- Replikasyon; yapısal olmayan proteinler ile bazı konak faktörleri replikatif negatif sarmal aracılığıyla genomları sentezleyen replikasyon kompleksini oluştururlar.
- Matürasyon; hazırlanan viral prekürsörlerin birleşimi virionun E1 ve E2 glikoproteinlerini kazandığı endoplazmik retikulumda gerçekleşir.
- Ayrılma; ekzositoz veya hücreden bağımsız şekilde hücreyi terkeder (29).

2.4. HCV'ye İmmün Sistemin Yanıtı – İmmunopatogenez

Dolaşımdaki virüse ilk savunma, immün sistem hücrelerinden NK (natural killer) hücreleri tarafından yapmaktadır. Bu hücreler NKT (natural killer T) hücreleriyle beraber enfekte alanda toplanmakta, hem virüs ile enfekte hücreleri ortadan kaldırmakta hem de sitokin üretimi aracılığıyla diğer inflamatuvar hücreleri hareketlendirmektedir (30).

Hücre içinde HCV'nin soyulmasını takiben, HCV'nin enfekte ettiği hepatositlerdeki TLR3 (Toll Like Reseptor-3) ve RIG-I benzeri reseptör (RLR) virüsü algılar ve Tip-1 interferon üreterek virüse yanıt verir. Bu yanıt ile NK (natürel killer) hücrelerini etkin hale getirirken bir yandan HCV'nin kopyalanmasını engeller. Enfektif odakta aktive olan NK hücreler, HCV replikasyonunu engeller ve TNF-alfa üreterek enfekte olmuş hepatosit hücrelerini yok eden enzimler salgılar.

Bir diğer taraftan viral proteinlerle dentritik hücreler ve antijen sunucu diğer hücreler etkileşmekte, sitotoksik T hücrelerin yanıtını aktifleştirmektedir.

Aktifleşen sitotoksik T lenfositler (STL) çoğalmakta ve lenf bezlerinden çıkıp enfekte olmuş dokulara geçmektedir. Bu işlevlerini ise viral antijenleri tanıyarak gerçekleştirirler. Sitotoksik T lenfositler aynen NK hücreler gibi hem virüs ile enfekte hücreleri ortadan kaldırmakta hem de sitokin üretimi aracılığı ile diğer inflamatuvar hücreleri harekete geçirerek hasar almış dokuda toplanmasını sağlamaktadır (30).

HCV ile enfekte olmuş olan hücreler bu viral proteinleri MHC sınıf 1 molekülleri ile hücre yüzeyine sunarlar. CD8+ T lenfositlerin İnterlökin 2 (IL-2) ve INF-gama uyarısı ile sitotoksik T lenfosit (STL) dönüşümünün ardından, STL'ler MHC sınıf 1 molekülü ile enfekte olmuş hepatositi tanır. Apoptoza gidecek hepatositteki Fas moleküllerine STL yüzeyindeki Fas ligandları bağlanırlar ve kaspaz aktivasyonu gerçekleşir. Aktivasyon sonucu ortaya çıkan perforin ve granzim enzimleri ile apoptoz sağlanmış olur.

Antiviral potansiyelin büyük kısmından salınan IFN γ (interferon γ) sorumludur. Karaciğer hasarının patogenezi esasen STL'ler oluşturmaktadır. Virüsün alınıp akut enfeksiyon gelişmesini takiben STL'lerin karaciğerde toplanmasının yaklaşık 2-3 ay gibi bir zaman aldığı tespit edilmiştir. Periferik kanda bu hücrelerin saptanma süresi ise yaklaşık 2-3 haftadır. CD4 yardımcı T hücreleri STL'leri uyarma görevini üstlenmektedir (30).

CD4+ T lenfositler ürettiği IL-2 sayesinde sitotoksik T lenfositleri, INF-gama sayesinde ise inaktif makrofaj ve beraberinde dendritik hücreleri aktive eder. Enfeksiyonun başlangıç fazında CD4+ T lenfosit etkinliği ile viral replikasyonun kontrolü arasında anlamlı bir ilişki ortaya konmuştur (31). Yeterli sayılabacak bir STL yanıtı uygun CD4+ T lenfosit etkinliği ile olmaktadır (32). Kronik hepatit seyrinde karaciğerdeki portal inflamasyon CD4+ T lenfositler ve plazma hücreler yoluyla oluşur.

Enfekte olmuş bireylerin %15-45'inde tedavisiz viral temizlenme meydana gelir; ancak %55-85 enfekte bireyde kronikleşme olur. Kronikleşen hastalarda

immun mekanizmalar ile matriks proteinleri aşırı çoğalır ve fibrozis gelişir. Fibrozis gelişiminde rol alan sitokinler ise Transforming Growth Factor Beta (TGF-Beta), Platelet Derived Growth Factor (PDGF)' dır (33).

2.5. Genotipler

HCV genomu heterojendir. Bu durum şu şekilde açıklanır; RNA bağımlı RNA polimeraz enziminin hata düzeltme (proofreading) aktivitesinin olmaması, virion siklus hızının yüksek olması. HCV ile enfekte bireyde fazlaca HCV varyantı saptanabilmektedir. Bu genetik çeşitlilik E2 glikoproteininin HVR1 (hipervariable region) bölgesinde en çok olacak şekilde görülmektedir (9). HCV nükleotid dizilerindeki farklılıklara göre genotip ve subtiplere ayrılmaktadır. Bu genotipler çeşitli biyolojik ve klinik özelliklere sahiptir. Genotipler nükleotid dizilerinde %30-33 oranında farklılık gösterir.

Genotip isimlendirmesinde Okamoto ve Simmonds'un önerdiği sınıflamalar sıklıkla kullanılmaktadır. Simmonds sınıflamasında sırasıyla 1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4a, 5a, 6a genotipleri ve 80'den fazla alt tipi tanımlanmıştır (34). HCV alt tiplerinin dünya üzerindeki dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. Örneğin genotip 3a Avrupa'nın kuzeyinde, genotip 4a Ortadoğu'da baskın olarak görülürken ülkemizde en çok genotip 1b görülmektedir. Avrupa'da yapılan bir çalışmada ise en yaygın genotip olan Genotip 1 yetişkinler arasında %64 ile ilk sırada, genotip 3 ise ikinci sırada saptanmıştır (1).

2.6. Bulaş Yolları

HCV sıklıkla parenteral yolla bulaşır. 1996 öncesi yapılan kan transfüzyonları kronik Hepatit C virüsü bulaşının önemli nedenidir. Zaman içerisinde HCV bulaş yollarında değişim gözlenmiştir. Geçmişte bulaş sıklıkla iatrojenik veya kan yoluyla olurken, şu anda gelişmiş ülkelerde kan nakli veya iatrojenik bulaş büyük ölçüde azalmıştır. Cinsel yolla ve doğum yoluyla bulaş

daha sıktır. Gelişmiş ülkeleri değerlendirdiğimizde bulaşın büyük kısmının parenteral damar içi uyuşturucu kullanımına bağlı geliştiği görülmektedir. Hastaların üçte iki kadarının bu yolla enfekte olduğu tahmin edilmektedir (35). Ülkemizde 1996 yılında başlatılan anti HCV antikor taramaları sonrasında kan transfüzyonu aracılığı ile bulaşın önüne büyük ölçüde geçilmiştir (36).

Kaza ile meydana gelen sağlık çalışanlarına bulaş da riskli durumlardandır. Hemodiyaliz, hastaya kullanılan tıbbi malzeme ile temas, iğne batması, organ nakilleri gibi durumlar örneklerdendir. İğne batması nedeniyle yaralanma sonucu HCV bulaşma riskinin yaklaşık olarak %1,8 olduğu belirtilmektedir (37). Diyalize sürekli giren hastalar, bu bulaş açısından belli aralıklarla taranmalıdır (38). HCV enfeksiyonu olan annelerden doğan bebeklerin yaklaşık %5-6'sının vertikal geçiş ile enfekte olduğu görülmektedir ve bulaş riski HIV ko-enfeksiyonu olanlarda yaklaşık iki kat daha yüksektir (39). Emzirme ile HCV bulaş riski olmadığı belirtilmiştir.

HCV enfeksiyonunun cinsel yolla geçişi ile ilgili 1990'lı yılların başından bu yana homoseksüel ve heteroseksüel ilişki yaşayanlarda yapılan kesitsel çalışmalarda çok zayıf kanıtlar elde edilmiştir (40).

2.7. Hepatit C Virüsünün Klinik Seyri

HCV her insanda farklı şekilde seyretmektedir. Bu hem konağa hem virüse bağlı olarak değişiklik gösterir. Enfeksiyonun seyrini ve klinik sonuçlarını cinsiyet, ırk, interleukin-28B poliformizmi, sarılık, bilirubin seviyeleri, koenfeksiyon, viral genotip ve HCV RNA seviyeleri etkilemektedir (41).

Hepatit C akut ve kronik olmak üzere iki farklı klinik tablo oluşturmaktadır. Erişkin bireylerde %15-45 oranı arasında spontan iyileşme görülürken, hastaların %55-85' inde enfeksiyon kronikleşmektedir. Kronikleşme durumunda ileriki yıllarda karaciğer sirozu ve HSK gelişme ihtimali vardır (42).

Hastalığın ilk altı ayında tablo akut hepatit C enfeksiyonu olarak adlandırılır;

bu dönem genelde asemptomatiktir. Hastalık semptomları; sarılık, bulantı, idrar renginde koyulaşma, sağ üst kadranda ağrısıdır. Çabuk yorulma, halsizlik, kas ağrısı gibi nonspesifik semptomlarla da karşıya çıkar. Semptomlar 6-8. haftalar itibari ile görülmeye başlar ve 3 aya kadar uzayabilir (43). Transaminaz artışı semptomların ortaya çıkışından önce de başlayabilir; normalin 20 katına kadar artış gözlenebilir (44).

Akut enfeksiyonda en önemli belirteç HCV RNA pozitifliğidir ve tanıyı desteklemektedir. Son altı ay içerisinde anti HCV ve HCV RNA' sını negatif olan hastalarda, yeni HCV RNA ve anti HCV pozitifliği tanısaldır.

Tablo 1. Siroz Kliniği ve Bulguları

Semptomlar		Fizik Muayene
Anoreksi	Kilo kaybı	Splenomegali
Güçsüzlük	Yorgunluk	Hepatomegali
Kas krampları	Sarılık	Asit
Koyu renkli idrar	Kaşıntı	Kaput medusa
İmpotans	Konfüzyon	Sarılık
Libido kaybı	Hematemez	Jinekomasti
Ödem	Melena	Testiküler atrofi
Metroraji	Amenore	Palmar eritem

Kronik hepatit C enfeksiyonu (KHC), akut dönemde %55-85 oranında, kendiliğinden viral temizlenme olmayan hastalarda gelişir.

KHC hastalarında çoğunlukla spesifik olmayan semptomlar görülmektedir. Bulantı, karın ağrısı, iştahsızlık, miyalji, kilo kaybı, artralji kronik hepatit C de görülen semptomlardır. Sarılık, splenomegali, hepatomegali, palmar eritem, spider anjiom gibi birçok bulguya fizik muayene sırasında rastlanabilir. Hastalık süresince transaminazlarda değişkenlik gözlenebilir. HSK ve siroz evresi öncesinde AFP hafifçe yüksek seyredebilir; ekartasyon amacıyla altı ayda bir görüntüleme yapılması önerilir (45).

Kronik enfeksiyonun uzun dönem sonuçları arasında kronik karaciğer hastalığı (KKH), siroz ve HSK yer almaktadır. Hastalar fibrozis açısından takip edilmelidir. Fibrozis hastadan hastaya farklılık gösterir. Karaciğer biyopsisi fibrozis miktarını göstermede kullanılan bir yöntemdir. Hafif enflamasyonu olan fibrozis bulunmayan hastada siroz riski düşükken, inflamasyon ve fibrotik köprüleşme olanlarda ise 10 yıl içinde siroz gelişeceği öngörülür. Bu durumdaki hastalarda risk daha yüksektir. Fibrozis gelişmesinde etkili diğer faktörler şunlardır; ileri yaş, erkek cinsiyet, alkol kullanımı, genotip 3, ko-enfeksiyonlar, obezite, insülin direnci (46). Fibrozis açısından kullanılan invaziv olmayan yöntemlerden APRI ve FIB-4 skorlamaları mevcuttur; klinikte de kullanılmaktadırlar.

Siroz seyri sırasında yıllar geçtikçe asemptomatik kompanse kronik karaciğer hastalığından dekompanse karaciğer hastalığına uzanan süreç izlenebilir. Dekompansasyon bulguları asit, gastrointestinal sistem özofageal varis kanamaları, ekimoz, diş eti ve burun kanaması, ensefalopati, sarılıktır. Yıllar içerisinde kompanse sirozdakompanze faza geçiş olmaktadır. Dekompanze siroz meydana gelmesi halinde ortalama sağkalım ciddi anlamda düşmektedir. Sirozun evrelemesinde Child-Pug ve (Model for end-stage liver disease) MELD skorum sistemi klinikte sık olarak kullanılmaktadır.

Tablo 2. Child Sınıflaması

Puan	1	2	3
Ensefalopati	Yok	Medikal kontrol altında	Kötü kontrol
Asit	Yok	Medikal kontrol altında	Kötü kontrol
Bilurubin (mg/dL)	<2	2-3	> 3
Albumin (g/dL)	<3.5	2.8-3.5	<2.8
INR	<1.7	1.7-2.2	> 2.2
Child kategorisi	Child A: 5-6 puan	Child B: 7-9 puan	Child C: 10-15 puan
Yaşam beklentisi (yıl)	15-20	4-14	1-3
Perioperatif mortalite	10	30	80

HSK gelişimi açısından siroz gelişmiş hastaların yıllar geçtikçe riski artmaktadır. HSK gelişmesi ile genel durumda bozulma, malnütrisyon, konstitüsyonel semptomlar gelişmeye başlar. Artmış ve artmakta olan B semptomları, AFP değeri, karaciğer görüntüleme bulgularındaki patolojik kitle görüntüsü, doku patoloji örneği ile tanıya gidilir. Genotip 1'e sahip olanlarda HSK ve hepatosteatoz saptanma ihtimalinin yapılan bir çalışmada daha fazla olduğu görülmüştür (1).

KHC gelişmesi sonucunda dolaşan immün komplekslere bağlı karaciğer dışı çeşitli klinik durumlar görülebilir. Membranoproliferatif glomerülonefrit, porfiri, liken planus, miks kriyoglobulinemi ve diabetes mellitus başlıcalarıdır (45).

2.8. Tanı

2.8.1. Seroloji ve Moleküler Testler

Anti HCV: Virüsle enfekte olduktan 2 ile 6 ay sonra serumda üretilen antikorlar saptanmaya başlar. Anti HCV ölçümü için 3. ve 4. kuşak ELISA (Enzyme Linked Immüno Sorbent Assay) testleri kullanılır. Bu testler tarama, teşhis ve tanı için birinci basamak testlerdir. 3. kuşak testler duyarlılığı yüksek testlerdir (duyarlılık %98,9, özgüllük %100). Core proteini, NS3, NS4 ve NS5 antijenlerine karşı gelişen antikorları saptar. Dördüncü kuşak testler eş zamanlı olarak hem HCV core antijenini (HCVcAg) hem de Anti HCV'yi saptamaktadır. Kor bölgesinden iki farklı epitop, NS3, NS4A, NS4B, NS5A gibi üçüncü kuşak testlerde kullanılan proteinler daha da çeşitlendirilerek, NS3 ve NS4 proteinleri de eklenerek hazırlanmıştır; üçüncü kuşağa göre daha erken pozitifleşmektedir. HCV' ye karşı oluşan antikorların hastalıktan koruma görevi yoktur ve tedavi sonrası da uzun yıllar serumda pozitifliği devam eder (47).

HCV RNA: Viral replikasyonu gösterir ve viremiyi tespit etmede kullanılır. Akut HCV enfeksiyonunun tespit edilmesinde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılır. Şüpheli temas sonrası kanda 2 hafta içinde saptanmaktadır. İmmüsupresyon durumlarında HCV RNA değerlendirilmesi gereken ilk testtir. Nükleik asit amplifikasyon testi (NAT) ile kantitatif bir sonuç elde edilir; burada tespit edilen hedef hücrenin RNA'sıdır. İnternasyonal ünite (IU)/mL birimi cinsinden sonuç elde edilir. %98 oranında özgüllüğe sahiptir. Kantitatif olarak bu test için alt sınır 10-15 IU/mL seviyeleridir (48). Kantitatif analiz sırasında real time-PCR (gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu) en sık kullanılan yöntemdir.

HCV Genotip: HCV genotip ve alt tipleri, doğrudan dizi analizi, ters hibridizasyon ve genotip spesifik gerçek zamanlı PCR gibi çeşitli yöntemlerle belirlenebilir. Pan-genotipik HCV tedavi rejimlerinin kullanıma girmesiyle, tedaviye başlamadan önce tüm bireyler için HCV genotipleme gerekliliği

azalmıştır. Ancak, siroz ve/veya daha önce başarısız HCV tedavisi durumlarında, tedavi rejimleri genotipe bağlı olarak değişebileceğinden, tedavi öncesi genotipleme önerilmektedir (49).

HCV kor antijeni (HCV cAg): HCV cAg'nin saptanmasına yönelik ilk bildirim 1996 yılında yapılmış ve tanısal amaçla birçok serolojik testte kullanılmıştır. Kor antijeni, HCV RNA'nın pozitifleşmesinden 1-2 gün sonra serumda saptanabilir düzeye çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda, HCV cAg seviyeleri ile HCV RNA arasında iyi bir korelasyon olduğu bildirilmektedir. HCV cAg stabiliteyi koruyabildiğinden, sınırlı kapasiteye sahip ve taşıma için uygun sıcaklık koşullarını sağlayamayan sağlık kurumlarında HCV RNA'ya iyi bir alternatiftir (49).

2.8.2 Karaciğerin Histopatolojik Değerlendirilmesi

Karaciğer biyopsisi, tanısal anlamda fibrozis ve inflamasyonu göstermesi nedeniyle hepatit C enfeksiyonu için altın standarttır. Biyopsi öncesi belli ilaçlar kesildikten sonra koagülasyon parametreleri değerlendirilerek ve işlem öncesi hastadan aydınlatılmış onam alınarak yapılır. Yeterli bir doku örneği için en az 6-8, ideal olarak ise 12-15 adet portal alan içermelidir. Bu amaç için alınacak biyopsi örneğinin 1.4 mm çaplı iğne kullanıldığında en az 20 mm olması gerekmektedir. Komplikasyonları için hasta belli süre müşade altında tutulduktan sonra biyopsi işlemi tamamlanır. Maliyetli ve invaziv bir yöntemdir. Tanıda ve tartışmalı lezyonların ayırıcı tanısının yapılmasında altın standart olmaya devam etmektedir.

EASL 2020 kılavuzu, hastaların tümünün karaciğer hastalığı şiddeti, sirozun durumu ve fibrozisin evresi açısından tedavi öncesi değerlendirilmesini önermektedir.

Kronik hepatitin patolojik özellikleri geçen süreye, tedavi alıp almadığına, genotipine, ırk, cinsiyet, koenfeksiyon varlığı gibi çeşitli özelliklere göre

değişiklik gösterebilir. Skorlama sistemleri karaciğerde nekroinflamasyon ve fibrozisi değerlendirmede kullanılmaktadır. Knodell Histolojik Aktivite İndeksi (HAI), dört histopatolojik özellik (periportal $\pm$ köprüleşme nekrozu, intralobüler dejenerasyon ve fokal nekroz, portal inflamasyon ve fibrozis) değerlendirilerek elde edilmiş bir skordur (50). Bir diğer sık kullanılan skorlama sistemi olan Ishak (revize Knodell) ise daha sonra yenilenmiştir (51).

Tablo 3. Ishak Fibrozis Sayısal Skorlama Sistemi (52)

0	Fibrozis yok
1	Bazı portal alanlarda fibröz genişleme
2	Çoğu portal alanda fibröz genişleme
3	Çoğu portal alanda fibröz genişleme + seyrek porto portal köprüleşme
4	Portal alanlarda fibröz genişleme + çok sayıda portal-portal veya portal-santral köprüleşmeler
5	Çok sayıda portal-portal veya portal-santral köprüleşme + seyrek nodül (İnkomplet siroz)
6	Siroz (Olası veya kesin)

2.8.2.1 Non İnvaziv Testler

Biyopsi KHC'de karaciğerin yapısını değerlendirmek için altın standarttır; ancak biyopsinin yapılamadığı durumlarda ya da hastanın mevcut durumunu biyopsi yapılmadan değerlendirmek istediğimizde invaziv olmayan testler mevcuttur. Hastanın yaşı, biyokimyasal belirteçleri kullanılarak çeşitli formülasyonlarla elde edilen skorlamalar kullanılır. Karaciğerin elastikiyetinin belirlenmesinde ultrasondan yararlanılan transient elastografi yöntemi (TE)

diğer bir yöntemdir. Bu şekilde biyopsiden daha güvenli ve daha az maliyetli şekilde erken tespit etme yoluna gidildiğinde bu yöntemler kullanılmaktadır.

Transient elastografi (TE) (Fibroscan): Asit, obezite, gibi durumlarda zorlanılsa da tekrarlanabilir, ucuz ve hızlı bir yöntemdir (53). Tanı koymada tedaviye başlamada ve tedavinin takibinde önemli bir araçtır.

TE, karaciğerin esneklik ve sertliği ile ilgili durumunu ölçmede ultrasonun kullanıldığı bir ölçümdür. Biyopsiye göre daha büyük bir alan ile ilgili bilgiler vermesiyle karaciğeri daha iyi değerlendirdiği düşünülür (53). Normal TE değerleri Roulot ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erkeklerde 3.8-8.0 kPa, kadınlarda 3.3-7.8 kPa aralığında saptanmıştır (53).

FIB-4 indeksi:

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

AST, ALT, yaş ve trombosit sayısı ile hesaplanmaktadır. Kullanımı kolaydır ve basit parametrelerden yararlanarak hesaplanabilir. Hastaların sadece biyokimyasal verileri ile FIB-4 skorunun hesaplanabilmesi, hepatik fibrozisi öngörmek için pratik bir yoldur (54).

Hastaların siroz ve HSK tanısında yardımcı bir indeks değeridir. Yüksek FIB-4 indeksinin HSK oluşumunun önemli bir belirleyicisi olduğu ortaya konmuştur (55). FIB-4 skoru 1.45 eşik değeri altında ise ilerlemiş fibrozisi dışlamada %90 negatif prediktif değere sahiptir. 3.25 üzerinde eşik değeri ise ilerlemiş fibrozisi saptamada yüksek özgüllüğe sahiptir ve %67 pozitif prediktif değere sahiptir (56).

APRI (AST to Platelet Ratio Index):

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

Aspartat aminotransferazın (AST) trombosit sayısına oranı ile hesaplanan bir yöntemdir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kılavuzunda kronik hepatit C hastaları için siroz ve fibrozis derecesinin değerlendirilmesinde fazla kaynak gerektiren diğer yöntemlerden önce APRI ve FIB-4 indekslerinin kullanılabileceğini ifade edilmiştir (57). Yapılan çalışmalarda APRI skoru 0.5'in altında olanlarda fibrozis belirgin değilken, 1.5 üzerinde ise belirgin fibrozis olabileceği belirtilmiştir (58).

AAR (AST-ALT ratio): Karaciğer fonksiyon testleri olan AST ve ALT, karaciğer hasarı durumlarında kanda yüksek seviyelerde saptanmaktadır. Yapılan bir çalışmada bu iki parametrenin birbirlerine oranlarının karaciğer hastalıklarının ayırıcı tanısını yapmada faydalı olduğu saptanmıştır. Viral hepatitlerde sıklıkla oranın 1'in altında olduğu görülmüştür. Siroz geliştiğinde ise, bu oranın 1'in üzerine çıktığı görülmektedir (59).

2.9. Tedavi

Kronik hepatit C tedavisi yıllar içinde yeni ajanların bulunmasıyla daha etkili sonuçlar vermiştir. İnterferon ile başlayan tedaviler Ribavirin ve sonrasında Pegile İnterferon'un kullanılmasıyla devam etmiş ve gelişen teknoloji ile direk etkili antiviral ilaçların (DEA) geliştirilmesiyle günümüzde daha etkin hale gelmiştir. Hepatit C virüsü tedavi edilmesi gereken bir enfeksiyon etkenidir. Akut hepatit, KKH, siroz, HSK şeklinde yıllar içinde ölümcül sonuçlara neden olabilmektedir. Tedavinin amacı HCV ile ilgili hastalıkları ortadan kaldırmak, sağkalımı arttırarak iyileştirmek, bulaşı azaltmak ve virüsü ortadan kaldırmaktır.

Tedavi edilebilir bir hastalık olduğundan enfekte her hasta değerlendirilmelidir. Fibrozis veya sirozu olan, HCV ile ilişkili ekstrahepatik

tabloları olan, eşzamanlı komorbiditeler nedeniyle karaciğer hastalığının hızlı ilerleme riski olan ve HCV bulaştırma riski taşıyan hastalarda mümkün olan en erken zamanda tedaviye başlanmalıdır (60). Kontrendikasyon yoksa tüm hastalar tedavi edilmelidir. Dünya çapında enfekte bireylerin %21'ine HCV enfeksiyonu teşhisi konduğu ve bunların yalnızca %13'ünün DEA tedavisine başladığı tahmin edilmektedir (61).

Tedavi başlanmadan önce tedavi seçimini, tedavi süresini ve tedavi sonrası takipleri etkileyebileceği için hastaların siroz durumu değerlendirilmedi. Biyokimyasal olarak, biyopsi ile klinik semptom ve bulgularla, elastografi gibi cihazlarla sirozun durumu belirlenmelidir (60). Komorbid durumlar araştırılmalı, öykü, anamnez alınmalıdır. Kardiyak açıdan kullanılan ilaçlar, varsa geçirdiği operasyonlar sorgulanmalıdır. Hipertansiyon, böbrek rahatsızlığı, diyabet gibi komorbiditeler ile ilaç kullanımı yine sorgulanmalıdır. Üreme çağındaki kadın hastalar gebelik açısından değerlendirilir. Koenfeksiyon varlığı için serolojik araştırma önerilmektedir. Seroloji sonucunda diğer hepatit türlerine karşı bağışık değil ise aşı programı planlanmalıdır. Alkol alım öyküsü olan hastanın tedavisinde alkol alımı kısıtlanmalıdır (62).

Hepatit C için damar içi madde kullanıcıları, hemodiyaliz hastaları, ortak kapalı alanlarda yaşayanlar, kan ürünü takviyesi 1996 yılından önce yapılmış olanlar, ko-enfeksiyon varlığı, Anti HCV pozitif anne çocukları, sık kan transfüzyon öyküsü olanlar, riskli cinsel davranış öyküsü olanlar, karaciğer enzim yüksekliği olanlar taranmalıdır (62).

Tedavi öncesi siroz değerlendirilmesi için FIB-4 skoru 3.25 üzeri veya APRI skoru 2 üzeri, Fibroscan 12.5 kPa üzeri olması siroz açısından anlamlıdır. Siroz bulguları olarak: splenomegali, ultrasonda nodüler karaciğer varlığı, trombosit sayısının düşüklüğü, INR yüksekliği değerlendirilmelidir. Serolojik olarak HCV RNA / HIV / HBsAg ve Anti HBc IgG testleri ile biyokimya ve hemogram tahlillerinin yapılması önerilmektedir (63).

Dekompanse, sirotik, karaciğer nakli bekleyen hastalar önce karaciğer nakil merkezine gönderilmeli, sonrasında tedavisi yapılmalıdır. Bekleme süresi 6 aydan uzun hastalarda tedavi karaciğer nakli öncesi yapılabilir. Başka sebeplerden dolayı yaşam beklentisi kısa olan hastalara tedavi önerilmemektedir (60). Tedavi sonrasında hedef HCV RNA'nın ≤ 15 IU/ml altında olmasıdır. 3 ay sonrasında bu hedefe ulaşılması halinde kalıcı viral yanıt sağlanmış olur (64).

2.9.1.İnterferon

IFN, KHC'nin tedavisinde 1991'de kullanılmaya başlanmıştır. Peg-IFN'nin 2001'deki keşfi, enjeksiyon sayısında azalma ve tedavi başarısında artış sağlamıştır (65). Peg-IFN alfa-2a veya Peg IFN alfa-2b ile ribavirin kombinasyonu, DEA'nın keşfine kadar 24 veya 48 haftalık bir süre boyunca kabul gören bir tedavi protokolü olmuştur. Genotip 2, 3, 5, 6 enfeksiyonlarında kür oranları %80'e yakinken, genotip 1'de tedavi başarısı yaklaşık %40 olarak kalmıştır (66). Grip benzeri semptomlar sık görülen yan etkilerdendir. Nöropsikiyatrik yan etkileri nedeniyle, depresyon ve psikozda kontrendikedir ve ayrıca otoimmün hastalığı olanlar ile dekompanse siroz hastalarında da kullanılmamalıdır.

İnterferonlar, vücudun savunma mekanizmalarını harekete geçiren bağışıklık sistemi proteinleridir. Ancak, HCV'ye doğrudan etki etmezler; bunun yerine, enfeksiyonu kontrol altına almak için immünmodülatör ve antiproliferatif etkilere sahiptirler. Pegile interferon (Peg-IFN), bir interferona bağlı olan polietilen glikol molekülü içerir. Bu polimer molekülünün interferona bağlanması, molekül boyutunu artırır ve böylece renal atılımı yavaşlatır. Sonuç olarak, molekülün vücutta daha uzun süre kalmasını sağlar ve yarı ömrünü uzatır.

2.9.2. Ribavirin

RBV, oral guanozin analogu bir antiviraldir, geniş spektruma sahiptir ve IFN ile kullanıldığında kalıcı viral yanıtta artış sağlamaktadır. Tedavi dozu, 75 kg üzeri hastalar için günlük 1200 mg ve 75 kg altındaki hastalar için günlük 1000 mg'dır. RBV teratojenik etkiye sahiptir; bu nedenle gebe kalınmamalıdır. Doz bağımlı hemolitik anemi yan etkisinden dolayı takiplerde hemogram bakılması önerilmektedir. Böbrek yetmezliği ve kardiyak hastalık varlığında dikkatli kullanılmalıdır (67).

2.9.3. Direkt Etkili Antiviraller (DEA)

HCV'nin replikasyonuna direk etki eden bu ilaçlar üç gruba ayrılmaktadır: NS3/4A proteaz inhibitörleri, NS5A inhibitörleri, NS5B polimeraz inhibitörleri.

2.9.3.1 NS3/4A Proteaz İnhibitörleri

NS3/4A proteaz inhibitörleri, NS3 inhibisyonu ile virüsün replikasyonunu engeller. NS3 ile etkileşen NS4'ün inhibe olmasıyla replikasyonu önlemektedir. TLR ve RIG-1 inhibisyonu ile Tip 1 interferon yanıtını baskıladığı bilinmektedir; böylece INF yanıtı düzenlenir ve antiviral etki kazanılmış olur (68). Tedavide kullanılan ilk ilaçlar birinci kuşak olan Boceprevir ve Telaprevir, genotip-1 tedavisinde Peg-INF ve RBV ile kullanılmıştır; ancak yeni nesil ilaçlar sonrasında kullanımları azalmıştır. İkinci kuşak tedavilerden Glekaprevir, Paritaprevir, Simeprevir, Grazoprevir kombine tedavilerde kullanılmaktadır (69). Yapılan bir çalışmada, KHC'nin NS3 grubu proteaz inhibitörü ilaçlarla tedavileri öncesinde, NS3 ilaç direnci mutasyon analizlerinin yapılmasının gerçekçi bir hasta yönetimi için faydalı olabileceği kanısına varılmıştır (6).

2.9.3.2 NS5A inhibitörleri

Elbasvir, Ombitasvir, Ledipasvir, Daklatasvir, Pibrentasvir ve Velpatasvir bu grubun örnekleridir. Replikasyon sırasında modülasyonda görevlidir; sinyal iletilerini modüle eder. Olgun viral proteinlerin bir araya gelerek viral partikülü oluşturmada görev alır. Potensi yüksektir; ancak özellikle Y93H ve Q30K mutasyonu olan hastalarda direnç gelişme ihtimali daha yüksektir (70).

2.9.3.3 NS5B RNA-Bağımlı RNA Polimeraz İnhibitörleri

Nükleozit ve non nükleozit polimeraz inhibitörleridirler. İlaç etkileşiminin en az olduğu gruptur. NS5B molekülü genotip tayini sırasında da kullanılmaktadır ve yüksek düzeyde korunmaktadır. Hepatit C'nin viral replikasyonu sırasında ribonükleosit trifosfatların polimerizasyonunu katalize etmektedir. İki sınıf NS5B polimeraz inhibitörü vardır. Bunlardan nükleosit polimeraz inhibitörleri direnç gelişimi az olan ve tüm genotiplere etkili olanıdır. Sofosbuvir oral olarak kullanılır. Renal elimine edilir ve GFR 30 ml/dk altında olması durumunda dikkatli kullanılmalıdır.

2.9.4 AASLD kılavuz önerileri

Tablo 4. AASLD Kılavuzu

AASLD	
Siroz yok	Child A
Daha önce tedavi almamış	
SOF/VEL 12 hafta veya GLE/PIB 8 hafta	Gen 1-6: GLE/PIB 8 hafta Gen 1, 2, 4, 5, 6: SOF/VEL 12 hafta Gen 3: Direnç (Y93H) yok SOF/VEL 12 hafta Gen 3: Direnç var SOF/VEL/VOX 12 hafta

Daha önce herhangi bir tedavi almış
SOF/VEL/VOX 12 hafta veya GLE/PIB 16 hafta
Dekompanse siroz
Gen 1,4,5,6: SOF/LED/RBV 12 hafta veya 24 hafta SOF/VEL 12 hafta veya 24 hafta

Sirozu olmayan ve daha önce tedavi almamış hastalarda;

- SOF/VEL 12 hafta veya GLE/PIB 8 hafta

Kompanse sirozu olup tedavi almamış hastalarda;

- GLE/PIB genotip 1-6 için 8 hafta
- Genotip 1,2,4,5,6 için SOF/VEL 12 hafta
- Genotip 3 için direnç varsa (Y93H) SOF/VEL/VOX 12 hafta
- Genotip 3 direnç yoksa SOF/VEL 12 hafta

Sirozu olmaya ya da kompanse sirozu olan daha önce tedavi almış hastalarda;

- SOF/VEL/VOX 12 hafta

Dekompanse sirozu olanlarda;

- Genotip 1,4,5,6 SOF/LED/RBV 12 hafta veya 24 hafta
- SOF/VEL 12 hafta veya 24 hafta

Süresince kullanılması önerilmektedir (71).

2.9.5. Ülkemizdeki Güncel Hepatit C Tedavisi

Aşağıdaki tabloda SUT'a göre güncel tedaviler bulunmaktadır. Genotip bakılmaksızın verilebilecek tedavilerle beraber genotip tayini ile verilecek tedaviler yer almaktadır (72).

Tablo 5. SUT güncel tedavi (72)

	Karaciğer durumu	Tedavi	Süresi
Tedavi naif	Siroz olmayan	Sofosbuvir / Velpatasvir / Voksilaprevir	8 hf
		Glekaprevir / Pibrentasvir	8 hf
	Kompanse siroz	Sofosbuvir / Velpatasvir / Voksilaprevir	12 hf
		Glekaprevir / Pibrentasvir	8 hf
	Dekompanse siroz*	Sofosbuvir / Ledipasvir + Ribavirin	12 hf
NS5A-İ haricindeki ilaçlarla deneyimli	Siroz olmayan	Sofosbuvir / Velpatasvir / Voksilaprevir	12 hf
		Glekaprevir / Pibrentasvir	8 hf
	Kompanse siroz	Sofosbuvir / Velpatasvir / Voksilaprevir	12 hf
		Glekaprevir / Pibrentasvir	12 hf
NS5A-İ veya proteaz inh.hariç ilaçlarla tedavi deneyimli	Nonsirotik/ kompanse sirotik	Sofosbuvir / Velpatasvir / Voksilaprevir	12 hf
		Glekaprevir / Pibrentasvir	16 hf
	Dekompanse sirotik*	Sofosbuvir / Ledipasvir + Ribavirin	24 hf
* Genotip 1a, 1b, 4, 5, 6 hastalar			

Daha önce tedavi almamış, sirotik olmayan hastalar için genotip bakılmaksızın glekaprevir, pibrentasvir ya da sofosbuvir, velpatasvir, voksilaprevir 8 hafta verilir. Daha önce tedavi almamış, kompanse sirotik (Child Pugh A) hastalarda glekaprevir, pibrentasvir 8 hafta ya da sofosbuvir, velpatasvir, voksilaprevir 12 hafta kullanılır.

Kompanse karaciğer sirozu olan hastalarda histopatolojik tanı olmadığı durumda trombosit sayısının $150.000/mm^3$ 'ün altında veya protrombin zamanının 3 saniye ve/veya üzerinde olması koşulu aranır. Daha önce tedavi almamış, dekompanse sirotik hastalarda (Child Pugh B veya C) genotip bakılır. Genotip 1a, 1b, 4, 5, 6 olan hastalara sofosbuvir, ledipasvir ve ribavirin 12 hafta verilir.

Daha önce tedavi almış hastalarda; NS5A inhibitörü haricindeki ilaçlarla daha önce tedavi almış, sirotik olmayan hastalarda tedavi süresi sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir ile toplam 12 hafta ya da glekaprevir, pibrentasvir ile toplam 8 haftadır. NS5A inhibitörü haricindeki ilaçlarla daha önce tedavi almış, kompanse sirotik hastalarda tedavi süresi sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir toplam 12 hafta ya da glekaprevir, pibrentasvir toplam 12 haftadır. Daha önce NS5A inhibitörü veya proteaz inhibitörü ilaçlar ile tedavi deneyimi olan, sirotik olmayan veya kompanse sirotik hastalarda tedavi süresi sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir toplam 12 hafta ya da Sağlık Bakanlığı'nca hasta bazında verilen ilaç kullanım onayı ile glekaprevir, pibrentasvir ± ribavirin toplam 16 haftadır. Daha önce NS5A inhibitörü veya proteaz inhibitörü ilaçlar ile daha önce tedavi almış olan dekompanse sirotik genotip 1a, 1b, 4, 5, 6 hastalarda sofosbuvir, ledipasvir, ribavirin tedavi süresi toplam 24 haftadır (72).

2.9.6. Tedavi Yanıt ve Tedavi Sonrası Gözlem

Tedavi sonrası 3-6 ay civarında HCV RNA bakılması önerilmektedir. HCV RNA'nın negatif saptanması halinde hastalık için kalıcı bir cevaptan bahsedilebilir. Daha sonra tekrar HCV RNA bakmaya şüpheli bir durum gelişmedikçe gerek yoktur. Kalıcı yanıt sonrası ALT seviyesinde yükseklik görülmesi halinde karaciğer yağlanması ve diğer hastalıkları araştırılmalıdır.

Damar içi madde kullanıcıları ve homoseksüel ilişkide bulunanlarda tekrar enfeksiyon riski doğacağından altı ayda bir takip edilmeli ve hastalık, korunma yolları ve tedbirler ile ilgili yeniden bilgi verilmelidir. İleri karaciğer fibrozisi olanlarda 6 ayda bir ultrason ve AFP tayiniyle takipleri yapılmalıdır (73).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2013-Haziran 2023 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Gastroenteroloji ve diğer dahiliye kliniklerinde yatan ve polikliniklerine başvuran hastalardan Anti HCV'si pozitif ve HCV genotiplendirmesi yapılan hastalarda saptanan genotip sonuçları çalışmamızda değerlendirilmiştir. Retrospektif olarak gerçekleştirilen çalışmada hastalarla ilgili veriler hastanemize ait elektronik ortamdaki hasta kayıt dosyalarından elde edilmiştir. Cinsiyet ayrımı gözetilmeksizin yapılan çalışmaya aynı hastaya ait mükerrer sonuçlardan yalnızca en eski tarihli olanı dahil edilmiştir. Çalışmamıza 18 yaş ve üstü, sosyo-demografik verilerine, klinik ve laboratuvar bulgularına ulaşılabilen Anti HCV pozitif ve genotiplendirme yapılmış olan hastalar dahil edilmiştir. Genotip belirlenemeyen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, laboratuvar bulguları, HCV genotipleri, HCV RNA düzeyleri, siroz varlığı, HSK varlığı, HSK ve siroz gelişmesine kadar geçen süre ve bu süreçteki görüntüleme ve patoloji bulguları ile uyruğu incelenmiştir. Ocak 2013- Aralık 2017 tarihleri arasında saptanmış olan HCV genotip sonuçları ile Ocak 2018- Haziran 2023 ayına kadar saptanan genotip sonuçları taranmış ve karşılaştırılarak sonuçlar elde edilmeye çalışılmıştır.

Laboratuvar incelemelerinde hastaların hemoglobin, trombosit, INR, bilirubin (total), albümin, Alfa-fetoprotein (AFP), Aspartat aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT), kreatinin değerleri, HCV-RNA düzeyleri ve HCV genotip sonuçları kaydedilmiştir.

HCV RNA tespiti ve HCV genotip tayini, hastanemiz Tıbbi Mikrobiyoloji AD Moleküler Mikrobiyoloji laboratuvarında yapılmıştır. HCV RNA, Artus HCV QS – RGQ (Qiagen, Almanya) ve COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Kantitatif Testi, v2.0 (Roche, Almanya) kitleri kullanılarak Real-Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi ile kantitatif olarak tespit edilmiştir. HCV

genotip tayini HCV Geotype Plus Real – TM (Sacace Biotechnologies, İtalya) kiti ile yine RT-PCR yöntemi ile yapılmıştır.

Karaciğer biyopsisi yapılmış olan hastalarda ISHAK skoruna göre kronik viral hepatit gelişmiş olanlar ve radyolojik veya klinik olarak HSK gelişmiş olanlar kaydedilmiştir. HCV genotip tayini sonrası kaçınıcı ayda kronik karaciğer hastası olduğu ve HSK geliştiği not edilmiştir.

3.1. Formüller

APRI skoru = $[(AST/AST \text{ normal üst sınırı}) / \text{trombosit sayısı}] \times 100$

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

AAR = ALT/AST

3.2 İstatiksel Analiz

Araştırmada SPSS 21.0 istatistik paket programı ile tanımlayıcı istatistiklerde, sayı, yüzde ve ortalamalar, tek değişkenli çözümlemelerde ki-kare testi, Fisher'in kesinlik testi, Student's t testi, Mann Whitney-U testi, ANOVA testi, Kruskal Wallis testi, çok değişkenli çözümlemelerde ise Lojistik Regresyon kullanılmıştır. Tüm analizlerde tip 1 hata değeri 0,05 olarak kabul edilmiştir. Tüm veriler için $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Gastroenteroloji kliniği ve diğer dahiliye kliniklerine Ocak 2013 – Haziran 2023 tarihleri arasında başvurmuş, Hepatit C enfeksiyonu ile enfekte olmuş ve genotip tayini yapılmış hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Ocak 2013-Haziran 2023 arasında 18 yaş üzeri hastalardan 5521 kez HCV RNA istenmiş olup, 477 hastada (%8.6) HCV RNA pozitif, 5044 hastada (%91.4) ise negatif olarak saptanmıştır. Hastaların 239'unda genotip tayini yapılmıştır.

Tablo 6. Hastaların Cinsiyet ve Yaş Verileri

Cinsiyet	n (%)
Erkek	115 (48.1)
Kadın	124 (51.9)
Yaş (ortalama)±standart sapma	59.33 (±15.27)

Çalışmaya bu 239 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 115'i erkek (%48.1), 124'ü kadın (%51.9) olup, yaş ortalaması 59.3 (±15,27) bulunmuştur (Tablo 6).

Tablo 7. Hastaların Uyruk Verileri

Uyruk	n (%)
Türk	228 (95,4)
Yabancı	11 (4,6)

Hastaların 228 tanesinin Türkiye vatandaşı, kalan 11'inin ise yabancı uyruklu olduğu tespit edilmiştir. Sırasıyla Suriyeli 2, Azerbaycanlı 2, Rus 1, Özbekistanlı 1, Kırgızistanlı 1, Kazakistanlı 1, Iraklı 1, İranlı 1 ve Afganistanlı 1 hasta çalışmamızda yer almaktadır.

Tablo 8. Genotip verilerinin cinsiyete göre dağılım verileri

	(n)				
Cinsiyet	Genotip 1a	Genotip 1b	Genotip 2	Genotip 3	Genotip 4
Kadın	13	103	3	4	0
Erkek	11	95	3	6	1
Toplam	24	198	6	10	1

Çalışmamızda 198 hastanın genotip 1b, 24 hastanın genotip 1a, 10 hastanın genotip 2, 6 hastanın genotip 3, 1 hastanın genotip 4 olduğu saptanmıştır (Tablo 8). Çalışmaya dahil edilen 11 yabancı uyruklu vatandaşın 7'sinde genotip 1b tespit edilmiştir. Bu grupta diğer genotiplere sahip birer hasta bulunmaktadır (genotip 1a, genotip 2 ve genotip 3).

Tablo 9. Genotip Sonuçlarının Sayısal Verileri

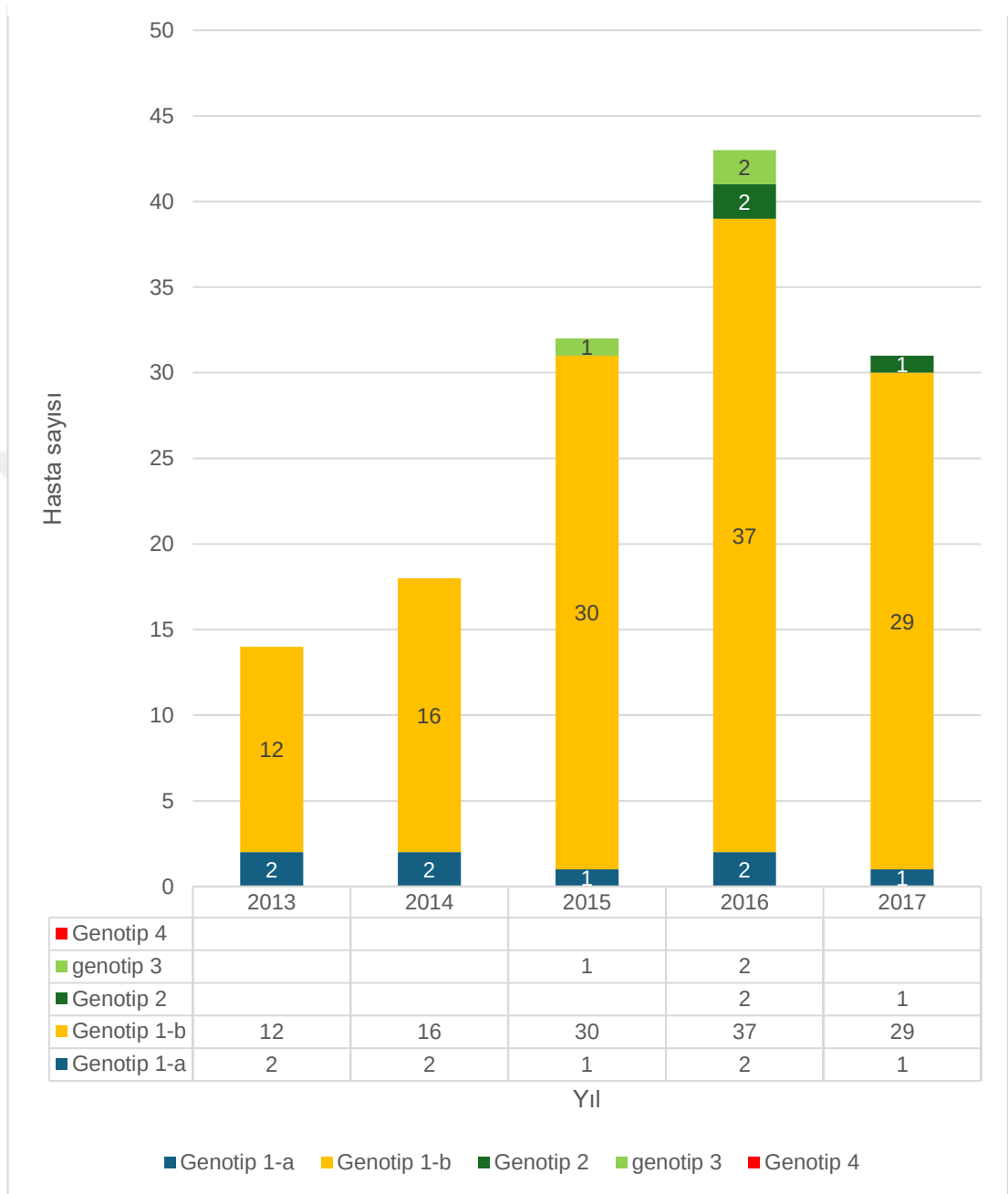
Genotip	n (%)
Genotip 1-b	198 (82.2)
Genotip 1-a	24 (10)
Genotip 2	6 (2.5)
Genotip 3	10 (4.2)
Genotip 4	1 (0.4)

Tablo 10. Yıllara göre genotiplerin sayısal dağılımı

	Genotip (n)					
Yıl	Genotip 1a	Genotip-1b	Genotip-2	Genotip-3	Genotip-4	Total (n)
2013	2	12	0	0	0	14
2014	2	16	0	0	0	18
2015	1	30	0	1	0	32
2016	2	37	2	2	0	43
2017	1	29	1	0	0	31
2018	3	18	0	2	1	24
2019	2	19	2	2	0	25
2020	0	16	0	0	0	16
2021	3	9	1	0	0	13
2022	6	8	0	1	0	15
2023	2	4	0	2	0	8

Tablo 10'da yıllara göre saptanan genotiplerin sayısal dağılımı görülmektedir.

Tablo 11. 2013-2017 yılları arasındaki HCV genotip verileri



2013-2017 yılları arasında HCV genotip tayini yapılan toplam 138 hastanın sonuçları değerlendirilmiştir. Bunların 124 tanesi (%89.9) genotip 1b, 8 tanesi (%5.8) genotip 1a, 3 tanesi (%2.2) genotip 2, 3 tanesi (% 2.2) genotip 3 şeklinde bulunmuştur (Tablo 11).

Tablo 12. 2018-2023 yılları arasındaki HCV genotip verileri



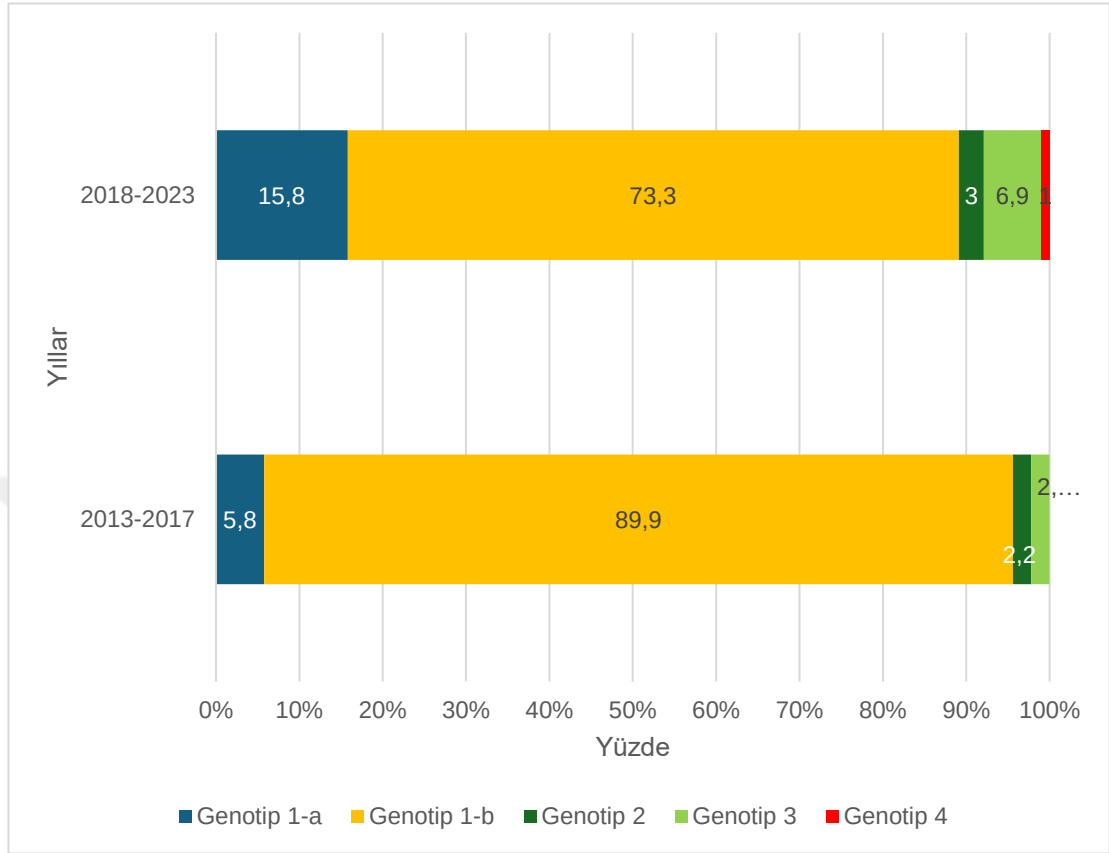
2018-2023 yılları arasında ise toplam 101 hastanın HCV genotip tayini yapılmıştır ve bunların 74 (%73,3) tanesi genotip 1b, 16 (%15,8) tanesi genotip 1a, 3 (% 3) tanesi genotip 2, 7 (% 6.9) tanesi genotip 3, 1 (% 1) tanesi genotip 4 şeklinde saptanmıştır (Tablo 12).

Tablo 13. 2013-2017 ve 2018-2023 yılları arasındaki sonuçların yüzdesel olarak karşılaştırılması

	Yıl		Toplam / Toplam yüzde
	2013-2017	2018-2023	
Genotip 1b	124 %89,9	74 %73,3	198 %82,8
Genotip 1a	8 %5,8	16 %15,8	24 %10,0
Genotip 3	3 %2,2	7 %6,9	10 %4,2
Genotip 2	3 %2,2	3 %3,0	6 %2,5
Genotip 4	0 %0,0	1 %1,0	1 %0,4
Toplam	138	101	239
Yüzde	%100,0	%100,0	%100,0

On yıllık veriler ilk ve son beş yıl şeklinde ayrıldığında en sık görülen genotip 1b’de son beş yılda ilk beş yıla göre oransal olarak gerileme görüldüğü, genotip 1a ve genotip 3 için ise verilerde oransal olarak anlamlı bir artış saptandığı görülmektedir ($p<0.005$) (Tablo 13).

Tablo 14. 2013-2017 ve 2018-2023 yılları arasındaki sonuçların yüzdesel olarak karşılaştırılması



Tablo 15. Genotip tayini yapılan hastaların diğer laboratuvar değerleri.

	n	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Hemoglobin (gr/dL)	229	7.4	17.8	13,377	1,9189
Trombosit sayısı (µL)	229	23.000	382.000	189479,86	77439,644
INR	224	0.57	5.22	1,1051	0,34235
AST (U/L)	228	16	540	68,71	69,477
ALT (U/L)	229	7	833	67,74	90,398
Total bilirubin (mg/dL)	225	0.10	13.92	1,0321	1,16639

Albumin (g/dL)	228	1.80	5.00	3,9400	0,54761
Kreatinin (mg/dL)	227	0.30	9.51	,9498	1,09114
AFP (µg/L)	210	0.00	3000.00	37,9659	278,50129
Laboratuvar değerlerinin normal aralıkları: ALT:0-45 U/L AST:0-35 U/L Albümin:3,5-5,2 g/dL Kreatinin:0,67-1,17 mg/dl Total bilirubin:0,3-1,2 mg/dl AFP:0-9 µg/L INR:0,85-1,15 Hemoglobin:12-17 g/dl Trombosit:150.000-400.000 10 ³ /µL					

Hemoglobin değeri çalışmamızdaki hastalar arasında en düşük 7.4 gr/dL olarak ölçülmüştür. Trombosit sayısı en düşük değeri 23 000 µL, ortalaması 189 479 µL' dir. Karaciğer fonksiyon testlerinden AST değeri en yüksek 540 U/L, ALT değeri ise 833 U/L şeklinde olup, total bilirubin en yüksek 13,92 mg/dL olarak bulunmuştur. Albümin en düşük 1.8 gr/dL, kreatinin ise en yüksek 9,5 mg/dL tespit edilmiştir (Tablo 15).

Tablo 16. Kronik karaciğer hastalığı gelişen hastaların HCV genotiplerinin sayısal verileri

	Genotip (n)				
	Genotip 1a	Genotip-1b	Genotip-2	Genotip-3	Genotip-4
Kronik Karaciğer Hastalığı	3	5	1	4	0

Çalışmamıza katılan hastaların geçmişe yönelik hastanemizde yapılan karaciğer biyopsilerinin patoloji sonuçları taranmıştır. Toplamda 53 hastada ISHAK skoruna göre Hepatit C Virüsü 'ne bağlı kronik karaciğer hastalığı tespit edilmiştir.

Genotip tayini yapılmış hastalardan 53 tanesinin genotipin belirlenmesinden ne kadar süre sonra kronik karaciğer hastası olduğu hastane sistemindeki verilere dayanarak tespit edilmiştir. Genotip tayini sonrasında ortalama olarak 14 ayın sonunda hastalarda kronik karaciğer hastalığı

gelişmiştir. Kronik karaciğer hastalığı gelişen 53 hastanın 45 tanesinde genotip 1-b, 3 tanesinde genotip 1-a, 4 tanesinde genotip-3, 1 tanesinde ise genotip 2 saptanmıştır.

Hepatoselüler kanser gelişen hastaların sayısı ise bu geçmişe yönelik yapılan tarama sonucunda 8 olarak saptanmıştır. Bu hastalarda genotip tayininden itibaren patolojik olarak HCC tanısı almasına kadar geçen süre 20 ay olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda uzun dönemde kronik karaciğer hastalığı gelişme durumu en fazla oranda genotip-3 saptanan hastalarında görülmüştür. On hastanın 4 tanesinde ileri dönemde kronik süreçler gelişmiştir. Genotip -1b, 198 hastanın 45 tanesinde kronik karaciğer hastalığı gelişmesine sebep olmuştur. Genotip-2 saptanan 6 hastanın sadece 1 tanesinde hastalık gelişmiştir. Genotip 1a olarak tiplendirilen 24 hastanın 3'ünde kronik karaciğer hastalığı gelişmesi nedeniyle, en az oranda kronik karaciğer hastalığı gelişen genotip Genotip 1a olmuştur.

Tablo 17. Kronik Karaciğer Hastalığının Takibinde Kullanılan Üç Parametreye Yönelik Veriler

AST/ALT oranı	227	0,38	4,70	1,2273	0,56915
FİB-4 skoru	228	0,12	94,56	4,1058	7,17508
APRI skoru	228	0,14	60,34	1,3629	4,71563

Tablo 18. İlerleyen süreçte kronik karaciğer hastalığı gelişmiş olan hastaların genotip tayini yapıldığı andaki verilerinin karşılaştırılması

	Kronik karaciğer hastalığı	(n)	Ortalama	Standart sapma
Yaş	Yok	186	58,70	15,974
	Var	53	61,53	12,386
Hemoglobin (gr/dL)	Yok	176	13,361	1,9847
	Var	53	13,432	1,6984
Trombosit sayısı (µL)	Yok	176	186611,33	82418,020
	Var	53	181739,81	66087,939
INR	Yok	172	1,1020	,21983
	Var	52	1,1156	,59186
AST (U/L)	Yok	175	68,17	68,162
	Var	53	70,49	74,306
ALT (U/L)	Yok	176	63,70	78,904
	Var	53	81,15	10,991
T.bilirubin (mg/dL)	Yok	172	1,0804	1,28707
	Var	53	,8755	,61664
Albumin (g/dL)	Yok	175	3,9082	,57245
	Var	53	4,0449	,44491

Kreatinin (mg/dL)	Yok	174	1,0190	1,23344
	Var	53	,7228	,21085
AFP (µg/L)	Yok	161	47,4116	317,67825
	Var	49	6,9302	6,42874
Viral yük (IU/ml)	Yok	176	1410362,39	6236957,412
	Var	53	1622190,57	6855144,668
AST/ALT oranı	Yok	174	1,2715	,61282
	Var	53	1,0821	,36111

KKH gelişenlerin yaşlarının daha büyük olduğu, AST ve ALT değerlerinin daha yüksek olduğu, viral yüklerinin ortalamasının daha fazla olduğu görülmüştür.

Tablo 19. Her bir genotipe ait HCV-RNA değeri ortalaması

	Genotip 1a	Genotip 1b	Genotip 2	Genotip 3	Genotip 4
HCV-RNA (IU/ml)	1005743	1530217	2133533	850100	30000
Kişi sayısı (n)	22	190	6	10	1

Tablo 20. Kadın ve erkeklerin HCV-RNA değerlerinin ortalaması

	Kadın			Erkek		
Genotip	HCV-RNA (IU/ml) ortalama	HCV-RNA (IU/ml) standart sapma	Kişi sayısı (n)	HCV-RNA (IU/ml) ortalama	HCV-RNA (IU/ml) standart sapma	Kişi sayısı (n)
Genotip 1a	1357191	2952961	12	584005	649014	10
Genotip 1b	1423872	5138800	101	1650901	8557953	89
Genotip 2	600266	528696	3	3666800	3214322	3
Genotip 3	640000	422374	4	990166	1526369	6
Genotip 4	30000	-	1	-	-	-

Çalışmamızda genotip tayini yapılan hastaların ortalama HCV RNA değeri 1,459,388 IU/ml (aralık:10-80000000 IU/ml) dir. Erkek hastaların HCV-RNA kopya sayısı ortalaması 1571404 (IU/ml), kadınların ise 1359406 (IU/ml) olarak bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada; hastanemize başvuran HCV ile enfekte hastalarda saptanan genotiplerin dağılımı, 2013 Ocak – 2017 Aralık arası ilk beş yıl ve 2018 Ocak- 2023 Haziran arası ikinci beş yıl olacak şekilde zaman dilimlerine ayrılarak karşılaştırılmıştır. Böylelikle Manisa ilindeki hastaların HCV genotiplerinin yıllar içerisinde değişime uğrayıp uğramadığı, baskın genotipin hangisi olduğu ve sayılarındaki değişiklikler araştırılmıştır. Ocak 2013-Haziran 2023 arasında 18 yaş üzeri hastalardan 5521 kez HCV RNA istenmiş olup, 477 hastada (%8.6) HCV RNA pozitif, 5044 hastada (%91.4) ise negatif olarak saptanmıştır. Hastaların 239'unda genotip tayini yapılmıştır.

2020 yılında İzmir bölgesinde yapılan bir çalışmada on yıllık süre içerisinde 46.964 serum örneği çalışılmış, 618'inde (%1.24) anti HCV pozitif saptanmıştır. 90 hastada (%29.2) hem HCV RNA hem anti HCV pozitifliği bildirilmiştir (74). 2022 yılında yine İzmir'de yapılan bir başka çalışmada ise altı yıllık süre içerisinde 193.332 serum örneğinin çalışılmış, 3.132 tanesinde (%1.6) anti HCV pozitif bulunmuştur. 531 hastada (%7) hem HCV RNA hem anti HCV'nin pozitif olduğu görülmüştür (75).

Yaptığımız çalışmada ilk beş yıla bakıldığında 138 hastanın 124'ünde, %89.9 oranında genotip 1b saptanmış ve baskın genotip olarak belirlenmiştir. Son beş yıla gelindiğinde ise 101 hastanın 74'ünde (%73.3) genotip 1b saptanmıştır. Son beş yılda genotip 1b'nin anlamlı seviyede düşüş gösterdiği tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

Genotip 1a ilk beş yıldaki 138 hastanın 8'inde, %5.8 oranında saptanırken, son beş yıldaysa 101 hastanın 16'sında, %15.8 oranında saptanmış ve artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Genotip 3 ise ilk beş yılda 138 hastanın 3 tanesinde %2.2 oranında görülürken, son beş yılda 101 hastanın 7 tanesinde %6.9' a yükselmiştir ($p < 0.05$). Bu artış da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Ülkemizde HCV genotiplerinin araştırıldığı çalışmalara bakıldığında Bursa'da 2016-2021 yılları arasında kronik hepatit C hastalarında yapılan genotip analizi sonuçlarının değerlendirildiği bir araştırmada, çalışmamızla benzer şekilde baskın genotipin genotip 1b olmaya devam ettiği, ancak daha önce %74 olan bu oranın %63'e gerilediği, yıllar içerisinde ise genotip 3 ve genotip 1a'nın yine bizim çalışmamıza benzer şekilde arttığı bildirilmiştir. Çalışmada yabancı uyruklularda en sık görülen genotip, genotip 3 olarak belirtilmiştir (76). Bizim çalışmamızda ise bundan farklı olarak yabancı uyruklu hastalarda en sık saptanan genotip 1b olmuştur.

Manisa Celal Bayar Üniversitesi'nde 2002-2005 yılları arasında yapılan başka bir çalışmada anti-HCV ve HCV RNA testi pozitif saptanan 100 hastanın genotip sonuçları incelenmiş, %90 genotip 1b baskın tip olarak saptanmıştır (77). Aynı ilde yıllar sonra gerçekleştirdiğimiz bu çalışmada baskın genotipin %82.8 oranıyla genotip 1b olmaya devam ettiği belirlenmiştir. Doğu Karadeniz bölgesinde Buruk ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir retrospektif çalışmaya 2009-2012 yılları arasında 304 hastanın verileri dahil edilmiş, %87.5 oranında baskın tipin yine genotip 1b olduğu saptanmıştır (78). Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi'nde de benzer şekilde yapılan retrospektif çalışmada 148 hastanın %75.6'sında genotip 1b tespit edilmiştir (79). Mersin'de son 5 yıllık verilerin incelendiği çalışmada ise 202 hastanın sonuçları değerlendirilmiş ve baskın tipin %32 gibi daha düşük bir oranla genotip 1b olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada ortalama HCV RNA değeri 167,650 IU/ml olarak saptanmıştır (80). Bizim çalışmamızda ise bu değer 1,459,388 IU/ml (aralık:10-80000000 IU/ml) dir.

Türkiye'de Hepatit C virüsü (HCV) prevalansı yaklaşık %1 olup, genotip 1 baskın tiptir. Ülkemizde HCV genotiplerinin dağılım ve prevalansının esas olarak göç ve intravenöz ilaç kullanımı gibi geleneksel olmayan risk faktörlerine sahip hastaların sıklığının artması nedeniyle değiştiği tahmin edilmektedir. Ülkemize artan göç dalgası, birçok enfeksiyonun olduğu gibi HCV'nin de epidemiyolojisini etkilemektedir. Bizim çalışmamızda son 10 yıllık dönem

incelenmiş olup, ilk 5 yıllık döneme göre son 5 yılda farklı genotiplerdeki hastaların görülme sıklığında ve sayısında artma ve azalmalar olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte Genotip 1, ilimizde hala en baskın genotip olmaya devam etmektedir. Ülkemiz Ortadoğu'dan yoğun göç aldığı için, bu durum demografik yapıyı değiştirmektedir. Buna bağlı olarak yaygın olan genotiplerin zaman içinde değişebileceği beklenmektedir. İllerimizin bazılarında bu göçler etkili olmuş ve diğer genotiplerin görülme sıklığında artış olmuştur. Ancak ilimizdeki 2009 yılında yapılan çalışmayla benzer sonuçlar elde ettiğimiz için, ilimizin göçten yoğun şekilde etkilendiğinden söz edilememektedir (77).

Çalışmamızda göç eden hastaların uyruk, cinsiyet ve genotip verileri de değerlendirilmiştir. Belirli bir ulustan fazla sayıda hasta olmadığı, baskın olan genotipin genotip 1b olduğu saptanmıştır. Bu çalışma bize Manisa iline göç eden vatandaşların verilerinin, Türk uyruklu vatandaşların verileri ile benzer olduğunu göstermiştir. Mersin'deki çalışmada da yabancı uyruklu hastaların sonuçları incelenmiş ve çalışmamızdaki sonuçtan farklı olarak genotip 4 anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (80).

İlk beş yıldaki HCV genotip tayini yapılan hasta sayısının son beş yılda azaldığı dikkati çekmektedir. Hasta sayısı 138'den, 101'e gerilemiştir. Bunun sebepleri arasında COVID-19 pandemi sürecinin büyük etkisi olabileceği düşünülmektedir. Pandemi sürecinde sağlık kurumlarına olan başvurularda azalma, hastaların bütüncül olarak muayene edilememesi bu sayıdaki azalmanın nedenleri arasında öne çıkmaktadır. Ayrıca Manisa ilindeki nüfus artışı neticesinde il merkezine üçüncü basamak bir hastane daha açılmış olması ve ileri tetkiklerin ikinci basamak hastanelerde de yaygınlaşmasının bir sonucu olarak, hastanemize HCV nedenli başvurularda azalma olduğu tahmin edilmektedir.

DSÖ 2024 yılında yeni bir hepatit raporu yayınlamıştır. Bu raporda, 2022 yılı sonunda yaklaşık 12,5 milyon kişinin hepatit C tedavisi aldığı açıklanmıştır (11). Geçtiğimiz yıllarda tüm genotipler için uygun antiviral tedaviler

kılavuzlarda yer alarak hastalara uygulanmaya başlanmıştır. Yeni geliştirilen pangenomik tedaviler öncekilere göre daha etkili bulunmuşlardır. Yan etki profilleri daha düşüktür; bu nedenle kullanımı son yıllarda giderek artmıştır. Bu da HCV ile enfekte bireylerde HCV RNA pozitifliği saptandığında HCV genotip sonucu beklenmeden tedavi alabilmesine olanak sağlamaktadır. Çalışmamızda görülen son beş yılda genotip tayini yapılan hasta sayısındaki düşüşün asıl nedenlerin birinin de pangenomik tedaviler olduğu düşünülmektedir.

HCV yüksek kronikleşme oranı, HSK, KKH gibi komplikasyonlara neden olması ve etkin bir aşısının olmaması gibi nedenlerle tüm dünyada ciddi bir sağlık sorunudur. HCV enfeksiyonu olan kişiler tespit edilip uygun şekilde tedavi edilmediği sürece, hastalığa bağlı ölümlerin sayısı artmaya devam edecektir. Akut HCV enfeksiyonu çoğu durumda asemptomatiktir; ancak yetişkinlerin çoğunda kronik enfeksiyon gelişir (%55-85). 20 yıl içinde HCV hastalarının yaklaşık %10-20'sinde siroz gelişmekte ve bu süreçte yıllık %1-5'lik bir HSK gelişme riski ortaya çıkmaktadır (81).

Çalışmamızda HCV RNA pozitifliği saptanan hastalarda genotipin tespitinden sonra HSK ve KKH gelişme süreleri değerlendirilmiştir. HSK için geçmesi gereken süre ortalama 20 ay, KKH için ise 14 ay olarak saptanmıştır. Hastanemiz bulunduğu ilde 3. basamak sağlık hizmetleri vermektedir; merkezimize başvurmadan önce bazı hastaların 1. ve 2. basamakta değerlendirilmiş, tetkik edilmiş ve belirli bir süre tedavi edilmiş olması da çalışmamızda bulunan ortalama KKH ve HSK gelişme sürelerinin tam olarak gerçeği yansıtmadığını düşündürmektedir. 2022 yılında yapılan çalışmada; 328 hastanın 34'ünde 32 aylık takipte HSK gelişmiştir. Bunların 12 tanesi dekompanze kronik karaciğer hastası olup, geri kalanı kompanse KKH'sıdır (82). Yine 2022 yılında yayınlanan bir araştırmada hepatit C virüsü taşıyan hastalarda 5 yıl içerisinde %22.3 oranında HSK geliştiği gösterilmiştir (83). Aynı yıl yayınlanan bir diğer çalışmada ise DEA tedavisine başlanması ile HSK gelişimi arasında geçen sürenin yaklaşık 17 ay olduğu bildirilmektedir (84).

Genotip 1 varlığının daha yüksek oranda kronik karaciğer hastalığı gelişme riski ve daha sık HSK gelişimiyle ilişkili olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (85). Bizim çalışmamızda uzun dönemde kronik karaciğer hastalığı gelişme durumu en fazla genotip 3 saptanan hastalarda görülmüştür. 10 hastanın 4'ünde (%40) süreç içerisinde kronik karaciğer hastalığı gelişmiştir. Genotip 1b, 198 hastanın 45 tanesinde (%22) kronik karaciğer hastalığı gelişmesine sebep olmuştur. Genotip 2 saptanan 6 hastanın sadece 1'inde (%16) hastalık gelişmiştir. Genotip 1a ise çalışmamızda 24 hastanın 3 tanesinde (%12) kronik karaciğer hastalığı geliştirmesiyle, en az oranda kronik karaciğer hastalığı gelişen genotip olmuştur. HSK gelişen 8 hastanın ise 7'si genotip 1b ile enfektidir. 2009 yılında yayınlanan bir yayında genotip 1' in HCC geliştirme riski diğer genotiplere kıyasla iki kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (86). 2020 yılındaki bir raporda da genotip 1 ve 3 için yüksek HSK geliştirme ilişkisi bildirilmiştir (87).

HCV genotiplerinin ülkeler ve ülkelerin de çeşitli bölgeleri için ayrı olarak belirlenmesi epidemiyolojiye katkı sağlaması ve tedavi protokollerinin oluşturulması açısından önemlidir. İlaç, doz ve tedavi süresi farklı genotipler için değişken olabileceğinden, tedavi öncesinde genotiplerin belirlenmesinin klinik açıdan gerekli olabileceği düşünülmektedir. Pangenotipik DEA'ların keşfinden önce HCV genotipleri, hastaların alacakları tedaviyi ve tedavinin süresini belirleyen en önemli etkenlerden biriydi. Hastalığın geleceğini göz önüne aldığımızda, tedavinin etkinliği ve tedaviye direnç gibi faktörler düşünüldüğünde her bölgenin kendi verilerini belirli aralıklarla kaydedip yayınlamasının önemi hatırlanmalıdır. Doğrudan etkili antiviral (DEA) tedavilerle birlikte tedavi süresi azalsa da adjuvan, interferon ve ribavirin ihtiyacı hala kısmen HCV genotipi ve alt tipine bağlı olduğundan, HCV epidemiyolojisi ve genotiplerinin dağılımı hakkında daha geniş bilgi sahibi olmanın, özellikle hastalığın ilerleme riski olan hastalara yönelik tarama stratejilerine odaklanmanın onları daha erken tedavi altına almaya katkı sağlayacağı belirtilmektedir (88).

Dünya üzerinde HCV genotiplerinin dağılımını ortaya koyan çeşitli çalışmalar mevcuttur. HCV genotiplerinin dağılımları coğrafi ve ırksal farklılık göstermektedir. Genotip 1'a Amerika Birleşik Devletleri ve Kuzey Avrupa'da sıkken, genotip 1b tüm dünyada, özellikle Kuzey Amerika, Avrupa ve Japonya'da, genotip 2 Akdeniz ülkeleri ve Uzak Doğu'da, genotip 3 Avrupa'da, genotip 4 Orta Doğu'da baskın olarak görülmektedir (89).

2024 yılında ülkemiz ile benzer ekonomik seviyede olan Meksika'da yapılan çalışmada en sık görülen HCV genotipi 1a (%58.5) iken, bunu 1b (%19.2), 3 (%13.1), 2 (%8.1) ve 4 (%0.4) genotipleri takip etmiştir. Bu araştırmada intravenöz uyuşturucu kullanımı ve dövmeler 1a ve 3 genotipleri için önemli risk faktörü olarak gösterilmiştir. Hemodiyaliz ve kan transfüzyonu ise 1b alt tipi ile bağlantılı bulunmuştur (90).

Japonya'da yapılan bir çalışmada ise viremi prevalansının %1.1 olduğu tahmin edilmiş ve en sık görülen genotipin %64.7 ile genotip 1b olduğu saptanmıştır (91). Avusturalya ve Yeni Zelanda'da yapılan araştırmalarda genotip 1a ve genotip 3 ön planda görülmekte olup, HCV prevalansı %1 civarındadır (92).

Mısır dünyadaki en yüksek HCV prevalansına sahip ülke olarak bildirilmektedir (93). Mısır' da en sık görülen genotip %90 görülme sıklığı ile genotip 4a olmuştur (94). 2023 yılında Mısır, DSÖ kriterlerine göre hepatit C'yi ortadan kaldırma yolunda altın kademe statüsüne ulaşan ilk ülke olmuştur. Mısır, hepatit C için dünyanın en büyük ülke çapında halk sağlığı tarama ve tedavi programlarından birini uygulamıştır. 2014 ile 2020 yılları arasında Mısır, 50 milyondan fazla kişiyi hepatit C için taramış ve tedaviye ihtiyaç duyanların %92'si DEA almıştır (11).

6- SONUÇLAR

Çalışma sonuçlarımız;

- 1- Genotip 1b ilimizde baskın genotip olmaya devam etmektedir. Ancak son yıllarda diğer genotiplerin görülme sıklığında artış saptanmıştır; buna bağlı olarak genotip 1b'nin görülme oranı son beş yılda anlamlı şekilde azalmıştır ($p<0.05$).
- 2- Genotip 1a ve 3 oranlarında son beş yılda anlamlı artış dikkati çekmektedir ($p<0.05$).
- 3- Genotip 1b ile enfekte hasta sayıları 37 kişi ile en fazla 2016 yılında saptanırken, 2023 yılı 4 hasta ile en az sayıda genotip 1b görülen yıl olmuştur.
- 4- Yabancı uyruklu hasta verildiğinde herhangi bir farklılık olmadığı ve yine genotip 1b'nin baskın genotip olduğu gözlenmiştir.
- 5- HCV genotipi belirlenmiş hastaların ne kadar süre sonunda KKH ve HSK geliştirdiğinin de değerlendirildiği bu çalışmada KKH için bu süre 14 ay, HSK için ise 20 ay olarak bulunmuştur.
- 6- KKH tanısı almış hastaların yaş ortalamalarının, yalnızca HCV ile enfekte hastalardan yüksek olduğu görülmüştür.
- 7- Son 10 yılı kapsayan 239 hastanın HCV genotipi ile birlikte cinsiyeti, yaşı, uyruğu, biyokimyasal verileri de irdelenerek epidemiyolojiye katkı sağlanmıştır.

ÖZET

HEPATİT C GENOTİPLERİNDEN BASKIN GENOTİPİN YILLAR İÇİNDEKİ ORANSAL DEĞİŞİMİ

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada 2013-2023 yılları arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hafsa Sultan Hastanesi Dahiliye kliniklerine başvuru yapan hastalardan HCV ile enfekte olan ve genotipi belirlenen 115'i erkek, 124'ü kadın toplam 239 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmamızda hastaların 10 yıllık verileri beşer yıllık iki dönem şeklinde değerlendirilerek, Manisa'daki baskın genotip ve diğer genotiplerin görülme sıklığındaki değişim araştırılmıştır.

Bulgular: 198 hastada (%82) genotip 1b, 24 hastada (%10) genotip 1a, 10 hastada (%4) genotip 2, 6 hastada (%2) genotip 3, 1 hastada (%0.4) genotip 4 saptanmıştır. Çalışma grubundaki 11 yabancı uyruklu hastanın 7'sinin (%64) genotip 1b olduğu tespit edilmiştir. On yıllık veriler ilk ve son beş yıl şeklinde ayrıldığında en sık görülen genotip 1b'de son beş yılda ilk beş yıla göre oransal olarak gerileme, genotip 1a ve genotip 3 için verilerde oransal olarak anlamlı bir artış saptanmıştır ($p<0.005$). 53 hastada (%22.1) KKH gelişmiş, 8 hasta (%3.3) ise HSK tanısı almıştır.

Sonuç: Bu çalışmada Manisa ilinde baskın genotipin beşer yıllık iki dönemde oransal olarak değişime uğradığı belirlenmiştir. Bu periyotlarda genotip 1b %89.9 dan %73.3'e gerilemiş ve genotip 3 ile genotip 1'de sayısal olarak anlamlı artış gözlenmiştir. Bununla birlikte yabancı uyruklu hastalarla Türk vatandaşlarının verilerinin benzer olduğu ve göçün ildeki HCV genotip dağılımını etkilemediği görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Hepatit C virüsü, kronik hepatit C, Hepatit C virüsü genotipleri, genotip, Manisa

ABSTRACT

PROPORTIONAL CHANGE OF DOMINANT GENOTYPE AMONG HEPATITIS C GENOTYPES OVER THE YEARS

Introduction and Objective: In this study, the data of 239 patients (115 males and 124 females) who were infected with HCV and whose genotypes were determined from the patients who applied to the internal medicine clinics of Manisa Celal Bayar University Faculty of Medicine Hafsa Sultan Hospital between 2013 and 2023 were evaluated retrospectively. In our study, the 10-year data of the patients were analysed in two five-year periods and the change in the prevalence of the dominant genotype and other genotypes in Manisa was investigated.

Results: Genotype 1b was found in 198 patients (82%), genotype 1a in 24 patients (10%), genotype 2 in 10 patients (4%), genotype 3 in 6 patients (2%) and genotype 4 in 1 patient (0.4%). Genotype 1b was found in 7 (64%) of 11 foreign national patients in the study group. When the ten-year data were divided into the first and last five years, a proportional decrease was found in the most common genotype 1b in the last five years compared to the first five years, while a significant increase was found in the data for genotype 1a and genotype 3 ($p<0.005$). 53 patients (22.1%) developed CHD and 8 patients (3.3%) were diagnosed with HCC.

Conclusion: In this study, it was determined that the dominant genotype in Manisa province changed proportionally in two periods of five years each. During these periods, genotype 1b decreased from 89.9% to 73.3% and a numerically significant increase was observed in genotype 3 and genotype 1. However, it was observed that the data of foreign patients and Turkish citizens were similar and migration did not affect the HCV genotype distribution in the province.

Keywords: Hepatitis C virus, chronic hepatitis C, hepatitis C virus genotypes, genotype, Manisa



KAYNAKLAR

1. PetruzzIELlo A, Marigliano S, Loquercio G, Cacciapuoti C. Hepatitis C virus (HCV) genotypes distribution: an epidemiological up-date in Europe. Infect Agent Cancer [Internet]. 2016 Oct 12 [cited 2024 Feb 22];11(1). Available from: /pmc/articles/PMC5062817/
2. Seroprevalence of hepatitis and HIV in patients and blood donors and evaluation of HCV-RNA levels in Anti-HCV positive samples in Ankara Numune Training and Research Hospital | Request PDF [Internet]. [cited 2024 Feb 22]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/312776984_Seroprevalence_of_hepatitis_and_HIV_in_patients_and_blood_donors_and_evaluation_of_HCV-RNA_levels_in_Anti-HCV_positive_samples_in_Ankara_Numune_Training_and_Research_Hospital
3. Aydin G, Adaleti R, Boz ES, Yücel FM, Özhan HK, Aksaray S. [Investigation of Anti-HCV S/CO Value in Detecting Viremia in Patients with Hepatitis C Virus Infection]. Mikrobiyol Bul [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Feb 22];54(1):110–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32050882/>
4. Richter SS. Laboratory Assays for Diagnosis and Management of Hepatitis C Virus Infection. J Clin Microbiol [Internet]. 2002 Dec 1 [cited 2024 Feb 22];40(12):4407. Available from: /pmc/articles/PMC154655/
5. Yano M, Kumada H, Kage M, Ikeda K, Shimamatsu K, Inoue O, et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. Hepatology [Internet]. 1996 Jun [cited 2024 Feb 22];23(6):1334–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8675148/>
6. Sanlıdag T, Sanlıdag T, Sayan M, Sayan M, Akcali S, Kasap E, et al. Determination of NS3 inhibitors drug resistance mutations in chronic Hepatitis C patients infected with genotype 1. J Biotechnol. 2017 Aug;256:S84.

7. Smith DB, Mellor J, Jarvis LM, Davidson F, Kolberg J, Urdea M, et al. Variation of the hepatitis C virus 5' non-coding region: implications for secondary structure, virus detection and typing. The International HCV Collaborative Study Group. J Gen Virol [Internet]. 1995 [cited 2024 Oct 15];76 (Pt 7)(7):1749–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9049380/>
8. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science [Internet]. 1989 [cited 2024 Oct 15];244(4902):359–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2523562/>
9. Kato N. Molecular virology of hepatitis C virus. Acta Med Okayama [Internet]. 2001 Jun 1 [cited 2024 Oct 16];55(3):133–59. Available from: <https://europepmc.org/article/med/11434427>
10. Hepatitis [Internet]. [cited 2024 Jan 8]. Available from: https://www.who.int/health-topics/hepatitis#tab=tab_1
11. Global hepatitis report 2024 [Internet]. [cited 2024 Nov 23]. Available from: <https://www.who.int/publications/b/68511>
12. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. Hepatology. 2013 Apr;57(4):1333–42.
13. Hepatitis C [Internet]. [cited 2023 Dec 18]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
14. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2014 Nov;61(1 Suppl):S45-57.
15. Ülkeler Kontrol Paneli – CDA Vakfı [Internet]. [cited 2023 Dec 18]. Available from: <https://cdafound.org/polaris-countries-dashboard/>
16. Çeldir M, Kara I, Coşkun S, Keskin B, Küçük M, Orer H, et al. Hepatitis C prevalence in Turkey: estimation through meta-analysis. Eur

- J Public Health [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2023 Dec 18];24(suppl_2). Available from: https://www.researchgate.net/publication/313324344_Hepatitis_C_prevalence_in_Turkey_estimation_through_meta-analysis_Ilayda_Arjen_Kara
17. Razavi H, Waked I, Sarrazin C, Myers RP, Idilman R, Calinas F, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. J Viral Hepat [Internet]. 2014 May 1 [cited 2023 Dec 18];21 Suppl 1:34–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24713005/>
 18. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clin Microbiol Infect. 2015 Nov;21(11):1020–6.
 19. Yu X, Qiao M, Atanasov I, Hu Z, Kato T, Liang TJ, et al. Cryo-electron microscopy and three-dimensional reconstructions of hepatitis C virus particles. Virology [Internet]. 2007 Oct 10 [cited 2023 Dec 19];367(1):126–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17618667/>
 20. Robertson B, Myers G, Howard C, Bretin T, Bukh J, Gaschen B, et al. Classification, nomenclature, and database development for hepatitis C virus (HCV) and related viruses: proposals for standardization. International Committee on Virus Taxonomy. Arch Virol [Internet]. 1998 [cited 2023 Dec 19];143(12):2493–503. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9930205/>
 21. Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. Nat Rev Microbiol [Internet]. 2007 Jun [cited 2023 Dec 19];5(6):453–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17487147/>
 22. Forns X, Thimme R, Govindarajan S, Emerson SU, Purcell RH, Chisari F V., et al. Hepatitis C virus lacking the hypervariable region 1 of the second envelope protein is infectious and causes acute resolving or

- persistent infection in chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2000 Nov 21 [cited 2023 Dec 20];97(24):13318–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11078521/>
23. Ashfaq UA, Javed T, Rehman S, Nawaz Z, Riazuddin S. An overview of HCV molecular biology, replication and immune responses. *Virol J* [Internet]. 2011 [cited 2023 Dec 20];8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21477382/>
 24. Ortega-Prieto AM, Dorner M. The expanding toolbox for hepatitis C virus research. *J Viral Hepat* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2023 Dec 20];23(5):320–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26762605/>
 25. Jones CT, Murray CL, Eastman DK, Tassello J, Rice CM. Hepatitis C virus p7 and NS2 proteins are essential for production of infectious virus. *J Virol* [Internet]. 2007 Aug 15 [cited 2023 Dec 20];81(16):8374–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17537845/>
 26. Sillanpää M, Melén K, Porkka P, Fagerlund R, Nevalainen K, Lappalainen M, et al. Hepatitis C virus core, NS3, NS4B and NS5A are the major immunogenic proteins in humoral immunity in chronic HCV infection. *Virol J* [Internet]. 2009 [cited 2023 Dec 20];6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19549310/>
 27. Egger D, Wölk B, Gosert R, Bianchi L, Blum HE, Moradpour D, et al. Expression of hepatitis C virus proteins induces distinct membrane alterations including a candidate viral replication complex. *J Virol* [Internet]. 2002 Jun 15 [cited 2023 Dec 20];76(12):5974–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12021330/>
 28. Morozov VA, Lagaye S. Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy. *World J Hepatol* [Internet]. 2018 Feb 2 [cited 2023 Dec 20];10(2):186. Available from: [/pmc/articles/PMC5838439/](https://pmc/articles/PMC5838439/)
 29. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific

- antibody to HCV seroprevalence. Hepatology [Internet]. 2013 Apr [cited 2024 Feb 16];57(4):1333–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23172780/>
30. C Bulut RG& FT. Hepatit C Virüsü ve İmmünopatogenez. Vol. Viral Hepatit 2018. İstanbul Tıp Kitabevleri; 2018. 267–278 p.
 31. Gerlach JT, Diepolder HM, Jung MC, Gruener NH, Schraut WW, Zachoval R, et al. Recurrence of hepatitis C virus after loss of virus-specific CD4(+) T-cell response in acute hepatitis C. Gastroenterology [Internet]. 1999 [cited 2024 Feb 18];117(4):933–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10500077/>
 32. Kaplan DE, Sugimoto K, Newton K, Valiga ME, Ikeda F, Aytaman A, et al. Discordant role of CD4 T-cell response relative to neutralizing antibody and CD8 T-cell responses in acute hepatitis C. Gastroenterology [Internet]. 2007 [cited 2024 Feb 18];132(2):654–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17258733/>
 33. Brenner DA. Molecular Pathogenesis of Liver Fibrosis. Trans Am Clin Climatol Assoc [Internet]. 2009 [cited 2024 Feb 18];120:361. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19444540/>
 34. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes - PubMed [Internet]. [cited 2024 Feb 16]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8175159/>
 35. Degenhardt L, Charlson F, Stanaway J, Larney S, Alexander LT, Hickman M, et al. Estimating the burden of disease attributable to injecting drug use as a risk factor for HIV, hepatitis C, and hepatitis B: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet Infect Dis [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2024 Feb 17];16(12):1385–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27665254/>
 36. Hij T, Yilmaz-Karadağ F. Hepatit C Virusu ile Enfekte Hastalarda Hepatit B Seroprevalansının Araştırılması. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji

- Dergisi [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2024 Feb 17];74(4):287–92. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/thdbd/issue/64013/968426>
37. Edlich RF, Dean Gubler K, Wallis AG, Clark JJ, Dahlstrom JJ, Long WB. Postexposure prophylaxis for deadly bloodborne viral infections. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* [Internet]. 2010 [cited 2024 Feb 17];29(4):293–315. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21284594/>
 38. Fabrizi F, Messa P. Transmission of hepatitis C virus in dialysis units: a systematic review of reports on outbreaks. *Int J Artif Organs* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2024 Feb 17];38(9):471–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26449566/>
 39. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2014 Sep 15 [cited 2024 Feb 17];59(6):765–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24928290/>
 40. Danta M, Brown D, Bhagani S, Pybus OG, Sabin CA, Nelson M, et al. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. *AIDS* [Internet]. 2007 May [cited 2024 Feb 17];21(8):983–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17457092/>
 41. Bull RA, Luciani F, McElroy K, Gaudieri S, Pham ST, Chopra A, et al. Sequential Bottlenecks Drive Viral Evolution in Early Acute Hepatitis C Virus Infection. *PLoS Pathog* [Internet]. 2011 Sep [cited 2024 Feb 19];7(9):1002243. Available from: <https://pmc/articles/PMC3164670/>
 42. Lingala S, Ghany MG. Natural History of Hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2024 Feb 18];44(4):717–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26600216/>
 43. Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *J Hepatol* [Internet]. 1999 [cited 2024 Feb 19];31 Suppl 1(1):9–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10622554/>

44. Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ. Acute hepatitis C. *Lancet* [Internet]. 2008 [cited 2024 Feb 19];372(9635):321–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18657711/>
45. Clinical manifestations and natural history of chronic hepatitis C virus infection [Internet]. [cited 2024 Feb 19]. Available from: <https://medilib.ir/uptodate/show/3672>
46. Castéra L, Hézode C, Roudot-Thoraval F, Bastie A, Zafrani ES, Pawlotsky JM, et al. Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C and paired liver biopsies. *Gut* [Internet]. 2003 Feb 1 [cited 2024 Feb 19];52(2):288–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12524415/>
47. Manns MP, Buti M, Gane E, Pawlotsky JM, Razavi H, Terrault N, et al. Hepatitis C virus infection. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2017 Mar 2 [cited 2024 Feb 19];3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28252637/>
48. Gupta E, Bajpai M, Choudhary A. Hepatitis C virus: Screening, diagnosis, and interpretation of laboratory assays. *Asian J Transfus Sci* [Internet]. 2014 Jan [cited 2024 Feb 19];8(1):19–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24678168/>
49. Erşen T, Us T, Aslan M, Özakyol A, Durmaz G, Üniversitesi EO, et al. Hepatit C Virüs Enfeksiyonlarının Tanı ve Tedavi İzleminde, Hepatit C Virüs Kor Antijen Düzeylerinin Hepatit C Virüs RNA Düzeyleri ile Korelasyonunun Değerlendirilmesi Evaluation of the Correlation of HCV Core Antigen Levels with HCV RNA Levels in the Diagnosis and Treatment Follow-up of Hepatitis C Virus Infections.
50. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* [Internet]. 1981 [cited 2024 Feb 19];1(5):431–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7308988/>

51. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* [Internet]. 1995 [cited 2024 Feb 19];22(6):696–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7560864/>
52. Westin J, Lagging LM, Wejstål R, Norkrans G, Dhillon AP. Interobserver study of liver histopathology using the Ishak score in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Liver*. 1999;19(3):183–7.
53. Jung KS, Kim SU. Clinical applications of transient elastography. *Clin Mol Hepatol* [Internet]. 2012 [cited 2024 Feb 20];18(2):163. Available from: [/pmc/articles/PMC3415879/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22415879/)
54. FIB-4: A simple, inexpensive and accurate marker of fibrosis...: *Hepatology* [Internet]. [cited 2024 Feb 20]. Available from: https://journals.lww.com/hep/Fulltext/2006/09000/FIB_4__A_simple,_inexpensive_and_accurate_marker.30.aspx
55. Fusco M, Piselli P, Virdone S, Di Cicco P, Scognamiglio P, De Paoli P, et al. Infection with hepatitis viruses, FIB-4 index and risk of hepatocellular carcinoma in southern Italy: a population-based cohort study. *Infect Agent Cancer* [Internet]. 2016 Nov 3 [cited 2024 Feb 20];11(1):1–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27822295/>
56. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* [Internet]. 2006 Jun [cited 2024 Feb 20];43(6):1317–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16729309/>
57. World Health Organization. Global Hepatitis Programme. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. :84.
58. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C.

- Hepatology [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2024 Feb 21];38(2):518–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12883497/>
59. De Ritis F, Coltorti M, Giusti G. An enzymic test for the diagnosis of viral hepatitis; the transaminase serum activities. Clin Chim Acta [Internet]. 1957 [cited 2024 Feb 21];2(1):70–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13447217/>
60. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series☆. J Hepatol [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 Feb 21];73(5):1170–218. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32956768/>
61. Blach S, Terrault NA, Tacke F, Gamkrelidze I, Craxi A, Tanaka J, et al. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 Oct 16];7(5):396–415. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35180382/>
62. Hepatit B ve Hepatit C Tanı ve Tedavi Rehberleri - EKMUD [Internet]. [cited 2024 Feb 21]. Available from: <https://www.ekmud.org.tr/haber/1065-hepatit-b-ve-hepatit-c-tani-ve-tedavi-rehberleri>
63. Bhattacharya D, Aronsohn A, Price J, Lo Re V, Heald J, Demisashi G, et al. Hepatitis C Guidance 2023 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. Clin Infect Dis [Internet]. 2023 May 25 [cited 2024 Feb 21]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37229695/>
64. KOÇULU S, TEKİN S, Gürbüz Y, TUNA N, İNAN D, ÖNCÜ S, 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-2017 Update. KLİMİK Derg

- [Internet]. 2017 [cited 2024 Feb 21];30(1):2–36. Available from: <http://search.yayin/detay/256278>
65. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Dec 31 [cited 2024 Feb 21];373(27):2599–607. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26571066/>
 66. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* [Internet]. 1998 Nov 19 [cited 2024 Feb 21];339(21):1485–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9819446/>
 67. Martin P, Jensen DM. Ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2008 [cited 2024 Feb 21];23(6):844–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18565019/>
 68. Morikawa K, Lange CM, Gouttenoire J, Meylan E, Brass V, Penin F, et al. Nonstructural protein 3-4A: the Swiss army knife of hepatitis C virus. *J Viral Hepat* [Internet]. 2011 [cited 2024 Feb 21];18(5):305–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21470343/>
 69. Asselah T, Boyer N, Saadoun D, Martinot-Peignoux M, Marcellin P. Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection: optimizing current IFN-free treatment and future perspectives. *Liver Int* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2024 Feb 21];36 Suppl 1:47–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26725897/>
 70. Lingala S, Ghany MG. Natural History of Hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2024 Feb 21];44(4):717–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26600216/>
 71. Bhattacharya D, Aronsohn A, Price J, Lo Re V, Heald J, Demisashi G, et al. Hepatitis C Guidance 2023 Update: AASLD-IDSA Recommendations

- for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. Clin Infect Dis [Internet]. 2023 May 25 [cited 2024 Feb 22]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37229695/>
72. 01/06/2022 Tarihli SUT Değişikliği ve Sağlık Hizmetleri Fiyatlandırma Komisyonu Kararı Hakkında (Güncellendi) [Internet]. [cited 2024 Feb 21]. Available from: <https://www.teb.org.tr/news/9722/01062022-Tarihli-SUT-De%C4%9Fi%C5%9Fikli%C4%9Fi-ve-Sa%C4%9Fi%C4%B1k-Hizmetleri-Fiyatland%C4%B1rma-Komisyonu-Karar%C4%B1-Hakk%C4%B1nda>
73. Hepatit B ve Hepatit C Tanı ve Tedavi Rehberleri - EKMUD [Internet]. [cited 2024 Feb 21]. Available from: <https://www.ekmud.org.tr/haber/1065-hepatit-b-ve-hepatit-c-tani-ve-tedavi-rehberleri>
74. Yiş R, Tosun S, Küpeli H, Demircan F. Do Clinicians Adequately Interpret HCV-RNA Results in Anti-HCV-Positive Samples? An Analysis of 10-Year Data. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2020;
75. Şamlıoğlu P, Karaca Derici Y, Doğan G, Bayram A, Taş S, Yılmaz N. Evaluation of Six Years of HCV Seroprevalance and Correlation with HCV RNA at a Tertiary Care Hospital. The Journal of Tepecik Education and Research Hospital. 2022 Aug 22;32(2):235–9.
76. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2016-2018 Yillari Arasında Direkt Etkili Antiviral Tedavi Alan Kronik Hepatit C Hastalarının Retrospektif İrdelenmesi - ProQuest [Internet]. [cited 2024 Nov 24]. Available from: <https://www.proquest.com/docview/2734703525?fromopenview=true&pq-origsite=gscholar&sourcetype=Dissertations%20&%20Theses>
77. Şanlıdağ T, Akçali S, Özbakkaloğlu B, Ertekin D, Akduman E, Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi C, et al. MANİSA BÖLGESİNDE HEPATİT C VİRUS GENOTİPLERİNİN DAĞILIMI DISTRIBUTION OF HEPATITIS C VIRUS GENOTYPES IN MANISA REGION, TURKEY.

78. Doğu Karadeniz Bölgesi Hepatit C Hastalarında Hepatit C Virusu Genotiplerinin Belirlenmesi [Internet]. [cited 2024 Mar 11]. Available from: http://www.mikrobiyolbul.org/managete/fu_folder/2013-04/html/2013-47-4-650-657.htm
79. Çekin Y, Gür N, Hilmi ÇEKİN A, Altuğlu İ, Yazan Sertöz R, Eğitim ve Araştırma Hastanesi A, et al. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Kronik Hepatit C Hastalarının Genotip Dağılımının Araştırılması Investigation of Hepatitis C Virus Genotype Distribution in Patients with Chronic Hepatitis C Infections in Antalya Training and Research Hospital, Turkey.
80. Makalesi A, Bozok TŞ, Çelik AK. Kronik Hepatit C enfeksiyonu olan hastaların Hepatit C virüs genotip ve viral yüklerinin değerlendirilmesi: Beş yıllık tek merkezli retrospektif çalışma. Mersin Univ Sağlık Bilim Derg. 2023;16(1):686–93.
81. Hepatit C Enfeksiyonu - Tkad [Internet]. [cited 2024 Dec 5]. Available from: <https://www.tkad.org.tr/hepatit-c-enfeksiyonu/>
82. Semmler G, Meyer EL, Kozbial K, Schwabl P, Hametner-Schreil S, Zanetto A, et al. HCC risk stratification after cure of hepatitis C in patients with compensated advanced chronic liver disease. J Hepatol. 2022 Apr 1;76(4):812–21.
83. Ioannou GN, Tang W, Beste LA, Tincopa MA, Su GL, Van T, et al. Assessment of a Deep Learning Model to Predict Hepatocellular Carcinoma in Patients With Hepatitis C Cirrhosis. JAMA Netw Open [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Dec 5];3(9):e2015626–e2015626. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2770062>
84. Parikh ND, Mehta N, Hoteit MA, Yang JD, John B V., Moon AM, et al. Association between sustained virological response and clinical outcomes in patients with hepatitis C infection and hepatocellular carcinoma. Cancer [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2024 Dec

- 5];128(19):3470–8. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.34378>
85. Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, Maisonneuve P. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2009 Jun 1;50(6):1142–54.
 86. Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, Maisonneuve P. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2009 Jun 1;50(6):1142–54.
 87. Keikha M, Eslami M, Yousefi B, Ali-Hassanzadeh M, Kamali A, Yousefi M, et al. HCV genotypes and their determinative role in hepatitis C treatment. *Virusdisease* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Dec 5];31(3):235–40. Available from:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s13337-020-00592-0>
 88. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cacciapuoti C. Hepatitis C virus (HCV) genotypes distribution: an epidemiological up-date in Europe. *Infect Agent Cancer* [Internet]. 2016 Oct 12 [cited 2024 Oct 2];11(1). Available from: [/pmc/articles/PMC5062817/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25086286/)
 89. Chronic hepatitis C and genotyping: the clinical significance of determining HCV genotypes - PubMed [Internet]. [cited 2024 Oct 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15751759/>
 90. Laguna-Meraz S, Jose-Abrego A, Roman S, Leal-Mercado L, Panduro A. Risk Factors Associated with Hepatitis C Subtypes and the Evolutionary History of Subtype 1a in Mexico. *Viruses* [Internet]. 2024 Aug 1 [cited 2024 Dec 6];16(8):1259. Available from:
<https://www.mdpi.com/1999-4915/16/8/1259/htm>
 91. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2024 Mar 8];61(1 Suppl):S45–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25086286/>

92. Rodrigo C, Eltahla AA, Bull RA, Grebely J, Dore GJ, Applegate T, et al. Historical Trends in the Hepatitis C Virus Epidemics in North America and Australia. *J Infect Dis* [Internet]. 2016 Nov 11 [cited 2024 Mar 8];214(9):1383. Available from: [/pmc/articles/PMC5079374/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28404132/)
93. Blach S, Zeuzem S, Manns M, Altraif I, Duberg AS, Muljono DH, et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2024 Mar 8];2(3):161–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28404132/>
94. Kouyoumjian SP, Chemaitelly H, Abu-Raddad LJ. Characterizing hepatitis C virus epidemiology in Egypt: systematic reviews, meta-analyses, and meta-regressions. *Sci Rep* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2024 Mar 8];8(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29374178/>