



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KRONİK HEPATİT C ENFEKSİYONLU HASTALARDA HEPATİT C VİRÜS GENOTİPLERİNİN DAĞILIMI

Dr. ESRA YENİHAL
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2023



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KRONİK HEPATİT C ENFEKSİYONLU HASTALARDA HEPATİT C VİRÜS GENOTİPLERİNİN DAĞILIMI

Dr. ESRA YENİHAL
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. MAHMUT METE

DİYARBAKIR-2023

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Tez yazma sürecimde desteğini hep hissettiğim kıymetli danışman hocam ve Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Mahmut Mete'ye emekleri için teşekkür ederim. Tezimin her aşamasında yardımcı olan, tecrübeleri ve bilgi birikimi ile desteklerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Selahattin Atmaca'ya, istatistiksel çalışmalarında yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Zeki Akkuş'a teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Doç. Dr. Nida Özcan'a, Prof. Dr. Erdal Özbek'e, Prof. Dr. Nezahat Akpolat'a, Prof .Dr. Hakan Temiz'e ve eğitime katkı sağlayan tüm kıdemli asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Dört yıl boyunca aralarında bulunmaktan mutluluk duyduğum, sevgilerini hep hissettiğim Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı ve Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

Doğru yanlış demeden her kararında yanımda olan anneme, babama, Ebru ve Beyza'ya sabırları ve bitmeyen sevgileri için teşekkür ederim.

Mart 2023

Dr. Esra YENİHAL

ŞEKİLLER VE TABLOLAR

Şekil 1. HCV Replikasyon Basamakları

Şekil 2. HCV Laboratuvar Testleri

Şekil 3. HCV Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Şekil 4. HCV Genotip Dağılımı

Şekil 5. HCV Genotip/Subtip Dağılımı

Şekil 6. Genotip 3'ün Yıllar İçerisindeki Görülme Oranları

Tablo 1. HCV Genotip 1 Tedavisi

Tablo 2. HCV Genotip 2 Tedavisi

Tablo 3. HCV Genotip 3 Tedavisi

Tablo 4. HCV Genotip 4 Tedavisi

Tablo 5. HCV Genotip 5/6 Tedavisi

Tablo 6. PREP-NA DNA/RNA Ekstraksiyon Kiti İçeriği

Tablo 7. PREP-NA DNA/RNA Ekstraksiyon Kiti Standart Solüsyonları

Tablo 8. Ters RNA Transkripsiyon PCR Kiti İçeriği

Tablo 9. HCV Kantitatif Gerçek Zamanlı PCR Kiti İçeriği

Tablo 10. Genotiplere göre Yaş Ortalaması

Tablo 11. Uyruklara göre HCV Genotip Dağılımı

Tablo 12. Yıllara göre HCV Genotip Dağılımı

Tablo 13. Yıllara göre Genotip 1 ve Diğer Genotiplerin Dağılımı

Tablo 14. Diyarbakır İlinde Yapılan HCV Genotip Çalışmaları

Tablo 15. Türkiye'de Yapılan Bazı HCV Genotip Çalışmaları

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	i
ŞEKİLLER VE TABLOLAR	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hepatit C Virüsünün Yapısı.....	3
2.1.1. Yapısal proteinler	3
2.1.2. Yapısal olmayan proteinler (non structural)	4
2.2. HCV Replikasyonu	5
2.2.1. Reseptörle etkileşim ve hücre içine girme	5
2.2.2. Füzyon ve salınma	5
2.2.3. HCV genomunun translasyonu	5
2.2.4. Replikasyon	6
2.2.5. Paketlenme ve salınım	6
2.3. HCV Genotipleri	7
2.4. HCV'ye İmmün Sistemin Yanıtı.....	8
2.4.1. Kronik Enfeksiyon ve Karaciğer Hasarı.....	8
2.4.2. Hepatoselüler Kansere Gelişimi	9
2.5. Hepatit C Enfeksiyonlarında Klinik	9
2.5.1. Akut hepatit C	10
2.5.2. Kronik hepatit C.....	10
2.5.3. Okült hepatit C	11
2.6. HCV Tanısında Kullanılan Laboratuvar Testleri	12
2.6.1. Serolojik testler	12
2.6.2. Moleküler HCV RNA testleri.....	13
2.7. HCV Laboratuvar Sonuçlarının Yorumlanması	13
2.7.1. Anti- HCV negatifliği.....	13
2.7.2. Anti-HCV pozitifliği ve HCV RNA negatifliği.....	13
2.7.3. Anti-HCV pozitifliği ve HCV RNA pozitifliği	14

2.8. Kronik Hepatit C Seyri	14
2.9. HCV Tedavisinin Amaçları ve Faydaları	15
2.9.1. Virolojik tedavi ve sürekli virolojik yanıt	15
2.9.2. Sürekli virolojik yanıtın devamlılığı	15
2.9.3. HCV tedavisinde kullanılan ilaçlar	16
2.9.4. Genotip 1 Tedavisi.....	17
2.9.5. Genotip 2 Tedavisi.....	18
2.9.6. Genotip 3 Tedavisi.....	18
2.9.7. Genotip 4 Tedavisi.....	19
2.9.8. Genotip 5 ve Genotip 6 Tedavisi	21
2.10. Hepatit C Virüs Enfeksiyonunun Epidemiyolojisi	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. HCV RNA Saflaştırılması ve Amplifikasyonu	23
3.1.1. HCV RNA izolasyonu uygulama basamakları.....	25
3.1.2. Ters (reverse) transkriptaz aşaması	26
3.1.3. PCR ile amplifikasyon	27
3.2. Genotip Belirlenmesi İçin Dizi Analizi.....	29
3.3. İstatistiksel Analiz.....	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR	51
7. KAYNAKLAR	52
8. EKLER.....	71

SİMGELER VE KISALTMALAR

AASLD- IDSA	: American Association for the Study of Liver Diseases Infectious Diseases Society of America (Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği- Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği)
ALT	: Alanin aminotransferaz
C-	: Negatif kontrol
C+	: Pozitif kontrol
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention (Amerika Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi)
cDNA	: Komplementer DNA
CIA	: Chemiluminescence immunoassay
CTL	: Sitotoksik T lenfositler
DAA	: Direct- acting antiviral (doğrudan etkili antiviral)
DIU	: Damar içi uyuşturucu
DNA	: Deoksiribonükleik asit
dNTP	: Deoksi nükleotid trifosfat
ddNTP	: Dideoksi nükleotid trifosfat
EIA	: Enzim immunassay
HBV	: Hepatit B virüsü
HCC	: Hepatoselüler karsinom
HCV	: Hepatit C virüsü
HIV	: Human immunodeficiency virüs (İnsan immün yetmezlik virüsü)
HSK	: Hepatoselüler kanser
HVR	: Hipervariable region (çok değişken bölge)
IC	: İnternal control (dahili kontrol)
IFNγ	: İnterferon γ (gama)
IL28	: İnterlökin 28
IRES	: Internal Ribosome Entry Site - İç Ribozom Giriş Bölgesi
mRNA	: Messenger RNA (mesajcı RNA)
NF-κB	: Nuclear Factor kappa B

NK	: Natural killer (doğal katil hücreler)
NKT	: Natural killer T hücreleri
NS	: Non structural (yapısal olmayan)
N-terminal	: Amino terminal
NTPaz	: Nükleotid trifosfataz
ORF	: Open Reading Frame (açık okuma penceresi)
RIBA	: Recombinant immunoblot assay
RNA	: Ribonükleik asit
rNTP	: Ribo nükleotid trifosfat
rpm	: Revolutions per minute (dakikadaki devir sayısı)
RT-PCR	: Reverse Transcriptase Polimeraz Chain Reaction (ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu)
SVR	: Sustained Virologic Response (sürekli virolojik yanıt)
ST	: Standart
Taq-polimeraz	: Isıya dirençli polimeraz
5'UTR	: unTranslated Region (kodlanamayan bölge)

ÖZET

Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne 2011-2020 yılları arasında başvuru yapan 815 kronik hepatit C enfeksiyon hastasının retrospektif olarak genotip dağılımı belirlenmiştir. Genotip dağılımındaki değişimi ve göçün etkilerini incelemek amaçlanmıştır. PCR yöntemi ile amplifikasyon sonrası elde edilen HCV genomunun dizileme yöntemi kullanılarak genotip tayini yapılmıştır.

Çalışma sonucu en sık genotip 1b saptanmış, genotip 1 oranının yıllar içinde azaldığı, genotip 4 oranının arttığı belirlenmiştir. Suriyeli bir hastada genotip 5 saptanmıştır. Çoğunluğu erkeklerden oluşan Genotip 3 oranının 2019, 2020 yıllarında arttığı belirlenmiştir.

Sonuç olarak ciddi bir halk sağlığı sorunu olan hepatit C enfeksiyonunun tedavi seçimi ve süresi genotipten etkilenmektedir. Bölgemizde yıllar içerisinde genotip 4 oranlarının artışı, genotip 5'in belirlenmesi Suriye kaynaklı göçün genotip dağılımını değiştirdiğini göstermektedir. Ayrıca damar içi uyuşturucu kullanan hastalarda daha sık görüldüğü bilinen genotip 3'ün artmaya başlaması genotip dağılımını etkileyen birçok faktör olduğunu gözler önüne sermektedir. Doğrudan etkili antiviral ilaç kullanımıyla kür oranları artsa da nadir mutasyonlar görülebilmesi nedeniyle, genotip tayininin ve ülkedeki epidemiyolojik verilerin düzenli olarak takip edilmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

ANAHTAR SÖZCÜKLER, Hepatit C virüsü, kronik hepatit C, Hepatit C virüsü genotipleri, genotip, Diyarbakır

ABSTRACT

In this study, the genotype distribution of 815 chronic hepatitis C infection patients who applied to Dicle University Medical Faculty Hospital between 2011 and 2020 was determined retrospectively.. It is aimed to examine the change in genotype distribution and the effects of migration. Genotype determination was made using the sequencing method of the HCV genome obtained after amplification by PCR method.

As a result of the study, the most common genotype 1b was determined, it was determined that the rate of genotype 1 decreased and the rate of genotype 4 increased over the years. Genotype 5 was detected in a Syrian patient. It has been determined that the rate of Genotype 3, mostly males, increased in 2019,2020.

As a result, the choice of treatment and duration of hepatitis C infection, which is a serious public health problem, is affected by the genotype. The increase in genotype 4 rates over the years in our region and the determination of genotype 5 show that the migration originating from Syria has changed the genotype distribution. In addition, the increase in genotype 3, which is known to be more common in injecting drug users, reveals that there are many factors affecting genotype distribution. Although the cure rates increase with the use of direct-acting antiviral drugs, we think that genotype determination and epidemiological data in the country should be followed regularly because rare mutations can be seen.

KEYWORDS, Hepatitis C virus, chronic hepatitis C, Hepatitis C virus genotypes, genotype, Diyarbakır

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit C virüsü (HCV), dünya genelinde yaygın olarak bulunan, mevcut bir koruyucu aşısı bulunmadığından önemli bir halk sağlığı sorununa sebebiyet veren kronik hepatit etkenidir. Bu virüs, dünyada ve ülkemizde hepatit, hepatik steatoz, siroz ve hepatosellüler karsinomun önemli bir nedenidir. Hepatit C virüsü (HCV) Flaviviridae ailesine ait Hepacivirus cinsinden zarflı tek zincirli bir RNA (ribonükleik asit) virüsüdür. En önemli bulaş yolu parenteral olan HCV'nin risk faktörleri arasında kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, damar içi uyuşturucu kullanımı, hemodiyaliz, riskli cinsel aktiviteler, cerrahi ya da dental girişim, kontamine iğne batması gibi nedenler sayılabilir (1).

Hepatit C prevalansı ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Türkiye'de yaklaşık bir milyon kişinin HCV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (2).

Günümüzde bazı araştırmacılara göre 6, bazılarına göre ise 11 tane HCV genotipi, 80'den fazla subtipi bulunmaktadır (3). HCV genotip 1b Doğu Asya'da, genotip 3 Güney ve Güneydoğu Asya'da, genotip 1, 2, 3 Avrupa'da, genotip 4 Orta Doğu'da ağırlıklı olarak bulunmuştur. Genotip 6 ise Vietnam, Kamboçya ve Laos'ta ağırlıklı olarak saptanmıştır (4). Suriye, Irak ve Mısır'da en yaygın genotip, genotip 4 olup, bu ülkelerde ikinci en yaygın genotip 1'dir (5). Genotip 5 en çok Güney Afrika'da bulunmasına rağmen Suriye'de de belirli oranlarda tespit edildiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (6).

2011 yılından şu ana kadar ülkelerindeki savaş nedeniyle, çok sayıda Suriyeli ülkemize göç etmiştir. Göçle ilgili en sık sorun olabilecek enfeksiyon hastalıkları arasında hepatit C ilk sıralardadır. Hepatit C aşısı ile önlenemeyen bir hastalık değildir. Son yıllarda Türkiye'ye göç eden insanların büyük bir kısmı Suriye'den göç ettikleri için ülkemizdeki genotip dağılımındaki değişikliklerde bu unsurlar önem kazanmaktadır.

Savaş ve göç sonucu ülkemizde bölgesel olarak genotip prevalanslarında değişiklik olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Benzer şekilde göçmen Suriyelilerde de genotip 1b sıklığının arttığı bildirilmiştir. Bu durum yaşanan bölgenin genotip dağılımında etkili olduğunu gözler önüne sermektedir. Yapılan çalışmalarda etkin tip genotip 1b prevalansının azaldığı görülmektedir. Daha önce tespit edilmeyen genotip 4 ve 5'in görülme sıklığı artmaktadır. Aynı zamanda genotip 2 ve genotip 3 oranları da artış göstermektedir (7).

Bu çalışmada 10 yıllık süre içinde bölgemizde tespit edilen hepatit C virüs ile enfekte hastalardaki HCV genotip dağılımını belirlemek, göçün bu dağılım üzerindeki etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Dünya genelinde yaklaşık 71 milyon insan hepatit C virüsü ile enfektedir. Bu hastaların büyük çoğunluğunda bu virüse bağlı siroz ve hepatoselüler karsinom gelişmekte; ilerleyen dönemde ölümle sonuçlanabilmektedir. 1970’li yıllarda Hepatit A ve Hepatit B virüsüne ait antijenik yapıların tespit edilmesinden sonra, transfüzyonla bulaşan başka tip hepatit virüslerinin de olabileceği düşünülmüştür. Kuluçka süresi bu iki virüsten daha uzun olan bu virüsün oluşturduğu hepatit tablosu için başlangıçta non-A, non-B hepatiti adı verilmiştir. Ancak 1989 yılında yapılan bir çalışmada non-A, non-B hepatitli insan kanları ile enfekte edilen şempanzelerin plazmalarından elde edilen viral genom Hepatit C virüsü olarak adlandırılmıştır. Bu çalışmada komplementer DNA (cDNA) yöntemi ile genom klonlanarak tanımlanması sağlanmıştır. Tüm genomun sekanslanması (dizilenmesi) ise 1991 yılında gerçekleşmiştir (1).

2.1. Hepatit C Virüsünün Yapısı

Zarflı, tek sarmallı pozitif polariteli bir RNA virüsüdür. Flaviviridae ailesi içinde Hepacivirus cinsi içinde sınıflandırılmaktadır. HCV genomu yaklaşık 9600 nükleotid uzunluğunda olup, protein kodlayan ve protein kodlamayan bölgelerden oluşmaktadır. Genomun 5' ve 3' ucunda protein kodlamayan bölgeler (Non-Coding Region) (NCR) bulunur. Genomda Açık Okuma Çerçevesi (Open Reading Frame) (ORF) olarak adlandırılan bölge ise yapısal ve yapısal olmayan proteinleri kodlamaktadır (1).

2.1.1. Yapısal proteinler

Yapısal proteinler, E1, E2, C'den oluşur. E1 ve E2 zarf (envelope) glikoproteinleri, C ise kor (core) proteinidir.

C (kor proteini) nükleokapsidin yapısını oluşturmaktadır. Kor proteininde meydana gelen değişikliklerin hepatoselüler karsinom (HCC) gelişimi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (1).

Kor proteini virüsün hayat döngüsünde, transkripsiyonda ve lipid metabolizmasında rol oynamakta, hepatosit fonksiyonlarını bozarak steatoz oluşumuna yol açmaktadır (8).

Zarf glikoproteinleri olan E1 ve E2 hepatosit yüzey reseptörleri ile bağlanır ve virüsün hücre içine girmesinde rol oynar. E2 glikoproteini üzerinde çok değişken bölge (hipervariable region) (HVR) adı verilen 30 aminoasitlik kısım konak immün cevabından kaçışta rol oynamaktadır (1).

2.1.2. Yapısal olmayan proteinler (non structural)

Yapısal olmayan proteinler: p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B. Bu proteinler virüsün replikasyon aşamasında ve viral olgunlaşmada görev alırlar.

p7 bir viroporindir, konakçı hücre zarlarında iyon kanalları oluşturmak üzere heksamerler olarak oligomerize olabilir. p7 viral toplanma ve salıverilme aşamalarında görev alır ancak replikasyonda rolü yoktur.

NS2 zara bağlı sistein proteaz özelliğindedir. NS3'ün N-terminal (amino terminal) bölgesi ile işbirliği içinde, NS2 ve NS3 proteinleri arasındaki bölünmeyi katalize eder. NS2'nin NS3'ten serbest bırakılması, RNA replikasyonu için esastır. NS2 proteini, HCV RNA replikasyonu için gerekli değildir, ancak diğer birçok viral proteinle bağlantılı olarak, viral montajı koordine etmede önemli bir rol oynar (9-14).

NS3 proteininin serin proteaz, RNA'yı açan RNA helikaz ve nükleotid trifosfataz (NTPaz) işlevleri mevcuttur. NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B'nin oluşturduğu replikaz kompleksinin katalitik bölgesi olarak değerlendirilir (1).

NS4A, NS3'ün kofaktörü olup NS3'ün proteaz aktivitesini yapabilmesi için aralarında nonkovalent bağlanma gereklidir. NS4B, hidrofobik bir proteindir, endoplazmik retikulum membranında değişime yol açar. Bu membran değişikliği replikazların membrana bağlanmasına aracılık eder.

NS5A proteininin işlevi net olarak bilinmemektedir. Replikasyonda RNA bağlayan bir fosfoprotein olduğu düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda bu proteinde meydana gelen mutasyonlar HCV genotiplerinde gelişen interferon direnci ile ilişkilendirilmiştir.

NS5B RNA bağımlı RNA polimeraz enzim işlevine sahiptir. Bu enzimin işlevi, viral RNA replikasyonu sırasında ribonükleotit trifosfatların (rNTP) polimerizasyonunu katalize etmektir (15,16).

2.2. HCV Replikasyonu

2.2.1. Reseptörle etkileşim ve hücre içine girme

Kan dolaşımı sırasında hepatit C virüsü, hepatosit membranındaki reseptörlere bağlanır, çeşitli reaksiyonlar sonucunda endositoz ile hücre içine alınır (1).

2.2.2. Füzyon ve salınma

Meydana gelen pH değişimi (asidifikasyon) zarf proteinlerinin yapısını değiştirir , endozomal membran ile viral zarf arasında füzyon gerçekleşir. Böylece viral genom mRNA (messenger RNA) olarak sitoplazmada serbest kalır (1).

2.2.3. HCV genomunun translasyonu

Viral genomun 5' ucunda IRES (internal ribosome entry segment) adı verilen bir bölge bulunur. Bu bölge genomun dizilim açısından en iyi korunmuş bölgesidir. HCV pozitif polariteli bir virüs olduğu için genomu direkt olarak ribozomlara bağlanır. Ribozom-genom IRES bağlanması ile translasyon başlar ve bir poliprotein sentezlenir. Bu poliprotein proteazlarca kesilir, yapısal ve yapısal olmayan proteinlere ayrıştırılır (17). HCV proteinlerinin ekspresyonu, konakçı hücre zarlarının yeniden düzenlemelerine neden olarak, membranöz ağ olarak adlandırılan, viral replikasyon ve toplanmaya elverişli karmaşık bir zarlı ortamın oluşumuna yol açar.

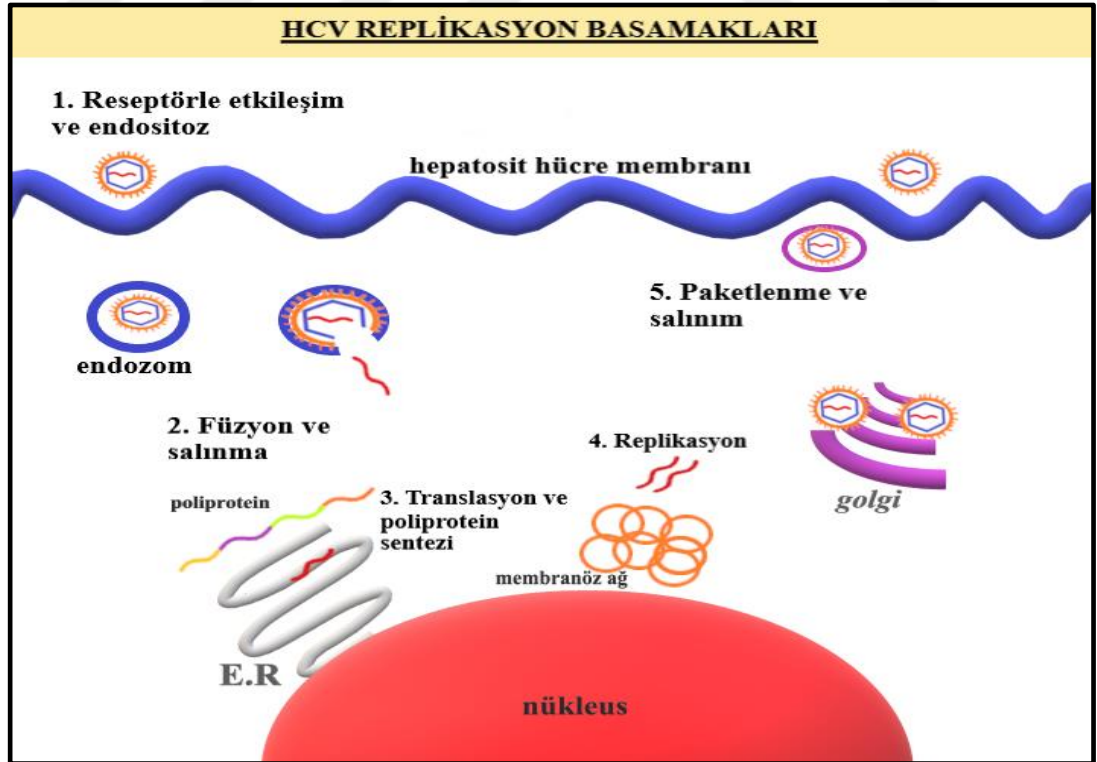
Virüs kaynaklı membranöz ağ, viral replikasyon döngüsü için gereklidir ve çevredeki sitozolden fiziksel olarak ayrılmış bölmeleri barındırır (18,19).

2.2.4. Replikasyon

Viral genomun ribozomlara bağlanması ile sentezlenen erken proteinler replikasyonu sağlar. Yapısal olmayan proteinlerden oluşan replikaz kompleksi (NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) RNA genomunun 3' ucunu tanır. Burada negatif RNA iplikçığının sentezi gerçekleşir. Sonraki aşamada ise pozitif iplikçik sentezlenir. Her iki sentez de RNA bağımlı RNA polimeraz aracılığıyla gerçekleştirilir (1).

2.2.5. Paketlenme ve salınım

Proteinler ve RNA endoplazmik retikulum içinde bir araya gelerek viral partikülleri oluştururlar. Viral partiküller endoplazmik retikulum ve golgi membranları aracılığıyla paketlenir, eksositoz yoluyla hücre dışına salınırlar (Şekil 1) (17).



Şekil 1. HCV Replikasyon Basamakları

2.3. HCV Genotipleri

HCV genomu yüksek oranda heterojendir. Bu durum RNA bağımlı RNA polimeraz enziminin hata düzeltme (proofreading) aktivitesinin olmaması, virion siklus hızının yüksek olması ile açıklanmaktadır. HCV ile enfekte bireyde çok sayıda HCV varyantı saptanabilmektedir. Bireyi enfekte eden genetik olarak farklı ancak yakından ilişkili varyant kümelenmeleri türümsü (quasispecies) olarak isimlendirilir. Bu genetik çeşitlilik en fazla E2 glikoproteininin HVR1 (hipervariable region) bölgesinde görülmektedir.

HCV nükleotid dizilerindeki farklılıklara göre genotip ve subtiplere ayrılmaktadır. Bu genotipler farklı biyolojik ve klinik özelliklere sahiptir. Genotipler nükleotid dizilerinde % 30-33 oranında farklılık gösterir. Subtiplerde ise bu oran %20-25 düzeyindedir (1).

Günümüzde bazı araştırmacılara göre 6, bazılarına göre ise 11 tane HCV genotipi bulunmaktadır; bazı araştırmacılar 7'den 11'e kadar olan genotiplerin aynı grubun değişkenleri olarak kabul edilmesini ve tip 6 adı altında tek bir genotipte toplanmasını önermektedir (20). Genotip isimlendirmesinde Okamoto ve Simmonds'un önerdiği sınıflamalar yaygın olarak kullanılmaktadır. Simmonds sınıflamasında sırasıyla 1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4a, 5a, 6a genotipleri ve 80'den fazla subtip tanımlanmıştır. Ancak 1994 yılında HCV genotipleri ve subtipleri için ortak bir terminoloji sistemi önerilmiştir (21). HCV'nin genomik heterojenitesi ile ilgili çalışmalarda kullanılan ortak terminoloji sistemine göre nükleotid benzerliği %65.7-68.9 olan izolatlar genotip, % 76.9-80.1 olan izolatlar subtip olarak tanımlanırken; % 90.8-99 oranında benzerlik olanlar quasispecies (türümsü) olarak tanımlanmıştır (20). 2012 yılında yeni bir genotip izole edilip 7a olarak isimlendirilmiştir. Filogenetik kanıtlar bunun gerçekten yeni bir genotip olduğunu göstermektedir (1).

HCV subtiplerinin 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 (1).

2.4. HCV'ye İmmün Sistemin Yanıtı

Dolaşıma geçen virüse karşı ilk savunmayı immün sistem hücrelerinden NK (natural killer) hücreleri yapmaktadır. Bu hücreler NKT (natural killer T) hücreleri ile birlikte enfeksiyon bölgesinde toplanmakta, hem virüs ile enfekte hücreleri ortadan kaldırmakta hem de sitokin üretimi aracılığıyla diğer inflamatuvar hücreleri harekete geçirmektedir.

Diğer yandan viral proteinler ile dentritik hücreler ve antijen sunucu diğer hücreler etkileşmekte, sitotoksik T hücre yanıtını aktive etmektedir. Aktive olan sitotoksik T lenfositler (CTL) çoğalmakta ve lenf bezlerinden enfekte dokulara geçmektedir. Burada işlevlerini viral antijenleri tanıyarak gerçekleştirirler. CTL'ler tıpkı NK hücreler gibi hem virüs ile enfekte hücreleri ortadan kaldırmakta hem de sitokin üretimi aracılığıyla diğer inflamatuvar hücreleri harekete geçirerek hasarlı dokuda toplanmasını sağlamaktadır. Burada antiviral potansiyelin büyük kısmından salınan IFN γ (interferon γ) sorumludur. Karaciğer hasarının patogenezi esas olarak CTL'ler oluşturmaktadır. Virüsün alınıp akut enfeksiyon gelişmesini takiben CTL'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 hücrelerin rolü ise CTL'leri uyarmaktır (1).

2.4.1. Kronik Enfeksiyon ve Karaciğer Hasarı

Virüsün bağışıklık yanıtından nasıl kaçtığı ve enfeksiyonun nasıl kronik hale geldiği tam olarak bilinmemektedir. Olası mekanizmalar:

- i. Viral proteinler tarafından salınan oksidatif stres moleküllerinin oluşturduğu hasar
- ii. İntrahepatik lipid metabolizmasında meydana gelen değişiklikler sonucu oluşan steatoz ve insülin direnci
- iii. Salınan sitokin ve kemokinlerin hepatik stellat hücreleri aktive etmesi, stellat hücrelerin miyofibroblastlara dönüşerek ekstraselüler matriks sentezlemesi sonucu oluşan fibrozis

- iv. Viral proteinlerin ekspresyonu veya HCV'nin indüklediği endoplazmik retikulum stresinin tetiklediği NF-κB (Nuclear Factor kappa B) sinyalizasyonu sonucu oluşan fibrozis
- v. Bazı HCV varyantlarının diğerlerinden daha virülan olması: bazı çalışmalar sirozu genotip 1b enfeksiyonu, türümsü komplekslerinin varlığı ile ilişkilendirmiştir (1).

2.4.2. Hepatoselüler Kanseri Gelişimi

Virüsün hepatoselüler kanseri gelişimindeki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. HSK (hepatoselüler kanseri) gelişimi riskini arttıran faktörler: genotip 1b , HBV (hepatit B virüsü) ile koenfeksiyon, alkol kullanımı, ileri yaş ve erkek cinsiyet olarak sayılabilir.

Kronik enfeksiyon gelişimine sebep olan olası mekanizmaların yanında tekrarlayan hepatoselüler ölüm ve rejenerasyon döngülerinin de HSK gelişiminde rol aldığı düşünülmektedir. Bu görüş, tekrarlayan bu döngülerin kromozomal hasar gelişmiş türümsü komplekslerinin artmasına sebebiyet vermesi temeline dayanmaktadır. Apoptozis-rejenerasyon döngülerinin uzun yıllar devam etmesi sonucu biriken oksidatif hasar mutasyonlara neden olmakta, bu devamlı döngüler mutasyonların kontrol mekanizmalarından kaçabilmesine olanak sağlayabilmektedir. Sonuçta da hepatoselüler karsinom gelişmektedir (1).

2.5. Hepatit C Enfeksiyonlarında Klinik

Dünyada hepatit C ile enfekte insan sayısının 185 milyon dolaylarında olduğu tahmin edilmektedir. Türkiye’de ise bu rakamın yaklaşık 400 bin olduğu düşünülmektedir (20).

HCV esas olarak parenteral yolla bulaşır. Kontamine kan ürünlerinin transfüzyonu, geçirilen cerrahi işlemler, güvenli olmayan terapötik enjeksiyonlar, enfekte donörden organ nakli, intravenöz uyuşturucu kullanımı bulaş yolları arasındadır. Bunlar dışında perinatal geçiş, cinsel yol, gerekli önlemler alınmadan yapılan kozmetik işlemler ile de bulaş riski mevcuttur.

Bulaş yolları arasında en önemlileri, taraması yapılmayan donörden kan transfüzyonu, intravenöz uyuşturucu kullanımı ve güvenli olmayan terapötik enjeksiyondur (23,24). Ülkemizde ise HCV bulaşının en sık nedeni tıbbi işlemler sırasında sterilizasyon ve dezenfeksiyona dikkat edilmemesidir (25).

2.5.1. Akut hepatit C

Virüsün alınmasından 1-3 hafta sonra HCV RNA serumda saptanabilir düzeye ulaşır. Ancak alınan viral yüke bağlı olarak inkübasyon süresi daha uzun olabilmektedir. Hepatosit hasarını gösteren ALT (alanin aminotransferaz) düzeyleri normalden 10 kattan fazla artabilmektedir. ALT artışı temastan 4-12 hafta sonra tespit edilebilmektedir.

Akut enfeksiyon grip benzeri spesifik olmayan şikayetlerle başlayabilir. Viral hepatitler için daha ayırt edici olan bulgular (sarılık, idrar renginde koyulaşma gibi) daha nadir görülür. Akut hepatit C'nin fulminan seyretmesi nadirdir.

Hepatit C enfeksiyonu tanısı anti-HCV antikor testi ile konulmaktadır. Bu antikorların enfeksiyonun bütün evrelerinde pozitif olması beklenir. Bazı hastalarda akut enfeksiyonun üzerinden uzun zaman geçtiğinde antikor titresinin düştüğü rapor edilmiştir. Anti-HCV oluşumu viremiden 32-46 gün sonra meydana gelir ancak immüsuprese hastalarda bu süre 12-48 haftaya kadar uzayabilmektedir. Bu sebeple akut hepatit C kuvvetle muhtemel olan ancak anti-HCV negatif hastalarda HCV RNA testi yapılması önerilmektedir.

Akut hepatit C enfeksiyonu ya tamamen kür ile sonuçlanır ya da 6 aydan uzun sürerek kronikleşir. Hastaların çoğunda enfeksiyon kronikleşir (22)

2.5.2. Kronik hepatit C

Enfeksiyon başlangıcından 6 ay sonra kanda HCV RNA pozitifliğinin devam etmesi durumuna kronik hepatit C denir. HCV hastalarının % 55-85'i kronikleşir.

Kronik hepatit C düşünölen hastalarda ayrıntılı anamnez alınmalı ve tüm sistemleri içeren fizik muayene yapılmalıdır. Sarılık, splenomegali, hepatomegali, palmar eritem, spider anjiom gibi birçok bulguya fizik muayene sırasında rastlanabilir. Radyolojik testler siroz tanısı koydurmaz ancak hepatomegali, splenomegali, hepatik ven trombozu gibi kronik karaciğer hastalığı bulgularını göstermede yardımcıdır. Karaciğerde gelişen fibrozisi tespit etmede karaciğer biyopsisi ve fibroscan gibi non-invaziv testler kullanılmaktadır. Biyopsi ile karaciğer hasarının derecesi belirlenmektedir.

Hepatit C tanısında CDC'nin (Centers for Disease Control and Prevention) (Amerika Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi) yayınladığı algoritmaya göre önce EIA (enzim immünassay) testi ile serumda HCV'ye karşı gelişen antikorlar (anti-HCV) ölçölür, negatif ise başka teste gerek yoktur. Anti-HCV pozitif ise moleküler tanı yöntemleri aracılığıyla HCV RNA testi yapılarak HCV varlığı doğrulanmalıdır. Bir sonraki aşama ise HCV pozitif hastalarda genotipin tayin edilmesidir.

Anti-HCV için günümüzde kullanılan 3.jenerasyon enzim immünassaylerin özgülölüğü % 99'un üzerindedir. Ancak immünsuprese hastalarda yalancı negatifliklere rastlanabilmektedir. Daha önce de bahsedildiği üzere böyle bir durumda HCV RNA testi yapılması gerekebilir (22).

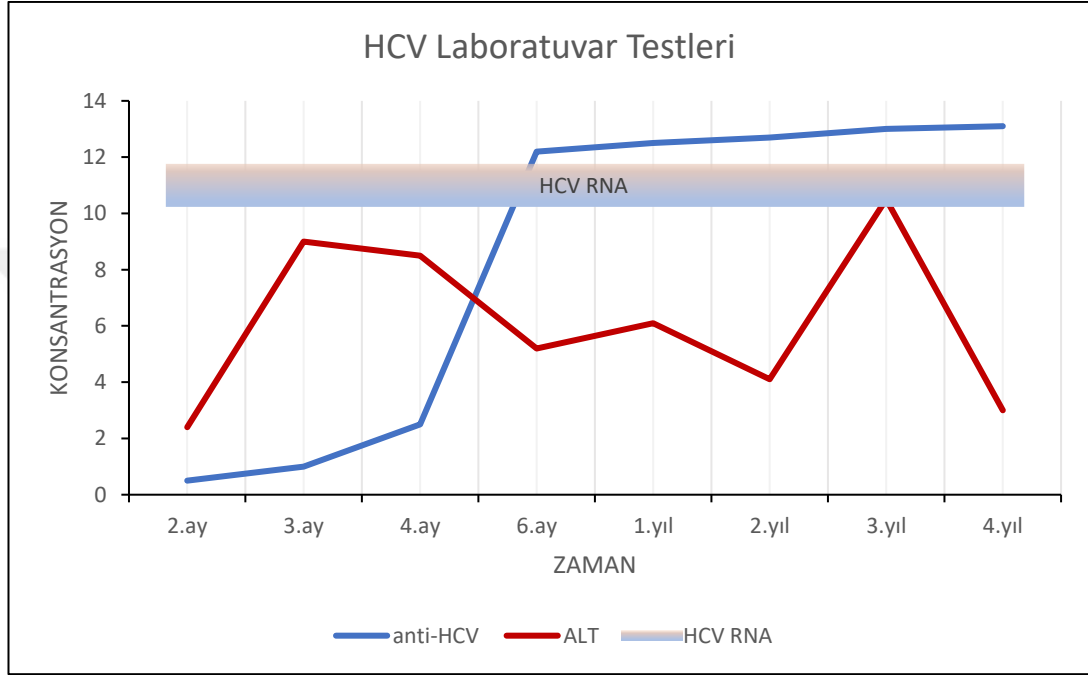
2.5.3. Okült hepatit C

Okült hepatit C ilk olarak karaciğer fonksiyon testleri bozuk, idiopatik kronik hepatit tanısı konulan bir hastada tanımlanmıştır. Bu hastada yapılan anti-HCV, HCV RNA testleri negatif gelmesine karşın karaciğer ve periferik kan mononökleer hücrelerde viral genom tespit edilmiştir. Serumda HCV RNA negatif olmasına rağmen karaciğerde ve periferik kan mononökleer hücrelerinde viral RNA tespit edilmesi durumunda anti-HCV negatifse seronegatif, pozitifse seropozitif okült hepatit C olarak adlandırılmaktadır.

İdiopatik kronik hepatitli hastalarda karaciğer ve periferik kan mononökleer hücrelerinde HCV RNA bakılarak saptanabilen okült hepatit C'li hastaların virüsü bulaştırabildikleri bildirilmektedir (22).

2.6. HCV Tanısında Kullanılan Laboratuvar Testleri

Olası akut enfeksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan laboratuvar testleri, anti-HCV, HCV RNA ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeyidir. Tipik olarak virüsün alınması sonrası sırasıyla saptanabilir düzeyde HCV RNA, ardından ALT’de yükselme ve son olarak pozitif anti-HCV saptanabilmektedir (Şekil 2) (26,27).



Şekil 2. HCV Laboratuvar Testleri

2.6.1. Serolojik testler

Serolojik testleri antijen ve antikor testleri olarak ikiye ayırabiliriz. Antijen testi olarak bazı uzmanlar HCV çekirdek antijen testinin kullanılmasını önermiştir ancak FDA tarafından onaylanmış bir antijen testi henüz mevcut değildir (28,29).

Antikor testi için EIA (enzim immünoassay), CIA (Chemiluminescence Immunoassay), RIBA (rekombinant immünoblot testi) gibi çok sayıda yöntem kullanılabilir. Günümüzde sık olarak kullanılan üçüncü nesil EIA testi dört HCV bölgesinden türetilen rekombinant antijenlere bağlanan antikorları tespit eder: çekirdek, NS3, NS4, NS5 (30-32).

2.6.2. Moleküler HCV RNA testleri

Virüs ile enfekte hastaları belirlemede en başarılı yöntem serolojik tanıdır ancak enfeksiyonu geçirip iyileşen hastaları, kronik olarak enfekte hastalardan ayırmak için dolaşımdaki virüsün varlığını tespit etmek gerekir. HCV'nin in vitro kültürü yapılamadığından tek seçenek moleküler yöntemlerdir (33).

HCV'nin kantitatif tayini, günümüzde enfekte hastalarda standart olarak uygulanmaktadır (34,35). Viral yükün belirlenmesi tedaviye yanıtın izlenmesinde kullanılır. Aynı zamanda HCV genotiplendirmesi için amplikon sağlar. Kantitatif analizlerin çoğunda real time-PCR (gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu) kullanılmaktadır. HCV genotiplendirilmesinde gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu, ters hibridizasyon testi, DNA dizi analizi ve bioelektrik dizileme gibi çok çeşitli yöntemler kullanılabilmektedir (36-38). Doğrudan dizileme yöntemleri HCV genotip ve subtip tayininde altın standart kabul edilir. Numunelerden oluşturulan diziler genotip ve subtip sekans kütüphanelerindeki diziler ile karşılaştırılır (39-41).

2.7. HCV Laboratuvar Sonuçlarının Yorumlanması

2.7.1. Anti- HCV negatifliği

Antikor testi negatif olan bireylere , önceki 6 ay içinde potansiyel bir HCV maruziyet öyküsü olmadığı sürece, HCV ile enfekte olmadıkları konusunda bilgi verilmelidir. Öykü negatif ise yeni bir maruziyet olmadığı sürece ileri teste gerek yoktur (42).

2.7.2. Anti-HCV pozitifliği ve HCV RNA negatifliği

Böyle bir durumda birey mevcut hepatit C enfeksiyonuna dair kanıt olmadığı konusunda bilgilendirilmelidir (43). Hastaya, büyük olasılıkla bir dönemde hepatit C virüsü ile enfekte olduğu ama vücudun enfeksiyonu kendi kendine temizlediği açıklanmalıdır. Ancak enfeksiyonun erken dönemlerinde HCV RNA düzeyinde dalgalanmalar olabileceğinden klinik duruma bağlı olarak bir kez takip HCV RNA

bakılması önerilir. Ayrıca hastaya mevcut antikorun yeni enfeksiyona karşı bağışıklık sağlamadığı bilgisi verilmelidir (44-46).

2.7.3. Anti-HCV pozitifliği ve HCV RNA pozitifliği

Böyle bir durumda hastaya aktif hepatit C enfeksiyonuna dair deliller olduğu söylenmeli, ileri inceleme yapıp karaciğer hasarı için tedavi gereksinimi olabileceği belirtilmelidir. Tek bir pozitif HCV-RNA değeri enfeksiyonu gösterir ancak akut/kronik enfeksiyon ayrımı ancak klinik bulgularla yorumlanabilir. Her iki test pozitifliği durumunda CDC dört alana yönelik danışmanlık önermektedir: enfeksiyonun ayrıntılı değerlendirilmesi ve yönetimi, karaciğerin daha fazla hasar görmesini önlemek, fazla kilolu ve obez kişilerde kilo verilmesini sağlamak, bulaşın önlenmesi (47).

2.8. Kronik Hepatit C Seyri

Kronik hepatit C siroz, son dönem karaciğer hastalığı ve hepatoselüler karsinoma neden olabilmektedir. Hepatit C'nin seyri birçok faktörden etkilenmektedir. İleri yaş, erkek cinsiyet, obezite, hepatik steatoz, insülin direnci, HBV (hepatit B virüsü) , HIV (human immunodeficiency virüs) koenfeksiyonu risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Bu faktörlerin yanında ırk, genetik faktörler de etkileyebilmektedir. HCV genotipleri ile hastalığın ağırlığı arasındaki ilişki tanımlanmamıştır ancak tedavi sonrası elde edilen kalıcı viral yanıt üzerinde genotip önemlidir. Bu durumun bir istisnası genotip 3'ün kronik enfeksiyona etkisidir. Yapılan çok sayıda çalışmada genotip 3 ile enfekte hastaların karaciğer biyopsisinde daha yüksek oranda hepatik steatoz olduğu tespit edilmiştir. Dolayısıyla siroza ve hepatoselüler kansere ilerleme olasılığı daha yüksektir (48-52).

Bazı gen bölgelerindeki varyasyonlar da enfeksiyonun seyrini etkileyebilmektedir. Tek nükleotid polimorfizmi (single nucleotide polymorphism) (SNP) rs12979860, interleukin 28'i kodlayan IL28B geninin yukarısında bulunur. Bu bölgedeki varyasyonlar , hepatit C viral klirens ile ilişkilendirilmiştir. IL28B CC genotipine sahip olan bireylerde kronik hepatit C seyri etkilenmektedir (53-55).

IL28B genotipinin CC alleleline sahip bireylerde CT veya TT genotipine sahip bireylere kıyasla spontan viral klirens oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (53).

2.9. HCV Tedavisinin Amaçları ve Faydaları

Kronik hepatit C tedavisi temel olarak üç duruma odaklanmaktadır: HCV'yi ortadan kaldırmak, tüm toplumlarda HCV ile ilgili sağlık sorunlarını ve sağkalımı iyileştirmek, bulaşı azaltmak. Günümüzde mevcut oldukça etkili ve güvenli doğrudan etkili antiviral (direct-acting antiviral) (DAA) ilaçların farklı kombinasyonları kullanılarak genotip, başlangıç HCV RNA seviyeleri, ırk, HIV durumu veya hepatik fibrozisin seviyesi ne olursa olsun % 95'ten daha yüksek oranda iyileşme hedeflenmektedir (56,57).

Kronik HCV enfeksiyonunun tedavisinin birçok yararı vardır. Bunlar arasında hepatik fibrozis prevalansında azalma, hepatik yetmezlik gelişme riskinde azalma, hepatoselüler karsinom oluşumunda azalma, sağkalımda artış sayılabilir. Başarılı tedavi ile hastalığı bulaştırabilecek kişi sayısı da azalacaktır (58-61).

2.9.1. Virolojik tedavi ve sürekli virolojik yanıt

HCV'nin iyileşmesini belirlemede altın standart, tedavi bitiminden sonra sürekli saptanamayan HCV RNA düzeylerinin gösterilmesidir (62). Sürekli virolojik yanıt (Sustained Virologic Response) (SVR), tedavinin bitmesinden en az 12 hafta sonra hassas bir test kullanılarak (tipik olarak 25 IU/mL'lik alt sınır ile) saptanamayan HCV RNA seviyesinin olmasıdır (63).

2.9.2. Sürekli virolojik yanıtın devamlılığı

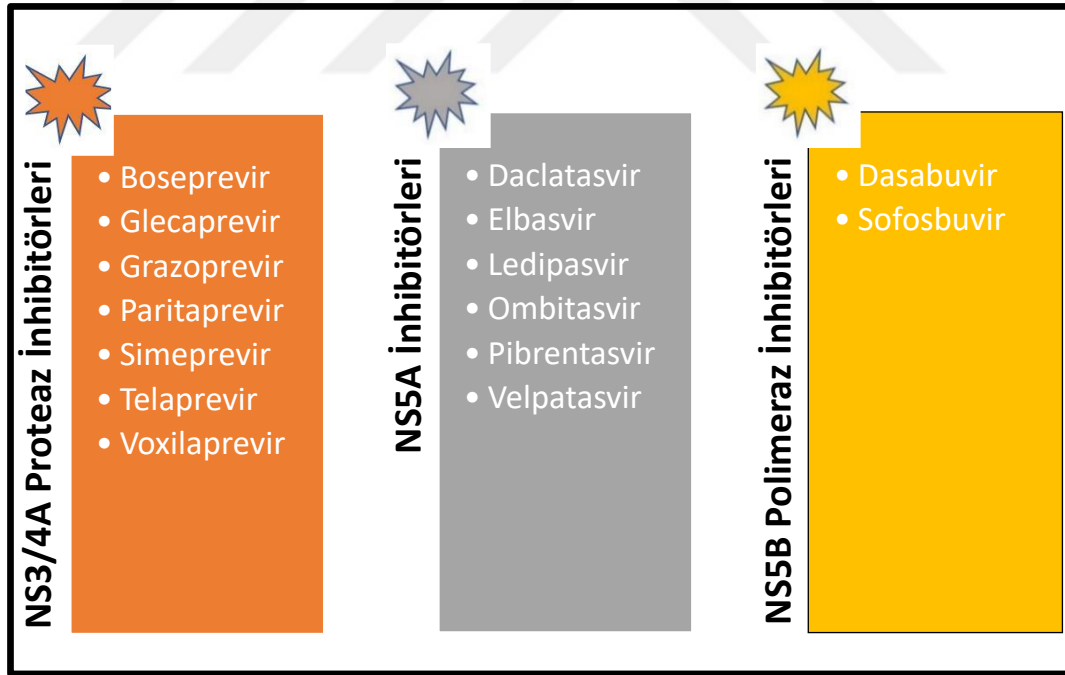
SVR12 veya SVR24 elde edilen hastaların uzun süreli takibinde yıllar sonra bile neredeyse tamamında HCV RNA'nın negatif kaldığı görülmüştür (64-66). Bu durumla ilgili yapılan birkaç kapsamlı çalışmada 5 yılda nüks oranı % 0-1 arasında bulunmuştur (67,68). Dolayısıyla SVR12 virolojik kür olarak kabul edilebilir. Ancak tedavi alan hastaların HCV ile yeniden enfekte olabileceği unutulmamalıdır (68,69).

2.9.3. HCV tedavisinde kullanılan ilaçlar

HCV enfeksiyonu tespit edilen hastalarda tedavi seçimi ve süresini etkileyen ana faktörler önceki tedavi deneyimi ve siroz durumudur. Bunlar dışında HIV durumu, HCV RNA seviyesi, kullanılacak ilaçların maliyeti, sigorta kapsamı da tedavi seçiminde rol oynamaktadır (70,71).

Tarihsel süreç interferon monoterapisinden sırasıyla peginterferon, peginterferon plus, üçlü tedavi (ribavirin+ NS3/4A proteaz inhibitörü+ peginterferon plus) şeklinde evrilmiştir (72-75). 2014 yılından beri doğrudan etkili antiviral tedavi kombinasyonları ile oral rejimlere geçilmiştir.

Doğrudan etkili antiviral ilaçlar, HCV yaşam döngüsünün belirli aşamalarını etkiler. Üç ana sınıfa ayrılır: NS3/4A proteaz inhibitörleri, NS5A inhibitörleri, NS5B polimeraz inhibitörleri (nükleozid, non-nükleozid yapıda) (76,77) (Şekil 3).



Şekil 3. HCV Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

2.9.4. Genotip 1 Tedavisi

Tarihsel olarak genotip 1, tedavisi en zor genotip olarak kabul edilmiştir. Ancak yıllar içinde tedavi modalitesinin doğrudan etkili antiviral kombinasyona kaymasıyla birlikte kür oranları artmıştır. Tedavi olarak elbasvir-grazoprevir seçilmesi durumunda genotip 1'in alt tipinin belirlenmesi önem taşımaktadır. Çünkü bu tedavi yalnızca NS5A direnci tespit edilmeyen genotip 1a olan hastalar için önerilmektedir (70,71).

AASLD- IDSA (American Association for the Study of Liver Diseases- Infectious Diseases Society of America) (Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği- Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği) kılavuzu HCV genotip 1a/1b, sirotik/nonsirotik hastalar için ayrı tablolar içerir (Tablo 1) (78-81).

Tablo 1. HCV Genotip 1 Tedavisi

Daha Önce Tedavi Almayan Non-Sirotik Genotip 1a/1b (78,80)	Daha Önce Tedavi Almayan Kompanze Sirotik Genotip 1a/1b (79,81)
➔ Glecaprevir/ Pibrentasvir (8 hafta) ➔ Ledipasvir/Sofosbuvir (8/12 hafta) ➔ Sofosbuvir/Velpatasvir (12 hafta) ➔ Elbasvir/Grazoprevir (12 hafta) <i>*Elbasvir/Grazoprevir tedavisi genotip 1a için NS5A direnci tespit edilmeyen hastalarda kullanılabilir.</i>	➔ Glecaprevir/ Pibrentasvir (8 hafta) ➔ Ledipasvir/Sofosbuvir (12 hafta) ➔ Sofosbuvir/Velpatasvir (12 hafta) ➔ Elbasvir/Grazoprevir (12 hafta) <i>*Elbasvir/Grazoprevir tedavisi genotip 1a için NS5A direnci tespit edilmeyen hastalarda kullanılabilir.</i>

2.9.5. Genotip 2 Tedavisi

Tarihsel olarak, interferon döneminde bile tedaviye yanıt, genotip 2 olan hastalarda genotip 1'e oranla çok daha yüksek oranlarda tespit edilmiştir. Doğrudan etkili antivirallerin kullanıma geçmesiyle tedaviye yanıt oranı genotip 2 için de artmıştır (82). AASLD-IDSA kılavuzu HCV genotip 2 olup daha önce tedavi almayan hastalarda sirotik/nonsirotik oluşuna göre ayrı tablolar içerir (Tablo 2) (83,84)

Tablo 2. HCV Genotip 2 Tedavisi

Daha Önce Tedavi Almayan Non-Sirotik Genotip 2 (83)	Daha Önce Tedavi Almayan Kompanze Sirotik Genotip 2 (84)
➔ Glecaprevir/ Pibrentasvir (8 hafta) ➔ Sofosbuvir/Velpatasvir (12 hafta)	➔ Glecaprevir/ Pibrentasvir (8 hafta) ➔ Sofosbuvir/Velpatasvir (12 hafta) <i>*Glecaprevir/Pibrentasvir tedavisi HIV/HCV ko-enfekte hastalarda 12 hafta verilmelidir.</i>

2.9.6. Genotip 3 Tedavisi

Yapılan çalışmalar HCV genotip 3'ün damar içi madde kullanan hastalarda daha yüksek olduğunu göstermiştir (85-87). Genotip 3 ile enfekte hastalarda diğer genotiplerle karşılaştırıldığında steatoz prevalansının, karaciğer fibrozisine ilerleme hızının ve hepatoselüler kansere ilerleme oranının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (48-51). Mevcut doğrudan etkili antiviral tedavi çağında, genotip 3 enfeksiyonunun tedavisi, diğer genotiplere kıyasla özellikle sirozlu veya önceden tedavisi başarısız olan hastalarda daha zor olmuştur (82).

Tedavi deneyimi olan ve/veya sirotik hastalar için tedavi öncesinde NS5A direnci hem rejim seçimini hem de tedavi süresini etkileyebilir (71). AASLD-IDSA kılavuzu HCV genotip 3 olup daha önce tedavi almayan hastalarda sirotik/nonsirotik oluşuna göre ayrı tablolar içerir (Tablo 3) (88,89).

Tablo 3. HCV Genotip 3 Tedavisi

Daha Önce Tedavi Almayan Non-Sirotik Genotip 3 (88)	Daha Önce Tedavi Almayan Kompanze Sirotik Genotip 3 (89)
➔ Glecaprevir/ Pibrentasvir (8 hafta) ➔ Sofosbuvir/Velpatasvir (12 hafta)	➔ Glecaprevir/ Pibrentasvir (8 hafta) <i>* HIV/HCV ko-enfekte hastalarda tedavi süresi 12 haftaya uzatılmalıdır.</i> ➔ Sofosbuvir/Velpatasvir (12 hafta) <i>*NS5A direnci saptanmayan hastalarda</i> **NS5A direnci saptanan hastalar için: ➔ Sofosbuvir/Velpatasvir + Ribavirin (12 hafta) ➔ Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir (12 hafta)

2.9.7. Genotip 4 Tedavisi

Dünya genelinde HCV genotip 4, tüm HCV enfeksiyonlarının % 8-20'sini oluşturmaktadır (90,91). Orta ve Kuzey Afrika'da ve Orta Doğu'nun bazı bölgelerinde baskın olan genotiptir (91,92). Mısır nüfusunun yaklaşık % 15'i HCV ile enfekte olup; bu hastaların % 90'ından fazlasında görülen genotip, genotip 4'tür. Bu vakaların çoğunda kontamine tıbbi ekipmanla parenteral olarak veya kontamine kan transfüzyonu ile bulaş söz konusudur (93).

Son zamanlarda Güney Avrupa’da (özellikle Fransa, İtalya, Yunanistan, İspanya’da) genotip 4 enfeksiyon yaygınlığı önemli derecede artmıştır (94,95).

Doğrudan etkili antiviral ilaçların kullanımıyla diğer genotiplerde olduğu gibi genotip 4’te de kür oranı artmıştır. Doğrudan etkili antiviral ilaçlarla tedavi başarılı olmasına rağmen elde edilen veriler genotip 4r gibi alışılmadık alt tipe sahip kişilerde tedavi başarısızlığı yaşanabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu verilerin klinik uygulamayı nasıl etkileyeceği henüz net değildir (96,97).

AASLD-IDSA kılavuzu HCV genotip 4 olup daha önce tedavi almayan hastalarda sirotik/nonsirotik oluşuna göre ayrı tablolar içerir (Tablo 4) (98,99).

Tablo 4. HCV Genotip 4 Tedavisi

Daha Önce Tedavi Almayan Non-Sirotik Genotip 4 (98)	Daha Önce Tedavi Almayan Kompanze Sirotik Genotip 4 (99)
➔ Sofosbuvir/Velpatasvir (12 hafta) ➔ Glecaprevir/ Pibrentasvir (8 hafta) ➔ Elbasvir/Grazoprevir (12 hafta) ➔ Ledipasvir/Sofosbuvir (8/12 hafta) <i>* Ledipasvir/Sofosbuvir tedavisi uygun başlangıç özelliklerine sahip hastalarda (siroz olmayan, HCV RNA seviyesi <6 milyon IU/mL ve genotip 4r olmayan) 8 hafta verilebilir.</i>	➔ Sofosbuvir/Velpatasvir (12 hafta) ➔ Glecaprevir/ Pibrentasvir (8 hafta) ➔ Elbasvir/Grazoprevir (12 hafta) ➔ Ledipasvir/Sofosbuvir (8/12 hafta) <i>* Glecaprevir/Pibrentasvir tedavisi HIV/HCV ko-enfekte hastalarda 12 hafta verilmelidir.</i>

2.9.8. Genotip 5 ve Genotip 6 Tedavisi

Yalnızca bir alt tipe sahip olan (alt tip 5a) Genotip 5 enfeksiyonu Güney Afrika'da endemiktir (100-102). Genotip 6 öncelikle Çin, Hong Kong, Kore, Tayvan, Vietnam, Singapur ve Malezya dahil Güneydoğu Asya'da tespit edilmiştir (103-105). Klinik çalışmalarda prevalanslarının düşük olması nedeniyle genotip 5 veya 6 enfeksiyonun tedavisi hakkında elde edilen bilgiler diğer genotiplere kıyasla daha sınırlıdır (82).

AASLD-IDSA kılavuzu HCV genotip 5/6 olup daha önce tedavi almayan hastalar için kompanse sirozu olanlar da dahil olmak üzere tedavi rejimleri içerir (Tablo 5) (106).

Tablo 5. HCV Genotip 5/6 Tedavisi

Daha Önce Tedavi Almayan Sirotik/Non-Sirotik Genotip 5 veya 6 Hastaları (106)
➔ Glecaprevir/ Pibrentasvir (8 hafta) ➔ Sofosbuvir/Velpatasvir (12 hafta) ➔ Ledipasvir/Sofosbuvir (12 hafta) <i>*Glecaprevir/Pibrentasvir tedavisi HIV/HCV ko-enfekte hastalarda 12 hafta verilmelidir.</i> <i>**Ledipasvir/Sofosbuvir tedavisi alt tip biliniyorsa genotip 6e için önerilmez.</i>

2.10. Hepatit C Virüs Enfeksiyonunun Epidemiyolojisi

HCV genotip 1b Doğu Asya'da, genotip 3 Güney ve Güneydoğu Asya'da, genotip 1, 2, 3 Avrupa'da, genotip 4 Orta Doğu'da ağırlıklı olarak bulunmuştur. Genotip 6 ise Vietnam, Kamboçya ve Laos'ta ağırlıklı olarak saptanmıştır (4). Suriye, Irak ve Mısır'da en yaygın genotip, genotip 4 olup, bu ülkelerde ikinci en yaygın genotip 1'dir (5). Genotip 5 en çok Güney Afrika'da bulunmasına rağmen Suriye'de de belirli oranlarda tespit edildiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (6). Türkiye'de en sık genotip 1 görülmekte olup en sık subtip genotip 1b'dir. Türkiye'deki çoğu merkez verilerinde genotip 1 oranı % 90'lar seviyesinde bildirilmekte iken Kayseri'de genotiplerin üçte birinden fazlası genotip 4 olarak bildirilmiştir. Kahramanmaraş'ta ise oranı % 40'a varan genotip 3'ün daha genç kişilerde olduğu tespit edilmiş, bu durumdan madde bağımlılığı sorumlu tutulmuştur. Yabancı uyruklu insanların fazla olduğu Antalya'da ise genotip 3 oranı yaklaşık % 12 olarak tespit edilmiştir (4).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubu Ocak 2011-Aralık 2020 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde HCV RNA pozitif olup HCV genotipi tayin edilebilen hasta sonuçlarından oluşmuştur. Retrospektif olarak gerçekleştirilen çalışmada hastalarla ilgili veriler hastanemize ait elektronik ortamdaki hasta kayıt dosyalarından elde edilmiştir. Çalışma öncesi Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alınmıştır. Yaş ve cinsiyet ayrımı gözetilmeksizin yapılan çalışmaya aynı hastaya ait mükerrer sonuçlardan yalnızca en eski tarihli olanı dahil edilmiştir. Genotip belirlenemeyen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmada insan kan plazmasındaki Hepatit C Virüsü (HCV) nükleik asitlerini tespit etmek ve ölçmek için tasarlanmış HCV Kantitatif Gerçek Zamanlı PCR Kiti kullanılmıştır. Çalışma, üretici firmanın önerdiği basamaklara uyularak gerçekleştirilmiştir. Sonrasında HCV RNA'nın 5'UTR (untranslated region) (kodlanamayan bölge) bölgesi için oluşturulan amplikonların sekansı ve analizi için ABI Prism 3130xl DNA Sequencer cihazı ve Hepatit C virüs Databank (<http://hcvdb.org>) kullanılarak genotip tayini yapılmıştır.

3.1. HCV RNA Saflaştırılması ve Amplifikasyonu

İlk olarak örneklerden HCV-RNA izolasyonu (saflaştırılması) gerçekleştirilmektedir. Bu işlem stabilize edilmiş bir RNA fragmanına karşılık gelen bir dahili kontrol (IC) numunesinin incelenen örneğe eklenmesiyle oluşturulmaktadır.

RNA izolasyonu hücre çeperinin ve membranının parçalanması (lizis), hücre lizatının santrifüjlenmesi ile RNA'nın diğer makromoleküllerden ayrılması prensibine dayanmaktadır. İzolasyon kiti parçalayıcı tampon, çökeltme tamponu, ayırıcı tampon, yıkama solüsyonları, kontrol numuneleri, standart solüsyonlar içermektedir (Tablo 6,7).

Tablo 6. PREP-NA DNA/RNA Ekstraksiyon Kiti İçeriği

Reaktif	İçerik	Toplam volüm	Miktar
Parçalayıcı tampon (lisis tamponu)	Renksiz, sabunlu sıvı1	30 ml	1 şişe
Çökeltme Tamponu	Renksiz sıvı1	40 ml	1 şişe
Yıkama solüsyonu 1	Renksiz sıvı1	50 ml	1 şişe
Yıkama solüsyonu 2	Renksiz sıvı1	30 ml	1 şişe
Elüsyon (ayırıcı) tamponu	Renksiz sıvı1	5 ml (her tüp 1.25 ml)	4 tüp
Negatif kontrol (C-)	Renksiz sıvı1	3 ml (her tüp 1.5 ml)	2 tüp
Dahili kontrol (RNA-IC)	Renksiz sıvı1	1 ml	1 tüp

Tablo 7. PREP-NA DNA/RNA Ekstraksiyon Kiti Standart Solüsyonları

Reaktif	İçerik	Toplam volüm	Miktar
Standart 1 (ST1) (1.0×10^6 kopya/mL)	Renksiz sıvı1	1,5 mL (0,3 mL her tüp)	5 tüp
Standart 2 (ST2) (3.0×10^3 kopya/mL)	Renksiz sıvı1	1,5 mL (0,3 mL her tüp)	5 tüp

3.1.1. HCV RNA izolasyonu uygulama basamakları

- ❖ İlk olarak hastalara ait antikoagülanlı tüplerdeki kanlar 3000 rpm'de oda sıcaklığında (18 °C ile 25 °C arasında) 20 dakika santrifüj edilerek plazmaları elde edildi.
- ❖ Santrifüj sonrası otomatik numune alıcı ile tüpün üst fraksiyonu (plazma) alınarak 1.5 ml'lik yeni bir tüpe eklendi.
- ❖ Test edilecek her numune için 2, standart çözeltilerin her biri için 3 (toplam 6), negatif kontrol için 1 tane 1.5 ml'lik tüp hazırlandı.
- ❖ ST1, ST2 tüpü hariç her tüpe 10 µL önceden karıştırılmış RNA-IC eklendi.
- ❖ Pipet ucunun pipetin bir kenarı ile temasını önleyerek 300 µL lizis tamponu tüplere eklendi ve tüplerin kapağı kapatıldı.
- ❖ C- ve ST tüpleri dışındaki tüplere önceden karıştırılmış kan plazma örneğinden 100 µL eklendi.
- ❖ 100 µL C-, ST1, ST2 kendileri için hazırlanan tüplere eklendi.
- ❖ Tüpler kapatıldı ve 3–5 saniye boyunca maksimum yoğunlukta iki kez vortekslendi. 3-5 saniye 1000-3000 rpm'de spinlendi (döndürüldü).
- ❖ Tüpler 65 °C'de 15 dakika inkübe edildi, oda sıcaklığında 13000 rpm'de 30 saniye boyunca döndürüldü.
- ❖ Sonrasında tüm tüplere 400 µL çökeltme tamponu eklendi. Tüpler kapatılıp 3-5 saniye maksimum yoğunlukta iki kez vortekslendi.
- ❖ Tüpler oda sıcaklığında 15 dakika 13000 rpm'de spinlendi.
- ❖ Pipet ucunun çökelti ile temasından kaçınarak tüplerdeki materyalin süpernatantı (üst kısmı) çıkarıldı (her örnek için ayrı pipet ucu kullanıldı).
- ❖ Tüplerde kalan çökeltiye 500 µL 1 numaralı yıkama solüsyonu eklenerek kapağı kapatıldı ve 3-5 saniye vortekslendi. Sonra tüpler aşağı yukarı çevrilmek suretiyle karıştırıldı.
- ❖ Tüpler oda sıcaklığında 15 dakika 13000 rpm'de spinlendi.
- ❖ Pipet ucunun çökelti ile temasından kaçınarak tüplerdeki materyalin süpernatantı (üst kısmı) çıkarıldı (her örnek için ayrı pipet ucu kullanıldı).
- ❖ Tüplerde kalan çökeltiye 500 µL 2 numaralı yıkama solüsyonu eklenerek kapağı kapatıldı ve 3-5 saniye vortekslendi. Sonra tüpler aşağı yukarı çevrilmek suretiyle karıştırıldı.

- ❖ Tüpler oda sıcaklığında 15 dakika 13000 rpm'de spinlendi.
- ❖ Pipet ucunun çökelti ile temasından kaçınarak tüplerdeki materyalin süpernatantı (üst kısmı) çıkarıldı (her örnek için ayrı pipet ucu kullanıldı).
- ❖ Daha sonra tüpler açıldı ve çökelti 65 °C'de 5 dakika kurutuldu.
- ❖ Çökeltiye 16.5 µL çözünen tampon eklenerek 3-5 saniye spinlendi.
- ❖ Tüpler 65 °C'de 10 dakika inkübe edildi, 30 saniye 13000 rpm'de döndürüldü ve maksimum yoğunlukta vortekslendi.
- ❖ Son olarak 3-5 saniye 1000-3000 rpm'de spinlendi.

3.1.2. Ters (reverse) transkriptaz aşaması

Uygulanan RT- PCR (Reverse Transcriptaz Polimeraz Chain Reaction) (ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemi, bir hedef DNA dizisinin amplifikasyonuna dayanmaktadır. Hepatit C Virüsü bir RNA virüsü olduğu için DNA dizisinin elde edilmesi amacıyla ters (reverse) transkriptaz enziminin eklendiği bir basamakla cDNA (komplementer DNA) elde edilmesi gerekmektedir. HCV genomunun 5'UTR (untranslated region) bölgesi için ticari kitin içeriğindeki revers transkriptaz, primerler, dNTP'ler (deoksi nükleozid trifosfat) kullanılıp firma talimatlarına uyularak cDNA (komplementer DNA) sentezi gerçekleştirildi. RT-PCR işlemi için kullanılan ticari kit, tampon çözeltisi, dNTP'ler, reverse transkriptaz enzimi içermektedir (Tablo 8).

Tablo 8. Ters RNA Transkripsiyon PCR Kiti İçeriği

Reaktif	İçerik	Toplam volüm	Miktar
RT-tampon	Renksiz sıvı	200 uL	1 tüp
RT-HCV + dNTP	Renksiz sıvı	100 uL	1 tüp
RT (reverse transkriptaz)	Renksiz sıvı	50 uL	1 tüp

- ❖ İlk olarak RT-tampon ve RT-HCV+ dNTP tüplerinin içeriğini çözüldü. Ters transkripsiyon reaktifi oda sıcaklığına gelince vortekslendi ve 1000-3000 rpm'de 3-5 saniye santrifüj edildi.
- ❖ RT-tampon, RT-HCV+ dNTP ve RT sıvıları kullanılarak RT karışımı hazırlandı.
- ❖ Karışım vortekslendi ve 1000-3000 rpm'de 3-5 saniye santrifüj edildi.
- ❖ Önceki basamakta izole edilmiş RNA örneği içeren her bir tüpe ve C-tüpüne 3,5 µL RT karışımı eklendi ve vortekslendi.
- ❖ Tüpler termostata yerleştirildi ve 40 °C'de 30 dakika, ardından 95 °C'de 5 dakika inkübe edildi.
- ❖ Son olarak 30 saniye 13000 rpm'de santrifüjlendi. Böylece cDNA RT-PCR için kullanıma hazır hale getirildi.

3.1.3. PCR ile amplifikasyon

Ters transkripsiyon işlemiyle ortaya çıkan cDNA fragmanlarının Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile amplifikasyonu gerçekleştirilmektedir. Amplifikasyon sürecinde termal DNA denatürasyonu, primerlerin kalıp DNA zincirine bağlanması ve ısıya dirençli DNA polimeraz ile kalıp DNA zincirine komplementer yeni bir DNA zincir sentezi basamakları tekrarlanmaktadır. Bu şekilde, bir DNA molekülünün hedef kısmının katlanarak (eksponansiyel) çoğaltılması sağlanmakta ve milyonlarca ampikon elde edilmektedir.

Tam otomatik olarak çalışan cihazda PCR döngüsü ortam ısısının 95 °C 'ye yükseltilip, DNA zincirlerinin birbirinden ayrıldığı denatürasyon ile başlamaktadır. Isı 60 °C 'ye indirildiğinde primer bağlanması ve polimeraz etkisi ile uzama gerçekleşmektedir. Ortam ısısı 35 °C 'ye düştüğünde ise problemler varsa uygun bölgeye bağlanarak hibridize olmakta ve floresan ışığa okuması yapılmaktadır. PCR karışımı, florofor (floresans veren madde) ve baskılayıcı (floresan yoğunluğunu azaltıcı) moleküller taşıyan hedefe özel hidrolize edici problemler içermektedir. Özgül bir hedef olmadığında bu prob katlanarak baskılayıcı molekülünü, florofor moleküle yakın yerleştirmekte; böylece floroforun sinyalini engellemektedir. Spesifik cDNA ürünü oluşumu durumunda ,prob spesifik diziyeye hibritlenmektedir. DNA polimeraz probu hidrolize etmekte; böylece proba bağlı moleküller birbirinden ayrılmaktadır.

Florofor molekülünü baskılayan bir durum kalmadığı için ışıma gerçekleşmekte ve floresans düzeyi ölçülebilir hale gelmektedir. Sonuç olarak aktivasyon floresansı hedef dizi amplifikasyonu ile orantılı olarak artmaktadır.

Real-time sisteminin temelini floresan moleküllerinin ışınlamalarının tespiti ve miktarının belirlenmesi (kuantifikasyon) oluşturmaktadır. Nükleik asit amplifikasyonunun kantitasyonu, dış kantitatif standartlar kullanılarak otomatik olarak hesaplanabilmektedir.

Floresan yoğunluğu gerçek zamanlı bir PCR termal döngüleyici veri toplama ünitesi aracılığıyla belirlenerek analiz edildi. HCV RT-PCR kiti ısıya dirençli polimeraz enzimi, tampon çözeltisi, PCR karışım çözeltisi, kontrol numunesi ve mineral yağ içermektedir (Tablo 9).

Tablo 9. HCV Kantitatif Gerçek Zamanlı PCR Kiti İçeriği

Reaktif	İçerik	Toplam volüm	Miktar
Parafin mühürlü PCR karışımı	Renksiz sıvı ve beyaz mumsu fraksiyonlar	1,92 mL (tüp başına 20 µL)	96 ayrı (1x96) veya bölünmüş (8x12) tüpler
TECHNO Taq-polimeraz (ısıya dirençli polimeraz)	Renksiz sıvı	50 µL	1 tüp
PCR tampon	Renksiz sıvı	1,0 mL (0,5 mL her tüp)	2 tüp
Pozitif kontrol (C+)	Renksiz sıvı	150 µL	1 tüp
Mineral yağ	Renksiz vizköz sıvı	2.0 mL (1.0 mL her tüp)	2 tüp

- ❖ Tüpler hazırlandı, numaralandırıldı. (kontroller için 2, standartlar için 6, her bir numune için 1 tüp)
- ❖ PCR tamponunu oda sıcaklığında çözüldü.
- ❖ PCR tampon ve TECHNO Taq-polimeraz'ı iyice karıştırıldı (3-5 saniye), ardından kısaca vortekslendi (1-3 sn).
- ❖ PCR tampon ve TECHNO Taq-polimeraz karışımı hazırlandı, vortekslendi.
- ❖ Her tüpe 10 µL PCR tampon ve TECHNO Taq-polimeraz karışımı eklendi. Parafin tabakasının kırılmamasına dikkat edildi.
- ❖ Her tüpe 20 µL mineral yağ eklendi. Kapakları kapatılıp 3-5 saniye vortekslendi.
- ❖ İlgili tüpe 5.0 µL cDNA örneği eklendi.
- ❖ İlgili tüplere 5.0 µL C-, C+, ST1 ve ST2 eklendi.
- ❖ Tüpler oda sıcaklığında kısaca (1-3 s) vortekslendi.
- ❖ Hazırlanan bu tüpler termal döngüleyici gerçek zamanlı-PCR cihazına yerleştirildi.
- ❖ Termal döngüleyici (Thermal Cycler) yazılımı başlatıldı ve PCR ürünle birlikte verilen talimatlara göre çalıştırıldı.
- ❖ Çalışma sonrası veri analizi cihaz tarafından otomatik olarak oluşturuldu, genetik materyalin miktarı hesaplanıp raporlandı.

3.2. Genotip Belirlenmesi İçin Dizi Analizi

Amplifiye olmuş ürünün (cDNA) DNA dizilemesi ile analizi için geleneksel sonlandırma yoluyla dizileme yönteminin modifiye edilmiş hali olan kapiller elektroforez yöntemi kullanılmıştır. Sonlandırma yöntemi ile dizileme uzayan bir DNA zincirine ddNTP'lerin (dideoksinükleotid) eklenmesi ile yapılır. Bir dideoksinükleotid, DNA zincirine katıldığında, zincir daha fazla uzatılamaz. İplikçiği oluşturan nükleotidler kadar çok sayıda ortaya çıkan DNA parçalarının analizi, dizi hakkında bilgi verir. ABI Prism 3130xl DNA Sequencer cihazı, çok renkli floresan bazlı kapiller elektroforez yöntemi ile DNA baz dizisini belirleyen bir cihazdır.

Üretici firmanın önerileri doğrultusunda gerçekleşen çalışmada deoksinükleotid trifosfat (dNTP) molekülleri ve floresan etiketli dideoksinükleotid trifosfatlar karıştırıldı. Oluşan zincir sonlu oligonükleotidler kapiller sistemde jel elektroforeziyle boyutlarına ayrıldı.

Cihazın içindeki lazer ışınları her banttaki floresan etiketleri uyardı ve bir bilgisayar sistemi bu ışığı algılayarak dört ddNTP'ın kimliğini belirledi. Sonuçta kromatogram adı verilen, oluşturulan şablon DNA'nın uzunluğu boyunca her nükleotidin floresan zirvesini gösteren çıktı elde edildi.

Oluşan diziler Hepatit C virüs Databank (<http://hcvdb.org>) kütüphanesi kullanılarak genotip tayini yapıldı.

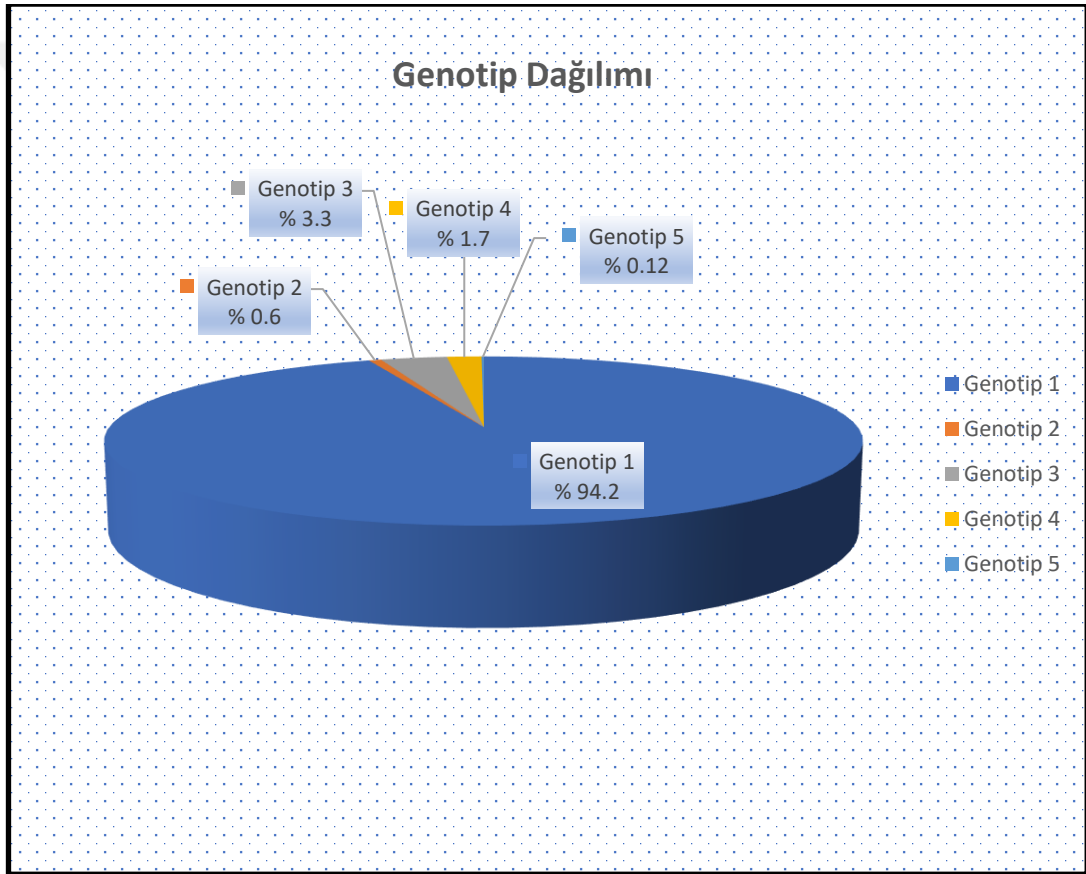
3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmaya ait veriler nitel türde olduğundan ve Kolmogorov Smirnov testine göre normal dağılış göstermediğinden non-parametrik testlerden pearson ki-kare testi uygulandı. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 20.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerin gösteriminde ortalama $\pm$ standart sapma kullanıldı. Niteliksel (kategorik) verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare (Chi-Square) testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 2011-2020 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran, HCV genotipi belirlenen 442'si (% 54.2) erkek, 373'ü (% 45.8) kadın toplam 815 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 50.42 ± 17.37 olup yaş aralığı 3-92 yaştı. Hastalardan 12 (% 1.47) tanesi çocuktu.

Çalışmaya dahil edilen 815 hastadan 768 hasta genotip 1 (% 94.2), 5 hasta genotip 2 (% 0.6), 27 hasta genotip 3 (% 3.3), 14 hasta genotip 4 (% 1.7), 1 hasta genotip 5 (% 0.12) olarak belirlenmiştir (Şekil 4).



Şekil 4. HCV Genotip Dağılımı

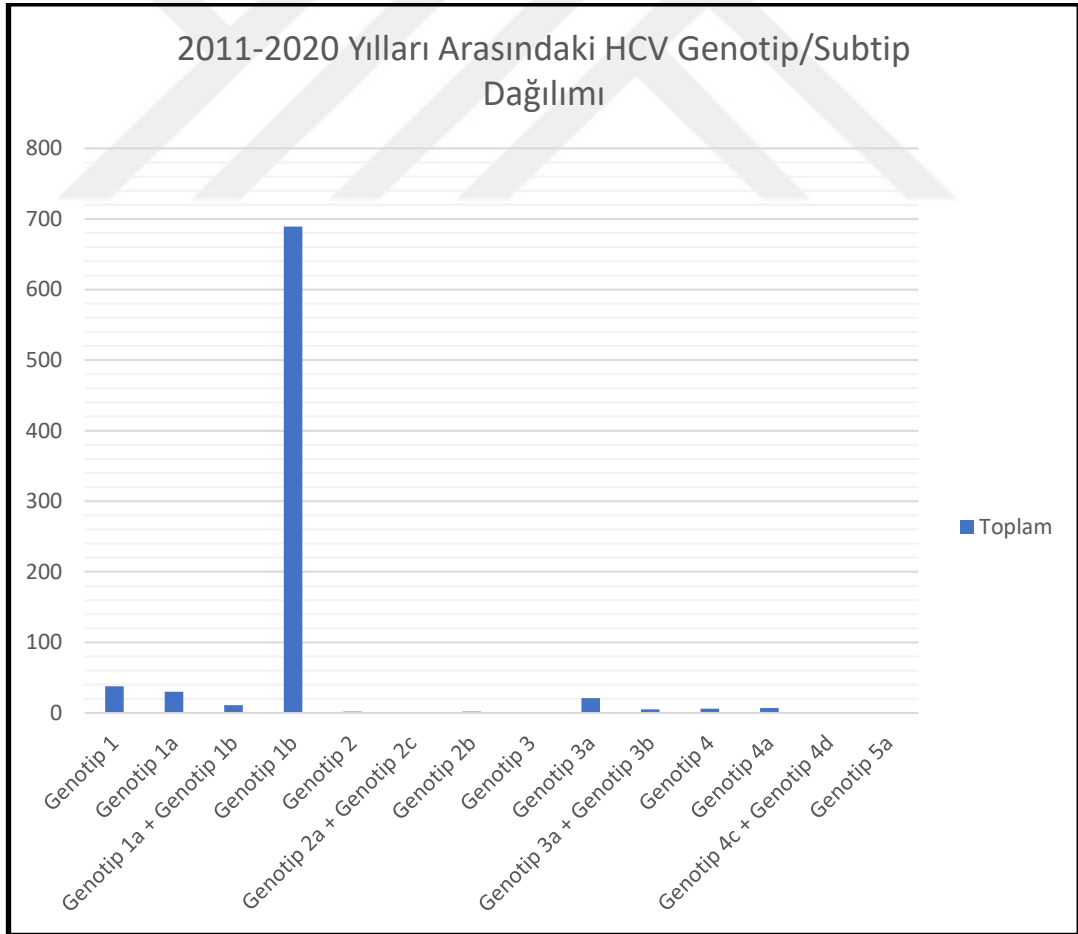
Genotip 1 hastaları içinde 38 hastanın (% 4.62) subtipi belirlenemezken; 689 hasta genotip 1b (% 84.5) , 30 hasta genotip 1a (% 3.68) , 11 hasta genotip 1a + genotip 1b (mikst tip) (% 1.34) olarak saptanmıştır.

Genotip 2 hastaları içinde 2 hastanın subtipi belirlenemezken (% 0.24) ; 2 hasta genotip 2b (% 0.24) , 1 hasta genotip 2a+ genotip 2c (% 0.12) (mikst tip) olarak saptanmıştır.

Genotip 3 hastaları içinde 1 hastanın subtipi belirlenemezken (% 0.12) ; 21 hasta genotip 3a (% 2.57) , 5 hasta genotip 3a+ genotip 3b (mikst tip) (% 0.6) olarak belirlenmiştir.

Genotip 4 hastalarından 6 tanesinde subtip belirlenemezken (% 0.72) ; 7 hasta genotip 4a (% 0.85) , 1 hasta ise genotip 4c+ genotip 4d (mikst tip) (%0.12) olarak belirlenmiştir.

2017 yılında, genotip 5 saptanan tek hastanın subtipi genotip 5a olarak belirlenmiştir. Bu veriler ışığında bölgemizde 2011-2020 yılları arasında en sık görülen genotip, genotip 1b ve çalışmadaki mikst genotip oranı % 2.2'dir (Şekil 5).



Şekil 5. HCV Genotip/Subtip Dağılımı

Mikst genotipe sahip 18 hastanın 11'i (% 61.1) genotip 1a+ genotip 1b, 1'i (% 5.5) genotip 2a+ genotip 2c, 5'i(% 27.7) genotip 3a+ genotip 3b, 1'i (% 5.5) genotip 4c+ genotip 4d olarak saptanmıştır. Doğrulama testi yapılmamıştır. Bu 18 hastadan 10'u (%55.5) erkek, 8'i (% 44.5) kadın cinsiyetteydi. 16 hasta (% 88.8) Türkiye Cumhuriyeti uyruklu; 2 hasta (% 11.2) yabancı (Suriye, Amerika Birleşik Devletleri) uyruklu idi.

Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde Genotip 1 ve alt tiplerinde 770 hastadan 411'i (% 53.3) erkek, 359'u (% 46.7) kadındı. Subtipler için oranlar: genotip 1 olup subtip belirlenemeyenler için % 47.3 erkek, % 52.7 kadın; genotip 1a için % 59.3 erkek, % 40.7 kadın; genotip 1b için % 53 erkek, % 47 kadın, genotip 1a+ genotip 1b için ise % 55.5 erkek, % 44.5 kadın olarak saptandı.

Genotip 2 ve alt tipleri için 5 hastanın 3'ü (% 60) kadın 2'si (% 40) erkekti. Genotip 2a+ Genotip 2c tespit edilen 1 (% 100) hasta kadın, Genotip 2 olup alt tip belirlenemeyen 2 (% 100) hasta kadın; genotip 2b belirlenen 2 (% 100) hasta da erkekti.

Genotip 3 ve alt tipleri için 27 hastadan 24'ü (% 88.8) erkek, 3'ü (% 11.2) kadındı. Genotip 3 olup alt tip belirlenemeyen 1 (% 100) hasta erkek, genotip 3a tespit edilen 21 hastadan 18'i (% 85.7) erkek 3'ü (% 14.3) kadın; genotip 3a+ genotip 3b tespit edilen 5 (% 100) hasta ise erkekti.

Genotip 4 ve alt tipleri için 14 hastanın 6'sı (% 42.85) erkek, 8'i (% 57.15) kadındı. Genotip 4 olup alt tip belirlenemeyen 6 hastadan 4'ü (% 66.6) kadın, 2'si (% 33.3) erkek, genotip 4a tespit edilen 7 hastadan 3'ü (% 42.8) kadın, 4'ü erkek (% 57.3), genotip 4c+ genotip 4d tespit edilen 1 (% 100) hasta ise kadındı.

Genotip 5a yalnızca 1 erkek hastada tespit edilmiştir.

Çalışmamızda cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$). Analiz sonucuna göre genotip 3 görülen hastalarda genotip 1, 2, 4'e oranla baskın cinsiyet erkektir.

Yaş ortalaması genotip 1 için 51.03 ± 17.25 , genotip 2 için 44.51 ± 22.89 , genotip 3 için 35.78 ± 14.89 , genotip 4 için 47.81 ± 15.54 olarak hesaplandı. Genotip 5 saptanan tek hastanın yaşı ise 44'tü (Tablo 10).

Tablo 10. Genotiplere göre Yaş Ortalaması

	Toplam hasta sayısı (n)	Yaş ortalaması	Standart sapma
Genotip 1	768	51.03	17.25
Genotip 2	5	44.51	22.89
Genotip 3	27	35.78	14.89
Genotip 4	14	47.81	15.54
Genotip 5	1	44	-
Toplam	815	50.42	17.37

Erkek hastaların yaş ortalaması 48.57 ± 17.23 , kadın hastaların yaş ortalaması ise 52.62 ± 17.30 olarak hesaplandı.

Çalışmaya dahil edilen 815 hastanın 792'si (% 97.2) Türkiye Cumhuriyeti, 12'si (% 1.5) Suriye uyruklu olup kalan 11 yabancı uyruklu hastanın (% 1.3) 2'si Amerika Birleşik devletleri, 2'si Azerbaycan, kalan 7 hasta sırasıyla Kazakistan, Kırgızistan, Gürcistan, Irak, Mısır, Ukrayna, Özbekistan uyrukludur.

Uyruklara göre genotip dağılımı incelendiğinde Türkiye Cumhuriyeti uyruklu hastaların % 95.3'ünde genotip 1, % 3.3'sinde genotip 3, % 0.9'unda genotip 4, % 0.6'sında genotip 2 görülürken; genotip 5'e rastlanmamıştır. Çalışmamızda Suriye uyruklu olduğu saptanan hastaların % 58.3'ünde genotip 4, % 33.3'ünde genotip 1, % 8.3'ünde genotip 5 saptanırken; genotip 2 ve 3'e rastlanmamıştır. Diğer yabancı uyruğa sahip 11 hastanın % 81.8'inde genotip 1, % 18.2'sinde genotip 3 saptanırken; genotip 2, 4, 5'e rastlanmamıştır. Bu veriler ışığında Türkiye Cumhuriyeti ve Suriye dışındaki yabancı uyruklu hastalarda baskın genotip, genotip 1; Suriye uyruklu hastalarda ise baskın genotip, genotip 4 olarak belirlenmiştir (Tablo 11).

Tablo 11. Uyruklara göre HCV Genotip Dağılımı

Uyruklara Göre Genotip Dağılımı			Genotip					Toplam
			1	2	3	4	5	
Uyruk	Türkiye Cumhuriyeti	Toplam (n)	755	5	25	7	0	792
		Yüzde (%)	% 95.3	% 0.6	% 3.2	% 0.9	% 0	% 100
	Suriye	Toplam (n)	4	0	0	7	1	12
		Yüzde (%)	% 33.3	% 0	% 0	% 58.3	% 8.3	% 100
	Diğer	Toplam (n)	9	0	2	0	0	11
		Yüzde (%)	% 81.8	% 0	% 18.2	% 0	% 0	% 100
	Total	Toplam (n)	768	5	27	14	1	815
		Yüzde (%)	% 94.2	% 0.6	% 3.3	% 1.7	% 0.1	% 100

Etnik köken açısından incelendiğinde genotip 1 saptanan 770 hastadan 757'si Türkiye uyruklu (% 98.3) , 4 hasta Suriye uyruklu (% 0.5), 2 hasta Azerbaycan uyruklu iken; kalan 7 hastanın her biri farklı ülke (Ukrayna, Amerika Birleşik Devletleri, Kırgızistan, Gürcistan, Irak, Kazakistan, Mısır) uyrukludur. Genotip 2 saptanan 5 hastanın tamamı Türkiye uyruklu (% 100) ; genotip 3 saptanan 27 hastanın 25'i Türkiye uyruklu (% 92.5) 2'si yabancı uyruklu (Amerika Birleşik Devletleri, Özbekistan) (% 7.5) ; genotip 4 saptanan 14 hastanın 7'si Türkiye uyruklu (% 50), 7'si Suriye uyruklu (% 50) ; genotip 5'e sahip 1 hasta ise Suriye uyruklu (% 100) olarak belirlenmiştir. Bu veriler ışığında genotip 1, 2, 3 saptanan hastaların çoğunluğu Türkiye uyruklu iken; genotip 4 için Türkiye ve Suriye eşit paya sahiptir. Genotip 5 saptanan tek hasta ise Suriye uyrukludur.

Genotiplerin yıllar içerisindeki dağılımını istatistiksel olarak belirleyebilmek için çalışma 5'er yıllık iki gruba (2011-2015, 2016-2020) ayrılmıştır. İstatistiksel analiz sonucu iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.05$). Genotip 4 oranı 2016-2020 yılları arasında, önceki 5 yıla göre (2011-2015) , diğer 4 genotipe kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır (Tablo 12).

2011-2015 yılları arasında genotip 5'e rastlanmazken; 2017 yılında Suriye uyruklu bir erkek hastada genotip 5 tespit edilmiştir.

Tablo 12. Yıllara göre HCV Genotip Dağılımı

Yıllara Göre Genotip Dağılımı			Genotip					Toplam
			1	2	3	4	5	
Yıllar	2011-2015	Toplam (n)	465	3	12	4	0	484
		Yüzde (%)	% 96.1	% 0.6	% 2.5	% 0.8	% 0	%100
	2016-2020	Toplam (n)	303	2	15	10	1	331
		Yüzde (%)	% 91.5	% 0.6	% 4.5	% 3	% 0.3	% 100
	Toplam	Toplam (n)	768	5	27	14	1	815
		Yüzde (%)	%94.2	% 0.6	% 3.3	% 1.7	% 0.1	% 100

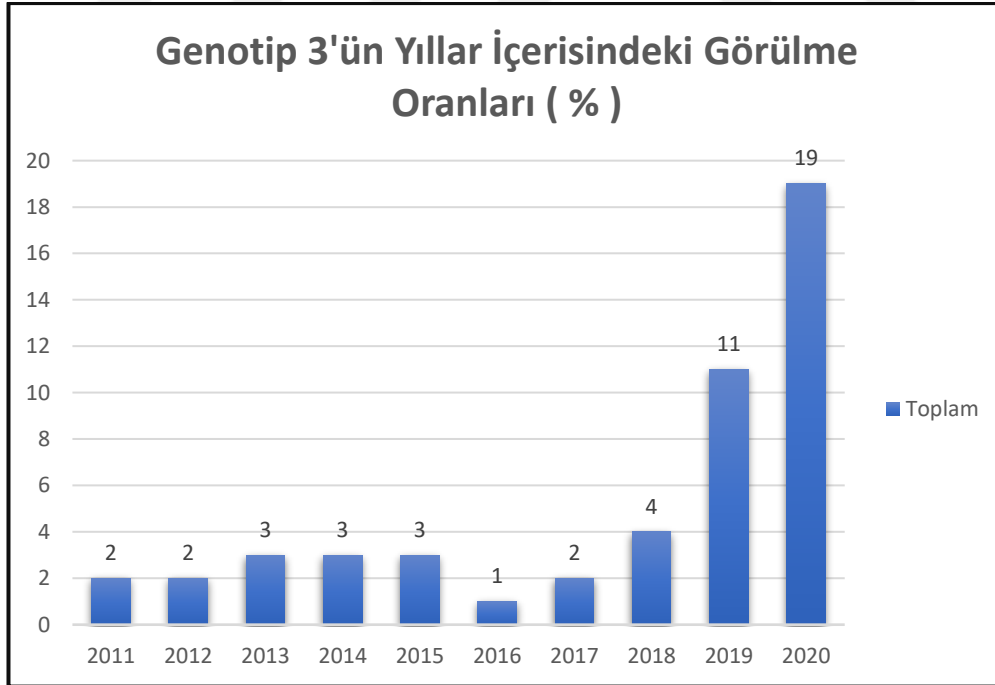
18 yaş altı 12 çocuk hastanın tamamında genotip 1 tespit edilmiştir. 11'i (% 91.8) genotip 1b olarak saptanırken 1 hastada alt tip belirlenememiştir.

Yıllar içerisindeki genotip dağılımı genotip 1 ve genotip 1 dışı genotipler olarak iki gruba ayrılarak ki-kare yöntemi ile istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Analiz sonucu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Buna göre çalışmanın ikinci 5 yıllık döneminde ilk 5 yıllık döneme göre genotip 1 dışı genotip oranında, genotip 1'e kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artma saptanmıştır (Pearson ki-kare: 7.435 ; $p<0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Yıllara göre Genotip 1 ve Diğer Genotiplerin Dağılımı

Yıllara Göre Genotip Dağılımı			Genotip 1	Diğer	Toplam
Yıllar	2011-2015	Toplam (n)	465	19	484
		Yüzde (%)	% 96.1	% 3.9	% 100
	2016-2020	Toplam (n)	303	28	331
		Yüzde (%)	% 91.5	% 8.5	% 100
	Toplam	Toplam (n)	768	47	815
		Yüzde (%)	% 94.2	% 5.8	% 100

Çalışmanın genelinde % 3.3 olan genotip 3 oranı, 2019 ve 2020 yıllarında sırasıyla % 11, % 19 olarak saptanmıştır (Şekil 6).



Şekil 6. Genotip 3'ün Yıllar İçerisindeki Görülme Oranları

5. TARTIŞMA

HCV, kronikleşme oranı yüksek olan, hepatosteatozdan hepatoselüler kansere kadar çeşitli ve ciddi karaciğer hastalıklarına neden olabilen bir enfeksiyon ajanıdır. Günümüzde mevcut etkili bir aşısı bulunmamaktadır. Bu nedenlerden dolayı dünya genelinde ciddi bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır (6). Hepatit C prevalansı ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Türkiye’de yaklaşık bir milyon kişinin HCV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (2).

Günümüzde bazı araştırmacılara göre 6, bazılarına göre ise 11 tane HCV genotipi, 80’den fazla subtipi bulunmaktadır (3). HCV enfeksiyonunun tedavisinde doğrudan etkili antiviral ilaçların kullanılmaya başlamasıyla tüm genotiplerde kür oranı artmıştır. Bununla birlikte elde edilen veriler genotip 4r gibi alışılmadık subtiplere sahip kişilerde tedavi başarısızlığı yaşanabileceğini düşündürmektedir (96,97). Ayrıca prevalanslarının düşük olması nedeniyle genotip 5 ve 6 için klinik deneyim sınırlı düzeydedir (82). Genotiplerin saptanması, en uygun doğrudan etkili antiviral ilaç seçiminin ve tedavi süresinin belirlenmesinde önem taşımaktadır (6).

Genotip dağılımı dünya genelinde ve ülkemizde bölgesel farklılıklar göstermektedir. Genotip 1b Doğu Asya’da, genotip 3 Güney ve Güneydoğu Asya’da, genotip 4 Orta Doğu’da, genotip 5 ise Güney Afrika’da ağırlıklı olan genotiptir (4,6). Suriye, Irak ve Mısır’da en yaygın genotip, genotip 4 olup, bu ülkelerde ikinci en yaygın genotip 1’dir (5). Genotip 5’in Suriye’de belirli oranlarda tespit edildiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (6).

Savaş, göç ve turistik aktiviteler, diğer enfeksiyonlar gibi HCV enfeksiyonunun epidemiyolojisini de etkilemektedir. Türkiye’de en sık genotip 1b enfeksiyonu görülmektedir. Ancak son yıllarda ülkemizde HCV epidemiyolojisinde değişim dikkati çekmektedir. 2011 yılında Suriye’de meydana gelen iç savaş nedeniyle ülkemize çok sayıda Suriyeli göç etmiştir. Bu durum ülkemizde daha önce tespit edilmeyen genotiplerin görülmeye başlamasını da beraberinde getirmiştir (7).

Çalışmamızda 2011-2020 yılları arasında, hastanemize başvuran kronik hepatit C hastalarının genotip dağılımları incelenmiştir. Bilinen ve ülkemizde sık saptanan hepatit C virüs genotiplerinin yanında farklı türlerin varlığı araştırılmıştır.

Özellikle zaman süreci içerisinde göçün genotip dağılımında değişiklik oluşturup oluşturmadığı belirlenmeye çalışılmıştır. HCV enfeksiyonunda genotip tayini yapılması, hem virüsün oldukça karmaşık olan doğasının anlaşılacak aşı geliştirilebilmesi hem de verilecek en uygun anti-viral tedavinin planlanarak tedavi sonuçlarının doğru şekilde değerlendirilebilmesi için gereklidir.

Türkiye'deki çoğu merkez verilerinde genotip 1 oranı % 90'lar seviyesinde bildirilmekte iken, genotip oranları bölgesel olarak değişebilmektedir (4).

Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde, Diyarbakır ilinde 1999 yılında Yalçın ve ark. (107) tarafından yapılan çalışmada araştırmacılar 28 HCV RNA pozitif serum örneğinin tümünü genotip 1b olarak belirlemişlerdir. Yine aynı şehirde Çil ve ark. (108) 2004-2005 yılları arasında HCV RNA pozitif 22 serum örneğinden 16'sını (% 72.8) genotip 1b, 5'ini (% 22.7) genotip 1a ve 1'ini (% 4.5) genotip 3a olarak saptamışlardır.

Özbek ve ark. (109) tarafından, Nisan 2007-Ekim 2008 tarihleri arasında Diyarbakır Dicle Üniversitesi Hastanesi'nde yapılan çalışmada ise HCV RNA pozitif 74 serum örneğinde (40 kadın, 34 erkek) yapılan genotiplendirme çalışmasında örneklerin 65'i (% 87.83) genotip 1b ,3'ü (% 4.1) genotip 1, 2'si (% 2.7) genotip 2, 2'si (% 2.7) genotip 3, 2'si (% 2.7) genotip 3a olarak tespit edilmiştir.

2009-2014 yılları arasında 6 yıllık verilerin incelendiği çok merkezli yürütülen bir çalışmada, Dicle Üniversitesi'nde genotipi belirlenen 120 hastadan 101'i (% 84.1) genotip 1b, 4'ü(% 3.3) genotip 1a, 3'ü (% 2.5) genotip 3, 11'i (% 9.1) genotip 4, 1'i (% 0.8) ise genotip 6 olarak saptanmıştır. Genotip 2 ve 5 ise tespit edilmemiştir (110). Önceki yıllarda Diyarbakır'da yapılan çalışmalarda tespit edilmeyen genotip 4'ün bu çalışmada saptanması, Suriye'den göçün etkisi olarak yorumlanabilir. Zira Suriye'de baskın olan genotip yapılan çalışmalarda genotip 4 olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda ilimizde yapılan bu 4 çalışmadan farklı olarak genotip 5 tespit edilmiş olup tespit edilen hasta Suriye uyrukludur. Yine çalışmamızın son 5 yıllık döneminde genotip 1 dışı genotiplerin, özellikle genotip 4 oranının artmış olması göçün etkisi olarak yorumlanabilmektedir. İlimizde yapılan çalışmalar Tablo 14'te gösterilmiştir.

Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde Cirit ve ark.'ları (111) tarafından 2019 yılında yayımlanan "Şanlıurfa İlinde Hepatit C Virüsünün Genotip Dağılımı ve Suriyeli Hastaların Etkisi" adlı makalede, Suriye'den gelen mültecilerde genotip 4'ün % 48.2 ile en yaygın genotip olduğu, % 41.4 oranında genotip 1 ve bununla birlikte % 8.7 oranında genotip 5 saptadıkları gösterilmiştir. Bu veri Suriye kaynaklı kitlesel göç hareketinin, ülkemizde genotip 4 oranındaki artışın nedeni olarak düşünülmektedir.

Tablo 14. Diyarbakır İlinde Yapılan HCV Genotip Çalışmaları

Çalışma (kaynak)	Yıl	Şehir	Hasta sayısı (n)	Genotip (%)					
				1	2	3	4	5	6
Yalçın ve ark. (107)	1999	Diyarbakır	28	100	-	-	-	-	-
Çil ve ark. (108)	2004- 2005	Diyarbakır	22	95.5	-	4.5	-	-	-
Özbek ve ark. (109)	2007- 2008	Diyarbakır	74	91.9	2.7	5.4	-	-	-
Altındış ve ark. (110)	2009- 2014	Diyarbakır	120	87.4	-	2.5	9.1	-	0.8
Bu çalışma	2011- 2020	Diyarbakır	815	94.2	0.6	3.3	1.7	0.1	-

Ege Bölgesi'nde yapılan eski çalışmalardan, Abacıoğlu ve ark. (112) tarafından 1995 yılında İzmir'de 89 hasta örneği üzerinde yapılan HCV genotip tayini sonucu hastaların % 75.3'ü genotip 1b, % 19.1'i genotip 1a, % 3.4'ü genotip 2 ve % 2.2'si genotip 4 olarak belirlenmiştir. Yine İzmir'de Özacar ve arkadaşları (113) tarafından 1997-1999 yılları arasında, 170 örnek üzerinde yapılan çalışmada genotip oranları: % 82 genotip 1b, % 10 genotip 1a, % 2.4 genotip 2, % 0.6 genotip 3 ve % 1.2 genotip 4 olarak bulunmuştur.

İzmir ilinde yapılan bir başka çalışmada Altuğlu ve arkadaşları (114), 2003-2007 yılları arasında 345 hasta örneği için HCV genotip oranlarını, % 87.2 genotip 1b, % 9.9 genotip 1a, % 1.4 genotip 3, % 0.9 genotip 2 ve % 0.6 genotip 4 olarak belirlemiştir. 2013 yılında yayınlanan, İzmir Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Altuğlu ve ark. (115) tarafından yapılan çalışmada 2007-2011 yılları arasında 535 kronik HCV hastası için genotip oranları: % 80.4 genotip 1b, % 12.9 genotip 1a, % 3.7 genotip 3, % 1.5 genotip 2, % 1.5 genotip 4 olarak belirlenmiştir.

Ege Bölgesi'nde bulunan bir başka şehir olan Aydın'da 2011-2016 yılları arasındaki HCV genotip dağılımının belirlendiği çalışmada, Kırdar ve arkadaşları (116) 286 hastanın % 90.2'sini genotip 1, % 2.1'ini genotip 2, % 5.9'unu genotip 3, % 1.4'ünü genotip 4 olarak tespit etmişlerdir. Bu çalışmada tespit edilen genotip 4 hastalarının geçmişte yurt dışına seyahat etmiş ve yaşamış oldukları bildirilmiştir. İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi'nde 2005-2016 yılları arasında, 12 yıllık verileri inceleyen Duran ve arkadaşları (117), 558 hasta örneğinde HCV genotip oranlarını: % 88.4 genotip 1, % 5.2 genotip 3, % 2.9 genotip 4, % 2.1 genotip 2 ve % 0.3 genotip 5 olarak belirlemişlerdir. Bu çalışmada Ege Bölgesi'nde daha önce bildirilmeyen genotip 5, 2016 yılında 2 kadın Suriyeli hastada saptanmıştır. Genotip 4 saptanan hastaların % 31.3'ünü Suriye uyruklu hastalar oluşturmaktadır. Çalışmamızla uyumlu şekilde görülmektedir ki genotip 5 enfeksiyonu ülkemizin diğer bölgelerinde de göç sonrası görülmeye başlanmıştır. İzmir ilinde saptanan bu iki hasta da, bizim çalışmamızdaki tek hasta gibi Suriye uyrukludur. Yine Orta Doğu'da daha yaygın görülen genotip 4 hastalarının bir kısmını, yabancı uyruklu veya yurtdışı seyahat öyküsü olan hastaların oluşturması göç kaynaklı epidemiyolojik verilerin değiştiğinin bir göstergesidir.

Marmara Bölgesi'nde yapılan çalışmalara bakıldığında, Karabulut ve arkadaşları (118) tarafından 2013-2016 yılları arasında 412 kronik HCV hastasının genotip dağılımı incelenmiştir. Hastaların % 82.5'inde genotip 1, % 10.7'sinde genotip 3, % 4.6'sında genotip 2 ve % 2.2'sinde genotip 4 saptanmıştır. Selek ve arkadaşları (119) tarafından İstanbul'da 2015-2016 yılları arasında genotipi belirlenen 106 kronik HCV hastasının dahil edildiği çalışmada, hastaların % 67'sinde genotip 1b, % 16'sında genotip 3, % 14.2'sinde genotip 1a, % 2.8'inde genotip 2 saptanırken; genotip 4, 5, 6'ya rastlanmamıştır.

Öz ve arkadaşlarının (120) 2015-2017 yılları arasındaki 235 hasta örneğini incelediği çalışmada diğer çalışmalarla uyumlu şekilde baskın tip (% 85) , tip 1 olurken; hastaların % 8.5'i tip 3, % 0.9'u tip 2, % 3'ü tip 4 ve % 2.6'sı mikst tip olarak saptanmıştır.

İstanbul'da yine retrospektif olarak 385 hasta örneğinin incelendiği bir çalışmada, 2016-2019 tarihleri arasında baskın genotip, genotip 1b olarak saptanmış ancak önceki çalışmalardan farklı olarak 3 hastada genotip 5 tespit edilmiştir. Bu hastaların uyruğu hakkında bilgi verilmemiştir. Genotip 4 oranı diğer çalışmalarla uyumlu olarak % 2.9'dur. Çalışmadaki genotip oranları: % 81.3 genotip 1, % 8.8 genotip 3, % 3.4 genotip 2 , % 2.9 genotip 4, % 0.8'de genotip 5 olarak saptanmıştır (6). Ağca ve arkadaşlarının (121) Bursa'da 2016-2020 yılları arasındaki 740 hasta kaydını inceledikleri retrospektif çalışmada baskın genotip, genotip 1b olmasına rağmen yıllar içerisinde oransal olarak düştüğünü saptamışlardır. Ayrıca bu çalışmada genotip 4'e sahip yabancı uyruklu hastaların ve genotip 5 saptanan tek hastanın Suriye uyruklu olduğu bildirilmiştir. Marmara Bölgesindeki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında bu iki çalışmada genotip 5'in göç sonrası yıllarda ortaya çıktığı görülmektedir.

İstanbul'da yerli ve yabancı kronik hepatit C hastalarında 6 yıllık genotip dağılımının incelendiği bir çalışmada 2016-2021 tarihleri arasındaki 386 hasta kaydı incelenmiştir. Bu çalışmada genotip 4 oranı % 2.1 olarak belirlenmiş, 2016' ya göre 2019 ve 2020 yıllarında anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Ülke geneli yapılan diğer çalışmaların aksine genotip 4'e sahip hastaların tamamı yerli hastalardır. Bu durumun çalışmaya dahil edilen Orta Doğu kökenli hasta sayısının çok az olmasından kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (122).

Alacam ve arkadaşları (123) , İstanbul'da üçüncü basamak bir hastanede kronik HCV hastası olup genotipi belirlenen 546 hastanın genotip oranlarını incelemiştir. Hastaların % 72'si genotip 1, % 2.6'sı genotip 2, % 15.3'ü genotip 3, % 8.8'i genotip 4, % 1.3'ü genotip 5, % 0.2'si genotip 6 olarak bulunurken; çalışmadaki mikst genotip oranı % 8.6 olarak saptanmıştır. Etnik kökenler ile genotipler karşılaştırıldığında genotip 1b'nin Türkiye Cumhuriyeti uyruklu, genotip 4'ün ise yabancı uyruklu hastalarda daha fazla görüldüğü belirlenmiştir.

Genotip 5a görülen 7 hastanın 4'ü (% 57.1) Türkiye Cumhuriyeti uyruklu, 3'ü (% 42.8) yabancı uyruklu olarak belirlenmiş olup tamamı kadındır. Çalışmanın en önemli sonuçlarından biri olarak genotip 5 hastalarındaki viral yük, genotip 4 hastalarındakine oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalarda tespit edilmeye başlanan , çalışmamızda da 1 hastada görülen genotip 5'in viral yükünün yüksek olması tedavi zorluğu açısından anlamlı görünmektedir. Az görülmesi nedeniyle genotip 5'e dair klinik tecrübenin kısıtlı olması, genotiplerin belirlenerek tedavi protokollerinin geliştirilmesi açısından önem arz etmektedir.

Karadeniz Bölgesi'nde Aktaş ve ark.'nın (124) Zonguldak ve çevresinde, 2007-2009 yılları arasındaki 44 kronik hepatit C hastası ile yapmış oldukları çalışmada, hastaların % 11.4'ünde genotiplendirme yapılamamış olup, genotiplendirme yapılan hastaların % 97.4'ünde genotip 1b, % 2.6'sında genotip 1a saptanmıştır. Doğu Karadeniz Bölgesi'nde 2009-2012 yılları arasında 304 hastanın genotiplerinin incelendiği çalışmada, % 92.8 genotip 1, % 4.9 genotip 3, % 1.6 genotip 2 ve % 0.7 genotip 4 saptanmıştır (125). Zonguldak ilinde yapılan bir başka çalışmada 2012-2013 yılları arasındaki 53 hasta için genotip oranları: % 96.2 tip 1, % 1.9 tip 2, % 1.9 tip 4 olarak belirlenmiştir (126). 2016-2021 yılları arasında Batı Karadeniz'deki 272 hastanın incelendiği çalışmada HCV genotip oranları % 94.5 genotip 1 ,% 4 genotip 3, % 0.7 genotip 2, % 0.7 genotip 4 olarak tespit edilmiştir (127) Giresun ilinde Ocak 2017-Mayıs 2019 tarihleri arasında 147 HCV RNA pozitif serumlardan yapılan genotip belirlemede en yüksek oranda tip 1b (% 87) , sonra sırayla tip 1a (% 6) , tip 3 (% 6) ve tip 2 (% 1) saptanırken , genotip 4, 5a, 6'ya rastlanılmamıştır (128).

Doğu Anadolu Bölgesi'nde, Van ilinde yapılan bir çalışmada, 2008-2009 yılları arasında 58 kronik HCV hastasının genotip dağılımı: % 93.2 genotip 1, % 1.7 genotip 3, % 1,7 genotip 4 olarak saptanırken; 2 hastanın genotip tayini yapılamamıştır (129). Erzurum'da 2008-2010 yılları arasındaki hasta sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada genotipi belirlenen 46 hastanın tamamının genotip 1b olduğu saptanmıştır (130).

2011-2012 yılları arasında Elazığ'da, 50 kronik HCV hastası verilerinin incelendiği retrospektif bir çalışmada genotip oranları: % 92 genotip 1, % 2 genotip 3 bulunurken; hastaların % 6'sında genotip belirlenememiştir (131). Yine Elazığ'da 2014-2016 yılları arasındaki 71 hastanın incelendiği çalışmada HCV genotiplerinin % 87.3 tip 1, % 9.9 tip 3 ve % 2.8 tip 2 olduğu görülmüştür (132).

Akdeniz Bölgesi'nde 2000 yılında Yarkın ve Hafta (133), Adana ve çevresinde 74 hasta ile yaptıkları çalışmada, hastaların % 82.2'sinde genotip 1b, % 14.5'inde genotip 1a, % 3.3'ünde genotip 2a saptamışlardır. Tezcan ve arkadaşları (134) tarafından Mersin ilinde 2010-2012 yılları arasındaki 236 kronik HCV hastasının dahil edildiği çalışmada hastaların % 92.3'ünde genotip 1, % 4.2'sinde genotip 3, % 2.1'inde genotip 2, % 0.8'inde genotip 4 saptanırken; 1 hastada daha önce ülkemizde bildirilmeyen genotip 6 saptanmıştır.

Kahramanmaraş ilinde 313 hastada yapılan çalışmada, hastaların % 51.7'sinde genotip 1, % 46'sında genotip 3, % 1.3'ünde genotip 2, %1'inde genotip 4 saptanmıştır. Genotip 3 oranları hem ülke içi yapılan diğer çalışmalardan daha yüksek oranda tespit edilmiş hem de çalışma yılları içinde arttığı belirlenmiştir. Genotip 3'e sahip bireylerin % 95.8'ini erkekler oluştururken yaş ortalaması ise 25 olarak bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada hastalara uygulanan idrar ilaç testi sonucu pozitif gelen 65 hastanın 61'inde (% 93.8) genotip 3 saptanmıştır. Nihayetinde bu çalışma damar içi ilaç kullanımında daha sık rastlanan genotipin genotip 3 olduğu çalışmaları destekler niteliktedir (135).

Üçbilek ve arkadaşları (136) , Çukurova Bölgesi'nde damar içi ilaç kullanan hastalardaki HCV genotip dağılımını inceledikleri bir çalışmada, bölgedeki birçok hastaneden toplamda 87 damar içi ilaç kullanımı mevcut, kronik HCV hastasının genotip sonucunu belirlemişlerdir. Bu hastalardan % 2'si kadın, % 98'i erkek; hastaların yaş ortalaması ise 27.4 ± 6.8 olarak bulunmuştur. % 58.3'ünde genotip 3, % 29.9'unda genotip 2, % 11.5'inde genotip 1 saptanmıştır. Damar içi ilaç kullanan hastalarda genotip dağılımı normal popülasyondan farklıdır ve bu durum dünyanın farklı bölgelerinde değişmektedir. Üçbilek ve ark. (136) bu çalışmada, bölgedeki damar içi ilaç kullanan hastalarda baskın genotipin tip 3 olduğunu belirlemişlerdir.

Bu durumun yalnızca ortak enjektör kullanımı ile açıklanamayacağını, öyle olsa ülkemizde baskın olan genotip 1'in daha çok görülmesi gerektiğini vurgularken; immün bazı mekanizmaların bu duruma sebep olabileceğini düşünmüşlerdir.

Çalışmamızda % 3.3 oranla saptanan genotip 3 hastalarının çoğunluğu erkek, yaş ortalaması ise diğer genotiplerden daha düşük bulunmuştur. Bu durum genotip 3'ün daha genç erkek hastalarda görüldüğünü tespit eden diğer çalışmalar ile uyumludur (6,7,118,123,135-137). Çalışmamız retrospektif veriler üzerinden gerçekleştirildiği için bulaş yolları hakkında kısıtlılıklar içermektedir. Ancak genç erkek hastalarda görülen genotip 3 oranlarının çalışmamızın son 2 yılında artmış olması, damar içi uyuşturucu kullanımının son yıllarda yaygınlaşmış olabileceğini düşündürmektedir.

Çetin-Duran ve ark. (7) Ocak 2015-Agustos 2016 periyodunda Çukurova Bölgesi'nde 119 hastadan oluşan çalışma grubunda % 71,4 genotip 1 (% 12.6 genotip 1a, % 58.8 genotip 1b), % 16.8 genotip 3, % 7.6 genotip 2, % 3.4 genotip 4 enfeksiyonu saptamışlardır. Araştırmada Suriyeli bir kadın hastada, Adana'da daha önce bildirilmemiş olan genotip 5a (% 0.8) enfeksiyonuna rastlanmıştır. Genotip 3 enfeksiyonu saptanan hastaların % 45'inde ve genotip 2 enfeksiyonu saptanan hastaların % 33.3'ünde damar içi uyuşturucu (DIU) kullanımı söz konusu olduğu ve çoğunluğunun genç erkek (% 83.3) hastalardan oluştuğu bildirilmiştir. Ayrıca psikiyatrik hastalığı ve intihar girişimi öyküsü olan ve DIU kullanımı açısından riskli dört hastada da genotip 3 enfeksiyonu tespit edilmiştir. Türkiye'de HCV enfeksiyonunun epidemiyolojisinin son yıllarda değişiklik gösterdiğini belirten araştırmacılar Suriyeli 11 hastadaki HCV genotiplerinin dağılımını sırasıyla % 63.6 genotip 1a, % 27.3 genotip 4 ve % 9.1 genotip 5a olarak belirlenmiştir. Suriyeli hastalarda genotip 1b, genotip 2 ve genotip 3 enfeksiyonlarına rastlanmadıklarını bildirmişlerdir. Savaş, göç ve turistik aktivitelerin enfeksiyonların epidemiyolojisini etkilediği vurgusunu yapan araştırmacılar son yıllarda ülkemizde HCV epidemiyolojisindeki değişime dikkati çekmişlerdir (7).

Suntur ve arkadaşları (138) Adana’da, Haziran 2016 ile Ekim 2018 tarihleri arasında genotipi belirlenen 754 hasta sonucunu retrospektif olarak incelemiş ve hastaların % 52.4’ünde genotip 1, % 28.6’sında genotip 3, % 11.3’ünde genotip 2, % 4.1’inde genotip 4, % 0.8’inde genotip 5 , % 2.8’inde mikst genotip saptamışlardır. Çalışmaya dahil edilen Suriyeli hastalarda en fazla genotip 4 sonrasında, genotip 1 ve genotip 5 tespit edilmiştir. Genotip 4 oranının artması ve çalışmada genotip 5’e sahip hastaların görülmesi Suriyelilere bağlanmıştır. Ayrıca çoğunluğunu genç erkeklerin oluşturduğu damar içi uyuşturucu kullanan hasta grubunda en fazla genotip 3 sonra genotip 2 görülürken; diğer hastalarda görülen genotiplerden anlamlı farklı olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada önceki çalışmalardan farklı olarak genotip 1b’nin azaldığı genotip 3’ün arttığı bildirilmiştir (138).

Akdeniz Bölgesi’nde yapılan bu çalışmalar da göstermektedir ki özellikle göçün etkisinin daha belirgin olduğu ülkemizin güney kesiminde HCV genotip dağılımı değişime uğramaktadır. Öte yandan damar içi uyuşturucu kullanımının artması ve damar içi uyuşturucu kullanan hastaların tedaviye uyumunun düşük olması gibi nedenlerle genotip 3 oranlarının artması da genotip dağılımını etkilemektedir.

İç Anadolu Bölgesi’nde, Bozdayı ve ark. (139) tarafından 1997-2000 yılları arasında Türkiye’nin çeşitli merkezlerinden genotip tayini için gönderilen kronik hepatit C hastalarının serum örnekleri ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde tedavi gören kronik hepatit C hastalarının serum örnekleri üzerinde yapılan çalışmada 365 hastanın genotip dağılımı incelenmiştir. Sonuçlara göre hastaların % 84’ü genotip 1b, % 11’i genotip 1a, % 3’ü genotip 2, % 1’i genotip 3, % 1’i genotip 4 olarak saptanmıştır.

Kayseri’de Gökahmetoğlu ve ark. (140) tarafından “Hepatit C virüs genotiplerinin pirosekanslama yöntemi ile belirlenmesi” adlı çalışmalarında, HCV RNA’sı pozitif 146 serum örneğinde en sık genotipin tip 1 olduğunu (% 61.7) bunu genotip 4’ün takip ettiğini (% 35.6) ve ender olarak da genotip 2’nin (% 2.7) bulunduğunu bildirilmişlerdir. Araştırmacılar ülkemiz genelinde yapılmış olan diğer çalışmalardan farklı olarak çalışmalarında genotip 4’ün diğer çalışmalara oranla daha sık rastlandığı bildirmişlerdir (140).

Bir yıl sonra Kayseri’de yapılan başka bir çalışmada da genotip 4 oranı benzer şekilde bulunmuştur (141).

Tüzüner ve arkadaşları (142) tarafından İç Anadolu Bölgesi’nde bir şehirde, 2010-2017 yılları arasındaki 480 örneğin HCV genotip dağılımı incelenmiş, genotip oranları: % 90 genotip 1, % 3.8 genotip 2, % 3.3 genotip 3, % 2.5 genotip 4, % 0.2 genotip 5, % 0.2 genotip 6 olarak bulunmuştur. Ülkedeki diğer verilerle uyumlu olarak göç sonrası saptanan genotip 5 ve genotip 6 hastalarının uyruğu belirtilmemiştir (142).

Ülkemizde çok merkezli yürütülen Uzunalımoğlu ve arkadaşlarının (143) yaptıkları bir çalışmada, 365 kronik HCV hastasının % 84’ünde genotip 1b, % 11’inde genotip 1a, % 3’ünde genotip 2, % 1’inde genotip 3 ve % 1’inde genotip 4 saptanmıştır.

Tüm Türkiye’yi kapsayan farklı coğrafi bölgelerden, 23 merkezden toplanan 2007-2016 arasındaki kronik hepatit C hastalarının genotip oranlarının belirlendiği başka bir çalışmada bölgelere göre değişiklik göstermekle beraber genotip 1 (% 82.92) , en yaygın genotip olarak saptanmıştır. Bunu genotip 3 (% 7.07) ve genotip 4 (% 5.43) izlemiştir (144).

Yine çok merkezli gerçekleştirilen bir diğer çalışmada Türkiye’nin yedi bölgesinden, 2009-2014 yılları arasında HCV-RNA pozitif 7002 hastanın sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Bu çalışmada 6 yıllık süre boyunca baskın genotip, genotip 1b olarak saptanırken; % 7.3 oranda genotip 4, % 6.7 oranda genotip 3 görülmüştür. 2013-2014 yılları arasında 4 hastada genotip 5 tespit edilirken, çalışmada genotip 6 ve mikst genotiplere de rastlanmıştır. Çalışma yılları içerisindeki genotip dağılımı incelendiğinde genotip 3 ve genotip 4 oranlarının çalışmanın ilerleyen yıllarında arttığı bildirilmiştir. Bu çalışma da ülkedeki diğer çalışmalarla uyumlu şekilde genotip dağılımının değişime uğradığını göstermektedir (110).

Son yıllarda ülkemizde yapılan çalışmalar Tablo 15’te özetlenmiştir.

Tablo 15. Türkiye’de Yapılan Bazı HCV Genotip Çalışmaları

Çalışma (kaynak)	Yıl	Şehir	Hasta sayısı (n)	Genotip (%)						
				1	2	3	4	5	6	Mikst
Duran ve ark. (117)	2005- 2016	İzmir	558	88.4	2.1	5.2	2.9	0.3	-	-
Altındış ve ark. (110)	2009- 2014	Çok merkezli	7002	80.8	4.6	6.7	7.3	0.05	0.02	0.12
Caliskan ve ark. (135)	2010- 2014	Kahramanmaraş	313	51.7	1.3	46	1	-	-	-
Tüzüner ve ark. (142)	2010- 2017	Konya	480	90	3.8	3.3	2.5	0.2	0.2	-
Gökahmetoğlu ve ark. (140)	2011	Kayseri	146	61.7	2.7	-	35.6	-	-	-
Kırdar ve ark. (116)	2011- 2016	Aydın	286	90.2	2.1	5.9	1.4	-	-	-
Akar ve ark. (126)	2012- 2013	Zonguldak	53	96.2	1.9	-	1.9	-	-	-
Karabulut ve ark. (118)	2013- 2016	İstanbul	412	82.5	4.6	10.7	2.2	-	-	-
Özer Balın ve ark. (132)	2014- 2016	Elazığ	71	87.3	2.8	9.9	-	-	-	-
Selek ve ark. (119)	2015- 2016	İstanbul	106	81.2	2.8	16	-	-	-	-
Çetin-Duran ve ark. (7)	2015- 2016	Adana	119	71.4	7.6	16.8	3.4	0.8	-	-
Bulut ve ark. (6)	2016- 2019	İstanbul	385	81.3	3.4	8.8	2.9	0.8	-	-
Suntur ve ark. (138)	2016- 2018	Adana	754	52.4	11.3	28.6	4.1	0.8	-	2.8
Gök Sargin ve ark. (127)	2016- 2021	Zonguldak	272	94.5	0.7	4	0.7	-	-	-
Alacam ve ark. (123)	2017- 2020	İstanbul	546	72	2.6	15.3	8.8	1.3	0.2	8.6
Bu çalışma	2011- 2020	Diyarbakır	815	94.2	0.6	3.3	1.7	0.1	-	2.2

Kan transfüzyonu veya damar içi uyuşturucu kullanımı ile enfekte olan hastaların % 25'inde mikst genotip HCV enfeksiyonu gelişebilir (145). Mikst genotiplerin tedavisi konusunda kılavuzlarda net bir öneri bulunmamaktadır. Karışık genotipe sahip bir hastada kullanılan test ile yalnızca baskın genotip saptanması durumunda tedavi bu genotipe yönelik olacağından tedavi başarısızlığı ile karşılaşılabilir. Bu nedenle mikst genotiplerin tespiti önem arz etmektedir (6). Yapılan çalışmalarda mikst genotip oranı Polonya'da % 1.6, Pakistan'da % 5.5, Brezilya'da % 7.1, Fransa'da % 0.9, Rusya'da % 1.1 olarak tespit edilmiştir (144). Avrupa'nın büyük çoğunluğunu kapsayan bir çalışmada 2000-2015 yılları arasında 33 ülke verileri ile mikst genotip HCV enfeksiyonu prevalansı % 0.7 olarak bulunmuştur (146).

Ülkemizde yapılan bazı çalışmalardaki mikst genotip oranları incelendi. 1996'da Sönmez ve ark. (147) tarafından çok merkezli yürütülen bir çalışmada mikst genotip oranı % 5.1 bulunmuştur. 2007 yılında Ural ve ark. (148) tarafından Konya bölgesinde yapılan çalışmada ise mikst genotipe rastlanmamıştır. Çizmeci (149) tarafından, 2009-2012 yılları arasında İstanbul'da yapılan bir çalışmada mikst genotip oranı % 5.5 olarak saptanmıştır. Külâh ve ark. (144) tarafından Türkiye'de çok merkezli yürütülen bir çalışmada mikst genotip oranı % 1.3 olarak bulunmuştur.

Ağca ve ark. (121) tarafından 2016-2020 yılları arasında Bursa'da yapılan çalışmada HCV genotipi belirlenen 740 hastadan 11'i (% 1.48) mikst genotip olarak saptanmıştır. Bulut ve ark. (6) tarafından 2016-2019 yılları arasında İstanbul'da yapılan çalışmada mikst genotip oranı % 2.9 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda mikst genotip oranı % 2.2'dir. Ülke içinde yapılan çalışmalarda mikst genotip oranı değişmekle birlikte çalışmamızın sonucu oranlarla uyumludur.

Saptanan mikst genotipler aynı hastanın birden fazla subtiple enfekte olduğunu göstermekle birlikte, bazen kullanılan kite bağlı olarak yalancı sonuçlar da saptanabilmektedir. Bu nedenle mikst enfeksiyon saptanan hastaların doğrulanması gereklidir (121).

Çalışmamızdaki mikst sonuçlar için doğrulama yapılmamıştır. Daha önce ilimizde yapılan diğer çalışmalarda mikst genotipe rastlanmaması, bu durumun damar içi uyuşturucu kullanımının artışı veya transfüzyon öncesi testlerin yetersizliği ile ilgili olabileceğini düşündürmekle birlikte testlerin yıllar içerisindeki gelişimiyle de ilişkilendirilebilir.

Çalışmamız bazı kısıtlılıklar içermektedir. Tek merkezde gerçekleştiği için ilin ve bölgenin genotip dağılımını tam olarak yansıtmayabilir. Retrospektif olması nedeniyle bulaş yolları hakkında bilgi vermemektedir. Saptanan mikst genotiplerin başka bir testle doğrulaması yapılmamıştır.



6. SONUÇLAR

Sonuç olarak, çalışmamızda kronik HCV hastalarında en sık genotip 1b saptanmıştır. Ancak genotip 1'in azalıp diğer genotiplerin artmaya başlaması genotip dağılımının değiştiğini göstermektedir.

Bölgemizdeki nüfus hareketliliği göz önüne alındığında, Ortadoğu'da yaygın olan genotip 4 oranlarının artması, daha önce tespit edilmeyen genotip 5'in Suriye uyruklu bir hastada saptanmış olması göçün HCV enfeksiyonunun epidemiyolojisini etkilediğini göstermektedir. Genotip 5 prevalansının diğer genotiplerden düşük olması nedeniyle klinik tecrübeler sınırlıdır. Bu hastaların tespiti tedavi modalitelerinin geliştirilmesi açısından önem arz etmektedir.

Mikst genotip oranı ülkemiz verilerinin üzerinde olmasa da bölgemizde önceki yıllardaki çalışmalarda tespit edilmemiş olması, genotip tayininde kullanılan yöntemle bağlı olabileceği gibi; mikst genotiplerin daha fazla görüldüğü damar içi uyuşturucu kullanan hastaların artmış olabileceğini de düşündürmektedir.

Damar içi uyuşturucu kullanan, genç erkek hastalarda daha sık görüldüğü bilinen, steatoz prevalansının, karaciğer fibrozisine ilerleme hızının ve hepatoselüler kansere ilerleme oranının diğer genotiplere göre yüksek olduğu bilinen genotip 3 oranlarının artmaya başlaması ilerleyen yıllarda problem teşkil edebilir. Damar içi uyuşturucu kullanan hastaların tedaviyi terk oranının diğer hastalardan daha fazla olması nedeniyle genotip 3 oranları izlenmelidir.

Doğrudan etkili ilaçların kullanılmasıyla kür oranı artmış olsa bile özellikle sirotik hastalarda tedavi rejimi ve süresini etkileyebileceğinden genotip belirlenmesi önem taşımaktadır. Ayrıca tedavi seçiminden önce bakılması gereken bazı mutasyonların genotiplere göre değişmesi de genotip belirlemenin faydalı olabileceğini göstermektedir. Mikst genotiplerin tespiti kılavuzlarda net bir tedavi rejimi olmaması nedeniyle önemlidir.

7. KAYNAKLAR

1. Bulut, C. (2018). Hepatit C Virüsü ve İmmünopatogenez. R. Güner, & F. Tabak içinde, *Viral Hepatit 2018* (s. 267-278). İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri.
2. Tiryaki, Y., Çetin Duran, A., & Özçolpan, O. O. (2018). Distribution of Hepatitis C Virus Genotypes in Aydın Province. *Viral Hepatitis Journal*, 24(3), 70–74.
3. Zein, N. N. (2000). Clinical Significance of Hepatitis C Virus Genotypes. *Clinical Microbiology Reviews*, 13(2), 223–235.
4. Mıstık, R. (2018). Türkiye'de Hepatit C Virüs Enfeksiyonunun Epidemiyolojisi. R. T. Güner içinde, *Viral Hepatit 2018* (s. 33-47). İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri.
5. Ghaderi-Zefrehi, H., Gholami-Fesharaki, M., Sharafi, H., Sadeghi, F., & Alavian, S. M. (2016). The Distribution of Hepatitis C Virus Genotypes in Middle Eastern Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatitis Monthly*, 16(9).
6. Bulut, M. E., Topalca, U. S., Murat, A., Teke, L., Canalp, H. Z., Ocal, M., & Bayraktar, B. (2021). HCV Genotype Distribution of Patients with Chronic Hepatitis C in Istanbul. *Sisli Etfal Hastanesi tip bulteni*, 55(1), 86–92.
7. Çetin-Duran, A., Kibar, F., Çetiner, S., & Yaman, A. (2017). Çukurova üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Hepatit C virus genotiplerinin ve HCV enfeksiyonu bulas yollarının belirlenmesi. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 74(3), 201–210.
8. Ashfaq, U. A., Javed, T., Rehman, S., Nawaz, Z., & Riazuddin, S. (2011). An overview of HCV molecular biology, replication and immune responses. *Virology Journal*, 8.
9. Jirasko, V., Montserret, R., Appel, N., Janvier, A., Eustachi, L., Brohm, C., Steinmann, E., Pietschmann, T., Penin, F., & Bartenschlager, R. (2008). Structural and functional characterization of nonstructural protein 2 for its role in hepatitis C virus assembly. *Journal of Biological Chemistry*, 283(42), 28546–28562.

10. Jones, C. T., Murray, C. L., Eastman, D. K., Tassello, J., & Rice, C. M. (2007). Hepatitis C virus p7 and NS2 proteins are essential for production of infectious virus. *Journal of virology*, 81(16), 8374–8383.
11. Lorenz, I. C., Marcotrigiano, J., Dentzer, T. G., & Rice, C. M. (2006). Structure of the catalytic domain of the hepatitis C virus NS2-3 protease. *Nature*, 442(7104), 831–835.
12. Lorenz I. C. (2010). The Hepatitis C Virus Nonstructural Protein 2 (NS2): An Up-and-Coming Antiviral Drug Target. *Viruses*, 2(8), 1635–1646.
13. Popescu, C. I., Callens, N., Trinel, D., Roingeard, P., Moradpour, D., Descamps, V., Duverlie, G., Penin, F., Hélot, L., Rouillé, Y., & Dubuisson, J. (2011). NS2 protein of hepatitis C virus interacts with structural and non-structural proteins towards virus assembly. *PLoS pathogens*, 7(2), e1001278.
14. Yi, M., Ma, Y., Yates, J., & Lemon, S. M. (2009). Trans-complementation of an NS2 defect in a late step in hepatitis C virus (HCV) particle assembly and maturation. *PLoS pathogens*, 5(5), e1000403.
15. Ago, H., Adachi, T., Yoshida, A., Yamamoto, M., Habuka, N., Yatsunami, K., & Miyano, M. (1999). Crystal structure of the RNA-dependent RNA polymerase of hepatitis C virus. *Structure (London, England : 1993)*, 7(11), 1417–1426.
16. Appleby, T. C., Perry, J. K., Murakami, E., Barauskas, O., Feng, J., Cho, A., Fox, D., 3rd, Wetmore, D. R., McGrath, M. E., Ray, A. S., Sofia, M. J., Swaminathan, S., & Edwards, T. E. (2015). Viral replication. Structural basis for RNA replication by the hepatitis C virus polymerase. *Science (New York, N.Y.)*, 347(6223), 771–775.
17. Brass, V., Moradpour, D., & Blum, H. E. (2006). Molecular virology of hepatitis C virus (HCV): 2006 update. *International journal of medical sciences*, 3(2), 29–34.
18. Hsu, N. Y., Ilnytska, O., Belov, G., Santiana, M., Chen, Y. H., Takvorian, P. M., Pau, C., van der Schaar, H., Kaushik-Basu, N., Balla, T., Cameron, C. E., Ehrenfeld, E., van Kuppeveld, F. J., & Altan-Bonnet, N. (2010). Viral reorganization of the secretory pathway generates distinct organelles for RNA replication. *Cell*, 141(5), 799–811.

19. Miyanari, Y., Hijikata, M., Yamaji, M., Hosaka, M., Takahashi, H., & Shimotohno, K. (2003). Hepatitis C virus non-structural proteins in the probable membranous compartment function in viral genome replication. *The Journal of biological chemistry*, 278(50), 50301–50308.
20. Zein N. N. (2000). Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *Clinical microbiology reviews*, 13(2), 223–235.
21. Simmonds, P., Alberti, A., Alter, H. J., Bonino, F., Bradley, D. W., Brechot, C., Brouwer, J. T., Chan, S. W., Chayama, K., & Chen, D. S. (1994). A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 19(5), 1321–1324.
22. Gürbüz, Y. (2018). Hepatit C Virüs Enfeksiyonlarında Doğal Seyir ve Klinik. R. T. Güner içinde, *Viral Hepatit 2018* (s. 279-291). İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri.
23. Alter M. J. (2007). Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World journal of gastroenterology*, 13(17), 2436–2441.
24. Lavanchy D. (2009). The global burden of hepatitis C. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 29 Suppl 1, 74–81.
25. Sünbül, M. (2007). HCV enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve korunma. *Viral Hepatit*, 1, 208-219.
26. Maheshwari, A., Ray, S., & Thuluvath, P. J. (2008). Acute hepatitis C. *Lancet (London, England)*, 372(9635), 321–332.
27. Cox, A. L., Netski, D. M., Mosbrugger, T., Sherman, S. G., Strathdee, S., Ompad, D., Vlahov, D., Chien, D., Shyamala, V., Ray, S. C., & Thomas, D. L. (2005). Prospective evaluation of community-acquired acute-phase hepatitis C virus infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 40(7), 951–958.
28. Freiman, J. M., Tran, T. M., Schumacher, S. G., White, L. F., Ongarello, S., Cohn, J., Easterbrook, P. J., Linas, B. P., & Denking, C. M. (2016). Hepatitis C Core Antigen Testing for Diagnosis of Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine*, 165(5), 345–355.

29. Khan, H., Hill, A., Main, J., Brown, A., & Cooke, G. (2017). Can Hepatitis C Virus Antigen Testing Replace Ribonucleic Acid Polymearse Chain Reaction Analysis for Detecting Hepatitis C Virus A Systematic Review. *Open forum infectious diseases*, 4(2), ofw252.
30. Gretch, D. R. (1997). Diagnostic tests for hepatitis C. *Hepatology*, 26(S3), 43S-47S.
31. Kamili, S., Drobeniuc, J., Araujo, A. C., & Hayden, T. M. (2012). Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 55 Suppl 1, S43–S48.
32. Richter, S. S. (2002). Laboratory assays for diagnosis and management of hepatitis C virus infection. *Journal of clinical microbiology*, 40(12), 4407-4412.
33. Podzorski, R. P. (2002). Molecular testing in the diagnosis and management of hepatitis C virus infection. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 126(3), 285-290.
34. Morishima, C., Chung, M., Ng, K. W., Brambilla, D. J., & Gretch, D. R. (2004). Strengths and limitations of commercial tests for hepatitis C virus RNA quantification. *Journal of clinical microbiology*, 42(1), 421–425.
35. Krajden, M., Ziermann, R., Khan, A., Mak, A., Leung, K., Hendricks, D., & Comanor, L. (2002). Qualitative detection of hepatitis C virus RNA: comparison of analytical sensitivity, clinical performance, and workflow of the Cobas Amplicor HCV test version 2.0 and the HCV RNA transcription-mediated amplification qualitative assay. *Journal of clinical microbiology*, 40(8), 2903–2907.
36. Bianchi, A., Moret, F., Desrues, J. M., Champenois, T., Dervaux, Y., Desvouas, O., Oursin, A., Quinzat, D., Dachez, R., Bathelier, C., & Ronsin, C. (2002). PreservCyt transport medium used for the ThinPrep Pap test is a suitable medium for detection of Chlamydia trachomatis by the COBAS Amplicor CT/NG test: results of a preliminary study and future implications. *Journal of clinical microbiology*, 40(5), 1749–1754.

37. Gault, E., Soussan, P., Morice, Y., Sanders, L., Berrada, A., Rogers, B., & Dený, P. (2003). Evaluation of a new serotyping assay for detection of anti-hepatitis C virus type-specific antibodies in serum samples. *Journal of clinical microbiology*, 41(5), 2084–2087.
38. Nolte, F. S., Green, A. M., Fiebelkorn, K. R., Caliendo, A. M., Sturchio, C., Grunwald, A., & Healy, M. (2003). Clinical evaluation of two methods for genotyping hepatitis C virus based on analysis of the 5' noncoding region. *Journal of clinical microbiology*, 41(4), 1558–1564.
39. Cervinski, M. A., Sam, S. S., Steinmetz, H. B., Wood, B., & Tsongalis, G. J. (2014). Validation of interleukin 28B genotyping assay for clinical use. *Clinical biochemistry*, 47(6), 478–480.
40. Ito, K., Higami, K., Masaki, N., Sugiyama, M., Mukaide, M., Saito, H., Aoki, Y., Sato, Y., Imamura, M., Murata, K., Nomura, H., Hige, S., Adachi, H., Hino, K., Yatsushashi, H., Orito, E., Kani, S., Tanaka, Y., & Mizokami, M. (2011). The rs8099917 polymorphism, when determined by a suitable genotyping method, is a better predictor for response to pegylated alpha interferon/ribavirin therapy in Japanese patients than other single nucleotide polymorphisms associated with interleukin-28B. *Journal of clinical microbiology*, 49(5), 1853–1860.
41. González, V., Gomes-Fernandes, M., Bascuñana, E., Casanovas, S., Saludes, V., Jordana-Lluch, E., Matas, L., Ausina, V., & Martró, E. (2013). Accuracy of a commercially available assay for HCV genotyping and subtyping in the clinical practice. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 58(1), 249–253.
42. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2013). Testing for HCV infection: an update of guidance for clinicians and laboratorians. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 62(18), 362–365.
43. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2013). Testing for HCV infection: an update of guidance for clinicians and laboratorians. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 62(18), 362–365.
44. Bate, J. P., Colman, A. J., Frost, P. J., Shaw, D. R., & Harley, H. A. (2010). High prevalence of late relapse and reinfection in prisoners treated for chronic hepatitis C. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 25(7), 1276–1280.

45. Falade-Nwulia, O., Sulkowski, M. S., Merkow, A., Latkin, C., & Mehta, S. H. (2018). Understanding and addressing hepatitis C reinfection in the oral direct-acting antiviral era. *Journal of viral hepatitis*, 25(3), 220–227.
46. Sarrazin, C., Isakov, V., Svarovskaia, E. S., Hedskog, C., Martin, R., Chodavarapu, K., Brainard, D. M., Miller, M. D., Mo, H., Molina, J. M., & Sulkowski, M. S. (2017). Late Relapse Versus Hepatitis C Virus Reinfection in Patients With Sustained Virologic Response After Sofosbuvir-Based Therapies. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 64(1), 44–52.
47. Smith, B. D., Morgan, R. L., Beckett, G. A., Falck-Ytter, Y., Holtzman, D., Teo, C. G., Jewett, A., Baack, B., Rein, D. B., Patel, N., Alter, M., Yartel, A., Ward, J. W., & Centers for Disease Control and Prevention (2012). Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945-1965. *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*, 61(RR-4), 1–32.
48. Nkontchou, G., Ziol, M., Aout, M., Lhabadie, M., Baazia, Y., Mahmoudi, A., Roulot, D., Ganne-Carrie, N., Grando-Lemaire, V., Trinchet, J. C., Gordien, E., Vicaud, E., Baghdad, I., & Beaugrand, M. (2011). HCV genotype 3 is associated with a higher hepatocellular carcinoma incidence in patients with ongoing viral C cirrhosis. *Journal of viral hepatitis*, 18(10), e516–e522.
49. McMahon, B. J., Bruden, D., Townshend-Bulson, L., Simons, B., Spradling, P., Livingston, S., Gove, J., Hewitt, A., Plotnik, J., Homan, C., Espera, H., Negus, S., Snowball, M., Barbour, Y., Bruce, M., & Gounder, P. (2017). Infection With Hepatitis C Virus Genotype 3 Is an Independent Risk Factor for End-Stage Liver Disease, Hepatocellular Carcinoma, and Liver-Related Death. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 15(3), 431–437.e2.
50. Kanwal, F., Kramer, J. R., Ilyas, J., Duan, Z., & El-Serag, H. B. (2014). HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 60(1), 98–105.

51. Bochud, P. Y., Cai, T., Overbeck, K., Bochud, M., Dufour, J. F., Müllhaupt, B., Borovicka, J., Heim, M., Moradpour, D., Cerny, A., Malinverni, R., Francioli, P., Negro, F., & Swiss Hepatitis C Cohort Study Group (2009). Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Journal of hepatology*, 51(4), 655–666.
52. Wu, N., Rao, H. Y., Yang, W. B., Gao, Z. L., Yang, R. F., Fei, R., Gao, Y. H., Jin, Q., & Wei, L. (2020). Impact of hepatitis C virus genotype 3 on liver disease progression in a Chinese national cohort. *Chinese medical journal*, 133(3), 253–261.
53. Thomas, D. L., Thio, C. L., Martin, M. P., Qi, Y., Ge, D., O'Huigin, C., Kidd, J., Kidd, K., Khakoo, S. I., Alexander, G., Goedert, J. J., Kirk, G. D., Donfield, S. M., Rosen, H. R., Tobler, L. H., Busch, M. P., McHutchison, J. G., Goldstein, D. B., & Carrington, M. (2009). Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*, 461(7265), 798–801.
54. Grebely, J., Petoumenos, K., Hellard, M., Matthews, G. V., Suppiah, V., Applegate, T., Yeung, B., Marks, P., Rawlinson, W., Lloyd, A. R., Booth, D., Kaldor, J. M., George, J., Dore, G. J., & ATACH Study Group (2010). Potential role for interleukin-28B genotype in treatment decision-making in recent hepatitis C virus infection. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 52(4), 1216–1224.
55. Tillmann, H. L., Thompson, A. J., Patel, K., Wiese, M., Tenckhoff, H., Nischalke, H. D., Lokhnygina, Y., Kullig, U., Göbel, U., Capka, E., Wiegand, J., Schiefke, I., Güthoff, W., Grüngreiff, K., König, I., Spengler, U., McCarthy, J., Shianna, K. V., Goldstein, D. B., McHutchison, J. G., ... German Anti-D Study Group (2010). A polymorphism near IL28B is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C virus and jaundice. *Gastroenterology*, 139(5), 1586–1592.e1.
56. Asselah, T., Marcellin, P., & Schinazi, R. F. (2018). Treatment of hepatitis C virus infection with direct-acting antiviral agents: 100% cure?. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 38 Suppl 1(Suppl 1), 7–13.

57. Marcellin, F., Roux, P., Protopopescu, C., Duracinsky, M., Spire, B., & Carrieri, M. P. (2017). Patient-reported outcomes with direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C: current knowledge and outstanding issues. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 11(3), 259–268.
58. Cacoub, P., Desbois, A. C., Comarmond, C., & Saadoun, D. (2018). Impact of sustained virological response on the extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C: a meta-analysis. *Gut*, 67(11), 2025–2034.
59. Morgan, R. L., Baack, B., Smith, B. D., Yartel, A., Pitasi, M., & Falck-Ytter, Y. (2013). Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Annals of internal medicine*, 158(5 Pt 1), 329–337.
60. Tada, T., Kumada, T., Toyoda, H., Kiriya, S., Tanikawa, M., Hisanaga, Y., Kanamori, A., Kitabatake, S., Yama, T., & Tanaka, J. (2017). Viral eradication reduces all-cause mortality, including non-liver-related disease, in patients with progressive hepatitis C virus-related fibrosis. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 32(3), 687–694.
61. van der Meer, A. J., Veldt, B. J., Feld, J. J., Wedemeyer, H., Dufour, J. F., Lammert, F., Duarte-Rojo, A., Heathcote, E. J., Manns, M. P., Kuske, L., Zeuzem, S., Hofmann, W. P., de Knegt, R. J., Hansen, B. E., & Janssen, H. L. (2012). Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*, 308(24), 2584–2593.
62. AASLD-IDSA. HCV Guidance: Recommendations for testing, management, and treating hepatitis C. When and in whom to initiate HCV therapy. <https://www.hcvguidelines.org/evaluate/when-whom> (Erişim tarihi: 20 Aralık 2022)
63. AASLD-IDSA. HCV Guidance: Recommendations for testing, management, and treating hepatitis C. Monitoring patients who are starting HCV treatment, are on treatment, or have completed therapy. <https://www.hcvguidelines.org/evaluate/monitoring> (Erişim tarihi: 21 Aralık 2022)

64. George, S. L., Bacon, B. R., Brunt, E. M., Mihindukulasuriya, K. L., Hoffmann, J., & Di Bisceglie, A. M. (2009). Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 49(3), 729–738.
65. Maylin, S., Martinot-Peignoux, M., Moucari, R., Boyer, N., Ripault, M. P., Cazals-Hatem, D., Giuily, N., Castelnau, C., Cardoso, A. C., Asselah, T., Féray, C., Nicolas-Chanoine, M. H., Bedossa, P., & Marcellin, P. (2008). Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 135(3), 821–829.
66. Morisco, F., Granata, R., Stroffolini, T., Guarino, M., Donnarumma, L., Gaeta, L., Loperto, I., Gentile, I., Auriemma, F., & Caporaso, N. (2013). Sustained virological response: a milestone in the treatment of chronic hepatitis C. *World journal of gastroenterology*, 19(18), 2793–2798.
67. Pearlman, B. L., & Traub, N. (2011). Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 52(7), 889–900.
68. Simmons, B., Saleem, J., Hill, A., Riley, R. D., & Cooke, G. S. (2016). Risk of Late Relapse or Reinfection With Hepatitis C Virus After Achieving a Sustained Virological Response: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 62(6), 683–694.
69. Page, K., Hahn, J. A., Evans, J., Shiboski, S., Lum, P., Delwart, E., Tobler, L., Andrews, W., Avanesyan, L., Cooper, S., & Busch, M. P. (2009). Acute hepatitis C virus infection in young adult injection drug users: a prospective study of incident infection, resolution, and reinfection. *The Journal of infectious diseases*, 200(8), 1216–1226.
70. AASLD-IDSA. HCV Guidance: Recommendations for testing, management, and treating hepatitis C. Treatment-Naïve Genotype 1. <https://www.hcvguidelines.org/treatment-naive/gt1> (Erişim tarihi: 10 Ocak 2023)

71. AASLD-IDSA. HCV Guidance: Recommendations for testing, management, and treating hepatitis C. Retreatment of persons in whom prior therapy failed. <https://www.hcvguidelines.org/treatment-experienced> (Erişim tarihi: 10 Ocak 2023)
72. Poordad, F., McCone, J., Jr, Bacon, B. R., Bruno, S., Manns, M. P., Sulkowski, M. S., Jacobson, I. M., Reddy, K. R., Goodman, Z. D., Boparai, N., DiNubile, M. J., Sniukiene, V., Brass, C. A., Albrecht, J. K., Bronowicki, J. P., & SPRINT-2 Investigators (2011). Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *The New England journal of medicine*, 364(13), 1195–1206.
73. Fried, M. W., Shiffman, M. L., Reddy, K. R., Smith, C., Marinos, G., Gonçalves, F. L., Jr, Häussinger, D., Diago, M., Carosi, G., Dhumeaux, D., Craxi, A., Lin, A., Hoffman, J., & Yu, J. (2002). Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *The New England journal of medicine*, 347(13), 975–982.
74. McHutchison, J. G., Lawitz, E. J., Shiffman, M. L., Muir, A. J., Galler, G. W., McCone, J., Nyberg, L. M., Lee, W. M., Ghalib, R. H., Schiff, E. R., Galati, J. S., Bacon, B. R., Davis, M. N., Mukhopadhyay, P., Koury, K., Noviello, S., Pedicone, L. D., Brass, C. A., Albrecht, J. K., Sulkowski, M. S., ... IDEAL Study Team (2009). Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *The New England journal of medicine*, 361(6), 580–593.
75. Jacobson, I. M., McHutchison, J. G., Dusheiko, G., Di Bisceglie, A. M., Reddy, K. R., Bzowej, N. H., Marcellin, P., Muir, A. J., Ferenci, P., Flisiak, R., George, J., Rizzetto, M., Shouval, D., Sola, R., Terg, R. A., Yoshida, E. M., Adda, N., Bengtsson, L., Sankoh, A. J., Kieffer, T. L., ... ADVANCE Study Team (2011). Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *The New England journal of medicine*, 364(25), 2405–2416.
76. Manns, M. P., Buti, M., Gane, E., Pawlotsky, J. M., Razavi, H., Terrault, N., & Younossi, Z. (2017). Hepatitis C virus infection. *Nature reviews. Disease primers*, 3, 17006.
77. Scheel, T. K., & Rice, C. M. (2013). Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. *Nature medicine*, 19(7), 837–849.

78. AASLD-IDSA. HCV Guidance: Recommendations for testing, management, and treating hepatitis C. Initial treatment of HCV infection: treatment-naïve genotype 1a without cirrhosis. <https://www.hcvguidelines.org/treatment-naive/gt1a/no-cirrhosis> (Erişim Tarihi: 19 Ocak 2023)
79. AASLD-IDSA. HCV Guidance: Recommendations for testing, management, and treating hepatitis C. Initial treatment of HCV infection: treatment-naïve genotype 1a with compensated cirrhosis. <https://www.hcvguidelines.org/treatment-naive/gt1a/compensated-cirrhosis> (Erişim Tarihi: 21 Ocak 2023)
80. AASLD-IDSA. HCV Guidance: Recommendations for testing, management, and treating hepatitis C. Initial treatment of HCV infection: treatment-naïve genotype 1b without cirrhosis. <https://www.hcvguidelines.org/treatment-naive/gt1b/no-cirrhosis> (Erişim Tarihi: 21 Ocak 2023)
81. AASLD-IDSA. HCV Guidance: Recommendations for testing, management, and treating hepatitis C. Initial treatment of HCV infection: treatment-naïve genotype 1b with compensated cirrhosis. <https://www.hcvguidelines.org/treatment-naive/gt1b/compensated-cirrhosis> (Erişim Tarihi: 21 Ocak 2023)
82. Akarca, U. (2018). Kronik Hepatit C Tedavisi ve Rehberler. R. T. Güner içinde, *Viral Hepatit 2018* (s. 293-331). İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri.
83. AASLD-IDSA. HCV Guidance: Recommendations for testing, management, and treating hepatitis C. Initial treatment of HCV infection: treatment-naïve genotype 2 without cirrhosis. <https://www.hcvguidelines.org/treatment-naive/gt2/no-cirrhosis> (Erişim Tarihi: 21 Ocak 2023)
84. AASLD-IDSA. HCV Guidance: Recommendations for testing, management, and treating hepatitis C. Initial treatment of HCV infection: treatment-naïve genotype 2 with compensated cirrhosis. <https://www.hcvguidelines.org/treatment-naive/gt2/compensated-cirrhosis> (Erişim Tarihi: 21 Ocak 2023)
85. Robaeys, G., Bielen, R., Azar, D. G., Razavi, H., & Nevens, F. (2016). Global genotype distribution of hepatitis C viral infection among people who inject drugs. *Journal of hepatology*, 65(6), 1094–1103.

86. Gordon, S. C., Trudeau, S., Li, J., Zhou, Y., Rupp, L. B., Holmberg, S. D., Moorman, A. C., Spradling, P. R., Teshale, E. H., Boscarino, J. A., Daida, Y. G., Schmidt, M. A., Lu, M., & CHecs investigators (2019). Race, Age, and Geography Impact Hepatitis C Genotype Distribution in the United States. *Journal of clinical gastroenterology*, 53(1), 40–50.
87. Germer, J. J., Mandrekar, J. N., Bendel, J. L., Mitchell, P. S., & Yao, J. D. (2011). Hepatitis C virus genotypes in clinical specimens tested at a national reference testing laboratory in the United States. *Journal of clinical microbiology*, 49(8), 3040–3043.
88. AASLD-IDSA. HCV Guidance: Recommendations for testing, management, and treating hepatitis C. Initial treatment of HCV infection: treatment-naïve genotype 3 without cirrhosis. <https://www.hcvguidelines.org/treatment-naive/gt3/no-cirrhosis> (Erişim Tarihi: 22 Ocak 2023)
89. AASLD-IDSA. HCV Guidance: Recommendations for testing, management, and treating hepatitis C. Initial treatment of HCV infection: treatment-naïve genotype 3 with compensated cirrhosis. <https://www.hcvguidelines.org/treatment-naive/gt3/compensated-cirrhosis> (Erişim Tarihi: 22 Ocak 2023)
90. Khattab, M. A., Ferenci, P., Hadziyannis, S. J., Colombo, M., Manns, M. P., Almasio, P. L., Esteban, R., Abdo, A. A., Harrison, S. A., Ibrahim, N., Cacoub, P., Eslam, M., & Lee, S. S. (2011). Management of hepatitis C virus genotype 4: recommendations of an international expert panel. *Journal of hepatology*, 54(6), 1250–1262.
91. Messina, J. P., Humphreys, I., Flaxman, A., Brown, A., Cooke, G. S., Pybus, O. G., & Barnes, E. (2015). Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 61(1), 77–87.
92. Asselah, T., & Bourlière, M. (2015). Hepatitis C Virus: Current and Evolving Treatments for Genotype 4. *Gastroenterology clinics of North America*, 44(4), 859–870.
93. Frank, C., Mohamed, M. K., Strickland, G. T., Lavanchy, D., Arthur, R. R., Magder, L. S., El Khoby, T., Abdel-Wahab, Y., Aly Ohn, E. S., Anwar, W., & Sallam, I. (2000). The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet (London, England)*, 355(9207), 887–891.

94. Trapero-Marugan, M., Moreno-Monteagudo, J. A., Garcia-Buey, L., Borque, M. J., Medina, J., Garcia-Sanchez, A., & Moreno-Otero, R. (2007). Clinical and pathological characteristics and response to combination therapy of genotype 4 chronic hepatitis C patients: experience from a spanish center. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)*, 19(4), 423–427.
95. Kamal S. M. (2011). Hepatitis C virus genotype 4 therapy: progress and challenges. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 31 Suppl 1, 45–52.
96. Fourati, S., Rodriguez, C., Hézode, C., Soulier, A., Ruiz, I., Poiteau, L., Chevaliez, S., & Pawlotsky, J. M. (2019). Frequent Antiviral Treatment Failures in Patients Infected With Hepatitis C Virus Genotype 4, Subtype 4r. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 69(2), 513–523.
97. Gupta, N., Mbituyumuremyi, A., Kabahizi, J., Ntaganda, F., Muvunyi, C. M., Shumbusho, F., Musabeyezu, E., Mukabatsinda, C., Ntirenganya, C., Van Nuil, J. I., Kateera, F., Camus, G., Damascene, M. J., Nsanzimana, S., Mukherjee, J., & Grant, P. M. (2019). Treatment of chronic hepatitis C virus infection in Rwanda with ledipasvir-sofosbuvir (SHARED): a single-arm trial. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 4(2), 119–126.
98. AASLD-IDSA. HCV Guidance: Recommendations for testing, management, and treating hepatitis C. Initial treatment of HCV infection: treatment-naïve genotype 4 without cirrhosis. <https://www.hcvguidelines.org/treatment-naive/gt4/no-cirrhosis> (Erişim Tarihi: 25 Ocak 2023)
99. AASLD-IDSA. HCV Guidance: Recommendations for testing, management, and treating hepatitis C. Initial treatment of HCV infection: treatment-naïve genotype 4 with compensated cirrhosis. <https://www.hcvguidelines.org/treatment-naive/gt4/compensated-cirrhosis> (Erişim Tarihi: 25 Ocak 2023)
100. Antaki, N., Abboud, D., Antaki, F., & Craxi, A. (2013). HCV genotype 5: an orphan virus. *Antiviral therapy*, 18(3), 263–269.
101. Al Naamani, K., Al Sinani, S., & Deschênes, M. (2013). Epidemiology and treatment of hepatitis C genotypes 5 and 6. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*, 27(1), e8–e12.

102. Messina, J. P., Humphreys, I., Flaxman, A., Brown, A., Cooke, G. S., Pybus, O. G., & Barnes, E. (2015). Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 61(1), 77–87.
103. Prescott, L. E., Simmonds, P., Lai, C. L., Chan, N. K., Pike, I., Yap, P. L., & Lin, C. K. (1996). Detection and clinical features of hepatitis C virus type 6 infections in blood donors from Hong Kong. *Journal of medical virology*, 50(2), 168–175.
104. Thong, V. D., Akkarathamrongsin, S., Poovorawan, K., Tangkijvanich, P., & Poovorawan, Y. (2014). Hepatitis C virus genotype 6: virology, epidemiology, genetic variation and clinical implication. *World journal of gastroenterology*, 20(11), 2927–2940.
105. Bunchorntavakul, C., Chavalitdhamrong, D., & Tanwandee, T. (2013). Hepatitis C genotype 6: A concise review and response-guided therapy proposal. *World journal of hepatology*, 5(9), 496–504.
106. AASLD-IDS. HCV Guidance: Recommendations for testing, management, and treating hepatitis C. Initial treatment of HCV infection: treatment-naïve genotype 5 or 6. <https://www.hcvguidelines.org/treatment-naive/gt5-6> (Erişim Tarihi: 1 Şubat 2023)
107. Yalçın K, Değertekin, Akkiz H: Güneydoğu Anadolu’da HCV’ye bağlı kronik hepatitlerde HCV genotipleri. *Türk J Gastroenterol* , 1999, 10:249-252.
108. Çil T, Özekinci T, Göral V, Altıntaş A. Güneydoğu Anadolu Bölgesi’nde hepatit C virüsü genotipleri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007; 27: 496-500.
109. Ozbek, E., Ozekinci, T. U. N. C. E. R., Mese, S., & Atmaca, S. (2009). Hepatitis C virus genotypes are changing in the Southeast of Turkey. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 23(4), 1521-1523.
110. Altindis, M., Dal, T., Akyar, I., Karatuna, O., Gokahmetoglu, S., Ulger, S. T., Kulah, C., Uzun, B., Şener, A. G., Ozdemirh, M., Aydogan, S., Kuskucu, M. A., Midilli, K., Otlu, B., Celen, M. K., Burukm, K., & Guducuoglu, H. (2015). Six-year distribution pattern of hepatitis C virus in Turkey: A multicentre study. *Biotechnology and Biotechnological Equipment*, 30(2), 335–340.

111. Cirit, O. S., Uzala Mızraklı, A., Vurupalmaz, Y., Gümüş, H. H., Özturhan, H., & Barış, A. (2019). Genotyping Distribution of Hepatitis C Virus in Şanlıurfa Province and Effect of Syrian Patients. *Viral Hepatitis Journal*, 25(2), 62–66.
112. Abacioglu, Y. H., Davidson, F., Tuncer, S., Yap, P. -L, Ustacelebi, S., Yulug, N., & Simmonds, P. (1995). The distribution of hepatitis C virus genotypes in Turkish patients. *Journal of Viral Hepatitis*, 2(6), 297–301.
113. Ozacar, T., Altuglu, I., Zeytinoglu, A., Sayiner, A. A., Akarca, U., Erensoy, S., & Bilgiç, A. (2001). Distribution of HCV genotypes in chronic hepatitis C. *MIKROBIOLOJİ BULTENİ*, 35(3), 451-458.
114. Altuglu, I., Soyler, I., Ozacar, T., & Erensoy, S. (2008). Distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with chronic hepatitis C infection in Western Turkey. *International Journal of Infectious Diseases*, 12(3), 239–244.
115. Altuğlu, I., Sertoş, R., Aksoy, A., Gursel, D., Tuzuner, U., & Günşar, F. (2013). Possible transmission risks and genotype distribution of hepatitis C virus infection in Western Turkey. *The Turkish Journal of Gastroenterology: The Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology*, 24(4), 349–355.
116. Kirdar, S., Aydın, N., Tiryaki, Y., Ertugrul, B., Coskun, A., & Bilgen, M. (2018). Dynamics of HCV epidemiology in Aydın province of Turkey and the associated factors. *APMIS*, 126(2), 109–113.
117. Duran, A. Ç., Çetinkaya, Ö. K., Sayiner, A. A., Şeydaoğlu, G., Özkarataş, E., & Abacıoğlu, H. (2020). Changes on Hepatitis C virus genotype distribution in Western Turkey: Evaluation of twelve-year data. *The Turkish Journal of Gastroenterology: The Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology*, 31(2), 128–135.
118. Karabulut, N., Alacam, S., Yolcu, A., Onel, M., & Agacfidan, A. (2018). Distribution of hepatitis C virus genotypes in Istanbul, Turkey. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 36(2), 192–196.
119. Selek, M. B., Baylan, O., Karagöz, E., & Özyurt, M. (2018). Changes in hepatitis C virus genotype distribution in chronic hepatitis C infection patients. *Indian journal of medical microbiology*, 36(3), 416–421.

120. Ö, S., Köroğlu, M., Özbek, A., Demiray, T., Karabay, O., Trak, G., & Altındış, M. (2019). Sakarya İlinde Hepatit C Virüs Genotip Dağılımı; Üç Yıllık Retrospektif Çalışma. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*.
121. Ağca, H., Ener, B., Sağlık, İ., Yılmaz, E., & Kazak, E., (2021). Retrospective Evaluation of Hepatitis C Virus Genotypes. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* , vol.51, no.3, 303-308.
122. Arıcı, N., Kansak, N., Adaleti, R., Aksaray, S., Ankaralı, H. (2022). Yabancı kronik hepatit C hastalarında HCV genotiplerinin dağılımı: altı yıllık değerlendirme. *ANKEM Dergisi*, 36(3), 101-107.
123. Alacam, S., Bakir, A., & Karatas, A. (2022). Hepatitis C virus genotypes and viremia in a tertiary hospital in Istanbul, Turkey. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 16(04), 668–674.
124. Aktaş, E., Ogedey, ED., Külâh, C., Beğendik Cömert, F. (2010). Zonguldak bölgesinde hepatit C virusu genotipleri. *Mikrobiyol bulteni*, 44(4), 647-50.
125. Buruk, C. K., Bayramoğlu, G., Reis, A., Kaklıkkaya, N., Tosun, I., & Aydın, F. (2013). Doğu Karadeniz Bölgesi Hepatit C Hastalarında Hepatit C Virusu Genotiplerinin Belirlenmesi [Determination of hepatitis C virus genotypes among hepatitis C patients in Eastern Black Sea Region, Turkey]. *Mikrobiyoloji bulteni*, 47(4), 650–657.
126. Akar, T., Aynioğlu, A., Dındar, G., & Babür, T. (2014). Karadeniz Bölgesi hepatit C virus genotip belirlenmesine katkı: Yüksek hasta kapasiteli tek merkez verileri, Zonguldak [Contribution to determination of hepatitis C virus genotypes in Black Sea region: data from single high volume center in Zonguldak, Turkey]. *Mikrobiyoloji bulteni*, 48(3), 518–520.
127. Gok Sargin, Z., & Dusunceli, I. (2022). Distribution of chronic hepatitis C genotype and evaluation of clinical factors affecting direct-acting antiviral treatment responses in the Western Black Sea Region, Turkey. *European review for medical and pharmacological sciences*, 26(19), 7256–7262.
128. Genç, S., Uğur, M., Uzunoğlu Karagöz, E., Avcı, E. (2020). Giresun İli Hepatit C Hastalarında Genotip Dağılımının Araştırılması. *Flora Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi*, 25(4), 549-554.

129. Özer, T. T. (2010). *Van yöresinde kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda HCV genotip dağılımı* (Tez No. 248775) [Tıpta Uzmanlık Tezi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi]. Ulusal Tez Merkezi.
<https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=f1mzkc87Xq5fliwi5UNhg&no=ZzaxE31bf1EK1-i-KhN0nQ> (Erişim Tarihi: 1 Mart 2023)
130. Yılmaz, S. İ., Erol, S., Özbek, A., & Parlak, M. (2015). Distribution of viral genotypes and extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C in Eastern Turkey. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 45(1), 70–75.
131. Hancı, O. (2014). *Kronik hepatit C hastalarında pyrosekanslama yöntemi ile hepatit C virusu (HCV) genotiplerinin belirlenmesi* (Tez No. 352934) [Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi]. Ulusal Tez Merkezi.
https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=8jnZr6cRkZuQ10kjEjcl8Q&no=QViRtg_eRHvTdlK7bHuPwA (Erişim Tarihi: 1 Mart 2023)
132. Özer Balın, Ş., Sağmak Tartar, A., Akbulut, A., & Aşçı Toraman, Z. (2017). Distribution of Hepatitis C Virus Genotype in Elazığ and the Relationship Between HCV RNA and Serum Alanine Aminotransferase Levels With Genotype. *Ankem Dergisi*.
133. Yarkın F, Hafta A. (2000). Kronik hepatit C virus enfeksiyonu olanlarda hepatit C virus genotiplerinin dağılımı. *Viral Hepatit Dergisi*, 3, 26-30.
134. Tezcan, S., Ulger, M., Aslan, G., Yaraş, S., Altıntaş, E., Sezgin, O., ... & Sungur, M. A. (2013). Determination of hepatitis C virus genotype distribution in Mersin province, Turkey. *Mikrobiyoloji bulteni*, 47(2), 332-338.
135. Caliskan, A., Kirisci, O., Ozkaya, E., Ozden, S., Tumer, S., Caglar, S., Guler, S. A., & Senol, H. (2015). Distribution and predominance of genotype 3 in hepatitis C virus carriers in the province of kahramanmaras, Turkey. *Hepatitis Monthly*, 15(4).
136. Üçbilek, E., Abayli, B., Koyuncu, M. B., Midikli, D., Gözüküçük, S., Akdağ, A., Özdoğan, O., Altıntaş, E., & Sezgin, O. (2016). Distribution of hepatitis C virus genotypes among intravenous drug users in the Çukurova region of Turkey. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 46(1), 66–71.

137. Daloglu, A. E., Parkan, Ö. M., Erdogan, A., Peker, B. O., Sarinoglu, R. C., Saglik, I., Inan, D., Kuloglu, M. M., Mutlu, D., Öngüt, G., & Çolak, D. (2021). [Distribution of Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes Among Intravenous Drug and Non-Drug User Patients]. *Mikrobiyoloji Bulteni*, 55(1), 30–40.
138. Suntur, B. M., Kaya, H., Eker, H. B. S., Kara, B., Bozok, T., & Unal, N. (2020). A cross-sectional study of real life data of HCV from Turkey south region. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 14(04), 380–386.
139. Bozdayı, A. M., Aslan, N., Bozdayı, G., Türkyılmaz, A. R., Sengezer, T., Wend, U., Erkan, O., Aydemir, F., Zakirhodjaev, S., Bozkaya, H., Gerlich, W., Karayalçın, S., Yurdaydın, C., & Uzunlumo, O. (2004). Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. *Arch Virol*, 149, 2115–2129.
140. Gökahmetoğlu, S., Atalay, M. A., & Kılınç, A. (2011). Determination of the hepatitis C virus genotypes with ‘pyrosequencing’ method. *Erciyes Medical Journal*, 33(2), 99-102.
141. Kayman, T., Karakukcu, C., Karaman, A., & Gozutok, F. (2012). Genotypic distribution of hepatitis C virus infection in Kayseri region. *J Turk Mikrobiyol Soc*, 42, 21-6.
142. Tüzüner, U., Saran Gülcen, B., Özdemir, M., Feyzioğlu, B., & Baykan, M. (2018). İç Anadolu Bölgesinde Bir Şehirde Hepatit C Hastalarının Yedi Yıllık Genotip Dağılımları. *Viral Hepatit Dergisi*, 24(1), 12–17.
143. Uzunlumoğlu, Ö., Mayumi, M., & Çetinkaya, H. (1995). Türkiye’de hepatit C virüs genotipleri. I. *Ulusal Hepatoloji Kongresi Kitabı*, s, 7.
144. Kulah, C., Altindis, M., Akyar, I., Gokahmetoglu, S., Sayiner, A., Kaleli, I., Fidan, I., Altuglu, I., Aydın, F., Topkaya, A., Us, T., Findik, D., Ozdemir, M., Oztürk, E., Ulger, S. T., Karsligil, T., Cekin, Y., Aksaray, S., Uzunoglu, E., ... Comert, F. (2019). The Prevalence of Mixed Genotype Infections in Turkish Patients with Hepatitis C: a Multicentered Assessment. *Clinical Laboratory*, 65(4), 485–490.
145. Wilson, E. M., Rosenthal, E. S., Kattakuzhy, S., Tang, L., & Kottiril, S. (2017). Clinical Laboratory Testing in the Era of Directly Acting Antiviral Therapies for Hepatitis C. *Clinical microbiology reviews*, 30(1), 23–42.

146. Petruzzello, A., Marigliano, S., Loquercio, G., & Cacciapuoti, C. (2016). Hepatitis C virus (HCV) genotypes distribution: an epidemiological up-date in Europe. *Infectious agents and cancer*, 11, 53.
147. Sönmez, E., Taşyaran, M. A., Kızılkaya, N., Korkut, H., Tombul, Z., Akçam, Z. H. C., & Hepatit, C. (1996). virus ile infekte 59 hastada HCV genotiplerinin dağılımı: Çok merkezli bir çalışma. *Flora*, 2(1), 92-95.
148. Ural, O., Arslan, U., & Fındık, D. (2007). Konya Bölgesinde Hepatit C Virusu Genotip Dağılımı. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)*, 21(4), 175-181.
149. Çizmeci, Z. (2016). The Distribution of Hepatitis C Virus Genotypes in Patients With Chronic Hepatitis C Infection. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 46(1), 27-32.

8. EKLER

5.04.2023 15:13

Turnitin - Originality Report - KRONİK HEPATİT C ENFEKSİYONLU HASTALARDA HEPATİT C VİRÜS GENOTİPLERİNİN D...

Turnitin Originality Report

Processed on: 05-Apr-2023 14:56 +03
ID: 2056528019
Word Count: 18073
Submitted: 1

**KRONİK HEPATİT C
ENFEKSİYONLU HASTALARDA
HEPATİT C VİRÜS
GENOTİPLERİNİN DAĞILIMI** By
Esra Yenihal

Similarity Index	Similarity by Source
5%	Internet Sources: 5% Publications: 2% Student Papers: 0%

3% match (Internet from 04-Oct-2022)
https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/439466/yokAcikBilim_418682.pdf?isAllowed=y&sequence=-1

1% match (Internet from 01-Oct-2022)
https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/334365/yokAcikBilim_10200279.pdf?isAllowed=y&sequence=-1

1% match (Internet from 25-Nov-2022)
http://tmc.dergisi.org/pdf/pdf_TMC_737.pdf

1% match (Internet from 05-Nov-2022)
<https://search.trdizin.gov.tr/yayin/detay/270219>

1% match (Internet from 27-Dec-2013)
http://istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/enfeksiyon/dr_mustafa_fatih_kucukoztas.pdf
